MANUAL DE

NATURAL

Joseph E. Pizzorno Michael T. Murray

EDIȚIA A PATRA

MEDICINA NATURALA

Editat de

Joseph E. Pizzorno, ND

Redactor șef

Medicină integrativă: Jurnalul unui clinician
Eagan, Minnesota;

Președinte emerit

Kenmore, Washington;
Președinte
Consiliul de Știință
Bioclinic Naturals
Burnaby, Columbia Britanică

Michael T. Murray, ND

Director de dezvoltare a produselor și educație
Natural Factors Nutritional Products, Inc.
Everett, Washington;

Președinte

Dr. Murray Natural Living, Inc.
Paradise Valley, Arizona

ELSEVIER

CHURCHILL
LIVINGSTONE

3251 Riverport Lane

St. Louis, Missouri 63043

MANUAL DE MEDICINA NATURILE, EDIȚIA A PATRA

Copyright © 2013 de către Churchill Livingstone, o amprentă a Elsevier Inc. Copyright © 2006, 1999, 1993 de către Elsevier Ltd.

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, înregistrare sau orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă a editorului. Detalii despre cum să solicitați permisiunea, informații suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului și aranjamentele noastre cu organizații precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor și Agenția de licențiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions.

Această carte și contribuțiile individuale conținute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menționate aici).

Observa

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii şi cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experienţă şi cunoştinţe în evaluarea şi utilizarea oricăror informaţii, metode, compuşi sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informaţii sau metode, aceştia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranţă şi de siguranţa celorlalţi, inclusiv a părţilor pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce priveşte orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiţi să verifice cele mai actuale informaţii furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda şi durata de administrare şi contraindicaţiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experienţă şi cunoştinţele pacienţilor lor, să pună diagnostice, să determine dozele şi cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte şi să ia toate măsurile de siguranţă adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu îşi asumă nicio răspundere pentru orice vătămare şi/sau daune aduse persoanelor sau proprietăţii ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijenţă sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucţiuni sau idei conţinute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicaţie ale Bibliotecii Congresului sau numărul de control (în STL)

Manual de medicină naturală / editat de Joseph E. Pizzorno, Michael T. Murray.-ed. a IV-a. p. ; cm.

Include referinţe bibliografice şi index.

ISBN 978-1-4377-2333-5 (copertă cartonată: hârtie alk.)

I. Pizzorno, Joseph E. II. Murray, Michael T.

[DNLM: 1. Naturopatie. WB 935]

615,5'35-dc23

Strategist de conţinut: Claire Wilson

Specialist în dezvoltare de conţinut: Joe Gramlich Manager servicii de publicare: Catherine Jackson Manager principal de proiect: Mary Pohlman Designer: Jessica Williams

Tipărit în Statele Unite ale Americii

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1 Lucrând împreună pentru a creşte bibliotecile în ţările în curs de dezvoltare
www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org

ELSEVIER Sabre

Dr. John Bastyr şi tuturor vindecătorilor naturali din trecut şi viitor care aduc „puterea vindecătoare
a naturii" tuturor oamenilor din lume. Dr. Bastyr, omonim pentru Universitatea Bastyr, a exemplificat
medicul/vindecatorul/profesorul ideal pe care ne străduim să devenim în viaţa noastră profesională.

Transmitem câteva dintre cuvintele sale de înţelepciune tuturor celor care se străduiesc să ofere cea mai bună îngrijire a sănătăţii şi vindecări:
„Atingeţi-vă întotdeauna pacienţii – spuneţi-i că vă pasă" şi „Citeşte întotdeauna cel puţin un articol de cercetare
sau învaţă un remediu nou înainte de a te retrage noaptea."

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenţionat

Colaboratori

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Vashon, Washington

Yaser Abdelhamid, ND, LAc, MS, BS, BA

Preşedinte

Integrative Natural Health Strategies, LLC

Westlake, Ohio

dr. Zemphira Alavidze

Institutul Eliava

Tbilisi, Republica Georgia

Clinica Centrală a Universităţii Medicale de Stat din Tbilisi

Tbilisi, Republica Georgia

Jason Allen, ND, MPH

Asistent universitar de cercetare clinică

Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington;

Medic personal, Seattle Integrative Medicine

Doctorand (Toxicologie), Universitatea din Washington

Seattle, Washington

Lise Alschuler, ND, FABNO

Vicepreşedinte Calitate şi Educaţie

Emerson Ecologics

Bedford, New Hampshire;

Practicant independent

Specialisti Naturopati

Scottsdale, Arizona

Steve Austin, ND

Cronicar

Actualizare Emerson Ecologics

Emerson Ecologics

Bedford, New Hampshire

Jeff Baker, ND, DHANP, CCH

Medicină homeopatică de familie

Makawao, Hawaii

Peter W. Bennett, ND, RAc

Medic Naturopat

Clinica Medicală Naturopată Meditrine

Langley, Columbia Britanică, Canada;

Facultatea Adjunctă

Institutul de Medicină Naturopată Boucher

New Westminster, British Columbia, Canada

Bob G. Blasdel, BS

Absolvent Teaching Associate Departamentul de Microbiologie Universitatea de Stat din Ohio Columbus, Ohio;

Absolvent Cercetare Asociat Laboratorul de biologie fagică The Evergreen State College Olympia, Washington

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Co-director

InnerSourceHealth

New York, New York

Dennis N. Bourdette, MD, FAAN

Președinte și Roy și Eulalia Swank Family Research Professor

Departamentul de Neurologie

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon

Portland, Oregon

Rachelle S. Bradley, ND

Medic Naturopat

Clinica de naturopatie Heartland

Omaha, Nebraska

J. Alexander Bralley, dr

CEO

Metametrix, Inc.

Secţia Laborator Clinic

Duluth, Georgia

Kate Broderick, JD, ND, LAc

Proprietar

Evolutie Medicina Naturala

Seattle, Washington

Carlo Calabrese, ND, MPH

Director executiv

Institutul de Cercetare a Medicilor Naturopati

Portland, Oregon

Alan Christianson, ND

Practică privată

Sănătate integrativă

Scottsdale, Arizona

George W. Cody, JD, MA

Consultant

Proiecte de capital şi utilizare a terenurilor

Medicina naturista HPI

Kenmore, Washington

Kevin L. Conroy, ND

Proprietar

Port Angeles Natural Health PLLC

Port Angeles, Washington

Walter J. Crinnion, BS, ND

Profesor și Catedră

Medicina Mediului

Colegiul de Medicină Naturopată de Sud-Vest

Tempe, Arizona

T. Michael Culp, MA, NMD

Director și medic șef

The Natural Health & Wellness Centre, Ltd.

Londra, Anglia

Peter J. D'Adamo, ND, MIFHI

Profesor distins, Centrul de Excelență în Științe Clinice în Medicină Generativă, Universitatea Bridgeport

Bridgeport, Connecticut

Zora DeGrandpre, MS, ND

Clinica de sănătate naturală Hazel Dell

Vancouver, Washington

Rhonda Dorren, BScPharm

Calgary, Alberta, Canada

Mark Dreher, dr

Președinte și director științific

Nutrition Science Solutions, LLC Wimberley, Texas

John R. Endres, ND

director științific

AIBMR Life Sciences, Inc.

Puyallup, Washington

Geovanni Espinosa, ND, LAc

Director

Centrul de Urologie Integrativă

Centrul medical Langone din New York

New York, New York

Cathryn M. Flanagan, ND

Medic Naturopat

Asistență medicală naturală a familiei

Old Saybrook, Connecticut

Alan R. Gaby, MD

Autor şi Lector

Concord, New Hampshire

Leo Galland, MD, FACP, FACN

Director

Fundația pentru Medicină Integrată

New York, New York

Susan A. Gaylord, PhD

Profesor asociat, Departamentul de Medicină Fizică şi Reabilitare

Director, Programul Medicină Integrativă

Facultatea de Medicină de la Universitatea din Carolina de Nord

Chapel Hill, Carolina de Nord

Andrea Girman, MD, MPH

Director de Educație Medicală

Diagnosticarea Genova

Asheville, Carolina de Nord

Alan Goldhamer, DC

Director

Centrul de sănătate TrueNorth

Santa Rosa, California

Mark D. Groven, ND

Director Reabilitare Fizica

Medicina Fizica

Centrul de Reabilitare și Wellness Graham

Seattle, Washington

Patrick Hanaway, MD

Medic-șef

Diagnosticarea Genova;

Co-fondator și proprietar

De familie în familie

Asheville, Carolina de Nord

Heidi Hascall, MA

Administrator de program și asociat principal de cercetare în cercetarea politicilor de sănătate Northwest

Eugene, Oregon

Jason Hawrelak, ND, BNat(Hons), PhD

Goulds Naturopathica

Hobart, Tasmania, Australia

Leah Hechtman, M Sci Med (RHHG), BHSc (Naturopatie), Nd

Director, Centrul de Sănătate Naturală și Fertilitate;

Președinte, Asociația Națională a Herbolistilor din Australia (NHAA);

Doctorand: Departamentul de Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie

Facultatea de Medicină

Universitatea din Sydney

Sydney, New South Wales, Australia

Stephen Helms, NMD

Salt Lake City şi Park City, Utah

Wendy Hodsdon, ND

Portland Alternative Medicine, LLC

Facultatea Adjunctă

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon

Tori Hudson, ND

Profesor clinic

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon;

Profesor de clinică Universitatea Bastyr

Seattle, Washington;

Director Medical

Timpul unei femei;

Director de program

Institutul de Sănătate a Femeii şi Medicină Integrativă Portland, Oregon

Corene Humphreys, BHSc, ND, DipMedHerb, Dip Hom

Director şi Proprietar

Cercetare şi dezvoltare medicală

Nutritional Medicine Ltd.;

Facultate

Colegiul Wellpark de Terapii Naturale;

Membru

Naturopatii din Noua Zeelandă Inc.

Auckland, Noua Zeelandă;

Membru

Institutul de Medicină Funcţională

Gig Harbor, Washington;

Membru

Natural Health Council (NZ) Inc.

Auckland, Noua Zeelandă

Aimee Huyck, ND, PT

Practică privată

Mountlake Terrace, Washington;

Facultatea Adjunctă

Universitatea Bastyr Kenmore, Washington

Tim Irving, DC, MS, LMT

Facultate

Departamentul Medicină Fizică;

Coordonator Curriculum

Departamentul de Nutriţie

Colegiul National de Medicina Naturala;

Proprietar

Funcţie optimă

Portland, Oregon

Mary James, ND

Educator superior pentru sănătate

Educatie medicala

Diagnosticarea Genova

Asheville, Carolina de Nord;

Cercetare

Optimal Health & Prevention Research Foundation San Diego, California;

Editor senior

Revizuirea medicinei alternative

Dover, Idaho

Kelly Jennings, ND, MSOM, LAc

Practică privată

Urban Wellness Group, LLC Portland, Oregon

Herb Joiner-Bey, ND

Instructor de nutriție

Seattle School of Homepathy Edmonds, Washington;

Consultant în științe medicale

Uleiurile organice de Barlean

Ferndale, Washington

David S. Jones, MD, FABFP

Președinte și director de educație medicală

Institutul de Medicină Funcțională

Gig Harbor, Oregon

Tina Kaczor, ND, FABNO

Editor medical principal

Jurnal de medicină naturală;

Proprietar/Clinician

Clinica de Medicina Naturala

Eugene, Oregon

Parris M. Kidd, BSc, PhD

Consultant Biomedical

PMK Biomedical

El Cerrito, California

Richard Kitaeff, MA, ND, DiplAc, LAc

Director

Noul Centru Medical de Sănătate

Edmonds, Washington;

Specialist în dureri în acupunctură

Spitalul de Nord-Vest Seattle, Washington;

Facultatea afiliată clinică

Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington

Thomas A. Kruzel, BA, MT, ND

Director Medical

Clinica de medicină naturală Rockwood

Scottsdale, Arizona

Sarah J. Kuhl, MD

Medic-om de ştiinţă VA California de Nord şi Centrul Medical Regional Contra Costa

Martinez, California

Elizabeth Kutter, dr

Profesor Emeritas

Laboratorul de biologie fagică

Colegiul de stat Evergreen

Olympia, Washington

Rick Liva, RPh, ND

Medic director

Centrul de Sănătate din Connecticut

Middletown, Connecticut;

Director Calitate şi Director Medical Vital Nutrients

Middletown, Connecticut

Pina LoGiudice, ND, LAc

Co-director

InnerSource Health

Huntington, New York

Richard S. Lord, BS, PhD

Ofițer șef științific

Secţia Laborator Clinic

Metametrix, Inc.

Duluth, Georgia;

Profesor, Biochimie Clinică

Institutul de Nutriţie

Universitatea din Bridgeport

Bridgeport, Connecticut

John C. Lowe, MA, DC

Director de cercetare

Fundaţia de Cercetare a Fibromialgiei

Juno Beach, Florida

Michael Lyon, BSc, MD

Profesor adjunct

Programul pentru Alimentaţie, Nutriţie şi Sănătate Universitatea din Columbia Britanică

Vancouver, British Columbia, Canada

Douglas „Duffy” Mackay, ND

Vice-preşedinte

Afaceri ştiinţifice şi de reglementare

Consiliul pentru Nutriție Responsabilă

Washington, DC

Robert M. Martinez, DC, ND

Practică privată

Kirkland, Washington

L. Charles Masur, MD

Medic de sprijin ştiinţific

Departamentul de Suport Ştiinţific

Doctor's Data Inc.

St. Charles, Illinois

Steven C. Milkis, ND

Facultatea de Clinică

Scoala de Medicina Naturopata

Universitatea Bastyr

Seattle, Washington

Laurie K. Mischley, ND

Asistent universitar de cercetare clinică

Institutul de Cercetare al Universităţii Bastyr

Kenmore, Washington;

Medic, Naturopat Neurologie

Seattle Integrative Medicine

Seattle, Washington

Gaetano Morello, BSc, ND

Practică privată

Medicina Naturopata

Asistență medicală complementară

West Vancouver, British Columbia, Canada;

Consiliul științific consultativ

Afaceri științifice și educaționale

Schwabe America de Nord

Green Bay, Wisconsin

Gerard Mullin, MD

Profesor asociat de Medicină

Școala de Medicină a Universității Johns Hopkins Baltimore, Maryland

Stephen P. Myers, ND, BMed, PhD

Profesor

NatMed-Research

Cluster de cercetare în domeniul sănătății și bunăstării

Școala de Sănătate și Științe Umane

Universitatea Southern Cross

Lismore, New South Wales, Australia

Paul J. Nicolai, ND

Portland, Oregon

Mark H. Nolting, ND, LAc, DiplAc, DNBAO

Director Medical Superior CAM

Healthways

Sterling, Virginia

Melissa Palmer, MD

Profesor clinic de medicină

hepatologie

Universitatea din New York

New York, New York;

Director de Hepatologie

Asociaţii de hepatologie de la Universitatea din New York

Universitatea din New York

Plainview, New York

Cristiana Paul, MS Nutriţie

Consultant independent: cercetător în nutriţie, formulator, scriitor, clinician

Los Angeles, California

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

Scriitor medical principal, editor şi cercetător Integrative Medicine Consultants, LLC

Seattle, Washington;

Editor

Longevity Medicine Review

Petaluma, California;

Editor medical principal

Salugenecists, Inc.

Seattle, Washington

Dirk Powell, BS, ND

Profesor adjunct

Medicina Naturopata

Universitatea Bastyr

Bothell, Washington

David Quig, dr

Vice-preşedinte

Suport ştiinţific

Doctor's Data, Inc.

St. Charles, Illinois

Sheila Quinn

Servicii de scriere și editare medicală independentă Gig Harbor, Washington

Irfan Qureshi, ND

Ofițer șef de reglementare

Produse pentru cercetarea vitaminelor

Carson City, Nevada;

Vice-președinte

Cercetare VMN

Enumclaw, Washington

Ronald G. Reichert, BA, ND

Director de afaceri științifice

Centrul canadian de medicină funcțională

Coquitlam, British Columbia, Canada

Paul Reilly, ND, LAc, FABNO

Director Național de Medicină Naturopată

Centrele de Tratare a Cancerului din America

Renton, Washington

Corey Resnick, ND

Președinte

Integrative Health & Nutrition, Inc.

Lacul Oswego, Oregon;

Consiliul Consultativ Medical

Integrative Therapeutics, Inc.

Green Bay, Wisconsin

Sally J. Rockwell, CCN, PhD

Proprietar

Proiectarea dietei

Shoreline, Washington

Dr. Robert A. Ronzio

Specialist emerit în nutriție

Director executiv, Insight Learning Institute Austin, Texas

Sam Russo, ND, LAc

Practică privată

Clinica Naturopată Vermont

South Burlington, Vermont

Angela Sadlon, ND

Clinica Tahoma

Renton, Washington

Trevor K. Salloum, BA, ND

Kelowna, Columbia Britanică, Canada

Alexander G. Schauss, dr., FACN

Director principal de cercetare

Cercetarea produselor naturale și medicinale

AIBMR Life Sciences, Inc.

Puyallup, Washington

Lynne Shinto, ND, MPH

Profesor asociat

Neurologie

Universitatea de Sănătate și Știință din Oregon

Portland, Oregon

Barbara Siminovich-Blok, ND, LAc

Manager Servicii de Sănătate

Medic și acupuncturist

Pharmacal nord-american

Wilton, Connecticut

Pamela Snider, ND

Director executiv și senior

Fundamentele Proiectului de Medicină Naturopatică North Bend, Washington;

Profesor asociat

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon;

Profesor adjunct

Universitatea Bastyr

Seattle, Washington

Virender Sodhi, MD, ND

Practică privată

Clinica medicală ayurvedică și naturopată Bellevue, Washington;

Facultate

Scoala de Medicina Naturopata

Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington

Nick Soloway, LMT, DC, LAc

Helena, Montana

Nancy Sudak, MD

Consiliul American de Medicină Integrativă Holistică Duluth, Minnesota

Jade Teta, ND, CSCS

Proprietar și fondator

Efect metabolic Inc.

Winston-Salem, Carolina de Nord

Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

Coproprietar şi fondator

Clinica de sănătate naturopată din Carolina de Nord;

Coproprietar şi fondator

Efect metabolic

Winston-Salem, Carolina de Nord

Sherry Torkos, BScPharm

Farmacist şi Autor

Fort Erie, Ontario, Canada

Jessica Tran, ND

Practică privată

Wellness Integrativ

Irvine, California

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Director Medical

Centrul de vindecare Lokahi

Kailua Kona, Hawaii;

Personal de consultanta

Departamentul de Medicină

Spitalul comunitar North Hawaii

Kamuela, Hawaii;

Facultatea Adjunctă

Centrul pentru Spiritualitate şi Vindecare

Universitatea din Minnesota

Minneapolis, Minnesota;

Facultatea Adjunctă

Educaţie medicală postuniversitară

Colegiul National de Medicina Naturala

Portland, Oregon

Terry Willard, CIH, PhD

Director

Pe bază de plante

Colegiul Wild Rose de vindecare naturală

Calgary, Alberta, Canada

Michelle M. Wong, MD

Manakai O Malama Integrative Healthcare and Rehabilitation Center

Honolulu, Hawaii

Vijayshree Yadav, MD, MCR

Profesor asistent

Neurologie

Universitatea de Sănătate şi Ştiinţă din Oregon

Portland, Oregon

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Profesor asociat

Medicina Botanica

Universitatea Bastyr;

Medic-şef

Urologie Naturopatică de Nord-Vest

Seattle, Washington;

Preşedinte

Heron Botanicals

Poulsbo, Washington;

Director Financiar

Editura Healing Mountain

Wenatchee, Washington

Gregory T. Yasuda, ND, LMP

Adjunct Facultatea Medicină Naturopată Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington

Jared L. Zeff, ND, LAc

Director Medical

Practică privată

Clinica Salmon Creek

Vancouver, Washington; Profesor şi Adjunct Facultatea Universitatea Bastyr

Kenmore, Washington;

Editor senior

Foundations of Naturopathic Medicine Textbook Project Seattle, Washington;

Preşedinte

Proiectul Educaţional Internaţional Fundaţii de Medicină Naturopatică Seattle, Washington

Ira D. Zunin, MD, MPH, MBA

Profesor Clinic Asistent Departament de Medicină Integrativă

John A. Burns Scoala de Medicina Universitatea din Hawaii din Manoa Honolulu, Hawaii;

Director Medical

Manakai O Malama Integrative Healthcare Group şi Centrul de Reabilitare

Honolulu, Hawaii

Heather Zwickey, PhD

Decan de cercetare şi profesor de imunologie Director al Institutului de Cercetare Helfgott Colegiul Naţional de Medicină Naturală;

Conferenţiar adjunct Departamentul de Neurologie

Universitatea de Sănătate şi Ştiinţă din Oregon Portland, Oregon

Prefaţă

Pe lângă actualizarea întregului conţinut şi cercetări, cea de-a patra ediţie a Manualului de medicină naturală (care este acum în publicare din 1985) aduce câteva caracteristici noi: capitole noi, un nou ghid de utilizare, cuprins într-un singur volum. Noile capitole includ subiecte precum infertilitatea feminină, ciupercile medicinale, produsele naturale şi controlul calităţii, sănătatea sarcinii, medicina Unani şi vitamina K. Pe lângă capitolele noi, unele capitole au fost redenumite pentru o mai bună consistenţă, iar unele au fost mutate în Secţiuni care ni s-au părut mai potrivite. Pentru a facilita utilizarea, am furnizat file alfabetice pentru a ajuta la căutarea unor boli specifice. Bolile strâns înrudite au fost plasate într-un singur capitol - de exemplu, depresia, distimia, faza maniacală şi tulburarea afectivă sezonieră sunt toate localizate în capitolul Tulburări afective - aşa că familiarizarea cu aceste grupări este esenţială pentru găsirea unor boli specifice. Există douăsprezece anexe care oferă resurse suplimentare pentru clinician. În cele din urmă, pentru prima dată în peste două decenii, Manualul de medicină naturală a revenit la un singur volum. Am lucrat cu autori pentru a le face scrisul mai succint şi pentru a elimina conţinutul inutil. De asemenea, am redus lungimea Secţiunii VI prin eliminarea dublării conţinutului din Secţiunea V în porţiunea terapeutică a capitolelor. Sperăm că veţi fi la fel de mulţumiţi de cea mai recentă ediţie ca şi noi.

Joseph E. Pizzorno Michael T. Murray

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenţionat

Prefaţă la ediţia a treia

Suportul ştiinţific pentru fundamentul filozofic şi terapeutic al medicinei naturiste a evoluat remarcabil în ultimii 35 de ani. Conceptele care au fost considerate odată „ciudace” în cel mai bun caz sunt acum recunoscute ca fundamentale pentru o bună sănătate şi prevenirea şi tratamentul bolilor. Acest manual, cu cele aproximativ 10.000 de citări ale literaturii de cercetare evaluate de colegi, oferă standarde de practică bine documentate pentru medicina naturală. Bazat pe o combinaţie solidă de filozofie şi studii clinice, această lucrare oferă practicianului priceput o resursă informaţională de încredere pentru a oferi îngrijiri medicale care identifică şi controlează cauzele care stau la baza bolii, sprijină procesele de vindecare ale organismului şi ţine cont de biochimia unică a fiecărui pacient.

Acest manual este compus din şase secţiuni, fiecare axată pe un aspect fundamental al practicii medicinei naturiste. „Filosofia medicinei naturale” acoperă istoria şi baza conceptuală a medicinei naturale. „Proceduri de diagnosticare suplimentare” oferă o notă despre procedurile de diagnosticare care nu sunt predate în mod obişnuit în şcolile de medicină convenţionale. Analiza dietei, testarea alergiilor alimentare, evaluarea funcţiei imune, profilarea acizilor graşi şi analiza mineralelor din păr sunt exemple ale acestor proceduri analitice. Următoarea secţiune, „Modalităţi terapeutice”, oferă o trecere în revistă descriptivă, practică, ştiinţifică şi istorică a modalităţilor comune ale medicinei naturale, inclusiv medicina botanică, terapia nutriţională, postul terapeutic, terapia cu exerciţii fizice, hidroterapie, consiliere, acupunctură, homeopatie şi manipularea ţesuturilor moi. „Sindroame şi subiecte speciale” ia în considerare problemele de bază relevante pentru multe boli. „Farmacologia medicamentelor naturale” acoperă farmacognozia, farmacologia şi indicaţiile clinice pentru cele mai frecvent prescrise medicamente botanice, nutrienţi speciali şi alţi agenţi naturali. „Probleme specifice de sănătate” oferă o abordare aprofundată de medicină naturală pentru mai mult de 70 de boli şi afecţiuni specifice. Raţiunile terapeutice cuprinzătoare sunt bine documentate şi se bazează pe patofiziologia şi cauzele fiecărei afecţiuni.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenţionat

Mulţumiri

Dorim să-i mulţumim lui Inta Ozols, editorului original şi personalului Elsevier (Tim Gilbert, Joe Gramlich, Catherine Jackson, Kelly Milford, Mary Pohlman, Sarah Smith, Kellie White, Jessica Williams, Claire Wilson şi Kristin Winfrey) pentru munca lor excelentă, făcând aceasta cea mai bună ediţie vreodată.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenţionat

Cuprins

SECȚIUNEA 1

FILOZOFIA MEDICINII NATURALE, 1

Originile estice ale medicinei integrative şi aplicaţiile moderne, 2

Ira D. Zunin, MD, MPH, MBA

Michelle M. Wong, MD

Medicină funcţională: un model de îngrijire a pacientului şi educaţie medicală din secolul XXI, 8

David S. Jones, MD, FABFP

Sheila Quinn

Leo Galland, MD, FACP, FACN

O ierarhie a vindecării: ordinea terapeutică, 18

Jared L. Zeff, ND, LAc

Pamela Snider, ND

Stephen P. Myers, ND, BMed, PhD. Zora DeGrandpre, MS, ND

Istoria medicinei naturopatice: apariţia şi evoluţia unei şcoli americane de vindecare, 34

George W. Cody, JD, MA

Heidi Hascall, MA

Filosofia medicinei naturopatice, 61

Rachelle S. Bradley, ND

Placebo şi puterea de a vindeca, 69

Peter W. Bennett, ND, RAc

Atitudine mentală pozitivă, 88

Michael T. Murray, ND

Cercetare în medicină naturală, 93

Carlo Calabrese, ND, MPH

SECȚIUNEA 2

DIAGNOSTIC SUPLIMENTAR

PROCEDURI, 101

Patrick Hanaway

Evaluarea apoptozei, 102

Lise Alschuler, ND, FABNO

dr. Aristo Vojdani, MT

Creşterea excesivă bacteriană a testului de respiraţie a intestinului subţire, 108

Mary James, ND

Analiza de semnalizare celulară, 114

Lise Alschuler, ND

dr. Aristo Vojdani, MT

Rata de sedimentare a eritrocitelor, 117 Michael T. Murray, ND

Testul Fantus, 121

Dirk Powell, BS, ND

Profilarea acizilor graşi, 124

Richard S. Lord, dr

J. Alexander Bralley dr

Alergii alimentare, 131

Wendy Hodsdon, ND

Genomica, nutrigenomica, nutrigenetica şi calea medicinei personalizate, 140

T. Michael Culp, MA, NMD Patrick Hanaway, MD

Analiza mineralelor părului, 150

Steve Austin, ND

Nick Soloway, LMT, DC, LAc

Heidelberg pH Capsule Gastric Analysis, 157 Michael T. Murray, ND

Stephen Barrie, ND

Evaluarea funcţiei imune, 161

Heather Zwickey, PhD

Evaluarea permeabilităţii intestinale, 169 Corene Humphreys, BHSc, ND, DipMedHerb, DipHom

Teste de laborator pentru determinarea stării vitaminei, 179

Joseph E. Pizzorno, ND

Testarea malabsorbţiei lactozei, 184

Tina Kaczor, ND, FABNO

Jeff Baker, ND, DHANi, CCH

Toxicitatea metalelor: evaluarea expunerii şi reţinerii, 191

David Quig, dr

Evaluarea stării minerale, 200

L. Charles Masur, MD

Manifestări orale ale stării nutriţionale, 206 Michael T. Murray, ND

Test rapid de adaptare la întuneric, 209

Dirk Powell, BS, ND

Biomarkeri pentru analiza scaunului, 211

Andrea Girman, MD, MPH

Profilarea acizilor organici urinari pentru evaluarea deficienţelor nutriţionale funcţionale, a disbiozei intestinale şi a toxicităţii, 224

J. Alexander Bralley, PhD. Richard S. Lord, BS, PhD

Porfirine urinare pentru detectarea expunerii la metale grele şi la substanţe chimice toxice, 234

J. Alexander Bralley, dr

Richard S. Lord, BS, PhD

Testul indican al urinei (testul Obermeyer), 238

Dirk Powell, BS, ND

SECȚIUNEA 3

MODALITĂȚI TERAPEUTICE, 241

Acupunctură, 242

Mark H. Nolting, ND, LAc, DiplAc, DNBAO

Ayurveda: Ştiinţa Vieţii şi Mama Artelor Vindecării, 248

Virender Sodhi, MD, ND

Medicina botanică — o modernă

Perspectivă, 255

Michael T. Murray, ND

Medicina botanică — Înțelegerea preparatelor pe bază de plante, 261

Michael T. Murray, ND

Medicina mediului, 266

Walter J. Crinnion, BS, ND

Reţeta de exerciţii, 280

Jade Teta, ND, CSCS

Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

Post, 296

Alan Goldhamer, DC

Stephen Helms, NMD

Trevor K. Salloum, BA, ND

Terapia glandulară, 306

Michael T. Murray, ND

Homeopatie, 314

Andrew Lange, ND

Susan A. Gaylord, PhD

Hidroterapie, 327

Aimee Huyck, ND, PT

Kate Broderick, JD, ND, LAc

Manipulare, 338

Robert M. Martinez, DC, ND

Controlul nonfarmacologic al durerii, 347

Richard Kitaeff, MA, ND, DiplAc, LAc

Semnificaţia netransfuziei ABO şi

Polimorfisme asociate ABO, 355

Peter J. D'Adamo, ND, MIFHI

Barbara Siminovich-Blok, ND, LAc

Medicină nutriţională, 374

Michael T. Murray, ND

Terapeutică şi balneoterapie turbă, 385

Mark D. Groven, ND

Dieta de rotaţie: un instrument de diagnostic şi terapeutic, 395

Sally J. Rockwell, CNN, PhD

Manipularea ţesuturilor moi: o privire de ansamblu asupra diagnosticelor şi terapiilor, 399

Tim Irving, DC, MS, LMT

Spiritualitate şi vindecare, 404

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

Medicina Unani, 419

Yaser Abdelhamid, ND, LAc, MS, BS, BA

SECŢIUNEA 4

SINDROME ŞI SUBIECTE SPECIALE, 439

Cancer – Suport Naturopatic Integrat, 440

Paul Reilly, ND, LAc, FABNO

Candidoza cronică, 462

Michael T. Murray, ND

Fibre alimentare, 469

Michael Lyon, BSc, MD

Toxicologie funcţională, 475

Michael Lyon, BSc, MD

Metabolismul homocisteinei: modularea nutriţională şi impactul asupra sănătăţii şi bolii, 488

Alan L. Miller, ND

Gregory S. Kelly, ND

Jessica Tran, ND

Sindromul de hiperventilaţie/modelul de respiraţie

Tulburări, 505

Angela Sadlon, ND

Leon Chaitow, ND, DO

Sprijin imunitar, 516

Michael T. Murray, ND

Infestarea cu protozoare intestinale și boli sistemice, 524

Leo Galland, MD, FACP, FACN

Maldigestie, 528

Michael T. Murray, ND

Nutriție sportivă, 532

Jade Teta, ND, CSCS Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

Managementul stresului, 547

Michael T. Murray, ND

SECȚIUNEA 5

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR NATURALE, 555

Alchilgliceroli, 558

Michael T. Murray, ND Peter T. Pugliese, MD

Allium cepa (ceapa), 565

Michael T. Murray, ND

Allium sativum (Usturoi), 569

Michael T. Murray, ND

Aloe vera (Cape Aloe), 577

Michael T. Murray, ND

Specia Angelica, 587

Michael T. Murray, ND

Artemisia absinthium (Pelin), 591

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Artemisia annua (Pelin dulce), 595

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Produse apicole - polen, propolis și lăptișor de matcă, 599

Michael T. Murray, ND

Beta-caroten şi alţi carotenoizi, 602

Michael T. Murray, ND

Bor, 611

Joseph E. Pizzorno, ND

Bromelaină, 620

Anthony J. Cichoke, Jr. MA, DC, DACBN, PhD

Camellia sinensis (ceai verde), 627

Michael T. Murray, ND

Capsicum frutescens (Piper Cayenne), 633

Michael T. Murray, ND

Carnitina, 638

Angela Sadlon, ND

Michael T. Murray, ND

Centella asiatica (Gotu Kola), 649

Michael T. Murray, ND

Medicamente preparate chinezeşti, 655

Mark Harrison Nolting, ND, LAc DiplAc, DNBAO

Cimicifuga racemosa (Cohoş negru), 660

Michael T. Murray, ND

Citicolina (CDP-Colina), 665

Irfan Qureshi, ND

John R. Endres, ND

Alexander G. Schauss, dr., FACN

Coenzima Q10, 675

Laurie K. Mischley, ND Jason Allen, ND, MPH Michael T. Murray, ND

Coleus forskohlii, 685

Michael T. Murray, ND

Commiphora mukul (Mukul Myrrh Tree), 690

Michael T. Murray, ND

Crataegus oxyacantha (Păducel), 694

Michael T. Murray, ND

Croton lechleri (Sângele Dragonului), 698

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Curcuma longa (Turmeric), 702

Michael T. Murray, ND

Dehidroepiandrosteron (DHEA), 709

Laurie K. Mischley, ND

Paul J. Nicolai, ND

Alan R. Gaby, MD

Specie Echinacea (Coneflower violet cu frunze înguste), 718

Michael T. Murray, ND

Eleutherococcus senticosus (ginseng siberian), 727

Michael T. Murray, ND

Specia Ephedra, 731

Michael T. Murray, ND

Joseph E. Pizzorno, ND

Specia Epilobium (Fireweed), 735

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Metabolismul acizilor grași, 738

Richard S. Lord, dr

J. Alexander Bralley, dr

Uleiuri de peşte (acizi graşi Omega-3, acid docosahexaenoic, acid eicosapentaenoic, peşte dietetic şi uleiuri de peşte), 745

Joseph E. Pizzorno, ND

Cristiana Paul, MS Nutriţie

Alexander G. Schauss, dr., FACN

Flavonoide - quercetina, flavonoide citrice şi hidroxietilrutozide, 772

Michael T. Murray, ND

Sindromul fibromialgiei, 1374

John C. Lowe, MA, DC

Litiază biliară, 1388

Michael T. Murray, ND

Glaucom: acut (unghi închis) şi cronic (unghi deschis), 1395

Michael T. Murray, ND

Guta, 1400

Michael T. Murray, ND

Căderea părului la femei, 1406

Michael T. Murray, ND

Hepatită, 1409

Melissa Palmer, MD

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Herpes Simplex, 1419

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Michael T. Murray, ND

HIV/SIDA: Principii şi practică medicală naturopatică, 1423

Kevin L. Conroy, ND

Steven C. Milkis, ND

Hipertensiune arterială, 1447

Michael T. Murray, ND

Hipertiroidismul, 1458

Alan Christianson, ND

Michael T. Murray, ND

Hipoglicemie, 1464

Michael T. Murray, ND

Hipotiroidism, 1473

Alan Christianson, ND

Michael T. Murray, ND

Diareea infecţioasă, 1481

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Infertilitate, femeie, 1491

Leah Hechtman, M Sci Med (RHHG), BHSc

(Naturopatie), ND

Infertilitate, masculin, 1515

Michael T. Murray, ND

Leah Hechtman, M Sci Med (RHHG), BHSc (Naturopatie), ND

Boala inflamatorie intestinală (boala Crohn şi colita ulceroasă), 1535

Gerard Mullin, MD

Insomnie, 1552

Michael T. Murray, ND

Sindromul intestinului iritabil, 1557

Gerard Mullin, MD

Pietre la rinichi (calculi renali, nefrolitiază), 1564

Geovanni Espinosa, ND, LAc

Michael T. Murray, ND

Leucoplazie, 1574

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Michael T. Murray, ND

Lichen Planus, 1577

Sam Russo, ND, LAc

Degenerescenţa maculară, 1581

Michael T. Murray, ND

Menopauza, 1586

Tori Hudson, ND

Menoragia, 1609

Tori Hudson, ND

Cefalee cu migrenă, 1614

Nancy Sudak, MD

Scleroza multiplă, 1628

Lynne Shinto, ND, MPH

Vijayshree Yadav, MD, MCR

Laurie K. Mischley, ND

Dennis N. Bourdette, MD, FAAN

Obezitatea, 1638

Michael T. Murray, ND

Osteoartrita, 1651

Michael T. Murray, ND

Osteoporoza, 1662

Tori Hudson, ND

Otitis Media, 1678

Pina LoGiudice, ND, LAc

Boala Parkinson, 1685

Laurie K. Mischley, ND

Kelly Jennings, ND, MSOM, LAc

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Pina LoGiudice, ND, LAc

Boala inflamatorie pelviană, 1695

Tori Hudson, ND

Ulcer peptic - duodenal şi gastric, 1703

Michael T. Murray, ND

Boala parodontală, 1709

Michael T. Murray, ND

Porfirii, 1716

Thomas A. Kruzel, BA, MT, ND

Sănătatea sarcinii şi prevenirea primară a bolilor adulte, 1723

Pina LoGiudice, ND, LAc

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Sindromul premenstrual, 1740

Tori Hudson, ND

Condiţii proctologice, 1750

Thomas A. Kruzel, BA, MT, ND

Psoriazis, 1760

Michael T. Murray, ND

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Artrita reumatoidă, 1769

Gregory T Yasuda, ND, LMP Peter B. Bongiorno, ND, LAc

Michael T. Murray, ND

Rozaceea, 1785

Michael T. Murray, ND

Dermatita seboreică, 1789

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Michael T. Murray, ND

Cataracta senilă, 1791

Michael T. Murray, ND

Faringita streptococică, 1796

Michael T. Murray, ND

Trichomonaza, 1799

Michael T. Murray, ND

Urticaria, 1803

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

Michael T. Murray, ND

Fibroamele uterine, 1816

Tori Hudson, ND

Vaginită, 1822

Tori Hudson, ND

ANEXE

Chestionarul Candida, 1836

Instrucţiuni pentru tratamentul escarotic cervical: pentru practicant, 1838

Tori Hudson, ND

Indicele de activitate în boala Crohn, 1839

Postul – Ghid pentru pacient, 1840

Alan Goldhamer, DC

Stephen Helms, NMD

Trevor K. Salloum, BA, ND

Conținutul de gluten și gliadină Select

Alimente, 1842

Indicele glicemic, conținutul de carbohidrați și încărcătura glicemică a anumitor alimente, 1843

Suplimentare cu acid clorhidric: instrucțiuni pentru pacient, 1848

Piramida alimentară optimă pentru sănătate, 1849

Instrucțiuni pentru pacient pentru măsurarea temperaturii corporale bazale, 1852

Diagrama și planul principal al dietei de rotație, 1854

Sally J. Rockwell, PhD, CCN

Ghid pentru chestionarul de certificare a furnizorilor, 1855

Pachetul de epuizare vaginală—Metoda tradițională, 1859

Index, 1861

214. Varice, 1832

Michael T. Murray, ND

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Natura face tot posibilul în fiecare moment pentru a ne face bine. Ea nu există pentru niciun alt scop. Nu rezista. Cu cea mai mică înclinație de a fi bine, nu ar trebui să fim bolnavi.

— Henry David Thoreau

CUPRINSUL SECȚIUNII

Originile estice ale medicinei integrative şi aplicaţiile moderne, 2

Medicină funcţională: un model de îngrijire a pacientului şi educaţie medicală din secolul XXI, 8

O ierarhie a vindecării: ordinea terapeutică, 18

Istoria medicinei naturopatice: apariţia şi evoluţia unei şcoli americane de vindecare, 34

Filosofia medicinei naturopatice, 61

Placebo şi puterea de a vindeca, 69

Atitudine mentală pozitivă, 88

Cercetare în medicină naturală, 93

O

Una dintre trăsăturile diferitelor şcoli de medicină naturală care le diferenţiază de medicina convenţională (alopată) este fundamentul lor filozofic puternic. Premisa filozofică de bază a medicinei naturiste, de exemplu, este că există o putere de vindecare inerentă în natură şi în fiecare fiinţă umană. Credem că un rol principal al medicului este de a scoate în evidenţă sau de a spori această putere de vindecare înnăscută în cadrul pacienţilor săi.

În multe privinţe, aceasta a fost cea mai dificilă secţiune a manualului de scris, deoarece nu a fost scrisă vreodată o istorie cuprinzătoare a dezvoltării sociale, politice şi filozofice a medicinei naturiste şi chiar şi în anii halcyon ai anilor 1920 şi 1930, profesia nu a fost niciodată capabilă să convină asupra unei filozofii concise. Această situaţie s-a schimbat acum.

Vă oferim aici un capitol bine documentat care detaliază rădăcinile naturopatiei americane. După un secol de maturizare, profesia a fost acum de acord cu o definiţie cuprinzătoare, un set de principii şi un sistem de analiză a cazului care oferă un ghid sistematic pentru aplicarea acestor concepte într-un cadru clinic.

Cele şapte principii fundamentale ale medicinei naturiste sunt următoarele:

Puterea de vindecare a naturii (vis medicatrix naturae)

Mai întâi nu face rău (primum non nocere)

Găsiţi cauza (tolle causam)

Tratează întreaga persoană

Medicina preventiva

Wellness

Doctor ca profesor

Aceste principii se traduc în următoarele întrebări pe care practicianul le aplică atunci când analizează un caz:

Care este prima cauză; ce contribuie acum?

Cum încearcă corpul să se vindece singur?

Care este nivelul minim de intervenţie necesar pentru a facilita procesul de autovindecare?

Care sunt slăbiciunile funcţionale de bază ale pacientului?

De ce educaţie are nevoie pacientul pentru a înţelege de ce este bolnav şi cum să devină mai sănătos?

Cum se leagă boala fizică a pacientului cu sănătatea sa psihologică şi spirituală?

Am extins în continuare baza filozofică a medicinei naturiste, adresând aceste concepte de mai mulţi autori ale căror experienţe le permit fiecăruia dintre ei o perspectivă unică şi, credem noi, complementară asupra unora dintre întrebările fundamentale ale obiectivelor îngrijirii sănătăţii. Deşi şcoala dominantă de medicină a ignorat în esenţă aceste probleme, credem că adevăratul medic nu poate funcţiona fără o bază filozofică solidă care să-şi ghideze acţiunile. Fără o înţelegere mai mult decât superficială a sănătăţii şi bolii, este mai probabil ca medicul să funcţioneze ca un tehnician, atenuând temporar simptomele, permiţând în acelaşi timp bolii reale să progreseze dincolo de punctul de recuperare.

Originile estice ale medicinei integrative şi aplicaţiile moderne

Ira D. Zunin, MD, MPH, MBA şi Michelle M. Wong, MD

P INTRODUCERE

Emaho, cuvântul tibetan pentru „minunat", descrie în mod adecvat istoria vindecării. Arta de vindecare a medicinei nu este nici fixată într-o teorie a bolii şi nici nu îşi are originile într-un singur corp de percepţii. Rădăcinile sale dezvăluie fire bogate şi fascinante ale moştenirii sale. Fiecare componentă a dezvoltat teorii şi recomandări puternice care informează prevenirea, îmbolnăvirea şi tratamentul. Aceste diferenţe influenţează profund viziunea şi valorile dintre membrii unei culturi date – cum să trăieşti bine şi cum să abordezi bolile şi sănătatea. Mai exact, contrastele din abordările orientale şi occidentale au fost ca nişte străini de departe, iar acum, începând cu secolul XXI, au devenit din ce în ce mai conştienţi unul de celălalt în

domeniul evolutiv al medicinei integrative. Fiecare are avantajele şi limitările sale. Recunoaşterea şi combinarea cu pricepere a celor mai bune dintre ambele abordări este o provocare continuă şi un progres pozitiv demn de remarcat pentru umanitate.

În ultimii 20 de ani, medicina din Occident a început să examineze cu sârguinţă şi să reia includerea tradiţiilor indigene în practica medicală. Termenul „medicină integrativă" a apărut la începutul anilor 1990 pentru a descrie o schimbare de paradigmă în medicina modernă. Medicina integrativă consideră că extragerea din mai multe tradiţii serveşte mai bine oamenilor, decât să folosească un singur sistem medical. În centrul mişcării de medicină integrativă din Occident este modul de a examina modalităţile de vindecare indigene cu rigoare ştiinţifică pentru siguranţă şi eficacitate, păstrând în acelaşi timp respectul pentru istoria şi cultura lor. Cu accentul pe dovezile cercetării de calitate, modalităţile de medicină integrativă au câştigat o acceptare suplimentară în Occident, în timp ce au generat o renaştere a medicamentelor indigene în ţările lor de origine.

Tradiţiile orientale de vindecare au făcut unele dintre cele mai mari progrese în integrarea cu medicina modernă. În acest capitol, autorii revizuiesc pe scurt originile istorice ale tradiţiilor orientale şi occidentale şi contrastul în filozofiile lor şi examinează mai îndeaproape unele tradiţii de vindecare orientale pentru a înţelege mai bine aplicarea modalităţilor de vindecare orientale la medicina modernă. Vă rugăm să reţineţi că următoarele este doar o introducere în tradiţiile de vindecare care au avut un oarecare succes în practică cu medicina occidentală. Autorii încurajează cititorii să se implice activ în învăţarea altor tradiţii de vindecare specifice comunităţii lor locale.

Terminologie

Pe măsură ce domeniul medicinei integrative evoluează, la fel evoluează şi terminologia acestuia. „Medicina modernă" din acest capitol este folosită pentru a descrie cea mai populară medicină practicată şi determinată de metoda ştiinţifică în evoluţie, iar „medicina complementară şi alternativă" (CAM) este folosită pentru a descrie practici care nu sunt la fel de bine definite de metoda ştiinţifică. Teoriile medicinei pot fi grupate şi în funcţie de originea geografică: occidentale, provenind din filosofia greco-romană, şi orientale, provenind din filosofia asiatico-pacifică. Termenul de medicină modernă implică fluiditate şi este potrivit să se folosească o astfel de terminologie în perioada actuală de extindere a graniţelor medicale.

Nota cititorului: O versiune în esenţă identică a acestui capitol a apărut în Medicina integrativă: Jurnalul unui clinician (V2.2) şi este retipărită cu aprobarea InnoVision Communications.

P COMPARAŢIA MEDICINII ORIENTALE ŞI VESTUCULUI: ORIGINII ŞI FILOZOFII

Origini istorice

Fundamentul mai multor tradiţii orientale de vindecare îmbrăţişează în mod indisolubil filozofiile gândirii timpurii orientale, cele ale budismului, taoismului şi hinduismului. Aceste

filozofii oferă încă bazele multor culturi orientale contemporane, permițând tradițiilor de vindecare indigene din Est să mențină acceptarea și practica pe scară largă. Mai multe tradiții unice, dar înrudite s-au dezvoltat în Orient înainte de era creștină și sunt încă practicate intens astăzi ca sisteme discrete, inclusiv medicina chineză, Ayurveda (medicina tradițională indiană) și medicina tibetană. Alte tradiții orientale se bucură de o practică moderată în zonele lor de origine, inclusiv medicina persană, medicina așa cum este prezentată în Manuscrisele de la Marea Moartă și șamanismul și animismul popular. Ayurveda chineză și medicina tibetană vor fi examinate și comparate mai îndeaproape mai târziu în acest capitol, împreună cu transformările lor actuale în Occident.

În schimb, medicina modernă din Occident s-a dezvoltat destul de independent de gândirea religioasă. A fost, și continuă să fie, modelată de știință. Gândirea științifică modernă a evoluat de la filozofii greci, începând cu Euclid în jurul anului 300 î.Hr. și mai târziu Platon, Socrate și Aristotel. Teoriile matematice ale acestor filozofi greci au pus bazele oamenilor de știință din Renaștere cu peste 1500 de ani mai târziu, care au dezvoltat în continuare metoda științifică. Metoda științifică, care descrie un proces constant de observație empirică, raționament logic și scepticism pentru a discerne cunoașterea, este încă procesul de gândire folosit astăzi pentru a valida medicina modernă.

Cu toate acestea, abia mai târziu în secolul al XX-lea, metoda științifică a devenit pilonul medicinei moderne. La începutul secolului al XIX-lea, medicina modernă era de natură pluralistă, deoarece „îngrijirea profesională era asigurată în cea mai mare parte de vindecători botanici și moașe, completate de chirurgi, frizeri-chirurgi, farmaciști și nenumărați medici oncologici, oase, inoculatori, avorțiști și vânzători de nostrumuri.”1 În acest moment, profesia medicală era încă în fazele sale incipiente în Statele Unite. De la începutul până la mijlocul secolului al XX-lea, medicina a fost definită mult mai restrâns prin metoda științifică. Cu toate acestea, în ultimii 20 de ani, medicina din Statele Unite a experimentat o altă schimbare, probabil o schimbare din nou la pluralismul medical de acum mai bine de 100 de ani. Acest lucru ridică întrebarea: este acest model doar istoric sau nașterea unei epoci unice?

Dacă medicina modernă se confruntă cu încă o schimbare de paradigmă, cultura va trece în mod necesar dincolo de etosul mai vechi al metodei științifice care i-a definit paradigma anterioară. Maestrul Hong a comentat succint despre acest punct: „Ceea ce posedă acest maestru [Qi Gong] nu este magie. Este doar știință care nu a fost încă examinată.”2 În secolul XXI, cultura medicinei își îmbrățișează din nou opțiunile diverse pentru îngrijirea sănătății, îndreptându-se din nou către pluralism și reflectând peisajul social al unei noi generații. Ceea ce se întâmplă îi invită pe toți vindecătorii să-și extindă ideile despre boală și sănătate și să primească o perspectivă extinsă și mai profundă.

Filosofii în contrast

„Vii la diferență.” Diferențele dintre tradițiile medicale orientale și occidentale provin direct din diferențele lor fundamentale în viziunile asupra lumii. Judith Farqhuar a descris aceste diferențe esențiale în viziuni asupra lumii ca „diferența dintre o lume a obiectelor fixe și o

lume a efectelor transformatoare. La fel ca lumea solidă inerţială a tradiţiilor moderne de ştiinţe naturale,... lumea transformatoare a medicinei chineze pare să existe înaintea oricărei argumente, observaţii şi intervenţii. Poate cu un anumit disconfort, cititorii occidentali trebuie să recunoască faptul că aceste lucruri au un sens despre „abstracţiile”3.

Una dintre cele mai evidente şi de mare anvergură diferenţe dintre tradiţiile medicale orientale şi occidentale este conceptul de relaţii inter şi intra-personale. Pornind de la modelul socratic şi dualismul cartezian, medicina occidentală delimitează puternic între minte şi corp, între medic şi pacient şi între sănătos şi bolnav. În schimb, medicina originară din Est găseşte puţină distincţie în aceste zone. În schimb, consideră continuitatea şi echilibrul ca fiind vitale pentru sănătate. Boala este definită de dezechilibre ale tiparelor care ar trebui să fie în mod natural în armonie. Aspecte multiple ale fiinţei, inclusiv mintea, corpul şi spiritul, sunt parte integrantă a acestei armonii. În contrast, boala în medicina occidentală modernă este descrisă de o patologie specifică, cauzată de poluanţi străini discreti şi adesea vindecată de un alt element străin.

În extrema sa, pacientul este un accident ataşat bolii aflate în tratament.

Conceptele fundamentale ale tradiţiilor estice de vindecare sunt profund încorporate în filozofiile culturilor lor. În consecinţă, ele sunt percepţii, idei şi valori împărtăşite de majoritatea membrilor societăţii. Deşi sănătatea este parte integrantă a vieţii de zi cu zi în societăţile estice, este doar o parte a societăţii occidentale. De asemenea, sănătatea este definită în Est ca o unitate de factori individuali, de mediu şi societali. Deşi definiţia occidentală a sănătăţii s-a mutat spre a cuprinde fizic, mental, social şi spiritual, fiecare este încă definit ca o entitate separată. În comunităţile medicale moderne, diviziunile între sănătatea fizică şi mintală şi asistenţa socială sunt încă la scară largă, aceste departamente adesea neacţionând în mod concertat.

Aceste diferenţe distincte modelează relaţia pacient-medic. În tradiţiile orientale, un echilibru unic al acestor factori este esenţial pentru diagnosticarea şi tratamentul dizarmoniei pacientului, mai degrabă decât a bolii. Medicii din medicina occidentală privesc adesea dincolo de relaţia pacient-medic la un corp extern de cunoştinţe de diagnosticat şi tratat, ghidaţi de categorii de simptome. O comparaţie generală a conceptelor orientale şi occidentale cu privire la sănătate este prezentată în Tabelul 1-1.

Privire de ansamblu şi comparare a tradiţiilor orientale

După cum sa menţionat, deşi s-au păstrat mai multe tradiţii indigene de vindecare în Est, medicina chineză, ayurvedică şi tibetană rămân printre cele mai intens practicate tradiţii din

TABELUL 1-1 Comparaţia dintre conceptele occidentale şi orientale

regiunile lor respective. Toate cele trei tradiţii provin în mare parte din fundamente filozofice similare; astfel, în general, sănătatea şi boala sunt văzute ca fiind indisolubil legate între ele. Ele joacă părţi integrante în echilibrul delicat al armoniei şi dizarmoniei. Tabelul 1-2 oferă o comparaţie a acestor trei tradiţii.

Origini

Medicina tibetană şi medicina ayurvedică au origini istorice similare, deoarece Ayurveda este rădăcina medicinei tibetane. Originile ayurvedice se regăsesc încă din mileniul II î.Hr. în Rig Veda, cu a doua etapă clasică în perioada brahmanică în anul 800 î.Hr., unde a continuat ca descendenţă neîntreruptă până la cucerirea musulmană a Indiei în secolul al XIII-lea. În acea perioadă din secolul al VI-lea î.Hr., Buddha istoric, Shakyamuni, s-a născut în India şi, după ce a obţinut Iluminarea sub un copac Bodhi din Bodhgaya şi a transmis învăţăturile celor Patru Adevăruri Nobile, sa născut budismul.

Tradiţia medicală tibetană oferă că Buddha, numit adesea „Marele medic", a predat el însuşi textele medicale, inclusiv Gyu-zhi, cel mai important text medical tibetan. Versiunea sanscrită a Gyu-zhi, totuşi, probabil că nu a fost scrisă decât în jurul anului 400 d.Hr.4 Deşi unii savanţi ar putea dezbate dacă învăţăturile istorice ale lui Buddha sunt originea precisă a medicinei tibetane şi, prin urmare, ayurvedică, influenţa budismului asupra acestor două tradiţii de vindecare este incontestabilă.

Ca şi Ayurveda, originile medicinei chineze datează cel puţin din mileniul II î.Hr., din epoca marelui împărat Galben, Huangdi (2698—2598 î.Hr). Textul medical clasic scris în timpul domniei sale este Huangdi Nei Jing (Canonul interior al împăratului galben). Cu toate acestea, poate că are o influenţă mai mare asupra medicinei chineze cunoscută astăzi este Nan Jing (Clasicul problemelor dificile), scris în jurul secolului I sau al II-lea d.Hr. După cum notează Nolting în capitolul 31 despre „Acupunctură" din această ediţie, Nei Jing se ocupă mai mult de „medicina demonologică şi vindecarea religioasă", în timp ce Nan Jing a dezvoltat medicina chineză ca un sistem original, cu principii, diagnosticare şi terapie bine definite şi organizate.5

Medicina chineză a fost, de asemenea, martoră a diverselor transformări, în special evoluţia sa recentă în Medicina Tradiţională Chineză (MTC), forma modernă de medicină chineză practicată în China şi în întreaga lume. Influenţată de apariţia ştiinţei moderne, medicina chineză a fost necesară în cursul anilor 1950 pentru a stabili o legitimitate sporită în faţa noii ideologii marxiste, care a subliniat „ştiinţa naturii" şi a delegitimat influenţele confucianiste. Iniţial, Republica Populară Chineză a denunţat medicina populară, demonică şi budistă a templului6. Cu toate acestea, în 1951, Mao Zedong a reînviat şi apoi a canonizat porţiuni din tradiţie cu discursul său „Medicina chineză este o mare comoară". Mişcarea „medicinei noi" a evidenţiat capacitatea medicinei tradiţionale de a-şi trezi propriile apărări corporale împotriva bolii, excluzând în acelaşi timp ideologiile metafizice. TCM a întruchipat astfel o teorie generală a medicinei chineze şi a descurajat diverse lecturi şi interpretări ale practicienilor şi studenţilor.

Dintre cele trei tradiţii, medicina tibetană s-a bucurat de cea mai mare continuitate în descendenţă până la invazia chineză din 1959. Odată cu invazia musulmană a Indiei în secolul al XIII-lea, o mare parte din sistemul medical ayurvedic a fost distrus, împreună cu multe texte budiste. Din fericire, până în secolul al VII-lea d.Hr., medicina ayurvedică a călătorit în Tibet şi a fost păstrată în siguranţă în Munţii Himalaya. Odată ajuns în Tibet, budismul şi medicina sa s-au adaptat pentru prima dată la cultura religioasă şamanică indigenă, Bon, a cărei cea mai mare contribuţie la sistemul medical tibetan a fost cunoaşterea ierburilor medicinale indigene de pe platourile sub-Himalaya. Odată cu introducerea oficială a budismului în Tibet de către regele Strongtsan Gampo, la începutul secolului al VII-lea, influenţa budismului asupra medicinei sale a înflorit. Acest lucru a continuat până la invazia chineză din 1959.

În ciuda izolării sale în practică, medicina tibetană împărtăşeşte mai multe principii cu alte tradiţii de vindecare orientale. Legăturile sale cele mai puternice sunt cu medicina chineză la nord şi cu medicina ayurvedică la sud. Tradiţiile orientale de vindecare sunt, fără îndoială, împletite într-o tapiserie bogată, care provine parţial dintr-o întâlnire extraordinară a vindecătorilor. În timpul secolului al VII-lea, regele tibetan Gampo a ţinut prima conferinţă medicală internaţională înregistrată din lume. Medici remarcaţi din India, China, Grecia, Nepal, Persia şi Mongolia au dialogat într-un schimb intercultural şi au fost traduse texte din fiecare tradiţie medicală.

Filosofii fundamentale: instrumente de evaluare a echilibrului

Noţiunea că sănătatea proastă provine din dezechilibrul anumitor forţe sau „texturi" fundamentale stă la baza multor tradiţii de vindecare orientale. Deşi tradiţiile pot varia în ceea ce priveşte forţele fundamentale, texturile sau elementele implicate în diagnostic şi tratament, anumite filozofii sunt împărtăşite. În acestea, cele cinci elemente, texturi fundamentale şi principii ale contrariilor guvernează universul. Teoria celor cinci elemente este cea mai comună abordare folosită pentru a diagnostica şi a restabili sănătatea. Cele cinci elemente sunt de obicei înţelese ca să definească, să controleze şi, în acelaşi timp, să fie guvernate de o constelaţie de fenomene interne şi externe. Aceste fenomene includ emoţiile umane, simţurile umane, organele corpului şi clima.

Patologia umorală, centrală pentru sistemele ayurvedice, tibetane, persane şi greceşti, este principiul de bază care unifică mintea cu corpul şi individul cu mediul său. Ea defineşte echilibrul sau dezechilibrul texturilor care influenţează starea de sănătate a cuiva. Aceste umori definesc o serie de fenomene biologice, fiziopatologice şi psihologice legate de corp, minte şi mediu. Atât în medicina tibetană, cât şi în cea ayurvedică, trei umori, sau calităţi primare, menţin aspectele sănătăţii. În medicina tibetană, ei sunt Vayu (Tibetan Rlung), Pitta (Tibetan Khrid) şi Kapha (Tibetan Bad-kan), traduşi ca „vânt", „bile" şi, respectiv, „flegmă". Cu toate acestea, traducerea în limba engleză este imprecisă şi limitează semnificaţiile principiilor vântului, bilei şi flegmei, care descriu în continuare mintea, energia şi materia inertă. Analogiile pot fi trase folosind fizica convenţională. Vântul poate fi comparat cu energia cinetică, bila cu energia calorică şi flegma cu energia de masă. Cu referire la personalitate, cei guvernaţi de aer tind să fie slăbănog şi impulsivi; tipurile de bilă

sunt musculare şi se înfurie rapid; iar cei guvernaţi de flegmă sunt în mod normal încordaţi şi tind să evite conflictul. În plus, umorile sunt produse ale celor trei iluzii, care sunt cauza rădăcină a tuturor suferinţelor în tradiţia budistă: flegma, un produs al ignoranţei, bila din furie şi vântul din ataşament. Înţelegerea umorilor ca produse ale celor trei iluzii subliniază interrelaţia dintre budism ca practică spirituală şi profesiile de vindecare.

În medicina ayurvedică, aceste umori sunt cele trei Dosha-uri, cunoscute sub numele de Vat (sau principiul aerului), Pit (sau principiul focului) şi Kaph (sau principiul apei) şi poartă acţiuni specifice. Vat este principiul aerului corporal şi guvernează mişcarea; Groapa este principiul focului corporal care controlează metabolismul; iar Kaph este principiul biologic al apei care asigură structura fizică. Aceste principii sunt, de asemenea, asociate cu activităţile metabolice ale anabolismului, catabolismului şi metabolismului. În plus, acestea sunt asociate cu anumite personalităţi şi anumite caracteristici fizice de uscat sau uleios, uşoare sau grele şi calde sau reci. Pentru o discuţie mai completă despre Dosha-uri şi proprietăţile şi funcţiile aferente acestora, vezi Capitolul 32.

Medicina chineză cuprinde un principiu similar conform căruia anumite calităţi fundamentale trebuie să fie în echilibru pentru a obţine o stare sănătoasă. Aceste texturi fundamentale sunt Qi universal, Sânge (xue), Esenţă (jing) şi Spirit (shen). La fel ca umorile medicinei tibetane şi ayurvedice, Qi-ul este universal şi cuprinde şi conectează toate fenomenele animate în interior (corp, minte, organe, simţuri) şi extern (organism la mediu). Qi generează schimbare atât la scară mică, cât şi în imaginea mai largă a Yin şi Yang, acele forţe opuse, de exemplu, ale luminii şi ale întunericului, feminin şi masculin, care întruchipează toate organismele. Qi-ul are cinci funcţii majore: mişcare, protecţie, transformare armonioasă, stabilitate şi reţinere şi încălzire a corpului. Definiţia sângelui în medicina chineză depăşeşte conceptul fizic de sânge în medicina occidentală, deoarece este complementul Yin al Qi-ului clinic Yang, funcţionând pentru a hrăni, a circula şi a umezi corpul. Esenţa este specifică vieţii organice şi perpetuează încet viaţa înainte. Deşi Qi este mişcarea fluidă a timpului obişnuit, Esenţa se întinde pe o viaţă întreagă şi întruchipează toate caracteristicile legate de naştere, maturizare şi moarte. În cele din urmă, Spiritul este unic pentru viaţa umană, dar este dincolo de conştiinţa minţii. Este ceea ce stimulează umanitatea şi relaţiile cu sine şi cu alţi oameni şi examinează toate faţetele umanităţii - morale, sociale, mentale, fizice şi emoţionale.

Deşi conceptul de Yin şi Yang este la baza medicinei chineze, principiile contrariilor pentru a atinge echilibrul şi sănătatea optimă sunt esenţiale pentru toate cele trei tradiţii. Sistemele tibetan şi ayurvedic folosesc „cald" şi „rece" pentru a descrie contrariile. Aceste opuse fundamentale, texturi fundamentale şi cinci elemente sunt strâns legate între ele, oferind un cadru holistic în care să luăm în considerare sănătatea şi boala.

Diagnostice şi tratamente

În conformitate cu filozofiile sale fundamentale, diagnosticul în tradiţiile orientale ia în considerare persoana în ansamblu. Sunt evaluate caracteristicile fiziologice ale pacientului, dispoziţiile mentale şi alte detalii personale, sociale, economice şi de mediu. În plus,

diagnosticul include următoarele examinări: fizică generală, puls, urină, limbă, ochi, piele şi urechi.

Principiul de bază în tratament este de a restabili sănătatea persoanei la echilibru prin mai multe abordări comportamentale, stil de viaţă, dietă, manual şi tratament medicamentos. Metodele de tratament în tradiţia tibetană sunt aranjate într-o ierarhie de utilizare: (1) practici comportamentale (stil de viaţă, meditaţie), (2) dietă, (3) medicamente pe bază de plante şi (4) tratamente externe (acupunctură, masaj, moxa şi chirurgie). Terapiile de tratament în Ayurveda includ modificări ale dietei, yoga, exerciţii fizice, formule pe bază de plante şi tehnici chirurgicale. Ayurveda pune un accent deosebit pe dieta ca modalitate, deoarece consideră corpul uman un produs mental şi fizic al alimentelor consumate. Principalele metode de tratament din medicina chineză includ acupunctura, medicina pe bază de plante şi, uneori, Qi Gong.

Pe măsură ce peisajul social se schimbă, cultura medicinei redefineşte continuu ceea ce este considerat „convenţional". Numeroase studii recente au arătat că de la începutul anilor 1990, consumatorii au cerut alternative la îngrijirea modernă.8 Abia de atunci medicina integrată, inclusiv medicina naturistă, a pătruns în Turnul de Fildeş şi în instituţiile de cercetare din Statele Unite. Condusă de progresul ştiinţific şi de nevoia de cunoştinţe sporite, această mişcare către o medicină mai pluralistă ne-a adus acum dincolo de era informaţiei şi în „epoca integrării".

Odată cu multitudinea actuală de informaţii despre sănătate, devine din ce în ce mai evident că vindecarea optimă nu este proprietatea nici unei tradiţii sau a unui sistem. Clinicile integrative care încorporează mai multe sisteme de vindecare prosperă acum în toată ţara şi în instituţiile medicale academice majore. Angajatorii şi agenţiile de îngrijire gestionată încep să ofere acoperire pentru servicii de acupunctură, chiropractică, naturopatie şi masaj. Consorţiul Academic pentru Medicină Integrativă a fost format printre şcolile de medicină de top pentru a integra CAM în programele lor. National Institutes of Health a dedicat un institut doar pentru CAM, cu un buget de peste 130 de milioane de dolari. Unele rezidenţiate medicale includ acum CAM în formarea lor, iar bursele în medicină integrativă există acum.

În ciuda exploziei recente a medicinei integrative care intră în cercetare, educaţie şi arene clinice, mai multe bariere limitează în continuare creşterea medicinei integrative în Statele Unite. Cea mai presantă şi actuală barieră în calea integrării clinice este rambursarea. Pentru a convinge asigurătorii să acopere costurile terapiilor CAM, sunt necesare dovezi de cercetare bazate pe studii clinice riguroase şi date care demonstrează eficacitatea costurilor acestor modalităţi.

Poate că o barieră şi mai mare în calea integrării este provocarea modului de a stabili practici sigure şi eficiente pentru aceste modalităţi, păstrând în acelaşi timp cu grijă descendenţa tradiţiilor indigene. Pentru a examina această problemă, autorii evidenţiază naşterea şi evoluţia tradiţiilor indigene ca profesii medicale în Statele Unite şi mai târziu oferă unităţi despre practica clinică, managementul riscurilor, comunicări profesionale, managementul practicii şi cercetare care servesc ca instrumente esenţiale pentru integrare.

Dilema actuală în dezvoltarea acestor profesii CAM este cum să se perpetueze descendenţa în timpul acestei integrări cu alte profesii din domeniul sănătăţii, fără a scădea standardele pentru practicienii CAM. Acest boom actual al asistenţei medicale alternative a dus la starea actuală a medicinei integrative: o situaţie confuză, cu prea mulţi practicieni care oferă o gamă largă de abilităţi, dar lăsând consumatorii fără instrumente de descifrat care sunt cele mai eficiente sau fidele tradiţiei.

Calea de mijloc trebuie luată prin ridicarea standardelor de practică. Dacă bara este prea scăzută, tradiţiile nu vor mai fi protejate şi nu vor fi la fel de eficiente în practică. În consecinţă, este posibil ca practicienii să nu fie apreciaţi nici de pacienţi, nici de furnizorii tradiţionali. Dacă bara este prea sus, puţini vor găsi acces şi puţini vor putea să exerseze. Oricum, tradiţiile neprețuite se pot pierde.

Naşterea şi evoluţia unei profesii medicale în Statele Unite: profesii de medicină complementară şi alternativă

În ultimii ani ai secolului XX, Statele Unite au asistat la începutul transformărilor tradiţiilor indigene de vindecare în profesii CAM. După anii de contracultură din anii 1960 şi 1970, care au provocat medicina instituţionalizată, interesul pentru practicile de „vindecare naturală" a crescut. Drept urmare, îngrijirea chiropractică şi medicina naturistă au fost primele tradiţii care au devenit oficializate în medicina modernă. De atunci, medicina chineză – prin acupunctură – a făcut cea mai mare intrare în asistenţa medicală din Statele Unite, cu peste 50 de şcoli de TCM şi acupunctură din Statele Unite şi Canada acreditate de Comisia de Acreditare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (ACAOM), adoptarea legilor de autorizare în majoritatea statelor şi un număr tot mai mare de asigurători care oferă acoperire. Un al doilea în faţa medicinei chineze a fost dezvoltarea medicinei ayurvedice şi tibetane, care sunt încă în fazele incipiente ale evoluţiei lor ca profesii în Statele Unite.

Fiecare tradiţie medicală, chiar şi medicina modernă actuală bazată pe ştiinţifice, a început la margine şi a progresat printr-un ciclu similar pentru a deveni o practică sau o profesie consacrată. În prezent, modalităţile CAM întâmpină provocări similare, pe măsură ce suportă această evoluţie spre a deveni profesii consacrate. De obicei, în etapa 1, practicanţii singuri ai tradiţiei ajung în Statele Unite şi oferă ateliere informale publicului şi furnizorilor de servicii medicale interesaţi. Aceşti practicieni CAM îşi practică tradiţiile în mod informal. Etapa 2 se dezvoltă numai după ce publicul şi furnizorul acceptă siguranţa şi eficacitatea. Etapa 2 marchează dezvoltarea educaţiei profesionale şi a asociaţiilor, oferă standarde pentru acreditarea şcolii şi acreditările şi, în cele din urmă, licenţa de către consiliile de stat. Odată cu reglementarea prin intermediul asociaţiilor profesionale, plătitorii terţi devin potriviţi la rambursarea asigurărilor pentru tratamentele CAM. În cele din urmă, etapa 3 are ca rezultat standarde stabilite de stat şi naţionale pentru profesie, inclusiv educaţie, practică şi metode de evaluare a siguranţei şi eficacităţii, precum şi acceptarea şi practica pe scară largă. În această eră actuală, realizarea etapei 3 depinde în mod inerent de îmbinarea respectuoasă şi adecvată a acestor tradiţii CAM cu paradigma medicală dominantă bazată pe ştiinţă.

În acest moment, în Statele Unite, profesiile de naturopatie, chiropractică, acupunctură şi masaj se află în stadiul incipient al dezvoltării lor profesionale şi legislative, unde şcoli acreditate în toate aceste domenii au fost, fără îndoială, înfiinţate şi autorizarea este guvernată de consiliile de stat. De exemplu, acupunctura are în prezent două organizaţii stabilite care ajută la stabilirea standardelor de instruire şi practică: ACAOM şi Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (NCCAOM). ACAOM este recunoscută de Departamentul Educaţiei din SUA pentru a acredita prima diplomă profesională de master şi programe de nivel de master în acupunctură şi medicină orientală şi în prezent depune o petiţie pentru a începe acreditarea programelor postuniversitare de doctorat clinic. Acupuncturii sunt în prezent licenţiaţi conform consiliilor de stat, dar legile de licenţă variază de la stat la stat. Multe state recunosc certificarea NCCAOM ca standard naţional şi, astfel, practicienii pot obţine licenţă cu certificarea NCCAOM în aceste state. Acupunctura, aşa cum este practicată de peste 5000 de medici din Statele Unite, este în prezent specialitatea medicală cu cea mai rapidă creştere. Academia Americană de Acupunctură Medicală oferă acum certificare de specialitate în domeniu. Cu toate acestea, deşi există acum o anumită acoperire de asigurare pentru modalităţi precum acupunctura, bariere precum standardizarea în educaţie, practică şi cercetare încă există.

P INSTRUMENTE PENTRU INTEGRARE

Pe măsură ce furnizorii de servicii CAM se alătură reţelelor profesionale şi devin din ce în ce mai integrati în furnizarea de sănătate convenţională, profesiile CAM câştigă atât credibilitate, cât şi expunere. Integrarea aduce cu ea un nou set de responsabilităţi. Utilizarea creşte şi evoluează atât de repede încât instituţiile de învăţământ care pregătesc furnizorii CAM pentru licenţă sunt greu presate să ţină pasul cu tendinţa. Ca rezultat, educaţia furnizorilor de CAM adesea nu îşi pregăteşte pe deplin absolvenţii pentru a răspunde aşteptărilor tot mai mari ale publicului, comunităţii medicale sau ale sistemului juridic. Furnizorii trebuie să dobândească competenţe în „instrumente pentru integrare" care conduc la un nou set de abilităţi pentru practica clinică, managementul riscului, comunicare profesională, managementul practicii şi cercetare. Aceste instrumente includ, dar nu sunt limitate la, cele enumerate în Caseta 1-1.

Domeniul emergent al medicinei integrative a ajuns la sfârşitul începutului. Nu mai este doar o viziune a ceea ce ar putea fi. Miliarde de dolari sunt acum cheltuiţi din buzunar pentru câteva sute de milioane de vizite la furnizorii integrativi şi pentru ierburi şi nutraceutice în fiecare an. Majoritatea şcolilor de medicină oferă acum o anumită formă de educaţie CAM pentru medicii în curs de formare. Cu toate acestea, până acum, consumatorul şi-a luat ziua. Pe măsură ce medicii avansează în secolul douăzeci şi unu, ei sunt gata să intre la începutul mijlocului. Tranziţia este în derulare rapidă, iar modelele clinice pentru integrare şi studii de calitate care demonstrează eficacitatea şi compensarea costurilor sunt imperative pentru succesul său.

În practică, este, de asemenea, din ce în ce mai necesar să se construiască punţi între comunitatea indigenă, profesiile CAM în evoluţie şi instituţiile medicale consacrate. Cercetătorii, academicienii şi profesioniştii din domeniul sănătăţii din medii multiple

trebuie să înţeleagă provocările în integrare pentru a oferi o sănătate optimă cu înţelepciune pentru această generaţie şi următoarea. Doar prin parteneriat se poate oferi cel mai bun medicament şi poate fi asistată această evoluţie a culturii asistenţei medicale.

CASETA 1-1 Instrumente pentru integrare

Clinic

Prevenirea şi identificarea urgenţelor medicale în clinica CAM

Prevenirea şi răspunsurile medicale adecvate la reacţiile adverse ale terapiilor CAM

Recomandări pentru îngrijirea interdisciplinară a plângerilor comune

Orientări pentru anumite aspecte ale domeniului de practică

Ierburi ca nutraceutice

Managementul riscurilor

Incompetenţă

Consimţământ informat

Mărturie de expert

Grafic

Probleme de reglementare

Asigurare

Comunicaţii profesionale

Prezentările pacientului

Protocoale de trimitere

Operaţiuni

Resurse umane

Relaţiile cu pacientul

Utilizarea tehnologiei informaţiei

Cercetare

Un studiu al instrumentelor de cercetare convenţionale

Personalizarea instrumentelor de cercetare convenţionale pentru a studia CAM

Evaluarea publicaţiilor de cercetare

Utilizarea rezultatelor cercetării

Efectuarea cercetărilor originale

CAM, Medicina complementara si alternativa.

REFERINȚE

Kaptchuk T, Eisenberg D. Varieties of healing. 1: Pluralismul medical în Statele Unite. Ann Intern Med.

2001;135:189.

Liu H, Perry P (colaborator). Arta de vindecare a Qi Gong: înţelepciunea străveche de la un maestru modern. New York: Warner Books; 1999:6.

Farquhar J. Cunoaşterea practicii: întâlnirea clinică a medicinei chineze. În: Kaptchuk T, ed. Reţeaua care nu are ţesător: înţelegerea medicinei chineze. a 2-a ed. Chicago: Contemporary Books; 2000:67.

Rechung R, Kunzang J. Medicina tibetană. Berkeley: University of California Press; 1973:3.

Nolting M. Acupunctura. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. a 2-a ed. New York: Churchill Livingstone; 1999:254.

Unschuld P. Medicina în China: o istorie a ideilor. Berkeley: University of California Press; 1985:250.

Farquhar J. Rescrierea medicinei tradiţionale în China post-maoistă. În: Bates D, ed. Cunoaşterea şi tradiţiile medicale academice. New York: Cambridge University Press; 1995:251.

Eisenberg D, Davis R, Ettner S, et al. Tendinţe în utilizarea medicinei alternative în Statele Unite, 1990-1997: rezultatele unui sondaj naţional de urmărire. JAMA. 1998;280:1569-1575.

Medicină funcţională: un model de îngrijire a pacientului şi educaţie medicală din secolul XXI

David S. Jones, MD, FABFP, Sheila Quinn şi Leo Galland, MD, FACP, FACN

În acest capitol sunt trecute în revistă principiile, constructele şi metodologia de bază ale medicinei funcţionale. Scopul acestui capitol nu este să recapituleze gama şi profunzimea ştiinţei care stau la baza medicinei funcţionale; cărţile şi monografiile care acoperă acest material în detaliu sunt deja disponibile pentru clinicianul interesat şi pentru utilizare în şcolile profesioniştilor din domeniul sănătăţii (vezi Bibliografia la sfârşitul capitolului). Scopul este de a descrie modul în care medicina funcţională este organizată pentru a oferi sisteme personalizate de medicină şi este echipată pentru a răspunde provocării de a trata mai eficient bolile cronice complexe.

p CE ESTE MEDICINA FUNCŢIONALĂ?

Medicina funcţională cuprinde o abordare dinamică pentru evaluarea, prevenirea şi tratarea bolilor cronice complexe. Ajută medicii din toate disciplinele să identifice şi să amelioreze disfuncţiile din fiziologia şi biochimia corpului uman ca metodă principală de îmbunătăţire a sănătăţii pacientului. Acest model de practică subliniază faptul că boala cronică este aproape întotdeauna precedată de o perioadă de scădere a funcţiei în unul sau mai multe dintre sistemele de organizare fiziologică ale corpului. Restabilirea sănătăţii pacienţilor necesită inversarea (sau îmbunătăţirea substanţială) a disfuncţiilor specifice care au contribuit la starea de boală. Aceste disfuncţii sunt, pentru fiecare dintre noi, rezultatul interacţiunilor pe tot parcursul vieţii dintre mediul nostru, alegerile noastre de stil de viaţă şi predispoziţiile noastre genetice. Prin urmare, fiecare pacient reprezintă un set unic, complex şi împletit de influenţe asupra funcţionalităţii intrinseci care, în timp, creează scena pentru dezvoltarea bolii sau menţinerea sănătăţii. Pentru a gestiona complexitatea inerentă acestei abordări, medicina funcţională a adoptat modele practice pentru obţinerea şi evaluarea informaţiilor clinice care conduc la terapii individualizate centrate pe pacient.

Din punct de vedere istoric, cuvântul „funcţional” a fost folosit oarecum peiorativ în medicină. A implicat o dizabilitate asociată fie cu o problemă geriatrică, fie cu o problemă psihiatrică. Autorii sugerează, totuşi, că aceasta este o definiţie foarte limitată a unui cuvânt extrem de util. Medicina nu a produs cu adevărat o metodă eficientă de identificare şi evaluare a modificărilor proceselor fiziologice de bază care produc simptome de durată, intensitate şi frecvenţă crescânde, deşi se ştie că astfel de modificări ale funcţiei reprezintă adesea primele semne ale unor afecţiuni care, într-o etapă ulterioară, devin boli definibile patofiziologic. Prin extinderea utilizării funcţionalelor pentru a cuprinde această viziune, medicina funcţională devine ştiinţa şi arta de a detecta şi inversa modificările funcţiei care mută în mod clar un pacient către o boală cronică de-a lungul vieţii.

O modalitate de a conceptualiza unde se încadrează medicina funcţională în continuumul sănătăţii şi îngrijirii sănătăţii este de a examina „arborele” medicinei funcţionale. În abordarea sa asupra bolii cronice complexe, medicina funcţională cuprinde întregul domeniu reprezentat de graficul prezentat în Figura 2-1, dar abordează mai întâi dezechilibrele clinice de bază ale pacientului (care se găsesc în sistemele de organizare

fiziologică funcţională), factorii fundamentali ai stilului de viaţă care contribuie la boala cronică şi antecedentele, declanşatorii şi mediatorii care iniţiază şi menţin starea bolii. Diagnosticul, desigur, face parte din modelul medicinei funcţionale, dar accentul este pus pe înţelegerea şi îmbunătăţirea nucleului funcţional al fiinţei umane ca punct de plecare pentru intervenţie.

Clinicienii de medicină funcţională se concentrează pe restabilirea echilibrului sistemelor disfuncţionale prin consolidarea proceselor fiziologice fundamentale care stau la baza acestora şi prin ajustarea factorilor de mediu şi a stilului de viaţă care hrănesc sau

Cardiologie Pu|mono|ogie

Endocrinologie Ur°|ogie/Nefro|°gy

Gastroenterologie Diagnosticul sistemului de organe Hepato|ogie

Neuro|ogie Semne şi simptome A||ergie

Sistemele de organizare fundamentală şi dezechilibrele clinice de bază
Dezechilibre de asimilare

Digestie

Absorbţie

Microbiota/GI

Respiraţie

Apărarea şi repararea dezechilibrelor

Sistemul imunitar

Procese inflamatorii

Infecţie şi microbiotă

Dezechilibre energetice

Reglementarea energiei

Funcţia mitocondrială

Dezechilibre de biotransformare şi eliminare

Toxicitate

Detoxifiere

Dezechilibre de comunicare

Endocrin

Neurotransmiţător

Mesageri imuni

Cunoaşterea

Dezechilibre de integritate structurală

De la membranele subcelulare la sistemul musculo-scheletic

Influenţe mentale, emoţionale, spirituale

Predispoziţie genetică

Experienţe, atitudini, convingeri

Dietă proastă, odihnă inadecvată, relaţii nesatisfăcătoare, traume Microorganisme, exerciţii de nutriţie în mediu, simţul scopului poluanţi

Factori de mediu

FIGURA 2-1 Continuul sănătăţii şi îngrijirii sănătăţii: arborele medicinal funcţional. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcţională.)

le afectează. Această abordare duce la terapii care se concentrează pe restabilirea sănătăţii şi a funcţiei, mai degrabă decât pe pur şi simplu controlul semnelor şi simptomelor.

Principii

Şapte principii de bază caracterizează paradigma medicinei funcţionale:

Recunoaşterea individualităţii biochimice a fiecărei fiinţe umane, pe baza conceptelor de unicitate genetică şi de mediu

Încorporarea unei abordări a tratamentului centrată pe pacient, mai degrabă decât pe boală

Căutarea unui echilibru dinamic între factorii interni şi externi din corpul, mintea şi spiritul pacientului

Abordarea interconexiunilor de tip web ale factorilor fiziologici interni

Identificarea sănătății ca o vitalitate pozitivă - nu doar absența bolii - și sublinierea acelor factori care încurajează o fiziologie viguroasă

Promovarea rezervei de organe ca mijloc de îmbunătățire a duratei de sănătate, nu doar a duratei de viață, a fiecărui pacient

Rămâneți la curent cu cercetările emergente — o abordare care folosește știința

Stilul de viață și factorii de mediu

Elementele de bază ale vieții, precum și influențele primare asupra lor, se găsesc la baza graficului arborelui medicinal funcțional (vezi Figura 2-1). Când vorbim despre influențarea expresiei genelor, ne interesează interacțiunea dintre stilul de viață și mediu în sensul cel mai larg și orice predispoziție genetică cu care s-ar fi putut naște o persoană, inclusiv epigenomul. Mulți factori de mediu care afectează expresia genetică sunt (sau par a fi) o chestiune de alegere (cum ar fi dieta și exercițiile fizice); altele sunt foarte greu de modificat sau de evadat de către pacientul individual (calitatea aerului și a apei, expuneri toxice); iar altele pot fi rezultatul unor accidente inevitabile (traume, expunere la microorganisme dăunătoare). Unii factori care pot părea modificabili sunt puternic influențați de starea economică a pacientului – dacă ești sărac, de exemplu, poate fi imposibil să alegi alimente mai sănătoase, să scazi stresul la locul de muncă și acasă sau să-ți iei timp pentru a face mișcare și a te odihni corespunzător. Starea de sănătate existentă este, de asemenea, o influență puternică asupra capacității pacientului de a modifica inputul mediului. Dacă aveți dureri cronice, exercițiul poate fi extrem de dificil; dacă ești deprimat, auto-activarea este o provocare majoră.

Influența acestor factori de stil de viață și de mediu asupra organismului uman este incontestabilă1,2 și sunt adesea agenți puternici în lupta pentru sănătate. Ignorarea acestora în favoarea remedierii rapide de a scrie o rețetă - indiferent dacă sunt pentru agenți farmaceutici, nutraceutice sau botanice - înseamnă că cauza disfuncției de bază poate fi ascunsă, dar nu eliminată. În termeni generali, următorii factori ar trebui luați în considerare atunci când lucrați pentru a inversa disfuncția sau boala și pentru a restabili sănătatea:

Dieta (tipul, calitatea și cantitatea alimentelor; prepararea alimentelor; calorii, grăsimi, proteine, carbohidrați)

Nutrienți (atât dietetici, cât și suplimentare)

Aer și apă

Microorganisme (și starea generală a solului în care sunt cultivate alimente)

Exerciții fizice

traume

Factori psihosociali şi spirituali, cum ar fi sensul şi scopul, relaţiile, munca, comunitatea, statutul economic, stresul şi sistemele de credinţe

Xenobiotice

Radiaţia

Procese fiziologice fundamentale

Există anumite procese fiziologice care sunt necesare vieţii. Acestea sunt procesele „în amonte" care pot merge prost şi pot crea disfuncţii „în aval" care în cele din urmă devin entităţi de boală. Medicina funcţională necesită ca medicii să le ia în considerare în evaluarea pacienţilor, astfel încât intervenţiile să poată viza cel mai fundamental nivel posibil. Aceste procese sunt:

Comunicare

În afara celulei

În interiorul celulei

Bioenergetică/transformare energetică

Replicare/reparare/întreţinere/integritate structurală

Eliminarea deşeurilor

Protecţie/apărare

Transport/circulare

Aceste procese fiziologice fundamentale sunt de obicei predate devreme în programele de studii profesionale din domeniul sănătăţii, unde sunt prezentate în mod corespunzător ca fundamentul îngrijirii moderne şi ştiinţifice a pacientului. Din păcate, pregătirea ulterioară în ştiinţele clinice nu reuşeşte adesea să integreze pe deplin cunoştinţele despre mecanismele funcţionale ale bolii cu terapia şi prevenirea, punând accent în schimb pe diagnosticul sistemului de organe.3 Concentrându-se predominant pe diagnosticul sistemului de organe fără a examina fiziologia de bază care a produs semnele pacientului, simptomele şi bolile, adesea duce la controlul farmacologic al pacientului. Meseria furnizorului de servicii medicale devine apoi un exerciţiu tehnic de găsire a medicamentului sau a procedurii care se potriveşte cel mai bine diagnosticului (nu neapărat pacientului), ceea ce duce la o reducere semnificativă a căilor gândirii critice: „Se pare că medicina are puţină atenţie pentru o descriere completă a modului în care nenumăratele căi au ca rezultat orice stare clinică."4

Şi mai important, tratamentele farmacologice (şi chiar remediile naturale) sunt adesea prescrise fără a se lua în considerare cu atenţie efectele lor fiziologice asupra tuturor sistemelor de organe, proceselor fiziologice şi variaţiilor genetice.5 Companiile farmaceutice exploatează această slăbiciune. Nu vedem reclame la medicamente care îndeamnă medicul să ia în considerare cu atenţie impactul tuturor celorlalte medicamente luate de pacient înainte de a prescrie unul nou! Comercializarea medicamentelor către nişe specifice de specialitate şi utilizarea unor argumente de vânzare care sugerează efecte discrete, înclină gândirea în domeniul sănătăţii către această logică îngustă, liniară, aşa cum este exemplificată în mod deosebit de medicamentele inhibitoare de ciclooxigenază-2, care au avut un succes atât de mare la introducerea lor, pentru a fi ulterior retrase sau reduse substanţial în utilizare6, din cauza deteriorării colaterale.

Dezechilibre clinice de bază

Abordarea medicinei funcţionale a evaluării, atât înainte, cât şi după diagnostic, prezintă un curs folosind diferite ipoteze de navigaţie. Fiecare afecţiune de sănătate instigă o căutare de informaţii centrată pe înţelegerea când şi cum sistemul (sistemele) biologic(e) specific(e) examinat(e) au scăpat de sub control pentru a începe să manifeste disfuncţie şi/sau boală. Analizarea tuturor elementelor poveştii pacientului, a semnelor şi simptomelor şi a evaluării de laborator printr-o matrice axată pe funcţionalitate necesită gândire analitică şi dorinţa clinicianului de a reflecta profund asupra biochimiei şi fiziologiei subiacente. Principiile de bază ale modului în care funcţionează organismul uman - şi modul în care sistemele sale comunică şi interacţionează - sunt esenţiale pentru procesul de conectare a ideilor despre cauzalitatea multifactorială cu efectele perceptibile numite boală sau disfuncţie.

Pentru a ajuta clinicienii în acest proces, medicina funcţională a identificat şi organizat un set de dezechilibre clinice de bază care sunt legate de procesele fiziologice fundamentale (sisteme de organizare). Acestea servesc la căsătoria mecanismelor bolii cu manifestările şi diagnosticele bolii. Multe căi comune de bază ale bolii se reflectă în aceste dezechilibre clinice. Următoarea listă de sisteme şi procese dezechilibrate nu este definitivă, dar sunt oferite câteva dintre cele mai comune exemple. Recomandăm ca sistemele de organizare să fie luate în considerare în ordinea prezentată în următoarele: Dezechilibre de asimilare

Digestie

Absorbţie

Microbiota/gastrointestinal

Respiraţie

Apărare şi reparare dezechilibre

Sistemul imunitar

Procese inflamatorii

Infecţie şi microbiotă

Dezechilibre energetice

Reglementarea energiei

Funcţia mitocondrială

Dezechilibre de biotransformare şi eliminare

Toxicitate

Detoxifiere

Dezechilibre de comunicare

Endocrin

Neurotransmiţător

Mesageri imuni

Cunoaşterea

Dezechilibre de integritate structurală

Din membranele subcelulare

La sistemul musculo-scheletic

Inflamaţie

O condiţie - multe dezechilibre

OBEZITATEA

Genetica endocrina si epigenetica Dieta si exercitiile fizice Tulburari de dispozitie

Un dezechilibru - multe condiţii

INFLAMAŢIE

Boli de inima Depresie Artrita Cancer Diabet

FIGURA 2-2 Dezechilibre clinice de bază — influenţe multiple. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcţională.)

Folosind acest construct, devine mult mai clar că o boală şi/sau afecţiune poate avea cauze multiple (adică, multiple dezechilibre clinice), la fel cum un dezechilibru fundamental poate fi la rădăcina multor afecţiuni aparent disparate (Figura 2-2).

Cel mai important precept de reţinut despre medicina funcţională este că restabilirea echilibrului – în stilul de viaţă şi/sau mediu al pacientului şi în procesele fiziologice fundamentale ale corpului – este cheia restabilirii sănătăţii.

Antecedente, declanşatori şi mediatori

Ceea ce ştiinţa modernă ne-a învăţat despre geneza bolii poate fi reprezentat prin trei cuvinte: declanşatori, mediatori şi antecedente. Declanşatorii sunt entităţi sau evenimente discrete care provoacă boala sau simptomele acesteia. Microbii sunt un exemplu. Cea mai mare descoperire ştiinţifică a secolului al XIX-lea a fost etiologia microbiană a principalelor boli epidemice. Declanşatorii sunt de obicei insuficienti în sine pentru formarea bolii; cu toate acestea, răspunsul gazdei este o componentă esenţială.

Prin urmare, este datoria practicianului de medicină funcţională să cunoască nu doar afecţiunile sau diagnosticele pacientului, ci şi mediul fizic şi social în care apare boala, obiceiurile alimentare ale persoanei bolnave (dieta actuală şi dieta premergătoare bolii), convingerile sale despre boală, impactul bolii asupra factorilor sociali şi psihologici care agravează funcţia sau simptomatologia. predispun la boală sau facilitează recuperarea. Aceste informaţii sunt necesare pentru stabilirea unui plan de tratament funcţional.

Identificarea mediatorilor biochimici care stau la baza răspunsurilor gazdei a fost cel mai productiv domeniu de cercetare biomedicală în a doua jumătate a secolului XX. Mediatorii, după cum sugerează cuvântul, nu provoacă boli. Sunt intermediari care contribuie la manifestarea si/sau continuarea bolii. Antecedentele sunt factori care predispun la boli acute sau cronice. Pentru o persoană care este bolnavă, antecedentele formează diateza bolii. Din perspectiva prevenţiei, aceştia sunt factori de risc. Cunoaşterea antecedentelor oferă o structură raţională pentru organizarea medicinei preventive şi a sănătăţii publice.

Genomica medicală încearcă să înţeleagă mai bine boala prin identificarea expresiei fenotipice a genelor asociate bolii şi a produselor lor. Aplicarea ştiinţei genomice la medicina clinică necesită integrarea antecedentelor (genele şi factorii care controlează exprimarea acestora) cu mediatori (produşii din aval ale activării genelor). Mediatorii, declanşatorii şi antecedentele nu sunt doar concepte biomedicale cheie, ci şi concepte psihosociale importante. În diagnosticul centrat pe persoană, mediatorii, declanşatorii şi antecedentele pentru boala fiecărei persoane formează centrul investigaţiei clinice.

Antecedentele şi originile bolii

Înţelegerea antecedentelor bolii îl ajută pe medic să înţeleagă caracteristicile unice ale fiecărui pacient în legătură cu starea lui actuală de sănătate. Antecedentele pot fi considerate ca fiind congenitale sau de dezvoltare. Cel mai important factor congenital este sexul: femeile şi bărbaţii diferă puternic în susceptibilitatea la multe tulburări. Cel mai important factor de dezvoltare este vârsta; ceea ce îi doare pe copii este rar la fel cu ceea ce îi doare pe bătrâni. Dincolo de aceşti factori evidenti se află o diversitate la fel de complexă precum diferenţele genetice şi experienţele de viaţă separate care disting o persoană de alta.

Declanşatorii şi provocarea bolii

Un declanşator este orice lucru care iniţiază o boală acută sau apariţia simptomelor. Distincţia dintre un declanşator şi un eveniment precipitator este relativă, nu absolută; distincţia ajută la organizarea poveştii pacientului. Ca regulă generală, declanşatorii provoacă îmbolnăvirea doar atâta timp cât persoana este expusă la acestea (sau pentru o perioadă scurtă de timp după aceea), în timp ce un eveniment precipitant iniţiază o schimbare a stării de sănătate care persistă mult timp după terminarea expunerii.

Declanşatorii obişnuiţi includ traume fizice sau psihice, microbi, medicamente, alergeni, alimente (sau chiar actul de a mânca sau de a bea), toxine din mediu, schimbări de temperatură, evenimente de viaţă stresante, interacţiuni sociale adverse şi amintiri puternice. Pentru unele afecţiuni, declanşatorul este o parte atât de esenţială a conceptului nostru despre boală încât cele două nu pot fi separate; boala este fie numită după factorul declanşator (de exemplu, faringitia streptococică), fie absenţa declanşatorului infirmă diagnosticul (de exemplu, comoţia cerebrală nu poate apărea fără traumatism cranian). Pentru afecţiunile cronice, cum ar fi astmul, artrita sau migrenele, pot fi prezenţi declanşatori multipli care interacţionează. Totuşi, toţi declanşatorii îşi exercită efectele prin activarea mediatorilor derivaţi de gazdă. În traumatismele cu cap închis, de exemplu, activarea receptorilor acidului .-metil-D-aspartic, inducerea sintetazei de oxid nitric şi eliberarea de calciu intraneuronal liber determină efectele tardive. Magneziul intravenos în momentul traumei atenuează severitatea prin modificarea răspunsului mediatorului.8,9 Sensibilitatea la diferiţi factori declanşatori variază adesea între persoanele cu afecţiuni similare. O sarcină principală a practicianului funcţional este de a ajuta pacienţii să identifice factori declanşatori importanţi pentru afecţiunile lor şi să dezvolte strategii pentru eliminarea acestora sau diminuarea virulenţei lor.

CASETA 2-1 Mediatori de boli comune

Hormoni biochimici

Neurotransmiţători

Neuropeptide

Citokine

Radicalii liberi

Factori de transcripţie

Subatomic

Ioni

Electronii

Câmpuri electrice şi magnetice

Cognitiv/Emoţional

Frica de durere sau pierdere

Sentimente sau convingeri personale despre boală

Stima de sine slabă, autoeficacitate scăzută percepută

Neputinţă învăţată

Lipsa informaţiilor relevante privind sănătatea

Social/cultural

Întărire pentru a rămâne bolnav

Condiţionarea comportamentală

Lipsa resurselor din cauza izolării sociale sau a sărăciei

Natura rolului bolnav şi relaţia medic/pacient

Mediatorii şi formarea bolii

Un mediator este orice lucru care produce simptome sau dăunează ţesuturilor corpului, inclusiv anumite comportamente. Mediatorii variază ca formă şi substanţă. Ele pot fi biochimice (de exemplu, prostanoide şi citokine), ionice (de exemplu, ioni de hidrogen), sociale (de exemplu, întărire pentru a rămâne bolnav), psihologice (de exemplu, frică) sau culturale (de exemplu, credinţe despre natura bolii). O listă a mediatorilor comuni este

prezentată în Caseta 2-1. Boala la orice persoană implică de obicei mai mulţi mediatori care interacţionează. Mediatorii biochimici, psihosociali şi culturali interacţionează continuu în formarea bolii.

P CONSTRUCŢIA MODELULUI

Evaluare

Combinând principiile, stilul de viaţă şi factorii de mediu, procesele fiziologice fundamentale, antecedentele, declanşatorii, mediatorii şi dezechilibrele clinice de bază creează o nouă arhitectură de colectare şi sortare a informaţiilor pentru practica clinică - de fapt, o nouă euristică pentru practica medicinei funcţionale. Acest nou model include un accent explicit pe principiile şi mecanismele care infuzează semnificaţie diagnosticului şi aprofundează înţelegerea clinicianului asupra modurilor adesea suprapuse în care lucrurile merg prost. Orice metodologie pentru construirea unei poveşti coerente şi a unui plan terapeutic eficient în contextul unei boli cronice complexe trebuie să fie flexibilă şi adaptabilă. Asemenea unui fişier acordeon care comprimă şi se extinde la cerere, cantitatea şi tipul de date colectate se vor schimba în mod necesar în funcţie de situaţia pacientului şi de timpul şi capacitatea clinicianului de a pune împreună firele de bază ale disfuncţiei.

Procesul convenţional de evaluare care implică secţiunile Plângere principală, Istoricul bolii prezente şi Istoricul medical trecut trebuie extins (Figura 2-3) pentru a include o investigare amănunţită a antecedentelor, declanşatorilor şi mediatorilor şi o evaluare sistematică a oricăror dezechilibre în cadrul sistemelor fundamentale de organizare. Îngrijirea medicală personalizată fără această investigaţie extinsă este insuficientă.

Modelul matricei de medicină funcţională

Distilarea datelor din istoria extinsă, examinarea fizică şi constatările de laborator într-o poveste narativă care include antecedente, declanşatoare şi mediatori poate fi o provocare. Cheia pentru dezvoltarea unei naraţiuni aprofundate este organizarea poveştii folosind formularul Model de matrice de medicină funcţională (Figura 2-4).

Forma matricei ajută la organizarea şi prioritizarea informaţiilor şi, de asemenea, clarifică nivelul de înţelegere prezent, luminând astfel unde este nevoie de investigaţii suplimentare. De exemplu:

Indicatorii de inflamaţie pe matrice ar putea determina clinicianul să solicite teste pentru markeri inflamatori specifici (cum ar fi proteina C-reactivă foarte sensibilă, nivelurile de interleukine şi/sau homocisteină).

Nivelurile de acizi graşi esenţiali, anomaliile căii de metilare şi metaboliţii acizilor organici ajută la determinarea adecvării aportului alimentar şi al nutrienţilor.

Markerii de detoxifiere (glucuronidare şi sulfatare, eterogenitatea enzimei citocromului P450) pot determina capacitatea funcţională de biotransformare moleculară.

Neurotransmiţătorii şi metaboliţii lor (vanilmandelat, homovanilat, 5-hidroxiindoleacetat, chinolinat) şi cascadele hormonale (gonadale şi suprarenale) au o utilitate evidentă în explorarea echilibrului moleculelor mesager.

Scanările tomografice computerizate, imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) sau raze X simple extind vederea disfuncţiilor structurale ale pacientului. Utilizarea scanărilor osoase, a scanărilor cu absorbţie cu raze X cu energie dual sau a markerilor de resorbţie osoasă10,11 poate fi utilă în explorarea în continuare a interacţiunilor de tip reţea ale matricei.

Tehnologii mai noi şi utile, cum ar fi RMN-urile funcţionale, tomografia computerizată cu emisie de un singur foton sau scanările tomografice cu emisie de pozitroni oferă o evaluare mai cuprinzătoare a funcţiei metabolice în cadrul sistemelor de organe.

Procesul de completare a unui istoric cuprinzător şi a unui fizic folosind euristica extinsă a medicinei funcţionale şi apoi graficarea acestor constatări pe matrice este cel care orientează cel mai bine alegerea lucrărilor de laborator şi a tratamentului de succes.

Terapiile ar trebui alese pentru impactul lor potenţial asupra celor mai semnificative dezechilibre ale pacientului. Un formular matrice completat facilitează revizuirea căilor, mecanismelor şi mediatorilor obişnuiţi ai bolii şi îi ajută pe clinicieni să selecteze punctele de pârghie pentru strategiile de tratament. Cu toate acestea, chiar şi cu matricea ca ajutor pentru sintetizarea şi prioritizarea informaţiilor, poate fi foarte util să se ia în considerare impactul fiecărei variabile la cinci niveluri diferite.

Intervenţii asupra întregului corp: Deoarece organismul uman este un sistem adaptativ complex, cu nenumărate puncte de acces, intervenţiile la un nivel vor afecta punctele de activitate şi în alte zone. De exemplu, îmbunătăţirea somnului pacientului influenţează în mod benefic răspunsul imunitar, nivelul melatoninei şi nivelul limfocitelor T şi ajută la scăderea stresului oxidativ. Mişcarea reduce stresul, îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină şi îmbunătăţeşte detoxifierea. Reducerea stresului (şi/sau îmbunătăţirea gestionării stresului) reduce nivelul de cortizol, îmbunătăţeşte somnul, îmbunătăţeşte starea emoţională şi reduce riscul de apariţie a inimii.

Plângere principală (CC)

Istoricul bolii actuale (HPI)

Antecedente medicale (PMH)

Explorați antecedentele, declanşatorii şi mediatorii CC, HPI şi PMH

Istoric medical de familie

Predispoziţii genetice?

Revizuirea sistemelor de organe (ROS)

Istoricul medicamentelor și suplimentelor

Istorie alimentară

Social, stil de viaţă, istoric de exerciţii fizice

Examenul fizic (PE)

Evaluări de laborator și imagistică

Explorați dezechilibrele clinice de bază:

Dezechilibre de asimilare

Digestie

Absorbție

Microbiota/GI

Respirație

Apărare și reparare dezechilibre

Sistemul imunitar

Procese inflamatorii

Infecție și microbiotă

Dezechilibre energetice

Reglementarea energiei

Funcția mitocondrială

Dezechilibre de biotransformare și eliminare

Toxicitate

Detoxifiere

Dezechilibre de comunicare

Endocrin

Neurotransmițător

Mesageri imuni

Cunoașterea

Dezechilibre de integritate structurală

De la membranele subcelulare la sistemul musculo-scheletic

Evaluare inițială:

Introduceți datele în formularul Matrix; caută teme comune

Examinați mecanismele de bază ale bolii

Recapitulează povestea pacientului

Diagnostic bazat pe organe

Evaluarea medicinei funcționale: mecanismele de bază ale bolii; influențe genetice și de mediu

Plan de tratament:

Individualizat

Alimentație, stil de viață, mediu

Nutrițional, botanic, psihosocial, energetic, spiritual

Poate include produse farmaceutice și/sau proceduri

FIGURA 2-3 Extinderea fișierului acordeonului: euristica de evaluare a medicinei funcționale. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcțională.)

boala. Schimbarea dietei are nenumărate efecte asupra sănătății, de la reducerea inflamației până la inversarea bolii coronariene.

Intervenții ale sistemului de organe: Aceste intervenții sunt utilizate mai frecvent în prezentarea acută a bolii. Exemplele includ atele; leziuni drenante; repararea lacerațiilor; reducerea fracturilor, pneumotoraxului, herniilor sau obstrucțiilor; sau îndepărtarea unei pietre pentru a restabili funcția întregului organ. Există multe intervenții care îmbunătățesc funcția organelor. De exemplu, bronhodilatatoarele îmbunătățesc schimbul de aer, reducând astfel hipoxia, reducând stresul oxidativ și îmbunătățind funcția metabolică și oxigenarea la un pacient cu boală reactivă a căilor respiratorii.

Intervenții metabolice sau celulare: Sănătatea celulară poate fi abordată prin asigurarea adecvării macronutrienților, aminoacizilor esențiali, vitaminelor și mineralelor cofactoriale din dietă (sau, dacă este necesar, din suplimente). Polimorfismele enzimelor metabolice ale unui individ pot afecta profund cerințele sale de nutrienți. De exemplu, adăugarea acidului

linoleic conjugat în dietă poate modifica sistemul receptor activat de proliferatorul peroxizomului, poate afecta greutatea corporală şi poate modula răspunsul inflamator.12-14 Cu toate acestea, la o persoană care este diabetică sau rezistentă la insulină, adăugarea de acid linoleic conjugat poate induce hiperproinsulinemie, ceea ce este dăunător pentru creşterea tipurilor de carbohidraţi şi a proporţiilor de carbohidrati. sensibilitatea la insulină, reduc secreţia de insulină şi modifică fundamental metabolismul la pacientul rezistent la insulină. Sprijinirea căilor de detoxifiere a ficatului cu glicină suplimentară şi ^-acetilcisteină îmbunătăţeşte producţia endogenă de glutation adecvat, un antioxidant esenţial în sistemul nervos central şi tractul gastrointestinal.

Intervenţii subcelulare/mitocondriale: Există multe exemple de nutrienţi care susţin funcţia mitocondrială.17,18

Dezechilibre clinice găsite în sistemele de organizare funcţională

Integritate structurală —/

(de exemplu, de la Subcelular

Membrane mentale pentru a

Structura musculo-scheletică)

Energie

(de exemplu, Reglementarea Energiei,

Emoţional

Funcţia mitocondrială)

Factori fundamentali ai stilului de viaţă

FIGURA 2-4 Modelul matricei de medicină funcţională. (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcţională.)

Aportul inadecvat de fier face ca oxidanţii să se scurgă din mitocondrii, dăunând funcţiei mitocondriale şi ADN-ului mitocondrial. Asigurarea că există suficient fier ajută la atenuarea acestei probleme. Aportul inadecvat de zinc (găsit la mai mult de 10% din populaţia SUA) cauzează oxidarea şi deteriorarea ADN-ului în celulele umane.18 Asigurarea adecvării antioxidanţilor şi cofactorilor pentru individul cu risc trebuie luată în considerare în fiecare parte a matricei. Carnitina, de exemplu, este necesară ca purtător pentru transportul acizilor graşi din citosol în mitocondrii, îmbunătăţind eficienţa [''-oxidării acizilor graşi şi producţia rezultată de adenozin trifosfat. La pacienţii care au slăbit semnificativ, subnutriţia cu carnitină poate duce la acizii graşi supuşi M-oxidării, o formă mult mai puţin eficientă de metabolism.19 Pacienţii cu carnitină scăzută pot răspunde, de asemenea, la suplimentarea cu riboflavină.19

Intervenţii de exprimare subcelulară/genică: mulţi compuşi interacţionează la nivel de genă pentru a modifica răspunsul celular, afectând astfel sănătatea şi vindecarea. Orice intervenţie care modifică factorul nuclear-KB care pătrunde în nucleu, se leagă de ADN şi activează gene care codifică modulatori inflamatori, cum ar fi interleukina-6 (şi, prin urmare, proteina C-reactivă), ciclooxigenaza-2, interleukina-1, lipoxigenaza, oxid nitric sintaza inductibilă, factorul de necroză tumorală-a sau un număr mare de molecule de adeziune. Există multe modalităţi de a modifica factorii declanşatori ai factorilor nucleari-KB, inclusiv scăderea stresului oxidativ, alterarea stresului emoţional şi consumul adecvat de fitonutrienţi, antioxidanţi, acid alfa-lipoic, acid eicosapentaenoic, acid docosahexaenoic şi acid y-linoleic. formează intercalează cu o proteină retinol şi cu exonul ADN şi modulează multe aspecte ale metabolismului, inclusiv diviziunea celulară atât în sânul sănătos, cât şi în cel canceros, în ţesutul de sân, colon, prostată şi piele.23 Vitamina D are roluri cheie în controlul inflamaţiei, homeostaziei calciului, metabolismului osos, fiziologiei cardiovasculare şi endocrine şi vindecării.23

Experienţa utilizării acestui model, împreună cu abilităţile îmbunătăţite de recunoaştere a modelelor, vor reduce adesea nevoia de evaluări extinse de laborator. Cu toate acestea, vor exista întotdeauna anumite dificultăţi clinice care pur şi simplu nu pot fi evaluate fără date obiective şi, pentru majoritatea pacienţilor, poate exista un minim ireductibil de evaluări de laborator necesare pentru a acumula informaţii. De exemplu, în studiul clinic al tulburărilor din spectrul autist la copii, expunerea la metale grele şi toxicitatea pot juca un rol important. Sarcina corpului cu metale grele nu poate fi evaluată în mod sensibil fără studii de laborator. În majoritatea examinărilor iniţiale, tehnologiile de laborator şi imagistice pot fi rezervate

acelor cazuri complexe în care intervenţiile iniţiale se dovedesc insuficiente pentru sarcina explicaţiei funcţionale. Atunci când perspicacitatea clinică şi paşii educaţi atât în evaluări, cât şi în studiile terapeutice nu conduc la îmbunătăţirea aşteptată, testele de laborator oferă adesea informaţii pline de satisfacţii. Acesta este adesea contextul pentru testarea genomică concentrată.

Parteneriatul de vindecare

Nicio discuţie despre modelul medicinei funcţionale nu ar fi completă fără menţiunea relaţiei terapeutice. Parteneriatele se formează pentru a atinge un obiectiv. De exemplu, un parteneriat de afaceri se formează pentru a se angaja în tranzacţii comerciale pentru câştiguri financiare; se formează un parteneriat de căsătorie pentru a construi un mediu îngrijitor, de sprijin, centrat pe casă. Se formează un parteneriat de vindecare pentru a vindeca pacientul prin aplicarea integrată atât a artei medicinei (condusă pe perspectivă), cât şi a ştiinţei medicinei (condusă pe dovezi). Un parteneriat eficient necesită stabilirea de încredere şi relaţie. Pacienţii trebuie să se simtă confortabil să-şi spună poveştile şi să dezvăluie informaţii intime şi evenimente semnificative.

În secolul al XX-lea, medicina contemporană, considerată în mod tradiţional o profesie de vindecare, a evoluat de la rolul de a vindeca bolnavii la cel de a vindeca boli prin ştiinţa modernă. Cercetările în această tranziţie au arătat că vindecarea a fost în mod tradiţional asociată cu teme de totalitate, naraţiune şi spiritualitate. Profesioniştii şi pacienţii deopotrivă raportează vindecarea ca pe o experienţă extrem de personală, subiectivă, care implică o reconciliere a sensului pentru un individ şi o percepţie a întregii. Modelul biomedical, aşa cum este configurat în prezent, nu mai cuprinde aceste caracteristici.

Medicina contemporană consideră integralitatea vindecării ca fiind dincolo de ortodoxia ei – domeniul nonştiinţific şi nonmedical.24 Nu suntem de acord. Pentru a înţelege importanţa profundă a parteneriatului de vindecare pentru crearea unui sistem de medicină adecvat cerinţelor secolului XXI, a fost revizuit un corp emergent de cercetări relevante.25'27 După cum a articulat recent în acea jurnală Louise Acheson, MD, MS, Editor asociat pentru Annals of Family Practice28.

Este o provocare să cercetezi acest proces inefabil numit vindecare... Hsu şi colegii au cerut focus grupuri de asistente medicale, medici, asistenţi medicali şi pacienţi selectaţi aleatoriu să definească vindecarea şi să descrie ceea ce o facilitează sau o împiedică.30 recâştigând un sentiment personal de echilibru şi pace." Au auzit de la diverşi participanţi că „vindecarea este o călătorie" şi „relaţiile sunt esenţiale pentru vindecare".

Cercetările privind rolul vindecării în mediul medical au generat recent câteva investigaţii bine gândite şi robuste. Cercetările lui Scott şi colab.25 privind relaţia de vindecare au găsit descrieri foarte asemănătoare cu cele ale lui Hsu şi colab.29. Participanţii la studiu26 au articulat aspecte ale parteneriatului de vindecare ca:

Evaluarea şi crearea unei legături emoţionale fără judecăţi

Aprecierea puterii şi gestionarea conştientă a puterii clinicianului în moduri care ar beneficia cel mai mult pacientului

Respectarea şi manifestarea unui angajament de a îngriji pacienţii în timp

Trei rezultate relaţionale rezultă din aceste procese: încredere, speranţă şi sentimentul de a fi cunoscut. Competenţele clinicienilor care facilitează aceste procese sunt încrederea în sine, autogestionarea emoţională, atenţia şi cunoaşterea.26 În acest pământ bogat, parteneriatul de vindecare înfloreşte.

Caracteristicile unei întâlniri terapeutice convenţionale sunt fundamental diferite de un parteneriat de vindecare şi fiecare reiese din accentul specific în antrenament. În întâlnirea terapeutică, relaţia se formează pentru a evalua şi trata o problemă medicală folosind (de obicei) o structură a sistemului de organe, un proces de diagnostic diferenţial şi un set de instrumente de tratament axat pe farmacologie şi proceduri medicale. Întâlnirea terapeutică reduce fluxul de informaţii dintre medic şi pacient la minimum necesar pentru a identifica domeniul sistemului de organe cu cea mai probabilă disfuncţie, urmată de o căutare a sistemului de sortare (euristica diagnosticului diferenţial). Scopul acestei relaţii este de a ajunge la cel mai probabil diagnostic cât mai rapid posibil şi de a selecta o intervenţie bazată pe eficacitatea probabilă. Relaţia este o conversaţie ghidată cu creierul stâng, controlată de clinician şi caracterizată prin procesare algoritmică şi gândire statistică.30,31.

Parteneriatul de vindecare cu medicina funcţională se formează cu un scop înrudit, dar mai larg: de a ajuta pacientul să se vindece prin identificarea mecanismelor şi influenţelor care au iniţiat şi continuă să medieze boala (bolile) pacientului. Acest tip de relaţie subliniază o responsabilitate comună pentru identificarea cauzelor stării pacientului şi obţinerea unei înţelegeri despre soluţiile durabile. Parteneriatul de vindecare este esenţial pentru furnizarea de sisteme personalizate de medicină şi pentru a gestiona incertitudinea (alegerile sub risc) inerente practicii clinice. În parteneriatul de vindecare, se găsesc utilizarea şi integrarea adecvată a funcţiilor creierului stâng şi creierului drept.

În limbaj, avem cea mai deplină expresie a integrării funcţiei creierului stâng şi drept. Limbajul este atât de complex încât creierul trebuie să îl proceseze în moduri diferite simultan – atât denotativ, cât şi conotativ. Pentru ca complexitatea şi nuanţa să apară în limbaj, creierul stâng trebuie să vadă copacii, iar creierul drept ne ajută să vedem şi să înţelegem pădurea.32,33.

Punctul de plecare pentru crearea unui parteneriat de vindecare este experienţa pacientului. Oamenii, nu bolile, se pot vindeca. Integrarea atentă a funcţiei creierului este în centrul unui parteneriat de vindecare. Unii dintre paşii de bază pentru stabilirea unui parteneriat de vindecare includ:

Permiteţi pacienţilor să-şi exprime, fără întrerupere, povestea lor despre motivul pentru care au venit să vă vadă. Modul în care pacientul încadrează plângerile iniţiale prefigurează adesea o înţelegere ulterioară a cauzelor fundamentale. Orice întrerupere în această etapă

incipientă a naraţiunii îl mută pe pacient înapoi în procesarea creierului stâng şi departe de percepţie.34

După ce ne-am concentrat asupra plângerii principale, încurajând naraţiunea pacientului cu privire la boala(ele) prezentă(e). Clarificările pot fi obţinute prin întrebări suplimentare deschise (de exemplu, „spune-mi mai multe despre asta"; „ce altceva crezi că s-ar putea întâmpla?"). În timpul acestei porţiuni a interviului, există o comutare între funcţiile creierului drept şi stânga.

În timpul acestei conversaţii, semnele şi simptomele bolii prezente sunt distribuite de către medic în formularul Modelului matricei de medicină funcţională, aşa cum a fost descris anterior.

Analiza datelor astfel colectate se realizează prin evaluarea cauzelor subiacente probabile - pe baza dovezilor despre mecanismele de bază comune ale bolii - şi mediatorii actuali ai bolii.

În continuare, transmiţând pacientului în cei mai simpli termeni posibili că pentru a obţine soluţii de durată la problema (problemele) pentru care el şi/sau ea a venit să caute ajutor, trebuie puse şi răspunsuri câteva întrebări fundamentale pentru a înţelege problema în contextul vieţii personale a pacientului. Această încadrare a procesului de interviu mută efortul de la o compilare a creierului stâng la o naraţiune care încurajează înţelegerea - bazată pe recunoaşterea modelelor complexe - despre cauzele fundamentale ale problemei.

În această etapă, controlul este împărtăşit cu pacientul: „Fără ajutorul tău, nu putem înţelege problema ta medicală în

*Cercetarea axată pe întâlnirea terapeutică a constatat în mod repetat că clinicienii întrerup conversaţia pacientului în primele 18 secunde sau mai puţin, deseori refuzând pacientului oportunitatea de a termina. (Beckman DB, et al. Efectul comportamentului medicului asupra colectării datelor. Ann Intern Med. 1984;101:692-696.)

adâncimea şi lăţimea pe care o meritaţi." Implementarea acestei investigaţii partajate poate fi facilitată de anumite abordări:

Pentru determinarea condiţiilor antecedente sunt utile următoarele întrebări:

Când a fost ultima dată când te-ai simţit bine? Când ai fost liber de această problemă?

Care au fost circumstanţele în care a apărut problema?

Au apărut probleme similare la membrii familiei?

Pentru declanşatoare, următoarea întrebare este critică:

Ce condiţii, activităţi sau evenimente par să iniţieze problema? (Microbii şi evenimentele personale stresante sunt exemple, dar ilustrează categorii destul de diferite de declanşatoare. Declanşatorii în sine sunt de obicei insuficienti pentru formarea bolii, aşa că declanşatorii trebuie priviţi în contextul condiţiilor antecedente.)

Mediatorii problemei sunt influenţe care ajută la perpetuarea acesteia.

Pot exista mediatori specifici ai bolilor în activităţile, stilul de viaţă şi mediul pacientului. Mulţi factori diverşi pot afecta răspunsul gazdei la factorii de stres.

Oricare dintre dezechilibrele clinice de bază, discutate anterior şi prezentate pe modelul matricei de medicină funcţională, poate transforma ceea ce ar fi putut fi o schimbare temporară a homeostaziei într-o afecţiune alostatică cronică.

În acest moment, este de ajutor să subliniem din nou că următoarele aspecte sunt elementare în formarea unui parteneriat de vindecare:

Numai pacientul poate informa parteneriatul cu privire la condiţiile care au furnizat solul din care a apărut problema (problemele examinate). Pacientul deţine literalmente cheile pentru deliberarea comună care pot oferi o perspectivă despre procesul de obţinere a unui rezultat de vindecare.

Profesionist aduce experienţă, înţelepciune, instrumente şi tehnici şi lucrează pentru a crea contextul pentru ca o perspectivă vindecătoare să apară.

Informaţiile pacientului, intrarea, urmărirea atentă a înţelegerii şi implicarea devin „calul dinaintea căruţei". Căruciorul poartă clinicianul - persoana care ghidează călătoria folosind dovezi, experienţă şi judecată şi care contribuie cu potenţialul de perspectivă expertă.

Cheia parteneriatului de vindecare este o investiţie egală de concentrare atât a clinicianului, cât şi a pacientului. Ei lucrează împreună pentru a identifica locurile potrivite pentru a aplica pârghia pentru schimbare. Pacienţii trebuie să se angajeze să-şi angajeze atât abilităţile creierului stâng, cât şi creierul drept

ANALIZĂ

Modelul FM Matrix
facilitează cartografierea şi
analiza datelor (Figura 2-4)

Parteneriatul de vindecare
generează încredere, împuternicire, înţelegere

cele mai semnificative dezechilibre ale pacientului

FIGURA 2-5 Prezentare generală a modelului de medicină funcţională (FM). (Cu amabilitatea Institutului de Medicină Funcţională.)

funcţia de a informa şi ghida explorarea către următorii paşi în evaluare, terapie, înţelegere şi perspectivă. De asemenea, clinicienii trebuie să angajeze atât abilităţile de calcul ale creierului stâng, cât şi funcţiile de recunoaştere a modelelor din creierul drept care, atunci când sunt utilizate împreună, pot genera o perspectivă despre povestea pacientului. O prezentare generală a modelului de medicină funcţională poate fi văzută în Figura 2-5.

P INTEGRAREA ÎNGRIJIRII

Medicina funcţională recunoaşte în mod explicit că nicio profesie nu poate acoperi toate opţiunile terapeutice viabile. Intervenţiile şi practicienii vor diferi în funcţie de formare, licenţă, specializare şi chiar după credinţe şi moştenire etnică. Cu toate acestea, toate disciplinele de îngrijire a sănătăţii (şi toate specialităţile medicale) pot – în măsura permisă de pregătirea şi licenţa lor şi asumând un fundal bun în ştiinţa medicală occidentală – să utilizeze o abordare de medicină funcţională, inclusiv integrarea matricei ca şablon de bază pentru organizarea şi cuplarea cunoştinţelor şi datelor. În consecinţă, medicina funcţională poate oferi un limbaj comun, o arhitectură flexibilă şi un model unificat pentru a facilita îngrijirea integrată şi integrativă. Indiferent de disciplina în care a fost instruit clinicianul, dezvoltarea unei reţele de practicieni capabili, colaborativi, cu care să co-gestioneze pacienţii provocatori şi către care se pot face trimiteri pentru terapii în afara expertizei clinicienului primar, va îmbogăţi îngrijirea pacientului şi va consolida relaţia clinician-pacient.

REFERINȚE

Goetzel RZ. Serviciile de prevenire sau tratament economisesc bani? Dezbaterea greşită. Afaceri de sănătate. 2009;28(1):37-41.

Probst-Hensch NM. Bolile cronice legate de vârstă au în comun factori de risc: au în comun mecanisme fiziopatologice şi de ce contează asta? Swiss Med Wkly. 2010; 140:w13072. Disponibil la http://www. smw.ch/index.php?id=smw-2010-13072. Accesat la 11 octombrie 2010.

Magid CS. Dezvoltarea toleranţei pentru ambiguitate. JAMA. 2001;285(1):88.

Rees J. Boala complexă şi noile ştiinţe clinice. Ştiinţă. 2002;296: 698-701.

Radford T. Un om de ştiinţă de top avertizează despre „boală” în sistemul de sănătate din SUA. BMJ. 2003;326:416. doi: 10.1136/ bmj.326.7386.416/b.

Vioxx. Lecţii pentru Health Canada şi FDA. CMAJ. 2005;172(11):5.

Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Riscul de evenimente cardiovasculare şi rofecoxib: metaanaliză cumulativă. Lancet. 2004;364:2021-2029.

Cernak I, Savic VJ, Kotur J, et al. Caracterizarea concentraţiei plasmatice de magneziu şi a stresului oxidativ după leziuni cerebrale traumatice gradate la oameni. J Neurotraumatism. 2000;17(1): 53-68.

Vink R, Nimmo AJ, Cernak I. O prezentare generală a farmacoterapiilor noi şi noi pentru utilizare în leziuni cerebrale traumatice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001;28(11): 919-921.

Yu SL, Ho LM, Lim BC, Sim ML. Deoxipiridinolina urinară este un marker osos biochimic util pentru gestionarea osteoporozei postmenopauză. Ann Acad Med Singapore. 1998;27(4):527-529.

Palomba S, Orio F, Colao A, et al. Efectul înlocuirii cu estrogen plus tratamentul cu alendronat în doză mică asupra densităţii osoase la femeile în postmenopauză chirurgicală cu osteoporoză. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1502-1508.

Moya-Camarena SY, Vanden Heuvel JP, Blanchard SG, et al. Acidul linoleic conjugat este un ligand puternic şi un activator natural al PPARa. J Lipid Res. 1999;40:1426-1433.

Gaullier JM, Halse J, Hoye K, et al. Suplimentarea cu acid linoleic conjugat timp de 1 an reduce masa de grăsime corporală la oamenii sănătoşi supraponderali. Am J Clin Nutr. 2004;79:1118-1125.

O'Shea M, Bassaganya-Riera J, Mohede IC. Proprietăţile imunomodulatoare ale acidului linoleic conjugat. Am J Clin Nutr. 2004;79(S):1199S-1206S.

Malloney F, Yeow TP, Mullen A, et al. Suplimentarea acidului linoleic conjugat, sensibilitatea la insulină şi metabolismul lipoproteinelor la pacienţii cu DZ de tip 2. Am J Clin Nutr. 2004;80(4):887-895.

Riserus U, Vessby B, Arner P, Zethelius B. Suplimentarea cu CLA induce hiperproinsulinemie la bărbaţii obezi: asociere strânsă cu afectarea sensibilităţii la insulină. Diabetalogia. 2004;47(6):1016-1019.

Ames BN. Ajustarea metabolică: armonie metabolică şi prevenirea bolilor. J Nutr. 2003;133:1544S-1548S.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (Km crescut): relevanţă pentru boala genetică şi polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75(4):616-658.

Bralley JA, Lord RS. Evaluări de laborator în medicina moleculară: nutrienţi, substanţe toxice şi controale metabolice. Atlanta: Institutul pentru Progrese în Medicină Moleculară; 2001. În Acizi organici. 2001:181.

Yamamoto Y, Gaynor RB. Potenţialul terapeutic de inhibare a căii NF-kB în tratamentul inflamaţiei şi cancerului. J Clin Invest.

2001;107(2):135-142.

Tak PP, Firestein GS. NF-kB: un rol cheie în boala inflamatorie. J Clin Invest. 2001;107(1):7-11.

22 Balmer JE, Blomhoff R. Reglarea expresiei genelor prin acid retinoic. J Lipid Res. 2002;43:1773-1808.

Holick MF. Lumina soarelui şi vitamina D pentru sănătatea oaselor şi prevenirea bolilor autoimune, a cancerelor şi a bolilor cardiovasculare. Am J Clin Nutr. 2004;80 (Suppl 6):1678S-188S.

Egnew TR. Sensul vindecării: transcenderea suferinţei. Ann Fam Med. 2005;3(3):255-262.

Scott JG, Cohen D, DiCicco-Bloom B,

et al. Înţelegerea relaţiilor de vindecare în îngrijirea primară. Ann Fam Med. 2008;6(4):315-322.

Miller WL, Crabtree BF, Duffy MB şi colab. Orientări de cercetare pentru evaluarea impactului relaţiilor de vindecare în medicina clinică. Altern Ther Health Med. 2003;9(3): (Suppl)A80-A95.

Jackson C. Vindecarea pe noi înşine, vindecarea altora? primul dintr-o serie. Holist Nurs Pract. 2004;18(2):67-81.

Acheson L. Îngrijire comunitară, vindecare şi excelenţă în cercetare. Ann Fam Med. 2008;6:290-291.

Hsu C, Phillips WR, Sherman KJ şi colab. Vindecarea în îngrijirea primară: o viziune împărtăşită de pacienţi, medici, asistente şi personalul clinic. Ann Fam Med. 2008;6(4):307-314.

Brown M, Brown G, Sharma S. Evidencebased to value-based medicine. Chicago, IL: AMA Press; 2005:3-5.

Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina bazată pe dovezi: cum să practicaţi şi să predaţi EBM. New York: Churchill Livingstone; 2000.

Fiore S, Schooler J. Contribuţii ale emisferei drepte la rezolvarea creativă a problemelor: dovezi convergente pentru gândirea divergentă. În: Beeman M, Chiarello C, eds. Înţelegerea

limbajului în emisfera dreaptă: perspective din neuroştiinţa cognitivă. Philadelphia, PA: Editura Erlbaum; 1998:255-284.

Seger CA, Desmond JE, Glover GH, et al. Dovezi FMRI pentru implicarea emisferei drepte în procesarea relaţiilor semantice neobişnuite. Neuropsihologie. 2000;14:361-369.

Lehrer J. Analele ştiinţei: vânătoarea de eureka. New Yorkerul. 28 iulie 2008:s40-s45.

BIBLIOGRAFIE

Galland L, Lafferty H. Disregularea gastrointestinală: conexiuni cu boala cronică. Monografie. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2008.

Hedaya R, Quinn S. Depresie: avansarea paradigmei. Monografie. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2008.

Jones DS, ed. Manual de medicină funcţională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2005.

Jones DS, Hofmann L, Quinn S. Medicina secolului 21: un nou model pentru educaţia şi practica medicală. Cartea albă. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2009.

Liska D, Quinn S, Lukaczer D şi colab. Nutriţia clinică: o abordare funcţională. a 2-a ed. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2004.

Vasquez A. Dureri musculo-scheletale: strategii clinice extinse. Monografie. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2008.

O ierarhie a vindecării: ordinea terapeutică

O teorie unificatoare a medicinei naturopatice

Jared L. Zeff, ND, LAc, Pamela Snider, ND, Stephen P Myers, ND, BMed PhD şi Zora DeGrandpre, MS, ND

PA SCURT ISTORIC AL MEDICINII NATUROPATICE

În 1900, Benedict Lust a „inventat” medicina naturistă, o practică care a combinat multe terapii naturale şi sisteme terapeutice sub umbrela unei filozofii cuprinzătoare bazate pe mişcarea europeană de vindecare a naturii care a înflorit în anii 1800, vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii) şi alte principii vitaliste. Ca atare, medicina naturistă are rădăcini istorice adânci şi reprezintă o filiaţie a medicinei naturale occidentale care poate fi urmărită până la culturile romană, greacă, egipteană şi mesopotamiană şi, conceptual, la multe medicamente tradiţionale şi indigene din lume.

Profesia modernă de naturopat şi-a luat naştere odată cu Lust şi a crescut sub eforturile sale neobosite. A străbătut Statele Unite ţinând prelegeri şi făcând lobby pentru legislaţia care să licenţieze medicina naturistă, depunând mărturie pentru medicii naturisti acuzaţi pentru practicarea medicinei fără licenţă şi călătorind la multe evenimente şi conferinţe pentru a ajuta la construirea profesiei. De asemenea, a scris mult pentru a promova şi populariza profesia şi, prin eforturile sale, profesia de naturopat a crescut rapid.1-3 În anii 1940, medicina naturistă a dezvoltat un număr de şcoli de medicină de 4 ani şi a obţinut licenţă în aproximativ o treime din Statele Unite, Districtul Columbia, patru provincii canadiene şi un număr de alte ţări.2,4

Profesia a trecut printr-o perioadă de declin, marcată de dezbinare internă şi paralelă cu ascensiunea biomedicinei şi promisiunea medicamentelor minune. Până în 1957, a mai rămas doar un singur colegiu de medicină naturistă. Până în 1975, doar opt state mai aveau licenţă pentru medici naturisti, iar până în 1979, erau doar şase. Un sondaj efectuat în 1980 a arătat că în Statele Unite şi Canada mai existau doar aproximativ 175 de medici naturisti autorizaţi şi care practicau.5 În schimb, în 1951, numărul era de aproximativ 3000.6

Declinul medicinei naturiste după o creştere rapidă s-a datorat mai multor factori. În anii 1930, în cadrul profesiei s-a dezvoltat o tensiune semnificativă în ceea ce priveşte practica naturistă, la fel ca dezvoltarea standardelor unificate şi rolul ştiinţei experimentale reducţioniste ca element de dezvoltare profesională.7,8 Această tensiune a despărţit profesia de medici naturisti din interior după moartea lui Lust la sfârşitul anilor 1940, într-un moment în care profesia era supusă atât unor provocări externe semnificative, cât şi unor forţe interne de conducere. Mulţi medici naturisti au pus la îndoială capacitatea paradigmei ştiinţifice reducţioniste de a cerceta în mod obiectiv medicina naturistă în întregul său domeniu de aplicare.7,9,10.

Această percepţie a creat neîncredere în ştiinţă şi cercetare. Ştiinţa a fost, de asemenea, folosită frecvent ca o lovitură împotriva medicinei naturiste, iar părtinirile inerente în ceea ce a devenit paradigma dominantă a reducţionismului ştiinţific au făcut ca o cultură a progresului ştiinţific în profesie să fie o provocare. Descoperirea antibioticelor eficiente a ridicat profesia medicală standard la o statură dominantă şi incontestabilă de către o cultură care s-a orientat către ştiinţa mecanicistă ca o autoritate de necontestat. Apariţia erei atomice a întărit un loc fundamental pentru ştiinţă într-o societate din ce în ce mai dominată de descoperirea ştiinţifică. În această cultură, medicina standard, cu puterea sa

politică şi economică în creştere, a fost capabilă să forţeze aproape eliminarea medicinei naturiste prin abrogarea sau „apusul" actelor de licenţă.1,2,11.

În 1956, odată cu încheierea ultimului program de doctor în naturopatie (ND) (la Colegiul de Chiropractică a Statelor de Vest), mai mulţi medici, inclusiv Dr. Charles Stone, W. Martin Bleything şi Frank Spaulding au creat Colegiul Naţional de Medicină Naturopată din Portland, OR, pentru a menţine profesia în viaţă. Cu toate acestea, acea şcoală era aproape invizibilă ca ultimul vestigiu al unei profesii pe moarte şi rareori

a atras până la 10 studenţi noi pe an. Profesia a fost considerată moartă de adversarii săi istorici.

Cu toate acestea, cultura Americii, dominată de medicina standard încă din anii 1940, a început să se schimbe până la sfârşitul anilor 1960. Promisiunea ştiinţei şi a antibioticelor începea să pară mai puţin decât perfectă. Boala cronică creştea în prevalenţă, deoarece infecţia acută era mai puţin predominantă, iar medicina standard nu avea „penicilină" pentru bolile cronice. La sfârşitul anilor 1970, oamenii de ştiinţă în medicina de familie au propus un model biopsihosocial de îngrijire ca răspuns la percepţia predominantă a unei crize în creştere în medicina standard.12 Publicarea „Nevoia unui nou model medical" a lui Engel în aprilie 1977 a semnalat înfiinţarea domeniului medicinei de familie bazat pe o filozofie holistică şi o mişcare de sprijinire a practicii alternative a sănătăţii ecologice şi a unei mişcări paralele a mediului înconjurător. Elemente ale culturii se răzvrăteau împotriva materialelor plastice şi a materialelor sintetice ieftine, căutând soluţii mai naturale. Publicarea Primăverii tăcute a lui Rachael Carson în 1962, un rechizitoriu împotriva pesticidelor chimice şi a daunelor mediului, a marcat un punct de cotitură în gândirea culturală. În Silent Spring, Carson a contestat practicile oamenilor de ştiinţă din agricultură şi ale guvernului şi a cerut o schimbare a modului în care omenirea privea lumea naturală.13 Noi dovezi ale pericolelor radiaţiilor, pesticidelor sintetice şi erbicidelor, precum şi degradarea mediului din cauza poluării industriale, creau o nouă etică. Agricultura ecologică, fibrele naturale şi alte posibilităţi similare începeau să atragă atenţia. Câţiva au început să caute alternative naturale în medicină. La sfârşitul anilor 1960 şi începutul anilor 1970, înscrierile la Colegiul Naţional de Medicină Naturopată au început să ajungă în anii 20. Clasa din 1974 număra 23 de elevi. În 1975, Colegiul Naţional a înscris o clasă de 63 de studenţi.14 Profesia cunoaşte o renaştere.

În 1978, cu dorinţa de a crea un colegiu bazat pe medicina naturală bazată pe ştiinţă, Joseph E. Pizzorno, ND, LM, şi colegii săi, Les Griffith, ND, LM; Bill Mitchell, ND; şi Sheila Quinn au creat Colegiul de Medicină Naturopată John Bastyr din Seattle, WA. Odată cu crearea lui Bastyr, numit după eminentul medic naturist, Dr. John Bartholomew Bastyr (1912—1995), profesia a intrat într-o nouă fază. Nu numai că acest nou colegiu a dublat capacitatea profesiei de a produce noi medici, dar a plasat ferm profesia pe terenul cercetării şi validării ştiinţifice. „Medicina naturală bazată pe ştiinţă", inventată de Dr. Pizzorno, a fost o forţă motrice majoră din spatele creării şi misiunii lui Bastyr. Ambii Dr. Bastyr şi Pizzorno au avut o influenţă şi conducere semnificative în atingerea acestui obiectiv.

Una dintre moştenirile importante ale Dr. Bastyr a fost acela de a stabili o fundaţie şi un model pentru reconcilierea conflictului perceput dintre ştiinţă şi practicile şi principiile de vindecare profund stabilite ale medicinei naturiste. Kirchfeld şi Boyle3 au descris contribuţia sa de reper după cum urmează:

„Deşi la începutul anilor 1900 colegiile naturiste au inclus pregătire în ştiinţe de bază, abia după Dr. John Bastyr (1912-1995) şi conducerea sa fermă, eficientă şi profesională, pregătirea ştiinţifică şi bazată pe cercetare în medicina naturală a fost inspirată pentru a-şi atinge potenţialul maxim. Dr. Bastyr, a cărui viziune a fost una a „naturopatiei" a fost el însuşi el însuşi prototipul ştiinţific, dovedit empiric de succesele ştiinţifice moderne. medicul naturist, care analizează cele mai recente descoperiri din literatura ştiinţifică, le aplică în moduri conforme cu principiile naturiste şi verifică rezultatele cu studii adecvate.

Bastyr a văzut, de asemenea, o expansiune uriaşă atât a cunoştinţelor medicale alopate, cât şi a celor naturiste şi a jucat un rol major în asigurarea faptului că cele mai bune dintre ambele sunt integrate în educaţia medicală naturistă.3,15.

Bastyr l-a întâlnit pe Lust de două ori şi a fost strâns legat de tradiţia de vindecare a naturii Kneipp prin două femei influente: mama sa şi mentorul său, dr. Elizabeth Peters, care a studiat cu părintele Kneipp. El a integrat fără efort teoriile şi practicile clinice ale naturopatiei cu cele mai recente studii ştiinţifice şi a contribuit la crearea unei forme noi şi cu adevărat originale de îngrijire clinică primară modernă în medicina naturistă. El şi-a petrecut secolul al XX-lea pregătind leacul natural al secolului al XIX-lea pentru intrarea în secolul XXI.1,15 Dezbaterile filozofice de astăzi în cadrul profesiei nu mai sunt despre ştiinţă. Ei tind să se concentreze pe provocările la adresa tradiţiei Nature Cure. O dezbatere actuală, de exemplu, este despre rolul „alopatiei verzi" în profesie: tendinţa de a folosi medicina botanică sau suplimentele nutriţionale ca un simplu „medicament verde" sau înlocuitor farmaceutic versus importanţa implementării întregii game de practici de vindecare derivate din Nature Cure pentru a stimula restabilirea sănătăţii alături de sau în loc de medicina botanică sau suplimente nutriţionale. Consensul profesional pare puternic că întreaga gamă de practici de vindecare naturistă trebuie reţinută, consolidată şi implicată în procesul de educaţie şi cercetare ştiinţifică şi descoperire în secolul XXI.16-18.

P FILOZOFIE ŞI TEORIA ORIGINALE

În perioada iniţială de 50 de ani de creştere şi dezvoltare profesională (1896—1945), medicina naturistă nu a avut o declaraţie clară şi concisă de identitate. Profesia era orice ar fi spus Lust. El a definit „naturopatia" sau „curarea naturii" ca fiind atât un mod de viaţă, cât şi un concept de vindecare care folosea diverse mijloace naturale de tratare a infirmităţilor umane şi a stărilor de boală. „Mijloacele naturale" au fost integrate în medicina naturistă de către Lust şi alţii bazate pe teoria naturistă emergentă a vindecării şi a etiologiei bolii. Cele mai timpurii terapii asociate cu termenul au implicat o combinaţie de igienă americană şi cura naturală austro-germanică şi hidroterapie. Liderii din acest domeniu au inclus Kuhne, Lindlahr, Trall, Kellogg, Holbrook, Tilden, Graham, McFadden, Rikli, Thomson şi alţii care au scris tratate fundamentale de medicină naturistă sau au dezvoltat teorie clinică, filozofie şi

texte naturiste pentru a îmbunătăţi, a fi de acord şi a diverge de la lucrarea originală a lui Lust.19-277.

Cea mai mare parte a teoriei profesionale a fost găsită în revistele Lust, Herald of Health şi The Naturopath. Aceste publicaţii prezentau scrierile prodigioase ale Poftei, dar nu conţineau o declaraţie completă şi definitivă nici a filozofiei, nici a teoriei clinice. Lust a afirmat adesea că toate terapiile naturale intrau în domeniul naturistului. Mai multe texte au fost considerate ca fiind oarecum definitive de diverse aspecte ale profesiei în momente diferite. Aceste texte includ Therapeutics naturale în şapte volume de Henry Lindlahr, MD, care a fost publicat la începutul anilor 1900. Natura Cure a lui Lindlahr (1913) a fost considerată o lucrare fundamentală în teoria naturistă, punând bazele unei abordări sistematice a tratamentului şi diagnosticului naturist. Lindlahr a prezentat în cele din urmă cea mai coerentă teorie naturistă existentă, rezumată în Catehismul său de naturopatie, care a prezentat o progresie terapeutică în cinci părţi:

„Întoarcerea la natură" – acordaţi atenţie elementelor de bază ale dietei, îmbrăcămintei, exerciţiilor fizice, odihnei etc.

Remedii elementare - apă, aer, lumină, electricitate

Remedii chimice - botanice, homeopatie etc.

Remedii mecanice — manipulări, masaj etc.

Remedii mentale/spirituale — rugăciune, gândire pozitivă, fapte bune etc.28

În anii 1950, Spitler a scris Basic Naturopathy, a Textbook9, iar Wendel a scris Standardized Naturopathy." Aceste texte prezentau abordări oarecum diferite; textul lui Spitler punea accent pe teorie şi filozofie, în timp ce textul lui Wendel a fost scris, după cum reiese din titlu, pentru a sublinia practica naturistă şi practica standard, în contrast cu practica naturistă. Naturopathic Materia Medica a lui Kuts-Cheraux, scrisă în anii 1950, a fost produsă pentru a satisface o cerere legală de către legislativul din Arizona, dar a persistat ca unul dintre puţinii ghiduri existente din acea epocă. Sistemul „thomsonian" de medicină)35-39 şi a precedat profesia oficială de naturopat american (1900). Cu toate acestea, până la sfârşitul anilor 1950, profesia a fost în general considerată la ultimul suflu, un anacronism al erei preantibiotice.

În timpul procesului de obţinere a licenţei, medicina naturistă a fost definită formal de diferitele statute de licenţă, dar aceste definiţii erau definiţii legale şi ale domeniului de practică, adesea în conflict între ele, reflectând standarde diferite de practică în diferite jurisdicţii. În 1965, Dicţionarul Titlurilor Ocupaţionale al Departamentului Muncii din SUA40 a prezentat cea mai formală şi răspândită definiţie. Definiţia nu a fost lipsită de controverse. deoarece reflecta una dintre punctele de vedere interne concurente ale profesiei, în primul rând, perspectiva tratamentului naturii:

„Diagnostica, tratează și îngrijește pacienții folosind un sistem de practică care bazează tratamentul funcției fiziologice și condițiilor anormale pe legile naturale care guvernează corpul uman. Utilizează metode fiziologice, psihologice și mecanice precum aer, apă, lumină, căldură, pământ, fitoterapie, terapie cu alimente și plante medicinale, psihoterapie, electroterapie, fizioterapie, terapie minoră și naturistă și corecție naturistă, manipulare și naturistă. metode sau modalități împreună cu medicamentele naturale, alimentele naturale procesate și plantele medicinale și remediile naturale Exclude intervenția chirurgicală majoră, utilizarea terapeutică a radiografiei și a radiului și utilizarea medicamentelor, cu excepția acelor substanțe asimilabile care conțin elemente sau compuși care sunt componente ale țesuturilor corpului și fiziologic compatibile cu procesele organismului pentru menținerea vieții

Această definiție nu a enumerat medicamentele sau intervențiile chirurgicale în domeniul de aplicare a modalităților disponibile profesiei. Ea definea profesia după modalitatea terapeutică și era mai limitată decât majoritatea statutelor în temeiul cărora practicau medicii naturisti,41 chiar și în 1975, când mai erau active doar opt autorități de autorizare.

P TEORIA CLINICĂ NATUROPATĂ MODERNĂ:

PROCESUL DE DEZVOLTARE

"Filosofia medicală cuprinde premisele de bază pe care se bazează un sistem de îngrijire a sănătății. Odată ce un sistem este recunoscut, acesta este supus dezbaterii. În medicina naturopată, dezbaterile filozofice sunt un proces valoros, continuu, care ajută înțelegerea sănătății și a bolii să evolueze într-un mod ordonat și care dezvăluie adevărul."

—Randall Bradley, ND42

După declinul profesiei în anii 1950 și 1960, a fost experimentată o renaștere, mai întemeiată pe științe medicale și alimentată de o generație tânără cu puțini profesori. Rădăcinile profesiei au fost neglijate din ignoranță, în cea mai mare parte, împreună cu o aroganță tinerească. La începutul anilor 1980, era evident că încercările de a regenera progresul realizat de Lust ar necesita crearea unei organizații profesionale unificate și tot ceea ce presupunea: acreditare pentru școli, standarde naționale în educație și licență, cercetare clinică și articularea unei definiții coerente a profesiei în scopuri legislative, precum și pentru propria sa dezvoltare internă. Aceste realizări ar fi necesare pentru a putea demonstra unicitatea și validitatea profesiei, pentru a ghida procesul educațional al acesteia și pentru a-și justifica statutul de profesie medicală separată și distinctă.

În 1987, nou formata (1985) Asociația Americană a Medicilor Naturopati (AANP) a început această sarcină sub conducerea lui James Sensenig, ND (președinte) și Cathy Rogers, ND (vicepreședinte), desemnând un comitet care să conducă crearea unei noi definiții a medicinei naturiste. „Comitetul selectat pentru definirea medicinei naturopatice” a reușit într-un proiect de 3 ani care a culminat cu adoptarea unanimă de către Camera Delegaților (HOD) a AANP a unei definiții cuprinzătoare și consensuale a medicinei naturiste în 1989, la convenția anuală desfășurată la Rippling River, OR.43-45. modalități, ca caracteristici

definitorii ale profesiei. În adoptarea acestei rezoluţii, HOD a afirmat, de asemenea, că principiile vor continua să evolueze odată cu progresul cunoştinţelor şi ar trebui să fie reexaminate oficial de profesie, după cum este necesar, poate la fiecare 5 ani.43-48.

În septembrie 1996, HOD AANP a adoptat o rezoluţie de revizuire a trei principii de practică propuse, care au fost recomandate ca completări la definiţia AANP a medicinei naturiste, adoptată iniţial de HOD în 1989. Aceste trei noi principii propuse au fost respinse, iar HOD AANP a reconfirmat în unanimitate 1989 AANP definiţia unei profesii. Din 1996 până în 1998, cu privire la aceste trei noi principii propuse, au demonstrat că, deşi a existat o contribuţie plină de viaţă, profesia a fost de acord cu fermitate că definiţia originală a fost corectă şi ar trebui să rămână intactă. HOD a recomandat ca discuţia să fie mutată către comunitatea academică implicată în teoria clinică, cercetare şi practică pentru a fi urmărită prin dialogul academic.49-53 Aceasta a constituit baza pentru eforturile ulterioare de a articula o teorie clinică. Membrii AANP au declarat în 1987—1989 în timpul procesului de definire: „Aceste principii sunt scheletul, nucleul teoriei naturiste. Va exista o creştere mai mare de la această bază."45 Până în 1997, această creştere a teoriei clinice moderne a fost evidentă.

Prima declaraţie a unei astfel de teorii a fost publicată în Journal of Naturopathic Medicine al AANP în 1997, într-un articol intitulat „The Process of Healing, a Unifying Theory of Naturopathic Medicine". a medicinei naturiste. Prima dintre acestea a fost caracterizarea bolii ca un proces mai degrabă decât ca o entitate patologică. Al doilea a fost accentul pus pe determinanţii sănătăţii mai degrabă decât pe patologie. Al treilea a fost conceptul de ierarhie terapeutică.

Acest articol a semnalat, de asemenea, apariţia unui dialog tot mai mare între medici, facultăţi, lideri şi oameni de ştiinţă ai filozofiei naturiste cu privire la teoria medicinei naturiste. Speranţa şi dialogul stârnit de acest articol au fost următorul pas firesc al unei profesii care se redefinise atât în lumina progreselor actuale în domeniul sănătăţii, cât şi în ceea ce priveşte fundamentele filozofiei din inima tradiţională a medicinei naturiste. Acest dialog a urmat în mod firesc discuţiile despre procesul de definire şi a creat un vehicul pentru modelele şi conceptele emergente care să fie construite pe oasele principiilor. Esenţa şi conceptele inerente ale filozofiei naturiste tradiţionale au fost purtate în inimile şi minţile unei noi generaţii de medici naturisti în secolul al XXI-lea – aceşti studenţi naturisti moderni şi medici naturisti au început să se adune pentru a articula, redefini şi reunifica inima medicinei.

Acest nou dialog a fost lansat oficial în 1996, când Convenţia AANP s-a deschis cu sesiunea plenară: „Către o teorie unificatoare a medicinei naturopatice" cu patru medici naturisti prezentând faţete ale teoriei naturiste moderne emergente. Sesiunea s-a încheiat cu un microfon deschis. Comentariile pasionale şi puternice ale profesiei de naturopat din Statele Unite şi Canada s-au angajat în procesul vital de aprofundare şi clarificare a teoriei sale unificatoare. Dr. Zeff a prezentat „Procesul de vindecare: Ierarhia terapiei"; Dr. Mitchell a prezentat „Fizica adiacenţei, intenţiei, medicinei naturopatice şi Gaia"; Dr. Sensenig a prezentat „Înapoi în viitor: reintroducerea vitalismului ca o nouă paradigmă"; iar dr. Snider

a anunţat Proiectul de integrare, invitând profesia să se angajeze în el prin „împărtăşirea unei angoase frumoase şi inspiratoare – durerile de travaliu ale teoriei naturiste în secolul XXI. Ştim ce am făcut şi ştim că există mult mai mult... Bazele sunt puse. Suntem pregătiţi acum pentru dezvoltare şi integrare."55

Câteva zile mai târziu, în septembrie 1996, Consortium of Naturopathic Medical Colleges (acum Asociaţia Americană a Colegiilor Naturopatice Medicale [AANMC]) a adoptat şi lansat în mod oficial Proiectul de integrare, o iniţiativă de integrare a teoriei şi filozofiei naturiste în toate diviziile din toate programele de studii universitare de naturopatie, de la ştiinţe de bază până la pregătirea clinică. Un element cheie al proiectului a implicat dezvoltarea şi perfecţionarea ulterioară a teoriei naturiste. Proiectul a fost co-prezidat de dr. Snider şi Zeff din 1996 până în 2003. Membrii directori din toate colegiile nord-americane de naturiste au participat şi au contribuit45. Metodele au inclus cercetări profesionale şi academice, echipe de experţi, simpozioane şi formare. Rezultatul a fost încurajarea cercetării sistematice în rândul academicienilor, clinicienilor şi cercetătorilor cu privire la teoria de bază a medicinei naturiste, aducând roadele acestei lucrări şi cercetări în sala de clasă şi în discuţiile ştiinţifice.56

Proiectul de integrare a susţinut atât dialogul formal, cât şi informal încă de la începutul său în 1996, care continuă şi astăzi. Lucrarea a angajat profesori şi oameni de ştiinţă în filozofie naturistă din Statele Unite, Canada şi Australia. De asemenea, a angajat lideri instituţionali şi doctori şi profesori în toate domeniile profesiei. De ce? Filosofia naturopată este profund simţită ca „comunul" medicinei naturiste: un loc în care se întâlneşte profesia – una care este deţinută de toţi medicii naturisti – care reflectă, deţine şi adânceşte inima medicinei naturiste. Filosofia naturopată este fundamentul şi inima medicinei naturiste. Ea rămâne valabilă evoluând odată cu progresul cunoaşterii, progresul ştiinţei şi progresul spiritului uman. Din acest motiv medicina este văzută atât ca o artă, cât şi ca o ştiinţă. Deoarece filosofia naturistă angajează misiunea resimţită intuitiv a medicilor naturii, este vital ca profesia să se adune periodic pentru a reînnoi şi a revitaliza progresul în ceea ce priveşte bazele ei unificatoare.

Proiectul de integrare a declanşat o gamă largă de activităţi în toate cele şase colegii ND, rezultând în retrageri la toate colegiile pentru a împărtăşi instrumente, retrageri pentru formarea facultăţilor non-ND în filozofie naturistă, integrarea unui curriculum de ştiinţe de bază, revizuirea competenţelor de bază ale echipelor de experţi în departamente, de la nutriţie la managementul de caz şi consiliere, dezvoltarea de cursuri, facultăţi şi seminare, facultăţi, crearea de noi instrumente clinice şi seminare. integrarea întrebărilor importante de cercetare derivate din filosofia naturistă în studiile şi iniţiativele de cercetare.57 Cel mai recent efort este Proiectul Foundations of Naturopathic Medicine (serie de manuale şi simpozioane, www.foundationsproject.com) şi dezvoltarea şi prezentarea acestuia a modulului educaţional despre Emunctorologie, o ştiinţă esenţial naturistă, în perioada 2009 şi 2010. Acesta este un efort comun al mai multor facultăţi ale şcolii noastre. Dr. Thom Kruzel şi Stephen Myers.

Competenţele de bază nord-americane pentru filozofia naturistă şi teoria clinică au fost dezvoltate de către facultate reprezentând toate colegiile acreditate ND într-o retragere de reper AANMC în 2000. Consiliul Decanului AANMC a adoptat oficial aceste competenţe în 2000 şi a recomandat ca ele să fie integrate în programele de învăţământ din toate colegiile ND. Aceste competenţe de bază naţionale au inclus teoria procesului de vindecare, modelul lui Lindlahr şi ierarhia terapiei (ordinea terapeutică).58,59

În cele din urmă, multe întâlniri cu savanţi şi profesori de teorie naturistă şi cu alte facultăţi şi lideri – formale şi informale – au avut ca rezultat dezvoltarea şi rafinarea ulterioară a ierarhiei terapiei dezvoltate de Dr. Zeff în 1997.

Dr. Snider şi Zeff şi facultatea de teorie naturistă au lucrat îndeaproape cu alte facultăţi naturiste de la colegiile AANMC într-o serie de revizuiri. Dr. Snider şi Zeff au colaborat în 1998 pentru a dezvolta ierarhia terapeutică în ordinea terapeutică. Ordinea terapeutică a fost ulterior explorată şi perfecţionată printr-o serie de retrageri şi întâlniri ale facultăţii, precum şi prin experienţa cu studenţii şi prin feedback-ul studenţilor. O descoperire cheie a facultăţii clinice de la Universitatea Bastyr a fost accentul pus pe principiul „holism: trataţi întreaga persoană" şi respectul pentru ordinea unică de vindecare a pacientului şi pentru valorile sale ca context pentru aplicarea ordinii terapeutice în luarea deciziilor clinice. De exemplu, o consecinţă internaţională importantă a dezvoltării teoriei profesiei este adoptarea „Definiţiei de lucru a nutriţiei Naturopathic" în iunie 2003 de către profesia australiană de naturopat (Caseta 3-1). Proiectul de 3 ani, promovat de Dr. Stephen Myers, a reunit facultatea de nutriţie de la colegiile de medicină naturistă din toată Australia. Proiectul a fost co-găzduit de panelul Naturopathy and Nutrition, un grup independent de naturopaţi şi educatori în nutriţie a cărui misiune este de a promova şi susţine dezvoltarea ştiinţei, predării şi practicii nutriţiei naturiste şi de Şcoala de Medicină Naturală şi Complementară de la Southern Cross University. Definiţia a evoluat pe parcursul a două retrageri la care au participat peste 40 de membri ai facultăţii implicaţi în predarea nutriţiei ca parte a unei educaţii de medicină naturistă. A început ca un acord general în cadrul grupului că a existat o diferenţă reală şi distinctă între conceptele nutriţionale convenţionale şi teoria nutriţională naturistă. Acordul general a fost că distincţia dintre cele două a fost până în prezent prost definită şi a fost sursa disonanţei dintre facultatea de medicină naturistă şi cea de ştiinţă din cadrul colegiilor. Următorul pas evident a fost definirea acestei diferenţe pentru a se asigura că curriculumul de nutriţie din cadrul colegiilor de medicină naturistă reflectă elementele de bază ale nutriţiei naturiste. La cea de-a doua retragere desfăşurată în iunie 2003, definiţia de lucru a fost adoptată cu o recomandare ca aceasta să fie difuzată pe scară largă în cadrul profesiei de medicină naturistă pentru a începe un dialog care vizează atât revizuirea adecvată, cât şi adoptarea pe scară largă. Acest proces a creat o definiţie de consens atât de necesară asupra nutriţiei naturiste. Această definiţie se bazează pe principiile definitorii AANP şi încorporează teoria ordinii terapeutice.

CASETA 3-1 Definiţia de lucru a nutriţiei naturopatice

Preambul

Medicina naturopată este un sistem distinct de asistenţă medicală primară - o artă, ştiinţă, filozofie şi practică a diagnosticului, precum şi a tratamentului şi prevenirii bolilor. Medicina naturopata se distinge prin principiile care stau la baza si determina practica sa. Aceste principii includ puterea de vindecare a naturii (vis medicatrix naturae), identificarea şi tratarea cauzelor (tolle causam), promisiunea de a nu face mai întâi rău (primum non nocere), doctor ca profesor (docere), tratamentul întregii persoane şi accent pe prevenire. Aceste principii dau naştere unei practici care pune accent pe individ şi îl împuterniceşte să asume o mai mare responsabilitate în îngrijirea şi întreţinerea sănătăţii personale.

Definiţie

Nutriţia naturopată este practicarea nutriţiei în contextul medicinei naturiste.

Nutriţia naturopată integrează atât nutriţia ştiinţifică, cât şi principiile medicinei naturiste într-o abordare distinctă a practicii nutriţionale.

Componentele de bază ale nutriţiei naturiste sunt:

Un respect pentru abordarea naturistă tradiţională şi empirică a cunoştinţelor nutriţionale

Valoarea alimentelor ca medicament

Înţelegerea faptului că alimentele întregi sunt mai mari decât suma părţilor lor şi recunoaşterea faptului că au vitalitate (proprietăţi dincolo de constituenţii fizico-chimici)

Indivizii au interacţiuni unice cu mediul lor nutriţional

Practica

În contextul definiţiei şi cu privire la ordinea terapeutică, practica nutriţiei naturiste poate include utilizarea adecvată a următoarelor:

Consiliere comportamentală şi stil de viaţă

Dietoterapia (inclusiv menţinerea sănătăţii, diete terapeutice şi modificarea dietei)

Selectarea alimentelor, prepararea şi gătitul medicinal

Aplicarea terapeutică a alimentelor cu funcţii specifice

Abordări tradiţionale de detoxifiere

Strategii terapeutice de post

Suplimentarea nutritivă

Date de la Snider P, Payne S. Making naturopathic curriculum more naturopathic: agende, minute, 1999-2001. Grupul de lucru al Facultăţii Clinici privind integrarea. Retragere de dezvoltare a facultăţii, Universitatea Bastyr, 1999.

PA TEORIA MEDICINII NATUROPATICE

Medicina standard, sau biomedicina, are o paradigmă simplă şi elegantă. Simplu spus, este „diagnosticul şi tratamentul bolii". În practică, această afirmaţie conţine mai multe ipoteze. O presupunere este că boala poate fi înţeleasă în termeni de boli discrete (adică, bolile umane pot fi împărţite în entităţi identificabile, cum ar fi rujeola sau forme specifice de cancer etc.). Următoarea ipoteză este că „vindecarea" este eliminarea entităţii bolii. A treia presupunere este că acest lucru este realizat prin aplicarea bazată pe dovezi a produselor farmaceutice, intervenţiilor chirurgicale sau a tratamentelor similare pentru a elimina, atenua sau suprima entitatea şi expresiile sale simptomatice. Acestea sunt atât de evidente încât nu sunt considerate în mod obişnuit. Ele formează fundalul gândirii în luarea deciziilor medicale: identificarea şi tratarea bolii.

Eleganţa acestui model şi ştiinţa din spatele lui au dus medicina la cel mai înalt punct din istorie ca un vehicul de încredere pentru a uşura bolile umane, iar aplicarea sa a salvat nenumărate vieţi. Înţelegerea medicului, cel puţin despre natura patologiei, nu a fost niciodată la fel de completă. Cu toate acestea, boala are o capacitate aproape infinită de a deruta medicul. Apar noi boli, cum ar fi virusul imunodeficienţei umane/sindromul imunodeficienţei dobândite, şi apar schimbări în focalizarea asupra bolii, cum ar fi trecerea între 1900 şi 2000 de la infecţia acută la boala cronică ca cauză predominantă a decesului.61

Dincolo de aceste schimbări evidente, chiar şi cu adâncimea actuală de înţelegere, lumea medicală standard nu are adesea capacitatea de a înţelege şi vindeca în mod eficient bolile cronice, iar tratamentul tinde să devină o sarcină a gestionării simptomelor şi a încercării de a reduce daunele pe termen lung şi alte consecinţe, mai degrabă decât vindecarea efectivă a bolii. Deci, chiar şi reprezentând un vârf al realizărilor umane, medicina modernă nu este lipsită de punctele sale slabe. Cea mai mare slăbiciune a sa este probabil această incapacitate de a vindeca bolile cronice la fel de uşor cum a vindecat cândva pneumonia cu penicilină sau tuberculoza cu streptomicina. Problema agravează prevalenţa în creştere a infecţiilor rezistente la antibiotice.62,63 O parte din motivul eşecurilor în ştiinţa medicală modernă este baza sa mecanică. Descompunerea corpului în părţile sale constitutive a condus la o ignoranţă fundamentală şi o lipsă de respect faţă de integralitatea individului, legile naturale ale fiziologiei care guvernează sănătatea şi vindecarea, şi în special pentru toate lucrurile spirituale (domeniile transpersonale). Inerentă în dictonul - diagnosticarea şi tratarea bolii - este neglijarea generală a înţelegerii mai largi că boala este un proces condus de şi în interiorul unui organism inteligent care încearcă în mod constant să se vindece singur, cu manifestările bolii adesea expresii ale acestui efort de auto-vindecare. După cum au menţionat Pizzorno şi colab.64, acest organism inteligent se străduieşte să obţină o funcţie şi o sănătate optime. Fiinţele umane "... sunt organisme naturale, genomul nostru dezvoltat şi exprimat în lumea naturală. Tiparele şi procesele inerente naturii sunt inerente în noi. Existăm ca parte a tiparelor complexe de materie, energie şi spirit. Medicii naturii au observat procesele naturale ale acestor tipare în sănătate şi boală şi au determinat că există un impuls inerent către tiparele şi procesele naturii."

Unicitatea medicinei naturiste nu constă în modalităţile sale terapeutice sau în alternativele „naturale” la medicamentele şi intervenţiile chirurgicale ale medicinei standard. Este în teoria clinică care guvernează selecţia şi aplicarea acestor modalităţi, surprinse în definiţia unificatoare adoptată în 1989 şi exprimată mai specific în articularea continuă a teoriei clinice. Adică este modul în care medicul naturist gândeşte despre boală şi vindecare.

Primul element al acestei teorii se bazează pe primul principiu definitoriu: vis medicatrix naturae. Se bazează pe înţelegerea faptului că boala poate fi văzută ca un proces, precum şi ca o entitate. Se poate analiza procesul bolii şi obţine o anumită înţelegere. Cu toate acestea, pentru a face acest lucru, trebuie să examinăm ipotezele care stau la baza acestui concept. Ipotezele care guvernează medicina standard sunt, în principal, că bolile sunt entităţi şi că medicamentele şi intervenţiile chirurgicale pot elimina aceste entităţi din persoana care suferă. Acestea nu sunt ipotezele care guvernează medicina naturistă.

p BOALA ŞI VINDECAREA CA PROCES

Medicina naturopată poate fi caracterizată printr-un alt model decât „identificarea şi tratarea bolii”. „Restabilirea sănătăţii” ar fi o caracterizare mai bună. Medicii naturopati au adoptat următoarea definiţie elegant şi scurtă a naturistului

Procesul de vindecare

Sănătate optimă

Factori perturbatori

Perturbarea procesului de descărcare

functie ,,

Reacţie

(inflamaţie, febră etc.)

Reacţie cronică

Degenerare

(ulceraţie, atrofie, cicatrice, paralizie, tumoră etc.)

FIGURA 3-1 Procesul de vindecare (utilizat cu permisiunea Jared L. Zeff, ND).

medicina în 1989 într-o lucrare de poziţie AANP: „Medicii naturopaţi tratează boala prin restabilirea sănătăţii."44 Imediat este clarificată o diferenţă semnificativă: medicina standard se bazează pe boală; medicina naturistă se bazează pe sănătate. Deşi studenţii la medicină naturistă studiază patologia cu aceeaşi intensitate şi profunzime ca studenţii la medicină standard, precum şi diagnosticele concomitente, studentul la medicină naturistă învaţă să aplice acele informaţii într-un context diferit. În medicina standard, patologia şi diagnosticul stau la baza discernământului „entităţii" bolii care afectează pacientul, primul dintre cei doi paşi de identificare şi distrugere a entităţii de suferinţă. În medicina naturistă, însă, boala este văzută mult mai mult ca un proces decât ca o entitate. În loc să vadă pacientul bolnav ca experimentând o „boală", medicul naturist vede persoana bolnavă ca funcţionând într-un proces de perturbare şi recuperare, în contextul naturii şi al sistemelor naturale. Diferiţi factori perturbă sănătatea normală. Dacă medicul poate identifica aceste tulburări şi le poate modera (sau măcar unele dintre ele), boala şi efectele ei se diminuează, cel puţin într-o oarecare măsură, dacă nu în totalitate. Pe măsură ce tulburările sunt îndepărtate, organismul se poate îmbunătăţi în funcţie şi, făcând acest lucru, sănătatea se îmbunătăţeşte în mod natural. Tendinţa naturală a organismului este de a se menţine într-o stare de sănătate cât se poate de normală – aceasta este baza principiilor homeostatice.65 Rolul medicului facilitează acest proces de autovindecare.

Prima sarcină evidentă a medicului naturist este, prin urmare, să determine ceea ce afectează sănătatea, astfel încât aceste elemente cauzale să poată fi ameliorate. Boala este procesul prin care organismul inteligent reacţionează la elementele perturbatoare. Utilizează procese precum inflamaţia şi febra pentru a ajuta la restabilirea sănătăţii sale. În general, se poate reprezenta grafic acest proces simplu, ca în Figura 3-1.

Modelul Naturopatic în Boala Acută

Cel mai uşor se poate vedea „boala ca proces" în răceala comună. În înţelegerea medicală standard, răceala este cauzată de un virus, dintr-o familie de viruşi patologici, care poate infecta o persoană. Sistemul imunitar răspunde, dezvoltând anticorpi corespunzători, care în cele din urmă neutralizează

CASETA 3-2 Consideraţii ştiinţifice: Răspunsul imun şi factorii de rezistenţă

Odată ajuns în organism, rinovirusul se leagă de receptorii celulari (în primul rând molecula de adeziune intercelulară-1 [ICAM-1]) sau de receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL). Particulele virale sunt apoi internalizate şi încep să preia maşinaria celulară pentru a produce virioni intacţi.66,67 În această etapă, organismul poate uneori să monteze o apărare adecvată prin imunitatea mediată celular pentru a depăşi incursiunea virală. Dacă am fost expuşi anterior la virus, răspunsul imun umoral al organismului va produce rapid anticorpi la proteina virală, ceea ce poate duce şi la eradicarea microbilor. Aceste două răspunsuri imune explică de ce unii indivizi pot dezvolta starea completă, în timp ce alţii vor scutura expunerea în câteva ore. Dacă încărcătura virală depăşeşte apărarea înnăscută a

organismului, virusul se reproduce fără încetare. În procesul de replicare, virusul nu numai că perturbă mecanismele celulare, dar le deteriorează şi prin infectarea epiteliului de suprafaţă, precum şi a macrofagelor68 şi a fibroblastelor.69 Medicii naturopati sunt interesaţi de factorii care conduc la o mai mare competenţă imunitară şi restabilire a sănătăţii prin procesul de vindecare şi practicile de sănătate care o susţin. Fiziologul francez Claude Bernard (1813-1878) a spus că terenul interior sau „milieu interieur" este cauza bolii, şi nu microbii; acest concept stă la baza abordării naturiste.

virus. Nu există încă nici un „leac" descoperit, cu excepţia timpului. Pentru ameliorarea experienţei simptomatice se folosesc medicamente: aspirina sau acetaminofenul pentru febră, antihistaminice pentru a usca mucusul etc. Aceste măsuri nu sunt remedii; ele reduc expresia simptomatică a „răcelui", dar adesea prelungesc procesul. În medicina naturistă, răceala este văzută nu ca o entitate de boală, ci ca parte a unui proces fundamental prin care organismul îşi restabileşte sănătatea.

Dacă virusul ar fi singura cauză a răcelii comune, atunci toţi cei care au intrat în contact cu o doză suficientă de virus ar fi răcit. Evident, acest lucru nu se întâmplă. Factorii de susceptibilitate includ competenţa imună, oboseala, vitalitatea, genetica şi alţi factori gazdă.66 Virusul intră într-un mediu în care toţi aceşti factori afectează procesul. Odată ce virusul intră în sistem şi dacă depăşeşte factorii de rezistenţă (caseta 3-2), se începe să se observe tulburări ale funcţiei, aşa cum este ilustrat în Figura 3-1. Nu se simte tocmai bine. Se poate începe să aibă o durere în gât, prima reacţie inflamatorie, care are loc în punctul de intrare a virusului în organism. Factorii imunitari descrişi pot depăşi virusul în acest moment, pot fi insuficienti sau pot fi suprimaţi. Toate acestea sunt mutabile într-o oarecare măsură şi sunt afectate de factorii gazdei, cum ar fi starea nutriţională şi oboseala, şi pot fi influenţate de administrarea de tonice imunitare, vitamina C şi alte suplimente.

Pentru persoana cu afecţiune, „răceala" poate trece într-o stare generală de oboseală şi inflamaţie, eventual febră urmată de descărcare de mucus, tuse şi alte simptome, pe măsură ce organismul procesează şi răspunde la virus şi efectele acestuia; în cele din urmă organismul îl depăşeşte şi elimină rezultatele.

În modelul naturist, virusul nu este înţeles atât de mult ca o entitate de boală separată, ci un proces general şi fundamental de perturbare şi recuperare în corpul viu. Este o metodă prin care organismul se reface după ce se acumulează o cantitate suficientă de tulburări în sistem. Acesta este motivul pentru care frigul nu are „leac". Este leacul pentru ceea ce afectează organismul. În modelul naturist al sănătăţii, sprijinul acestui „răspuns adaptativ" – restabilirea echilibrului este punctul central – prin care procesul este „vindecarea" (Caseta 3-3).

CASETA 3-3 Consideraţii ştiinţifice: Consecinţele
suprimării răspunsului organismului

CASETA 3-5 Consideraţii ştiinţifice: Boala cronică şi răspunsul adaptiv

Cercetările actuale arată că viitoarele patologii pot fi legate de „suprimarea” infecției precoce cu rinovirus. Acestea includ astmul copilăriei, astmul la adulți și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).70,71 Persoanele cu astm bronșic sunt cunoscute a avea deficiențe subtile în producția de interferon de tip I și de tip III (IFN)72,73, ceea ce indică faptul că pentru unii pacienți cu astm bronșic, expunerea precoce la rinovirus îi predispune la suprimarea și dezvoltarea normală a bronșicului în viitor. astm. Având în vedere aceste efecte, medicul naturist nu privește doar virusul ca pe o entitate patogenă, ci caută și să determine modul în care pacientul răspunde la virus, determinând astfel abordarea cea mai rezonabilă pentru a ajuta răspunsurile naturale ale pacientului și pentru a modera strategiile de sănătate pe termen lung ale pacientului. Se evită suprimarea răspunsurilor naturale ale organismului. Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor este un prim exemplu de supresie și consecințele acesteia.74,75

CASETA 3-4 Considerații științifice: Rolul mediului în bolile cronice

Tulburările de mediu și ale stilului de viață sunt un motor profund în modelul naturist de sănătate. Dovezile științifice sunt acum de necontestat că povara națională și globală a bolilor cronice este foarte dependentă de factori comportamentali modificabili. Într-un studiu recent al cauzelor decesului, s-a constatat că tutunul, alimentația necorespunzătoare și lipsa activității fizice, consumul de alcool și droguri, agenți toxici și incidente cu vehicule și arme de foc au fost principalele cauze reale de deces. previne unele forme de diabet82,83 și alte boli cronice84,85 care sunt principalele cauze de deces în Statele Unite.79,82,83.

Modelul naturopatic în bolile cronice

Boala cronică apare, în general, atunci când apar unul sau toți cei trei factori:

Factorii perturbatori persista, cum ar fi o alimentatie cronica necorespunzatoare, care continua sa incarce organismul in mod cumulativ, intrucat procesele digestive slabesc incet sub stresul alimentatiei necorespunzatoare sau inadecvate.

Potențialul reactiv este blocat sau suprimat, de obicei de medicamente, care interferează cu capacitatea organismului de a procesa și de a elimina tulburările acestuia.

Vitalitatea sistemului este insuficientă sau a devenit prea copleșită pentru a genera o reacție semnificativă și suficientă.

Deoarece acești trei factori împiedică o purjare reactivă suficientă a tulburărilor, organismul alunecă într-o stare reactivă cronică, slăbită, cu posibile episoade de reacție intermitentă și este perceput ca fiind într-o boală cronică persistentă. În cele din urmă, pe măsură ce funcția este suficient de perturbată, structurile sau funcțiile sunt deteriorate, iar inflamația cronică devine ulcerație sau formarea de țesut cicatricial. În ceea ce privește modelul alostatic, echilibrul a fost perturbat și nu mai există potențial de adaptare. Pot apărea atrofie, paralizie sau chiar formarea tumorii76-78. Toate acestea sunt corpul care

face în mod evident tot ce poate pentru el însuşi în prezenţa unor factori perturbatori persistenti şi cu privire la limitările şi gama de vitalitate influenţate de constituţie, starea psiho-emoţională/spirituală, genotipul persoanei şi mediul înconjurător (Casele 3-4 şi 3-5).

În ceea ce priveşte răspunsurile unui organism copleşit sau tulburat cronic, s-a susţinut recent că anemia bolii cronice este un răspuns biologic adaptativ mai degrabă decât o tulburare dăunătoare şi este asociată cu o serie de stări cronice.86 Citând o serie de studii, s-a susţinut, de asemenea, că este tratamentul anemiei bolii cronice în rândul celor cu insuficienţă renală şi cancer de cap şi bolnavi critici de gât şi de cap (de ex. cancere) care a fost asociat cu o mortalitate mai mare. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a emis un avertisment împotriva utilizării agenţilor de stimulare a eritropoiezei la acei pacienţi cu cancer care nu sunt supuşi chimioterapiei sau radioterapiei.87

Statele în care mecanismele compensatorii normale devin copleşite sau suprimate (reducerea potenţialului reactiv al organismului) includ stări de stres oxidativ cronic88 şi procese inflamatorii.89,90 Nu este, totuşi, doar o chestiune de un organism copleşit sau deranjat cronic care este esenţial pentru procesul de progresie a bolii. Răspunsurile adaptive sunt, de asemenea, de o importanţă vitală pentru dezvoltarea bolilor cronice. Cercetările au arătat că aceste mecanisme adaptative păstrate evolutiv ale activităţii fizice, sensibilitatea la insulină şi depozitarea grăsimilor sunt esenţiale în prevenirea stărilor de boală cronică.84,85 În dezvoltarea diabetului de tip 2, de exemplu, există tot mai multe dovezi că inadaptarea individului la lipsa activităţii fizice pare să conducă la scăderea sensibilităţii la insulină şi la creşterea sensibilităţii la insulină, care poate duce apoi la o boală cronică crescută, care poate duce la o boală cronică. stări de inflamaţie cronică91 şi stres oxidativ. Continuarea studiilor de bază şi clinice indică faptul că multe dintre procesele considerate în prezent în medicina de masă ca dăunătoare au fost reţinute evolutiv pentru a oferi un avantaj adaptativ.92,93 The Harvard Health Letter a publicat recent un articol care descrie inflamaţia ca parte a „Teoria unificatoare a bolii”94, susţinând argumentul că inflamaţia este crucială atât în sănătatea cronică, cât şi în procesul de control al bolilor şi care apar atunci când boala cronică şi procesul inflamator apar fără control adecvat. Modelul alostatic oferă, de asemenea, o bază teoretică pentru teoria clinică naturistă. Modelul alostatic descrie procesul de atingere a stabilităţii (homeostazia) prin modificări în „punctele de referinţă” homeostatice sau limitele de control.95-98 Homeostazia, menţinerea stabilităţii în procesele biochimice şi fiziologice, este esenţială pentru viaţă – iar allostaza, „restabilirea” „punctelor de referinţă” homeostatice, este esenţială pentru menţinerea homeostaziei. Pe măsură ce se dezvoltă prin diferitele iteraţii ale cercetătorilor şi clinicienilor, modelul subliniază necesitatea de a privi dincolo de modelul actual reducţionist liniar al bolii şi către o abordare mai holistică şi mai echilibrată a stărilor de boală.

Răspunsul adaptativ al organismului la insulte sau daune structurale sincere este un concept care are suport şi în afara medicinei naturiste. De exemplu, Schnaper şi colab.99 au descris un cadru conceptual pentru boala renală progresivă în care boala iniţială se dezvoltă printr-o leziune de o anumită natură care provoacă un răspuns celular ca o adaptare la

leziunea inițială. Acolo unde acest răspuns celular este eficient, nu poate apărea nicio boală renală progresivă. Dacă, totuşi, există o inadaptare, aceste încercări de auto-reparare pot duce la pierderea progresivă a nefronilor şi la boli renale cronice.

Inversarea acestei stări copleşite este rareori realizată prin medicarea stării patologice. Acest lucru duce adesea la controlul simptomelor, dar cu persistenţa bolii, controlând în acelaşi timp aspectele mai periculoase ale acesteia folosind intervenţii de forţă mai mare, cum ar fi medicamentele farmaceutice şi intervenţia chirurgicală. Inversarea este mai probabil realizată prin identificarea şi ameliorarea perturbării şi, după caz, prin consolidarea sau susţinerea potenţialului reactiv. Primul pas în acest proces este identificarea şi reducerea factorilor perturbatori.

p DETERMINANȚII SĂNĂTĂȚII

Pentru a reduce perturbarea, trebuie identificată perturbarea. În medicina standard, primul pas este identificarea patologiei, care este apoi tratată. În medicina naturistă, trebuie să ajungem să înţelegem ce deranjează sănătatea. Pentru a face acest lucru, medicul trebuie să înţeleagă ceea ce determină sănătatea în primul rând. Medicul poate apoi să evalueze pacientul în aceşti termeni şi să ajungă să înţeleagă ce deranjează starea naturală de sănătate. O astfel de listă ar putea fi creată de orice medic, cu siguranţă orice medic naturist. Autorii propun utilizarea listei din Caseta 3-6.

Unii dintre aceşti determinanţi au fost discutaţi — acei factori comportamentali modificabili, cum ar fi consumul de droguri şi alcool, alimentaţia necorespunzătoare sau malnutriţia sinceră, lipsa exerciţiilor fizice, factorii de mediu şi socioeconomici şi practicile sexuale nesigure. Mulţi dintre aceşti factori comportamentali au componente psihologice şi spirituale majore, iar efectul poate fi stresul crescut atât asupra individului, cât şi asupra familiei, cu toate consecinţele aferente acestuia.100-102 Medicul naturist evaluează pacientul având în vedere aceste zone, căutând aspecte de perturbare, în primul rând în spirit, şi în general în alimentaţie, digestie şi stres în diversele sale aspecte. În această evaluare, medicul naturist pune în aplicare un corp de cunoştinţe oarecum unic pentru medicina naturistă pentru a evalua nu numai din punct de vedere al entităţii patologice, ci din punct de vedere al funcţiei normale şi al tulburărilor funcţionale subclinice (Caseta 3-8). Prin localizarea zonelor cu funcţii anormale sau tulburări, medicul naturist acţionează sau recomandă modalităţi de a ameliora tulburarea.

Pe măsură ce factorii perturbatori sau insultele aduse sistemului sunt reduse, tendinţa naturală a sistemului este de a-şi îmbunătăţi şi optimiza funcţia, îndreptând sistemul înapoi spre normalitate sau homeostazie. În termeni medicali mai convenţionali, acesta este unul dintre conceptele fundamentale ale modelului alostatic.95-98,101 În gândirea naturistă, aceasta este înlăturarea obstacolelor din calea vindecării, care permite acţiunea emergentă a vis medicatrix naturae, forţa vitală, puterea de vindecare a naturii. Acesta este primul pas în ierarhia vindecării şi ceea ce medicii naturisti pot numi modelul general în teoria clinică (procesul de vindecare) a medicinei naturiste: ordinea terapeutică. Acest proces poate fi văzut în modelul naturist de vindecare din Figura 3-1.

p ORDINE TERAPEUTICĂ

Ordinea terapeutică este o ierarhie naturală a intervenţiei terapeutice bazată pe sau dictată de observaţiile naturii procesului de vindecare din cele mai vechi timpuri până în prezent.112 „Ordinele terapeutice" există şi în teoriile medicinei tradiţionale chineze, tibetane, ayurvedice şi unani. Este o ordonare firească a modalităţilor medicinei naturiste şi a aplicării acestora. Conceptul este oarecum plastic, prin aceea că trebuie evaluate nevoile unice, şi chiar cerinţele unice de vindecare, ale pacientului sau situaţiei specifice.113 Cu toate acestea, în general, natura vindecării dictează o abordare generală a tratamentului. În general, această ordine este listată în Caseta 3-9.

O analogie pentru ordinea terapeutică în medicina standard australiană este ceea ce se numeşte modelul „opţiune mai blândă" de îngrijire a pacientului.118 Acest model recunoaşte că, având în vedere o alegere, pacientul va alege în general opţiunea mai blândă, cu condiţia ca aceasta să nu limiteze o opţiune mai dificilă, dacă opţiunea mai blândă eşuează. De exemplu, având în vedere posibilitatea de a alege între un antibiotic şi amputare pentru un deget tăiat minor, majoritatea oamenilor ar alege opţiunea mai moale. Extinderea acestei game de opţiuni la o cremă pe bază de plante, antiseptic (pe bază de plante sau

CASETA 3-6 Determinanţii sănătăţii din medicina naturopatică

Factorii care influenţează sănătatea

Determinanţi înnăscuţi

Compoziţie genetică (genotip)

Factori intrauterini/congenitali

Influenţe intrauterine: alimentaţia maternă, sănătatea şi stilul de viaţă Expunerea maternă: medicamente, toxine, boli, viruşi, psiho-emoţional Constituţie: determină susceptibilitatea

Tulburări/Factori perturbatori

Boli: patobiografie

Intervenţii medicale (sau lipsa)

Expuneri fizice şi emoţionale, stres şi traume

Substanţe toxice şi nocive

Traumă (fizică/emoţională)

Toxemia

Dependenţe

Tulburări de mediu, stres: de mediu, fizic, emoţional

Cum trăim - Factori igienic, stil de viață, psiho-emoțional, spiritual, socioeconomic și de mediu Spirit

Viața/practică spirituală

Autoevaluare

Relația cu universul mai mare (încredere, conștiință, compasiune)

Expunerea la natură/mediu

Aer proaspăt

Apă curată

Lumina naturala

Geografie și ecosistem

Expunerea la sisteme naturale, locuri sălbatice, cicluri

Dietă, nutriție și digestie

Mâncare nealterată

Nutriție optimă

Odihnă și exercițiu

Odihnește-te și dormi

Recreere

Exercițiu și mișcare

Suflare

Forță vitală, rezervă vitală, energie

Integritate structurală

Factori socio-economici

A iubi și a fi iubit

Muncă semnificativă

Cultură

Comunitate

Guvern/politici publice

Mediu

Venituri si economice

Asistenţă medicală (calitate şi acces)

Educaţie

De la Snider P, Zeff J, Myers S, DeGrandpre Z, et al. Programa cursului: NM5114, Teoria clinică naturopatică. Seattle: Universitatea Bastyr, 1997-2012.

non-ierbare) şi un Band-Aid, un antibiotic sau amputaţie, dezvoltăm o ordine terapeutică variind de la cea mai moale opţiune (cea mai mică forţă) la cea mai grea opţiune (intervenţia cu forţă mai mare). Ordinea terapeutică poate fi văzută ca o progresie a intervenţiilor terapeutice care încep cu această „opţiune mai blândă".

CASETA 3-7 Consideraţii ştiinţifice: Inflamaţie subclinică şi boli cronice

CASETA 3-9 Ordinea terapeutică: Ierarhia vindecării

Devine din ce în ce mai evident faptul că multe boli cronice pot avea o fază subclinică lungă, majoritatea implicând procesul inflamator. După cum sa menţionat, o stare inflamatorie cronică, subclinică a fost legată de o serie de tulburări, inclusiv rezistenţa la insulină,104 obezitate,105 boli vasculare,106-109 hipertensiune,110 şi îmbătrânire111.

CASETA 3-8 Consideraţii ştiinţifice: determinanţi ai sănătăţii în preocupările de sănătate publică şi comunitară

Există un consens tot mai mare că boala Crohn şi colita ulceroasă rezultă din efectele combinate a patru factori importanţi, dintre care niciunul nu este suficient individual pentru a provoca boala. Aceşti patru factori sunt schimbările globale în mediu, modificări ale microbiomului intestinal, factori genetici multipli şi aberaţiile sau defectiunile atât în sistemul imunitar înnăscut, cât şi în cel adaptativ.114-117 Aceşti patru factori, consideraţi a fi vitali pentru dezvoltarea şi ratele crescute de boală a intestinului iritabil, sunt destul de asemănători cu determinantul sănătăţii descris în Caseta 3-6. Acesta serveşte ca un alt exemplu al aprecierii tot mai mari pentru asemănările (cu diferenţe importante) dintre medicina naturistă şi sănătatea publică şi comunitară.

Preocupări acute şi cronice

După cum sa discutat anterior, există un impuls inerent către sănătate care este observabil în modelele şi procesele naturii. Conducerea nu este perfectă. Există momente în care fără ghidare, fără asistare sau fără oprire, unitatea se rătăceşte, cauzând pacienţi vătămări care pot fi prevenite sau chiar moarte; intenţia constructivă de vindecare119 devine patologie distructivă. ND este instruit să cunoască, să respecte şi să lucreze cu acest impuls atât în bolile acute, cât şi în cele cronice, folosind ordinea terapeutică şi să ştie când să aştepte sau

să nu facă nimic, să acţioneze preventiv, să asiste, să amplifice, să atenueze, să intervină, să manipuleze, să controleze sau chiar să suprime folosind principiul celei mai mici forţe. pentru a evita daune, riscuri sau daune suplimentare pacientului. Punctul de intrare pentru evaluare şi terapie depinde de nevoia fiecărui pacient de îngrijire eficientă, sigură, vindecare şi prevenire a suferinţei şi a degenerării.64,121.

Medicii naturopati evită suprimarea simptomelor în circumstanţe acute, cu excepţia cazului în care este necesar pentru bunăstarea şi siguranţa pacienţilor. În schimb, acolo unde este posibil, terapiile pentru îngrijorările acute folosesc cea mai mică forţă (minimizarea efectelor secundare toxice, suprimarea funcţiilor naturale şi a sarcinilor fiziologice) disponibilă pentru a interveni eficient, vindecând sau ameliorând după cum este necesar. Gama completă de modalităţi, de la nutriţie la homeopatie, medicină botanică şi fizică, hidroterapie, consiliere, medicaţie prescriptivă şi intervenţie chirurgicală sunt disponibile pentru pacient, deoarece medicul naturist lucrează pentru a aplica cea mai mică forţă în furnizarea de îngrijiri preventive, acute şi cronice eficiente.121

Stabiliţi condiţiile de sănătate

Identificaţi şi eliminaţi factorii perturbatori

Dacă cineva înţelege că sănătatea este starea naturală şi „perturbarea” vinovat iniţial, atunci identificarea şi reducerea perturbării este primul pas evident, cu excepţia cazului în care există un pericol imediat pentru viaţă sau pentru membre, caz în care acţionând pentru a reduce suferinţa şi a păstra viaţa sau

Stabiliţi condiţiile de sănătate

Identificaţi şi eliminaţi factorii perturbatori

Instituiţi un regim mai sănătos

Stimulează puterea de vindecare a naturii

(vis medicatrix naturae): procesele de autovindecare

Abordaţi sistemele sau organele slăbite sau deteriorate

Întăreşte sistemul imunitar

Reduce toxicitatea

Normalizează funcţia inflamatorie

Optimizaţi funcţia metabolică

Echilibrarea sistemelor de reglementare

Îmbunătăţiţi regenerarea

Armonizează-te cu forţa ta de viaţă1

Integritate structurală corectă

Abordaţi patologia: utilizaţi substanţe, modalităţi sau intervenţii naturale specifice

Se adresează patologiei: Utilizaţi substanţe farmacologice sau sintetice specifice

Suprimarea sau îndepărtarea chirurgicală a patologiei

Ordinea terapeutică reală se poate modifica, în funcţie de nevoile individuale ale pacientului pentru îngrijire sigură şi eficientă. Nevoile pacientului sunt primordiale în determinarea abordării adecvate a terapiei.

Preocupările acute şi cronice sunt ambele abordate folosind ordinea terapeutică.121 Preocupările acute sunt abordate mai întâi pentru a evita daune, riscuri sau vătămări suplimentare pacientului. Punctul de intrare pentru evaluare şi terapie depinde de nevoia fiecărui pacient de îngrijire eficientă, sigură, vindecare şi prevenire a suferinţei sau a degenerării.1,121.

De la Zeff J, Snider P. Programa cursului: NM5131, Teoria clinică naturopatică.

Seattle: Universitatea Bastyr, 1997-2005.

membrul este primordial. În majoritatea bolilor cronice, niciuna nu este imediat ameninţată. Această înţelegere dictează scopul principal al tratamentului pe care trebuie să-l urmărească medicul: identificarea şi ameliorarea acelor factori care perturbă sănătatea, în special factorii care perturbă cel mai mult sănătatea (dieta necorespunzătoare, stres excesiv şi dizarmonie spirituală). Pentru a înţelege ce deranjează sănătatea, trebuie să înţelegem ce determină sănătatea. Medicul naturist evaluează un pacient cu referire la factorii determinanţi ai sănătăţii pentru a descoperi în ce situaţie este tulburată sănătatea pacientului. În acest pas, medicul îndepărtează, în esenţă, obstacolele de vindecare şi permite vis medicatrix naturae să-şi facă treaba.

Dintre aceste multe posibilităţi, în general, cele mai semnificative sunt dieta atitudinii, digestia, factorii de stres psihologic şi de altă natură şi ceea ce s-ar putea numi „integritate spirituală". Oamenii au o dimensiune transpersonală şi pot fi văzuţi ca fiinţe spirituale. Spiritul aici nu este definit de religie sau credinţă într-o zeitate sau zeităţi; este acea componentă a individului care dă naştere busolei lor interioare, „joie de vivre" şi sensul lor intern al vieţii, credinţele lor de bază şi valorile lor. Percepută în acest fel, se poate observa că mulţi oameni din societate se confruntă cu „crize spirituale".86 Deşi domeniul general al medicului este corpul, acel instrument nu poate fi separat de spiritul care îl animă. Dacă spiritul este tulburat, corpul nu poate fi fundamental sănătos. Hahnemann, fondatorul strălucit şi perspicace al homeopatiei, a instruit medicii să se ocupe de spirit.122 Perturbarea spiritului pătrunde în trup şi se întâmplă în manifestare fizică. Medicii sunt responsabili pentru perceperea unor astfel de tulburări şi abordarea acestora. La colegiile de medicină naturistă din Australia, Regatul Unit şi America de Nord, facultatea lucrează cu

studenţi la medicină naturistă pentru a-şi dezvolta capacitatea de a percepe natura spirituală a unui individ ca o abilitate fundamentală în abordarea crizelor spirituale sau nevoilor fundamentale care au un efect profund asupra sănătăţii şi bunăstării. Folosind această definiţie, atât ateii, cât şi agnosticii pot fi văzuţi ca având un aspect spiritual. Această definiţie elimină, de asemenea, spiritualitatea din religiozitate într-un mod care nu denigrează nicio credinţă religioasă individuală pe care o poate avea un pacient, permiţând clinicianului naturist să exploreze acest aspect al individului.

Unul dintre cele mai vechi concepte din medicina naturistă este conceptul de toxemie. Toxemia este generarea şi acumularea de deşeuri metabolice şi toxine exogene în organism. Aceste toxine pot fi rezultatul proceselor maldigestive, metaboliţi intermediari, xenobiotice de mediu, metaboliţi bacterieni de colon, etc. Aceste toxine devin iritante în organism, ducând la inflamarea ţesuturilor şi interferenţa finală cu procesele biochimice normale.123. antibiotice cu spectru larg şi efectele stresului excesiv asupra digestiei.126 Consumul unei diete care nu poate fi digerată cu uşurinţă sau care este în afara echilibrului nutriţional adecvat pentru individ are ca rezultat crearea de toxine metabolice în intestine. efecte,95'98,101 care scade funcţionarea eficientă a digestiei şi creşte tendinţa spre maldigestie, disbioză şi toxemie. Medicii pot măsura acum cu uşurinţă gradul de toxemie în diverse moduri (indican urinar sau fenol127). Conceptul mai vechi de toxemie,129,130, cu progrese ştiinţifice în înţelegerea sa121,129 (caseta 3-10), poate fi acum combinat în mod productiv cu înţelegerea conceptului mai nou de alostază95’98 şi discuţiile istorice119,130 şi reamergente despre componenta inflamatorie a multor, dacă nu a celor mai multe boli digestive neadecvate.* tulburările, stresul şi toxemia (care duc la inflamaţie) sunt considerate cauze primare ale bolilor cronice şi trebuie abordate dacă urmează să aibă loc vindecarea. Dincolo de aceştia, alţi factori perturbatori trebuie să fie discernuţi şi abordaţi, indiferent care aparţin pacientului individual.

Instituiţi un regim mai sănătos

Ca un corolar al primei, odată ce medicii au determinat factorii majori care contribuie la boală, ei construiesc un regim mai sănătos pentru pacient. Unii factori perturbatori pot fi eliminaţi, cum ar fi elementele alimentare nepotrivite.82,83 Alţii sunt o problemă de alegeri diferite sau de a trăi diferit. Elementele de bază de luat în considerare sunt dieta adecvată, odihnă şi exerciţii fizice adecvate, moderarea stresului, un mediu sănătos şi o conexiune spirituală bună.

Dacă acest model este corect, numai aceste măsuri ar trebui să aibă ca rezultat îmbunătăţirea sănătăţii. Problema apare în a şti cum să faci aceste lucruri. Ce este o dietă adecvată? Acesta este un domeniu de controversă considerabilă. Medicii se gândesc la dietă în multe moduri diferite. Scopul îmbunătăţirii dietei este de a reduce consecinţele simptomatice ale dietei pacientului şi de a oferi pacientului o nutriţie optimă. Ideea aici, indiferent de modul în care se face acest lucru, este că este central şi esenţial pentru îmbunătăţirea fundamentală a sănătăţii. Dacă dieta nu este corectă, dacă digestia nu este adecvată, dacă alimentaţia nu este adecvată, pacientul nu se poate îmbunătăţi maxim,

CASETA 3-10 Consideraţii ştiinţifice: Toxemia astăzi

Folosind terminologia medicală convenţională, tulburările de mediu, alimentaţia şi stilul de viaţă sunt denumite intoleranţe idiopatice de mediu, sensibilităţi chimice multiple,127,128,132,133 sau uneori tulburări de stres oxidativ.134-138 Terminologia poate fi diferită, dar descrie aceeaşi simptomatologie. Toxinele de mediu se acumulează, iar inflamaţia cronică creşte. Aceste toxine exogene şi endogene şi lipsa exerciţiilor fizice stresează şi mai mult sistemul. Dieta ketogenă pentru controlul epilepsiei poate fi considerată un exemplu de aplicare cu succes a dietei pentru controlul simptomelor.103

iar scena este potenţial pregătită pentru afecţiunile inflamatorii cronice şi resetarea punctelor de referinţă alostatice şi homeostatice adaptive. Dacă dieta şi digestia sunt adecvate, baza pentru îmbunătăţirea în alte domenii este îmbunătăţită.

Acelaşi lucru este valabil şi cu aceste alte elemente fundamentale, la care Lindlahr s-a referit în primul element al catehismului său, „întoarcerea la natură": exerciţiul, odihna, îmbrăcămintea etc.28 Acestea au fost extinse în „determinanţii sănătăţii". Ele creează baza pentru îmbunătăţire. Ceea ce înseamnă cu adevărat acest lucru este să schimbi „terenul", condiţiile în care s-a format boala – nu numai să schimbi, ci şi să îmbunătăţeşti condiţiile, astfel încât să existe mai puţină bază pentru boală. Hahnemann abordează acest lucru pe prima pagină a lui Organon of Medicine.12 El a identificat patru sarcini pentru medic: să înţeleagă adevărata natură a bolii, „ce trebuie vindecat"; să înţeleagă potenţialul de vindecare al medicamentelor; să înţeleagă obstacolele în calea recuperării şi cum să le îndepărtezi; şi să înţeleagă elementele care tulbură sănătatea şi cum să le corectăm astfel încât recuperarea să fie permanentă.122 Schimbarea şi îmbunătăţirea terenului în care s-a dezvoltat boala este primul pas evident în ameliorarea. Aceasta stabileşte baza pentru ca următoarele elemente să aibă cele mai benefice efecte.

Stimulaţi mecanismele de auto-vindecare

Un anumit procent de pacienţi se îmbunătăţesc suficient pur şi simplu prin eliminarea factorilor perturbatori şi stabilirea unui regim mai sănătos. Majoritatea necesită mai multă muncă. Odată ce pacientul este pregătit, odată ce terenul începe să se elibereze de factorii perturbatori, atunci se începe să se aplice stimularea mecanismelor de auto-vindecare. Baza acestei abordări este recunoaşterea subiacentă a vis medicatrix naturae, tendinţa corpului de a se autovindeca, înţelepciunea şi inteligenţa din cadrul sistemului care tinde constant spre expresia cea mai sănătoasă a funcţiei şi „forţele" vindecătoare din mediul natural (aer, apă, lumină etc.). Corpul se vindecă singur. Medicul poate ajuta la crearea circumstanţelor pentru a promova acest lucru. Apoi, dacă este necesar, medicul stimulează sistemul. Acest lucru necesită, de asemenea, să se acorde atenţie stării emoţionale a pacientului, deoarece starea psihologică a pacientului este adesea de o importanţă majoră.140,141.

Una dintre cele mai bune modalităţi de a face acest lucru este prin hidroterapie constituţională, aşa cum a fost dezvoltată de Otis G. Carroll, ND, la începutul secolului trecut. Această procedură este simplă, implicând aşezarea de prosoape calde şi apoi reci pe trunchi

şi spate, într-o secvenţă specifică (în funcţie de pacient), însoţită de obicei de o stimulare cu undă sinusoidală a tubului digestiv. Acesta este un tratament dinamic, simplu, ieftin şi aplicabil universal. Ajută la recuperarea funcţiei digestive, stimulează eliminarea toxinelor, „curăţă sângele", îmbunătăţeşte funcţia imunitară şi are câteva alte efecte. Mişcă sistemul spre o stare mai sănătoasă.142 Exerciţiul realizează adesea rezultate similare. Multe modalităţi naturiste pot fi folosite pentru a stimula forţa vitală generală.

Abordări mai specifice ale stimulării, deşi cu efect general, sunt aplicate diferit fiecărui pacient şi au un efect mai puţin general decât cele menţionate anterior. Homeopatia şi acupunctura143-145 sunt adesea metodele principale de astfel de stimulare. Ele adaugă puţin la sistem; nu sunt tratamente chimice brute. Ei lucrează cu ceea ce este acolo, stimulând o reacţie, stimulând funcţia şi corectând tiparele perturbate.

Fiecare metodă ajută la scoaterea sistemului din starea sa perturbată şi, odată cu reducerea sarcinii, ajută la mutarea acestuia către sănătate.

În cele din urmă, expunerea la tiparele, ritmurile şi forţele naturii este o parte tradiţională a medicinei naturiste şi a tradiţiei medicilor naturii din întreaga lume. După cum s-a menţionat anterior, „Existăm ca parte a modelelor complexe de materie, energie şi spirit"1, iar progresul natural al acestor tipare şi impulsul spre sănătate inerent în ele este un aliat natural pentru medic. Expunerea la ritmuri, tipare şi forţe adecvate ale naturii întăreşte vitalitatea şi stimulează puterea de vindecare a naturii.

Sprijină sisteme sau organe slăbite sau deteriorate

Unele sisteme sau funcţii necesită mai mult decât stimulare pentru a se îmbunătăţi. Unele organe sunt slăbite sau deteriorate (de exemplu, oboseala suprarenală după stres prelungit), iar unele sisteme sunt blocate sau congestionate (de exemplu, căile de detoxifiere hepatică) şi necesită ajutor suplimentar. Aici medicii naturisti folosesc vastul lor medicament natural. Medicamentele botanice pot afecta orice sistem sau organ, imbunatatindu-i functia, imbunatatindu-i circulatia, oferind o nutritie specifica si stimuland repararea. Substanţele glandulare pot fi aplicate într-un scop similar. În plus, există un număr tot mai mare de „nutraceutice" bazate pe dovezi — compuşi biologici care îmbunătăţesc căile metabolice şi oferă substanţă pentru funcţia metabolică.146'157.

Medicii naturopati pot aplica si medicamente homeopate specifice, de obicei in potenta mai mica, care actioneaza nutritiv si pot stimula anumite organe sau functii. Această metodă, denumită în general drenaj, poate fi utilizată pentru a stimula detoxifierea unor substanţe specifice din organism în general sau a unor sisteme de organe sau ţesuturi specifice. Lucrările Dr. Pizzorno în Total Wellness,158 lucrările liderului „medicinei funcţionale" Jeffrey Bland, PhD, şi Textbook of Functional Medicine de Jones120 exemplifica strategiile clinice aplicate la acest nivel al ordinului terapeutic. Aceste strategii sunt folosite pentru a restabili funcţia optimă a unui întreg sistem fiziologic (imunitar, cardiovascular, detoxifiere, forţă vitală, endocrin).158

De asemenea, se pot folosi exerciţii specifice pentru a stimula sau îmbunătăţi sănătatea organelor. Unele sisteme de Yoga şi Qi Gong sunt specifice organelor. Aplicaţiile specifice ale hidroterapiei şi ale altor sisteme de fizioterapie pot fi aplicate pentru a îmbunătăţi funcţia organelor sau ţesuturilor.

Experienţa clinică a multor medici naturisti a fost că aceste metode, combinate cu o dietă adecvată şi un regim mai sănătos, împreună cu hidroterapie constituţională, homeopatie adecvată şi acupunctură, readuc cele mai multe probleme de sănătate la normal, fără consecinţe negative, rapid, eficient şi permanent.

Abordaţi integritatea structurală

Multe probleme structurale rezultă din stresul generalizat de un fel asupra sistemelor interne. De exemplu, nealinierea sau disconfortul la mijlocul spatelui (T1-T12) este adesea asociată cu o istorie de stres subiacent asupra organelor digestive, a cărui enervare are originea la acele segmente spinale. Se poate manipula vertebra înapoi într-o aliniere adecvată sau se poate masa musculatura contractată, dar până când se corectează perturbarea funcţională subiacentă, va exista o tendinţă de aliniere structurală repetată. În unele circumstanţe, problema singulară poate fi pur şi simplu dezintegritatea structurală. Este posibil ca cineva să fi căzut sau să fi fost lovit într-un fel şi pur şi simplu are nevoie ca gâtul să fie manipulat înapoi în aliniere adecvată şi ţesutul moale din jur relaxat. Este posibil să nu existe o eroare alimentară sau alte tulburări în afară de vătămarea iniţială, iar corectarea necesită doar o simplă manipulare sau masaj terapeutic. Acesta este un exemplu de flexibilitate a conceptului de ordine terapeutică. În acest caz, terapiile de ordinul întâi manipulează coloana cervicală sau relaxează muşchii contractaţi cronic. De obicei, însă, problema structurii face parte din problema mai mare, iar o astfel de intervenţie devine o terapie de ordinul al patrulea.64

Structura de reintegrare poate apărea în multe moduri, dintre care unul este metoda de „crăpare a oaselor" cunoscută de grecii şi chinezi antici şi, probabil, de toate celelalte culturi antice de vindecare. Cu toate acestea, există sisteme de manipulare fără forţă care includ multe modalităţi de masaj terapeutic. Unele sisteme de exerciţii sunt concepute pentru a reintegra şi menţine relaţiile structurale normale. Oricare dintre acestea ar putea fi adecvate unui anumit pacient. Abordând problema în contextul ordinii terapeutice, se poate aştepta ca corecţii structurale să fie necesare doar ocazional şi ca rezultatele să fie mai mult sau mai puţin permanente.

Abordarea patologiei: utilizaţi substanţe, modalităţi sau intervenţii naturale specifice

După ce au trecut prin primii patru paşi ai acestei ierarhii terapeutice, majoritatea pacienţilor se îmbunătăţesc. Îmbunătăţirea se bazează pe baza sănătoasă a corecţiei de bază sau a eliminării elementelor cauzale fundamentale. De asemenea, se bazează pe natura intrinsecă a corpului să se vindece singur folosind cea mai mică forţă posibilă. Cele mai multe patologii se îmbunătăţesc sau dispar în aceste circumstanţe. Uneori este necesară abordarea patologiei. Acesta poate fi cazul, deoarece patologia particulară poate ameninţa

viaţa sau membrele. Acţionarea împotriva acestei ameninţări este imperativă. Se poate face adesea cu mijloace naturiste, îndreptate special împotriva patologiei. Individualitatea biochimică sau genetică poate solicita, de asemenea, un accent la acest nivel de intervenţie.

Unul dintre conflictele majore în medicina naturistă este că unii practicieni consideră că este oportun să diagnosticheze şi să trateze patologia (modelul medical standard), mai degrabă decât să urmărească un model de practică naturistă. Această abordare tinde să fie mai puţin satisfăcătoare şi mai puţin productivă în ceea ce priveşte cele mai elegante rezultate şi sănătatea continuă pe termen lung a pacientului. De asemenea, reduce capacitatea medicului de a trata, cum ar fi în cazurile în care nu există un tratament bazat pe dovezi pentru patologia în cauză sau în care nu există un diagnostic clar (adică, nicio patologie distinctă de tratat). Această abordare este din ce în ce mai denumită „alopatie verde". Cu toate acestea, vastul corp de cunoştinţe pe care educaţia naturistă îl prezintă în acest domeniu face o astfel de abordare seducătoare, mai ales într-o cultură care mai mult sau mai puţin aşteaptă, susţine, întăreşte şi plăteşte o abordare „alopată" a diagnosticului şi tratamentului.

Este uşor să faci asta. Cultura este obişnuită cu acest model şi se aşteaptă adesea să întâlnească acest lucru în cabinetul medicului naturist. În unele state, cum ar fi Oregon, Washington şi Arizona, unde formularul naturistului include majoritatea antibioticelor şi multe medicamente farmaceutice, se poate practica aproape fără deosebire de un medic. Formularul naturist tipic este adesea suficient pentru a prescrie pe o bază strict patologică.

Problema cu aceasta este că, în general, nu este la fel de eficient, mai ales în tratamentul bolilor cronice. Valoarea medicinei naturiste în cultura noastră nu este că medicii naturisti pot funcţiona aproape ca medicii, cu un formular „natural" în loc de medicamente. Este că acestea oferă o abordare fundamental diferită, una bazată pe restabilirea sănătăţii mai degrabă decât pe tratamentul bolii.

Având în vedere toate acestea, poate fi totuşi utilă abordarea directă a entităţii patologice sau a etiologiei acesteia.159'163 Atunci când se tratează o infecţie rezistentă la antibiotice, de exemplu, poate fi utilă aplicarea unor medicamente botanice cu proprietăţi antibiotice specifice, împreună cu tonicele imune şi etapele mai fundamentale ale acestei ierarhii terapeutice. În cazuri dificile, cum ar fi multe cancere, utilizarea agenţilor care au terapii specifice, bazate pe patologie, poate fi un element esenţial al tratamentului cuprinzător. Formularul naturiste oferă un număr vast şi tot mai mare de astfel de opţiuni. Un avantaj al unui astfel de tratament este că, în general, atunci când este aplicat de un medic experimentat, rareori adaugă mai multă sarcină sau toxicitate sistemului. Tratamentele pe bază de patologie naturopatică urmează încă dictonul „nu face rău".

Adresă patologie: Utilizaţi substanţe farmacologice sau sintetice specifice

Aproximativ 800.000 de medici şi osteopati din Statele Unite sunt instruiţi în ştiinţa tratamentului bazat pe patologic, folosind produse farmaceutice şi chirurgie etc. Există momente când o astfel de abordare este necesară pentru a păstra viaţa, membrele sau

funcţia. Deşi unii medici naturisti, prin pregătire şi prin statut, pot prescrie produse farmaceutice sau pot efectua proceduri şi intervenţii chirurgicale minore, medicii naturisti pot, de asemenea, să trimită pacienţii care au nevoie de astfel de servicii către medici sau osteopati corespunzători. Într-un număr tot mai mare de state, ND-urile pot oferi legal o gamă în extindere de medicamente eliberate pe bază de reţetă. Deşi acesta este un instrument important pentru îngrijitorul primar naturopat, acest privilegiu necesită o responsabilitate sporită pentru ND de a prescrie acele substanţe numai după cum este necesar - şi de a se baza pe aplicarea celei mai puţine forţe adecvate pentru a efectua recuperarea şi pentru a proteja siguranţa pacientului. Atât Dr. Lust (la sfârşitul vieţii), cât şi Dr. Bastyr au recunoscut necesitatea ca ND de a avea capacitatea de a accesa, după cum este necesar, medicamente prescriptive şi de a efectua proceduri minore de birou pentru a funcţiona ca îngrijitori primari. Cu toate acestea, ambii au avertizat că filozofia şi principiile medicamentului ghidează utilizarea judicioasă a acestora - doar aşa cum este cu adevărat necesar, bazat pe cea mai mică forţă necesară pentru a restabili pacientul la sănătate.

Medicii naturopati sunt bine pregătiţi în acest sens şi respectă necesitatea şi utilitatea practicii medicale standard în situaţii adecvate. Există unele dezacorduri cu privire la situaţiile care pot fi adecvate. AANP a elaborat documente de poziţie pentru a rezolva unele dintre aceste întrebări.

În general, deşi recunosc necesitatea unui astfel de tratament, majoritatea medicilor naturisti recunosc, de asemenea, că un astfel de tratament are adesea consecinţe care trebuie abordate.

Suprima Patologia

Uneori este necesar atunci când există riscul de afectare a sănătăţii sau ţesutului pacientului, sau pentru a calma suferinţa, pentru a suprima patologia. Medicii sunt instruiţi în mod special în această artă şi au instrumente puternice şi eficiente cu care să facă acest lucru. Din păcate, suprimarea, deoarece nu elimină sau nu abordează în mod fundamental factorii cauzali esenţiali (cum ar fi eroarea alimentară) are ca rezultat adesea dezvoltarea altor tulburări sau patologii, adesea mai profunde. Deoarece multă expresie patologică este rezultatul mecanismelor reale de auto-vindecare (de exemplu, inflamaţia), măsurile de supresie sunt, în general, anti-vis medicatrix naturae. Rezultatul suprimării este că factorii perturbatori fundamentali sunt încă în joc în interiorul persoanei, încă perturbând funcţia într-o oarecare măsură, în timp ce suprimarea reduce expresia simptomatică şi rezoluţia perturbării. Un exemplu simplu în acest sens este utilizarea excesivă a medicamentelor antiinflamatoare şi antihistaminice corticosteroidiene în tratamentul astmului acut. Acest lucru de obicei deschide eficient căile respiratorii. Cu toate acestea, utilizarea prelungită slăbeşte pacientul. Dacă tratamentul persistă, pacientul devine imunitar compromis şi osteoporotic şi poate dezvolta tulburări psihologice. Aceste simptome fac parte din efectele pe termen lung ale steroizilor.74 Poate menţine neapărat respiraţia, dar costul pe termen lung pentru organism este mare.

Suprimarea, deşi poate salva vieţi, are adesea consecinţe grave. Cu metodele medicale standard de îngrijire, vindecarea bolilor cronice este adesea evazivă. Acesta este beneficiul abordării naturiste: luând un curs de acţiune non-supresiv, bazat pe principii fiziologice solide, de multe ori se poate restabili sănătatea fără a recurge la potenţialele daune ale suprimarii. Medicii naturopati, deşi recunosc necesitatea ocazională a abordărilor supresive, în general evită suprimarea, care este o modalitate principală prin care medicii pot provoca rău, chiar şi cu cele mai bune intenţii.

p TEORIA ÎN MEDICINA NATUROPATĂ

Această ierarhie terapeutică se bazează pe observarea naturii vindecării şi a ordinii inerente a procesului de vindecare. Face parte dintr-o teorie unificatoare a medicinei naturiste, o consecinţă a principiilor care stau la baza gândirii naturiste. Acesta oferă medicului instrucţiuni care ordonă numeroasele modalităţi terapeutice utilizate de practică.

Definiţia consensuală a medicinei naturiste, adoptată de AANP în 1989, este o declaraţie de identitate, care distinge medicina naturistă de alte sisteme de gândire medicală. Conţinut în el este un set de instrucţiuni privind practicarea medicamentului. Cele trei concepte discutate aici – „boala ca proces", „determinanţii sănătăţii" şi „ordinea terapeutică" – sunt o articulare a acestor instrucţiuni. Ele sunt prezentate ca o teorie clinică a medicinei naturiste. Ele au fost cristalizate, aşa cum este definiţia, din observaţia de către medicii naturii de-a lungul timpului şi în multe tradiţii ale naturii sănătăţii, bolii şi vindecării. Ei oferă medicului instrucţiuni. Aceste instrucţiuni includ o procedură de gândire la boala umană în aşa fel încât să se poată aborda vindecarea într-un mod ordonat prin înţelegerea procesului său ca o expresie a vis medicatrix naturae. Acesta oferă cadrul pentru evaluarea cu adevărat a pacientului ca fiinţă întreagă: spirituală, mentală/emoţională şi fizică, mai degrabă decât ca categorie de patologie. În plus, oferă medicului un sistem de organizare şi integrare eficientă a vastului spectru terapeutic oferit în medicina naturistă. În cele din urmă, ea satisface observaţia lui Hahnemann asupra rolului ideal al medicinei, că „cel mai înalt ideal de vindecare este restabilirea rapidă, blândă şi permanentă a sănătăţii... în cel mai scurt, mai de încredere şi mai inofensiv mod, pe principii uşor de înţeles."122 Rădăcinile observaţiilor care formează această teorie sunt urmărite de la mijlocul şi începutul secolului al XIX-lea până în secolul al XIX-lea tradiţional european. vindecarea naturii şi la rădăcinile şi teoriile medicamentelor tradiţionale mondiale. Scrierile lui Hipocrate despre vis medicatrix naturae formează o fundaţie care susţine din punct de vedere istoric dezvoltarea acestei teorii.164,165.

În cele din urmă, în multe medicamente tradiţionale din lume se poate observa că sunt descrise diferite ordine de vindecare. Astfel de structuri au implicaţii pentru priorităţile de sănătate publică şi comunitară şi sugerează reprioritizarea priorităţilor de îngrijire a sănătăţii şi finanţare. Implicaţiile pentru politicile publice şi datoria în creştere a bolilor naţionale invită la explorare.

Deşi această prezentare nu este cuprinzătoare, s-a încercat să demonstreze aceste rădăcini, cel puţin în unele dintre articulaţiile lor majore. Lucrarea prezentată aici este o continuare a

acestui proces istoric, care în cele din urmă este condus de adevărata misiune a medicului: de a alina suferința și de a păstra viața.

REFERINȚE

Pizzorno J, Snider P. Medicină naturopatică. În: Micozzi MS, ed. Fundamentele medicinei complementare şi alternative. New York: Churchill Livingstone; 2001.

Cody G. Istoria medicinei naturiste. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. New York: Churchill Livingstone; 1999.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii în medicina naturistă. Portland, OR: Medicina Biologica; 1994.

Schramm A, ed. Anuarul Societăţii Internaţionale a Medicilor Naturopati şi al Consiliului de Cercetare al Universităţii Emerson; aprilie 1945.

Tribul W. Comunicare personală. Sondaj profesional al colegiului naţional Portland, OR, Colegiul Naţional de Medicină Naturopatică; 2008.

Wendel P. Naturistă standardizată. Brooklyn, NY: Paul Wendel; 1951.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1994: 202-208, 258-260.

Freibott G. Raport înaintat lui Lanso Cavasos, secretar de educaţie. Departamentul de Educaţie al SUA; 1990.

Spitler HR. Naturopatia de bază, un manual. New York: Asociaţia Americană de Naturopat; 1948.

Wendel P. Naturistă standardizată. Brooklyn, NY: Paul Wendel; 1951.

Coulter H. Moştenire împărţită: o istorie a schismei în gândirea medicală. Washington DC: Wehawken Book Company; 1973.

Engel GL. Necesitatea unui nou model medical: o provocare pentru biomedicina. Ştiinţă. 1977;196:129-136.

Biografia Lear L. Rachel Carson. Disponibil online la http://www.wilderness.net/index.cfm?fuse=feature0407. Accesat 8.10.2011.

Înregistrările de înscriere. Colegiul Naţional de Medicină Naturopată. Accesat 20.06.2004.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii în medicina naturistă. Portland, OR: Medicina Biologica; 1994: 310-312.

Snider, P. Viitorul educaţiei medicale naturiste — medicina naturală integrativă de îngrijire primară: puterea de vindecare a naturii. În: Cronin M, ed. Cel mai bun din medicina naturistă: antologie 1996: sărbătorirea a 100 de ani de medicină naturistă. Tempe, AZ: Southwest College of Naturopathic Medicine Publications; 1996.

Snider P. Rezultatele sondajului proiectului de integrare: raport către consiliul decanal AANMC: 1999. Baza de date: Snider P, Monwai M.

Standish L, Calabrese C, Snider P, et al. Agenda cercetării medicale naturopatice: raport către NCCAM: Draft 5, 2004.

Tilden JH. Toxemia a explicat: un antidot pentru frică, frenezie şi nebunul popular după aşa-numitele remedii: adevărata interpretare a cauzei bolii, cum să vindeci este o secvenţă evidentă. Rev. ed Denver: FJ Wolf; 1926.

Trall R. Adevărata artă a vindecării. New York: Fowler & Wells; 1880.

Graham S. Cea mai mare descoperire a sănătăţii: igiena naturală şi evoluţia ei în trecut, prezent şi viitor. Chicago: Natural Hygiene Press; 1860.

Kellogg J. Hidroterapie raţională. a 2-a ed. Philadelphia: FA Davis Co; 1903.

Kuhne L, Lust B. Neo-naturopatia: noua ştiinţă a vindecării sau doctrina unităţii bolilor. Butler, NJ: 1917.

Kuhne L, Lust B. Ştiinţa expresiei faciale: noul sistem de diagnostic, bazat pe cercetări şi descoperiri originale. Butler, NJ: 1917.

Enciclopedia culturii fizice a lui McFadden B. MacFadden. vol 5. New York: Physical Culture Publishing; 1920.

Rikli A. Die Grundlerhren der Naturheilkunde einschliesslich „Dia atmospharische Kure", „Es werde Licht" und „Abschiedsworte" [Doctrinele fundamentale ale vindecării naturii, inclusiv „cura atmosferică", „Să fie lumină" şi „Word"]. a 9-a ed. Wolfsberg, Germania: G. Rikli; 1911 [în germană].

Tilden JH. Deteriorarea sănătăţii: cauza şi vindecarea acesteia - o repudiere a tratamentului convenţional al bolii.

a 2-a ed. Denver: Tilden; 1921.

Lindlahr H. Cura naturii: filozofie şi practică bazată pe unitatea dintre boală şi vindecare. Chicago: Nature Cure Publishing; 1913.

Kneipp S. Aşa vei trăi. Kempten, Bavaria: Koesel; 1889.

Kneipp S. Cura mea de apă. Marea Britanie: Thorsons; 1979 [retipărire a ediţiei 1891].

Kneipp S. Voinţa mea. Kempten, Bavaria: Koesel; 1894.

Trall RT. Enciclopedia hidropatică: un sistem de hidropatie şi igienă. New York: Fowlers & Wells; 1851.

Rausse JH. Der Geist der Graffenberger Wasserkur. Zeitz: Schieferdecker; 1838.

Rikli A. Die Thermodiatetik oder das tagliche thermoelectrische Licht und Luftbad in Verbindung mit naturfemasser Diat als zukunftige Heilmethode. Viena: Braumueller; 1869.

Thomson S. O scurtă schiţă a cauzelor şi a tratamentului bolii. Boston: EG House; 1821.

Beach W. Un tratat de anatomie, fiziologie şi sănătate. New York: W. Beach; 1847.

Ellingwood F. American materia medica, therapeutics, and pharmacognosy. Evanston: Terapeutul lui Ellingwood; 1919.

Felter H. Materia eclectică medicală, farmacologie şi terapie. Cincinnati: John K Scudder; 1922.

Boyle W. Medicii plantelor. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

Dicţionar de titluri ocupaţionale. vol 1. Ed. a III-a. Washington, DC: Departamentul Muncii al SUA; 1965.

Schram A. Acte şi legi. În: Yearbook of the International Society of Naturopathic Physicians & Emerson University Research Council. Los Angeles.: Societatea Internaţională a Medicilor Naturopati; 1945. 1948.

Bradley R. Filosofia medicinei naturiste. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. New York: Churchill Livingstone; 1985.

Rezoluţia Camerei Delegaţilor AANP. Râul ondulat: SAU; 1989.

Comitetul restrâns pentru definiţia medicinei naturopatice. Snider P, Zeff J, copreşedinţi. Definiţia medicinei naturiste: document de poziţie AANP. Rippling River, OR: 1989.

Select Committee on the Definition of Naturopathic Medicine, AANP 19871989. Raport transmis la AANP în

recomandare finală transmisă Camerei Delegaţilor AANP, septembrie

1989.

Snider P, Zeff J. 1987-1989. Scrisori şi comunicări personale.

Tema convenţiei Zeff J.: „ce este un medic naturist?” AANP Q News. 1988;3:1:11.

Snider P, Zeff J. Definiţia medicinei naturiste: primul proiect. Ştiri AANP Q. 1988;3:6-8.

Sondajul Proiectului de Integrare al Asociaţiei Nord-Americane a Colegiilor Medicale Naturopatice 1997-1999. Raport preliminar. 26 octombrie 1999. Snider P, Zeff J, copreşedinţi. Mitchell M, Preşedintele Grupului de lucru al studenţilor pentru proiectul de integrare al Universităţii Bastyr. Monwai M, asistent de bază de date şi cercetare.

Snider P, Zeff J. Raport de proiect de integrare privind datele sondajului şi principiile propuse de medicină naturistă către consiliul decanului AANMC, 1999.

Actualizarea proiectului de integrare 2000: sondajul AANP privind principiile casei delegaţilor, prezentat de Mitchell M, preşedintele grupului de lucru pentru studenţi IP 1997-2000. Comentarii prezentate de Snider S, Zeff J, copreşedinţi proiectul de integrare 1996-2000. Monwai M, manager de baze de date. Saunders F, analist de date.

O'Keefe M, Milliman B, Zeff J. Au propus noi principii ale medicinei naturiste: starea de bine, cea mai mică forţă, ameliorarea suferinţei. Depus la casa delegaţilor AANP. 1996.

Rezoluţie introdusă în camera delegaţilor cu privire la noile principii: a fost adoptată convenţia AANP din 2000, Seattle, WA. Casa delegaţilor a recomandat ca discuţia să fie mutată către comunitatea academică implicată în teoria şi practica clinică pentru dezvoltare.

Zeff J. Procesul de vindecare: o teorie unificatoare a medicinei naturiste. J Naturopat Med. 1997;1:122-126.

Snider P, Zeff J, Sensenig J, et al. Spre o teorie unificatoare a medicinei naturiste. sesiune plenară AANP. Portland, OR, 1996.

Snider P. Proiect de integrare: cronologie, sfera de activitate, obiective, metode. Propunere adoptată de CNMC 1996, readoptată de AANMC 1997-1998.

Raport CNME de la Universitatea Bastyr, 1999. Standard XI şi anexe: curriculum.

Procesul-verbal şi corespondenţa consiliului decanal AANMC, 2000.

Snider P, Downey C, copreşedinţi. Scrisoare de invitaţie, informaţii justificative, agendă, procese verbale, instrumente şi materiale. Retragere de proiect de integrare AANMC pentru facultatea de filozofie naturistă şi teorie clinică, catedre de ştiinţe de bază şi directori de clinică. 20-21 august 2001.

Snider P, Payne S. Making naturopathic curriculum more naturopathic: agende, procese-verbale, 1999-2001. Grupul de lucru al Facultăţii Clinici privind integrarea. Retragere de dezvoltare a facultăţii, Universitatea Bastyr, 17 august 1998.

Kott A, Fruh D, şi colab. Impactul bolilor cronice asupra sănătăţii şi prosperităţii SUA. O colecţie de statistici şi comentarii. http://www.fightchronicdisease.org/sites/default/files/docs/2009_PFCDAlmanac_0. pdf. Accesat 8.10.2011.

Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategii pentru prevenirea şi controlul apariţiei şi răspândirii microorganismelor rezistente la antimicrobiene în spitale - o provocare pentru conducerea spitalelor. JAMA. 1996;275(3): 234-240.

Eggleston K, Zhang RF, Zeckhauser RJ. Provocarea globală a rezistenței antimicrobiene: perspective din analiza economică. Int J Env Res Pub Health. 2010;7(8):3141-3149.

Pizzorno JE, Snider P, Katzinger J. Naturopathic medicine. În: Micozzi MS, ed. Fundamentele medicinei complementare și alternative. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006:159-192.

Cannon W. Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev.

1929;9(3):399-431.

Gern JE. ABC-ul rinovirusurilor, respiraţiei şuierătoare şi astmului. J Virol. 2010;84(15):7418-7426.

MacDowell AL, Bacharier LB. Declanşatoare infecţioase ale astmului. Immunol Allergy Clin North Am. 2005;25(1):45-66.

Gern JE. Mecanisme ale astmului indus de virus. J Pediatr. 2003;142(2 Suppl):S9-S13:discuţie S13-4.

Ghildyal R, Dagher H, Donnenger H,

et al. Rinovirusul infectează fibroblastele primare ale căilor respiratorii umane şi induce o chemokină neutrofilă şi un factor de permeabilitate. J Med Virol. 2005;75:608-615.

Mallia P, Contoli M, Caramori G, et al. Exacerbări ale astmului bronşic şi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC): se concentrează pe exacerbările induse de virus. Curr Pharm Des. 2007;13:73-97.

Papadopoulos NG, Psarras S. Rhinoviruses in the pathogenesis of astm. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3: 137-145.

Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F,

et al. Celulele epiteliale bronşice astmatice au un răspuns imun înnăscut deficitar la infecţia cu rinovirus.

J Exp Med. 2005;201:937-947.

Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Rolul producţiei deficitare de interferon-lambda de tip III în exacerbările astmului. Nat Med. 2006;12:1023-1026.

Lipworth BJ. Efecte adverse sistemice ale terapiei cu corticosteroizi inhalatori - o revizuire sistematică şi meta-analiză. Arch Int Med. 1999;159(9):941-955.

Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Leziuni în lupusul eritematos sistemic şi asocierea acesteia cu corticosteroizi. Arth Rheum. 2000;43(8):1801-1808.

Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, et al. Cancerul vezicii biliare. Am J Surg. 2008;196(2):252-264.

Duong TH, Flowers LC. Cancerele vulvo-vaginale: riscuri, evaluare, prevenire şi depistare precoce. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007;34(4):783-802, x.

Bhattacharyya N, Frankenthaler R, Gomolin H, şi colab. Caracterizarea clinică şi patologică a limfomului de ţesut limfoid asociat mucoasei capului şi gâtului. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998;107(9 Pt 1):801-806.

Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Şi Grupul de evaluare comparativă a riscurilor. Factori de risc majori selectaţi şi povara globală şi regională a bolii. Lancet. 2002;360:1347-1360.

McGinnis JM, Foege WH. Cauzele reale de deces în Statele Unite. JAMA. 1993;270(18):2207-2212.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ şi colab. Inflamaţia, aspirina şi riscul de boli cardiovasculare la bărbaţii aparent sănătoşi. N Engl J Med. 1997;336(14):973-979.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 prin modificări ale stilului de viaţă la subiecţii cu toleranţă redusă la glucoză.

N Engl J Med. 2001;344(18):1343-1350.

Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyovalti E,

et al. Intervenţie privind stilul de viaţă pentru prevenirea diabetului de tip 2 în asistenţa medicală primară, urmărirea de un an a Programului naţional finlandez de prevenire a diabetului (FIN-D2D). Îngrijirea diabetului. 2010;33(10):2146-2151.

Hanson MA, Gluckman PD. Originile dezvoltării sănătăţii şi bolii: noi perspective. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102(2):90-93.

Booth FW, Laye MJ, Lees SJ şi colab. Activitate fizică redusă şi risc de boli cronice: biologia din spatele consecinţelor. Eur J Appl Physiol. 2008;102(4):381-390.

Seaward BL. Stresul şi spiritualitatea umană 2000: la intersecţia dintre fizică şi metafizică. J App Psycho Biofeedback. 2000;25(4): 241-246.

Zarychanski R. Houston DS. Anemia bolilor cronice: o tulburare dăunătoare sau un răspuns adaptativ, benefic? CMAJ. 2008;179(4):333-337.

Agenţi de stimulare a eritropoiezei (ESA) 11.0807 US FDA. Disponibil la http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm077204. htm2007. Accesat 8.10.2011.

Moylan JS, Reid MB. Stresul oxidativ, bolile cronice şi pierderea musculară. Nervul muscular. 2007;35(4):411-429.

Green CR, Nicholson LF. Întreruperea ciclului inflamator în bolile cronice - joncțiunile gap oferă răspunsul? Cell Biol Int. 2008;32(12):1578-1583.

Subramanian V, Ferrante AW. Obezitate, inflamaţie şi macrofage. Programul Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr. 2009;63:151-159:discuţie 159-162, 259-268.

Stand FW, Lees SJ. Întrebări fundamentale despre gene, inactivitate şi boli cronice. Physiol Genomics. 2007;28(2):146-157.

Bojalil R. Îmblanzim în sfârşit inflamaţia?. Crit Care Med. 2007;35(4):1215-1216.

Inflamaţia: o teorie unificatoare a bolii? Cercetările arată că inflamaţia cronică poate fi factorul comun în multe boli. Harv Health Lett. 2006;31(6):4-5.

Goldstein DS. Modele computerizate de stres, alostază şi boli acute şi cronice. Ann NY Acad Sci. 2008;1148:223-231.

Romero LM, Dickens MJ, Cyr NE. Modelul sferei reactive - un nou model care integrează homeostazia, alostaza şi stresul. Horm Behav. 2009;55(3):375-389.

McEwen BS. Efectele protectoare şi dăunătoare ale mediatorilor de stres. N Engl J Med. 1998;338(3):171-179.

McEwen BS, Wingfield JC. Ce este într-un nume? Integrarea homeostaziei, alostazei şi stresului. Horm Behav. 2010;57(2):105-111.

Schnaper HW, Hubchak SC, Runyan CE şi colab. Un cadru conceptual pentru patogeneza moleculară a bolii renale progresive. Ped Nephr. 2010;25(11):2223-2230.

Woolf K, Reese CE, Mason MP, et al. Activitatea fizică este asociată cu factori de risc pentru boli cronice pe parcursul ciclului de viaţă al femeilor adulte. J Am Dieta Asoc. 2008;108(6):948-959.

Martinez-Lavin M, Vargas A. Complex adaptive systems allostasis in fibromialgia. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(2):285-298.

Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relaţia dintre abuzul din copilărie şi disfuncţia gospodăriei cu multe dintre principalele cauze de deces la adulţi - studiul Experienţe adverse în copilărie (ACE). Am J Prev Med. 1998;14(4):245-258.

Bough KJ, Rho JM. Mecanisme anticonvulsivante ale dietei ketogenice. Epilepsie. 2007;48(1):43-58.

Festa A, şi colab. Relaţia dintre masa şi distribuţia grăsimii corporale cu markerii inflamaţiei cronice. Int J Obezitate. 2001;25(10):1407-1415.

Faber DR, van der Graaf Y, Westerink J, Visseren FLJ. Creşterea masei de ţesut adipos visceral este asociată cu creşterea proteinei C reactive la pacienţii cu boli vasculare manifeste. Ateroscleroza. 2010;212(1):274-280.

Ghanem FA, Movahed A. Inflamaţia în hipertensiune arterială: o perspectivă clinician. J Am Soc Hipertensiune arterială. 2007;1(2):113-119.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflamaţie şi ateroscleroză. Circulaţie. 2002;105(9):1135-1143.

Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Studiu prospectiv al proteinei C-reactive şi riscul de evenimente cardiovasculare viitoare în rândul femeilor aparent sănătoase. Circulaţie. 1998;98(8):731-733.

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Actul factorilor psihologici asupra patogenezei bolilor cardiovasculare şi implicaţii pentru terapie. Circulaţie. 1999;99(16):2192-2217.

Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Mediatori inflamatori la vârstnici. Experimentează Gerontol. 2004;39(5):687-699.

Droge W. Radicalii liberi în controlul fiziologic al funcţiei celulare. Physio Rev. 2002;82(1):47-95.

Hipocrate. Operele autentice ale lui Hipocrate. Adams F, trad. Baltimore: Williams & Wilkins; 1939.

Zeff J, Snyder P. Programa cursului: NM5171, Teoria clinică naturopatică. Seattle: Universitatea Bastyr; 1997-2005.

Xavier RJ, Podolsky D. Dezvăluirea patogenezei bolii inflamatorii intestinale. Natură. 2007;448:427-434.

Fiocchi C. Genele de susceptibilitate şi patogenia generală a bolii inflamatorii intestinale: unde stăm?.

J Dig Dis. 2009;2:26-35.

Kaser A, Zeissing S, Blumberg RS. Boala inflamatorie intestinală. Ann Rev Immunol. 2010;28:573-621.

Giovane A, Napoli C. Efectele protectoare ale alimentelor asupra bolilor cardiovasculare. În: Sauer H, Shah Ajay M, Laurindo FRM, eds. Studii asupra tulburărilor cardiovasculare. NY, NY: Humana Press; 2010:455-471.

Myers SP. Decembrie 2010. Comunicare personală.

Lindlahr H. Nature cure catehism. a 2-a ed. Chicago: Nature Cure Publishing; 1914:17.

Jones DS, ed. Manual de medicină funcţională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională. Gig Harbour, Washington; 2005.

Huyck A, Lichtenstein B, Broderick K. ianuarie 2011. Comunicare personală. Facultatea de la Universitatea Bastyr, Kenmore, WA.

Hahnemann S. Organon de medicină. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1922.

Hirata K, Ikeda S, Honma T, et al.

Sepsis şi colestază: constatări de bază în canalicul sinusoid şi biliar.

J Chirurgie pancreat hepatobiliar. 2001;8(1):20-26.

Vanderploeg R, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Influenţe ale bacteriilor intestinale în boala inflamatorie intestinală umană. Infect Dis Clin North Am.

2010;24(4):977-993:ix.

Farrell RJ, LaMont JT. Factori microbieni în boala inflamatorie intestinală. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31(1):41-62.

Fleming SA, Gutknecht NC. Naturopatia şi practica de îngrijire primară. Prim Care. 2010;37(1):119-136.

Lord RS, Bralley JA. Aplicaţii clinice ale acizilor organici urinari. Partea 2. Markeri de disbioză. Alt Med Rev. 2008;13(4):292-306.

Schirbel A, Fiocchi C. Boala inflamatorie intestinală: consideraţii stabilite şi în evoluţie asupra etiopatogenezei şi terapiei sale. J Dig Dis. 2010;11(5): 266-276.

Orrock P. Medicină fizică naturopată. În: Chaitow L, ed. Medicina fizica naturopata. St Louis, MO: Elsevier; 2008: capitolul 4, 75-100.

Kuhne L, Lust B. Neo Naturopathy: Noua ştiinţă a vindecării sau doctrina unităţii bolilor. Whitefish, Montana: Kessinger Publishing; 2003.

Korkina L, Scordo MG, Deeva I, et al. Sistemul chimic defensiv în patobiologia bolilor asociate mediului idiopatic. Curr Drug Metab. 2009;10(8):914-931.

Rossi G, Nucera E, Patriarca G, et al. Sensibilitate chimică multiplă: concepte actuale. Int J Immunopathol Pharmacol. 2007;Ian-Mar20(1 suppl1):5-7.

Spencer TR, Schur PM. Provocarea sensibilităţii chimice multiple.

J Environ Health. 2008;70(10):24-27.

Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: review. Curr Opin Otolaryngol Cap Gât Surg. 2007;15(4):274-280.

Angulo P. Medical Progress-boala ficatului gras nealcoolic. N Engl J Med. 2002;346(16):1221-1231.

Baynes JW, Thorpe SR. Rolul stresului oxidativ în complicaţiile diabetului: o nouă perspectivă asupra unei vechi paradigme. Diabet. 1999;48(1):1-9.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Radicali liberi şi antioxidanţi în funcţiile fiziologice normale şi bolile umane. Int J Biochem Cell Bio. 2007;39(1):44-84.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Creşterea stresului oxidativ în obezitate şi impactul acestuia asupra sindromului metabolic. J Clin Invest. 2004;114(12):1752-1761.

Lord RS, Bralley JA. Aplicaţii clinice ale acizilor organici urinari. Partea 1: markeri de detoxifiere. Alt Med Rev. 2008;13(3):205-215.

Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Ştiinţă şi societate: disfuncţie imunitară indusă de stres: implicaţii pentru sănătate. Nature Rev Immuno. 2005;5(3):243-251.

Zhu J, Kennedy DN, Cao X şi colab. Transmiterea neuronală a semnalului de acupunctură. În: Xia Y, Cao X, Wu G, Cheng J, eds. Terapia prin acupunctură pentru boli neurologice: o viziune neurobiologică. NY: Springer; 2010:81-103.

Boyle W, Saine A. Hidroterapie naturopatică. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

Lin JG, Chen WL. Analgezia prin acupunctură: o revizuire a mecanismelor sale de acţiune. Am J Chin Med. 2008;36(4):635-645.

Wang SM, Kain ZN, White P. Acupunctura analgezie: I. Baza ştiinţifică. Anesth Analg. 2008;106(2):602-610.

Hurwitz EL, Aker PD, Adams AH şi colab. Manipularea şi mobilizarea coloanei cervicale: o revizuire sistematică a literaturii. Coloana vertebrală. 1996;21(15): 1746-1759.

Eussen S, Klungel O, Garssen J, et al. Sprijinul terapiei medicamentoase folosind alimente funcţionale şi suplimente alimentare: accent pe terapia cu statine. Br J Nutr. 2010;103(9):1260-1277.

Rosenbaum CC, O'Mathuna DP, Chavez M, Shields K. Antioxidanti si suplimente alimentare antiinflamatorii pentru osteoartrita si artrita reumatoida. Altern Ther Health Med. 2010;16(2):32-40.

Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG. Variante de gene-receptoare de corticosteroizi: modulatori ai răspunsului la stres şi implicaţii pentru sănătatea mintală. Eur J Pharmacol. 2008;585 (2-3):492-501.

Nicolson GL. Terapia de înlocuire a lipidelor: o abordare nutraceutică pentru reducerea oboselii asociate cancerului şi a efectelor adverse ale terapiei cancerului în timp ce restabilirea funcţiei mitocondriale. Can Met Rev. 2010;29(3):543-552.

Lane JA, Mehra RK, Carrington SD şi colab. Glicomul alimentar: o sursă de protecţie împotriva colonizării agenţilor patogeni în tractul gastrointestinal. Int J Food Microbio. 2010;142(1-2):1-13.

Iriti M, Faoro F. Fitochimice din struguri: un buchet de nutraceutice vechi şi noi pentru sănătatea umană. Med Hypotheis. 2006;67(4):833-838.

Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, et al. Fibromialgia: noi concepte de patogeneză şi tratament. Int J Immunopath Pharm. 2006;19(1):5-9.

Ferrari CKB. Alimente funcţionale, ierburi şi nutraceutice: către mecanismele biochimice ale îmbătrânirii sănătoase. Biogeront. 2004;5(5):275-289.

Hardy G, Hardy I, Ball PA. Nutraceutice: un punct de vedere farmaceutic: partea II. Curr Opin Clin Nut Met Care.

2003;6(6):661-671.

Ferrari CKB, Torres EAFS. Farmacologia biochimică a alimentelor funcţionale şi prevenirea bolilor cronice ale îmbătrânirii. Biomed Pharmacother. 2003;57(5-6): 251-260.

McVeigh GE, Morgan D, Dixon L. Vasodilataţia dependentă de endotelii în insuficienţa cardiacă cronică este îmbunătăţită prin suplimentarea cu ulei de peşte. FASEB Meeting on Experimental Biology: Translating the Genome, Data: 11-15 aprilie 2003; San Diego, CA. Faseb J 2003;17(4-5):abstract No. 769.3.

Barrett B, Kiefer D, Rabago D. Evaluarea riscurilor şi beneficiilor medicinei pe bază de plante: o prezentare generală a dovezilor ştiinţifice. Alt Ther Health Med. 1999;5(4):40-48.

Pizzorno J. Wellness total. Rocklin, CA: Prima Publishing; 1996.

Spelman K, Burns J, Nichols D şi colab. Modularea expresiei citokinelor de către medicamentele tradiţionale: o revizuire a imunomodulatorilor pe bază de plante. Alt Med Rev.

2006;11(2):128-150.

Boon H, Wong J. Medicina botanica si cancer: o revizuire a sigurantei si eficacitatii. Exp Opin Pharmacother.

2004;5(12):2485-2501.

Halcon L, Milkus K. Staphylococcus aureus şi răni: o revizuire a uleiului de arbore de ceai ca antimicrobian promiţător. Am J Inf Cont. 2004;32(7):402-408.

Dvorkin L, Song KY. Plante medicinale pentru hiperplazia benignă de prostată. Ann Pharmacother. 2002;36(9):1443-1452.

Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Cauzele reale de deces în Statele Unite, 2000. JAMA. 2004;291(10):1238-1246.

Snider P, Weeks J. Principii de proiectare pentru reînnoirea asistenţei medicale 2002. Disponibil online la http://www.thecollaboration.org. Accesat la 4 iunie 2004.

Weeks J. Summit-ul de conducere al industriei de medicină integrativă 2001. Altern Ther Health Med. 2002;8:S3-S11.

LECTIRI SUPLIMENTARE

Festa A, D'Agostino R, Jr, Howard G, et al.

Inflamaţia cronică subclinică ca parte a sindromului de rezistenţă la insulină: Studiul asupra aterosclerozei rezistenţei la insulină (IRAS).

Circulaţie. 2000;102(1):42-47.

Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF şi colab. Emoţii, morbiditate şi mortalitate: noi perspective din psihoneuroimunologie. Ann Rev Psych. 2002;53:83-107.

Shekelle PG, Adams AH, Chassin MR, şi colab. Manipularea coloanei vertebrale pentru dureri de spate joase. Ann Int Med. 1992;117(7):590-598.

Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exerciţii fizice, inflamaţie şi imunitate înnăscută. Immunol Allergy Clin North Am. 2009;29(2):381-393.

Totuşi EA. Suplimente alimentare multivitamine şi multiminerale: definiţii, caracterizare, biodisponibilitate şi interacţiuni medicamentoase. Am J Clin Nutr.

2007;85(1):S269-S276.

Istoria medicinei naturopatice:

Apariţia şi evoluţia unei şcoli americane de vindecare

George W. Cody, JD, MA şi Heidi Hascall, MA

P INTRODUCERE

Naturopatia, ca termen folosit în general, a apărut în America din scrierile şi promovarea lui Benedict Lust. Naturopatia, sau „cura naturală", este atât un mod de viaţă, cât şi un concept de vindecare care foloseşte diverse mijloace naturale de tratare a infirmităţilor umane şi a stărilor de boală. Cele mai timpurii mecanisme de vindecare asociate cu termenul, aşa cum este folosit de Lust, au implicat o combinaţie de igienă şi hidropatie (hidroterapie). Termenul în sine a fost inventat în 1895 de Dr. John Scheel din New York City pentru a descrie metoda sa de îngrijire a sănătăţii. Cu toate acestea, precursori anteriori ai acestor concepte au existat deja în istoria vindecării naturale, atât în America, cât şi în nucleul european austro-germanic.

Pofta a venit în această ţară din Germania în anii 1890 ca discipol al părintelui Sebastian Kneipp, un preot dominican, şi ca emisar trimis de părintele Kneipp pentru a aduce hidroterapie în America. Lust a achiziţionat termenul „naturopatie" de la Scheel în 1902 pentru a descrie compilaţia eclectică de doctrine ale vindecării naturale pe care el şi-a imaginat-o să fie viitorul medicinei naturale. În ianuarie 1902, Lust, care publicase Kneipp Water Cure Monthly şi omologul său în limba germană la New York din 1896, a schimbat numele revistei în The Naturopath and Herald of Health şi a evocat zorii unei noi ere de îngrijire a sănătăţii cu următorul editorial:

Naturopatia este un cuvânt hibrid. Aşa este intenţionat. Nici o singură limbă nu ar putea distinge un sistem a cărui origine, scop şi scop sunt universale – larg ca lumea, adânc ca dragostea, înalt ca cerul. Naturopatia nu sa născut dintr-o dată sau dintr-o întâmplare, aşa că. Strămoşii săi au proiectat de eoni gânduri, idei şi idealuri ale căror culmi se cristalizează în noua Terapie. Connaro, împărţindu-şi câteva uncii fixe de mâncare şi băutură în fiecare zi, în exemplificarea sa hotărâtă a Dietoterapiei; Priessnitz, agonizant, dispreţuit şi abătut prin anii lungi de travaliu ai Hidropatiei; preotul Woerishofen, muncind cu dragoste în micuţa lui casă parohială pentru miile care au călătorit în Germania pentru cura Kneipp; Kuhne, trăind în mod indirect şi murind martir de dragul seroterapiei; AT Totuşi, studiind şi luptă şi răbdând pentru credinţa sa în Osteopatie; Bernarr Macfadden, concediat de voinţa de a populariza cultura fizică; Helen Willmans, răsturnând labirinturile ştiinţei mentale şi, în sfârşit, ieşind triumfătoare; Orrison Sweet Maraden, care palpită în simpatie cu greşelile şi eşecurile umane şi tânjeşte să realizeze Succesul întregii omeniri - aceştia şi mulţimile altora au creat sisteme unice ale căror trăsături focale sunt perpetuate în Naturopatie.

Isus Hristos – o spun cu evlavie – cunoştea posibilitatea nemuririi fizice. El credea în frumuseţea trupească; El a fondat Mental Healing; El a desăvârşit Puterea Spiritului. Şi

Naturopatia va include în cele din urmă forţele supreme care l-au făcut pe Omul Galileii omnipotent.

Scopul Naturopatiei este de la primul sărut al îndrăgostiţilor nou-găsiţi până la înmormântarea centenarului a cărui naştere a fost simbolul unităţii lor desăvârşite. Include în mod ideal fiecare fază a vieţii idului, embrionului, fătului, naşterii, pruncului, copilului, tânărului, bărbatului, iubitului, soţului, tatălui, patriarhului, sufletului.

Credem în trupuri puternice, pure, frumoase, care trec mereu cu puterea glorioasă de a radia sănătatea. Ne dorim ca fiecare bărbat, femeie şi copil din acest tărâm mare să cunoască, să întruchipeze şi să simtă adevărurile vieţii corecte care înseamnă stăpânire conştientă.

Pledăm pentru renunţarea la otrăvurile din cafea, făină albă, glucoză, untură şi veninul mesei americane pentru a breveta medicamentele, tutunul, lichiorul şi celălalt recurs inevitabil al apetitului pervertit. Tânjim după timpul în care o zi de opt ore poate permite fiecărui lucrător să nu mai existe suficient de mult pentru a trăi; când spiritul de fraternitate universală va anima afacerile, societatea şi biserica; când fiecare american poate avea o căsuţă a lui şi un pic de teren în care să combine aeroterapie, helioterapia, geoterapia, aristofagia şi celelalte forţe ale naturii cu casa şi pacea şi fericirea şi lucruri interzise locuitorilor de apartamente; când oamenii pot înceta să facă, să gândească şi să fie pentru alţii şi să fie pentru ei înşişi; când dragostea adevărată şi căsătoria divină şi cultura prenatală şi paternitatea controlată pot umple această lume cu zei-germeni în loc de animale umanizate.

Într-un cuvânt, Naturopatia reprezintă reconcilierea, armonizarea şi unificarea naturii, umanităţii şi lui Dumnezeu.

În mod fundamental terapeutic pentru că bărbaţii au nevoie de vindecare; elementar educaţional pentru că bărbaţii au nevoie de predare; În cele din urmă, este inspiraţional pentru că oamenii au nevoie de împuternicire, ea cuprinde domeniul progresului şi destinului uman.

Poate că i se cuvine un cuvânt de apreciere domnului John H. Scheel, care a folosit pentru prima dată termenul „Naturopat" în legătură cu Sanatoriul său „Badekur" şi care ne-a permis cu bunăvoinţă să împărtăşim numele. A fost aleasă dintre cele 150 de depuse, ca fiind cea mai cuprinzătoare şi de durată. Toate planurile noastre actuale aşteaptă cu nerăbdare vreo cinci sau zece sau cincizeci de ani când Naturopatia va fi cel mai mare sistem din lume.

De fapt, dezvoltarea actuală a Naturopatiei este jalnic de inadecvată şi vom prezenta din când în când planuri şi vom cere sugestii pentru realizarea depăşitoare a scopului nostru mondial. Dietetica, Cultura Fizica si Hidropatia sunt masurile pe care se construieste Naturopatia; cultura mentală este mijlocul, iar egoismul sufletesc este motivul.

Dacă ţi s-ar spune imensitatea infinită a planului, a cererii şi a scopului acestei reviste şi mişcări, pur şi simplu ai zâmbi în modul tău condescendent de superior şi ai uita imediat. Nefiind învăţat încă ce pot face creierul, imaginaţia şi voinţa, consideraţi Naturopatia o

afacere de obicei inofensivă, cu un scop călduț în spate și un viitor în scădere înaintea ei. Acesta este caracterul mișcării medii pentru sănătate și al valului tumultuos de reforme.

Zâmbetul tău neîncrezător nu ne-ar dezamăgi – nu-ți importăm credința, nici ajutorul, nici banii. În care ne deosebim de reformatorul ortodox auto-etichetat, care strigă după simpatie și se încremenește după sicli.

Avem nevoie de bani cel mai persistent – un milion de dolari ar putea fi folosit în avantaj într-o singură ramură a lucrării deja planificate definitiv și care așteaptă materializarea; și avem nevoie de cooperare în o sută de moduri diferite. Dar acestea nu sunt lucrurile pe care le așteptăm sau le considerăm cele mai bune.

Critica, corectă, deplină și necruțătoare este singurul lucru de valoare pe care îl puteți oferi acestei lucrări. Lasă-mă să explic. Schimbarea este nota principală a acestui număr din ianuarie - în formă, titlu, machiaj. Dacă vă mulțumește, abonamentul și un cuvânt către prietenii tăi încă înțelepți sunt o apreciere amplă. Dar dacă nu-ți place, spune asta. Spuneți-ne unde lucrarea este ineficientă, redundantă sau prost recomandată, cum se va potrivi mai aproape de nevoile dvs. personale, ce putem face pentru a o face cea mai largă, mai profundă, mai adevărată, cea mai inspiratoare dintre marile puteri tipărite. Cea mai importantă scrisoare de mai puțin de 300 de cuvinte va fi tipărită în întregime și vom cere să prezentăm scriitorului o chitanță de abonament pe viață.

Până mâine probabil că vei fi uitat această cerere; a doua zi după ce vei fi reîntors în vechile tale moduri de a mânca criminal și de a bea nebunește, de a sta lasat în picioare și de a ședea aglomerat și de gândire îngustă și de frică mortală – până când următorul document de progres din Gândirea nouă sau Știința mentală sau Dietetică sau Cultură fizică te va împinge în activitate de moment.

Între acum și decembrie vă vom spune cum să păstrați atitudinea corectă, fizică și psihică, fără un singur ajutor extern; și cum, în fiecare moment al fiecărei zile, să furnicăm și să pulsați și să sară cu extazul nemărginit al bărbăției care se apropie conștient de perfecțiune.

O SCURTĂ ISTORIE A MEDICINII AMERICANE TIMPURIE CU ACCENT PE VINDECAREA NATURALĂ

Pentru a înțelege istoria evolutivă a medicinei naturiste în această țară, este necesar să privim dezvoltarea internă a profesiei pe fundalul istoric, social și cultural al istoriei sociale americane.

Medicina în America: 1800-1875

În America anului 1800, deși a existat o clasă medicală profesionistă, medicina a fost orientată în primul rând pe plan intern. O persoană care s-a îmbolnăvit era de obicei îngrijită de un prieten sau de un membru al familiei care se baza pe Medicina domestică a lui William Buchan (1769), Fizica primitivă a lui John Wesley (1747) sau Medicina domestică a lui John Gunn (1830).1

Medicina profesionala

Medicina profesională transferată din Anglia şi Scoţia în America în zilele pre-revoluţionare. Cu toate acestea, America din secolul al XVIII-lea şi începutul secolului al XIX-lea a considerat conceptul de a crea o profesie mică, de elită, învăţată, ca să contravină conceptelor politice şi instituţionale ale democraţiei americane timpurii.1

Prima şcoală de medicină din coloniile americane s-a deschis în 1765 la ceea ce era atunci Colegiul din Philadelphia (mai târziu Universitatea din Pennsylvania), iar şcoala a fost dominată de liderul şi medicul revoluţionar Benjamin Rush, semnatar al Declaraţiei de Independenţă. Proliferarea şcolilor de medicină pentru a pregăti noua clasă de medicină profesională a început serios după războiul din 1812. Între 1810 şi 1820, s-au înfiinţat noi şcoli în Baltimore, Lexington, Cincinnati şi chiar în comunităţile rurale din Vermont şi vestul New York-ului. Între 1820 şi 1850 s-au înfiinţat un număr substanţial de şcoli în statele rurale vestice. Până în 1850, existau 42 de şcoli de medicină recunoscute în Statele Unite, deşi erau doar trei în toată Franţa.

În general, aceste şcoli au fost înfiinţate de un grup de cinci până la şapte medici locali care se apropiau de un colegiu local cu ideea de a înfiinţa o şcoală de medicină împreună cu facilităţile educaţionale ale colegiului. Şcolile erau în mare parte bazate pe ucenicie, iar profesorii îşi primeau remuneraţia direct din taxele plătite de studenţi.

Cerinţele pentru o diplomă de doctor în medicină la sfârşitul secolului al XVIII-lea şi începutul secolului al XIX-lea în America au fost aproximativ după cum urmează:

Cunoştinţe de latină şi filozofie naturală şi experimentală

Trei ani de ucenicie sub conducerea medicilor practicanţi

Participarea la două semestre de prelegeri şi promovarea examenelor însoţitoare

O teză

Studenţii absolvenţi trebuiau să aibă cel puţin 21 de ani.1

Ascensiunea oricărei clase profesionale este treptată şi marcată de dificultăţi şi au existat diferite concepte cu privire la delimitarea unui medic „profesionist". Contrastele au inclus absolvenţi ai şcolii de medicină faţă de neabsolvenţi, membri ai societăţii medicale faţă de nemembri şi medici licenţiaţi faţă de „medici fără licenţă". Statutele de licenţiere au apărut între 1830 şi 1850, dar au fost abrogate în curând, deoarece erau considerate „nedemocratice" în perioada apogeului democraţiei jacksoniane.1

Tomsonianismul

În 1822, creşterea popularităţii lui Samuel Thomson şi publicarea lui New Guide to Health au contribuit la frustrarea creării unei clase medicale profesioniste. Lucrarea lui Thomson a fost o compilaţie a concepţiei sale personale asupra teoriei medicale şi a tradiţiilor botanice

medicale şi pe bază de plante ale indienilor americani. Thomson a susţinut credinţa că boala are o cauză generală – influenţe „recelui" asupra corpului uman – şi că boala are, prin urmare, un remediu general – „căldura". Spre deosebire de adepţii lui Benjamin Rush şi a tradiţiei medicale „eroice" americane care pledează pentru curăţarea sângelui, lipitorile şi utilizarea substanţială a purgativelor pe bază de minerale, cum ar fi antimoniul şi mercurul, Thomson credea că mineralele sunt surse de „frig" deoarece provin din pământ şi că vegetaţia, care creştea spre soare, reprezenta „căldura".

După cum s-a menţionat în Griggs' Green Pharmacy (cea mai bună istorie a medicinei pe bază de plante până în prezent), teoria lui Thomson s-a dezvoltat după cum urmează2:

În schimb, el a elaborat o teorie proprie, de cea mai mare simplitate: „Toate bolile... sunt cauzate de scăderea sau tulburarea fluidelor vitale prin răcire sau pierderea căldurii animalelor... numele plângerii depinde de ce parte a corpului a devenit atât de slabă încât să fie afectată. Dacă plămânii, este consumul, sau membrele, pleura este pleura; reumatismul, sau intestinele, colici sau holera morbus... toate aceste boli diferite pot fi îndepărtate prin restabilirea energiei vitale şi înlăturarea obstacolelor pe care boala le-a generat..."

Astfel, marele obiect al tratamentului său a fost întotdeauna acela de a ridica şi a restabili căldura vitală a corpului: „Tot... ceea ce poate face medicamentul în expulzarea dezordinii este să aprindă scânteia în descompunere şi să-i restabilească energia până când străluceşte în toată vigoarea ei obişnuită."

Părerea lui Thomson a fost că indivizii s-ar putea auto-trata dacă ar avea o filozofie sinceră „ghid pentru sănătate" şi o copie a cărţii sale, New Guide to Health. Dreptul de a vinde „francize familiale" pentru utilizarea metodei Thomsonian de vindecare a stat la baza unei mişcări laice profunde între 1822 şi moartea lui Thomson în 1843. Thomson credea ferm că nu ar trebui să existe nicio clasă medicală profesionistă şi că medicina democratică era cel mai bine practicată de laici în cadrul unei unităţi de „familie" Thomson.

Până în 1839, Thomson a susţinut că a vândut aproximativ 100.000 dintre aceste francize de familie numite „societăţi botanice prietenoase". Deşi a susţinut că are în suflet numai interesele individului, sistemul său a fost vândut cu profit sub protecţia unui brevet pe care l-a obţinut în 1813.

Şcoala Eclectică de Medicină

Unii dintre „botanici" (medici profesionişti thomsonieni) au vrut să se separe de mişcarea laică prin crearea cerinţelor şi standardelor pentru practicarea medicinei thomsoniene. Thomson, totuşi, era ferm împotriva unei şcoli de medicină bazată pe opiniile sale. Astfel, abia în deceniul de după moartea lui Thomson, thomsonienii independenţi au fondat o facultate de medicină (în Cincinnati) şi au început să domine mişcarea thomsoniană. Aceste botanice thomsoniene au fost mai târziu absorbite în mişcarea sectantă medicală cunoscută sub numele de „şcoala eclectică", care a luat naştere odată cu plaja Wooster din New Yorker.

Plaja a fost un alt personaj fascinant al istoriei medicale. Dintr-o familie bine stabilită din New England, şi-a început studiile medicale de la o vârstă fragedă, ucenic sub un bătrân medic herbar german, Jacob Tidd. După ce Tidd a murit, Beach s-a înscris la Universitatea de Medicină Barclay Street din New York. Griggs2 a descris următoarele:

Ambiția arzătoare a lui Beach era să reformeze practica medicală în general – nu să înstrăineze întreaga profesie prin atacuri sălbatice din afară – și era convins că ar fi într-o poziție mai puternică pentru a face acest lucru dacă ar fi el însuși un medic diplomat. Facultatea a ascultat ocazional critici din propriul lor număr: împotriva atacurilor de „șarlatani analfabeti" precum Samuel Thomson, pur și simplu și-au închis rândurile într-o ostilitate mulțumită.

După ce şi-a deschis propriul cabinet la New York, Beach şi-a propus să-i cucerească pe colegii membrilor Societăţii Medicale din New York (în care a fost introdus cu căldură de comitetul de screening) în punctul său de vedere că medicina eroică era în mod inerent periculoasă pentru omenire şi ar trebui redusă la teoriile mai blânde ale medicinei pe bază de plante. El a fost sumar ostracizat din societatea medicală.

Pentru Beach, aceasta a fost o lovitură amară, dar în curând şi-a fondat propria şcoală în New York, numind clinica şi unitatea de învăţământ „The United States Infirmary". Cu toate acestea, din cauza presiunii continue din partea societăţii medicale, el nu a reuşit să obţină autorizarea de a elibera diplome legitime. Apoi a localizat o şcoală cu probleme financiare, dar autorizată legal, Worthington College, în Ohio. A deschis o facultate de medicină la scară largă; din sălile de clasă a lansat ceea ce a devenit cunoscut sub numele de Şcoala Eclectică de Teorie Medicală. Griggs a relatat următoarele2:

Beach a avut un nou nume pentru practica sa: în timp ce îi explica unui prieten noțiunile sale de a combina ceea ce era util în vechiul antrenament cu ceea ce era mai bun în noua, prietenul a exclamat: „Ești un eclectic!" la care, conform legendei, Beach a răspuns: „Mi-ai dat termenul pe care l-am dorit: sunt un eclectic!"

Cincinnati a devenit ulterior punctul focal al mişcării eclectice, iar şcoala de medicină a EM Institute a rămas până în 1938 (ultima şcoală eclectică care a existat în America).3 Conceptele acestei secte au ajutat la formarea unora dintre bazele teoretice ale naturistei Lust. Lust însuşi a absolvit Colegiul Medical Eclectic din New York în primul deceniu al anilor 1900.

În ciuda criticilor sale la adresa mişcării alopate timpurii (deşi adepţii lui Rush nu erau încă cunoscuţi prin termenul „allopat", despre care se ştie că ar fi fost inventat de Samuel Hahnemann) pentru tendinţele lor „eroice", teoriile medicale ale lui Thomson erau „eroice" în propria lor manieră. Deşi nu a susţinut curgerea sângelui, otrăvirea cu metale grele şi lipitorile, purgativele botanice - în special Lobelia inflata (tutun indian) - au fost o parte substanţială a terapiei.

Şcoala igienă de gândire

Un alt precursor al naturopatiei americane, de asemenea, originar ca o mişcare laică, a apărut în acest moment. Aceasta a fost şcoala „igienică", care şi-a avut geneza în învăţăturile populare ale lui Sylvester Graham şi William Alcott.

Graham a început să predice doctrinele cumpătării şi igienei în 1830. În 1839, a publicat Lectures on the Science of Human Life, două volume consistente care prescriu obiceiuri alimentare sănătoase. El a subliniat un stil de viaţă moderat, recomandând o dietă anticarne şi pâine cu tărâţe ca alternativă la pâinea cu şuruburi sau albă.

Alcott a dominat scena din Boston în aceeaşi perioadă şi, împreună cu Graham, a văzut că mişcarea igienică americană – cel puţin ca doctrină laică – era bine stabilită.4

Homeopatie

Până în 1840, profesia de homeopatie fusese şi ea transplantată în America din Germania. Homeopatia, crearea unui medic german timpuriu, Samuel Hahnemann (1755—1843), a avut trei doctrine centrale:

„Legea asemănărilor" (care ca să vindece asemănător)

Că efectul unui medicament ar putea fi sporit prin administrarea lui în doze mici (cu cât doza este mai diluată, cu atât efectul „dinamic" este mai mare)

Că aproape toate bolile au fost rezultatul unei mâncărimi suprimate sau psora

Părerea a fost că boala naturală care produce simptomele unui pacient ar fi înlocuită după medicaţia homeopată de o boală artificială similară, dar mult mai slabă, pe care sistemul imunitar al organismului ar putea-o depăşi cu uşurinţă.

Iniţial, majoritatea homeopaţilor din această ţară au fost medici ortodocşi convertiţi, sau „allopaţi". Rata ridicată de conversie a făcut din această sectă medicală principala duşman al profesiei medicale ortodoxe în creştere. (Pentru o discuţie mai detaliată despre homeopatie, vezi capitolul 39.)

Prima şcoală de medicină homeopată a fost fondată în 1850 în Cleveland; ultima şcoală medicală pur homeopatică, cu sediul în Philadelphia, a supravieţuit până la începutul anilor 1930.1

Ascensiunea şi căderea sectelor

Deşi aceste două secte nonalopatice au fost populare, ele nu au cuprins niciodată mai mult de o cincime din clasa medicală profesionistă din America. Homeopatia la cel mai înalt nivel a atins aproximativ 15%, iar şcoala eclectică aproximativ 5%. Cu toate acestea, însăşi existenţa lor de mulţi ani a împiedicat recunoaşterea exclusivă dorită de profesia ortodoxă să nu ajungă în mâna ei. Homeopatia era neplăcută pentru medicii mai convenţionali nu numai pentru că a dus la conversia unui număr substanţial de semeni, ci şi pentru că homeopaţii în general aveau şi un venit mai bun. Respingerea şcolii eclectice a fost mai

fundamentală: îşi avea rădăcinile într-o mişcare laică care a contestat valabilitatea unei clase de medici profesioniste privilegiate.

Existenţa a trei grupuri medicale profesionale - şcoala ortodoxă, homeopaţii şi eclecticii - combinată cu viziunea jacksoniană asupra democraţiei care a predominat la mijlocul secolului al XIX-lea în America, a dus la abrogarea practic a tuturor statutelor de autorizare medicală existente înainte de 1850. Cu toate acestea, până în anii 1870, toate cele trei grupuri medicale au început să susţină şi restaurarea vocii 1880. autorizare medicală.

Părerile diferă în ceea ce priveşte ceea ce a determinat şcolile homeopate şi eclectice să dispară de pe scena medicală în cei 50 de ani de după 1875. O viziune a definit o sectă după cum urmează5:

O sectă este formată dintr-un număr de medici, împreună cu instituţiile lor profesionale, care utilizează un set distinct de terapii invalide din punct de vedere medical, care sunt respinse de alte secte...

După această definiţie, şcoala ortodoxă sau alopată era la fel de sectantă ca şi şcolile homeopate şi eclectice. Părerea lui Rothstein era că aceste două secte din secolul al XIX-lea au dispărut deoarece, începând cu anii 1870, şcoala ortodoxă a înţeles ideea europeană de „medicină ştiinţifică". Pe baza cercetărilor unor oameni precum Pasteur şi Koch şi a „teoriei germenilor", se presupune că această abordare s-a dovedit a fi viziunea corectă din punct de vedere medical a terapiei valide şi a câştigat recunoaşterea publică datorită adevărului ei.

Un alt punct de vedere a fost că convergenţa nevoilor celor trei secte pentru recunoaşterea medicală profesională (care a început în anii 1870 şi a continuat până la începutul anilor 1900) şi „era progresistă" a condus la o alianţă politică în care şcoala ortodoxă majoritară a fost în cele din urmă dominantă prin greutatea numărului şi autoritatea politică internă. Starr1 a remarcat următoarele:

Atât homeopatii, cât şi eclecticii doreau să împărtăşească privilegiile legale ale profesiei. Abia după aceea şi-au pierdut popularitatea. Când medicii homeopati şi eclectici au fost ocoliţi şi denunţaţi de profesia obişnuită, ei au prosperat, dar cu cât au câştigat mai mult acces la privilegiile medicilor obişnuiţi, cu atât numărul lor a scăzut. Începutul secolului a fost atât punctul de acceptare, cât şi momentul dezintegrarii incipiente...

În orice caz, această dezvoltare a fost o parte integrantă a impulsului către autoritatea profesională şi autonomie stabilită în perioada progresistă (1900—1917). Era acceptabil pentru homeopati şi eclectici, deoarece controlau şcolile de medicină care continuau să predea şi să-şi menţină propria autoritate şi autonomie profesională. Cu toate acestea, după ce aceste obiective profesionale au fost atinse, şcolile mai mici de gândire medicală au intrat în declin rapid.1

Influenţa americană

Din 1850 până în 1900, contracultura medicală a continuat să se impună în America. De la rădăcinile sale în învăţăturile mişcării igienice a crescut recunoaşterea medicală profesională, deşi o mică minoritate şi o viziune „neregulată", că igiena şi hidropatia au stat la baza gândirii medicale sănătoase (la fel ca tranziţia thomsoniană la medicina botanică şi eclectică).

Traseu

Cel mai timpuriu medic care a avut un impact semnificativ asupra dezvoltării ulterioare a naturopatiei ca mişcare filozofică a fost Russell Trall, MD. După cum se menţionează în Crusaders for Fitness a lui James Whorton4, el „a trecut ca un meteor prin mişcarea hidropatică şi igienică americană":

Exemplul de educator fizic-hidropat a fost Russell Thatcher Trall. Încă un alt medic care îşi pierduse încrederea în terapia obişnuită, Trall a deschis al doilea centru de cure de apă în America, în New York City, în 1844. Imediat a combinat întregul armament preissnitzian de băi cu reglarea dietei, aerului, exerciţiilor şi somnului. În cele din urmă, el va deschide şi/sau conduce orice alte instituţii hidropatice din ţară, precum şi a edita Jurnalul Water-Cure, Hydropathic Review şi un jurnal de temperanţă. A fost autorul mai multor cărţi, inclusiv manuale populare de sex care au perpetuat concepte asemănătoare lui Graham în anii 1890, a vândut biscuiţi Graham şi texte de fiziologie la biroul său din New York, a fost membru fondator (şi ofiţer) al Societăţii Vegetariene Americane, a prezidat o Asociaţie Mondială a Sănătăţii de scurtă durată şi aşa mai departe. Realizarea lui a fost Hygeian Home, o „instituţie de sănătate model [care] este situată frumos pe râul Delaware, între Trenton şi Philadelphia." Un desen o prezintă ca o locaţie palatială, cu terenuri întinse pentru plimbare şi călărie, facilităţi pentru canotaj, navigaţie şi înot şi chiar o pădure pentru gimnastică în aer liber." Perioada Războiului Civil, care a văzut dispariţia majorităţii spitalelor hidropatice. Adevărat, Trall a trebuit să se străduiască să-şi ţină capul deasupra apei în anii 1860, dar în anii 1870 a avut o bază financiară fermă (fiind stabilizat de taxele de şcolarizare de la Colegiul Higieoterapeutic alăturat). Odată cu moartea lui Trall în 1877, însă, faza hidropatică a reformei sănătăţii a trecut.

După cum este evident mai târziu în acest capitol, această multitudine de activităţi a fost similară cu cea angajată de Benedict Lust între 1896 şi moartea sa în 1945, când a lucrat pentru a stabili medicina naturistă. Casa Hygeian şi unităţile de mai târziu „Yungborn" din Butler, New Jersey şi Tangerine, Florida, au fost similare cu sanatoriile europene de cure a naturii, cum ar fi Yungborn iniţial fondat de Adolph Just şi facilităţile spa/sanitarium din Preissnitz, Kneipp şi Just.

Trall a ţinut o adresă celebră la Instituţia Smithsonian din Washington, DC, în 1862, sub sponsorizarea Asociaţiei de Conferinţe din Washington. „Adevărata artă a vindecării: sau igienă versus medicamentele", o prelegere de 2,5 ore despre care se presupunea că a primit o atenţie deosebită, a fost dedicată credinţei lui Trall în sistemul igienic şi în hidropatie ca adevărată artă a vindecării. Adresa a fost retipărită de Fowler şi Wells (New York, 1880) cu o introducere scrisă de Trall, înainte de moartea sa în 1877.

De asemenea, Trall a înființat prima școală de arte vindecătoare naturale din această țară care are un curriculum de 4 ani și autorizația de a conferi gradul de doctorat. A fost înființată în 1852 ca „școală hidropatică și fiziologică" și a fost înființată de Legislatura statului New York în 1857 sub numele de „Colegiul Hygio-Terapeutic din New York", cu autorizația legislativului de a conferi diploma de doctorat.

În 1862, Trall a plecat în Europa pentru a participa la Convenția Internațională a Temperanței. El a avut un rol proeminent la această întâlnire a reformatorilor, în special legat de utilizarea alcoolului ca băutură și ca medicament. În cele din urmă, a publicat peste 25 de cărți pe teme de fiziologie, hidropatie, igienă, vegetarianism și cumpătare, printre multe altele.

Cea mai valoroasă și de durată dintre acestea a fost Hydropathic Encyclopedia, un volum de aproape 1000 de pagini care acoperă teoria și practica hidropatiei și filozofia și tratamentul bolilor avansate de școlile mai vechi de medicină. La momentul morții sale, conform articolului de copertă al Phrenological Journal din decembrie 1877, care prezenta un lung necrolog al lui Trall, această enciclopedie se vânduse în peste 40.000 de exemplare de la publicarea sa inițială în 1851.

Timp de mai bine de 15 ani, Trall a fost editor al Water-Cure Journal (publicat și de Fowler și Wells). În această perioadă, jurnalul a trecut prin mai multe schimbări de nume, printre care The Hygienic Teacher și The Herald of Health. Când Lust a deschis inițial Școala Americană de Naturopatie, o versiune în limba engleză a Water-cure a lui Kneipp (sau în germană Meine Wasser-kurr) nefiind disponibilă, el a folosit doar lucrările și scrierile lui Trall ca texte.

Până în 1871, Trall s-a mutat din New York la Casa Hygeian de pe râul Delaware. Unitatea sa de cura de apă din New York a devenit The New Hygienic Institute. Unul dintre coproprietari ai săi a fost Martin Luther Holbrook, care l-a înlocuit ulterior pe Trall ca editor al The Herald of Health. Profesorul Whorton a remarcat următoarele4:

Dar cel mai mare serviciu oferit de Holbrook cauzei a fost ca editor. În 1866 l-a înlocuit pe Trall în fruntea The Herald of Health, care descinsese din Water-Cure Journal and Herald of Reforms (1845-1861) prin intermediul Hygienic Teacher and Water-Cure Journal (1862). Sub conducerea lui Holbrook, periodicul avea să treacă prin alte două schimbări de nume (Journal of Hygiene Herald of Health, 1893-1897 și Omega, 18981900) înainte de a fuziona cu Physical Culture.

Trall și Holbrook au avansat atât ideea că medicii ar trebui să învețe menținerea sănătății, mai degrabă decât să ofere pur și simplu o ultimă soluție în vremuri de criză de sănătate. Pe lângă faptul că oferă o voce editorială puternică, care susține vegetarianismul, relele tutunului și drogurilor și valoarea băii și exercițiilor fizice, dietetica și nutriția, împreună cu igiena personală, au fost puternic avansate de Holbrook și de alții din mișcarea igienică în această epocă. Whorton a descris ideea după cum urmează4:

Igieniştii ortodocşi ai anilor progresişti au fost la fel de entuziasmaţi de progresul recent al nutriţiei, desigur, şi l-au exploatat în propriile lor scopuri, dar utilizarea lor a ştiinţei cu greu s-a oprit cu dietetica. Bacterologia medicală a fost un alt domeniu de descoperire remarcabilă, bacteriologii oferind, în scurtul spaţiu al ultimului sfert al secolului al XIX-lea, o înţelegere, în cele din urmă, a naturii infecţiei. Implicaţiile acestei noi ştiinţe asupra ideologiei igienice au fost profunde – când Holbrook a blocat coarnele cu moda feminină, de exemplu, el nu a atacat fustele voluminoase, lungi până la pământ, încă în stil, cu obiecţia crudă grahamită că fusta era prea grea. Mai degrabă, le-a forţat cititorilor săi să sufle cu o poveste despre cum a privit o doamnă îmbrăcată elegant trăgându-şi fără să vrea fusta „pe o spută virulentă, revoltătoare, pe care o expectorase un nefericit consumator".

Holbrook a extins lucrările lui Graham, Alcott şi Trall şi, lucrând cu conştientizarea conceptelor europene dezvoltate de Preissnitz şi Kneipp, a pus bazele ulterioare pentru conceptele avansate mai târziu de Lust, Lindlahr şi alţii4:

Pentru ca boala să apară, acesta din urmă trebuia să ofere un mediu de cultură adecvat, trebuia să fie susceptibil. Până în prezent, majoritatea medicilor erau încă atât de încântaţi că au descoperit agenţii cauzali ai infecţiei, încât nu acordau gazdei o notificare mai puţin decât adecvată. Igieniştii radicali au fost însă înclinaţi la fel de departe în cealaltă direcţie. Ei erau înclinaţi să vadă bacteriile ca fiind doar organisme impotente, care se dezvoltă numai în indivizi a căror neglijenţă igienica le făcuse grămezi de compost. Tuberculoza este contagioasă, a recunoscut Holbrook, dar „gradul de rezistenţă vitală este elementul real de protecţie. Când nu există pregătirea solului prin ereditate, predispoziţie sau standard de sănătate scăzut, individul este amplu protejat împotriva atacului." O teorie favorizată de mulţi alţii era că germenii erau efectul bolii mai degrabă decât cauza acesteia; ţesuturile corupte de igiena precară ofereau microbilor, toţi inofensivi, un mediu în care puteau prospera.

Pe lângă introducerea lucrărilor lui Kneipp şi a învăţăturilor sale în mişcarea americană de îngrijire a sănătăţii igienice, Holbrook a fost un lider al luptei împotriva vivisecţiei şi vaccinării4:

Vivisecţia şi vaccinarea au fost doar două dintre practicile medicinei criticate la sfârşitul secolului al XIX-lea. De asemenea, terapia a continuat să fie un obiect de protest. Deşi eroismul tratamentului standard a scăzut semnificativ de la mijlocul secolului, o reţetă era totuşi recompensa oricărei vizite la medic, iar alternativele fără medicamente la vindecare apăreau în semn de protest. Holbrook a publicat frecvent comentarii favorabile cu privire la sistemul revizuit de curare a apei al Kneipp din Germania. O combinaţie de băi, ceaiuri din plante şi exerciţii de întărire, sistemul a avut o oarecare modă în anii 1890 înainte de a înflori în medicina naturistă. Jurnalul lui Holbrook a dat, de asemenea, notificări pozitive cu privire la osteopatie şi „chiropatie" [chiropractică], lăudându-le pentru că nu au mers la „drogherie sau jefuiesc creaţia pentru remedii şi nici nu încărcă sângele cu otravă." Dar, deşi scăldat şi manipularea musculo-scheletale erau naturale şi neotrăvitoare, Holbrook a preferat să dea responsabilitatea completă a organismului în sine. Odihna şi dieta adecvată au fost medicamentele acestui medic care s-a autoproclamat „medic igienic" şi i-a cenzurat pe medicii obişnuiţi pentru că sunt absorbiţi mai degrabă de boală decât de sănătate.

Începuturile „medicinei ştiinţifice”

În timp ce mişcarea igienică îşi făcea impact, profesia medicală ortodoxă, în alianţă cu homeopatii şi eclecticii, făcea progrese semnificative. Profesia ortodoxă, prin eforturile politice ale Asociaţiei Medicale Americane (AMA), a încercat mai întâi să îndepărteze practicanţii sectari şi neregulari, separându-i cu totul de profesia medicală. A făcut acest lucru prin formularea şi publicarea primului său cod naţional de etică medicală în 1847. (În 1846, profesia ortodoxă a format AMA pentru a reprezenta opiniile lor profesionale.) Codul a condamnat brevetele de proprietate (chiar transferând în dezvoltarea unui medic a instrumentelor chirurgicale sau a altor instrumente medicale, ceea ce a condus la cele mai mari critici ale sale); a încurajat adoptarea unor reguli uniforme de plată în zone geografice; a condamnat practica muncii contractuale; interzicerea publicităţii şi a taxelor chiar şi între specialişti şi medici generalişti; au eliminat negrii şi femeile; şi, cel mai semnificativ, a interzis orice consultare sau contact cu neregulariţi sau practicanţi sectari. Codul spunea următoarele6:

Nimeni nu poate fi considerat un practician obişnuit, sau un asociat potrivit în consultaţie, a cărui practică se bazează pe o dogmă exclusivă, spre respingerea experienţei acumulate a profesiei şi a ajutoarelor efectiv furnizate de anatomie, fiziologie, patologie şi chimie organică.

La sfârşitul anilor 1870 şi în anii 1880, sectele majore - şcoala ortodoxă sau alopată, homeopaţii şi eclecticii - au început să găsească mai multe motive pentru a coopera pentru a obţine obiective profesionale comune. Acestea au inclus adoptarea de noi legi de licenţiere şi crearea unui sistem educaţional medical „respectabil”. Tot în acest moment, conceptul de „medicină ştiinţifică” a fost adus în America. (Deşi Starr diferă de Rothstein în ceea ce priveşte cauzele declinului şcolilor sectare homeopatice şi eclectice, el a remarcat că Rothstein a documentat clar tranziţia medicinei din secolul al XIX-lea într-o clasă profesională recunoscută, compusă atât din sectele minoritare, cât şi din şcoala ortodoxă.)

Această tranziţie de la conflictul dintre sectele majore a dus la erodarea implementării codului de etică, cooperarea între secte pentru a revigora standardele de autorizare medicală, admiterea medicilor sectari în societăţile medicale obişnuite şi, în cele din urmă, o reorganizare structurală a AMA, care a avut loc între 1875 şi 1903.1,5.

Odată ce a început cooperarea între cele trei opinii medicale, clasa de medicină dominată de şcoala obişnuită a ajuns pe deplin la putere. Şcolile de gândire homeopatice şi eclectice şi-au pierdut în cele din urmă din cauza a două evenimente semnificative: (1) crearea rapidă a unor noi standarde educaţionale medicale între 1900 şi 1910, culminând cu publicarea faimosului „Raport Flexner” (1910) şi (2) infuzia eficientă a milioane de dolari în principalele şcoli de medicină alopatice selectate, fondate de noile şcoli de medicină alopată, fondate de noile şcoli de medicină alopată fundaţii Rockefeller.

Fundaţiile

Impactul banilor de la fundaţiile Carnegie şi Rockefeller a fost documentat în mod clar7 şi descris în detaliu în Brown's Rockefeller Medicine Men] Impactul banilor de la aceste

fundaţii, a contribuit la şcolile de medicină care au îndeplinit opiniile AMA cu privire la educaţia şi filozofia medicală, nu poate fi subestimat.

Acest proces a fost bine documentat.1,7,9,10 După cum a discutat de Burrows,10 aceste reforme educaţionale au permis AMA să creeze o nouă alianţă cu legislatorii de stat şi să impulsioneze rapid pentru acordarea de licenţe medicale menite să răsplătească expertiza educaţională şi medicală a „medicinei ştiinţifice" proaspăt ortodoxe şi cu excluderea tuturor celorlalţi.

Educaţia medicală în tranziţie

Pe baza exemplului în creştere al medicinei ştiinţifice şi a conexiunii sale necesare cu cercetarea, laboratorul educaţional şi o educaţie ştiinţifică mai aprofundată ca preambul al practicii medicale, Universitatea Harvard (sub preşedinţia lui Charles Elliott) a creat un program de educaţie medicală de 4 ani în 1871. Curriculumul primar şi modern de educaţie medicală a fost conceput şi pus în mişcare mai mult de 20 de ani mai târziu sub conducerea Universităţii William Johns Hop şi William Oskinl folosind resursele din dotarea iniţială a spitalului şi universităţii din moşia lui Johns Hopkins.1

Alte şcoli au urmat exemplul. Până la momentul în care AMA şi-a înfiinţat Consiliul pentru Educaţia Medicală în 1904, acesta era alcătuit din cinci membri ai facultăţilor şcolilor modelate după prototipul Johns Hopkins. Acest comitet şi-a propus să viziteze şi să evalueze fiecare dintre cele 160 de şcoli de medicină aflate atunci în funcţiune în ţară. Evaluările utilizate au fost clasa „A" (acceptabilă), clasa „B" (dubios) şi clasa „C" (inacceptabilă).

Optzeci şi două de şcoli au primit clasa „A", conduse de Harvard, Rush (Chicago), Western Reserve, Universitatea din California şi, în special, Johns Hopkins. Patruzeci şi şase de şcoli au primit clasa „B" şi treizeci şi două de şcoli „C". Şcolile de clasa „C" erau în mare parte în zone rurale şi multe dintre ele erau de natură proprie.

Raportul Flexner

După evaluările AMA, Consiliul pentru Educaţie Medicală a solicitat Fundaţiei Carnegie să comandă un raport independent pentru a-şi verifica activitatea. Abraham Flexner, un educator tânăr, energic şi remarcat, a fost ales pentru această sarcină de Fundaţia Carnegie şi însoţit de secretarul (Nathan Colwell, MD) al Consiliului pentru Educaţie Medicală, care a participat la toate vizitele comitetului.

Flexner a vizitat fiecare dintre cele 162 de şcoli de medicină din SUA. Raportul Flexner, larg mediatizat, a pus unghiile în sicriele tuturor şcolilor cu evaluări de clasa „C" şi multe cu evaluări de clasa „B". În mod semnificativ, programele educaţionale ale tuturor, cu excepţia unei şcoli eclectice (din Cincinnati) şi a unei şcoli homeopate (din Philadelphia) au fost eliminate până în 1918.

Şcolile eclectice de medicină, în special, au fost grav afectate de raport. Griggs a explicat acest efect după cum urmează2:

Dintre cele opt şcoli eclectice, Raportul a declarat că niciuna nu avea „ceva care să se aseamănă la distanţă cu echipamentul de laborator care este revendicat în cataloagele lor." Trei dintre ele erau sub-echipate; restul „sunt fără excepţie murdare şi aproape goale. Au în cel mai bun caz mici laboratoare murdare... câteva microscoape, nişte sticle care conţin material patologic decolorat şi neetichetat, într-un incubator scos din funcţiune şi o sală de disecţie îngrozitoare." Raportul i-a considerat mai vinovaţi decât o şcoală obişnuită pentru aceste inadecvate: „... Eclecticii sunt încă nebuni de droguri din şcoala din Cincin; să predea medicamentele sau terapia medicamentoasă care constituie singurul lor motiv de existenţă".

Celelalte şcoli obişnuite care desfăşurau programe homeopatice sau eclectice le-au eliminat treptat în numele „medicinei ştiinţifice" (vezi şi Haller3).

Industria farmaceutică

În acelaşi timp, AMA, prin câteva dintre eforturile sale, a început o alianţă semnificativă cu industria farmaceutică organizată a Statelor Unite, modelând-o într-o manieră acceptabilă pentru profesia alopată.1,9,11.

Noile „secte"

Perioada 1890-1905 a văzut apariţia a trei noi secte medicale şi a altor câteva şcoli mai mici „neregulate" care le-au înlocuit pe cele care urmau să treacă în curând de pe scena. În Missouri, Andrew Taylor Still, pregătit iniţial ca practician ortodox, a fondat şcoala de gândire medicală cunoscută sub numele de „osteopatie" şi în 1892 a deschis Şcoala Americană de Osteopatie în Kirksville, Missouri. În 1895, Daniel David Palmer, iniţial un vindecător magnetic din Davenport, Iowa, a efectuat prima manipulare a coloanei vertebrale, care a dat naştere şcolii pe care a numit-o „chiropractică". El şi-a publicat oficial descoperirile în 1910, după ce a fondat o şcoală de chiropractică în Davenport, Iowa. În 1902, Lust a fondat Şcoala Americană de Naturopatie din New York.

Deşi unele dintre următoarele discuţii sunt dedicate şcolilor de vindecare numite osteopatie şi chiropractice, este menţionată doar acea parte a istoriei lor legate de istoria medicinii osteopatice.

După cum a remarcat Starr1, aceste noi secte, inclusiv Christian Science, formulate de Mary Baker Eddy14, fie au crescut, fie au căzut de la sine, fără a se alia niciodată complet cu medicina ortodoxă. Starr a teoretizat că aceste secte au apărut destul de târziu, încât profesia ortodoxă şi braţul său de acţiune politică, AMA, nu aveau nevoie să se alieze cu ele şi ar prefera să lupte cu ele public. Acest lucru a făcut aceste concepţii sectare separate şi distincte de şcolile homeopate şi eclectice.

p FUNDAREA MEDICINII NATUROPATE

Benedict Lust

Lust a venit în Statele Unite în 1892, la vârsta de 23 de ani. A suferit de o afecţiune debilitantă la sfârşitul adolescenţei în timp ce creştea în Michelbach, Baden, Germania şi a

fost trimis de tatăl său să se supună la cura Kneipp la Woerishofen. A stat acolo de la mijlocul anului 1890 până la începutul lui 1892; nu numai că a fost „vindecat" de starea sa, dar a devenit şi un protejat al lui Kneipp. Trimis de Kneipp pentru a aduce în America principiile curei Kneipp cu apă, el a emigrat în New York.

Luând contact la New York cu alţi germani americani care deveneau şi ei conştienţi de principiile Kneipp, Lust a participat la înfiinţarea primei „Societăţi Kneipp", care a fost organizată în Jersey City, New Jersey, în octombrie 1896.

Lust a participat şi la prima întâlnire organizaţională (la mijlocul lunii octombrie 1896) a Societăţii Kneipp din Brooklyn. Ulterior, prin organizarea şi contactele Lust, au fost înfiinţate Kneipp Societies în Boston; Chicago; Cleveland; Denver; Cincinnati; Philadelphia; Columb; Buffalo şi Rochester, New York; New Haven, Connecticut; San Francisco; New Mexico; şi Mineola pe Long Island, New York.

Membrii acestor organizaţii au primit copii ale Kneipp Blatter şi o publicaţie însoţitoare în limba engleză Lust a început să scoată, numită The Kneipp Water Cure Monthly.

Primul „sanatoriu" folosind principiile lui Kneipp a fost organizat în această ţară cu puţin timp înainte de sosirea lui Lust. Charles Lauterwasser, un student mai devreme al lui Kneipp, care s-a autointitulat medic hidrotic şi om de ştiinţă naturală, a deschis Sanatoriul Kneipp and Nature Cure din Newark, New Jersey, în 1891.

În 1895, Brooklyn Light and Water-Cure Institute a fost înfiinţat în Brooklyn, New York, de către L. Staden şi soţia sa Carola, ambii absolvenţi ai Colegiului de Igienă Lindlahr din Dresda, Germania. Potrivit reclamei lor, ei s-au specializat în vindecarea naturală, tratarea apei Kneipp şi principiile lui Kuhne şi Preissnitz (inclusiv cura de dietă, băi electrice cu lumină [albă şi albastră], masaj electric cu vibraţii, masaj suedez şi mişcări şi masaj Thure-brandt).

În 1895, Lust a deschis Institutul Kneipp Water-Cure din New York City, prezentându-se drept proprietar şi Dr. William Steffens ca medic rezident. La aceeaşi adresă (pe strada 59) în octombrie a acelui an, Lust a deschis primul „magazin Kneipp". În ediţia iniţială din noiembrie 1896 a The Kneipp Water Cure Monthly şi Kneipp Blatter, el şi-a făcut publicitate magazinului şi sanatoriului aşa cum a fost autorizat personal de Kneipp. În prima parte a anului 1896, chiar înainte de a organiza diverse societăţi Kneipp în zona New York-ului, Lust s-a întors la Woerishofen pentru a studia mai departe cu Kneipp.

Kneipp a murit în Germania, la Woerishofen, în iunie 1897. Odată cu trecerea în nefiinţă, Lust nu a mai fost legat strict de principiile curei cu apă Kneipp. Începuse să se asocieze mai devreme cu alţi medici germano-americani, în principal cu Dr. Hugo R. Wendel (un Naturarzt pregătit în germană), care a început, în 1897, să profeseze în New York şi New Jersey ca medic osteopat autorizat. În 1896, Lust a intrat la Colegiul Osteopat Universal din New York, a absolvit în 1898 şi a obţinut licenţa ca medic osteopat. În 1897, Lust a devenit cetăţean american.

Odată ce a primit licenţa de a profesa ca medic de sănătate, Lust a început tranziţia către conceptul de „naturopatie". Între 1898 şi 1902, când a adoptat termenul „naturopat", Lust a dobândit o educaţie chiropractică şi şi-a schimbat numele magazinului Kneipp în Health Food Store (facilitatea iniţială pentru a folosi acest nume şi concept în această ţară), specializată în furnizarea de alimente organice şi materiale necesare pentru cure fără medicamente. El a început, de asemenea, Şcoala de Masaj din New York (listată ca fiind înfiinţată în 1896) şi Şcoala Americană de Chiropractică, toate în cadrul aceleiaşi unităţi - Institutul Kneipp al Lust.

Fotografiile acestei unităţi, făcute între 1902 şi 1907, când unitatea s-a mutat într-o altă locaţie, arată o clădire cu cinci etaje pe lista „Benedict Lust—Naturopat, editor, importator".

S-a întors în Germania în 1907 pentru a-l vizita pe Dr. Baumgarten, succesorul medical al lui Kneipp la unitatea de la Woerishofen, care era apoi condusă, în cooperare cu Baumgarten, de reverendul prior Reily, fostul secretar al Kneipp şi succesorul său laic la Woerishofen. După cum a fost regizat de Kneipp, Reily finalizase, după moartea lui Kneipp, lucrarea principală a lui Kneipp Das grosse Kneipp—Buch. Lust a menţinut contactul cu parteneriatul Reily şi Baumgarten pe tot parcursul primei părţi a secolului XX.

În 1902, când a cumpărat şi a început să folosească termenul de naturopatie şi autointitulându-se „naturopat", Lust, pe lângă Şcoala sa de masaj din New York şi Şcoala Americană de Chiropractică, diversele sale publicaţii şi operarea magazinului de produse alimentare pentru sănătate, a început să opereze Şcoala Americană de Naturopatie, toate la aceeaşi adresă de pe strada 59 din New York.

Până în 1907, întreprinderile lui Lust crescuseră suficient de mari încât le-a mutat într-o clădire de 55 de camere. A găzduit Institutul, Clinica şi Spitalul Naturopat; Şcolile Americane de Naturopatie şi Chiropractică; Magazinul de produse alimentare originale intitulat acum; Întreprinderile de editare Lust; şi New York School of Massage. Operaţiunea a rămas în această clădire cu patru etaje, aproximativ de două ori mai mare decât cea iniţială, între 1907 şi 1915.

Din 1912 până în 1914, Lust şi-a luat un „sabatic" de la operaţiunile sale pentru a-şi continua educaţia medicală. Până atunci îşi fondase marele sanatoriu asemănător proprietăţii în Butler, New Jersey, cunoscut sub numele de „Yungborn" după operaţiunea sanatoriului german a lui Adolph Just.

În 1912 a urmat Colegiul de Medicină Homeopatică din New York, care, în 1913, i-a acordat o diplomă în medicină homeopatică şi, în 1914, şi-a luat diploma în medicină eclectică. La începutul anului 1914, Lust a călătorit în Florida şi a obţinut o licenţă de doctor pe baza absolvirii sale de la Colegiul de Medicină Homeopatică şi Colegiul Medical Eclectic din New York City.

El a fondat un alt sanatoriu „Yungborn" în Tangerine, Florida, şi pentru tot restul vieţii, în timp ce îşi continua publicaţiile, s-a angajat în prelegeri publice active. De asemenea, a

continuat să mențină o practică în New York City și a operat sanatoriile din Florida și New Jersey. Școlile sale au fost administrate în primul rând de Hugo R. Wendel.

Din 1902, când a început să folosească termenul de naturopatie, până în 1918, Lust a înlocuit Kneipp Societies cu Naturopathic Society of America. Apoi, în decembrie 1919, Societatea Naturopatică din America a fost dizolvată oficial din cauza insolvenței sale, iar Lust a fondat Asociația Americană de Naturopat (ANA). Ulterior, 18 state au încorporat asociația.

În 1918, ca parte a efortului său de a înlocui Naturopathic Society of America (o operațiune în care a investit o mare parte din fondurile și resursele sale în încercarea de a organiza o profesie de naturopat) și de a o înlocui cu ANA, Lust a publicat primul Universal Naturopathic Directory and Buyer's Guide (un „anuar al terapiei fără medicamente").

Deși o versiune complet nouă nu a fost niciodată publicată, în ciuda intenției anunțate a Lust de a face din acest volum o publicație anuală, suplimente anuale au fost publicate fie în The Naturopath and Herald of Health, fie în publicația însoțitoare Nature's Path (care a început publicarea în 1925). Naturopat și Herald of Health, uneori tipărit cu cele două fraze inversate, a fost publicat din 1902 până în 1927 și din 1934 până după moartea lui Lust în 1945.

Acest volum a documentat îmbinarea influențelor germane și americane care l-au influențat pe Lust în dezvoltarea sa a practicii naturopatiei. Volumul volum, care cuprindea 1416 pagini, a fost dedicat:

Amintirea tuturor acelor nobili pionieri și descoperitori care au murit în credința Naturopatiei și succesorilor lor curajoși în arta vindecării fără droguri, toți care au suferit persecuții pentru salvarea unor vieți omenești pe care autocrația medicală nu le-a putut salva, această lucrare este dedicată cu respect de editorul său Benedict Lust, ND, MD, „Butler Yung New Jersey, SUA, 1 April, 18, New Jersey.

Introducerea lui Lust este retipărită aici în întregime pentru a arăta scopul directorului și statutul profesiei la începutul anilor 1900:

Introducere

Profesiei Naturopat, Profesorii de Vindecare Naturală din toate ramurile sale, Profesorii de Dietă Științifică, Hidroterapie, Helioterapie, Electroterapie, Neuropatie, Osteopatie, Chiropractică, Naprapatie, Magnetopatie, Fitoterapie, Exercițiu, Mișcări Suedeze, Gimnastică Curativă, Cultură Fizică și Mintală, Balneopatie și Dropatie, Cultură fizică și psihică. Facultățile tuturor colegiilor, instituțiilor, școlilor și tuturor profesorilor de igienă și salubritate fără droguri; Producători de Rechizite Naturopatice; Editori de literatură de sănătate și Societăți de vindecare naturală, SALUTĂRI:

Am onoarea să vă prezint considerației și bunăvoinței, acest volum, Nr. 1, Anul 1918-1919, al Directorului Naturopatic Universal, Anuarul vindecării fără medicamente și Ghidul cumpărătorilor.

În ultimii douăzeci și doi de ani, s-a simțit nevoia unui director pentru terapia fără medicamente. Lumea medicală este într-o stare de evoluție intensă în prezent. Evoluează de la Școala de terapie a drogurilor la Școala fără droguri. Oameni cu milioane și-au pierdut încrederea în virtuțile Alopatiei și se îndreaptă cu încredere bucuroasă către Profesiile de vindecare naturală până când s-a estimat că există cel puțin patruzeci de mii de practicanți ai vindecării naturopatice în Statele Unite.

Mono care ÎN UNITATE ESTE FORTA este fundamentul întreprinderii prezente.

Până acum, profesiei fără droguri i-a lipsit acel prestigiu în ochii publicului, care provine din existența continuă a unei mari instituții, organizată în mod corespunzător și deținând imensa autoritate care derivă nu mai puțin din organizare și istorie, decât din virtuțile principiilor care sunt deținute și practicate de astfel de instituții. Publicul larg respectă instantaneu o instituție care este bine organizată și își are rădăcina în istorie.

A sosit pe deplin vremea când profesia fără droguri nu ar mai trebui să existe sub forma unor unități izolate, care nu se cunosc între ele și nu le pasă dar puțin de asemenea cunoștințe. Profesia noastră a fost, parcă, ca o oaie fără păstor, dar diverșii indivizi care constituie această mișcare atât de gravidă de beneficii pentru umanitate, sunt acum adunați pentru prima dată într-un Director și Anuar al vindecării fără droguri, care singurul va da o greutate și demnitate imensă statutului persoanelor menționate acolo.

Nu numai că cartea va spori prestigiul practicianului în ochii pacienților săi, dar atunci când membrii împrăștiați ai profesiei noastre din fiecare stat doresc să obțină acțiuni legislative în numele profesiei lor și în numele lor, atractia unei astfel de lucrări precum directorul nostru va câștiga, în ochii legiuitorilor, o audiere mult mai respectuoasă decât ar putea fi obținută altfel.

Acum, pentru prima dată, practicantul fără droguri se află unul dintr-o armată vastă de bărbați și femei profesioniști care folosesc cele mai sănătoase forțe ale naturii pentru a întineri și a regenera lumea. Dar cartea însăși aruncă o lumină puternică asupra fiecărei faze a vindecării fără medicamente și anihilează timpul și distanța în investigarea CINE ESTE CINE în domeniul terapiei fără medicamente.

S-a depus un efort sincer pentru a obține numele și adresa fiecărui aderent al Școlii Raționale de Medicină care își exercită profesia în Statele Unite, Canada și Insulele Britanice. Este imposibil în această etapă a istoriei Naturopatiei, care este încă în mare parte în curs de elaborare, să obțineți numele și adresa fiecărui astfel de practician. Au fost unii care, chiar și atunci când au fost apelați, au refuzat să răspundă invitației noastre, neînțelegând obiectul muncii noastre. Mulți dintre chiar și cei mai inteligenți membri au refuzat să-și facă publicitate cardurilor profesionale în paginile noastre. Dar putem atribui aceste dezavantaje doar faptului că fiecare nouă instituție care a apărut brusc asupra inteligenței umane va

descoperi că o anumită proporţie de oameni care nu înţeleg natura întreprinderii, deoarece celulele creierului care ar aprecia beneficiile care se caută să le fie conferite, sunt nedezvoltate, dar o bună proporţie dintre Naturopaţii noştri au primit bucuroşi invitaţia de a-şi anunţa în rubricile noastre speciale. Aceştia, desigur, constituie cei mai străluciţi şi de succes dintre practicanţii noştri, iar exemplele lor în acest sens ar trebui urmate de fiecare practicant a cărui carte nu apare în această carte.

Considerăm de la sine înţeles că fiecare dintre cei patruzeci de mii de practicieni ai Naturopatiei este în favoarea întreprinderii reprezentate de acest Director. Această lucrare este un instrument al meseriei lui şi a nu poseda această carte este un handicap serios în cursa pentru succes.

Aici va fi găsit un Index al numărului de departe mai mare de Naturopati din ţară aranjat pe secţiuni Alfabetice, Geografice şi Naturopati. Pe lângă aceasta, există un Ghid al Cumpărătorilor clasificat care oferă informaţii imediate despre unde puteţi găsi rechizite speciale, sau un anumit aparat, sau o anumită carte sau revistă, numele acesteia şi unde este publicată. Lista instituţiilor cu curriculum-ul fiecăreia va fi considerată extrem de utilă.

Vindecarea naturală, care a evoluat atât de mult şi, din cauza lipsei de organizare, a fost făcută de atâţia ani fotbalul medicinei oficiale, care să fie lovit de oricine care credea de cuviinţă să facă acest lucru, a ajuns acum la o astfel de putere încât a zdruncinat vechiul sistem de medicină birocratică până la temelii. Profesorii de teorii iraţionale ale vieţii, sănătăţii şi bolii, care caută victime pentru a fi inoculate cu medicamente periculoase şi vaccinuri şi seruri animalizate, au început să se teamă de creşterea acestui tânăr gigant al vindecării medicale care cere libertate medicală, dreptate socială şi drepturi egale pentru noul sistem de vindecare care există singur pentru îmbunătăţirea şi înălţarea umanităţii.

Îmi doresc ca fiecare profesor de terapie fără droguri să devină prieten şi coleg al meu în marea cauză căreia ne angajăm, iar cei ale căror nume nu sunt consemnate în această carte ar trebui să mi le trimită fără întârziere. Va fi de mult mai mult interes şi valoare pentru ei înşişi să aibă cardul lor profesional inclus printre cei care fac reclamă cu noi decât câţiva dolari pe care îi costă o astfel de reclamă.

Se va observa că există un număr destul de mare de Vindecători fără droguri care aparţin ţărilor străine (în special cele din emisfera vestică) reprezentaţi în acest Director. Profesia de medicină nu se limitează la nicio rasă, ţară, climat sau religie. Este o profesie universală şi cere recunoaştere universală. Va fi o mare onoare pentru Director, precum şi pentru profesia de Naturopat în general să aibă fiecare practician Naturopat, de la Cercul Arctic până la cele mai îndepărtate limite ale Patagoniei, reprezentat în paginile acestei lucrări imense şi cele mai utile.

Mă aştept ca Directoratul pentru anul 1920 să fie mai mare şi chiar mai important decât prezentul Director şi să conţină numele a mii de practicanţi care nu sunt incluşi în lucrarea de faţă.

Publicarea acestui Director va ajuta la abolirea oricăror rele ale sectarismului, minții înguste și lipsei de loialitate față de cauza căreia suntem devotați, care ar putea exista. Că va promova un spirit fratern printre toți exponenții vindecării naturale și va crea o creștere a prestigiului și a puterii lor de a rezista la încălcări ale medicinei oficiale asupra drepturilor lor constituționale la libertate și căutarea fericirii, influențând favorabil legislatorii, tribunalele, consiliile municipale și consiliile de sănătate de pretutindeni, este credința sinceră a editorului și editorului.

După ce a introdus volumul, Lust începe cu articolul său intitulat „Principiile, scopul și programul sistemului de vindecare a naturii".

Din nou, acest articol relativ scurt este reprodus aici în întregime, astfel încât se poate vedea fuziunea influențelor:

Principiile, scopul și programul sistemului de vindecare a naturii Încă din cele mai timpurii epoci, Știința Medicală a fost dintre toate știința cea mai neștiințifică. Profesorii săi, cu puține excepții, au căutat să vindece boala prin magia pastilelor și poțiunilor și otrăvurilor care atacau boala cu ideea de a suprima simptomele în loc să atace cauza reală a bolii.

Știința medicală a crezut întotdeauna în superstiția că utilizarea substanțelor chimice care sunt dăunătoare și distructive pentru viața umană se va dovedi un substitut eficient pentru încălcarea legilor și, în acest fel, încurajează credința că un om poate depăși limita în indulgențele de sine care îi slăbesc și distrug sistemul fizic și apoi spera să fie absolvit de afecțiunile fizice prin înghițirea, injecția sau supunerea câtorva comprimate. vaccin, care ar trebui să acționeze ca izbăvitori indirecti ai organismului fizic și să contracareze practicile de-a lungul vieții care sunt otrăvitoare și complet distructive pentru bunăstarea pacientului.

Din cele mai vechi epoci până în prezent, preoții medicinei au descoperit că este de zece ori mai ușor să obții zece dolari de la un om acționând după superstiția lui, decât să scoți un dolar de la el, făcând apel la rațiune și bunul simț. Având la îndemână această cheie a unei mine de aur, găsim că medicina oficială se deda în orice moment celor mai flagrante, revoltătoare, ciudate și neștiințifice metode de vindecare a bolii, deoarece metodele erau în armonie cu prestigiul medical al medicului.

În vremuri preistorice, boala era privită ca un demon care trebuia exorcizat de la victima sa, iar vraciul din tribul său a strâns corpul pacientului său cu o pungă în care zdrăngăneau oase și pene și, fără îndoială, în cazuri extreme, credința imensă în acest proces de vindecare care a fost generată în mintea pacientului ar trebui să vindece unele oase și boli mintale pentru care ar trebui să se vindece unele oase și boli mintale. credit.

Încă din Evul Mediu, Ciorul Vrăjitoarelor – un ingredient din care a fost sângele unui ucigaș de copii tras în întunericul lunii – a fost jurat, prin medicina oficială, ca un remediu pentru fiecare boală.

Într-o perioadă ulterioară, „docteur a la mode", între luarea unor ciucuri de snuff dintr-o cutie de priză de aur, avea să ordone pacientului sângerare ca remediu pentru ceea ce el numea spirite, vapori, megrims sau miasme.

În urma acestui diagnostic pseudoştiinţific şi a metodei de vindecare, a venit faza de droguri în care simptomele bolii au fost atacate fără milă de tot felul de medicamente, alcaline, acizi şi otrăvuri despre care se presupunea că, prin sufocarea simptomelor bolii, prin sufocarea energiei lor distructive, să sporească astfel vitalitatea individului. Toate aceste remedii şi-au avut începuturile, perioada lor de aplicare extinsă şi decesul lor sigur. Moda contemporană a vindecării bolilor este aceea a serurilor, inoculărilor şi vaccinurilor, care, în loc să fie o îmbunătăţire faţă de medicamentele false din vremuri trecute, nu au nicio valoare în vindecarea bolii, ci dimpotrivă introduc în corpul uman leziuni de importanţă cea mai supărătoare şi mortală.

Politica oportunităţii stă la baza vindecării medicamentelor medicale. Este pe linia autocomfanţei, indiferenţei, ignoranţei şi lipsei de autocontrol că medicina drogurilor trăieşte, se mişcă şi îşi are fiinţa. Porcinele adormite ale omenirii sunt exploatate în întregime printr-un sistem de tratament medical, bazat pe produse otrăvitoare şi revoltătoare, a căror compoziţie chimică şi al căror mod de a ataca bolile, sunt la fel de necunoscute iniţiatorilor lor, iar aceasta se numeşte „medicină ştiinţifică".

La fel ca alchimistul de odinioară care a vehiculat falsa credinţă că ar putea transmuta metalele inferioare în aur, în acelaşi mod vivisectorul pretinde că poate inventa agonia animalelor în remedii pentru bolile umane. El insistă să blesteme animalele ca să poată binecuvânta omenirea cu astfel de blesteme.

Pentru a înţelege cât de revoltătoare sunt aceste produse, să ne referim doar la materia vaccinului, care se presupune că este o prevenire eficientă a variolei. Cine ar fi îndeajuns de prost să înghită puroiul putred şi corupţia răzuite de la cele mai murdare răni de variolă care a fost implantată în corpul unui viţel? Chiar dacă cineva ar fi suficient de prost să bea o substanţă atât de atroce, pericolul ei ar putea fi neutralizat de sucurile digestive ale tractului intestinal. Dar este un pericol mult mai mare pentru organism atunci când este inoculat direct în sânge şi ţesuturi, unde nicio substanţă digestivă nu poate neutraliza otrava acestuia.

Sistemul natural de vindecare a bolilor se bazează pe o întoarcere la natură în reglarea dietei, respiraţia, exerciţiile fizice, scăldat şi folosirea diferitelor forţe pentru a elimina produsele otrăvitoare din sistem şi astfel să ridice vitalitatea pacientului la un standard adecvat de sănătate.

Medicina oficială a atacat pur şi simplu simptomele bolii, fără să acorde nicio atenţie cauzelor acestora, în toate vârstele, dar vindecarea naturală se preocupă mult mai mult de eliminarea cauzelor bolii, decât de simpla vindecare a simptomelor acesteia. Aceasta este gloria acestei noi şcoli de medicină pe care o vindecă prin înlăturarea cauzelor bolii şi este singura metodă raţională de a practica medicina. Îşi începe vindecarea prin evitarea utilizării medicamentelor şi, prin urmare, este denumit sistemul de vindecare fără medicamente. A intrat prima în vogă

în Germania, iar cei mai cunoscuți exponenți ai săi din acea țară au fost Priessnitz, Schroth, Kuhne, Kneipp, Rickli, Lahmann, Just, Ehret, Engelhardt și alții.

În Suedia, Ling și alții au dezvoltat diverse sisteme de mecanoterapie și gimnastică curativă.

În America, Palmer a inventat Chiropractica; McCormick, Oftalmologie. Încă a apărut Osteopatia; Weltmer, Terapeutică sugestivă. Lindlahr a combinat elementele esențiale ale diferitelor metode naturale, în timp ce Kellogg, Tilden, Schultz, Trall, Lust, Lahn, Arnold, Struch, Havard, Davis, Jackson, Walters, Deininger, Tyrell, Collins și alții, fiecare dintre ei a petrecut o viață întreagă studiind și punând în practică cele mai bune idei de vindecare fără medicamente și au îmbogățit foarte mult noua școală de medicină.

Viața maltratată de alopatie

Obiectivul principal al vindecării naturale este acela de a oferi principiului vieții linia de cea mai mică rezistență, astfel încât să-i permită omului să aibă cea mai abundentă sănătate.

Ce este viața?

Mintea finită a omului nu reușește să înțeleagă natura acestui principiu misterios. Filosoful spune că „Viața este suma forțelor care rezistă morții", dar această definiție nu face decât să-i sporească obscuritatea. Viața este o dotare cea mai prețioasă a protoplasmei, a diferitelor combinații de oxigen, hidrogen, carbon și azot și alte substanțe pur minerale în formarea țesuturilor organice. După cum spune Othello, referindu-se la viața Desdemonei, pe care o compară cu lumina unei lumânări...

„Dacă te sting, slujitor în flăcări,

Pot să-ți refac lumina anterioară

Ar trebui să mă pocăiesc; dar odată stins lumina TA,

Nu știu de unde este căldura aceea prometeică

Asta poate lumina ta.

Scânteia vieții pâlpâie în prizele a milioane de oameni și este pe cale să se stingă. Ce sistem de medicină va restabili cu siguranță acea scânteie pâlpâitoare la o flacără constantă, arzătoare?

Va fi sistemul care folosește vaccinuri, seruri și inoculări otrăvitoare, a cărui valoare medicală trebuie susținută de cele mai false declarații și ai cărui practicieni sunt mult mai interesați de emolumentele și faima lor decât sunt în practica umanității?

Sistemul alopatic, care include nouă zecimi din toți medicii, este cunoscut după roadele sale, dar este un fapt îngrozitor că mortalitatea infantilă, nebunia, bolile de inimă, arterioscleroza, cancerul, slăbiciunea, constituțiile sărace, degenerescența, idioția și ineficiența au crescut enorm, mai ales în ultimii douăzeci și cinci de ani, în regimul de mai sus vaccinuri.

Naturopatia, pe de altă parte, în măsura în care a fost dezvoltată și în măsura în care medicina oficială îi va permite să acționeze, nu lasă în urmă o astfel de urmă de boală, dezastru și moarte. Vindecarea naturală este emanciparea de superstiția medicală, ignoranță și tiranie. Este adevăratul Elixir al Vieții.

Alopatii s-au străduit să vindece omenirea bolnavă pe baza ideii extrem de eronate că omul poate schimba legile naturii care ne guvernează ființa și poate vindeca cauza bolii pur și simplu ignorând-o. A vindeca boala prin otrăvirea simptomelor ei este omucidere medicală.

Dr. Schwenninger din Germania spune: "Suferim sub blestemul greșelilor trecute ale profesiei noastre. De mii de ani, medicii au educat publicul în credința falsă că medicamentele otrăvitoare pot da sănătate. Această convingere a devenit în mintea publicului o superstiție atât de adânc înrădăcinată, încât cei dintre noi care știu mai bine și care ar dori să adopte o practică mai sensibilă și naturală, nu putem decât să adopte metode mai sensibile și naturale. reputatie.

"Medicul obișnuit este cel mai bun, dar un fanat devotat acestei școli deșarte, pe care o numim Arta Medicală și care singura în această epocă a științei nu a făcut niciun progres perceptibil din zilele primilor săi profesori. Ei o numesc știință recunoscută! Ignoranță recunoscută! Știința de azi este ignoranța zilei de mâine. În fiecare an, unii ani îndrăzneți au fost știința îndrăzneață ca știința luminii, dar care era îndrăzneț ca știința în fața luminii. aluniţe".

Iar dr. OW Holmes, profesor de anatomie la Universitatea Harvard, afirmă: „Ruşinea medicinei a fost acel sistem colosal de auto-înşelăciune, în supunerea căruia minele au fost golite de mineralele lor năucitoare, măruntaiele animalelor taxate pentru impuritățile lor, pungile otrăvitoare ale reptilelor scurse de veninul lor și toate neînțelegerile obținute prin intermediul neînțelegerii umane. ființe, care suferă de vreo greșeală de organizare, de hrană sau de stimulare vitală".

Iar acești doctori de droguri greșiți nu numai că nu se rușinează de munca lor, dar i-au determinat pe legiuitori supuși să adopte legi care perpetuează scandalul de-a lungul timpului de importanță alopată și influența degenerativă a otrăvurilor și să facă de fapt o crimă din partea medicilor naturii să vindece un om de boala lui. Dezvăluirea dezbătută a acestor despoți medicali nu are limite. Ei se laudă că i-au făcut pe legiuitorii de stat să-i pună pisica în arestarea, amendarea și întemnițarea profesorilor de vindecare naturală pentru salvarea vieții umane.

Legislatorii nu au dreptul de a judeca pretențiile școlilor rivale de vindecare. Ei văd zeci de mii de bolnavi coborând în mormintele lor, fiindu-le refuzate leacurile pe care numai patronii forțelor naturii le pot oferi. Este treaba lor să ofere diferitelor școli de medicină un domeniu corect și nicio favoare.

Un cetățean are un drept inalienabil la libertate în căutarea fericirii. Cu toate acestea, adevărații salvatori ai omenirii sunt persecutați de oligarhia medicală care este responsabilă pentru vaccinarea obligatorie, inspecția medicală obligatorie a copiilor de școală publică și

cererile pentru departamentele de sănătate de stat şi federale, toate pentru binele aparent al oamenilor, dar în realitate pentru câştigul Medical Trust.

Naturistii

Naturopatii sunt dornici de libertate pentru toate şcolile de medicină. Aceştia sunt practicieni responsabili care sunt dispuşi să fie examinaţi de un consiliu imparţial, numit şi care acţionează pentru stat, care va depune mărturie despre viaţa şi caracterul fiecărui medic fără droguri înainte ca acesta să fie îndreptăţit să practice medicina. Nu ar trebui făcută nicio discriminare invidioasă între diferitele şcoli de medicină. Statul ar trebui să aibă grijă ca fiecare şcoală să aibă o oportunitate deplină de a face tot posibilul pentru ridicarea cetăţenilor săi.

Programul de cure naturistă

ELIMINAREA OBIECTULUI RĂU, sau buruienile vieţii, cum ar fi supraalimentarea, băuturile alcoolice, drogurile, consumul de ceai, cafea şi cacao care conţin otrăvuri, consumul de carne, orele necorespunzătoare de viaţă, risipa de forţe vitale, vitalitatea scăzută, aberaţiile sexuale şi sociale, îngrijorarea etc.

OBICEIURI CORECTIVE. Respiraţie corectă, exerciţiu corect, atitudine mentală corectă. Moderaţie în căutarea sănătăţii şi a bogăţiei.

NOI PRINCIPII DE VIAŢI. Post adecvat, selecţia alimentelor, hidropatie, băi de lumină şi aer, băi de nămol, osteopatie, chiropractic şi alte forme de mecanoterapie, săruri minerale obţinute sub formă organică, electropatie, heliopatie, băi de aburi sau turceşti, băi de şezut etc.

Vindecarea naturală este factorul cel mai de dorit în regenerarea rasei. Este o întoarcere la natură în metodele de viaţă şi de tratament. Se foloseşte de forţele elementare ale naturii, de selecţia chimică a alimentelor care vor constitui o dietă medicală corectă. Alimentaţia omului civilizat este devitalizată, este săracă în săruri organice esenţiale. Faptul că alimentele sunt gătite în atât de multe moduri şi sunt sărate, condimentate, îndulcite şi altfel făcute atractive pentru palat, îi determină pe oameni să mănânce în exces, iar consumul excesiv face mai rău decât sub hrănire. Alimentele bogate în proteine şi obiceiurile leneşe sunt cauza cancerului, a bolii Bright, reumatismului şi a otrăvurilor auto-intoxicaţiei.

Într-adevăr, există o singură forţă vindecătoare şi aceasta este Natura însăşi, ceea ce înseamnă puterea inerentă de refacere a organismului de a învinge boala. Acum întrebarea este, poate această putere să fie însuşită şi ghidată mai uşor prin metode extrinseci sau intrinseci? Adică, este mai susceptibil să combati boala prin medicamente iritante, vaccinuri şi seruri folosite de modernii superstiţioşi sau prin forţele blânde intrinseci ale terapiei naturale, care sunt folosite de această nouă şcoală de medicină, adică Naturopatia, care este singura şcoală ortodoxă de medicină? Nu sunt aceste forţe naturale mult mai ortodoxe decât resursele artificiale ale farmacistului? Aplicarea practică a acestor agenţi naturale, adecvate cazului individual, sunt semne adevărate că arta vindecării a fost elaborată cu ajutorul unor

tratamente absolut inofensive, plăcute, sub a căror administrare rata mortalităţii este de doar cinci procente din persoanele tratate, faţă de cincizeci la sută conform metodelor alopate prezente.

Influenţa germanică

Originile filozofice ale naturopatiei au fost germanice. Cele mai semnificative influenţe, cu excepţia celor ale lui Russell Trall, conceptele osteopatice ale lui AT Still (în acest moment strict corectarea leziunilor coloanei vertebrale prin ajustare) şi principiile chiropractice ale lui DD Palmer, au fost iniţial germanice. (Acest lucru a fost bine stabilit în editorialul din ianuarie 1902 în Water Cure Monthly.)

Influenţele specifice pe care l-a atras Lust pentru opera sa, în ordinea contribuţiilor lor cronologice la sistemul naturistului, sunt următoarele:

Vincent Preissnitz (1799-1851)

Johann Schroth (1798-1856)

Părintele Sebastian Kneipp (1821-1897)

Arnold Rickli (1823-1926)

Louis Kuhne (c. 1823—1907)

Henry Lahman (nu se cunosc date)

FE Bilz (1823-1903)

Adolf Just (1859-1939).

De remarcat au fost, de asemenea, Theodor Hahn şi T. Meltzer, care, în anii 1860, erau bine cunoscuţi pentru munca lor în mişcarea numită, în germană, Naturatz sau „naturism".

În fotografiile care însoţesc articolul său „Principiile, scopul şi programul sistemului de vindecare a naturii", Lust i-a descris pe fiecare dintre aceşti gânditori după cum urmează:

VINCENTPREISSNITZ, din Graefenberg, Silezia. Fondatorul Hydropathy. Născut la 4 octombrie 1799. Naturopat pionier, urmărit penal de autorităţile medicale din vremea lui şi condamnat pentru vrăjitorie, deoarece îşi vindeca pacienţii folosind apă, aer, dietă şi exerciţii fizice. Şi-a dus pacienţii înapoi în Natură – în pădure, pâraie, câmpuri deschise – i-a tratat cu propriile forţe ale Naturii şi i-a hrănit cu alimente naturale. Faima sa s-a răspândit în toată Europa, şi chiar în America. Pacienţii lui vindecaţi erau număraţi cu mii. Compresa sau bandajul Preissnitz se află în literatura medicală. Preissnitz nu mai există, dar spiritul său trăieşte în fiecare Naturopat adevărat.

JOHANN SCHROTH, un laic, care nu este descris în directorul lui Lust, dar despre care s-a vorbit adesea în lucrări ulterioare şi a fost menţionat în mod proeminent pentru teoriile sale

curative în lucrarea de master a lui Bilz, Metoda naturală de vindecare. Schroth şi-a zdrobit genunchiul drept într-un accident cu un cal şi acesta a rămas rigid, în ciuda tratamentului medical repetat. În cele din urmă, un preot i-a spus lui Schroth că metodele lui Preissnitz ar putea ajuta, iar Schroth a decis să le încerce. Pentru a evita schimbarea frecventă a pachetelor care erau direcţionate de Preissnitz, acesta a aşezat mai multe pachete unul peste altul, înfăşurând toată porţia cu o cârpă de lână. El a lăsat acest pachet pe genunchiul rănit timp de câteva ore şi a produs o căldură umedă, despre care a teoretizat că face ca toxinele otrăvitoare să se dizolve şi să fie îndepărtate. Aceste pachete sunt încă folosite ca parte a „curei Schroth" şi au devenit celebre pentru efectul lor de curăţare a sângelui. (Din un articol din martie 1937 din Naturopath and Herald of Health de Dr. TM Schippel.) După cum a observat de Bilz, cura Schroth, numită de Bilz „tratamentul regenerativ", a fost dezvoltată pentru tratamentul bolilor cronice prin utilizarea unei diete extreme după post total prin retragerea tuturor alimentelor şi băuturii şi apoi prin utilizarea lichidelor şi a lichidului complet reuscat.

Părintele SEBASTIAN KNEIPP, desigur, este mult descris, iar fotografiile includ una cu Kneipp ţinând prelegeri mulţimilor la Wandelhale la Woerishofen, participând la Papa Leon al XIII-lea în 1893, remarcând că aceasta este singura consultaţie pe probleme de sănătate la care Kneipp a consimţit vreodată în afara Woerishofen, deşi mulţi indivizi celebri şi aristocraţi şi-au dorit o imagine a lui celebru şi aristocratic. Kneipp cu arhiduceii Iosif şi Francisc Ferdinand al Austriei mergând desculţi în zăpada proaspătă căzută în scopul întăririi constituţiei. S-a remarcat că arhiducele mai în vârstă a fost vindecat de boala lui Kneipp of Bright în 1892 şi că arhiducele Iosif, în semn de apreciere pentru această cură, a donat un parc public în oraşul Woerishofenat cu un cost de 150.000 de dolari floreni. Arhiducele Francis Ferdinand, fiul arhiducelui Iosif, a fost persoana a cărei crimă a precipitat Primul Război Mondial. Există o altă imagine a lui Kneipp înconjurat de „medici" din diferite părţi ale lumii, în timp ce a consultat numeroşi pacienţi.

A RNOLD RICKLI, fondator al curelor cu lumină şi lumină şi aer (cura atmosferică). Dr. Rickli a fost unul dintre cei mai importanţi exponenţi ai vieţii şi vindecării naturale. În 1848, a înfiinţat la Veldes, Krain, Austria, prima instituţie de cură cu lumină şi aer sau aşa cum era numită în Europa „cura atmosferică." Într-un mod limitat (mai degrabă foarte târziu) ideile sale au fost adoptate de profesia medicală din America pentru vindecarea consumului. A fost un discipol înfocat al dietei vegetariene şi a exemplificat principiile vieţii naturale în propria sa viaţă. Fotografia ataşată îl arată la vârsta de 97 de ani, când era încă activ şi sănătos. De atunci a trecut mai departe, dar munca lui încă trăieşte ca o mărturie a eforturilor sale neobosite. A fost fondatorul şi timp de peste 50 de ani preşedintele Asociaţiei Naţionale a Vegetarienilor din Austria.

LOUIS KUHNE a scris, în 1891, Noua ştiinţă a vindecării, cea mai mare lucrare a principiilor de bază în vindecarea naturală. În tradiţia de vindecare naturală şi prevenire, Kuhne a fost descris ca fiind unul care „... a susţinut soarele, băile de aburi, o dietă vegetariană şi pâinea integrală... în aceste zile relativ timpurii." Renumita sa lucrare constituie singura filozofie ştiinţifică adevărată pentru aplicarea tuturor metodelor fără medicamente. El a fost primul

care a dat lumii ideea de înțeles a patologiei și primul care a proclamat doctrina „unității de vindecare." Cartea sa Expresia facială oferă mijloacele de diagnosticare a stării patologice a pacientului și de a determina cantitatea și localizarea greutății sistemice. El este fondatorul și primul Maestru de Naturopatie.

DR. H. LAHMAN. Când Universitatea din Leipzig l-a expulzat pe H. Lahman pentru răspândirea revoltei medicale în rândul studenților, a adăugat un susținător ferm al vindecării naturale. Dr. Lahman și-a terminat studiile medicale în Elveția și s-a întors în Germania pentru a respinge în practică ideile false ale științei medicale. Ulterior a fondat cea mai mare instituție Nature Cure din lume la Weisser Hirsch, lângă Dresda, Saxonia. Era un credincios puternic în cura „Lumină și aer" și a construit primele aparate pentru administrarea tratamentului cu lumină electrică și a băilor. A fost autorul mai multor cărți despre Dietă, Natură Cure și Helioterapie. După cum s-a menționat în Other Healers, Other Cures: „Heinrich Lahmann a venit să nu insiste să nu pună sare pe alimente și fără apă la mese..."15 Lucrările sale despre dietă sunt autorizate, iar „teoria sărurilor nutritive" sa constituie baza tratamentului dietetic rațional. Această lucrare a ieșit la lumină recent în America, iar dieteticienii progresiști renunță la vechile lor teorii, uzate, bogate în proteine, chimice și calorii pentru „teoria sărurilor organice". Carque, Lindlahr, McCann și alți oameni de știință în domeniul alimentației au adoptat-o ca bază pentru munca lor. Dr. Lahman a fost un nihilist medical. El a denunțat medicina ca fiind neștiințifică și în întregime experimentală în practica sa și a trăit pentru a dovedi sensul logic al ideilor sale, așa cum o dovedesc miile de pacienți vindecați.

PROFESOR FE BILZ. Că medicii adevărați se nasc, nu se fac, este bine ilustrat în cazul dr. Bilz, care a obținut primul său succes în vindecare ca medic laic. În semn de recunoștință, un pacient bogat i-a oferit un teren și un castel în care să întemeieze un sanatoriu Nature Cure. ... Instituția Bilz de la Dresda-Rdebeul, Germania, a devenit renumită în lume și a fost multă vreme considerată centrul mișcării Nature Cure. Profesorul Bilz este autorul primei enciclopedii de naturopatie, Metoda naturală de vindecare, care a fost tradusă într-o duzină de limbi și numai în germană a avut 150 de ediții. A scris multe lucrări despre Nature Cure și Natural Life, printre care se numără The Future State, în care a prezis actualul război mondial și a susținut o federație de națiuni ca singura soluție logică a problemelor internaționale.

ADOLPH JUST, celebrul autor al cărții Întoarcerea în natură și fondatorul originalului „Yungborn" în Germania.

Atât Întoarcerea în natură a lui Adolph Just, cât și Știința naturală a vindecării a lui Louis Kuhne au fost traduse în engleză de Lust și lansate prin casa sa de publicații.

Convergența cu influențele americane

Universal Naturopathic Directory a fost cu adevărat eclectic în compilarea și componența sa. Pe lângă articolele Lust, volumul a inclus: „Cum m-am familiarizat cu vindecarea naturii" de Henry Lindlahr, MD, ND (care a fost reprodus în mare parte în introducerea volumului 1 din Lindlahr16); „Leacul naturii" de Carl Strueh, MD, ND; „Naturopatie" de Harry E. Brook, ND; „Poziția actuală a naturopatiei și a măsurilor terapeutice conexe în Insulele Britanice" de

Allen Pattreiouex, ND; „De ce toate metodele fără droguri?" de Per Nelson; și „Eficiency in drugless healing" de Edward Earle Purinton (o retipărire a publicației din 1917, la care se face referire mai devreme, care a fost compusă dintr-o serie de articole publicate în The Herald of Health and Naturopath între august 1914 și februarie 1916).

Volumul conținea, de asemenea, „Neo-naturopatia (noua știință a vindecării)" a lui Louis Kuhne, în prima publicație a traducerii lui Lust și articole despre electroterapie, neuropatie, dietologie, chiropraxie, mecanoterapie, osteopatie, fitoterapie, apirtrof, cultură fizică, optometrie, hidroterapie, patologie, ortopedie, astroterapie naturală, ortopedie, astroterapie naturală. frenologie și fiziologie — toate au fost comandate special pentru director de la practicieni și autori considerați experți în aceste subiecte.

De asemenea, a fost inclus un director național al medicilor fără droguri în ordine alfabetică, aranjați geografic și detaliați după profesie; note biografice despre colaboratorii americani de remarcat; catalogul de cărți naturiste; un ghid pentru vindecarea naturală și cărți și publicații periodice; o listă clasificată a lucrărilor medicale; o serie de recenzii de carte; un ghid al cumpărătorului pentru consumabile naturiste; și, pe lângă indecși extinși, un „cuvânt de despărțire" de Lust.

Volumul conținea numeroase reclame pentru școlile naturiste, sanatoriile și cabinetele individuale și s-a încheiat cu următoarea notă:

Prin urmare, acesta completează Volumul 1 al Directorului Naturopat, Anuarul fără medicamente și Ghidul cumpărătorului pentru anii 1918 și 1919.

În ea a fost pusă munca conștiincioasă a multor inimi, mâini și minți voinice. Este contribuția lor la cauza nobilă a vindecării naturale. Va sta ca un monument al eforturilor lor, precum și un memorial pentru sufletele mari, părinții vindecării naturale, care au trecut mai departe.

Fie ca aceasta, deci, să anunțe o nouă eră – era în care omul va recunoaște omniscienta Naturii și va profita conformându-se legile ei.

În secțiunile biografice, este evident că Lust datora o mare parte din sentimentul de camaraderie din mișcarea de vindecare a naturii unor practicanți americani variați. Cele mai importante dintre acestea aveau secțiunile lor biografice cuprinse în directorul din 1918. Două dintre ele merită notă și atenție specifică: Palmer și Still.

Lust l-a întâlnit pe AT Still în 1915 în Kirksville, MO, cu puțin timp înainte de moartea lui Still. Din întâlnirile lor, Lust a remarcat mai târziu în Naturopath and Herald of Health (iunie 1937) că Still credea că osteopatia prin „compromiterea cu medicina este condamnată ca școală care ar fi putut încorpora toate artele de vindecare naturale și biologice". Lust a vrut ca medicina naturistă să umple acest gol.

Lust a avut o cunoștință de lungă durată cu BJ Palmer (fiul lui DD Palmer, fondatorul chiropracticii), care, pe urmele tatălui său, a pus pe hartă Davenport, Iowa și Palmer Chiropractic College.

Lust a devenit, de asemenea, conectat cu Henry Lindlahr, MD, ND, din Chicago (așa cum este menționat în schița autobiografică conținută în director17 și retipărită în volumul 1 din Lindlahr16). Lindlahr era un om de afaceri în ascensiune în Chicago, cu toate obiceiurile proaste ale erei „gay nouăzeci". La 30 de ani, a devenit bolnav cronic. Mersese la practicanții ortodocși ai vremii sale și nu a primit nicio ușurare.

Apoi, a fost expus lucrărilor lui Schroth și, urmărindu-le, a început să se simtă oarecum mai bine. Ulterior, și-a lichidat toate bunurile și a mers la un sanatoriu german pentru a se vindeca și pentru a învăța vindecarea naturii. Sa întors la Chicago și s-a înscris la Colegiul Homeopat/Eclectic din Illinois. În 1903, el a deschis un sanatoriu, care includea un sanatoriu rezidențial, situat în Elmhurst, Illinois, o clinică (birou) „tranzitorie" pe State Street din Chicago și „Magazinul de alimente pentru sănătate Lindlahr's".

La scurt timp după aceea. a fondat Colegiul Lindlahr de Terapie Naturală, care includea stagii în spital la sanatoriu. Instituția a devenit una dintre cele mai importante colegii naturiste ale zilei. În 1908, a început să publice revista Nature Cure și a început să publice seria sa de Philosophy of Natural Therapeutics, cu volumul 1 („Filosofie") în 1918. Acesta a fost urmat de volumul 2 („Practică") în 1919, volumul 3 („Dietetică"; republicat cu revizuiri așa cum a fost publicat inițial), volumul 3, 191492 și volumul 191492. („Iridiagnostic"). Volumele 4 și 5 preconizate erau în producție la momentul morții lui Lindlahr în 1927. După cum este descris în Other Healers, Other Cures15:

Henry Lindlahr, un alt american, este amintit pentru convingerea sa că boala nu a reprezentat o invazie de molecule, ci modul în care organismul a vindecat ceva. Cu alte cuvinte, el a văzut simptomele ca pe un răspuns fiziologic pozitiv - dovada că organismul se luptă cu orice este greșit. În consecință, febra este un semn „sănătos" și trebuie lăsat în pace, cu excepția cazului în care este periculos de mare, desigur.

Impactul tuturor acestor domni asupra dezvoltării naturistei în America, sub îndrumarea lui Lust, a fost profund.

De la aceste începuturi, mișcarea naturistă și-a adunat putere și a continuat să crească prin anii 1920 și 1930, având un impact major asupra vindecării naturale și a stilului de viață natural din Statele Unite.

Pe parcurs, Lust a fost foarte influențată de scrierile lui John H. Tilden, MD (publicate în mare parte între 1915 și 1925). Tilden a fost inițial un medic practicant în Denver, care a devenit dezamăgit de medicina ortodoxă și a început să se bazeze foarte mult pe dietetică și nutriție, formulând teoriile sale despre „auto-intoxicație" (efectul materiilor fecale care rămâne prea mult timp în procesul digestiv) și „toxemie".

Lust a fost, de asemenea, foarte influențată de Elmer Lee, MD, care a devenit un naturopat practicant în jurul anului 1910 și a cărui mișcare a fost numită „sistemul igienic", după lucrările anterioare ale lui Russell Trall. Lee a publicat Health Culture de mulți ani.

În plus față de John Tilden, MD și Elmer Lee, MD, un alt medic, John Harvey Kellogg, MD, care a apelat la concepte de vindecare naturală bazate mai mult pe nutriție, a fost foarte respectat de Lust. Kellogg a fost renumit prin legătura sa cu Sanatoriul Battle Creek. Sanatoriul în sine a fost fondat inițial în anii 1860 ca o instituție adventistă de ziua a șaptea menită să perpetueze filozofiile grahamite ale lui Sylvester Graham și William Alcott. Sanatoriul a fost însă pe punctul de a fi închis, din cauza eșecului economic, când, în 1876, a fost numit Kellogg, un nou și mai dinamic medic-șef.

Kellogg, născut în 1852, a fost un „copil bolnăvicios" care, la vârsta de 14 ani, a dat peste cap lucrările lui Graham și s-a convertit la vegetarianism. La vârsta de 20 de ani, a studiat pentru un semestru la Colegiul Hygio-Therapeutic Trall și apoi a obținut o diplomă de medicină la Bellevue Medical School din New York. El și-a menținut o afiliere cu școlile obișnuite de medicină în timpul vieții, mai mult datorită practicii sale de chirurgie decât convingerilor sale în domeniul îngrijirii sănătății.4

Kellogg și-a desemnat conceptele, care erau practic sistemul igienic al vieții sănătoase, „viață biologică". În principal, Kellogg a apărat vegetarianismul, a atacat conduita sexuală greșită și relele alcoolului și a fost un scriitor prolific până la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului XX. El a produs un periodic popular, Good Health, care a continuat să existe până în 1955. Când Kellogg a murit în 1943, la vârsta de 91 de ani, a avut peste 300.000 de pacienți prin Sanatoriul Battle Creek (pe care îl redenumite din Western Health Reform Institute la scurt timp după numirea sa în 1876), și au devenit celebre celebrități naționale, inclusiv multe.

Kellogg, împreună cu Tilden și Elie Metchnikoff (director al prestigiosului Institut Pasteur și câștigător al Premiului Nobel în 1908 pentru o contribuție la imunologie), au scris în mod prolific despre teoria auto-intoxicației. Kellogg, în special, a simțit că oamenii, în procesul de digerare a cărnii, au produs diverse auto-otrăvuri intestinale care au contribuit la auto-intoxicație.

Drept urmare, Kellogg a devenit un fanatic aproape de a ajuta oamenii să se întoarcă la o stare mai sănătoasă, naturală, prin revenirea la utilizarea naturală a colonului. El a simțit că colonul obișnuit modern a fost devitalizat de combinația dintre sedentarismul, obiceiul de a sta mai degrabă decât ghemuit pentru a face nevoile și obiceiul civilizat modern de a ignora „chemarea naturii" dintr-o preocupare nejustificată pentru politețe. Mai mult, Kellogg s-a concentrat asupra faptului că dieta modernă nu avea suficient volum și furaj pentru a stimula intestinele la acțiunea corespunzătoare.

Kellogg era, de asemenea, extrem de interesat de hidroterapie. În anii 1890, el a înființat un laborator la San pentru a studia aplicațiile clinice ale hidroterapiei. Acest lucru a condus, în 1902, la scrisul său Hidroterapie rațională. Prefața susținea o filozofie a vindecării fără medicamente care a ajuns să fie una dintre bazele școlii de gândire medicală de hidroterapie din America.

Tilden, după cum am menţionat, avea o minte similară. El trebuie să fi furnizat literatură de îngrijire a sănătăţii naturale cu disertaţia sa de peste 200 de pagini, intitulată „constipaţie", cu un capitol dedicat relelor de a nu răspunde când natura a chemat.

Această credinţă în „răutăţile" îndepărtate de starea naturală a colonului a fost extrem de importantă pentru munca lui Kellogg.4 Datorită interesului lui Lust, The New Dietetics (1921) a lui Kellogg a devenit una dintre bibliile literaturii naturiste.18

Pofta a fost influenţată şi de lucrările lui Sidney Weltmer, părintele „terapiei sugestive". Teoria din spatele lucrării profesorului Weltmer a fost că, indiferent dacă mintea sau corpul a fost cel care a pierdut prima stăpânire asupra sănătăţii, cei doi erau inseparabil legaţi. Când problema a apărut în corp, mintea şi-a pierdut totuşi capacitatea şi dorinţa de a depăşi boala, deoarece pacientul „s-a simţit rău" şi, în consecinţă, a alunecat şi mai mult în starea de boală. Alternativ, dacă mintea şi-a pierdut mai întâi capacitatea şi dorinţa de a „fi sănătos" şi a urmat o anumită infirmitate fizică, pacientul era susceptibil de a fi depăşit de boală.

Lucrarea lui Weltmer s-a ocupat în mod specific de procesul psihologic al dorinţei de a fi sănătos. Lust a susţinut cu entuziasm munca lui Weltmer şi l-a făcut să apară în programe la diferite convenţii anuale ale Asociaţiei Americane de Naturopat (care a început după înfiinţarea sa în 1919).

Lust a fost, de asemenea, prieten personal şi un admirator profund al lui Bernarr MacFadden.19 MacFadden a fost fondatorul şcolii de sănătate şi vindecare „cultură fizică", cunoscută şi sub denumirea de „fizicultopatie". Această şcoală de vindecare a dat naştere în toată ţara gimnaziilor la care au fost dezvoltate şi predate programe de exerciţii fizice, menite să permită bărbatului sau femeii individuale să menţină cea mai perfectă stare de sănătate şi condiţie umană posibilă.4 Other Healers, Other Cures l-au descris astfel15:

Următoarea vedetă a Naturopatului, după Kellogg, a fost Bernarr MacFadden, culturistul fizic care şi-a construit un imperiu de editare de reviste (prima sa revistă a fost Physical Culture fondată în 1898). MacFadden face prozelitism pentru exerciţii şi legume proaspete, noţiuni deloc excentrice. Dar eforturile sale extravagante de a le face publice şi ideile sale ocazionale (cum ar fi îngheţarea şomerilor, apoi dezgheţarea lor când Depresiunea s-a terminat) i-au înstrăinat pe mulţi oameni. Totuşi, el a fost cea mai bună reclamă a lui. El a avut nouă copii din patru soţii şi a făcut paraşutism din avioane la 80 de ani. Unul dintre admiratorii lui MacFadden a fost acel inamic principal al profesiei medicale, George Bernard Shaw, excentricul longeviv în sine...

Lust a fost, de asemenea, interesată şi a ajutat să facă publicitate „terapiei zonelor", creată de Joe Shelby Riley, DC, un chiropractician cu sediul în Washington, DC şi unul dintre primii practicanţi ai „chiropracticii generale". Terapia zonelor a fost un precursor timpuriu al presopuncturii, deoarece a legat „... presiuni şi manipulări ale degetelor şi limbii şi percuţia asupra coloanei vertebrale, conform relaţiei dintre degete şi anumite zone ale corpului..."17

Câţiva alţi vindecători americani fără droguri au contribuit la o gamă largă de „-opatii” pe care Lust le-a contopit în viziunea sa crescândă despre naturopatie ca o compilaţie eclectică de metode de vindecare naturală. Directorul Universal conţinea, de asemenea, o listă completă de osteopati şi chiropracticieni ca vindecători fără medicamente în sfera concepţiei lui Lust asupra teoriei naturiste. Ceilalţi compatrioţi semnificativi ai săi la momentul publicării directorului au fost Carl Stueh, descris de Lust drept „unul dintre primii medici din această ţară care a renunţat la medicină şi operaţie pentru vindecarea naturală”; FW Collins, MD, DO, DC, un absolvent timpuriu al Şcolii Americane de Naturopatie (1907), care a absolvit apoi Colegiul de Osteopatie din New Jersey (1909) şi Şcoala Palmer de Chiropractică (1912); un alt „chiropractician larg,” Anthony Matijaca, MD, ND, DO, expert rezident naturopat în electroterapie şi editor asociat al Herald and Health Naturopath (numele inversat al revistei Lust la momentul directorului); şi Carl Schultz, ND, DO, MD, preşedinte şi director general al Institutului Naturopathic şi Sanatoriului din California, în esenţă a doua şcoală din ţară care a urmat educaţia medicilor sub numele de „naturopatie”.

În Inner Hygiene: Constipation and the Pursuit of Health in Modern Society, Whorton20 a oferit primele sale evaluări ale lucrării Lust în legătură cu apariţia naturopatiei la începutul secolului al XX-lea:

Majoritatea clanului fără droguri s-au identificat şi ca practicieni ai naturopatiei, un sistem de practică care a apărut din hidropatie, precum şi din tradiţiile germane de vindecare cu apă şi natură. Organizată la sfârşitul anilor 1890 sub conducerea imigrantului german Benedict Lust, medicina naturistă a căutat să vindece întreaga amploare a bolilor umane cu agenţi naturali (ierburi, apă, aer, lumina soarelui, electricitate, masaj şi alţii), agenţi care susţineau şi stimulau mecanismele de vindecare proprii ale organismului.

În evaluările sale extinse ale lucrării şi scrierilor lui Lust în Nature Cures: the History of Alternative Medicine in America, Whorton21 a încercat să pună dezvoltarea filozofică a naturopatiei într-un context istoric rezonabil:

Oricât de mult a fost un visător Lust în unele privinţe, a fost un realist perspicace în altele. Avea dreptate când credea că pur şi simplu acordarea de sprijin naturii pe măsură ce îşi desfăşura cursul era cel mai bun lucru pe care se putea face cu multe boli în zilele sale. El a avut dreptate când a văzut auto-abuzul ca fiind sursa multor suferinţe fizice şi emoţionale şi a atacat-o cu o ardoare pe care medicii nu au putut-o aduce la această sarcină decât aproape un secol mai târziu. Plângerile medicale recente cu privire la relele fumatului, promiscuitatea sexuală şi alte comportamente riscante adoptate în goana necugetată după plăcere nu au nimic asupra jeremiadelor Lust...

Lust a avut dreptate când i-a mustrat pe alopaţi pentru că s-au concentrat atât de puternic pe boală, încât au pierdut din vedere importanţa promovării sănătăţii. El a avut dreptate când a apreciat nevoia de a „individualiza” tratamentul fiecărui pacient – şi în a vedea responsabilitatea de sine a pacientului ca parte a acelei individualizări.

MEDICINA ÎNCEPTURII SECOLULUI XX

Metamorfoza medicinei ortodoxe

Anii de formare ai Naturopatiei şi, în unele privinţe, zilele ei de halcyon, au fost între 1900 şi 1917. În multe jurisdicţii, legile moderne de autorizare nu erau încă în vigoare, aşa că s-au practicat în mod deschis şcoli variate de vindecare. Până în 1920, însă, lumea medicinei americane a suferit o tranziţie bruscă, culminând cu patru decenii de schimbări.

O privire asupra structurii îngrijirii medicale timpurii din Statele Unite este instructivă, chiar dacă este practicată şi dominată de şcoala ortodoxă, atunci când se observă schimbările care au avut loc între 1875 şi 1920.

În 1875, următoarele descriu practica medicală americană:

Practica, chiar şi în mediul urban, trimitea medicul la pacient; „chemarea la domiciliu" era norma.

A existat puţine reglementări moderne de acordare a licenţelor.

Spitalele erau instituţii caritabile în care persoanele prea sărace pentru a primi îngrijiri medicale erau de obicei trimise când erau bolnave.

AMA, deşi formată în 1846 şi, în general, reprezentativă pentru obiectivele profesionale ale şcolii obişnuite sau ortodoxe de medicină, abia începuse să facă vreo incursiune politică.

Şcolile de medicină au necesitat puţin sau deloc educaţie universitară pentru intrare şi au fost în mare parte bazate pe ucenicie şi de natură proprietară, schimbându-se puţin de-a lungul secolului.

Deşi unii medici începuseră să se specializeze, acest lucru era departe de normă. Specialităţile majore recunoscute au fost chirurgia, obstetrica şi ginecologia.

Au existat multe tipuri diferite de medici, iar reacţia societăţii faţă de profesie nu a recunoscut expertiza specifică şi nici nu a recompensat în mod necesar profesioniştii din practica medicală.

Deşi şcoala ortodoxă a alcătuit aproximativ 80% din medicii profesionişti, homeopaţii şi eclecticii erau vizibili şi respectaţi în propriile lor comunităţi pentru abilităţile şi expertiza lor, iar mare parte din public se baza pe alţi practicieni „neregulaţi".

Prin comparaţie, în 1920, a avut loc o metamorfoză totală a profesiei medicale:

Până în 1920, cabinetele au devenit orientate spre birou şi clinică.

Principiile moderne de acordare a licenţei deveniseră pe deplin dezvoltate, iar medicii şi chirurgii erau autorizaţi în toate jurisdicţiile. Majoritatea celorlalţi furnizori de servicii medicale li s-au impus anumite restricţii de licenţiere, dacă au fost recunoscute deloc.

Datorită în mare măsură introducerii în chirurgie a practicii tehnicilor antiseptice şi a procedurilor aseptice şi scăderii corespondente a mortalităţii operatorii, îngrijirea instituţională în spital a devenit din ce în ce mai acceptată. De asemenea, patologia clinică şi procedurile de laborator de diagnostic au devenit bine dezvoltate, iar spitalul devenise o unitate majoră de formare şi cercetare clinică, care era în general mai acceptabilă pentru pacient.

AMA se apropia de apogeul puterii sale politice, exercitând, prin Consiliul său pentru Educaţie Medicală şi Consiliul său de Farmacie şi Chimie, efecte majore asupra şcolilor de medicină şi industriei farmaceutice.

Tranziţia către şcolile medicale bazate pe cercetare şi educaţie, în loc de ucenicie pentru practicieni şi educaţie proprie, devenise completă. Toate şcolile medicale recunoscute aveau un curriculum de 4 ani, cu o diplomă de licenţă sau studii de licenţă substanţiale necesare ca o condiţie prealabilă. În plus, majoritatea şcolilor, împreună cu majoritatea statutelor de licenţă, necesitau un stagiu de un an.

Specializarea devenea bine dezvoltată, iar numărul grupelor de specialitate creştea considerabil. Acest lucru va continua prin anii 1930 şi până la începutul anilor 1940.

Autoritatea şi autonomia profesională trecuseră printr-o tranziţie substanţială, iar medicul alopat era acum recunoscut ca expert medical.

Până în 1922, ultima şcoală eclectică era pe punctul de a se închide, iar la începutul anilor 1930, ultima dintre şcolile homeopate din Statele Unite era, de asemenea, pe punctul de a se închide. Influenţa acestor secte asupra medicinei ortodoxe se diminuase aproape la nimic. Naturopatii şi alţi practicieni de îngrijire a sănătăţii alternative adoptaseră domeniile de expertiză considerate anterior teritoriul homeopaţilor şi eclecticilor.

Anii Halcyon ai Naturopatiei

În 1924, Morris Fishbein i-a succedat lui George Simmons ca editor al Jurnalului Asociaţiei Medicale Americane (JAMA). Fishbein sa alăturat personalului editorial al JAMA sub conducerea lui Simmons imediat după absolvirea Şcolii de Medicină Rush din Chicago în 1913. Campion a subliniat următoarele9:

De-a lungul anilor, Fishbein s-a impus nu numai ca editorul talentat al celui mai citit jurnal medical din Statele Unite; a învăţat şi cum să-şi extindă poziţia editorială, cum să-şi proiecteze opiniile la nivel naţional. El a devenit, după cum se spunea în acei ani, o „personalitate". TIME s-a referit la el drept „naţiunile cele mai omniprezente, cele mai defăimate şi poate cel mai influent medico".

Pe lângă dezvoltarea lui JAMA ca o voce editorială şi personală, Fishbein a criticat continuu şi „şarlamănismul". Lust, printre altele, inclusiv MacFadden, a devenit personajul lui Fishbein al şarlamătului. Când MacFadden a devenit un om bogat, după ce compania sa de editură a inclus reviste populare precum True Confessions şi True Detective, a început să

militeze pentru nominalizarea republicană la președinția din 1936. Ca răspuns, un medic a prezentat, sub inițialele „KG”, o listă ironică a cabinetului care ar exista sub MacFadden, inclusiv noul „Secretar de Aviație” pentru Lust. Lust era o figură populară în acel moment, care a condus un program de prelegeri și un antrenament atât de încărcat, alternând între „Yungborns” din Butler, New Jersey și Tangerine, Florida, încât devenise aproape la fel de bine cunoscut ca un călător cu avionul. Lust a dedicat un editorial complet în Nature's Path unui răspuns.

Deși Fishbein avea JAMA ca punct editorial personal, Lust avea propriile publicații. Începând cu Naturopath and Herald of Health în 1902 (care și-a schimbat numele în Herald of Health and Naturopath în 1918), Lust a publicat continuu aceasta și alte jurnale lunare. În 1919 a devenit jurnalul oficial al ANA, trimis prin poștă tuturor membrilor. Fiecare ediție conținea rubrica editorială „Dr. Lust Speaking”.

La începutul anilor 1920, mișcarea „modului sănătății” atingea apogeul în ceea ce privește conștientizarea și interesul publicului. Așa cum este descris, oarecum melancolic, în rubrica sa din iunie 1937, Lust a anunțat apropierea celui de-al 41-lea Congres de Vindecare Naturală sub îndrumarea sa:

Progresul mișcării noastre a putut fi observat în minunatele noastre congrese, în 1914 Butler, NJ, 1915 Atlantic City, 1916 în Chicago, 1917 Cleveland, 1918 New York, 1919 Philadelphia, 1920 și 1921 din nou New York și 1922, unde am avut sprijinul deplin al Congresului Statelor Unite, unde am avut sprijinul deplin al Statelor Unite, DC. Președintele Harding l-a primit pe președinte și pe delegații convenției noastre, iar noi am fost oaspeții orașului Washington. Prin eforturile stăruitoare ale Dr. TM Schippel, Hon. Congresmană Catherine Langley din Kentucky și opt ani de muncă asiduă finanțată și susținută de Dr. Schippel și de prietenii ei puternici din Congres, Naturopatia a fost pe deplin legalizată ca artă de vindecare în Districtul Columbia, iar definiția a fost înregistrată, iar legea a fost confirmată și modificată printr-un alt act care a fost publicat pe deplin de nenumărate ori în jurnalul oficial al Naturopatului ANA.

În 1923, la Chicago, cu ajutorul și finanțarea marelui și neuitatul Dr. Henry Lindlahr, am avut o convenție grozavă. Nu numai că toți Naturopații au fost acolo, dar chiar și într-o măsură congresul nostru a fost recunoscut și recunoscut ca fiind oficial și de mare importanță de către medicii, în special de către Comisarul pentru Sănătate din Chicago. Am ținut un banchet și au existat discuții care au acoperit toate platformele artei vindecării. A fost primul congres din Statele Unite în care medicina și Naturopatia în toate ramurile sale, cum ar fi Cura Natură de altădată, Hidroterapie și Dietă, Osteopatie, Naprapatie, Chiropractică, Neuropatie și Fizioterapie au fost reprezentate pe aceeași platformă. Vorbitorii au reprezentat fiecare școală modernă de vindecare, iar mișcarea de la acea vreme era în direcția unei școli de vindecare complet recunoscute și independente. Existau două tabere, medicina oficială și Naturopatia oficială, tabăra medicală având tot ce este bun și rău în medicină și chirurgie și toate celelalte școli de vindecare care și-au vândut dreptul de naștere și au avut încredere în ademenirea medicinei organizate, precum homeopatii, eclecticii, fiziomedicii și osteopatii în mare măsură. Osteopatii au fost întotdeauna în tabăra greșită atunci când mergeau pe table mixte, iar Dr. Andrew Taylor Still, părintele osteopatiei, mi-a spus în 1915 că prin

compromiterea cu medicina Osteopatia este condamnată ca şcoala care ar fi putut încorpora toate artele vindecării naturale şi biologice.

În anul următor am avut marele congres la Los Angeles, care nu a fost niciodată duplicat. A trebuit să ne întâlnim în două hoteluri pentru că aglomeraţia a alergat peste 10.000. Banchetul glorios nu va fi niciodată uitat, iar congresul a sărbătorit şi a demonstrat că intenţia iniţială şi primară a ANA de a preda publicului Viaţa naturală şi Cura naturii a fost realizată. Nu vom uita niciodată săptămâna glorioasă din Los Angeles în care autorităţile şi întregul oraş ni s-au alăturat. Succesul acelui congres s-a datorat în mare măsură talentului dr. Fred Hirsch, succesorul Prof. Arnold Ehret şi nobililor şi generoşilor Naturopaţi ai ANA din Cal. Nu a existat niciodată un al doilea congres ca acesta.

Apoi am avut marile congrese de la New York în 1925, Indianapolis 1926, Philadelphia 1927, Minneapolis 1928, Portland, Oregon 1929, New York 1930, Milwaukee 1931, Washington, DC, 1932, Chicago 1933, Denver, San Diego 1933 şi 1933 1936.

În 1925, Lust a început să încerce să ajungă la mai multă populaţie prin publicaţia laică Nature's Path. Naturopat şi Calea Naturii au fost fuzionate ulterior, deoarece banii de reclamă şi abonament care se autosusţineau erau mai disponibili prin publicare pentru populaţia larg decât pentru membrii asociaţiei (The Naturopath, 1902—1927; Nature's Path, 1925—1927; fuzionat 1927-1933; Nature-193th, 19934; Nature's Path, 1902—1927; 1939-1945).

Cât de mare mişcarea profesională a inspirat-o Lust în această perioadă de apariţie a naturistei a fost greu de evaluat. Un studiu guvernamental amplu nu a fost întreprins până în 1965. Cu toate acestea, aşa cum a descris Whorton în Nature Cures21, medicina naturistă a avut un impact:

Acestea erau mesaje care aveau destul de atractiv, evident, pentru a permite naturistei să se extindă constant în primele decenii ale secolului, până în 1923 Lust a putut estima că existau nouă mii de medici naturisti, o „armată vastă de bărbaţi şi femei profesionişti" care lucra pe toate continentele pentru „întinerirea şi regenerarea lumii". Cifrele lui erau, fără îndoială, umflate. Un studiu independent [lucrarea CCMC discutată mai târziu] a stabilit numărul de medici naturisti la „posibil 1500", permiţând că dacă „grupurile aliate" care pledează pentru vindecarea fără medicamente sub alte denumiri [fizioterapie, sanipractic] ar putea ajunge la 2500. Cu toate acestea, indiferent de numărul lor, naturopaţii nu ar fi ajuns să fie ignoraţi.

Deşi afirmaţia lui Lust de 9000 de naturopaţi din întreaga lume este imposibil de evaluat, 5000 de practicieni ar putea fi o estimare rezonabilă a extinderii naturistei sale în Statele Unite până la sfârşitul anilor 1920 şi în anii 1930. După cum a raportat Whorton21, orientarea mixerului în cadrul chiropracticii devenea, de asemenea, o prezenţă în creştere. Această orientare a fost o filozofie care tindea să îmbine chiropractica şi naturopatia în educaţie şi practică.22 Deşi homeopatia a suferit o mică revigorare în ultimii ani, foarte puţini medici o practică acum. În prezent, este de interes în principal pentru medici naturisti, care obţin diplome de doctor în naturopatie (ND) şi pentru câţiva chiropracticieni.

Naturopatii seamănă foarte mult cu chiropracticienii prin faptul că folosesc terapia de manipulare a coloanei vertebrale şi pentru că aşa-zişii chiropracticieni mixer folosesc şi metode naturiste, cum ar fi căldura, frigul, hidroterapie, fizioterapie, suplimente alimentare şi chiar unele remedii pe bază de plante şi homeopate, motiv pentru care chiropracticienii tradiţionali sau „directi", îi numesc în mod dispreţuitor. Până la mijlocul secolului al XX-lea, câteva şcoli mixer ofereau atât grade DC, cât şi ND, fie ca alternative, fie împreună, după un semestru suplimentar de studiu. Whorton a remarcat că „un sondaj din 1930 la care au participat aproximativ 1.800 de chiropracticieni, a constatat, de exemplu, că 1.124 au folosit hidroterapie, 1.173 au folosit terapie cu lumină, 1.257 au furnizat electroterapie şi 1.352 de terapie cu vibraţii de încredere."21

În ianuarie 1934, Lust a început republicarea titlului Naturopath and Herald of Health, în plus faţă de Nature's Path. Fiecare volum a fost deschis cu rubrica personală, diferită pentru fiecare publicaţie. Ambele publicaţii au fost publicate până în 1938, când Calea Naturii a devenit din nou singura publicaţie până la moartea lui Lust în 1945.

După Universal Directory, Lust a continuat să scrie volume despre principiile naturiste, deşi a fost mai mult un sintetizator, organizator, lector şi eseist decât un documentator ştiinţific al principiilor naturiste. Contribuţiile sale cele mai durabile ar putea rămâne traducerile sale timpurii ale operelor lui Kuhne şi Just.

În anii 1920 şi până în 1937, marca Lust de „şarlamăni", aşa numită de Fishbein, era în cea mai populară fază. Deşi marcajele instituţionale ale şcolii ortodoxe câştigaseră ascensiune, înainte de 1937 ea nu a avut un succes terapeutic real în tratamentul bolilor în afara progreselor largi ale sănătăţii publice.

Naturopatia Lust, împreună cu chiropractica şi osteopatia, au continuat să fie în exterior, privind înăuntru, în ciuda acestei lipse de avansare terapeutică. Practicanţii tuturor celor trei mişcări au fost urmăriţi în mod continuu pentru că practicau medicina fără licenţă, deşi adesea îşi câştigau cauzele, declarând juriilor că practicile lor (chiar şi după mărturia medicilor) nu erau deloc la fel cu medicina. La acea vreme, practicanţii ortodocşi puteau oferi puţine aşteptări sau deloc de vindecare pentru multe boli, iar mişcarea „hrană sănătoasă şi sănătate naturală" era în general populară.

În anii 1920, Gaylord Hauser, care va deveni mai târziu guru al alimentaţiei sănătoase al platoului de la Hollywood, a venit la Lust ca un tânăr grav bolnav. Pofta, prin aplicarea remediului natural, a îndepărtat suferinţele lui Hauser şi a fost răsplătită de devotamentul de-o viaţă a lui Hauser. Coloanele sale obişnuite din Nature's Path au fost citite pe scară largă în platourile de la Hollywood.

După cum s-a menţionat în Other Healers, Other Cures15:

Ultimul nume important în Naturopatie a fost Gaylord Hauser, un om de ştiinţă în domeniul alimentaţiei născut în Viena (cum l-a identificat una dintre cărţile sale timpurii) care sa îndreptat către Naturopatie în ultimii săi ani. El este cel mai bine amintit pentru că a sfătuit să mănânce alimente vii, nu alimente moarte şi pentru că a însoţit-o pe Greta Garbo. Pe lângă

fructele și legumele proaspete, „Wonder Foods" de la Hauser au fost lapte decojit, drojdie de bere, germeni de grâu, iaurt și melasă neagră.

Jurnalele naturiste din anii 1920 și 1930 sunt instructive. O mare parte din sfaturile dietetice s-au concentrat pe obiceiurile alimentare sărace, inclusiv lipsa fibrelor din dietă și dependența excesivă de carnea roșie ca sursă de proteine. Mai mult de o jumătate de secol mai târziu, în anii 1980, declarațiile profesiei ortodoxe, Institutul Național de Sănătate și Institutul Național al Cancerului au acceptat în sfârșit validitatea acestor afirmații timpurii ale medicilor naturisti că obiceiurile alimentare și de viață necorespunzătoare (în special fumatul) ar duce la boli degenerative, inclusiv cancere asociate cu plămânii, colonul și tractul digestiv.

Volumul din decembrie 1928 din Nature's Path a fost prima publicație americană a lucrărilor lui Herman J. DeWolff, un epidemiolog olandez care a fost unul dintre primii indivizi care a afirmat, pe baza studiilor privind incidența cancerului în Țările de Jos, că există o corelație între expunerea la substanțe petrochimice și diferite tipuri de cancer. El a văzut o legătură între îngrășămintele chimice și utilizarea lor în unele soluri (în principal argilă) care a dus la rămânerea otrăvurilor în legume după ce au ajuns pe piață și au fost cumpărate pentru consum. Din nou, au trecut 50 de ani până când medicina ortodoxă a început să accepte înțelepciunea unor astfel de preocupări.

După cum a remarcat Whorton în Nature Cures, naturopații au avut mai puțin succes decât osteopații și chiropracticienii în realizarea profesionalizării prin ridicarea standardelor profesionale, inclusiv educația profesională. Acest lucru s-a întâmplat în ciuda formării unui Consiliu Național al Examinatorilor Naturopati al ANA în 1940. Au existat certuri interne constante, care „în anii 1940 căpătaseră un ton mai de rău augur". Deși „standardele la școlile naturiste au fost ridicate în mod constant începând cu anii 1940, datorită atât idealismului profesional, cât și cerințelor legilor de acordare a licențelor de stat", bazate pe „o examinare a statutelor celor zece state în care medicii naturisti au fost autorizați la sfârșitul anilor 1940", tendințele divizoare din cadrul naturopatiei „nu au început să fie inversate".

Whorton21 a observat că nu a existat nicio neînțelegere în ce constă Lust însuși cu privire la necesitatea standardelor profesionale:

Obținerea propriilor statute de licență a fost percepută de practicienii alternativi ca o măsură critică pentru eliminarea incompetenței și a șarlataniei din propriul lor rang. „Acolo unde nu există o recunoaștere și o reglementare oficială", a susținut fondatorul medicinei naturiste, Benedict Lust, „veți găsi complogatorii, hoții, șarlatanii... (Oportunistii riff-raff discreditează întreaga artă." Până când Lust a spus acest lucru, cu puțin înainte de moartea sa în 1945, orice experiență frustrantă a demonstrat că orice experiență a științei a demonstrat că orice experiență frustrantă a științei din 1945 profesie — pe care legile nedrepte au pus-o dincolo de tălmăcire " În urmărirea evoluției medicinei alternative în prima treime a secolului XX, este esențial să ținem cont de acea luptă constantă a fiecărui sistem pentru a se aduce în palire.

Dominanţa emergentă a medicinei Asociaţiei Medicale Americane

În 1937, statutul medicinei convenţionale (alopate) a început să se schimbe. Schimbarea a venit odată cu începutul erei „medicamentului miracol". Lewis Thomas, în lucrarea sa interesantă The Youngest Science23, a comparat educaţia şi stagiul său de medic cu viaţa tatălui său ca medic. Tatăl său credea că felul în care se afla la pat era mai important decât orice medicament oferit de medic. Tatăl său a intrat în operaţie generală, astfel încât să poată oferi pacienţilor săi nişte servicii care au adus de fapt unele schimbări în starea lor. Thomas a subliniat că creşterea majoră a „medicinei ştiinţifice" până în 1937 a avansat mai degrabă diagnosticul decât a oferi vreo speranţă de vindecare.

Această introducere a „medicamentului miraculos", impactul social al celui de-al Doilea Război Mondial asupra îngrijirii sănătăţii şi moartea Lust în 1945, toate s-au combinat pentru a contribui la un declin abrupt al naturopatiei şi vindecării naturale în Statele Unite. (În timpul războiului, necesitatea tehnicilor de intervenţie chirurgicală de criză pentru condiţiile de pe frontul de luptă a încurajat utilizarea morfinei, medicamentelor sulfa şi penicilinei pentru boli care nu au fost întâlnite anterior în viaţa civilă de către soldaţii americani de luptă. Acest lucru a dus la dezvoltarea rapidă a abordărilor de tehnologie superioară a medicinei şi succese extrem de vizibile.)

Lust a recunoscut acest lucru şi editorializarea lui a devenit, dacă este ceva, şi mai stridentă. De la introducerea medicamentelor cu sulfa în 1937 până la lansarea vaccinului Salk în 1955, publicul american s-a obişnuit cu dezvoltarea anuală a vaccinurilor miraculoase şi a antibioticelor.

Lust a murit în septembrie 1945 la unitatea Yungborn din Butler, New Jersey, pregătindu-se să participe la cel de-al 49-lea Congres anual al ANA sa americană. În august 1945, pentru programul oficial al acelui congres desfăşurat în octombrie 1945, imediat după moartea sa, a dictat următoarele remarci:

Care este starea actuală a Naturopatiei? Care este viitorul lui? Îmi pot da părerea în foarte puţine cuvinte. Timp de cincizeci de ani am fost în toiul luptei pentru a aduce poporului american vindecarea naturii. În acea perioadă am avut ocazia să judec ce a făcut şi poate realiza Naturopatia şi tipul de bărbaţi şi femei, din trecut şi din prezent, care alcătuiesc rândurile Naturopatiei.

Să luăm mai întâi situaţia actuală. Ce realizează Naturopatia? Răspunsul la aceasta este: „Totul." Naturopatia deţine cheia pentru prevenirea, ameliorarea şi vindecarea oricărei afecţiuni, atât pentru om, cât şi pentru fiare. Nu a eşuat niciodată în mâinile unui naturopat competent. Orice poate „prinde" corpul – acelaşi corp, cu o manipulare adecvată, poate elimina. Şi asta include cancerul, tumorile, artrita, cataracta şi întreaga gamă de boli şi afecţiuni „medicale incurabile". Pe parcursul anilor mei de practică, personal, am văzut fiecare tip de afecţiune umană şi aşa-numita „boală" gravă cedau loc metodelor naturopatice simple şi dovedite. Nu fac excepţie de la această afirmaţie.

Acum să vedem tipul de bărbaţi şi femei care sunt naturopaţii de astăzi. Mulţi dintre ei sunt indivizi buni, de drept, care cred pe deplin în eficacitatea profesiei alese – dispuşi să dea totul de dragul alinării suferinţei umane şi gata să lupte pentru drepturile lor până la ultimul şanţ. Mai multă putere pentru ei! Dar mai sunt alţii care pretind a fi naturopaţi care sunt nepotriviţi. Da, şi există falsuri de-a dreptul şi trişori care se maschează ca Naturopaţi. Aceasta este soarta oricărei ştiinţe, a oricărei profesii, pe care legile nedrepte au pus-o dincolo de toţi. Acolo unde nu există recunoaştere şi reglementare oficială, veţi găsi comploterii, hoţii, şarlatanii funcţionând pe aceeaşi bază ca şi practicanţii conştiincioşi. Iar aceşti oportunişti scărbători aduc în discredit întreaga artă. Sincer, astfel de condiţii nu pot fi remediate până când nu sunt instituite garanţii adecvate prin lege sau de către profesia însăşi în jurul practicii Naturopatiei. Asta va veni în timp.

Acum să ne uităm la viitor. Ce vedem? Recunoaşterea treptată a acestei adevărate arte a vindecării – nu numai datorită eforturilor practicanţilor actuali conştiincioşi, ci şi din cauza greşelilor năucitoare şi nebuneşti ale medicinei ortodoxe – cel mai mare duşman al Naturopatiei. Fiasco-ul drogurilor cu sulfa, aşa cum a fost subliniat dezastruos în forţele noastre armate, este doar un pai în vânt. Testul Schick criminal – acea „prevenire" mortală a difteriei – este altul. Toate aceste crime medicale se adună în mod constant. Încet, dar inevitabil, creează o neîncredere publică în toate lucrurile medicale. Această neîncredere crescândă în infailibilitatea Medicinii Moderne se va face în cele din urmă simţită într-o asemenea măsură încât omul de pe stradă se va întoarce împotriva acestor asupritori auto-constituiţi şi nu numai că va cere, ci şi va forţa o schimbare. Poate că nu sunt aici pentru a asista la această revoluţie, dar cred din tot sufletul că ea urmează. Da, viitorul Naturopatiei este într-adevăr luminos. Este nevoie doar ca fiecare Naturopat adevărat să continue – să continue – la maximum abilităţile sale şi ale ei. Dumnezeu să vă binecuvânteze pe toţi.

Efectele evenimentelor postbelice asupra osteopatiei şi chiropracticii au fost complet diferite de efectul asupra naturopatiei. În primele zile ale osteopatiei, a existat o divizare semnificativă între sistemul strict fără medicamente susţinut de AT Still (iniţiatorul osteopatiei) şi credinţele multor medici care s-au convertit la osteopatie datorită valorii sale terapeutice. Cel din urmă grup nu a vrut să abandoneze toate tehnicile pe care le învăţaseră anterior şi toate medicamentele pe care le utilizaseră anterior, când acele tehnici de terapie erau uneori eficiente. În cele din urmă, majoritatea şcolilor de osteopatie, începând cu şcoala din Los Angeles, s-au convertit la mai mult o imitaţie a medicinei ortodoxe moderne. Aceste evoluţii au condus la o mai mare acomodare între osteopatii din California şi membrii Asociaţiei Medicale din California. (Această cooperare în curs de dezvoltare între Asociaţia Osteopatică şi Medicală din California a fost una dintre problemele majore care au condus la căderea, în 1949, a vocii editoriale a lui Fishbein în JAMA.) Astfel, osteopatia şi-a găsit un loc în medicina profesională, cu preţul rădăcinilor şi terapiilor sale de vindecare fără medicamente.9

Naturopatia devenise un element al educaţiei şi practicii chiropractice cel puţin încă din 1910, odată cu înfiinţarea Colegiului Peerless de Chiropractică şi Naturopatie din Portland, Oregon.22 Din acest moment, educaţia naturistă s-a dezvoltat în două direcţii: şcoli de

naturopatie deţinute şi administrate de medici naturisti şi şcoli chiropractice care aveau în plus programele de natură naturiste. Aceste din urmă şcoli au fost o parte centrală a orientării mixerului în cadrul chiropracticii.22,24

Evaluările iniţiale ale şcolilor de naturopatie au avut loc în anii 1920 şi 1930. Aceste evaluări au venit de la cei din alopatie sau au fost aliaţi cu alopatie şi, prin urmare, nu erau părtinitoare, dar multe dintre informaţiile din aceste evaluări păreau credibile. Evoluţia educaţiei în naturopatie ar fi de aşteptat să fi fost similară cu cea a chiropracticii, deşi oarecum mai mică ca anvergură. În acest sens, Wardwell a remarcat22:

Wiese şi Ferguson25 au identificat 392 de şcoli chiropractice diferite ca fiind în Statele Unite. Când sunt eliminate cele pentru care nu există dovezi de funcţionare mai mare de un an, numărul se reduce la 188. Majoritatea dintre ele au produs probabil puţini absolvenţi — numărul şcolilor a crescut rapid până la cel mai mare între 1910 şi 1926, iar apoi sa contractat, în special în timpul crizei anilor 1930 şi al celui de-al Doilea Război Mondial.

Istoria şcolilor de naturopatie a urmat aproape acelaşi model. Whorton21 a notat în Nature Cures că acesta a fost cazul. Operatorii acestor şcoli păreau, cel puţin la suprafaţă, conştienţi de felul de critici la care au fost supuse şcolile profesionale şi de comerţ propriu: facilităţi limitate, resurse limitate şi un accent pe colectarea veniturilor versus asigurarea unei educaţii profesionale complete.22,24 Operatorii de frunte ai şcolilor de naturopatie au căutat, cel puţin pe hârtie, să răspundă acestor critici. Prin scrisoarea de acord din 7 octombrie 1922, patru dintre cei mai identificabili lideri ai medicinii naturiste – Benedict Lust, Joe Shelby Riley, FW Collins şi Henry Lindlahr – s-au angajat în formarea Associated Naturopathic Schools and Colleges of America şi s-au angajat ca „preşedinţii şcolilor de naturopatie din Statele Unite ale Americii, în perioada minimă de educaţie şi după ianuarie 2020". 1923": „toţi înmatriculaţii trebuie să aibă studii primare* şi toate cursurile naturiste trebuie să fie compuse din patru ani a câte şase luni fiecare." În plus, scrisoarea prevedea că „alocaţia de timp sau creditele pot fi acordate practicienilor din domeniu care doresc să urmeze cursurile naturiste şi medicilor licenţiaţi cu alte metode de vindecare", valoarea acestui credit fiind lăsată la latitudinea fiecărei şcoli.

În vara şi toamna anului 1927, reprezentanţii Consiliului AMA pentru Educaţie Medicală şi Spitale au efectuat inspecţii – neanunţate şi incognito – ale şcolilor de „podiologie, chiropraxie, naturopatie, optometrie, osteopatie, kinetoterapie, precum şi un număr mare de instituţii". În urma acestor inspecţii, au fost generate mai multe rapoarte, inclusiv raportul Consiliului despre „Şcolile de chiropractică şi naturopatie din Statele Unite", care a apărut mai întâi ca parte a Raportului anual al Consiliului, 1928, şi mai târziu retipărit în JAMA. Raportul a identificat 40 de şcoli de chiropractică şi 10 şcoli de naturopatie şi a detaliat inspecţiile „unor şcoli de chiropractică şi naturopatie": Palmer School of Chiropractic (o şcoală dreaptă), National College of Chiropractic (o şcoală mixer despre care se spune că a achiziţionat şi asimilat recent Lindlahr College of Natural Therapeutics), şcoala combinată de chiropractică din Los Angeles (colegiul american de combinare de chiropractică), de Naturopathy, Inc. şi American School of Chiropractic, Inc. (Şcolile Lust din New York City, deşi s-a observat că Lust se afla „în Florida" la momentul inspecţiilor) şi

Colegiul şi Spitalul Naturopathic din Philadelphia. Rapoartele au fost previzibil negative în ceea ce priveşte facilităţile, resursele şi natura în mod clar de proprietate a unităţilor.

Louis Reed, de la Comitetul pentru costurile îngrijirii medicale, discutând despre „Şcolile de naturopatie”24, s-a bazat în mare măsură pe acest raport al Consiliului AMA şi a observat că „în 1927, conform Asociaţiei Medicale Americane, existau douăsprezece colegii naturiste cu nu peste 200 de studenţi. Aceste cifre probabil ar fi valabile în prezent.” Reed a concluzionat, de asemenea, că existau „un număr considerabil de vindecători diverşi fără medicamente de un tip similar cu cei care practică chiropracticienii în această ţară” din 1932 şi că „naturopaţii formează cel mai mare grup dintre aceşti practicieni.... Dintre aceste diverse culte, numai medicii şi medicii de sănătate au o apartenenţă considerabilă. Mulţi dintre medicii naturisti sunt cu adevărat parte din grupul de naturopaţi4.

În ceea ce priveşte numărul de practicieni fără droguri, Reed a observat că „se poate face doar cea mai aproximativă estimare – probabil că sunt aproximativ 2500”, dintre care medicii naturisti „număr, posibil, 1500” şi medicii sanitari – „doar numele îi distinge pe medicii naturisti de medicii naturisti” – număraţi aproximativ 500 de oameni în statul lor Washington. Reed a observat, de asemenea, că, începând cu 1932: „Câteva state – Connecticut, Florida, Oregon, Carolina de Sud, Utah, Washington şi Districtul Columbia – prevăd acordarea de licenţe a medicilor naturisti ca practicieni limitati. practicieni.”24

Lucrarea lui Reed pentru CCMC, deşi în mod clar părtinitoare împotriva tuturor filozofiilor de vindecare pe care le-a identificat drept „culte medicale” (a la Fishbein), în principal osteopatie, chiropractică şi naturopatie, a fost singura lucrare care a încercat să cerceteze prezenţa şi impactul acestor şcoli de vindecare în Statele Unite în anii 1920.

„Învăţământul primar” — în jur de 1922 — era un învăţământ de clasa a VIII-a, iar această bază educaţională ar fi fost aceeaşi cu cea cerută de chiropractică. şi anii 1930. Un deceniu mai târziu, în aprilie 1945, o altă lucrare de acest fel a apărut în Rhode Island Medical Journal. Articolul, „Legislaţia şi educaţia naturopatică”, a fost scris de secretarul executiv al Societăţii Medicale din Rhode Island, John E. Farrell, pentru a expune unele dintre motivele societăţii pentru a se opune legislaţiei care ar autoriza medicina naturistă în Rhode Island. Articolul menţiona că, conform Raportului 1942—1943 al Comitetului pentru Educaţie al ANA, 13 şcoli de naturopatie din Statele Unite au îndeplinit criteriile ANA; articolul a continuat să facă un lung „Raport asupra şcolilor” prin vizite la majoritatea şcolilor identificate. Criticile previzibile la adresa acestor şcoli ca fiind subfinanţate, cu resurse insuficiente şi de natură proprietară au apărut din nou, deşi, prin detaliile reale ale descrierii, Colegiul Naţional (Chicago) şi Statele de Vest (Portland) păreau a fi şcoli mixte de chiropractică şi naturopatie bine stabilite şi funcţionale.

Efectul asupra chiropracticii din anii de după al Doilea Război Mondial a fost oarecum diferit. Datorită recunoaşterii educaţionale în temeiul legii GI, numărul chiropracticienilor din ţară a crescut substanţial, iar impactul lor asupra populaţiei a crescut în consecinţă. În cele din urmă, secta a devenit suficient de puternică în ceea ce priveşte numărul şi puterea economică, încât ar putea reprezenta o provocare legală pentru monopolul ortodox al AMA.

Cu toate acestea, în anii imediat postbelici, AMA a câştigat o influenţă politică extraordinară. Combinate cu Legiunea Americană şi Consiliul Naţional al Agenţilor Imobiliari26, aceste trei grupuri au reprezentat un triumvirat politic puternic în faţa Congresului SUA.

Aceşti ani, numiţi anii „marii frici" în cartea lui Caute cu acest nume27, au fost anii în care a fi neortodox însemna să fii „neamerican".

În toată ţara, instanţele au început să considere că medicii naturisti nu erau cu adevărat medici, deoarece ei susţin doctrine din „evul întunecat al medicinei" (ceva din care se pare că medicina americană a apărut în 1937) şi că vindecătorii fără droguri erau intenţionaţi, prin lege, să funcţioneze fără „droguri" (care a devenit definit ca orice lucru pe care o persoană ar putea folosi orice remediu medical în exterior). În această privinţă, cauza Kelly v. Carroll* de la Curtea Supremă a statului Washington şi cazul Kuts- Cheraux v. Wilson al Curţii Supreme de Stat din Arizona documentează modul în care limitări semnificative au fost impuse medicilor naturisti sub pretextul de a-i numi „vindecători fără droguri".

În statul Tennessee, ca reacţie la publicarea din 1939 a cărţii Back to Eden de către herbalistul Jethro Kloss, acţiunea în instanţă iniţiată de Asociaţia Medicală de Stat din Tennessee a dus mai întâi la interzicerea editorilor să facă publicitate cărţii în orice scop terapeutic. Li s-a permis doar să recunoască faptul că era în stoc. Apoi, în urma unui scandal grav de acordare a licenţelor în timpul anilor de război, Legislatura de stat din Tennessee a declarat că practica naturistă în statul Tennessee este o contravenţie gravă, pedepsită cu până la un an de închisoare.

Deşi a fost supusă unei presiuni publice considerabile în acei ani, ANA şi-a întreprins unele dintre cele mai savante lucrări ale sale, coordonând toate sistemele de naturopatie sub comisie. Acest lucru a dus la publicarea unui manual de bază despre naturopatie (Basic Naturopathy publicat în 1948 de către ANA28) şi o lucrare semnificativă care compila toate teoriile cunoscute ale medicinei botanice (aşa cum a fost comandată de succesorul ANA după schimbarea denumirii sale din 1950 în American Naturopathic Physicians and Surgeons Association), Naturae Naturopathian Medicine a publicat. s-a fragmentat când ANA a lui Lust a fost succedat de şase organizaţii diferite la mijlocul anilor 1950.

Principalele organizaţii dintre acestea au fost succesorul ANA, care a suferit o schimbare de nume în 1950 în Asociaţia Americană a Medicilor Naturopati şi Chirurgii şi ulterior a fost schimbată în Asociaţia Americană a Medicilor Naturopati (AANP) în 1956, şi Societatea Internaţională a Medicilor Naturopati, formată la scurt timp după moartea lui Campenella sub conducerea medicilor Naturopati din Florida, formată la scurt timp după moartea lui Campenella. ramura sa americană, Asociaţia Naţională a Medicilor Naturopati.

În faţa hotărârii AMA de a elimina chiropractica şi, odată cu ea, naturopatia – filozofiile de vindecare care erau legate prin orientarea mixerului în cadrul chiropracticii (în anii 1930 şi prin anii 1960 tabăra majoritară într-o chiropractică divizată) – naturopatia a trecut printr-o perioadă de declin (descrisă de Hans Bibliography).

Walter Wardwell a fost un profesor de sociologie care a devenit un lider timpuriu în ceea ce s-a dezvoltat ca subspecialitate în anii 1950: sociologia medicală. Cea mai timpurie lucrare a sa, începând cu teza sa de doctorat (1951) la Harvard, s-a concentrat pe chiropractică ca exemplu de profesie de sănătate marginalizată (vezi Bibliografie). Încă din disertaţia sa de doctorat, Wardwell a discutat despre naturopatie ca disciplină adjuvantă a chiropracticii în contextul divizării continue a chiropracticii în mixer şi straights. După cum a observat mai târziu30:

Compararea supravieţuirii chiropracticii cu cea a osteopatiei şi naturopatiei este o chestiune destul de diferită, care nu implică diferenţe metafizice sau epistemologice între ele. În plus, suprapunerea în teorie între chiropractică, osteopatie şi naturopatie este foarte mare. Diferenţele dintre tratamentul manipulativ osteopatic şi chiropractic par să fie mai mult o chestiune de cine aplică tehnica decât diferenţele de tehnică în sine. Distincţia dintre chiropracticieni şi medici naturisti este şi mai neclară pentru că deseori s-au antrenat la aceleaşi şcoli şi uneori au studiat ambele domenii simultan. În 1948, trei dintre colegiile de chiropractică acreditate în prezent au oferit diplome ND (Doctor în Naturopatie) şi DC (Doctor în Chiropractică).

În acest context, el a descris medicina naturistă ca o şcoală de vindecare care a dispărut odată cu convergerea a doi factori istorici: moartea lui Lust în 1945, lăsând medicina naturistă fără „fondatorul" ei şi mandatul de la începutul anilor 1950 de către grupul profesional de mixer major, Asociaţia Naţională de Chiropractică (NCA), că nu va mai acredita în şcoala de medici naturisti care a acordat:

În cazul naturopatiei, victoria chiropracticii este aproape completă. Deşi s-ar putea să mai existe până la 2000 de naturopaţi în practică cu medici naturisti autorizaţi în câteva state şi o şcoală mică din Portland, Oregon, încă oferă diplome de naturopatie, niciuna dintre şcolile care ofereau anterior atât grade chiropractice, cât şi naturiste nu o face în prezent. Cu practic niciun nou recrut care intră în profesie, medicina naturistă trebuie să dispară.

Până la sfârşitul anilor 1970, Wardwell aflase despre eforturile din nord-vestul Pacificului pentru a menţine în viaţă medicina naturistă. În capitolul său din Manualul de sociologie medicală, Wardwell a notat această prezenţă în Nord-Vest (care nu primise nicio menţiune în primele două ediţii din 1963 şi 1972)31:

Acreditarea colegiilor de chiropractică încurajează uniformitatea, nu numai în planuri de studii, ci şi în domeniul de practică. Acele colegii care ofereau anterior doctoratul în naturopatie (ND), precum şi gradul DC au încetat să mai facă acest lucru, lăsând medicina naturistă cu un singur colegiu mic rămas în Portland, Oregon.

Prin publicarea lucrării sale de capodalitate, Chiropractic: History and Evolution of a New Profession (19 9 2),22 Wardwell a acordat o atenţie substanţială impactului naturopatiei asupra orientării mixer în chiropractice şi a urmărit declinul educaţional final al naturopatiei până la moartea prematură în 1954 a lui William A. Budden, preşedintele Colegiului Naturist din Oregon, DC, ND; După moartea lui Budden, WSCC a continuat să

predea medicina naturistă până în 1958, dar a renunţat la programul ND în 1956. Aceasta a fost ultima rezistenţă faţă de poziţia comitetului de acreditare al NCA şi nu au mai rămas niciun program de ND chiropractic. Wardwell a observat, totuşi, că seminţele unei reapariţii naturiste au fost plantate în nord-vest după moartea lui Budden şi că medicina naturistă ar putea supravieţui.

Ultimele diplome ND au fost acordate la WSCC în 1958 studenţilor care erau înscrişi în programul ND la momentul morţii lui Budden. Brinker32 a remarcat următoarele:

Presiunea politică din partea profesiei de chiropractic a început la sfârşitul anilor 1940 pentru a forţa şcolile de chiropractică să renunţe la programele care acordau diplome naturiste. După ce a ameninţat cu pierderea acreditării, Asociaţia Naţională de Chiropractică a forţat în cele din urmă Western States College să renunţe la Şcoala de Naturopatie în 1956 şi a devenit exclusiv Western States Chiropractic College.

Eforturile de a menţine în viaţă medicina naturistă prin educaţie şi licenţă au fost examinate de două rapoarte întocmite în 1958, o perioadă în care legislatura din Utah reexamina autorizarea naturistei în urma unui caz de la Curtea Supremă din Utah care le-a dat o lovitură paralizantă ND practicanţilor. Primul a fost Un studiu al artelor vindecării cu un accent deosebit pe naturopatie (noiembrie 1958), pregătit ca „Un raport către Consiliul Legislativ din Utah" de personalul consiliului legislativ. Ca parte a activităţii sale, personalul a efectuat anchete şi vizite la faţa locului la şapte şcoli acreditate de Consiliul de examinare a Naturopatiei din Utah, începând cu august 1957.

Separat, Biroul de Cercetare Economică şi de Afaceri* al Universităţii din Utah (BEBR) a întreprins un studiu axat pe şcolile care acordaseră diplome de naturopatie şi au produs Survey of Naturopathic Schools („Prepared for the Utah State Medical Society," decembrie 1958). Pregătirea studiului a fost, după cum se menţionează în titlu, întreprinsă de programul de cercetare universitar la solicitarea societăţii medicale de stat, dar pregătirea studiului a fost independentă şi „nu a fost făcută nicio încercare de către acel grup de a influenţa rezultatele studiului" (Prefaţă şi Mulţumiri).

*În ceea ce priveşte cei care se autointitulează naturopaţi, acest număr era considerabil prea mare, aşa cum va deveni evident.

Studiul BEBR, realizat cu cooperarea solicitată a anchetatorilor din alte cinci universităţi situate în diferite secţiuni ale Statelor Unite, a chestionat toate şcolile enumerate de licenţiaţii din Utah ca şcoli de absolvire sau şcoli frecventate, folosind registrele păstrate de Departamentul de înregistrare a afacerilor din Utah.

Unul dintre cele mai importante rezultate care rezultă din acest studiu este că practic nu există şcoli care să predea medicina naturistă.

Din cele douăzeci şi şase de şcoli investigate în timpul acestui studiu, doar nouă existau încă în toamna anului 1958. Dintre acestea nouă, doar trei acordă acum diplome de naturopatie şi alte două predau medicina naturistă.

Dintre cele trei şcoli care acordă diplome ND, studiul a constatat că o şcoală, Universitatea Sierra State din California, a început să ofere o diplomă ND „postuniversitară" după ce cel mai respectat program de chiropractică din ţară, Los Angeles College of Chiropractic, şi-a întrerupt programul de diplomă ND în 1948. studenţi care începeau la NCNM şi 60 s-au înscris DC „postuniversitare" care urmăreau diplome ND. Şcoala fusese recunoscută de comisia de examinare din Utah, dar nu acordase încă diplome. A treia şcoală care acordă diplome ND în perioada 1957-1958 a fost Colegiul de Fiziatrie a Statelor Centrale din Eaton, OH, în esenţă operaţia unui singur om a lui H. Riley Spitler, autorul cărţii Basic Naturopathy (publicat de ANA în 1948). Această şcoală a acordat o diplomă de doctor în mecanoterapie (DM), recunoscută numai în Ohio şi Alabama prin lege, sau o diplomă ND oricărei persoane care a căutat licenţă într-un stat în care o diplomă ND ar califica un absolvent pentru licenţă. Cursul de studii pentru ambele grade a fost acelaşi, iar şcoala absolvise 10 studenţi în ultimii 2 ani. Gradele sale ND au fost recunoscute în Utah.

Până în 1955, AANP, aşa cum a devenit în cele din urmă cunoscută, a recunoscut doar două şcoli de medicină naturistă, Colegiul de Fiziatrie a Statelor Centrale din Eaton, Ohio, sub conducerea lui H. Riley Spitler, şi Colegiul de Chiropraxie şi Naturopatie a Statelor Occidentale, situat în afara Portland, Oregon, sub conducerea lui RA Budden. Budden era un absolvent Lindlahr şi se număra printre grupul care a preluat controlul Colegiului Lindlahr după moartea lui Lindlahr în anii 1920. S-a mutat în vest după al Doilea Război Mondial când statele din nord-vest, inclusiv Oregon, au devenit ultimul bastion al medicinei naturiste din această ţară.

Această stare de lucruri a fost descrisă cu acurateţe de Homola34 în cartea sa despre istoria şi evoluţia chiropracticii:

Începând cu 1958, doar cinci state (Arizona, Connecticut, Oregon, Virginia şi Utah) au clasificat separat şi au furnizat dispoziţii de autorizare pentru naturopat. Câteva state, totuşi, au permis acordarea de licenţe vindecătorilor fără droguri în urma examinării de către (a) consiliu. (Un număr bun de state şi-au abrogat legile care acordau licenţe naturiste în ultimii ani.) Şcolile de chiropractică care folosesc utilizarea fizioterapiei predau un curs care este foarte asemănător cu practica naturopatiei. La fel, cele trei sau patru şcoli naturiste care funcţionează şi astăzi au un curriculum similar cu cel al multor colegii de chiropractică. De fapt, cel puţin patru colegii chiropractice au acordat diplome de naturopat împreună cu gradul de chiropractică înainte de a intra sub jurisdicţia Asociaţiei naţionale de chiropractică. Cu aprobarea acestei organizaţii, şcolilor li s-a interzis eliberarea diplomelor de naturist. Aceasta a echivalat practic cu o lovitură mortală pentru profesia de naturist.34

În 1967, Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA; Serviciul de Sănătate Publică; iar Centrul Naţional de Statistică în Sănătate (NCHS) a publicat Publicaţia Serviciului de Sănătate Publică cu numărul 1758, Licenţierea de stat a ocupaţiilor din

sănătate. Cu asistența Consiliului Guvernelor de Stat, NCHS a colectat date privind acordarea de licență a profesioniștilor din domeniul sănătății la nivel de stat. „Capitolul 8: Naturopatii" a înregistrat datele disponibile pentru profesia de naturopat de la mijlocul anilor 1960. În rezumat, NCHS a identificat cinci state și Districtul Columbia ca naturisti autorizați din 1967: Arizona, Connecticut, Hawaii, Oregon și Utah. California și Florida au fost identificate ca reînnoind licențe existente, dar nu acordă noi licențe. Publicația a raportat că până în 1965, California a reînnoit 66 de licențe, iar Florida, 136. Licențele în vigoare pe state erau: Arizona (100), Connecticut (47), Hawaii (14), Oregon (148) și Utah (42). Nu au fost furnizate numere pentru Districtul Columbia. Raportul a precizat următoarele35:

Pe lângă Medicii Naturopatii (ND) există și alte ramuri limitate ale medicinei; acestea nu au fost incluse în studiu. În statul Washington funcționează Comitetul de examinare a terapiei fără medicamente (pentru o astfel de licență). Legea Ohio prevede ce sucursale trebuie specificate pe certificatele emise de Consiliul Medical de Stat pentru practicieni limitati. Nu s-a făcut nicio încercare de a colecta informații despre acești vindecători fără medicamente care sunt puțini la număr.

Practicanții activi de stat au fost, de asemenea, numerotați (deși motivul diferențierii nu este clar) ca: Arizona (53), Connecticut (29), Hawaii (13) și Oregon (121). Având în vedere existența a aproximativ 50 de practicieni la acea vreme la Washington și unii care practicau în Idaho în temeiul unei decizii a Curții Supreme din Idaho, se pare că au mai rămas până la 600 până la 700 de naturopați care practicau la sfârșitul anilor 1960.

Conform documentației furnizate Departamentului federal pentru Educație și Asistență Socială în 1968 de către asociația profesională rămasă din nou – Asociația Națională a Medicilor Naturopati – doar 17 grade au fost acordate între 1960 și 1968. Până în 1968, această asociație avea 168 de membri și estima că existau probabil 500 de medici naturisti activi în Statele Unite. Congresul a adoptat Medicare în 1965. Legislația acoperea plata pentru serviciile medicilor (în esență MD și DO), serviciile spitalicești și „alte servicii terapeutice" care ar fi furnizate în mod obișnuit prin aceste mijloace convenționale. După cum a raportat Wardwell22, în 1967, Congresul ia ordonat secretarului Departamentului de Sănătate, Educație și Asistență Socială (HEW), Wilbur Cohen, să studieze serviciile de includere a „tipurilor suplimentare de practicieni autorizați". Chirurgul general și alți membri ai personalului HEW au pregătit practicienii independenți rezultați în cadrul Medicare folosind doar comitete consultative (Wardwell a făcut parte din Comitetul de evaluare a experților pentru chiropractică și naturopatie), care de fapt au avut puține contribuții. Acest raport a documentat refluxul „perioadei de declin" a naturopatiei, așa cum a etichetat-o Baer mai târziu.36 Secțiunea raportului Naturopathy a concluzionat că, începând cu 1968:

Teoria și practica naturopatică nu se bazează pe corpul de cunoștințe de bază legate de sănătate, boală și îngrijire a sănătății, care a fost acceptat pe scară largă de comunitatea științifică. În plus, indiferent de teoria sa, sfera și calitatea educației naturiste nu pregătesc practicianul pentru a pune un diagnostic adecvat și a oferi un tratament adecvat.

Având în vedere starea profesiei în 1968, aceste aprecieri negative nu au fost deloc neașteptate.

iar clinicile și atelierele antifumat și de slăbit atrag mii de indivizi aplecați să ducă o viață mai curată și mai slabă. Iar cei pentru care activitatea fizică în sine nu este suficientă caută bunăstare fizică și mentală prin vindecare prin credință, yoga și o mulțime de guru majori și minori.

Când nici efortul psihic, nici exercițiul fizic nu pot rezolva problemele medicale, scepticii medicinei moderne se pot îndrepta întotdeauna către cei neregulați. O estimare recentă situează un număr de americani care s-au bazat pe un practician neregulat la un moment dat în viața lor la 60 de milioane și, ajutați de costul ridicat al medicinei ortodoxe, practica medicală neregulată pare să fie în creștere...

La începutul acestei perioade de întinerire, instituțiile de învățământ ale profesiei s-au redus la unul, Colegiul Național de Medicină Naturopatică (care avea filiale în Seattle, Washington și Portland, Oregon), care a fost fondat după moartea lui RA Budden și conversia Colegiului Western State într-o școală de chiropractică. Cartea lui Kruger15 Other Healers, Other Cures a descris-o astfel în 1974:

Astăzi, Naturopații din șaptesprezece state sunt autorizați să diagnosticheze, să trateze și să prescrie orice boală umană prin utilizarea aerului, luminii, căldurii, ierburilor, nutriție, electroterapie, fizioterapie, manipulări și intervenții chirurgicale minore. În prezent, se poate obține o diplomă DN [un nume greșit, de fapt—ND] la Colegiul Național de Medicină Naturopată din Seattle și Emporia, Kansas, [unde, prin contract, s-au predat primii doi ani ai educației medicale de patru ani] sau noul Institut de Naturopat din America de Nord din North Arlington, New Jersey [există și o școală în Montreal]. Curriculumul de patru ani acoperă multe cursuri medicale standard – anatomie, bacteriologie, urologie, patologie, fiziologie, citire cu raze X etc. – dar include și medicină botanică, hidroterapie, electroterapie și tehnică manipulativă.

Publicul, la sfârșitul anilor 1970, era deosebit de pregătit pentru o altă întinerire a mărcii naturiste de îngrijire a sănătății „alternative". După cum este descris în lucrarea lui Murphy Enter the Physician: The Transformation of Domestic Medicine, 1760—1860, când discutăm despre această întinerire ciclică la mijlocul secolului al XX-lea39:

Cruciații contemporani subliniază încă prevenția ca fiind datoria principală a laicului, dar un cor tot mai mare cheamă ca fiecare persoană să își asume noul rol proactiv în propria îngrijire a sănătății.

Ce ar presupune asta? Există probabil tot atâtea răspunsuri la această întrebare câte respondenți există, dar este izbitor de observat câte dintre soluții ar fi fost familiare strămoșilor noștri care au trăit între 1760 și 1860. O idee recurentă, de exemplu, este că fiecare persoană își cunoaște cel mai bine istoria constituțională și, prin urmare, are datoria de a comunica aceste cunoștințe personalului medical. Un altul este un concept renovat de vis medicatrix naturae, convingerea că multe boli se autolimitează și, prin urmare, nu

necesită multă intervenţie medicală – şi cu siguranţă nu cantitatea sau tipul cu care americanii contemporani sunt obişnuiţi. Cel mai important, analiştii de astăzi fac apel la profesionişti şi non-profesionişti să construiască şi să cultive un parteneriat în domeniul sănătăţii, foarte asemănător cu cel imaginat de publiciştii în domeniul sănătăţii din secolul al XIX-lea: un parteneriat bazat pe respect reciproc, înţelegere clară şi execuţie fidelă. În acest scenariu, atât aşa cum a evoluat iniţial, cât şi în versiunea sa actualizată, medicul este cel care dirijează tratamentul, dar esenţiale pentru un rezultat de succes sunt acţiunile informate şi responsabile ale pacienţilor, celorlalţi îngrijitori şi familiei şi prietenii pacientului.

În 1978, John Bastyr College of Naturopathic Medicine a fost înfiinţat în Seattle, Washington, de Joseph E. Pizzorno, Jr., ND (preşedinte fondator), Lester E. Griffith, ND şi William Mitchell, ND (toţi absolvenţi ai Colegiului Naţional de Medicină Naturopată), iar Sheila Quinn, care a simţit că este nevoie de mai multe instituţii de medic naturist şi de îngrijire naturistă. terapie naturistă. Pentru a diferenţia Bastyr de celelalte şcoli „neregulate”38, Pizzorno a inventat termenul de „medicină naturală bazată pe ştiinţă” şi a dezvoltat curriculumul pentru a-l implementa. Cofondatorul şi primul preşedinte al lui Bastyr, Joseph Pizzorno, a recunoscut că „leacurile” anecdotice şi neverificate, în special atunci când sunt asociate cu terapii neobişnuite, nu prea fac bine cauzei noastre. În consecinţă, instruirea la şcoală „s-a concentrat mai mult pe aspectele verificabile ştiinţific ale medicinei naturale şi mai puţin pe aspectele relativ anecdotice ale vindecării naturii.”21

În Other Healers, Unorthodox Medicine in America,40 un volum scris pentru a oferi „o perspectivă academică asupra mişcărilor şi practicilor neortodoxe care au apărut în Statele Unite” (din prefaţa editorului), autorul Martin Kauffman, un expert modern în homeopatie de la Departamentul de Istorie de la Westfield State College, a detaliat cerinţele homeopatice ale lui Bastyr:

În 1978, trei practicieni naturisti din Seattle au fondat Colegiul de Medicină Naturopată John Bastyr. În timpul celui de-al şaselea trimestru, toţi studenţii de la acea şcoală trebuie să urmeze 44 de ore de curs în homeopatie, după care pot alege încă 66 de ore şi până la 238 de ore de instruire homeopatică clinică. Semnificaţia şcolilor naturiste pentru renaşterea homeopatiei este demonstrată de faptul că „aproximativ o treime din clasa absolventă s-a specializat în practica homeopatică, în total aproximativ 50 în fiecare an în total.”4’

La sfarsitul anilor 1970, alti medici naturisti au recunoscut si nevoia de a infiinta institutii de invatamant pentru studentii de medicina naturista; eforturile ulterioare au inclus colegii din Arizona (Colegiul de Medicină Naturopată din Arizona), Oregon (Colegiul American de Medicină Naturopată) şi California (Colegiul de Medicină Naturopatică din Pacific). Din păcate, niciunul dintre aceşti trei nu a supravieţuit.

Pe măsură ce cererea publică pentru vindecarea naturală a crescut în anii 1980 şi 1990, profesia în curs de dezvoltare a continuat să crească o amploare şi o calitate a oportunităţilor educaţionale pentru cei care caută programe acreditate la nivel de doctorat în medicină naturistă.

Cu înscrieri înfloritoare la Bastyr şi la Colegiul Naţional, Consiliul de Medicină Naturopată a fost înfiinţat în 1978 pentru a stabili şi a supraveghea standardele educaţionale, iar astăzi este recunoscut de către Secretarul Educaţiei din SUA ca agenţie naţională de acreditare pentru programele care conduc la doctoratul în medicină naturopată (ND sau NMD) sau doctorul în naturopatie (ND). Pentru a construi în continuare piatra de temelie a educaţiei acreditate şi pentru a asigura calitatea educaţiei, în 1986, examenul de autorizare a medicului naturopat a devenit primul examen naţional pentru absolvenţi; astăzi, absolvenţii trebuie să promoveze un examen medical în două părţi în ştiinţe biomedicale şi clinice înainte de a fi eligibili să folosească titlul „ND". Acest examen este modelat după examenul medical convenţional pentru absolvenţii alopaţi, examenul de licenţă medicală din SUA, care atribuie licenţa „MD". Această pregătire a fost descrisă în detaliu într-un raport din 2001 de către Universitatea din California San Francisco Center for Health Professions: „Medicii naturopati sunt de obicei instruiţi într-o gamă largă de terapii alternative, inclusiv herbologie, homeopatie, masaj, hidroterapie, medicină fizică, medicină comportamentală, medicina tradiţională chineză, medicina ayurvedică, practica de acupunctură minoră, precum şi practica de acupunctură, precum şi chirurgia de nutriţie. farmacologie şi obstetrică."41

Cu standardele educaţionale stabilite, de-a lungul anilor 1990 şi 2000, un grup select de programe şi instituţii noi au obţinut statutul de acreditare cu Consiliul pentru Medicină Naturopatică: Colegiul de Medicină Naturopatică şi Ştiinţe ale Sănătăţii de Sud-Vest, Tempe, Arizona; Colegiul de Medicină Naturopatică de la Universitatea Bridgeport, Connecticut; Colegiul Canadian de Medicină Naturopatică, Toronto, Ontario; şi, în 2011, Institutul Boucher de Medicină Naturopatică, British Columbia, Canada. Stabilirea mai multor locaţii geografice pentru acest tip de educaţie oferă un viitor solid pentru profesie, oferind sute de medici naturisti proaspăt absolvenţi în fiecare an în Statele Unite şi Canada.

Există comentarii favorabile asupra stării actuale a medicinei naturiste. Other Healers, Unorthodox Medicine in America,40 este un volum scris pentru a oferi „o perspectivă academică asupra mişcărilor şi practicilor neortodoxe care au apărut în Statele Unite". După cum este descris în Encyclopedia of Alternative Health Care de Olsen42:

În timp ce medicina naturistă este acum legală (în mai multe state), mulţi medici naturisti care practică în alte state sunt vechi, practică sub licenţele lor originale de „terapie fără droguri", emise înainte ca legile care interzic noile practici naturiste să intre în vigoare.

În cooperare cu asociaţiile regionale, AANP a câştigat licenţa şi protecţia domeniului de aplicare la un ritm constant, la egalitate cu creşterea şcolilor acreditate de Asociaţia Colegiilor Medicale Naturopatice Acreditate. Începând cu 2011, 15 state din SUA, Districtul Columbia, cinci provincii canadiene şi teritoriile americane Puerto Rico şi Insulele Virgine americane reglementează profesia de naturopat (Caseta 4-1).

Interesul lui Baer pentru evoluţia chiropracticii ca filozofie a vindecării l-a condus la munca lui Wardwell şi la bursa anterioară a lui Wardwell, care fusese legată de orientarea mixeră în cadrul chiropracticii. Baer a luat notă de descrierile sale despre naturopatie ca fiind o

filozofie aproape dispărută. Previziunile dispariţiei au fost consistente printre evaluările oamenilor de ştiinţe sociale din anii 1970

CASETA 4-1 State/Provinţe care reglementează
profesia de naturopat

Canada

Alberta

Columbia Britanică

Manitoba

Nova Scotia

Ontario

Saskatchewan

Începând cu 2011, următoarele state au legislaţia ND în aşteptare:

Colorado

Illinois

Iowa

Massachusetts

New York

Carolina de Nord

Pennsylvania

Wisconsin şi a continuat până la mijlocul anilor 1980. Twaddle şi Hessler, Rosengren, Whorton şi, în special, Wardwell, au discutat cu toţii despre naturopatie ca fiind o filosofie odată observabilă, dar marginalizată a sănătăţii şi vindecării, în contradicţie cu pretenţiile medicale convenţionale ale unui medicament ştiinţific (vezi Bibliografie). Aceşti oameni de ştiinţă socială au plasat dispariţia naturopatiei cândva în anii 1950, când chiropractica şi-a întrerupt legătura deschisă cu naturopatia prin încheierea programelor ND.

Baer, înaintea lui Wardwell, a luat notă în mod special de Bastyr şi de profesionalizarea reprezentată de curriculum-ul său bazat pe medicina ştiinţifică şi de publicarea unui proiect John Bastyr College of Naturopathic Medicine, The Textbook of Natural Medicine.

În articolul său din 1992 de antropologie medicală36 „Potenţiala întinerire a naturopatiei americane ca urmare a mişcării holistice pentru sănătate”, Baer a detaliat propria sa viziune asupra celor „trei etape de dezvoltare” ale naturopatiei, menţionate la începutul acestui

capitol. Pe lângă faptul că se bazează pe materialul abordat în capitolul original din „Istoria medicinei naturopatice", care a apărut pentru prima dată în 1985, Baer a acoperit o mare parte din materialul nou privind etapele emergente (1900-1930) şi în declin (1940-1970) ale naturistei.

Baer a deschis în special un nou teren prin recunoaşterea unei „potenţiale întineriri" a naturopatiei ca medicină naturistă şi recunoaşterea că profesia a adoptat cu bună ştiinţă sau fără să ştie o strategie de supravieţuire recunoscută ca o chestiune de politică organizaţională: profesionalizarea. Baer a avansat, de asemenea, o teorie privind „întinerirea potenţială" legată de apariţia în anii 1970 a medicinei holistice. Medicina holistică, ca filozofie a vindecării, a avut o afinitate culturală cu eclectismul inerent filozofiei naturiste. În cartea sa din 2001,43 Biomedicine and Alternative Healing Systems in America, Baer a actualizat această viziune asupra statutului medicinei naturiste într-un capitol intitulat „Naturopatia şi acupunctura ca sisteme medicale heterodoxe profesionalizate secundare". Odată cu trecerea celor 10 ani suplimentari, Baer a observat43:

Spre deosebire de chiropractica, care nu mai reprezintă o ameninţare serioasă pentru biomedicină din cauza statutului său de specialitate care pune accent pe manipularea coloanei vertebrale, o naturopatie întinerită se află în competiţie directă cu biomedicina, deoarece ambele sisteme pretind că oferă o abordare cuprinzătoare a îngrijirii sănătăţii.

Aşa cum osteopatia şi chiropractica au făcut mai devreme, naturopatia... (este) încorporează din ce în ce mai mult teoria şi organizarea socială a biomedicinei.

(N)aturopatia cu (sa) filozofie reducţionistă şi (sa) accent pe responsabilitatea individuală pentru o viaţă sănătoasă poate suferi o creştere suplimentară într-o eră a costurilor în creştere pentru sănătate. se confruntă cu pericolul de a fi umbrit de un sistem biomedical puternic care încorporează din ce în ce mai mult aspecte ale sănătăţii holistice în propria practică."

El nu a oferit răspunsuri definitive la aceste întrebări privind viitorul medicinei naturiste, dar a evidenţiat, de asemenea, domenii care necesită o atenţie suplimentară din partea oamenilor de ştiinţe sociale: explorarea continuă a motivelor declinului şi întineririi naturistei şi studiul continuu al profesiei de naturopat, în semn de recunoaştere a stării sale de profesionalizare.

În încheiere, Baer a observat: „În concluzie, în timp ce schimbările în ideile populare despre sănătate şi vindecare au dezlănţuit forţele sociale care au permis naturopatiei profesionale să se redreseze, aceleaşi forţe sociale ar putea copleşi pretenţia sa de bază de a fi o abordare unică şi naturală a vindecării."

Whorton şi-a exprimat opinia că, în multe privinţe, tranziţia de la medicina naturistă marginalizată la medicina naturistă profesionalizată a fost acum realizată.45 El şi-a urmărit viziunea asupra acestei transformări ca parte a transformării mai mari „de la medicina alternativă la medicina complementară" din partea osteopatiei, chiropracticii şi naturistei. Whorton a descris factorii care au permis această transformare chiar şi după moartea lui

Lust în 1945: problema „lipsei unei baze ştiinţifice a domeniului” a fost determinată în interior atunci când „credincioşii morţi în lână în „curarea naturii”” au fost supravieţuiţi de „practicienii liberali aparţinând aşa-numitului grup occidental, care recunoştea în principal grupul occidental de naturişti, care recunoşteau principalul curent al naturiştilor. fundaţie ştiinţifică şi au căutat să încorporeze ştiinţa biomedicală în propriul sistem şi să o aplice în conformitate cu liniile directoare ale filozofiei naturiste.”

După cum a remarcat Whorton, „o figură cheie printre pseudo-medici a fost John Bastyr – un practicant în Seattle din anii 1930 şi în special cunoscut pentru susţinerea naşterii naturale”. Bastyr, a remarcat Whorton, „a recunoscut necesitatea terapiei naturiste să rămână la curent cu progresele din ştiinţa biomedicală şi să aplice aceste progrese „în moduri conforme cu principiile naturiste”. Bastyr a fost direct implicat în formarea şi întreţinerea NCNM în anii declinului naturopatiei şi a trăit pentru a vedea o mare parte din „scurta istorie a Colegiului John Bastyr (de Medicină Naturopatică) (care) este cea mai convingătoare ilustrare a renaşterii triumfale a naturopatiei ca medicină naturistă.”21

Bastyr a fost numit „Părintele medicinei naturopatice moderne” de către Pizzorno, ND45, spiritul emoţionant din spatele profesionalizării medicinei naturiste şi preşedintele fondator al Universităţii Bastyr. Niciun individ nu a dus practica ND în Statele Unite în felul în care a făcut-o Lust, dar Bastyr şi ceilalţi profilaţi de Kirchfeld şi Boyle în Nature Doctors au păstrat în viaţă medicina naturistă în timpul declinului ei din anii 1950 şi 1960, astfel încât să poată, în timp, să reapară.

Mişcarea continuă să crească şi astfel, impactul vindecării naturale s-a încheiat. Într-o epocă în care numărul statistic al persoanelor născute care se aşteaptă să contracteze cancer, recunoscut acum ca o boală degenerativă, a crescut mai degrabă decât a scăzut, iar incidenţa altor boli degenerative (artrita, arterioscleroza, ateroscleroza, etc.) a crescut în legătură directă cu prelungirea speranţei de viaţă produsă de îmbunătăţirea igienizării şi a nutriţiei lor (avocat prin igiena şi nutriţia lor în mod spaţios rezultatul AMA). terapii), învăţăturile timpurii ale lui Lust, Lindlahr şi altele par să aibă mai multă valabilitate ca niciodată.

REFERINȚE

Starr P. Transformarea socială a medicinei americane. New York: Cărţi de bază; 1983.

Griggs B. Farmacia verde. Londra: Jill, Norman şi Hobhouse; 1981:180-183, 251.

Haller J. Protestanţii medicali: eclecticii în medicina americană. Carbondale, IL: Southern Illinois University Press; 1994, 1825-1939.

Whorton J. Crusaders pentru fitness. Princeton, NJ: Princeton Press; 1982:138147.

Rothstein W. Medicii americani în secolul al XIX-lea. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1972.

Haller J. Medicina americană în tranziţie, 1850-1910. Urbana, IL: University of Illinois Press; 1981:234-279.

Rosen G. Structura practicii medicale americane. Philadelphia: Universitatea din Pennsylvania; 1983.

Brown ER. Medicii Rockefeller. Berkeley, CA: University of California Press; 1978.

Campion F. AMA şi politica de sănătate din SUA din 1940. Chicago: AMA Publishers; 1984.

Burrows J. Medicina organizată în era progresivă. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1977:31-51.

Coulter H. Moştenire împărţită. vol. II. Washington, DC: Wehawken Books; 1973:402-423.

Somon JW. Medicamente alternative. New York: Tavistock; 1984:80-113.

Gevitz N. DO-urile. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1982.

Silberger J. Mary Baker Eddy. Boston: Little Brown; 1980.

Kruger H. Alţi vindecători, alte leacuri. Un ghid pentru medicina alternativă. New York: Bobbs-Merrill; 1974:182-183.

Lindlahr H. Filosofia terapiei naturale. vol. I. Maidstone, Anglia: Maidstone Osteopathic; 1918. (vol

2 — Practică: 1919; vol 3—Dietica: 1914; Retipăriri: CW Daniel Co, Essex, Anglia, 1975, 1981, 1983).

Lust B. Directorul universal de naturopatie. Butler, NJ: Lust; 1918.

Kellogg JH. Noua dietetică. Battle Creek, MI: Modern Medical Publications; 1923.

Ernst R. Slăbiciunea este o crimă: Viaţa lui Bernarr MacFadden. Syracuse, NY: Syracuse University Press; 1991.

Whorton J. Igiena interioară: constipaţie şi urmărirea sănătăţii în societatea modernă. New York: Oxford University Press; 2000.

Whorton J. Nature Cures: The History of Alternative Medicine in America. New York: Oxford University Press; 2002.

Wardwell WI. Chiropractica; istoria şi evoluţia unei noi practici. St Louis: Mosby; 1992:3, 131-136, 164-168.

Thomas L. Cea mai tânără ştiinţă. Boston: Viking; 1983.

Reed L. Cultele vindecătoare. Publicaţia nr. 16 a Comisiei pentru costurile asistenţei medicale. Chicago: University Press; 1932.

Wiese G, Ferguson A. Câte şcoli de chiropractică? O analiză a instituţiilor care au oferit diploma DC. Chiropractic Hist. 1988;8(1):27-36.

Goulden J. Cei mai buni ani. New York: Athenium; 1976.

Caute D. Marea frică. New York: Simon & Schuster; 1978.

Spitler HR. Naturopatia de bază. Des Moines: ANA; 1948.

Kuts-Cheraux AW. Naturae medicina. Des Moines: ANPSA; 1953.

Wardwell WI. Factori comparativi în supravieţuirea chiropracticii: o viziune comparativă. Sociol Symp. 1978;22:6-17.

Wardwell WI. Practicanţi limitati şi marginali. În: Freeman H, Levine S, Reeder LG, eds. Manual de sociologie medicală. a 3-a ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 1979:240-242.

Brinker F. Rolul medicinei botanice în 100 de ani de naturopatie americană. Gram din plante. 1998;42:49-59.

Biroul de Cercetare Economică şi de Afaceri. Ancheta şcolilor naturiste. Salt Lake City: Universitatea din Utah; 1958:3.

Homola S. Bonesetting, chiropractic şi cultism. Panama City, FL: Cărţi de critică; 1963:75.

Cohen W. Naturopatie. În: Practicieni independenţi sub Medicare: un raport către Congres. Washington, DC: Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA; 1968;61:126-145.

Baer HA. Potenţiala întinerire a naturopatiei americane ca o consecinţă a mişcării holistice pentru sănătate. Med Anthropol Q. 1992;13:369-383.

Cassedy JH. Medicina în America: o scurtă istorie. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1991:147-148.

Duffy J. De la umoruri la ştiinţa medicală: o istorie a medicinei americane. a 2-a ed. Urbana, IL: University of Illinois Press; 1993:350.

Murphy LR. Intră în medic: transformarea medicinei domestice, 1760-1860. Tuscaloosa: University of Alabama Press; 1991:226-227.

Kaufmann M. Homeopatia în America. În: Gevitz N, ed. Alţi vindecători: medicina neortodoxă în America. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988:99-123.

Hough HJ, Dower C, O'Neil EH. Profilul unei profesii: practica naturistă. San Francisco: Centrul pentru profesii medicale. San Francisco: Universitatea din California; septembrie 2001.

Olsen KG. Enciclopedia asistenţei medicale alternative. New York: Pocket Books; 1989:209-210.

Baer HA. Biomedicina şi sisteme alternative de vindecare în America. Madison: University of Wisconsin Press; 2001a:101-102.

Baer HA. Statutul sociopolitic al naturopatiei americane în zorii secolului XXI. Med Anthropol. 2001b;15(3):329-346.

Pizzorno Jr JP, Bastyr J. Parintele medicinei naturiste moderne. Integr Med. 2004;3:28-29.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

Baer HA. Întinerirea organizaţională a osteopatiei. Soc Sci Med. 1981;15A:701-711.

Baer HA. O viziune comparativă a unui sistem heterodox: chiropractica în America şi Marea Britanie. Med Anthropol. 1984;8:151-168.

Baer HA. Sistemul medical dominant american ca o reflectare a valorilor sociale în societatea mai largă. Soc Sci Med. 1989;28:1103-1112.

Barrett S, Herbert V. Puscătorii de vitamine: cum industria alimentară sănătoasă vinde Americii o notă de bunuri. New York: Prometheus Books; 1994.

Barrett S, Jarvis W. Tâlharii sănătăţii: o privire atentă asupra şarlataniei în America. New York: Prometheus Books; 1993.

Berlinger H. Un sistem de medicină: fundaţii filantropice în era Flexner. New York: Tavistock Publishers; 1985.

Berman A, Flannery MA. Mişcările botanico-medicale ale Americii: vox populi. Oxford, MS: Pharmaceutical Products Press; 2001: 157-159.

Bloomfield RJ. Naturopatia în medicina tradiţională şi acoperirea îngrijirii sănătăţii. În: Bannerman RH, Burton J, Wen-Chieh C, eds. Medicină tradiţională şi acoperire medicală. Geneva: Organizaţia Mondială a Sănătăţii; 1983.

Breiger G. Medical America în secolul al XIX-lea. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1972.

Cody G. Istoria medicinei naturiste. În: Pizzorno J, Murray M, eds. Manual de medicina naturala. a 2-a ed. Orlando FL: Churchill Livingstone; 1999:17-40.

Coward R. Întregul adevăr: mitul sănătăţii alternative. Londra: Faber & Faber; 1989.

Duffy J. Vindecătorii. Urbana, IL: University of Illinois Press; 1976.

Engel J. Medici şi reformatori. Columbia: University of South Carolina Press; 2001:63.

Farrell JB. Legislaţie şi educaţie naturopatică. Rhode Island Med J. 1945;28:248-263.

Fishbein M. Nebuniile medicale. New York: Boni & Liveright; 1925.

Fishbein M. Călăraşi şi şarlamăni ale cultelor vindecătoare. Girard, KS: Haldeman-Julius Publications; 1927.

Fishbein M. Noile nebunii medicale. New York: Boni & Liveright; 1928.

Fishbein M. Mofturi şi şarlamăni în vindecare. New York: Covici, Friede Publishers; 1932.

Flannery MA. John Uri Lloyd: marele eclectic american. Carbondale: Southern Illinois University Press; 1998.

Goodenough J. Curele de acasă şi remediile pe bază de plante ale Dr. Goodenough. New York: Crown; 1982

Gort EH, Coburn D. Naturopatia în Canada: schimbarea relaţiilor cu medicină, chiropractică şi stat, ştiinţe sociale şi medicină. Soc Sci Med. 1988;26:1061-1072.

Green H. Fit for America: sănătate, fitness, sport şi societate americană. New York: Pantheon Books; 1986.

Griggs B. Farmacia verde. Londra: Jill, Norman & Hobhouse; 1981.

Haller Jr JS. Protestanţii medicali: eclecticii în medicina americană, 1825-1939. Carbondale: Southern Illinois University Press; 1994.

Haller Jr JS. Medicina bună: fizio-medicalismul în America, 1836-1911. Kent, OH: Kent State University Press; 1997.

Haller Jr JS. Un profil în medicina alternativă: Colegiul Medical Eclectic din Cincinnati, 1845-1942. Kent, OH: Kent State University Press; 1999.

Inglis B, West R. Ghid alternativ de sănătate. New York: Knopf; 1983.

Anuarul Societăţii Internaţionale a Medicilor Naturopati. Los Angeles: ISNP; 1948.

Kaufmann M. Homeopatia în America. În: Gevitz N, ed. Alţi vindecători: medicina neortodoxă în America. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii medicinii naturiste. Buckeye, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1994.

Ludmerer K. Învăţând să vindeci. New York: Cărţi de bază; 1985.

Manger LN. O istorie a medicinei. New York: Marcel Dekker; 1992.

Maretzki TW. „Kur" din Germania de Vest. Soc Sci Med. 1987;24:12.

Maretzki TW, Seidler E. Biomedicina şi vindecarea naturistă în Germania de Vest: o viziune istorică şi etnomedicală a unei relaţii furtunoase. Cult Med Soc. 1985;9:383-421.

McKeown T. Rolul medicinei: vis, miraj sau nemesis? Londra: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1976.

Mills D. Studiul chiropracticienilor, osteopatilor si naturopatilor din Canada. Ottawa, Canada: Comisia Regală pentru Servicii de Sănătate; 1966:2, 212-215.

Rogers N. O cale alternativă: realizarea şi refacerea Colegiului şi Spitalului Medical Hahnemann din Philadelphia. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 1998.

Rosenberg C. Îngrijirea străinilor: ascensiunea sistemului spitalicesc al Americii. New York: Cărţi de bază; 1987.

Rosengren WR. Sociologia medicinei: diversitate, conflict şi schimbare. New York: Harper & Row; 1980.

Roth J. Purificatoarele de sănătate şi duşmanii lor: un studiu al mişcării sănătăţii naturale din Statele Unite. New York: Prodist; 1976.

Rothstein W. Medicii americani în secolul al XIX-lea. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1972.

Serrentino J. Cum funcţionează remediile naturale. Vancouver, BC: Hartley & Marks; 1991.

Twaddle AC, Hessler RM. O sociologie a sănătăţii. New York: Macmillan; 1977.

Twaddle AC, Hessler RM. O sociologie a sănătăţii. rev ed. New York: Macmillan; 1987.

Personalul Consiliului Legislativ din Utah. Un studiu al artelor vindecării cu accent deosebit pe naturopatie (un raport către legislativ); 1958.

Vollmer HM, Mills DL, eds. Profesionalizarea. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 1966.

Wardwell WI. Tensiunea socială şi adaptarea socială în rolul marginal al chiropracticianului (teza de doctorat). Boston: Universitatea Harvard; 1951:137.

Wardwell WI. Un rol profesional marginal: chiropracticianul. Forţele sociale. 1952;30:339-348.

Wardwell WI. Reducerea tensiunii într-un rol social marginal. Am J Sociol. 1955;61:16-25.

Wardwell WI. Rolul prezent şi viitor al chiropracticianului. În: Haldemann S, ed. Evoluţii moderne în chiropractică. New York: Appleton; 1980:25-41.

Wardwell WI. Chiropracticienii: provocatori ai dominaţiei medicale. În: Roth J, ed. Cercetări în sociologia asistenţei medicale. Greenwich, CT: JAI Press; 1982: 207-250.

Wardwell WI. Chiropracticienii. În: Gevitz N, ed. Alţi vindecători: medicina neortodoxă în America. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.

Wardwell WI. Practicanţi ortodocşi şi neortodocşi: schimbarea relaţiilor şi statutul viitor al chiropracticienilor. În: Wallis R, Morley P, eds. Medicina marginala. Londra: Peter Cohen; 1976.

Whorton JC. Vindecarea fără medicamente în anii 1920: cultul terapeutic al sanipracticului. Pharma Hist. 1985;28:14-25.

Wirt A. Sănătate şi vindecare. New York: Houghton Mifflin; 1983.

Wohl S. Complex medical industrial. New York: Harmony; 1983.

BIBLIOGRAFIE NATUROPATĂ

stareţul JK. Elemente esenţiale ale electricităţii medicale. Philadelphia: WB Saunders; 1915.

Altman N. Alternativa chiropractică: cum sistemul chiropractic de îngrijire a sănătăţii vă poate ajuta să vă menţineţi bine. Los Angeles: JP Tarcher; 1948.

Frizer ED. Osteopatie completă. Kansas City: Privat; 1896.

Baruch S. Un simbol al hidroterapiei. Philadelphia: WB Saunders; 1920.

Benjamin H. Ghidul tuturor pentru vindecarea naturii. a 7-a ed. Londra: Thorsons; 1981.

Bennet HC. Ghidul electro-terapeutic. Lima, OH: Colegiul Naţional de Electro-terapie; 1912.

Bilz FE. Metoda naturală de vindecare. vol. 1 şi 2. (trad. în engleză) New York: Bilz, International News; 1898.

Dejarnette MB. Tehnica şi practica chirurgiei fără sânge. Nebraska City, NE: Privat; 1939.

Downing CH. Principiile şi practicarea osteopatiei. Kansas City: Williams; 1923.

Filden JH. Sănătate afectată (cauza şi vindecarea acesteia). a 2-a ed. Denver: Privat; 1921.

Finkel H. Sănătate prin natură. New York: Barness Printing & Society for Public Health Education; 1925.

Foster AL. Sistemul Foster de terapie non-medicinală. Chicago: National Publishing Association; 1919.

Fuller RC. Medicina alternativă şi viaţa religioasă americană. New York: Oxford University Press; 1989.

Goetz EW. Manual de osteopatie. Cincinnati: Nature's Cure; 1909.

Gottsschalk FB. Electroterapie practică. Hammond, IN: Frank Betz; 1904.

Graham RL. Hidro-igiena. New York: Thompson-Barlow; 1923.

Inglis B. Medicina naturala. Londra: William Collins; 1979.

Johnson AC. Principii și practică ale terapiei fără medicamente. Los Angeles: Chiropractic Education Extension Bureau; 1946.

Doar A. Întoarce-te la natură. Lust B, trad. Butler, NJ: Lust Publications; 1922.

Kellogg JF. Hidroterapia rațională. Battle Creek, MI: Modern Medical Publications; 1901, 1902.

Kellogg JH. Noua dietetică. Battle Creek, MI: Modern Medical Publications; 1923.

Regele FX. Rudolf Steiner și medicina holistică. York Beach, MA: Nicolas-Hays; 1987.

Kuhne L. Neo-naturopathy (noua știință a vindecării). Lust B, trad. Butler, NJ: Lust Publications; 1918.

Lust B. Directorul universal de naturopatie. Butler, NJ: Lust Publications; 1918.

MacFadden B. Construirea puterii vitale. New York: Publicații de cultură fizică; 1904.

MacFadden B. Puterea și frumusețea unei femei superbe. NJ: Publicații de cultură fizică; 1901.

Murray CH. Practica osteopatiei. Elgin, IL: Privat; 1909.

Murray MT, Pizzorno JE. Enciclopedia medicinei naturiste. Rocklin, CA: Prima; 1998.

Pizzorno JE. Sănătate totală. Rocklin, CA: Prima; 1996.

Richter JT. Natura — vindecătorul. Los Angeles: Privat; 1949.

Spitler HR. Naturopatia de bază. Des Moines: ANA; 1948.

Trall RT. Enciclopedie hidropatică (vol. 1-3). New York: SR Wells; 1880.

Turner RN. Medicina naturopata: tratarea intregii persoane. Londra: Thorsons; 1984.

Weltmer E. Practica terapiei sugestive. Nevada, MO: Institutul Weltmer; 1913.

Filosofia Naturopatiei

Rachelle S. Bradley, ND

P INTRODUCERE

Acest capitol examinează fundamentul filozofic al medicinei naturiste şi aplicaţiile sale moderne. Spre deosebire de majoritatea celorlalte sisteme de îngrijire a sănătăţii, naturopatia nu este identificată prin nicio terapie sau modalităţi particulare (de exemplu, medicină convenţională, medicamente şi chirurgie; chiropractică, manipularea coloanei vertebrale). O mare varietate de stiluri şi modalităţi terapeutice se găsesc în cadrul comunităţii naturiste (caseta 5-1). De exemplu, există încă practicieni care aderă la tradiţia strictă de „cură în natură" şi se concentrează doar pe dietă, „detoxifiere", modificarea stilului de viaţă şi hidroterapie. Există şi cei specializaţi în homeopatie, acupunctură sau naştere naturală. La celălalt capăt al spectrului se află medicii naturisti care folosesc în mod extensiv medicamentele botanice, nutraceutice şi farmacologia pentru a manipula biochimia şi fiziologia corpului. În cele din urmă, există majoritatea, care practică o practică naturistă eclectică care include puţin din toate.

De la înfiinţarea sa, acum 120 de ani, medicina naturistă a fost un sistem eclectic de îngrijire a sănătăţii. Această caracteristică i-a permis să adopte multe dintre elementele mai eficiente ale medicinei naturale şi alternative ale acestui secol, precum şi să adopte ştiinţele de bază şi clinice ale medicinei convenţionale, diagnosticul şi farmacologia. Prin tot acest eclectism, medicina naturistă a identificat întotdeauna expresia latină vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii) drept piciorul său filozofic.

Cu toate acestea, expresia vis medicatrix naturae, prin ea însăşi, nu oferă o imagine clară a filozofiei medicale naturiste sau o înţelegere a practicii medicinei naturiste în toate formele sale variate. Având în vedere istoria eclectismului profesiei, nici doi practicieni nu tratează un pacient în mod exact la fel. Această situaţie are avantajele ei (de exemplu, individualizarea îngrijirii fiecărui pacient, mai multe opţiuni terapeutice) dar îngreunează şi perceperea coeziunii filozofice a profesiei. Un alt dezavantaj major al acestui eclectism este dificultatea de a dezvolta standarde de practică consecvente.

Pentru a încerca să rezolve această problemă, profesia modernă a articulat o declaraţie generală a principiilor naturiste care se extind asupra vis medicatrix naturae (Caseta 5-2). Cu toate acestea, pentru a obţine o înţelegere mai aprofundată a medicinei naturiste, trebuie să discutăm despre filozofia medicală în general.

p FILOZOFIE MEDICALĂ

Problemele fundamentale pentru o discuţie despre filozofia medicală s-au schimbat puţin de când medicina naturistă a apărut pentru prima dată ca o profesie distinctă la sfârşitul secolului al XIX-lea. Ceea ce s-a schimbat este nivelul de înţelegere a procesului biologic şi limbajul ştiinţei. Majoritatea oamenilor care studiază primii scriitori de filozofie medicală naturistă se pierd rapid în limbajul arhaic şi argumentele folosite pentru a justifica teoriile. Acest capitol traduce aceste concepte şi probleme în termeni moderni.

Vitalism versus mecanism

Din punct de vedere istoric, au existat două filozofii medicale principale, cele ale vitalismului şi ale mecanismului. Originile lor pot fi urmărite în scrierile hipocratice din Grecia antică. De-a lungul istoriei, linia care desparte aceste două şcoli de gândire nu a fost întotdeauna clară, dar perspectivele lor filozofice au

a fost în general în opoziţie. Scopurile conflictuale şi fundamentele filozofice ale acestor două concepte rămân relevante pe măsură ce practicile moderne ale medicilor convenţionali şi alternativi intră în conflict. După cum se va vedea, bazele filozofiei medicale naturiste se găsesc în vitalism. Cu toate acestea, medicina naturistă recunoaşte şi valoarea practică a abordării mecaniciste a îngrijirii sănătăţii.

Mecanism

Până la începutul secolului al XX-lea, a existat o dezbatere considerabilă asupra problemei vitalismului versus mecanism în domeniul biologiei. Mecaniştii, sau materialiştii, susţineau că fenomenul vieţii putea fi explicat exclusiv ca produsul unei serii complexe de reacţii chimice şi fizice. Ei au negat posibilitatea ca animatul să aibă vreo calitate specială care să-l deosebească de neînsufleţit. A fost susţinerea lor că singura diferenţă dintre viaţă şi non-viaţă era gradul de complexitate al sistemului.

Mecanismul are câteva alte caracteristici distinctive. Cel mai evident este că este reducţionist. Reducţionismul este adesea folosit ca sinonim pentru mecanism. Ştiinţa mecanicistă se caracterizează şi printr-un accent pus pe cauzalitatea liniară. Fără acest accent pe reducţionism şi cauzalitate liniară, ştiinţa şi medicina occidentală probabil nu ar fi avut atât de succes. Pe măsură ce secolul al XX-lea a avansat, fiecare nouă descoperire în ştiinţa biologică şi medicală a întărit argumentele pentru mecanism, până când, la mijlocul secolului

CASETA 5-1 Modalităţi Naturopatice

Medicii naturopati sunt instruiţi să utilizeze o serie de tehnici de diagnostic şi tratament. Aceste modalităţi includ următoarele:

Diagnostic. Toate tehnicile convenţionale de laborator clinic, diagnostic fizic şi imagistică (de exemplu, radiografie), precum şi tehnicile de evaluare holistică

Consiliere. Stil de viaţă, nutriţional şi psihologic

Medicamente naturiste. Nutraceutice (adică toţi constituenţii alimentelor, constituenţii căilor biochimice etc.), medicina botanică şi homeopatie

Medicina fizica. Hidroterapie, terapie naturistă manipulativă, modalităţi de fizioterapie, terapie cu exerciţii fizice şi acupunctură

Practica de familie. Naşterea naturală, intervenţiile chirurgicale minore, hormonii naturali, substanţele biologice şi secolul farmaceutic, comunitatea de biologie a îmbrăţişat aproape exclusiv filozofia mecanismului.

Mecanismul este fundamentul filozofic al ştiinţei biomedicale şi al medicinei convenţionale. Este vizibil mai ales în modalităţile de tratament ale chirurgiei şi ale majorităţii produselor farmaceutice. Medicina mecanicistă identifică boala şi semnele şi simptomele care le însoţesc ca fiind pur şi simplu rezultatul unei perturbări a reacţiilor chimice şi activităţilor fizice normale. Astfel de perturbări sunt cauzate de interferenţa directă în aceste reacţii şi activităţi a unui „agent patogen". (În scopul acestei discuţii, expresia agent patogen se referă la orice agent, influenţă sau stare etiologică cunoscută sau necunoscută; exemplele sunt agenţi microbieni, autotoxine, defecte genetice, toxine de mediu, metaboliţi non-produşi finali şi stres fizic şi emoţional şi traumă.) Un organism viu este, prin urmare, pur şi simplu o maşină foarte complexă care, datorită uzării şi distrugerii agenţilor externi. Deoarece semnele şi simptomele bolii se consideră că se datorează numai acestor perturbări mecanice şi interferenţe cu reacţiile, ele sunt considerate a fi fenomene complet distructive şi, prin urmare, urmează a fi eliminate. Dispariţia semnelor şi simptomelor indică faptul că agentul patogen şi boala rezultată au fost eradicate sau, mai probabil, controlate. Scopurile medicinei mecaniciste tind să fie îndepărtarea rapidă a semnelor, simptomelor şi a agentului patogen.

Medicina mecanicistă se practică în cazurile în care intenţia terapiei este de a interveni în mecanismul perceput al bolii şi/sau de a ameliora simptomele. Exemple ar fi utilizarea antihistaminice pentru ameliorarea rinitei, vitamina B6 pentru a ajuta sindromul de tunel carpian, îngrijirea de urgenţă pentru leziuni traumatice, intervenţia chirurgicală de bypass coronarian pentru arterele blocate şi insulina în diabetul cu debut juvenil. Mecanismul este, de asemenea, utilizat atunci când un agent patogen identificat este atacat direct sau eliminat, de exemplu, utilizarea antibioticelor sau izolarea unui pacient de un anumit alergen. În mod clar, medicina mecanicistă poate fi foarte eficientă în atingerea scopurilor sale. În prezenţa tehnologiei medicale moderne, este uşor de observat cum această filozofie a ajuns să domine biologia, medicina şi atenţia publicului.

Cu toate acestea, problemele nerezolvate ale medicinei mecaniciste — în special cele ale bolilor cronice degenerative; autoritarismul, care îndepărtează pacienţii de responsabilitatea pentru propria lor sănătate; şi costul în creştere al îngrijirii sănătăţii — sugerează că există limite ale perspectivei mecaniciste şi explică de ce vitalismul nu a dispărut şi este în renaştere.

CASETA 5-2 Principiile medicinei naturopatice

Puterea vindecătoare a naturii: Vis Medicatrix Naturae

Natura acționează puternic prin mecanisme de vindecare în corp și minte pentru a menține și a restabili sănătatea. Medicii naturopati lucrează pentru a restabili și a sprijini aceste sisteme de vindecare inerente atunci când s-au defectat utilizând metode, medicamente și tehnici care sunt în armonie cu procesele naturale.

Mai întâi nu face rău: Primum Non Nocere

Medicii naturopati preferă tratamente neinvazive care minimizează riscurile de efecte secundare dăunătoare. Aceștia sunt instruiți să știe ce pacienți îi pot trata în siguranță și pe care trebuie să îi adreseze altor practicieni din domeniul sănătății.

Găsiți cauza: Tolle Causam

Fiecare boală are o cauză subiacentă, adesea în aspecte ale stilului de viață, dietei sau obiceiurilor individului. Un medic naturist este instruit să găsească și să elimine cauza de bază a unei boli.

Doctor ca Profesor: Docere

Un obiectiv principal al medicinei naturiste este de a educa pacientul și de a sublinia responsabilitatea de sine pentru sănătate. Medicii naturopati recunosc și folosesc și potențialul terapeutic al relației medic-pacient.

Tratați întreaga persoană

Sănătatea sau boala provine dintr-o interacțiune complexă a factorilor fizici, emoționali, dietetici, genetici, de mediu, stil de viață și alți factori. Medicii naturopati tratează întreaga persoană, ținând cont de toți acești factori.

Medicina Preventiva

Abordarea naturistă a îngrijirii sănătății poate preveni dezvoltarea bolilor minore în boli degenerative mai grave sau cronice. Pacienților li se învață principiile cu care să trăiască o viață sănătoasă; urmând aceste principii pot preveni bolile majore.

Vitalism

Filosofia vitalismului se bazează pe conceptul că viața este prea bine organizată pentru a fi explicată pur și simplu ca un ansamblu complex de reacții chimice și fizice (adică, un sistem viu este mai mult decât suma părților sale). Acest lucru este în contrast cu afirmația mecanicistului că „singura diferență dintre viață și non-viață este gradul de complexitate".

De-a lungul secolului al XIX-lea, dezbaterea dintre vitalism și mecanism a fost purtată mai ales de biologi și, în medicină, între medicii „obișnuiți" și acei medici care acum ar fi numiți alternativi. În medicina secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea, aceștia ar fi fost medici homeopati, hidroterapie, cure naturale și medici eclectici - toți medici cu acreditări echivalente în conformitate cu legile vremii. Deși termenii specifici de „vitalism" și „mecanism" nu erau neapărat nomenclatura dezbaterii lor, perspectivele erau aceleași.

Interesant, în cea mai mare parte a secolului al XIX-lea, această dezbatere în cadrul comunităţii medicale nu s-a bazat în mod distinct pe ştiinţă aşa cum o gândim în prezent. Medicii „obişnuiţi" ai epocii, reprezentaţi de Asociaţia Medicală Americană, erau încă puternic influenţaţi de teoria bolii celor patru umori a lui Galen, cu anatomia şi fiziologia sa imaginară, sângerări, lipitori, mercur şi alte tratamente oribile. Atât homeopatii, cât şi doctorii eclectici au argumentat pe baza dovezilor empirice; pe de altă parte, medicii obişnuiţi au argumentat pe baza unei teorii dogmatice veche de peste 1500 de ani şi nesusţinută de nicio dovadă. Harris Coulter a produs lucrarea fundamentală a acestei dezbateri în cartea sa în trei volume The Divided Legacy.

Dezbaterea dintre vitalism şi mecanism în domeniul biologiei este bine documentată în revistele de biologie ale vremii. Aceasta a fost o epocă a descoperirilor uimitoare despre modul în care funcţiona viaţa. Desigur, aici s-a concentrat această dezbatere pentru biologi. Pe măsură ce secretele metabolismului celular au fost dezvăluite, această dezbatere a zguduit de la un argument specific la altul. Problema era unde în organismul viu avea „Dumnezeu" controlul direct. De exemplu, la un moment dat s-a susţinut că „scaunul sufletului" era celula. Pe măsură ce celula era mai bine înţeleasă, locul care era punctul de intervenţie a lui Dumnezeu a fost postulat a fi nucleul. Pe măsură ce cercetările au dezvăluit în continuare modul în care au funcţionat organelele, biologii vitalişti au cedat teren până când vitalismul ca filozofie distinctă în biologie a fost în sfârşit abandonat.

Eroarea care i-a condamnat pe biologii cu orientare vitalistă a fost că toţi erau reducţionşti în acelaşi mod ca biologii mecanici. Ştiinţa reducţionistă pare complet capabilă să înveţe cum funcţionează viaţa dintr-o perspectivă biochimică şi biofizică. În cele din urmă, toate reacţiile chimice şi fizice individuale care se găsesc în procesele vieţii vor fi probabil identificate. Cu toate acestea, biologii vitalişti au ratat cel mai esenţial aspect al vitalismului: holismul.

În primii ani ai naturopatiei, au existat puţine interacţiuni între aceasta şi lumea academică şi de cercetare. Marii autori şi practicieni au ajuns la naturopatie prin „conversie", cu alte cuvinte, cei mai mulţi fuseseră vindecaţi de o problemă de sănătate printr-o cură naturală şi simţeau că medicina naturistă, iar vindecarea bolnavilor era acum chemarea lor. Nu există nicio dovadă că aceşti medici naturisti ar fi ştiut că această dezbatere între vitalism şi mecanism are loc în literatura de biologie. Cercetările din această eră timpurie a naturopatiei au constat în observarea naturii şi aplicarea acestor observaţii la tratarea pacienţilor. Acest lucru a condus la o apreciere profundă a dorinţei „naturii" de echilibru şi ordine (ceea ce un fiziolog ar numi homeostazie). Această perspectivă holistică, combinată cu rezultatele tratamentelor naturiste, a fost dovezile empirice care le-au determinat înţelegerea sănătăţii şi bolii. Abia în ultima jumătate a secolului al XX-lea domeniul medicinei naturiste a început să convergă cu lumea academică şi cea de cercetare. Din anii 1970 această convergenţă s-a deplasat cu viteză vertiginoasă, până în prezent nu mai există nicio distincţie reală (deşi acest lucru nu este evident în unele dintre diatribele motivate politic împotriva domeniului medicinei naturiste). Cu toate acestea, până atunci lumea academică şi cea de cercetare au uitat de mult de vitalism.

Complexitatea unică a unui organism - așa cum este demonstrată de capacitatea sa de a crește și de a se dezvolta, de a răspunde la stimuli, de a se reproduce și de a se repara - necesită un nivel de organizare și coordonare care sugerează o calitate distinctă care nu este ușor explicată prin mecanism. Acest lucru este studiat pe larg de toți studenții la medicină din clasa de fiziologie ca fiind procesul homeostatic „normal" comun tuturor organismelor vii. Cu toate acestea, tendința în școala medicală convențională este de a lăsa conceptul deoparte atunci când studentul trece la studiul patologia și științele clinice. Cu toate acestea, până la moarte, menținerea homeostaziei este o forță motrice principală, dacă nu primară, în toate organismele vii. A crede că homeostazia este doar un factor important în procesele fiziologice „normale" și nu are nicio relevanță în patologie înseamnă a ignora toate științele de bază. Toată viața încearcă să revină la această stare ideală ori de câte ori este rănită sau bolnavă. Singurul punct al ciclului de viață în care un organism nu mai „încearcă" să mențină homeostazia este moartea.

Știința reducționistă a făcut o treabă minunată elucidând funcțiile diferitelor componente ale vieții, dar tinde să concentreze cercetătorul și medicul asupra procesului bolii, mai degrabă ca pe un fenomen izolat, decât ca rezultatul unei reacții complexe a întregului organism la un agent patologic. Din fericire, dezbaterea dintre perspectivele vitaliste și mecaniciste în epoca modernă se concentrează pe conceptele generale mai relevante și holistice. Deși vitalismul modern este în mod inerent holistic în viziunea sa, nu există niciun conflict cu descoperirile științei biomedicale. Ceea ce este semnificativ nu sunt reacțiile biochimice sau biofizice individuale, ci faptul că toate sunt coordonate într-o asemenea măsură încât să producă activitățile speciale ale unui organism viu. Deoarece nu există o contrapartidă neînsuflețită la acest nivel de complexitate și organizare, homeostazia este cel mai dramatic argument general în favoarea vitalismului.

Un argument mai puțin dramatic care susține perspectiva vitalistă este „problema entropiei". Entropia este tendința oricărui sistem închis de a găsi echilibrul, adică starea de cea mai mică organizare. Cu alte cuvinte, sistemele tind să se deterioreze și să devină mai puțin complexe în timp. Sfidând această regulă universală, viața, până la moarte, creează în mod constant sisteme mai complexe din cele simple. Pentru a face acest lucru, viața urmărește în mod activ materia și energia exterioară pentru a se încorpora în ea însăși, eliminând, de asemenea, selectiv produsele secundare din utilizarea acesteia a acestei materie și energie.

Când problema entropiei este examinată la nivel molecular, aceleași procese și elemente chimice individuale pot fi găsite atât în sistemele animate, cât și în cele neînsuflețite. În sistemul neînsuflețit, totuși, există o mișcare constantă către o stare de echilibru chimic. Acest tip de sistem nu poate menține o stare chimică instabilă și caută întotdeauna stabilizarea. Chiar și după adăugarea energiei excitante externe, sistemul revine la cea mai simplă și mai puțin reactivă stare posibilă. Sistemul animat este practic opusul. Se află în permanență într-o stare de instabilitate chimică dinamică, căutând în mod activ energie pentru a menține această instabilitate și trecând constant la stări mai complexe și mai

organizate (și înapoi). Abia la începutul morții un sistem animat începe să se miște spre echilibru și, desigur, atunci nu mai este animat.

Al treilea argument general în favoarea unei viziuni vitaliste asupra vieții este evoluția. Pentru ca evoluția să existe ca o forță în natură, generații de organisme vii trebuie să supraviețuiască suficient de mult pentru a crește, a se reproduce și apoi a evolua. Pentru ca această supraviețuire să aibă loc, procesele homeostatice și de reparare ale organismelor trebuie să fie în mod constant îndreptate spre menținerea unei stări de echilibru cu mediul extern (adică sănătatea). Orice organism care nu se comportă biochimic și fiziologic în acest mod moare și nu poate evolua. Astfel, fenomenul evoluției, ca acțiune a nenumăratelor organisme vii de-a lungul eonilor, multiplică calitatea anti-entropică a vieții și este incompatibil cu o viziune mecanicistă a sistemelor vii.

Aceste exemple ușor de observat ale „calității speciale" a vieții sugerează o „forță organizatoare" care depășește ceea ce este posibil din simpla chimie. Această calitate care face viața unică nu trebuie confundată ca un concept metafizic, deși aici nu este intenționat un argument pro sau împotriva unor astfel de concepte. Ideea este doar că vitalismul este o filozofie medicală bazată pe fenomene științifice observabile. Din păcate, o definiție definitivă a acestei calități (în literatura veche numită „forță vitală", mecanism de apărare sau pur și simplu „Natura") va trebui să aștepte cercetători cu orientare vitalistă sau holistică. Cercetările reducționiste nu au oferit prea multe lămuriri cu privire la aceste calități speciale ale vieții - doar cereți unui biolog reducționist modern să explice cum funcționează homeostazia. Ei pot descrie ce se întâmplă la nivel biochimic și biofizic, dar nu pot descrie de ce se întâmplă.

În acest moment al discuției, nu mulți practicanți mecanici ar avea motive să se simtă incomod. Totuși, conflictul devine evident odată cu examinarea premiselor pe care se bazează practica medicinei vitaliste. Ceea ce separă cu adevărat vitalismul de mecanism și îl face util ca filozofie medicală este perspectiva sa asupra bolii și a simptomelor asociate acesteia.

Înțeles Disease

Vitalismul susține că agentul patogen nu provoacă în mod direct majoritatea simptomelor care însoțesc boala; mai degrabă, ele sunt rezultatul răspunsului sau al reacției intrinsec a organismului la agent și al încercării organismului de a se apăra și de a se vindeca. Simptomele, deci, fac parte dintr-un fenomen constructiv care este cea mai bună „alegere" pe care o poate face organismul, având în vedere circumstanțele unui anumit moment.

Aceste simptome pot fi descrise în continuare ca decurgând din două situații. Prima și cea mai comună situație este atunci când simptomele provin din ceea ce s-ar putea numi o „reacție de vindecare" – încercarea concertată și organizată a organismului de a se apăra și de a se vindeca (adică, procesul homeostatic al organismului). Aceste reacții de vindecare produc ceea ce pot fi numite „simptome benigne". Exemple sunt febra și inflamația în

infecţii, aproape orice reacţie a sistemului imunitar şi multe dintre simptomele bolilor cronice.

Această interpretare a simptomelor este în general ignorată prin mecanism. În schimb, vede un simptom ca rezultat al unui proces distructiv şi se concentrează pe intervenţia prin ameliorarea simptomului sau manipularea mecanismului patologic. Prin urmare, medicina mecanicistă funcţionează cel mai adesea contrar homeostaziei şi încercării organismului de a se vindeca (aceasta este de obicei intenţia sa). Când această abordare terapeutică este eficientă, vitaliştii numesc rezultatul „supresie" (caseta 5-3). Această abordare a îngrijirii sănătăţii este atât de răspândită încât

CASETA 5-3 Vindecare, suprimare, atenuare şi vindecare

Vindecare: O vindecare are loc atunci când:

i se da un tratament persoanei;

semnele şi simptomele bolii dispar;

tratamentul este eliminat şi semnele şi simptomele rămân departe; şi

întreaga persoană este mai sănătoasă şi mai puţin probabil să se îmbolnăvească decât înainte de îmbolnăvire.

Acest lucru se va întâmpla aproape întotdeauna numai atunci când întreaga persoană a fost tratată, şi nu doar boala sau simptomele acesteia. Paliaţia şi suprimarea nu duc niciodată la vindecare în sine.

Paliaţie: Paliaţia apare atunci când:

se administrează un tratament pentru boală;

semnele şi simptomele bolii dispar; dar

când tratamentul este eliminat semnele şi simptomele revin.

Simptomele bolii sunt pur şi simplu controlate (nu vindecate) atâta timp cât tratamentul este continuat.

Este o eroare clasică a multor practicieni şi pacienţi să echivaleze paliaţia cu trecerea către vindecare. Paliaţia se află la capătul opus al spectrului ca remediu şi este mai aproape de

suprimare. Paliaţia poate fi utilă, dar în sine, nu duce niciodată la vindecare - sunt necesare alte intervenţii mai vitaliste şi holistice şi pot fi la fel de simple precum trecerea la o dietă mai sănătoasă, înlăturarea unor obstacole în calea recuperării sau reducerea stresului sau la fel de complexe precum homeopatia clasică sau medicina tradiţională chineză. Atunci când ameliorarea este folosită pe o perioadă suficient de lungă de timp, suprimarea este consecinţa naturală.

Paliaţia este rezultatul cel mai frecvent al aproape tuturor intervenţiilor de îngrijire a sănătăţii. Acest lucru este valabil mai ales pentru medicina convenţională, dar şi pentru o mare parte din medicina alternativă. Din păcate, atât aşteptările medicului, cât şi ale pacientului sunt adesea satisfăcute cu paliaţia. Acesta este cel mai frustrant aspect al asistenţei medicale moderne, fie că este convenţională sau alternativă. Prea puţini oameni se străduiesc pentru un leac.

Suprimare: Suprimarea este atunci când:

se administrează un tratament pentru o boală;

semnele şi simptomele bolii dispar;

tratamentul este eliminat şi semnele şi simptomele rămân departe; dar

întreaga persoană este mai puţin sănătoasă.

Deşi simptomele de îngrijorare sunt mai bune, întreaga persoană este mai rău, ceea ce duce la boli din ce în ce mai grave în viitor. În medicina convenţională, suprimarea este adesea un scop. Medicina alternativă încearcă un standard mai înalt, dar pentru că deseori se întâmplă paliaţia, suprimarea poate apărea şi aici.

Suprimarea apare frecvent deoarece se administrează un tratament pentru un simptom sau boală, mai degrabă decât pentru întreaga persoană tratată. Suprimarea duce mai târziu la o altă boală mai invazivă. Un exemplu este atunci când se administrează steroizi pentru a suprima eczemele şi mai târziu se dezvoltă astmul. Dacă în acest moment ulterior persoanei i se administrează un tratament curativ, va exista o revenire a eczemei pe măsură ce astmul se îmbunătăţeşte.

Vindecare: Vindecarea este ceea ce un organism viu (corp-minte) face sau încearcă să facă pentru el însuşi. Un tratament poate doar:

controlează semnele şi simptomele (atenuează sau suprima);

susţine viaţa într-o criză (atenuează sau suprima);

ataca un organism invadator, cum ar fi bacteriile sau elimina un agent patologic, cum ar fi o toxină sau un alergen (palia);

repara mecanic ţesuturile care au fost deteriorate sau sunt malformate (paliază); sau

susţine şi/sau stimulează procesele înnăscute de vindecare ale organismului în timp ce corpul-minte face munca de vindecare (vindecare).

Tratamentul curativ presupune stimularea întregului organism să se vindece singur. Atenuarea şi suprimarea simptomelor nu ajută la stimularea autovindecării. Paliaţia tinde să creeze efectul opus şi suprimarea de fapt împiedică eforturile întregului corp-minte de a se autovindeca.

majoritatea oamenilor, laici şi profesionişti deopotrivă, încă nu se gândesc la suprimarea febrei uşoare cu antipiretice.

În schimb, vitalismul consideră aceste simptome ca fiind produsul unui fenomen constructiv şi stimulează şi încurajează terapeutic acest proces de vindecare dirijată. În loc să încerce pur şi simplu să elimine un agent patogen, aşa cum ar putea face terapia mecanicistă, vitalismul se concentrează mai mult pe creşterea rezistenţei organismului la acel agent. Asta nu înseamnă că vitaliştii obiectează la eliminarea agentului, ci doar că aceasta ar trebui făcută în contextul creşterii simultane a rezistenţei (cu alte cuvinte, scăderea susceptibilităţii). Importanţa acestei abordări devine evidentă atunci când se recunoaşte că boala este posibilă numai atunci când sunt prezente atât un agent patogen, cât şi o susceptibilitate la acel agent.

Reacţiile de vindecare pot lua mai multe forme. În primul tip, răspunsul unui organism la un agent patogen nu produce simptome. Atunci când organismul este capabil să se apere cu uşurinţă de agent, niciun simptom nu este perceptibil. Acesta este un proces homeostatic comun şi este demonstrat atunci când un potenţial agent patogen, cum ar fi streptococul Ş-hemolitic, este cultivat din gâtul unei persoane sănătoase. Cu toate acestea, atunci când organismul este mai susceptibil sau puterea relativă a agentului patogen este mai mare, se atinge un prag şi simptomele devin perceptibile. Reacţiile de vindecare de succes de acest tip includ boli acute viguroase care se rezolvă rapid. Primii medici naturisti ar fi numit aceste reacţii acute „crize de vindecare”. Pe măsură ce susceptibilitatea organismului creşte în raport cu puterea agentului patogen, există o probabilitate mai mare ca încercarea de vindecare să nu aibă succes. Când o astfel de reacţie este nereuşită, dar viguroasă, poate rezulta moartea, cu excepţia cazului în care există aplicarea în timp util a terapiei vitaliste sau mecaniciste. Exemple ale acestei situaţii sunt meningita bacteriană acută şi holera.

Când încercarea de vindecare este slabă şi, prin urmare, ineficientă, reacţia trece de obicei în stadiul de „boală cronică”. Vitaliştii observă că suprimarea pare să mărească probabilitatea ca reacţia să fie forţată să intre într-un asemenea stadiu cronic. În această situaţie, reacţia este „focnită” şi cel mai adesea organismul nu poate depăşi agentul patogen neasistat. Pur şi simplu „se menţine pe cont propriu” şi pe măsură ce starea generală de sănătate a organismului scade de-a lungul anilor, reacţia degenerează treptat, producând simptome care devin mai puţin benigne pe măsură ce trece la o patologie terminală. Atenuarea simptomelor în această fază a bolii contribuie la scăderea sănătăţii în timp, deoarece atenuarea înseamnă că susceptibilitatea sau problema de bază nu este abordată într-o manieră curativă. Dacă organismul poate fi stimulat terapeutic pentru a produce o

reacţie de vindecare mai viguroasă, adesea poate finaliza cu succes încercarea iniţială de vindecare. Această reacţie augmentată este un alt exemplu de criză de vindecare naturistă şi ar fi numită şi „agravare" de către vitaliştii care practică medicina homeopatică.

Intervenirea mecanică prin ameliorarea simptomelor nu stimulează sau încurajează răspunsul de vindecare; de obicei inhibă de fapt răspunsul de vindecare. În schimb, terapiile vitaliste pot fi foarte eficiente în a ajuta aceste reacţii de vindecare, deoarece scopurile unor astfel de terapii sunt exact aceleaşi cu cele ale organismului. Astfel, se crede că medicina vitalistă funcţionează deoarece, onorând acest proces şi întărind astfel întregul organism, încurajează un efort de vindecare mai eficient. În mod ideal, organismul este apoi capabil să accelereze şi să-şi completeze reacţia împotriva agentului patogen, ducând la dispariţia permanentă a simptomelor pe măsură ce revine la o stare de sănătate.

Ar fi naiv să spunem că fiecare etapă a reacţiei de vindecare este pozitivă şi în interesul organismului sau că niciun simptom nu trebuie atenuat. Vitalistul modern recunoaşte că intervenţia paliativă este uneori necesară. În contrast, este important de reţinut că intervenţia mecanicistă de rutină poate încuraja propriile scenarii cele mai defavorabile. Când terapiile mecaniciste suprimă cu succes reacţia de vindecare aleasă a unui organism, este adesea produs un răspuns mai puţin eficient şi mai puţin dorit. Prin urmare, atunci când apare supresia, aceasta poate duce la o situaţie medicală mai complicată. În consecinţă, însăşi practica medicinei mecaniciste tinde să întărească convingerea practicianului că o astfel de intervenţie este de obicei necesară. Trebuie remarcat, totuşi, că nu toate intervenţiile mecaniciste duc la suprimare. Se întâmplă mai rar atunci când agentul patogen poate fi eliminat cu uşurinţă, cum ar fi utilizarea unui antibiotic în infecţiile bacteriene acute nerecurente sau când sunt utilizate terapii relativ neinvazive, cum ar fi medicamentele naturale.

Al doilea tip de situaţie producătoare de simptome apare atunci când organismul produce simptome ca răspuns la o leziune organică care decurge din influenţa patologică directă a unui agent patogen. Acestea ar putea fi numite „simptome morbide", dintre care exemple sunt simptome din masa unei tumori invazive, dificultăţi de respiraţie din cauza emfizemului şi durerea unei leziuni sau infarct miocardic. Trebuie menţionat că chiar şi aceste simptome sunt rezultatul efortului general al organismului de a menţine homeostazia, iar simptomele benigne sunt deseori prezente. În plus, un simptom morbid nu este neapărat produs dintr-un motiv negativ. De exemplu, durerea este valoroasă ca indicaţie a leziunilor tisulare. După cum se poate observa, multe, dacă nu majoritatea, dintre aceste situaţii implică boala în stadiu terminal. Aici terapiile mecaniciste pot fi foarte pozitive atunci când scopurile terapiei nu intră în conflict cu cele ale organismului.

Există cazuri în care o intervenţie mecanicistă invazivă va fi probabil necesară pentru a salva „vieţi şi membre". Acestea includ condiţii precum defecte de naştere şi genetice, leziuni traumatice grave, situaţii de criză, infecţii copleşitoare şi multe afecţiuni maligne. Din păcate, nici intervenţia mecanicistă nu garantează un rezultat de succes. Chiar şi în aceste situaţii, totuşi, eficacitatea terapiei vitaliste şi naturale nu trebuie subestimată, iar utilizarea lor concomitentă va spori cu siguranţă orice intervenţie mecanicistă.

Conceptul de simptome benigne şi morbide poate fi un instrument util pentru a ajuta la înţelegerea proceselor de vindecare şi boli, dar în multe situaţii, este posibil să nu fie posibilă clasificarea tipului de simptome produse. O regulă generală, totuşi, ar fi că practic toate simptomele care însoţesc bolile reversibile sau funcţionale sunt benigne. În contrast, multe dintre simptomele asociate cu leziunile traumatice şi patologia în stadiu terminal ar fi simptome morbide.

Medicina stiintifica

Deşi mecanismul şi vitalismul reprezintă perspective opuse, sistemele de medicină care reprezintă aceste filozofii pot fi testate şi examinate cu succes prin metoda ştiinţifică. Asta nu înseamnă că filosofia vitalismului a fost dovedită fără îndoială – doar că validitatea intervenţiilor vitaliste poate fi demonstrată ştiinţific. Dacă o terapie poate fi dovedită eficientă, eficacitatea implică acurateţea filozofiei pe care se bazează. Din păcate, foarte puţine dintre resursele vaste ale comunităţii biomedicale au fost direcţionate către investigarea medicinei vitaliste.

Medicina convenţională, ca sistem dominant de îngrijire a sănătăţii şi reprezentant al mecanismului, şi-a revendicat titlul de „medicină ştiinţifică". Cu toate acestea, nu este în mod inerent nici mai mult sau mai puţin ştiinţific decât medicina vitalistă. Un sistem este ştiinţific numai atunci când îndeplineşte criteriile metodei ştiinţifice. Această metodă necesită colectarea datelor prin observare şi experimentare şi formularea şi testarea ipotezelor. Ştiinţa neprejudiciabilă poate studia în mod eficient orice sistem, dar cercetătorul trebuie să înţeleagă paradigma particulară a sistemului. Experimentele pe o terapie vitalistă bazată pe un model reducţionist şi mecanicist nu vor fi construite pentru a arăta succes, sau dacă arată succes, va fi complet fortuit.

Criteriile metodei ştiinţifice pot fi îndeplinite de medicina vitalistă, dar numai atunci când cercetătorii recunosc că nu poate fi studiată ca şi cum ar fi reducţionistă sau bazată pe un model simplist de cauzalitate liniară. Atunci când modelul experimental recunoaşte complexitatea unui sistem viu într-un context social (adică, holism şi bucle circulare de cauzalitate/feedback), medicina vitalistă se dovedeşte a fi atât verificabilă, cât şi reproductibilă şi, prin urmare, ştiinţifică. Din păcate, din cauza dominaţiei sale politice şi economice actuale, medicina convenţională este în poziţia de a dicta (prin controlul economic şi al publicaţiilor) că cercetarea şi, prin urmare, metoda ştiinţifică va fi aplicată în primul rând asupra ei înşişi. Rezultatul este că majoritatea practicienilor convenţionali resping medicina vitalistă, împreună cu toate alternativele, ca neştiinţifice. În mod ironic, majoritatea medicilor vitalişti au, de asemenea, o pregătire extinsă în medicina mecanicistă şi/sau convenţională. În general, ei sunt capabili să practice mecanic şi fac acest lucru într-o măsură mai mare sau mai mică.

P FILOZOFIA NATUROPATĂ

Vis Medicatrix Naturae

Medicii naturopati susţin că toată vindecarea adevărată este rezultatul vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii). Din păcate, unii oameni din domeniul medicinei alternative (inclusiv unii medici naturisti şi studenţi) au translocat în mod greşit acest concept în terapie. Aceşti practicieni tind să opereze ca şi cum această „putere de vindecare" ar fi o proprietate intrinsecă a terapiei naturale sau a substanţei medicinale în sine. În schimb, susţinătorii vitalismului şi medicinei naturiste au înţeles întotdeauna că „puterea de vindecare a naturii" este o proprietate inerentă a organismului viu. Vis medicatrix naturae este „dorinţa" şi capacitatea organismului viu de a se vindeca. După cum am menţionat, procesul homeostatic exemplifica cel mai bine acest lucru.

Din punct de vedere istoric, naturopatia este un sistem vitalist de medicină. Cu toate acestea, în ultimii 120 de ani, eclectismul său i-a permis să încorporeze o serie de terapii care pot funcţiona mecanic. Ceea ce face ca aceste terapii mecaniciste să fie acceptabile, având în vedere fundamentul vitalistic al medicinei naturiste, este accentul pus pe satisfacerea nevoilor pragmatice de îngrijire a sănătăţii ale fiecărui pacient. Deci aplicarea vis medicatrix naturae în practică este ajustată constant în funcţie de situaţia în cauză.

În mod ideal, practica naturistă presupune doar utilizarea terapiilor care susţin organismul şi încurajează procesul de vindecare intrinsecă a acestuia să funcţioneze mai eficient, evitând în acelaşi timp utilizarea medicamentelor şi a procedurilor care interferează cu funcţiile naturale sau au efecte secundare nocive. Prin urmare, sunt preferate medicamentele şi terapiile naturiste, deoarece atunci când sunt utilizate corect şi în circumstanţe adecvate, sunt cele mai puţin dăunătoare, cele mai puţin invazive şi cele mai capabile să funcţioneze în armonie cu procesul natural de vindecare intrinsec. În plus, constituenţii lor au fost întâlniţi în natură de milioane de ani. Această perioadă lungă de expunere a permis organismului să dezvolte căi metabolice capabile să utilizeze, să proceseze şi să detoxifice în mod eficient aceste medicamente.

Întregul organism este implicat în încercarea de vindecare, astfel încât cea mai eficientă abordare a diagnosticului şi tratamentului este să luaţi în considerare întreaga persoană. Pe lângă constatările fizice şi de laborator, se acordă o atenţie importantă atitudinii pacientului, stării psihologice şi spirituale, circumstanţelor sociale, stilului de viaţă, alimentaţiei, eredităţii şi mediului. O atenţie deosebită acordată individualităţii şi susceptibilităţii la boală a fiecărei persoane este esenţială pentru evaluarea şi tratamentul adecvat al oricărei probleme de sănătate.

Medicii naturopati susţin că majoritatea bolilor este rezultatul direct al ignoranţei şi încălcării a ceea ce s-ar numi în mod tradiţional „legile vieţii naturale". Aceste reguli generale de stil de viaţă (inclusiv dieta) se bazează pe conceptul că există un mediu (atât intern, cât şi extern) care optimizează sănătatea unui organism. Analiza stilurilor de viaţă paleolitice şi a culturilor sănătoase, primitive şi moderne, oferă medicilor naturisti şi strămoşilor lor multe indicii cu privire la ceea ce ar trebui să implice un stil de viaţă sănătos.

În cea mai mare parte a istoriei moderne, ştiinţa biomedicală s-a concentrat în primul rând pe cercetarea bolnavilor. Recent, a început în sfârşit să evalueze ce reprezintă un stil de

viaţă sănătos. Spre surprinderea nimănui, acest stil de viaţă arată ca acelaşi susţinut de medicii naturisti în ultimii 120 de ani. Un stil de viaţă sănătos ar putea fi generalizat pentru a include următoarele:

Consumul de alimente naturale nerafinate

Obţinerea unei cantităţi adecvate de exerciţii şi odihnă

Trăind un stil de viaţă moderat

Având atitudini constructive şi creative

Conectarea socială cu alte persoane

Fiind prezent la aspectele spirituale ale vieţii

Evitarea toxinelor şi a mediului poluat

Menţinerea eliminării corespunzătoare

De asemenea, este important să controlăm aceste zone în timpul bolii pentru a elimina cât mai multe stresuri inutile şi pentru a optimiza şansele ca încercarea de vindecare a organismului să aibă succes. Prin urmare, educaţia şi responsabilitatea pacientului, modificarea stilului de viaţă şi medicina preventivă sunt fundamentale pentru practica naturistă.

Deşi practica medicinii naturiste se bazează pe vis medicatrix naturae, ea recunoaşte, de asemenea, că intervenţia mecanicistă în procesul bolii este uneori eficientă şi, uneori, absolut necesară. Prin urmare, medicii naturisti tratează pacienţii cu o mare varietate de modalităţi terapeutice vitaliste şi mecaniciste. Circumstanţele şi scopul terapiei sunt cele care determină în cele din urmă care abordări sunt utilizate. Medicii naturopati au o tradiţie îndelungată de a integra cele mai bune aspecte ale medicinei tradiţionale, alternative şi convenţionale în interesul pacientului. După caz, pacienţii sunt îndrumaţi către alţi practicieni din domeniul sănătăţii. Ori de câte ori este posibil, se depun toate eforturile pentru a utiliza toate tehnicile de tratament într-o manieră armonioasă cu filosofia naturistă.

Medicamente şi terapii naturiste

În mod tradiţional, medicamentele administrate şi prescrise de medicii naturisti au fost în primul rând naturale şi relativ neprocesate. Pot fi definite patru categorii de medicamente naturiste.

Prima constă din substanţe găsite în natură care au fost doar procesate minim. Exemplele includ, dar nu se limitează la, alimente, aer curat şi apă şi ierburi întregi. Primii practicanţi de „cură în natură" au folosit în primul rând această categorie. A doua categorie implică agenţi extraşi sau fabricaţi din produse naturale. Deşi aceste medicamente au fost supuse procesării, constituenţii lor sunt încă în forma găsită în substanţa naturală originală. Aceste

prime două tipuri de substanţe medicinale naturale au constituenţi sinergici care permit utilizarea lor în doze mai mici, rezultând un indice terapeutic mai larg şi mai sigur. Exemple din această categorie sunt tincturile şi alte extracte botanice, medicamentele homeopatice, extractele glandulare şi alte substanţe de origine animală.

A treia categorie de medicamente naturale cuprinde acele substanţe medicinale foarte procesate care sunt derivate dintr-o sursă naturală. Adesea, totul a fost eliminat din astfel de substanţe, cu excepţia ingredientului activ identificat şi nu mai au niciun constituent sinergic. Exemple dintre acestea sunt numeroasele nutraceutice noi obţinute din substanţe vegetale, constituenţi ai căilor biochimice, enzime, aminoacizi, minerale, vitamine şi alte extracte alimentare.

A patra categorie care poate fi considerată naturală sunt acele medicamente fabricate despre care se presupune că sunt identice cu substanţele naturale. Acestea au avantajul de a fi mai puţin costisitoare şi sunt de obicei disponibile în concentraţii mai mari. Exemple de aceste medicamente naturale fabricate includ hormoni bioidentici, vitamine sintetice şi analogi ai constituenţilor vegetali şi animale. Cu toate acestea, utilizarea lor este un compromis deoarece:

Este dificil de determinat dacă sunt echivalentul produsului natural.

Le lipsesc componentele sinergice naturale.

Acestea includ contaminanţi din procesul de fabricaţie; aceşti contaminanţi sunt adesea similari din punct de vedere chimic şi structural cu medicamentul dorit, dar în general interferează cu căile normale, mai degrabă decât să le intensifice.

Medicii naturopati folosesc, de asemenea, multe terapii naturiste. Ceea ce face o terapie naturală este că este derivată dintr-un fenomen al naturii şi este folosită pentru a stimula organismul să se vindece singur. Exemple ale acestor fenomene sunt aerul, lumina, căldura, electricitatea, sunetul şi forţa mecanică. Unele dintre aceste terapii naturale sunt manipularea mecanică şi manuală a ţesuturilor osoase şi moi (terapie manipulativă naturopatică), modalităţi de fizioterapie (de exemplu, electroterapie şi ultrasunete), hidroterapie şi terapie cu exerciţii fizice. Medicii naturopati folosesc, de asemenea, modificarea stilului de viaţă, consiliere şi terapii sugestive. Toate aceste terapii sunt discutate mai detaliat în alte capitole.

Practică de familie şi de specialitate

Medicii naturopati, ca şi alte tipuri de furnizori de asistenţă medicală primară, dezvoltă practici care corespund intereselor şi abilităţilor lor personale. Deşi majoritatea sunt angajaţi în practica generală şi de familie, mulţi s-au specializat şi în modalităţi terapeutice particulare şi/sau tipuri de probleme de sănătate. În toate situaţiile, totuşi, accentul este încă pus pe tratarea întregii persoane. Practicarea medicinei de familie necesită utilizarea unor medicamente, tehnici şi dispozitive care nu sunt naturale, dar se numără printre serviciile cuprinzătoare de medicină de familie oferite de profesia de naturist.

În epoca modernă a medicinei naturiste, multe state au extins domeniul de aplicare, astfel încât medicii naturisti practică acum la fel ca alţi practicieni de asistenţă medicală primară cu drepturi de prescripţie farmaceutică. Cu toate acestea, medicii naturisti abordează, în general, utilizarea produselor farmaceutice în mod diferit faţă de medicii convenţionali. Ele sunt văzute ca intervenţii temporare care trebuie utilizate pentru a sprijini pacientul, în timp ce alte terapii naturale, mai vitaliste, sunt folosite pentru a ajuta pacientul să-şi recupereze sănătatea, cu scopul final de a nu mai avea nevoie de medicament.

Mulţi medici naturisti au dezvoltat, de asemenea, expertiză avansată în diferite modalităţi terapeutice naturale. Aceşti practicieni au investit de obicei în formarea postuniversitară, cum ar fi cea disponibilă prin rezidenţiate. Trei specialităţi terapeutice care merită menţionate sunt naşterea naturală, acupunctura şi homeopatia. Există, de asemenea, o tendinţă în creştere de specializare în sisteme de organe (de exemplu, gastroenterologie) sau boli (de exemplu, cardiologie).

P CONTINUUMUL FILOZOFIC

Când diferitele sisteme de vindecare sunt examinate şi plasate pe un continuum filozofic, mecanismul şi vitalismul se află la capete diferite ale aceluiaşi spectru de îngrijire a sănătăţii. Ambele capete ale acestui continuum de îngrijire a sănătăţii au punctele lor forte şi punctele slabe. Medicina mecanicistă este eficientă pentru traume, îngrijire de criză, boala în stadiu terminal şi multe tulburări acute. Cu toate acestea, este în esenţă un eşec pentru boala cronică. Medicina convenţională consideră că majoritatea bolilor cronice sunt incurabile. Medicina vitalistă, în schimb, are cele mai dramatice succese cu bolile cronice şi este eficientă cu multe tipuri de boli acute. Nu este foarte eficient în îngrijirea traumatismelor şi în situaţii de criză sau în stadiul terminal al bolii, deşi poate fi un complement foarte util pentru medicina convenţională. După cum se poate observa, ambele capete ale spectrului de îngrijire a sănătăţii sunt necesare dacă trebuie îndeplinite nevoile de îngrijire a sănătăţii fiecărui pacient.

Deşi aspectele medicinei naturiste (de exemplu, hidroterapie constituţională) şi ale medicinei convenţionale (de exemplu, chimioterapie) reprezintă arhetipurile vitalismului şi mecanismului, spaţiul dintre capetele acestui spectru este o zonă gri în care atât medicii naturisti, cât şi medicii convenţionali operează în mod continuu. Medicii naturopati integrează terapiile vitaliste cu terapiile mecaniciste, dar nu este posibil ca toată lumea să fie experţi în toate. Marea majoritate a medicilor naturisti sau conventionali nu pot invata si practica cu competenta toate tipurile de ingrijire a sanatatii. În consecinţă, pentru a satisface în mod eficient nevoile de îngrijire a sănătăţii ale societăţii, este necesar să se creeze un sistem integrat de îngrijire a sănătăţii. Un astfel de sistem integrat ar avea atât practicieni vitalişti, cât şi mecanici care lucrează împreună în aceleaşi setări clinice.

Tendinţele culturii populare şi ale ştiinţei biomedicale care încep în sfârşit să studieze medicina alternativă sugerează că crearea unui sistem integrat de îngrijire a sănătăţii este acum în curs. Cu toate acestea, nu este nevoie de o mare abilitate pentru ca un medic mecanicist să treacă de la administrarea unui medicament sintetic pentru o boală la

administrarea unei substanţe medicinale naturale (ambele intervenţii orientate mecanic). Dacă medicina naturistă devine doar un alt sistem mecanic care foloseşte substanţe medicale naturale pentru a trata boala (în loc de un sistem identificat cu tratarea întregii persoane în mod vital), îşi va pierde nişa unică într-un sistem integrat de îngrijire a sănătăţii. Pentru a supravieţui şi a prospera în acest nou mediu, medicina naturistă trebuie să-şi păstreze rădăcinile vitaliste. Cu o pregătire temeinică în vis medicatrix naturae, medicina naturistă modernă va înflori şi va atinge o poziţie de lider pe măsură ce paradigma dominantă a îngrijirii sănătăţii se va schimba la medicina integrată a viitorului.

P CONCLUZIE

Practica medicinei naturiste poate fi rezumată cel mai simplu ca ajutând corpul-minte să se vindece în cel mai puţin invaziv, cel mai fundamental mod curativ posibil. Această abordare nu este legată de nicio terapie sau modalitate anume, ci mai degrabă este orientată către un amestec raţional de principii vitaliste şi mecaniciste care lucrează cu întreaga persoană şi educă pacientul în căile sănătăţii.

Pe măsură ce cunoştinţele naturiste despre sănătate şi boli cresc, se vor adăuga noi terapii şi abordări ale îngrijirii sănătăţii, deoarece acestea satisfac principiul vis medicatrix naturae. Odată cu integrarea sistemului mai larg de îngrijire a sănătăţii, locul medicinii naturiste este asigurat ca profesie care înţelege cu adevărat puterea de vindecare a fiecărei fiinţe umane unice.

LITTURĂ A MULTE

Baer HA. Potenţiala întinerire a naturopatiei americane ca o consecinţă a mişcării holistice pentru sănătate. Med Anthropol. 1992;13:369-383.

Coulter HL. Moştenire împărţită. Richmond, CA: North Atlantic Books; 1975 (vol. 1), 1977 (vol. 2), 1982 (vol. 3), 1994 (vol. 4).

Coulter HL. Ştiinţa homeopată şi medicina modernă. Richmond, CA: North Atlantic Books; 1980.

Dubos R. Mirajul sănătăţii: utopii, progres şi schimbare biologică. New York: Harper; 1959:131.

Kirchfeld F, Boyle W. Medicii naturii: pionierii medicinii naturiste. Portland, OR: Medicina Biologica; 1994.

Lindlahr H. Filosofia terapiei naturale. Maidstone, Kent, Marea Britanie: Maidstone Osteopathic Clinic; 1975.

McKee J. Sănătatea holistică şi critica medicinei occidentale. Soc Sci Med.

1988;26:775-784.

McKeown T. Rolul medicinei: vis, miraj sau nemesis? Oxford: Basil Blackwell; 1979.

Payer L. Medicină şi cultură: varietăţi de tratament în Statele Unite, Anglia, Germania de Vest şi Franţa. New York: Henry Holt and Company; 1988.

Schubert-Soldern R. Mecanism şi vitalism: aspecte filozofice ale biologiei. South Bend, IN: University of Notre Dame Press; 1962.

Selys H. Stresul vieţii. New York: McGraw-Hill; 1956.

Sinnott E. Podul vieţii: de la materie la spirit. New York: Simon şi Schuster; 1966.

Spitler HR. Naturopatia de bază: un manual. New York: Asociaţia Americană de Naturopat; 1948.

Zeff JL. Procesul de vindecare: o teorie unificatoare a medicinei naturiste. J Nat Med. 1997;7:122-125.

Placebo şi puterea de a vindeca

Peter W Bennett, ND, RAc

P INTRODUCERE

Ca organisme vii, am evoluat cu o capacitate înnăscută de autovindecare. Medicii naturopati s-au bazat întotdeauna în cadrul clinic pe această capacitate de auto-vindecare a individului. Puterea de vindecare a corpului, „forţa vieţii", este o piatră de temelie a filozofiei şi tratamentului naturist. Puterea „interioară" de a vindeca este unul dintre marile mistere ale medicinei şi ne trebuie ca medici, indiferent de organismul nostru de autorizare, să înţelegem biologia şi fiziologia care înconjoară procesele care ghidează şi controlează acest fenomen. Urmând această logică, o problemă centrală care trebuie explorată şi luată în considerare este aceea că răspunsul placebo a arătat ştiinţei medicale că mintea unui pacient are un rol puternic în terapie. Deoarece definiţia şi înţelegerea minţii umane provoacă un consens asupra înţelegerii şi înţelegerii noastre colective, este firesc ca funcţia şi utilizarea placebo să fie o zonă de mit şi neînţelegere, mai degrabă decât o zonă de înţelepciune şi perspicacitate.

Pe măsură ce timpul trece, medicina nu a reuşit să stimuleze şi să utilizeze capacitatea de vindecare subliminală a minţii. O revizuire recentă a literaturii privind placebo în Lancet1 a

concluzionat că efectul placebo are o dimensiune multisistem fiziologic complexă şi ar trebui încurajat în situaţia clinică pentru a optimiza sănătatea şi vindecarea; un rezumat la care a ajuns acest autor acum 25 de ani. În noiembrie 2000, 17 centre de sănătate şi agenţii s-au adunat timp de 3 zile pentru a explora ştiinţa auto-vindecării ascunsă în puterea placebo. Această conferinţă s-a concentrat pe fiziologia mentală puternică a placebo şi pe potenţialul său de a afecta cursul bolii umane.2 Una dintre concluziile conferinţei a fost că „răspunsul placebo" are potenţial utilizare pentru aplicaţii medicale şi necesită o explorare suplimentară.

Cercetările au arătat că impresiile şi gândurile din mintea pacientului şi intenţia medicului curant au un efect măsurabil asupra sănătăţii pacientului. Capacitatea minţii pacientului de a afecta procesul practic al oricărei boli a fost bine documentată3,4, iar mecanismele şi căile interne prin care mintea poate afecta pozitiv sau negativ procesele imunitare şi de vindecare au fost investigate în literatura ştiinţifică a psihoneuroimunologiei. şcoli de medicină pentru a preda potenţialul de vindecare al minţii umane.

Gândirea medicală convenţională şi-a transformat opinia despre placebo de la cea a unui peiorativ din secolul al XIX-lea la un concept care rezumă interacţiunile complexe minte-corp care afectează puterea oamenilor de a vindeca.2 Din păcate, cel mai modern abuz al conceptului de placebo vine de la criticii părtinitori ai medicinei alternative care au ales să eticheteze efectele benefice ale acestor terapii placebo. Aceşti critici resping ştiinţa vindecării naturale ca fiind un fenomen imaginar şi ultimă soluţie pentru medicii şarlatani care nu au tratamente medicale reale de oferit pacienţilor lor.7

Cel mai interesant aspect al literaturii despre placebo este explorarea gradului de potenţial al minţii de a influenţa sănătatea umană. „Puterea placebo" se bazează pe capacitatea înnăscută a corpului de a se vindeca spontan, un principiu fundamental al medicinei naturiste. Acest punct separă îngrijirea oferită de medicii naturisti de abordările farmaceutice şi chirurgicale ale procedurilor medicale actuale „standard de îngrijire". Dacă sunt examinate texte medicale uzuale de medicină internă sau de îngrijire ambulatorie, cuvântul „vindecare" nu se găseşte în index. Cu excepţia evaluării diagnostice a „bolilor autolimitante" şi „spontane".

regresie", capacitatea organismului uman de a se auto-îndrepta şi de a se repara dintr-o stare de boală acută sau cronică nu este explorată în medicina modernă decât sub denumirea de „răspuns placebo". Răspunsul placebo, prin urmare, reprezintă toate variabilele „necunoscute" care conspiră pentru a vindeca un pacient, în ciuda intervenţiei farmaceutice şi chirurgicale, deşi pare a fi o zonă naturală de dezvoltat în mediul clinic şi spitalicesc, separarea fundamentală a minţii şi a corpului în gândirea medicală convenţională poate încetini o standardizare a îngrijirii care implică în mod activ speranţele şi convingerile tuturor pacienţilor.

P RĂSPUNS PLACEBO

Răspunsul placebo reprezintă puterea minții, prin intenție, de a efectua (1) o schimbare în sine, (2) o schimbare a celor din jur și (3) o schimbare a mediului în care trăim. Sa observat că intenția afectează mașinile8 și sistemele biologice de la distanță.9 Sistemele influențate la distanță includ activitatea electrodermală a altei persoane, tensiunea arterială și activitatea musculară; orientarea spațială a peștilor; activitatea locomotorie a mamiferelor mici și rata de hemoliză a globulelor roșii umane. Rugăciunea, un exemplu de intenție, a fost studiată pe larg ca modalitate de vindecare terapeutică.10 Un studiu a arătat un rezultat dramatic în recuperarea unității cardiace intensive atunci când pacienții erau rugați pentru cineva dintr-o locație îndepărtată.11 Pacienții din acest studiu au fost de 5 ori mai puțin probabil să necesite antibiotice, de 3 ori mai puțin șanse să sufere de edem pulmonar, de 12 ori mai puțin probabil să sufere de edem pulmonar și de 12 ori lestudo lesstră. probabil să sufere mortalitate cardiacă.

Sistemele noastre biologice trebuie să se conformeze legile fizicii. Fizica modernă a investigat efectul unui observator asupra sistemului observat. S-a demonstrat că un electron va dobândi o axă de măsură definită în procesul de măsurare. Teorema lui Bell susține ideea că universul nostru este format din particule unificate instantaneu ca un întreg indivizibil; sistemele noastre homeostatice biologice nu pot fi analizate în termeni de părți independente. Natura interconectată a sistemelor noastre biologice este cunoscută de mii de ani; conceptul budist antic de „fenomene interdependente" descrie cu acuratețe această paradigmă.

Sistemul nostru medical actual nu sa schimbat odată cu evoluțiile fizicii moderne. Aceste idei moderne ale sistemelor biologice sunt diametral opuse paradigmelor carteziene conform cărora mediul nostru intern și extern constă din părți separate unite prin conexiuni locale. Medicina trebuie să facă un „salt cuantic" pentru a prinde din urmă cunoștințele pe care le deținem despre mediul nostru prin fizica cuantică. Putem vedea clar că este imposibil ca un medic să observe un pacient fără ca observația să afecteze sănătatea pacientului.

Pierre Teilhard de Chardin a postulat, iar Rupert Sheldrake a demonstrat, posibilitatea unui „câmp morfogenetic" pentru comunicarea subliminală cu toți membrii speciei noastre.12 Efectul gândirii umane asupra altor membri ai societății a fost descris în societatea umană încă de la începutul culturilor noastre timpurii.

Medicii naturopati cred că organismul are o capacitate puternică de a menține sănătatea și de a se reface la o stare sănătoasă după boală, în virtutea puterii sale inerente de vitalitate. Acest mecanism homeostatic de vindecare a fost selectat de natură în același mod în care au fost selectate organele pe care le considerăm vitale pentru supraviețuirea noastră. Vindecarea are loc fără ajutorul pur și simplu prin menținerea unui mediu care nu împiedică calea de vindecare.

Deoarece literatura de specialitate placebo documentează fundamentele filozofice ale modelului de îngrijire a sănătății naturiste, este important să revizuim întregul domeniu de

aplicare al acestui subiect. Integrarea iniţiatorilor placebo cunoscuţi în practica clinică este esenţială pentru o bună îngrijire a pacientului.

P DE CE STUDII EFECTUL PLACEBO?

De sute de ani, medicii şi-au urmărit pacienţii răspunzând la terapii cu o gamă largă de rezultate. Unii pacienţi se recuperează complet, în timp ce alţii, cu boli şi terapii aparent identice, se ofilesc şi mor. Astăzi, un medic calificat poate diagnostica corect starea unui pacient prin aplicarea tehnicilor sofisticate ale medicinei moderne. Apoi, poate fi prescrisă o terapie adecvată, a cărei eficacitate a fost dovedită temeinic în cercetări şi studii clinice. Prin acest proces pacientul va fi primit cea mai bună îngrijire disponibilă prin tehnologia medicală actuală. Cu toate acestea, dacă diagnosticul, terapia şi interacţiunea terapeutică nu stimulează speranţa, credinţa şi credinţa pacientului, şansele de succes sunt diminuate măsurabil. S-a demonstrat în mod repetat în literatura de specialitate despre efectul placebo13, psihoneuroimunologie5 şi psihosomatică,14 comportamentală,15,16 şi psihiatrică17, că convingerile atât ale pacientului, cât şi ale medicului, precum şi încrederea lor unul în celălalt şi proces, generează o parte semnificativă a rezultatelor terapeutice18.

Placebo şi efectul său nu sunt separate de niciun aspect al interacţiunii terapeutice şi nici nu sunt „variabile neplăcute" care tulbură un tablou clinic clar. Mai degrabă, ei transmit medicului un mesaj puternic: este propriul sistem de credinţă al pacientului care mobilizează puterile inerente de vindecare ale minţii. Studiind efectul placebo, un medic este mai capabil să valorifice pe deplin această putere pentru a declanşa mecanismele interne de vindecare. Cu toate acestea, în ciuda cantităţii de documente, efectul placebo rămâne unul dintre domeniile cele mai greşit înţelese din medicina modernă.

Medicul ar trebui să se străduiască întotdeauna să stimuleze auto-vindecarea sau efectul placebo, cât mai deplin posibil, pentru a-şi maximiza potenţialul de vindecare. Într-o bună zi, medicii vor putea explora cele mai adânci adâncimi ale inconştientului pentru a accesa direct terapiile care ajută organismul în restabilirea homeostaziei interne. Modelul optim pentru îngrijirea sănătăţii este căsătoria tehnologiei medicale adecvate cu factorii care s-au dovedit a genera efectul placebo. Acest scenariu interesant străluceşte la orizont ca îngrijirea sănătăţii viitorului.

Deoarece relaţia medic-pacient este un teren atât de fertil pentru stimularea răspunsului de vindecare19-21, este de folos medicului să înţeleagă natura fenomenului placebo pentru a realiza pe deplin acest potenţial de vindecare.

P ISTORIA PLACEBO

Atât medicii moderni, cât şi medicii primitivi şi şamanii din trecut au folosit terapii ineficiente pentru a stimula vindecarea pacienţilor lor. După cum a observat Shapiro, „adevărata importanţă a placebo reiese odată cu o trecere în revistă a istoriei tratamentului medical."22 S-a remarcat că terapiile istorice ale profesiei medicale şi ale vindecătorilor tradiţionali, „epurarea, vomitarea, otrăvirea, înţeparea, tăierea, cuparea, formarea de vezicule, sângerarea, lipitorii, încălzirea, îngheţarea, transpiraţia, efectul şocat"23 şi efectul

placebo. Deşi retrospectiv, aceste practici ar putea părea ridicole, toate aceste terapii au fost odată considerate eficiente. Ca un epilog jenant, literatura placebo a arătat că procedurile ineficiente sunt la fel de răspândite în medicina modernă ca şi în coliba junglă a şamanului. Prin urmare, trebuie să ne întrebăm cum terapiile medicale nefondate pot supravieţui literaturii revizuite de colegi şi secolelor de acceptare culturală.

Puterea credinţei pacientului în potenţialul de vindecare a fost observată în mod constant de-a lungul istoriei. Atât Galen, cât şi Hipocrate au recunoscut efectul puternic al minţii asupra bolii şi au recomandat că credinţa, ritualul de tratament şi o relaţie solidă medic-pacient ar putea oferi rezultate terapeutice importante.24 Recunoaşterea puterii aşteptării pozitive a fost consemnată frecvent în literatura medicală din secolele al XVII-lea şi al XVIII-lea. În secolul al XVIII-lea, placebo a fost definit pentru prima dată ca o „metodă obişnuită de medicină".25 Pe măsură ce importanţa terapiei medicamentoase a crescut în secolul al XIX-lea, termenul placebo a fost identificat cu medicamentele care implică substanţe care seamănă cu medicamente. Cu toate acestea, în anii 1940, din cauza creşterii cercetării dublu-orb, aceasta a devenit asociată cu substanţe inerte care au fost folosite pentru a înlocui medicamentele active.

P ORIGINEA TERMENULUI PLACEBO

Sensul original latin al placebo este „voi mulţumi".26 Deşi termenul a avut o aplicaţie pur medicală în prima jumătate a secolului al XX-lea, înţelesul său a fost supus diverselor interpretări în ultimele câteva sute de ani.

Înainte de anii 1940, placebo erau substanţe inactive din punct de vedere farmacologic, precum ser fiziologic şi pastilele de lactoză, folosite pentru a-i convinge pe pacienţi că se făcea ceva pentru ei - cu alte cuvinte, doctorul îi „plăcea" pacientului. Anii 1940 şi 1950 au cunoscut o explozie a utilizării procedurilor experimentale dublu-orb pentru a evalua numărul tot mai mare de noi medicamente şi proceduri medicale. A apărut suspiciunea că toate terapiile medicale conţin un element de fenomen placebo.27 Această nouă înţelegere a presat comunitatea ştiinţifică să ofere definiţii noi, mult mai largi.

Shapiro23 a oferit definiţia clasică a unui placebo:

Orice procedură terapeutică (sau acea componentă a oricărei proceduri terapeutice) care este administrată în mod deliberat pentru a avea un efect sau, în neştire, are un efect asupra unui pacient, simptom, sindrom sau boală, dar care este în mod obiectiv fără activitate specifică pentru afecţiunea care este tratată. Procedura terapeutică poate fi administrată cu sau fără cunoştinţele conştiente că procedura este un placebo, poate fi o procedură activă (non-inertă) sau inactivă (inertă) şi include, prin urmare, toate procedurile medicale indiferent de cât de specifice - medicamente orale şi parenterale, preparate topice, inhalante şi proceduri mecanice, chirurgicale şi psihoterapeutice. Placebo trebuie să fie diferenţiat de efectul placebo care poate să apară sau nu şi care poate fi favorabil sau nefavorabil. Efectul placebo este definit ca modificările produse de placebo. Placebo este, de asemenea, folosit pentru a descrie un control adecvat în cercetare.

O definiţie mai exactă ar fi: "Efectul Placebo este procesul prin care un medic lucrează cu procesele de auto-vindecare ale unui pacient. Răspunsul placebo înseamnă vindecare care rezultă din supravieţuirea naturală a pacientului şi mecanismele de apărare homeostatică."

Definiţiile moderne ale placebo se extind la natura, proprietăţile şi efectele sale. Placebo poate fi cunoscut sau necunoscut, activ sau inactiv, pozitiv sau negativ în rezultate (efect placebo vs efect nocebo) şi se poate extinde la toate formele de modalităţi diagnostice sau terapeutice28, aşa cum este definit în continuare în Caseta 6-1.

P OBSERVAŢII CLINICE ALE TERAPIEI PLACEBO „CUNOSCUTE".

Unul dintre exemplele mai dramatice ale efectului placebo raportate în literatura medicală a implicat un pacient cu limfosarcom avansat, despre care Klopfer29 a raportat că este foarte susceptibil la credinţa pacientului într-un medicament experimental numit Krebozion. Când pacientul a început să administreze medicamente injectabile, entuziasmul lui era atât de intens încât „Masele tumorale se topiseră ca nişte bulgări de zăpadă.

CASETA 6-1 Tipuri de placebo

Placebo cunoscut: placebo utilizat într-un experiment single-orb. Medicul ştie că este placebo, dar pacientul nu.

Placebo necunoscut: Utilizarea dublu-orb a placebo. Nici medicul, nici pacientul nu ştiu că medicamentul este un placebo.

Placebo activ: orice substanţă care are un efect fiziologic intrinsec care este irelevant pentru efectul placebo care rezultă. Efectul vasodilatator al niacinei ar face din aceasta un placebo activ bun.

Placebo inactiv: orice substanţă care este utilizată cu intenţie medicinală, dar care nu are un efect fiziologic inerent. În afară de efectul glucozei dintr-o pastilă de zahăr (sau, pentru a complica lucrurile, o reacţie alergică la o componentă a substanţei presupus inerte), nu are nici un efect fiziologic. Efect placebo: orice modificare care apare la un pacient ca rezultat al terapiei placebo.

Efectul Nocebo: orice modificări care apar ca urmare a terapiei placebo care sunt percepute ca negative sau contraproductive pentru calea de vindecare.

pe o sobă încinsă, şi în doar câteva zile, aveau jumătate din dimensiunea lor iniţială!"29 Injecţiile au fost continuate până când pacientul a fost externat din spital şi a recăpătat o viaţă plină şi normală, o inversare completă a bolii şi a prognosticului ei sumbru.

În termen de 2 luni de la această recuperare, rapoartele conform cărora medicamentul Krebozion a fost ineficient s-au scurs presei. Aflând acest raport, pacientul a început rapid să revină la starea sa anterioară. Suspecti de recidiva pacientului, medicii lui au decis să profite de ocazie pentru a testa capacităţile dramatice de regenerare ale minţii; a fost efectuat un studiu single-orb pe pacient folosind placebo pur. I s-a spus că a fost dezvoltată

o nouă versiune de Krebozion care a depăşit dificultăţile descrise în presă şi i s-a promis o parte din medicament de îndată ce a putut fi procurat.

Cu mult fast şi ceremonie, s-a injectat placebo cu apă salină, crescând aşteptările pacientului până la un smoală febril. Recuperarea din a doua stare aproape terminală a fost chiar mai dramatică decât prima. Masele tumorale s-au topit, lichidul toracic a dispărut, a devenit ambulator şi chiar a revenit la zborul din nou. În acest moment, el era cu siguranţă imaginea sănătăţii. S-au continuat injecţiile cu apă, deoarece făceau astfel de minuni. Apoi a rămas fără simptome timp de peste două luni. În acest moment, în presă a apărut ultimul anunţ al Asociaţiei Medicale Americane: „testele la nivel naţional arată că Krebozion este un medicament fără valoare în tratamentul cancerului". În câteva zile de la acest raport, pacientul a fost readmis la spital in extremis. Credinţa lui a dispărut acum, ultima lui speranţă a dispărut şi a cedat în mai puţin de două zile.29

Alte studii de caz placebo celebre sunt unul raportat de Cannon30 despre „moartea voodoo" cauzată de credinţă şi unul raportat de Kirkpatrick,31 care a documentat regresia spontană a lupusului eritematos rezultat, parţial, din credinţa pacientului în îndepărtarea unui blestem.

Alte observaţii clinice

Credinţa îmbolnăveşte, credinţa ucide, credinţa vindecă.32

Evans33 şi Beecher34 au trecut în revistă, între ei, 26 de studii dublu-orb privind eficacitatea analgezicelor active în tratamentul durerii. În mod independent, ei au ajuns la concluzia că 35% dintre pacienţii cu durere au experimentat o reducere cu 50% a simptomelor după administrarea placebo. Acestea au fost rezultate deosebit de remarcabile atunci când sunt privite în contextul observaţiei lui Evans că

cu o doză standard de morfină, doar 75% dintre pacienţi au prezentat o reducere cu 50% a durerii. La calcularea indicelui de eficienţă al analgeziei placebo, o metodă adesea folosită pentru a determina eficienţa relativă a medicamentelor, placebo a fost 0,56 la fel de eficient ca o doză standard de morfină. Acest lucru l-a determinat pe Evans să remarce: „Astfel, în medie, placebo nu este o treime la fel de eficient decât o injecţie standard de morfină în reducerea durerii clinice severe de diferite tipuri, dar este de fapt cu 56% la fel de eficient."33

După cum sa discutat anterior, placebo a fost evaluat într-o mare varietate de situaţii clinice, în plus faţă de managementul durerii (Caseta 6-2). Atunci când s-a observat că un fenomen precum placebo este activ în diverse situaţii clinice, cum ar fi intervenţii chirurgicale, terapie medicamentoasă, psihoterapie şi biofeedback şi peste o serie de simptome fizice şi mentale, concluzia că trebuie să fie un factor în toate aspectele medicinei este inevitabil.

Pe lângă varietatea de efecte pozitive pe care le produce placebo sunt şi efectele nocebo, percepute ca fiind contraproductive pentru obiectivele terapeutice. Aceste reacţii adverse sunt adesea în concordanţă cu cele ale medicamentelor pe care pacienţii cred că le primesc. De exemplu, studiile care măsoară efectele unei presupuse aspirine arată de obicei efecte nocebo ale durerii ulceroase.41

În homeopatie, agravările şi ameliorările sunt observate în mod obişnuit atunci când se administrează un placebo pentru a respinge nevoia pacientului de a lua un medicament, în timp ce medicul homeopat aşteaptă să vadă dacă un remediu cu potenţă ridicată va efectua o vindecare. Medicii homeopati raportează că placebo poate provoca anxietate şi singurătate, precum şi calm şi ameliorarea imediată a insomniei.42

P MITURI PLACEBO

Investigarea înţelegerii placebo găsite în literatura medicală actuală a evidenţiat concepţiile greşite care predomină cu privire la natura terapiei placebo şi eficacitatea acesteia.42 Un studiu întreprins pentru a examina atitudinile medicilor şi asistenţilor medicali cu privire la eficacitatea şi utilizarea placebolor a arătat că ambele grupuri au subestimat numărul de pacienţi care ar putea fi ajutaţi de placebo, după cum arată un model consecvent de utilizare a placebo43.

Placebo au fost folosiţi pentru a dovedi că pacientul se înşeală prin diagnosticarea simptomelor psihogene la pacienţii despre care se credea că exagerează, îşi imaginează sau îşi falsifică simptomele.

Placebo au fost folosiţi în tratamentul pacienţilor alcoolici, psihotici şi pretenţioşi, care nu erau agreaţi de personalul spitalului.

Placebo au fost utilizaţi ca tratament în situaţii în care tratamentele standard au eşuat sau pacientul se înrăutăţea.

Aceste concepţii greşite cu privire la natura placebo au explicat utilizarea greşită pe scară largă la pacienţii care au fost percepuţi ca necooperanţi sau care au fost suspectaţi de falsificare.

TABELUL 6-1 Modificări fiziologice induse de placebo

NIDDM, diabet zaharat non-insulino-dependent.

Miturile despre placebo continuă să împiedice înţelegerea deplină a puterii inerente acestui aspect al îngrijirii sănătăţii. Cele mai comune mituri sunt discutate aici.44

Mitul 1

„Deoarece placebo tind să fie inerţi din punct de vedere fiziologic, nu este posibil ca aceştia să aibă un efect asupra homeostaziei fiziologice.”

Fapt. Cercetările au arătat că placebo au o gamă largă de efecte (Tabelul 6-1) care se găsesc în toate aspectele fiziologiei umane.

Mitul 2

"Placebo-urile sunt utile doar cu simptome care sunt asociate cu plângeri psihologice sau psihosomatice. Pacienţii care au nevoie de un placebo sunt ipohondri cu imaginaţie vie şi trebuie să fie atenuaţi cu ceva care să le facă pe plac".

Fapt. Placebo s-a dovedit a fi eficient în îngrijirea tuturor tipurilor de pacienţi, cu un nivel consistent de rezultate pozitive pentru o mare varietate de boli diagnosticate cu acurateţe.

Beecher18 a fost unul dintre primii care au alcătuit o listă a eficacităţii terapeutice a placebo, dezvăluind astfel o gamă largă de aplicaţii terapeutice despre care se credea anterior că se limitau doar la controlul durerii. El a concluzionat că „există prea puţină apreciere ştiinţifică şi clinică a cât de importantă poate fi neconştientizarea acestor efecte placebo şi cât de devastatoare poate fi pentru studiile experimentale, precum şi pentru judecata clinică solidă, lipsa de atenţie faţă de ele."18

Numărul mare şi în continuă creştere de studii privind placebo şi cercetarea dublu-orb (caseta 6-3) susţine următoarea afirmaţie făcută de Beecher18 în urmă cu 30 de ani:

Multe medicamente „eficiente" au putere doar puţin mai mare decât cea a placebo. A separa chiar şi efectele adevărate destul de mari faţă de cele ale placebo este evident dificil până la imposibil pe baza studiilor clinice.

impresie. Multe medicamente au fost lăudate pe baza impresiei clinice, când singura putere pe care o avea a fost aceea a unui placebo.

Mitul 3

„Efectul placebo se găseşte numai în substanţele care sunt inerte."

Fapt. Fenomenele placebo au fost observate într-un spectru larg de discipline medicale, inclusiv chirurgie102, terapia medicamentoasă103 şi biofeedback.104.

Mitul 4

„Pacientul care răspunde la placebo poate fi caracterizat ca cineva care are o dispoziţie tipică nevrotică."43

Fapt. Deşi multe studii au încercat să atribuie un tip de personalitate, dispoziţie104,105 sau o anumită clasă epidemiologică106 pacientului care răspunde la placebo, acest lucru nu a fost încă bine demonstrat, deoarece, în condiţiile potrivite, orice persoană poate deveni un reactor placebo.107,108.

După ce au analizat cea mai mare parte a cercetărilor pe acest subiect, Bush109 şi Wolf şi Pinsky36 au concluzionat că încercările de a încadra personalităţile într-un profil clinic au ignorat complexitatea minţii umane. Gliedman et al98 au raportat în mod similar că vârsta, sexul, starea civilă, clasa socială şi inteligenţa au fost factori neimportanti în determinarea răspunsului pacientului la placebo. Wolf a rezumat că încercările de a identifica reactorii placebo trebuie

„identificaţi natura simptomului tratat, motivaţia pacientului şi a medicului, natura agentului de testare, modul său de administrare şi situaţia de viaţă a subiectului în momentul în care este testat. Punctul semnificativ aici nu este constatările aparent contradictorii ale investigatorilor cu privire la reactoarele placebo, ci mai degrabă că, în orice situaţie dată, răspunsurile la un placebo nu pot varia în raport cu alte situaţii şi semnificaţia exactă a subiectului uman. duplicat ”36

P FARMACODINAMICĂ

Răspunsul fiziologic al placebo-ului „inert şi inactiv” se extinde în domeniul farmacodinamicii medicamentelor. Au fost demonstrate curbele doză-răspuns, efectele cumulate (creşterea eficacităţii terapeutice cu doze repetate),110 puteri variabile ale analgeziei bazate pe aşteptările pacientului la medicamente,64 interacţiuni medicamentoase36,111 şi efecte de transfer39,105. Efectele placebo sunt atât de pronunţate încât unii observatori au sugerat că pot depăşi efectele atribuibile agenţilor farmacologici puternici.36

Ambalare şi livrare

Mai multe studii au descoperit că eficacitatea terapiei placebo depinde de modul de administrare.48 De exemplu, un studiu a constatat că comprimatele verzi au îmbunătăţit anxietatea, iar comprimatele galbene au îmbunătăţit depresia,112 în timp ce un alt studiu a constatat că capsulele albastre au fost mai sedative, iar capsulele roz au fost mai stimulatoare.

Interacţiuni cu placebo

Benson113 a scris că credinţa pacientului a fost, de asemenea, o forţă puternică în determinarea nivelului de uşurare oferit de placebo. O creştere a aşteptărilor pacientului creşte capacitatea medicului de a provoca un răspuns placebo. Chiar dacă pacienţii ştiu că primesc placebo, aşteptarea şi uşurarea generate de interacţiunea terapeutică oferă rezultate pozitive.114 Importanţa aşteptării a fost demonstrată în continuare de observaţia că, cu cât nivelul de stres al pacientului este mai mare şi cu cât nevoia acestuia de asistenţă este mai mare, cu atât eficacitatea placebo este mai mare. (LSD-25) nu ar putea avea niciun efect dacă i se spune pacientului că medicamentul este un placebo.104,115

Pacienţii, cum ar fi eroii de război, care au suferit răni grave, dar nu au suferit multă suferinţă psihică legată de durere, au avut nevoie de mai puţine medicamente pentru durere

decât persoanele cu răni similare care au avut dureri care au generat anxietate şi au conotat dezastru.116

P MECANISME DE VINDECAREA PLACEBO

Când animalele sau oamenii pot reacţiona la propriile abateri de la homeostazie şi când aceste abateri declanşează procese de restaurare, intervenţia terapeutică, inclusiv placebo, are deja un substrat de recuperare pentru exploatare.15

O fiinţă umană are o capacitate intrinsecă de a se „îndrepta" – vis-a-vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii). Aceasta este cheia de boltă a unei filozofii care a fost susţinută de mii de ani de către medicii orientaţi către natură (vezi capitolul 5). Conceptul de mecanism homeostatic, de autoreglare este esenţial pentru înţelegerea conceptelor de bază ale fiziologiei: buclele de feedback negativ controlează practic toate sistemele corpului. Potrivit lui Guyton,117 „corpul este de fapt o ordine socială de aproximativ 75 de trilioane de celule organizate în structuri funcţionale diferite... [Fiecare celulă beneficiază de homeostazie şi, la rândul ei, fiecare celulă îşi contribuie cu partea sa la menţinerea homeostaziei".

Organismul poate menţine sănătatea şi poate restabili o stare sănătoasă după boală în virtutea vitalităţii sale inerente. Aceasta face parte din definiţia unui mecanism homeostatic; a fost selectat de natură în acelaşi mod în care au fost selectate organele vitale pentru supravieţuirea noastră. Speciile supravieţuitoare sunt cele mai potrivite şi cele mai capabile să facă faţă disfuncţiei. Acele organisme care pot tolera cele mai mari stresuri şi menţin totuşi o fiziologie normală sunt cele mai rezistente supravieţuitori şi asigură abilitatea speciei de a creşte limitele adaptării sale. Prin urmare, dat fiind că un organism se întreţine singur atunci când se află într-un mediu pentru care a fost selectat, vindecarea are loc fără ajutor prin simpla menţinere a unui mediu care nu obstrucţionează calea de vindecare. Ca Norman

Cousins118 a observat, "fără ajutor, corpul uman este capabil să se prescrie singur. O face datorită unui sistem de vindecare care nu este mai puţin real decât sistemul circulator, sistemul digestiv, sistemul nervos sau oricare dintre celelalte sisteme care definesc fiinţele umane şi le permit să funcţioneze."

Rolul emoţiilor

Începând cu anii 1970 şi începutul anilor 1980, articolele de recenzie au început să examineze efectul minţii asupra sistemului imunitar, subliniind mecanismele şi căile care au dat naştere unui nou domeniu numit psihneuroimunologie. moartea subită şi rapidă în timpul stresului psihologic122 şi a monitorizat modificările funcţiei imune în timpul stresului emoţional123,124 toate au confirmat că emoţiile joacă un rol puternic în prognosticul unui pacient. Cannon30 şi Tregear125 au documentat cazuri dramatice ale antropologilor pionieri care au fost martori ai puterii tabu-urilor şi blestemelor de a ucide bărbaţi şi femei puternice şi sănătoase în culturile lumii a treia din Africa, America de Sud şi

Pacificul de Sud. Tregear125 a scris: „Am văzut un tânăr puternic murind în aceeaşi zi în care a fost tabuit [tabuit]; victimele mor sub el de parcă le-ar fi terminat puterea ca apa."

Vis Medicatrix Naturae

Procesul de vindecare descris ca vis medicatrix naturae demonstrează puterea semnificativă şi potenţialul capacităţii de vindecare autogenerate. Pentru un medic, nu există un stimulator mai puternic al acestui mecanism de vindecare, efectul placebo, decât o interacţiune puternică medic-pacient. Doar trecerea prin uşa cabinetului medicului determină mecanismele homeostatice interne ale pacientului să caute niveluri mai înalte de sănătate, vindecare şi adaptare. Efectul placebo este un rezultat sau efect al pacientului căutând asistenţa abilităţii medicului de a vindeca şi vindeca. După cum a remarcat Benson113:

Când am disecat efectul placebo în urmă cu un număr de ani, am găsit trei componente de bază: Una, credinţa şi aşteptarea pacientului; doi, credinţa şi aşteptările medicului; şi trei, interacţiunea dintre medic şi pacient. Când acestea sunt în concordanţă, efectul placebo este operativ. ... Poate că nimic nu se transmite de la vindecător la pacient, ci mai degrabă credinţa pe care pacientul o are în vindecător este cea care este de ajutor.

Controlul conştient asupra homeostaziei

Corpul are două forţe interne pentru a menţine homeostazia: o unitate mai mică şi una mai mare. Unitatea inferioară este mecanismul inerent de vindecare internă, forţa vitală sau mecanismul primitiv de susţinere şi reparare a vieţii care poate funcţiona chiar şi la o persoană care este adormită, inconştientă sau comatoasă. Unitatea superioară este puterea minţii şi a emoţiilor de a interveni şi de a afecta cursul sănătăţii şi bolii prin deprimarea sau stimularea capacităţilor interne de vindecare. Efectul acestui impuls poate fi observat în observaţia clinică a pacienţilor care se îndreaptă către remiterea spontană a unei boli care pune viaţa în pericol prin sprijin emoţional pozitiv13,121 şi la pacienţii care nu reuşesc să-şi exprime emoţii compatibile cu încercările organismului de a supravieţui.121.

În orice proces de boală, conştiinţa pacientului decide eficacitatea oricărei terapii. S-a sugerat că o gamă largă de stimuli nonmedicamentali au capacitatea de a modula funcţionarea umană.126 În literatura medicală se găseşte că orice stimul senzorial sau activitate mentală este capabil să modifice progresia bolii. Aceasta se extinde la gândurile şi intenţiile celor conectaţi la pacient. Experimentele de vindecare şi rugăciune generată de intenţii de la distanţă au arătat că intenţia altora a fost un factor în capacităţile homeostatice ale minţii şi ale corpului. Faptul că mecanismul homeostatic poate simţi şi răspunde la aceste intenţii îndepărtate este o reflectare a puterii minţii umane. Unii autori cred că există o bază fiziologică pentru posibilitatea nelimitată a controlului voluntar uman.127 Concluzia că conştientizarea sau „mintea", mintea oricui – pacientul, medicul sau cineva care este conştient de pacient – poate modifica fiziologia pacientului este o dovadă a conceptului „holos" în diferite şcoli de medicină alternativă şi complementară. Această idee zboară atât

de profund în fața modelului nostru mecanicist de medicină, încât forțează o schimbare completă de paradigmă în etosul social convențional al îngrijirii medicale.

Controlul suprem al psihicului asupra somei demonstrează prioritatea minții conștiente față de procesele fiziologice precum imunitatea și controlul durerii.128 Acest lucru pune o responsabilitate enormă asupra medicului. El sau ea trebuie să țină cont pe deplin de stările mentale și emoționale ale pacientului atunci când tratează o boală cronică sau care pune viața în pericol.

Mecanisme fiziologice

Identificarea unui mecanism biochimic pentru analgezia placebo a făcut mai mult pentru a schimba imaginea placebo decât orice fel de argumente despre importanța credințelor și a minții.129

S-a sugerat că mecanismele răspunsului placebo sunt un amestec de interacțiuni psihologice care mediază răspunsurile fiziologice.17 S-a demonstrat că componentele psihologice ale efectului placebo al pacientului includ scăderea anxietății și relaxarea crescută64, condiționarea,16 așteptarea21 și bunăstarea generată de stabilirea unei relații solide cu pacientul130,131.

Articolele de revizuire au rezumat o gamă largă de mecanisme agoniste ale receptorilor care conduc căile neuronale în diferite părți ale creierului.132 Până în prezent, au fost implicate endorfina, dopamina, colecistokinina, interleukinele, hormonul de creștere și cortizolul. S-a sugerat că mecanismele fiziologice ale efectului placebo includ substanțe chimice, catalizatori și enzime. Se crede că steroizii, catecolaminele13, sistemul nervos autonom,17.133 neuropeptidele și endorfinele134 sunt de asemenea implicate. Aceste mecanisme fiziologice se interrelaționează sinergic și sunt cercetate rapid în domeniul psihoneuroimunologiei, în curs de dezvoltare6, prin care sunt explorate legăturile dintre depresie, tulburări afective, emoții și sistemul imunitar și sistemul nervos central (SNC). S-a descoperit că susceptibilitatea la depresie și sensibilitatea la durere sunt mediate prin neurotransmițători precum catecolaminele, serotonina și dopamina.

Modelul actual pentru explicarea mecanismului prin care emoțiile, starea de spirit și stresul psihologic suprimă funcția imună implică interacțiunea cerebral-hipotalamică și hipofizară, care traduce stresul și anxietatea într-un răspuns autonom-endocrin. Acest răspuns afectează negativ funcția imunitară, în special după stimularea cronică. Stimularea stresantă este primită în cortexul senzorial al creierului și apoi este transmisă la sistemul limbic și la hipotalamus. Această interfață a funcțiilor superioare ale creierului și a centrilor de reglare homeostatică asigură legătura de comunicare între psihic și soma. Potrivit lui Rossi,17 „Hipotalamusul este prin urmare calea majoră de ieșire a sistemului limbic. El integrează funcția senzorială-perceptivă, emoțională și cognitivă a minții cu biologia corpului."

În hipotalamus se află centrii nervoși care controlează ambele ramuri ale sistemului nervos autonom (atât parasimpatic, cât și simpatic), celulele nervoase care secretă factori de eliberare a sistemului endocrin și căile neuronale care eliberează hormoni direct în hipofiza

posterioară. Corticosteroizii şi catecolaminele din stimularea simpatică sunt factori cheie în alterarea susceptibilităţii bolii ca răspuns la stres. Corticosteroizii inhibă atât funcţia macrofagelor, cât şi a limfocitelor, precum şi proliferarea limfocitelor.135 Corticosteroizii provoacă, de asemenea, atrofia timică şi limfoidă observată de Hans Selye în experimentele sale privind disfuncţia imună indusă de stres.136.

Eliberarea autonomă a catecolaminelor stimulează receptorii de pe suprafaţa limfocitelor, crescând astfel rata de maturare a acestora. Când limfocitele sunt într-o stare de maturitate, capacitatea lor de a ucide bacteriile şi celulele canceroase şi de a produce interferon pare să devină paralizată.137 Astfel, se dezvoltă o populaţie de limfocite mature, gata să apere organismul de infecţii şi inflamaţii, dar rămâne paralizată până când semnalul de „alerta roşie" de luptă sau zbor simpatic este oprit, semnalând timpul adecvat pentru odihnă şi reparare.

O serie de alte peptide, prostaglandine de tip E, somatotropina, histamina, insulina, endorfinele, hormonul antidiuretic şi hormonul paratiroidian au toate situsurile receptorilor pe limfocite şi pot stimula acelaşi răspuns mediat de adenozină monofosfat ciclic, ducând la maturarea şi inhibarea limfocitelor. doza fiziologică de epinefrină a fost injectată într-un voluntar sănătos, a existat o creştere a numărului de limfocite T supresoare circulante şi o scădere a numărului de limfocite T helper circulante (modificări similare cu cele constatate în sindromul imunodeficienţei dobândite [SIDA]).135

Neurofiziologia răspunsului placebo

Cercetarea medicală a continuat să extindă înţelegerea răspunsului de vindecare placebo, extinzând înţelegerea complexităţii funcţiilor creierului care controlează vindecarea în organism.138 Un articol de revizuire a făcut o treabă excelentă de a rezuma mecanismele psihobiologice implicate în gama largă de afecţiuni medicale observate în literatura de răspuns la placebo. creierul implicat în generarea de placebo.139 O dezvoltare fascinantă este indicaţia că efectul placebo poate fi util în special în depresie, anxietate, abuz de substanţe şi boli neurodegenerative precum boala Parkinson şi boala Alzheimer. Cercetările au indicat că condiţionarea şi anticiparea pacientului au un efect puternic de stimulare a activităţii specifice regiunii cerebrale asociate cu modularea durerii şi reglarea neurohormonală.

Activitatea regiunii creierului

Unele dintre cele mai interesante cercetări privind placebo au evoluat din noua tehnologie RMN. Acest RMN funcţional (fMRI) poate măsura fluxul de sânge în anumite zone ale creierului. Un studiu a arătat că aşteptarea sau speranţa a fost capabilă să stimuleze o anumită parte a creierului care este activată de medicamentele pentru durere şi este asociată cu ameliorarea durerii. Sa constatat că analgezia placebo este legată de scăderea activităţii creierului în regiunile creierului sensibile la durere, inclusiv talamusul, insula şi cortexul cingulat anterior. De asemenea, a fost asociat cu o activitate crescută în timpul

anticipării durerii în cortexul prefrontal, oferind dovezi că placebo modifică experienţa durerii.140

Într-un alt studiu, cercetătorii au descoperit că empatia ar putea activa o parte a creierului. Ei au arătat că unele dintre regiunile creierului implicate în simţirea durerii fizice au devenit activate atunci când cineva a empatizat cu durerea altuia. Folosind fMRI, participanţii la studiu au fost observaţi când au experimentat un stimul dureros, iar rezultatele au fost comparate cu cele obţinute atunci când participanţii şi-au observat soţii primind un stimul similar de durere. Insula anterioară bilaterală, cortexul cingulat anterior rostral, trunchiul cerebral şi cerebelul au fost activate atunci când participanţii au primit durere şi, de asemenea, printr-un semnal că o persoană dragă a experimentat durere.141 Un grup de cercetători de la Universitatea California din Los Angeles, folosind o nouă tehnologie numită electroencefalografie cantitativă, a arătat că tratamentul „eficient" cu placebo a indus modificări ale funcţiei creierului asociate cu medicamentele antidepresive, care erau diferite de cele ale medicamentelor antidepresive. Pacienţii care au răspuns la placebo (cei care au prezentat un răspuns la placebo) au arătat o creştere semnificativă a activităţii prefrontale începând de la începutul tratamentului, care nu a fost observată la respondenţii la medicaţie sau la participanţii care nu au prezentat niciun răspuns la medicamente sau placebo. Deoarece un procent mare de medicamente antidepresive reprezintă efectul placebo, este important să se poată prezice cine vor fi respondenți la placebo.142

Placebo şi fiziologia stresului

„Decăderea" stresului a unui pacient în mediul terapeutic este unul dintre mecanismele care produce efectul placebo. Rezultă din percepţia pacientului că s-a produs o tranziţie de la o situaţie stresantă la una nestresantă. Mowrer137 a observat că odată cu scăderea anxietăţii are loc o creştere concomitentă a speranţei, ceea ce înseamnă că perioada de suferinţă s-a încheiat. Anumite imagini şi semnale familiare, cum ar fi hainele albe, seringile, procedurile comportamentale şi protocolul clinic, creează un răspuns condiţionat - uşurare acum că ajutorul a sosit. Evans şi Hoyle64 au observat în mod similar că „reducerea fricii prin aşteptările comune că medicamentul medicului va funcţiona – chiar dacă pacientului nu ştie că este placebo – mediază efecte terapeutice puternice".

Efectul placebo din mediul clinic transformă stresul emoţional şi mental al pacientului. Aceste efecte, observate şi descrise şi de Franz Alexander,14 Hans Selye,136 George Solomon,143 şi Walter Cannon,144 permit pacientului să scape de răspunsul „luptă sau fugă" care poate provoca şi menţine starea de boală.

Stresul fiziologic şi psihologic

Selye136 a demonstrat că stresul fiziologic poate avea un efect dramatic asupra sistemului imunitar şi endocrin al organismului. Laudenslager145 a continuat să arate că nu doar stresul creează aceste modificări fiziologice, ci şi percepţia că stresul este „inevitabil" care este esenţială pentru răspuns. Mai recent, studiile privind efectele stresului psihologic au demonstrat schimbări semnificative în capacitatea imunitară. Neadaptarea la „stresul care

schimbă viaţa" s-a corelat cu activitatea redusă a celulelor ucigaşe naturale143, scăderea sensibilităţii celulelor T şi B,123 şi citotoxicitatea limfocitelor diminuată.146 De exemplu, Riley147 a observat creşterea activităţii tumorii într-un mediu de stres controlat şi a concluzionat:

Stresul emoţional, psihosocial sau stimulat de anxietate produce concentraţii plasmatice crescute de adrenalină, corticosteroizi şi alţi hormoni prin căi neuroendocrine bine-cunoscute. O consecinţă directă a acestor concentraţii crescute de corticoizi este afectarea elementelor aparatului imunologic, care poate lăsa subiectul vulnerabil la acţiunea virusurilor oncogene latente, a celulelor canceroase nou transformate sau a altor procese patologice incipiente care sunt în mod normal ţinute sub control de un sistem imunitar intact.

Deteriorarea sistemului imunitar de către stres, mediată prin axa hipotalamo-hipofizară, s-a dovedit a fi datorată creşterii nivelului seric de cortizol. Într-un studiu, s-a demonstrat că îngrijitorii vârstnici au niveluri mai ridicate de cortizol şi un răspuns slab al anticorpilor la vaccinul antigripal.148 Impactul cortizolului asupra sistemului imunitar şi asupra altor funcţii de reglementare, cum ar fi zahărul din sânge, dehidroepiandrosteronul (DHEA), insulina, testosteronul şi resorbţia osoasă, îl semnalează ca având un potenţial extrem de distructiv. Anxietatea, depresia, bolile de inima, SIDA şi osteoporoza au fost toate legate de niveluri crescute de cortizol. DHEA, un alt hormon suprarenal, este, de asemenea, modulat de fiziologia stresului, deşi pare să aibă efectul opus cortizolului. Nivelurile ridicate de DHEA par să protejeze organismul de efectele dăunătoare ale cortizolului crescut. Raporturile dintre DHEA şi cortizol sunt foarte predictive pentru capacitatea individului de a tolera stresul.149

Recenziile actuale ale literaturii de specialitate referitoare la stresul psihologic şi disfuncţia imună susţin ipoteza că mecanismele imune homeostatice, atât umorale, cât şi celulare, sunt afectate semnificativ atât de stresul natural, cât şi de cel experimental. Stresul are chiar capacitatea de a creşte permeabilitatea barierei hemato-encefalice.155 Implicaţiile modificărilor legate de stres în bariera hemato-encefalică expun perspective importante asupra bolilor enigmatice, cum ar fi sindromul de oboseală cronică şi tulburările neurologice induse de stres.

Endorfine, hormoni şi neuropeptide

... un mecanism psihoneuroendocrin activat rapid prin care un stimul placebo poate reduce atât depresia, cât şi durerea este produs prin stimularea sistemului endorfine.

Cercetarea endorfinelor este un domeniu de studiu relativ nou în domeniul psihoneuroimunologiei. Cercetarea originală a lui Levine şi colab.96 a sugerat că ameliorarea durerii observată în studiile placebo ar putea fi explicată prin mecanismul simplu al acţiunilor mediate de endorfine. Accentul iniţial pe endorfine şi encefaline a fost plauzibil, având în vedere modularea cunoscută a durerii şi a funcţiilor dispoziţiei. Această poziţie a fost susţinută în continuare de observaţiile ulterioare conform cărora depresia a crescut durerea clinică cronică156 şi că scăderea activităţii opioidelor endogene poate face

parte din patofiziologia depresiei.157 Cu informaţiile că placebo poate stimula endorfinele, Levine şi colab.96 au considerat că a fost găsită în sfârşit o explicaţie pentru acţiunea placebolor. Mai mult, cercetările au arătat că un efect placebo mediat de endorfine, de suprimare a durerii ar putea fi abolit prin utilizarea Nalaxonei, un antagonist opioid.158 Aceiaşi autori au continuat să demonstreze că efectele placebo mediate de endorfine au pătruns în alte sisteme fiziologice, în afară de managementul durerii. că analgezia asociată cu hipnoza nu a fost afectată de un antagonist opioid.160,161 Este important de notat că literatura ulterioară a sugerat că Levine et al96 nu au greşit în totalitate în implicarea rolului endorfinelor în mecanismul placebo; mai degrabă, aceşti cercetători au avut dreptate pentru un motiv greşit.

Endorfinele sunt derivate în principal din trei proteine precursoare (prin procese biochimice separate).162 Aceste peptide opioide sunt

TABELUL 6-2 Efectele endorfinelor asupra sistemului imunitar

eliberat din zonele centrale şi periferice ca răspuns la durere, stres şi emoţii şi îndeplinesc multe funcţii fiziologice, dintre care analgezia este doar una.163 Totuşi, devine evident că graniţele dintre SNC şi sistemul imunitar nu sunt atât de clare cum se credea cândva. Câteva efecte cunoscute ale endorfinelor asupra funcţiei sistemului imunitar sunt enumerate în Tabelul 6-2.164.

Când se constată că funcţiile neurotransmiţătorilor precum endorfinele au o relaţie atât de intimă cu integritatea imună, paradigma unui corp cu funcţii îndeplinite independent de părţile sale – un tip de gândire newtoniană – începe să-şi piardă credibilitatea. Pentru a estompa şi mai mult distincţia deja neclară dintre SNC şi sistemul imunitar, cercetările au demonstrat că endorfinele şi hormonii peptidici, cum ar fi hormonul adrenocorticotrop, hormonul de stimulare a tiroidei, gonadotropina corionică umană şi hormonul luteinizant, sunt produşi de limfocite.164

Este clar că demarcaţia dintre SNC şi sistemul imunitar este imposibil de distins. Creierul şi sistemul imunitar sunt singurele ţesuturi din organism care au memorie, iar nivelul de comunicare dintre cei doi argumentează o taxonomie care le identifică ca fiind unul singur. Dovezile inervaţiei timusului, măduvei osoase, splinei şi ganglionilor limfatici susţin constatarea că sistemul imunitar este supus informaţiilor eferente ale SNC.164 În plus, studiile care demonstrează atrofia timusului şi a ţesuturilor limfatice în absenţa hormonului de creştere,165, după stimularea creşterii producţiei de hormoni adrenocorticotropi, hormoni adrenocorticotropi, hormoni adrenocorticotropi, creşterea hormonului de creştere165. indică faptul că „în viitor va fi dificil să distingem receptorii şi semnalele care sunt utilizate în interiorul şi între sistemul neuroendocrin şi sistemul imunitar.”164

CASETA 6-4 Şase principii de optimizare a răspunsului placebo în practica clinică

Prima non nocerum: Prioritizează o ierarhie a intervenţiei terapeutice. Tollem causum: Îndepărtaţi obstacolele.

Susţine relaţia terapeutică.

Îmbunătăţiţi stările emoţionale pozitive.

Implementaţi condiţionarea sau învăţarea terapeutică.

Utilizaţi stări modificate de conştiinţă.

Aplicarea fenomenelor placebo în practica clinică nu ar trebui să fie o încercare vagă de a înlocui abilităţile medicului cu pregătire medicală cu „agitarea mâinii" obscure, incantaţii şi pastile inerte de lactoză. În asistenţa medicală primară şi în practica clinică de specialitate, intenţia medicului ar trebui să fie de a optimiza îngrijirea pacientului prin angajarea mecanismelor de apărare restauratoare. Pentru a aplica eficient cercetarea placebo actuală, medicul trebuie să înţeleagă mai multe principii (enumerate în Caseta 6-4 şi discutate aici).

Prima Non Nocerum: Prioritizarea unui program de tratament şi stabilirea unei ierarhii de îngrijire

Prima non nocerum este ordinul hipocratic care impune ca un medic să aibă grijă de pacient, astfel încât mecanismele de auto-vindecare să se poată angaja. Această expresie străveche înseamnă „Nu perturbaţi capacitatea organismului de a se vindeca singur". Organismului trebuie să i se ofere întreaga gamă de posibilităţi pentru a permite puterii homeostaziei, vis medicatrix naturae, să aibă capacitatea sa optimă. „A nu face rău" înseamnă că pacientului i se oferă un nivel de intervenţie medicală adecvat capacităţii sale de a-şi menţine susţinerea vieţii. Sarcina medicului este de a determina când homeostazia sau mecanismul de apărare şi-a pierdut capacitatea de a răspunde la boală.

Umflarea traumatică acută şi inflamaţia şi şocul sunt exemple ale mecanismului de apărare uman care răspunde într-un mod care ameninţă sănătatea organismului. Cel mai interesant este că organismul ar face alegeri, ca în şoc şi inflamaţie, care l-ar putea ucide. Pentru a practica principiul prima non nocerum, un medic trebuie să înveţe când să acţioneze şi când să lase corpul să se vindece singur. Aceasta este cea mai înaltă artă a medicinei; fiecare caz şi situaţie este diferită şi revine medicului să interpreteze nevoile momentului. Prin implicaţie, medicul care încearcă să aplice acest principiu înţelege principiile fiziologiei de care depinde viaţa umană pentru homeostazie.

Prima non nocerum nu înseamnă neapărat că un medic renunţă la terapia invazivă: este responsabilitatea medicului să determine când organismul nu poate restabili homeostazia şi este indicată terapia. Dacă un braţ trebuie tăiat pentru a salva viaţa pacientului, nu există o încălcare a prima non nocerum.

Cu toate acestea, pentru a îmbunătăţi principiul prima non nocerum, un medic trebuie uneori să renunţe la terapii şi trebuie să se mulţumească să lase pacientul să se autovindece. Hipocrate a înţeles înţelepciunea de a lăsa corpul să se vindece singur, ceea ce este implicit

în injoncţiunea „nu face rău”. Următoarea relatare a modului de tratament al lui Carol al II-lea al Angliei este un caz la punctul166:

Din braţul drept i s-a extras o litru de sânge şi o jumătate de litru de pe umărul stâng, urmate de un emetic, două fizice şi o clismă compusă din cincisprezece substanţe; capul regal a fost ras şi o veziculă ridicată; apoi pudră pentru strănut, mai multe emetice şi sângerări, poţiuni liniştitoare, o tencuială de smoală şi bălegar de porumbei pe picioare, otrăvuri care conţin zece substanţe diferite, în principal ierburi, în cele din urmă patruzeci de picături de extract de craniu uman şi o aplicare de piatră de bezoar; după care măria sa a murit.

Când acest tratament este comparat cu procedurile moderne, cum ar fi ligatura arterei mamare pentru ameliorarea anginei pectorale - o procedură care nu are mai mult beneficii decât ligatura arterelor simulate - se pare că medicii au continuat de-a lungul secolelor să se bazeze pe efectul placebo pentru îngrijirea şi vindecarea pacienţilor lor. Deoarece acest efect joacă un rol atât de important în îngrijirea sănătăţii, tratamentele simple, neinvazive şi eficiente ar trebui să fie scopul tuturor abordărilor terapeutice. Robert Burton167 scria în 1628, „un empiric adesea, şi un chirurg prost, vindecă mai ciudate decât un medic raţional... pentru că pacientul îşi pune încredere în el”.

De asemenea, medicul raţional va recunoaşte că vindecarea şi vindecarea nu sunt neapărat aceleaşi. Dacă un pacient este ajutat în vreun fel de către medic, cu sau fără utilizarea placebo, calea de vindecare a fost asistată, deşi boala specifică poate să nu fi răspuns. Nu toţi pacienţii pot fi vindecaţi, dar majoritatea pacienţilor pot fi ajutaţi.

Tollem Causum: Eliminaţi cauza bolii

Tollem causum este principiul care urmăreşte înlăturarea obstacolelor de vindecare. Forţele care „inhibă porţile sănătăţii să se deschidă” trebuie îndepărtate pentru ca toată forţa credinţelor pacientului să efectueze calea de vindecare. Acest concept este fundamental pentru filosofia medicinei naturiste, cu accent puternic pe dietă, detoxifiere şi un model de viaţă care este consecvent şi compatibil cu contextul în care oamenii au evoluat. Obstacolele de vindecare blochează capacitatea de auto-vindecare a organismului. Contaminarea cu metale grele şi xenobiotice (vezi capitolul 35), infecţiile focale, poluarea electromagnetică, ţesutul cicatricial, anomaliile metabolice genetice şi afectarea organelor parenchimatoase înfrâng cele mai bune intenţii terapeutice şi trebuie abordate.

Habitatul pacientului este un aspect important al protocolului terapeutic, nu numai în diagnosticarea şi îngrijirea disfuncţiei mentale şi fiziologice interne, ci şi în determinarea factorilor de mediu care pot contribui la disfuncţie şi boală. Aceşti factori pot include dieta, stilul de viaţă şi mediul de viaţă. Este de cea mai mare importanţă să îndepărtaţi pacientul din împrejurimile care sunt asociate cu o boală sau să îl ajutaţi în crearea unui mediu mai propice sănătăţii.

Factorii care asigură condiţionarea care întăreşte procesul bolii pot fi asociaţi direct sau indirect cu mediul cuiva. De exemplu, dacă animalele sunt readuse în situaţii în care le-au fost induse nevrozele experimentale, comportamentul lor patologic se reactivează.168 Când

un pacient părăseşte mediul ofensator pentru a primi tratament de la un medic, prognosticul este în mod corespunzător mai favorabil.15 Medicul are avantajul suplimentar de aşteptarea sporită a pacientului în timpul unei vizite la cabinet; asocierile pozitive ale unui pacient cu mediul de „vindecare" îi măresc receptivitatea la tratament.169 Dacă mediul de acasă sau de lucru este o sursă de „boală" şi un obstacol în calea vindecării, oferirea unui mediu alternativ poate fi cea mai utilă modalitate de a elimina obstacolele de vindecare.

Susţine relaţia terapeutică

Încrederea ar trebui să înconjoare toate aspectele interacţiunii terapeutice. Pacientul trebuie să aibă încredere în capacitatea medicului de a asista la vindecare, medicul trebuie să aibă încredere în eficacitatea terapiei sale170 şi trebuie să existe o înţelegere sau o relaţie între medic şi pacient care să favorizeze reciproc respectul, încrederea şi compasiunea.

Calitatea relaţiei medic-pacient este primordială. Abordarea terapeutică a unui pacient care optimizează încrederea pacientului în priceperea medicului stimulează mecanismele de vindecare autoreglabile inerente prin relaxarea anxietăţii pacientului cu privire la boală. Anxietatea este un imunosupresor binecunoscut şi agravează mecanismul de apărare al organismului. O relaţie terapeutică optimă, atunci când este combinată cu abilitatea clinică de a elimina cauza disfuncţiei homeostatice, este apogeul perspicacităţii terapeutice. După cum a spus atât de precis Lewith171, „medicul generalist poate dori, prin urmare, să-şi folosească toate cunoştinţele, entuziasmul, tehnica de consultare şi simpatia, pentru a crea cea mai bună atmosferă posibilă în care să obţină un răspuns placebo de la pacient".

Cercetările actuale asupra factorilor care contribuie la geneza efectului placebo documentează în mod consecvent importanţa relaţiei medic-pacient.172'174 Puterea de vindecare a interacţiunii terapeutice a fost demonstrată prin începerea efectului placebo chiar înainte de administrarea propriu-zisă a pilulei.175.

Medicul facilitează cultivarea unei relaţii solide prin dezvoltarea unor bune abilităţi de comunicare. Arta manierului de lângă pat a fost recunoscută de-a lungul istoriei drept abilitate primară de care are nevoie un medic de succes.176 Istoria medicinei este la fel de mult o istorie a relaţiei dintre medic şi pacient ca şi evoluţia tehnologiei şi tehnicilor medicale. De-a lungul secolelor în care medicii făceau mai mult rău decât bine, puţin mai mult decât stima clientelei lor a susţinut profesia de medic. Dar, oricât de puţin ajutor real pe care doctorul l-ar fi oferit, tocmai lui s-au întors oamenii când a lovit boala.177

În studiile clinice, s-a descoperit că maniera de noptieră modifică în întregime cursul studiilor dublu-orb, iar calitatea unei întâlniri terapeutice s-a dovedit a facilita sau perturba eficacitatea unui tratament.178 Ascultarea pacientului,178 comunicarea verbală şi nonverbală a medicului, cantitatea de timp petrecută cu pacientul,1809 educaţia pacientului178 şi medicului178 abilităţile179 au fost sugerate ca factori şi componente ale abilităţilor eficiente de comunicare a medicului.

Atingerea este o formă importantă de comunicare şi este uneori uitată ca aspect cheie al relaţiei medic-pacient. Clinicieni cu înaltă calificare, cu mulţi ani de experienţă, cum ar fi acum decedat Dr. John Bastyr (ale cărui abilităţi remarcabile de vindecare au inspirat înfiinţarea Universităţii Bastyr de către cei privilegiaţi de a fi fost studenţii săi), au impresionat frecvent clinicienilor importanţa utilizării întotdeauna a atingerii diagnostice şi terapeutice în timpul vizitei unui pacient. Atingerea medicului poate fi diagnostică, terapeutică şi, poate cel mai important, un mijloc de a comunica că el sau ea este profund adaptat la problemele, nevoile şi temerile pacientului.181 Atingerea se poate vindeca prin creşterea mobilităţii ţesuturilor şi a schimbului de fluide, ca în masaj, sau prin ameliorarea durerii, aşa cum au demonstrat cercetările asupra vindecătorilor care şi-au folosit mâna dublu orb. pentru a extinde o putere de vindecare neobişnuită care poate fi transmisă prin mâini plantelor şi animalelor.184

Printre alte metode de sporire a încrederii dintre medic şi pacient, cadrul în care un medic oferă terapie unui pacient determină şi eficacitatea acesteia. Setarea cabinetului medicului este foarte importantă pentru un tratament optim şi eficient: instrumentele şi sistemele de sprijin sunt mai accesibile, iar un răspuns sporit al pacientului rezultă din căutarea mediului „vindecător". Într-un studiu clinic cu pacienţi hipertensivi, placebo în monoterapie nu a fost la fel de eficient ca atunci când a fost administrat împreună cu spitalizarea. Vizita la medic reprezintă o căutare a schimbărilor care nu pot fi găsite prin „autoîngrijire" sau medicamente fără prescripţie medicală. Potrivit lui Frank185:

Pe scurt, s-a părut că situaţia placebo a atenuat în principal anxietatea şi depresia, că gradul de uşurare nu are legătură cu personalitatea şi măsurile autonome şi că pacienţii care au răspuns puternic la un placebo la un moment dat ar putea să nu fie în altă parte. În conjuncţie, aceste rezultate sugerează că gradul de răspuns la un placebo depinde de interacţiunea stării pacientului la un anumit moment cu anumite proprietăţi ale situaţiei. Constatarea că administrarea de teste şi chestionare părea să aibă un efect cel puţin la fel de benefic ca şi pilula implică faptul că orice interacţiune între pacient şi situaţie care creşte aşteptările de ajutor poate duce la reducerea simptomelor şi îmbunătăţirea dispoziţiei. Aspectele situaţiei care produc acest efect includ nu numai prezentarea unui simbol al puterilor de vindecare a medicului (o pastilă), ci orice atenţie şi interes manifestat de personalul profesionist.

Acest fenomen a fost observat şi în industrie şi a fost numit „efectul Hawthorne". Ca rezultat direct al atenţiei mai mari primite de muncitorii din fabrică în timpul investigaţiei, calitatea muncii lor sa îmbunătăţit.186 În concluzie, importanţa unei relaţii medic-pacient şi încrederea pe care o generează arată că toate fiinţele umane trebuie să-şi împărtăşească sentimentele şi să experimenteze beneficiile terapeutice ale atingerii: relaţia medic-pacient oferă o modalitate ideală de a satisface aceste nevoi fundamentale.

Îmbunătăţiţi stările emoţionale pozitive

Dragostea în toate subtilităţile ei nu este nimic mai mult şi nimic mai puţin decât

... convergenţa psihică a universului asupra lui însuşi.

—Pierre Teilhard de Chardin, Fenomenul omului

Pentru îmbunătăţirea optimă a sistemului psihoneuroimunitar, medicul trebuie să asiste pacientul în dezvoltarea unor practici care amplifică stările emoţionale pozitive şi reduc o stare emoţională negativă. O stare mentală negativă (anxietate, stres, panică, furie, depresie, comportament nevrotic, autodepreciere, sentimente şi tendinţe autodistructive şi o slabă dorinţă de a trăi) împiedică funcţionarea ideală a axei endocrine psihoneuroimune, perturbând homeostazia. Engle187 a numit acesta complexul de renunţare/renunţare:

Studiul situaţiilor de viaţă în care pacienţii se îmbolnăvesc dezvăluie că boala este de obicei precedată de o perioadă de tulburări psihologice, în timpul căreia individul se simte incapabil să facă faţă. Acesta a fost desemnat complexul renunţare/renunţare şi are următoarele cinci caracteristici: un sentiment de renunţare, trăit ca neputinţă sau deznădejde; o imagine depreciată a sinelui; un sentiment de pierdere a satisfacţiei din relaţii sau roluri în viaţă; un sentiment de întrerupere a sentimentului de continuitate între trecut, prezent şi viitor; şi o reactivare a perioadelor anterioare de renunţare. Se propune ca această stare să reflecte eşecul temporar al mecanismelor mentale de coping cu o activare ulterioară a tiparelor de urgenţă biologică reglate neuronal. Modificările în economia corpului astfel evocate pot modifica capacitatea organismului de a face faţă proceselor patogene concurente, permiţând dezvoltarea bolii.

Importanţa reducerii stărilor mentale negative în afecţiunile acute şi cronice a fost discutată pe larg.122 Este documentat că stresul psihologic acut provoacă diverse forme de disfuncţie cardiopulmonară şi chiar moarte.114.

Tensiunea mentală şi emoţională cronică provoacă defectarea sistemului imunitar şi boli. Procesele homeostatice devin copleşite de invazia autoimună, microbiană sau neoplazică. Principalii scriitori pe tema stresului acut şi cronic au subliniat prioritatea înaltă a gestionării efectelor distructive din punct de vedere fiziologic şi imunologic ale răspunsului organismului uman la stres. Pelletier188 a enumerat hipertensiunea arterială, arterioscleroza, cefaleea migrenoasă, cancerul, bronşita cronică, emfizemul, astmul şi artrita drept procese boli care sunt cauzate sau exacerbate de fiziologia stresului. Un studiu care cercetează relaţia dintre rezistenţa la infecţiile streptococice în familii şi încărcarea de stres în familie a găsit o corelaţie pozitivă.189 Un alt studiu privind susceptibilitatea psihosomatică la mononucleoza infecţioasă a constatat că doi factori psihosociali, motivaţia ridicată şi performanţa academică slabă, au crescut semnificativ riscul de infecţie „de boală”190. susţinând astfel suspiciunea că aşteptările acţionează ca un determinant al stării de spirit.191

Concluzia că nu există o boală acută, cronică sau degenerativă care să nu fie afectată de starea mentală şi emoţională a pacientului trebuie trasă din efectele imunoendocrine omniprezente generate de minte şi emoţii. Wolf192 şi Cousins193 au scris despre puterea panicii ca factor în infarctul miocardic, Marbach şi colab.156 au descris depresia ca o componentă a disfuncţiei durerii miofasciale, iar Shekelle şi colab.194 au observat, într-un studiu de urmărire de 17 ani, o creştere de două ori a incidenţei cancerului la pacienţii

depresivi. Scenariile clinice descrise de acești observatori implică faptul că efectul placebo poate controla debutul și progresul unei boli prin oprirea gândurilor, imaginilor și sentimentelor distructive care mediază stresul.

Creșterea emoțiilor pozitive este corolarul controlului efectelor dăunătoare ale stărilor mentale și emoționale negative. S-a dovedit că râsul,21 speranța,195 acceptarea116 și reducerea suferinței196 accelerează cursul vindecării și reduc nivelul de durere și suferință raportat de pacienți. Deși durerea este uneori singurul limbaj pe care natura îl poate folosi pentru a comunica în mod adecvat pacientului că ceva are nevoie de vindecare, „ameliorarea suferinței și vindecarea bolii trebuie văzute ca obligații duble ale unei profesii medicale care este cu adevărat dedicată bolnavilor."196

S-a observat că acceptarea este un factor cheie care ajută pacienții să-și înțeleagă mai bine durerea.116 Acceptarea nu înseamnă mulțumire în fața bolii, ci o înțelegere rațională a situației și a limitărilor care pot însoți uneori un proces de boală.

De asemenea, importanța cultivării speranței la un pacient nu poate fi subestimată.197 Faptul că un pacient caută ajutorul unui medic sau „îngrijitor" implică deja un substrat de speranță și este un semnal că pacientul poate vizualiza potențialul de recuperare. Tratamentul trebuie doar să stimuleze această dorință de a imagina un viitor al sănătății. Speranța este o întruchipare a capacității pacientului și a medicului de a vizualiza o imagine a vindecării și a recuperării. Acest proces este o temă recurentă în terapia cu imagini,198 terapia prin vizualizare,199 atingerea terapeutică,200 și vindecarea psihică.201 Speranța este atât un placebo activ, cât și un pasiv. Speranța pasivă placebo este cea care a adus cu pacientul, deoarece actul de a căuta ajutor generează un nivel de încredere nespusă într-o imagine sau potențial de vindecare. Placebo de speranță activă este generat de medic, care insuflă în mod conștient pacientului o viziune sau o imagine de vindecare ca adjuvant al terapiei.

Frank185 a efectuat un studiu dublu-orb în care pacienții au fost împărțiți în grupuri de control și de inducție. Grupul de inducție a fost condus printr-un proces prin care speranța lor a fost întărită pentru a se conforma așteptărilor terapeutului185:

Introduce o oarecare claritate perceptivă în procesul de tratament; și în măsura în care toți terapeuții noștri au aderat aproximativ la modelul insight al terapiei, a ajutat la alinierea așteptărilor pacientului cu ceea ce s-a întâmplat de fapt în tratament și, de asemenea, l-a ajutat să se comporte în conformitate cu așteptările terapeutului de la un pacient bun.

Grupul de inducție a fost de fapt întărit în mod conștient la un nivel de răspuns optim, dar nu a fost condus la așteptări false.202

Acest tip de educație a pacientului sau placebo activ este un instrument necesar și util pentru încadrarea și direcționarea unei perspective și a unui prognostic pozitiv. Dacă un pacient poate concepe o stare de bine, atunci acea stare de bine poate fi atinsă. Este sarcina și domeniul medicului să descopere acele imagini, emoții și percepții care rezidă în mintea conștientă și subconștientă a pacientului care blochează imaginea unei stări pozitive de

sănătate. El sau ea trebuie să lucreze activ pentru a le controla cu acelaşi nivel de intenţie ca şi în cazul oricărei plângeri grave sau disfuncţie fiziologică. Găsirea acestor substraturi mentale disfuncţionale şi colaborarea cu pacientul pentru a încerca să le schimbe este fundamentală pentru tratarea adevăratei cauze a bolii (vezi discuţia anterioară despre tollem causum).

Cercetările au demonstrat importanţa gândirii pozitive şi negative în bolile de inimă şi cancer, cele două domenii ale bolii care cauzează cea mai mare rată de deces: protocoalele de management al îngrijirii sănătăţii ale medicilor ar trebui să reflecte această cercetare în acelaşi mod în care atenţia acordată unei diete adecvate face parte dintr-o abordare de management a colesterolului seric ridicat. Acum este clar stabilit, de exemplu, că chiar şi nivelurile scăzute de stres declanşează apariţia ischemiei miocardice.203 Ştim, de asemenea, din lucrările lui Steven Greer204 şi David Spiegel205 că atitudinea şi explorarea emoţională sunt esenţiale pentru supravieţuirea cancerului de sân. Cunoscând aceste fapte ştiinţifice, toţi medicii trebuie să aibă strategii pentru a-şi ajuta pacienţii să exploreze domeniile de gestionare a stresului, terapie de grup şi grupuri de sprijin şi abilităţi în construirea de atitudini pozitive.

Implementaţi condiţionarea sau învăţarea terapeutică

Cei care rămân cel puţin vag conştienţi de faptul că tot ceea ce spun sau fac unui pacient transmite un impact psihologic major sau minor, pozitiv sau negativ şi util sau dăunător, probabil că vor fi medici mai eficienţi.206

Condiţionarea minţii a fost sugerată ca un mecanism prin care efectul placebo devine un răspuns învăţat.15,17,185 Viitorul aplicării terapeutice a placebo va depinde probabil în primul rând de utilizarea condiţionării. Un medic care poate înţelege acest lucru va acorda o atenţie deosebită stimulilor pacienţilor săi şi va modifica aceşti stimuli într-un mod ştiinţific pentru a ajuta la tratarea bolilor legate de sistemul imunitar şi neurologic.

Psihologia modernă recunoaşte două modele de condiţionare sau de întărire a comportamentului de învăţare, operantă şi clasică. Condiţionarea operantă este un răspuns comportamental care, teoretic, apare în prezenţa unui stimul care este o întărire pozitivă; de exemplu, un şobolan va învăţa să apese o bară de condiţionare dacă, ca rezultat, este distribuită o pelete de hrană. Condiţionarea clasică este un răspuns comportamental creat de împerecherea simultană a stimulilor necondiţionaţi şi condiţionati înaintea unui răspuns evocat. Acest lucru este cel mai bine ilustrat de experimentele lui Pavlov şi „câinele său salivator". În experimentul lui Pavlov cu condiţionarea răspunsului salivar al unui câine la sunetul unui clopoţel, sunetul clopoţelului este stimulii condiţionati, iar hrana sunt stimulii necondiţionaţi. Salivaţia este răspunsul necondiţionat la hrană care devine răspunsul condiţionat. Când câinele asociază în cele din urmă sunetul clopoţelului cu hrana, doar sunetul provoacă salivaţie, răspunsul condiţionat.

Principiul condiţionării clasice are implicaţii de anvergură pentru diagnosticul şi tratamentul bolii din cauza implicaţiilor omniprezente şi penetrante pe care condiţionarea

le are în toţi stimulii senzoriali ai existenţei cotidiene, a bolii şi a sănătăţii: „Învăţăturile, conceptele şi noţiunile de bază ale lui Pavlov oferă baza reală şi în cele din urmă ştiinţifică pentru recunoaşterea potenţialităţilor psihice şi somatice ale ştiinţei medicale, atât din partea psihică, cât şi din partea somatică.

În scopul acestei discuţii, trebuie să recunoaştem că condiţionarea clasică are loc aleatoriu în mediul nostru şi este strâns legată de fenomenele de sănătate şi vindecare. Subconştient, notăm evenimente aleatoare şi le asociem cu evenimente şi observaţii anterioare, independent de un comportament de învăţare intenţionat. Condiţionarea operantă are loc în contextul recompensei, iar condiţionarea clasică are loc în contextul stimulilor asociaţi. Există o predominanţă şi o gamă mult mai mare de stimuli asociaţi (condiţionarea clasică) decât condiţionarea operantă pentru geneza efectului placebo. Acest lucru se datorează faptului că operantul depinde de recompensă, deşi condiţionarea operantă se poate întâmpla în modul medical: „Medicamentele analgezice pe care le-am luat în trecut ucid durerea; prin urmare, această capsulă, care este un analgezic, îmi va ucide durerea."

Gliedman şi colab.15 au remarcat că medicamentele care afectează SNC sunt uşor condiţionate, în timp ce medicamentele care afectează sistemul nervos periferic şi sunt stimulatoare secretorii (de exemplu, atropina şi pilocarpina) nu au ca rezultat stabilirea unui răspuns condiţionat. Importanţa primordială a stărilor psihologice pentru excitaţia SNC demonstrează că locii pivot de comandă pentru condiţionare rezidă în hipotalamus şi sistemul limbic. Prin urmare, un medic care poate induce pacientului o stare de excitaţie centrală poate încuraja şi condiţiona pacientul să facă acele modificări care sunt considerate necesare pentru refacerea sănătăţii.

Condiţionarea unui pacient la un răspuns placebo este modificată de stimulii de învăţare asociaţi cu boală, stimulii medicului şi cadrul terapeutic, stimulii terapiei, sănătatea anterioară, terapia medicală şi experienţele legate de autoritate.208 Modul în care toţi aceşti factori interacţionează în psihicul pacientului determină natura răspunsului placebo care este obţinut.

Saţiaţia ascunde răspunsul condiţionat, în timp ce situaţiile de stres crescut par să potenţeze receptivitatea efectului placebo.116 Placebo, condiţionarea şi învăţarea pot fi, prin urmare, supuse naturii stărilor centrale de excitaţie, precum şi nivelurilor de stres şi suferinţă.

Amploarea fiziologică a răspunsului placebo la oameni poate fi acum înţeleasă în termeni de varietate de interacţiuni şi efecte pe care medicamentele, procedurile terapeutice şi fenomenele senzoriale ale mediului medical le au asupra matricei psihosomatice a conştiinţei unui pacient. Rossi17 a remarcat că această reţea complicată de procesare senzorială a dezvăluit modul în care orice faţetă a terapiei „care modifică orice aspect al reacţiei senzoriale, perceptuale sau fiziologice a corpului la orice nivel poate perturba codificarea mai mult sau mai puţin fragilă a simptomelor, dependentă de stare şi, prin urmare, evoca un răspuns „nespecific", dar real de vindecare, pe care îl numim efectul de vindecare.

Baza ştiinţifică a aplicaţiilor terapeutice ale psihoneuroimunologiei se bazează pe condiţionarea clasică. Ader şi Cohen209 au efectuat cercetări pentru a arăta că sistemul imunitar ar putea fi condiţionat în scopuri terapeutice. Aceştia au condiţionat imunosupresia la şobolani prin injectarea acestora cu un stimul condiţionat de ciclofosfamidă (un agent imunosupresor puternic) în timp ce le-au hrănit cu o soluţie de zaharină ca stimul necondiţionat.209 Ideea de condiţionare pentru imunomodulaţie la pacienţii umani este, prin urmare, o modalitate terapeutică promiţătoare. Aplicarea tehnicilor de condiţionare pentru tratamentul lupusului eritematos sistemic implicând o doză care în mod normal avea rezultate minime a dus la o întârziere a dezvoltării bolii.210

Pentru a ţine seama pe deplin de amploarea condiţionării anterioare şi viitoare la un pacient, medicul trebuie să ia un istoric complet şi exhaustiv pentru a explora influenţele familiei, muncii, accidentelor, predispoziţiilor emoţionale, istoricului medical şi stimulilor neutri ca factori care contribuie la debutul unei boli. Stilul de viaţă şi factorii emoţionali, comportamentali sau fiziologici ar putea contribui la menţinerea modelului de învăţare dependent de stare a bolii şi a disfuncţiilor sau pot oferi indicii pentru o intervenţie terapeutică de succes. Un bun exemplu în acest sens este demonstraţia de către Batterman şi Lower211 a eficienţei crescute a analgezicelor pe baza unei terapii anterioare similare. Un medic care ştie care terapii au reuşit şi care au eşuat poate profita de condiţionarea pacientului şi încurajează căile biochimice pe care organismul le-a învăţat. Intervenţiile medicamentoase sau terapeutice nu sunt proceduri care pot fi prezise în acelaşi mod în care o pot face rezultatele experimentale in vivo.

Variabilele implicate în răspunsurile umane la terapie sunt în mod clar subestimate în goana actuală a evaluării terapeutice orientate spre cercetare.56 Prin urmare, un pacient care a fost tratat de un număr de medici sau practicieni pentru o plângere şi nu a primit niciun rezultat sau ameliorare a fost condiţionat să creadă că consultarea şi tratamentul de către un medic nu vor aduce schimbări pozitive. Atunci când pacientul vizitează următorul medic, chiar dacă acest medic poate oferi un diagnostic şi un tratament care sunt răspunsuri corecte la vindecarea mult căutată, există factori de condiţionare a pacientului foarte reali care trebuie totuşi luaţi în considerare.

Luaţi în considerare cazul unei tinere care a urmat un tratament pentru cancer de sân şi evoluţia clinică a metastazelor care au urmat. De fiecare dată când a avut un răspuns pozitiv la terapie, a experimentat o re-manifestare ulterioară a cancerului. Rezultatul acestei condiţionări a fost că ea a ajuns să echivaleze fiecare nou curs de chimioterapie ca un vestitor al unei noi manifestări: ea „era ruptă între dorinţa de a trăi şi teama că permiterea speranţei să apară din nou ar expune-o doar la mizerie dacă tratamentul eşuează.”212

Parametrii condiţionării într-un cadru clinic se extind la toate aspectele percepţiilor senzoriale ale pacientului. Conştient sau inconştient, medicul oferă un mediu pentru învăţarea pacientului. Lipkin213 a subliniat că fiecare medicament, fiecare aparat, fiecare injecţie şi fiecare informaţie sau sfat poartă o sugestie de ajutor şi speranţă, indiferent de efectele fiziologice care îl pot însoţi. Medicul trebuie să realizeze că pacienţii primesc toate

informaţiile despre mediul înconjurător, interacţiuni şi terapie şi fac asocieri care pot afecta cursul răspunsului lor la terapie.

Mowrer136 a observat că „semnalele de siguranţă" ale seringilor, halatelor de laborator şi procedurilor comportamentale au fost toate reţinute în psihicul pacientului pentru asociere viitoare. Un medic poate profita cu pricepere de aceste semnale prin încurajarea şi cultivarea generalizării răspunsului sau prin asocierea situaţiilor terapeutice anterioare cu tratamente ulterioare prin intermediul stimulilor necondiţionaţi, cum ar fi muzica de birou, mirosurile şi imaginile. Oferirea pacienţilor de un fel de stimul necondiţionat care poate fi luat acasă le permite să se asocieze cu răspunsul condiţionat, obţinând memoria interacţiunii terapeutice în timp ce pacienţii sunt departe de cabinetul medicului. Aceşti stimuli necondiţionaţi sau placebo pot fi administraţi în multipli simultan,131 modificaţi cu stimuli mai puternici69 şi eliberaţi la sfârşitul unei proceduri de inducţie, sugestie sau imagistică. Ele nu ar trebui să se limiteze la pastile sau alte medicamente aparente, ci ar trebui să se extindă la sunete, mirosuri, vizualizări şi sentimente.

Trebuie amintit că condiţionarea terapeutică depinde de o schimbare sau o schimbare fiziologică percepută la pacient, aşa cum este descrisă în teoria şi cercetarea biofeedback-ului.214 Această schimbare poate fi experimentată ca un sentiment de relaxare, creşterea căldurii sau circulaţiei, alterarea tonusului autonom sau schimbarea unei anumite percepţii senzoriale. Pacienţii ştiu imediat când nu există nicio schimbare în boala sau disfuncţia lor după ce li s-a administrat placebo.215 Prin urmare, unii pacienţi au nevoie de o formă mai activă de management terapeutic care să permită un anumit nivel de schimbare percepută. În mod ideal, această percepţie ar fi un sentiment de a fi lipsit de durere sau de modificare de la o stare de funcţie fiziologică anormală la o stare de funcţie fiziologică îmbunătăţită. Acupunctura, manipularea coloanei vertebrale, terapia medicamentoasă, fizioterapie, hidroterapia şi chirurgia sunt toate terapii care pot crea un impact biochimic imediat perceput de pacient.

Modelul optim de aplicat conceptului de terapie de condiţionare şi selectarea unei terapii sau modalităţi adecvate a fost propus de Greene şi Laskin216 în evaluarea disfuncţiei durerii miofasciale. În timpul unui studiu de urmărire de 11 ani asupra pacienţilor cu disfuncţie a durerii miofasciale, aceşti cercetători au concluzionat că, atunci când au comparat eficacitatea unei game largi de terapii reversibile şi nereversibile (chirurgicale), terapiile conservatoare şi reversibile au fost cei mai importanţi şi potriviţi factori de tratament pentru sănătatea şi bunăstarea pacientului. Concentrarea asupra comunicării cu pacientul, educarea pacienţilor cu privire la reversibilitatea afecţiunii şi natura disfuncţiei musculare în legătură cu stres-durere-spasm, dezvoltarea unei strategii terapeutice bazate pe creşterea conştientizării pacientului şi a abilităţilor de auto-gestionare şi selectarea unei strategii flexibile de tratament s-au dovedit a fi esenţiale pentru obţinerea unui răspuns iniţial bun care ar putea duce la bunăstare pe termen lung. Greene şi Laskin216 au considerat că specificul cu privire la care terapia a fost cel mai indicată nu sunt la fel de importante ca necesitatea de a se concentra pe natura prezentării problemelor musculo-scheletice şi pe factorii şi complexitatea mediului de tratament.

Utilizarea de rutină a substanţelor farmacologice active întăreşte relaţia dintre stimulii condiţionati şi necondiţionaţi. Cu toate acestea, utilizarea de rutină a stimulilor necondiţionaţi în absenţa unui răspuns condiţionat slăbeşte eficacitatea terapeutică a practicianului şi a fost descrisă drept „sag placebo."16 Prin urmare, învăţarea unui răspuns condiţionat de la stimuli necondiţionaţi ar putea diminua dacă stimulii condiţionati nu reuşesc să producă un răspuns condiţionat adecvat sau de încredere. Fără demonstrarea intermitentă a puterii active, efectul placebo va deveni din ce în ce mai slab.

Implicaţiile placebo sag pentru practicienii medicinii alternative, care încearcă să lucreze cu mecanismele proprii de apărare ale organismului fără o intervenţie medicală copleşitoare, sunt că utilizarea periodică a terapiei perceptive active este necesară pentru a sprijini un pacient care nu este capabil să răspundă sau care răspunde prea lent la un ghiont terapeutic mai blând. În acest caz, medicul trebuie să recondiţioneze forţa vitală pentru a deschide calea către homeostazie.

Într-un fel, aceasta poate fi o paradigmă a situaţiei terapeutice, în care schimbările spre sănătate sunt induse pacientului de către un medic care este capabil să cultive o stare de bază de excitare, probabil centrală în natură. Această stare de excitare face ca pacientul să devină accesibil aşteptărilor medicului faţă de pacient.15

Explozia placebo tipică, în care o terapie este iniţial eficientă după o perioadă scurtă de timp, dar apoi scade, este acum înţeleasă în termeni de scădere placebo din lipsa stimulilor eficienţi necondiţionaţi pentru a menţine cadrul condiţionat.

Terapeuţii care îşi folosesc în primul rând forţele active (sau stimulii necondiţionaţi) în mod paradoxal vor obţine efecte placebo mai puternice decât şarlatanii, se vor bucura de o credibilitate crescândă şi vor părea oameni miracol – când, de fapt, poate doar jumătate din miracolele lor pot fi urmărite la ingredientele lor active, în timp ce cealaltă jumătate este o funcţie a caracteristicilor de răspuns anticipat (sau condiţionate de condiţia lor) determinate.

Deoarece vizita la medic este adesea iniţiată de durerea fizică a pacientului, este de la sine înţeles că managementul abil al durerii este o prioritate ridicată în stabilirea unui răspuns condiţionat terapeutic. Managementul durerii prin hipnoză, stimularea nervoasă electrică transcutanată, atingerea terapeutică, manipularea directă sau indirectă, imaginile, acupunctura, meditaţia217 şi o înţelegere care urmăreşte să provoace natura suferinţei212 pot fi adjuvanti terapeutici valoroşi pentru stabilirea unui mediu terapeutic care condiţionează pacientul pentru a-şi potenţa deplin capacităţile. (Vezi capitolul 42 pentru o discuţie completă a acestor tehnici.)

Odată cu dezvoltarea recentă a standardizării, cercetării şi concentrării componentelor active ale medicamentelor din plante, vitaminelor şi precursorilor biochimici, medicina naturistă, precum şi alte forme de medicină alternativă se află pe o bază terapeutică mai puternică, datorită verificării din ce în ce mai mari a armamentarului său farmaceutic şi terapeutic. Aceste modalităţi terapeutice sunt caracterizate prin substanţe şi proceduri

sigure, dar active din punct de vedere fiziologic; prin urmare, ele oferă o anumită apărare împotriva sag-ului placebo.

Utilizaţi stări alterate de conştiinţă

Din cele mai vechi timpuri, oamenii aborigeni au recunoscut puterea terapeutică extraordinară care stă latentă în mintea subconştientă. Timp de mii de ani, şamanii şi medicii au folosit stările de transă pentru a implica cele mai subtile aspecte ale subconştientului pacientului pentru a afecta factorii în patogenia şi prognosticul bolii.218 În medicina modernă, a fost documentat că vindecarea şamanistică care implică stări modificate poate oferi „remisiuni spontane" dramatice31; mecanismele acestui proces au fost explorate în teoria şi aplicarea hipnozei.3.128

Cele mai multe tehnici acceptate în prezent folosite pentru a declanşa subconştientul să efectueze schimbări pozitive în sănătatea somatică sau psihică implică hipnoza. Efectul placebo a fost asociat cu hipnoza, sau „stările de excitare scăzută", care sunt, prin urmare, considerate a fi factori critici în evaluarea mecanismelor şi perimetrelor placebo.207 O revizuire a literaturii care documentează potenţa hipnozei şi rezultatele observate ale placebo au demonstrat în mod clar că aceste două zone au dat rezultate clinice remarcabil de similare. Ancheta asupra hipnozei a luat naştere din simpla intenţie de a valida eficacitatea minţii în procesele de vindecare, în timp ce majoritatea literaturii placebo a apărut din intenţia de a demonstra un anumit procent de şansă, accident, remisiune spontană sau boli psihosomatice ca un factor care trebuie exclus în furnizarea de îngrijiri medicale inteligente şi ştiinţifice. Folosind aceste definiţii învechite ale placebo şi hipnoză, se poate crede că hipnoza descrie un proces de vindecare bazat pe îndrumarea pricepută a unui medic calificat şi că placebo descrie un proces bazat pe şansă, indiferent de circumstanţele profesionale. La o examinare mai atentă, distincţia dintre cele două se estompează: par a fi aproape acelaşi proces.

Stările de boală, vindecare şi sănătate se schimbă constant în sistemul homeostatic, un sistem care este afectat de stimuli primiţi prin diferitele niveluri de conştientizare şi care poate fi accesat, investigat şi modificat printr-o varietate de tehnici. Acestea includ placebo, hipnoza şi stările alterate de conştienţă induse. Rossi17 a observat că, deoarece memoria depinde şi este limitată la nivelul de conştientizare în care memoria a fost dobândită, este „informaţie legată de stare":

Memoria dependentă de stare, fenomenele de învăţare şi comportament sunt veriga lipsă în toate teoriile anterioare ale relaţiilor dintre minte şi corp. ... Scopul major al acestor ipoteze este că informaţia minte-corp şi memoria dependentă de stare, învăţarea şi comportamentul mediate de sistemul limbic-hipotalamic, sunt cele două procese fundamentale ale comunicării minte-corp şi ale vindecării. ... Noua abordare a vindecării minte-corp şi a hipnozei terapeutice poate fi conceptualizată ca procese de accesare şi utilizare a memoriei dependente de stare, a sistemelor de învăţare şi comportament care codifică simptomele şi problemele şi apoi le reîncadează pentru niveluri mai integrate de adaptare şi dezvoltare.

Unele fenomene psihosomatice sunt codificate în comportamentul unui individ prin modelarea indusă de stare. Până când pacientul poate accesa starea în care sunt induse plângerile somatice, eventual prin hipnoză sau alte metode care rup dominanţa simpatică a şocului „codat",219 psihicul nu le poate îndepărta de soma17:

O persoană într-un accident de maşină traumatizant se confruntă cu o intensitate a hormonilor de reacţie de alarmă. Amintirile sale detaliate despre accident sunt împletite cu starea psihofiziologică complexă asociată acestor hormoni. Când revine la stările psihofiziologice obişnuite sau „normale" de conştientizare, câteva accidente devin neclare sau, în cazuri cu adevărat severe... victima poate fi complet amnezică. Amintirile accidentului au devenit „legate de stare" – adică sunt legate de starea psihofiziologică precisă evocată de reacţia de alarmă, împreună cu impresiile senzoriale-perceptuale asociate acesteia.

În accesarea acestor zone psihosomatice dependente de starea disfuncţiei homeostatice, medicul trebuie să folosească tehnici care relaxează mintea conştientă şi permit accesul la conţinutul subconştient pentru reîncadrare. Natura vizitei la medic încurajează un pacient în stări inconştiente mai accesibile, aşa cum demonstrează efectele placebo mai mari atunci când pacienţii se prezintă într-un cadru spitalicesc.169 Aceste stări de conştiinţă labile sunt destul de naturale; oamenii circulă în mod constant în şi din diferite stări de conştiinţă.169 Aceste cicluri, sau ritmuri ultradiene, sunt descrise ca cicluri alternante de dominanţă emisferică care se schimbă la fiecare 1-1/2 ore.

Când aceste cicluri sunt întrerupte de stresul comportamental, se dezvoltă răspunsuri comportamentale psihosomatice, cum ar fi ulcere, gastrită, crize de astm şi erupţii cutanate.220 O schimbare a acestor ritmuri se manifestă ca o perioadă de repaus psihic. Dacă o persoană se află în plină desfăşurare a unei sarcini, visarea cu ochii deschişi sau nevoia percepută de odihnă sau pauză de cafea poate fi manifestarea externă a unui semnal simţit intern de schimbare a ritmului. Aceasta este, de asemenea, o perioadă în care cineva este foarte susceptibil la sugestia hipnotică. Deoarece aceste ritmuri sunt foarte flexibile şi labile, ele pot fi invocate prin hipnoză, sau dacă medicul simte o pauză naturală care indică o comutare emisferică, poate fi indusă o transă „naturală".

Cu secole în urmă, în India, practicanţii de hatha yoga au observat efectul stărilor mentale asupra tiparelor de respiraţie ale unui individ. Cu furie, frustrare şi instabilitate mentală, respiraţia reflectă un model scurt, aritmic, care oglindeşte psihicul tulburat al persoanei. Dimpotrivă, atunci când o persoană se află într-o stare liniştită, relaxată, profundă meditativă, respiraţia este lungă, ritmică şi abia perceptibilă. Descoperirea lor a stat la baza dezvoltării exerciţiilor de respiraţie numite pranayama (literal, reglarea sau reţinerea energiei vitale), care urmăreau să calmeze respiraţia, astfel încât să poată fi atinse stări profunde de meditaţie şi concentrare concentrată. Cercetările actuale au afirmat efectul puternic pe care aceste exerciţii îl au asupra astmului, diabetului, tulburărilor gastrointestinale cronice şi disfuncţiilor psihosomatice şi psihiatrice.221

Exerciţiile terapeutice care folosesc stimuli somatici pentru a efectua modificări ale psihicului creează medii fertile pentru stimularea răspunsului placebo. O tehnică de respiraţie folosită pentru a scădea tonusul simpatic sau pentru a modifica predominanţa nării pentru a provoca modificări ale activităţii emisferice,222 un exerciţiu pentru a elibera tensiunea musculară fascială şi, prin urmare, pentru a afecta fluxul de sânge care îmbunătăţeşte starea de spirit în creier,223,224 şi un tratament de biofeedback care ajută la încetinirea ritmului cardiac şi la scăderea accesului negativ asupra stărilor psihice214. soma. Întregul proces de a provoca răspunsul placebo implică o încercare de a aduna toate rezervele şi potenţialul de vindecare prin interacţiunea medic-pacient, angajând atât mintea, cât şi corpul pacientului pentru a restabili echilibrul homeostatic.

Profesioniştii din domeniul sănătăţii pot folosi înţelepciunea terapiilor psihosomatice ca parte centrală a protocolului lor terapeutic. Pe lângă regimul terapeutic specific, prin aceste tehnici armonioase se poate realiza tratamentul întregului pacient. Dacă medicii ar putea convinge pacienţii să aibă grijă zilnic de emoţiile, minţile şi spiritele lor aşa cum îşi îngrijesc părul sau dinţii, eficacitatea oricărui tratament prescris ar fi mult îmbunătăţită. Ca adjuvant terapeutic primar şi bază importantă pentru medicina preventivă, această linie de tratament este prea des ignorată.

P ETICA

Este important să ne amintim că există două forme de utilizare „conştientă" a placebo de către medic. Utilizarea placebo ca agent terapeutic blând de către un medic este foarte diferită de utilizarea placebo într-un studiu controlat în care posibilitatea unei terapii cunoscute este interzisă într-un grup de tratament. Unii cercetători cred că utilizarea placebo în studiile clinice încalcă Declaraţia de la Helsinki, care afirmă că fiecare pacient ar trebui să fie asigurat cu cea mai bună metodă de diagnostic şi terapeutică dovedită.225 Problemele etice ale furnizării de îngrijiri medicale într-un design de cercetare, în care există posibilitatea de a avea un rezultat favorabil şi jumătate din grup i se interzice accesul la acest posibil rezultat favorabil, o fac o problemă.

Utilizarea etică a placebo a fost, de asemenea, pusă sub semnul întrebării, în încercarea de a determina dacă un medic ar trebui să înşele pacienţii în timpul procesului de vindecare.226 Deşi unii scriitori susţin o utilizare restrânsă a placebo-ului pur şi impur din cauza naturii sale „înşelătoare",214 devine clar într-o scurtă trecere în revistă a literaturii actuale5 că orice argument pentru sau împotriva utilizării posibile a placebo-ului presupune existenţa potenţialului placebo a procedurilor medicale. efect. Brody27 a concluzionat că placebo poate fi numit „minciuna care vindecă". Cu toate acestea, o examinare mai atentă arată că nu minciuna este cea care face vindecarea, ci mai degrabă relaţia dintre pacient şi medic care stimulează un mecanism natural de autovindecare prin intervenţie psihologică, simbolică şi biologică27:

De ceva timp, ştiinţa medicală s-a uitat aproape exclusiv la mijloacele tehnice de diagnostic şi tratament; relaţia medic/pacient care formează cadrul pentru aplicarea lor a fost privită în mod naiv ca un factor de fond necontributiv, relegat în domeniul amorf al „artei medicinei"

sau pur și simplu ignorat. În acest context, efectul placebo a fost inevitabil privit ca o variabilă neplăcută, interferând cu capacitatea noastră de a obține „date curate" din studiile clinice; iar înșelăciunea în medicină a fost văzută fie ca o problemă secundară neimportantă, fie ca un mijloc tolerat către un scop. Dar, pe măsură ce medicul/pacientul este redescoperit ca un punct demn de cercetare medicală și educație medicală, efectul placebo își asumă centrul ca o abordare a unei înțelegeri mai sofisticate a acestei relații.

Înțelegerea corectă de către un medic a naturii terapiei placebo a fost observată ca capabilă să coexiste cu utilizarea inexactă și abuzul acesteia.43 S-a recomandat, totuși, ca: (1) placebo pur să nu fie prescris decât dacă medicul a examinat indicațiile exacte chiar mai atent decât atunci când prescrie o terapie specifică și (2) pentru a evita un proces care poate fi tratat cu ușurință empiric printr-un protocol cu vitamine B^—neuropatie periferică deficitară), medicul nu trebuie să relaxeze un protocol de diagnostic deoarece un pacient pare să răspundă la placebo.226

Obstacolul etic final al utilizării placebo sau, de altfel, orice tratament medical, este abuzul de speranță în calea de vindecare a pacientului. Una este să faci o recomandare inofensivă care nu oferă nicio valoare terapeutică, dar alta este să supui pacientul la consecințele cunoscute ale unei proceduri periculoase în căutarea unui rezultat îndoielnic. Speranța poate fi abuzată, determinând pacientul să experimenteze suferințe nerezonabile.227

P CONCLUZIE

Practicienii din domeniul sănătății trebuie să fie echipați cu o mai bună înțelegere a terapiei placebo.9,228 De mulți ani, studiul placebo a fost recomandat medicilor și altor profesioniști din domeniul sănătății. Mediul ideal pentru diseminarea implicațiilor terapeutice ale relației medic-pacient este în școlile de medicină ca parte obligatorie a curriculumului. După ce au găsit un model de utilizare greșită și neînțelegere cu privire la natura și eficacitatea placebo, Goodwin și colab.43 au recomandat că o educație mai bună ar putea duce la o utilizare mai eficientă a placebo.

În 1938, Houston176 a scris despre necesitatea de a reafirma arta medicinei, deoarece a perceput o tendință în medicină care a investit într-un concept de interacțiune terapeutică medic-pacient ca „gândire indisciplinată". Remediul lui Houston pentru părtinirea intelectuală care privea medicina ca o „știință strictă, rapidă" a fost să sublinieze importanța psihobiologiei în școlile de medicină177:

Una dintre cele mai pline de speranță în educația medicală este predarea studenților din primul an a elementelor psihobiologiei. Un sistem de credință se implantează cel mai bine la tineri. Ar fi sugestia mea ca psihobiologia să fie predată în anii premedicali, ca relația medic/pacient să fie începutul studiilor medicale. O perspectivă profundă a acestei filozofii fundamentale este o preocupare principală a internistului.

REFERINȚE

Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F și colab. Progrese biologice, clinice și etice ale efectelor placebo. Lancet. 2010;375:686-965.

Guess H, Kleinman A, Kusek JW și colab. eds. Știința placebo: către o agendă de cercetare interdisciplinară. Londra: BMJ Books; 2002.

Hall H. Hipnoza si sistemul imunitar. Am J Clin Hypertens. 1982;25:92-103.

Rogers M, Dubey D, Reich P. Influența psihicului și a creierului asupra imunității și sensibilității la boli. Psychosom Med. 1979;41:147-164.

Ader R, ed. Psihoneuroimunologie. New York: Academic Press; 1981.

White L, Tursky B, Schwartz GE, eds. Placebo: teorie, cercetare și mecanisme. New York: Guilford Press; 1985.

Barrett S. Fraude în sănătate și șarlamăni. Consumator FDA. 1977;11:12-17.

Thompson R. Analiza numerică și modelarea teoretică a efectelor cauzale ale intenției conștiente. Energii subtile Energy Med J. 1991;2:47-70.

Braud W. Interacțiuni conștiente cu sisteme biologice la distanță: efecte anormale de intenționalitate. Energii subtile Energy Med J. 1991;2:1-46.

Dossey L. Cuvinte vindecătoare: puterea rugăciunii și practica medicinei. San Francisco: Harper Collins; 1993.

Byrd R. Efectele terapeutice pozitive ale rugăciunii de mijlocire într-o populație de unități de îngrijire coronariană. South Med J. 1988;81:826-829.

Sheldrake R. Prezența trecutului: rezonanța morfică și obiceiurile naturii. New York: Times Books; 1988.

Benson E. Efectul placebo. JAMA. 1975;232:1225-1227.

Alexander F. Medicina psihosomatică: principiile și aplicațiile sale. New York: Norton; 1987.

Gliedman LH, Gantt WH, Teitelbaum HA. Unele implicații ale studiilor reflexe condiționate pentru cercetarea placebo. Sunt J Psychol. 1957;113:1103-1107.

Wickramasekara I. Placebo ca răspuns condiționat. Avansuri. 1984;1:109-135.

Rossi E. Psihobiologia vindecării minte-corp. New York: Norton; 1986.

Beecher HK. Puternicul placebo. JAMA. 1955;159:1602-1606.

Everson TC, Cole WH. Regresia spontană a cancerului. Philadelphia: WB Saunders; 1966.

Booth G. Aspecte psihologice ale regresiilor „spontane” ale cancerului. J Am Acad Psychoanal. 1973;1:303-317.

Cousins N. Anatomia unei boli (așa cum este percepută de pacient). N Engl J Med. 1976;295:1458-1463.

Shapiro AK. O contribuţie la o istorie a efectului placebo. Comportament Sci. 1960;5:109-135.

Shapiro AK. Factori care contribuie la efectul placebo: implicația lor pentru psihoterapie. Sunt J Psychother. 1964;18:73-88.

Shapiro AK. Placebogenice şi iatroplacebogenice. Med Times. 1964;92:1037-1043.

Berg AO. Efectul placebo a fost reconsiderat. J Fam Pract. 1983;17:647-650.

Webster's II: noul dicţionar universitar Riverside. Boston: Riverside Publishing Co; 1984.

Brody H. Minciuna care vindecă: etica administrării de placebo. Ann Intern Med. 1982;97:112-118.

Benson H. Efectul nocebo: istorie şi fiziologie. Prev Med. 1997;26:612-615.

Klopfer B. Variabile psihologice în cancerul uman. J Proj Tech. 1957;21:331-340.

tun WB. Moartea „Voodoo”. Psihosomatic Med. 1957;19:182-190.

Kirkpatrick RA. Vrăjitoria şi lupusul eritematos. JAMA. 1981;245(19):1937.

Hahn R. Un model sociocultural de boală şi vindecare. În: White L, Tursky B, Schwartz G, eds. Placebo: teorie, cercetare şi mecanisme. New York: Guilford Press; 1985.

Evans FJ. Dezlegarea efectelor placebo. Avansuri. 1984;1:11-19.

Beecher HK. Măsurarea răspunsurilor subiective: efectul cantitativ al medicamentelor. New York: Oxford University Press; 1959.

Linton HB, Langs RJ. Reacţii placebo într-un studiu al dietilamidei acidului lisergic (LSD-25). Arch Gen Psihiatrie. 1962;6:53-67.

Wolf S, Pinsky RH. Efectele administrării placebo şi apariția reacţiilor toxice. JAMA. 1954;155:339-341.

Cytryn L, Gilbert A. Eficacitatea medicamentelor tranchilizante plus psihoterapie de susţinere în tratarea tulburărilor de comportament ale copiilor: un studiu dublu-orb pe optzeci de pacienţi în ambulatoriu. Am J Ortopsihiatrie. 1960;30:113-129.

Beecher HK. Dovezi pentru eficacitatea crescută a placebolor cu stres crescut. Am J Physiol. 1956;187:163-169.

Lasagna L, von Felsinger JM, Beecher HK. Modificări induse de droguri la om. I. Observaţii asupra subiecţilor sănătoşi, bolnavilor cronici şi postdependenţilor. JAMA. 1955;157:1006-1020.

Keats AS, Beecher HK. Potenta analgezica si raspunderea actiunii secundare la om a heptazonei, WIN 1161-2, 6-metil dihidromorfina, Meptopon, levo-izometadona si pentobarbitol de sodiu ca

un efort suplimentar de rafinare a metodelor de evaluare a medicamentelor analgezice. J Pharmacol Exp Ther. 1952;105:109-129.

Traut EF, Passarellu EW. Placebo în tratamentul artritei reumatoide şi al altor afecţiuni reumatice. Ann Rheum Dis. 1957;16:18-22.

Elmore D. Corespondenţă personală. aprilie 1988.

Goodwin JS, Goodwin JM, Vogel AV. Cunoaşterea şi utilizarea placebo-urilor de către ofiţerii şi asistentele medicale. Ann Intern Med. 1979;91:106-110.

Vogel AV, Goodwin JS, Goodwin JM. Terapia placebo. Sunt un medic de familie. 1980;22:105-109.

Kostis JB, Krieger S, Cosgrove N, et al. Mecanismul efectului placebo asupra toleranţei la efort în angina pectorală. Sunt J Cardiol. 1982;49:1001.

Benson H, McCallie DP. Angina pectorală şi efectul placebo. N Engl J Med. 1979;300:1424-1429.

Rinzler SH, Travell J, Bakst H, et al. Efectul heparinei în angina de efort. Am J Med. 1953;14:438-447.

Shevchuk YM. O minune medicală. Can Pharm Rev. 1987:597-600.

Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstrarea studenţilor la medicină a răspunsurilor placebo şi a factorilor non-medicamentali. Lancet. 1972;1:1279-1282.

Porter JM, Cutler BS, Lee BY şi colab. Eficacitatea pentoxifilinei în tratamentul claudicaţiei intermitente: studiu multicentric controlat dublu-orb cu evaluarea obiectivă a pacienţilor cu boală arterială ocluzivă cronică. Am Heart J. 1982;104:66-72.

Vinar O. Dependenţa de un placebo: un raport de caz. Br J Psihiatrie. 1969;115:1189-1190.

Haşiş I, Harvey W. Efecte antiinflamatorii ale terapiei cu ultrasunete: dovezi pentru un efect placebo major. Br J Rheumatol. 1986;25:77-81.

Katz HM, Bissel G. Efectele de scădere a zahărului din sânge ale clorpromamidei şi tolbutamidei. Diabet. 1965;14:650-657.

Singer DL, Hurwitz D. Experienţă pe termen lung cu sulfoniluree şi placebo. N Engl J Med. 1967;277:450-460.

Wolf S. Simpozion privind evaluarea clinică a medicamentelor şi farmacologia umană. IV. Placebo: probleme şi capcane. Clin Pharmacol Ther. 1962;3:254-257.

Wolf S. Efectele sugestiei şi condiţionării asupra acţiunii agenţilor chimici la subiecţii umani: farmacologia placebolor. J Clin Invest. 1950;29:100-109.

Abbot FK, Mack M, Wolf S. Acţiunea bantinei asupra stomacului şi duodenului omului cu observaţii asupra efectelor placebo. Gastroenterologie. 1952;20:249-261.

Brogden RN, Carmine AA, Heel RC şi colab. Ranitidina: o revizuire a farmacologiei şi utilizării sale terapeutice în boala ulcerului peptic şi alte boli conexe. Droguri. 1982;24:267-303.

Grenfell RF, Briggs AH, Olanda WC. Medicamente antihipertensive evaluate într-un studiu dublu controlat. South Med J. 1963;56:1410-1416.

Reader R. Studii terapeutice în hipertensiunea uşoară. Med J Aust. 1984;140:752-754.

Gould BA, Mann S, Davies AB, et al. Placebo scade tensiunea arteriala? Lancet. 1981;2:1377-1381.

Hossmann V, FitzGerald GA, Dollery CT. Influenţa spitalizării şi a terapiei placebo asupra tensiunii arteriale şi a funcţiei simpatice în hipertensiunea esenţială. Hipertensiune arterială. 1981;3:113-118.

Calzetti S, Findley LJ, Gresty MA, et al. Metoprolol şi pro-pranolol în tremor esenţial: un studiu dublu orb, controlat. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1981;44:814-819.

Evans W, Hoyle C. Valoarea comparativă a medicamentelor utilizate în tratamentul continuu al anginei pectorale. QJ Med. 1933;2:311-338.

Diamond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparaţie între ligatura arterei mamare interne şi operaţia simulată pentru angina pectorală. Sunt J Cardiol. 1960;5:483-486.

Cobb LA, Thomas GJ, Dillard DH şi colab. O evaluare a ligaturii interne-mamararei printr-o tehnică dublu-orb. N Engl J Med. 1959;269:1115-1118.

Uhlenhuth EH, Canter A, Neustadt JO, et al. Ameliorarea simptomatică a anxietăţii cu meprobamat, fenobarbital şi placebo. Am J Psihiatrie. 1959;115:905-910.

Solomon K, Hart R. Capcane şi perspective în cercetarea clinică asupra medicamentelor antianxietate: benzodiazepine şi placebo - o revizuire a cercetării. J Clin Psihiatrie. 1978;39:823-831.

Morrison RA, Woodmansey A, Young AJ. Răspunsuri placebo într-un studiu de artrită. Ann Rheum Dis. 1961;20:179-185.

Cederlof S, Jonson G. Injecţie intraarticulară de prednisolon pentru osteoartrita genunchiului: un test dublu orb cu placebo. Acta Chir Scand. 1966;132:532-537.

Wayne EJ. Placebo. BMJ. 1956;2:157.

Godfrey S, Konig P. Suprimarea astmului indus de efort prin salbutamol, teofilină, atropină, cromolyn şi placebo într-un grup de copii astmatici. Pediatrie. 1975;56:930-934.

Luparello T, Lyons HA, Bleecher ER,

et al. Influenţa sugestiei asupra reactivităţii căilor respiratorii la subiecţii astmatici. Psychosom Med. 1968;30:819-825.

Godfrey S, Silverman M. Demonstraţie prin răspunsul placebo în astm prin intermediul testelor de efort. J Psychosom Res. 1973;17:293-297.

Molling PA, Lockner AW, Sauls RJ, et al. Băieţi delincvenţi comisi: impactul perfenazinei şi al placebo. Arch Gen Psihiatrie. 1962;7:70-78.

Green FH, Andrews CH, Bain WA, şi colab. Studii clinice cu medicamente antihistaminice în prevenirea şi tratamentul răcelii comune. BMJ. 1950;2:425-429.

Diehl HS, Baker AB, Cowan DW. Vaccinuri împotriva răcelii: o evaluare suplimentară. JAMA. 1940;115:593-594.

Buck C, Gowdey CW. Un studiu clinic al unei pastile antiseptice cu amoniu cuaternar în tratamentul răcelii comune. Can Med Assoc J. 1962;86:489-491.

Diehl HS. Tratamentul medicinal al răcelii comune. JAMA. 1933;101:2042-2050.

Hillis BR. Evaluarea medicamentelor pentru suprimarea tusei. Lancet. 1952;1:1230-1235.

Malitz S, Kanzler M. Sunt antidepresivele mai bune decât placebo? Am J Psihiatrie. 1971;127:605-611.

Morris JB, Beck AT. Eficacitatea medicamentelor antidepresive. Arch Gen Psihiatrie. 1974;30:667-674.

Budoff PW. Zomepirac de sodiu în tratamentul sindromului de dismenoree primară. N Engl J Med. 1982;307:714-719.

Nyren O, Adami HO, Bates S, et al. Absenţa beneficiului terapeutic de la antiacide sau cimetidină în dispepsia non-ulceroasă. N Engl J Med. 1986;314:339-343.

Sturdevant RA, Isenberg JI, Secrist D, et al. Antiacidul şi placebo au produs o ameliorare similară a durerii la pacienţii cu ulcer duodenal. Gastroenterologie. 1977; 72:1-5.

Wise PG, Rosenthal RR, Killian P şi colab. Un studiu controlat al tratamentului placebo al febrei fânului (rezumat). J Allergy Clin Immunol. 1979;63:216.

Baldwin H. Conferinţa despre terapie. Am J Med. 1954;17:72.

Frey GH. Rolul răspunsului placebo în evaluările clinice ale durerilor de cap. Durere de cap. 1961;1:31-38.

Jellinek EM. Teste clinice privind eficacitatea comparativă a medicamentelor analgezice. Biometrie Bull. 1946;2:87-91.

Sillaanpaa M. Profilaxia cu clonidină a migrenei din copilărie şi a altor dureri de cap vasculare. Durere de cap. 1977;17:28-31.

Hipertensiune arterială uşoară netratată. Un raport al Comitetului de management al studiului terapeutic australian în hipertensiunea uşoară. Lancet. 1982;1: 185-191.

Patel C, Marmot MG, Terry DJ. Test controlat al metodelor comportamentale asistate de biofeedback în reducerea hipertensiunii uşoare. BMJ (Clin Res Ed). 1981;282:2005- 2008.

Liberman R. Un studiu experimental al răspunsului placebo în trei situaţii diferite de durere. J Psihiatru Res. 1964;33:233-246.

Maddocks S, Hahn P, Moller F, et al. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo a supozitoarelor vaginale cu progesteron în tratamentul sindromului premenstrual. Am J Obstet Gynecol. 1986;154:573-581.

Thomsen J, Bretlau P, Tos M, et al. Efectul placebo în chirurgia bolii Meniere: urmărire de trei ani. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 1983;91:183-186.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. Mecanismul analgeziei placebo. Lancet. 1978;2:654-657.

Posner J, Burke CA. Efectele naloxonei asupra analgeziei opiacee şi placebo la voluntari sănătoşi. Psihofarmacologie. 1985;87:468-472.

Gliedman LH, Nash Jr EH, Imber SD şi colab. Reducerea simptomelor prin substanţe inerte farmacologic şi prin psihoterapie de scurtă durată. AMA Arch Neurol Psihiatrie. 1958;79: 345-351.

Barron A, Beckering B, Rudy LH, et al. Un studiu dublu-orb care compară RO4-0403, trifluoperazina şi un placebo la pacienţii cu boli mintale cronice. Am J Psihiatrie. 1961;118:347-348.

Schultz JI, Johnson JD, Freedman SO. Studiu dublu-orb care compară flunisolide şi placebo pentru tratamentul rinitei perene. Alergie clinică. 1978;8:313-320.

Straus B, Eisenberg J. Efectele hipnotice ale unui antihistaminic—clorhidrat de metapirilen. Ann Intern Med. 1955;42:574-582.

Beecher HK. Chirurgia ca placebo: un studiu cantitativ al părtinirii. JAMA. 1961;176:1102-1107.

Wolf S. Farmacologia placebolor. Pharmacol Rev. 1959;11:689-704.

Linton HB, Langs RJ. Reacţii placebo într-un studiu al dietilamidei acidului lisergic. Arch Gen Psych. 1962;6:369-383.

Lasagna L, Mosteller F, von Felsinger JM, et al. Un studiu al răspunsului placebo. Am J Med. 1954;16:770-779.

Moertel CG, Taylor WF, Roth A, et al. Cine răspunde la pastilele de zahăr? Mayo Clin Proc. 1976;51:96-100.

Parkhouse J. reactor placebo. Natură. 1963;199:308.

Fisher S. Reactorul placebo: teză, antiteză, sinteză şi ipoteză. Dis Nerv Syst. 1967;28:510-515.

Bush P. Efectul placebo. J Am Pharm Asoc. 1974;14:671-674.

Lasagna L, Laties VG, Dohan JL. Studii suplimentare privind farmacologia administrării placebo. J Clin Invest. 1958;37:533-537.

Dinnerstein AJ, Halm J. Modificarea efectelor placebo prin intermediul medicamentelor: efectele aspirinei şi placebo asupra stărilor de spirit autoevaluate. J Abnorm Psychol. 1970;75:308-314.

Schapira K, McClelland HA, Griffiths NR, et al. Studiu asupra efectelor culorii tabletei în tratamentul stărilor de anxietate. BMJ. 1970;1:446-449.

Benson H. Privind dincolo de răspunsul de relaxare. Revizuire. 1984;7:50-55.

Darko DF. Un scurt tur al psihoneuroimunologiei. Ann Alergie. 1986;57:233-238.

Reed CF, Witt PN. Factori care contribuie la reacţii neaşteptate în două experimente umane cu medicamente-placebo. Confin Psihiatru. 1965;8:57-68.

Beecher HK. Relaţia dintre semnificaţia rănii şi durerea experimentată. JAMA. 1956;161:1609-1613.

Guyton AC. Manual de fiziologie medicală. Philadelphia: WB Saunders; 1981.

Verii N. Cuvânt înainte. În: Locke S, Colligan D, eds. Vindecătorul din interior. New York: New American Library; 1986.

Thomas CB, Duszynski KR, Shaffer JW. Atitudinile familiei raportate la tineri ca potențiali predictori ai cancerului. Psychosom Med. 1979;1:287-302.

Schekelle RB, Raynor Jr WJ, Ostfeld AM și colab. Depresia psihologică și riscul de deces din cauza cancerului la 17 ani. Psychosom Med. 1981;43:117-125.

Dreher H. Cancerul şi mintea: concepte actuale în psiho-oncologie. Avansuri. 1987;4:27-43.

Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, et al. Funcția limfocitelor deprimată după deces. Lancet. 1977;1:834-836.

Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, et al. Suprimarea stimulării limfocitelor după deces. JAMA. 1983;250:374-377.

Engle GL. Moarte subită şi rapidă în timpul stresului psihologic: folclor sau înţelepciune populară? Ann Intern Med. 1971;74:771-782.

Tregear EJ. Anthr Inst. 1890;19:100.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology: intervențiile psihologice pot modula imunitatea?.

J Consult Clin Psychol. 1992 Aug;60(4):569-575.

Gough WC, Shacklett RL. Știința conectivității. Partea 3: experiența umană. Energii subtile Energy Med J. 1993;4:187-211.

Steggles S, Stam HJ, Fehr R, și colab. Hipnoza și cancerul: o bibliografie adnotată 1960-1985. Am J Clin Hyperten. 1987;29:281-290.

Weil A. Sănătate şi vindecare. Boston: Houghton Mifflin; 1983.

Freund J, Krupp G, Goodenough D. Relația medic pacient și efectul medicamentului. Clin Pharmacol Ther. 1972;13:172-180.

Greene CS, Laskin DM. Evaluarea pe termen lung a tratamentului pentru sindromul de disfuncţie a durerii miofasciale. J Am Dent Asoc. 1983;107:235-236.

Benedetti F. Mecanismele placebo și efectele asociate cu placebo între boli şi tratamente. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:33-60.

Sternbach RA. Efectele seturilor de instrucţiuni asupra responsivităţii autonome. Psihofiziologie. 1964;62:67-72.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. Mecanismul analgeziei placebo. Lancet. 1978;2:654-657.

Borysenko J. Psychoneuroimmunology: factori comportamentali şi răspunsul imun. Revizuire. 1984;7:56-65.

Selye H. Sindromul general de adaptare şi bolile de adaptare. J Clin Endocrinol. 1946;6:117-230.

Cositoare OH. Teoria şi comportamentul învăţării. New York: Wiley; 1960.

Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD,

et al. Mecanisme neurobiologice ale efectului placebo. J Neurosci. 2005 noiembrie 9;25(45):10390-10402.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, et al. Neuroanatomia funcţională a efectului placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159:728-737.

Wager TD, Rilling JK, Smith EE şi colab. Modificări induse de placebo în FMRI în anticiparea şi experienţa durerii. Ştiinţă. 2004;303:1162-1167.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empatia pentru durere implică componentele afective, dar nu senzoriale ale durerii. Ştiinţă. 2004;303:1157-1162.

Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, et al. Modificări ale funcţiei cerebrale la subiecţii depresivi în timpul tratamentului cu placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159: 122-129.

Solomon GF. Domeniul emergent al psihoneuroimunologiei, cu o notă specială despre SIDA. Avansuri. 1985;2:6-19.

Cannon W. Stresuri şi tulpini ale homeostaziei. Am J Med Sci. 1935;22:1-18.

Laudenslager ML. Coping şi imunosupresie: şocul inevitabil, dar nu evadabil suprimă proliferarea limfocitelor. Ştiinţă. 1983;221:568-570.

Monjan AA, Collector MI. Modularea răspunsului imun indusă de stres. Ştiinţă. 1977;196:307-308.

Riley V. Influenţe psihoneuroendocrine asupra imunocompetenţei şi neoplaziei. Ştiinţă. 1981;212:1100-1109.

Vedhara K, Cox NK, Wilcock GK şi colab. Stresul cronic la îngrijitorii vârstnici ai pacienţilor cu demenţă şi răspunsul anticorpilor la vaccinarea antigripală. Lancet. 1999;353:627-631.

Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, et al. Diferenţele de profil de steroizi suprarenalieni în sindromul de oboseală cronică, în depresie şi în sănătate. J Afect Disord. 1999;54:129-137.

Locke S, Colligan D. Vindecătorul din interior. New York: New American Library; 1986.

Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al. Relaţia dintre „tulpina la locul de muncă” tensiunea arterială diastolică la locul de muncă şi indicele de masă ventricular stâng: rezultatele unui studiu de caz controlat. JAMA. 1990;263:1929-1935.

Bower B. Stresul emoţional legat de răceala comună. Ştiri Ştiinţe. 1991;140:132.

Fackelmann KA. Stresul pune strângere pe vasele înfundate. Ştiri Ştiinţe. 1991;140:309.

Mittlrman MA, Maclure M. Stresul psihic în timpul vieţii de zi cu zi declanşează ischemia miocardică. JAMA. 1977;277:1558-1559.

Vergano D. Stresul poate slăbi bariera hematoencefalică. Ştiri Ştiinţe. 1996;150(24):375.

Marbach JJ, Dworkin SF. Terapie de grup cu MPD cronică şi psihodinamică. J Am Dent Asoc. 1975;90:827-833.

Gold MS, Pottash AC, Sweeny D. Efectele antimaniacale, antidepresive şi antipanice ale opiaceelor: dovezi clinice, neuroanatomice şi biochimice. În: Verebey K, ed. Opioide în bolile mintale: teorii, observaţii clinice şi posibilităţi de tratament. New York: Academia de Ştiinţe din New York; 1982.

Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Activarea somatotopică a sistemelor opioide prin aşteptări direcţionate către ţintă de analgezie. J Neurosci. 1999;19:3639-3648.

Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, et al. Inducerea răspunsurilor depresive respiratorii placebo la oameni prin intermediul receptorilor opioizi. Euro J Neurosci. 1999;11:625-631.

Goldstein A, Grevert P. Analgezie placebo, endorfine şi naloxonă. Lancet. 1978;2(8104-5):1385.

Barber J, Mayer D. Evaluarea eficacităţii şi mecanismului neuronal al unei proceduri de analgezie hipnotică în durerea dentară experimentală şi clinică. Durere. 1977;4:41-48.

Krieger DT. Peptide cerebrale: ce, unde şi de ce. Ştiinţă. 1983;222:975-985.

CJ Heijnen, Ballieux RE. Influenţa peptidelor opioide asupra sistemului imunitar. Avansuri. 1986;3:114-1121.

Blalock JE. Sistemul imunitar ca organ senzorial. J Immunol. 1984;132:1067-1070.

Pierpaoli W, Sorkin E. Hormonii şi capacitatea imunologică. I. Efectul antiserului heterolog anti-hormon de creştere (ASTH) asupra timusului şi ţesutului limfatic periferic la şoareci. Inducerea unui sindrom de epuizare. J Immunol. 1968;101:1036-1043.

Haggard HW. Diavoli, droguri şi doctori; povestea ştiinţei vindecării de la medic-medic până la doctor. New York: Harper & Brothers; 1929.

Burton R. Anatomia melancoliei. New York: Empire State Book Company; 1929.

Gantt WH. Principiile căderii nervoase-schizokineza şi autokineza. Ann NY Acad Sci. 1953;56:143-163.

Klerman GL. Evaluarea influenţei mediului spitalicesc asupra eficacităţii terapiei psihiatrice cu medicamente. J Nerv Ment Dis. 1963;137:143-154.

Wheatly D. Influența atitudinilor medicilor şi pacienţilor în tratamentul bolilor nevrotice. Lancet. 1967;2:1133-1135.

Lewith GT. Fiecare medic un placebo ambulant. Comp Med Res. 1987;2:10-18.

Benson H, MD Epstein. Efectul placebo. Un atu neglijat în îngrijirea pacienţilor. JAMA. 1975;232:1225-1227.

Brody HL. Minciuna care vindecă: etica administrării de placebo. Ann Intern Med. 1982;97:112-118.

Jensen PS. Relaţia medic-pacient: îndreptați spre impas sau îmbunătățire? Ann Intern Med.

1981;95:769-771.

Nash EH, Frank JD, Imber SD şi colab. Efecte selectate ale medicaţiei inerte asupra pacienţilor psihiatrici. Sunt J Psychother. 1964;18(Suppl 1):33-48.

Houston WR. Medicul însuşi ca agent terapeutic. Ann Intern Med. 1938;11:1416-1425.

Freund J, Krupp G, Goodenough D şi colab. Relaţia medic-pacient şi efectul medicamentului. Clin Pharmacol Ther. 1972;13:172-180.

Budd MA, Zimmerman ME. Clinicianul potenţator: combinând competenţa ştiinţifică şi lingvistică. Avansuri. 1986;3:40-45.

Bogdonoff MD, Nichols CR, Klein RF, et al. Relaţia medic-pacient: o abordare practică şi intenţionată sugerată. JAMA. 1965;192:45-48.

Egbert LD, Battit GE, Welch CE, et al. Reducerea durerii postoperatorii prin încurajarea şi instruirea pacienţilor. N Engl J Med. 1964;270:825-827.

Bruhn JG. Atingerea medicului: comunicarea tactilă în relaţia medic-pacient. South Med J. 1978;71:1469-1473.

Shapiro AK. Efecte placebo în psihoterapie şi psihanaliza.

J Clin Pharm. 1970;10:73-78.

Krieger D. Atingerea terapeutică. New York: Prentice-Hall; 1979.

Gradul B. Câteva efecte biologice ale „impunerea mâinilor”: o trecere în revistă a experimentelor cu animale şi plante.

J Am Soc Psychical Res. 1965;59:95-127.

Frank J. Rolul speranței în psihoterapie. Int J Psihiatrie. 1968;5:383-395.

Roethlisberger FJ, Dickson WJ. Conducerea și muncitorul. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1961.

Engel GL. Un cadru de viață propice pentru boală: complexul renunțare-renuntare. Bull Menninger Clin. 1968;32:355-365.

Pelletier KR. Mintea ca vindecător, mintea ca ucigaș: o abordare holistică pentru prevenirea tulburărilor de stres. New York: Delacorte Press/S. Lawrence; 1977.

Meyer RJ, Haggerty RJ. Infecții streptococice în familii: factori care modifică susceptibilitatea individuală. Pediatrie. 1962;29:539-549.

Kasl SV. Factori de risc psihosocial în dezvoltarea mononucleozei infecțioase. Psychosom Med. 1979;41:445-466.

Olasov B, Jackson J. Efectele așteptărilor asupra rapoartelor femeilor despre starea de spirit în timpul ciclului menstrual. Psychosom Med. 1987;49:65-78.

Wolf S. Capătul frânghiei: rolul creierului în moartea cardiacă. Can Med Assoc J. 1967;97:1022-1025.

Verii N. Inima vindecatoare: antidoturi pentru panica si neputinta. New York: Norton; 1983.

Shekelle RB, Raynor Jr WJ, Ostfeld AM și colab. Depresia psihologică și riscul de deces din cauza cancerului la 17 ani. Psychosom Med. 1981;43:117-125.

Gottschalk LA. Speranța și alte elemente de descurajare a bolii. Sunt J Psychother. 1985;39:515-524.

Cassel EJ. Natura suferinței și scopurile medicinei. N Engl J Med. 1982;306:639-645.

Bruhn JG. Valoarea terapeutică a speranței. South Med J. 1984;77:215-219.

Achterberg J. Imaginile în vindecare: șamanismul și medicina modernă. Boston: New Science Library; 1985.

Simonton OC. Însănătoșirea din nou: un ghid pas cu pas, de autoajutorare pentru depășirea cancerului pentru pacienți și familiile acestora. Los Angeles: JP Tarcher; 1978.

Krieger D. Atingerea terapeutică: cum să-ți folosești mâinile pentru a ajuta sau pentru a vindeca. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1979.

Kunz D, ed. Aspecte spirituale ale artelor vindecătoare. Wheaton, IL: Theosophical Publishing; 1985.

Frank J. Rolul speranței în psihoterapie. Int J Psihiatrie. 1968;5:383-395.

Mittleman MA, Maclure M. Stresul psihic în timpul vieții de zi cu zi declanșează ischemia miocardică. JAMA. 1997;277:1558-1559.

Greer S, Moorey S, Baruch JD, et al. Terapia psihologică adjuvantă pentru pacienții cu cancer: un studiu prospectiv randomizat. BMJ. 1992;304:675-680.

Spiegel D. Aspecte psihosociale ale tratamentului cancerului de sân. Semin Oncol. 1997;24(1 Suppl 1):S136-S147.

Conferința Cornell despre terapie. Utilizarea placebolor în terapie. NY State Med J. 1946;46:1718-1726.

Volgyesi FA. „Școală pentru pacienți", terapie cu hipnoză și psihoprofilaxie. BMJ hipertensiune. 1954;5:8-17.

Epstein JB. Înțelegerea placebolor în stomatologie. J Am Dent Asoc. 1984;109:71-74.

Ader R, Cohen N. Imunosupresie condiționată de comportament. Psychosom Med. 1975;37:333-340.

Ader R. Modularea imunității condiționată de comportament. În: Guillemin R, Cohn M, Melnechuk T, eds. Modularea neuronală a imunității: lucrările unui simpozion internațional ținut sub auspiciile Fundației de Cardiologie Prințesa Liliane la Bruxelles, Belgia, 27 și 28 octombrie 1983. New York: Raven Press; 1985.

Batterman RC, Lower WR. Reactivitatea la placebo - influența terapiei anterioare. Curr Ther Res Clin Exp. 1968;10:136-143.

Cassel EJ. Natura suferinței și scopurile medicinei. N Engl J Med. 1982;306:639-645.

Lipkin M. Sugestie si vindecare. Perspect Biol Med. 1984;28:121-126.

Schwartz GE. Biofeedback, autoreglare și modelarea proceselor fiziologice. Am Sci. 1975;63:314-324.

Modell W, Houde RW. Factorii care influențează evaluarea clinică a medicamentelor. JAMA. 1958;167:2190-2199.

Greene CS, Laskin DM. Evaluarea pe termen lung a tratamentului sindromului de disfuncție a durerii miofasciale: o analiză comparativă. J Am Dent Asoc. 1983;107:235-238.

Kabat-Zinn J. Un program de ambulatoriu în medicina comportamentală pentru pacienții cu durere cronică bazat pe practica meditației mindfulness: considerații teoretice și rezultate preliminare. Gen Hosp Psihiatrie. 1982;4:33-47.

Halifax J. Voci șamanice: un studiu al narațiunilor vizionare. New York: Dutton; 1979.

Klinghardt DK. Terapie neuronală. J Neurol Orthop Med Surg. 1993;14:109-114.

Orr WC, Hoffman HJ, Hegge FW. Ritmuri ultradiene în performanţă extinsă. Aerosp Med. 1974;45:995-1000.

Goyeche J. Yoga ca terapie în medicina psihosomatică. Psychother Psychosom. 1979;31:373-381.

Werntz D. Activitatea emisferică cerebrală şi funcţia nervoasă autonomă, teză de doctorat. San Diego: Universitatea din California; 1981.

Zajonc RB. Emoţia şi eferenţele faciale: o teorie revendicată. Ştiinţă. 1985;228:15-21.

Critchley EM. Chipul uman. BMJ (Clin Res Ed). 1985;291:1222-1223.

Rothman KJ, Michaels KB. Utilizarea continuă neetică a controalelor placebo. N Engl J Med. 1994;331:394-398.

Bok S. Etica oferirii de placebo. Sci Am. 1974;231:17-23.

Mukerjee S. Anatomia speranţei: îngrijirea organului vital. New York Times. 22 februarie 2004.

Leslie A. Etica şi practica terapiei placebo. Am J Med. 1954;16: 854-862.

CAPITOLUL 7

Atitudine mentală pozitivă

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

O atitudine mentală pozitivă este unul dintre elementele fundamentale ale unei bune sănătăţi. Această axiomă a fost contemplată de filozofi şi medici încă de pe vremea lui Platon şi a lui Hipocrate. Pe lângă înţelepciunea convenţională simplă, cercetările moderne au verificat şi rolul important pe care atitudinea – colecţia de gânduri şi emoţii obişnuite – îl joacă în determinarea duratei şi calităţii vieţii. Mai exact, studiile care utilizează diverse scale pentru a evalua atitudinea, inclusiv scala Optimism-Pesimism (PSM) din Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), au arătat că indivizii cu un stil explicativ pesimist au o sănătate mai proastă, sunt predispuşi la depresie, sunt utilizatori mai frecventi ai sistemelor medicale şi de îngrijire a sănătăţii mintale, prezintă mai multă deteriorare a funcţiilor cognitive şi imunitate, au o scădere cognitivă şi imunitară mai redusă. Unul dintre cele mai recente studii a implicat o cohortă mare de 5566 de persoane care au completat un sondaj la două momente, cu vârsta cuprinsă între 51-56 de ani la Timpul 1 şi 63-67 de ani la Timpul 2. Acest sondaj a inclus un chestionar pentru a determina bunăstarea psihologică pozitivă prin măsurarea acceptării de sine, a autonomiei, a relaţiilor pozitive cu ceilalţi, a stăpânirii de mediu şi a relaţiilor personale cu ceilalţi. Rezultatele au arătat că persoanele cu o bunăstare pozitivă scăzută au de 7,16 ori mai multe şanse de a fi depresive 10 ani mai târziu.9 Această cercetare a evidenţiat faptul că, deşi viaţa este plină de evenimente care sunt dincolo de controlul cuiva, oamenii îşi pot controla răspunsurile la astfel de evenimente. Atitudinea contribuie foarte mult la determinarea modului în care oamenii văd şi răspund la stresul şi provocările vieţii.

Atitudinea este reflectată de stilul explicativ, un termen dezvoltat de renumitul psiholog Martin Seligman pentru a descrie o variabilă de personalitate cognitivă care reflectă modul în care oamenii explică în mod obişnuit cauzele evenimentelor vieţii.8 Stilul explicativ a fost folosit pentru a explica diferenţele individuale ca răspuns la evenimentele negative în timpul reformularii atribuţionale a modelului de neputinţă învăţat al depresiei dezvoltat de Seligman (descris în capitolul 142).

Pentru a determina nivelul de optimism al unui pacient, cereţi-i să ia Chestionarul de stil de atribuire dezvoltat de Seligman sau să folosească scala PSM a MMPI. Tehnicile pentru a ajuta pacienţii să înveţe să fie optimişti sunt prezentate în următoarea discuţie.

p ATITUDINE, PERSONALITATE, EMOȚII ŞI FUNȚIA IMUNĂ

Importanţa atitudinii faţă de sănătatea umană a fost examinată în legătura dintre creier, emoţii şi sistemul imunitar. Cercetările din domeniul psihoneuroimunologiei indică faptul că fiecare parte a sistemului imunitar este conectată la creier într-un fel, fie printr-o conexiune directă cu ţesutul nervos, fie prin limbajul complex al mesagerilor chimici şi hormonilor. Ceea ce descoperă oamenii de ştiinţă este că fiecare gând, emoţie şi experienţă trimite un mesaj sistemului imunitar care fie îmbunătăţeşte, fie îi afectează capacitatea de a funcţiona. O viziune simplistă este că emoţiile pozitive, cum ar fi bucuria, fericirea şi

optimismul, tind să stimuleze funcţia sistemului imunitar, în timp ce emoţiile negative, cum ar fi depresia, tristeţea şi pesimismul, tind să o suprime.

Studiile care examinează funcţia imunitară la optimişti versus pesimişti au demonstrat o funcţie imunitară semnificativ mai bună la optimişti. Mai exact, studiile au arătat că optimiştii au crescut funcţia secretorie a imunoglobulinei A, activitatea celulelor ucigaşe naturale şi imunitate mediată de celule, ceea ce este demonstrat de un raport mai bun dintre celulele T helper şi supresoare decât cele ale pesimiştilor.5,10'13.

Sistemul imunitar este atât de esenţial pentru prevenirea cancerului încât, dacă emoţiile şi atitudinea ar fi factori de risc pentru cancer, ne-am aştepta la un risc crescut de cancer la oameni.

care au o depresie de lungă durată sau o atitudine pesimistă. Cercetarea susţine această asociaţie; de exemplu, fumătorii care sunt depresivi au un risc mult mai mare de cancer pulmonar decât fumătorii care nu sunt depresivi.14

Depresia şi adăpostirea altor emoţii negative contribuie la creşterea riscului de cancer în mai multe moduri. Majoritatea cercetărilor s-au concentrat pe impactul depresiei şi al altor emoţii negative asupra celulelor ucigaşe naturale. Dovezi ştiinţifice considerabile au documentat acum legătura dintre un risc mai mare de cancer şi emoţii negative, stres şi un nivel scăzut sau activitate al celulelor ucigaşe naturale.15 Emoţiile negative şi stresul paralizează multe aspecte ale funcţiei imunitare şi pot provoca literalmente explozia celulelor ucigaşe naturale. neputinţa — are o activitate mai mică a celulelor ucigaşe naturale decât alte tipuri de personalitate.12,13 Aceste studii indică, de asemenea, că indivizii cu un tip de personalitate care este predispus la cancer au un răspuns exagerat la stres, ceea ce agravează efectele dăunătoare pe care stresul le are asupra celulelor ucigaşe naturale şi asupra întregului sistem imunitar.

Depresia şi stresul nu numai că afectează sistemul imunitar, dar par şi să împiedice capacitatea celulei de a repara deteriorarea ADN-ului. Majoritatea agenţilor cancerigeni provoacă cancer prin deteriorarea directă a ADN-ului din celule, producând astfel celule anormale. Unul dintre cele mai importante mecanisme de protecţie împotriva cancerului din nucleul celulei sunt enzimele responsabile de repararea sau distrugerea ADN-ului deteriorat. Mai multe studii au arătat că depresia şi stresul modifică aceste mecanisme de reparare a ADN-ului; de exemplu, într-un studiu, limfocitele (un tip de globule albe) de la pacienţii cu depresie au demonstrat o deteriorare a capacităţii de a repara ADN-ul celular deteriorat prin expunerea la raze X.17,18.

Aşa cum cercetările au identificat trăsăturile de personalitate, emoţionale şi de atitudine care sunt asociate cu funcţia imunitară afectată, de asemenea, domeniul psihoneuroimunologiei a identificat o colecţie de trăsături de „putere imună" care includ o atitudine mentală pozitivă, o strategie eficientă pentru a face faţă stresului şi capacitatea de a-şi încrede în sine şi altora traume, provocări şi sentimente15,19.

ATITUDINE ŞI SĂNĂTATE CARDIOVASCULARĂ

Pe lângă creier şi sistemul imunitar, sistemul cardiovascular este o altă structură a corpului legată în mod complex de emoţii şi atitudine. Relaţia dintre un stil explicativ optimist sau pesimist cu incidenţa bolii coronariene a fost examinată ca parte a Studiului privind îmbătrânirea normativă a veteranilor, un studiu de cohortă în curs de desfăşurare pe bărbaţi în vârstă.7 Aceşti bărbaţi au fost evaluaţi de scala MMPI PSM. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 10 ani, au apărut 162 de cazuri de boală coronariană incidentă: 71 de cazuri de infarct miocardic nonfatal incident, 31 de cazuri de boală coronariană fatală şi 60 de cazuri de angină pectorală. Bărbaţii care raportau niveluri ridicate de optimism au avut un risc cu 45% mai mic de angină pectorală, infarct miocardic non-fatal şi deces prin boală coronariană decât bărbaţii care raportează niveluri ridicate de pesimism. Interesant, a fost găsită o relaţie clară doză-răspuns între nivelurile de optimism şi fiecare rezultat.

Pentru a ilustra cât de strâns este legat de atitudine sistemul cardiovascular, un studiu a arătat că măsurile de optimism şi pesimism au afectat ceva la fel de simplu ca tensiunea arterială ambulatorie.20 Adulţii pesimişti aveau niveluri mai ridicate ale tensiunii arteriale şi se simţeau mai negativi şi mai puţin pozitivi decât adulţii optimişti. Aceste rezultate sugerează că pesimismul are consecinţe fiziologice ample.

Furia excesivă, îngrijorarea şi alte emoţii negative s-au dovedit, de asemenea, asociate cu un risc crescut de boli cardiovasculare; cu toate acestea, aceste emoţii pot reflecta pur şi simplu un stil explicativ pesimist.

Nevoi de a fi

Autorealizarea

P ATITUDINE ŞI AUTOACTUALIZARE

Rolul unui medic ar trebui să includă nu numai facilitarea sănătăţii pacientului, ci şi ajutarea pacientului să obţină autoactualizarea, care este un concept dezvoltat de Abraham Maslow, părintele fondator al psihologiei umaniste. Lucrările şi teoriile sale au fost rezultatul cercetărilor intense pe oameni sănătoşi din punct de vedere psihologic de peste 30 de ani. În esenţă, Maslow a fost primul psiholog care a studiat oamenii sănătoşi. El credea cu tărie că studiul oamenilor sănătoşi va crea o bază solidă pentru teoriile şi valorile unei noi psihoterapii.

Maslow a descoperit că indivizii sănătoşi sunt motivaţi către auto-actualizare, un proces de „actualizare continuă a potenţialelor, capacităţilor, talentelor, ca îndeplinire a unei misiuni (sau chemare, soartă, destin sau vocaţie), ca o cunoaştere mai deplină şi acceptare a naturii intrinseci a propriei persoane, ca o tendinţă crescândă spre unitate, integrare sau sinergie în interiorul persoanei”.

Maslow a dezvoltat o piramidă în cinci trepte a nevoilor umane în care dezvoltarea personalității progresează de la un pas la altul. Nevoile nivelurilor inferioare trebuie să fie satisfăcute înainte ca următorul nivel să poată fi atins. Când nevoile sunt îndeplinite, individul se îndreaptă către bunăstare și sănătate. Figura 7-1 afișează ierarhia nevoilor lui Maslow.

Nevoile primare care formează baza piramidei sunt cerințele de bază de supraviețuire sau fiziologice: satisfacerea foametei, a setei, a sexualității și a adăpostului. Al doilea pas constă în nevoile de siguranță, care sunt esențiale pentru a face față lumii: securitate, ordine și stabilitate. Individul trece apoi la a treia etapă, care implică capacitatea de a iubi și de a fi iubit: apartenența. Al patrulea pas implică stima de sine și respectul de sine: aprobarea, recunoașterea și acceptarea. Pasul final este autoactualizarea: utilizarea potențialului creativ al cuiva pentru auto-împlinire.

În viața modernă, ocupația unei persoane se corelează adesea cu capacitatea de a îndeplini aceste nevoi. Tabelul 7-1 oferă o aplicare a ierarhiei nevoilor lui Maslow într-un mediu ocupațional.

Maslow a studiat și a observat că oamenii auto-actualizați aveau caracteristici izbitor de similare. Iată câteva dintre principalele descoperiri ale lui Maslow într-o formă prescurtată:

• Persoanele autoactualizate percep realitatea mai eficient decât alții și se simt mai confortabil cu ea. Au o capacitate neobișnuită de a detecta personalitatea falsă, falsă și necinstită. Ei judecă experiențele, oamenii și lucrurile corect și eficient. Ei au capacitatea de a fi obiectivi cu privire la propriile forțe, posibilități și limitări. Această conștientizare de sine le permite să definească în mod clar valorile, scopurile, dorințele și sentimentele. Ei nu sunt speriați de incertitudine.

Oamenii autoactualizați au o acceptare a sinelui, a celorlalți și a naturii. Ei își pot accepta propriile neajunsuri umane fără condamnare. Ei nu au o lipsă absolută de vinovăție, rușine, tristețe, anxietate și defensivă, dar nu experimentează aceste sentimente în grade inutile sau nerealiste. Când se simt vinovați sau regretați, fac ceva în privința asta. În general, ei nu se simt rău în privința discrepanțelor dintre ceea ce este și ceea ce ar trebui să fie.

Oamenii autoactualizați sunt relativ spontani în comportamentul lor și chiar mai spontani în viața lor interioară, gânduri și impulsuri. Sunt neconvenționali în impulsurile, gândurile și conștiința lor. Rareori sunt nonconformiști, dar rareori permit convenției să-i împiedice să facă ceva pe care ei consideră important sau de bază.

Oamenii autoactualizați au o orientare spre rezolvarea problemelor față de viață în loc de o orientare către sine. Ei au de obicei o misiune în viață, o problemă în afara lor, care atrage o mare parte din energiile lor. În general, această misiune este altruistă și este implicată cu ceea ce este filozofic și etic.

Persoanele autoactualizate au o calitate de detașare și o nevoie de intimitate. Adesea este posibil ca ei să rămână deasupra bătăliei, să nu fie deranjați de ceea ce îi supără pe alții. Sunt

oameni care se autoguvernează, care găsesc sens în a fi activi, responsabili, autodisciplinaţi şi hotărâţi, mai degrabă decât să fie pioni sau conduşi neputincioşi de alţii.

Oamenii autoactualizaţi au o capacitate minunată de a aprecia plăcerile de bază ale vieţii, cum ar fi natura, copiii, muzica şi sexul, din nou şi din nou. Ei abordează aceste experienţe de bază cu uimire, plăcere, mirare şi chiar extaz.

Persoanele autoactualizate au de obicei experienţe mistice sau „de vârf", momente de emoţii intense în care transcend sinele. În timpul unei experienţe de vârf, ei au sentimente de orizont nelimitat şi putere nelimitată, în timp ce se simt simultan mai neputincioşi decât oricând. Există o pierdere de loc şi timp, şi sentimente de mare extaz, uimire şi uimire. Experienţa de vârf se încheie cu convingerea că s-a întâmplat ceva extrem de important şi valoros, astfel încât persoana să fie transformată şi întărită de experienţă într-o oarecare măsură.

Persoanele autoactualizate au sentimente profunde de identificare, simpatie şi afecţiune faţă de ceilalţi, în ciuda furiei, nerăbdării sau dezgustului ocazional.

Persoanele autoactualizate au relaţii interpersonale mai profunde şi mai profunde decât majoritatea celorlalţi adulţi, dar nu neapărat mai profunde decât ale copiilor. Ei sunt capabili de mai multă apropiere, de o iubire mai mare, de o identificare mai perfectă şi de o ştergere mai mare a limitelor ego-ului decât ar considera alţi oameni posibil. O consecinţă este că oamenii autoactualizaţi au legături deosebit de profunde cu relativ puţini indivizi, iar cercul lor de prieteni este restrâns. Ei tind să fie amabili sau cel puţin răbdători cu aproape toată lumea, totuşi vorbesc realist şi dur despre cei care consideră că merită, în special despre indivizi ipocriţi, pretenţioşi, pompoşi sau auto-umflaţi.

Oamenii autoactualizaţi sunt democratici în cel mai profund sens posibil. Sunt prietenoşi cu toată lumea, indiferent de clasă, educaţie, convingeri politice, rasă şi culoare. Ei cred că este posibil să înveţi ceva de la toată lumea. Sunt umili, în sensul că sunt conştienţi de cât de puţin ştiu ei în comparaţie cu ceea ce ar putea fi cunoscut şi ceea ce este cunoscut de alţii.

Oamenii autoactualizaţi sunt puternic etici şi morali. Cu toate acestea, noţiunile lor despre bine şi rău şi bine şi rău sunt adesea neconvenţionale. De exemplu, o persoană autoactualizată nu ar considera niciodată segregarea, apartheid-ul sau rasismul drept drept din punct de vedere moral, deşi poate fi legal.

Oamenii autoactualizaţi au un simţ al umorului ascuţit şi neostil. Ei nu râd de glumele care îi rănesc pe alţii sau care vizează inferioritatea altora. Pot să-şi bată joc de ceilalţi în general sau de ei înşişi când sunt proşti sau să încerce să fie mari când sunt mici. Ei sunt înclinaţi către umorul gânditor care stârneşte un zâmbet, este intrinsec situaţiei şi este spontan.

Oamenii autoactualizaţi sunt foarte imaginativi şi creativi. Creativitatea unui individ autoactualizat nu este de tipul talentului special, cum ar fi a lui Mozart, ci mai degrabă este similară cu creativitatea naivă şi universală a copiilor nealteraţi.

P ASPECTE CLINICE ALE OPTIMISMUL ÎNVĂŢAT

Noua psihologie la care s-a referit lucrarea lui Maslow s-ar putea dovedi a fi „psihologie clinică pozitivă”.22 Acest domeniu de practică a luat naştere în 1998, când Martin Seligman l-a ales ca temă pentru mandatul său de preşedinte al Asociaţiei Americane de Psihologie.23 Psihologia clinică pozitivă urmăreşte să schimbe psihologia clinică pentru a avea o abordare egală ponderată pe funcţia pozitivă şi negativă, bazată atât pe cinci empirii pozitive, cât şi pe cele negative. constatări: (1) absenţa bunăstării pozitive duce la dezvoltarea tulburării în timp9; (2) absenţa caracteristicilor pozitive prezice tulburarea peste şi dincolo de prezenţa caracteristicilor negative9; (3) caracteristicile pozitive interacţionează cu evenimentele negative ale vieţii pentru a prezice tulburarea (deci studierea numai a evenimentelor negative de viaţă ar produce rezultate înşelătoare)25; (4) multe aspecte ale bunăstării variază de la funcţionarea extrem de negativă, printr-un punct de mijloc neuronal, la bunăstarea pozitivă (incluzând eventual fericirea până la depresie şi anxietatea până la continuumuri de relaxare),26 făcând imposibilă studierea exclusivă a bunăstării negative sau pozitive; şi (5) intervenţiile pozitive pot fi la fel de eficiente ca şi alte abordări mai frecvent utilizate, cum ar fi terapia cognitivă.27

Psihologia clinică pozitivă implică în cele din urmă să ajutăm pacienţii să devină optimişti, ceea ce, conform lui Martin Seligman, principala autoritate mondială în ceea ce priveşte atitudinea şi stilul explicativ, este tendinţa noastră naturală.28 Optimismul nu este doar un pas necesar către atingerea sănătăţii optime, aşa cum s-a subliniat în cele precedente, ci este şi esenţial pentru fericire şi o calitate mai înaltă a vieţii.

În multe cazuri, nu ceea ce se întâmplă în viaţa cuiva determină direcţia cuiva; într-o mare măsură, răspunsul la acele provocări este cel care modelează calitatea vieţii şi determină nivelul de sănătate al cuiva. În mod surprinzător, este adesea adevărat că greutăţile, durerea, dezamăgirea şi eşecul servesc drept scântei pentru bucurie, extaz, compasiune şi succes. Factorul determinant este dacă aceste provocări sunt privite ca trepte sau pietre de poticnire.

Atitudinea unei persoane este ca corpul său fizic: trebuie să fie condiţionată pentru a fi puternică şi pozitivă. Condiţionarea unei atitudini pentru a fi pozitivă şi optimistă necesită adoptarea unor obiceiuri sănătoase specifice. Iată patru domenii cheie de focalizare pentru a ajuta pacienţii să dezvolte o atitudine mentală pozitivă:

Ajutaţi-i să devină conştienţi de vorbirea cu sine. Spune-le că toţi oamenii conduc un dialog constant în capul lor. În timp, lucrurile pe care oamenii le spun pentru ei înşişi şi pentru alţii se infiltrează în subconştientul lor. Aceste gânduri interioare, la rândul lor, afectează modul în care oamenii gândesc şi simt. Desigur, un flux constant de gânduri negative va avea un efect negativ asupra stării de spirit, a sistemului imunitar şi a calităţii vieţii unei persoane. Leacul este să deveniţi conştienţi de vorbirea de sine şi apoi să lucraţi în mod conştient pentru a transmite mesaje pozitive de vorbire proprie minţii subconştiente.

Ajutați-i să pună întrebări mai bune. Calitatea vieții unei persoane este egală cu calitatea întrebărilor puse în mod obișnuit. De exemplu, dacă o persoană se confruntă cu un eșec, el sau ea se gândește „De ce sunt așa de prost? De ce mi se întâmplă mereu lucruri rele?" sau "Bine, ce se poate învăța din această situație, astfel încât să nu se mai întâmple niciodată? Ce pot face pentru a îmbunătăți situația?" În mod clar, ultimul răspuns este mai sănătos. Indiferent de situație, a pune întrebări mai bune este obligat să-și îmbunătățească atitudinea. Câteva exemple de întrebări care pot îmbunătăți atitudinea și stima de sine atunci când sunt adresate în mod regulat includ:

„De ce sunt cel mai fericit în viața mea acum?" „De ce sunt cel mai încântat în viața mea acum?" „Cu ce sunt cel mai recunoscător în viața mea acum?" „De ce mă bucur cel mai mult în viața mea acum?" „La ce mă angajez în viața mea acum?" "Pe cine iubesc? Cine mă iubește?"

„Ce trebuie să fac astăzi pentru a-mi atinge obiectivul pe termen lung?"

Ajutați-i să-și stabilească obiective pozitive. A învăța să stabilești obiective realizabile este o metodă puternică de a construi o atitudine pozitivă și de a crește stima de sine. Atingerea obiectivelor creează un ciclu de succes: o persoană se simte mai bine cu sine și cu cât se simte mai bine, cu atât are mai multe șanse de a reuși. Urmează câteva linii directoare pentru a ajuta pacienții să își stabilească obiectivele de sănătate:

Prezentați scopul în termeni pozitivi și la timpul prezent; evita cuvintele negative. Este mai bine să spui „Îmi place să mănânc alimente sănătoase, cu conținut scăzut de calorii și hrănitoare" decât să spui „Nu voi mânca zahăr, bomboane, înghețată și alte alimente care îngrășează".

Faceți obiectivul atins și realist. Începeți cu obiective care sunt ușor de atins, cum ar fi să beți șase pahare de apă pe zi sau să treceți de la pâinea albă la cea integrală. Alegerea inițială a obiectivelor ușor de atins creează un ciclu de succes care ajută la construirea unei imagini de sine pozitive. Lucrurile mărunte se adună pentru a face o diferență majoră în felul în care o persoană se simte despre sine.

Fii specific. Cu cât obiectivul este definit mai clar, cu atât este mai probabil să fie atins. De exemplu, dacă o persoană dorește să slăbească, el sau ea ar trebui să definească greutatea dorită și procentul de grăsime corporală sau măsurătorile care trebuie realizate.

Ajutați-i să experimenteze recunoștință. O mare parte de lucrări recente au sugerat că oamenii care sunt mai recunoscători au niveluri mai ridicate de bunăstare, sunt mai fericiți, mai puțin deprimați, mai puțin stresați și mai mulțumiți de viața și relațiile lor sociale.29,30 Recunoștința pare a fi una dintre cele mai puternice legături cu sănătatea mintală a oricărei trăsături de caracter. Ajutarea la insuflarea unui sentiment de recunoștință s-a dovedit a fi o intervenție foarte reușită. Într-un studiu, participanții au fost repartizați aleatoriu la una dintre cele șase intervenții terapeutice menite să îmbunătățească calitatea generală a vieții participantului.31 Dintre aceste șase intervenții, s-a constatat că cele mai mari efecte pe termen scurt au venit dintr-o „vizită de recunoștință", în care participanții au scris și au

trimis o scrisoare de recunoştinţă cuiva din viaţa lor. Acest gest simplu a arătat o creştere a scorurilor de fericire cu 10% şi o scădere semnificativă a scorurilor depresiei, rezultate care au durat până la 1 lună după vizită. Acţiunea de a scrie „jurnale de recunoştinţă", în care participanţii au notat trei lucruri pentru care erau recunoscători în fiecare zi, a avut efecte mai durabile asupra scorurilor de fericire. Cele mai mari beneficii ale acestei practici s-au descoperit de obicei la aproximativ 6 luni de la început. Practici similare au arătat beneficii comparabile. Consilierea este necesară pentru individul sever pesimist.

Formele de terapie cognitivă par a fi cea mai utilă terapie în acest moment. Cogniţiile cuprind întregul sistem de gânduri, credințe, imagini mentale şi sentimente. Terapia cognitivă poate fi la fel de eficientă ca şi utilizarea medicamentelor antidepresive în tratamentul depresiei moderate; în plus, tinde să existe un risc mai scăzut de recidivă – revenirea depresiei – cu terapia cognitivă.32 Un motiv pentru aceasta este că terapia cognitivă învaţă oamenii abilităţi practice pe care le pot folosi pentru a combate depresia oricând, oriunde şi în fiecare zi pentru tot restul vieţii. Terapia cognitivă evită procesul lung, îndelungat (şi costisitor) al psihanalizei. Este o psihoterapie practică, orientată spre soluţii, care învaţă abilităţile pe care o persoană le poate aplica pentru a îmbunătăţi calitatea vieţii.

Specialiştii în sănătate mintală instruiţi în terapia cognitivă caută să schimbe modul în care persoana deprimată gândeşte în mod conştient despre eşec, înfrângere, pierdere şi neputinţă. Pentru a face acest lucru, ei folosesc cinci tactici de bază care îi ajută pe pacienţi să facă următoarele:

Recunoaşteţi gândurile negative automate care zboară prin conştiinţă în momentele în care se simt cel mai rău.

Contestaţi gândurile negative concentrându-vă pe dovezi contrare.

Învaţă o explicaţie diferită pentru a contesta gândurile negative automate.

Evitaţi ruminarea (confuzia constantă a unui gând în mintea cuiva) ajutând pacientul să-şi controleze mai bine gândurile.

Întrebaţi gândurile şi convingerile negative care cauzează depresie şi înlocuiţi-le cu gânduri şi credințe pozitive care împuternicesc.

REFERINȚE

Maruta T, Colligan RC, Malinchoc M, Offord KP. Optimism-pesimism evaluat în anii 1960 şi starea de sănătate auto-raportată 30 de ani mai târziu. Mayo Clin Proc. 2002;77:748-753.

Taylor SE, Kemeny ME, Reed GM şi colab. Resurse psihologice, iluzii pozitive şi sănătate. Sunt psiholog. 2000;55: 99-109.

Schweizer K, Beck-Seyffer A, Schneider R. Prejudecăţi cognitive ale optimismului şi influenţa sa asupra bunăstării psihologice. Psychol Rep. 1999;84:627-636.

Chang EC, Sanna LJ. Optimismul, pesimismul şi afectivitatea pozitivă şi negativă la adulţii de vârstă mijlocie: un test al unui model cognitiv-afectiv de ajustare psihologică. Îmbătrânirea psihologică. 2001;16: 524-531.

Segerstrom SC. Optimismul, conflictul de obiective şi schimbările imune legate de stresori. J Behav Med. 2001;24:441-467.

Maruta T, Colligan RC, Malinchoc M, Offord KP. Optimişti vs pesimişti: rata de supravieţuire în rândul pacienţilor medicali pe o perioadă de 30 de ani. Mayo Clin Proc. 2000;75:140-143.

Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P, Kawachi I. Este paharul pe jumătate gol sau pe jumătate plin? Un studiu prospectiv al optimismului şi bolilor coronariene în Studiul Normative Aging. Psychosom Med. 2001;63:910-916.

Peterson C, Seligman M, Valliant G. Stilul explicativ pesimist ca factor de risc pentru boala fizică: un studiu longitudinal de treizeci şi cinci de ani. J Pers Soc Psychol. 1988;55:23-27.

Wood AM, Joseph S. Absenţa bunăstării psihologice pozitive (eudemonice) ca factor de risc pentru depresie: un studiu de cohortă de zece ani. J Afect Disord. 2010;122:213-217.

Brennan FX, Charnetski CJ. Stilul explicativ şi imunoglobulina A (IgA). Integr Physiol Behav Sci. 2000;35:251-255.

Kamen-Siegel L, Rodin J, Seligman ME, Dwyer J. Stilul explicativ şi imunitatea mediată celular la bărbaţi şi femei în vârstă. Sănătate Psih. 1991;10: 229-235.

Imai K, Nakachi K. Tipuri de personalitate, stil de viaţă şi sensibilitate la stresul mental în asociere cu activitatea NK. Int J Hyg Environ Health. 2001;204:67-73.

Segerstrom SC. Personalitatea şi sistemul imunitar: modele, metode şi mecanisme. Ann Behav Med. 2000;22:180-190.

Jung W, Irwin M. Reducerea activităţii citotoxice a ucigaşului natural în depresia majoră: interacţiunea dintre depresie şi fumatul de ţigară. Psychosom Med. 1999;61:263-270.

Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emoţii, morbiditate şi mortalitate: noi perspective din psihoneuroimunologie. Annu Rev Psychol. 2002;53:83-107.

Maddock C, Pariante CM. Cum te afectează stresul? O privire de ansamblu asupra stresului, imunităţii, depresiei şi bolilor. Epidemiol Psychiatr Soc. 2001;10: 153-162.

Kiecolt-Glaser JK, Stephens R, Lipitz P, et al. Distress şi repararea ADN-ului în limfocitele umane. J Behav Med. 1985;8: 311-320.

Glaser R, Thorn BE, Tarr KL şi colab. Efectele stresului asupra sintezei metiltransferazei: o enzimă importantă de reparare a ADN-ului. Sănătate Psih. 1985;4:403-412.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology and cancer: fact or fiction? Eur J Cancer. 1999;35:1603-1607.

Raikkonen K, Matthews KA, Flory JD,

et al. Efectele optimismului, pesimismului şi trăsăturilor de anxietate asupra tensiunii arteriale ambulatorii şi a dispoziţiei în timpul vieţii de zi cu zi. J Pers Soc Psychol. 1999;76:104-113.

Maslow A. Întinderile mai îndepărtate ale naturii umane. New York: Viking; 1971.

Lambert MJ, Erekson DM. Psihologie pozitivă şi tradiţie umanistă. J Psihother Integrare. 2008;18:222-232.

Seligman MEP, Csikszentmihalyi M. Psihologie pozitivă: O introducere. Sunt psiholog. 2000;55:5-14.

Wood AM, Tarrier N. Psihologie clinică pozitivă: o nouă viziune şi strategie pentru cercetare şi practică integrate. Clin Psychol Rev. 2010 Nov;30(7):819-829.

Johnson J, Gooding PA, Wood AM şi colab. Rezilienţa la ideea suicidară în psihoză: autoevaluările pozitive amortiază impactul deznădejdii. Behav Res Ther. 2010;48(9):883-889.

Wood AM, Taylor PT, Joseph S. Măsoară CES-D un continuum de la depresie la fericire? Compararea modelelor de fond şi artefactuale. Psihiatrie Res. 2010;177:120-123.

Geraghty AWA, Wood AM, Hyland ME. Atriţia din intervenţii auto-dirijate: Investigarea relaţiei dintre predictorii psihologici, conţinutul intervenţiei şi abandonul de la o intervenţie de insatisfacţie corporală. Social Science Med. 2009;71:31-37.

Seligman M. Optimismul învăţat. New York: Knopf; 1991.

Wood AM, Froh JJ, Geraghty AW. Recunoştinţă şi bunăstare: o revizuire şi o integrare teoretică. Clin Psychol Rev. 2010 Nov;30(7):890-905.

Wood AM, Joseph S, Maltby J. Recunoştinţa prezice bunăstarea psihologică deasupra celor cinci faţete mari, personalitatea şi diferenţele individuale. 2009;46: 443-447.

Seligman MEP, Steen TA, Park N, Peterson C. Progresul psihologiei pozitive: validarea empirică a intervenţiilor. Sunt psiholog. 2005;60:410-421.

Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remisiunea în tulburarea depresivă majoră: o comparaţie a farmacoterapiei, psihoterapiei şi condiţiilor de control. Am J Psihiatrie. 2002;159:1354-1360.

Cercetare în Medicină Naturală

Carlo Calabrese, ND, MPH

P CE ESTE MEDICINA NATURALĂ?

În sensul acestui capitol, medicina naturală este definită ca o paradigmă de vindecare găsită în întreaga lume şi ghidată de câteva principii distinctive. Îngrijirea este centrată pe pacient şi individualizată. Subliniind îngrijirea de sine, medicina naturală susţine propriile procese de vindecare ale organismului şi tratează cauzele, mai degrabă decât pur şi simplu ameliorarea simptomelor. Medicina naturală se distinge printr-o afinitate pentru medicamente şi ajutoare de sănătate faţă de mediul natural (de exemplu, cele cu care fiinţele umane au co-evoluat). În ciuda preferinţei pentru remediile din natură, medicina naturistă este o practică. O mare parte din ceea ce se numeşte acum medicină complementară şi alternativă (CAM) se potriveşte definiţiei medicinei naturale. Acest capitol abordează acele practici şi sisteme CAM care au un set vizibil de strategii şi rezultate observabile în sănătate. În condiţiile unei cultivări sociale adecvate, astfel de practici pot evolua pentru a fi coerente şi eficiente în interior, deşi teoriile care le guvernează pot să nu fie bine articulate. Abilităţile sunt distribuite în numeroase grupuri profesionale (de exemplu, medici naturisti, sisteme medicale tradiţionale din estul şi sudul Asiei, chiropracticieni mixer şi practicieni ai multor medicamente indigene) şi sunt, de asemenea, practicate pe scară largă printre medicii convenţionali (ca medicină integrativă sau funcţională) şi alţi vindecători eclectici. Unele practici tradiţionale au evoluat paralel cu ceea ce a devenit medicina modernă, rezultând discipline reglementate. Medicina naturală poate fi de ajutor pentru ameliorarea bolii şi îmbunătăţirea sănătăţii, poate într-un mod revoluţionar. În schimb, unele practici pot fi iluzii socioculturale dăunătoare. Cum se face diferenţa?

Au fost publicate foarte multe recenzii ale practicilor de medicină naturală, în special ale substanţelor sale şi abordării bolilor, inclusiv volumul prezent.1'3 Cu toate acestea, multe dintre practicile sale nu au suportat nivelul de control al medicinei moderne standard. Unii din rândurile CAM au rezistat evaluării ştiinţifice obişnuite ca fiind reducţioniste şi un mijloc nepotrivit pentru înţelegerea vindecării. Acest capitol abordează nevoile în dezvoltarea datelor originale relevante în medicina naturistă.

P SCOPUL CERCETĂRII

Îmbunătăţirea practicilor de vindecare este scopul general al cercetării în domeniul sănătăţii. O îmbunătăţire ar putea fi clinică (cu care pacienţii individuali pot fi ajutaţi) sau economică (în care abilităţile societăţii de a reduce suferinţa totală şi de a maximiza sănătatea sunt îmbunătăţite). Diverse părţi ale comunităţii (de exemplu, consumatori, practicieni, guvern, industrie) speră ca cercetarea să răspundă la întrebările „Funcţionează?" „Funcţionează mai bine?" şi „Ce funcţionează cel mai bine?" Pentru a răspunde, ar trebui să ştiţi ce este „acesta" (învăţat prin observaţie şi cercetări calitative) şi

ce înseamnă „funcţionează” (măsurile de reducere a suferinţei şi de îmbunătăţire a performanţei).

Instrumentele de cercetare precum statisticile descriptive şi testarea ipotezelor sunt tehnici epidemiologice; duc la generalizări despre populaţii. Au limitări în practica clinică, în care accentul este pus pe un singur pacient la un moment dat. Cercetarea biomedicală actuală se concentrează din ce în ce mai mult pe strategia dezvoltată din modele moleculare (în ultimul timp genetică şi „-omics”) şi fizice (chirurgicale şi protetice). În

practica de cercetare, testarea ipotezelor este, de obicei, cea mai sensibilă la un rezultat selectat şi cea mai validă intern (capabil să răspundă la întrebarea precisă pe care şi-a propus-o) atunci când este cel mai reducţionist. Variabilele mai discrete ale chimiei şi mecanicii se pretează la testarea ipotezelor mai reducţioniste. La rândul său, validitatea abordării reducţioniste depinde de precizia (îngustimea) întrebării. Medicina naturală este ecologică şi holistică în orientarea sa, cu numeroase intrări şi ieşiri analogice largi cu ceea ce ar putea părea a fi discriminări intuitive. Modelele comune în cercetare care subliniază transferabilitatea, validitatea internă, replicabilitatea şi generalizarea în sistemele moleculare şi fizice pot intra în conflict cu validitatea modelului atunci când se studiază sistemele de medicină naturală.4 Validitatea modelului asigură că designul studiului reflectă structura şi logica practicilor de interes. Astfel, s-ar putea întreba dacă medicina alternativă necesită ştiinţă alternativă. Poate fi aşa; unii filozofi ai ştiinţei şi matematicieni lucrează la metode care ar putea fi mai potrivite pentru evaluarea sistemelor de medicină naturală.5,6 Deşi se aşteaptă dezvoltarea unor metode de cercetare acceptate care încorporează cuante biomedicale mai complexe şi mai subtile, se poate face mult cu instrumentele de cercetare biomedicală disponibile în prezent.

P PROBLEME ŞI STRATEGII METODOLOGICE

Cercetarea medicală are drept rezultat o abordare generalizată a degenerării umane şi a rănilor. Astfel, se poate aştepta să facă cercetare doar cu practici medicale care sunt definite şi transferabile altor practicieni şi pacienţi. Cercetarea de succes determină dacă este adevărat că intervenţiile produc beneficii şi cât de fiabile sunt în efectele lor. Cercetarea trebuie să fie replicabilă pentru a evalua o terapie pentru o potenţială promulgare şi astfel să se califice pentru sprijin social. Evident este afirmat aici, deoarece studiile de medicină naturală pot avea dificultăţi în atingerea acestor idealuri de cercetare bine acceptate.

Ce înseamnă replicabilitatea pentru un medicament care poate oferi tratament individualizat fiecărui pacient? Cum se mapează tratamentul individualizat pe un sistem de evaluare în care rezultatele se referă de obicei la populaţii? Sunt necesare instrumente mai bune pentru a înţelege şi evalua aceste practici, în special instrumente informaţionale care depăşesc metodele fiziologice, psihologice, farmaceutice şi epidemiologice mai frecvent utilizate.5 Pot fi făcute multe adaptări în cadrul metodologiei studiului clinic care vor reduce contradicţiile aparente ale diferitelor sisteme de valori medicale. De asemenea, pot fi utilizate metode de cercetare din alte domenii precum psihologia, ecologia şi antropologia. Atunci când se efectuează studii de cercetare în medicina naturală care ar putea duce la o

practică îmbunătăţită, vor trebui abordate probleme care sunt diferite de cele din biomedicina convenţională sau necesită mai mult accent decât cele din biomedicina convenţională. Acest capitol abordează unele dintre problemele metodologice pentru studiile clinice, studiile observaţionale şi studiile ştiinţifice de bază în medicina naturală.

Studii clinice

Cercetarea clinică efectuată în mod corespunzător în medicina convenţională este o disciplină solicitantă care cuprinde proiectarea studiului; determinarea dimensiunii eşantionului şi a caracteristicilor populaţiei; etică; îngrijire clinică; definirea şi măsurarea sensibilă a bolilor şi a rezultatelor; managementul proiectelor, recrutarea şi aderarea şi păstrarea participanţilor; şi gestionarea datelor şi statistici, analiză şi interpretare. Toate acestea sunt secundare pentru stabilirea întrebărilor de cercetare – a scopurilor – ale studiului care va diferi, de exemplu, în studiul explicativ (dezvoltare şi descoperire: Ar putea acest lucru să funcţioneze în circumstanţe controlate? Cum?) versus pragmatic (aplicaţie şi politică: Funcţionează acest lucru în practica de zi cu zi? Care tratament este mai bun?). Pentru orice tip de studiu clinic al medicinei naturiste, următoarele aspecte necesită o atenţie suplimentară în afara celor necesare pentru studiile farmaceutice:

Standardizare

Individualizarea tratamentului: nosologie şi indicaţii

Terapii combinate: dimensiunea efectului şi siguranţă

Efecte curative nespecifice

Rezultate şi măsuri

Controale şi orbire

Modele întregi de practică

Ar trebui, de asemenea, luate în considerare diferite metode de studii clinice, inclusiv pentru a se potrivi cu întrebările importante în prezent în medicina naturistă: (1) studii de eficacitate care sunt randomizate şi controlate cu placebo, (2) studii comparative care testează tratamentele unele faţă de altele şi (3) studii pragmatice în care condiţiile modelează practica de zi cu zi în măsura posibilului.

Standardizare

Replicabilitatea este un semn distinctiv al metodei ştiinţifice. În mod specific, ceea ce este testat (de exemplu, o substanţă, o procedură de tratament sau un sistem de practică) trebuie definit, descris şi stabilizat, astfel încât să poată fi transmis în mod fiabil de la pacient la pacient şi de la studiu la studiu. Standardizarea este o mare putere a farmacoterapiei medicinei moderne. Medicina naturistă nu are un codex ca definitiv. Mai degrabă, practicile sale evoluează de-a lungul timpului, unele domenii fiind foarte

dependente de descoperirile ştiinţifice actuale, în timp ce altele sunt folosite empiric, mai degrabă decât raţional, în proceduri care au sute sau mii de ani.

Profesiile medicale naturale organizate au articulaţii variabile definitive ale filozofiei şi strategiilor clinice. Ceea ce constituie un practician competent într-o anumită disciplină rămâne adesea incert8 şi multe abordări ale medicinei naturiste, precum cele ale practicilor indigene, este puţin probabil să fie vreodată codificate. Chiar şi cu practicile licenţiate (de exemplu, medicină naturistă, acupunctură şi chiropractică), acoperirea asigurării de sănătate cu reglementare de către comisiile de examinare a practicienilor este recentă. Abia în ultimele două decenii, sistemele de codificare pentru practicile alternative au început să descrie gama de intervenţii disponibile în Statele Unite.9 Accentul actual pus pe cercetarea în practicile CAM solicită accelerarea procesului de standardizare spre replicabilitate.

Comunicarea despre problemele de cercetare în medicina naturală poate fi problematică atunci când se utilizează practica clinică standard şi metaforele cercetării biomedicale. O modalitate de a înţelege problema este de a spune că practicile critice ale medicinei naturiste lipsesc articularea şi operaţionalizarea memelor acceptate şi, în cadrul grupurilor de practicieni respective, larg înţelese. Memele sunt concepte colective: idei, comportamente sau abilităţi care sunt transferate de la o persoană la alta prin imitaţie şi pot fi reproduse pe o bază de populaţie (vezi cartea lui Richard Dawkins The Selfish Gene, din 1976)9a. O meme, ca frază, invocă un sens dincolo de cele ale cuvintelor în sine, cum ar fi principiul vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii). Dicţionarele de meme pot fi necesare pentru conceptele colective ale practicii medicinei naturale care pot fi identificate pe măsură ce practicile sunt investigate. Dezvoltarea memelor prin care să exprime conceptele sincretice ale medicinei naturale şi care pot avea o aplicabilitate largă este unul dintre beneficiile cercetării practicilor.5 Lipsa de articulare a conceptelor medicinei naturale explică în parte variaţia remarcabilă a acesteia între practicieni. Transferul său de la mentor la student poate fi imprecis sau interpretat greşit chiar înainte ca preferinţele şi personalităţile practicianului să fie aduse în joc. Acest lucru nu înseamnă că conceptele practicii medicinei naturale nu sunt transmise în mod fiabil de la mentor la student, doar că nu sunt încă întotdeauna articulate în moduri care au fost operaţionalizate pentru studiile clinice.

Standardizarea remediilor naturale devine din ce în ce mai bine înţeleasă. Pentru a efectua un test controlat cu un singur agent de plante într-o anumită boală, ar trebui făcute numeroase alegeri cu privire la intervenţie. Anunţul de politică privind calitatea produselor naturale al Centrului Naţional pentru Medicină Complementară şi Alternativă (NCCAM) al National Institutes of Health (NIH) a adus o oarecare claritate standardelor botanice pentru studiile sponsorizate de NIH (http://www.nccam.nih.gov/research/policies/naturalproducts.htm). Studiile ar trebui să înceapă cu verificarea speciilor de plante utilizate, a condiţiilor de creştere şi recoltare şi a stabilităţii pretinşilor compuşi activi. Trebuie făcute selecţii între părţi de plante, diferite extracte brute sau constituenţi chimici specifici care pot fi concentraţi în diferite moduri şi la diferite grade de puritate. Extractele proaspete brute, pe care le preferă herboriştii

tradiţionali, sunt foarte susceptibile la deteriorare. În sistemele mai sofisticate de preparare a medicinei botanice, un produs este standardizat pentru a garanta concentraţia minimă sau maximă a unui număr de ingrediente pentru o perioadă dată, de exemplu, EGb 761 (Schwabe GmbH, Karlsruhe, Germania), Ginkgo biloba, care a fost cea mai cercetată botanică şi este standardizat pe patru constituenţi. Standardizarea pe anumiţi constituenţi are provocările sale. Ingredientele active din plante sunt adesea clase de molecule (de exemplu, polizaharide, saponine, terpene) care sunt greu de distins în activitatea biologică. Compuşi diferiţi dintr-o singură specie pot avea efecte similare, posibil complementare, cum ar fi polizaharidele şi izobutiramidele din speciile de Echinacea. În timpul testelor in vitro, care ghidează fracţionarea extractului brut către o singură moleculă activă, nu este neobişnuit ca activitatea să crească, dar apoi să scadă pe măsură ce se atinge o puritate mai mare a unei specii moleculare identificate, aşa cum a fost cazul terpenelor de Andrographis paniculata (AndroVir, Paracelsian, Inc., Ithaca, NY) în semnalizare celulară. Câteva substanţe botanice sunt standardizate pe o activitate biologică in vitro. Standardul industriei, aplicat poros, este standardizarea chimică pe substanţe active şi bunele practici de fabricaţie certificate.

Nutriţia poate fi împărţită în practici alimentare şi suplimente nutritive. Studiile privind intervenţiile dietetice sunt solicitante. Standardul de aur pentru intervenţia alimentară este o unitate rezidenţială pentru a menţine aderarea la regimul terapeutic, dar această soluţie este costisitoare şi recrutarea este dificilă. Un timp lung de observare este frecvent necesar în studiile dietetice, deoarece dietele sunt adesea concepute ca măsuri preventive sau reparatoare.

Unele suplimente nutritive sunt culturi, cum ar fi probioticele (bacteriile vii luate pentru a normaliza populaţiile bacteriene comensale) şi algele. Studiile în aceste tipuri de intervenţii au unele dintre aceleaşi complicaţii ca şi studiile de medicină botanică, precum şi problemele viabilităţii organismului şi interactivitatea cu microorganismele comensale şi condiţiile interne de proliferare.

Homeopatia este un caz special în standardizare, prin aceea că standardele chimice sunt în mare parte irelevante pentru remediile care se bazează pe remedii ultra-diluţionale care pot să nu conţină molecule din materialul potenţat iniţial. Testarea biologică a homeopatiei este la început, iar fiabilitatea nu este asigurată. Astfel, doar procesul de fabricaţie poate fi standardizat în acest moment.

„Corp, minte, spirit" este un laitmotiv al medicinei naturiste. Interacţiunea fenomenelor psihodinamice şi spirituale şi sănătatea fizică este doar parţial cuprinsă de abordarea behavioristă a majorităţii cercetărilor în psihologia sănătăţii, dar aceasta a fost mult sporită de studii recente în medicina „minte-corp" cu numeroase recenzii în diverse specialităţi în publicaţie. S-au făcut progrese în neuroştiinţa aşteptărilor în ceea ce priveşte efectul placebo, mărimea efectului placebo fiind recunoscută ca fiind diferită în diferite condiţii, dar în ciuda utilizării omniprezente a placebo în practică10, operaţionalizarea şi manipularea efectelor placebo rămân încărcate din punct de vedere metodologic şi etic. Utilizarea

placebo în întâlnirile medicale continuă să fie explorată, dar ridică mai multe întrebări decât răspunsuri;11 totuşi, rămâne speranţa pentru progrese în studiile viitoare.12

Deşi reprezintă o mică parte din toate studiile de sănătate, întrebările despre spiritualitate rămân de interes investigativ, deşi cu puţine metode de cercetare autorizate şi utilizate pe scară largă. Operaţionalizarea experienţei spirituale este probabil să fie idiosincratică sau specifică culturii. Ediţia a IV-a a Manualului de Diagnostic şi Statistic (DSM-IV, 1995) a reintrodus posibilitatea unei probleme religioase sau spirituale. Definiţiile spiritualităţii din literatura medicală se pot referi la speranţă şi semnificaţie sau la o relaţie personală cu Dumnezeu, seninătate sau conexiune, toate probabil legate de stările de conştiinţă ale pacientului.13,14 O serie de gânditori continuă să deplângă lipsa de definiţie în domeniu.15 Deşi eforturile de a prezenta definiţii convingatoare, larg acceptabile, au fost făcute abordări spirituale mai bune. să fie necesare înainte ca acestea să fie accesibile cercetării replicabile. Recenzile recente ale efectelor asupra sănătăţii ale rugăciunii de mijlocire, un fenomen observabil, au fost echivoce.18

Individualizarea tratamentului

Taxonomiile bolilor medicamentelor naturale (clasificări ale bolilor umane) nu sunt întotdeauna congruente cu cele ale biomedicinei moleculare occidentale. Varianta primară (diferenţele de rezultat) a eficacităţii este mai probabil să varieze în funcţie de condiţiile taxonomiei native a unei practici decât cu una străină. De exemplu, „întărirea sistemului imunitar", „scăderea toxicităţii" şi „întărirea voinţei de sănătate" sunt obiective comune în terapia de sănătate naturală, dar sunt rare în practica convenţională. Este de aşteptat ca răspunsul la tratament să aibă un profil diferit, deoarece sunt tratate diferite boli. Astfel, viteza de vindecare, precum şi boala tratată, pot fi confundate în evaluarea unui sistem prin definiţiile şi regulile celuilalt. Aceste concepte sunt teme care trebuie descrise mai explicit în diagnosticul de medicină naturală.

Este posibil ca unele concepte de medicină naturală să nu mai aibă sau să nu fi avut niciodată un echivalent biomedical. Un exemplu este conceptul de „constituţie" folosit în naturopatie, homeopatie şi sisteme medicale asiatice. Acesta este potenţialul biologic, tendinţele şi modelele date ale unui pacient de puncte forte şi slăbiciuni psihofizice de lungă durată, care sunt determinate genetic şi embriologic. Altele sunt „terenul biologic" (sănătatea fizică de fundal şi contextul individual pentru problema medicală imediată) şi „forţa vitală" (planul motiv sau spiritul care anima mintea şi corpul, exprimat ca funcţionalitate şi adaptabilitate fiziologică şi psihologică). Echivalente biomedicale există în unii parametri pentru conceptele de control al sistemului; cu toate acestea, ele sunt exploatate terapeutic mai amănunţit de către practicienii holistici. Astfel de concepte sunt echilibrul (ca în sistemul imunitar, între simbioţi microbieni, hormoni şi neurotransmiţători); deficienţă (nu doar deficienţe nutriţionale, ci şi de organe, cum ar fi hipoclorhidria şi hipotiroidismul); rezerve funcţionale; toxicităţi endogene şi exogene; şi dismetabolism (de exemplu, sindromul X). Un concept important este că un sindrom de boală poate fi o încercare a organismului de a se adapta la stresul ecologic şi, prin urmare, nu ar trebui suprimat în mod inutil. Acest lucru este de interes nu numai pentru că este o

variabilă independentă (factorul de bază), ci şi pentru că influenţează măsurarea variabilei dependente (rezultat).

Un medic specialist în medicină naturală se aşteaptă în mod necesar la succes prin individualizarea regimurilor de tratament. Individualizarea înseamnă că remediile sunt prescrise nu numai pe baza entităţilor bolii, ci şi în funcţie de alte caracteristici ale pacientului. Asemenea caracteristici pot fi tranzitorii, constituţionale sau reprezentative pentru întreaga constelaţie a problemelor de sănătate, punctele forte ale pacientului şi capacitatea sa de auto-îngrijire. Lipsa de potrivire a sindromului de sănătate al unei persoane cu un model de boală convenţional, exprimată poate în incapacitatea sau reticenţa unui medic convenţional de a diagnostica o anumită problemă de sănătate, poate fi tocmai motivul pentru care pacientul apelează la medicina naturistă. Un sistem medical care nu recunoaşte o entitate este puţin probabil să aibă o terapie eficientă pentru aceasta. Plângerea va fi gestionată ca altceva, ducând la un tratament ineficient în timp ce pacientul se expune la efectele secundare ale „remediului". Dimpotrivă, un sistem medical care oferă un model explicativ adecvat pentru simptomele unui pacient - originea, agravantele şi amelioratorii acestora - are o şansă mai mare de a trata sau gestiona eficient boala. Astfel, individualizarea tratamentului este un punct forte al medicinei naturale, mai degrabă decât o simplă problemă de cercetare. În practică, pot fi făcute compromisuri pentru a face posibilă o încercare a terapiei specificate, cum ar fi prin tratamente semi-protocolizate, dar acestea pot modifica efectul terapeutic. Dacă nevoia de individualizare este neglijată în proiectarea cercetării în medicina naturală, proiectul nu va reuşi să aplice medicamentul aşa cum este practicat şi, astfel, să evalueze beneficiul său potenţial.

Terapie combinată: dimensiunea efectului, rata de răspuns şi siguranţă Tratamentul combinat este aproape o regulă în rândul practicienilor de medicină naturistă, care folosesc mai multe remedii individualizate pentru fiecare caz. Acest lucru complică proiectarea studiilor clinice, dar evaluarea intervenţiilor combinate este esenţială pentru evaluarea unei practici examinate. Agenţii naturali unici pot avea un efect adevărat suficient de mic încât este necesară o dimensiune foarte mare a eşantionului de pacient pentru a detecta o diferenţă de tratament. Cu toate acestea, dimensiunea efectului mai multor agenţi care acţionează împreună, mai ales dacă aceştia acţionează prin mecanisme diferite, poate funcţiona prin interacţiuni cumulative sau sinergice. Tratamentul combinat poate oferi, de asemenea, latitudinea medicului în alegerea remediilor corecte pentru starea pacientului, crescând astfel rata de răspuns la tratament. O altă strategie în alegerea elementelor combinaţiilor este adaptarea acestora la un caz pentru a aborda eficient mai multe condiţii simultan, obţinând astfel rezultate globale mai bune. Un altul este folosirea unor agenţi ca „guvernatori" (termenul din medicina chineză pe bază de plante) pentru a ameliora potenţialele efecte secundare ale remediilor primare.

Posibilitatea de evenimente adverse ar putea creşte teoretic cu combinaţii. Deşi problemele acţiunilor aditive şi sinergetice, inhibiţiei şi toxicităţii asociate cu mai multe produse farmaceutice sintetice şi noi în combinaţie sunt atât formidabile, cât şi omniprezente, istoria

utilizării remediilor candidaţi naturale şi experienţa clinicienilor în utilizarea combinaţiilor de produse naturale în diferite populaţii clinice atenuează aceste probleme în practica de zi cu zi. De exemplu, atunci când plantele botanice întregi sunt utilizate într-o doză de utilizare tradiţională, toxicitatea precoce este cel mai probabil să ducă la greaţă şi vărsături sau acţiune diuretică. Evenimentele adverse mai grave (de exemplu, reacţii anafilactoide) sunt mai rare cu nutrienţii şi substanţele botanice de uz medicinal tradiţional decât cu medicamentele noi dintr-o singură specie moleculară. Practicienii moderni ai medicinei naturiste combină, de asemenea, modalităţi (de exemplu, homeopatie şi consiliere, sau manipulare şi plante medicinale) care este extrem de puţin probabil să conducă la o interacţiune dăunătoare, dar care, dacă au succes, ar putea stimula fiecare îmbunătăţire pe o cale complet diferită. Datorită lărgirii opţiunilor de afectare a unei afecţiuni, un medic calificat poate evita remediile care prezintă un risc într-un anumit caz, în timp ce atinge acţiunea farmacologică vizată. Nu există un studiu sistematic al siguranţei combinaţiilor, dar datele de la autorităţile de licenţiere şi de la companiile de răspundere profesională pentru practicile acoperite arată niveluri modeste de experienţă adversă.

Efecte de vindecare nespecifice

Un factor de confuzie într-un studiu clinic este un efect terapeutic aparent care poate fi atribuit nu tratamentului de testare, ci unui factor asociat cu tratamentul, boala sau populaţia studiată. Acesta este un risc inerent tuturor cercetărilor şi este motivul pentru care randomizarea, orbirea şi măsurile obiective sunt valoroase pentru a distinge adevăratele diferenţe de efect între medicamente. Cei mai cinstiţi oameni de ştiinţă pot avea comportamente conştiente sau inconştiente care ar putea părtini rezultatele studiului dacă sunt aplicate diferenţiat la grupurile de studiu. Cu toate acestea, comportamente similare sunt la lucru în practica clinică de zi cu zi pentru a induce afilierea, încrederea, angajamentul şi satisfacţia pacienţilor şi sunt responsabilitatea şi sine qua non a vindecătorilor calificaţi.

Un factor de confuzie important care poate fi parte integrantă a tratamentului este intenţionalitatea. (Vezi capitolele 6, Placebo şi puterea de a vindeca şi 7, Atitudine mentală pozitivă.) Acţiunea terapeutică potenţială a intenţiei pure, care nu este mediată de limbaj sau de vreo forţă materială binecunoscută, ar putea fi susţinută în mod explicit de doar o minoritate de practicieni holistici, deşi de fapt ar putea fi practicată pe scară largă printre aceştia. Aceasta poate fi numită „vindecare psihică" sau pur şi simplu „vindecare". Dacă intenţia este de a determina dacă aceste tehnici au efect asupra bolii, în mod surprinzător, este posibil să nu existe dificultăţi deosebite în efectuarea unor studii decât cele deja abordate aici. Încercările de rugăciune de mijlocire pot oferi un model.19 Diferenţele de proiectare pot fi cerute dacă terapeuţii sunt speciali (înzestraţi) faţă de oamenii obişnuiţi sau dacă energia vindecătoare este direcţionată sau voită versus invocată (ca de la Dumnezeu sau spirite). S-a scris puţin despre capacitatea intenţiei de a influenţa rezultatele fizice; există o respingere implicită a ideii bazate pe dualitatea minte-corp carteziană. Cu toate acestea, o serie de studii sugerează existenţa sa.20,21 Studiile despre efectul rugăciunii sau al altor practici spirituale pot fi, de asemenea, relevante aici şi ridică posibilitatea ca anumite tipuri de intenţionalitate să facă o diferenţă.22

Intuiția este o calitate la fel de nebuloasă asociată practicianului, care poate avea o influență asupra rezultatului. S-ar putea crede că are legătură cu diagnosticul ca sursă de date sau pe terapie ca ghid printre posibilele strategii alternative. Deși intenționalitatea și intuiția nu sunt de obicei enumerate în cataloagele educaționale ale instituțiilor academice de medicină naturală ca abilități necesare în domeniul sănătății care trebuie dobândite, ele pot fi concepte comune în cultura instituțiilor. În general, ele nu sunt considerate concepte antiștiințifice care ar trebui eliminate din conștientizarea studenților. Ei ar putea fi recunoscuți și chiar onorați ca posibile surse de date și direcție terapeutică, atâta timp cât „descoperirile" lor nu sunt contrazise de dovezi mai solide. Informalitatea includerii intenției și intuiției în practică agravează dificultatea includerii acestor concepte într-un mod reproductibil în protocoalele de cercetare.

Îngrijirea sănătății este practicată într-o cultură în care practicienii și pacienții au roluri și așteptări care întăresc credința în rezultatele așteptate. Unele studii au indicat că o bună comunicare medic-pacient are ca rezultat rezultate mai bune asupra sănătății. Astfel, o parte din amploarea efectului poate depinde de cadrul în care este oferită îngrijirea. Diferențele de rezultat între practicile medicale pot depinde, de asemenea, de diferența dintre mediile de cercetare și cele non-cercetare. De exemplu, este posibil ca participanții la cercetare care refuză repartizarea aleatorie să aibă o orientare psihologică care poate funcționa sinergic cu efectele fizice ale practicilor unei culturi medicale pe care o preferă sau din care sunt nativi. Dacă acest lucru este adevărat, evaluarea sistemelor de practică unul față de celălalt ar exclude simpla randomizare. Testele care ar trebui să prezinte un real interes pentru factorii de decizie politică sunt cele care determină nu doar dacă o practică funcționează pentru oricine căruia i se aplică, ci dacă funcționează (și este rentabilă) printre cei care o aleg. Un proiect de studiu care ar putea determina valoarea adăugată a disponibilității unei forme de îngrijire naturală a sănătății la cei care o aleg ar fi unul care repartizează aleatoriu pacienții fie într-un grup care suferă o randomizare ulterioară la repartizarea strictă a îngrijirii alternative sau convenționale, fie unui grup care le oferă o alegere de îngrijire alternativă sau convențională. atribuite acestora.

Medicina naturală are puține cuvinte pentru placebo și alte efecte de vindecare nespecifice, în ciuda faptului că multe autorități științifice convenționale cred că acesta este un domeniu în care există multe de oferit. Atât efectele neintenționate de vindecare nespecifică, cât și medicina psihospirituală intenționată sunt domenii în care descoperirea și definirea memelor importante, în special a celor care pot servi cercetării, sunt slab evoluate nu doar pentru medicina naturistă, ci și pentru biomedicina occidentală.

Rezultate și măsuri

Deoarece medicina naturală se adresează holisticului, se așteaptă de către practicieni să aibă beneficii ample (de exemplu, corectarea deficiențelor, întărirea și echilibrarea proceselor metabolice și „înlăturarea obstacolelor în calea vindecării"). Dacă o intervenție de medicină naturală pentru o anumită boală este modelată și furnizată, este probabil ca un beneficiu să afecteze mai mult de o boală la un moment dat. Studiile clinice randomizate (RCT) sunt de obicei concepute pentru a oferi o valabilitate mai mare pentru câteva măsuri

şi tind să treacă cu vederea efectele asupra altor boli decât boala ţintă, neglijând efectele asupra bunăstării generale. (Vezi discuţia despre „Cura şi suprimarea" în capitolul 5, Filosofia medicinei naturopatice.) Clienţii, care folosesc adesea CAM pentru sănătatea generală şi bunăstarea,22 se aşteaptă să vadă rezultate pozitive nu numai în parametrii obiectivi ai bolii, ci şi în funcţiile generale ale corpului (de exemplu, oboseală şi energie, durere, inflamaţie, digestie, funcţie mentală şi emoţională) la un nivel perceptibil. Astfel, metodele de evaluare a eficacităţii medicamentului ar trebui să utilizeze măsuri holistice care să ţină seama de efectele asupra sistemelor corpului şi pe parcursul ciclului de viaţă, dacă este posibil, şi în influenţa unei intervenţii asupra rolurilor sociale, productivităţii şi costurilor. Dincolo de eficacitatea medicinei pentru pacientul individual, se poate aştepta în mod rezonabil măsurile unei întregi practici holistice să abordeze sănătatea publică, precum şi rezultatele de mediu, sociale şi economice.

S-au făcut progrese în dezvoltarea măsurilor care evaluează sănătatea individuală la nivel global.24 S-au înregistrat progrese în dezvoltarea şi adoptarea pe scară largă a instrumentelor, începând cu Studiul privind rezultatele medicale SF-36 şi succesorii săi, precum şi cu măsuri precum „anii de viaţă salvaţi ajustaţi în funcţie de calitate". Cu toate acestea, rămâne o lipsă de sensibilitate la modificările bolii la niveluri mai înalte ale funcţiei. Lipsa de sensibilitate se referă la absenţa generală a măsurilor de sănătate (de exemplu, productivitatea) spre deosebire de măsurile bolii din studiile clinice. Tratamentele naturale blânde pot prezenta îmbunătăţiri mai mici, mai graduale decât se poate aştepta de la intervenţiile farmaceutice şi chirurgicale, iar instrumentele sensibile la schimbare sunt necesare pentru ca testele să fie relativ scurte. În cele din urmă, posibilitatea de superioritate a îngrijirii naturale a sănătăţii în câteva domenii, cum ar fi longevitatea, incidenţa bolilor cronice în îmbătrânire şi incidenţa şi prevalenţa bolii la descendenţă, va necesita, în mod ideal, o evaluare pe mai multe decenii. Instrumentele online disponibile şi în curs de dezvoltare pentru rezultatele raportate de pacienţi au potenţial pentru studii ample, pe termen lung, cu măsurători ale întregii persoane.24a

Controale şi orbire

Alegerea controalelor de comparare adecvate este o problemă importantă, deoarece fiecare modificare a controlului răspunde la întrebări diferite. Diferitele întrebări în compararea unei intervenţii de testare cu placebo, un standard specific de îngrijire, îngrijirea obişnuită (îngrijirea de bază a pacientului) sau controalele comportamentului de timp-atenţie sunt toate de interes. Uneori, constrângerile etice pot împiedica evaluarea unei terapii de medicină naturală fără o terapie convenţională concomitentă. Unele cazuri de interes special sunt dacă îngrijirea naturală a sănătăţii duce la o morbiditate şi mortalitate generală mai scăzută (1) la pacienţii care sunt repartizaţi aleatoriu la asistenţa medicală naturală în comparaţie cu cei care nu sunt; (2) la pacienţii cărora le este disponibil în mod egal pe baza costului şi accesului, în comparaţie cu cei cărora nu le este; şi (3) la pacienţii care l-ar urma în mod activ în prezenţa rezistenţei structurale a sistemului de sănătate (de exemplu, consumatori devotaţi) în comparaţie cu cei care l-ar alege doar dacă ar fi disponibil în mod egal sau cu cei care l-ar explora doar în circumstanţe speciale. Răspunsurile la aceste

întrebări implică credinţă, motivaţie, cost, restrângerea utilizării din cauza costului (din partea consumatorului), restrângerea accesului din cauza costului (din partea furnizorului) şi conformitate. Aceste răspunsuri pot fi fundamentale pentru a determina atât eficacitatea, cât şi eficienţa includerii diferitelor forme de medicină naturală într-un sistem de furnizare a îngrijirii sănătăţii structurat raţional.

Tratamentele pot fi clasificate pur şi simplu în substanţe (medicamente şi remedii), proceduri şi interacţiuni (medicina verbală şi comportamentală). Sistemul de testare RCT dublu-orb este uşor de aplicat cu evaluarea substanţelor. Intervenţiile proceselor nemateriale, cum ar fi manipularea, exerciţiul, acupunctura, alte forme de lucru cu puncte şi tratamentul psihologic şi spiritual, sunt mai problematice metodologic în dezideratul RCT de orbire. Orbirea se poate dovedi dificilă pentru majoritatea manipulărilor alimentare, practicilor psihospirituale şi pentru orice intervenţie de practică. În aceste cazuri, orbirea poate fi adesea menţinută cel puţin parţial prin separarea evaluării de tratament şi orbirea evaluatorului. Luând în considerare valoarea orbirii, ar trebui să ne amintim că studiile care orbesc medicul şi pacientul scad sau elimină posibilitatea ca intenţionalitatea să contribuie la un rezultat pozitiv. Cu toate acestea, teoriile CAM acceptă orbirea şi aşteptarea ca factori care contribuie la rezultat.

Modele întregi de practică

Având în vedere că combinaţiile individualizate de modalităţi şi remedii sunt, în general, regula în medicina naturistă şi că selecţia lor este ghidată de principiile şi liniile directoare ale unui sistem de sănătate, evaluarea modelelor de practici întregi este cel mai probabil să dezvăluie beneficiul lor potenţial pentru sănătate. Principala dificultate care apare este de a obţine replicabilitatea intervenţiei. (Vezi Capitolul 2, Medicină funcţională, pentru o prezentare a unei metodologii de sistematizare a individualizării.) Deşi rămân atât inovatoare, cât şi provocatoare, o serie de modele de intervenţie sunt posibile în abordarea idealului.

Cea mai simplă este o combinaţie fixă de remedii, deşi această abordare abandonează individualizarea. Dacă se aplică în studiile cu criterii specifice de includere şi excludere, totuşi, pierderea individualizării poate fi tolerabilă. O abordare ceva mai ambiţioasă a întregii practici este un meniu de opţiuni aplicat mai multor etiologii posibile într-o manifestare simptomatică (boală) aflată în studiu. Pe măsură ce medicamentele alternative au fost studiate în ultimii ani, studiile pragmatice au fost explorate folosind un practician cu calificări date ca unitate de intervenţie, tratând practicianul şi disciplina sa ca pe o „cutie neagră”. Un alt pas în sofisticare este intervenţia condusă de linii directoare sau algoritmi din principiile şi corpul de cunoştinţe ale disciplinei. Asemenea orientări pot fi derivate prin intermediul grupurilor de experţi practicieni. Designul şi replicabilitatea protocoalelor de bune practici derivate de experţi din principiile disciplinei sunt studiate în medicina naturistă25 şi chineză.26 Modelele complexe care au rezultat pot fi facilitate operaţional prin manualizare pentru îndrumarea practicienilor, care trebuie să fie bine pregătiţi să evalueze pacienţii şi să livreze o intervenţie standardizată în mod flexibil. O altă metodă sunt programele de inteligenţă artificială care urmăresc să emuleze procesele de luare a

deciziilor ale clinicienilor, astfel încât personalizarea să poată fi standardizată în funcţie de algoritmii folosiţi de practicieni, adesea inconştient.

Incapacitatea de a distinge efectele agenţilor individuali în studiile pragmatice şi întregi de practică diminuează frecvent entuziasmul în rândul comitetelor de evaluare a granturilor, deoarece o întreagă practică nu este uşor de transferat altor practicieni. Cu toate acestea, studiile de practică integrală sunt esenţiale pentru a determina eficacitatea şi siguranţa disciplinelor de medicină naturală.

Studii observaţionale

Există în esenţă două componente ale cercetării medicale: observaţia şi experimentarea. Observaţia documentează istoria naturală a stărilor clinice, abordarea sănătăţii şi rezultatele tratamentului. În studiile observaţionale se formează idei de asociere şi se generează ipoteze. Experimentarea în medicină evaluează rezultatele în timp ce variază practica. Experimentarea testează ipotezele generate într-o varietate de moduri, inclusiv din studiul observaţional. În CAM, unde multe variante de îngrijire a sănătăţii de siguranţă şi eficacitate necunoscute sunt deja în practică, studiul observaţional ocupă un loc important. În medicină, întrebările de cercetare implică adesea urmărirea unui rezultat dorit prin manipularea variabilelor de intrare. Variabilele de intrare sunt descoperite în cele din urmă prin observaţie, la fel ca şi modelele în care să le studieze. Atât observaţia, cât şi experimentarea sunt necesare pentru a evalua în mod valid practicile medicale. Cu o apreciere pentru locul potrivit studiului observaţional, nu trebuie să ne aşteptăm ca studiile observaţionale să ofere informaţiile şi nici să îndeplinească dezideratele metodelor pentru experimente. În practicile relativ puţin examinate ale medicinei naturiste şi CAM, „până când nu ştim mai multe despre practică, domeniul de aplicare, caracteristicile pacienţilor, ratele de utilizare şi numărul de pacienţi, este dificil să proiectăm studii adecvate sau chiar să ştim ce aspecte merită studiate.”6

Provocarea cu rezultatele observate în evaluarea practicii clinice este de a determina dacă asocierea observată reflectă o relaţie cauzală. Deşi instrumentele statistice mai noi, cum ar fi scorurile de înclinaţie şi analiza componentelor principale, pot ajuta, studiile observaţionale au fost considerate scăzute în ceea ce priveşte ierarhia validităţii în evaluarea practicilor medicale. Mărimile efectului găsite în studiile observaţionale sunt adesea considerate umflate, dar cele din studiile clinice şi studiile observaţionale par a fi similare.28,29

Studiile privind rezultatele observaţionale au câteva avantaje unice în studiul practicii medicale naturale. Cercetarea rezultatelor implică studii de cohortă în care evaluările repetate ale stării de sănătate în instituţiile de îngrijire obişnuită compară rezultatele variaţiilor de îngrijire care apar spontan, cum ar fi îngrijirea standard şi alternativele la aceasta. Variaţiile pot fi remedii specifice, abordări de tratament sau chiar practici profesionale întregi. Avantajele includ lipsa conflictelor etice cu privire la reţinerea tratamentului convenţional, deoarece pacienţii îşi aleg medicul. Efectul intenţiei din partea pacientului şi a medicului nu este abrogat. Medicamentul implementat este complet individualizat, fără nicio constrângere asupra combinaţiilor considerate cele mai bune

pentru un pacient. Costul cercetării per caz este o constrângere mai mică decât în studiile randomizate, dacă pacienţii (sau terţi) acoperă costul îngrijirii. Costurile pot fi incluse ca rezultat. Metodele mixte — cantitative şi calitative — în studiile observaţionale sunt uzuale şi utile. Mai multe studii observaţionale timpurii vor ajuta la ghidarea viitoarelor studii. Seria Bestcase, o revizuire retrospectivă a cazurilor selectate, au un efect asupra direcţiilor de cercetare în CAM.30

Îngrijirea pacienţilor care utilizează în prezent medicina naturistă este o sursă valoroasă de date pentru evaluarea şi monitorizarea caracteristicilor îngrijirii în diferite forme de practică. Acoperirea tot mai mare a practicienilor CAM de către plătitori terţi în sistemele de furnizare a sănătăţii în ultimii 20 de ani a generat multe date privind utilizarea şi costurile pentru practicienii de medicină naturistă în prezent licenţiaţi şi acoperiţi de asigurări, care pot fi folosite pentru comparaţie cu rezultatele terapiei standard.31 Studiul lui Cherkin şi colab. naturopati, acupuncturi, chiropracticieni şi terapeuţi în masaj.

Complexităţile medicinei naturiste (şi ale oricărei practici întregi), cu intrări multiple (caracteristicile pacientului şi combinaţii de tratamente individualizate), măsuri ample, date de standardizare şi condiţii complexe de control (de exemplu, îngrijire „obişnuită”), atât descriptive, cât şi analitice, toate implică date utile pentru explorare. Pentru unele profesii CAM, adoptarea înregistrărilor medicale electronice şi integrarea sporită a practicienilor instruiţi în CAM în setările convenţionale generează baze de date în creştere rapidă în care epidemiologia clinică poate deveni comună. Pentru a planifica studii (inclusiv studii cu un singur agent) şi pentru a înţelege rezultatele, disciplinele beneficiază de îmbunătăţirea infrastructurilor de proiectare, colectare a datelor, management, analiză şi interpretare. NIH NCCAM a recunoscut nevoia şi valoarea dezvoltării infrastructurii la instituţiile CAM unde există expertiză clinică în practici.33 Există un număr tot mai mare de practicieni CAM de cercetare cu pregătire încrucişată şi productivă care să se angajeze în studii cu prioritate înaltă cu expertiză interdisciplinară.

Studii ştiinţifice de bază

Datele din ştiinţele de bază asigură lanţul cauzal care leagă o observaţie clinică fericită şi o intervenţie. Ele ajută comunitatea mai largă să înţeleagă şi să folosească experienţa profesiilor de medicină naturală. Toate disciplinele de medicină naturală ar beneficia de o expunere mai mare la gama de farmacologii de laborator şi ar putea, la rândul lor, să informeze farmacologia despre propriile lor strategii utile. În explorarea teoriei medicale naturale şi în rafinarea remediilor, ar fi util să avem acces la o serie de tehnici ştiinţifice de bază, de la chimia analitică la microbiologia clasică la biologia moleculară avansată. Mii de produse naturale au fost examinate pentru numeroase rezultate de laborator. Cu toate acestea, noile înţelegeri ale biologiei umane şi progresele în tehnologie au făcut posibile mult mai multe tipuri de studii în domenii precum farmacodinamia combinatorie, expresia genelor, proteomica, metabolomica, glicobiologia şi imunologia. Practicienii ar putea ghida rafinarea întrebărilor de studiu din cea mai bună judecată clinică pentru investigaţii viitoare.

O necesitate continuă este standardizarea materiei medicale, nu numai asupra constituenţilor chimici, ci şi asupra activităţii biologice. NIH NCCAM arată un interes susţinut în finanţarea ştiinţelor de bază în viitoarele centre de cercetare CAM.

Studiile pe animale prezintă propriile lor complexităţi pentru practicile de interes. Pe de o parte, acupunctura şi veterinarul homeopat sunt comune, iar demonstrarea conceptelor practicilor de studiu pe animale pare o cale rezonabilă pentru îmbunătăţirea practicii. Pe de altă parte, unele instituţii CAM au politici care interzic cercetarea pe animale. Mulţi vitalişti şi practicieni holistici susţin că nici studiile pe animale şi nici munca in vitro nu reflectă în mod corespunzător fiinţa umană. Argumentele lor pot suporta un control legitim. Când munca la animale este cea mai fructuoasă modalitate de a urmări un obiectiv clinic important, majoritatea centrelor academice de medicină naturală sunt dispuse să colaboreze cu laboratoarele animale.

Având în vedere obiectivele salugenice, mai degrabă decât cele orientate spre boală, ale majorităţii practicilor de medicină naturală, se poate dovedi o direcţie valoroasă pentru instituţiile de medicină naturală pentru a îmbunătăţi înţelegerea colectivă prin ştiinţa de bază a fiziologiei normale şi optime şi a efectelor şi mecanismelor în care sunt cel mai probabil să fie experţi. Practicienii alternativi sunt bine poziţionaţi pentru a contribui cu cunoştinţe la studiul sănătăţii generale, complexităţii în îngrijirea sănătăţii şi comportamentului de sănătate.

P CRITERII PENTRU UN PROGRAM DE CERCETARE PRIORITIZAT

Întreaga gamă de design de cercetare are un loc în cercetarea în medicina naturală. Există o gamă largă de discuţii metodologice în publicaţii şi multe studii în curs de desfăşurare, stimulate de finanţare substanţială din partea NIH. Metodologii au abordat multe probleme în evaluarea diferitelor expresii ale medicinei naturale, iar abordările şi metodele au fost bine rezumate.34 Cu toate acestea, resursele sunt întotdeauna limitate; prin urmare, cercetarea ar trebui să aibă prioritate. Câteva criterii majore de luat în considerare în dezvoltarea programelor de cercetare care trebuie luate în considerare sunt următoarele:

Concentraţi-vă pe bolile cu cea mai mare povară a suferinţei umane şi cea mai mare semnificaţie pentru sănătatea publică, precum şi pe acelea în care terapia standard nu reuşeşte să vindece şi să fie gestionată eficientă.

Evaluaţi mai întâi tratamentele care au cea mai mare şansă de a reduce povara suferinţei - fructul care ţine jos de medicamentele terapeutice şi de prevenire. Două surse pentru ţintirea deciziilor în acest sens sunt dovezile deja prezente în literatura ştiinţifică şi opiniile şi datele practicienilor de medicină naturistă cu experienţă.

Participaţi la evoluţia metodologică şi la succesiunea necesară a studiilor pentru a atinge obiective pe termen lung şi pentru a explora şi valida experienţe clinice pozitive. Unele întrebări de cercetare necesită inovare metodologică, deoarece nu ştim încă exact cum să le răspundem (de exemplu, în evaluarea abordării întregului sistem asupra bolii, siguranţa pe termen lung, efectele ultra-diluţionale şi combinatorii, practicile spirituale şi chiar măsurile

de sănătate generală). Întrebările importante pot necesita proiecte complexe care combină cercetarea observaţională şi experimentală. Cercetarea clinică necesită de obicei pregătire preclinică. Încrederea anchetatorilor şi a finanţatorilor şi claritatea direcţiei lor se îmbunătăţesc cu datele pilot preliminare şi observaţionale.

Participaţi la construirea unei infrastructuri de îmbunătăţire a practicii şi descoperire pentru viitor în acele discipline de practică pregătite pentru aceasta.

REFERINȚE

Jonas W, Levin J, eds. Esenţiale ale medicinei complementare şi alternative. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999.

Micozzi M, ed. Fundamentele medicinei complementare şi alternative. St. Louis: Saunders/Elsevier; 2010.

Medicamente naturiste: bază de date cuprinzătoare. a 5-a ed. Stockton, CA: Facultatea de Cercetare Terapeutică; 2003.

Jonas WB, Linde K. Efectuarea şi evaluarea cercetărilor clinice privind medicina complementară şi alternativă. În: Gallin I, ed. Principiile şi practica cercetării clinice. San Diego: Academic Press; 2002.

Ahn A, Nahin R, Calabrese C, et al. Aplicarea principiilor din sisteme complexe la studierea eficacităţii terapiilor CAM. J Altern Comple Med. 2010 septembrie;16(9):1015-1022.

Coulter ID, Khorsan R. Este cercetarea serviciilor de sănătate Sfântul Graal al cercetării în medicina complementară şi alternativă? Altern Ther Health Med. 2008;14(4):40-45.

Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. Un rezumat pragmatic-explicativ al indicatorului continuu (PRECIS): un instrument pentru a ajuta proiectanţii de studii. J Clin Epidemiol. 2009;62(5):464-475.

Eisenberg DM, Cohen MH, Hrbek A, şi colab. Acreditarea furnizorilor de servicii medicale complementare şi alternative. Ann Intern Med. 2002;137:965-973.

Dumoff A. Codificarea Terminologiei procedurale curente (CPT) şi practica medicinei integrative. Seminarii de Medicină Integrativă. 2005 iunie;3(2): 61-63.

9a. Dawkins R. Gena egoistă. New York: Oxford University Press; 1976.

Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, et al. Prescrierea „tratamentelor placebo”: rezultatele sondajului naţional între medici internişti şi reumatologi din SUA. BMJ. 2008;337:a1938.

Lewith G, Barlow F, Eyles C, et al. Contextul şi semnificaţia placebo-urilor pentru medicina complementară. Forsch Komplementmed. 2009 Dec;16(6): 404-412.

Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Progrese biologice, clinice şi etice ale efectelor placebo. Lancet. 2010;375(9715):686-695.

Swanson CS. Un model conceptual de asistenţă medicală centrat pe spirit pentru asistenta de practică avansată. Probleme Compr Pediatr Nurs. 1995;18:267-275.

Roberts KT, Whall A. Serenity ca obiectiv pentru practica asistenţei medicale. Imagine J Nurs Sch. 1996;28:359-364.

Levin J. „Şi să ne facem un nume”: reflecţii asupra viitorului domeniului religiei şi sănătăţii. J Relig Sănătate. 2009;48(2):125-145.

Dyson J, Cobb M, Forman D. Sensul spiritualităţii: o revizuire a literaturii. J Adv Nurs. 1997;26:1183-1188.

Pehler SR. Răspunsul spiritual al copiilor: validarea diagnosticului de asistenţă medicală de suferinţă spirituală. Diagnostic asistent medical. 1997;8:55-66.

Roberts L, Ahmed I, Hall S, Davison A. Rugăciunea de mijlocire pentru ameliorarea stării de sănătate. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2): CD000368.

Harris WS, Gowda M, Kolb JW şi colab. Un studiu randomizat, controlat al efectelor rugăciunii de la distanţă, de mijlocire, asupra rezultatelor la pacienţii internaţi în unitatea de îngrijire coronariană. Arch Intern Med. 1999;159: 2273-2278.

Benor DJ. Cercetare de vindecare: medicină energetică holistică şi spiritualitate. München: Helix Verlag; 1993.

Schlitz M, Braud W. Intenţionalitate şi vindecare la distanţă: evaluarea dovezilor. Altern Ther Health Med. 1997;3:62-73.

Targ E. Metodologii de cercetare pentru studii de rugăciune şi vindecare la distanţă. În: Lewith G, Jonas WB, Walach H, eds. Cercetarea clinică în terapii complementare: principii, probleme şi soluţii. New York: Churchill Livingstone; 2002.

Institutul de Medicină. Academia Naţională de Ştiinţe, Comitetul pentru utilizarea medicamentelor complementare şi alternative de către publicul american. Medicina complementară şi alternativă în Statele Unite. Washington, DC: National Academies Press; 2005.

Verhoef MJ, Vanderheyden LC, Dryden T, et al. Evaluarea intervenţiilor de medicină complementară şi alternativă: în căutarea unor măsuri adecvate de rezultat centrate pe pacient. Complement BMC Altern Med. 2006;6:38.

24a.Eton DT, Bauer BA, Sood A, Yost KJ, Sloan JA. Rezultate raportate de pacient în studiile de medicină complementară şi alternativă: probleme, soluţii şi direcţii viitoare. Exploraţi (NY). 2011 Sep- Oct;7(5):314-319.

Cooley K, Szczurko O, Perri D şi colab. Îngrijire naturopatică pentru anxietate: un studiu controlat randomizat ISRCTN78958974. PLoS One. 2009;4(8):e6628.

Ritenbaugh C, Hammerschlag R, Calabrese C, et al. Un test clinic pilot cu sisteme întregi de medicină tradiţională chineză şi medicina naturistă pentru tratamentul tulburărilor temporomandibulare. J Complement Altern Med. 2008;14(5):475-487.

Schnyer R, Allen JJ. Reducerea decalajului în cercetarea în medicina complementară şi alternativă: manualizarea ca mijloc de promovare a standardizării şi flexibilităţii tratamentului în studiile clinice de acupunctură. J Complement Altern Med. 2002;8: 623-634.

Benson K, Hartz AJ. O comparaţie între studiile observaţionale şi studiile randomizate, controlate. N Engl J Med. 2000;342:1878-1886.

Concato J, Shah N, Horwitz RI. Studii randomizate, controlate, studii observaţionale şi ierarhia proiectelor de cercetare. N Engl J Med. 2000;342: 1887-1892.

Jacobson JS, Grann VR, Gnatt MA şi colab. Rezultatele cancerului la clinica Hufeland (medicină complementară/alternativă): o analiză a seriei de cele mai bune cazuri. Integr Cancer Ther. 2005;4(2):156-167.

Lafferty WE, Tyree PT, Devlin SM şi colab. Utilizarea furnizorului de CAM şi cheltuielile pe faza de tratament al cancerului. Am J Manag Care. 2008;14(5):326-334.

Cherkin DC, Deyo RA, Sherman KJ şi colab. Caracteristicile vizitelor la acupuncturi, chiropracticieni, terapeuţi de masaj şi medici naturisti autorizaţi.

J Am Board Fam Pract. 2002;15: 463-472.

NCCAM (Centrul Naţional pentru Medicină Complementară şi Alternativă, NIH). Draft Stategic Plan 2010. http://nccam.nih.gov/ about/plans; Accesat 18.09.10.

Lewith G, Jonas WB, Walach H. Cercetare clinică în terapii complementare: principii, probleme şi soluţii. New York: Churchill Livingstone; 2002.

PROCEDURI SUPLIMENTARE DE DIAGNOSTIC

Patrick Hanaway

CUPRINSUL SECȚIUNII

Evaluarea apoptozei, 102

Creşterea excesivă bacteriană a testului de respiraţie a intestinului subţire, 108

Analiza de semnalizare celulară, 114

Rata de sedimentare a eritrocitelor, 117

Testul Fantus, 121

Profilarea acizilor graşi, 124

Alergii alimentare, 131

Genomica, Nutrigenomica, Nutrigenetica şi Calea personalizării

Medicină, 140

Analiza mineralelor părului, 150

Analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg, 157

Evaluarea funcţiei imune, 161

Evaluarea permeabilităţii intestinale, 169

Teste de laborator pentru determinarea stării vitaminei, 179

Testarea malabsorbţiei lactozei, 184

Toxicitatea metalelor: evaluarea expunerii şi reţinerii, 191

Evaluarea stării minerale, 200

Manifestări orale ale stării nutriţionale, 206

Test rapid de adaptare la întuneric, 209

Biomarkeri pentru analiza scaunului, 211

Profilarea acizilor organici urinari pentru evaluarea deficienţelor nutriţionale funcţionale, a disbiozei intestinale şi a toxicităţii, 224

Porfirine urinare pentru detectarea expunerii la metale grele şi la substanţe chimice toxice, 234

Testul indican al urinei (testul Obermeyer), 238

O

În ultimii 50 de ani, s-au făcut progrese extraordinare în dezvoltarea procedurilor de laborator pentru diagnosticarea bolii. Cu toate acestea, această lucrare s-a concentrat în primul rând pe procesele patologice - s-a făcut puţin pentru a ajuta medicul să recunoască anomaliile fiziologice înainte ca acestea să progreseze în stadiul patologic. Problema se agravează şi mai mult pentru medicii de medicină preventivă/integrativă/funcţională/naturală, care trebuie să evalueze în mod obiectiv starea nutriţională, stilul de viaţă, fiziologia, încărcătura toxică şi sănătatea pacienţilor lor. Puţinele teste disponibile pe scară largă care există tind să fie orientate spre măsurarea valorilor absolute mai degrabă decât a indicilor funcţionali şi indică, în general, valori anormale numai după ce se dezvoltă o disfuncţie gravă.

Am compilat o serie de evaluări utile care credem că vor ajuta foarte mult medicii care ar dori să utilizeze teste mai obiective în evaluarea stării fiziopatologice a pacienţilor lor. Acestea nu sunt menite să înlocuiască procedurile standard, orientate patologic, de diagnostic, ci mai degrabă să le completeze şi să ajute la diagnosticarea precoce a susceptibilităţii bolii şi la cuantificarea proceselor care preced de obicei boala clinică. Acolo unde este posibil, se preferă testele care măsoară funcţia, mai degrabă decât valorile absolute abstracte. În conformitate cu orientarea metabolică şi ştiinţifică a acestui manual, s-a pus accent pe acele procedee care au un bun suport în literatura ştiinţifică pentru evaluarea stării nutriţionale.

Cele mai multe dintre aceste proceduri de laborator sunt de vârf în înţelegerea noastră a evaluării funcţiei fiziologice a indivizilor unici din punct de vedere metabolic. Pentru că este un domeniu în curs de dezvoltare, există puţini experţi şi cei mai mulţi sunt angajaţi de laboratoarele comerciale care efectuează şi asigură procedurile.

Evaluarea apoptozei

Lise Alschuler, ND, FABNO şi Aristo Vojdani, dr., MT

P INTRODUCERE

Apoptoza este o formă distinctă de moarte celulară controlată de un program de sinucidere codificat intern. Se crede că apare în majoritatea celulelor animale. Este un eveniment distinct care declanşează modificări morfologice şi biologice caracteristice în ciclul de viaţă celular. Este frecventă în timpul embriogenezei, involuţiei normale a ţesuturilor şi organelor şi a reacţiilor imunologice citotoxice şi apare în mod natural la sfârşitul duratei de viaţă a celulelor diferenţiate. Apoptoza poate fi, de asemenea, indusă în celule prin aplicarea unui număr de agenţi diferiţi, inclusiv activatori fiziologici, şoc termic, toxine bacteriene, oncogene, medicamente chimioterapeutice, diferite substanţe chimice toxice, radiaţii ultraviolete şi y şi hipoxie. Când apare apoptoza, nucleul şi citoplasma celulei se fragmentează adesea în corpi apoptotici legaţi de membrană, care sunt apoi fagocitaţi de celulele învecinate. Alternativ, în timpul necrozei, moartea celulară are loc prin lezarea directă a celulelor, având ca rezultat liza celulară şi eliberarea componentelor citoplasmatice în mediul înconjurător, inducând adesea un răspuns inflamator în ţesut. Apoptoza poate apărea într-o singură celulă, lăsând celulele din jur neafectate, spre deosebire de necroza, care afectează mai multe celule simultan.

Un reper al autodistrugerii celulare prin apoptoză este activarea nucleazelor şi proteazelor care degradează structura cromatinei de ordin superior a ADN-ului în fragmente de 50 până la 300 kilobaze şi ulterior în bucăţi mai mici de ADN, de aproximativ 200 de perechi de baze în lungime. Activarea proteazelor, în special a cisteinil proteazelor specifice aspartatului, denumite caspaze, este de importanţă principală pentru apoptoză. Caspaza-3 este considerată a fi mediatorul cheie al apoptozei celulelor de mamifere, iar expresia sa poate fi măsurată prin colorare imunohistochimică. Folosind reactivi marcaţi cu fluorescent, este posibilă marcarea ruperii ADN şi identificarea procentului de celule apoptotice cu un grad ridicat de acurateţe.1-6

Caracteristici măsurabile ale apoptozei

Una dintre caracteristicile cel mai uşor de măsurat ale celulelor apoptotice este ruperea ADN-ului genomic de către nucleazele celulare. Aceste fragmente de ADN pot fi extrase din celulele apoptotice şi au ca rezultat apariţia unei scări de ADN atunci când ADN-ul este analizat prin electroforeză pe gel de agaroză. ADN-ul celulelor nonapoptotice, care rămâne în mare parte intact, nu prezintă această scară pe gelurile de agaroză în timpul electroforezei. Numărul mare de fragmente de ADN care apar în celulele apoptotice are ca rezultat o multitudine de capete 3'-hidroxil ale capetelor ADN. Această proprietate poate fi, de asemenea, utilizată pentru a identifica celulele apoptotice prin etichetarea pauzelor de ADN cu nucleotide de deoxiuridin trifosfat marcate cu fluorescent. Deoxinucleotidil transferaza terminală a enzimei catalizează o adăugare independentă de matriţă de trifosfaţi dezoxiribonucleotid la capetele 3'-hidroxil ale ADN-ului dublu sau simplu. Un număr substanţial de aceste situsuri sunt disponibile în celulele apoptotice, oferind baza pentru marcarea fluorescentă într-o singură etapă şi metoda citometriei în flux. Celulele nonapoptotice nu încorporează cantităţi semnificative de nucleotide de deoxiuridin trifosfat marcate fluorescent din cauza lipsei capetelor ADN-ului 3'-hidroxil expuse.

Apoptoza poate fi caracterizată și prin modificări ale structurii membranei celulare. În timpul apoptozei, asimetria fosfolipidelor membranei celulare se modifică - fosfatidilserina este expusă pe membrana exterioară, în timp ce integritatea membranei este menținută. Anexina V leagă în mod specific fosfatidilserina, în timp ce propidiu

Celulă vie

Substanțe chimice Toxine — Ultraviolete ■> Medicamente pentru cancer

Celula apoptotică timpurie

Detectarea % apoptozei prin colorarea anexinei membranare sau a ruperii monocatenarului ADN

celulă

FIGURA 9-1 Detectarea apoptozei folosind membrană deteriorată sau ruptură unică a ADN-ului și citometrie în flux.

ETAPA DE INDUCTOR

Produse chimice toxice

Radiația

Citokine

Retragerea factorilor de supraviețuire (GH)

Oxidanți

Agenți de chimioterapie

Hormonii

SENZORI/DECLICĂTORI
sau
TRANSDUCEREA
SEMNALELOR DE MOARTE

Oxigen reactiv

P53, C-myc

Mutația superoxid dismutază

Semnalizarea Fas

CALAUL

Enzima de conversie a IL1-p

Granzime

Serin proteaza

Cistein proteaza

kinaze dependente de ciclină

MOARTE CELULARĂ

ii it 11111 ii iifiii r Y r't m 11 * T i I t 11 f 1

10° 101 102 103 104

ANEXA V

FIGURA 9-2 Separarea celulelor prin citometrie în flux şi detectarea populaţiei apoptotice.

iodura este un fluorocrom care leagă ADN-ul. Când o populaţie celulară este expusă la ambii reactivi, celulele apoptotice colorează pozitive pentru anexina V şi negative pentru iodură de propidiu; celulele necrotice colorează pozitiv pentru ambele, iar celulele vii colorează negative pentru ambele.3

Acest proces de apoptoză şi analiza lui prin citometrie în flux sunt prezentate în figurile 9-1 şi 9-2.

O altă evaluare a apoptozei implică analiza celulelor ex vivo. În mod specific, expresia caspazei-3 active împreună cu raportul Bcl-2/Bax ca markeri ai apoptozei poate fi măsurată. Coloraţia imunohistochimică va dezvălui expresia acestor proteine apoptotice, caspaza-3 şi caspaza-3 scindată; acesta din urmă indică apoptoza.7 Bcl-2 este un produs genic anti-apoptotic care există în raport cu Bax şi Bak, care sunt produse genice pro-apoptotice. Acest raport indică gradul de apoptoză, cu o scădere a raportului Bcl-2:Bax indicând apoptoza. Celulele de la animalele knockout Bax (-/-) şi Bak(-/-) nu răspund la inductorii de apoptoză. În aceste celule, citocromul C nu este eliberat din membrana mitocondrială pentru a iniţia cascada caspazei.8 Astfel, Bax şi Bak sunt critice pentru apoptoză, iar expresia lor în relaţie cu Bcl-2 este foarte corelativă cu apoptoza.

FIGURA 9-3 Diferite stadii ale morţii celulare „din interior" sau ale apoptozei.

Diferite etape ale apoptozei

Procesul de apoptoză este împărţit în trei etape diferite:

Inducţie

Sentire sau declanşare

Execuţie

Aceste etape ale apoptozei sunt descrise în Figura 9-3. Inducţia reprezintă evenimentele iniţiale care semnalează o celulă, astfel încât să înceapă apoptoza. Această fază de inducţie poate fi indusă de diverşi agenţi fizici, cum ar fi substanţe chimice toxice, hipoxia, radiaţii, agenţi de chimioterapie, hormoni şi ligatura CD95 sau Fas. S-a propus că stadiul de inducţie a apoptozei este prevenit de mulţi antioxidanţi (vitamina C, ^-caroten şi vitamina E) şi, de asemenea, de diverşi modificatori ai răspunsului biologic, inclusiv lentinan, hormoni timici, antigeni virali şi citokine.

Etapa de inducţie este urmată de o decizie privind dacă celula va suferi sau nu apoptoză. Decizia de a muri este sub controlul unui număr de căi diferite sau senzori celulari care induc semnalul de apoptoză, care apoi declanşează mecanismele centrale. În timpul acestei etape, enzimele cum ar fi enzimele de conversie a interleukin1-P, serin proteaza, cistein proteaza, granzimele şi kinazele dependente de ciclină devin activate. Odată activate, aceste

enzime demontează celula şi declanşează modificări ale suprafeţei celulare care provoacă recunoaşterea directă a celulelor şi înghiţirea celulelor muribunde de către fagocite. Aceste evenimente centrale sunt prevenite de diverşi antioxidanţi şi modificatori ai răspunsului biologic.

Apoptoza este indusă de substanţe chimice pentru a controla malignitatea

Multe substanţe chimice au capacitatea de a se lega de ADN, de a forma aducti ADN sau de a provoca rupturi ale ADN-ului dintr-o singură catenă, ceea ce poate duce la cancer. Cu toate acestea, organismul este echipat cu mulţi factori, enzime, gene supresoare şi senzori celulari, toţi având capacitatea de a

previne consecinţele acestei leziuni ADN prin activarea semnalelor care induc apoptoza.

Rolul apoptozei în reglarea creşterii ţesuturilor este uşor evident în ecuaţia simplă în care rata de creştere este egală cu diferenţa dintre ratele de proliferare şi moarte celulară. Astfel, ţesuturile se extind dacă rata de proliferare depăşeşte rata morţii celulare. Acesta este unul dintre motivele pentru a sugera că defectele de apoptoză pot contribui la starea transformată.

O predicţie importantă a relevanţei apoptozei pentru malignitate este că rata apoptozei faţă de mitoză ar trebui să influenţeze comportamentul unei tumori. Recent, relaţia dintre indicii apoptotic şi mitotic într-o tumoare a fost demonstrată ca predictivă a rezultatului: un raport mai mare dintre apoptoză şi mitoză în cadrul tumorii este corelat cu un prognostic pozitiv. Mai mult, s-a constatat că aceasta nu a fost doar o funcţie a morţii celulare în sine. Tumorile cu o incidenţă mare de necroză, mai degrabă decât apoptoză, au fost corelate cu un prognostic prost. Prin urmare, rezultă că tratamentele sau condiţiile care favorizează apoptoza ar trebui să aibă efecte dezirabile şi că defectele căilor care conduc la apoptoză sunt susceptibile să joace roluri importante în procesul de oncogeneză.4,5.

Multe substanţe chimice şi medicamente reactive, cum ar fi acetaminofenul, diquat, tetraclorură de carbon, chinone, cianura, polihidroxil polieter, metil mercur şi organostan au fost implicate în apoptoză (moartea celulară programată) şi necroză (moartea celulară toxică).9-16.

Majoritatea cercetărilor privind inducerea chimică a apoptozei sunt efectuate cu culturi primare de linii celulare (de exemplu, neuroni, timocite, celule de carcinom, celule leucemice, neuroblastom, celule canceroase de sân, limfom); S-a publicat puţin despre efectele in vivo ale substanţelor chimice asupra celulelor apoptotice la modelele animale şi niciunul la om. Prin urmare, a fost interesant să se examineze efectele expunerii la niveluri scăzute de benzen, precum şi prin concentraţii de apă potabilă de până la 14 ppb asupra populaţiei de celule apoptotice, precum şi să se examineze posibilele schimbări în progresia ciclului celular.9

Dovezile sunt suficiente pentru carcinogenitatea benzenului la om; prin urmare, nu există un nivel sigur de expunere la această substanţă chimică sau la metaboliţii săi. Rapoarte de

caz publicate, o serie de cazuri, studii epidemiologice şi studii de cohortă şi de caz-control au arătat asocieri semnificative statistic între leucemie şi expunerea profesională la benzen şi solvenţi care conţin benzen.17,18.

S-a indicat că, posibil, 800.000 de persoane sunt expuse la benzen din emisiile cuptoarelor de cocs la niveluri mai mici de 0,1 ppm, iar 5 milioane pot fi expuse la benzen din emisiile de la rafinărie de petrol la niveluri de 0,1 până la 1 ppm. De atunci, numeroase substanţe chimice au fost implicate în apoptoză (sau moartea celulară programată), care apare din deteriorarea ADN-ului. Unul dintre autori, Vojdani împreună cu colaboratorii, au emis ipoteza că la indivizii cu o anumită structură genetică, benzenul sau metaboliţii săi acţionează ca haptene, care pot induce moartea celulară programată. Studiul a implicat un grup de 60 de subiecţi de sex masculin şi feminin care au fost expuşi la apă contaminată cu benzen (la concentraţii de până la 14 ppm pentru o perioadă de 3 până la 5 ani).18a Pentru comparaţie, a fost recrutat un grup de control format din 30 de bărbaţi şi femele sănătoşi, cu o distribuţie similară de vârstă şi fără antecedente de expunere la benzen. Limfocitele din sângele periferic ale ambelor grupuri au fost testate pentru procentul populaţiei de celule apoptotice, utilizând citometrie în flux. Când indivizii expuşi au fost comparaţi cu grupul de control, s-au detectat diferenţe semnificative statistic între fiecare grup mediu (27,5 ± 2,4 şi respectiv 10 ± 2,6), indicând o rată crescută de apoptoză la 86,6% dintre indivizii expuşi (P <0,0001; testul U Mann-Whitney). Analiza citometriei în flux a apoptozei la un control sănătos şi la un pacient cu sindrom de oboseală cronică este prezentată în Figura 9-4.

S-a demonstrat că inducerea benzenului a apoptozei este cauzată de un bloc discret al progresiei ciclului celular.

Există o tendinţă ca celulele normale să se „sinucidă" atunci când sunt lipsite de factorii obişnuiţi de creştere sau de contactul fizic cu vecinii lor din cauza expunerii chimice, care poate reprezenta o apărare încorporată împotriva metastazelor. Activarea promptă a apoptozei în celulele tumorale care părăsesc ţesutul lor nativ elimină probabil multe celule metastatice înainte ca acestea să aibă şansa de a prolifera. În cancer, celulele tumorale sunt cele care neglijează să se sacrifice sau uită să moară. Cercetătorii descriu din ce în ce mai mult cancerul ca fiind o boală care implică atât proliferarea excesivă a celulelor, cât şi abandonarea capacităţii lor de a muri. Dereglarea apoptozei în celulele maligne stă la baza atât iniţierii, cât şi progresiei cancerului.

Cancerul se dezvoltă după ce o celulă acumulează mutaţii în mai multe gene care controlează creşterea şi supravieţuirea celulelor. Atunci când o mutaţie pare ireparabilă, celula afectată se sinucide, de obicei, în loc să riscă să devină tulburătoare şi potenţial periculoasă. Cu toate acestea, dacă celula nu moare, ea sau descendenţii ei pot trăi suficient de mult pentru a acumula mutaţii care îi permit să se dividă necontrolat şi să metastazeze.

În multe tumori, afectarea genetică aparent nu reuşeşte să inducă apoptoza, deoarece celulele constitutive au inactivat gena care codifică proteina p53. Această proteină poate duce la activarea mecanismului apoptotic al celulei atunci când ADN-ul este rănit de agenţii

de mediu, cum ar fi benzenul sau metaboliții săi. Prin urmare, este important să studiem sinuciderea celulară în sănătate și boli.

P APLICAȚII CLINICE

Apoptoza în cancer

Eșecul apoptozei în celulele maligne în contextul deteriorării ireparabile a ADN-ului duce la progresia tumorii. Terapiile pentru cancer, și anume, chimioterapia și radiațiile, controlează cancerul provocând leziuni celulare, care, la rândul lor, declanșează apoptoza. Din păcate, >50% din toate cancerele umane implică o mutație a p53, o genă centrală în apoptoză. p53 stimulează atât calea extrinsecă a receptorului de moarte a apoptozei, cât și calea mitocondrială intrinsecă implicând o scădere a raportului Bcl-2:Bax. Astfel, este imperativ să se găsească terapii care să promoveze apoptoza independent de p53. Terapiile promițătoare în acest sens includ curcumina,19 derivată din Curcuma longa și resveratrolul,20 ambele fiind în curs de studiu investigativ pentru această aplicație. Un alt tratament promițător al cancerului implică utilizarea liganzilor recombinanți de apoptoză umană pentru a induce ligand de inducere a apoptozei (TRAIL) legat de factorul de necroză tumorală. Acești liganzi induc apoptoza prin TRAIL, o cale selectivă a receptorului morții într-o gamă largă de linii de celule canceroase, scutând în același timp majoritatea tipurilor de celule normale.21

Potențialul terapeutic al liganzilor care induc TRAIL este cel mai promițător în combinație cu agenți de chimioterapie citotoxică. Este posibil ca progresele în terapia cancerului să vină în arena terapiilor țintite, dintre care majoritatea declanșează căi specifice conduse de receptori care culminează cu apoptoză. Centralitatea inducerii apoptozei în cancer nu poate fi exagerată.

Apoptoza în bolile autoimune

În cancer, celulele tumorale sunt cele care uită să moară; în autoimunitate, celulele imune nu reușesc să moară atunci când ar trebui. Practic, toate țesuturile adăpostesc celule apoptotice la un moment dat. Celulele deteriorate se sinucid de obicei pentru binele corpului; atunci când acest lucru nu are loc, se poate dezvolta boala. Autoimunitatea apare atunci când receptorii de antigen de pe celulele imune recunosc antigeni specifici de pe celulele sănătoase și provoacă moartea celulelor care poartă acele substanțe particulare. Boala autoimună rezultă din distrugerea țesutului mediată imun perpetuat și poate implica celule imune care sunt rezistente la apoptoză. În condiții normale, organismul permite circulația unui anumit număr de limfocite autoreactive. Aceste celule fac în mod normal puțin rău, dar pot deveni hiperactive prin mai multe procese. De exemplu, dacă aceste limfocite reactive recunosc un antigen străin, cum ar fi microbii din alimente și substanțele chimice haptenice, atunci expunerea la acel antigen îi determină să devină excitați. Dacă, datorită mimei moleculare, acești antigeni sunt similari cu țesuturile normale, celulele activate își pot extinde numărul și pot ataca țesutul sănătos, provocând astfel o boală autoimună.1,22,23.

Reacţiile autoimune sunt de obicei autolimitate - dispar atunci când antigenele care le declanşează iniţial sunt îndepărtate. În unele cazuri, totuşi, limfocitele autoreactive supravieţuiesc mai mult decât ar trebui şi continuă să inducă apoptoza în celulele normale. Unele dovezi la animale şi la oameni au indicat că supravieţuirea prelungită a celulelor autoreactive este implicată în cel puţin două sindroame autoimune cronice - lupus eritematos sistemic şi artrita reumatoidă. Cu alte cuvinte, limfocitele suferă prea puţină apoptoză, astfel încât celulele normale suferă prea mult.24,25.

Apoptoza în timpul infecţiei virale

Tulburarea în reglarea apoptozei este o componentă a diferitelor boli. Bolile virale sunt printre bolile cauzate de dereglarea apoptozei. După ce intră într-o celulă, viruşii încearcă să închidă capacitatea celulei de a produce orice proteine, cu excepţia celor necesare pentru a produce mai mult virus. Acest act de blocare a sintezei proteinelor gazdei este suficient pentru a induce multe tipuri de celule să sufere apoptoză. Dacă celula gazdă moare, virusul este de asemenea eliminat. Prin urmare, anumiţi viruşi au dezvoltat modalităţi de a inhiba apoptoza în celulele pe care le infectează.

Virusul Epstein-Barr, care provoacă mononucleoză şi a fost legat de limfoame la oameni, foloseşte un mecanism care a fost observat în alte viruşi. Virusul Epstein-Barr produce substanţe care inhibă apoptoza. Virusul papiloma, o cauză majoră a cancerului de col uterin, inactivează p53, un mediator central al apoptozei. Virusul cowpox, o rudă a căruia este folosit ca vaccin împotriva variolei, este un alt virus care inhibă activarea caspazei şi apoptoza asociată. Investigatorii interesaţi de terapia antivirală explorează acum modalităţi de a bloca activitatea moleculelor antiapoptotice produse de viruşi.24

Apoptoza în sindromul imunodeficienţei dobândite

Se crede că inducerea apoptozei de către viruşi în celulele sănătoase contribuie la deficienţa imună întâlnită la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA). La aceşti pacienţi, infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) determină moartea celulelor T-helper. Pe măsură ce celulele T-helper dispar treptat, celulele citotoxice, cum ar fi celulele natural killer, pierd şi prin apoptoză, deoarece nu pot supravieţui fără semnalele de creştere produse de celulele T-helper. Când numărul de celule T scade, la fel scade şi capacitatea organismului de a lupta împotriva infecţiilor, în special a infecţiilor virale şi parazitare. Cercetătorii au arătat că mult mai multe celule ajutătoare cedează în plus faţă de cele care sunt infectate cu HIV. De asemenea, este foarte probabil ca un număr mare de celule să moară prin apoptoză. Aparent, Fas joacă un rol crucial în acest proces.

În mod normal, celulele T produc Fas funcţional numai după ce au fost active timp de câteva zile şi sunt gata să moară. Cu toate acestea, celulele helper de la pacienţii cu SIDA pot prezenta cantităţi mari de Fas funcţional chiar înainte ca celulele să fi întâlnit un antigen. Această afişare a Fas ar fi de aşteptat să determine celulele să sufere apoptoză prematur ori de câte ori întâlnesc ligand Fas pe alte celule (cum ar fi pe celulele T deja activate împotriva

HIV sau a altor microbi). În plus, dacă celulele amorsate întâlnesc antigenul recunoscut de receptorii lor, ele pot declanşa propria lor moarte.

De asemenea, este posibil ca radicalii fără oxigen să declanşeze sinuciderea celulelor T fără virus. Aceste substanţe foarte reactive sunt produse de celulele inflamatorii atrase de ganglionii limfatici infectaţi la pacienţii cu HIV. Radicalii liberi pot deteriora ADN-ul şi membranele celulelor. Ele vor provoca necroză dacă fac daune extinse, dar pot induce apoptoza dacă daunele sunt mai subtile. În sprijinul teoriei radicalilor liberi, cercetătorii au descoperit că moleculele capabile să neutralizeze radicalii liberi previn apoptoza în celulele T obţinute de la pacienţii cu SIDA.24,25.

Terapiile cu medicamente antiapoptotice, cum ar fi Trolox, un analog solubil în apă al vitaminei E, care previne stresul oxidativ, şi ditiocarbamatul de pirolidină, un inhibitor puternic al factorului nuclear-KB, sunt acum în centrul studiilor privind SIDA şi bolile autoimune.26,27.

În plus, inhibitorii de protează, care sunt pilonul terapiei HIV, inhibă apoptoza în celulele imune.28

Mecanismul care stă la baza inhibării apoptozei este încă necunoscut, dar în mod interesant, dozele supraterapeutice de inhibitori de protează au un efect opus, pro-apoptotic.

Apoptoza în inimă şi creier

Spre deosebire de cancer, unde celulele uită să moară şi apare o apoptoză insuficientă, apoptoza excesivă reprezintă o mare parte din moartea celulelor care urmează atacurilor de cord şi accidentelor vasculare cerebrale. În inimă, blocarea vaselor decimează celulele care erau complet dependente de vas. Aceste celule mor prin necroză, parţial pentru că sunt lipsite de oxigen şi glucoză de care au nevoie pentru a se menţine, parţial pentru că ionii de calciu, care sunt în mod normal pompaţi din celulă, se ridică la niveluri toxice.

În decurs de câteva zile, celulele din jurul zonei moarte, care supravieţuiesc iniţial deoarece continuă să primească hrană din alte vase de sânge, pot muri şi ele. Mai târziu, însă, multe celule mor prin necroză după ce au fost copleşite de radicalii liberi distructivi care sunt eliberaţi atunci când celulele inflamatorii roiesc în zona moartă pentru a îndepărta ţesutul necrotic. Celulele mai puţin rănite se sinucid prin apoptoză.

Dacă pacientul este tratat prin restabilirea fluxului sanguin, încă mai multe celule pot muri prin necroză sau apoptoză, deoarece reperfuzia duce la o creştere tranzitorie a producţiei de radicali liberi. În mod similar, în accidentele vasculare cerebrale cauzate de inflamaţie, eliberarea unor neurotransmiţători precum glutamatul duce la necroză şi apoptoză. Înţelegerea factorilor care duc la moartea ţesuturilor care însoţesc atacul de cord, accidentul vascular cerebral şi reperfuzia a condus la noi idei de tratament. În special, moartea celulară ar putea fi limitată de medicamente şi alţi agenţi care blochează producţia de radicali liberi sau inhibă proteazele.

Apoptoza reprezintă, de asemenea, o mare parte din patologia observată în boli precum Alzheimer, Parkinson, Huntington şi scleroza laterală amiotrofică (boala Lou Gehrig), care sunt marcate de pierderea neuronilor cerebrali. Apoptoza crescută în aceste boli neurologice pare să fie legată de lipsa de producţie a factorului de creştere a nervilor şi de deteriorarea radicalilor liberi. Se pare că o combinaţie de astfel de factori ar putea determina distrugerea multor celule. Manipularea acestui proces de ucidere a celulelor poate ajuta la tratarea acestor boli neurologice. Studiile pe modele animale sugerează că livrarea pe termen lung a factorilor de creştere a nervilor ar putea proteja împotriva morţii celulare programate în aceste condiţii. Prin urmare, o mai bună înţelegere a mecanismelor implicate în moartea celulelor ar trebui să sporească mult aceşti paşi importanţi.22,26,29.

P CONCLUZII

Apoptoza şi proliferarea celulară joacă un rol important în dezvoltare, diferenţiere, homeostazie şi îmbătrânire.2-6 Echilibrul stabilit între aceste două procese depinde de diferite semnale de creştere şi moarte care sunt influenţate de dietă, nutriţie, stil de viaţă şi alţi factori de mediu. Atunci când echilibrul dintre viaţă şi moarte este perturbat de semnale aberante (de exemplu, niveluri scăzute de antioxidanţi în sânge sau în celulele ţesuturilor), are loc fie creşterea ţesuturilor, fie atrofia.

În condiţii normale cu factori nutriţionali optimi, homeostazia tisulară este susţinută prin echilibrarea efectelor mitozei şi apoptozei. Importanţa acestui echilibru poate fi văzută clar atunci când unul dintre aceste procese devine predominant (Figura 9-5). Potenţialul apoptotic din fiecare celulă este critic pentru sănătatea gazdei. Apoptoza este un răspuns elegant la stresul copleşitor care dăunează ADN-ului. Acest sacrificiu aparent eroic al sinelui pentru binele mai mare stă la baza vieţii sănătoase. Dezechilibrul regulatorilor apoptozei, mutaţiile genetice şi infecţiile virale împiedică impactul de vindecare al apoptozei. Găsirea modalităţilor de a restabili echilibrul apoptotic este esenţială pentru sănătate.

FIGURA 9-5 Echilibrul sau dezechilibrul dintre rata apoptozei şi mitozei determină homeostazia tisulară, atrofia, proliferarea celulară şi dezvoltarea cancerului.

REFERINȚE

Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Moartea celulară: semnificaţia apoptozei. Int Rev Cytol. 1980;68:251-306.

White E. Viaţa, moartea şi urmărirea apoptozei. Genes Dev. 1996;10:1-15.

Jarvis WD, Kolesnick RN, Fornari FA,

et al. Inducerea deteriorării ADN-ului apoptotic şi a morţii celulare prin activarea căii sfingomielinei. Proc Natl Acad Sci US A. 1994;91:73-77.

Green DR, Martin SJ. Ucigaşul şi călăul: cum apoptoza controlează malignitatea. Curr Opin Immunol. 1995;7:694-703.

Arends MJ, McGregor AH, Wyllie AH. Apoptoza este invers legată de necroză şi determină creşterea netă în tumorile care poartă oncogene myc, ras şi HPV exprimate constitutiv. J Pathol. 1994;144:1045-1057.

Marchetti P, Hirsch T, Zamzami M, et al. Permeabilitatea mitocondrială declanşează apoptoza limfocitelor. J Immunol. 1996;157:4830-4836.

Amatya JL, Takeshima Y, Shrestha L, şi colab. Evaluarea apoptozei şi a expresiei imunohistochimice a proteinelor legate de apoptoză în mezoteliom. Hiroshima J Med Sci. 2010;59(2):27-33.

Kandasamy K, Srinivasula SM, Alnemri ES, et al. Implicarea moleculelor proapoptotice Bax şi Bak în perturbarea şi apoptoza mitocondrială indusă de ligand de inducere a apoptozei asociate cu factorul de necroză tumorală (TRAIL): reglarea diferenţială a citocromului c şi eliberarea Smac/DIABLO. Cancer Res. 2003;63(7):1712-1721.

Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. Apoptoză anormală şi progresia ciclului celular la oamenii expuşi la apa contaminantă cu metil terţiar-butil eter şi benzen. Human Exp Toxicol. 1997;16:485-494.

Walker PR, Smith C, Youdale T, et al. Medicamentele chimioterapeutice reactive la topoizomeraza II induc apoptoza în timocite. Cancer Res. 1991;51:1078-1085.

Brown DB, Sun XM, Cohen GM. Apoptoza indusă de dexametazonă implică scindarea ADN-ului în fragmente mari înainte de fragmentarea inter-cleozomală. J Biol Chem. 1993;268:3037-3039.

Reynolds ES, Kanz MF, Chicco P, Moslen MT. 1.1-Dicloretilenă: o hepatotoxină apoptotică? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1984;57:313-320.

Aw TY, Nicotera P, Manzo L, Orrenius S. Tributyltin stimulează apoptoza în timocitele de şobolan. Arch Biochem Biophys. 1990;283:46-50.

Rossi AD, Larsson O, Manzo L, et al. Modificarea semnalizării Ca2+ prin mercur anorganic în celulele PC12. FASEB. 1993;7:1507-1514.

Kunimoto M. Metilmercurul induce apoptoza neuronilor cerebelosi de şobolan în cultura primară. Biochem Biophys Res Commun. 1994;204:310-317.

Vivian B, Rossi AD, Chow SC, Nicotera P. Compuşii organotin induc supraîncărcarea cu calciu şi apoptoza în celulele PC12. Neurotoxicologie. 1995;16:19-25.

Ledda-Columbano GM, Coni P, Curto M, et al. Inducerea a două moduri diferite de moarte celulară, apoptoză şi necroză în ficatul de şobolan, după o singură doză de tioacetamidă. Sunt J Pathol. 1991;139:1099-1109.

ATSDR (Agenţia pentru Registrul Substanţelor Toxice şi Bolilor). Profil toxicologic pentru benzen, proiect de raport. Atlanta, GA: Departamentul de Sănătate şi Agenţia Serviciilor Umane; 1987.

18a. Vojdani A, Mordechai E, Brautbar N. Apoptoză anormală şi progresia ciclului celular la oamenii expuşi la apa contaminantă cu metil terţiar-butil eter şi benzen. Hum Exp Toxicol. 1997 Sept;16(9):485-494.

Saha A, Kuzuhara T, Echigo N, Fujii A, et al. Apoptoza celulelor canceroase pulmonare umane de către curcumină mediată prin reglarea în sus a „genelor 45 şi 153 inductibile de oprire a creşterii şi deteriorarea ADN-ului". Biol Pharm Bull. 2010;33(8): 1291-1299.

Fulda S, Debatin KM. Sensibilizarea pentru apoptoza indusă de ligand de apoptoză legată de factorul de necroză tumorală de către agentul chimiopreventiv resveratrol. Cancer Res. 2004;64(1):337-346.

Ashkenazi A, Holland P, Eckhardt SG. Dirijarea apoptozei pe bază de ligand în cancer: potenţialul ligandului 2 recombinant de apoptoză umană/ligand de inducere a apoptozei legat de factorul de necroză tumorală (rhApo2L/TRAIL). J Clin Oncol. 2008;26(21):3621-3630.

Institutul Naţional de Ştiinţe ale Sănătăţii Mediului. Al şaselea raport anual privind agenţii cancerigeni. Benzen Case No. 71-43-2: 35. Research Triangle Park, NC: Institutul Naţional de Ştiinţe ale Sănătăţii Mediului; 1991.

Golstein P, Ojcius DM, Ding-E Young J. Mecanismele de moarte celulară şi sistemul imunitar. Immunol Rev. 1991;121:29-65.

Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptoza şi moartea celulară programată în imunitate. Ann Rev Immunol. 1992;10:267-293.

Duke RC, Ojcius DM, Ding-E Young J. Cell suicide in health and disease. Sci Am. 1996;275:80-87.

Martin SJ, Green DR. Activarea proteazei în timpul apoptozei: moartea cu o mie de tăieturi. Celulă. 1995;82:349-352.

Forrest VJ, Kang Y, McClain DE şi colab. Apoptoza indusă de stres oxidativ prevenită de Trolox. Free Radic Biol Med. 1994;16:675-684.

Rizza SA, Badley AD. Inhibitorii de protează HIV influenţează apoptoza. Med Chim. 2008;4(1):75-79.

Schreck R, Meier B, Mannel DN, et al. Ditiocarbamaţii ca inhibitori puternici ai activării factorului nuclear kB în celulele intacte. J Exp Med. 1992;175:1181-1194.

Creşterea excesivă bacteriană a testului de respiraţie a intestinului subţire

Mary James, ND

P INTRODUCERE

Supracreşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO) este o colonizare anormală în intestinul subţire de către bacteriile care se găsesc în mod normal în colon, gură sau faringe. permeabilitatea şi pierderea osoasă.4 Testarea respiraţiei pentru hidrogen (H2) şi metan (CH4) oferă un mijloc simplu neinvaziv de detectare a SIBO. Odată ce SIBO a fost identificat, antimicrobienele sunt de obicei administrate pentru a eradica bacteriile. Atenţia ulterioară acordată cauzelor subiacente este, de asemenea, esenţială pentru prevenirea recidivei.

Frecvenţa creşterii bacteriene intestinale subţiri

Creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire este un factor care contribuie cu vederea în mai multe tulburări comune.5 Mai multe studii, de exemplu, au demonstrat prezenţa SIBO la pacienţii cu sindrom de intestin iritabil (IBS).6 Într-un astfel de studiu, în care 84% dintre pacienţii cu IBS au fost testaţi pozitivi pentru SIBO (faţă de 20% din controalele sănătoase), s-a îmbunătăţit cu succes la eradicarea SIBO5% o îmbunătăţire cu 36,7% la cei cu eradicare incompletă şi o îmbunătăţire cu 11% la participanţii care au primit placebo).7 SIBO a fost observată şi la pacienţii cu sindrom de oboseală cronică8 şi/sau fibromialgie.9 SIBO tinde să crească permeabilitatea intestinală (numită „intestin permeabil"). antigenele luminale şi modularea imună ulterioară ca mecanism probabil pentru sindromul durerii.11 O varietate de tulburări anatomice şi motorii ale intestinului subţire pot duce la SIBO, inclusiv anse chirurgicale, diverticuli, stricturi, aderenţe, tumori, fistule,2 sclerodermie,12 pseudoobstrucţie intestinală,13 şi jejunteropatie diabetică. bolile15 au fost ambele asociate cu SIBO, în special la pacienţii cu intervenţii chirurgicale intestinale anterioare. Deşi concentraţia de bacterii creşte în mod normal exponenţial spre capătul distal al intestinului subţire2, mult mai puţine bacterii locuiesc în intestinul subţire decât în colon.16 O caracteristică comună a majorităţii acestor tulburări este staza conţinutului intestinului subţire, care permite concentraţiilor bacteriene să semene din ce în ce mai mult cu cele ale intestinului gros (caseta 10-1). microorganismele pot avea efecte dăunătoare în mediul delicat al intestinului subţire.

Interesant este că mulţi pacienţi cu boală celiacă ale căror simptome persistă în ciuda unei diete fără gluten s-au dovedit a avea SIBO, cu ameliorare numai după eradicarea bacteriilor.18 Incidenţa SIBO creşte, de asemenea, odată cu vârsta.19 S-a descoperit că 64% dintre persoanele cu vârsta peste 75 de ani cu diaree cronică au flora de tip colonic şi cea mai frecventă cauză a intestinului subţire este cea mai frecventă clinică a SIBO5. malabsorbţie la persoanele în vârstă.2

Fiziopatologia

Doi factori majori controlează numărul şi tipurile de bacterii din intestinul subţire: peristaltismul intestinal şi secreţia de acid gastric.2,16 În consecinţă, SIBO a fost asociat atât cu staza intestinală, cât şi cu hipoclorhidrie.17 Alţi factori care influenţează SIBO includ secreţia de enzime pancreatice,20 producţia de dizaharidază de către

CASETA 10-3 Semne şi simptome ale creşterii excesive bacteriene

Gaze, balonare şi flatulenţă

Diaree

Crampe abdominale

Steatoree

Intoleranţă la lactoză

Anemia megaloblastică

microvilozităţi,21 funcţia valvei ileocecale,22 săruri biliare, pH luminal şi potenţial de oxidare-reducere.16

Pentru ca SIBO să producă consecinţe clinice, este necesară o concentraţie adecvată de organisme cu proprietăţi metabolice speciale în anumite locaţii ale intestinului subţire. De exemplu, o concentraţie mare de anaerobi şi coliformi stricti în intestinul subţire proximal este mai probabil să fie asociată cu malabsorbţie decât o floră constând din mai puţini anaerobi sau coliformi stricti sau când anaerobii sau coliformii stricti sunt localizaţi în intestinul subţire distal. Caseta 10-2 prezintă semnele şi simptomele clinice care avertizează medicul să ia în considerare testarea pentru SIBO.

Diagnostic

Semne şi simptome

Sindromul SIBO clasic este caracterizat de anemie megaloblastică rezultată din deficienţa de vitamina B12 şi scădere în greutate şi diaree secundară malabsorbţiei grăsimilor.16 Cu toate acestea, mulţi pacienţi prezintă simptome nespecifice la 1 până la 2 ore după masă, inclusiv balonare, flatulenţă şi dureri abdominale rezultate din fermentaţia bacteriană a producţiei de zahăr,10 şi intraluminală asociată18.

Prin procese secretoare şi osmotice, diareea poate apărea chiar şi în absenţa unei steatoree semnificative. Grăsimile neabsorbite şi sărurile biliare sunt modificate de bacteriile din colon în grăsimi hidroxilate şi

FIGURA 10-1 În creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire, acizii biliari liberi pot deteriora marginea periei, ducând la reducerea activităţii enzimelor şi la o digestie proastă. (Cu amabilitatea Genova Diagnostics, Asheville, NC.)

acizii biliari liberi, respectiv, care stimuleaza secretia colonica de apa si electroliti.16

Sărurile biliare, esenţiale pentru emulsificarea şi asimilarea grăsimilor, trebuie conjugate cu taurină sau glicină pentru a funcţiona corect. În SIBO, bacteriile din intestinul subţire proximal deconjug sărurile biliare pentru a forma acizi biliari liberi.16 Acest lucru poate avea două repercusiuni clinice majore: (1) acizii biliari liberi pot promova deteriorarea mucoasei (Figura 10-1), ducând la reducerea activităţilor enzimatice de la marginea periei (în special lactază),23 defecte ale mucoasei, pierderilor enterice şi aminoacizilor din sânge, mucoase enterice şi aminoacizi. enteropatie cu pierdere de proteine; sau (2) concentraţia de sare biliară conjugată poate scădea sub concentraţia necesară pentru formarea eficientă a micelelor, ducând la malabsorbţia grăsimilor, steatoree16,17 şi deficienţe de vitamine liposolubile.3

Malabsorbţia grăsimilor în SIBO poate rezulta şi din interferenţa mecanică, în special formarea unei pseudomembrane, despre care se crede că reprezintă un mecanism de apărare dezadaptativ împotriva creşterii excesive a bacteriilor.24

Acizii graşi neabsorbiţi pot forma săpunuri insolubile cu calciu şi magneziu, făcându-le indisponibile.3 Osteomalacia, orbirea nocturnă, tetania hipocalcemică2 sau boala metabolică a oaselor4 se pot dezvolta ca o consecinţă a malabsorbţiei lipidelor la pacienţii cu SIBO. Deşi rară, anemia cu deficit de fier poate rezulta din pierderea de sânge.3

SIBO poate duce, de asemenea, la deficit de vitamina B12, cu anemie megaloblastică şi niveluri scăzute de cobalamină serice.2,16 Deşi factorul intrinsec nu este alterat de bacteriile anaerobe, microbii sunt capabili să desprindă vitamina B]2 de factorul intrinsec, precum şi să utilizeze direct B12.22 Oricare mecanism are ca efect de a face vitamina indisponibilă. În mod paradoxal, valorile serice de folat sunt de obicei normale sau chiar crescute în SIBO, rezultat al sintezei bacteriene a vitaminei.25

Hipoproteinemia poate apărea şi în SIBO, secundară enteropatiei cu pierdere de proteine şi malabsorbţiei proteinelor.3,17 În plus, bacteriile pot metaboliza proteinele în amoniac şi acizi graşi, făcându-le astfel indisponibile gazdei.23

EVALUARE DE LABORATOR

Compoziția populațiilor bacteriene care contaminează intestinul subțire este complexă și variabilă.2 Cu toate acestea, diagnosticul SIBO tinde să fie orientat mai puțin către identificarea microorganismelor specifice și mai mult către concentrațiile bacteriene generale.2

Endoscopie

Cultura unui aspirat de intestin subțire prin endoscopie este o metodă directă de diagnosticare a SIBO; un număr de bacterii anormal de mare confirmă diagnosticul.17 Această metodă oferă o sensibilitate bună, dar o specificitate scăzută. Deoarece aspiratul este de obicei prelevat dintr-o singură locație, SIBO în capătul mai distal al intestinului subțire sau concentrat într-un diverticul mare sau o ansă oarbă poate fi omisă.26 Metodele de intubare sunt invazive, consumatoare de timp, inconfortabile și costisitoare.

Testarea respirației

Testele de respirație au fost concepute ca alternative mai puțin invazive la intubare și cultură, oferind mai mult confort și comoditate pentru pacient. De asemenea, oferă o bună sensibilitate27; o meta-analiză a sugerat că testul de respirație cu lactuloză identifică SIBO la aproximativ 54% dintre pacienții cu IBS, comparativ cu doar 4% dintre pacienți prin aspirație și cultură jejunală.28

Testele de respirație se bazează pe capacitatea microbilor intestinali de a fermenta carbohidrații, producând H2 sau CH4 în acest proces. O parte din aceste gaze difuzează în mod natural din intestin în circulație și sunt excretate cu aerul expirat. Deoarece nu există altă sursă metabolică de H2 și CH4, excreția pulmonară a acestor gaze este utilizată ca măsură a fermentației bacteriene în timpul trecerii prin intestin.29

Un test de respirație cu lactuloză este folosit în mod obișnuit pentru a diagnostica SIBO. De obicei, pacienții ingerează o doză de provocare de lactuloză (o dizaharidă sintetică, neabsorbită) după două zile de restricție de fibre și un post de 12 ore.30 Glucoza a fost, de asemenea, utilizată ca agent de provocare, deși absorbția sa rapidă reduce sensibilitatea testului în ileonul distal27 și agentul nu este potrivit pentru pacienții cu diabet zaharat, cum ar fi zahărul din sânge. În toate cazurile, bacteriile intestinale modifică substanța provocată, producând un vârf precoce al valorilor gazelor respiratorii la pacienții cu SIBO. În cazul lactulozei, care oferă avantajul de a parcurge întreaga lungime a intestinului subțire, vârful precoce H2 și CH4 este de obicei urmat de un vârf prelungit reprezentând activitatea bacteriană a colonului (aproximativ 90 de minute în procesul de colectare).27,31.

În testul de respirație cu lactuloză, probele de respirație sunt colectate prin expirare într-un muștiuc special conectat la un tub de colectare sigilat în vid. Se recoltează o probă de respirație a jeun (preprovocare), se ingerează 10 g de lactuloză și apoi se recoltează încă cinci probe de respirație la intervale de timp pe o perioadă de 2 ore. Nivelurile respiratorii ale H2 și CH4 sunt reprezentate grafic în timp; Creșterile mai devreme ale valorilor gazelor respiratorii se corelează cu porțiuni mai proximale ale intestinului subțire.

Hidrogen versus metan

Multe studii care utilizează provocări cu carbohidraţi au măsurat doar respiraţia H2. Cu toate acestea, 30% până la 50% dintre producătorii de H2 produc, de asemenea, CH4,32 cel mai probabil ca rezultat al bacteriilor „metanogene", care consumă H2, producând CH4 în acest proces.30 Persoanele ale căror intestine adăpostesc bacterii metanogene produc de obicei cantităţi mai mari de respiraţie CH4 în timpul testului, astfel încât pot fi omise doar H2 la o examinare.33

S-au observat corelaţii clinice între diferitele tulburări şi producţia de H2 versus CH4. Într-un studiu, indivizii care produc cantităţi mai mari de H2 în comparaţie cu CH4 au raportat o creştere semnificativă a balonării şi crampei după ingestia de carbohidraţi, în timp ce persoanele care produc un nivel ridicat de CH4 nu au raportat o creştere semnificativă a acestor simptome.34 Simptomele specifice IBS variază, de asemenea, în funcţie de valorile gazelor respiratorii. De exemplu, producţia de CH4 a fost asociată cu IBS predominant constipaţie, în timp ce producţia de H2 a fost asociată cu diaree.35 SIBO, în general, pare a fi mai frecventă în IBS predominant diaree decât în IBS predominant constipaţie.28

Interpretare

Lactuloza nu este în mod normal fermentată până când ajunge în colon. Ca rezultat, proba tipică de respiraţie a jeun conţine mai puţin de 20 ppm de H2 sau CH4. O creştere a nivelului gazelor respiratorii în probele de respiraţie ulterioare (90 şi 120 de minute) reflectă de obicei fermentaţia bacteriană a colonului şi este considerată normală. Lipsa vârfului colonic aşteptat poate rezulta din antibiotice sau un pH acid colonic.36,37 La pacienţii cu SIBO, lactuloza este fermentată în intestinul subţire, rezultând un vârf precoce al valorilor gazelor respiratorii.27

Un rezultat pozitiv al testului (care indică SIBO) este definit fie de (1) prezenţa unui vârf total de gaz H2 şi CH4 cu mai mult de 15 ppm peste nivelurile iniţiale, care apare la mai puţin de 90 de minute după ingestia de lactuloză, fie (2) o concentraţie de gaze respiratorii iniţiale crescută (a jeun), chiar dacă nu există o creştere mare de la valoarea iniţială în următoarele câteva probe de valori de bază crescute până la o treime de la pacienţi. SIBO36 şi se crede că se referă la fermentarea glicoproteinelor endogene de la marginea periei.39

Rezultate fals-pozitive şi fals-negative

Diferiţi factori pot interfera cu testul de respiraţie, rezultând rezultate fals-negative sau fals-pozitive. Instrucţiuni detaliate pentru colectarea respiraţiei ajută la minimizarea acestei interferenţe.

Rezultate fals-pozitive. Următorii factori pot explica un rezultat fals pozitiv la un test de respiraţie:

• Nerespectarea postului cu cel puțin 12 ore înainte de test sau evitarea fibrelor alimentare cu o zi înainte de colectare poate duce la „zgomot de fond” excesiv care contribuie la concentrația totală a gazelor respiratorii.29

Dormitul, fumatul sau mâncatul cu puțin timp înainte sau în timpul recoltării probei pot crește concentrațiile de gaze respiratorii.40

Fermentarea de către flora orofaringiană poate duce la creșteri precoce, tranzitorii ale gazelor respiratorii după ingestia de carbohidrați.41 Ca urmare, se recomandă periajul dinților și al limbii înainte de recoltarea probei.

Rezultate fals-negative. Rezultatele fals pozitive la un test de respirație pot fi cauzate de următorii factori:

Diareea sau administrarea recentă de antimicrobiene pot reduce temporar concentrația bacteriilor intestinale42, ascunzând astfel SIBO. Laxativele și clismele prezintă un risc similar.43 Pacienții sunt sfătuiți să aștepte cel puțin 1 săptămână după terapia cu antibiotice înainte de a efectua testul.

SIBO limitat la ileonul distal poate rămâne nedetectat dacă vârful gazului respirator produs în ileon se îmbină cu gazele respiratorii produse de flora colonică.27

Tranzitul intestinal rapid poate determina creșteri întârziate ale gazelor respiratorii, ducând la o creștere numai după ce lactuloza a ajuns deja în cecum.44 Acest lucru este deosebit de relevant pentru pacienții cu SIBO care au suferit rezecție de intestin subțire.

p TRATAMENTUL SUPLIMENTĂRII BACTERIENE

Eradicarea bacteriană

Din păcate, abordarea numai a factorilor care contribuie la SIBO, de obicei, nu reușește să o inverseze; prin urmare, tratamentul primar al SIBO este îndreptat spre alterarea florei intestinale cu antimicrobiene.17 În schimb, investigarea și tratamentul cauzei fundamentale sunt necesare pentru a preveni reapariția cronică a SIBO.

Majoritatea pacienților cu SIBO semnificativ clinic găzduiesc o floră intestinală constând în mare parte din anaerobi; totuși, unii pacienți prezintă o predominanță de aerobi gram-negativi, cum ar fi Escherichia coli, Klebsiella și Pseudomonas.45 Ca urmare, cel mai eficient agent antimicrobian este cel care vizează atât microorganismele aerobe, cât și anaerobe.2

Antibiotice

Antibioticul de primă linie pentru SIBO a fost tetraciclina (250 mg de patru ori pe zi timp de 7 zile).2 Cu toate acestea, prevalența ridicată a rezistenței bacteriene la acest medicament (până la 60% dintre pacienții cu SIBO)2 a condus la utilizarea de antibiotice alternative. Alternativele obișnuite includ chinolonele, amoxicilină cu acid clavulanic (Augmentin), clindamicină și metronidazol.46,47 Deși sunt incluse în unele dintre aceste liste,

antibioticele cu activitate slabă împotriva anaerobilor ar putea fi cel mai bine evitate în tratamentul SIBO (de exemplu, penicilină, ampicilină şi neaminoglicomicina orală).

Antibioticul cu absorbţie minimă, rifaximina, este deosebit de eficient, reducând, de asemenea, riscul de reacţii adverse. Într-un studiu, o cură de 7 zile de rifaximină (Xifarxan) la 400 mg de trei ori pe zi a normalizat excreţia de hidrogen din respiraţie la 70% dintre pacienţii cu SIBO, în timp ce tetraciclina a normalizat excreţia de H2 la doar 27% dintre pacienţi. simptome.49

Un răspuns slab la antibiotice poate indica o boală a mucoasei, rezistenţă la antibiotice, diaree asociată antibioticelor sau un diagnostic incorect.22,50 Recurenţa simptomelor după tratament sugerează necesitatea testării ulterioare şi a posibilului retratament. Vârsta înaintată, antecedentele de apendicectomie şi utilizarea cronică a inhibitorilor pompei de protoni cresc probabilitatea de recidivă.51 Deoarece terapia prelungită cu antibiotice creşte semnificativ riscul de diaree, infecţie cu Clostridium difficile şi rezistenţă bacteriană,2 administrarea de probiotice este recomandată pentru a minimiza astfel de efecte secundare.21

Alternative la antibiotice

Uleiul de mentă, care a fost folosit cu succes la pacienţii cu IBS, este un ulei volatil cu proprietăţi antimicrobiene.52 Uleiul de mentă cu acoperire enterică (doză de 0,2 ml de trei ori pe zi) a redus dramatic simptomele gastrointestinale la un pacient cu SIBO. adăugarea unui agent antimicrobian consacrat, cum ar fi berberina, ar putea ajuta la îmbunătăţirea rezultatelor.54 Sunt necesare cercetări suplimentare privind utilizarea agenţilor botanici în SIBO.

Un mic studiu dublu-orb a examinat efectul probioticelor orale (tulpinile combinate de Lactobacillus acidophilus şi L. casei) asupra SIBO. O scădere semnificativă a concentraţiei de H2 în respiraţie a fost observată încă de la 1 săptămână de tratament, oferind dovezi că tulpinile de Lactobacillus ar putea fi utile în SIBO.55

Abordarea cauzei de bază

Creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire poate reapare cu uşurinţă dacă cauzele fundamentale nu sunt abordate.

Restabilirea acidităţii gastrice

Deoarece aciditatea gastrică este un factor de descurajare critic pentru SIBO, restabilirea pH-ului normal al stomacului la pacienţii cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie este esenţială. Aceasta poate include utilizarea clorhidratului de betaină în timpul meselor sau întreruperea medicamentelor antiacide. SIBO a fost găsit atât la subiecţii sănătoşi, cât şi la pacienţii cu ulcer, chiar şi după administrarea de omeprazol pe termen scurt (5 săptămâni).

Normalizarea motilităţii intestinale

După cum am menţionat, staza intestinală este un alt factor major care contribuie la SIBO. Atunci când nu rezultă din cauze anatomice sau organice, motilitatea redusă poate fi îmbunătăţită cu măsuri precum creşterea fibrelor alimentare, apă, probiotice, managementul stresului şi exerciţii fizice. Corectarea chirurgicală a cauzelor anatomice ale stazei intestinale, cum ar fi diverticulii intestinului subţire, poate fi justificată.57

Măsuri de sprijin

Pacienţii cu SIBO pot deveni intoleranţi la lactoză ca urmare a deficitului de dizaharidază. Acest lucru este adesea ameliorat prin eradicarea bacteriilor58; cu toate acestea, evitarea temporară a tuturor dizaharidelor poate ajuta, de asemenea, la „fometarea" bacteriilor în exces şi permite vindecarea mucoasei intestinale.59

Înlocuirea trigliceridelor cu lanţ mediu mai uşor de absorbit cu majoritatea grăsimilor alimentare poate fi utilă la pacienţii cu diaree şi steatoree.2

Probioticele şi prebioticele sunt recomandate pentru a ajuta la restabilirea echilibrului normal al florei intestinale, în special la pacienţii cu antecedente de utilizare a antibioticelor.21,55.

REFERINŢE

Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Populaţiile bacteriene care contaminează intestinul superior la pacienţii cu sindrom de creştere excesivă a bacteriilor intestinale subţiri. Am J Gastroenterol. 1997;94:1327-1331.

Toskes PP. Creşterea excesivă bacteriană a tractului gastrointestinal. Adv Intern Med. 1993;38:387-407.

Keusch GT, Solomons NW. Microorganisme, malabsorbţie, diaree şi disnutriţie. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1985;5:165-209.

Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S,

et al. Creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire şi boala metabolică a oaselor. Dig Dis Sci. 2001;46:1077-1082.

Thomas PD, Forbes A, Green J şi colab. Ghid pentru investigarea diareei cronice. Intestin. 2003;52(Suppl 5):v1-v15.

Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Creşterea bacteriană intestinală subţire în sindromul de colon iritabil: există predictori? BMC Gastroenterol.

2010;10:23.

Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalizarea testelor de respiraţie cu lactuloză se corelează cu ameliorarea simptomelor în sindromul colonului iritabil. Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):412-419.

Logan AC, Venket Rao A, Irani D. Sindromul de oboseală cronică: bacteriile lactice pot avea valoare terapeutică. Ipoteze Med. 2003;60(6):915-923.

Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, et al. O legătură între sindromul colonului iritabil şi fibromialgie poate fi legată de rezultatele testelor de respiraţie cu lactuloză. Ann Rheum Dis. 2004;63(4):450-452.

Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH şi colab. Bacteriile luminale şi permeabilitatea intestinului subţire. Scand J Gastroenterol. 1997;32:556-563.

Goebel A, Buhner S, Schedel R, et al. Permeabilitatea intestinală alterată la pacienţii cu fibromialgie primară şi la pacienţii cu sindrom de durere regională complexă. Reumatologie (Oxford). 2008;47(8):1223-1237.

Rose S, Young MA, Reynolds JC. Manifestări gastrointestinale ale sclerodermiei. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:563-594.

Camilleri M. Tulburări de motilitate intestinală. Rev Gastroenterol Mex. 1994;59:120-126.

Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Diaree cronică şi diabet zaharat: prevalenţa creşterii bacteriene intestinale subţiri. Diabet Metab. 1998;24:530-536.

Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, et al. Timpul de tranzit orocecal şi creşterea bacteriană excesivă la pacienţii cu boala Crohn. J Clin Gastroenterol. 2000;31:63-66.

Anonim. Sindromul excesului bacterian intestinal subţire. Gastroenterol. 1981;80:834-845.

Kirsch M. Creşterea excesivă bacteriană. Am J Gastroenterol. 1990;85:231-237.

Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. Prevalenţa ridicată a excesului bacterian intestinal subţire la pacienţii celiaci cu persistenţă a simptomelor gastrointestinale după retragerea glutenului. Am J Gastroenterol. 2003;98:839-843.

Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, et al. Creşterea bacteriană intestinală subţire la vârstnicii simptomatici. Am J Gastroenterol. 1997;92:47-51.

Hill M. Flora microbiană normală şi patologică a tractului gastrointestinal superior. Scand J Gastroenterol.

1985;111(Suppl):1-6.

Rolfe RD. Rolul culturilor probiotice în controlul sănătăţii gastrointestinale. J Nutr. 2000;130(Suppl):396S-402S.

King CE, Toskes PP. Creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire. Gastroenterol. 1979;76:1035-1055.

Sherman P, Lichtman S. Sindromul de supracreştere bacteriană a intestinului subţire. Dig Dis Sci. 1987;5:157-171.

Fagundes-Neto U, De Martini-Costa S, Pedroso MZ, Scaletsky IC. Studii ale suprafeţei intestinului subţire prin microscopie electronică cu scanare la sugarii cu diaree persistentă. Braz J Med Biol Res. 2000;33:1437-1442.

Camilo E, Zimmerman J, Mason JB, et al. Folatul sintetizat de bacterii din intestinul subţire superior uman este asimilat de gazdă. Gastroenterol. 1996;110:991-998.

O'Leary C, Quigley EM. Creşterea bacteriană a intestinului subţire, boala celiacă şi IBS: care sunt asocierile reale? Am J Gastroenterol. 2003;98:720-722.

Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. Testul de respiraţie cu hidrogen cu lactuloză ca test de diagnostic pentru creşterea bacteriană excesivă a intestinului subţire. Scand J Gastroenterol. 1979;14:333-336.

Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P. Creşterea excesivă a bacteriilor intestinale subţiri în sindromul intestinului iritabil: revizuire sistematică şi meta-analiză. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(12):1279-1286.

Brummer RJ, Armbrecht U, Bosaeus I, et al. Testul de respiraţie cu hidrogen (H2): metode de prelevare a probelor şi influenţa fibrelor alimentare asupra nivelului de post. Scand J Gastroenterol. 1985;20:1007-1013.

Hamilton LH. Teste de respiraţie şi gastroenterologie. a 2-a ed. Milwaukee: QuinTron Instrument Company; 1998.

Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, et al. Răspunsul hidrogenului din respiraţie la lactuloză la subiecţii sănătoşi: relaţie cu starea producătoare de metan. Intestin. 1990;31:300-304.

Rumessen JJ, Nordgaard-Andersen I, Gudmand-Hoyer E. Malabsorbţia carbohidraţilor: cuantificare prin teste respiratorii cu metan şi hidrogen. Scand J Gastroenterol. 1994;29:826-832.

Corazza G, Strocchi A, Sorge M, et al. Prevalenţa şi consistenţa excreţiei scăzute de H2 în respiraţie după ingestia de lactuloză: posibile implicaţii pentru utilizarea clinică a testului respirator H2. Dig Dis Sci. 1993;38:2010-2016.

Kajs TM, Fitzgerald JA, Buckner RY, et al. Influenţa unei flore metanogenice asupra respiraţiei H2 şi răspunsul simptomelor la ingestia de sorbitol sau fibre de ovăz. Am J Gastroenterol. 1997;92:89-94.

Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al. Producţia de metan în timpul testului de respiraţie cu lactuloză este asociată cu prezentarea bolii gastrointestinale. Dig Dis Sci. 2003;48:86-92.

Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Utilizarea cu înţelepciune a testelor de respiraţie într-o practică de gastroenterologie: o revizuire bazată pe dovezi a indicaţiilor şi a capcanelor în interpretare. Am J Gastroenterol. 2002;97: 1113-1126.

Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, et al. Microclimat acid al colonului - motiv posibil pentru testele de respiraţie cu hidrogen fals negative. Intestin. 1988;29:21-26.

Kerlin P, Wong L. Testarea hidrogenului respiraţiei în creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire. Gastroenterol. 1988;95: 982-988.

Perman JA, Modler S. Glicoproteinele ca substraturi pentru producerea de hidrogen şi metan de către flora bacteriană colonică. Gastroenterol. 1982;83:388-393.

Solomons N. Evaluarea absorbţiei carbohidraţilor: testul respirator cu hidrogen în practica clinică. Clin Nutr J. 1984;3: 71-78.

Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influenţa microflorei orofaringiene asupra măsurării hidrogenului expirat. Gastroenterol. 1986;91:853-860.

Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, et al. Alterări ale florei colonice şi efectul acestora asupra testului respirator cu hidrogen. Intestin. 1978;19:602-605.

Solomons NW, Garcia R, Schneider R,

et al. Teste de respiraţie H2 în timpul diareei. Acta Pediatr Scand. 1979;68:171-172.

Caride VJ, Prokop EK, Troncale FJ, et al. Determinarea scintigrafică a timpului de tranzit intestinal subţire: comparaţie cu tehnica respiraţiei cu hidrogen. Gastroenterol. 1984;86:714-720.

Kocoshis SA, Schletewitz K, Lovelace G, Laine RA. Acizi biliari duodenali în rândul copiilor: derivaţi ceto şi creşterea bacteriană aerobă a intestinului subţire.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6: 686-696.

Meyers JS, Ehrenpreis ED, Craig RM. Sindromul excesului bacterian intestinal subţire. Curr Treat Options Gastroenterol. 2001;4:7-14.

Attar A, Flourie B, Rambaud JC, et al. Eficacitatea antibioticelor în diareea cronică legată de creşterea excesivă a bacteriilor intestinale subţiri: un studiu încrucişat, randomizat. Gastroenterol. 1999;117:794-797.

Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. Rifaximină versus clortetraciclină în tratamentul pe termen scurt al excesului bacterian intestinal subţire. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:551-556.

Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Terapia cu rifaximină pentru pacienţii cu sindrom de colon iritabil fără constipaţie. N Engl J Med. 2011;364:22-32.

Bjorneklett A, Hoverstad T, Hovig T. Creşterea excesivă a bacteriilor. Scand J Gastroenterol. 1985;109(Suppl):123-132.

Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Recurenţa excesului bacterian intestinal subţire după terapia cu antibiotice. Am J Gastroenterol. 2008;103(8):2031-2035.

Shapiro S, Meier A, Guggenheim B. Activitatea antimicrobiană a uleiurilor esenţiale şi a componentelor uleiurilor esenţiale faţă de bacteriile orale. Microbiol Immunol oral. 1994;9:202-208.

Logan AC, Beaulne TM. Tratamentul excesului bacterian intestinal subţire cu ulei de mentă acoperit enteric: raport de caz. Alt Med Rev. 2002;7:410-417.

Birdsall T, Kelly G. Berberine: potenţialul terapeutic al unui alcaloid găsit în mai multe plante medicinale. Alt Med Rev. 1997;2:94-103.

Gaon D, Garmendia C, Murrielo NO, et al. Efectul tulpinilor de Lactobacillus (cereale din tulpinile L. casei şi L. acidophilus) asupra diareei cronice legate de creşterea excesivă a bacteriilor. Medicina (Brazilia). 2002;62:159-163.

Shindo K, Machida M, Fukumura M, et al. Omeprazolul induce metabolismul alterat al acidului biliar. Intestin. 1998;42:266-271.

Drude Jr RB, Finkelman D, Davis WD, Ferrante WA. Malabsorbţie în diverticuloza jejunală tratată cu rezecţia diverticulilor. Dig Dis Sci. 1980;25:802-806.

Nucera C, Lupascu A, Gabrielli M, et al. Intoleranţa la zahăr în sindromul colonului iritabil: rolul creşterii bacteriene a intestinului subţire. Gastroenterol. 2004;126(4 Suppl 2):A511.

Gottschall E. Ruperea cercului vicios. Baltimore: Kirkton Press; 1994.

Analiza de semnalizare celulară

Lise Alschuler, ND, şi Aristo Vojdani, PhD, MT

P INTRODUCERE

Căile de semnalizare în celulele normale constau în mesaje de creştere şi control de la suprafaţa exterioară adânc în nucleu. În nucleu, ceasul ciclului celular colectează mesaje diferite, care sunt folosite pentru a determina când celula ar trebui să se dividă. Celulele canceroase adesea proliferează excesiv, deoarece mutaţiile genetice provoacă inducerea căilor de stimulare şi emit prea multe semnale de „a continua”, sau căile inhibitorii nu mai pot controla căile de stimulare.1

În ultimii 5 ani, s-au adunat dovezi impresionante cu privire la destinaţia căilor stimulatoare şi inhibitorii în celulă. Aceste căi converg către un aparat molecular din nucleul

celular, care este adesea denumit ceasul ciclului celular. Ceasul este decidentul executiv al celulei; aparent, funcționează practic în toate tipurile de cancer uman. Într-o celulă normală, ceasul integrează amestecul de semnale de reglare a creşterii primite de celulă şi decide dacă celula ar trebui să treacă prin ciclul său de viaţă. Dacă răspunsul este pozitiv, ceasul conduce procesul.

P CICLUL CELULUI

O schemă a ciclului celular clasic este prezentată în Figura 11-1. Compartimentele ciclului celular sunt desenate astfel încât poziţia lor orizontală să reflecte conţinutul lor ADN respectiv. Celulele care conţin un singur complement de ADN de la fiecare părinte (2C) sunt denumite celule diploide. Celulele care şi-au duplicat genomul şi, prin urmare, au 4C cantităţi de ADN, se numesc celule tetraploide.

Ciclul celular este împărţit în mod clasic în următoarele faze:

G0

G1

S

G2

M

Faza ciclului celular a G1 a fost considerată istoric a fi un moment în care celulele diploide (2C) aveau activitate observabilă redusă. Deoarece acest timp precede sinteza ADN-ului, a fost inventat termenul Gap 1 (G1). Se ştie că există destul de multă transcripţie şi sinteza proteinelor în această fază. La un anumit moment al vieţii celulei, mecanismul de sinteză a ADN-ului porneşte. Această fază a vieţii celulei este etichetată 5 pentru sinteza. Pe măsură ce celula trece prin această fază, conţinutul său de ADN creşte de la 2C la 4C. La sfârşitul lui S, celula îşi dublează genomul şi acum este în stare tetraploidă. După faza S, celula intră din nou într-o fază despre care istoricul se credea a fi repaus. Deoarece această fază este a doua regiune de gol, se numeşte G2. În faza G2, celula produce proteinele necesare care joacă un rol major în citokineza. După o perioadă foarte variabilă de timp, celula intră în mitoză (M). Conţinutul de ADN rămâne constant la 4C până când celula se divide efectiv la sfârşitul telofazei.

Celula mamă mărită ajunge în cele din urmă la punctul în care se împarte în jumătate pentru a produce cele două fiice ale sale, fiecare dintre acestea fiind înzestrată cu un set complet de cromozomi. Noile celule fiice intră imediat în G1 şi pot trece din nou prin ciclul complet. Alternativ, ele pot opri ciclul temporar sau permanent.2-4 Telomerii, capacele de cromatina condensate de la capetele cromozomilor, dicteaza numarul final de diviziuni celulare care pot avea loc. Odată cu fiecare diviziune celulară, telomerii se scurtează, în cele din urmă până la punctul în care nu permite continuarea mitozei. Astfel, telomerii sunt

G2 + M

FIGURA 11-1 Etapele ciclului celular (fazele G0, G1, S, G2 şi M) (A) şi histograma ADN (B) generate prin citometrie în flux.

considerat a fi „ceasul mitotic”. Scurtarea telomerilor este legată de îmbătrânire, boli asociate cu vârsta, inclusiv cancer, boala coronariană şi insuficienţă cardiacă. Capacitatea de proliferare celulară, mediul celular şi factorii epigenetici afectează lungimea telomerilor şi, prin urmare, capacitatea mitotică a celulelor.

Lungimea telomerilor poate fi evaluată şi este disponibilă ca test clinic. Lungimea telomerilor este raportată ca un scor al telomerilor, care este un calcul al lungimii telomerilor derivat din celulele albe din sânge nucleate. Acest rezultat este apoi comparat cu lungimea medie a telomerilor a unei populaţii de eşantion de vârstă similară. Aceste informaţii pot fi utilizate pentru a prioritiza intervenţiile care măresc lungimea telomerilor, cum ar fi terapiile dietetice, de reducere a stresului, antioxidanţi şi vitamine.5

O altă influenţă asupra ceasului ciclului celular este ritmurile circadiene sau ceasul circadian. Ceasul circadian este rezultatul ceasurilor moleculare din fiecare celulă, al fiziologiei circadiane şi, în cele din urmă, al nucleilor suprachiasmatici din hipotalamus. Ceasul circadian reglează activitatea şi expresia proteinelor legate de punctul de control al ciclului celular şi, la rândul lor, aceste puncte de control reglează proteinele din ceasul circadian. Acest lucru are implicaţii clinice semnificative, în special în domeniul tratamentului cancerului. Atât toxicitatea, cât şi eficacitatea agenţilor citotoxici pot varia cu mai mult de 50% în funcţie de momentul în care sunt dozaţi în modele experimentale.6 Administrarea agenţilor citotoxici în conformitate cu activitatea indusă circadiană a celulelor ţintă câştigă teren ca abordare terapeutică rezonabilă.

F

citometrie în flux pentru evaluarea celulei

STARE CICLU

Citometria în flux este o metodă de măsurare a proprietăţilor celulelor pe măsură ce acestea „curg” printr-un detector în timp ce sunt iluminate cu lumină intensă. Ţesuturile sunt în general dezagregate în suspensii unicelulare şi colorate cu unul sau mai mulţi coloranţi fluorescenţi. Celulele sunt forţate să curgă într-o înveliş de fluid, fiind în cele din urmă intersectate şi interogate de o sursă de lumină intensă, cum ar fi un fascicul laser. Pe măsură ce celula intră în fasciculul laser, ea împrăştie lumina în toate direcţiile. Măsurarea luminii împrăştiate în direcţia înainte oferă informaţii despre dimensiunea particulei. Lumina împrăştiată în unghi drept faţă de fasciculul de lumină incidentă oferă informaţii despre granularitatea internă a celulei. Dacă celula a fost colorată cu unul sau mai mulţi coloranţi fluorescenţi, se poate obţine o măsurare corelată a mai multor parametri celulari.

p APLICAȚIE CLINICĂ

Pacienţi expuşi la substanţe chimice cancerigene şi pacienţi cu sindrom de oboseală cronică

Pentru a determina dacă limfocitele din sângele periferic (PBL) izolate de la indivizii cu sindrom de oboseală cronică (SFC) şi de la pacienţii expuşi chimic reprezintă un bloc discret în progresia ciclului celular, PBL-urile izolate din CFS şi indivizii de control au fost cultivate, recoltate, fixate, colorate cu iodură de propidiu şi analizate prin citometrie în flux. Populaţia de celule nonapoptotice din PBL izolate de la indivizii CFS a constat din celule oprite la graniţele S şi G2/M târziu, în comparaţie cu martorii sănătoşi. Oprirea a fost caracterizată prin creşterea fazelor S şi G2/M ale ciclului celular (de la 9% la 33% şi, respectiv, de la 4% la 21%) (Tabelul 11-1 şi Figura 11-2) în detrimentul lui G0/G|. O astfel de anomalie în progresia ciclului celular indică o diviziune anormală a celulelor mitotice la pacienţii care au fost expuşi la substanţe chimice şi care au CFS. Din aceste rezultate, am concluzionat că PBL-urile pacienţilor cu expunere chimică şi CFS cresc inadecvat, nu numai pentru că căile de semnalizare din celule sunt perturbate, ci şi pentru că ceasul ciclului celular devine deranjat şi mesajele stimulatoare devin mai mari decât căile inhibitorii.7,8.

Cu toate acestea, pentru a limita proliferarea celulară şi pentru a evita cancerul, corpul uman echipează celulele cu anumite sisteme de rezervă care protejează împotriva diviziunii fugare. Un astfel de sistem de rezervă prezent în limfocitele pacienţilor cu CFS provoacă celula să sufere apoptoză. Această moarte celulară programată are loc dacă unele dintre componentele esenţiale ale celulei sunt dereglate sau deteriorate. De exemplu, leziunea ADN-ului cromozomial poate declanşa apoptoza.1,7,8

TABELUL 11-1 Procentul de diferite faze ale ciclului celular la martorii sănătoşi şi la pacienţii expuşi la substanţe chimice

G0/G1

S

■ G2/M

FIGURA 11-2 Analiza ciclului celular a limfocitelor din sângele periferic de la martori sănătoşi (A) şi pacienţi expuşi la benzen (B). Reţineţi că în probele pacienţilor, majoritatea celulelor au trecut de la fazele G0/G1 la fazele S şi G2/M.

Rata de sedimentare a eritrocitelor

Michael T. Murray, ND

p INTRODUCERE

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), viteza cu care eritrocitele se depun din sângele necoagulat în 1 oră, a fost unul dintre cele mai efectuate teste de laborator din ultimii 65 de ani. Folosit în principal pentru a detecta procesele oculte şi pentru a monitoriza stările inflamatorii, testul ESR s-a schimbat puţin din 1918, când Fahraeus a descoperit că eritrocitele femeilor însărcinate se sedimentau în plasmă mai repede decât la femeile care nu erau însărcinate. De la încorporarea sa în diagnosticul standard de laborator, ESR a fost învăluit cu mituri medicale şi este adesea interpretat greşit sau utilizat greşit. Acest capitol oferă un ghid raţional pentru utilizarea sa ca măsură nespecifică a bolilor inflamatorii, infecţioase, neoplazice şi cardiovasculare.1-4

p AGREGARE ERITROCITARĂ

În mod normal, eritrocitele se stabilesc destul de lent, deoarece forţa gravitaţională a masei eritrocitelor este contracarată de forţa de plutire a volumului eritrocitelor. Cu toate acestea, atunci când eritrocitele se agregează, ele sedimentează relativ rapid deoarece creşterea proporţională a masei lor totale depăşeşte creşterea proporţională a volumului lor.1-4

Prin urmare, determinantul major al vitezei de sedimentare a eritrocitelor este agregarea eritrocitară, care are loc de obicei de-a lungul unei singure axe (formarea rouleaux). Agregarea eritrocitelor este determinată în mare măsură de forţele electrostatice. În condiţii normale, eritrocitele au o sarcină negativă şi, prin urmare, se resping reciproc. Cu toate acestea, multe proteine plasmatice sunt încărcate pozitiv şi neutralizează sarcina de suprafaţă a eritrocitelor, reducând astfel forţele de respingere şi promovând agregarea.1-3.

Contribuţia relativă a diferitelor proteine reactante de „fază acută” la agregare este prezentată în Tabelul 12-1. O proteină care nu are efect direct asupra VSH în concentraţii fiziologice, dar care este asociată cu anumite boli inflamatorii, degenerative şi neoplazice, este proteina C reactivă (CRP). Funcţia sa majoră este facilitarea sistemului de complement. Ca şi VSH, măsurarea CRP este utilizată în monitorizarea pacienţilor cu afecţiuni inflamatorii cronice.1 O CRP crescută oferă dovezi ale unui proces inflamator în ciuda unui VSH normal. Prin urmare, atunci când este utilizat împreună cu VSH, creşte foarte mult sensibilitatea în detectarea proceselor inflamatorii şi/sau infecţioase, în special atunci când variabile precum anemia confundă VSH.

VSH este, de asemenea, crescut la pacienţii cu proteinemii (mielom, macroglobulinemie, crioglobulinemie şi boală de aglutinină rece).1-4 Tulburările eritrocitelor, cum ar fi diferite anemii, vor altera VSH şi pot interfera cu interpretarea corectă. sedimentează mai rapid decât celulele mai mici. Prin urmare, în anemia macrocitară, există o VSH crescută, iar în anemia microcitară, există o VSH scăzut.

Deşi utilitatea determinării VSH a scăzut pe măsură ce au fost dezvoltate noi metode de evaluare a bolii, aceasta rămâne destul de utilă în diagnosticul unor boli, cum ar fi arterita temporală şi polimialgia reumatică. Poate mai utilă este capacitatea sa de a monitoriza aceste afecţiuni, precum şi altele, inclusiv bolile inflamatorii cronice, cum ar fi artrita

reumatoidă (RA), boala Hodgkin şi alte tipuri de cancer. Deşi utilizarea ESR ca test de screening pentru identificarea pacienţilor

TABELUL 12-1 Contribuţia relativă a proteinelor reactante în fază acută
la agregarea eritrocitară

CASETA 12-1 Rezultatele metodelor Westergren şi Wintrobe

Westergren (rezultate normale)

Barbati: 0-10 mm/h

Femei: 0-15 mm/h

Copii: 0-10 mm/h

Wintrobe (rezultate normale)

Bărbaţi: <6,5 mm/h

Femei: <16 mm/h

care au o boală gravă nu este susţinută de literatură, aceasta oferă o măsură generală a proceselor inflamatorii din organism. Este bine acceptat că o creştere extremă a VSH este puternic asociată cu o boală de bază gravă, cel mai adesea infecţie, boală vasculară de colagen sau malignitate metastatică. Recent, a existat o apreciere din ce în ce mai mare a valorii VSH ca marker pentru ateroscleroză şi boala coronariană.5,6 În plus, ca semn al inflamaţiei cronice de grad scăzut, poate fi util ca marker şi pentru alte afecţiuni. De exemplu, într-un studiu pe 49.321 de bărbaţi suedezi cu vârsta cuprinsă între 18 şi 20 de ani, examinaţi pentru sănătatea generală şi pentru capacitatea mentală şi fizică la examenul obligatoriu de recrutare înainte de serviciul militar, a existat o corelaţie inversă între VSH şi performanţa la un test de IQ.

P INTERPRETAREA

Mai mulţi factori pot avea ca rezultat valori VSH fals pozitive sau fals negative; cele mai semnificative dintre acestea sunt enumerate în Caseta 12-2. În plus, este important să recunoaştem că în boala acută, modificarea vitezei de sedimentare poate rămâne în urmă cu creşterea temperaturii şi leucocitoza timp de 6 până la 24 de ore, iar în apendicita acută

neruptă rata poate fi normală. În convalescenţă, rata crescută tinde să persistă mai mult decât febra sau leucocitoza. Caseta 12-3 enumeră cele mai frecvente implicaţii clinice ale modificărilor VSH. O valoare a VSH care depăşeşte 100 mm/h are o valoare predictivă de 90% pentru boala de bază gravă - cel mai adesea infecţie, boală vasculară de colagen sau tumoră metastatică.

Rată crescută de sedimentare a eritrocitelor

Pacienţi asimptomatici

Prezenţa unui VSH crescut ca singura manifestare a procesului bolii este destul de rară. Cu toate acestea, atunci când este prezent, poate fi foarte semnificativ. De exemplu, într-un studiu pe 17 pacienţi al căror VSH crescut a fost singurul indiciu iniţial al bolii, doi au avut tuberculoză, unul a avut cancer de colon, unul a avut lupus eritematos sistemic, trei au avut spondilită anchilozantă (diagnostice care devin de obicei evidente numai după câţiva ani de observaţie) şi patru bărbaţi au avut o VSH crescută persistent cu câţiva ani înainte de infarct miocardic. Pacienţii rămaşi au dezvoltat mielom, cancer de prostată, psoriazis, gammapatie monoclonală benignă şi cancer pancreatic.

Deşi VSH-ul are în general o mică contribuţie la detectarea bolii la persoanele asimptomatice, prezenţa unui VSH crescut ca singurul indiciu al bolii la o persoană asimptomatică indică necesitatea unui diagnostic atent; poate fi primul semn al unei malignităţi oculte sau al unei boli inflamatorii cronice. Evaluarea de laborator pentru un pacient asimptomatic cu o VSH crescută ar trebui să includă număr total de celule sanguine cu diferenţe, azot ureic şi creatinina din sânge, măsurarea fosfatazei alcaline, electroforeza proteinelor serice, analize de urină, teste guaiac ale scaunului şi radiografie toracică.2

O VSH care depăşeşte 100 mm/h este cu siguranţă asociată cu infecţie, malignitate sau boală a ţesutului conjunctiv. Rareori boala rămâne nediagnosticată când VSH este foarte crescut.1'4 Dacă, după o evaluare clinică ulterioară, o VSH crescută nu poate fi explicată, VSH trebuie repetat în 1 lună.

Ca un predictor al bolii coronariene

Un VSH crescut la bărbaţii albi cu vârste cuprinse între 45 şi 64 de ani s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru boala coronariană în Sondajul Naţional de Sănătate şi Nutriţie Examination Survey-I.5 Riscul a fost cel mai mare atunci când VSH a fost mai mare de 22 mm/h. Studiile ulterioare şi conştientizarea tot mai mare că ateroscleroza

este asociată cu inflamaţia cronică a susţinut utilizarea VSH ca indicator de prognostic al riscului de boală coronariană.6,8 S-a emis ipoteza şi ulterior a arătat că o VSH crescută reflectă un nivel crescut de fibrinogen din sânge (vezi capitolul 148 pentru discuţii suplimentare despre fibrinogen). Asocierea unei VSH crescute ca precursor al bolii coronariene precede o CRP crescută şi poate fi privită ca o metodă uşor de utilizat şi ieftină,

care indică indirect nivelul de fibrinogen şi ajută la detectarea precoce a microinflamaţiei şi a eventualelor sarcini aterosclerotice, chiar şi la persoanele aparent sănătoase.9,10.

Pacienţi simptomatici

ESR este uneori folosit pentru a oferi confirmarea unui proces de boală atunci când istoricul şi constatările fizice indică un diagnostic specific. Deşi ESR în sine nu diagnostichează o anumită boală, atunci când este combinat cu informaţiile adunate într-un istoric şi fizic, precum şi împreună cu alte teste de laborator, poate fi de mare ajutor în formarea unui diagnostic specific.

La pacienţii cu o boală vagă, nefondată, VSH oferă beneficii limitate datorită lipsei de specificitate şi prezenţei unei VSH normale într-o mare varietate de boli. Cu toate acestea, ESR oferă un mare beneficiu de diagnostic atunci când sunt prezente alte semne, simptome şi constatări de laborator. Acest lucru este valabil mai ales în afecţiunile maligne, arterita temporală şi polimialgia reumatică, artrita inflamatorie şi infecţia suspectată.

Rata de sedimentare a eritrocitelor în cancer

Malignitatea este destul de frecventă la pacienţii simptomatici cu VSH crescut. Într-un studiu, 70 (8,8%) din 790 de pacienţi clinici cu o VSH crescută au avut cancer.1 Cu toate acestea, dintre cei 70 de pacienţi cu malignitate şi VSH crescut, 68 au avut semne locale care au condus direct la diagnostic. Astfel, malignitatea ocultă a fost prezentă la doar 2 din cei 790 de pacienţi. În plus, VSH este adesea normal la pacienţii cu cancer, ceea ce indică faptul că VSH nu ar trebui să fie bazat pe un test pentru a exclude malignitatea ocultă la pacienţii cu simptome vagi.

Într-o urmărire prospectivă a 300 de pacienţi cu cancer de prostată, o VSH mai mare de 37 mm/h a fost asociată cu o incidenţă mai mare a progresiei bolii şi a decesului. Aceste constatări au fost paralele cu alţi indicatori de prognostic, cum ar fi stadializarea tumorii, ganglionilor şi metastazelor, gradul, starea de performanţă şi vârsta, dar au indicat, de asemenea, că VSH a oferit o valoare suplimentară în monitorizarea acestor pacienţi şi, probabil, a altora cu cancer invaziv.3

Arterita temporală şi polimialgia reumatică

Arterita temporală şi polimialgia reumatică sunt sindroame înrudite care pot apărea împreună sau singure. Ambele apar la persoanele în vârstă şi sunt asociate cu o VSH crescută. Simptomele arteritei temporale includ cefalee pulsatorie unilaterală, sensibilitate a scalpului, simptome vizuale, claudicarea maxilarului şi îngroşarea localizată sau pierderea pulsaţiei arterei temporale. Polimialgia reumatică este o afecţiune cu dezvoltare rapidă, caracterizată prin durere şi rigiditate a pelvisului şi/sau a centurii scapulare, în asociere cu febră, anemie, stare de rău şi scădere în greutate. De obicei, este autolimitat la 1 până la 2 ani.

Determinarea VSH-ului este de o importanţă critică în diagnosticul şi managementul pacienţilor cu arterită temporală, afecţiune care poate duce la orbire din cauza obstrucţiei arterelor oftalmice. Când dovezile clinice pentru arterita temporală sunt limitate, o VSH normală reduce probabilitatea bolii la mai puţin de 1%. Când dovezile clinice sunt puternice, este extrem de rar să aveţi o VSH normală. Obţinerea unui VSH normal prin utilizarea agenţilor antiinflamatori, cum ar fi cortizonul sau medicamentele naturale (de exemplu, Curcuma longa, Uleiuri de peşte, Ginkgo biloba), reduce foarte mult riscul de a dezvolta orbire.1,2

Artrita inflamatorie

ESR este uneori folosit pentru a distinge artrita inflamatorie de alte cauze ale simptomelor articulare. Acest lucru este valabil mai ales în diferenţierea RA, care are un VSH crescut şi osteoartrita, care are de obicei un VSH normal. Deoarece VSH nu este un indicator specific al RA, nu este adecvat să îi acordăm prea multă valoare ca predictor independent de diagnostic al RA. O VSH crescută la pacienţii cu simptome articulare indică pur şi simplu un proces inflamator activ.1,2

Infecţie suspectată

Leucocitoza şi febra sunt indicatori mai buni decât VSH ai unui proces infecţios acut, deoarece VSH este de obicei normal în primele etape ale infecţiei. Cu toate acestea, ESR are o oarecare valoare în diferenţierea unui apendice intact faţă de rupt. Cercetătorii au demonstrat că doar 2 din 25 de pacienţi cu apendicită neruptă au avut o VSH mai mare de 20 mm/h. În schimb, 67% dintre pacienţii cu apendice rupte au avut o VSH crescută. CRP, cu toate acestea, a apărut ca o măsură mai precisă. Valoarea CRP pentru indicaţia chirurgicală a apendicitei este de 4,95 mg/dL. De asemenea, sa demonstrat că CRP se corelează mai bine cu sepsisul articular decât VSH.11

Scăderea ratei de sedimentare a eritrocitelor

Cauzele unei VSH scăzute (0 până la 1 mm/h) sunt enumerate în Casetele 12-2 şi 12-3. Un VSH scăzut este în general de mică importanţă şi poate indica de fapt o stare sănătoasă.1-4

Monitorizarea activităţii bolii

VSH este bine recunoscut ca un ajutor în monitorizarea activităţii unor astfel de boli inflamatorii precum arterita temporală, polimialgia reumatică şi RA.1-3 În general, îmbunătăţirile nivelurilor VSH reflectă în general îmbunătăţirea clinică şi invers.

Arterita temporală şi polimialgia reumatică

ESR este cel mai utilizat test pentru evaluarea activităţii bolii la pacienţii cu arterită temporală şi polimialgie reumatică, deoarece aceste afecţiuni au puţini indicatori clinici specifici ai activităţii bolii. Cu toate acestea, atât VSH, cât şi starea clinică trebuie monitorizate la aceşti pacienţi şi trebuie instituită o terapie adecvată dacă VSH creşte sau dacă există o agravare a tabloului clinic1,2,12.

Artrita reumatoidă

Deşi 5% până la 10% dintre pacienţii cu PR au o VSH normală; VSH este în general paralel cu activitatea bolii. Prin urmare, monitorizarea VSH-ului pacientului oferă un feedback nepreţuit asupra efectului terapeutic. O VSH crescută izolată nu este utilă pentru prognostic, dar o creştere extremă susţinută a VSH este asociată cu un prognostic prost.1'3 Este important de menţionat că într-o meta-analiză a 63 de studii clinice sau studii observaţionale ale tratamentului PR, autorii au concluzionat că VSH a fost mai sensibilă la modificare decât CRP şi a fost măsura preferată a răspunsului în faza acută în PR în practica clinică13.

Alte boli inflamatorii

Alte boli inflamatorii, în special bolile autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, pot fi monitorizate de ESR într-un mod similar cu cel pentru RA.1'3

P REZUMAT

ESR este o procedură de laborator simplă, valoroasă şi utilă. Deşi este un indicator nespecific al inflamaţiei, un VSH crescut (adică, mai mare de 80 mm/h) indică prezenţa unei boli semnificative la mai mult de 95% dintre indivizi. ESR nu trebuie utilizat niciodată ca unic test de diagnostic. Prezentarea clinică, istoricul cuprinzător, investigaţia de laborator şi alte proceduri de diagnostic trebuie întotdeauna luate în considerare atunci când se interpretează rezultatele VSH. ESR poate fi utilizat ca un indicator nespecific al eficacităţii terapeutice şi ca instrument de monitorizare în mai multe afecţiuni inflamatorii, inclusiv arterita temporală, polimialgia reumatică, RA, anumite afecţiuni maligne şi ateroscleroza.

REFERINŢE

Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, şi colab.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor: un posibil marker al aterosclerozei şi un predictor puternic al mortalităţii bolii coronariene. Eur Heart J. 2000;21:1614-1620.

Karlsson H, Ahlborg B, Dalman C şi colab. Asocierea dintre viteza de sedimentare a eritrocitelor şi IQ la bărbaţii suedezi cu vârsta cuprinsă între 18-20 de ani. Comportamentul creierului Imun. 2010;24(6):868-873.

Danesh J, Collins R, Peto R, et al. Hematocrit, vâscozitate, viteza de sedimentare a eritrocitelor: meta-analize ale studiilor prospective ale bolii coronariene. Eur Heart J. 2000;21:515-520.

Natali A, L'Abbate A, Ferranini E. Rata de sedimentare a eritrocitelor, ateroscleroza coronariană şi mortalitatea cardiacă. Eur Heart J. 2003;24(7):639-648.

Steinvil A, Shapira I, Arbel Y, et al. Determinanţi ai ratei de sedimentare a eritrocitelor în era microinflamaţiei: excluderea subiecţilor cu niveluri crescute de proteină C-reactivă. Am J Clin Pathol. 2008;129(3):486-491.

Ernst AA, Weiss SJ, Tracy LA, et al. Utilitatea CRP şi ESR în predicţia articulaţiilor septice. South Med J. 2010;103(6):522-526.

Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Viteza de sedimentare a eritrocitelor şi proteina C-reactivă în evaluarea activităţii şi severităţii bolii în polimialgia reumatică: un studiu prospectiv de urmărire. Semin Artrita Rheum. 2000;30:17-24.

Secţia MM. Sensibilitatea relativă la modificarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor şi a concentraţiei serice de proteină C reactivă în artrita reumatoidă. J Reumatol. 2004;31:884-895.

Testul Fantus

Dirk Powell, BS, ND

P INTRODUCERE

Testul Fantus este un test simplu pentru măsurarea clorurilor urinare. Este utilizat pentru estimarea aportului alimentar de clorură de sodiu. În acest scop, s-a demonstrat că oferă rezultate utile din punct de vedere clinic dacă sunt luaţi în considerare doi factori1-3:

Concentraţia de clorură urinară este proporţională cu sodiul urinar, cu excepţia ingerării crescute de săruri de clorură de sodiu (de exemplu, clorură de amoniu sau clorură de potasiu).

Producţia urinară de clorură de sodiu poate să nu fie un indicator de încredere al aportului de sodiu atunci când o persoană are o tulburare de pierdere de sare (Caseta 13-1).

CASETA 13-1 Condiţii de risipă de sodiu în care restricţia de sare poate fi dăunătoare

Insuficienţă adrenocorticală

sindromul Addison

Boală renală care pierde sare

Creşterea pierderii de electroliţi prin transpiraţie

Exerciţii fizice intense

Pierderi neobişnuite de lichide din tractul gastrointestinal

Sindromul de oboseală cronică

a persoanelor care ingeră cantităţi excesive de sare. Aceşti indivizi pot fi fără simptome sau semne evidente de boală. S-a observat în studiile pe animale că un aport ridicat de clorură de sodiu scade longevitatea ca factor separat de tensiunea arterială.16 Într-un alt studiu, s-a constatat că creşterea angiotensinei indusă de sare afectează negativ miocardul la oameni, chiar şi atunci când tensiunea arterială a rămas în limite normale.

Identificarea persoanelor expuse riscului de efecte nocive din cauza consumului excesiv de sare este un aspect important al medicinei preventive. Persoanele cu factori de risc pentru hipertensiune arterială pot restricţiona prudent aportul de sare. În acest grup de persoane cu risc sunt incluse persoanele cu boală renală cronică, cei cu antecedente familiale de hipertensiune arterială şi persoanele cu vârsta peste 50,20 de ani.

Într-o eprubetă se adaugă o picătură de soluţie de cromat de potasiu (K_2CrO_4) 20% la 10 picături din proba de urină de 24 de ore.

Se titează (se adaugă câte o picătură) cu soluţia de azotat de argint ($AgNO_3$) 2,9%.

Înregistraţi numărul de picături necesare pentru a transforma culoarea de la galben la maro, ca g sodiu/L.

(Dacă clorura de sodiu este prezentă într-o concentraţie prea mică pentru a măsura cu precizie, puteţi utiliza 20 de picături de urină. Fiecare picătură de $AgNO_3$ este atunci egală cu 0,5 g Na/L.)

Reactivi

$AgNO_3$: soluţie apoasă 2,9%.

K_2CrO_4: soluţie apoasă 20%.

Rezultate

Dieta occidentală tipică: 12 până la 27 g Na/24 h

Dietă cu conţinut limitat de sare: 0,6 până la 3,5 g Na/24 h

p INTERPRETAREA

În mod normal, sodiul urinar variază în funcţie de aportul de clorură de sodiu, reflectând conţinutul de sare din dietă. Dieta tipică occidentală conţine 12 până la 27 g de sodiu într-o perioadă de 24 de ore (80 până la 180 mEq/24 ore).21 Într-o dietă cu restricţii de sare,

scopul este de obicei reducerea sodiului din urină de 24 de ore la aproximativ 3 g Na/24 ore. funcţia adrenocorticală intactă (vezi Caseta 13-1).

Un aport de sare de 3 g Na/zi cu un aport de 2750 mL de apă atât din solide, cât şi din lichide corespunde volumului mediu de apă pentru un adult de 70 kg. După evaporarea din plămâni şi alte pierderi, cantitatea de apă excretată de rinichi este de aproximativ 1500 mL/24 h.5 Aceasta produce o excreţie urinară de sodiu de 3 g în 24 de ore şi o concentraţie urinară de sodiu de 2 g/L. O probă de urină de 24 de ore poate fi utilizată pentru a estima mai precis aportul de sodiu pe 24 de ore (adică, volumul de urină pe 24 de ore x concentraţia urinară de sodiu = aportul de sodiu pe 24 de ore).

REFERINȚE

Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Colecţii de urină peste noapte pentru a estima aportul de sodiu. Hipertensiune arterială. 1982;4:494-498.

DeGowin E, DeGowin R. Examinare diagnostică la pat. New York: Macmillan;1969:37-38.

Krupp M, Sweet N, Jawetz E, şi colab. Manualul medicului. Los Altos, CA: Lange Medical;1973:213.

Fantus J. Fluide postoperator. JAMA. 1936;107:14-17.

Marriott H. Epuizarea apei şi a sării. Springfield, IL: CC Thomas;1950:55-56.

Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension arteriole. Arch Gen Med. 1904;1:520-533.

Kempner W. Tratamentul bolilor renale şi al bolilor hipertensive cu dieta cu orez. NC Med J. 1944;5:125-133.

Chapman CB, Gibbons T, Henschel A. Efectul dietei cu orez-fructe asupra compoziţiei organismului. N Engl J Med. 1950;243:899-905.

Grohman A, Harrison T, Mason M, et al. Restricţie de sodiu în dieta pentru hipertensiune arterială. JAMA. 1945;129:533-537.

Dustan HP, Bravo EL, Tarazi RC. Hipertensiune esenţială şi steroizi dependentă de volum. Sunt J Cardiol. 1973;31:606-615.

Dustan HR, Tarazi RC, Bravo EL. Tratamentul diuretic şi dietetic al hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med. 1974;133:1007-1013.

Parijs J, Joossens JV, Van der Linden L, şi colab. Restricţie moderată de sodiu şi diuretice în tratamentul hipertensiunii arteriale. Am Heart J. 1973;85:22-34.

Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, et al. Efectul clorurii asupra răspunsurilor reninei şi tensiunii arteriale la clorura de sodiu. Ann Intern Med. 1983;98:817-822.

Kurtz T, Morris Jr R. Clorura dietetică ca factor determinant al hipertensiunii dependente de sodiu. Ştiinţă. 1983;222:1139-1141.

Hunt J, Margie J. Influenţa dietei asupra managementului hipertensiunii. În: Hunt J, ed. Actualizare hipertensiune arterială. Bloomfield, NJ: Health Learning Systems;1981:197-207.

Meneely GR, Batterbee HD. Mediu ridicat de sodiu-scăzut în potasiu şi hipertensiune arterială. Sunt J Cardiol. 1976;38:768-785.

Khairallah P, Sen S, Tarazi R. Angiotensin, biosinteza proteinelor şi hipertrofia cardiovasculară (abstr). Sunt J Cardiol. 1976;37:148.

Tobian L, Ishii M, Duke M. Relaţia granulelor citoplasmatice în celulele interstiţiale papilare renale cu hipertensiunea „postsală". J Lab Clin Med. 1969;73:309-319.

Dahl LK. Efectele hrănirii cronice cu sare în exces. Inducerea hipertensiunii arteriale autosusţinute la şobolani. J Exp Med. 1961;114:231-236.

Scribner BH. Sare şi hipertensiune arterială. JAMA. 1983;250:388-389.

Davidson I, Henry J. Todd-Sanford. Diagnosticul clinic prin metode de laborator. Philadelphia: WB Saunders;1974:1386.

Profilarea acizilor graşi

Richard S. Lord, PhD, şi J. Alexander Bralley, PhD

P INTRODUCERE

Analiza acizilor graşi din sânge oferă informaţii utile despre deficienţele şi dezechilibrele acizilor graşi şi poate dezvălui şi o nevoie funcţională de anumite vitamine şi minerale. Intervenţiile clinice implică modificări ale selecţiei alimentelor sau suplimentarea cu uleiuri de extract de nuci sau seminţe selectate şi micronutrienţii necesari. Rapoartele de laborator ale profilurilor de acizi graşi listează de obicei acizii graşi după tipul structural în următoarea ordine: W-3 - polinesaturaţi, W-6 - polinesaturaţi, mononesaturaţi, saturaţi cu numere pare, saturaţi cu numere impar şi, în final, transmonosaturaţi. Pot fi calculate mai multe rapoarte, iar pentru plasmă, concentraţia totală de acizi graşi poate fi calculată prin însumarea componentelor individuale şi exprimând totalul în miligrame per decilitru, în concordanţă cu unităţile pentru trigliceridele serice care sunt direct legate de conţinutul total de acizi graşi.

P ASPECTE METODOLOGICE

Profiluri plasmatice versus eritrocite ale acizilor graşi

Un profil de acizi graşi din plasmă este o amplificare a analizei standard a trigliceridelor serice. În ambele cazuri, acizii graşi sunt prezenţi în particulele de lipoproteine. În loc să măsoare doar totalul tuturor acizilor graşi prezenţi, testul de profil raportează concentraţiile individuale ale fiecărui acid gras. Un individ cu trigliceride serice ridicate are niveluri mai mari de mulţi acizi graşi individuali în plasmă. Desigur, orice afecţiune asociată cu trigliceridele serice crescute este, de asemenea, dezvăluită ca acizi graşi plasmatici crescuti. Modelele de concentraţii mari sau scăzute în plasmă depind de aportul alimentar recent, de compoziţia grăsimii adipoase şi de ratele de conversie metabolică. Plasma este specimenul preferat pentru evaluarea de rutină a stării acizilor graşi esenţiali (EFA), deoarece interpretarea este mai puţin complicată de problemele metabolice care se referă la nivelurile de acizi graşi găsite în eritrocite.

În schimb, profilarea acizilor graşi din membrana eritrocitară este utilizată în mod obişnuit pentru a investiga problemele de conversie metabolică şi bolile genetice. Membrana eritrocitară este 45% acizi graşi sub formă de diverse fosfatide şi glicolipide. Procedura utilizată pentru profilare măsoară concentraţiile totale de acizi graşi individuali per mililitru de celule împachetate. Nivelurile eritrocitelor reflectă cele prezente în majoritatea ţesuturilor. Atât eritrocitele, cât şi plasma au fost folosite pentru a monitoriza echilibrul acizilor graşi din creier în sindromul Zellweger.1 Ambele specimene au evidenţiat, de asemenea, necesitatea suplimentării formulelor pentru sugari cu acizi graşi ro-3.2

Medicamentul de scădere a trigliceridelor gemfibrozil provoacă o suprimare profundă a acizilor graşi nesaturaţi eritrocitari, chiar şi în prezenţa concentraţiilor mari ale aceloraşi compuşi în plasmă. Efectul se datorează aparent stimulării sistemului peroxizomal ['-oxidare.3 Datorită efectului metabolic al medicamentului, un pacient care consumă o dietă bogată în ulei de măsline (în mare parte acid oleic) poate prezenta niveluri scăzute de acid oleic în membranele eritrocitelor, menţinând în acelaşi timp un nivel ridicat de acid oleic în plasmă. Astfel, profilele plasmatice arată modificările dietetice, iar acizii graşi eritrocitari arată impactul metabolic al medicamentului.

Concentraţie versus procent

Înainte de 1996, practic toate laboratoarele clinice care raportau nivelurile de acizi graşi exprimau rezultatele ca procent din concentraţia totală. Concentraţiile individuale nu au putut

să fie raportate din cauza lipsei standardelor pure necesare pentru a construi curbele de calibrare. Raportarea datelor din „zona relativă” are o oarecare utilitate, dar lasă puncte importante ascunse. Cei mai abundenţi acizi graşi sunt prezenţi la concentraţii de 50 de ori mai mari decât cele ale componentelor mai mici.4 Calculele procentuale de suprafaţă fac ca

componentele cele mai abundente să aibă un impact disproporţionat asupra componentelor minore. Dacă acidul a-linolenic (ALA) este acelaşi în două cazuri, de exemplu, în timp ce acidul palmitic este scăzut în primul şi mare în al doilea, procentul de ALA poate apărea ridicat în primul şi normal în al doilea, deoarece acidul palmitic reprezintă atât de mult din total, iar rapoartele sunt calculate prin împărţirea la total.

Odată cu disponibilitatea standardelor pure, acum este posibil să se măsoare concentraţiile fiecărui acid gras. Deoarece greutăţile moleculare se întind pe un interval de peste şaptezeci de ori pentru aceşti compuşi omologi, unităţile molare permit comparaţii mai semnificative. Această unitate simplifică, de asemenea, interpretarea acizilor graşi din plasmă, unde totalul tuturor acizilor graşi este direct proporţional (şi aproape echivalent) cu valorile pentru trigliceridele totale dintr-un test standard de chimie serică. Pentru eritrocite, concentraţia se bazează pe volumul celular compact sau pe volumul total al extractului lipidic.

P INTERPRETAREA ANORMALA

REZULTATE ACIDI GRAS

Tabelul 14-1 rezumă anomaliile comune ale acizilor graşi şi intervenţiile pentru corectare folosind uleiuri dietetice specifice. Tabelul 90-4 din capitolul 90 enumeră simptomele şi bolile tipice asociate cu diferite anomalii ale acizilor graşi.

Acizi graşi Omega-3 (n-3).

Acid alfa linolenic (18:3rn-3)

Multe plante comestibile produc acest acid gras polinesaturat cu 18 atomi de carbon, dar din cauza cantităţilor mici de legume proaspete consumate de mulţi oameni, este unul dintre cele mai puţin abundente dintre EFA în majoritatea dietelor. Se găseşte în cantităţi relativ mari în uleiurile de in, cânepă, seminţe de canola, soia, nucă şi frunzele de culoare verde închis. Trebuie să fie furnizat de astfel de alimente deoarece ţesuturile umane nu au enzimele necesare pentru formarea sa. Insuficienţele alimentare ale ALA şi omologul său w-6, acidul y-linolenic (GLA), joacă un rol central în mai multe boli (vezi Tabelele 90-4 şi 90-5 din Capitolul 90). Gama largă de simptome şi asocieri de boli se datorează funcţiilor lor în procesele de integritate a membranei şi de reglare a activităţii celulare de către eicosanoizi (acizi graşi cu 20 de atomi de carbon). Corectarea fondurilor joase de ALA necesită modificări ale dietei sau utilizarea suplimentelor alimentare care conţin ALA. Tabelul 14-2 enumeră sursele alimentare de ALA. Originea alimentară a tulburărilor de deficit de ALA poate fi văzută prin inspectarea conţinutului de ALA al uleiurilor de porumb, şofrăn şi arahide care sunt atât de predominante în dietele moderne.

Acid eicosapentaenoic (20:5^3)

Insuficienţa acidului eicosapentaenoic (EPA) este probabil cea mai răspândită anomalie a acizilor graşi care afectează sănătatea indivizilor din societăţile occidentale. Nivelurile scăzute din plasmă, eritrocite sau specimene de pete de sânge indică insuficienţă. Artrita,

bolile de inimă şi îmbătrânirea accelerată rezultă din efectele directe sau indirecte ale răspunsurilor inflamatorii care pot fi modulate de

TABELUL 14-2 Distribuţia acidului a-linolenic (ALA) şi acidului linoleic (LA) în alimentele cu predominant acizi graşi cu 18 atomi de carbon

ridicarea nivelului EPA. Suplimentarea cu uleiuri de peşte bogate în EPA (Tabelul 14-3) ajută la prevenirea aritmiilor cardiace.5 Reducerea semnificativă a colesterolului total şi a trigliceridelor a fost obţinută cu o combinaţie de concentrat de usturoi (900 mg/zi) şi suplimente cu ulei de peşte. Seria 2 derivată din acidul arahidonic (AA). Deşi EPA poate fi produs din acidul gras esenţial ALA, aportul alimentar al acestui acid gras este în general sărac. Conversia necesită, de asemenea, acţiunea enzimei 8-6 desaturaze, care poate fi scăzută din cauza zincului, magneziului sau vitaminelor inadecvate B3, B6 şi C.7 O astfel de afectare a enzimei ar fi indicată dacă EPA este scăzut şi ALA este normal sau ridicat. Nivelurile ridicate de acizi graşi saturaţi, mononesaturaţi şi trans şi colesterol încetinesc, de asemenea, conversia ALA în EPA (precum şi GLA în acid dihomogammalinolenic [DGLA]). Suplimentarea alimentară cu EPA este o parte importantă a suportului nutriţional la pacienţii cu răspunsuri imunitare compromise, inclusiv postoperator şi traumatism.8 Suplimentarea cu ulei de peşte scade trigliceridele fără efect asupra controlului glicemic în diabetul de tip 2.9

Acid docosapentaenoic (22:5m3), docosahexaenoic

Acid (22:6rn3)

Creşterea şi dezvoltarea sistemului nervos central depind de prezenţa unei cantităţi adecvate de lanţ lung, înalt.

TABELUL 14-3 Acidul eicosapentaenoic (EPA) şi

Conţinutul de acid docosahexaenoic (DHA) al fructelor de mare

acizii graşi nesaturaţi acidul docosapentaenoic (DPA) şi acidul docosahexaenoic (DHA).10,11. Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie şi eşecurile în dezvoltarea sistemului vizual în deficienţele EFA sunt două exemple ale acestei dependenţe.12 DHA este un membru important al acizilor graşi cu lanţ foarte lung (C26), care apar în acizii graşi cu lanţ foarte lung (C22), care apar din în special cele din creier. Nivelurile din laptele matern sunt corelate cu aportul mamei de uleiuri de peşte, care sunt surse bogate de DHA şi DPA.13 Nivelurile plasmatice de DHA trebuie verificate cât mai devreme posibil în timpul sarcinii. Constatarea unui nivel scăzut de DHA în plasmă sau eritrocite justifică, de asemenea, utilizarea DHA suplimentară pentru depresie.14

Acizi graşi Omega-6 (n-6).

Acid linoleic (18:2m6)

Acidul linoleic (LA) este cel mai abundent acid gras polinesaturat (PUFA) în majoritatea ţesuturilor umane. Nivelurile scăzute din plasmă sau eritrocite indică insuficienţă alimentară, ceea ce duce la diferite simptome (vezi Tabelul 90-4 din Capitolul 90). Unele dintre aceste simptome rezultă din lipsa de LA în membrane, unde are un rol în integritatea structurală. Majoritatea, totuşi, provin din eşecul de a produce prostanoizi din seria 1 şi seria 3. Statutul LA neonatal al acestui acid gras poate fi insuficient.15 AL fetal şi DHA sunt corelate cu nivelurile sanguine roşii materne.16 Cu toate acestea, deoarece sursele alimentare (în special uleiul de porumb) sunt abundente, LA poate fi peste limitele normale la unii adulţi. LA excesivă poate contribui la o supraproducţie a hormonilor locali proinflamatori din seria 2 derivaţi din AA.

Deşi acizii graşi n-6, în special LA, sunt consideraţi pe scară largă ca factori de risc pentru sănătate din cauza supraabundenţei lor relative în dietele moderne, este important să recunoaştem că imperativul clinic este de a discrimina excesul de starea de deficienţă. Singura modalitate sigură de a şti dacă un pacient are deficit sau exces de acizi graşi n-6 este de a efectua o evaluare de laborator a stării de acizi graşi.

Acid gamma-linolenic (18:3rn6)

GLA este precursorul DGLA, părintele prostanoizilor din seria 1. GLA se găseşte în uleiurile de cânepă, borage, coacăze negre şi primulă. Poate fi produs în ţesuturile umane prin acţiunea enzimelor desaturaze asupra LA. Utilizarea a 1,4 g/zi sub formă de ulei de seminţe de borage a dus la o reducere importantă clinic a semnelor şi simptomelor poliartritei reumatoide.17 În cazurile de cancer, este deosebit de important ca nivelurile scăzute de GLA să nu fie suplimentate fără adăugarea de acizi graşi ro-3, deoarece acizii graşi ro-6 pot îmbunătăţi formarea şi creşterea tumorilor, unde acizii graşi ro-3 tind să inhibe tumorile. corectează majoritatea efectelor biologice ale deficitului de zinc.19

Acid dihomogammalinolenic (18:3rn6)

Dietele sărace în LA sunt, de obicei, sărace în DGLA. O insuficienţă a acestui acid gras afectează o gamă largă de funcţii celulare şi răspunsuri tisulare. DGLA este precursorul prostanoizilor din seria 1 care moderează efectele proinflamatorii din seria 2. Atunci când testele relevă niveluri scăzute de DGLA, trebuie luată în considerare suplimentarea cu uleiuri de borage sau de primulă.

Acid arahidonic (18:4rn6)

Datorită prevalenţei porumbului şi a produselor din ulei de porumb în hrana pentru bovine şi porci, dietele bogate în aceste cărni roşii sunt de obicei bogate în

AA. AA este un acid gras cu 20 de atomi de carbon sau eicosanoat care serveşte ca substrat pentru enzimele ciclooxigenază şi lipoxigenază, conducând la producerea prostanoidelor şi leucotrienelor din seria 2. Câteva dintre aceste produse au activitate proinflamatoare şi trombogenă puternică. AA ridicată promovează, de asemenea, formarea de calculi biliari prin stimularea producţiei de mucină în mucoasa vezicii biliare.20 AA

crescută este o constatare frecventă în profilurile acizilor graşi din plasmă sau eritrocite. Astfel de constatări ar trebui să declanşeze consiliere cu privire la reducerea dietei AA şi suplimentarea adecvată pentru a restabili echilibrul n-3/n-6. Cu toate acestea, deficienţa de AA produce semne de deficienţă de EFA, aşa că este necesară adăugarea de uleiuri ro-6 atunci când se găsesc niveluri scăzute. Nivelurile de AA scad rapid atunci când nivelurile de EPA sunt crescute prin utilizarea excesivă a uleiurilor de in sau de peşte.

Acid de hidromel (20:3rn9)

Persoanele cu o stare bună de acizi graşi au niveluri scăzute de PUFA ro-9 numit acid Mead. Acidul Mead este produs în ţesuturile umane prin desaturarea repetată a acidului stearic atunci când există o deficienţă cronică a acizilor graşi n-3 şi n-6.15 Deşi acidul Mead nu poate participa la formarea eicosanoidului, el serveşte la imitarea contribuţiilor la fluiditatea membranei ale PUFA derivate din precursori esenţiali. Deoarece enzimele pentru formarea acidului Mead sunt conţinute în peroxizomi, condiţiile care provoacă proliferarea peroxizomului pot produce niveluri crescute de Mead. Deoarece o astfel de afecţiune are niveluri ridicate de acizi graşi n-3 şi n-6, creşterea acidului Mead nu este un indiciu al deficienţei de EFA atunci când se găsesc astfel de modele. Acidul de hidromel este triena menţionată în discuţia despre raportul trienă/tetraenă aproape de sfârşitul acestui capitol.

Acizi graşi mononesaturaţi

Acid vaccenic (14:1 m9), acid palmitoleic (16:1rn9) şi acid miristoleic (18:1rn 7)

Raportul dintre acidul vaccenic şi acidul palmitoleic este un marker al deficienţei de biotină.21 Acidul vaccenic are efecte asupra fluidităţii membranei, posibil datorită faptului că legătura dublă ro-7 nu se aliniază cu poziţiile mult mai abundente ro-9 ale majorităţii acizilor graşi prezenţi în membrană. Acizii miristoleic şi palmitoleic se găsesc în mod normal în cantităţi mici, deoarece enzimele desaturate au o afinitate slabă pentru precursorii lor de acizi graşi saturaţi, acizii miristic şi palmitic. În deficienţa de EFA pe termen lung, concentraţiile scăzute de PUFA permit rate mai mari de formare a acizilor miristoleic şi palmitoleic.

Acid oleic (18:1<<>9)

Acidul oleic este prezent în aproape toate alimentele integrale şi este uşor produs de căile sintetice ale acizilor graşi prezente în celulele hepatice umane normale. Constituie 15% din acizii graşi din membranele eritrocitare. Datorită prezenţei dublei legături în centrul moleculei, ajută la guvernarea fluidităţii matricei membranei.

Patogenia aterosclerozei implică acumularea de celule de spumă de-a lungul peretelui arterial. Lipidele care transformă macrofagele în aceste celule spumoase sunt furnizate de lipoproteinele oxidate de joasă densitate (LDL). Acidul oleic este principala lipide a unei clase care face LDL-urile rezistente la oxidare şi, prin urmare, o dietă bogată în acest acid gras reduce ratele de acumulare a celulelor spumoase şi, prin urmare, scade şansele de ateroscleroză22 (vezi capitolul 148 pentru o discuţie mai completă).

În tumori, expresia genelor pentru metabolizarea acizilor graşi este modificată, astfel încât nivelurile de acid stearic cresc în comparaţie cu acidul oleic, determinând o reducere profundă a raportului dintre acizii stearic şi oleic.23 Un rezultat probabil al acestei schimbări este o fluiditate crescută a membranei celulelor tumorale, ducând la o mişcare mai rapidă a nutrienţilor şi a produselor reziduale şi permitând o rată metabolică mai rapidă. Raportul stearic/oleic este utilizat pentru a monitoriza eficacitatea terapiei cancerului.24

Aportul ridicat de acid oleic (de obicei sub formă de ulei de măsline) poate creşte conţinutul total de acid oleic al plasmei peste intervalul de referinţă. Această constatare în sine nu este foarte semnificativă, deoarece acidul oleic este un acid gras neutru în colesterol şi este produs la oameni din stearic, deci nu este un EFA.

Acid erucic (22:1a9)

Acest acid gras este aparent unul dintre componentele responsabile pentru răspunsul favorabil al persoanelor cu leucodistrofie suprarenală (ALD) la preparatele care conţin uleiuri de canola şi seminţe de muştar.25 Alte studii care utilizează uleiul Lorenzo care conţine trierucat de glicerol nu au evidenţiat modificări apreciabile ale conţinutului de lipide ale creierului. acumulează. Se speculează că fie enzimele anabolice sunt inhibate să producă sfingolipide, fie că enzimele catabolice sunt stimulate pentru eliminarea mai rapidă a produşilor ofensatoare.27

Acid nervonic (24:1n9)

Acidul nervonic conţine cel mai lung lanţ de atomi de carbon dintre toţi acizii graşi monoenoici prezenţi la niveluri apreciabile în plasmă şi eritrocite. Structura unică a acidului nervonic conferă proprietăţi speciale membranelor nervoase, unde se găseşte în cele mai mari concentraţii. Învelişul de mielină este deosebit de bogat în acid nervonic. Acumularea acidului nervos în celulele roşii din sânge furnizează informaţii despre maturizarea creierului la sugarii prematuri.28 Demielinizarea în ALD este asociată cu o acumulare de acizi graşi saturaţi cu lanţ lung, cum ar fi 26:0, care provin dintr-un defect genetic în sistemul de oxidare peroxizomal responsabil de scurtarea lanţului acestor acizi graşi. Acizii monoenoici cu lanţ lung, cum ar fi acidul erucic, 22:1(n9), pot normaliza nivelurile serice crescute de 26:0 în ALD prin scăderea biosintezei lor de la acizii graşi saturaţi cu lanţ mai scurt. acizii pot fi benefici in astfel de conditii.

Acizi Graşi Saturaţi

Acid capric (10:0), acid lauric (12:0), acid miristic (14:0)

Aceşti acizi graşi saturaţi cu lanţ mediu corespund acizilor dicarboxilici care se acumulează în tulburările catabolice ale acizilor graşi cunoscute sub denumirea de tulburări de dehidrogenare multiple a acil-coenzimei-A (CoA) (MAD). nivelurile de acizi graşi cu lanţ mai lung pot indica o dietă restricţionată în acizi graşi, caz în care există o stimulare a sintezei hepatice şi a enzimelor de alungire.

Acid palmitic (16:0) şi acid stearic (18:0)

Ficatul poate transforma acizii grasi in colesterol. Deşi orice acid gras poate intra în această cale, acidul palmitic este cel mai stimulator cunoscut, iar nivelurile ridicate duc la creşterea nivelului seric de colesterol şi, prin urmare, la un risc crescut de ateroscleroză, boli cardiovasculare şi accident vascular cerebral. Majoritatea celorlalţi acizi graşi sunt fie neutri în colesterol, fie au efecte inverse, ca în cazul EPA. Uleiurile de miez de palmier şi de nucă de cocos sunt surse bogate de acid palmitic. Acidul palmitic este, de asemenea, principalul produs al acizilor graşi din sinteza acizilor graşi umani, care este stimulat de hiperinsulinemie şi de dietele bogate în carbohidraţi simpli.

Acidul stearic este un acid gras saturat care este cu doi atomi de carbon mai lung decât acidul palmitic şi este în mod similar colesterogen. Nivelurile ridicate în plasmă sunt, prin urmare, un factor de risc în boala vasculară aterosclerotică. Nivelurile anormale în membranele eritrocitare determină alterarea fluidităţii membranei. Nivelurile scăzute oferă o fluiditate crescută, care este asociată cu proliferarea activă a tumorii.

Acid behenic (22:0), acid lignoceric (24:0), acid hexacosanoic (26:0)

Acumularea anumitor acizi graşi cu lanţ lung este asociată cu boli degenerative ale sistemului nervos central, cum ar fi ALD. Un număr mare de tulburări genetice cunoscute implică acumularea de sfingolipide, de obicei din cauza lipsei de enzime necesare pentru a menţine turnover-ul componentelor membranei. Acizii behenic, lignoceric şi hexacosanoic, precum şi membrii nesaturaţi din clasele C22-24, în special acidul nervonic, se găsesc crescute în astfel de cazuri.

Acizi graşi cu număr impar

Acid pentadecanoic (15:0), acid heptadecanoic (17:0), acid nonadecanoic (19:0), acid heneicosanoic (21:0) şi acid tricosanoic (23:0)

Acizii graşi cu un număr impar de atomi de carbon sunt produşi în primul rând prin iniţierea căii de sinteză cu compusul cu trei atomi de carbon acid propionic. Vitamina B12 este necesară pentru conversia propionatului în succinat pentru oxidare în căile energetice centrale.32 Deficienţa vitaminei B12 are ca rezultat acumularea de propionat şi acumularea ulterioară a acizilor graşi cu număr impar. Iniţierea sintezei acizilor graşi este o etapă dependentă de biotină. În deficienţa de biotină, viteza în care acetil-CoA este convertită în malonil-CoA este redusă, permiţând propionatului să intre în cantităţi mai mari. S-a demonstrat că niveluri crescute de acizi graşi cu număr impar apar în fosfolipidele plasmatice umane şi în plasma, inima şi ficatul animalelor experimentale cu deficit de biotină.33,34.

Bacteriile din intestinul rumegătoarelor produc cantităţi mari de propionat, care este absorbit şi intră în metabolism. În consecinţă, aportul de produse animale şi lactate favorizează niveluri mai mari de acizi graşi cu număr impar. Alternativ, este posibil ca bacteriile din intestinul uman să producă cantităţi suficiente de propionat pentru a duce la o

creştere a acizilor graşi cu carbon impar.35 Acest lucru s-ar produce numai în condiţii de disbioză intestinală semnificativă.

Asocierea dintre vitamina B12 şi sinteza anormală a acizilor graşi oferă o justificare pentru neuropatia deficitului de cobalamină. Acizii graşi cu lanţ ciudat se acumulează în lipidele membranare ale ţesutului nervos, ducând la modificarea integrităţii mielinei şi la demielinizare, ceea ce duce la funcţionarea afectată a sistemului nervos.36

Acizi graşi trans

Acid palmitelaidic (16:1w9t), acid elaidic (18:1m9t) şi alţi acizi graşi trans

Acizii graşi trans, acizii elaidic şi palmitelaidic, sunt predominaţi în majoritatea dietelor din cauza utilizării pe scară largă a uleiurilor hidrogenate în produsele alimentare. Deoarece aceşti acizi graşi conţin o legătură dublă trans, se comportă ca nişte grăsimi saturate, ceea ce duce la niveluri mai ridicate de colesterol.37 În schimb, ei imită grăsimile nesaturate în legarea de enzimele desaturate şi interferând cu ratele normale de desaturare. Efectul net creşte LDL plasmatic şi scade lipoproteinele de înaltă densitate.

Consensul dintre experţii în nutriţia lipidelor este acum atât de puternic încât ingestia de alimente care conţin uleiuri hidrogenate reprezintă un risc pentru sănătate, încât produsele care le conţin au fost interzise în unele zone. Bacteriile din intestinul animalelor rumegătoare produc cantităţi mici din aceşti acizi graşi, motiv pentru care carnea de vită şi laptele conţin 1% până la 3% acid elaidic. Dacă nivelurile plasmatice sau eritrocite ale acizilor graşi trans sunt crescute, alimentele care conţin uleiuri hidrogenate trebuie evitate. Alimentele care contribuie în general cu cele mai mari cantităţi de acizi graşi trans includ margarina, untul de arahide şi produsele de panificaţie, cum ar fi pâinea, chiflele, prăjiturile, biscuiţii, plăcintele şi prăjiturile.

Alţi doi izomeri cu 18 atomi de carbon, acizii petroselinic şi trans-vaccenic, sunt de obicei prezenţi în cantităţi mai mici decât acidul elaidic. Deoarece preocuparea clinică este doar acumularea totală de acizi graşi trans, unele laboratoare raportează concentraţia totală de acizi graşi trans C18, mai degrabă decât să încerce să izoleze fiecare izomer.

Proporţii de acizi graşi

Aceste valori calculate oferă un ghid rapid pentru echilibrul dintre doi parametri. Uneori, informaţii valoroase asupra dezechilibrelor se găsesc în valorile raportului, deşi componentele individuale sunt în limite normale.

Raportul acid linoleic/acid dihomogammalinolenic

Raportul dintre LA şi DGLA creşte atunci când deficienţa de zinc sau excesele de acizi graşi saturaţi, monoenoici sau trans inhibă enzima 8-6 desaturază. În aceste condiţii, enzima nu poate converti suficient de rapid substratul (LA) în produs (DGLA). Producţia tuturor produselor de desaturare este afectată, inclusiv EPA şi AA. Aceşti acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ mai lung trebuie apoi să fie furnizaţi din dietă sau din forme suplimentare.

Raportul acid dihomogammalinolenic/acid eicosapentaenoic

Echilibrul de acizi graşi cu 20 de atomi de carbon sau eicosanoic este esenţial pentru furnizarea adecvată a hormonilor locali din seria 1, 2 şi 3 de prostanoid şi leucotriene care controlează o serie de funcţii şi răspunsuri celulare. Raportul DGLA/EPA este de obicei ridicat datorită faptului că DGLA este crescut în comparaţie cu EPA, ceea ce indică nevoia de surse EPA, cum ar fi uleiurile de peşte. Cand raportul este scazut, sunt indicate sursele de DGLA (ulei de borage sau de primula).

Raportul acid arahidonic/acid eicosapentaenoic

Acest raport permite o comparaţie rapidă a cantităţilor relative ale acestor doi precursori eicosanoizi. O abundenţă de AA este destul de comună în dietele occidentale bogate în carne şi ulei de porumb şi poate duce la creşterea raportului AA/EPA. Acesta este unul dintre indicatorii că acizii graşi ro-3 suplimentari, inclusiv EPA din uleiurile de peşte, ar fi benefice.

Raportul trien/tetraen (pied/acid arahidonic)

Raportul dintre acidul trien Mead şi tetraenul AA a fost utilizat ca un alt marker al deficienţei de EFA. Acest raport este utilizat în mod obişnuit în studiile deficienţei de EFA.38 În cazurile în care suplimentarea pe termen lung cu EFA a stimulat producţia de acid Mead cu creşterea concomitentă a AA, raportul dintre cei doi nu este peste limita normală de referinţă. Doar atunci când elevaţia Mead este găsită fără niveluri ridicate de PUFA, este un raport ridicat trien/tetraen indicativ al deficienţei de EFA.

Indicele stearic/oleic de celule roşii

Raportul dintre acizii stearic şi oleic din membranele celulelor roşii s-a dovedit a fi un indicator puternic al prezenţei ţesutului malign, deoarece reflectă raportul scăzut găsit în membranele celulelor tisulare maligne.39 Valorile sub 1,1 au fost asociate cu prezenţa malignităţii. S-a descoperit că raportul răspunde la terapia hormonală pentru cancerul de prostată şi, în studiile după cure chirurgicale, persoanele care au menţinut acest raport peste 1,1 nu au avut recidive tumorale.

Indexul Omega-3

Indicele ro-3 este definit ca suma EPA şi DHA exprimată ca procent din conţinutul total de acizi graşi din membranele celulelor roşii din sânge. Deoarece timpul de înjumătăţire al indicelui ro-3 este de 4 până la 6 ori mai lung decât EPA şi DHA în ser sau plasmă, reflectă mai bine expunerea pe termen lung la aceşti acizi graşi. Are şi avantajul de a nu fi influenţat de starea de post sau de hrănit.40

O analiză a datelor de laborator şi clinice aferente a constatat că indicele ro-3 a fost invers asociat cu riscul de mortalitate din cauza bolilor cardiovasculare. Un indice ro-3 de peste 8% a fost asociat cu cea mai mare protecţie, în timp ce un indice de mai puţin de 4% a fost asociat cu cea mai mică protecţie.41 Deşi mai puţin precis, conţinutul de ro-3 din sânge integral a fost, de asemenea, asociat în mod semnificativ cu riscul de moarte subită. Într-un

studiu prospectiv folosind date din Physicians' Health Study, bărbaţii ale căror niveluri sanguine de acizi graşi ro-3 se aflau în quartilele a treia şi a patra au avut riscuri relative de moarte subită de 0,28 şi, respectiv, 0,19, în comparaţie cu cei din cel mai mic quartila.42. realizarea unui indice optim ro-3 poate anula o parte din riscul asociat cu excesul de greutate.43

P REZUMAT

Progresele recente în metodologiile de laborator permit acum măsurarea nivelurilor absolute, precum şi relative, de tipuri de acizi graşi din sânge esenţiali, neesenţiali şi potenţial dăunători. Literatura de cercetare oferă acum îndrumări pentru interpretarea semnificaţiei clinice a diferitelor modele de acizi graşi. Manipularea acizilor graşi prin dietă şi suplimente este o resursă terapeutică puternică (vezi capitolul 90).

REFERINȚE

Martinez M. Acizi graşi polinesaturaţi în creierul uman în curs de dezvoltare, eritrocite şi plasmă în boala peroxizomală: implicaţii terapeutice. J Moştenire Metab Dis. 1995;18:61-75.

Hoffman DR, Uauy R. Esenţialitatea acizilor graşi omega-3 dietetici pentru sugarii prematuri: compoziţia acizilor graşi în plasmă şi celule roşii din sânge. Lipidele. 1992;27: 886-895.

Hashimoto F, Ishikawa T, Hamada S, et al. Efectul gemfibrozilului asupra biosintezei lipidelor din acetil-CoA derivat din beta-oxidarea peroxizomală. Biochem Pharmacol. 1995;49:1213-1221.

Manku MS, Horrobin DF, Huang YS şi colab. Acizi graşi din plasmă şi membranele celulelor roşii la oamenii normali. Lipidele. 1983;18:906-908.

Nair SS, Leitch JW, Falconer J, şi colab. Prevenirea aritmiei cardiace prin acizi graşi polinesaturaţi din dietă (n-3) şi mecanismul lor de acţiune. J Nutr. 1997;127:383-393.

Adler AJ, Holub BJ. Efectul suplimentelor cu usturoi şi ulei de peşte asupra concentraţiilor serice de lipide şi lipoproteine la bărbaţii hipercolesterolemici. Am J Clin Nutr. 1997;65:445-450.

Tsuge H, Hotta N, Hayakawa T. Efectele vitaminei B-6 asupra metabolismului acizilor graşi polinesaturaţi (n-3). J Nutr. 2000;130: S333-S334.

Grimm H, Kraus A. Imunonutriţie — aminoacizii suplimentari şi acizii graşi ameliorează deficienţa imună la pacienţii în stare critică. Langenbecks Arch Surg. 2001;386:369-376.

Montori VM, Farmer A, Wollan PC, et al. Suplimentarea cu ulei de peşte în diabetul de tip 2: o revizuire sistematică cantitativă. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1407-1415.

Mischoulon D, Fava M. Acid docosahexanoic şi acizi graşi omega-3 în depresie. Psihiatru Clin North Am. 2000;23:785-794.

Innis SM. Necesarul de acizi graşi N-3 al nou-născutului. Lipidele. 1992;27:879-885.

Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL şi colab. Metabolismul acizilor graşi esenţiali la băieţii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Am J Clin Nutr. 1995;62: 761-768.

Henderson RA, Jensen RG, Lammi-Keefe CJ, et al. Efectul uleiului de peşte asupra compoziţiei de acizi graşi a laptelui uman şi a eritrocitelor materne şi infantile. Lipidele. 1992;27:863-869.

Hibbeln JR, Salem Jr N. Acizi graşi polinesaturaţi dietetici şi depresie: când colesterolul nu satisface. Am J Clin Nutr. 1995;62:1-9.

Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Deficienţa de acizi graşi esenţiali la nou-născuţii prematuri hrăniţi parenteral. J Pediatr Sănătatea Copilului. 1993;29:51-55.

van Houwelingen AC, Puls J, Hornstra G. 31. Statutul acizilor graşi esenţiali în timpul timpuriu

dezvoltarea umană. Dev. uman timpuriu. 1992;31:97-111.

Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB.

Tratamentul artritei reumatoide cu acid gammalinolenic. Ann Intern Med. 1993;119:867-873. 32.

Noguchi M, Rose DP, Earashi M, et al. Rolul acizilor graşi şi al inhibitorilor sintezei eicosanoidelor în carcinomul mamar. 33. Oncologie. 1995;52:265-271.

Huang YS, Cunnane SC, Horrobin DF şi colab. Majoritatea efectelor biologice ale deficitului de zinc sunt corectate de gama-linolenic

acid (18:3w6) dar nu prin acid linoleic 34. (18:2w6). Ateroscleroza. 1982;1: 193-207.

Hayes KC, Livingston A, Trautwein EA.

Impactul dietei asupra lipidelor biliare şi calculilor biliari. Ann Rev Nutr. 1992;12: 35.

299-326.

Liu YY, Shigematsu Y, Bykov I, şi colab. Compoziţia anormală de acizi graşi a limfocitelor de şobolani cu deficit de biotină. J Nutr 36. Sci Vitaminol. 1994;40:283-288.

Anonim: Cum mononesaturatele pot salva arterele. Ştiri Ştiinţe. 1990:367.

Wood CB, Habib NA, Thompson A, et al. 37. Creşterea acidului oleic în eritrocite asociată cu afecţiuni maligne. BMJ. 1985;291:163-165.

Apostolov K, Barker W, Catovsky D şi colab. Reducerea raportului de acid stearic la acid oleic 38. în celulele leucemice — un posibil marker chimic al malignităţii. Blut. 1985;50: 349-354.

Rizzo WB, Leshner RT, Odone A, et al. 39. Terapia dietetică cu acid erucic pentru adrenoleucodistrofia legată de X. Neurologie. 1989;39:1415-1422.

Poulos A, Gibson R, Sharp P, et al. Foarte 40. acizi graşi cu lanţ lung în creierul adrenoleucodistrofie legat de X după

tratament cu uleiul lui Lorenzo. Ann Neurol. 1994;36:741-746.

Christensen E, Hagve TA, Christophersen 41. BO. Sindromul Zellweger: scurtarea deficitară a lanţului de acid erucic (22:1)

(n-9)) şi acid adrenic (22:4 (n-6)) în 42. fibroblaste cutanate cultivate. Biochim Biophys Acta. 1988;959:134-142.

Babin F, Sarda P, Limasset B, et al.

Acidul nervos în sfingomia celulelor roşii din sânge- 43. elina la prematuri: un indice al maturării mielinei? Lipidele. 1993;28: 627-630.

Sargent JR, Coupland K, Wilson R. Acidul nervos şi boala demielinizantă. Ipoteze Med. 1994;42:237-242.

Saudubray JM, Mitchell G, Bonnefont JP şi colab. Abordarea pacientului cu o tulburare de oxidare a acizilor graşi. În: Coates PM, Tanaka K, eds. Noi evoluţii în oxidarea acizilor graşi. New York: Wiley-Liss; 1992:271-288.

CAPITOLUL 15

Alergii alimentare

Wendy Hodsdon, ND

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere, 1

Imunologia alergiilor alimentare, 2

Tipuri de reacţii de hipersensibilitate, 2

Metode de testare a alergiilor alimentare, 3

Eliminare/Provocare, 3

Testarea înţepăturii cutanate, 3

Testul de plasture atopie, 4

Testarea radioalergosorbanţilor, 4

Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA), 4

Testele ELISA de a treia generație, 5

Tehnologia Chip Microarray, 5

Metode energetice, 5

Alte metode de testare, 6

Considerații terapeutice pentru testarea alergiilor alimentare, 6

Concluzii, 6

afectează aproape orice sistem din organism. Simptomele pot include diaree, constipaţie, balonare abdominală, gaze, iritaţii urinare, erupţii cutanate (inclusiv eczemă şi psoriazis), tinitus, congestie nazală, infecţii cronice ale sinusurilor sau ale urechii, dureri articulare, dureri de cap, gândire înceţoşată, oboseală şi tulburări de dispoziţie.25-28. Datorită varietatii de simptome şi a timpului necesar oamenilor pentru a manifesta o reacţie la unele alimente, testarea alergiilor alimentare poate fi utilă.

Diferite tipuri de metode de testare a alergiilor alimentare sunt folosite ca instrumente pentru a identifica alimentele reactive ale unei persoane. Diferite teste sunt adecvate în funcţie de reacţia imunologică pe care o persoană încearcă să o descopere. Testele de alergie sau sensibilitate la alimente pot fi un instrument motivaţional excelent pentru a încuraja schimbările dietetice, arătând oamenilor în plin culoare alimentele lor reactive specifice. Oamenii sunt adesea mai dispuşi să-şi schimbe dieta după ce un test oferă „dovada" că un anumit aliment este reactiv. Testele de alergie alimentară pot fi utile şi atunci când pacienţii nu pot sau nu doresc să facă o dietă de eliminare completă sau atunci când nu sunt conştienţi de simptomele fizice legate de alimente prezente în corpul lor. Deşi o dietă de eliminare este încă standardul de aur pentru testarea sensibilităţii alimentare, timpul şi diligenţa necesare pentru a face o dietă de eliminare adecvată sunt adesea copleşitoare. Un test de alergie alimentară precis şi reproductibil permite alimentelor nutritive să rămână în dieta pacientului, eliminând în acelaşi timp alimentele reactive. Acest capitol oferă o trecere în revistă a imunologiei alergiilor alimentare şi apoi examinează în mod specific diferitele metode de testare a alergiilor alimentare.

p IMUNOLOGIA ALERGIILOR ALIMENTARE

Persoanele sănătoase nu au alergii sau sensibilităţi alimentare. În schimb, mănâncă alimente, le digeră bine, absorb ceea ce au nevoie, iar sistemul lor imunitar dezvoltă „toleranţă orală" la alimente. Toleranţa orală descrie modul în care organismul învaţă să nu reacţioneze la un antigen (aliment) atunci când acesta este administrat pe cale orală.29-31 Factorii care influenţează toleranţa includ genetica persoanei, funcţia digestivă şi natura şi forma alimentului atunci când este consumat. Proteinele induc toleranţă mai mult decât

lipidele şi carbohidraţii32, iar proteinele administrate într-o formă solubilă induc toleranţă mai mult decât cele care sunt agregate.29 Dozele mici de antigen activează celulele T reglatoare/supresoare, în general descrise ca celule Th3 (care pot fi atât celule CD4, cât şi celule T CD8T). (celule Th3) în plasturi Peyer şi ganglioni limfatici mezenterici care produc factor de creştere transformator-Ş (TGF-Ş). Rolul TGF-Ş în organism este de a promova trecerea clasei de celule B la IgA şi de a acţiona ca un imunosupresor general atât pentru răspunsurile celulelor T, cât şi ale celulelor B.35,36 În acest fel, putem accepta alimente în organism în timp ce luptăm cu agenţii patogeni (bacterii, viruşi, paraziţi sau toxine).

Creşterea permeabilităţii intestinale este legată de creşterea inflamaţiei agresive şi de lipsa de toleranţă. Se pare că permeabilitatea crescută în tot intestinul permite antigenelor alimentare să treacă prin joncţiunile strânse perturbate şi, la modelele animale, induce anafilaxia37-39 (vezi Capitolul 20, Evaluarea permeabilităţii intestinale). Când antigenele sunt absorbite prin spaţiile paracelulare, ţesutul limfoid asociat mucoasei nu primeşte stimularea adecvată pentru a induce un răspuns de toleranţă. Datele sunt contradictorii cu privire la integritatea barierei mucoase la copiii cu diverse boli gastrointestinale.40-42 Rolul permeabilităţii intestinale este esenţial pentru înţelegerea noastră a alergiilor alimentare şi poate juca un rol într-o varietate de tipuri de reacţii alimentare mediate imun. Practicienii medicinei naturiste vorbesc adesea despre vindecarea intestinelor, intestinul permeabil şi scăderea inflamaţiei. Aceste tipuri de tratamente au cel mai probabil ca scop creşterea răspunsului de toleranţă în intestine.

Alergiile alimentare se pot dezvolta atunci când sistemul de reglare se clătеşte din cauza defectelor TGF-Ş sau când bariera epitelială intestinală este încălcată. Ambele pot contribui la un individ reactiv să dezvolte o reacţie alimentară mediată de anticorpi. Când un aliment este preluat de plasturii lui Peyer într-un individ reactiv, celulele CD4T specifice alimentelor produc citokine TH2, inclusiv IL-4 şi IL-13. Aceste citokine determină celulele B specifice proteinei din alimente să producă IgE şi să inducă activarea şi creşterea mastocitelor (IL-4 şi IL-9).43,44 IgG este de asemenea produsă ca răspuns la antigenele alimentare, deşi mecanismele care conduc la producerea de IgG totale şi subclasele sale nu sunt pe deplin elucidate în acest moment. Sensibilizarea alergică la alergeni a fost iniţial atribuită unei dereglări a echilibrului Th1/Th2. S-a demonstrat că noi subseturi de celule T induc alergii sau au un efect asupra echilibrului de reglare imunitar. Aceste celule includ celule Th1743 şi celule T neclasice, cum ar fi celulele T natural killer,45 celule T y8 şi subseturi de celule CD8T (celule Tc1 şi Tc2).43,44.

Pentru reacţiile de hipersensibilitate de tip I, IgE specifică antigenului este produsă de celulele B. Niveluri crescute de alergii la IgE specifice la antigen se găsesc la persoanele alergice chiar şi cu evitarea antigenului timp de câţiva ani.46,47 Odată ce anticorpii IgE sunt fabricaţi la un anumit aliment, se ataşează la receptorii Fc de pe mastocite şi eozinofile. Atunci când anticorpul se leagă de alimentele sale de declanşare, celulele se degranulează, provocând simptome alergice tradiţionale, inclusiv urticarie, diaree şi suferinţă gastrică.48

Tipuri de reacţii de hipersensibilitate

Tipul I

Reacţiile de hipersensibilitate de tip I care implică anticorpi IgE sunt tipul cel mai frecvent recunoscut de alergie alimentară.2 Anticorpii IgE sunt formaţi la antigenele solubile care se leagă de anticorpi, reticulă şi activează degranularea mastocitelor. Sindromul de alergie orală este o reacţie imună mediată de IgE; simptomele sunt de obicei limitate la orofaringe, care apare la ingerarea anumitor fructe proaspete, nuci sau legume la persoanele sensibilizate la polen. Proteinele din polen şi anumite alimente sunt similare în ceea ce priveşte provocarea unei reacţii atunci când sunt consumate anumite fructe crude, nuci sau legume. Simptomele comune includ mâncărime, furnicături, eritem şi angioedem la nivelul buzelor, gurii şi gâtului şi apar de obicei în decurs de 5 minute de la consumarea alimentelor. Alimentele gătite induc rareori acelaşi răspuns, deoarece formele proteinelor se schimbă atunci când alimentele sunt încălzite sau digerate.49,50

Tipul II

Reacţiile de sensibilitate de tip II implică anticorpi IgG care sunt asociaţi cu celule sau receptori celulari. Anticorpii modifică semnalul către celulă sau afectează organismul prin sistemul complementului. Cel mai adesea, această reacţie este observată în reacţii la antibiotice sau la alte medicamente, atunci când anticorpii IgG se ataşează la globulele roşii, provocând distrugerea celulelor roşii din sânge sau a trombocitelor.48

Tipul III

Reacţiile de sensibilitate de tip III (reacţiile Arthus) implică anticorpi IgG şi antigeni solubili. În mod normal, dacă un anticorp IgG este produs şi se leagă de antigenul său solubil în agregate mari, complementul este fixat şi complexul este uşor curăţat de sistemul fagocitar mononuclear. Complexele mici se formează atunci când există mult antigen în sistem; aceste complexe sunt adesea depuse în vasele de sânge. Aceste complexe mici se pot lega de receptorii de pe globulele albe, ceea ce duce la activarea celulelor albe din sânge şi leziuni tisulare. O reacţie localizată se numeşte reacţie Arthus şi poate fi declanşată la o persoană sensibilizată care are anticorpi IgG împotriva unui anumit antigen. Când acel antigen este injectat sub piele, anticorpii IgG induc un răspuns inflamator local în piele, provocând umflare şi roşeaţă. Mastocitele induc acest răspuns în piele şi în mucoasa articulaţiilor (sinoviale). Acest proces are loc în epiteliul pulmonar indus de macrofage în alveole.48 Depunerea patologică a complexului imun este observată în situaţiile în care antigenele persistă şi când organismul nu este capabil să cureţe complexele. Acest mecanism poate fi ceea ce apare în endocardita bacteriană subacută sau în hepatita virală cronică. Agentul patogen care se replica furnizeaza continuu noi antigene, iar organismul continua sa formeze anticorpi care au ca rezultat aceste mici complexe care se depun in vasele de sange. Leziunile tisulare pot apărea într-o varietate de ţesuturi şi organe, inclusiv piele, rinichi şi nervi.48 Nu s-au făcut cercetări pentru a studia complexele anticorp-antigen care se formează atunci când alimentele sunt consumate în mod continuu la persoanele cu anticorpi IgG persistenti. Acesta ar putea fi un posibil mecanism pentru reacţiile de sensibilitate alimentară observate care afectează oamenii într-o varietate de ţesuturi.

Tipul IV

Reacţiile de hipersensibilitate de tip IV sunt un răspuns de hipersensibilitate de tip întârziat (DTH) care este mediat prin celulele T care produc citokine Th1 (interferon-y, factor de necroză tumorală-a şi factor de necroză tumorală-Ş), mai degrabă decât anticorpi. În general, antigenele solubile sunt prezentate de către macrofage celulelor T efectoare specifice antigenului. Aceste celule T răspund ca la orice agent patogen care provoacă o reacţie a citokinei Th1. Citokinele, chemokinele, speciile reactive de oxigen, prostaglandinele şi leucotrienele formate de aceste celule T provoacă distrugerea locală şi sistemică a ţesutului. Acest tip de reacţie este studiat ca mecanism al eczemei atopice.51-54

p METODE DE TESTARE A ALERIGII ALIMENTARE

Sistemul imunitar are o varietate de moduri posibile în care poate reacţiona care ar putea induce o reacţie alergică alimentară. Diferite metode de testare sunt cele mai bune pentru anumite reacţii alergice la alimente. Există variabile în cadrul unei metode de testare care pot face îndoielnică fiabilitatea şi relevanţa clinică a acesteia. Toţi aceşti factori trebuie luaţi în considerare atunci când alegeţi o metodă de testare a alergiilor alimentare.

Există o varietate de modalităţi de testare a sensibilităţii alimentare, inclusiv eliminarea/provocarea, testarea cutanată, testarea plasturelui, testele de anticorpi ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pentru anticorpi IgE, IgG, IgG4 şi IgA, tehnologia biocipurilor şi metode de testare energetică. Pe măsură ce metodele imunologice devin mai sofisticate, în viitor sunt probabil teste mai specifice şi mai precise. Toate metodele privesc un anumit aspect al reacţiilor alimentare şi au avantaje şi dezavantaje specifice. Interpretarea clinică este necesară indiferent de tipul de testare utilizat.

Eliminare/Provocare

Cel mai frecvent utilizat mod de identificare şi verificare a reacţiilor alimentare este eliminarea şi provocarea alimentelor specifice. Provocarea alimentară dublu-orb, controlată cu placebo este standardul de aur pentru identificarea alergiilor şi sensibilităţilor alimentare pentru medicina occidentală.55,56 Adesea, hrana este deghizată pentru a elimina potenţialele părtiniri din partea pacientului şi este folosită pentru a identifica reacţiile de hipersensibilitate de tip I.57 Mulţi clinicieni folosesc eliminarea alimentelor şi provocarea ca o modalitate de a confirma o reacţie alimentară. Proiectul de bază este de a elimina un aliment suspect pentru o perioadă de timp pentru a vedea care simptome dispar. Când alimentele sunt reintroduse în dietă, clinicienii observă ce simptome reapar.12,56.

Metodă: Eliminaţi alimentele sau alimentele testate din dietă. Această metodă depinde de prezentarea clinică, capacitatea persoanei de a adera la o dietă restrictivă şi preferinţa clinicianului.

Elimina:

Un singur aliment suspect.

Un grup de alimente frecvent alergene (lactate, ouă, gluten, citrice, nuci/semințe și crustacee etc.) sau un grup de alimente alergene identificate.

Majoritatea alimentelor, cu excepția celor considerate în general a fi „sigure”. (Începeți să mâncați un singur aliment sigur, adăugați altul dacă nu există nicio reacție. Continuați procesul.)

Udă rapid pentru un timp pentru a reduce încărcarea simptomelor alergene înainte de a adăuga alimente înapoi în dietă.

Reintroducere: (Atenție: acest tip de testare nu trebuie efectuat cu alimente despre care se știe că induc răspunsuri severe sau anafilactice la o persoană.)

Adăugați înapoi un aliment la fiecare 3 zile la dietă.

Urmăriți-vă să înceapă orice reacție de sensibilitate la alimente.

Dacă începe o reacție, așteptați până când simptomele se rezolvă înainte de a încerca un alt aliment.

Tip de reacție: Acest test are potențialul de a identifica orice tip de reacție alimentară care provoacă simptome fizice, cu condiția ca persoana să aibă capacitatea de a recunoaște simptomele fizice atunci când acestea apar. Deoarece testul are loc la persoană (in vivo) mai degrabă decât cu lichidul corporal (in vitro), orice tip de răspuns imun ar putea prezenta o reacție.

Avantaje: Această metodă identifică orice tip de reacție la alimente și poate fi utilizată pentru a confirma o reacție și a motiva respectarea eliminării alimentelor, precum și pentru a identifica sensibilitățile alimentare. Metoda este foarte adaptabilă și poate găzdui o mare varietate de oameni.

Dezavantaje: Această metodă nu este potrivită pentru persoanele cu reacții alergice severe. Oamenii pot influența rezultatele pe baza ideilor lor, mai degrabă decât a reacțiilor reale. Metoda poate consuma mult timp și necesită abilitatea de a ține o dietă restricționată. De asemenea, unii pacienți nu sunt dispuși să nu mai consume alimentele preferate fără un motiv obiectiv.

Evaluare clinică: clinicienii pot lua în considerare severitatea răspunsului alergiei alimentare, momentul și tipul simptomelor prezente și reacțiile anterioare atunci când elaborează un protocol specific, individualizat. Dieta de eliminare/provocare poate fi folosită pentru a confirma o reacție alimentară, precum și pentru a identifica alergiile alimentare.

Testarea înțepăturii cutanate

Testarea cutanată (SPT) este cel mai frecvent test efectuat de alergologii convenționali pentru a confirma alergiile mediate de IgE. Acest tip de răspuns alergic este de obicei observat în reacțiile alergice la mediu, dar poate fi văzut și în alergiile alimentare.

Metodă: SPT se realizează prin plasarea unei picături de alergen preparat în comerț pe piele și „înțeparea" sau înțeparea ușoară a pielii. Persoana este alergică la alergen atunci când are eritem sau umflare mai mare decât cea a controlului. Această metodă identifică reacțiile la alergeni care produc un răspuns alergic de tip I, mediat de IgE.58,59 Imunologic, anticorpii IgE pe care organismul i-a produs în urma expunerii anterioare la alergen sunt legați de mastocite care se degranulează atunci când alergenul este întâlnit în timpul testului.

Avantaje: SPT este mai sensibil decât testarea radioalergosorbenților (RAST), care este un test in vitro care caută în mod specific anticorpii IgE. Testul este foarte precis pentru identificarea alergiilor de mediu.

Dezavantaje: SPT necesită ca o persoană să fie expusă la alergen înainte de a fi testată, astfel încât organismul să poată produce anticorpi IgE. O persoană nu poate lua antihistaminice sau alte suprimante imunitare în momentul testului. Unele sensibilități alimentare nu sunt mediate de anticorpi IgE și, prin urmare, nu pot fi identificate folosind această metodă. Extractele comerciale utilizate pentru SPT se pot degrada și varia în funcție de producător.60,61 Deși unii oameni reacționează la alimentele gătite sau crude, extractele comerciale pot să nu aibă capacitatea de a afișa proteinele labile implicate.62

Evaluare clinică: Acest test este de obicei efectuat de un alergolog certificat de consiliu. Persoanele care raportează că au fost testate pentru alergii alimentare au fost deja testate prin SPT pentru alergiile alimentare mediate de IgE. Dacă nu există o reacție cu SPT, atunci reacția alimentară este aproape sigur că nu este mediată de IgE (valoare predictivă negativă excelentă).24 Testarea cutanată intradermică este un test similar, mai sensibil și implică injectarea în piele a alergenului suspectat. Acest test este uneori folosit de alergologi atunci când suspectează o alergie, dar nu au răspuns la SPT.

Testul de plasture atopie

Testul de plasture atopie (APT) este cel mai frecvent utilizat pentru a distinge dermatita de contact iritantă de dermatita de contact alergică. APT este folosit pentru a identifica alergiile care durează câteva zile să apară, cunoscute și sub numele de reacții clinice de fază târzie.54 Dermatita de contact iritantă nu are un răspuns imun și este observată atunci când o persoană intră în contact cu substanțe iritante ale pielii, cum ar fi detergenții de uz casnic, vopsele, uleiuri, adezivi și ciment.

Metodă: APT se efectuează folosind bandă adezivă pentru a adera anumiți potențiali alergeni pe piele. Plasturii sunt lăsați pe loc timp de 48 de ore, iar pielea este examinată la 48 și 72 de ore pentru un răspuns. Dacă pielea dezvoltă roșeață sau

vezicule, persoana este alergică la substanță.63,64 Această metodă de testare identifică reacția de hipersensibilitate de tip IV, cunoscută și sub numele de răspuns DTH. Acest tip de răspuns imun este mediat mai degrabă prin celulele T decât prin anticorpi și durează 2 până la 3 zile pentru a arăta un răspuns. APT începe să fie explorat la sugarii cu eczemă atopică ca o modalitate de a descoperi sensibilitățile alimentare ratate de testele SPT și RAST.65

Avantaje: APT oferă o modalitate de a analiza reacțiile mediate de celulele T la alimente. Acest tip de test se poate face la persoanele care iau antihistaminice deoarece nu depinde de degranularea mastocitelor pentru un rezultat.

Dezavantaje: Cercetarea care examinează APT pentru eczema atopică este recentă, dar rezultatele par promițătoare.64,66'68 Studiile care examinează bolile gastrointestinale au avut rezultate mixte.67,69 Testul plasturelui se efectuează cel mai adesea cu produse cosmetice, produse de curățare, bijuterii și metale care vin în contact cu pielea. Deși majoritatea clinicienilor vor folosi extracte preparate comercial, este posibil să se facă extracte alimentare din alimente proaspete. Acest lucru poate consuma timp și poate face interpretarea mai dificilă. Testul necesită o piele care nu este afectată de erupție cutanată sau eczemă și cel puțin trei vizite la medic pentru aplicare și interpretare.

Evaluare clinică: APT este utilizat experimental pentru eczema atopică și este de obicei utilizat împreună cu alte teste. O provocare alimentară orală controlată este încă necesară pentru a verifica simptomele din alimentele reactive.24

Testarea radioalergosorbanților

Testarea radioalergosorbenților (RAST) a fost primul test raportat în literatură pentru identificarea anticorpilor IgE la alergeni specifici.70 Acest test a permis testarea in vitro a alergiilor. De-a lungul anilor, specificul alergenilor s-a schimbat, iar metoda s-a dezvoltat considerabil. Metoda de bază a testului RAST este urmată în diferite forme pe măsură ce tehnologia de testare a anticorpilor a evoluat.

Metodă: Testarea RAST este efectuată folosind ser uman pentru a măsura cantitatea de anticorpi IgE prezenți. Pe scurt, metoda implică legarea unui alergen specific la un substrat solid și adăugarea de ser uman. Anticorpii specifici din ser se leagă de alergen. Serul este clătit, lăsând în urmă anticorpii legați. Se adaugă un marker radioactiv pentru a se lega de anticorpii IgE legați de substrat. Semnalul radioactiv poate fi măsurat și este proporțional cu cantitatea de anticorp IgE specific alergenului din ser. RAST identifică reacțiile de hipersensibilitate de tip I mediate de anticorpii IgE.

Avantaje: Acest tip de testare permite identificarea alergenilor din sânge, mai degrabă decât utilizarea unui SPT. RAST pune bazele testelor de anticorpi specifici alergenilor de a doua generație, folosind aceeași metodă de bază.71 Testele de anticorpi mai noi pot măsura diferite tipuri de anticorpi, pot folosi extracte de

alergeni de calitate superioară şi pot folosi substraturi matrice diferite care îmbunătăţesc acurateţea şi sensibilitatea testului.

Dezavantaje: Testarea anticorpilor este limitativă, deoarece o persoană trebuie să fie expusă la un alergen pentru a avea anticorpi şi un rezultat pozitiv. Acest tip de testare analizează în mod specific doar anticorpii IgE şi este împiedicat de proteinele reactive încrucişate şi agenţii de testare de calitate scăzută.72,73

Evaluare clinică: testarea RAST în forma sa originală nu este utilizată în prezent. A fost înlocuită cu tehnologie cantitativă, automatizată, aducând mai multă acurateţe şi precizie acestui tip de testare.70

Testul imunosorbant legat de enzime

Testul imunoabsorbant legat de enzime (ELISA) este un test de anticorpi specifici alergenului de a doua generaţie, cunoscut şi ca imunotest în fază solidă. Tehnologia a avansat semnificativ de când RAST a fost dezvoltat în 1961, permiţând o varietate de schimbări în acest tip de testare. Cele mai multe rezultate ale testelor ELISA sunt raportate calitativ (pozitiv sau negativ) sau semi-calitativ (valorile sunt repartizate în diferite clase de reactivitate).

Metodă: Testarea ELISA este similară cu RAST prin aceea că un antigen (alergen) este legat de un substrat solid şi se adaugă ser sau sânge integral pentru a permite anticorpilor să se lege de alergenul testat. Proba este clătită pentru a îndepărta anticorpii nelegaţi şi se adaugă un marker fluorescent pentru a se lega de anticorpul dorit. Testele ELISA pot fi utilizate pentru a identifica anticorpii IgE, IgG, IgA şi IgM, în funcţie de markerul fluorescent care este adăugat. Când se măsoară anticorpii IgE, testul analizează răspunsurile de hipersensibilitate de tip I. La măsurarea IgG, răspunsurile pot fi legate de răspunsurile de hipersensibilitate de tip II sau de tip III, deşi semnificaţia acestor răspunsuri la alimente nu a fost pe deplin elucidată. Testele ELISA pot fi efectuate pentru probe de sânge integral (IgG, IgA, IgM), ser (IgE, IgG, IgA, IgM), saliva (IgA) şi scaun (IgA).

Avantaje: Testarea ELISA este versatilă, relativ ieftină şi uşor disponibilă, ceea ce o face un instrument util de screening pentru alergiile alimentare. Relevanţa clinică a anticorpilor IgG pentru alimente este încă în dezbatere.74,75 Testarea IgG este în general acceptată în literatura de specialitate pentru boala celiacă şi sindromul de colon iritabil,76 dar nu şi pentru alte boli.

Dezavantaje: o persoană trebuie să mănânce alimentele în cauză pentru ca aceasta să devină pozitivă la un test de anticorpi. Fără expunerea la alimente, celulele albe din sânge nu se activează şi produc anticorpi. Expunerea mai frecventă la sensibilităţi alimentare specifice induce niveluri mai mari de anticorpi la indivizii reactivi. Dacă o persoană încetează să mănânce hrana reactivă, răspunsul anticorpilor va creşte iniţial, deoarece anticorpii sunt încă produşi, dar nu sunt utilizaţi. Cantităţile de anticorpi vor scădea în timp, atâta timp cât sistemul imunitar nu este reactivat de

alimente. Reacţiile încrucişate între antigeni alimentari specifici şi alţi agenţi pot provoca o reacţie pozitivă la test chiar şi atunci când o persoană nu a mâncat niciodată alimentele. Semnificaţia acestor tipuri de reacţii încrucişate este în general necunoscută.

Calitatea şi forma antigenului (alimentului) testat afectează foarte mult rezultatele. Un studiu de cercetare care analizează diferenţele dintre alergenii alimentari cruzi şi cei procesaţi a arătat o reactivitate mai mare în alimentele procesate.77,78 Majoritatea antigenelor disponibile comercial sunt fabricate din alimente crude, subliniind importanţa tipului şi calităţii antigenului alimentar utilizat în testare.

Injecţiile antialergice sunt administrate special pentru a induce un răspuns de anticorpi IgG la un aliment. Dacă o persoană a primit vaccinuri împotriva alergiilor ca tratament pentru o alergie mediată de IgE, anticorpul IgG o poate proteja de un răspuns anafilactic mai sever la acel aliment.70

Evaluare clinică: Testele ELISA pentru anticorpii IgG sau IgA sunt adesea folosite de către practicienii de medicină alternativă pentru a identifica alergiile alimentare care nu au fost identificate cu metode mai convenţionale, dar limitate, de examinare a anticorpilor IgE. Persoanele cu antecedente de injecţii alergice sau răspunsuri anafilactice în trecut ar trebui monitorizate îndeaproape pentru o creştere a anticorpilor IgE după eliminarea alimentelor, deoarece anticorpii IgG pot creşte ca mecanism de protecţie la aceste persoane. Dacă o persoană are reacţii multiple extrem de ridicate la o varietate de alimente, poate fi o reacţie nespecifică la un reactiv de testare, mai degrabă decât reacţii la alimente specifice.79 Testarea nivelurilor totale de anticorpi poate fi esenţială pentru a determina dacă persoana are o încărcătură mare de anticorpi sau o reacţie nespecifică la reactivii de testare.

Testele ELISA de a treia generaţie

Testele ELISA de a treia generaţie ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Suedia), Immulite (Deerfield, Ill.) şi Turbo RAST (Hycor, Garden Grove, California) sunt sisteme automate care utilizează tehnologia de imunotestare în fază solidă pentru a identifica anticorpii IgE. efectuat examinat latex şi alţi alergeni de mediu. Progresele tehnologice au permis cuantificarea anticorpilor IgE şi calibrarea, astfel încât diferite teste au putut fi comparate.70

Metodă: Metoda este similară cu testarea RAST şi ELISA, dar utilizează o maşină automată şi diferite substraturi solide pentru a creşte sensibilitatea şi specificitatea.

Avantaje şi dezavantaje: Această tehnologie îmbunătăţeşte tehnologia ELISA, dar este mai scumpă şi, în general, este disponibilă numai pentru anticorpii IgE. Aceste a treia generaţie de teste ELISA IgE s-au îmbunătăţit pe RAST prin dezvoltarea unei curbe doză-răspuns a IgE. Acest lucru le-a permis clinicienilor să studieze modul în care cantitatea de anticorp IgE seric a fost legată de sensibilitatea clinică prin corelarea cantităţilor de anticorp IgE cu rezultatele provocărilor alimentare dublu-orb,

controlate cu placebo.83,84 Curbele doză-răspuns nu au fost create pentru anticorpii IgG, IgA sau IgM. Relația dintre cantitatea de anticorpi non-IgE și simptomele clinice nu a fost corelată în studiile de cercetare. Diferite sisteme nu pot fi comparate cu acuratețe în mod direct,81 deși, spre deosebire de testarea IgG și IgA, există literatură care compară diferitele metode85,86.

Evaluare clinică: Pentru identificarea alergenilor specifici IgE, aceste metode sunt mai puțin sensibile decât testarea cutanată, dar mai sensibile și mai specifice decât testarea ELISA. Testele serologice de anticorpi IgE pot ajuta la prezicerea prezenței alergiilor alimentare semnificative clinic și, prin urmare, pot reduce nevoia de provocări alimentare.84

Tehnologia Chip Microarray

Tehnologia microarray chip (ImmunoCAP-ISAC [Phadia, Uppsala, Sweden]) este o tehnologie de anticorpi IgE care utilizează serul pentru a identifica anticorpii IgE.87 Proteinele recombinante sunt utilizate ca sursă purificată de proteine alergice, permițând identificarea specifică a alergenilor.88

Metodă: Alergenii sunt legați în trei exemplare la un cip microarray. Pe cip se adaugă ser și anticorpii specifici pentru alergeni se atașează la suprafața cipului. IgE este detectată cu o IgE marcată fluorescent și citită pentru a oferi o estimare semicantitativă a cantităților de IgE.88

Avantaje și dezavantaje: Această tehnologie este utilizată pentru a identifica proteinele specifice din alimente la care o persoană reacționează. Acest lucru poate permite clinicienilor să coreleze reactivitatea clinică cu anticorpii IgE la proteine specifice din alimente73 sau să le identifice dacă apare reactivitate încrucișată cu alimentele care poartă proteine omoloage.89'91 Acest tip de testare ar putea fi adaptat cu ușurință pentru a identifica anticorpii IgE, IgG, IgA și IgM în paralel. răspunsul la alergie.92 Testele cu microarray nu sunt considerate la fel de sensibile ca testele ELISA de a treia generație (ImmunoCAP) atunci când se folosesc aceiași alergeni.82

Evaluare clinică: Identificarea proteinelor alergice specifice din alimente ar putea permite o corelație mai mare între răspunsurile anticorpilor și răspunsurile clinice și ar putea permite o imunoterapie mai specifică.92,93.

Metode Energetice

Metodele energice de testare a sensibilității alimentare (electroacupunctură conform Voll, testarea Vega, testarea Carroll, kinesiologia aplicată, screeningul electrodermic [EDS] și terapia de biorezonanță) sunt câteva dintre modalitățile prin care unii practicieni de medicină alternativă testează sensibilitățile sau intoleranțe alimentare. Ei măsoară răspunsul energetic la alimente sau alte substanțe, cum ar fi medicamente, suplimente și hormoni.

Metode: Metodele acestor tipuri de teste variază şi, în general, nu sunt elucidate. Majoritatea par să măsoare rezistenţa galvanică a pielii printr-un circuit electric.

Avantaje şi dezavantaje: Unii practicieni au raportat un succes bun cu aceste tipuri de dispozitive în identificarea sensibilităţilor alimentare. Studiile clinice care utilizează testarea Vega şi EDS nu au arătat că acestea sunt de încredere în comparaţie cu testarea alergică tradiţională.94,95 O revizuire a literaturii de kinesiologie aplicată a arătat că studiile nu sunt de încredere, deşi multe dintre studiile citate într-o revizuire au arătat rezultate favorabile.96

Evaluare clinică: Din punct de vedere ştiinţific, metodele de testare energetică nu sunt susţinute în literatură. Unii practicieni pot considera că aceste tehnici sunt instrumente utile, dar nu ar trebui să se bazeze exclusiv pe acest tip de testare pentru diagnosticarea şi tratamentul sensibilităţilor alimentare.

Alte metode de testare

Alte metode de testare, inclusiv testarea răspunsului limfocitelor (ELISA/ACT), testarea variabilităţii dimensiunii celulelor (ALCAT), testarea neutralizării provocării, testarea alergiilor alimentare citotoxice şi tehnicile Nambudripad de eliminare a alergiilor (NAET), au fost utilizate pentru testarea şi tratamentul sensibilităţii alimentare. Dovezile anecdotice sunt pozitive pentru multe dintre aceste metode de testare,97,98, dar studii ştiinţifice sistematice fie nu au fost efectuate pentru a verifica relevanţa clinică a acestor metode, fie au arătat că testele sunt nesigure şi discutabile din punct de vedere clinic. într-un studiu care examinează reproductibilitatea şi fiabilitatea acestei metode de testare.105

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE PENTRU TESTAREA ALERGIEI ALIMENTARE

Lista simptomelor alergiilor alimentare creşte tot timpul. Acesta variază de la simptome acceptate în mod tradiţional, cum ar fi anafilaxia şi urticaria, până la simptome mai puţin acceptate în general, cum ar fi dureri de cap, diaree, oboseală şi dureri articulare. Testele pentru alergii alimentare pot oferi clinicienilor instrumente bune pentru dezvoltarea unui plan de tratament pentru persoanele cu o mare varietate de simptome. Tratamentul oricărui tip de alergie sau sensibilitate alimentară depinde de o varietate de factori. Un istoric medical detaliat, un examen fizic şi teste de laborator trebuie întotdeauna luate în considerare atunci când alegeţi un test de alergie alimentară şi interpretaţi rezultatele.

Atunci când alegeţi ce tip de test de alergie alimentară să efectuaţi, luaţi în considerare tipurile de reacţii pe care pacientul le-a avut în trecut. Dacă există antecedente de anafilaxie sau dificultăţi de respiraţie asociate cu alimente, atunci ar trebui luat în considerare un test care evaluează un răspuns de sensibilitate de tip I. Testarea ELISA pentru anticorpi IgG (şi posibil IgA şi IgM) poate fi utilă pentru o mare varietate de simptome. Consultaţi Caseta 15-1 pentru o listă a posibilelor reacţii. Răspunsurile anticorpilor IgG la alimente sunt observate clinic6,106, dar relevanţa este încă dezbătută în literatura ştiinţifică.107'111 O persoană poate avea simptome legate de sensibilitatea alimentară şi să nu aibă alimente reactive la un test.

Multe dintre testele de alergie alimentară disponibile nu sunt standardizate de Institutul de Standarde Clinice şi de Laborator, astfel încât rezultatele între companii nu pot fi comparate. Unele teste nu sunt coerente intern şi nu sunt comparabile cu alte laboratoare, aşa cum se arată într-un mic studiu care a examinat mai multe probe trimise la două laboratoare diferite.105 Un clinician poate testa dacă un laborator este consecvent intern trimiţând la acelaşi laborator două probe de la aceeaşi persoană şi aceeaşi prelevare de sânge, dar sub nume diferite. Rezultatele ar trebui să fie aproape identice. Acest lucru se poate face şi pentru a testa acurateţea unora dintre metodele energetice de testare a sensibilităţii alimentare. Acest lucru poate ajuta clinicianul să fie mai încrezător în reproductibilitatea şi consistenţa rezultatelor testelor.

Relaţia dintre metodele de testare non-IgE şi boală nu este bine reprezentată în literatura de cercetare. Clinicienii încep să recunoască importanţa abordării alergiilor alimentare atunci când tratează o varietate de plângeri. Alimentele au rol în scăderea inflamaţiei din organism şi pot fi folosite pentru a trata bolile inflamatorii. Sistemul imunitar are o prezenţă extinsă în intestine şi, lucrând cu modul în care organismul acceptă alimentele, toleranţa orală ar putea fi restabilită cu implicaţii în multe procese ale bolii (vezi Caseta 15-1).

P CONCLUZII

Testele pentru alergii alimentare ar trebui utilizate în practica clinică pentru a confirma sau exclude un diagnostic suspect de alergii alimentare şi ca instrument de motivare a modificărilor dietei. Selectarea testelor de diagnosticare a alergiilor şi interpretarea rezultatelor trebuie să fie dirijată de istoricul clinic al persoanei. Studiile viitoare de cercetare ar trebui să abordeze semnificaţia clinică a anticorpilor IgG, IgA şi IgM la anumite alimente şi să coreleze simptomele fizice cu eliminarea alergiilor alimentare. Alimentele pot fi un medicament în bolile cronice atunci când alimentele care cauzează inflamaţii sunt eliminate din dietă. Diagnosticarea bolilor legate de alimentaţie va deveni mai uşoară pe măsură ce metodele de diagnosticare a alergiilor alimentare continuă să se îmbunătăţească.

CASETA 15-1 Reacţii de sensibilitate la alimente

Reacţii cutanate: mâncărime, arsuri, urticarie, pete roşii, transpiraţii, eczeme, psoriazis, alte erupţii cutanate.

Ureche, nas şi gât: strănut, nas care curge, durere sau uscăciune în gât, răguşeală, zgomot în urechi, ameţeli.

Ochi: înceţoşare, pete în faţa ochilor, lăcrimare, durere, zvâcnire, sensibilitate la lumină, roşeaţă, umflarea pleoapelor.

Respiratorie: respiraţie şuierătoare, formare de mucus, dificultăţi de respiraţie, constricţie în piept, astm.

Cardiovasculare: bătăi inimii, ritm cardiac crescut, înroşire, furnicături, leşin.

Gastrointestinal: Salivaţie crescută, afte, indigestie, balonare, dureri de stomac, arsuri la stomac, colici, constipaţie, dureri abdominale, diaree, gaze, mâncărime sau arsuri ale rectului sau anusului. De asemenea, cineva poate experimenta o creştere în greutate din cauza sensibilităţilor alimentare.

Genito-urinar: urinare frecventă, urgentă sau dureroasă; incapacitatea de a controla vezica urinară; mâncărime; deversare; durere; retenţie de apă.

Musculo-scheletice: oboseală, slăbiciune, durere, umflături, rigiditate a articulaţiilor, dureri de spate.

Sistem nervos: cefalee, migrenă, somnolenţă, incapacitate de concentrare, depresie, iritabilitate, neliniște, hiperactivitate, ameţeli, amorţeală, tremor.

Această listă este doar o listă parţială a simptomelor care pot răspunde la eliminarea alergiilor sau sensibilităţilor alimentare. Multe dintre aceste reacţii au o varietate de cauze posibile şi trebuie evaluate în funcţie de tabloul clinic prezentat. Unele reacţii pot fi mediate neimun şi să nu fie pozitive la un test de sensibilitate alimentară.

REFERINȚE

Sampson HA. Actualizare despre alergia alimentară.

J Allergy Clin Immunol. 2004;113: 805-819:quiz 820.

Sicherer S, Sampson H. Alergie alimentare.

J Allergy Clin Immunol. 2006;117: S470-S475.

Osterballe M, et al. Prevalenţa hipersensibilităţii alimentare la o populaţie neselectată de copii şi adulţi. Pediatr Alergy Immunol. 2005;16:567-573.

Johansson SG şi colab. O nomenclatură revizuită pentru alergie. O declarație de poziție EAACI din partea grupului operativ al nomenclaturii EAACI. Alergie. 2001;56:813-824.

Johansson SG şi colab. Nomenclatură revizuită pentru alergie pentru uz global: Raport al Comitetului de revizuire a Nomenclaturii Organizației Mondiale pentru Alergie, octombrie 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004;(113):832-836.

Bernardi D, et al. E timpul să reconsiderăm valoarea clinică a imunoglobulinei G4 pentru alimente? Clin Chem Lab Med. 2008;46:687-690.

Bock S, şi colab. Studii ale reacţiilor de hipersensibilitate la alimente la sugari şi copii. J Allergy Clin Immunol. 1978;62:327-334.

Sampson HA, Burks AW. Mecanisme de alergie alimentară. Annu Rev Nutr. 1996;16:161-177.

Burks AW, et al. Dermatită atopică şi reacţii de hipersensibilitate alimentară. J Pediatr. 1998;132:132-136.

Sampson HA, McCaskill CC. Hipersensibilitate alimentară şi dermatită atopică: evaluarea a 113 pacienţi. J Pediatr. 1985;107:669-675.

Eigenmann PA, şi colab. Prevalenţa alergiei alimentare mediate de IgE în rândul copiilor cu dermatită atopică. Pediatrie. 1998;101(3):E8.

Sicherer SH. Manifestări ale alergiei alimentare: evaluare şi management. Am Fam Phys. 1999;59:415-424, 429-430.

James JM. Manifestări respiratorii ale alergiei alimentare. Pediatrie. 2003;111:1625-1630.

Toskala E, et al. Astmul şi rinita profesională cauzate de proteinele din lapte. J Occup Environ Med. 2004;46:1100-1101.

Liacouras CA, et al. Esofagită eozinofilă: o experienţă de 10 ani la 381 de copii. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:1198-1206.

Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Esofagită eozinofilă. N Engl J Med. 2004;351:940-941.

Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Esofagită eozinofilă: nu sunt doar lucruri pentru copii. Gastro-intestin Endoscop. 2002;56:260-270.

Talley NJ, şi colab. Gastroenterita eozinofilă: un studiu clinicopatologic al pacienţilor cu boală a mucoasei, stratului muscular şi ţesuturilor subseroase. Intestin. 1990;31:54-58.

Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. Dermatita de contact. 1976;2:28-42.

Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Precipitine multiple în laptele de vacă în bolile respiratorii cronice. Un sindrom care include o creştere slabă, simptome gastrointestinale, dovezi de

alergie, anemie cu deficit de fier şi hemosideroză pulmonară. Am J Dis Copil. 1962;103:634-654.

Lee SK, şi colab. Boala pulmonară indusă de lapte de vacă la copii. Adv Pediatr. 1978;25:39-57.

ID-ul dealului. Care sunt sensibilitatea şi specificitatea testelor serologice pentru boala celiacă? Sensibilitatea şi specificitatea variază în diferite populaţii? Gastroenterol. 2005;128(4 suppl 1):S25-S32.

Sicherer SH. Sindromul de enterocolită indusă de proteine alimentare: prezentări de caz şi lecţii de management. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:149-156.

Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. Alergia alimentară: reacţii adverse la alimente şi aditivi alimentari. a 4-a ed. Malden, MA. Editura Blackwell;2008:613, xv.

Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJ. Hipersensibilitate alimentară în sindromul colonului iritabil. Lancet. 1983;2:295-297.

Firer MA, Hosking CS, Hill DJ. Alergia la laptele de vacă şi eczema: modele ale răspunsului anticorpilor la laptele de vacă în bolile alergice ale pielii. Clin Alergy. 1982;12:385-390.

Jones VA, şi colab. Intoleranţa alimentară: un factor major în patogeneza sindromului de colon iritabil. Lancet. 1982;2:1115-1117.

Vojdani A. Detectarea anticorpilor IgE, IgG, IgA şi IgM împotriva antigenelor alimentare crude şi procesate. Nutr Metab (Londra). 2009;6:22.

Mayer L, şi colab. Toleranţă orală la antigenele proteice. Alergie. 2001;56(suppl 67): 12-15.

Weiner HL, Mayer LF. Toleranţa orală: mecanisme şi aplicaţii. Introducere. Ann NY Acad Sci. 1996;778:xiii-xviii.

Strober W, Kelsall B, Marth T. Toleranţă orală. J Clin Immunol. 1998;18:1-30.

Garside P, Mowat AM. Mecanisme de toleranţă orală. Crit Rev Immunol. 1997;17(2):119-137.

Friedman A, Weiner HL. Inducerea anergiei sau supresia activă în urma toleranţei orale este determinată de doza antigenului. Proc Natl Acad Sci US A. 1994;91:6688-6692.

Hafler DA, et al. Administrarea orală a mielinei induce celule T secretoare de TGF-beta 1 antigen-specific la pacienţii cu scleroză multiplă. Ann NY Acad Sci. 1997;835:120-131.

Strobel S. Toleranta orala neonatala. Ann NY Acad Sci. 1996;778:88-102.

Kunimoto DY, Ritzel M, Tsang M. Rolurile IL-4, TGF-beta şi LPS în comutarea IgA. Eur Cytokine Netw. 1992;3:407-415.

Brandt EB, et al. Mastocitele sunt necesare pentru diareea orală experimentală indusă de alergeni. J Clin Invest. 2003;112(11):1666-1677.

Li XM, şi colab. Un model murin de hipersensibilitate la laptele de vacă mediată de IgE. J Allergy Clin Immunol. 1999;103: 206-214.

Berin MC, et al. Influenţa mastocitelor asupra căilor de transport al antigenului transepitelial în intestinul şobolanului.

J Immunol. 1998;161:2561-2566.

Jakobsson I. Permeabilitatea intestinală la copii de diferite vârste şi cu diferite boli gastrointestinale. Pediatr Alergy Immunol. 1993;4(3 suppl):33-39.

Troncone R, şi colab. Creşterea permeabilităţii zahărului intestinal după provocare la copiii cu alergie sau intoleranţă la laptele de vacă. Alergie. 1994;49:142-146.

Laudat A, et al. Testul de permeabilitate intestinală aplicat la diagnosticul alergiei alimentare în pediatrie. West Indian Med J. 1994;43:87-88.

Larche M, Akdis CA, Valenta R. Imunologice mecanismes of allergenspecific immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2006;6:761-771.

Akdis M. Răspuns imunitar sănătos la alergeni: celule de reglare T şi multe altele. Curr Opin Immunol. 2006;18:738-744.

Umetsu DT, DeKruyff RH. Un rol pentru celulele T ucigaşe naturale în astm. Nat Rev Immunol. 2006;6:953-958.

Golden DB, et al. Rezultatele alergiei la înţepăturile de insecte la copii, cu şi fără imunoterapie cu venin. N Engl J Med. 2004;351:668-674.

Mitre E, Nutman TB. Memoria IgE: persistenţa răspunsurilor IgE specifice antigenului la ani după tratamentul infecţiilor filariale umane. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:939-945.

Murphy KP, şi colab. Imunobiologia lui Janeway. a 7-a ed. New York: Garland Science; 2008:887, xxi.

Hannuksela M, Lahti A. Reacţii imediate la fructe şi legume. Dermatita de contact. 1977;3:79-84.

Amlot PL şi colab. Sindromul de alergie orală (OAS): simptome de hipersensibilitate mediată de IgE la alimente. Clin Alergy. 1987;17(1):33-342.

Isolauri E, Turjanmaa K. Testarea combinată a pielii şi a plasturelui îmbunătăţeşte identificarea alergiei alimentare la sugarii cu dermatită atopică. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:9-15.

Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Diferenţele de reactivitate la înţeparea pielii şi la patch-test sunt legate de eterogenitatea eczemei atopice la sugari. Alergie. 1997;52:755-759.

Mitchell EB, et al. Bazofile în locurile de testare a plasturelui induse de alergen în dermatita atopică. Lancet. 1982;1:127-130.

Turjanmaa K, şi colab. Document de poziţie EAACI/GA2LEN: starea actuală a testului de plasture atopie. Alergie. 2006;61: 1377-1384.

Bernstein M, Day JH, Welsh A. Provocarea alimentară dublu-orb în diagnosticul sensibilităţii alimentare la adult. J Allergy Clin Immunol. 1982;70:205-210.

Bock SA, et al. Provocare alimentară dublu-orb, controlată cu placebo (DBPCFC) ca procedură de birou: un manual. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:986-997.

Bock SA, Atkins FM. Tipare de hipersensibilitate alimentară pe parcursul a şaisprezece ani de provocări alimentare dublu-orb, controlate cu placebo. J Pediatr. 1990;117:561-567.

Sampson HA. Alergie alimentară. Partea 2: diagnostic şi management. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:981-989.

Hârtia de poziţie. Standardizarea alergenilor şi teste cutanate. Academia Europeană de Alergologie şi Imunologie Clinică. Alergie. 1993;48(14 suppl):48-82.

Hefle SL, et al. Comparaţie dintre extractele comerciale de testare a pielii de arahide. J Allergy Clin Immunol. 1995;95:837-842.

Herian AM, Bush RK, Taylor SL. Conţinutul de proteine şi alergeni al extractelor comerciale de testare a pielii pentru boabe de soia. Clin Exp Alergie. 1992;22:461-468.

Ortolani C, et al. Compararea rezultatelor testelor de prick cutanat (cu alimente proaspete şi extracte alimentare comerciale) şi RAST la 100 de pacienţi cu sindrom de alergie orală.

J Allergy Clin Immunol. 1989;83:683-690.

Niggemann B, Ziegert M, Reibel S. Importanţa dimensiunii camerei pentru rezultatul testării cu plasture atopie la copiii cu dermatită atopică şi alergie alimentară. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:515-516.

Niggemann B, Reibel S, Wahn W. The atopy patch test (APT)- un instrument util pentru diagnosticarea alergiei alimentare la copiii cu dermatită atopică. Alergie. 2000;55:281-285.

Langeveld-Wildschut EG, et al. Evaluarea testului de plasture atopie şi a reacţiei cutanate în fază târzie ca modele relevante pentru studiul inflamaţiei alergice la pacienţii cu eczemă atopică. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1019-1027.

Majamaa H, şi colab. Alergia la grâu: acurateţea diagnosticului testelor de înţepătură şi plasture cutanate şi IgE specifice. Alergie. 1999;54:851-856.

Seidenari S, et al. Testarea combinată a pielii și a plasturelui îmbunătățește identificarea pacienților alergici la arahide cu dermatită atopică. Alergie. 2003;58:495-499.

Vanto T, și colab. Testul plasturelui, testul cutanat și IgE specifice laptelui seric ca instrumente de diagnosticare în alergia la laptele de vacă la sugari. Alergie. 1999;54:837-842.

De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. Testele de plasture atopie pentru detecția alergiei la lapte de vacă cu simptome digestive.

J Pediatr. 2003;142:203-205.

Hamilton RG, Adkinson Jr NF. Teste in vitro pentru diagnosticul tulburărilor mediate de IgE. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:213-225.

Hamilton R. Evaluarea clinică de laborator a hipersensibilității dependente de IgE. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:687-701.

Adkinson Jr NF. Testul de radioalergosorbent în 1981-limitări și perfecționări. J Allergy Clin Immunol. 1981;67:87-89.

Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S. Potențialul, capcanele și perspectivele de diagnosticare a alergiilor alimentare cu alergeni recombinanți sau epitopi secvențiali sintetici. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1323-1330.

Niggemann B, Gruber C. Proceduri de diagnostic neprobate în bolile alergice mediate de IgE. Alergie. 2004;59: 806-808.

Stapel SO, și colab. Testarea IgG4 împotriva alimentelor nu este recomandată ca instrument de diagnostic: Raportul EAACI Task Force*. Alergie. 2008;63:793-796.

Atkinson W. Eliminarea alimentelor bazată pe anticorpi IgG în sindromul intestinului iritabil: un studiu controlat randomizat. Intestin. 2004;53:1459-1464.

Lemon-Mule H, și colab. Modificări imunologice la copiii cu alergie la ouă care ingerează ou intens încălzit. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:977-983.

Vojdani A. Detectarea anticorpilor IgE, IgG, IgA și IgM împotriva antigenelor alimentare crude și procesate. Nutr Metab. 2009;6(1):22.

Ortolani C, et al. Probleme de diagnostic datorate reacțiilor încrucișate în alergia alimentară. Alergie. 1998;53:58-61.

Biagini RE, et al. IgE specifice latexului: caracteristicile de performanță ale testului IMMULITE 2000 3gAllergy în comparație cu testarea cutanată. Ann Alergy Astm Immunol. 2006;97:196-202.

Cox L, şi colab. Perle şi capcane ale testării de diagnosticare a alergiilor: raport de la Colegiul American de Alergie, Astm şi Imunologie/Academia Americană de Alergie, Astm şi Imunologie Specific IgE Test Task Force. Ann Alergy Astm Immunol. 2008;101:580-592.

Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Evaluarea diagnostică a bolilor alergice legate de alimente. Alergie Astm Clin Immunol. 2009;5(1):2.

Sampson HA. Utilitatea concentraţiilor de IgE specifice alimentelor în prezicerea alergiei alimentare simptomatice. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:891-896.

Sampson HA, Ho DG. Relaţia dintre concentraţiile de IgE specifice alimentelor şi riscul provocărilor alimentare pozitive la copii şi adolescenţi. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:444-451.

Paganelli R, et al. Anticorpi IgE specifici în diagnosticul bolii atopice. Evaluarea clinică a unui nou sistem de testare in vitro, UniCAP, în şase clinici europene de alergie. Alergie. 1998;53:763-768.

Li TM, şi colab. Dezvoltarea şi validarea unui test IgE specific alergenilor de a treia generaţie pe analizorul IMMULITE 2000 cu acces aleatoriu continuu. Ann Clin Lab Sci. 2004;34:67-74.

Hiller R, şi colab. Molecule de alergen microarrayed: gatekeepers de diagnostic pentru tratamentul alergiilor. FASEB J. 2002;16:414-416.

Harwanegg C, şi colab. Alergeni recombinaţi microarrayed pentru diagnosticarea alergiei. Clin Exp Alergie. 2003;33:7-13.

Sicherer SH. Implicaţiile clinice ale alergenilor alimentari reactivi încrucişaţi. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:881-890.

Jones SM şi colab. Reactivitate încrucişată imunologică între cerealele şi ierburi la copiii cu hipersensibilitate alimentară. J Allergy Clin Immunol. 1995;96:341-351.

Soeria-Atmadja D, et al. Analiza statistică multivariată a măsurătorilor anticorpilor IgE la scară largă dezvăluie relaţii cu extractul de alergen la indivizii sensibilizaţi. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1433-1440.

Steckelbroeck S, Ballmerweber B, Vieths S. Potenţialul, capcanele şi perspectivele de diagnosticare a alergiilor alimentare cu alergeni recombinanţi sau epitopi secvenţiali sintetici. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1323-1330.

Jahn-Schmid B, şi colab. Microarray de alergeni: comparaţie între microarray folosind alergeni recombinanţi cu metodele convenţionale de diagnosticare pentru a detecta imunoglobulina E. Clin Exp Allergy serică specifică alergenilor. 2003;33:1443-1449.

Lewith GT şi colab. Este testarea electrodermică la fel de eficientă ca şi testele cutanate pentru diagnosticarea alergiilor? Un studiu de proiectare bloc randomizat, dublu orb. BMJ. 2001;322:131-134.

Semizzi M, şi colab. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, privind acurateţea diagnosticului unui test electrodermic la subiecţii alergici. Clin Exp Alergie. 2002;32:928-932.

Klinkoski B, Leboeuf C. O revizuire a lucrărilor de cercetare publicate de Colegiul Internaţional de Kinesiologie Aplicată din 1981 până în 1987.

J Manipulative Physiol Ther. 1990;13:190-194.

Deuster PA. Un nou tratament pentru fibromialgie îmbunătăţeşte rezultatele clinice într-un studiu comunitar. J Dureri musculo-scheletale. 1998;6(2):133-149.

Terwee CB. Tratamentul de succes al alergiei alimentare cu tehnicile Nambudripad de eliminare a alergiilor (NAET) la un copil de 3 ani: un raport de caz. Jurnalul de cazuri. 2008;1:166.

Bindslev-Jensen C, Poulsen LK. Ce ştim în prezent despre testul ALCAT şi ce ne lipseşte? Alergie Monogr. 1996;32:228-232.

Lieberman P, şi colab. Studiu controlat al testului alimentar citotoxic. JAMA. 1975;231(7):728-730.

Beyer K, Teuber SS. Diagnosticarea alergiilor alimentare: proceduri ştiinţifice şi nedovedite. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2005;5:261-266.

Gerez IF, şi colab. Teste de diagnostic pentru alergie alimentară. Singapore Med J. 2010;51:4-9.

Teuber SS, Porch-Curren C. Abordări diagnostice şi terapeutice nedovedite ale alergiei şi intoleranţei alimentare. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2003;3:217-221.

Wuthrich B. Tehnici nedovedite în diagnosticul alergiei. J Investig Allergol Clin Immunol. 2005;15:86-90.

Hodsdon W, Zwickey H. NMJ Original Research. Reproductibilitatea şi fiabilitatea a două metode de testare a alergiilor alimentare. Natural Med J. 2010;2:8-13.

Aalberse RC, et al. Imunoglobulina G4: un anticorp ciudat. Clin Exp Alergie. 2009;39:469-477.

Lilja G, şi colab. Nivelurile serice ale subclaselor de IgG în raport cu IgE şi boala atopică la începutul sugarului. Clin Exp Alergie. 1990;20(4):407-413.

Morgan JE, Daul CB, Lehrer SB. Relaţiile dintre anticorpii IgG specifici pentru creveţi şi reacţiile adverse imediate la provocarea creveţilor. J Allergy Clin Immunol. 1990;86:387-392.

Barnes RM. Anticorpi IgG şi IgA la antigenele dietetice în alergia şi intoleranţa alimentară. Clin Exp Alergie. 1995;25(suppl 1):7-9.

Sletten GB, et al. Modificările răspunsurilor umorale la beta-lactoglobulină la pacienţii toleranţi sugerează un rol special pentru IgG4 în alergia întârziată, non-mediată de IgE, la laptele de vacă. Pediatr Alergy Immunol. 2006;17:435-443.

Shek LP, şi colab. Răspunsuri umorale şi celulare la proteinele din laptele de vacă la pacienţii cu tulburări mediate de IgE induse de lapte şi non-mediate de IgE. Alergie. 2005;60:912-919.

Genomica, nutrigenomica, nutrigenetica şi calea medicinei personalizate

T. Michael Culp, MA, NMD şi Patrick Hanaway, MD

P INTRODUCERE

Cu aproximativ 3 miliarde de ani în urmă, experimentul cunoscut sub numele de „viaţă" a început pe Pământ. Toate creaturile vii din cele cinci regate descind dintr-un singur strămoş comun. Ştim că toate creaturile de pe această planetă sunt înrudite între ele, deoarece toţi împărtăşim acelaşi „limbaj al vieţii" digital, cunoscut sub numele de ADN şi ARN, format din cinci acizi nucleici simpli, conectaţi de-a lungul unui lanţ de fosfat de zahăr. Dacă l-am putea întâlni pe progenitorul nostru primordial, s-ar putea să nu-l recunoaştem deloc ca fiind viu. Bănuim că nu a fost altceva decât un receptor-catalizator ARN care s-a replicat cumva prin consumul de substanţe chimice în mediul său imediat. Aceste „ribo-organisme" simple au fost în mod inerent instabile, formându-se şi destrăgându-se destul de uşor. Doar peste sute de milioane de ani, aceste organisme au câştigat mai multă stabilitate atunci când ARN-ul monocatenar a evoluat în ADN dublu catenar şi chiar mai multă stabilitate când ADN-ul a început să codifice proteine care vor evolua în cele din urmă în structură celulară.1

Inerent acestei naraţiuni este un fapt central care este uşor de trecut cu vederea: viaţa a început şi continuă să evolueze în medii specifice. Cu toţii cunoaştem ghicitoarea clasică, „Care a fost primul, găina sau oul?" Din perspectiva biologiei evoluţioniste, aceasta nu este o ghicitoare, deoarece strămoşii puiului şi ouăle lor au precedat sosirea puiului cu cel puţin 100 de milioane de ani. Cu toate acestea, la o reflecţie mai atentă, ghicitoarea pune o întrebare mult mai profundă şi mai nedumerită: „Care este relaţia dintre individ şi mediul său, între pui şi oul său?" Un mediu primitor trebuia să preceadă dezvoltarea vieţii şi nicio viaţă nouă nu poate evolua dacă nu există un mediu care să o susţină, dar mediile se schimbă în timp, iar o specie trebuie să se schimbe pentru a se adapta noilor schimbări din mediul său sau să dispară invariabil, aşa cum au făcut marea majoritate a speciilor care au trăit pe această planetă. Premisa centrală a marii teorii a lui Charles Darwin despre originea speciilor vorbeşte despre supravieţuirea celui mai apt, dar de-a lungul timpului specia cea mai aptă este cea care se poate adapta cel mai bine unui mediu în schimbare. Adaptarea nu

este exclusivă pentru dezvoltarea de noi specii, dar joacă, de asemenea, un rol critic în supraviețuirea oricărui individ din cadrul unei specii.

Secolul XXI poate fi amintit ca fiind secolul în care știința a început cu adevărat să înțeleagă interacţiunea complexă dintre informaţia genetică inerentă fiecărui individ şi mediul la care este expus acel individ.

P GENE ȘI MEDIU-NATURA ȘI CREȘTIREA

„Mediul" este înţeles în general în genetică pentru a include tot ceea ce nu este informaţia genetică sau genomul în sine. Mediul include clima, mediul fizic, substanţele chimice sau toxine exogene şi agenţi infecţioşi, dar include şi dieta, stilul de viaţă şi factorii comportamentali. Oamenii de știință credeau cândva că genele erau arhive imuabile de informaţii digitale care codificau pur şi simplu proteinele, care, la rândul lor, determinau structura şi funcţia corpului (analogic) al unui individ. Cu toate acestea, acum este de necontestat faptul că expresia genelor este afectată în mod substanţial şi sensibilă la schimbările de mediu. Genele răspund literalmente la mediul la care sunt expuse.2 Deoarece genele răspund la mediul în care le supunem, mediul însuşi poate fi manipulat în mod proactiv pentru a modifica expresia genelor şi, prin urmare, pentru a schimba starea de sănătate a individului. Aceasta este premisa centrală a genomicii preventive sau funcţionale.

În simfonia interactivă dintre gene şi mediu, echilibrul dintre cele două poate fi alterat ori de câte ori oricare se schimbă. Deoarece mediul este în mod inerent imprevizibil, o strategie eficientă pentru a creşte şansele de supraviețuire a fost promovarea variaţiei genetice în cadrul unei specii, deoarece indivizii uşor modificaţi pot supraviețui schimbărilor de mediu, în timp ce alţii nu. Este mai degrabă ca o strategie pentru câştigarea la loterie: şansele de câştig cresc liniar odată cu varietatea mai mare de numere pe care o poţi alege. Varietatea poate fi cu adevărat condimentul vieţii. Dacă populaţiile dintr-o singură specie diverg în medii diferite, presiunea selectivă în timp poate duce în cele din urmă la crearea de specii separate.

Genomul uman este compus din aproximativ 3 miliarde de nucleotide de cod genetic. Dacă îți compari ADN-ul cu următoarea persoană pe care se întâmplă să o întâlnești, vei descoperi că aproximativ 1 din 1000 de nucleotide sunt diferite. Asta înseamnă că există 3 milioane de motive pentru care voi doi nu sunteţi la fel. Aceste variaţii subtile ale codului genetic sunt cunoscute sub denumirea de polimorfisme (literalmente, „multe forme", deoarece dacă modificarea codului genetic are ca rezultat o substituţie de aminoacizi, proteinele rezultate vor avea forme diferite şi funcţii uşor modificate). Aceste polimorfisme sunt în mare măsură responsabile pentru individualitatea noastră biochimică. Polimorfismele noastre ne ajută să ne facem indivizi unici. Există multe tipuri de polimorfisme, dar de departe cel mai comun este polimorfismul cu o singură nucleotidă (abreviat SNP şi pronunţat „snip"), în care o singură nucleotidă a ADN-ului este alterată. Suma totală a tuturor polimorfismelor unui individ afectează în mod semnificativ sinteza

proteinelor şi funcţia fiziologică, făcând fiecare individ unic din punct de vedere biologic şi biochimic.

P DE CE EXISTĂ POLIMORFISME?

Teoria selecţiei naturale are două principii centrale: (1) toate organismele concurează pentru resurse limitate şi (2) organismele cu un anumit avantaj în achiziţionarea acestor resurse au mai multe şanse să supravieţuiască, să prospere şi să transmită acest avantaj descendenţilor lor. Variaţiile polimorfe sunt sursa finală a acestor avantaje. Toate polimorfismele care se dovedesc a fi comune la o specie trebuie să ofere un avantaj adaptiv pentru supravieţuirea într-un anumit mediu. Polimorfismele genetice se păstrează şi devin mai răspândite la o specie atunci când oferă o şansă mai bună de supravieţuire sau de reproducere. Greutatea cumulativă a uşoarelor variaţii genetice în timp este mijlocul prin care apare variabilitatea în cadrul unei specii şi prin care apar şi noi specii. Totuşi, ceea ce poate fi bun pentru o specie şi evoluţia ei poate să nu fie bine pentru un anumit individ, deoarece presiunile de mediu exercitate asupra unei specii de-a lungul a milioane de ani pot fi foarte diferite de mediul întâlnit în prezent.

La indivizi, genele polimorfe modificate (moştenirea evoluţiei) produc proteine modificate, iar proteinele modificate prezintă funcţii modificate. Pentru orice individ, funcţia modificată a proteinei poate fi benefică, neutră sau dăunătoare, în funcţie de mediul la care este expus. Polimorfismele predominante sunt susceptibile de a fi benefice în anumite medii, dar dăunătoare în altele. Deoarece nu ne putem schimba genele, scopul genomicii preventive este de a modifica mediul unui individ pe baza variaţiilor genetice specifice ale acestuia, pentru a-şi optimiza potenţialul genetic. Genele în sine nu pot fi modificate, dar expresia genelor poate fi. Una dintre concepţiile greşite comune ale polimorfismelor este că ele dezvăluie doar limitări, dar, în realitate, dezvăluie potenţialul unui individ.

P NUTRIGENETICA SI NUTRIGENOMICA

Dintr-o perspectivă clinică, schimbările în dietă reprezintă o modalitate majoră de a modifica echilibrul genei-mediu şi de a îmbunătăţi sănătatea unui individ. Două domenii distincte, dar interconectate de cercetare şi cunoaştere sunt în curs de dezvoltare. Nutrigenetica, denumită şi nutriţie personalizată, se bazează pe înţelegerea faptului că polimorfismele noastre genetice schimbă modul în care răspundem fiziologic la anumite nutrienţi. Studiind polimorfismele specifice şi răspunsul lor fiziologic la nutrienţi specifici, putem determina un regim nutriţional mai optim pentru un anumit individ pe baza polimorfismelor sale specifice. Nutrigenomica, dimpotrivă, se concentrează asupra efectelor unor nutrienţi specifici (atât macro, cât şi micro) asupra genomului în ansamblu şi, ulterior, asupra fondului total de proteine rezultat al organismului (proteomul) şi asupra întregii activităţi metabolice ulterioare a acestuia (metabolomul).2,3.

Hrana este, prin definiţie, derivată din alte organisme vii. Inerent oricărui aliment este un cod de informare pe care îl citim şi îl interpretăm mâncând acel aliment. Există un schimb literal de informaţii care trece între cel mâncat şi cel care mănâncă. Deloc surprinzător,

esenţial pentru viaţă este capacitatea noastră de a ne coordona activităţile metabolice cu disponibilitatea nutrienţilor. Semnalele din lumea exterioară (mâncare, toxine, vreme, stres etc.) pornesc şi dezactivează anumite procese metabolice pentru a ne îmbunătăţi şansele de supravieţuire într-o lume în continuă schimbare.4

Cel mai extrem exemplu al interacţiunii dintre disponibilitatea hranei şi schimbarea metabolică este situaţia, obişnuită în natură, când nu este disponibil deloc hrană, adică foametea. Clive McCay de la Universitatea Cornell în anii 1930 a descoperit că, prin restricţia aportului de calorii la şobolani cu cel puţin 25% faţă de nivelul de hrănire gratuită, el ar putea creşte substanţial speranţa de viaţă medie şi extremă a acestora, a întârzia vârsta de apariţie a tumorii, a întârzia încetarea funcţiei de reproducere şi a păstra homeostazia funcţională sau capacitatea de răspuns la stres nu a demonstrat. longevitate de la restricţia calorică. Restricţia calorică scade nivelul de expunere la insulină, care, la rândul său, scade expunerea globală la factorul de creştere, îmbunătăţeşte menţinerea funcţiei mitocondriale în scădere în vârstă şi ajută la menţinerea unui echilibru favorabil pe termen lung al antagonismului insulină-hormon de creştere.6 Dintr-o perspectivă evolutivă, acest lucru are sens intuitiv. Doar atunci când caloriile sunt abundente, o persoană are resursele metabolice pentru creştere şi reproducere. Supravieţuirea în perioadele de foamete necesită schimbări metabolice care conservă resursele şi promovează repararea, deoarece creşterea nu este o opţiune.7

Reducerea aportului de calorii nu numai că scade expunerea generală la insulină, dar acum se ştie că activează transcripţia unei familii de gene cunoscute sub numele de sirtuine (SIRT). Enzimele SIRT par să fi apărut pentru prima dată în eucariotele primordiale, posibil pentru a le ajuta să facă faţă condiţiilor adverse, cum ar fi foametea, iar astăzi se găsesc în toate plantele, drojdiile şi animalele. Ca răspuns la restricţia calorică, SIRT-1 stimulează producerea de noi mitocondrii în muşchii scheletici şi celulele hepatice, crescând astfel capacitatea de reparare metabolică şi producere de energie. Noile mitocondrii produc mai puţini radicali liberi decât mitocondriile vechi, ceea ce duce la mai puţine leziuni ale radicalilor liberi şi la debutul întârziat al îmbătrânirii metabolice. SIRT-1 are, de asemenea, un efect în cascadă asupra mai multor gene, ceea ce duce la creşterea activităţii catalazei, la creşterea oxidării acizilor graşi liberi pentru energie şi la reducerea inflamaţiei prin suprimarea enzimei factor nuclear-kŞ (NF-kŞ).8

Problema evidentă cu restricţia calorică este însă că ne place mâncarea. Studii recente privind efectele compusului polifenolic resveratrol (izolat iniţial din cojile de struguri) asupra şoarecilor obezi şi sedentari, au sugerat că acesta ar putea imita efectele benefice asupra sănătăţii ale restricţiei calorice chiar şi în timp ce şobolanii continuau să mănânce o dietă bogată în calorii şi grăsimi şi nu făceau exerciţii fizice. Suplimentarea alimentară cu resveratrol s-a dovedit a se opune efectelor dietei bogate în calorii în 144 din 153 de căi biochimice modificate, dintre care majoritatea ar putea fi atribuite activării sale a transcripţiei enzimei SIRT-1. Resveratrolul a crescut sensibilitatea la insulină, a redus producţia de factor de creştere asemănător insulinei-1, a crescut protein kinaza activată cu adenozin monofosfat, a crescut activitatea receptorului-coactivator-1 activat de

proliferatorul peroxizomului (PPAR-1), a crescut numărul de mitocondrii şi a îmbunătăţit funcţia motorie generală. consecinţe pentru supraalimentare. Cu toate acestea, cel mai bun sfat nutriţional actual pentru longevitate şi sănătate rămâne pur şi simplu „mânâncă mai puţin". Nu numai că scade încărcătura de insulină, dar activează transcrierea numeroaselor enzime care promovează regenerarea mitocondrială, sănătatea şi longevitatea.

Nu numai că nutrigenomica ajută la elucidarea nenumăratelor efecte ale unor nutrienţi specifici asupra genomului nostru, dar ne ajută şi să regândim şi să înţelegem mecanismele prin care alţi nutrienţi acţionează asupra fiziologiei noastre. Ginkgo biloba este o plantă medicinală prescrisă în mod obişnuit despre care se ştie că creşte microcirculaţia periferică şi conţine antioxidanţi destul de puternici. Vasodilataţia permite livrarea acestor compuşi antioxidanti în zonele slab vascularizate, cum ar fi creierul. Deloc surprinzător, ginkgo este folosit în mod obişnuit pentru tulburări de memorie şi funcţie mentală pe măsură ce îmbătrânim. Folosind teste de cipuri genetice, cercetătorii au examinat extracte celulare pentru a căuta niveluri modificate de ARN mesager, o măsură exactă a activităţii genelor. Studiile in vitro cu celule canceroase ale vezicii urinare umane care au fost incubate cu ginkgo au dus la suprimarea transcripţiei genelor cu mai mult de 50% în 16 gene şi inducerea a 139 de gene cu mai mult de 100%. Efectul general al adăugării de ginkgo a fost de a activa genele care codifică funcţia mitocondrială îmbunătăţită şi protecţie antioxidantă. Studiile ulterioare in vitro la şoareci au arătat o activitate a peste 12.000 de gene şi o activare preferenţială a genelor în creier, cu inducerea a peste 200% din 43 de gene în cortex şi 13 gene în hipocamp, inclusiv acele gene care promovează creşterea, diferenţierea, reglarea şi funcţionarea celulelor nervoase, precum şi creşterea activităţii mitocondriale şi a protecţiei antioxidante10.

Această cercetare elegantă indică o nouă înţelegere a de ce şi a modului în care medicamentele pe bază de plante sau alţi nutrienţi specifici pot acţiona pentru a ne schimba fiziologia, dar ajută şi la explicarea de ce anumite ierburi sau nutrienţi acţionează în mod preferenţial asupra anumitor ţesuturi sau sisteme de organe. Nu doar Ginkgo biloba acţionează pentru a modifica transcripţia genelor. Fiecare plantă medicinală, fiecare nutrient, fiecare aliment şi fiecare medicament farmaceutic este probabil să acţioneze într-un mod similar. Aceşti compuşi nu au doar un efect chimic grosolan asupra fiziologiei noastre, ci modifică de fapt expresia genelor. Nutrigenomica ne obligă să regândim modurile în care corpurile noastre răspund la stimulii din mediu sub formă de alimente, ierburi sau medicamente.

În unele zone, nutrigenomica şi nutrigenetica se pot suprapune. Propunem utilizarea termenului „genomică preventivă" pentru a include atât nutrigenomica, cât şi nutrigenetica, deoarece acestea nu pot fi întotdeauna separate cu uşurinţă. Pentru a ilustra, PPAR-y este un receptor hormonal nuclear care reglează multe funcţii celulare, cum ar fi metabolismul nutrienţilor, proliferarea celulară şi diferenţierea celulară ca răspuns la macronutrienţii dietetici, în special la aportul de carbohidraţi şi grăsimi. PPAR-Y integrează controlul celular al homeostaziei energiei, lipidelor şi glucozei. Activarea sa prin aportul crescut de grăsimi sau zahăr din dietă este în mod clar un exemplu de interacţiune nutrigenomică. Cu toate

acestea, există un polimorfism comun în genă care codifică PPAR-y în care la al doisprezecelea aminoacid din proteină, o alanină este înlocuită cu o prolină (polimorfismul este denumit PPAR-y P12A). Persoanele cu varianta 12A prezintă o toleranţă metabolică mai mare la o dietă bogată în grăsimi, ceea ce duce la un risc semnificativ redus de a dezvolta rezistenţă la insulină, diabet de tip 2, boală coronariană şi obezitate centrală atunci când consumă o dietă occidentală tipică. purtători de alele pentru a preveni obezitatea, diabetul şi bolile de inimă.12

Există multe polimorfisme precum variaţia prolinei PPAR-y care există într-un procent mare din populaţie şi par să crească riscul anumitor boli grave. Ei ridică întrebarea, de ce există aceste polimorfisme aparent dăunătoare? Este important să ne amintim că variaţia de prolină PPAR-y este dăunătoare doar persoanelor care consumă o dietă tipic occidentală bogată în calorii şi grăsimi saturate. Se cuvine să ne amintim că în cea mai mare parte a naturii şi în cea mai mare parte a istoriei omenirii, prea multă mâncare a fost rareori un factor de risc major. Dimpotrivă, era adevărat atunci când iarna şi foametea erau evenimente comune. În aceste medii, capacitatea de a extrage mai multă nutriţie din acelaşi aport caloric ar fi un avantaj distinct pentru supravieţuire. Abia în ultimii 50 până la 100 de ani în cultura noastră de prosperitate, aceste variaţii au început să prezinte riscuri semnificative pentru sănătatea noastră. Numim aceste gene „gene economizoare", un termen inventat pentru prima dată de DL Coleman pentru a explica de ce indienii Pima din deşertul din sud-vestul Americii erau predispuşi să dezvolte obezitate şi diabet. Mii de ani de supravieţuire în acel mediu dur selectat pentru gene care au făcut acest grup incredibil de eficient în reţinerea caloriilor din alimente – un avantaj adaptiv distinct atunci când aprovizionarea cu alimente era limitată. Cu toate acestea, cu băcănia de 24 de ore la doar o călătorie cu maşina, genele lor sunt semnificativ mai puţin bine adaptate pentru a supravieţui.13 Vedem variaţii similare ale genelor care cresc inflamaţia în întregul corp. Acest lucru pare contraproductiv până când ne dăm seama că boala infecţioasă a reprezentat un risc major de mediu de-a lungul evoluţiei, iar inflamaţia şi activarea imunităţii sunt în esenţă acelaşi proces biologic. Este imperativ să ne amintim că fiecare polimorfism care există la oameni cu prevalenţă semnificativă conferă protecţie şi avantaje supravieţuirii într-un anumit mediu. Sarcina noastră ca medici este să identificăm acel mediu şi să îl recomandăm acelor pacienţi cu acea variaţie genetică specială.

P NATURA VERSUS NUTRIREA

Realitatea este că prevenirea şi vindecarea bolilor şi sindroamelor complexe nu se regăsesc exclusiv în genele sau mediul nostru, ci în simfonia interactivă dintre cele două. Natura (genele noastre) oferă un şablon de plastic care este în mare măsură adaptabil la o gamă largă de medii („supravieţuirea celor mai adaptabili"), iar variaţiile uşoare ale acelor gene pot provoca răspunsuri modificate la medii specifice (nutrigenetică). În schimb, nurture (mediul nostru) activează şi dezactivează genele, controlând în mare măsură expresia genelor (nutrigenomică).

Pentru a ilustra această idee a interacţiunii genă-mediu, luaţi în considerare cercetările lui Caspi şi colab.14 Ei au studiat variaţiile secvenţei promotorului pentru gena care codifică

monoaminoxidaza-A (MAO-A) şi au descoperit că un polimorfism promotor a determinat ca unii oameni să aibă gene MAO-A cu activitate ridicată, iar alţii să aibă gene cu activitate scăzută. Cei cu activitate ridicată MAO-A ar dezactiva neurotransmiţătorii catecolaminei, cum ar fi dopamina şi noradrenalina, mai rapid. Ei au examinat apoi dacă aceste gene au jucat un rol în comportamentul antisocial şi violent la bărbaţii care au fost abuzaţi în copilărie. În mod remarcabil, ei au descoperit că bărbaţii cu gena MAO-A cu activitate înaltă erau practic imuni la efectele maltratării în copilărie, devenind rar, dacă vreodată, infractori violenţi, în timp ce bărbaţii cu gena MAO-A cu activitate scăzută erau mult mai antisociali şi violenţi, dar numai dacă ei înşişi erau abuzaţi în copilărie. Cu alte cuvinte, pentru ca comportamentul violent să se manifeste la vârsta adultă, atât gena cu activitate scăzută (natura), cât şi maltratarea din copilărie (creşterea) trebuiau să fie prezente. Dacă oricare dintre ele lipsea din ecuaţie, era foarte probabil ca adultul să fie bine socializat şi nonviolent.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) au publicat o fişă informativă privind interacţiunea genă-mediu în august 200015, care a subliniat principiile de bază ale unei înţelegeri ample a interacţiunii cauzale a genelor şi a mediului în bolile umane. În el, CDC evidenţiază următoarele patru puncte principale:

Practic, toate bolile umane rezultă din interacţiunea dintre susceptibilitatea genetică şi factorii de mediu modificabili.

Variaţiile în structura genetică sunt asociate cu aproape toate bolile.

Variaţiile genetice nu provoacă boli, ci mai degrabă influenţează susceptibilitatea unei persoane la factorii de mediu.

Informaţiile genetice pot fi utilizate pentru a viza intervenţiile.

În această scurtă lucrare, CDC a subliniat în esenţă principiile principale ale nutrigeneticii şi ale genomicii preventive.

În mod ironic, aceste idei nu sunt deloc noi. În 1909, Archibald Garrod16 a publicat Erori înnăscute ale metabolismului, în care, după ce a identificat prima boală umană care s-a comportat ca o adevărată trăsătură recesivă mendeliană (alcaptonurie), a mers mai departe pentru a construi o ipoteză generală conform căreia ereditatea alterată era „sediul individualităţii chimice". „Erorile înnăscute ale metabolismului", a scris el, „se datorează eşecului unui pas din secvenţa metabolică din cauza pierderii sau funcţionării defectuoase a unei enzime". Examinând produsele finale subtile ale metabolismului, a continuat el, ar trebui să putem identifica diferenţele pe care ereditatea alterată le produce la fiecare individ. Aceasta este o perspectivă remarcabilă, având în vedere că cuvintele genă şi genetică nu existau în 1909 şi ar fi trecut aproximativ 50 de ani până când structura şi adevărata funcţie a ADN-ului să fie confirmate. Mai mult, cartea lui Garrod a fost publicată cu 3 ani înainte de descoperirea primei vitamine, aşa că nu ar fi avut nicio noţiune de vitamine ca cofactori în reacţiile enzimatice. El şi-a încheiat lucrarea profetică imaginând interacţiunea complexă dintre constituţia noastră genetică unică şi factorii de mediu în

afirmaţia extrem de simplă „Aceste idiosincrazii pot fi rezumate în proverbiala zicală că carnea unui om este otrava altuia”.

P UTILITATEA CLINICĂ A NUTRIGENOMICII

ŞI NUTRIGENETICĂ

Scopul utilizării informaţiilor genetice şi genomice într-un cadru clinic este de a personaliza regimul terapeutic şi de a dezvolta o strategie eficientă pentru prevenirea adevărată a bolii. Este o greşeală comună, totuşi, să credem că, cumva, noile informaţii genomice preventive pe care le putem accesa vor face ca toate terapiile anterioare să fie depăşite. Acest lucru este evident în mentalitatea care crede că putem atribui riscul de boală polimorfismelor fără referire la mediu (citiţi orice titlu de ziar genetic). Mai simplu spus, informaţiile genetice nu sunt nici mai mult şi nici mai puţin valoroase decât informaţiile de mediu. Avem nevoie de amândoi pentru a face diferenţa optimă. Mai mult, în această etapă a cercetării genomice preventive există în cel mai bun caz doar 100 de polimorfisme despre care avem suficiente informaţii clinice pentru a face recomandări nutriţionale personalizate.17 Este o informaţie utilă, desigur, dar este insuficientă pentru recomandări nutriţionale şi terapeutice cuprinzătoare.

Carl Sagan a spus odată: „Dacă vrei să faci o plăcintă cu mere de la zero, trebuie mai întâi să creezi universul”. Din fericire pentru a face o plăcintă cu mere, universul a fost deja creat, iar din fericire pentru a face recomandări nutriţionale cuprinzătoare, selecţia naturală a fost activă încă de la începutul vieţii pe această planetă. Ca oameni, noi şi strămoşii noştri ne-am adaptat la medii în ultimii 3 miliarde de ani, dacă vreţi să vă gândiţi la toată viaţa, sau pentru doar 600 de milioane de ani, dacă vreţi să vă gândiţi la celulele eucariote cu respiraţie aerobă. Oricum, multe încercări şi erori experimentale ne-au adus în prezent. Punctul de plecare adecvat al nutrigenomicii şi nutrigeneticii nu este genetica în sine, ci epidemiologia bună. Epidemiologia bună ne poate spune care este cea mai bună alimentaţie şi stil de viaţă pentru o persoană obişnuită. Polimorfismele genetice specifice ne pot ajuta să modificăm aceste recomandări pentru a satisface nevoile genetice specifice ale unui pacient individual.

Descoperirea alimentaţiei optime şi a stilului de viaţă pentru un anumit individ va depinde de dezvoltarea unei matrice funcţionale care este compusă minim din:

Date epidemiologice bune despre dieta şi stilul de viaţă

Polimorfisme genomice specifice care modifică cerinţele specifice de macronutrienţi şi micronutrienţi

Evaluarea funcţională de laborator a funcţiei individuale, fiziologiei şi stării micronutrienţilor

În ceea ce priveşte dietele occidentale, dieta mediteraneană este una dintre cele mai bine studiate şi care, din perspectivă epidemiologică, este, fără îndoială, cea mai bună pentru

prevenirea bolilor şi sănătatea optimă. S-a demonstrat că reduce colesterolul şi trigliceridele, previne ateroscleroza şi hipertensiunea arterială, reduce riscul de senilitate, accident vascular cerebral, boli de inimă, rezistenţă la insulină, diabet de tip 2 şi numeroase tipuri de cancer, inclusiv cele de sân, prostată şi colon. trecerea la această dietă şi stil de viaţă mai sănătos la vârsta de 70 de ani a redus ratele mortalităţii cu 50%.19

În mod clar, aceste rezultate sunt impresionante, dar principiul central al genomicii preventive este că aceste riscuri pot fi reduse în continuare prin aplicarea judicioasă a informaţiilor nutrigenetice colectate din analiza polimorfismelor individuale. Nu toate polimorfismele sunt relevante clinic. Cea mai mare parte a variaţiei noastre genetice interindividuale apare în secţiuni ale ADN-ului care nu codifică de fapt proteine. Aproximativ 97% din ADN-ul nostru este fie de origine virală, se repetă, fie pur şi simplu ADN nedorit care codifică nimic. Pentru a face informaţiile genomice utile din punct de vedere clinic, polimorfismele trebuie să îndeplinească patru criterii esenţiale: trebuie să fie relevante, predominante, modificabile şi măsurabile.

În primul rând, singurele polimorfisme din genomul de interes clinic sunt cele care exercită un efect asupra unui aspect specific al biochimiei şi fiziologiei noastre (relevante).

În al doilea rând, având în vedere cunoştinţele noastre actuale despre genomul uman, numai polimorfismele care există într-o parte substanţială a populaţiei pot fi demonstrate în studii epidemiologice şi controlate de caz ca fiind relevante din punct de vedere clinic - în esenţă, comparăm polimorfismele care apar în număr substanţial în ambele grupuri (prevalente).

În al treilea rând, sunt utile clinic numai polimorfismele a căror expresie genetică este modificabilă prin intervenţie clinică rezonabilă. O astfel de intervenţie poate fi orice modificare a mediului, inclusiv dieta, stilul de viaţă şi nutraceutice sau produse farmaceutice vizate. Deşi genele în sine nu sunt modificabile, fenotipul pe care îl generează este modificabil prin schimbări de mediu, deoarece mediul activează şi dezactivează genele.

În cele din urmă, deoarece genele noastre nu se schimbă în sine, trebuie să fim capabili să măsurăm schimbările în fiziologia noastră funcţională pentru a determina că schimbările de mediu implementate au fost eficiente în modificarea expresiei fenotipice sau fiziologice a genelor noastre unice. În acest scop, testarea funcţională trebuie să fie disponibilă şi utilizată împreună cu testarea genomică pentru polimorfisme (măsurabile).

Pentru a ilustra acest model de utilitate clinică, să luăm în considerare exemplul de detoxifiere şi protecţie antioxidantă oferite de enzima glutation-S-transferaza (GST). Nivelurile ridicate de toxine şi stresul oxidativ sunt asociate cu numeroase boli degenerative şi cu procesul de îmbătrânire în sine. Deci, o enzimă precum GST care protejează împotriva unor astfel de daune oxidative este foarte relevantă pentru sănătatea noastră. Polimorfismele GST au fost asociate cu numeroase tipuri de cancer în studiile epidemiologice şi caz-control.20 Deşi există mai multe izoforme de GST în organism, izoforma p, GSTM1, este cea mai comună în ficat. Cincizeci la sută din populaţie nu are nicio

copie a genei GSTM1, aşa că în mod clar este răspândită. Deoarece există alte izoforme ale GST şi alte căi antioxidante, este posibil să se îmbunătăţească protecţia antioxidantă prin menţinerea unui potenţial ridicat de reducere prin căi exogene, inclusiv antioxidanţii dietetici. În plus, bărbaţii şi femeile cărora le lipseşte gena GSTM1 pot creşte nivelurile lor de glutation seric cu 16%, respectiv 38%, iar cealaltă activitate GST cu 6% şi, respectiv, 8%, pur şi simplu mâncând patru sau mai multe porţii de legume brassica pe săptămână. Interesant, indivizii care posedă o genă GSTM1 au prezentat beneficii semnificativ mai mici.21 Beneficii similare au fost observate din consumul regulat de legume brassica în reducerea cancerului colorectal cu 53%22 şi a cancerului pulmonar la fumători cu 70%23, dar din nou numai la indivizii lipsiţi de gena GSTM1. Astfel, stresul oxidativ crescut este atenuat de consumul regulat de legume brassica. În cele din urmă, putem valida eficacitatea clinică a strategiei noastre de intervenţie prin măsurarea nivelurilor funcţionale ale stresului oxidativ prin orice număr de teste de laborator simple, cum ar fi peroxizi lipidici de tip uşurină, 8-hidroxi-deoxiguanozină, glutation seric, urină sau raportul cisteină/cisteină în plasmă etc. Efectele biologice ale intervenţiilor noastre sunt măsurabile.

Nutriţie personalizată şi nutrigenetică

În prezent, majoritatea informaţiilor nutrigenomice relevante clinic disponibile se referă la relaţia dintre polimorfismele cu risc crescut de boală cronică şi terapiile şi suplimentele alimentare care s-au demonstrat că tratează eficient dezechilibrul fiziologic. Acest lucru este valabil mai ales pentru SNP-uri. În până la o treime din polimorfismele genetice, enzima corespunzătoare are o afinitate de legare scăzută pentru o coenzimă de vitamine sau minerale, rezultând o viteză mai mică de reacţie şi modificarea funcţiei enzimatice. Într-un articol de revizuire, Ames şi colab.24 au furnizat dovezi ale a peste 50 de boli umane care implică enzime defecte care ar putea fi remediate sau ameliorate prin administrarea de doze mai mari de vitamine sau minerale, care restabilesc cel puţin parţial activitatea enzimatică. Astfel, este stabilită validitatea clinică a terapiei cu nutrienţi în doze mari, dar numai la indivizii susceptibili genetic.

P APLICAREA CLINICĂ A NUTRIGENETICII

Exemplul bolilor cardiovasculare

Bolile cardiovasculare reprezintă aproximativ 40% din toate decesele în majoritatea ţărilor industrializate şi sunt, de asemenea, responsabile de morbiditate semnificativă şi scăderea calităţii vieţii. Mai mult, folosind date de la peste 84.000 de femei care au fost monitorizate timp de 14 ani, cercetătorii în epidemiologie de la Universitatea Harvard au estimat că aproximativ 83% din bolile cardiovasculare ar putea fi reduse dacă toată lumea ar urma o dietă rezonabil de sănătoasă, făceau exerciţii zilnice, nu fumau, îşi menţineau greutatea normală şi consumau 1 până la 2 băuturi alcoolice pe zi. 3,1% dintre femeile din studiu le-au adoptat efectiv. Nu numai conformitatea este o problemă, dar studiile epidemiologice ridică întrebări filozofice mai profunde, deoarece astfel de studii presupun că toţi participanţii sunt în esenţă similari între ei. Sunt aceleaşi terapii la fel de eficiente pentru toţi indivizii? Toţi indivizii au nevoie de aceleaşi cantităţi din aceste modificări ale dietei şi stilului de

viaţă? Ne poate ajuta testarea genomică preventivă să ne individualizăm protocoalele terapeutice?

Să începem prin a întreba ce proporţii de carbohidraţi, proteine şi grăsimi din dietă sunt cele mai eficiente în menţinerea nivelurilor normale de colesterol seric. Este o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi şi colesterol, aşa cum au spus Nathan Pritikin şi Dean Ornish? Sau poate o dietă „Zone" cu conţinut scăzut de calorii (40% carbohidraţi, 30% proteine, 30% grăsimi), aşa cum a propus Barry Sears? Sau o dietă săracă în carbohidraţi, bogată în proteine şi bogată în grăsimi, cum ar fi cea făcută populară de Robert Atkins? În mod logic, nu pot fi toate cea mai bună dietă pentru toată lumea, totuşi unii oameni jură pe fiecare dintre ele ca fiind răspunsul pentru o dietă optimă.

Există tot mai multe dovezi că proporţiile optime de macronutrienţi din dietă pot fi o funcţie de polimorfisme specifice. Apolipoproteina-E (Apo-E) este o moleculă care mediază interacţiunea resturilor de chilomicron şi a particulelor de lipoproteine cu densitate intermediară cu receptorii de lipoproteine, inclusiv receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) şi restul de chilomicron sau receptorul Apo-E. Există trei variaţii ale genei Apo-E, cunoscute sub numele de Apo-E2, -E3 şi -E4, iar aceste variante polimorfe sunt modificatori genetici importanţi ai răspunsurilor lipidelor serice, care, în consecinţă, pot afecta semnificativ riscul unui individ de a dezvolta boala coronariană. (Din punct de vedere tehnic, fiecare dintre aceste polimorfisme este un haplotip: două SNP-uri individuale în puncte diferite ale genei Apo-E care sunt legate.) Genotipul E3/E3 este cel mai comun în toate populaţiile şi serveşte ca genotip de referinţă pentru comparaţie cu orice alt genotip posibil. Alela E4 este asociată cu un risc moderat crescut de ateroscleroză şi boală coronariană (odds ratio [OR] = 1,53 pentru bărbaţi şi 1,99 pentru femei într-un studiu).26 Alela E2 este asociată cu niveluri mai scăzute de colesterol LDL. Nivelurile de colesterol LDL au scăzut cu fiecare alelă Apo-E2 cu 8,8 mg/dl la hispanici, cu 25,6 mg/dl la persoanele albe non-hispanice şi cu 18,1 mg/dl la afro-americani.27

Având în vedere că fiecare persoană moşteneşte două alele, există şase genotipuri posibile: E2/E2, E2/E3, E3/E3, E2/E4, E3/E4 şi E4/E4. La pacienţii cu colesterol total şi LDL crescut, răspunsul de scădere a colesterolului la o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi şi colesterol a crescut pe măsură ce suma numerelor de alele a crescut (cu alte cuvinte, răspunsul s-a îmbunătăţit în ordinea în care genotipurile sunt enumerate în prima propoziţie din acest paragraf). colesterolul.30

În schimb, nivelurile serice de trigliceride s-au dovedit a fi semnificativ mai mari la bărbaţi şi, într-o măsură mai mică, la femeile care au o alela E2. Mai mult, nivelurile de trigliceride ale indivizilor cu o alelă E2 au arătat o relaţie dependentă de doză cu consumul de zahăr de masă, o asociere care nu este împărtăşită cu celelalte variaţii genetice.31 Consumul alimentar de zaharoză a crescut, de asemenea, colesterolul şi trigliceridele de lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL) la purtătorii Apo-E2. În schimb, indivizii E3/E3 s-au dovedit a avea cele mai scăzute niveluri de trigliceride, iar purtătorii E4 au niveluri intermediare.32 Într-un alt studiu multietnic, nivelurile de trigliceride plasmatice au fost invers corelate cu numărul de alele Apo-E4 (175, 159 şi 143 mg/dL, respectiv, cu 0,3 alele

E3, respectiv cu 0,3 alele E3). să aibă creşteri ale trigliceridelor, dar numai celor care consumau alcool în mod regulat.34 Un studiu efectuat pe bărbaţii turci care nu consumau alcool nu a găsit valori crescute ale trigliceridelor la purtătorii E4.35 Cea mai eficientă terapie alimentară pentru scăderea trigliceridelor este restricţionarea consumului de carbohidraţi, în special zahăr. Deoarece bărbaţii cu Apo-E2 sunt predispuşi la creşteri semnificative ale trigliceridelor şi nivelurile lor sunt mai puţin sensibile la aportul de grăsimi din dietă, o dietă cu carbohidraţi mai scăzute, mai multe proteine şi mai multe grăsimi poate fi de dorit din punct de vedere terapeutic pentru ei.

Indivizii cu genotipul E3/E3 sunt moderat afectaţi de aportul de grăsimi din dietă, dar tind să aibă niveluri mai scăzute de trigliceride decât celelalte genotipuri. Într-un studiu, indivizii cu valori ridicate ale colesterolului şi trigliceridelor au fost trataţi cu un suc foarte scăzut de calorii pe termen scurt (7 zile) (208 calorii/zi), iar răspunsurile lor au fost stratificate în funcţie de genotipul Apo-E36. La aceşti indivizi, este tentant să se speculeze că dieta „Zonă" cu un raport moderat de carbohidraţi-proteine-grăsimi 40-30-30 cu conţinut scăzut de calorii ar putea fi mai eficientă în tratarea atât a hipercolesterolemiei, cât şi a hipertrigliceridemiei, deşi nu au fost încă publicate studii clinice care să valideze această ipoteză. De asemenea, în acest studiu, purtătorii de E2 au experimentat o scădere cu 31% a nivelurilor de LDL, dar o creştere cu 15% a nivelurilor de trigliceride, oferind un sprijin suplimentar pentru ipoteza trigliceridelor sensibile la carbohidraţi. Purtătorii E4 au avut un răspuns opus faţă de purtătorii E2: o reducere dramatică a nivelului de trigliceride cu 49%, dar o creştere a nivelului de LDL cu 13%, în timp ce mănâncă doar 200 de calorii/zi.

Alte intervenţii alimentare care au afectat nivelul colesterolului au fost fibrele şi alcoolul. Aportul ridicat de fibre solubile (5,7 g/zi) a redus colesterolul LDL cu 6,6% şi, respectiv, 5,6% la purtătorii de alele E3 şi E4, dar a avut un efect redus asupra purtătorilor E2.37 În mod similar, un studiu pe pacienţii coreeni cu boală coronariană a constatat că înlocuirea orezului alb cu cereale integrale a produs cel mai mare beneficiu la reducerea triglicidelor E3%/E3 scăderea colesterolului LDL şi creşterea cu 8% a nivelului colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate [HDL], precum şi beneficii moderate la purtătorii E4 (inclusiv o creştere cu 15% a valorilor colesterolului HDL), dar nu a existat absolut niciun efect asupra nivelului de colesterol la purtătorii E2. Purtători E2.

Consumul modest (1 până la 2 băuturi) de alcool pe zi s-a dovedit epidemiologic a fi extrem de protector împotriva bolii coronariene în populaţia generală. Cu toate acestea, genotipizarea Apo-E dezvăluie că beneficiile nu sunt aceleaşi pentru toată lumea. Într-o comparaţie între cei care nu consumă alcool şi cei care consumă alcool, femeile care au consumat alcool au avut un colesterol mai scăzut (total şi LDL) decât femeile care nu au băut, indiferent de genotipul Apo-E. La bărbaţi, totuşi, purtătorii de Apo-E2 care erau băutori aveau colesterol mai scăzut, dar purtătorii de Apo-E4 aveau colesterol mai mare, iar consumul de alcool nu a avut un efect semnificativ pentru indivizii Apo-E3/E3.39

Merită observat că exerciţiile fizice moderate, deşi nu terapia dietetică, s-au dovedit a fi eficiente în îmbunătăţirea lipidelor serice la genotipurile E2 şi E3, dar nu şi la purtătorii E4.40 Într-un alt studiu, exerciţiul fizic de mare intensitate a fost cel mai eficient la

purtătorii E4.41 Astfel, purtătorii E2 şi E3 pot beneficia de pe urma unui exerciţiu zilnic modest, dar pentru un exerciţiu de mare intensitate trebuie să beneficieze de efort zilnic.

În mod similar, cunoaşterea genotipului Apo-E poate permite o utilizare mai discriminativă şi mai eficientă a medicamentelor vizate pentru pacienţii cu anomalii lipidice. Medicamentele cu statine au prezentat un efect mai mare de scădere a colesterolului la purtătorii Apo-E2, urmat de

TABELUL 16-1 Terapii hipolipemiante stratificate în funcţie de genotipul Apolipoprotein-E (Apo-E)

* Genotipul E2/E4 este extrem de rar şi, prin urmare, nu are putere statistică atât în studiile de asociere, cât şi în studiile prospective.

Apo-E3/E3, cu mai puţină eficacitate pentru purtătorii Apo-E4. Purtătorii Apo-E2 au arătat, de asemenea, un răspuns mai bun la gemfibrozil şi colestiramină decât celelalte genotipuri. Cele mai mari efecte de scădere a colesterolului pentru purtătorii de Apo-E4 au venit de la probucol, un antioxidant puternic.26 Cu toate acestea, deşi statinele au avut un efect de scădere a colesterolului mai slab la purtătorii de Apo-E4, statinele au fost cele mai protectoare în prevenirea unui al doilea atac de cord la bărbaţii cu o alelă E4. Utilizarea statinelor a redus riscul unui al doilea atac de cord la purtătorii E4 cu 64%, comparativ cu doar 33% pentru alte genotipuri, în ciuda faptului că statinele au redus nivelul colesterolului LDL cel mai puţin la genotipurile Apo-E4.42

Sunt necesare mai multe studii clinice prospective pentru a elucida pe deplin intervenţiile dietetice terapeutice optime pentru a proteja împotriva bolii coronariene la indivizi, pe baza stării lor de genotip Apo-E. Cu toate acestea, încep să apară modele distincte în ceea ce priveşte managementul dietei şi al stilului de viaţă pentru tratamentul bolii coronariene; acestea sunt rezumate în Tabelul 16-1.

Polimorfismele Apo-E sunt cele mai bine studiate în ceea ce priveşte asocierea lor cu ateroscleroza şi boala coronariană, dar alte polimorfisme exercită efecte similare. Proteina de transfer al esterului de colesteril (CETP) este responsabilă de transferul esterilor de colesteril insolubili de la HDL la alte lipoproteine.43 Polimorfismele Taq1B ale genei CETP au ca rezultat creşterea nivelului de CETP, cu capacitatea afectată de a elimina colesterolul din celule şi din fluxul sanguin. Polimorfismul Taq1B apare cu niveluri mai scăzute de colesterol HDL şi un risc crescut de dezvoltare a aterosclerozei şi a bolii coronariene.44,45 Într-un studiu, indivizii care erau homozigoţi pentru polimorfismul Taq1B au avut reduceri mai mari ale nivelurilor de LDL şi VLDL prin consumul unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi, cu un raport ridicat de alcool polinesaturat, moderat şi saturat zilnic. consumul a crescut substanţial nivelul HDL, dar numai la indivizii cu polimorfismul CETP.47,48.

E-selectina (SELE) este o moleculă de glicoproteină care aderă neutrofilele circulante de căptuşeala endotelială a vaselor de sânge. E-selectina este exprimată pe suprafaţa celulelor

endoteliale după stimularea de către mediatori inflamatori (mediată de NF-kŞ). Mai multe polimorfisme ale genei SELE cresc activitatea de aderenţă a E-selectinei, crescând dramatic riscul de ateroscleroză şi boală coronariană prematură.49,50

Scopul terapeutic principal pentru purtătorii unui polimorfism SELE este de a scădea stimularea NF-kŞ, reducând la rândul său expresia SELE. S-a demonstrat că menţinerea potenţialului antioxidant ridicat reduce activarea NF-kŞ.51,52 Astfel, niveluri mai mari de antioxidanţi dietetici şi, eventual, antioxidanţi suplimentari pot fi benefice. Citokinele proinflamatorii factor de necroză tumorală-a şi interleukina-1 cresc, de asemenea, activarea NF-kŞ. S-a demonstrat că suplimentele cu antioxidanţi, ulei de peşte53 şi ciulin de lapte (silimarină) suprimă direct producţia de interleukina-1 şi factor de necroză tumorală-a şi, prin urmare, ar scădea activarea NF-kŞ.

Electroliţii şi hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este un factor de risc independent pentru boala coronariană şi pentru accident vascular cerebral. Răspunsul terapeutic la restricţia de sodiu la persoanele hipertensive este foarte variabil. Un SNP din gena angiotensinogenului (AGT) permite o substituţie a aminoacizilor în care treonina (T) înlocuieşte metionina (M) la aminoacidul 235. Alela T este asociată cu producţia crescută de angiotensină, cu tendinţă de creştere a tensiunii arteriale. Există o creştere treptată a genotipurilor AGT serice de la MM la MT la TT în rândul persoanelor cu hipertensiune arterială54 şi celor cu tensiune arterială normală.55 Deşi au existat unele discrepanţe între studii, o meta-analiză a tuturor studiilor publicate între 1992 şi 1996 a arătat că alela 235T a avut o asociere consistentă, uşoară cu hipertensiune arterială (OR = 1 = antecedente familiale de hipertensiune arterială (OR). 1,42), şi hipertensiune arterială mai severă (OR = 1,34).56 Alela 23 5T a genei AGT este asociată cu scăderi mai mari ale tensiunii arteriale decât alela 235M după o intervenţie de reducere a aportului de sodiu (>5 mg/zi).57 Persoanele cu genotipurile TT şi MT au prezentat scăderi semnificative ale tensiunii arteriale sistolice şi ale subiecţilor de control la consumul de sare minerală <2. <0,001, respectiv), dar persoanele cu genotipul MM nu au făcut-o (P <0,10). Reducerea netă ajustată a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice a fost de —8,6 mm Hg sistolic/—3,9 mm Hg diastolică pentru persoanele cu genotipul TT, -9,0/-5,2 mm Hg pentru cele cu genotipul MT şi -5,3/-1,0 mm Hg pentru genotipul MM.

Exerciţiul aerobic a fost eficient în reducerea tensiunii arteriale, dar numai la genotipurile MM (-3,7 mm Hg) şi MT (-3,4 mm Hg), şi nu la indivizii TT (-0,4 mm Hg), printre 477 de americani albi sedentari anterior. MT) decât în genotipul MM,59,60 ilustrând ideea că diverse modificări în „mediu" (dietă, exerciţii fizice, produse farmaceutice vizate) pot produce modificări similare ale fenotipului (în acest caz, tensiunea arterială) în rândul indivizilor susceptibili genetic.

Homocisteină şi micronutrienţi

După cum s-a menţionat anterior, un efect fiziologic comun al SNP-urilor este o afinitate de legare scăzută a unei coenzime vitamine sau minerale pentru enzima modificată structural.

Există tot mai multe dovezi că, în cele mai multe cazuri, rata redusă de reacţie a acelei enzime polimorfe poate creşte odată cu suplimentarea cu doze mari de micronutrienţi cofactor.61 Poate cel mai bine studiat exemplu al acestui model este enzima 5,10-metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), care este responsabilă pentru remetilarea homocisteinei, permiţând metilionarea reacţiei organismului în mod eficient. Când reacţiile de metilare sunt afectate, nivelurile plasmatice de homocisteină cresc. Valorile crescute ale homocisteinei au fost asociate cu risc crescut de ateroscleroză62, riscul de boală coronariană incipientă,63,64 risc crescut de hemostază şi tromboză venoasă,65,66 scăderea densităţii osoase67, defecte ale tubului neural, spina bifida68,69 şi riscul de leucemie acută la adulţi ca şi heterogozi70 pentru boli de inimă. 677T/T homozigoţi.71 Acidul folic, vitaminele B2 (sub formă de flavin adenin dinucleotide [FAD]), B6 şi B12 sunt toţi cofactori ai ciclului de metilare, iar o deficienţă alimentară a oricăreia dintre aceste vitamine poate duce la niveluri crescute de homocisteină. Cu toate acestea, nivelurile crescute de homocisteină pot rezulta şi din două polimorfisme comune în MTHFR: o substituţie de nucleotide 677C-T şi o substituţie de nucleotide 1298A-C. Cineva cu un genotip 677T/T are o reducere de 50% a activităţii enzimei MTHFR, în timp ce un genotip 1298C/C are o reducere de 32%. Într-un studiu, aproximativ 28% dintre pacienţii cu homocisteină crescută nu au răspuns la suplimentarea cu acid folic, vitamina B12 şi vitamina B6 deoarece aveau genotipul 677T/T şi activitatea MTHFR afectată sever.72 Este de remarcat faptul că polimorfismul 677C-T apare în situsul FAD al MTHFR2, ceea ce sugerează că suplimentarea cu vitamina BTHFR27 poate fi o componentă critică.

Trei strategii terapeutice raţionale pot ajuta la rezolvarea nivelurilor crescute de homocisteină. În primul rând, suplimentarea în doze mari a cofactorilor de vitamine ai MTHFR, care se bazează pe logica simplă a legii acţiunii în masă în reacţia chimică: concentraţiile mai mari de substraturi conduc reacţia chimică înainte. În al doilea rând, produsele metabolice ai enzimei MTHFR, şi anume 5-metiltetrahidrofolatul, pot fi suplimentate. În al treilea rând, căile alternative de remetilare pot fi stimulate, şi anume, prin suplimentarea trimetilglicinei sau betainei ca donatori alternativi de grup metil. În practică, din cauza costului scăzut şi a gradului ridicat de siguranţă asociat cu fiecare dintre aceste opţiuni, toate cele trei strategii pot fi utilizate simultan. Indiferent, măsurătorile seriale ale homocisteinei plasmatice permit medicului să determine dacă terapia utilizată a avut succes.

Deşi ştiinţa nutrigenomică este încă la început, mai multe principii au devenit clare cu un impact potenţial enorm pentru medicina clinică. Nutrienţii acţionează ca semnale alimentare care modifică expresia genelor (nutrigenomică). La indivizii cu polimorfisme specifice, variaţia lor genetică specifică poate face individul mai mult sau mai puţin sensibil la nutrienţi specifici sau stimuli de mediu şi, prin urmare, poate ajuta la determinarea dietei şi stilului de viaţă optim (nutrigenetică). Cunoaşterea efectelor acestor stimuli de mediu asupra expresiei genelor ne permite să utilizăm aceste informaţii în mod proactiv pentru a modifica expresia genelor şi pentru a atenua riscul de a dezvolta diferite forme de boli cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare. Aceste principii de nutrigenomică şi nutrigenetică sunt valabile pentru echilibrul macronutrienţilor din dietă, precum şi pentru

micronutrienţi, cum ar fi vitaminele, mineralele şi electroliţii. Deşi atenţia noastră principală aici a fost pe interacţiunile nutrienţi-gene, aceleaşi principii sunt valabile pentru schimbările stilului de viaţă şi produsele farmaceutice vizate. Intervenţia nutriţională este doar o aplicare mai specifică a modificării mediului pentru a modifica expresia genelor. Ceea ce ar trebui să fie clar este că, pe măsură ce cunoştinţele noastre despre interacţiunile genă-genă şi genă-mediu cresc, la fel va creşte şi capacitatea noastră de a furniza o prevenire primară din ce în ce mai personalizată.

P TESTE GENOMICE

De la detectarea precoce la prevenire

Folosim termenul genă de susceptibilitate pentru a ne referi la un polimorfism care ne poate face mai susceptibili la dezvoltarea unei boli cronice atunci când suntem expuşi la un mediu advers. Majoritatea genelor de susceptibilitate au o valoare predictivă pozitivă scăzută (probabilitatea ca o boală să se dezvolte la o persoană cu un rezultat pozitiv al testului) şi un risc atribuit scăzut (proporţia de cazuri de boală care poate fi atribuită unei gene de susceptibilitate). relevanţă clinică. Genele de susceptibilitate, la fel ca şi antecedentele familiale, trebuie văzute ca contribuitori importanţi, dar incompleti, în ceea ce este invariabil o evaluare multifactorială a riscului. În ceea ce priveşte rezultatele sănătăţii, polimorfismele genomice preventive ridică riscul în mod modest şi sunt aditive în efectele lor (interacţiuni genă-genă), iar expresia reală a fenotipului este puternic afectată de dietă, stil de viaţă şi mediu (interacţiuni genă-mediu). În loc să nege utilitatea lor clinică din cauza unei valori predictive pozitive scăzute şi a unui risc atribuit scăzut, aceste polimorfisme încep să ofere o bază moleculară pentru înţelegerea patofiziologiei bolilor multifactoriale complexe, iar înţelegerea factorilor de mediu care afectează expresia genelor începe să evoce strategii terapeutice eficiente.

Deoarece mediul este înţeles pe scară largă ca referindu-se la orice în afara genomului însuşi, regimurile terapeutice pot fi construite pentru a include orice parte a mediului care s-a dovedit că afectează expresia genelor şi fenotipul. Aceasta este cu adevărat o abordare holistică, deoarece strategiile terapeutice eficiente pot implica dietă, nutriţie şi suplimente farmaceutice ţintite; stilul de viaţă şi modificarea comportamentului; şi evitarea sau eliminarea toxinelor, xenobioticelor şi microbilor. Intervenţia la orice nivel al „mediului" nostru se poate dovedi benefică din punct de vedere clinic.

Medicina funcţională este disciplina clinică menită să promoveze sănătatea, să anticipeze şi să prevină boala sau să corecteze o boală existentă prin îmbunătăţirea funcţiei fiziologice. Presupunerea de bază este că sănătatea şi boala se află pe acelaşi continuum, iar firul de legătură al continuumului este funcţia fiziologică. Înainte de manifestarea oricărei boli sincere, apare o pierdere progresivă a homeostaziei şi o disfuncţie în creştere. Intervenţia clinică în această strategie poate începe de la cele mai timpurii semne de dezechilibru.76 Promisiunea genomicii preventive este că punctul de intervenţie eficientă poate începe chiar mai devreme, înainte de începutul disfuncţiei fiziologice.

Provocări clinice

Testele genomice preventive şi nutriţionale în practica clinică au criticii săi, care susţin în principal că există un număr insuficient de studii clinice pentru a demonstra eficacitatea diagnostică şi terapeutică a profilurilor genomice. perspectiva împărtăşită aici. Şi anume, tocmai pentru că boala cronică este multifactorială, cu interacţiuni complexe genă-genă şi genă-mediu, utilitatea diagnostică şi terapeutică a testării genomice preventive trebuie să îndeplinească cele patru criterii de a fi relevante, prevalentă, modificabilă şi măsurabilă. Ultimul criteriu, măsurabil, este critic în acest stadiu incipient al testării genomice preventive. Trebuie să fim capabili să măsurăm schimbările fenotipice, fiziologice benefice la indivizi care rezultă din strategia terapeutică folosită. Va rămâne întotdeauna posibilitatea ca alte polimorfisme genetice sau alte influenţe ale mediului pe care nu le-am identificat încă să afecteze riscul de îmbolnăvire al unui individ.

Un argument similar de precauţie ar trebui făcut în cazurile în care cunoştinţele genomice actuale oferă sfaturi terapeutice contradictorii. Un bărbat cu o alelă Apo-E4 probabil că nu ar trebui să bea alcool, dar ce se întâmplă dacă are şi un polimorfism CETP TaqlB pentru care s-a demonstrat că alcoolul creşte dramatic nivelul colesterolului HDL? În prezent, nu ştim răspunsul la această enigma clinică. Din fericire, deoarece nivelurile de lipide fracţionate sunt uşor de măsurat, efectele consumului moderat de alcool zilnic asupra profilului lipidic al unui anumit individ pot fi uşor constatate. Astfel, medicina trebuie să fie în cele din urmă empirică, bazându-se pe încercări şi erori până la obţinerea rezultatului dorit (de exemplu, scăderea colesterolului seric).

Consideraţii bioetice: oportunităţi şi potenţial de discriminare

Informaţia genetică, deoarece reprezintă o stare de neschimbat, are potenţialul cel puţin teoretic de a fi utilizată într-un mod de către asigurători, angajatori şi societate în general. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că paradigma unei astfel de discriminări vede informaţiile genetice ca reprezentând limitările imuabile ale unui individ, aşa cum sunt caracterizate de bolile cu o singură genă (de exemplu, boala Tay-Sachs, boala Huntington, anemia cu celule secera).

O piatră de temelie fundamentală a genomicii preventive este ideea că rezultatul fenotipic al oricărui genotip unic este modificabil prin schimbarea mediului. Testarea genomică preventivă, mai degrabă decât să dezvăluie limitările genetice ale unui individ, reflectă mai exact potenţialul genetic al unui individ, având în vedere mediul potrivit. Polimorfismele genetice au potenţialul de a ghida un individ să adopte schimbări adecvate în alimentaţie, stil de viaţă şi mediu care pot optimiza sănătatea şi longevitatea.

Acum că ştim că există conexiuni de necontestat între gene şi mediu şi aflăm nenumăratele lor efecte asupra sănătăţii şi bolilor, ignoranţa nu mai este neutră din punct de vedere etic. Alegerea de a nu folosi informaţiile genomice în tratarea pacienţilor, acum că implicaţiile sale asupra sănătăţii sunt documentate în mod eficient, este insuportabilă din punct de vedere etic. Pentru prima dată în istoria medicinei, testarea genomică preventivă ne

permite să evaluăm riscul individual de dezvoltare a bolilor cronice, să dezvoltăm strategii cuprinzătoare de reducere a riscului înainte de apariţia dezechilibrelor în homeostazie şi să instituim intervenţii terapeutice optime pentru pacienţii care sunt deja bolnavi. Această nouă medicină personalizată, făcută posibilă prin apariţia genomicii preventive şi a nutrigenomicii, oferă practicienilor şi pacienţilor noi oportunităţi pentru prevenirea şi tratarea bolilor şi pentru promovarea sănătăţii optime.

P REZUMAT

Testarea genomică preventivă care explorează atât nutrigenomica, cât şi nutrigenetica este atât nouă, cât şi incitantă. Oferă practicienilor atât căi noi, cât şi eficiente pentru a dezvolta regimuri terapeutice personalizate şi pentru a promova strategii optime de prevenire a bolilor. Deşi ceea ce ştim este micşorat de ceea ce nu ştim, acest dezechilibru nu nega puterea terapeutică actuală pe care au relevat-o ultimii 20 de ani de cercetare genomică. Suntem de acord cu următoarele afirmaţii făcute recent de Loktionov79:

Există multe exemple de cercetări eficiente privind interacţiunile genă-mediu.

Există suficiente dovezi pentru a face recomandări clinice pe baza predispoziţiei genomice individualizate.

Este nevoie de cercetări asupra trăsăturilor care protejează şi predispun la boli.

Modificarea mediului, în special modificările dietei, poate fi cea mai uşoară şi eficientă modalitate de a influenţa riscurile multor boli comune astăzi.

Nu este de mirare că Paul Berg, cercetătorul de pionier în ADN recombinant şi inginerie genetică şi câştigător al Premiului Nobel pentru Chimie în 1980, a glumit odată: „Toată boala este genetică chiar şi atunci când este şi altceva”. Cu toate acestea, este la fel de adevărat să spunem că toate bolile sunt de mediu chiar şi atunci când sunt şi genetice. Simfonia dintre natură şi hrănire este însăşi esenţa vieţii şi a sănătăţii pentru toate creaturile care îşi numesc acest Pământ casa lor.

REFERINȚE

Gesteland RF, Atkins JF, eds. Lumea ARN. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1993.

Ridley M. Natura prin hrănire: gene, experienţă şi ceea ce ne face umani. New York: Harper Collins; 2003.

Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: obiective şi strategii. Nat Rev Genet. 2003;4: 315-322.

Yun AJ, Lee PY, Doux JD. Mâncăm mai mult decât credem? Semnalizarea ilegitimă şi xenohormeza ca participanţi la patogeneza obezităţii. Ipoteze Med. 2006;67:36-40.

McCay CM, Crowell MF. Prelungirea duratei de viaţă. Lunar ştiinţific. 1934;39:405-414.

Parr T. Expunerea la insulină şi teoria îmbătrânirii. Gerontologie. 1997;43:182-200.

Frame LT, Hart RW, Leakey JE. Restricţia calorică ca mecanism de mediere a rezistenţei la bolile de mediu. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1998;106(suppl 1): 313-324.

Elliott PJ, Jirousek M. Sirtuins: obiective noi pentru boli metabolice. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9:371-378.

Baur JA, Pearson KJ, et al. Resveratrolul îmbunătăţeşte sănătatea şi supravieţuirea şoarecilor cu o dietă bogată în calorii. Natură. 2006;444: 337-342.

Gohil K. Răspunsuri genomice la extractele din plante: lecţii din studiile in vitro şi in vivo cu un extract de Ginkgo biloba. Biochem Pharmacol. 2002;64:913-917.

Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. O substituţie Pro12Ala în PPARgamma2 asociată cu scăderea activităţii receptorului, indicele de masă corporală mai scăzut şi sensibilitatea îmbunătăţită la insulină. Nat Genet. 1998;20:284-287.

Robitaille J, Despres JP, Perusse L, et al. Polimorfismul PPAR-gamma P12A modulează relaţia dintre aportul de grăsimi din dietă şi componentele sindromului metabolic: rezultate din Studiul de familie Quebec. Clin Genet. 2003;63:109-116.

Coleman DL. Diabet şi obezitate: mutanţi economisiţi? Nutr Rev. 1978;36:129-132.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Rolul genotipului în ciclul violenţei la copiii maltrataţi. Ştiinţă. 2002;297: 851-854.

Centre pentru Controlul Bolilor. Biroul de Sănătate Publică Genomică. Fişă informativă despre genomică. http://www.cdc.gov/genomics/public/eFactSheet/transcript.htm#menu. Accesat la 21.02.2012.

Garrod AE. Erori înnăscute ale metabolismului. Londra: H Frowde şi Hodder & Stoughton; 1909.

Costa V, Casamassimi A, Ciccodicola A. Era genomică nutriţională: oportunităţi către un regim nutriţional adaptat genomului. J Nutr Biochem. 2010;21:457-467.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Dovezi ştiinţifice ale intervenţiilor folosind dieta mediteraneană. Nutr Rev. 2006;64:S27-S47.

Knoops KT, de Groot LC, et al. Dieta mediteraneană, factorii stilului de viaţă şi mortalitatea pe 10 ani la bărbaţii şi femeile europeni în vârstă: proiectul HALE. JAMA. 2004;292:1433-1439.

Hayes JD, Strange RC. Polimorfismele glutation S-transferazei şi consecinţele lor biologice. Farmacologie. 2000;61:154-166.

Lampe JW, Chen C, Li S şi colab. Modularea glutation S-transferazelor umane prin diete cu legume definite botanic. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2000;9: 787-793.

Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, şi colab. Genotipul nul de glutation transferază, broccoli şi prevalenţa mai scăzută a adenoamelor colorectale. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1998;7:647-652.

Zhao B, Seow A, Lee EJ şi colab. Izotiocianaţi dietetici, polimorfismele glutation S-transferaza -M1, -T1 şi riscul de cancer pulmonar în rândul femeilor chineze din Singapore. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2001;10:1063-1067.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (K(m) crescută): relevanţă pentru boala genetică şi polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75: 616-658.

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Prevenirea primară a bolii coronariene la femei prin dietă şi stil de viaţă. N Engl J Med. 2000;343:16-22.

Wilson PW, Myers RH, Larson MG şi colab. Alelele apolipoproteinei E, dislipidemia şi boala coronariană: Studiul Framingham Offspring. JAMA. 1994;272: 1666-1671.

Pablos-Mendez A, Mayeux R, Ngai C,

et al. Asocierea polimorfismului apo E cu nivelurile lipidelor plasmatice la o populaţie multietnică în vârstă. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:3534-3541.

Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Mata P, et al. Interacţiunea genă-dietă în determinarea răspunsului lipidelor plasmatice la intervenţia alimentară. Ateroscleroza. 1995;118(suppl): S11-S27.

Gylling H, Miettinen TA. Absorbţia şi sinteza colesterolului legate de metabolismul lipoproteinelor cu densitate scăzută în timpul aportului variabil de colesterol la bărbaţii cu fenotipuri diferite de apoE. J Lipid Res. 1992;33:1361-1371.

Tikkanen MJ, Huttunen JK, Ehnholm C, şi colab. Homozigoza apolipoproteinei E4 predispune la creşterea colesterolului seric în timpul dietei bogate în grăsimi. Arterioscleroză. 1990;10:285-288.

Erkilla AT, Sarkkinen ES, Perez-Jimenez F, et al. Polimorfismul APOE şi efectul hipertrigliceridemic al zaharozei alimentare. Am J Clin Nutr. 2001;73: 746-752.

Wilson PW, Myers RH, Larson MG şi colab. Alelele apolipoproteinei E, dislipidemia şi boala coronariană: Studiul Framingham Offspring. JAMA. 1994;272: 1666-1671.

Pablos-Mendez A, Mayeux R, Ngai C,

et al. Asocierea polimorfismului apo E cu nivelurile lipidelor plasmatice la o populație multietnică în vârstă. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:3534-3541.

Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Asocieri dependente de context şi invariante între lipide, lipoproteine şi apolipoproteine şi genotipul apolipoproteinei E.

J Lipid Res. 2000;41:1812-1822.

Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et al. Studiu turcesc asupra inimii: lipide, lipoproteine şi apolipoproteine. J Lipid Res. 1995;36:839-859.

Lehtimaki T, Frankberg-Lakkala H, Solakivi T, et al. Efectul postului pe termen scurt, polimorfismul genei apolipoproteinei E şi sexul asupra lipidelor plasmatice. Am J Clin Nutr. 1997;66:599-605.

Wolever TM, Hegele RA, Connelly PW, et al. Efectul pe termen lung al alimentelor cu fibre solubile asupra metabolismului grăsimilor postprandiale la subiecţii dislipidemici cu genotipuri apo E3 şi apo E4. Am J Clin Nutr. 1997;66:584-590.

Jang Y, Kim OY, Park HY şi colab. Efectul polimorfismului apolipoproteinei E asupra răspunsului lipidelor serice şi a insulinei la consumul de cereale integrale la pacienţii cu boală coronariană. Nutr Res. 2001;21: 1463-1473.

Corella D, Tucker K, Lahoz C, et al. Consumul de alcool determină efectul locusului APOE asupra concentraţiilor de colesterol LDL la bărbaţi: studiul Framingham Offspring. Am J Clin Nutr. 2001;73:736-745.

Hagberg JM, Wilund KR, Ferrell RE. Gena APO E şi efectele genelor-mediu asupra nivelurilor lipoproteinelor-lipidice plasmatice. Physiol Genomics. 2000;4:101-108.

Bernstein MS, Costanza MC, James RW şi colab. Activitatea fizică poate modula efectele genotipului ApoE asupra profilului lipidic. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2002;22:133-140.

Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. Alela apolipoproteinei epsilon4 determină prognosticul şi efectul asupra prognosticului simvastatinei la supravieţuitorii infarctului miocardic: un substudiu al studiului de supravieţuire a simvastatinului scandinav. Circulaţie. 2000;101:1366-1371.

Oliveira HC, Ma L, Milne R, et al. Activitatea proteinei de transfer al esterului de colesteril îmbunătăţeşte formarea esterului de colesteril în plasmă: studii la şoareci transgenici CETP şi deficienţa genetică a CETP umană. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:1045-1052.

Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Rolul unei variante comune a genei proteinei de transfer al esterului de colesteril în progresia aterosclerozei coronariene: Grupul de studiu al statinei de evaluare a creşterii regresiei. N Engl J Med. 1998;338:86-93.

Zhong S, Sharp DS, Grove JS şi colab. Creşterea bolii coronariene la bărbaţii japonez-americani cu mutaţie în gena proteinei de transfer a esterului de colesteril, în ciuda nivelurilor crescute de HDL. J Clin Invest. 1996;97:2917-2923.

Dullaart RP, Hoogenberg K, Riemens SC, et al. Polimorfismul genei proteinei de transfer al esterului de colesteril este un determinant al colesterolului HDL şi al răspunsului lipoproteic la o dietă hipolipemiantă în diabetul de tip 1. Diabet. 1997;46:2082-2087.

Fumeron F, Betoulle D, Luc G, et al. Consumul de alcool modulează efectul unui polimorfism al genei proteinei de transfer al esterului de colesteril asupra lipoproteinelor cu densitate mare a plasmei şi riscul de infarct miocardic. J Clin Invest. 1995;96:1664-1671.

Hannuksela ML, Liinamaa MJ, Kesaniemi YA, et al. Relaţia polimorfismelor din gena proteinei de transfer a esterului de colesteril cu activitatea proteinei de transfer şi nivelurile de lipoproteine plasmatice la băutorii de alcool. Ateroscleroza. 1994;110:35-44.

Wenzel K, Felix S, Kleber FX şi colab. Polimorfismul E-selectină şi ateroscleroza: un studiu de asociere. Hum Mol Genet. 1994;3:1935-1937.

Zheng F, Chevalier JA, Zhang LQ şi colab. Un polimorfism HphI în gena E-selectină este asociat cu boala arterială coronariană prematură. Clin Genet. 2001;59: 58-64.

Bowie AG, O'Neill LA. Vitamina C inhibă activarea NF-kappa B de către TNF prin activarea protein kinazei activate de mitogen p38. J Immunol. 2000;165:7180-7188.

Bowie A, O'Neill LA. Stresul oxidativ şi activarea factorului nuclear-kappaB: o reevaluare a dovezilor în lumina descoperirilor recente. Biochem Pharmacol. 2000;59:13-23.

Meydani SN, Endres S, Woods MM, et al. Suplimentarea orală cu acizi graşi (n-3) suprimă producţia de citokine şi proliferarea limfocitelor: comparaţie între femeile tinere şi cele mai în vârstă. J Nutr. 1991;121:547-555.

Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, et al. Baza moleculară a hipertensiunii umane: rolul angiotensinogenului. Celulă. 1992;71:169-180.

Winkelmann BR, Russ AP, Nauck M, et al. Polimorfismul angiotensinogenului M235T este asociat cu angiotensinogenul plasmatic şi cu boli cardiovasculare. Am Heart J. 1999;137:698-705.

Kunz R, Kreutz R, Beige J şi colab. Asocierea dintre varianta angiotensinogenului 235T şi hipertensiunea esenţială la albi: o revizuire sistematică şi o evaluare metodologică. Hipertensiune arterială. 1997;30:1331-1337.

Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, et al. Răspuns îmbunătăţit al tensiunii arteriale la o scădere uşoară a sodiului la subiecţii cu varianta 235T a genei angiotensinogenului. Sunt J hipertens. 1999;12:460-466.

Rankinen T, Gagnon J, Perusse L, et al. Polimorfismele AGT M235T şi ACE ID şi tensiunea arterială la exerciţiu în Studiul de familie HERITAGE. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279: H368-H374.

Hingorani AD, Jia H, Stevens PA, et al. Polimorfismele genelor sistemului renină-angiotensină influenţează tensiunea arterială şi răspunsul la inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. J Hipertens. 1995;13: 1602-1609.

Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB,

et al. Farmacogenetică antihipertensivă: introducerea medicamentului potrivit la pacientul potrivit. J Hipertens. 2001;19:1-11.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (K(m) crescută): relevanţă pentru boala genetică şi polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75: 616-658.

Bova I, Chapman J, Sylantiev C, et al. Polimorfismul genei A677V metilentetrahidrofolat reductază şi ateroscleroza carotidiană. Accident vascular cerebral. 1999;30: 2180-2182.

Gallagher PM, Meleady R, Shields DC,

et al. Homocisteina şi riscul de boală coronariană prematură: dovezi pentru o mutaţie genetică comună. Circulaţie. 1996;94:2154-2158.

Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Lindemans J, et al. Metilentetrahidrofolat reductază termobilabilă în boala coronariană. Circulaţie. 1997;96:2573-2577.

Kluijtmans LA, Boers GH, Verbruggen B, et al. Deficitul homozigot de cistationin betasintază, combinat cu factorul V Leiden sau metilentetrahidrofolat reductază termolabil în riscul de tromboză venoasă. Sânge. 1998;91:2015-2018.

Gemmati D, Previati M, Serino ML, et al. Niveluri scăzute de folat şi metilentetrahidrofolat reductază termolabilă ca determinant primar al hiperhomocistinemiei uşoare la subiecţii normali şi tromboembolici. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1999;19:1761-1767.

Miyao M, Morita H, Hosoi T, et al. Asocierea polimorfismului metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) cu densitatea minerală osoasă la femeile japoneze aflate în postmenopauză. Calcif Tissue Int. 2000;66:190-194.

Martinez de Villarreal LE, Delgado-Enciso I, Valdez-Leal R, et al. Nivelurile de folat şi genotipul N(5), N(10)-metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) la mamele descendenţilor cu defecte ale tubului neural: un studiu caz-control. Arch Med Res. 2001;32:277-282.

Ou CY, Stevenson RE, Brown VK şi colab. Polimorfismul genetic 5,10-metilentetrahidrofolat reductază ca factor de risc pentru defecte de tub neural. Am J Med Genet. 1996;63:610-614.

Skibola CF, Smith MT, Kane E şi colab. Polimorfismele genei metilentetrahidrofolat reductazei sunt asociate cu susceptibilitatea la leucemie acută la adulţi. Proc Natl Acad Sci US A. 1999;96:12810-12815.

Kluijtmans LA, Whitehead AS. genotipuri de metilentetrahidrofolat reductază şi predispoziţie la boala aterotrombotică; dovezi că toate cele trei genotipuri MTHFR C677T conferă niveluri diferite de risc. Eur Heart J. 2001;22:294-299.

Engbersen AM, Franken DG, Boers GH şi colab. 5,10-metilentetrahidrofolat reductază termobilabilă ca cauză a hiperhomocisteinemiei uşoare. Am J Hum Genet. 1995;56:142-150.

Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. Terapia cu vitamine în doze mari stimulează enzimele variante cu afinitate scăzută de legare a coenzimei (K(m) crescută): relevanţă pentru boala genetică şi polimorfisme. Am J Clin Nutr. 2002;75:616-658.

Khoury MJ, Newill CA, Chase GA. Evaluarea epidemiologică a screening-ului pentru factorii de risc: aplicare la screening-ul genetic. Am J Sănătate Publică. 1985;75:1204-1208.

Holtzman NA, Marteau TM. Va revoluţiona genetica medicina? N Engl J Med. 2000;343:141-144.

Bland JS. Utilizarea medicinei complementare pentru îmbătrânirea sănătoasă. Altern Ther Health Med. 1998;4:42-48.

Haga SB, Khoury MJ, Burke W. Profilare genomică pentru a promova un stil de viaţă sănătos: nu este pregătit pentru prime time. Nat Genet. 2003;34:347-350.

Khoury MJ. Genetica şi genomica în practică: continuumul de la boala genetică la informaţiile genetice în sănătate şi boală. Genet Med. 2003;5:261-268.

Loktionov A. Polimorfisme ale genelor comune şi nutriţie: legături emergente cu patogeneza bolilor cronice multifactoriale (recenzie). J Nutr Biochem. 2003;14:426-451.

Analiza mineralelor părului

Steve Austin, ND şi Nick Soloway, LMT, DC, LAc

P INTRODUCERE

În ciuda multor studii de cercetare de la publicarea iniţială a acestui capitol în 1985, au existat puţine schimbări în valoarea diagnostică a analizei părului (HA). În afara utilizării sale acceptate pentru diagnosticarea toxicităţii metalelor grele, în acest moment, HA are încă doar o aplicaţie clinică limitată.

În ultimii ani, s-au făcut mai multe încercări de standardizare a tehnicilor de testare a HA,1 dar laboratoarele încă nu au un acord cu privire la procedurile de manipulare a unei mostre de păr.2-4

Multe afecţiuni şi boli au fost testate pentru modele anormale de HA şi s-a demonstrat că un număr de modele diferă semnificativ de normă, inclusiv următoarele:

Dificultăţi de învăţare5-7

Defecte congenitale8,9

Hiperactivitate10-12

Sindromul Down13,14

Nevroza si psihoza15

Demenţa senilă16

Autism17

Alopecia areata18

Diabet zaharat insulino-dependent19,20

Fibroza chistica21

['-Talasemie22

Spasticitatea la copii23

Expunerea repetată la radiografii24-26

Cancer nazofaringian27,28

Anemia aplastică29

Sindromul metabolic30

Cancerul mamar31

Densitatea minerală osoasă32

Diabetul de tip 233

HA a fost folosit cu succes pentru a testa abuzul de droguri,34-41 şi au fost efectuate studii în mai multe locaţii care examinează validitatea utilizării HA pentru a testa consumul de droguri înainte de reintroducerea permiselor de conducere.42,43 Cu toate acestea, metaboliţii medicamentelor nu se găsesc pe majoritatea HA comerciale.

HA pare să ofere potenţial ca instrument de diagnostic corelat în câteva dintre condiţiile enumerate, deşi modelele minerale ale părului nu ar trebui utilizate exclusiv pentru diagnostic. De exemplu, valorile ridicate ale sodiului din păr la sugarii cu fibroză chistică arată o suprapunere foarte mică cu cele din grupul de control şi un studiu a demonstrat că copiii cu dificultăţi de învăţare pot fi diagnosticaţi cu o acurateţe de 98% datorită unui model consistent de valori ridicate ale părului de cadmiu, mangan şi crom în combinaţie cu valori scăzute ale litiului şi cobaltului. Cu toate acestea, există o controversă semnificativă cu privire la utilizarea metodei pentru diagnosticul clinic al altor boli decât toxicitatea metalelor grele şi ca indicator al stării nutriţionale. Mai mult, mai multe studii pun la îndoială acurateţea inter şi intralaboratoare a HA.44-48 Diferenţa dintre cercetare şi utilizarea clinică este semnificativă. Deşi poate fi de interes într-un cadru de cercetare în care pacienţii cu diferite afecţiuni ale pielii au niveluri medii mai scăzute de magneziu în păr decât martorii, cele două grupuri se suprapun atât de mult încât procedura este inutilă din punct de vedere diagnostic.18 Mai mult, chiar şi atunci când un model HA alterat a fost asociat cu un

boala, în general, au existat puţine investigaţii pentru a stabili dacă suplimentarea cu minerale ar afecta starea clinică sau chiar ar reveni la normal tiparul mineral al părului.

O suprapunere largă a valorilor în grupurile de boală şi de control este frecvent cazul cu HA, rezultând rezultate fals-pozitive şi fals-negative excesive. De exemplu, s-a constatat că pacienţii cu retard mintal au valori ale părului de plumb, sodiu şi potasiu de aproximativ două ori mai mari decât ale martorilor, dar abaterile standard sunt extrem de mari pentru unele minerale (pentru sodiu, 1644,71 ± 1814,93 faţă de 744,43 ± 1987,00; şi pentru potasiu faţă de 1,091,98 ± 744,71 ± 1814,93; 408,35 ± 689,99), iar suprapunerea mare reduce foarte mult utilizarea clinică a HA. În plus, multe dintre modelele modificate de HA asociate cu bolile enumerate anterior sunt încă neconfirmate.

Deşi intervalele normale şi deficienţe ar trebui să fie definite mai clar, conţinutul de crom al părului pare să aibă o potenţială utilizare în viitor în medii clinice. Cu toate acestea, cunoştinţele actuale rămân inadecvate pentru a ajuta clinicienii să trateze pacienţii pe baza nivelurilor anormale de crom al părului.

Cupru

Utilizarea contraceptivelor orale este asociată cu scăderea cuprului de păr şi creşterea cuprului seric.66 Nivelurile ridicate de cupru din păr sunt asociate cu a fi femeie, alăptarea, scolioza idiopatică şi sarcina în unele studii, dar nu în toate.67-70 În mod surprinzător, s-a demonstrat că afecţiunile care afectează starea sistemică a cuprului nu afectează nivelul părului. Deficienţa de cupru71, boala Wilson72,73 şi ciroza74 nu modifică semnificativ conţinutul de cupru al părului. Nivelurile de cupru din păr variază, de asemenea, în funcţie de locaţia geografică.75 Cu toate acestea, s-a constatat că valorile blănii şi ale cuprului din ficat se corelează la şobolani,74 şi un studiu a raportat că cuprul suplimentar creşte nivelul de cupru din păr.76 S-a constatat, de asemenea, că culoarea părului influenţează nivelurile de cupru din păr.70,77.

În acest moment, măsurarea cuprului părului pare nesigură pentru aplicarea clinică.67

Mangan

Nivelurile de mangan din păr la mamele copiilor cu malformaţii congenitale şi la descendenţii acestora au fost semnificativ mai scăzute într-un studiu,8 ceea ce poate permite ca nivelurile de mangan din părul matern să fie utilizate ca indicator al riscului de malformaţii. Atât nivelurile nesemnificative modificate78, cât şi cele normale79 au fost raportate la pacienţii cu epilepsie.78 Valorile manganului de păr au fost raportate a fi crescute la persoanele cu comportament violent, cu niveluri diferite de semnificaţie.79,80 Dovezile că suplimentarea cu mangan afectează comportamentul nu par să existe în prezent.

Manganul de păr poate servi ca instrument de cercetare util în studiul comportamentului alterat, dar cea mai promiţătoare valoare a manganului de păr poate sta în predicţia malformaţiilor congenitale.

Seleniu

Nivelurile de seleniu din apa de fântână şi păr prezintă o corelaţie bună.81 Nivelurile ridicate de seleniu din păr sunt observate în toxicitate,82,83 şi niveluri scăzute sunt observate în deficienţă.84 Valori scăzute ale seleniului din păr au fost raportate la copiii cu defecte ale tubului neural şi la mamele lor9, precum şi la pacienţii cu fenilcetonurie.85 nivelurile elementului cresc semnificativ după suplimentare. 86'88

Ca şi în cazul cromului, acum sunt disponibile date insuficiente pentru a stabili norme fiabile pentru măsurarea valorilor seleniului din păr, iar incidenţa rezultatelor fals pozitive şi fals negative rămâne necunoscută. Măsurarea seleniului de păr arată promiţătoare pentru utilizare clinică atunci când aceste probleme sunt rezolvate.

Sodiu şi potasiu

Este în general acceptat, chiar şi de către susţinătorii HA, că sodiul şi potasiul părului nu reflectă starea alimentară. Creşterile mari ale sodiului din păr pot fi diagnostice în fibroza chistică, dar necesită confirmare. Un raport relativ scăzut de sodiu/potasiu a fost raportat în boala celiacă.88 Deşi mulţi susţinători ai HA citează un nivel scăzut de sodiu şi potasiu în păr ca indicând „epuizarea suprarenală", singurul studiu (preliminar) care a explorat acest subiect a raportat că sodiul şi potasiul părului nu s-au corelat cu funcţia suprarenală.

Zinc

Nivelurile de zinc din păr au primit mai multă atenţie în cercetare decât orice alt mineral. Zincul scăzut al părului a fost asociat cu deficienţă de zinc, anorexie nervoasă, hiperactivitate, sex, vârstă, ateroscleroză, Ş-talasemie, vegetarianism, cancer pulmonar, leucemie, boala celiacă, epilepsie la bărbaţi, epilepsie în general, statură mică în copilărie, sărăcie, insulino-dependent în defectele de tub neural şi diabet zaharat. De asemenea, a fost raportat la nou-născuţi dacă timpul dintre sarcini este scurt.108

Deoarece câteva dintre aceste afecţiuni au fost asociate cu potenţiale deficienţe de zinc şi s-a dovedit că zincul suplimentar creşte nivelul de zinc din păr, practicienii care folosesc HA se bazează adesea pe zincul din păr ca indicator al stării zincului. Cu toate acestea, un studiu a raportat că nivelurile de zinc din păr au scăzut după suplimentare. ţ

Alţi factori care afectează nivelul de zinc al părului, de asemenea, interferează cu utilizarea clinică a acestui instrument. Şamponarea şi moartea afectează nivelul de zinc al părului,111 la fel ca sexul subiectului,111'115 vârsta,70 şi rata de creştere a părului. Copiii subnutriţi au prezentat atât zinc din păr scăzut105,116,117, cât şi ridicat118.

Au fost raportate, de asemenea, corelaţii slabe între zincul părului şi înălţimea, greutatea şi consumul de zinc76,112, deşi un studiu a raportat o corelaţie între zincul părului, greutatea şi consumul de zinc.119 Un alt studiu a constatat că persoanele obeze de ambele sexe au zinc din păr mai mare decât cele cu greutate normală şi că a existat o corelaţie între gradul de obezitate şi niveluri mai mari de zinc din păr.

Deşi au fost raportate niveluri scăzute de zinc în păr la pacienţii cu diabet zaharat insulino-dependent,109, în general, există o suprapunere considerabilă între cazuri şi martori. Pentru a complica şi mai mult imaginea, într-un studiu asupra copiilor de sex feminin cu părinţi cu diabet zaharat nedependenţi de insulină, s-a constatat că zincul din păr este semnificativ mai mare în comparaţie cu femeile fără antecedente familiale de diabet zaharat nedependent de insulină.121

În acest moment, nu există o înţelegere definitivă a semnificaţiei nivelurilor anormale de zinc din păr. Ipoteza că nivelurile ridicate de zinc în păr reflectă deficienţa acută, în timp ce nivelurile scăzute indică deficienţa cronică rămâne nedovedită.

Alte minerale

S-a descoperit că fierul de păr se corelează pozitiv cu feritina serică122, deşi relevanţa clinică a acestei descoperiri este neclară.123 S-a raportat că litiul din păr arată un răspuns liniar la sursele extradietetice.7 Nivelurile scăzute de litiu în păr au fost raportate, de asemenea, împreună cu boli de inimă, dizabilităţi de învăţare şi comportament violent. sau trataţi aceste afecţiuni.

P Abuzul de droguri

HA a fost folosită pentru a detecta drogurile de abuz şi metaboliţii acestora atunci când testele de urină au fost negative.34,36 HA a fost folosită ca probă într-o instanţă de judecată cu privire la abuzul de droguri din trecut.35 Deşi există îngrijorări cu privire la rolul HA în testarea abuzului de droguri,124 HA ♦ Referinţele 11, 19, 22, 510-513, 35. ^ Referinţele 52, 90, 91, 102, 109, 110. pare a fi un instrument valoros în screeningul medicamentelor.37,38,49,50 După cum sa menţionat, metaboliţii medicamentelor, nu nivelurile de minerale, sunt măsuraţi în aceste studii, iar metaboliţii medicamentelor nu sunt raportaţi de obicei pe majoritatea HA disponibile comercial.

P RATIOS

Documentaţia experimentală pentru majoritatea rapoartelor „ideale” care au fost publicate de mai multe companii HA nu a fost găsită. Raportul zinc/cupru a fost raportat a fi modificat la pacienţii violenţi.80 Acest raport a fost, de asemenea, crescut la supravieţuitorii infarctului miocardic.125 S-au raportat, de asemenea, corelaţii puternice între mai multe rapoarte minerale şi ateroscleroză126; cu toate acestea, semnificaţia clinică a acestor rapoarte nu este cunoscută. Raporturile magneziu/zinc au ajutat la separarea subiecţilor sănătoşi (mai puţin de 1:1) de cei epileptici (mai mult de 1:1) într-un studiu.99

Utilizarea pe scară largă a procedurilor de diagnostic speculativ invită la condamnare, mai ales atunci când povara acestor speculaţii cade pe buzunarul şi psihicul pacientului. HA este un instrument de screening valid şi util pentru expunerea la metale toxice (plumb, mercur, cadmiu, arsenic şi seleniu). Are potenţialul de a deveni un instrument clinic de utilizare considerabilă în alte domenii. Abuzul actual şi nestandardizarea procedurilor de laborator sunt mai probabil să împiedice această dezvoltare decât să o ajute.

REFERINŢE

Passwater RA, Cranton EM. Oligoelemente, analiza părului şi nutriţie. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1983.

Blaurock-Busch E. Analiza mineralelor pentru atacul şi apărarea părului. Scrisoare Townsend pentru medici şi pacienţi.

2001;251:86-89.

Sen J, Das Chaudhuri AB. Comunicare scurtă: alegerea metodei de spălare a mostrelor de păr pentru analiza oligoelementelor în studiile de mediu. Am J Phys Anthropol. 2001;115:289-291.

Bass DA, Hickok D, Quig D şi colab. Analiza oligoelementelor în păr: factori care determină acurateţea, precizia şi fiabilitatea. Altern Med Rev. 2001;6:472-481.

Pihl RO, Parkes M. Conţinutul elementului de păr în copiii cu dizabilităţi de învăţare. Ştiinţă. 1977;198:204-206.

Marlowe M, Moon C. Concentraţia de aluminiu a părului şi comportamentul neadaptativ la clasă. J Adv Med. 1988;1:135-142.

Schrauzer GN, Shrestha KP, Flores-Arce MF. Litiu în părul scalpului adulţilor, studenţilor şi criminalilor violenţi. Efectele suplimentării şi dovezi pentru interacţiunile litiului cu vitamina B12 şi cu alte oligominerale. Biol Oligoelem Res. 1992;34:161-176.

Saner G, Dagoglu T, Ozden T. Concentraţiile de mangan din păr la nou-născuţi şi mamele lor. Am J Clin Nutr. 1985;41:1042-1044.

Guvenc H, Karatas F, Guvenc M, et al. Niveluri scăzute de seleniu la mamele şi nou-născuţii lor în sarcinile cu un defect de tub neural. Pediatrie. 1995;95:879-882.

Barlow PJ. Un studiu pilot asupra nivelului de metal din părul copiilor hiperactivi. Ipoteze Med. 1983;11:309-318.

Barlow PJ, Francois PE, Goldberg IJ, et al. Anomalii metalice de urmărire la copiii cu handicap mintal hiperactivi de lungă ședere şi demente senile agitate.

JR Soc Med. 1986;79:581-583.

Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Evaluarea nivelurilor de magneziu la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Magn Res. 1997;10:143-148.

Marlowe M, Moon C, Errera J şi colab. Conţinutul de minerale din păr ca un predictor al retardului mintal. J Orthomol Psihiatrie. 1983;12:26-37.

Shrestha KP, Carrera AE. Oligoelemente de păr şi retard mental în rândul copiilor. Arch Environ Health. 1988;43:396-398.

Kracke K. Baze biochimice pentru tulburările de comportament la copii.

J Orthomol Psihiatrie. 1982;11:289-297.

Vobecky J, şi colab. Conţinutul de crom în păr şi urină la 30 de paciente psihogeriatrice internate şi controale sănătoase din punct de vedere mintal. Nutr Rep Int. 1980;22:49-55.

Marlowe M, Cossairt A, Stellern J, et al. Scăderea magneziului în părul copiilor cu autism. J Orthomol Psihiatrie. 1984;13:117-122.

Cotton DW, Porters JE, Spruit D. Conţinutul de magneziu al părului în alopecia areata atypica. Dermatologica. 1976;152:60-62.

Amador M, Hermelo M, Flories P, et al. Concentraţiile de zinc din păr la copiii diabetici. Lancet. 1975;2:1146.

Hambidge KM, Rodgerson DO, O'Brien D. Concentraţia de crom în părul copiilor normali şi al copiilor cu diabet zaharat juvenil. Diabet. 1968;17:517-519.

Kopito L, Elian E, Shwachman H. Sodiu, potasiu, calciu şi magneziu în părul nou-născuţilor cu fibroză chistică şi în lichidul amniotic de la mamele unor astfel de copii. Pediatrie. 1972;49:620-624.

Dogru U, Arcasoy A, Cavdar AO. Nivelurile de zinc din plasmă, eritrocite, păr şi urină în beta-talasemia homozigotă. Acta Haematol. 1979;62:41-44.

Man CK, Zheng YH, Mak PK. Analiza părului copiilor spastici din Hong Kong. Sci Total Environ. 1996;191: 291-295.

Majumdar S, Chatterjee J, Chaudhuri K. Studii ultrastructurale şi urmelor de metal pe părul şi unghiile radiografilor. Biol Oligoelem Res. 1999;67:127-136.

Chatterjee J, Mukherjee BB, De K şi colab. Urmăriţi nivelurile de metal din sângele şi părul tehnicienilor cu raze X. Biol Oligoelem Res. 1994;46:211-227.

Man AC, Zheng YH, Mak PK. Modificări structurale şi oligoelemente în părul scalpului radiografilor. Biol Oligoelem Res. 1998;63:11-18.

Leung PL, Huang HM. În urma recuperării pacienţilor cu cancer nazo-faringian prin oligoelemente în păr folosind metode statistice de recunoaştere a modelelor. Biol Oligoelem Res. 1998;62: 235-253.

Leung PL, Huang HM. Analiza oligoelementelor din părul voluntarilor care suferă de cancer nazofaringian. Biol Oligoelem Res. 1997;57:19-25.

Wang J, Yang S, Chen G şi colab. Conţinutul de oligoelemente din părul pacienţilor cu anemie aplastică şi tratamentul acestora pe baza unei analize generale a simptomelor şi semnelor. J Trad Chin Med. 1994;14:98-100.

Park SB, Choi SW, Nam AY. Analiza minerală a ţesutului de păr şi sindromul metabolic. Bio Trace Elem Res. 2009;130(3):218-228.

Joo NS, Kim SM, Jung YS şi colab. Nivelul fierului de păr şi al altor minerale la pacientele cu cancer de sân. Biol Oligoelem Res. 2009;129(1-3):28-35.

Song CH, Barrett-Connor E, Chung JH, et al. Asocieri de calciu şi magneziu din ser şi păr cu densitatea minerală osoasă la femeile aflate în premenopauză. Biol Oligoelem Res. 2007;118:1-9.

Huang H, Hu W, Han Z şi colab. Algoritm hibrid progresiv pentru recunoaşterea diabeticilor de tip II pe baza conţinutului de elemente minerale din păr. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2005;5:4716-4718.

Graham K, Koren G, Klein J, et al. Determinarea expunerii gestaţionale la cocaină prin analiza părului. JAMA. 1989;262:3328-3330.

Strang J, Marsh A, DeSouza N. Analiza părului pentru droguri de abuz. Lancet. 1990;335:740.

Gaillard Y, Vayssette F, Pepin G. Interes comparat între analiza părului şi analiza urinei în controalele antidoping. Rezultate pentru amfetamine, corticosteroizi şi steroizi anabolizanţi la cicliştii de curse. Forensic Sci Int. 2000;107: 361-379.

Nakahara Y. Analiza părului pentru medicamentele abuzate şi terapeutice. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999;733:161-180.

Gaillard Y, Pepin G. Testarea părului pentru produse farmaceutice. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999;733:231-246.

Rivier L. Există un loc pentru analiza părului în controalele antidoping? Forensic Sci Int. 2000;107:309-323.

Klien J, Karaskov T, Koren G. Aplicaţii clinice ale testării părului pentru droguri de abuz: experienţa canadiană. Forensic Sci Int. 2000;107: 281-288.

Kintz P, Villain M, Cirimele V. Analiza părului pentru detectarea drogurilor. Ther Drug Monit. 2006;28:442-446.

Kronstrand R, Nystrom I, Forsman M, et al. Analiza parului pentru droguri in reacordarea permisului de conducere. Un studiu pilot suedez. Forensic Sci Int. 2010;196:55-58.

Polla M, Stramesi C, Pichini S, et al. Testarea părului este superioară urinei pentru a dezvălui consumul de cocaină în reeliberarea permisului de conducere. Forensic Sci Int. 200;189:e41-e43.

Barrett S. Analiza comercială a părului. Ştiinţă sau înşelătorie? JAMA.

1985;254:141-145.

Seidel S, Kreutzer R, Smith D, et al. Evaluarea laboratoarelor comerciale care efectuează analize minerale ale părului. JAMA. 2001;285:67-72.

Morley N, Ford R. Analiza elementului de păr-încă la margine. Îngrijirea copilului Sănătate Dev. 2002;28(Suppl 1): 31-34.

Shamberger RJ. Valabilitatea testării mineralelor de păr. Biol Oligoelem Res. 2002;87(1-3):1-28.

Drasch G, Roider G. Evaluarea analizei minerale a părului oferite comercial în Germania. J Trace Elem Med Biol. 2002;16(1):27-31.

Ng SY. Nivelurile de calciu şi magneziu din păr la pacienţii cu fibromialgie: un studiu de centru de caz. J Manipulative Physiol Ther. 1999;22:586-593.

Nobil RE. Absorbţia de calciu şi magneziu de către părul scalpului uman din apele din diferite locaţii geografice. Sci Total Environ. 1999;239:189-193.

Huang HM, Leung PL, Sun DZ şi colab. Nivelurile de calciu, fier, cupru şi zinc din păr şi ser în timpul sarcinii normale la trei trimestre. Biol Oligoelem Res. 1999;69:111-120.

Leung PL, Huang HM, Sun DZ şi colab. Concentraţiile de calciu, fier şi zinc în păr la femeile însărcinate şi efectele suplimentelor. Biol Oligoelem Res. 1999;69:269-282.

Sahin G, Ertem U, Duru F, et al. Prevalenţa ridicată a deficienţei cronice de magneziu în leucemia limfoblastică cu celule T şi a deficitului cronic de zinc la copiii cu leucemie limfoblastică acută şi limfom malign. Limfom leuc. 2000;39:555-562.

Capel ID, Pinnock MH, Dorrell HM, et al. Comparaţii ale concentraţiilor unor urme, în vrac şi metale toxice în părul copiilor normali şi dislexici. Clin Chem. 1981;27:879-881.

Marlowe M, Medeiros DM, Errera J, et al. Mineralele părului şi dieta tinerilor cu sindrom Prader-Willi. J Autism Dev Disord. 1987;17:365-374.

Miekeley N, de Fortes Carvalho LM, Porto da Silveira CL, et al. Anomalii elementare ale părului ca indicatori ai patologiilor endocrinologice şi deficienţe în metabolismul calciului şi osos.

J Trace Elem Med Biol. 2001;15: 46-55.

Bland J. Calciul alimentar, fosforul şi relaţiile lor cu formarea oaselor şi activitatea paratiroidiană. J John Bastyr Col Nat Med. 1979;1:185-189.

Kozielec T, Salacka A, Radomska K, et al. Influenţa suplimentelor de magneziu asupra concentraţiilor de magneziu şi calciu din părul copiilor cu deficit de magneziu. Magn Res. 2001;14:33-38.

Guillard O, Mettey R, Lecron JC, et al. Hipomagnezemia congenitală: alternative la biopsiile tisulare pentru monitorizarea stării de magneziu în organism. Clin Biochem. 1992;25:463-465.

Hambidge KM, Franklin ML, Jacobs MA. Modificări ale concentraţiilor de crom al părului odată cu creşterea distanţelor faţă de rădăcinile părului. Am J Clin Nutr. 1972;25:380-383.

Aharoni A, Tesler B, Paltieli Y, et al. Conţinutul de crom al părului la femeile cu diabet gestaţional în comparaţie cu femeile însărcinate nediabetice. Am J Clin Nutr. 1992;55:104-107.

Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB şi colab. Deficienţa de crom, intoleranţa la glucoză şi neuropatia inversate prin suplimentarea cu crom, la un pacient care primeşte nutriţie parenterală totală pe termen lung. Am J Clin Nutr. 1977;30: 531-538.

Rowland A. Urmele de metale lasă mai mult decât urme de efecte. Ştiri ştiinţifice. 1984; 125:373.

Hunt AE, Allen KGD, Smith BA. Efectul suplimentării cu crom asupra concentraţiei de crom în păr şi a stării diabetice. Nutr Res. 1985;5:131-140.

Hambidge KM, Franklin ML, Jacobs MA. Concentraţia de crom al părului. Efectele spălării probelor şi ale mediului extern. Am J Clin Nutr. 1972;25:384-389.

Deeming SB, Weber CW. Analiza părului a urmelor minerale la subiecţii umani, influenţate de vârstă, sex şi medicamentele contraceptive. Am J Clin Nutr. 1978;31:1175-1180.

Klevay LM. Părul ca material de biopsie. II. Evaluarea nutriţiei cuprului. Am J Clin Nutr. 1970;23:1194-1202.

Pratt WB, Phippen WG. Niveluri crescute de cupru în păr în scolioza idiopatică. Observaţii preliminare. Coloana vertebrală. 1980;5:230-233.

Vir SC, Love AH, Thompson W. Concentraţii de cupru în ser şi păr în timpul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1981;34:2382-2388.

Bertazzo A, Costa C, Biasiolo M, et al. Determinarea nivelurilor de cupru şi zinc în părul uman: influenţa sexului, vârstei şi pigmentării părului. Biol Oligoelem Res. 1996;52:37-53.

Bradfield RB, Cordano A, Baertl J, et al. Cupru de păr în deficienţă de cupru. Lancet. 1980;2:343-344.

Medeiros D, Sturniolo GC, Martin A, et al. Oligoelemente în părul uman. Lancet. 1982;2:608.

Watt F, Landsberg J, Powell JJ, et al. Analiza cuprului şi plumbului din păr folosind microscopul nuclear; rezultate de la subiecţi normali şi pacienţi cu boala Wilson şi otrăvire cu plumb. Analist. 1995;120:789-791.

Epstein O, Boss AM, Lyon TD şi colab. Cupru de păr în ciroza biliară primară. Am J Clin Nutr. 1980;33:967.

Iyengar V, Woittiez J. Oligoelemente în specimenele clinice umane: evaluarea datelor din literatură pentru a identifica valorile de referinţă. Clin Chem. 1988;34:474-481.

Jacob RA, Klevay LM, Logan Jr GM. Părul ca material de biopsie. V. Metalul părului ca indice al metalului hepatic la şobolani: cupru şi zinc. Am J Clin Nutr. 1978;31:477-480.

Sturaro A, Parvoli G, Doretti L, et al. Influenţa culorii, vârstei şi sexului asupra conţinutului de zinc, cupru, nichel, mangan şi plumb din părul uman. Biol Oligoelem Res. 1994;40:1-8.

Papavasilious PS, Kutt H, Miller ST,

et al. Tulburări convulsive şi urme de metale: niveluri ale ţesuturilor de mangan la epilepticii trataţi. Neurologie. 1979;29:1466-1473.

Gottschalk LA, Rebello T, Buchsbaum MS, et al. Anomalii ale oligoelementelor părului ca indicatori ai comportamentului aberant. Comp Psihiatrie. 1991;32:229-237.

Cromwell PF, Abadie BR, Stephens JT, et al. Analiza mineralelor părului: dezechilibre biochimice şi comportament criminal violent. Psychol Rep. 1989;64: 259-266.

Valentine JL, Kang HK, Spivey GH. Nivelurile de seleniu din sângele uman, urină şi păr, ca răspuns la expunerea prin apă potabilă. Mediu Res. 1978;17:347-355.

Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH şi colab. Intoxicaţia endemică cu seleniu a oamenilor în China. Am J Clin Nutr. 1983;37:872-881.

Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, et al. Seleniul de păr ca instrument de monitorizare a expunerilor profesionale în raport cu profilul clinic. J Toxicol Environ Health. 1997;51:437-445.

Grupul de cercetare a bolii Keshan al Academiei Chineze de Ştiinţe Medicale, Beijing. Studii epidemiologice privind relaţiile etiologice dintre seleniul şi boala Keshan. Chin Med J.

1979;92:477-482.

Jochum F, Terwolbeck K, Meinhold H, et al. Efectele unei stări scăzute de seleniu la pacienţii cu fenilcetonurie. Acta Pediatr. 1997;86:775-777.

Gallagher ML, Webb P, Crounse R, et al. Nivelurile de seleniu în părul nou în creştere şi în sângele integral în timpul ingerării unui supliment de seleniu timp de şase săptămâni. Nutr Res. 1984;4:577-582.

Terada A, Nakada M, Nakada K, et al.

Administrarea de seleniu la un pacient de zece ani care primeşte nutriţie parenterală totală pe termen lung (TPN): modificări ale concentraţiei de seleniu în sânge şi păr. J Trace Elem Med Biol. 1998;10: 1-5.

Maugh II TH. Părul: un instrument de diagnostic pentru a completa serul de sânge şi urina. Ştiinţă. 1978;202:1271-1273.

Wright JV, Severtson RB. Observaţii asupra interpretărilor analizei mineralelor părului în medicina umană. J Intl Acad Prev Med. 1982; aprilie: 13-16.

Pekarek RS, Sandstead HH, Jacob RA, et al. Răspunsuri imune celulare anormale în timpul deficitului de zinc dobândit. Am J Clin Nutr. 1979;32:1466-1471.

Secţia NI. Evaluarea statusului zincului şi a suplimentării orale în anorexia nervoasă. J Nutr Med. 1990;1:171-177.

Gibson RS, Heywood A, Yaman C şi colab.

Creşterea copiilor din subdistrictul Wosera, Papua Noua Guinee, în raport cu aportul de energie şi proteine şi starea zincului. Am J Clin Nutr. 1991;53:782-789.

Zachwieja Z, Chlopicka J, Schlegel- Zawadzka M, şi colab. Evaluarea conţinutului de zinc din părul copiilor. Biol Oligoelem Res. 1995;47:141-145.

Bales CW, Freeland-Graves JH, Askey S, et al. Concentraţiile de zinc, magneziu, cupru şi proteine în saliva umană: diferenţe legate de vârstă şi sex. Am J Clin Nutr. 1990;51:462-469.

Tulpina WH, Pories WJ. Nivelurile de zinc ale părului ca instrumente în metabolismul zincului. În: Prasad A, ed. Metabolismul zincului. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1966:363.

Freeland-Graves JH, Bodzy PW, Eppright MA. Statutul de zinc al vegetarienilor. J Am Dieta Asoc. 1980;77:655-661.

Piccinini L, Borella P, Bargellini A, et al. Un studiu caz-control asupra seleniului, zincului şi cuprului în plasmă şi păr la subiecţii afectaţi de cancer de sân şi cancer pulmonar. Biol Oligoelem Res. 1996;51:23-30.

Varkonyi A, Boda M, Endreffy E, et al. Boala celiacă: întotdeauna ceva de descoperit. Scand J Gastroenterol Suppl. 1998;228:122-129.

Ashraf W, Jaffar M, Mohammed D şi colab. Utilizarea părului scalpului pentru evaluarea epilepsiei la grupurile masculine şi feminine ale populaţiei pakistaneze. Sci Total Environ. 1995;164:69-73.

Ilhan A, Uz E, Kali S, et al. Nivelurile de oligoelemente în ser şi păr la pacienţii cu epilepsie şi la subiecţii sănătoşi: terapia antiepileptică afectează concentraţia elementului de păr? Eur J Neurol. 1999;6:705-709.

Bradfield RB, Hambidge KM. Probleme cu starea zincului părului ca indicator al stării zincului corpului. Lancet. 1980;

1:363.

Anonim. Suplimentarea cu zinc la copiii mici sănătoşi. Int Clin Nutr Rev. 1984;4:28-29.

Perrone L, Salerno M, Gialanella G, et al. Suplimentarea pe termen lung cu zinc şi fier la copiii de statură mică: efectul creşterii şi asupra conţinutului de oligoelemente în ţesuturi. J Trace Elem Med Biol. 1999;13:51-56.

Hambidge KM, Walravens PA, Brown RM şi colab. Nutriţia cu zinc a copiilor preşcolari în programul Denver Head Start. Am J Clin Nutr. 1976;29: 734-738.

Weber CW, Nelson GW, Vasquez de Vaquera M, et al. Oligoelemente în părul copiilor sănătoşi şi malnutriţi. J Trop Pediatr. 1990;36:230-234.

Gibson RS, Vanderkooy PD, MacDonald AC şi colab. Un sindrom de deficit de zinc care limitează creşterea, la unii băieţi din sudul Ontario, cu percentile de înălţime scăzute. Am J Clin Nutr. 1989;49:1266-1273.

Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS şi colab. Asocierea dintre nivelurile scăzute de zinc din păr şi defecte ale tubului neural. Indian J Pediatr. 2001;68:519-522.

Rathi SS, Srinivas M, Grover JK şi colab. Nivelurile de zinc la femei şi nou-născuţi. Indian J Pediatr. 1999;66:681-684.

Greger JL, Geissler AH. Efectele suplimentelor cu zinc asupra acuităţii gustului la vârstnici. Am J Clin Nutr. 1978;31:633-637.

Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW şi colab. Efectele alimentării cu zinc şi alţi micronutrienţi asupra performanţei neuropsihologice şi a creşterii copiilor chinezi. Am J Clin Nutr.

1998;68:470S-475S.

Clanet P, DeAntonio SM, Katz SA, et al. Efectele unor produse cosmetice asupra concentraţiilor de cupru şi zinc din părul scalpului uman. Clin Chem. 1982;28:2450-2451.

McKenzie JM. Conţinut de zinc în ser, urină, păr şi unghii de la picioarele adulţilor din Noua Zeelandă. Am J Clin Nutr. 1979;32:570-579.

Heinersdorff N, Taylor TG. Concentraţia de zinc în părul şcolarilor.

Arch Dis Copil. 1979;54:958-960.

Smit Vanderkooy PD, Gibson RS. Modelele de consum de alimente ale copiilor preşcolari canadieni în raport cu zincul şi starea de creştere. Am J Clin Nutr. 1987;45:609-616.

Meng Z. Diferenţele legate de vârstă şi sex în nivelurile de zinc şi plumb din părul uman. Biol Oligoelem Res. 1998;61:79-87.

Weber CW, Nelson GW, Vasquez de Vaquera M, et al. Oligoelemente în părul copiilor sănătoşi şi malnutriţi. J Trop Pediatr. 1990;36: 230-234.

Saner G. Concentraţiile de oligoelemente de păr la pacienţii cu malnutriţie proteico-energetică. Nutr Rep Int. 1985;32:263-268.

Erten J, Arcasoy A, Cavdar AO, et al. Nivelurile de zinc din păr la copiii sănătoşi şi subnutriţi. Am J Clin Nutr.

1978;31:1172.

Hogan SE. Aportul alimentar şi starea zincului părului la persoanele cu dizabilităţi fizice şi de dezvoltare severe. Nutr Res. 1996;16:401-412.

Taneja SK, Mahajan M, Arya P. Biodisponibilitatea în exces a zincului poate provoca obezitate la oameni. Experienta. 1996;52:31-33.

Taneja SK, Mahajan M, Gupta S, et al. Evaluarea statusului cuprului şi zincului în păr şi urină la tinerele descendenţe ale părinţilor NIDDM. Biol Oligoelem Res. 1998;62:255-264.

Bisse E, Renner F, Sussmann S, et al. Conţinutul de fier de păr: posibil marker pentru a completa terapia de monitorizare a deficitului de fier la pacienţii cu boală inflamatorie cronică intestinală? Clin Chem. 1996;42:1270-1274.

Beutler E. Conţinutul de fier de păr: posibil marker pentru a completa terapia de monitorizare a deficitului de fier la pacienţii cu boală inflamatorie cronică intestinală? Clin Chem. 1997;43:1099-1100.

Bailey DN. Screeningul medicamentelor într-o matrice neconvenţională: analiza părului. JAMA. 1989;262:3331.

Bialkowska M, Hoser A, Szostak WB,

et al. Concentraţia de zinc şi cupru din păr la supravieţuitorii infarctului miocardic. Ann Nutr Metab. 1987;31:327-332.

Fernandez-Britto JE, de la Fuente F, Meitin JJ, et al. Ateroscleroza coronariană şi oligoelemente chimice în păr. Un studiu canonic de corelare a subiecţilor autopsiei, folosind un sistem artrometric şi analiza fluorescenţei cu raze X. Zentralbl Pathol. 1993;139:61-65.

Miekeley N, Dias Carneiro MT, da Silveira CL. Cât de fiabile sunt intervalele de referinţă pentru părul uman pentru oligoelemente? Sci Total Environ. 1998;218:9-17.

Druyan ME, Bass D, Puchyr R şi colab. Determinarea intervalelor de referinţă pentru elementele din părul scalpului uman. Biol Oligoelem Res. 1998;62:183-197.

Austin S. Analiza părului: o reevaluare. NCNM Rev. 1982;3:21-26.

Sakai T, Wariishi M, Nishiyama K. Modificări în concentraţiile de oligoelemente în părul copiilor în creştere. Biol Oligoelem Res. 2000;77:43-51.

Perrone L, Moro R, Caroli M, et al. Oligoelemente în părul copiilor sănătoşi eşantionate în funcţie de vârstă şi sex. Biol Oligoelem Res. 1996;51:71-76.

Nowak B, Kozlowski H. Metale grele în părul şi dinţii umani: corelaţia cu concentraţia de metal în mediu. Biol Oligoelem Res. 1998;62:213-228.

Tommaseo Ponzetta M, Nardi S, Calliari I, et al. Oligoelemente în părul şi solul scalpului uman în Irian Jaya. Biol Oligoelem Res. 1998;62:199-212.

Batzevici VA. Analiza oligoelementelor de păr în studiile de ecologie umană. Sci Total Environ. 1995;164: 89-98.

Spilker BA, Maugh II TH. Cât de utilă este analiza părului? J Energy Med. 1980;1:15-19.

Attar KM, Abdel-Aal MA, Debayle P. Distribuţia oligoelementelor în materia lipidică şi non-lipidă a părului. Clin Chem. 1990;36:477-480.

Senofonte, Violante N, Caroli S. 140

Evaluarea valorilor de referinţă pentru

elemente din părul uman al şcolarilor urbani. J Trace Elem Med Biol. 141

2000;14:6-13.

Taylor A. Utilitatea măsurătorilor de

oligoelemente în păr. Ann Clin 142

Biochim. 1986;23:364-378.

Rivlin RS. Folosirea greşită a analizei părului pentru evaluarea nutriţională. Am J Med. 1983;75:489-493.

Analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg

Michael T. Murray, ND şi Stephen Barrie, ND

P INTRODUCERE

Digestia corectă este o condiţie prealabilă pentru o sănătate optimă, iar digestia incompletă sau dezordonată poate contribui major la dezvoltarea multor boli. Problema nu este doar că ingestia celor mai bune substanţe nutritive poate fi de puţin beneficiu atunci când descompunerea şi asimilarea sunt inadecvate, ci şi că macromoleculele incomplet digerate pot fi absorbite inadecvat în circulaţia sistemică. Acest proces poate duce la diferite boli de depunere a complexului imun şi acum este teoretizat că este o parte integrantă a etiologiei alergiilor alimentare.

Hidrogenul clorhidric gastric (HCl) adecvat este, de asemenea, necesar pentru protejarea tractului gastrointestinal de agenţii patogeni ingeraţi şi pentru menţinerea florei intestinale adecvate. Se ştie că o floră sănătoasă este importantă pentru buna funcţionare a sistemului imunitar, pentru absorbţia vitaminelor şi pentru prevenirea infecţiilor oportuniste, cum ar fi Candida albicans, în intestin.

Tehnica de analiză gastrică Heidelberg a fost dezvoltată pentru a măsura concentraţia ionilor de hidrogen (pH) a tractului digestiv şi pentru a determina capacitatea de secreţie acidă a celulelor parietale. Utilizarea sa de radiotelemetrie permite colectarea acestor informaţii importante într-un mod convenabil şi precis.

Sistemul de capsule de pH Heidelberg şi-a avut originea în urmă cu aproximativ 50 de ani la Universitatea Heidelberg din Germania. Într-un studiu sponsorizat de Telefunken, o firmă de electronice din Germania de Vest, inventatorul HG Noeller a studiat aciditatea gastrică la 10.000 de oameni. De atunci, aproximativ 140 de studii, conform unei anchete PubMed, au folosit sistemul Heidelberg pentru a investiga diferite aspecte ale digestiei.1-7 Medicii şi cercetătorii folosesc acum această tehnică pentru măsurarea pH-ului sistemului digestiv.

FIZIOLOGIA DIGESTIEI ÎN STOMIC

Epiteliul stomacului conţine multe glande gastrice. Aceste glande tubulare constau din celule parietale, principale şi mucoase. Porţiunea antrală a stomacului produce hormonul digestiv gastrină, a cărui eliberare este stimulată de următoarele:

Stimularea nervului vagal

Majoritatea fizică a alimentelor ingerate distend stomacul

Proteine parţial digerate

După ce gastrina este absorbită în sânge, este transportată în glandele gastrice, unde stimulează celulele parietale să producă acid HCl şi, într-o măsură mai mică, celulele principale să producă enzime digestive (cum ar fi pepsina şi factorul intrinsec). Cu o stimulare adecvată, celulele parietale îşi măresc producţia de HCl de până la opt ori.

Când pH-ul stomacului ajunge la aproximativ 2, mecanismul gastrinei se blochează şi feedback-ul face ca celulele parietale să scadă producţia de HCl. Această concentraţie de ioni de hidrogen (cu un factor de 100.000) este un proces dependent de energie.

Proteina dietetică este compusă din aminoacizi ţinuţi împreună prin legături peptidice. Pepsina A, principala protează gastrică, le scindează în stomac şi este cea mai activă la valori ale pH-ului cuprinse între 2 şi 3. Este inactivă la un pH de 5 şi peste. In consecinta, pentru a avea vreun efect digestiv semnificativ in stomac, sucurile gastrice trebuie sa fie acide.

Tripsina (o enzimă de divizare a proteinelor secretată de pancreas) completează procesul, dând aminoacizi şi dipeptide. Mesagerul biochimic care

stimulează această secreţie pancreatică este bolusul acid al alimentelor care se deplasează din stomac în duoden.

p PROCEDURA

Echipamente

Sistemul Heidelberg constă din următoarele echipamente:

Capsula de radiotelemetrie - o capsulă din plastic dur (aproximativ 2 cm lungime x 0,8 cm în diametru) care conţine un transmiţător radio miniatural, un dispozitiv de detectare a pH-ului şi o baterie activată cu soluţie salină.

Antenă cu bandă — primește semnalul de la capsulă și îl transmite la receptor.

Receiver/recorder — primește și traduce semnalul. Citirea pH-ului este afișată pe un contor și înregistrată de o imprimantă continuă pentru o înregistrare permanentă. Receptorul conține, de asemenea, o sondă de calibrare utilizată pentru a calibra fiecare capsulă cu soluții cunoscute de pH 1 și 7.

Bloc de încălzire - menține soluțiile de calibrare la 37o C.

Metode

Testul poate fi efectuat în două moduri: provocarea repetă a capsulei legate și metoda fluxului. Fiecare oferă informații diferite și are avantajele și dezavantajele sale. Pentru ambele proceduri, testul începe după ce pacientul a postit (mâncare și lichid) timp de 8 ore.

Tethered Capsule Repeat Challenge

În această procedură, capsula este legată astfel încât să rămână în stomac în timp ce stomacul este provocat de ingestia unei soluții saturate de bicarbonat de sodiu (adică, bicarbonat de sodiu).8 Soluția de provocare declanșează o creștere a pH-ului stomacului și o încercare ulterioară a celulelor parietale de a restabili aciditatea corespunzătoare. Majoritatea oamenilor au un pH inițial normal între 1 și 2,3. Anomaliile secreției stomacale sunt de obicei găsite numai după ce stomacul este provocat. (Un protocol mai implicat poate fi găsit în Wright.8)

Procedura este următoarea:

Antena pentru talie este fixată în jurul taliei pacientului, iar receptorul/recorderul este pornit și calibrat.

Pacientul înghite capsula, care este atașată de un fir de bumbac lung și subțire de 1 metru (este permisă o cantitate mică de apă distilată). Citirea pH-ului începe de obicei la 7 și scade spre 1. După aproximativ 5 minute, capsula ajunge la fundul stomacului (care afișează în mod normal un pH între 1 și 2), iar firul rămas este lipit de obraz pentru a preveni mișcarea capsulei din stomac și în intestin.

Dacă pH-ul a jeun este normal, pacientul înghite prima provocare de 5 ml de soluție alcalină. În 30 de secunde, pH-ul crește în mod normal la 7 și pacientul este rugat să se întindă pe partea stângă (pentru a menține conținutul stomacului cât mai mult posibil).

Dacă funcția stomacului este normală și acidul este secretat suficient ca răspuns la provocarea cu alcalii, pH-ul revine la normal (între 1 și 2) în 20 de minute.

Provocarea se repetă de până la patru ori, atâta timp cât timpul de răspuns este în 20 de minute.

Capsula cu flux direct

În această procedură, capsula nu este legată de un fir şi este lăsată să se mişte liber din stomac în duoden şi în restul intestinului subţire. Susţinătorii acestei metode

FIGURA 18-1 Gastrograma Heidelberg normală.

FIGURA 18-2 Gastrograma hipoclorhidric.

susţin că acest lucru permite măsurarea timpului de golire gastrică şi a pH-ului intestinal, ambele fiind parametri importanţi.

p INTERPRETAREA

Rezultatele pot fi clasificate ca normale, hipoclorhidrie, aclorhidrie şi hiperclorhidrie.

Normal. Pacientul reacidifică cu succes după patru provocări (Figura 18-1). Curba numărul 1 arată capsula care intră în tubul digestiv; numărul 2 arată că capsula ajunge la fundul stomacului şi are loc provocarea alcalină; iar numărul 3 arată o creştere a pH-ului după înghiţire şi reacidificarea ulterioară în 20 de minute.

hipoclorhidrie. Pacientul are nevoie de mai mult de 20 de minute pentru a se reacidifica (Figura 18-2). Curba numărul 1 arată că un pH de 1 este atins după 30 de minute. Reţineţi că la a treia provocare, pH-ul revine doar la aproximativ 4.

Aclorhidrie. Stomacul pacientului prezintă o secreţie acidă mică şi nu este capabil să secrete suficient acid pentru a aduce pH-ul sub 4, chiar şi la prima provocare (Figura 18-3). pH-ul rămâne la aproximativ 4,2 timp de aproape 2 ore.

Hiperclorhidrie. Gastrograma arată o reacidificare extrem de rapidă (în 5 minute) după fiecare provocare.

În funcţie de componentele curbei specifice, unii cercetători cred că uneori pot fi identificate cantitatea de mucoasă, ulcere proaspete sau cronice şi afecţiunile de gastrită acută.

P APLICAŢIE CLINICĂ

Deşi se vorbeşte multe despre condiţiile de hiperaciditate, probabil că problemele de sănătate mai semnificative sunt cauzate de hipoclorhidrie şi aclorhidrie. Măsurarea directă a secreţiei de acid gastric

CASETA 18-2 Semne frecvente de aciditate gastrică scăzută

Unghii slabe, decojite şi crăpate

Capilare dilatate în obraji şi nas (la nealcoolici)

Acneea postadolescentă

Deficit de fier

Paraziţi intestinali cronici sau floră anormală

Alimente nedigerate în scaun

Infecţii cronice cu candidoză

Gazoarea tractului digestiv superior

CASETA 18-1 Simptome frecvente ale acidităţii gastrice scăzute

CASETA 18-3 Boli asociate cu aciditate gastrică scăzută

Balonare, eructaţii, arsuri şi flatulenţă imediat după masă

Un sentiment de „plinătate" după masă

Indigestie, diaree sau constipaţie

Alergii alimentare multiple

Greaţă după administrarea de suplimente

Mâncărime în jurul rectului

Modificat de la Wright JV. Vindecarea prin nutriţie. Emmaus, PA: Rodale Press, 1985.

prin intubare şi aspiraţie este incomod şi inacceptabil pentru mulţi pacienţi. Sistemul de capsule Heidelberg pH oferă un sistem de testare ambulatoriu convenabil şi precis pentru clinicienii interesaţi de evaluarea funcţiei gastrice.

HCl, pepsina şi factorul intrinsec sunt implicaţi direct în digestie şi contribuie la modificările chimice din intestine care ajută la absorbţia multor factori nutriţionali. De exemplu,

absorbţia vitaminei B]2 necesită factor intrinsec, în timp ce zincul, calciul şi fierul sunt slab asimilate atunci când aciditatea gastrică este scăzută.9-11

P INDICAŢII

Multe simptome şi semne sugerează afectarea capacităţii de secreţie a acidului şi s-a descoperit că o serie de boli specifice sunt asociate cu aclorhidrie şi hipoclorhidrie (în special bolile autoimune legate de antigenul leucocitar uman B8). Acestea sunt enumerate în Casetele 18-1, 18-2 şi 18-3.12-23 Se pare că prezenţa Helicobacter pylori este un factor major atât în aclorhidrie, cât şi în hipoclorhidrie.24,25.

Îmbătrânire

Numeroase studii au arătat că capacitatea de secreţie acidă scade odată cu vârsta. Aciditatea scăzută a stomacului a fost găsită la mai mult de jumătate dintre cei mai în vârstă de 60 de ani.26,27 Un studiu asupra vârstnicilor a constatat că nivelurile lor de nutrienţi din ţesut ar putea fi saturate numai prin utilizarea suplimentelor intramusculare; suplimentarea orală a fost ineficientă. Autorii au speculat că aceasta s-a datorat atrofiei diferitelor organe digestive.28

boala Addison

Astm

boala celiacă

Dermatita herpetiformă

Diabet zaharat

Eczemă

Boala vezicii biliare

boala lui Grave

Tulburări autoimune cronice

hepatită

Virusul imunodeficienţei umane/sindromul imunodeficienţei dobândite

Urticarie cronică

Infecţia cu Helicobacter pylori

Lupus eritematos

Miastenia gravis

Osteoporoza

Anemia pernicioasă

Psoriazis

Artrita reumatoidă

Rozaceea

sindromul Sjogren

Tireotoxicoza

Hipertiroidismul şi hipotiroidismul

Vitiligo

Date din referinţele 13-24.

P CONCLUZIE

Sistemul de capsule de pH Heidelberg este o metodă eficientă şi convenabilă de a determina capacitatea de secreţie a acidului gastric în condiţii care simulează ingestia de alimente. Rezultatele sunt extrem de valoroase în identificarea numărului mare de persoane care au funcţia de secreţie afectată. Ramificaţiile secreţiei de acid afectate sunt larg răspândite. Această tehnologie a devenit o metodă acceptată de evaluare a pH-ului gastric în mai multe medii de cercetare.

REFERINȚE

Noeller HG. Utilizarea unei capsule radiotransmiţătoare pentru măsurarea pH-ului gastric. German Medical Monthly. 1961;6:3.

Noeller HG. Rezultatele examinărilor funcţiilor stomacului cu capsula endo-radio-un nou aparat pentru asistarea diagnosticului stomacului. Fortschritte der Medizin. 1962;80:351-363.

Steinberg WJ, Mina FA, Pick PG. Capsula Heidelberg. Evaluarea in vitro a unui nou instrument pentru măsurarea pH-ului intragastric. J Pharm Sci. 1965;54:772-778.

Stavney LS, Hamilton T, Sircus W. Evaluation of the pH-sensitive telemetry capsule in the estimation of gastric secretory capacity. Am J Dig Dis. 1966;11:753-760.

Dabney R, Yarbrough I, McAlhany JC. Evaluarea metodei capsulei Heidelberg de analiză gastrică fără tub. Am J Surg. 1969 Feb;117(2):185-192.

Andres MR, Bingham JR. Analiză gastrică fără tub cu o pastilă de radio-telemetrie. CMA. 1970;102:1087-1089.

Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH şi colab. Estimarea timpului de rezidenţă gastrică a capsulei Heidelberg la om. Gastroenterol. 1985;89:392-397.

Wright J. O propunere pentru testarea standardizată de provocare a capacităţii de secreţie a acidului gastric folosind sistemul de radiotelemetrie al capsulei Heidelberg. J John Bastyr Coll Nat Med. 1979;1:3-11.

Berărie GJ. Efectul pH-ului intragastric asupra absorbţiei orale a acetatului de zinc şi a oxidului de zinc la tinerii voluntari din sănătate. J Parent Ent Nutr. 1995;19:393-397.

Mahoney AW, Hendricks DG. Rolul acidului gastric în utilizarea calciului alimentar de către şobolan. Nutr Metab. 1974;16:375-382.

Jacobs A, Rhodes J. Factori gastrici care influenţează absorbţia fierului la pacienţii anemici. Scan J Hematol. 1967;4:105-110.

Wright JV. Vindecarea prin nutriţie. Emmaus, PA: Rodale Press; 1985.

Howitz J, Schwartz M. Vitiligo, aclorhidrie şi anemie pernicioasă. Lancet. 1971;i:1331-1334.

Bray GW. Hipoclorhidria astmului în copilărie. BMJ. 1930;i:181-197.

Hosking DJ, Moody F, Stewart IM şi colab. Insuficienţa vagală a secreţiei gastrice în neuropatia autonomă diabetică. BMJ. 1975;i:588-590.

Rabinowitch IM. Aclorhidria şi semnificaţia sa clinică în diabetul zaharat. Am J Dig Dis. 1949;18:322-333.

Carper WM, Butler TJ, Kilby JO, et al. Litiază biliară, secreţie gastrică şi dispepsie flatulentă. Lancet. 1967;i:413-415.

Rawls WB, Ancona VC. Urticarie cronică asociată cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Rev Gastroent. 1950;18:267-271.

Gianella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influenţa acidităţii gastrice asupra infecţiilor enterice bacteriene şi parazitare. Ann Intern Med. 1973;78:271-276.

De Witte TJ, Geerdink PJ, Lamers CB. Hipoclorhidrie şi hipergastrinemie în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1979;38:14-17.

Ryle JA, Barber HW. Analiza gastrică în acnee rozacee. Lancet. 1920;i: 1195-1196.

Ayres S. Secretia gastrica in psoriazis, eczeme si dermatite herpetiforme. Arch Derm. 1929;20:854-859.

Dotevall G, Walan A. Secreţia gastrică de acid şi factor intrinsec la pacienţii cu hiper şi hipotiroidism. Acta Med Scand. 1969;186:529-533.

Shelton MJ, Adams JM, Hewitt RG, Morse GD. Infecţia anterioară cu Helicobacter pylori este principalul determinant al hipoacidităţii gastrice spontane la pacienţii ambulatorii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis. 1998;27:739-745.

Adamu MA, Weck MN, Gao L, et al. Incidenţa gastritei atrofice cronice: revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor de urmărire. Eur J Epidemiol. 2010;25(7):439-448.

Rafsky HA, Weingarten M. Un studiu al răspunsului secretor gastric la vârstnici. Gastroenterol. 1946;8:348-352.

Davies D, James TG. O investigaţie asupra secreţiei gastrice a o sută de persoane normale de peste şaizeci de ani. Brit J Med. 1930;i:1-14.

Baker H, Frank O, Jaslow SP. Suplimentarea vitaminică orală versus intramusculară pentru hipovitaminoză la vârstnici. J Am Geriat Soc. 1980;48:42-45.

Evaluarea funcţiei imune

Heather Zwickey, PhD

P EVALUAREA SISTEMULUI IMUNO

Fundal

Fiziologia imună implică interacţiuni complexe între celule şi proteine pentru a media un răspuns eficient la bolile infecţioase. Un sistem imunitar sănătos elimină microbii patogeni creând simultan o relaţie biodinamică cu microflora normală. Deoarece sistemul imunitar trebuie, de asemenea, să facă distincţia între invadatorii străini periculoşi şi auto-antigenele, disfuncţia imunitară poate duce la autoimunitate, cancer, alergii şi astm, pe lângă infecţie. Funcţia imunitară sănătoasă este afectată de vârstă, sex, somn, nutriţie şi exerciţii fizice. Terapiile naturale, cum ar fi ierburile, meditaţia, hidroterapia şi suplimentele pot, de asemenea, îmbunătăţi şi manipula reacţiile imune.

O varietate de teste pot fi utilizate pentru a evalua sistemul imunitar. Pentru a determina ce tip de evaluare imunitară să se folosească pentru fiecare diagnostic clinic, este important să înţelegem modul în care fiziologia imună de bază contribuie la un tablou clinic. Clinicienii pot evalua activitatea calitativă sau funcţională a celulelor imune. Datele calitative pot include lucruri precum tipurile, numărul şi stările de activare ale celulelor. Celulele sistemului imunitar exprimă diferite proteine pe suprafaţa lor. Aceste proteine, numite biomarkeri, ne permit să identificăm diferite celule, precum şi starea lor de activare. Pentru

a evalua imunodeficiența și bolile limfoproliferative, trebuie cuantificat numărul de celule T și celule B. Activitatea funcțională a celulelor imune implică introducerea celulelor într-un sistem de testare in vitro, adăugarea de antigen sau mitogen și măsurarea unei funcții cum ar fi citotoxicitatea, producția de citokine sau secreția de anticorpi. Nivelurile de proteine care sunt produse de limfocite și monocite, cum ar fi citokinele și anticorpii, pot fi de asemenea analizate. Testele de predispoziție genetică la boală pot fi evaluate cu teste genetice. O prezentare generală a testelor utilizate pentru măsurarea celulelor este găsită în Tabelul 19-1. O descriere a acestor teste se găsește în Caseta 19-1.

MĂSURAREA P ANTICORPILOR

Anticorpul (numit și imunoglobulină) este o proteină produsă de celulele B ca răspuns la antigen. Fiecare celulă B are specificitate pentru un antigen. Această specificitate este determinată de rearanjarea genei cu mult înainte ca o celulă B să întâlnească vreodată antigenul. Anticorpul se găsește atât pe suprafața celulelor B și este secretat. Celulele B se găsesc în principal în ganglionii limfatici, plasturi Peyer din intestin și splină (80%); cu toate acestea, anticorpul este ușor detectabil în sânge și în alte fluide corporale.

Anticorpii arată ca litera „Y”. Fiecare parte a anticorpului are o funcție diferită: brațele se leagă în mod specific de antigen, în timp ce baza (regiunea Fc) permite anticorpului să se lege de receptori. Această regiune de bază este numită „izotip”. Anticorpii vin în mai multe izotipuri pe baza regiunii constante a lanțului lor greu. Aceste izotipuri diferite au importanță funcțională. Unele izotipuri sunt mai bune decât altele la declanșarea cascadei complementului. Receptorii Fc ai altor izotipuri le permit să activeze celule specifice, cum ar fi mastocitele și eozinofilele.

Anticorpii sunt esențiali pentru măsurarea funcției imune, deoarece pot acționa atât ca un indicator al bolii, cât și ca un instrument de măsurare a nivelurilor altor proteine și celule. Anticorpii monoclonali sunt un instrument puternic (vezi Caseta 19-2).

Măsurarea anticorpilor seric este esențială la pacienții care au infecții repetate sau severe. Nivelurile scăzute de anticorpi la acești pacienți pot indica faptul că aceștia au o imunodeficiență. Pacienții cu mieloame și tulburări limfoproliferative pot

au niveluri ridicate de anticorpi. De exemplu, pacienții cu boală hepatică alcoolică au adesea o expansiune policlonală a imunoglobulinei-A (IgA), în timp ce pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și sindrom Sjogren au expansiune policlonală IgG.1

Tipul de izotip produs de celulele B poate oferi indicii cu privire la starea imunologică a pacientului (vezi Tabelul 19-2).

Calea și durata expunerii, tipul de antigen și fundalul genetic pot afecta izotipul anticorpului care este produs, precum și subclasa de anticorp produs. La expunerea imediată la un nou organism infecțios, organismul produce IgM. După ce celula B produce IgM, clasa trece la un alt izotip, determinat de o combinație de proteine de activare și citokine. Dacă pacientul a fost expus la un agent infecțios, anticorpul va trece de obicei la IgG.

TABELUL 19-1 Prezentare generală a testelor pentru măsurarea specifică

Imunitate

TIPUL TESTELE DE IMUNITATE

Imunitate umorală Producţia de anticorpi: ELISA, matrice de bile citometrice

Imunitatea celulară Citokine: ELISA, ELISPOT, matrice de bile citometrice,

RIA, colorare intracelulară cu citokine

Citotoxicitate: test de eliberare a cromului 51

Proliferare: CFSE, test de proliferare a limfocitelor

Micromatrice genetică SNPs genetică

CFSE, ester succinimidilic al carboxifluoresceinei; ELISA, test imunosorbent legat de enzime;

ELISPOT, spot imunosorbent legat de enzime; RIA, radioimunotest; SNP, polimorfisme cu o singură nucleotidă.

IgG este anticorpul major găsit în sânge şi este format din patru subclase, descrise iniţial în anii 1980 în funcţie de abundenţa lor în ser. IgG1 şi IgG2 sunt prezente în concentraţii mult mai mari decât IgG3 şi IgG4. Toate subclasele de IgG sunt scăzute în populaţiile pediatrice. Deficienţa în unele subclase de IgG are ca rezultat o susceptibilitate crescută la infecţii bacteriene.2 Subtipurile de IgG variază în ceea ce priveşte capacitatea de a activa complementul şi legarea receptorilor Fc. IgG3 are o afinitate puternică pentru receptorii Fc şi are cea mai mare capacitate de a activa complementul. Tipul de antigen poate influenţa subclasa răspunsului anticorpilor. De exemplu, anticorpii IgG2 par să influenţeze antigenele polizaharide, în timp ce antigenele proteice şi bacteriile întregi provoacă de preferinţă IgG1.3'5

Anticorpii IgG4, găsiţi la cea mai mică concentraţie în ser, sunt generaţi pentru antigenele prezentate în mod repetat. Persoanele cu deficit de IgG4 pot fi mai susceptibile la infecţiile piogene ale tractului respirator. Anticorpii împotriva antigenelor dietetice sunt frecvent IgG4. Într-un sondaj comunitar efectuat pe 40 de indivizi, anticorpii antialimentari la lapte, ou şi peşte din subclasa IgG4 au fost găsiţi într-o proporţie semnificativă a unei populaţii sănătoase, ceea ce indică faptul că anticorpii IgG4 împotriva antigenelor alimentare nu pot servi ca markeri ai bolii atopice. Deoarece IgG4 nu poate activa complementul, s-a emis ipoteza că poate servi pentru mecanisme de clearance de protecţie şi poate fi un răspuns de dorit la antigenele dietetice.6 IgG1 şi IgG2 au fost găsite şi pentru antigenele dietetice, dar rezultatul imunologic al acestor subclase poate fi intoleranţa alimentară care nu este cauzată de IgE mediată de IgE. 15.

Anticorpii fiecăreia dintre subclasele de IgG pot fi detectaţi printr-o varietate de tehnici, inclusiv marcarea cu iod radioactiv, antigen

CASETA 19-1 Metode de testare

ELISA

Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) este un test utilizat pentru a măsura proteinele sistemului imunitar. În ELISA, un antigen este fixat pe suprafaţa unei plăci cu 96 de godeuri, apoi un anticorp specific este incubat cu antigenul astfel încât acesta să formeze un imunocomplex. Acest anticorp este legat de o enzimă care permite ca antigenul să fie convertit într-un semnal detectabil, cel mai adesea o schimbare de culoare. Cu cât este mai mult antigen, cu atât culoarea este mai închisă.

ELISPOT

O variaţie a testului ELISA este testul imunosorbent legat de enzime (ELISPOT). Celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) sunt placate pe o placă cu 96 de godeuri cu fundul filtrului acoperită cu anticorp anticitokină. Placa este cultivată timp de 24 până la 48 de ore pentru a permite secreţia şi captarea citokinelor pe placă. Celulele sunt spălate şi se adaugă anticorpul detector, urmat de substrat enzimatic. Celulele secretoare de citokine sunt identificate ca pete de citokină secretată.

Matrice de mărgele citometrice

O matrice de bile citometrică utilizează bile multiplexate etichetate cu anticorpi de captare pentru analiţi specifici, cum ar fi citokine sau alte proteine serice. Serul este adăugat împreună cu anticorpul detector marcat cu ficoeritrină (PE). Complexul anticorp-antigen este trecut prin citometrul de flux, iar software-ul calculează nivelul fiecărui analit pe baza fluorescenţei PE a fiecărei populaţii de bile în raport cu o curbă standard.

Colorarea intracelulară cu citokine

Această tehnică foloseşte citometrul de flux pentru a asigura producţia de citokine în sânge integral stimulat pe termen scurt sau PBMC înainte ca citokinele să fie secretate din celule. Un avantaj al acestui test este că suprafaţa celulară şi markerii intracelulari multipli pot fi analizaţi în combinaţie folosind citometria în flux multiparametrică.

Testul de eliberare a crom-51

Pentru a testa capacitatea celulelor T CD8 sau a ucigaşilor naturali (NK) de a ucide, celulele ţintă sunt incubate cu izotop radioactiv de crom-51, care poate fi eliberat atunci când celula moare. Celulele T CD8 sau NK sunt apoi plasate în diluţie în serie cu celulele prezentatoare

de antigen. Antigenul este adăugat în cazul celulelor T CD8. Când celulele ţintă sunt ucise de CD8, cantitatea de radioactivitate sau enzimă poate fi analizată.

Testul de proliferare a limfocitelor

Capacitatea de proliferare a celulelor T poate fi măsurată prin izolarea PBMC-urilor, separarea celulelor T şi incubarea cu timidină tritiată (3H). Un mitogen, cum ar fi lipopolizaharida, este adăugat la cultura celulară. Acest mitogen poate induce proliferarea celulară. Pe măsură ce celulele se divid, ele încorporează 3H în ADN, iar analiza radioactivităţii poate determina câte diviziuni celulare au avut loc. Un ELISA poate fi, de asemenea, efectuat pentru a măsura producţia de citokine de către celula T CD4.

Carboxifluorescein succinimidil ester

Esterul succinimidilic al carboxifluoresceinei (CFSE) poate fi utilizat pentru a măsura diviziunea celulară. În acest test, celula părinte este incubată cu CFSE, care este încorporat în ADN în timpul diviziunii celulare. Pe măsură ce celula se divide, fiecare dintre celulele fiice conţine jumătate din colorarea CFSE. Fiecare diviziune celulară ulterioară reduce la jumătate cantitatea de CFSE din celulele fiice. Când aceste celule sunt trecute printr-un citometru în flux, se vede un model caracteristic (vezi Figura 19-2).

celule roşii acoperite, imunofluorescenţă cu sepharoză acoperită cu antigen, radioimunotest (RIA) şi test imunosorbent legat de enzime (ELISA) cu anticorpi monoclonali (Figura 19-1).8

IgA poate fi, de asemenea, produsă de agenţi infecţioşi şi apare sub două forme, IgA1 şi IgA2. IgA în ser există predominant sub formă monomerică, IgA1. Raportul IgA1:IgA2 în ser este de aproximativ 9:1. IgA găsită în secreţii, denumită IgA secretorie, apare sub formă de dimeri. Raportul IgA1:IgA2 în secreţii variază, dar este de aproximativ 6:4 în salivă.9 Deoarece IgA se găseşte la suprafeţele mucoasei şi căptuşeşte suprafaţa mucoasei intestinale, nu este neobişnuit să se găsească anticorpi IgA specifici pentru antigenele alimentare. Deoarece IgA este la niveluri ridicate în secreţii, aceasta poate fi găsită în salivă în plus faţă de ser, iar testele IgA salivare sunt uşor disponibile.10,11

Un răspuns imun la paraziţi, în special viermi, declanşează un răspuns IgE.12 IgE provoacă un răspuns imun prin legarea de

CASETA 19-2 Anticorpi monoclonali

Unul dintre instrumentele principale utilizate în multe dintre testele pentru funcţia imună este anticorpul monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt produsul unei singure celule B. Pentru a genera un anticorp monoclonal, un antigen este injectat într-un animal şi celulele B rezultate sunt izolate. Aceste celule B sunt diluate şi o singură celulă B este fuzionată cu o linie celulară de mielom nesecretoare pentru a forma hibrizi. Aceşti hibrizi produc apoi anticorpi monoclonali foarte specifici pentru antigenul injectat. În schimb, atunci când oricărui animal este injectat cu un antigen, sunt generaţi anticorpi policlonali. Multe celule B

diferite specifice pentru acel anticorp eliberează antigen, care este recoltat şi purificat. Această colecţie de anticorpi este numită policlonală deoarece, spre deosebire de anticorpii monoclonali, are multe specificităţi faţă de acelaşi antigen. Anticorpii policlonali şi monoclonali pot fi marcaţi cu enzime pentru fluorescenţă pentru a detecta antigenele proteice originale pentru care sunt specifici.1

Multe proteine au anticorpi monoclonali specifici pentru ele, inclusiv markeri de suprafaţă celulară, citokine şi chiar alţi anticorpi. Calitatea anticorpului monoclonal poate determina sensibilitatea şi specificitatea testului utilizat.

Receptorii Fc de pe mastocite, eozinofile şi bazofile, provocând degranulare şi eliberare de citokine. La indivizii atopici, IgE este produsă şi la alergeni. IgE este la niveluri scăzute în sânge. Măsurarea IgE totale serice este utilă la pacienţii la care se suspectează infecţia parazitară, dar nu este valoroasă pentru măsurarea alergiilor. Astfel, cea mai comună metodă de testare a alergiilor este testul cutanat prick.13 În acest test, o cantitate mică din alergenul suspectat este plasată pe piele. Apoi pielea este înţepată astfel încât alergenul să treacă sub suprafaţa pielii. Dacă pacientul este alergic la alergen, umflarea şi roşeaţa vor apărea în decurs de 15 până la 20 de minute.

Măsurarea anticorpului total din sânge implică electroforeza proteică sau ELISA şi este valoroasă. Cu toate acestea, cuantificarea cantităţii totale de anticorp specific pentru un antigen este şi mai de dorit. Pot fi comandate titruri de anticorpi pentru antigenele comune, cum ar fi cele găsite în vaccinuri. Fiecare laborator are propriile niveluri de referinţă pentru titruri, deoarece sensibilitatea testului este legată de specificitatea şi afinitatea reactivilor pe care îi utilizează.

Anticorpii specifici, mai degrabă decât nivelurile totale, sunt de asemenea măsuraţi pentru autoanticorpii circulanţi. Aceşti anticorpi pot fi detectaţi prin imunofluorescenţă, RIA şi ELISA.14 Imunofluorescenţa implică examinarea ţesutului direct cu microscopie şi este cel mai puţin sensibil dintre aceste teste. Ţesutul pacientului este îngheţat şi secţiunile tăiate pe un criostat. Acest ţesut este incubat cu serul pacientului, astfel încât autoanticorpii din ser se pot lega. Un anticorp secundar marcat fluorescent specific pentru imunoglobulina umană este apoi utilizat pentru a detecta autoanticorpii. Examinarea prin imunofluorescenţă a probelor de biopsie de ţesut deteriorat sau normal poate evidenţia depozite de imunoglobuline cauzate de anticorpi care reacţionează cu antigenele specifice unui organ sau ţesut. Această abordare este deosebit de importantă în diagnosticarea bolii cu anticorpi antiglomerulari bazali şi a tulburărilor cutanate buloase, dar poate prezenta rezultate fals pozitive atunci când este utilizată pentru LES. (Consultaţi Tabelul 19-3 pentru o listă a autoanticorpilor comuni.)

RIA este un test mult mai sensibil utilizat pentru măsurarea anticorpilor care sunt în concentraţii scăzute. În RIA, un anticorp specific pentru anticorpul uman este marcat cu un izotop radioactiv. Când acest anticorp este incubat cu un autoanticorp, contactul detectează chiar şi niveluri scăzute de autoanticorp. ELISA este foarte asemănător cu RIA; cu toate acestea, substratul enzimatic este legat de anticorpul de detectare.

TABELUL 19-2 Funcţia anticorpilor

Ig, imunoglobulina.

* Nivelurile serice prezentate în grame pe litru.

Placă acoperită cu Adăugaţi probă Adăugaţi anticorp de detectare Adăugaţi anticorp de captare a substratului

FIGURA 19-1 ELISA. Un anticorp de captare specific pentru un antigen dintr-o probă este ataşat la fundul unei plăci. Se adaugă proba (sânge, salivă etc.) şi se spală probă în exces din farfurie. Un anticorp secundar, de asemenea, specific pentru antigen este adăugat în placă. Acest anticorp secundar este marcat cu o enzimă. Când substratul pentru enzimă este adăugat pe placă, acesta provoacă o schimbare de culoare. Intensitatea culorii, măsurată prin spectrofotometrie, indică cantitatea de antigen prezentă. Cu amabilitatea Heather Schiffke.

Urină

Când se produce un anticorp, lanţurile uşoare de anticorpi, K şi X, sunt produse în exces. Acestea sunt prezente sub formă liberă în ser şi urină. Deşi cantităţi mici de lanţuri uşoare se găsesc la toată lumea, persoanele cu leziuni renale excretă niveluri mai mari de lanţuri uşoare în urină. Lanţurile uşoare libere sunt asociate cu discrazie plasmatică malignă şi alte tulburări imuno-roliferative legate de limfocite. Imunoglobulina intacta poate fi gasita si in urina.15

Lichidul cefalorahidian

IgG poate fi măsurată în lichidul cefalorahidian (LCR), care este important în bolile autoimune precum scleroza multiplă.16 Albumina poate fi măsurată şi în LCR; cu toate acestea, albumina nu este sintetizată în creier. Prin urmare, o comparaţie a IgG cu nivelurile de albumină din LCR oferă o indicaţie indirectă a câte IgG au fost sintetizate în creier.1

MĂSURAREA COMPLEMENTULUI ŞI A PROTEINEI C-REACTIVE DE SENSIBILITATE MARE

Complementul este o serie de proteine care au ca rezultat distrugerea microbilor. Testele pentru complement pot fi fie cele care recunosc componente individuale ale complementului (cum ar fi ELISA pentru C3 sau C4) sau activitatea funcţională a complementului, cum ar fi liza. Măsurarea nivelurilor C3 şi C4 este suficientă, cu excepţia pacienţilor rari cu deficienţe genetice, cum ar fi angioedem ereditar. Nivelurile scăzute de complement sunt mai semnificative decât nivelurile ridicate. De exemplu, nivelurile complementului pot fi scăzute la pacienţii cu glomerulonefrită sau LES.17,18 Cu toate acestea, nivelurile complementului revin la normal atunci când pacienţii sunt în remisie.

Proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate

Proteina C reactivă (CRP) este implicată în calea complementului. CRP funcţionează prin opsonizarea bacteriilor, marcându-le pentru distrugere de către cascada complementului. Deoarece este uşor de detectat în sânge, CRP a devenit un marker important al inflamaţiei. CRP este eliberat la începutul infecţiei (primele 4 până la 24 de ore) în aceeaşi fereastră în care sunt activate multe alte componente ale inflamaţiei. Cu toate acestea, deoarece este mult mai uşor de măsurat decât citokinele sau alte proteine, nivelurile ridicate de CRP sunt un marker mai consistent al unei infecţii recente.19 Laboratoarele oferă în mod constant un test de înaltă sensibilitate pentru CRP, numit hs-CRP. Acest test este mai sensibil decât testul original pentru CRP, permiţând detectarea unor niveluri mai scăzute de CRP. Niveluri constant ridicate de hs-CRP pot fi diagnostice de inflamaţie cronică.

MĂSURAREA P CELULELE

Subpopulaţii de limfocite

Celulele T

Celulele CD4T produc citokine care direcţionează diferite braţe ale sistemului imunitar. Celulele T CD8 ucid celulele infectate. Proteinele de pe suprafaţa celulelor T care le permit să fie identificate sunt enumerate în Tabelul 19-4. Pentru a identifica calitativ celulele T şi a le separa de alte tipuri de celule, se folosesc două proteine: CD3 şi CD4 sau CD8. CD3 este o moleculă de semnalizare asociată cu receptorul celulelor T şi se află pe toate celulele T. CD4 şi CD8 funcţionează pentru a creşte interacţiunea dintre celula T şi celula prezentatoare de antigen. Se află un eşantion al modului în care celulele T apar pe un diagramă cu puncte de citometrie în flux

CASETA 19-3 Graficul punctual al citometriei în flux de probă

Citometrie în flux

Citometria în flux este o tehnică de numărare a celulelor şi a altor particule microscopice, cum ar fi citokinele şi proteinele. Similar cu microscopia, citometria în flux permite identificarea celulelor pe baza morfologiei lor şi a proteinelor de suprafaţă celulară; cu toate acestea, citometria în flux evaluează populaţiile de celule, mai degrabă decât celulele individuale. Celulele sunt incubate cu anticorpi monoclonali specifici pentru anumite

proteine de pe suprafaţa lor. Fiecare anticorp este marcat cu o culoare diferită de fluorocrom. Celulele sunt apoi suspendate în lichid şi trecute prin citometrul de flux. Lumina de la laserele din citometrul de flux trece prin celule, permiţând detectorilor de pe cealaltă parte să citească împrăştierea luminii din celule în funcţie de granularitatea şi dimensiunea lor. Detectoarele evaluează, de asemenea, culorile fluorescenţei asociate fiecărei celule individuale. Datele rezultate sunt reprezentate grafic folosind un software specializat.

Caseta 19-3. La persoanele sănătoase, raportul CD4/CD8 ar trebui să fie de aproximativ 2:1. Acest raport poate diferi în anumite grupuri etnice.20 Raporturile CD4/CD8 pot fi utilizate pentru a evalua pacienţii cu progresia bolii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane.

Când un clinician abordează un pacient cu suspiciune de imunodeficienţă, el sau ea poate decide să recomande un test funcţional. Imunodeficienţa ar putea fi cauzată de incapacitatea celulei de a prolifera. În acest caz, ar fi finalizat un test de proliferare a limfocitelor sau un test de ester succinimidilic al carboxifluoresceinei (CFSE).

Subseturi CD4 T Helper

Celulele CD4T secretă modele discrete de citokine. Fiecare model este bun pentru diferite tipuri de răspunsuri imune. O singură celulă T CD4 specifică pentru un singur antigen poate secreta orice tipar de citokine, dar va fi înclinată spre secretarea unui model sau altul, în funcţie de infecţia iniţială care declanşează. Subseturile de ajutor CD4T nu pot fi identificate prin markeri de suprafaţă. Cu toate acestea, deoarece subseturile CD4 T helper secretă modele diferite de citokine, colorarea intracelulară cu citokine poate discrimina între subseturi.

Modelul Th0 este secretat de o celulă T naivă, adică una care nu a văzut încă antigenul. Este modelul de citokine care este conceput pentru a menţine pur şi simplu celulele T în viaţă. Celulele Th0 secretă interleukină (IL-2).

Modelul Th1 este secretat de celulele T expuse la antigene bacteriene sau virale. Hiperactivitatea celulelor Th1 T a fost legată de multe boli autoimune. Celulele Th1T secretă interferon-y, precum şi alte citokine.

Modelul Th2 este secretat de celulele T expuse la viermi şi paraziţi, dar este implicat şi în alergii şi astm. Celulele T Th2 secretă IL-4, IL-5 şi IL-13.

Modelul Th3 este secretat ca răspuns la alimente. Deoarece răspunsul imun la alimente ar trebui să fie relativ inert, celulele Th3 sunt considerate un tip de celule T reglatoare (Treg) şi sunt implicate în toleranţa imunologică. Celulele T Th3 secretă factor de creştere tumorală-Ş.

Modelul Th17 este secretat ca răspuns la mucegaiuri şi bacterii extracelulare. Această populaţie de celule T a fost recent legată de multe boli autoimune. Celulele Th17T secretă IL-17.

Celulele T reglatoare

Tregs joacă un rol cheie în menţinerea toleranţei. Pierderea Tregs este asociată cu boli, în special cu boli autoimune. Studiile Tregs au fost limitate în mare parte din cauza diversităţii lor considerabile şi a lipsei de markeri unici de suprafaţă; starea actuală a ştiinţei se găseşte în Tabelul 19-4.21 O mare parte din cunoştinţele despre Tregs provin din modele de şoarece. Treg-urile umane au fost identificate fenotipic ca celule CD4 + CD25+, CD4 + CD25high sau CD4 + CD25 + FoxP3+, pe baza modului în care se colorează şi se prezintă în citometria în flux. CD39 este o altă proteină de pe suprafaţa Tregs, care poate permite o identificare fiabilă.22 Deşi majoritatea celulelor CD4T exprimă CD127, Treg-urile prezintă o expresie de suprafaţă mai scăzută a acestui marker.23 Treg-urile se comportă în mod similar cu alte celule de reglare, cum ar fi celulele Th3 găsite în intestin şi celulele Tr1 găsite la periferie, dar tregthymusul îşi are originea în alte tipuri de stimulare decât aceste tipuri de stimulare. a celulelor reglatoare. Activarea Th1, Th2 şi Tregs poate fi măsurată cu expresia CD69.24

Celulele B

Celulele B sunt identificate prin markerii de suprafaţă CD19 şi CD20 (vezi Tabelul 19-5). Pe lângă faptul că sunt markeri pentru celulele B, CD20 este un marker al limfomului non-Hodgkin şi este o ţintă actuală a medicamentului.25 Anticorpii monoclonali direcţionaţi către CD19 sunt ţinte terapeutice în artrita reumatoidă.26 Produşii celulelor B sunt anticorpi şi pot fi măsuraţi aşa cum este descris mai devreme în „Măsurarea anticorpilor”.

Monocite şi neutrofile

Neutrofilele şi monocitele acţionează la începutul bolii. Prinse de pereţii muşchilor din sânge, neutrofilele sunt unele dintre primele celule care ajung la agenţii infecţioşi. Monocitele se pot extravaza rapid în ţesuturi, diferenţiandu-se în macrofage şi alăturându-se macrofagelor tisulare deja prezente la locul infecţiei. Dacă monocitele şi neutrofilele nu funcţionează corect, pot apărea infecţii severe. Ea

este rar întâlnit pacienţi cu monocite funcţionale scăzute, deoarece consecinţele pot fi extreme.

Când pacienţii au infecţii stafilococice sau fungice severe, numărul de neutrofile trebuie evaluat şi trebuie testată funcţia. Neutropenia este mai frecventă în disfuncţia neutrofilelor. CD18 este un marker consistent şi de încredere pentru neutrofile şi poate fi utilizat ca marker pentru citometria în flux.27 La indivizii sănătoşi, numărul de neutrofile depăşeşte în mod normal 1,5 x 109/L. Neutropenia uşoară este de obicei asimptomatică, în timp ce reducerile moderate până la severe ale numărului sunt asociate cu o creştere progresivă a riscului şi a severităţii infecţiilor. Este posibil ca episoadele de infecţie să pună viaţa în pericol atunci când numărul de neutrofile scade sub 0,5 x109/L. Neutropenia este un efect secundar frecvent al chimioterapiei.28

Funcţia neutrofilelor constă în aderenţă, migrare, chemotaxie, fagocitoză şi o explozie respiratorie. Defecte ale exploziei respiratorii pot provoca boala cronică de granulomatoză. O metodă simplă de evaluare a funcţiei neutrofilelor implică un test de tetrazol cu nitro

albastru. În acest test, neutrofilele ingerează şi reduc un colorant galben solubil la un cristal albastru intracelular. Neutrofilele sunt separate şi apoi stimulate cu endotoxină (lipopolizaharidă) şi celulele sunt privite microscopic.

Neutrofilele şi monocitele pot ucide microbii cu o explozie respiratorie. Un alt test al funcţiei neutrofilelor profită de această activitate. Neutrofilele sau monocitele sunt incubate cu microbi vii, cum ar fi Staphylococcus aureus. După ce celulele au fagocitat organismele, acestea sunt spălate pentru a elimina organismele extracelulare. Celulele sunt apoi lizate, iar lizatul este cultivat pe agar nutritiv. Bacteriile vii vor creşte pe agar. Numărul de organisme viabile reflectă invers gradul de ucidere intracelulară.

Celulele Natural Killer

Când celulele sunt infectate cu un virus sau devin canceroase, ele exprimă adesea un complex de histocompatibilitate mai puţin major pe suprafaţa lor. Acest lucru le face o ţintă pentru celulele ucigaşe naturale (NK). NK-uri

TABELUL 19-6 Modele de citokine

EVENIMENT IMUNOLOGIC NUMELE CITOKINELOR DE MODEL

GM-CSF, factor de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite; IFN, interferon; IL, interleukină;

factorul de creştere a tumorii TGF; factorul de necroză tumorală TNF; Treg, celula T reglatoare.

*IL-8 este o chemokină.

exprimă receptori de suprafaţă care le permit să recunoască absenţa complexului major de histocompatibilitate pe o celulă ţintă şi să o omoare. În plus faţă de acest mecanism, celulele NK pot fi identificate cu CD56.29 Ca şi activitatea CD8, funcţia NK poate fi măsurată cu un test de eliberare a 51-crom (vezi Caseta 19-3).

P CITOKINE

Citokinele sunt molecule imunomodulatoare care joacă un rol esenţial în comunicarea celulă-celulă şi în reacţiile imune. Ele sunt produse de majoritatea tipurilor de celule imunitare, iar multe simptome fizice ale disfuncţiei imune sunt declanşate de citokine. Expresia citokinelor a fost studiată pe larg în tulburările autoimune, inflamaţia cronică şi alte boli. Expresia citokinei este cea mai precisă atunci când este măsurată local la locul ţesutului; cu toate acestea, nivelurile sistemice de citokine pot fi detectate în ser şi salivă. Citokinele pot contribui la progresia bolii şi, prin urmare, sunt ţinte potenţiale pentru intervenţia terapeutică.30,31.

Nivelurile de citokine pot fi testate cu ELISA sau matrice de bile citometrice. Deoarece testarea clinică pentru citokine este relativ nouă, testarea clinică a citokinelor nu este la fel

de validată ca şi alte forme de testare. În plus, nivelurile de citokine sunt afectate de exerciţii fizice, dietă, somn, vârstă şi sex. Citokinele tind să fie secretate în modele (vezi Tabelul 19-6). Deoarece multe terapii naturale pot modifica expresia citokinelor, medicii calificaţi pot schimba oamenii de la un model de citokine la altul.

Celulele canceroase

ARNm

Izolarea ARN

Celulele normale

ARNm

Verso

Transcriptaza

Etichetarea

TABELUL 19-7 Semnele distinctive ale inflamaţiei

IL, interleukină; TNF, factor de necroză tumorală.

cADN

Sonde „Red Fluorescent” Sonde „Green Fluorescent”.

Combinaţi ţinte

FIGURA 19-2 Micromatrice ADN. ARN-ul este preparat dintr-o colecţie de celule, normale şi/sau bolnave. ARN-ul este tradus în cADN in vitro. ADNc-ul din fiecare tip de celulă este marcat cu o culoare diferită de colorant fluorescent. Aceste ADNc sunt apoi adăugate la un cip sau mărgele care a fost hibridizat anterior cu sonde de ADN. Un computer analizează culoarea petelor de ADN de pe cip sau mărgea. Diferenţa relativă de culoare indică o diferenţă în expresia genelor între cele două tipuri de celule. Cu amabilitatea Heather Schiffke.

iar genele receptorilor de citokine sunt asociate cu variabilitatea răspunsului imun între indivizi la boli infecţioase.32 Unele laboratoare clinice oferă acum testare pentru SNP. SNP-urile sunt detectate folosind reacţia în lanţ a polimerazei (PCR).33 Perechile de primeri de gene pentru gena candidată sunt utilizate pentru a amplifica secvenţa ADN a genei pacientului. Gena pacientului este apoi secvenţiată şi comparată cu o secvenţă standard.

Micromatricea genetică oferă un al doilea test pentru variabilitatea genetică şi poate permite medicilor să identifice genele care sunt actori cheie în diferite boli (vezi Figura 19-2). Pe lângă determinarea tiparelor de expresie a genelor care contribuie la tulburări complexe, micromatrice ar putea elucida interacţiunile genelor care duc la simptome clinice sau ar putea spune unui medic dacă un pacient răspunde la o terapie. Microarray implică izolarea ARN-ului din ţesut, etichetarea acestuia cu o sondă fluorescentă şi apoi compararea acestuia cu un ţesut standardizat sau de control prin combinarea probelor de ARN şi hibridizarea acestora cu un cip. Modelele de culoare sunt citite de un computer. Expresia unor gene (gene menajere) tinde să fie mai stabilă şi poate acţiona ca un control. Există încă câteva obstacole de depăşit cu tehnologia microarray genetică, dar utilitatea clinică este probabilă.34

P SIMPTOME CLINICE

Ar fi o neglijenţă să excludem simptomele clinice ca una dintre modalităţile principale prin care sistemul imunitar este evaluat. Simptomele clinice apar de obicei după ce un răspuns imun este în curs de desfăşurare, dar sunt adesea primul semn pentru pacient şi medic că ceva poate fi în neregulă. Medicii au recunoscut un răspuns imun cu mult înainte ca primele celule şi proteine imunitare să fie descoperite. Simptomele clasice ale inflamaţiei: calor (căldură), dolor (durere), rubor (roşeaţă) şi tumoră (umflare) au fost descrise şi înregistrate iniţial de Aulus (Aurelius) Cornelius, un medic şi scriitor medical roman care a trăit între 30 î.Hr. şi 45 d.Hr. Aceste semne distinctive ale inflamaţiei sunt cauzate de multe interacţiuni complexe dintre celulele şi citokinele sistemului imunitar şi nervos şi permit unui clinician să facă anumite presupuneri despre procesele imunitare fără măcar a extrage sânge. De exemplu, caloria (caldura) se refera la febra. Dacă un pacient are febră, un medic poate

presupune că IL-10 este crescută. Tabelul 19-7 ilustrează ce procese imune stau la baza semnelor distinctive ale inflamaţiei.

Comportament de boală

Citokinele proinflamatorii acţionează în creier pentru a induce simptome nespecifice de infecţie. Pe lângă declanşarea febrei, citokinele provoacă schimbări psihologice şi comportamentale profunde. Persoanele bolnave prezintă mai multe simptome, inclusiv stare de rău, oboseală, slăbiciune, incapacitatea de a se concentra şi apatie. Devin somnoroşi (hipersomnie) şi experimentează o activitate deprimată şi o dorinţă de a fi izolaţi. Aceste modificări induse de infecţie sunt denumite „comportament de boală".35 Comportamentele de boală au o varietate de avantaje atât pentru individul bolnav, cât şi pentru populaţie în general. Starea de rău, oboseala şi apatia determină o persoană să se odihnească şi, astfel, să economisească energia. Odihna ajută în continuare organismul prin scăderea pierderilor de căldură, în timp ce frisonul creşte producţia de căldură. Izolarea socială poate ajuta la prevenirea răspândirii infecţiei la alţii.36

Majoritatea comportamentelor de îmbolnăvire sunt cauzate de citokine şi pot ajuta un clinician observator să pună un diagnostic. De exemplu, oboseala şi starea de rău sunt cel mai frecvent declanşate de IL-10. Interesant este că la unii oameni, factorul de necroză tumorală-a şi IL-6 pot provoca furie sau ostilitate, iar acest răspuns emoţional duce la izolarea socială.37

P REZUMAT

Alegerea testelor imunologice adecvate necesită consideraţii fiziologice, economice şi etice. Pentru a alege testul potrivit pentru pacient, trebuie luate în considerare fiabilitatea testelor, precum şi specificitatea şi sensibilitatea acestora. Evaluarea sistemului imunitar este şi mai complicată de sensibilitatea acestuia la mediu. Astfel, rularea testelor în dublu sau în trei exemplare poate fi necesară pentru a valida rezultatele.

REFERINŢE

Chapel H, Haeney M, Misbah S, et al. Tehnici în imunologie clinică. Esenţiale ale imunologiei clinice. Hoboken, NJ: Editura Blackwell; 2006:306-625.

Ferrante A, Rowan-Kelly B, Beard LJ,

et al. Un test de imunosorbţie legat de enzime pentru cuantificarea subclaselor de IgG umane folosind anticorpi monoclonali. J Immunol Methods. 1986;93:207-212.

Bird P, Calvert JE, Lowe J, et al. Măsurarea ELISA a producției de subclase IgG în supernatanții de cultură folosind anticorpi monoclonali. J Immunol Methods. 1987;104:149-158.

Ruths S, Driedijk PC, Weening RS, et al. Proceduri ELISA pentru măsurarea anticorpilor din subclasa IgG la antigenele bacteriene. J Immunol Methods. 1991;140:67-78.

Persson MAA, Hammarstrom L, Edvard Smith CI. Test de imunosorbție legat de enzime pentru distribuția subclaselor de anticorpi umani IgG și IgA specifici antigenului. J Immunol Methods. 1985;78:109-121.

Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Cuantificarea ELISA a anticorpilor din subclasa IgG la antigenele dietetice. J Immunol Methods. 1985;82:321-331.

Hvatum M, Scott H, Brandtzaeg P. Capcanele în determinarea anticorpilor de subclasă IgG și IgG la antigenele alimentare. J Immunol Methods. 1992;148:77-85.

Kemeny DM, Urbanek R, Richards D,

et al. Dezvoltarea unui test imunosorbent semicuantitativ legat de enzime (ELISA) pentru detectarea anticorpilor de subclasa IgG umane. J Immunol Methods. 1987;96:47-56.

De Fijter JW, Van den Wall Bake AWL, Braam CA, et al. Măsurarea subclasei imunoglobulinei A în ser și salivă: sensibilitatea detectării IgA2 dimerice în ELISA depinde de anticorpul utilizat. J Immunol Methods.

1995;187:221-232.

Landry RG. Titruri specifice de IgA serice ca indicatori realiști ai prognosticului tratamentului. Int Dent J. 1995;45:267-274.

Friedman MG. Radioimunotest pentru detectarea anticorpilor IgA specifici virusului în salivă. J Immunol Methods. 1982;54:203-211.

Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopia și infecția curentă cu paraziți intestinali: o revizuire sistematică și meta-analiză. Alergie. 2011;66:569-578.

Lieberman JA, Sicherer SH. Diagnosticul alergiei alimentare: teste cutanate epicutanate,

teste in vitro și provocare alimentară orală. Curr Allergy Asthma Rep. 2011 Feb;11(1): 58-64.

Safi MA. O prezentare generală a diferitelor teste etichetate utilizate în diagnosticul de laborator medical. Teste imune și non-imune. Saudi Med J. 2010;31:359-368.

Nakano T, Nagata A. ELISA pentru lanțuri ușoare de imunoglobuline umane libere în ser: îmbunătățirea specificității testului prin utilizarea a doi anticorpi specifici într-o metodă de detectare tip sandwich. J Immunol Methods. 2004;293:183-189.

Fredrikson S. Utilitatea clinică a evaluării lichidului cefalorahidian. Int MS J. 2010;17:24-27.

Kao AH, Navratil JS, Ruffing MJ şi colab. Eritrocitele C3d şi C4d pentru monitorizarea activităţii bolii în lupusul eritematos sistemic. Artrita Rheum. 2010;62:837-844.

Ponticelli C, Coppo R, Salvadori M. Boli glomerulare şi transplant: asemănări în mecanismele patogenetice şi opţiunile de tratament. Transplant Nephrol Dial. 2011 ianuarie;26(1):35-41.

Genest J. Proteina C reactivă: factor de risc, biomarker şi/sau ţintă terapeutică? Can J Cardiol. 2010;26(suppl A):41A-44A.

Jiang W, Kang L, Lu HZ şi colab. Valori normale pentru subseturile de limfocite CD4 şi CD8 la adulţii chinezi sănătoşi din Shanghai. Imunologie clinică a vaccinurilor. 2004;11:811-813.

Venken K, Hellings N, Liblau R, et al. Homeostazia celulelor T reglatoare perturbate în scleroza multiplă. Trends Mol Med. 2010;16:58-68.

Mandapathil M, Lang S, Gorelik E, et al. Izolarea celulelor T regulatoare umane funcţionale (Treg) din sângele periferic pe baza expresiei CD39. J Immunol Methods. 2009;346:55-63.

Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, et al. Celulele T de reglare CD4+ umane exprimă niveluri mai scăzute ale lanţului alfa al receptorului IL-7 (CD127), permiţând identificarea şi sortarea consecventă a celulelor vii.

J Immunol Methods. 2007;319:41-52.

Ziegler SF, Ramsdell F, Alderson MR. Antigenul de activare CD69. Celulele stem. 1994;12:456-465.

Van Meerten T, Hagenbeek A. Terapia ţintită pentru CD20: următoarea generaţie de anticorpi. Semin Hematol. 2010;47:199-210.

Fânător TF. CD19: o ţintă promiţătoare a celulelor B pentru artrita reumatoidă. Nat Rev Rheumatol. 2009;5:572-577.

Stroncek D. Aloantigene neutrofile. Transfus Med Rev. 2002;16:67-75.

Lyman GH. O comparaţie a ghidurilor internaţionale pentru prevenirea neutropeniei induse de chimioterapie. Curr Opin Hematol. 29 octombrie 2010: e-pub înainte de tipărire.

Timmons BW, Cieslak T. Subseturi de celule umane ucigaşe naturale şi exerciţii acute: o scurtă trecere în revistă. Exerc Immunol Rev. 2008;14:8-23.

Fox PC, Brennan M, Sun PD. Expresia citokinelor în celulele epiteliale ale glandelor salivare minore labiale umane în sănătate şi boală. Arhive Biologie orală. 1999;44:S49-S52.

Suh KI, Kim YK, Kho HS. Nivelurile salivare de IL-1 β, IL-6, IL-8 şi TNF-α la pacienţii cu sindromul gurii arsuri. Arhive Biologie orală. 2009;54:797-802.

Pankratz VS, Vierkant RA, O'Byrne MM,

et al. Asocieri între SNP-uri în genele candidate relevante pentru imunitate şi nivelurile de anticorpi pentru rubeolă: o evaluare multigenică. BMC Imunologie. 2010;11:48. doi:10.1186/1471-2172-11-48.

Germer S, Holland MJ, Higuchi R. Determinarea frecvenţei alelelor SNP de mare performanţă în probe de ADN reunite prin PCR cinetică. Cercetarea genomului.

2000;10:258-266.

Kim K, Zakharkin SO, Allison DB. Aşteptări, validitate şi realitate în profilarea expresiei genice. J Epidemiologie clinică. 2010;63:950-959.

Kent S, Bluthe RM, Kelley KW, et al. Comportamentul de boală ca o nouă ţintă pentru dezvoltarea medicamentelor. Trends Pharmacol Sci. 1992;13:24-28.

Kelley KW, Bluthe RM, Dantzer R, et al. Comportament de boală indus de citokine. Creier, Comportament, Imunitate. 2003;17:112-118.

Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM şi colab. Inflamaţie şi experienţă socială: o provocare inflamatorie induce sentimente de deconectare socială pe lângă starea de spirit depresivă. Creier, Comportament, Imunitate. 2010;24:558-563.

Evaluarea permeabilităţii intestinale

Corene Humphreys, BHSc, ND, DipMedHerb, DipHom

P INTRODUCERE

Intestinul subţire este un organ cu mai multe faţete, care joacă un rol major în procesele digestive şi de absorbţie şi acţionează ca o barieră împotriva macromoleculelor dăunătoare. Cu toate acestea, atunci când această capacitate de absorbţie sau funcţie de barieră este compromisă, sănătatea unui individ poate fi afectată negativ. Modificările patologice ale permeabilităţii mucoasei intestinale au fost identificate într-o serie de boli locale şi sistemice. Acest capitol se concentrează asupra consecinţelor clinice care pot rezulta dintr-o încălcare a integrităţii mucoasei intestinale şi asupra modului în care acestea se raportează la stări specifice de boală. De asemenea, prezintă utilizarea testelor neinvazive pentru a identifica permeabilitatea intestinală şi rezumă opţiunile terapeutice pentru a restabili integritatea mucoasei.

P INTEGRITATEA MUCOSULUI INTESTINAT: MECANISME DE DISRUPTARE

O funcţie cheie a mucoasei intestinale sănătoase este de a împiedica bacteriile şi endotoxinele lor să ajungă în circulaţia portală. În acest scop, o barieră fiziologică naturală este formată din stratul mucos, celulele epiteliale şi complexul joncţional apical şi lamina

propria (Figura 20-1, A). Când una sau mai multe dintre aceste componente sunt afectate, poate rezulta deteriorarea barierei intestinale, permițând toxinelor luminale să se transloce din intestin în circulația sistemică.1,2

Intestinul subțire este format din factori intrinseci specifici care ajută la protejarea gazdei de agenții patogeni de mediu. Acestea sunt enterocitele, precum și spațiile paracelulare compuse din structuri numite joncțiuni strânse, joncțiuni aderente și desosomi (Figura 20-1, B). Joncțiunile strânse înconjoară porțiunea superioară a suprafețelor laterale și celulele epiteliale adiacente pentru a crea puncte de fuziune. Acest lucru creează compartimente fluide distincte care mențin polaritatea celulară și reglează mișcarea transepitelială pasivă a moleculelor.3

Zonula occludins de joncțiune strânsă (ZO1) este situată chiar sub baza microvilozităților și acționează ca barieră primară de permeabilitate între mediul extern și cel intern al corpului.2 Proteinele transmembranare care fac parte din joncțiunea strânsă includ familiile de claudine și ocludine. Proteinele Claudins acționează ca proteine de etanșare, formând pori selectivi pentru ioni în cadrul catenelor de joncțiune strânsă, în timp ce proteinele de ocludină se crede că au proprietăți adezive și de transducere. Atât claudinele, cât și ocludina interacționează cu complexe citosolice precum actina și miozina, care servesc ca elemente contractile pentru deschiderea și închiderea joncțiunilor paracelulare.4 Proteinele transmembranare pot fi afectate de citokine, iar defecte minore ale căii paracelulare pot crea un cerc vicios, prin care celulele prezentatoare de antigen (de exemplu, producția de celule dendritice) stimulează producția de celule tumorale. factorul de necroză-y (TNF-y) și interferon-y (IFN-y) și crește în continuare permeabilitatea joncțiunii strânse.3

Sistemul imunitar al tractului gastrointestinal ajută, de asemenea, la prevenirea translocării moleculelor dăunătoare prin mucoasa intestinală. Țesutul limfoid asociat intestinului cuprinde aproximativ 25% din masa mucoasei intestinului. Este considerat cel mai mare organ imunitar al corpului, conținând 40% din celulele sale efectoare imune.

Imunitatea intestinală constă din două mecanisme distincte de apărare a mucoasei: sistemul specific și sistemul nespecific. Sistemul specific este compus din imunoglobulina A secretorie (sIgA). Sistemul nespecific cuprinde aciditatea gastrică, motilitatea, mucusul, enzimele digestive, flora bacteriană normală și antagonismul bacterian.

Apical

complex jonctional

Mucus

celule iale

Limfocite intraepiteliale

Celulă caliciforme

Basemeni mfembrani

Limfocitul din celulă plasmatică Lamina propria

Strat neagitat

Intersecţie strânsă

Joncţiunea Adherens

Desmosom

FIGURA 20-1 Anatomia barierelor mucoase. (Retipărit cu permisiunea de la Macmillan Publishers Ltd. De la Turner J. Funcţia de barieră a mucoasei intestinale în sănătate şi boli. Nature Rev Immunol 2009:9:799-809. http://www.nature.com/nri.)

Perturbarea funcţiei de barieră intestinală poate rezulta din imunitatea afectată a gazdei, modificări ale florei intestinale sau leziuni directe ale mucoasei.5

În mod obişnuit, microflora intestinală normală oferă „rezistenţă la colonizare", împiedicând aderarea organismelor patogene la peretele intestinal şi translocarea ulterioară a acestora.6 Schimbările în ecologia intestinală, totuşi, pot reduce această rezistenţă naturală şi pot încuraja colonizarea speciilor bacteriene potenţial dăunătoare.

Bacteriile şi toxinele pe care le produc pot modifica integritatea membranei prin diferite mecanisme. Bacteriile pot secreta enzime, cum ar fi elastaza şi proteaza, care hidrolizează membrana epitelială şi provoacă desprinderea celulelor de pe stratul epitelial. Toxinele bacteriene pot acţiona asupra sau în interiorul membranelor şi pot compromite integritatea joncţiunii strânse prin legarea de receptorii membranari. Unele toxine pot traversa membrana celulară şi pot inhiba creşterea celulară prin modificarea sintezei proteinelor. De asemenea, pot modifica compoziţia lipidelor membranei, pot acţiona ca detergenţi sau pot forma pori transmembranari. Efectul net este umflarea celulară, liza, pierderea constituenţilor intracelulari şi afluxul necontrolat de substanţe toxice.7

S-a demonstrat că endotoxinele şi citokinele bacteriene afectează funcţia de barieră prin activarea sintetazei de oxid nitric inductibil. Suprareglarea acestei enzime creşte cantitatea de oxid nitric. Se crede că expunerea prelungită a celulelor la oxid nitric inhibă respiraţia celulară, scade fluxul de sânge mezenteric şi modifică permeabilitatea intestinală.8

Aplicaţii clinice

Deoarece mucoasa intestinală joacă un rol esenţial în apărarea imună şi absorbţia nutrienţilor, o mare varietate de boli şi afecţiuni sunt asociate cu permeabilitatea intestinală anormală (Casa 20-1). Permeabilitatea anormală este adesea identificată prin evaluarea ratei relative la care două zaharuri nedigerabile, lactuloză şi manitol, pătrund în mucoasa intestinală. Un raport mai mare lactuloză-manitol (L/M) indică o permeabilitate intestinală crescută (vezi secţiunea „Măsurarea permeabilităţii intestinale" la pagina x).

CASETA 20-1 Condiţii asociate cu permeabilitatea anormală a intestinului

Boala inflamatorie intestinală Boala celiacă

Diabet zaharat de tip 1 Boală inflamatorie a articulaţiilor Artrită reumatoidă Spondilita anchilozantă Sindrom Reiter

Alergii alimentare Alcoolism

Boala inflamatorie intestinală

Până în prezent, nu este sigur dacă permeabilitatea intestinală alterată observată la pacienţii cu boala Crohn este o consecinţă sau o cauză a bolii.9 Cercetări recente ale lui Takeuchi şi colab.10 au favorizat ideea că creşterea permeabilităţii intestinale este secundară inflamaţiei intestinale. În evaluarea rudelor sănătoase, de gradul întâi, ale

pacienţilor cu boala Crohn, au găsit o prevalenţă de 50% a inflamaţiei subclinice, evidenţiată de o creştere a calprotectinei fecale (un marker proteic care reflectă infiltrarea globulelor albe în lumenul intestinal). Extinderea acestor date, Meddings11 a propus un model pentru dezvoltarea bolii inflamatorii intestinale (IBD) care necesită prezenţa a cel puţin trei condiţii: (1) un sistem imunitar anormal care interacţionează inadecvat cu antigenele de mediu, (2) prezenţa unui agent antigenic şi (3) o încălcare a funcţiei de barieră intestinală care permite antigenului să ajungă la sistemul imunitar.11

Măsurarea permeabilităţii intestinale la pacienţii asimptomatici cu boala Crohn poate ajuta la monitorizarea progresului şi la prezicerea recăderii bolii. O recuperare normală a lactulozei şi un raport L/M sunt asociate cu un prognostic bun pe termen scurt (6 până la 12 luni), în timp ce creşterea permeabilităţii intestinale indică o recidivă în decurs de 6 luni.10

Boala celiacă

Funcţia barierei intestinale este alterată la aproape toţi pacienţii cu boală celiacă netratată. Testarea permeabilităţii intestinale este, prin urmare, un test de screening neinvaziv ideal, oferind o sensibilitate de 89%, o specificitate de 54% şi o valoare predictivă negativă de 95% în comparaţie cu biopsia jejunală.12 Deşi biopsia jejunală este considerată standardul de aur pentru identificarea bolii celiace, acest test consumă timp, este neplăcut, fiind un instrument de screening general neplăcut pentru populaţie13. Un raport L/M crescut ajută la identificarea pacienţilor care ar trebui să fie supuşi biopsiei jejunale atunci când caracteristicile clinice sunt compatibile cu boala celiacă. De asemenea, poate ajuta la determinarea momentului biopsiei de urmărire şi a monitoriza recuperarea mucoasei.14 Permeabilitatea afectată tinde să se normalizeze în decurs de 5 luni când pacienţii respectă cu strictețe o dietă fără gluten. Testarea în serie a permeabilităţii intestinale poate fi folosită şi pentru a monitoriza respectarea dietei la aceşti pacienţi.12

Diabet

Un corp de dovezi în curs de dezvoltare sugerează că modificarea funcţiei de barieră intestinală poate fi un factor etiologic în patogeneza diabetului de tip 1.4,15-17 Bosi şi colab.18 au evaluat permeabilitatea intestinală la 81 de subiecţi cu autoimunitate celulelor insulare, dintre care 18 se aflau în faza preclinică, 28 cu diabet de tip nou diagnosticat şi de lungă durată51. Cercetătorii au descoperit o creştere a lactulozei şi a raportului L/M în toate grupurile, cele mai ridicate niveluri raportate în grupul preclinic. Aceste rezultate sugerează că permeabilitatea crescută urmăreşte cursul procesului autoimun şi precede debutul clinic al diabetului de tip 1.

Se crede că modificările permeabilităţii intestinale la diabeticii de tip 1 apar din antigenele luminale, cum ar fi insulina bovină din laptele de vacă, gliadina din grâu, virusurile enterale (de exemplu, enterovirusurile şi rotavirusurile) şi/sau microbiota perturbată. Încărcătura antigenică crescută pare să activeze celulele T atât în intestinul subţire, cât şi în ganglionii limfatici pancreatici, provocând leziuni ale celulelor [' prin autoimunitate şi reglarea

ascendentă a citokinei Th-1.19 Diabetul de tip 2 nu pare să fie asociat cu modificări primare ale epiteliului mucoasei intestinale.20

Boli inflamatorii ale articulaţiilor

Numeroase studii au arătat o corelaţie între diferitele tipuri de artride şi creşterea permeabilităţii intestinale.21,22 Se estimează că între 30% şi 60% dintre astfel de pacienţi au inflamaţie intestinală ocultă.23 Până în prezent, însă, nu a fost pe deplin determinat dacă această corelaţie rezultă din procesul bolii în sine sau se datorează leziunilor mucoasei cauzate de tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (NSA27).24.

Dovezile pentru o cauză primară a disfuncţiei barierei intestinale pot fi legate de infecţiile microbiene intestinale. Organisme patogene specifice (Campylobacter, Klebsiella, Proteus, Shigella, Salmonella şi Yersinia) au fost găsite la pacienţi cu diferite artride care au alterat permeabilitatea intestinală.28-31 S-a postulat că antigenele bacteriene intestinale, atunci când sunt absorbite de mucoasa intestinală, provoacă un răspuns imunitar, cu lezarea moleculară a ţesutului şi permeabilitatea intestinală28-31. după terapia AINS la pacienţii cu boală inflamatorie a articulaţiilor ajută la stabilirea dacă perturbarea mucoasei este doar un răspuns iatrogen.

Alergii alimentare

Suprafaţa mucoasei a intestinului subţire este cea mai mare suprafaţă a corpului care intră în contact direct cu mediul extern şi este estimată a fi mai mare de 200 m2.33 Avantajul unei suprafeţe interne atât de vaste este că nutrienţii din dietă pot fi absorbiţi rapid.34 Când există o încălcare a funcţiei de barieră intestinală, antigenele dietetice şi alte toxine luminale pot fi, de asemenea, translocate peste peretele intestinal. Cercetări recente sugerează că factorii de mediu, cum ar fi infecţia sau stresul, cresc permeabilitatea intestinală, care la persoanele susceptibile poate contribui la alergii alimentare.17

Pentru ca alergiile alimentare să se manifeste, antigenele intraluminale trebuie să pătrundă mai întâi în bariera epitelială intestinală înainte de a obţine acces la mastocite din compartimentul subepitelial şi de a declanşa reacţii de hipersensibilitate. Acest model a fost observat la copiii cu eczemă atopică asociată cu alergia la laptele de vacă.33 În condiţii normale, majoritatea proteinelor din dietă sunt digerate de proteazele gastrice şi pancreatice şi de enzimele de la marginea periei şi transformate în peptide şi aminoacizi înainte de a fi absorbite de enterocite. şi defalcate în interiorul compartimentelor lizozomale, ceea ce împiedică pătrunderea proteinelor nedigerate în compartimentul subepitelial.35,36 La indivizii atopici, CD23 (receptorul cu afinitate scăzută situat pe membrana apicală a celulei epiteliale) este supraexprimat, ceea ce duce la transferul protejat al IgE/pasajului complexilor alergeni transepiteliali.

Expunerea repetată la antigenele mediate de IgE impune solicitări semnificative asupra mucoasei intestinale şi creşte şi mai mult permeabilitatea intestinală, instituind un ciclu de auto-perpetuare care menţine starea alergenă.33,36 Pe lângă producţia de IgE, faza de sensibilizare a alergiei implică reglarea în sus a citokinelor Th-2 (interleukine şi IL-13-4],

[13-4], IL-13-4 animală). model, s-a descoperit că producţia crescută de IL-4 reglează expresia CD23. Această descoperire poate explica în parte rolul IL-4 în creşterea permeabilităţii intestinale.36

Având în vedere descoperirile ştiinţifice recente, a fost propusă o abordare multifactorială a managementului alergiilor alimentare; include eliminarea alergenilor, precum şi reducerea reacţiilor inflamatorii şi stabilizarea barierei mucoasei intestinale.33

Alcoolism

Consumul de alcool poate duce la modificări pronunţate ale ultrastructurii stratului epitelial din intestinul subţire. Într-o lucrare recentă a lui Cariello et al37, permeabilitatea intestinală a fost crescută la 15% până la 35% dintre pacienţii fără ciroză, sugerând că permeabilitatea intestinală alterată poate fi un cofactor patogen în progresia bolii hepatice cronice. O încălcare a funcţiei de barieră intestinală permite endotoxinelor bacteriene gram-negative să intre în circulaţia sistemică, contribuind la apariţia hipertensiunii portale şi a producţiei de citokine proinflamatorii cu afectarea hepatică rezultată.38

Factori care afectează permeabilitatea intestinală

O varietate de tratamente şi afecţiuni pot afecta integritatea mucoasei şi pot declanşa modificări ale permeabilităţii intestinale (caseta 20-2). Mai recent, s-a propus, de asemenea, că modificările genetice ale proteinelor din joncţiunea strânsă ar putea fi, de asemenea, un factor precipitant în funcţia alterată a barierei intestinale.15

CASETA 20-2 Cauzele modificărilor permeabilităţii

Infecţie intestinală

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene Depleţie nutriţională

traume

Chimioterapia

CASETA 20-3 Infecţii gastrointestinale asociate cu creşterea permeabilităţii intestinale

Infecţii bacteriene

Clostridium perfringens

Clostridium difficile Escherichia coli Helicobacter pylori Vibrio cholerae

Infecţii virale

Enterovirusuri

Rotavirus

Infecţii parazitare

Blastocystis hominis Entamoeba histolytica Giardia lamblia

Infecţii intestinale

Se ştie că un număr de organisme bacteriene interferează cu integritatea joncţiunilor strânse (caseta 20-3). Expunerea epiteliului intestinal la aceste organisme este asociată cu o reducere a rezistenţei transepiteliale şi dezordine a tiparelor proteinelor joncţionale transmembranoase (claudine şi ocludină) şi ZO1.39 intracelulară.

Rotavirusul este cea mai frecventă cauză de diaree la copii şi este asociat cu o creştere a permeabilităţii intestinale. Infecţiile rotavirale repetate în timpul copilăriei pot creşte, de asemenea, riscul de alergie şi atopie mai târziu în viaţă.36

S-au observat modificări ale permeabilităţii intestinale la pacienţii cu infecţii cu protozoare, în special cele cauzate de Entamoeba histolytica39, Giardia lamblia40 şi Blastocystis hominis.41 Protozoarele clasificate în mod convenţional drept nepatogeni (de exemplu, Entamoeba coli) nu par să altereze permeabilitatea intestinală.

O schimbare a raportului L/M a fost, de asemenea, observată la pacienţii cu supra-creştere bacteriană intestinală subţire. Riordan et al42 au descoperit o creştere a permeabilităţii intestinale asociată cu o creştere excesivă a bacteriilor de tip colon, în special Enterobacteriaceae, în intestinul subţire.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS sunt cele mai frecvent prescrise medicamente antireumatice, iar enteropatia AINS este estimată a apărea la 65% dintre utilizatorii pe termen lung. S-a demonstrat că chiar şi terapia pe termen scurt cu AINS provoacă modificări ale permeabilităţii intestinale similare cu cele observate la pacienţii cu IBD activă.43

Ingestia de AINS afectează iniţial enterocitele şi creşte permeabilitatea intestinală. Mucoasa deteriorată este apoi expusă la substanţe endogene, cum ar fi acizii biliari, produşii bacterieni şi enzimele hidrolitice şi proteolitice, care generează un răspuns neutrofil chemotactic. Leziuni secundare cu sângerare ulterioară şi pierderi de proteine asociate cu enteropatia AINS apar numai atunci când un chemoatractant neutrofil are acces la mucoasă.44

Iniţial s-a crezut că agenţii selectivi ai ciclooxigenazei-1 (COX-1) au fost implicaţi în principal în enteropatia AINS; cu toate acestea, cercetări recente au sugerat că utilizarea pe termen lung a inhibitorilor COX-2 ar putea duce la leziuni severe ale intestinului subţire. Se crede că inhibarea COX-2 poate declanşa o reacţie imună proinflamatoare în intestinul subţire, cu afectare ulterioară a mucoasei.44

Epuizarea nutriţională

S-a demonstrat că nutriţia parenterală şi înfometarea enterală la oameni cresc permeabilitatea intestinală şi reduc înălţimea vilozităţilor. Aceste efecte pot fi asociate cu concentraţii reduse de aminoacid glutamină în mucoasa intestinală.1

traume

Pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore sau care se confruntă cu traume severe susţinute sunt mai susceptibili de a avea un răspuns inflamator sistemic intens care poate fi urmat de disfuncţie de organ şi insuficienţă multiplă de organe.45 Cu toate acestea, pacienţii care prezintă astfel de complicaţii nu prezintă adesea nicio dovadă de sepsis necontrolat. Din acest motiv, s-a postulat că permeabilitatea paracelulară modificată secundară leziunii mucoasei intestinale poate fi factorul etiologic.46 În această teorie, o permeabilitate mai mare are ca rezultat translocarea bacteriană şi penetrarea peretelui intestinal de către toxine intraluminale, iniţiind astfel răspunsul inflamator sistemic secundar.

Chimioterapia

La fel ca celulele hemopoietice, enterocitele sunt celule cu diviziune rapidă care sunt sensibile la efectele agenţilor chimioterapeutici. Pledger et al47 au demonstrat o reducere semnificativă a absorbţiei de manitol şi o creştere a raportului L/M la copiii trataţi pentru tumori solide. Un studiu realizat de Fazeny-Dorner et al48 a constatat o creştere acută, tranzitorie, a permeabilităţii intestinale după iniţierea terapiei medicamentoase, permeabilitatea revenind la normal la toţi pacienţii la 2 săptămâni după tratamentul cu chimioterapie.

Această toxicitate pentru tractul gastrointestinal este un factor important care limitează în general doza de medicamente antineoplazice pe care o poate primi o persoană. Din acest motiv, monitorizarea permeabilităţii intestinale la pacienţii cu cancer poate fi un mijloc valoros de a determina momentul optim şi doza de medicaţie.49

P MĂSURAREA PERMEABILITĂŢII INTESTINALE

Permeabilitatea intestinală alterată sau „intestinul scurs” poate fi evaluată cu un test de provocare care măsoară recuperarea a două zaharuri nemetabolizate: lactuloză şi manitol. Diferitele greutăţi moleculare ale acestor zaharuri permit evaluarea atât a absorbţiei transcelulare, cât şi a celei paracelulare.

Manitolul este o moleculă mică (greutate moleculară [MW] 182) despre care se crede că traversează epiteliul prin porii umpluţi cu apă din membrana lipidică a enterocitelor. Lactuloza este o moleculă mai mare (MW 342) care trece prin epiteliul intestinal pe cale paracelulară. Bolile şi tratamentele care modifică compoziţia membranei şi afectează joncţiunile strânse dintre celule cresc transportul pe calea paracelulară.12

Basolateral

FIGURA 20-2 O foaie de celule epiteliale. (De la Naish J, Revest P, Court DS. Medical sciences. Edinburgh: Saunders Ltd., 2009.)

Deşi o serie de substanţe provocatoare au fost utilizate pentru a evalua permeabilitatea intestinală, toate au anumite limitări. În mod ideal, o substanţă de provocare ar trebui să fie netoxică, complet absorbabilă prin difuzie pasivă şi uşor de măsurat în urină. Nu ar trebui să fie o substanţă produsă endogen, degradată enzimatic sau consumată în dietă.15,16 Alte sonde zaharide utilizate în mod obişnuit pentru a evalua căile paracelulare şi transcelulare sunt celobioză/manitol, lactuloză/ramnoză şi celobioză/ramnoză. enzima de la marginea periei, lactaza.13 Ramnoza (o alternativă pentru manitol) este excretată incomplet după o încărcare orală.12 Prin urmare, lactuloza şi manitolul sunt cele mai bine documentate substanţe pentru evaluarea permeabilităţii intestinale şi îndeplinesc cel mai bine criteriile precedente pentru o substanţă de provocare ideală.17,51,52.

Deoarece toate sondele de zaharide sunt degradate de bacteriile colonice, ele pot oferi doar informaţii despre intestinul subţire. Sonde precum sucraloza şi acidul crom-etilendiaminotetraacetic (Cr-EDTA) sunt stabile în întregul tract intestinal şi, ca atare, sunt markeri adecvaţi pentru a evalua permeabilitatea colonului (Figura 20-2).15

Procedura de testare

Pacientul recoltează o primă probă de urină de dimineaţă înainte de provocare după un post de peste noapte (8 ore). O băutură de lactuloză/manitol premăsurată este apoi ingerată, iar urina este colectată pentru următoarele 6 ore. Se înregistrează volumul total de urină şi se returnează ambele probe la laborator pentru evaluarea recuperării individuale a celor două zaharuri şi a raportului acestora (L/M).

Interpretare

La indivizii sănătoşi, există o recuperare de 20% până la 30% a manitolului şi o recuperare mai mică de 1% a lactulozei pe o perioadă de 6 ore.12 În condiţii patologice, cantitatea de lactuloză care pătrunde în bariera intestinală creşte şi cantitatea de manitol nu se modifică sau scade. Aceasta are ca rezultat o creştere a raportului L/M, care reflectă tulburări ale integrităţii intestinului subţire.15

Factori care afectează excreţia de lactuloză şi manitol

Excreţia de lactuloză şi manitol depinde de mulţi factori, care pot fi clasificaţi după cum urmează:

Factori premucoşi: digestia adecvată, diluarea şi golirea gastrică, diluţia intestinală, timpul de tranzit şi degradarea bacteriană

Factori mucoşi: hidroliza la marginea periei, căile de permeaţie şi fluxul sanguin

Factori post-mucoşi: producţia endogenă de zahăr, metabolismul, distribuţia tisulară, excreţia renală şi colectarea adecvată a testelor de urină

Sensibilitatea şi specificitatea testului sunt semnificativ crescute dacă sunt utilizate două substanţe de provocare şi este colectată o probă pretest.53 Când ambele substanţe de provocare sunt administrate simultan şi raportul lor determinat, factorii externi precum golirea gastrică şi a vezicii urinare, bolile renale şi hepatice şi motilitatea intestinală sunt eliminaţi.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Agenţii naturali cu cele mai mari dovezi pentru utilizarea lor în protejarea epiteliului intestinal includ aminoacidul glutamina şi anumite probiotice. Agentul farmacologic cromoglicat de sodiu are cercetări bune pentru a susţine utilizarea sa în permeabilitatea intestinală mediată de alergii (vezi Tabelul 20-1 pentru indicaţii specifice stării).

Glutamina este un combustibil preferenţial pentru intestinul subţire şi este considerată vitală pentru menţinerea creşterii, structurii şi funcţiei mucoasei.54 Ajută la prevenirea deteriorării permeabilităţii intestinale în condiţii catabolice (de exemplu, arsuri, sepsis, traumatisme şi după intervenţii chirurgicale majore).55 Glutamina protejează, de asemenea, împotriva rolului său iniţial în permeabilitatea intestinală indusă de chimioterapie, în metabolismul intestinal şi în imunitatea intestinală. promit ca nutraceutic pentru pacienţii cu IBD. Cu toate acestea, cercetările din această cohortă sunt contradictorii şi acum se crede că glutamina poate exacerba simptomele IBD.55,58 Suplimentarea cu glutamină poate îmbunătăţi funcţia celulelor T, ceea ce poate duce la reglarea în creştere a citokinelor proinflamatorii şi agravarea bolii Crohn. De asemenea, glutamina poate creşte indirect sinteza de oxid nitric prin metabolismul său de la citrulină la arginină, rezultând inflamaţie şi leziuni tisulare la pacienţii cu colită ulceroasă şi boala Crohn.59

S-a descoperit că probioticele (alimente microbiene vii benefice pentru sănătate) protejează mucoasa intestinală prin mai multe mecanisme propuse (Figura 20-3).

Ele exercită efecte directe asupra epiteliului prin creşterea expresiei şi secreţiei mucinei şi Ş-defensinei, ceea ce previne proliferarea organismelor comensale şi patogene şi restricţionează mişcarea bacteriilor în stratul mucos.

Probioticele sporesc imunitatea mucoasei prin creşterea producţiei şi secreţiei de sIgA, care se leagă de bacterii şi antigenele bacteriene şi protejează împotriva colonizării epiteliale.

Probioticele prezintă efecte asupra bacteriilor învecinate prin modificarea expresiei genelor şi/sau compoziţia microbiotei şi creşterea bacteriilor comensale.

Anumite tulpini probiotice pot produce, de asemenea, factori antimicrobieni (de exemplu, bacteriocine) care inhibă sau ucid bacteriile patogene.60 În plus, numeroase studii au arătat că probioticele pot proteja împotriva modificărilor joncţiunii strânse epiteliale asociate cu infecţii, stres şi citokine proinflamatorii.

TABELUL 20-1 Agenţi terapeutici pentru îmbunătăţirea funcţiei de barieră intestinală

Colostrul bovin63

125 ml de 3 ori pe zi.

Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.

Modificări induse de AINS în permeabilitatea intestinului subţire.

Glutamina56

IV alanil-glutamină dipeptidă 0,3 g/kg/zi timp de 5 zile începând cu ziua 1 de chimioterapie.

Studiu încrucişat, randomizat, dublu-orb.

Glutamina57

30 g/zi timp de 12 zile începând din ziua chimioterapiei.

Studiu controlat randomizat.

Glutamina65

Glutamina66

30 g/zi timp de 7 zile postoperator (luat oral sau prin sonda nazogastrica).

30,5 g/zi timp de 10 zile (prin sondă nazogastrică sau jejunală).

Studiu randomizat, dublu-orb, controlat.

Studiu randomizat, single-orb, multicentric.

Glutamina67

20 g/zi de alanil-glutamină (8,18 g alanină şi 13,42 g glutamină) administrate parenteral.

Studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat, paralel.

Leziuni epiteliale intestinale induse de chimioterapie la pacienţii cu cancer gastric sau colorectal cu vârsta cuprinsă între 46-68 de ani.

Permeabilitatea intestinală indusă de chimioterapie la pacienţii cu cancer de sân în vârstă de 45-58 de ani.

Pacienţi postoperatori (chirurgie abdominală) cu vârsta cuprinsă între 16-85 ani.

Pacienţi în stare critică spitalizaţi cu sindrom de răspuns inflamator sistemic cu vârsta cuprinsă între 18 şi 85 de ani.

Pacienţi postoperatori (chirurgie abdominală) cu vârsta cuprinsă între 44-66 de ani.

A prevenit o creştere de trei ori a permeabilităţii intestinale după utilizarea pe termen scurt a AINS. Nu a influenţat integritatea intestinului subţire la utilizatorii de AINS pe termen lung.

Creşterea rezervelor de glutamina şi reducerea nivelului de endotoxine plasmatice. (P: 19549287)

Deficitul de glutamină este asociat cu o reducere a claudin-1, ocludină şi ZO1.

Creşteri ameliorate ale permeabilităţii intestinale induse de chimioterapie. Nu a interferat cu efectul antitumoral al chimioterapiei.

Scăderea permeabilităţii intestinale (raport L/M redus). Niveluri reduse de endotoxine serice.

Rata redusă a infecţiilor nosocomiale.

Glutamina68

30 g/zi timp de 28 de zile.

Studiu controlat randomizat.

Băutură din lapte fermentat cu mai multe tulpini care conţine: Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus şi Bifidobacterium longum69

Lactobacillus plantarum 29971

S. thermophilus (20 miliarde CFU), L. acidophilus (2 miliarde CFU), L. bulgaricus (2 miliarde CFU), B. longum (2 miliarde CFU) administrate de două ori pe zi timp de 4 săptămâni.

randomizat, single-orb,
controlat cu placebo.

Pacienţi cu cancer esofagian avansat care au fost supuşi radiochimioterapiei, cu vârsta cuprinsă între 56-66 de ani.

Diaree predominant IBS la adulţii cu vârsta cuprinsă între 32-57 de ani.

Scăderea permeabilităţii intestinale (raport L/M redus), spitalizare redusă (cu 4 zile mai puţin decât martorii), rezerve crescute de glutamină, echilibru crescut de azot.

Scăderea permeabilităţii intestinale şi menţinerea numărului de limfocite după radiochimioterapie. Creşterea sIgA salivară.

Scăderea permeabilităţii intestinului subţire şi îmbunătăţirea scorurilor medii globale IBS.69

Poate îmbunătăţi permeabilitatea intestinală
prin creşterea expresiei
proteinelor de joncţiune strânsă ZO1 şi
ocludină (Bifidobacterium).70

10 miliarde CFU/zi (prin sondă nazo-jejunală) timp de 7 zile.

Studiu paralel randomizat, single-orb.

Pancreatita acută la adulţi cu vârsta cuprinsă între 25 şi 75 de ani.

Reducerea incidenţei complicaţiilor septice prin menţinerea integrităţii barierei mucoasei intestinale.71

L. plantarum (tulpina WCFS1) măreşte localizarea

ocludină şi ZO1 în joncţiunile strânse ale epiteliului intestinal.72

TABEL 20-1 Agenţi terapeutici pentru îmbunătăţirea funcţiei de barieră intestinală—continuare

DSM 1224 673 Proliferarea celulelor T-helper,

CFU, unităţi formatoare de colonii; IBS, sindromul colonului iritabil; Ig, imunoglobulina; IL, interleukină; LGG, Lactobacillus rhamnosus GG; L/M, lactuloză/manitol; NF-kP, factor nuclear-KP; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; slg, imunoglobulină secretorie; TNF, factor de necroză tumorală; ZO1, zonula ocludine.

Alţi nutrienţi cu dovezi preliminare pentru susţinerea integrităţii barierei endoteliale includ: ^-acetilcisteina, acizii graşi polinesaturaţi, zincul şi polifenolii quercetina şi ceaiul verde. Se crede că aceste substanţe naturale îşi exercită efectele benefice prin îmbunătăţirea expresiei proteinelor de joncţiune strânsă.61,62 Colostrul bovin poate fi promiţător ca agent natural de protecţie împotriva modificărilor induse de AINS în integritatea mucoasei prin reglarea în jos a citokinelor proinflamatorii.63,64.

P CONCLUZIE

Funcţia de barieră intestinală are implicaţii importante pentru etiologia şi patogeneza a numeroase boli intestinale şi sistemice. Utilizarea lactulozei şi manitolului ca markeri pentru a măsura permeabilitatea intestinală este o modalitate sigură, bine tolerată şi neinvazivă de a evalua integritatea intestinului subţire. Testarea permeabilităţii intestinale poate fi folosită ca instrument de screening pentru a identifica pacienţii care necesită investigaţii suplimentare şi mai agresive sau pentru a evalua progresul clinic şi răspunsul la terapie.

Efecte asupra
imunităţii mucoasei

REFERINŢE

van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, van Kreel BK, et al. Permeabilitatea intestinală, morfologia intestinală şi epuizarea nutriţională. Nutriţie. 1998;14:1-6.

Hossain Z, Hirata T. Mecanismul molecular al permeabilităţii intestinale: interacţiunea la joncţiuni strânse. Mol Biosyst. 2008;4:1181-1185.

Turner JR. Funcţia barierei mucoasei intestinale în sănătate şi boală. Nat Rev Immunol. 2009;9:799-809.

Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. „Furtuna perfectă" pentru diabetul de tip 1: interacţiunea complexă dintre microbiota intestinală, permeabilitatea intestinală şi imunitatea mucoasei. Diabet. 2008;57:2555-2562.

Chen LW, Hsu CM, Huang JK şi colab. Efectele bombesinului asupra imunităţii mucoasei intestinale la şobolani după leziuni termice.

J Formos Med Conf. univ. 2000;99:491-498.

Gasbarrini G, Montalto M. Structura şi funcţia joncţiunilor strânse. Rol în bariera intestinală. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31:481-488.

Lewis SA, Berg JR, Kleine TJ. Modularea permeabilităţii epiteliale de către macromolecule extracelulare. Physiol Rev. 1995;75:561-589.

Mishima S, Xu D, Deitch EA. Creşterea permeabilităţii mucoasei indusă de endotoxină este legată de creşterea activităţii oxidului nitric sintazei folosind camera Ussing. Crit Care Med. 1999;27:880-886.

Shen L, Su L, Turner JR. Mecanisme şi implicaţii funcţionale ale defectelor de barieră intestinală. Dig Dis. 2009;27:443-449.

Takeuchi K, Maiden L, Bjarnason I. Aspecte genetice ale permeabilităţii intestinale în boala inflamatorie intestinală. Novartis a găsit Symp. 2004;263:151-158, discuţia 159-163, 211-258.

Meddings J. Semnificaţia barierei intestinale în boală. Intestin. 2008;57:438-440.

Johnston SD, Smye M, Watson RP. Teste de permeabilitate intestinală în boala celiacă. Laboratorul Clin. 2001;47:143-150.

Juby LD, Rothwell J, Axon AT. Testul lactuloză/manitol: un ecran ideal pentru boala celiacă. Gastroenterol. 1989;96:79-85.

Ukabam SO, Cooper BT. Permeabilitatea intestinală subţire ca indicator al refacerii mucoasei jejunale la pacienţii cu sprue celiacă cu o dietă fără gluten. J Clin Gastroenterol. 1985;7:232-236.

Teshima CW, Meddings JB. Măsurarea şi semnificaţia clinică a permeabilităţii intestinale. Curr Gastroenterol Rep. 2008;10:443-449.

Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Modificări ale permeabilităţii intestinale. Intestin. 2006;55:1512-1520.

Menard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Faţete multiple ale permeabilităţii intestinale şi manipularea epitelială a antigenelor dietetice. Imunol mucoase. 2010;3: 247-259.

Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, et al. Creşterea permeabilităţii intestinale precede debutul clinic al diabetului de tip 1. Diabetologia. 2006;49:2824-2827.

Vaarala O. Leaking gut in diabetul de tip 1. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24:701-706.

Secondulfo M, de Magistris L, Sapone A, et al. Permeabilitatea intestinală şi diabetul zaharat tip 2. Minerva Gastroenterol Dietol. 1999;45:187-192.

Picco P, Gattorno M, Marchese N, et al. Creşterea permeabilităţii intestinale în artritele cronice juvenile. O analiză multivariată a parametrilor de diagnostic. Clin Exp Rheumatol. 2000;18:773-778.

Smith MD, Gibson RA, Brooks PM. Permeabilitate anormală a intestinului în spondilita anchilozantă şi artrita reumatoidă.

J Reumatol. 1985;12:299-305.

Dal Pont E, D'Inca R, Caruso A, et al. Investigaţie non-invazivă la pacienţii cu boală inflamatorie articulară. World J Gastroenterol. 2009;15:2463-2468.

Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB şi colab. Creşterea permeabilităţii intestinale la pacienţii cu artrită reumatoidă: un efect secundar al terapiei orale cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene? Br J Rheumatol. 1987;26:103-107.

Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Permeabilitatea intestinală şi inflamaţia în artrita reumatoidă: efectele medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet. 1984;2:1171-1174.

Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienţii cu spondilită anchilozantă şi rudele lor sănătoase. Br J Rheumatol. 1994;33:644-647.

Morris AJ, Howden CW, Robertson C şi colab. Creşterea permeabilităţii intestinale în spondilita anchilozantă-leziune primară sau efect medicament? Intestin. 1991;32:1470-1472.

Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Artrita reumatoidă, proteus, anticorpi anti-CCP şi Karl Popper. Autoimmun Rev. 2010;9:216-223.

Ebringer A, Rashid T. Boala B27 este o nouă boală autoimună care afectează milioane de oameni. Ann NY Acad Sci. 2007;1110:112-120.

Cooper R, Fraser SM, Sturrock RD, et al. Titruri crescute de IgA anti-klebsiella în spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă şi boala inflamatorie intestinală. BMJ (Clin Res Ed). 1988;296:1432-1434.

Townes JM. Artrita reactivă după infecţii enterice în Statele Unite: problema definiţiei. Clin Infect Dis. 2010;50:247-254.

Bjarnason I, Peters TJ. Permeabilitatea intestinală, enteropatia cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene şi boala inflamatorie intestinală: o prezentare generală. Intestin. 1989;30 (Spec No):22-28.

Laitinen K, Isolauri E. Managementul alergiei alimentare: vitamine, acizi graşi sau probiotice? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1305-1311.

Shimizu M. Interacţiunea dintre substanţele alimentare şi epiteliul intestinal. Biosci Biotechnol Biochim.

2010;74:232-241.

Yu LC. Gardianul epitelial împotriva alergiei alimentare. Pediatr Neonatol. 2009;50:247-254.

Heyman M. Disfuncţia barierei intestinale în alergia alimentară. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1279-1285.

Cariello R, Federico A, Sapone A, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienţii cu boli hepatice cronice: relaţia sa cu etiologia şi entitatea leziunii hepatice. Dig Liver Dis. 2010;42:200-204.

Purohit V, Bode JC, Bode C, et al. Alcoolul, creşterea bacteriilor intestinale, permeabilitatea intestinală la endotoxină şi consecinţele medicale: rezumatul unui simpozion. Alcool. 2008;42:349-361.

Cereijido M, Contreras RG, Flores-Benitez D, et al. Boli noi derivate sau asociate cu joncţiunea strânsă. Arch Med Res. 2007;38:465-478.

Buret AG, Mitchell K, Muench DG, et al. Giardia lamblia perturbă joncţiunea strânsă ZO-1 şi creşte permeabilitatea în monostraturile epiteliale intestinale subţiri umane netransformate: efectele factorului de creştere epidermică. Parazitologie. 2002;125: 11-19.

Dagci H, Ustun S, Taner MS, et al. Infecţii cu protozoare şi permeabilitate intestinală. Acta Trop. 2002;81:1-5.

Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH şi colab. Bacteriile luminale şi permeabilitatea intestinului subţire. Scand J Gastroenterol. 1997;32:556-563.

Aabakken L. Efectele secundare ale intestinului subţire ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:383-388.

Bjarnason I, Takeuchi K. Permeabilitatea intestinală în patogeneza enteropatiei induse de AINS. J Gastroenterol. 2009;44(suppl 19):23-29.

Derikx JP, van Waardenburg DA, Thuijls G, et al. O nouă perspectivă asupra pierderii barierei intestinale în timpul intervenţiilor chirurgicale majore non-abdominale. PLoS One. 2008;3:e3954.

Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, şi colab. Inflamaţia sistemică creşte permeabilitatea intestinală în timpul endotoxemiei umane experimentale. Şoc.

2009;32:374-378.

Pledger JV, Pearson AD, Craft AW, et al. Permeabilitatea intestinală în timpul chimioterapiei pentru tumorile copilăriei. Eur J Pediatr. 1988;147:123-127.

Fazeny-Dorner B, Veitl M, Wenzel C, et al. Modificări ale permeabilităţii intestinale în urma polichimioterapiei intensificate IFADIC (ifosfamidă, Adriamicină, dacarbazină). Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49:294-298.

Inutsuka S, Takesue F, Yasuda M, et al. Evaluarea permeabilităţii intestinale după chimioterapia postoperatorie pentru boala malignă umană. Eur Surg Res. 2003;35:22-25.

Bland JS, şi colab. Nutriţia clinică: o abordare funcţională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională Inc.; 1999.

Johnston SD, Smye M, Watson RG şi colab. Testul de permeabilitate intestinală lactuloză-manitol: un test de screening util pentru boala celiacă la adulţi. Ann Clin Biochim. 2000;37:512-519.

van Elburg RM, Uil JJ, Kokke FT, et al. Repetabilitate a testului de absorbţie a zahărului, folosind lactuloză şi manitol, pentru măsurarea permeabilităţii intestinale pentru zaharuri. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:184-188.

Bjarnason I. Permeabilitatea intestinală. Intestin. 1994;35(1 aprovizionare):S18-S22.

Tang ZF, Ling YB, Lin N şi colab. Glutamina şi hormonul uman recombinant de creştere protejează funcţia barierei intestinale în urma intervenţiei chirurgicale pentru hipertensiune portală. World J Gastroenterol. 2007;13:2223-2228.

Akobeng AK, Miller V, Stanton J, şi colab. Studiu controlat randomizat dublu-orb al dietei polimerice îmbogăţite cu glutamină în tratamentul bolii Crohn active. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30: 78-84.

Li Y, Ping X, Yu B şi colab. Studiu clinic: profilactic intravenos alanil-glutamina reduce severitatea toxicităţii gastrointestinale induse de chimioterapie - un studiu randomizat încrucişat. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:452-458.

Li Y, Yu Z, Liu F şi colab. Glutamina orală ameliorează modificările induse de chimioterapie ale permeabilităţii intestinale şi nu interferează cu efectul antitumoral al chimioterapiei la pacienţii cu cancer de sân: un studiu prospectiv randomizat. Tumori. 2006;92:396-401.

Den Hond E, Hiele M, Peeters M, et al. Efectul suplimentelor orale de glutamină pe termen lung asupra permeabilităţii intestinale subţiri la pacienţii cu boala Crohn. J Parenter Enteral Nutr. 1999;23:7-11.

Akobeng AK, Miller V, Thomas AG, Richmond K. Suplimentarea cu glutamină şi permeabilitatea intestinală în boala Crohn. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:196.

Ohland CL, Macnaughton WK. Bacteriile probiotice şi funcţia de barieră epitelială intestinală. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2010;298:G807-G819.

Maeda T, Miyazono Y, Ito K, et al. Stresul oxidativ şi permeabilitatea paracelulară îmbunătăţită în intestinul subţire al şobolanilor trataţi cu metotrexat. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;65:1117- 1123.

Amasheh M, Andres S, Amasheh S, et al. Efectele de barieră ale factorilor nutriţionali. Ann NY Acad Sci. 2009;1165:267-273.

Playford RJ, MacDonald CE, Calnan DP, et al. Administrarea concomitentă a suplimentului alimentar sănătos, colostrul bovin, reduce creşterea acută a permeabilităţii intestinale indusă de antiinflamatorii nesteroidieni. Clin Sci (Londra). 2001;100:627-633.

Choi HS, Jung KH, Lee SC şi colab. Colostrul bovin previne translocarea bacteriană într-un model de şobolan afectat de ischemie/reperfuzie intestinală. J Med Food. 2009;12:37-46.

Quan ZF, Yang C, Li N şi colab. Efectul glutaminei asupra modificării permeabilităţii intestinale postoperatorii timpurii şi a relaţiei sale cu răspunsul inflamator sistemic. World J Gastroenterol. 2004;10:1992-1994.

Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Efectul unei diete enterale îmbogăţite cu glutamină asupra permeabilităţii intestinale şi a morbidităţii infecţioase la 28 de zile la pacienţii critici cu sindrom de răspuns inflamator sistemic: un studiu randomizat, unic-orb, prospectiv, multicentric. Nutriţie. 2002;18:716-721.

Jian ZM, Cao JD, Zhu XG şi colab. Impactul alanil-glutaminei asupra siguranţei clinice, echilibrului de azot, permeabilităţii intestinale şi rezultatului clinic la pacienţii postoperatori: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat pe 120 de pacienţi. J Parenter Enteral Nutr. 1999;23(5 suppl):S62-S66.

Yoshida S, Matsui M, Shirouzu Y, et al. Efectele suplimentelor de glutamină şi radiochimioterapiei asupra funcţiei imune sistemice şi a barierei intestinale la pacienţii cu cancer esofagian avansat. Ann Surg. 1998;227:485-491.

Zeng J, Li YQ, Zuo XL şi colab. Studiu clinic: efectul bacteriilor active de acid lactic asupra funcţiei barierei mucoase la pacienţii cu sindrom de colon iritabil cu predominanţă diaree. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:994-1002.

Strowski MZ, Wiedenmann B. Carbohidraţii probiotici reduc permeabilitatea intestinală şi inflamaţia în bolile metabolice. Intestin. 2009;58:1044-1045.

Qin HL, Zheng JJ, Tong DN şi colab. Efectul hrănirii enterale cu Lactobacillus plantarum asupra permeabilităţii intestinale şi a complicaţiilor septice la pacienţii cu pancreatită acută. Eur J Clin Nutr. 2008;62:923-930.

Karczewski J, Troost FJ, Konings I, et al. Reglarea proteinelor din joncţiunea strânsă a epiteliului uman de către Lactobacillus plantarum in vivo şi efectele protectoare asupra barierei epiteliale. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2010;298:G851-G859.

Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH,

et al. Efectul probioticelor asupra simptomelor gastrointestinale şi a permeabilităţii intestinale subţiri la copiii cu dermatită atopică. J Pediatr. 2004;145:612-616.

Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Efectul ingestiei de Lactobacillus asupra modificărilor barierei mucoasei gastrointestinale induse de indometacină la om. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:11-17.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotice: o abordare nouă în managementul alergiei alimentare. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:179-185.

Garcia Vilela E, De Lourdes De Abreu Ferrari M, Oswaldo Da Gama Torres H, et al. Influenţa Saccharomyces boulardii asupra permeabilităţii intestinale a pacienţilor cu boala Crohn în remisie. Scand J Gastroenterol. 2008;43:842-848.

Andre F, Andre C, Feknous M, et al. Permeabilitatea digestivă la molecule de diferite dimensiuni şi la cromoglicat de sodiu în alergia alimentară. Alergie Proc. 1991;12: 293-298.

Falth-Magnusson K, Kjellman NI, Magnusson KE, et al. Permeabilitatea intestinală la copiii sănătoşi şi alergici înainte şi după tratamentul cu cromoglicat de sodiu evaluată cu polietilenglicoli de diferite dimensiuni (PEG 400 şi PEG 1000). Clin Alergy. 1984;14:277-286.

Teste de laborator pentru determinarea stării vitaminei

Joseph E. Pizzorno, ND

P INTRODUCERE

Evaluarea de laborator a stării vitaminelor este o provocare semnificativă pentru clinician. Deşi măsurarea nivelurilor din sânge şi ser este uşor disponibilă, valoarea lor clinică este limitată la detectarea deficienţelor severe. Detectarea deficienţelor funcţionale necesită mult mai multă sofisticare.

p EVALUAREA STADIULUI VITAMINIC

Consultaţi Tabelul 21-1 pentru teste de laborator şi intervale optime pentru vitaminele comune.1-5

Vitamine solubile în apă

Acid ascorbic (vitamina C)

Evaluarea vitaminei C este deosebit de dificilă deoarece ascorbatul se oxidează uşor în probele de analiză. În plus, nivelurile serice reflectă absorbţia recentă din dietă, mai degrabă decât nivelurile reale ale ţesuturilor. Cercetări recente într-un model animal de deficienţă de vitamina C (şoarecele Gulo) au demonstrat în mod clar că un aport alimentar care nu duce la saturaţia serică a vitaminei C are ca rezultat deficite tisulare.6 Saturaţia în ser a vitaminei C a fost necesară pentru a obţine concentraţii tisulare similare cu animalele de tip sălbatic, care pot sintetiza ascorbat. La om, saturaţia maximă a serului de la administrarea orală a fost estimată a fi de aproximativ 1/60 din cea atinsă cu administrarea intravenoasă, evidenţiind incapacitatea nivelurilor serice de a prezice funcţia fiziologică optimă. Popularul test de ascorbat lingual nu pare a fi de încredere, deoarece nu se corelează bine cu nivelurile leucocitelor sau serice. Testul de încărcare, dacă este controlat cu atenţie, este probabil cel mai precis, deşi intervalele standard bune nu au fost încă determinate. În cele din urmă, descoperirea enzimelor dependente de ascorbat implicate în căile de semnalizare celulară şi modularea epigenetică oferă posibilitatea unei analize mai funcţionale în viitor, deşi, din păcate, nu este disponibilă în prezent o analiză definitivă.9

Biotina

Biotina este un complex de vitamine B afectat în special de antibioticele orale. Mâncarea este o sursă săracă a acestei vitamine, făcându-i pe oameni mai dependenţi de sursele florei intestinale. Creşterea 3-hidroxiizovaleratului (3-HIA) din cauza deficienţei enzimei dependente de biotină pare o măsură utilă. În plus, două studii recente în care voluntari sănătoşi au fost deficienţi în mod intenţionat de biotină au sugerat că nivelurile urinare crescute de 3-HIA-carnitină ar putea fi un indicator sensibil, chiar şi pentru o deficienţă marginală. Acest lucru oferă o precizie mai mare şi este mai puţin predispus la erori de laborator decât 3-HIA urinară tradiţională.10,11 Nivelurile plasmatice de 3-HIA-carnitină se pot dovedi, de asemenea, a fi un marker sensibil şi reduc dependenţa de funcţia renală pentru o determinare precisă, un aspect important în timpul sarcinii.12

Folat

Folatul seric este prea mult afectat de consumul recent pentru a fi util din punct de vedere clinic. Nivelurile de homocisteină pot fi crescute din cauza deficienţei de vitamine B6 şi/sau B12, precum şi de acid folic. Folatul eritrocitar este mai precis şi este considerat un indicator mai fiabil al stării ţesuturilor. Evaluarea stării altor vitamine B, în special B12,

TEST DE NUTRIENTI NIVEL ACEPTABIL TEST DE NUTRIENTI NIVEL ACEPTABIL

Solubil în apă

Date de la referinţele 1-5.

ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; EGOT, transaminaza oxaloacetică glutamică eritrocitară; EGPT, transaminaza piruvică glutamică eritrocitară: FAD, dinucleotidă flavină adenină; H2O2, peroxid de hidrogen; NAD, nicotinamidă adenin dinucleotidă; NADR, nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat; RBC, globule roşii; globule albe WBC.

poate fi necesar pentru a exclude o deficienţă de folat. Deşi prezenţa hipersegmentării neutrofilelor a fost folosită pentru a identifica deficitul de folat, acest lucru apare şi în cazul deficitului de B12 şi fier, făcându-l un marker foarte nespecific.13

niacina

Deşi măsurarea acidului nicotinic din sânge nu este foarte fiabilă, măsurarea metaboliţilor săi oferă o evaluare a funcţiei utilă clinic. Mai multe teste pentru metaboliţi sunt acum disponibile, inclusiv nivelurile urinare de 2-piridonă 5-carboximidă şi w-metilnicotinamidă.14,15.

Acid pantotenic

Acidul pantotenic seric nu corespunde bine cu aportul alimentar, deşi nivelurile eritrocitelor sunt mai strâns corelate.16 Măsurarea excreţiei urinare a acidului pantotenic pare fiabilă.

Piridoxina

Sunt disponibile mai multe proceduri pentru evaluarea stării vitaminei B6. Din păcate, nu a fost stabilit un acord substanţial cu privire la cea mai bună metodologie, deoarece variaţiile fenotipurilor modifică semnificativ rezultatele testelor funcţionale şi de încărcare. Forma activă a piridoxinei (piridoxal 5'-fosfat [P5P]) este implicată în aproximativ 60 de enzime,

astfel încât activitatea deficitară a acestor enzime poate fi măsurată ca evaluare funcţională a piridoxinei. Nivelurile plasmatice ale P5P par a fi un indicator funcţional mai bun decât nivelurile eritrocitelor, cel puţin la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. P5P nu pare a fi de încredere în timpul sarcinii sau în faza acută a infarctului miocardic şi ar trebui utilizate alternative. Acidul 4-piridoxic urinar este un marker util numai al aportului recent, în timp ce activarea eritrocitar aminotransferazei (EAST) şi eritrocitar alaninaminotransferazei (EALT) de către piridoxal fosfat poate fi un indicator mai bun al stării pe termen lung.

Riboflavină

Cea mai comună măsură a riboflavinei este activitatea glutation reductazei celulelor roşii din sânge (RBC). Enzima este stimulată in vitro prin adăugarea de flavin adenin dinucleotid şi exprimată ca coeficient de activare a glutation reductază eritrocitară (EGRAC). Un EGRAC mai mare de 1,30 este de obicei folosit ca limită (cu valori mai mari care indică o stare suboptimă), deşi un studiu recent a sugerat că acest prag pentru deficienţă ar putea fi necesar să fie crescut. Acelaşi studiu a demonstrat, de asemenea, că suplimentarea cu riboflavină a provocat o creştere a statusului hemoglobinei în rândul femeilor cu cel mai mic aport de riboflavină, în ciuda faptului că nu se modifică aportul sau absorbţia de fier.22 EGRAC nu este de încredere la persoanele cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază. În această populaţie, piridoxamină fosfat oxidaza poate fi mai adecvată.23 Nivelurile riboflavinei din sânge nu sunt de încredere din cauza dificultăţilor tehnice de măsurare. În cele din urmă, nivelurile de homocisteină pot fi relevante pentru cei cu variaţii genetice în gena etilentetrahidrofolat reductază. Persoanele cu genotipul TT al polimorfismului C677 T pot avea nevoi crescute de riboflavină.24

Tiamina

Cea mai comună măsură a tiaminei este activitatea transketolazei eritrocitare. Enzima este stimulată in vitro prin adăugarea de tiamină pirofosfat. Creşterea activităţii mai mare de 15% indică o deficienţă funcţională. Testul nu este de încredere la pacienţii cu diabet zaharat, anemie pernicioasă sau un bilanţ negativ semnificativ de azot. De exemplu, dovezi tot mai mari au indicat că la pacienţii cu diabet zaharat există o deficienţă tisulară de tiamină şi poate creşte riscul de complicaţii vasculare şi neurologice. În ciuda reducerii semnificative a nivelurilor plasmatice de tiamină în rândul persoanelor cu diabet zaharat de tip 1 şi tip 2, activitatea transketolazei eritrocitare a rămas normală, în mare parte din cauza unei reglări în creştere a nivelurilor de transportor de tiamină RBC.25,26 Progresele în tehnologia cromatografiei lichide de înaltă performanţă permit acum măsurarea directă fie a sângelui integral, fie a eritrocitei, alternativă care poate fi eritrovaluabilă.

În plus, se utilizează măsurarea aminoacizilor şi a analogilor lor cetoacizi care sunt excretaţi în deficienţa de tiamină. (Vezi Brally şi Lord4 pentru o discuţie mai completă.)

Vitamina B12

Nivelurile serice de vitamina B]2 sunt de o oarecare valoare, deşi nu urmăresc foarte bine nivelul lichidului cefalorahidian şi doar o mică parte (20% până la 30%) din nivelurile totale

de cobalamină sunt legate de transcobalamină şi absorbite prin captarea celulară mediată de receptor. De asemenea, dimensiunea celulelor eritrocitare nu este de încredere, deoarece semnele şi simptomele neurologice pot preceda macrocitoza cu 6 până la 12 luni.

O analiză recentă a constatat că nivelurile serice de holotranscobalamină pot fi procedura optimă de diagnostic de primă linie, cel puţin în rândul pacienţilor vârstnici. S-a sugerat că este unul dintre cei mai timpurii markeri ai echilibrului B]2 negativ, iar acurateţea sa diagnostică nu este afectată de insuficienţa renală, o problemă cu nivelurile totale de cobalamină şi acid metilmalonic.29,30.

Măsurarea acidului metimalonic urinar sau seric este considerată destul de sensibilă şi specifică la cei cu funcţie renală sănătoasă, mai ales atunci când este exprimată ca raport cu măsurarea creatininei urinare.31,32 Concentraţiile crescute de homocisteină pot indica deficienţă, dar nu este specifică B]2.

Vitamine solubile în grăsimi

Vitamina A

Deşi biopsia hepatică este cea mai precisă metodă de evaluare a vitaminei A, alte metodologii mai puţin invazive şi mai puţin costisitoare sunt mai potrivite. Ca şi în cazul majorităţii altor nutrienţi, nivelurile serice de vitamina A scad semnificativ numai după ce rezervele tisulare au fost epuizate şi sunt supuse numeroaselor provocări de laborator, precum şi altor factori (de exemplu, infecţie, starea proteinei). Proteina seric de legare a retinolului este uneori folosită ca alternativă la retinolul seric, deoarece evită multe dintre aceste complicaţii, deşi este, de asemenea, susceptibilă la scăderi artificiale din cauza inflamaţiei sau a malnutriţiei proteice. testul detectează precoce deficienţa acestui nutrient şi oferă o alternativă utilă (vezi capitolul 26). În cele din urmă, având în vedere variaţia capacităţii de a converti Ş-carotenul în retinol, utilizarea nivelurilor plasmatice de caroten nu este probabil un marker util al stării vitaminei A.36

Vitamina D

Deficienţa larg răspândită de vitamina D a câştigat un grad mult mai mare de recunoaştere, majoritatea recomandărilor fiind bazate pe nivelurile de vitamina D 25(OH). Majoritatea indicatorilor funcţionali, cum ar fi nivelurile de hormon paratiroidian, indică un nivel de 25(OH) vitamina D mai mare sau egal cu 80 nmol/L ca fiind suficient, deşi unele dovezi au sugerat că niveluri mai mari ar putea fi optime, în special pentru prevenirea cancerului.37-39.

Vitamina E

În ciuda faptului că aportul alimentar de y-tocoferol este de zece ori mai mare decât a-tocoferol, preferinţa proteinei de transfer de a-tocoferol pentru a-tocoferol are ca rezultat niveluri serice mult mai mari, motiv pentru care acesta din urmă este adesea folosit ca biomarker. Dovezile emergente sugerează că, în ciuda uşurinţei în măsurare şi a

suplimentării pe scară largă cu a-tocoferol, tocoferolii amestecați (cum ar fi forma Y) sunt probabil de o importanță fiziologică mai mare.40,41 Din păcate, nivelurile optime ale altor biomarkeri nu au fost încă stabilite, deși o analiză a raportat un nivel de Y-tocoferol ajustat pentru a ajusta, de asemenea, nivelul de vitamina E/L2. nivelurile la nivelurile de lipide, cum ar fi trigliceridele sau colesterolul, acesta din urmă fiind mai frecvent utilizat.

Nivelurile adipoase și trombocitelor au fost sugerate a fi biomarkeri mai buni, la fel ca și celulele cu receptori de lipoproteine cu densitate scăzută, cum ar fi leucocitele mononucleare și celulele mucoasei bucale.43

Vitamina K

În ultimii ani, a fost recunoscută importanța vitaminei K pentru alte funcții fiziologice decât coagularea sângelui, inclusiv funcții legate atât de bolile osoase, cât și de cele vasculare. Din acest motiv, metodele tradiționale de evaluare, cum ar fi testele de protrombină și de coagulare, pot să nu fie markeri suficienți ai statusului vitaminei K, cel puțin în ceea ce privește aceste alte funcții.44 Markeri funcționali mai buni pot fi nivelurile serice de osteocalcină necarboxilată (ucOC) sau poate un raport seric OC carboxilat și OC total seric. O analiză a sugerat că un procent de ucOC mai mare de 20 este probabil optim, deși variațiile genetice pot modifica acest lucru într-o oarecare măsură.45-47

P CONCLUZIE

După cum este descris aici, multe proceduri sunt acum disponibile pentru evaluarea stării funcționale a vitaminelor. Deși cercetările continuă în acest domeniu important, cititorul este sfătuit să studieze cu atenție discuția despre profilarea acizilor organici urinari (vezi capitolul 28). Utilizarea produselor metabolice excretate prin urină permite clinicianului o specificitate mult mai mare în recunoașterea sistemelor enzimatice disfuncționale, fie că acestea se datorează deviațiilor genetice sau deficiențelor nutriționale.

REFERINȚE

Tierney LM, McPhee SJ, Papdakis MA. Diagnostic medical și tratament actual. Stamford, CT: Appleton & Lange; 2001:1239-1244.

Rubenstein E, Federman DD. Medicină științifică americană. New York: Scientific American; 2004:1-15.

Werbach domnule. Manual de medicina nutritionala. Tarzana, CA: Third Line Press; 1999.

Brally J, Lord RS. Evaluări de laborator în medicina moleculară. Norcross, GA: Institutul pentru Progrese în Medicină Moleculară; 2001.

Colaborarea cercetătorilor de reducere a homocisteinei. Scăderea homocisteinei din sânge cu suplimente pe bază de acid folic: meta-analiză a studiilor randomizate. BMJ. 1998;316:894-898.

Vissers MC, Bozonet SM, Pearson JF, et al. Aportul alimentar de ascorbat afectează concentraţiile tisulare la starea de echilibru la şoarecii cu deficit de vitamina C: deficienţă tisulară după un aport suboptim şi biodisponibilitate superioară dintr-o sursă de hrană (kiwi). Am J Clin Nutr. 2011;93(2):292-301.

Padayatty SJ, Sun H, Wang Y. Farmacocinetica vitaminei C: implicaţii pentru utilizarea orală şi intravenoasă. Ann Intern Med. 2004;140(7):533-537.

Cullen JJ. Ascorbatul induce autofagia în cancerul pancreatic. Autofagie. 2010;6(3):421-422.

Page EL, Chan DA, Giaccia AJ, et al. Stabilizarea factorului 1alfa inductibil de hipoxie în condiţii nonhipoxice: rolul oxidării şi epuizarea ascorbatului intracelular. Celulă Mol Biol. 2008;19(1):86-94.

Horvath TD, Stratton SL, Bogusiewicz A, şi colab. Măsurarea cantitativă a excreţiei urinare a 3-hidroxiizovaleril carnitinei prin LC-MS/MS ca indicator al statusului biotinei la om. Anal Chim. 2010;82(22):9543-9548.

Stratton SL, Horvath TD, Bogusiewicz A, et al. Excreţia urinară a 3-hidroxiizovarilcarnitinei este un indicator precoce şi sensibil al deficienţei marginale de biotină la om. J Nutr. 2011;141(3):353-358.

Stratton SL, Horvath TD, Bogusiewicz A, et al. Concentraţia plasmatică de 3-hidroxi-izovaleril carnitină este un indicator precoce şi sensibil al deficienţei marginale de biotină la om. Am J Clin Nutr. 2010;92(6):1399-1405.

Sipahi T, Tavil B, Unver Y. Hipersegmentarea neutrofilelor la copiii cu anemie cu deficit de fier. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19(4):235-238.

Seal AJ, Creeke PI, Dibari F, et al. Statutul scăzut şi deficitar de niacină şi pelagra sunt endemice în Angola postbelică. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):218-224.

Fu CS, Swendseid ME, Jacob RA, et al. Markeri biochimici pentru evaluarea statusului niacinei la bărbaţi tineri: nivelurile coenzimelor niacină eritrocitară şi triptofan plasmatic. J Nutr. 1989;119(12):1949-1955.

Eissenstat BR, Wyse BW şi colab. Statutul de acid pantotenic al adolescenţilor. Am J Clin Nutr. 1986;44(6):931-937.

Chiang EP, Bagley PJ, Roubenoff R şi colab. Concentraţia plasmatică de piridoxal 5'-fosfat este corelată cu indicii funcţionali ai vitaminei B-6 la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi starea marginală a vitaminei B-6. J Nutr. 2003;133(4):1056-1059.

Lin PT, Cheng CH, Liaw YP şi colab. Nivelul scăzut de piridoxal 5'-fosfat este asociat cu risc crescut de boală coronariană. Nutriţie. 2006;22(11-12):1146-1151.

Cheng CH, Lin PT, Liaw YP şi colab. Piridoxalul 5'-fosfat plasmatic şi proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate sunt asociate în mod independent cu un risc crescut de boală coronariană. Nutriţie. 2008;24(3):239-244.

Hansen CM, Shultz TD, Kwak HK şi colab. Evaluarea statusului vitaminei B-6 la femeile tinere care consumă o dietă controlată care conţine patru niveluri de vitamina B-6 oferă o necesitate medie estimată şi alocaţia alimentară recomandată. J Nutr. 2001;131(6):1777-1786.

Woolf K, Manore MM. Homocisteină plasmatică crescută şi statut scăzut de vitamina B-6 la femeile în vârstă care nu suplimentează cu artrită reumatoidă. J Am Dieta Asoc. 2008;108(3):443-453:discuţie 454.

Powers HJ, Hill MH, Mushtaq S, şi colab. Corectarea unui deficit marginal de riboflavină îmbunătăţeşte starea hematologică la femeile tinere din Regatul Unit (RIBOFEM). Am J Clin Nutr.

2011;Iun;93(6):1274-1284.

Mushtaq S, Su H, Hill MH, et al. Activitatea eritrocitară piridoxamină fosfat oxidază: un potenţial biomarker al statusului riboflavinei? Am J Clin Nutr. 2009;90(5):1151-1159.

Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studii ale răspunsurilor biomarkerilor la intervenţia cu riboflavină: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1960-1980.

Rabbani N, Thornalley PJ, et al. Rolul emergent al terapiei cu tiamină pentru prevenirea şi tratamentul nefropatiei diabetice în stadiu incipient. Diabet Obes Metab. 2011;iul; 13(7):577-583.

Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, et al. Prevalenţa ridicată a concentraţiei plasmatice scăzute de tiamină în diabet este legată de un marker al bolii vasculare. Diabetologia. 2007;50(10):2164-2170.

Lima LF, Leite HP, Taddei JA. Concentraţii scăzute de tiamină în sânge la copii la internarea în secţia de terapie intensivă: factori de risc şi semnificaţie prognostică. Am J Clin Nutr. 2011;93(1):57-61.

Talwar D, Davidson H, Cooney J, şi colab. Starea vitaminei B(1) evaluată prin măsurarea directă a pirofosfatului de tiamină în eritrocite sau sânge integral prin HPLC: comparaţie cu testul de activare a transketolazei eritrocitare. Clin Chem. 2000;46(5):704-710.

Valente E, Scott JM, Ueland PM şi colab. Acurateţea diagnosticului a holotranscobalaminei, acidului metilmalonic, cobalaminei serice şi a altor indicatori ai stării vitaminei B12 din ţesut la vârstnici. Clin Chem. 2011;Iun;57(6):856-863.

Bamonti F, Moscato GA, Novembrino C,

et al. Determinarea concentraţiilor serice de holotranscobalamină cu testul AxSYM activ B(12): evaluarea punctului de limită în laboratorul clinic. Clin Chem Lab Med. 2010;48(2):249-253.

Clarke R, Sherliker P, Hin H, şi colab. Detectarea deficitului de vitamina B12 la persoanele în vârstă prin măsurarea vitaminei B12 sau a fracţiei active a vitaminei B12, holotranscobalamina. Clin Chem. 2007;53(5):963-970.

Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD. Determinanţi ai acidului metimalonic plasmatic într-o populaţie mare: implicaţii pentru evaluarea stării vitaminei B12. Clin Chem. 2009;55(12):2198-2206.

de Pee S, Dary O. Indicatori biochimici ai deficitului de vitamina A: retinolul seric şi proteina de legare a retinolului seric. J Nutr. 2002;132(suppl 9):2895S-2901S.

Gorstein JL, Dary O, Pongtorn şi colab. Fezabilitatea utilizării proteinei de legare a retinolului din probele de sânge capilar pentru a estima concentraţiile serice de retinol şi prevalenţa deficienţei de vitamina A în medii cu resurse reduse. Sănătate Publică Nutr. 2008;11(5):513-520.

Baeten JM, Richardson BA, Bankson DD şi colab. Utilizarea proteinei serice de legare a retinolului pentru predicţia deficienţei de vitamina A: efectele infecţiei cu HIV-1, malnutriţia proteică şi răspunsul în faza acută. Am J Clin Nutr. 2004;79(2):218-225.

Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Două polimorfisme obişnuite de un singur nucleotide în gena care codifică beta-carotenul 15,15'-monoxigenaza modifică metabolismul beta-carotenului la femeile voluntare. FASEB J. 2009;23(4):1041-1053.

Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM şi colab. Vitamina D şi sănătatea musculo-scheletică, boli cardiovasculare, autoimunitate şi cancer: recomandări pentru practica clinică. Autoimmun Rev. 2010;9(11):709-715.

Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Stare scăzută de vitamina D: definiţie, prevalenţă, consecinţe şi corecţie. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):287-301.

Garland CF, French CB, Baggerly LL şi colab. Doze de supliment de vitamina D şi 25-hidroxivitamina D seric în intervalul asociat cu prevenirea cancerului.

Anticancer Res. 2011;31(2):607-611.

Usoro OB, Mousa SA. Formele de vitamina E în boala Alzheimer: o revizuire a experienţelor controversate şi clinice. Crit Rev Food Sci Nutr. 2010;50(5):414-419.

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, et al. Suplimentarea cu gamma-tocoferol în monoterapie şi în combinaţie cu alfa-tocoferol modifică biomarkerii stresului oxidativ şi ai inflamaţiei la subiecţii cu sindrom metabolic. Free Radic Biol Med. 2008;44(6):1203-1208.

Traber MG. Mecanisme de reglare a vitaminei E. Annu Rev Nutr. 2007;27:347-362.

Morrissey PA, Sheehy PJ. Nutritie optima: vitamina E. Proc Nutr Soc. 1999;58(2):459-468.

Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C, et al. Vitamina de coagulare care a devenit omnipotentă. Tromb Haemost. 2007;98(1):120-125.

Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. Suplimentarea cu doze mari de vitamina K reduce incidența fracturilor la femeile aflate în postmenopauză: o revizuire a literaturii. Nutr Res. 2009;29(4):221-228.

McKeown NM, Jacques PF, Gundberg CM. Determinanți dietetici și non-dietetici ai măsurilor biochimice ale vitaminei K la bărbați și femei. J Nutr. 2002;132(6):1329-1334.

Nimptsch K, Nieters A, Hailer S, et al. Asocierea dintre aportul alimentar de vitamina K și osteocalcina subcarboxilată seric este modulată de genotipul epoxid reductazei vitaminei K. Br J Nutr.

2009;101(12):1812-1820.

CAPITOLUL 22

Testarea malabsorbției lactozei

Tina Kaczor ND, FABNO și Jeff Baker, ND, DHANP, CCH

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere, 184

Fiziopatologie, 185

Deficit de lactoză de tip adult (primar), 185 Deficit de lactază dobândită (secundară), 185 Deficit de lactază congenital, 185

Intoleranța la lactoză versus alergia la lactate, 186 Diagnosticul intoleranței la lactoză, 186

Istoria nutrițională, 186

Testare empirice (probă de eliminare a produselor lactate din dietă), 186

Testarea scaunului, 187

Testarea respirației, 187

Testare genomice, 188

Prelevare de țesut, 188

Teste de sânge, 188

Alte tipuri de intoleranţe la zahăr, 188

Rezumat, 188

P INTRODUCERE

Malabsorbţia lactozei rezultă din incapacitatea de a digera corect lactoza, dizaharida găsită în laptele de mamifere. Lactaza este o enzimă din marginea periei (microvili) a intestinului subţire, responsabilă pentru scindarea lactozei în monozaharide absorbabile. Deficitul de enzimă lactază duce la malabsorbţia lactozei, deoarece intestinul nu este capabil să absoarbă diazaharida mai mare. Când simptome precum diareea, balonarea, flatulenţa sau disconfortul abdominal rezultă din această malabsorbţie, se pune diagnosticul de intoleranţă la lactoză. Intoleranţa la lactoză afectează aproximativ 25% dintre americani şi 75% dintre adulţi din întreaga lume.1 După cum se arată în tabelul 22-1, afecţiunea apare la oameni de toate mediile etnice, cu o prevalenţă de aproape 100% observată la asiatici. În Statele Unite, prevalenţa este similară cu ţara de origine, cu cele mai mari rate la afro-americani, hispanici americani, asiatici americani şi nativi americani.2

Natura generalizată a simptomelor abdominale de intoleranţă la lactoză poate întuneca diagnosticul adecvat3, rezultând în gestionarea simptomelor prin intervenţie medicală. Cu toate acestea, atunci când este diagnosticată corect, intoleranţa la lactoză poate fi tratată prin educarea pacientului, suplimentare cu lactază şi modificări ale dietei4, eliminând necesitatea intervenţiilor medicale. La pacienţii care prezintă simptome, un istoric nutriţional şi măsuri obiective de malabsorbţie la lactoză pot duce la diagnosticul de intoleranţă la lactoză. Măsurile obiective pentru apariţia inadecvată a lactozei includ testarea pH-ului scaunului, testarea toleranţei la lactoză şi testarea respiraţiei la hidrogen/metan. În plus, testele genomice sunt, de asemenea, disponibile pentru a evalua prezenţa sau absenţa polimorfismelor legate de deficienţa enzimei lactază.

Controverse înconjoară subiectul intoleranţei la lactoză care decurge din scăderea dramatică a consumului de lactate care poate rezulta în urma diagnosticului acesteia. Numeroase studii au arătat o corelaţie între scăderea consumului de lactate şi o creştere a afecţiunilor dependente de calciu, cum ar fi osteoporoza, bolile de inimă şi cancerul de colon. Deoarece lactatele sunt cele mai bogate şi mai bine absorbite surse alimentare de calciu, trebuie făcut un diagnostic atent înainte ca aceste alimente să fie eliminate din dieta pacientului. Limitarea alimentară a alimentelor bogate în calciu ar trebui făcută numai în contextul intoleranţei la lactoză dovedite în mod obiectiv. Mulţi pacienţi cu malabsorbţie a lactozei sunt capabili să consume cantităţi moderate de lactoză fără

Prevalenţa intoleranţei la lactoză în funcţie de grupul etnic

TABELUL 22-1

simptome, astfel încât atât diagnosticul cât şi tratamentul trebuie urmărite sub îndrumări profesionale.11

p FIZIOLOGIE

Lactoza este o dizaharidă care poate fi hidrolizată de enzima lactază lactază-florizin hidrolază (LPH) în glucoză şi galactoză, care sunt absorbite activ în intestinul subţire (Figura 22-1). Când activitatea LPH este scăzută în marginea periei (microvili) a duodenului distal şi a jejunului proximal, atunci rezultă malabsorbţia lactozei. Prezenţa malabsorbţiei lactozei nu duce întotdeauna la intoleranţă la lactoză. Numai atunci când cantitatea de lactoză ingerată depăşeşte capacitatea digestivă, lactoza persistă în lumen, ajungând în cele din urmă la colon, unde poate duce la reţinerea osmotică a lichidelor şi la fermentaţia bacteriană, provocând astfel simptomele caracteristice intoleranţei la lactoză (vezi Figura 22-1).12 Prin urmare, simptomele intoleranţei la lactoză necesită adesea mai mulţi factori care contribuie la deficitul de LPH1 la deficienţa relativ mare la lactoză (vezi Figura 22-1). încărcătură, (2) dismotilitate intestinală13 (3) tranzit rapid al intestinului subţire, (4) sensibilitate viscerală crescută14 şi/sau (5) flora intestinală alterată.15

p DEFICIENTA DE LACTOZA DE TIP ADULT (PRIMAR).

Majoritatea populaţiei lumii are o scădere normală a sintezei LPH după înţărcare. Acest genotip comun autozomal recesiv conferă fenotipul deficitului primar de lactază (nonpersistenţa lactază). Din punct de vedere genetic, secvenţele de nucleotide din regiunea de amplificare distală a genei LCT (cromozomul 2), care codifică LPH, par responsabile pentru această pierdere programată de dezvoltare a transcripţiei.16

Se teoretizează că menţinerea capacităţii de a digera lactoza la vârsta adultă (persistenţa lactazei) este rezultatul unei mutaţii genetice evolutive relativ noi, care a apărut după domesticirea animalelor de fermă.17 Conservarea sintezei lactazei a fost asociată cu mai multe polimorfisme nucleotidice distincte (SNP) în regiunea distală de amplificare a genei LCT3910C—>1T3910. —13915T>G, —14010G>C). Deşi prezenţa oricăror acestor SNP sugerează persistenţa lactază, absenţa lor nu echivalează cu nepersistenţa lactază, deoarece se pare că există şi alte SNP care nu au fost încă determinate.18

P DEFICIENTĂ DE LACTAZĂ DOBĂTITĂ (SECONDARĂ).

Deoarece LPH este situat la marginea periei (microvili) a celulelor mucoasei intestinale, deficienţa de LPH poate fi secundară bolilor care afectează aceste celule. Intoleranţa la lactoză a fost observată ca o trăsătură secundară în boala celiacă, sprue tropicală, gastroenterita acută, mucozită indusă de chimioterapie, 20 fibroza chistică, alcoolism, 21 radioterapia pelvină22 şi boala Crohn. activitate.24

P DEFICIT CONGENITAL DE LACTAZĂ

Deficitul congenital de lactază este o eroare congenitală rară a metabolismului, caracterizată prin activitate lactază foarte scăzută sau absentă în microvilozităţile intestinale la naştere. Spre deosebire de mutaţiile de non-persistenţă a lactază, care afectează regiunile amplificatoare din amonte ale LCT, mutaţiile în gena LCT în sine par să fie responsabile pentru deficitul congenital de lactază.25 Simptomele clinice includ diaree severă, deshidratare şi malnutriţie şi apar adesea în prima săptămână cu consumul de lactoză. Separat, copiii prematuri pot prezenta simptome de deficit de lactază dacă se nasc înainte de 34 de săptămâni de gestaţie, o afecţiune numită deficit de lactază de dezvoltare.26 După cum era de aşteptat, prematurii pot dobândi funcţia enzimei lactază în timp.

INTOLERANȚA LA P LACTOZĂ VERSUS ALERGIA LA LACTE

Intoleranţa la lactoză şi alergia la lactate sunt patologii separate. Intoleranţa la lactoză rezultă din digestia defectuoasă a carbohidraţilor din lactate (lactoză), în timp ce alergia la lactate este un răspuns imun la proteinele lactate (de exemplu, cazeină, lactalbumină, zer). Alergia la lactate poate implica reacţii (de exemplu, anafilaxia sistemică) care afectează tractul gastrointestinal, pielea, tractul respirator sau mai multe sisteme. Aceste reacţii imediate sunt adesea mediate de imunoglobulina-E (IgE) şi pot provoca morbiditate severă şi chiar deces; totuşi, în astfel de cazuri, eliminarea alimentară a produselor lactate este asociată cu un prognostic bun.27 Prevalenţa reacţiei alergice mediate de IgE la proteinele lactate în populaţia generală este estimată la 1% până la 3%, fiind cea mai mare la sugari şi

cea mai scăzută la adulţi. Cu toate acestea, prevalenţa reacţiilor alergice mediate de IgG poate fi mai mare.

p DIAGNOSTICUL INTOLERANŢEI LA LACTOZĂ

Suspiciunea clinică de intoleranţă la lactoză trebuie crescută atunci când alimentele care conţin lapte sau produse lactate produc simptome de gaze, balonare, crampe sau diaree (Caseta 22-1). Un curs scurt de manipulare alimentară, cu îndepărtarea atentă a produselor care conţin lapte, poate întări cazul intoleranţei la lactoză ca diagnostic. Pentru a confirma diagnosticul ar trebui să se utilizeze testarea acidităţii scaunului, testarea orală a toleranţei la lactoză, testele respiratorii pentru hidrogen şi metan şi/sau evaluarea genomică pentru haplotipurile LCT. Deoarece prezenţa deficitului de lactază nu duce întotdeauna la intoleranţă la lactoză, testarea genomică nu ar trebui să fie niciodată folosită ca unic determinant în diagnostic. Testarea respiraţiei oferă cel mai fiabil mijloc neinvaziv de a determina malabsorbţia la lactoză, dar trebuie utilizat în contextul simptomologiei pentru a stabili diagnosticul de intoleranţă la lactoză. În schimb, un test de respiraţie pozitiv cuplat cu absenţa haplotipării LCT care indică deficienţa primară de lactază sugerează o cauzalitate secundară, al cărei diagnostic trebuie urmărit.

Au existat rezultate contradictorii în ceea ce priveşte prezenţa intoleranţei la lactoză la pacienţii cu sindrom de colon iritabil (IBS). Prin definiţie, diagnosticul de IBS este un diagnostic funcţional care se face atunci când toate cauzele organice ale simptomelor au fost excluse. Cu toate acestea, studiile au arătat că pacienţii cu IBS au o rată ridicată de intoleranţă la lactoză, cu rezoluţia simptomelor IBS după

CASETA 22-1 Simptome ale intoleranţei la lactoză

Indigestie Balonare Flatulenţă Greaţă

Diaree Eşecul de a prospera

Crampe abdominale limitarea sau eliminarea lactozei.28-30 Rana et al31 au descoperit că pacienţii cu IBS predominant diaree au avut o incidenţă mai mare a intoleranţei la lactoză (82%) decât pacienţii care aveau fie IBS de tip spastic, fie caracteristici ale ambelor tipuri de IBS. Din acest motiv, intoleranţa la lactoză trebuie investigată întotdeauna în cazurile de IBS, afecţiune care afectează până la 20% dintre americani.32

O serie de studii au sugerat că intoleranţa tranzitorie la lactoză este, de asemenea, asociată cu colica infantilă.33,34 Pentru copiii susceptibili cu maldigestie a lactozei, doar 12 grame de lactoză (~1 cană de lapte) pe zi s-a dovedit a fi asociată cu dureri abdominale crescute.35

Istoricul nutriţional

Trebuie obţinut un istoric detaliat al consumului mediu al pacientului de alimente care conţin lactoză. Adesea, pacienţii nu consideră iaurtul, îngheţata, laptele cu ciocolată şi laptele ingerat cu cereale ca surse importante de lactoză. De asemenea, s-ar putea să nu ştie că lactoza este adăugată la multe produse nelactate pentru a oferi textură, aromă şi

rumenire şi pentru a absorbi arome, arome şi coloranţi alimentari (caseta 22-2). În plus, datorită capacităţii sale excelente de legare, lactoza este conţinută în multe medicamente şi produse fără prescripţie medicală (caseta 22-3). Identificarea tuturor surselor de lactoză este necesară pentru (1) a identifica potenţiala relaţie dintre simptomele gastrointestinale şi consumul de lactoză şi (2) pentru a dezvolta o dietă eficientă fără lactoză, dacă este necesar.

Testare empirice (probă de eliminare a produselor lactate din dietă)

Dacă pacientul prezintă simptome după ce a consumat produse alimentare care conţin lactoză, o excludere temporară a tuturor produselor care conţin lactoză din dietă ca procedură de diagnostic preliminară poate fi utilă. Cu toate acestea, diagnosticul de intoleranţă la lactoză nu trebuie să se bazeze doar pe eliminarea produselor lactate. Acest test subiectiv poate induce în eroare dacă sursele ascunse de lactoză (vezi Caseta 22-3) nu sunt îndepărtate sau dacă simptomele care nu au legătură scad în mod coincident în această perioadă.36

CASETA 22-2 Surse de lactoză

Surse evidente

Lapte (intreg, degresat, praf uscat, evaporat)

Brânzeturi

Unt, multe margarine

Lapte de capră

Jumătate şi jumătate de cremă

Îngheţată şi multe şerbeturi

Iaurt

Surse ascunse

Îndulcitori artificiali care conţin lactoză

Paine, biscuiti si biscuiti, gogosi facute cu lapte

Pâine pe alimente prăjite

Micul dejun şi cereale pentru copii care conţin substanţe solide din lapte

Alimente cu unt sau cremă (supe şi legume)

Amestecuri de prajituri si budinca, multe glaturi

Bomboane cu ciocolata cu lapte

Prajituri facute cu lapte

Hot-dogs, carne de prânz, cârnaţi, haş, carne procesată şi conserve Maioneza şi sosuri de salată făcute cu lapte

Creme nelactate (cu excepţia cafelei bogate)

CASETA 22-3 Medicamente eliberate pe bază de reţetă şi fără prescripţie medicală care conţin lactoză

Testarea scaunului

Fermentarea dizaharidelor nedigerate de orice fel în interiorul colonului are ca rezultat supraproducţia de acizi graşi de către bacteriile colonice, ceea ce scade pH-ul scaunului. pH-ul scaunului normal este între 6,0 şi 7,0 la copiii mici şi la adulţi. Deşi sugarii pot avea, în mod normal, un pH mai scăzut din cauza unei diete bogate în lactoză, pH-ul mai mic de 5,3 sugerează o maldigestie. Deşi testarea pH-ului poate fi utilizată pentru a ridica suspiciunea clinică de malabsorbţie, este necesară o analiză suplimentară pentru a stabili un diagnostic de intoleranţă la lactoză.

Testarea respiraţiei

Testarea respiraţiei este metoda de alegere pentru diagnosticarea defectuoasă a digestiei lactozei.37 Este sensibilă şi specifică38, simplu de efectuat, neinvaziv şi ieftin.36 Testarea respiraţiei se bazează pe capacitatea microbilor intestinali de a fermenta carbohidraţii, în acest caz lactoză, producând hidrogen sau metan în acest proces. O parte din aceste gaze difuzează în mod natural din intestin în circulaţie şi este eliminată prin plămâni. Deoarece nu există altă producţie metabolică de hidrogen şi metan, excreţia pulmonară a acestor gaze poate fi utilizată ca măsură indirectă a digestiei inadecvate a lactozei, indicând deficienţa de lactază.39

Beneficiile testării respiraţiei sunt următoarele:

Rezultatele sale se corelează puternic cu simptomele de intoxicaţie la lactoză.

40

erance.40

Se poate face la domiciliu de către pacient sau în cabinetul medicului.41

Doza de provocare mai mică de lactoză provoacă reacţii adverse semnificativ mai puţine decât dozele mari utilizate în testele de galactoză în sânge şi urină.42

Testul cu hidrogen/metan în respirație este standardul în cazurile pediatrice în care alte teste ar fi dificil de efectuat.43-45 Din punct de vedere istoric, testarea respirației măsura doar hidrogenul. Cu toate acestea,

Tormo et al46 au arătat că metanul este produs în loc de hidrogen la unii pacienți cu malabsorbție a lactozei. Ei au ajuns la concluzia că măsurarea ambelor gaze a fost necesară pentru diagnosticarea corectă a digestiei lactozei. Alți cercetători au sugerat că, deși metanul a fost produs predominant în unele cazuri, producția de hidrogen s-a corelat mai puternic cu simptomele; prin urmare, doar testarea hidrogenului ar putea fi suficientă pentru diagnosticarea intoleranței la lactoză.47,48 Testarea respirației folosind o moleculă de carbon marcată radioactiv (13C) în structura lactozei, a arătat o corelație slabă cu intoleranța la lactoză, așa cum este evidențiată de emisia slabă de 13CO2 de către plămâni.40

Procedură

După un post peste noapte, o probă de respirație de bază este colectată la 30 de minute după creștere. Pacientul ingerează apoi o doză de provocare de lactoză (până la maximum 25 de grame), iar probele de respirație sunt colectate la 1,2 și 3 ore după ingestia dozei de provocare.49,50.

Interpretare

Dacă este prezentă o digestie defectuoasă a lactozei, nivelurile de hidrogen sau metan din respirație vor crește în decurs de 1 până la 2 ore după ingerarea provocării cu lactoză. Doar 2 grame de carbohidrați care ajung în colon produc o creștere detectabilă a hidrogenului în respirație.51

Răspunsuri cu hidrogen și metan

Nivelul normal de hidrogen în respirație la un pacient sănătos, aflat în jeun este mai mic de 10 ppm. Pacienții cu malabsorbție a lactozei prezintă o creștere a concentrației de hidrogen în respirație de 20 ppm sau mai mult în timpul testului.52,53

Nivelul normal de metan din respirație la un pacient aflat în jeun este de 0 până la 7 ppm. O creștere de cel puțin 12 ppm de metan singur în timpul testului este considerată pozitivă pentru malabsorbția lactozei, indiferent de răspunsul la hidrogen.54'56

Dacă atât hidrogenul respirator cât și metanul cresc după o provocare cu lactoză, cele două răspunsuri sunt adăugate pentru a estima gradul de malabsorbție. Creșterea nivelurilor de hidrogen și metan în respirație împreună trebuie să fie de 20 ppm sau mai mult pentru a sugera malabsorbția lactozei.56 Gradul de creștere se referă la gradul de malabsorbție.

Rezultate fals-pozitive

Rezultatele fals pozitive apar rar și sunt de obicei o consecință a următorilor factori de interferență:

Aportul de fibre. Fibrele trebuie evitate cu 24 de ore înainte de test.

Ingerarea fibrelor în alimente sau în suplimente creşte fermentaţia şi producţia de hidrogen.57-59

Expunerea la fumul de tutun. Fumul de tutun creşte nivelul de hidrogen şi trebuie evitat imediat înainte şi în timpul testării.60

Dormit. Dormitul între colectările de probe de respiraţie poate creşte atât nivelul hidrogenului, cât şi al metanului.61

Rezultate fals-negative

Testarea hidrogenului/metanului în respiraţie are o rată fals-negativă de aproximativ 5%; rata fals-negative este de 10% dacă se măsoară doar hidrogenul. Rezultate fals negative pot apărea din cauza următorilor factori:

Utilizarea suplimentelor de lactază.42

Utilizarea antibioticelor înaintea testului. Antibioticele scad bacteriile care fermentează lactoza.62

Utilizarea de laxative sau clisme înaintea testului. Acestea scad răspunsurile la hidrogen şi metan la pacienţii cu malabsorbţie a lactozei şi reduc fermentaţia în colon.63

Diaree severă sau conţinut hiperacid de colon. Hiperaciditatea inhibă producerea de hidrogen şi favorizează producerea de metan de către bacteriile colonice.64,65.

Niveluri de referinţă ridicate

Un nivel de bază ridicat al hidrogenului respirator indică prezenţa unuia sau mai mulţi factori de interferenţă. Testarea trebuie repetată pentru a obţine rezultate fiabile. Un nivel de bază de hidrogen în respiraţie mai mare de 10 ppm se poate datora:

Post neadecvat.

Consumul de alimente bogate în fibre cu o zi înainte de testare.

Efectuarea testului imediat după trezire.54

Un nivel de bază de hidrogen în respiraţie mai mare de 20 ppm se poate datora:

Posibilă creştere bacteriană a intestinului subţire.66 Niveluri crescute de hidrogen în jeun apar la până la o treime dintre pacienţii cu creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire67 şi pot fi cauzate de fermentarea glicoproteinelor endogene de la marginea periei.68

Creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire poate creşte şi valorile iniţiale ale metanului.54,66,68,69.

Testarea genomică

Testarea genomică necesită o singură probă de sânge şi evită restricţiile legate de dietă, regimul prelungit de colectare şi potenţialul de simptome abdominale care sunt asociate cu utilizarea unei provocări orale cu lactoză. Gena LCT de pe cromozomul 2 codifică enzima LPH, iar tipul sălbatic este asociat cu nepersistenţa lactază. Persistenţa lactază este asociată cu două polimorfisme pe regiunea de amplificare în amonte de LCT, C/T13910 şi G/A22018. Heterozigoţii sunt consideraţi a avea persistenţă lactază, dar cu activitate lactază intermediară. Omozigoţii T/T13910 şi G/G22018 au genotip de persistenţă lactază, în timp ce homozigoţii C/C şi G/G poartă genotipul de nonpersistenţă de tip sălbatic. Testarea genomică, deşi utilă, stabileşte doar o deficienţă a enzimei lactază, a cărei prezenţă nu duce întotdeauna la simptome de intoleranţă la lactoză. Heterozigoţii, deşi sunt consideraţi purtători ai genotipării persistente a lactază, pot avea accese de afectare a activităţii lactazei din cauza stresului sau infecţiei, producând accese intermitente de intoleranţă la lactoză.70 Prin urmare, testarea malabsorbţiei lactozei printr-o măsură obiectivă a malabsorbţiei lactozei, cum ar fi testarea respiraţiei cu hidrogen, este încă justificată.

Prelevarea de ţesut

O biopsie endoscopică a jejunului poate evalua prezenţa lactază precum şi a altor dizaharidaze, deşi acest test este rar utilizat din cauza cheltuielilor şi disconfortului implicat. Din punct de vedere morfologic, enterocitele nu ar prezenta anomalii în cazurile de deficit primar de lactază, dar pot prezenta tocirea microvilozităţilor sau modificări inflamatorii asociate cu cauze secundare ale intoleranţei la lactoză.

Teste de sânge

Testarea toleranţei la lactoză (LTT) a fost folosită anterior, dar a fost înlocuită cu teste respiratorii mai sensibile, aşa cum a fost descris anterior. LTT a necesitat o doză mare de provocare cu glucoză, de până la 50 de grame, ceea ce a dus adesea la simptome abdominale care sunt evitate cu dozele mai mici utilizate în testarea respiraţiei. Dacă creşterea glucozei serice după provocare a fost mai mică de 26 mg/dL în timpul celor 2 ore care au urmat, atunci s-a presupus maldigestia lactozei. Un alt test similar foloseşte lactoză radiomarcată, 13 C-lactoză. Deşi s-a dovedit că are capacitatea de a face diferenţa între cei care pot digera lactoza şi cei cu digestie necorespunzătoare, această metodă nu a fost evaluată pentru capacitatea ei de a identifica simptomele legate direct de intoleranţa la lactoză66 şi nu este disponibilă clinic.

p ALTE TIPURI DE INTOLERANŢE LA ZAHĂR

Incapacitatea de a digera corect alte tipuri de zaharide poate produce simptome similare cu cele cauzate de intoleranţa la lactoză. Din acest motiv, poate fi necesară investigarea altor tipuri de intoleranţă la zahăr, în special la pacienţii ale căror rezultate ale testelor clinice nu susţin un diagnostic de intoleranţă la lactoză. Zaharurile ingerate în mod obişnuit, cum ar fi fructoza, zaharoza şi maltoza, ar trebui luate în considerare dacă se suspectează intoleranţa la zahăr în prezenţa respiraţiei normale şi a testelor genetice.

p REZUMAT

Majoritatea populaţiei lumii are deficit de lactază. Cu toate acestea, este posibil ca intoleranţa la lactoză să nu se dezvolte la toţi aceşti indivizi. O evaluare cuprinzătoare care încorporează teste de diagnosticare, istoricul nutriţional al pacientului şi relaţia dintre dietă şi simptomele gastrointestinale este necesară pentru un diagnostic precis. Diagnosticarea corectă a intoleranţei la lactoză permite modificări ale dietei care pot permite o cantitate limitată de produse lactate la unele persoane cu intoleranţă la lactoză. Excluderea totală a alimentelor care conţin lactoză ar trebui făcută numai pentru cei care necesită o evitare strictă, cu o atenţie deosebită înlocuirii nutrienţilor pierduti, cum ar fi calciul. Testarea respiraţiei a producţiei de hidrogen/metan după o provocare cu lactoză este metoda de diagnostic de alegere.

REFERINŢE

Srinivasan R, Minocha A. Când să suspectaţi intoleranţa la lactoză: indicii simptomatice, etnice şi de laborator. Postgrad Med. 1998;104:109-111,115-116, 122-123.

National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Un serviciu al Institutului Naţional de Diabet şi Boli Digestive şi de Rinichi (NIDDK) Intoleranţă la lactoză. Ultima actualizare 24 februarie 2010. http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/lactoseintolerance. Accesat 28.11.2010.

Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Malabsorbţie de lactoză, sindrom de colon iritabil şi intoleranţă auto-raportată la lapte. Dig Liver Dis. 2001;33:234-239.

Rusynyk RA, încă CD. Intoleranţă la lactoză.

J Am Osteopat Asoc. 2001;101: S10-S12.

Park YK, Yetley EA, Calvo MS. Nivelurile de aport de calciu în Statele Unite: probleme şi consideraţii. http://www.fao.org/ DOCREP/W7336T/w7336t06.htm. Accesat 30.08.2011.

Lipkin M, Newmark H. Calciul şi prevenirea cancerului de colon. J Cell Biochem Suppl. 1995;22:65-73.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. N Engl J Med. 1997;336:1117-1124.

Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Influenţa suplimentelor dietetice şi nedietetice de calciu asupra tensiunii arteriale: o metaanaliză actualizată a studiilor controlate randomizate. Sunt J hipertens. 1999;12:84-92.

Lupton JR. Produse lactate şi cancer de colon: mecanisme ale efectului protector. Am J Clin Nutr. 1997;66: 1065-1066.

Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Suplimente de calciu pentru prevenirea adenoamelor colorectale. Grupul de studiu pentru prevenirea polipilor de calciu. N Engl J Med. 1999;340:101-107.

Aurisicchio LN, Pitchumoni CS. Intoleranţă la lactoză: recunoaşterea legăturii dintre dietă şi disconfort. Postgrad Med. 1994;95:113-116, 119-120.

Berkow R, Fletcher AJ, eds. Manualul Merck. a 16-a ed. Rahway, NJ: Merck; 1992:822-830.

Yamada T, Alpers DH. Manual de Gastroenterologie. a 4-a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, et al. Simptome de hipersensibilitate viscerală şi intoleranţă în malabsorbţia lactozei. Neurogastroenterol Motil. 2007;19:887-895.

Almeida JA, Kim R, Stoita A, et al. Malabsorbţia lactozei la vârstnici: rolul creşterii bacteriene intestinale subţiri. Scand J Gastroenterol. 2008;43:146-154.

Ingram C, Mulcare C, Itan Y, et al. Digestia lactozei şi genetica evolutivă a persistenţei lactazei. Genetica umană. 2009;124:579-591.

Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identificarea unei variante asociate cu hipolactazie de tip adult. Nat Genet. 2002;30:233-237.

Ingram C, Raga T, Tarekegn A, et al. Variante multiple rare ca o cauză a unui fenotip comun: mai multe alele asociate cu persistenţa lactază într-un singur grup etnic. J Evoluţia moleculară. 2009;69:579-588.

Ojetti V, Nucera Ga, Migneco A, et al. Prevalenţa ridicată a bolii celiace la pacienţii cu intoleranţă la lactoză. Digestie. 2005;71:106-110.

Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, et al. Intoleranţa la lactoză asociată cu chimioterapia adjuvantă pe bază de 5-fluorouracil pentru cancerul colorectal. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:696-703.

Keshavarzian A, Iber FL, Dangleis MD, Cornish R. Tranzit intestinal şi intoleranţă la lactoză la alcoolici cronici. Am J Clin Nutr. 1986;44:70-76.

Henriksson R, Franzen L, Sandstrom K,

et al. Efectele adăugării active a culturilor bacteriene în laptele fermentat la pacienţii cu disconfort intestinal cronic după iradiere. Suport Care Cancer. 1995;3:81-83.

von Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, et al. Intoleranţa la lactoză în boala Crohn activă: valoarea clinică a analizei lactază duodenală. J Clin Gastroenterol. 2002;34:49-53.

Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Îmbunătăţirea simptomelor în colici la sugari după reducerea încărcăturii de lactoză cu lactază. Dieta J Hum Nutr. 2001;14: 359-363.

Torniainen S, Freddara R, Routi T, et al. Patru mutaţii noi în gena lactază (LCT) care stau la baza deficienţei congenitale de lactază (CLD). BMC Gastroenterol. 2009;9:8.

Heyman MB, Nutriţie. Intoleranţa la lactoză la sugari, copii şi adolescenţi. Pediatrie. 2006;118:1279-1286.

Bahna SL. Alergia la laptele de vacă versus intoleranţa la laptele de vacă. Ann Alergy Astm Immunol. 2002;89:56-60.

Bernardessilva C, Pereira A, Defati- maalvesdamota G, et al. Variante de persistenţă/non-persistenţă lactază, C/T_13910 şi G/A_22018, ca instrument de diagnostic pentru intoleranţa la lactoză la pacienţii cu IBS. Clin Chimica Acta. 2007;386:7-11.

Gremse DA, Nguyenduc GH, et al. Sindromul colonului iritabil şi maldigestia lactozei în durerile abdominale recurente în copilărie. South Med J. 1999;92:778-781.

Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, et al. Malabsorbţia lactozei şi sindromul intestinului iritabil: efectul unei diete pe termen lung fără lactoză. Ital J Gastroenterol. 1995;27:117-121.

Rana SV, Mandal AK, Kochhar R, şi colab. Intoleranţa la lactoză în diferite tipuri de sindrom de intestin iritabil la indienii de nord. Trop Gastroenterol. 2001;22:202-204.

Zaman A. Sindromul intestinului iritabil. Clin Cornerstone. 2002;4:22-33.

Moore DJ, Robb TA, Davidson GP. Răspunsul de hidrogen al respiraţiei la laptele care conţine lactoză la sugarii cu colici şi necolici. J Pediatr. 1988;113:979-984.

Gremse DA, Greer AS, Vacik J, et al. Dureri abdominale asociate cu ingestia de lactoză la copiii cu intoleranţă la lactoză. Clin Pediatr. 2003;42:341-345.

Murphy MS, Sood M, Johnson T. Utilizarea testului respirator cu lactoză H2 pentru a monitoriza vindecarea mucoasei în boala celiacă. Acta Pediatr. 2002;91:141-144.

Montes RG, Perman JA. Intoleranţă la lactoză. Identificarea sursei simptomelor gastrointestinale nespecifice. Postgrad Med. 1991;89:175-178,181-184.

Moore BJ. Lactate: sunt corecte din punct de vedere politic? Nutr Astăzi. 2003;38:82-90.

Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, et al. Comparaţia prospectivă a metodelor indirecte de depistare a deficitului de lactază. N Engl J Med. 1975;293:1232-1236.

Brummer RJ, Armbrecht U, Bosaeus I, et al. Testul de respiraţie cu hidrogen (H2). Metode de eşantionare şi influenţa fibrelor alimentare asupra nivelului de post. Scand J Gastroenterol. 1985;20:1007-1013.

Zhong Y, Yin W, Huang C şi colab. Studiu asupra gazului expirat la subiecţii cu intoleranţă la lactoză prin utilizarea testului respirator H2/13CO2 [în chineză]. Wei Sheng Yan Jiu. 2002;31:180-183.

Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ şi colab. Hidrogenul respirator ca metodă de diagnosticare a hipolactaziei. Lancet. 1975;1:155-157.

Lerch MM, Rieband HC, Feldberg W, şi colab. Concordanţa metodelor indirecte de depistare a malabsorbţiei lactozei la subiecţii diabetici şi nediabetici. Digestie. 1991;48:81-88.

Barillas-Mury C, Solomons NW. Reproductibilitatea test-retest al testului de respiraţie cu hidrogen pentru digestia defectuoasă a lactozei la copiii preşcolari. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6: 281-285.

Barillas-Mury C, Solomons NW. Variaţia concentraţiilor de hidrogen din respiraţia a jeun la copiii preşcolari din Guatemala.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6: 109-113.

Solomons NW, Barillas C. Criteriul limită pentru un test de respiraţie cu hidrogen pozitiv la copii: o reevaluare. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986;5:920-925.

Tormo R, Bertaccini A, Conde M, et al. Expiraţia de metan şi hidrogen la copiii normali şi în malabsorbţia lactozei. Early Hum Dev. 2001;65(suppl):S165-S172.

Vernia P, Camillo MD, Marinaro V, et al. Efectul florei metanogenice predominante asupra rezultatului testului de respiraţie cu lactoză la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. Eur J Clin Nutr. 2003;57:1116-1119.

Montes RG, Saavedra JM, Perman JA. Relaţia dintre producţia de metan şi excreţia de hidrogen în respiraţie la indivizii care absorb malabsorbţie a lactozei. Dig Dis Sci. 1993;38:445-448.

Bond JH, MD Levitt. Măsurarea cantitativă a absorbţiei de lactoză. Gastroenterol. 1976;70:1058-1062.

Robb TA, Davidson GP. Test de hidrogen lactoză în respiraţie de două ore. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987;6:481-482.

Dr. Levitt. Producerea şi excreţia de hidrogen gazos la om. N Engl J Med. 1969;281:122-127.

Nou venit AD. Teste de screening pentru malabsorbţia carbohidraţilor. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1984;3:6-8.

Jain NK, Patel VP, Pitchumoni CS. Eficacitatea cărbunelui activat (AC) în reducerea gazelor intestinale: un studiu clinic dublu orb. Am J Gastroenterol. 1986;81:532-535.

Hamilton LH. Teste de respiraţie şi gastroenterologie. Milwaukee: Compania QuinTron Instruments; 1998.

Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, et al. Răspunsul hidrogenului din respiraţie la lactuloză la subiecţii sănătoşi: relaţie cu starea producătoare de metan. Intestin. 1990;31:300-304.

Fritz M, Siebert G, Kasper H. Dependenţa de doză de hidrogen şi metan în respiraţie la voluntari sănătoşi după ingestia unui amestec comercial de dizaharide, Palatini. Br J Nutr. 1985;54:389-400.

Behall KM, Scholfield DJ, van der Sluijs AM şi colab. Respiraţia hidrogenului şi a metanului expiră la bărbaţi şi femei după consumul de extract de ovăz. J Nutr. 1998;128:79-84.

Behall KM, Howe JC. Producţia de hidrogen în respiraţie şi conţinutul de amiloză din dietă. Am J Clin Nutr. 1997;65:1783-1789.

Kondo T, Nakae Y. Respiraţia hidrogenului şi excreţia de metan produsă de băuturile comerciale care conţin fibre alimentare.

J Gastroenterol. 1996;31:654-658.

Rosenthal A, Solomons NW. Cursul de timp al contaminării cu fumul de ţigară a testelor clinice de analiză respiratorie cu hidrogen. Clin Chem. 1983;29:1980-1981.

Solomons N. Evaluarea absorbţiei carbohidraţilor: testul respirator cu hidrogen în practica clinică. Clin Nutr J. 1984;3: 71-78.

Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, et al. Alterări ale florei colonice şi efectul acestora asupra testului respirator cu hidrogen. Intestin. 1978;19:602-605.

Solomons NW, Garcia R, Schneider R,

et al. Teste de respiraţie H2 în timpul diareei. Acta Pediatr Scand. 1979;68:171-172.

Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, et al. Microclimat acid al colonului - motiv posibil pentru testele de respiraţie cu hidrogen fals negative. Intestin. 1988;29:21-26.

Perman JA, Modler S, Olson AC. Rolul pH-ului în producţia de hidrogen din carbohidraţi de către flora bacteriană colonică: studii in vivo şi in vitro. J Clin Invest. 1981;67:643-650.

Kerlin P, Wong L. Testarea hidrogenului respiraţiei în creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire. Gastroenterol. 1988;95: 982-988.

Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Utilizarea cu înţelepciune a testelor de respiraţie într-o practică de gastroenterologie: o revizuire bazată pe dovezi a indicaţiilor şi a capcanelor în interpretare. Am J Gastroenterol. 2002;97: 1113-1126.

Perman JA, Modler S. Glicoproteinele ca substraturi pentru producerea de hidrogen şi metan de către flora bacteriană colonică. Gastroenterol. 1982;83:388-393.

Kerlin P, Wong L. Toleranţa la lactoză în ciuda hipolactaziei în boala celiacă adulţilor. J Gastroenterol Hepatol. 1987;2:233-237.

Matthews SB, Waud JP, Roberts AG şi colab. Intoleranţa sistemică la lactoză: o nouă perspectivă asupra unei probleme vechi. Postuniversitar Med J. 2005;81:167-173.

Waud JP, Matthews SB, Campbell AK. Măsurarea hidrogenului şi metanului din respiraţie, împreună cu genotipul lactază, defineşte cea mai bună practică actuală pentru investigarea sensibilităţii la lactoză. Ann Clin Biochim. 2008;45:50-58.

Toxicitatea metalelor: evaluarea expunerii şi retenţiei

David Quig, dr

P INTRODUCERE

Incidenţa expunerii la nivel înalt la metale toxice şi a „otrăvirii" acute este rară şi este cel mai frecvent asociată cu expunerea profesională. Simptomele asociate sunt bine definite şi acceptate. O multitudine de cercetări publicate au definit în mod clar multe dintre mecanismele biochimice precise prin care metalele specifice provoacă o gamă largă de efecte adverse care pot culmina în neurotoxicitate, nefrotoxicitate, boli cardiovasculare şi pulmonare, cancer, teratogenitate şi dereglarea funcţiei imune. În ciuda cunoaşterii efectelor metalelor asupra celor mai elementare procese biochimice care afectează sănătatea umană, conceptul că nivelurile „subprag" ale metalelor din organism pot afecta negativ sănătatea şi funcţionarea zilnică nu este în general acceptat de comunitatea medicală dominantă. Cu toate acestea, în ceea ce priveşte plumbul, mercurul şi cadmiul, un consultant al Institutului Naţional de Ştiinţe ale Sănătăţii Mediului a declarat că marja dintre nivelurile de expunere pentru oamenii din ţările industrializate şi nivelurile de expunere care sunt recunoscute în prezent ca producând cele mai scăzute niveluri de efecte adverse este mică.1,2

Metodele de evaluare a toxicităţii metalelor stabilite ca standarde pentru practica medicală sunt cele mai potrivite pentru detectarea otrăvirii acute cu metale sau a expunerii recente sau în curs de desfăşurare, dar nu oferă o estimare precisă a nivelurilor reale de metale care s-au acumulat în organism. Scopul acestui capitol este de a oferi o privire de ansamblu asupra diferitelor teste de laborator pentru evaluarea (1) expunerii la metale toxice şi (2) a retenţiei nete a metalelor toxice. Este dincolo de scopul acestui capitol să discutăm sursele

şi simptomele asociate cu expunerea pe termen lung la metalele cel mai frecvent întâlnite. Recenzii amănunţite ale acestor subiecte au fost publicate în altă parte.3-7

Cele mai frecvent întâlnite metale toxice (mercur, plumb, cadmiu şi arsen) sunt constituenţi naturali ai scoarţei terestre, dar abundenţa lor crescândă în aer, apă şi sol de suprafaţă rezultă în principal din cererea industrială şi producţia de energie (poluare). În consecinţă, mediul de astăzi a devenit contaminat până la punctul în care suntem cu toţii, indiferent de ocupaţie, expuşi unui risc mai mare de expunere pe termen lung, la nivel scăzut, la metale toxice. Cu toate acestea, în concordanţă cu principiile de bază ale toxicologiei, confirmarea expunerii nu este în niciun caz o documentaţie validă a retenţiei şi toxicităţii semnificative clinic. Pentru un anumit individ, toxicitatea se manifestă atunci când nivelul de retenţie depăşeşte toleranţa fiziologică, iar retenţia netă (povara corporală) este determinată de ratele relative de asimilare şi excreţie a metalelor toxice.

Două concepte importante care au fost în mare măsură trecute cu vederea în ceea ce priveşte toxicitatea metalelor pot explica discrepanţele de opinie exprimate de practicienii medicinii tradiţionale şi ai medicinei preventive. Primul este potenţialul pentru efectele combinate ale multiplelor metale toxice, care pot avea nu numai efecte aditive, ci şi sinergice, fiziologice adverse.8,9

Acest concept ar trebui extins în continuare pentru a include luarea în considerare a potenţialelor efecte combinate ale substanţelor chimice toxice şi ale metalelor toxice, sarcina toxică totală. Titlul larg al entităţilor chimice toxice include nu numai compuşii exogeni naturali şi sintetici, ci şi compuşii endogeni nocivi derivaţi dintr-un sistem gastrointestinal (GI) sever disbiotic sau care funcţionează prost. Al doilea este variabilitatea individuală remarcabilă în susceptibilitatea sau toleranţa la metalele toxice. Precedenta stabilită pentru fenomene a fost oferită de observaţii precum răspunsul alergic de contact rapid care este provocat de mercur într-un mic procent din populaţie.10 Variabilitatea individuală a susceptibilităţii este determinată în parte de polimorfismele genetice, starea nutriţională şi încărcătura toxică totală.7,9

Factorii de toxine multiple şi variabilitatea individuală împiedică interpretarea simplă a oricărui rezultat al testului pentru un pacient individual.

Nu este disponibil un singur test perfect pentru diagnosticarea toxicităţii cronice cu metale; orice rezultat al testului trebuie interpretat împreună cu o revizuire amănunţită a constatărilor fizice ale pacientului, a istoricului expunerii şi a simptomelor. Cu toate acestea, simptomele asociate cu o retenţie cronică de metale toxice par a fi diverse şi destul de nedescrise şi este posibil să nu fie pe deplin exprimate decât mai târziu în viaţă. Exemple clare de astfel de latenţă a exprimării simptomelor au fost oferite pentru plumb şi hipertensiune arterială11 şi mortalitate cardiovasculară.12 Prin urmare, pentru a răspunde nevoilor clinicienilor care se concentrează pe medicina preventivă, spre deosebire de

managementul crizelor, următoarea revizuire a testelor de laborator subliniază testarea care are o sensibilitate mai mare în ceea ce privește detectarea bioacumulării metalelor toxice cel mai frecvent întâlnite. S-a pus accent pe distincția dintre testarea care este cea mai adecvată pentru evaluarea expunerii versus retenția netă.

P EVALUAREA EXPUNERII LA METALUL TOXIC

Analiza elementară a părului

Când este efectuată corect, analiza elementară a părului poate servi ca test de screening calitativ pentru expunerea la metale toxice, dar nu este o metodă fiabilă pentru diagnosticarea toxicității metalelor. Părul este un țesut excretor care poate oferi o înregistrare cronologică a oligoelementelor biodisponibile în organism, iar conținutul de păr de mercur, arsenic, plumb și taliu a fost folosit ca dovadă pentru cauza morții.13 Odată ce metalele sunt încorporate în părul în creștere, nu există schimb de spate în organism; prin urmare, concentrația de metale din păr este de obicei mult mai mare decât cea din sânge sau urină. Lungimea specimenului de păr analizat dictează durata de timp în care a avut loc expunerea, iar analiza segmentară a părului poate fi utilizată criminalistic pentru a estima cursul cronologic al expunerii. Un studiu al conținutului de plumb și mercur al părului de la un președinte al Statelor Unite decedat de mult timp a fost efectuat la Institutul de Patologie al Forțelor Armate din Washington, DC, exemplificând utilitatea potențială a analizei părului pentru expunerea la metale toxice.14 Detectarea metalelor toxice în păr este de fapt anterioară celei din sânge și urină.15

Un număr tot mai mare de publicații evaluate de colegi susțin valoarea analizei elementare a specimenelor de păr pentru detectarea expunerii la metale toxice. De exemplu, creșterea arsenicului atât în păr, cât și în urină a confirmat expunerea la arsen de la un pesticid la un individ cu neuropatie periferică și macrocitoză. Analiza părului a fost folosită pentru a identifica expunerea anterioară, spre deosebire de cea actuală, la plumb.18 Copiii de școală cu niveluri relativ ridicate de plumb în păr au avut timpi de reacție mai lenți și mai puțină flexibilitate în a-și schimba focalizarea atenției decât copiii cu concentrații relativ scăzute de plumb în păr.19

Agenția pentru Substanțe Toxice și Registrul Bolilor (ATSDR), Agenția pentru Protecția Mediului din SUA și Academia Națională de Științe recunosc validitatea științifică a nivelurilor de mercur din păr ca un indicator al expunerii materne și fetale la metilmercur. Într-un studiu de performanță cognitivă a copiilor din Insulele Feroe, au existat efecte detectabile asupra funcției creierului la copiii ale căror mame aveau niveluri ridicate de mercur din păr. zona24 a fost corelată pozitiv cu nivelurile de mercur din păr și din sânge. Rețineți că analiza elementară a părului oferă cu siguranță informații utile despre expunerea la metilmercur (consumul de pește); cu toate acestea, nu este nici pe departe la fel de util pentru dezvăluirea informațiilor despre expunerea la mercur anorganic ca cele derivate din amalgame dentare.24 Concentrația de metilmercur din păr este de aproximativ 300 de ori mai mare decât cea din sânge.25 În contrast puternic, aproximativ 75% din arsenul total din păr este prezent sub formă anorganică.26

Deşi un număr tot mai mare de rapoarte revizuite de colegi susţin utilitatea clinică a analizei elementare a părului pentru evaluarea expunerii la anumite metale toxice, unele consideraţii împiedică acceptarea acesteia de către agenţiile guvernamentale din Statele Unite. În iunie 2001, ATSDR a convocat un grup de oameni de ştiinţă cu o anumită experienţă în analiza părului sau evaluarea riscurilor pentru a explora „starea ştiinţei analizei părului".27 În general, discuţia a fost obiectivă şi s-a concentrat pe datele ştiinţifice existente. O declaraţie rezumată a reuniunii a concluzionat: „În general, rezultatele analizei părului pot oferi informaţii calitative limitate asupra expunerilor la mediu şi rareori pot răspunde la întrebări despre potenţiale efecte asupra sănătăţii."28 Preocupările primare ridicate de grup se refereau la incertitudinile cu privire la relaţia cantitativă dintre „doza internă" reală, rata de încorporare în păr şi lipsa actuală de date bine stabilite într-o concentraţie specifică de metal pentru a prezice un efect specific asupra sănătăţii. părul. Suprainterpretarea rezultatelor analizei elementare a părului este o preocupare serioasă împărtăşită de laboratoarele bazate pe ştiinţă şi de clinicienii pricepuţi, precum şi de ATSDR. Trebuie reţinut că ATSDR a fost interesat de utilizarea analizei părului ca instrument iniţial de screening pentru biomonitorizarea expunere ieftină a grupurilor de persoane care sunt expuse la toxine în locurile suspectate de contaminare. Scopul ATSDR de a putea utiliza analiza elementară a părului ca confirmare a toxicităţii este destul de diferit de utilizarea procedurii în medicina preventivă sau cuprinzătoare pur şi simplu pentru a oferi o indicaţie iniţială a expunerii.

Raportul de consens al ATSDR este în concordanţă cu afirmaţia menţionată mai sus că analiza părului poate oferi unele informaţii calitative despre expunerea la metale toxice, dar nu oferă o bază pentru diagnosticarea toxicităţii metalelor. Ca atare, analiza părului poate fi utilă pentru clinicieni ca un pas către identificarea potenţialelor probleme de sănătate care pot fi asociate cu expunerile la metale toxice înainte ca simptomele semnificative să fie exprimate. Trebuie efectuate teste suplimentare înainte de a lua în considerare opţiunile de tratament. Clinicianul ar trebui să se ferească de laboratoarele care efectuează analiza părului ca vehicul pentru a vinde suplimente nutritive şi ar trebui să fie conştient de variaţiile interlaboratoare.29 Clinicienilor li se recomandă să folosească numai laboratoare care îşi pot valida certificarea sau acreditarea şi să încorporeze metodologii de ultimă generaţie pentru spălarea, digerarea şi analiza mostrelor de păr.30 au fost descrise precizia şi fiabilitatea analizelor de păr de ultimă generaţie.31-33

Analiza sângelui: expunerea la metale toxice

Pentru metalele toxice cel mai frecvent întâlnite, standardul actual pentru diagnosticarea toxicităţii metalelor este concentraţiile anormal de mari în sângele integral sau urină. Cu toate acestea, analiza de sânge pentru metale toxice este un indicator mai bun al expunerii decât toxicitatea în majoritatea cazurilor. Distribuţia metalelor, cum ar fi plumbul, în organism a fost recunoscută de mult timp ca fiind iniţial dependentă de rata de livrare prin sânge către diferite ţesuturi şi organe.34 Redistribuirea ulterioară depinde apoi de afinităţile relative ale ţesuturilor pentru metale.

CAPITOLUL 23 şi toxicodinamica, care poate varia semnificativ între indivizi. Afinităţile tisulare pentru metale sunt determinate în mare parte de concentraţiile intracelulare relative ridicate de glutation şi metalotioneină reduse.35 În plus, nivelurile sanguine pot fluctua considerabil cu expunerea intermitentă şi asimilarea. Astfel, aşa cum a afirmat ATSDR/Centrele pentru Controlul Bolilor, concentraţia de plumb în sânge reflectă în principal istoricul expunerii din ultimele luni şi nu reflectă neapărat sarcina mai mare şi cinetica mult mai lentă de eliminare a plumbului în oase.9

Examinarea modelelor cinetice ale metabolismului metalelor arată că compartimentul metalic din sânge are cel mai scurt timp de înjumătăţire biologică. Metalele părăsesc sângele prin excreţie (urină, bilă şi transpiraţie) şi se transferă în ţesuturi. Retenţia de către ţesuturi, cum ar fi oasele, rinichii şi creierul, reprezintă timpii de înjumătăţire biologic mult mai lung al majorităţii metalelor toxice din organism. Acest concept simplu a fost ocolit în studiile prezentate în Physicians Desk Reference?6 Pacienţii adulţi şi copii care au fost diagnosticaţi cu toxicitate cu plumb pe baza valorilor crescute ale plumbului din sânge au prezentat reduceri marcate ale nivelurilor de plumb din sânge după terapia de chelare cu succimer. Cu toate acestea, la 2 săptămâni după încetarea chelarii, nivelurile de plumb din sânge au revenit între 60% şi 85% din nivelurile pretratament (efectul de rebound a fost asociat într-o oarecare măsură cu toţi chelatorii farmacologici). Relaţia dintre nivelurile de plumb din sânge şi cantitatea de plumb excretată în urină după acidul etilendiaminotetraacetic de calciu (Ca-EDT) sau chelarea succimerului a fost neliniară, prin aceea că creşterile aritmetice ale plumbului din sânge au fost asociate cu creşteri exponenţiale ale excreţiei de plumb.1,37.

Corelaţia dintre plumbul din sânge şi plumbul chelatabil este slabă la adulţii cu expunere anterioară.1

În condiţii extreme de acumulare masivă de metale (expunere profesională pe termen lung), echilibrul dintre depozitele de ţesuturi şi sânge poate duce la niveluri de metale din sânge care sunt la sau peste valorile prag stabilite pentru diagnosticarea toxicităţii metalelor, dar care nu indică totuşi amploarea retenţiei totale a corpului. Actualul standard de aur pentru măsurarea plumbului din sânge pentru evaluarea toxicităţii plumbului la copii este deranjant: nu au fost stabilite niveluri minime de răspuns pentru plumb, deoarece nu a fost încă definit un prag pentru cel mai sensibil efect al neurotoxicităţii plumbului.38

În mod interesant, fracţionarea sângelui în plasmă faţă de compartimentele de celule roşii din sânge poate oferi clinicianului informaţii valoroase despre sursele primare de expunere la mercur. Aproximativ 95% din metilmercur, cel mai frecvent derivat din peşte contaminat, este asociat cu celule roşii din sânge,39,40, în timp ce aproximativ 90% din mercurul anorganic (amalgame, expunere profesională) se găseşte în compartimentul plasmatic legat de albumină, cisteină şi proteine nespecifice.40 Deoarece primul pas al expunerii primare este documentarea cu succes a expunerii primare. la mercur poate fi instrumental pentru o detoxifiere eficientă. Nivelurile de arsen din sânge, deşi cu un timp de înjumătăţire foarte scurt (aproximativ 6 ore), reflectă expunerea la arsenul anorganic şi metaboliţii metilati ai arsenului, dar nu şi arsenul alimentar (crustacee), care este excretat rapid prin urină.41,42.

Analiza sângelui integral, a plasmei și a celulelor roșii din sânge poate oferi informații valoroase despre expunerea la forme specifice ale unor metale, fără a fi necesară determinarea costisitoare a subspeciei.

Analiza de urină a metalelor toxice: neprovocată

În general, și în ciuda standardelor actuale pentru îngrijirea medicală, analiza urinei pentru metale toxice nu oferă o bază validă științific pentru diagnosticarea toxicității metalelor. Cu toate acestea, în unele cazuri, oferă un indiciu al expunerii recente sau în curs de desfășurare la anumite metale.

Nu este cazul plumbului, deoarece plumbul urinar nu este, în general, un biomarker util pentru a estima expunerea la nivel scăzut la plumb. Cu toate acestea, complexe urinare crescute plumb-chelat rezultate din testul de mobilizare Ca-EDTA oferă un mijloc bun de a evalua retenția crescută a plumbului.9

Există un scenariu diferit pentru arsenicul organic, precum și pentru mercurul anorganic și organic. Cel mai frecvent acceptat biomarker pentru expunerea la mercur anorganic este nivelul urinar al mercurului anorganic.43 Cu toate acestea, standardul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru expunerea la locul de muncă este foarte ridicat (50 mcg/g creatinină).44 Acest standard ridicat a fost contestat deoarece afectarea neurologică a fost raportată la subiecții expuși profesional cu mercur45,46 cu mult sub standardele OMS. Au fost publicate, de asemenea, dovezi că nivelurile de mercur urinare indică expunerea la amalgamuri de mercur implantate.47 Într-un studiu pe 1127 de veterani din epoca Vietnamului raportat de Institutul Național de Cercetări Stomatologice, a fost detectată o corelație extrem de semnificativă statistic între nivelul de expunere la amalgam și nivelurile de mercur urinar, deși nivelurile medii de mercur urinare au fost doar aproximativ/creatină mcg. Mai multe alte studii au raportat o asociere între expunerea la amalgam și nivelurile de mercur urinar.48-51 Au fost detectate creșteri ale arsenului urinar la lucrători în perioadele de expunere profesională, inclusiv topirea cuprului, pulverizarea cu insecticide sau erbicide și aplicarea de tratamente pentru lemn.52

Arsenicul poate fi crescut semnificativ și tranzitoriu la indivizi în decurs de 48 de ore după consumul de crustacee care conțin niveluri ridicate de specii relativ netoxice de arsenic organic.53 Mercurul urinar este frecvent crescut la persoanele care consumă niveluri ridicate de pește.22,54 Prin urmare, analiza unui specimen de urină neprovocat este foarte recomandată pentru a evita interpretarea alarmismului de metal și a rezultatelor confundate în urinare. testul de provocare, iar pacienții trebuie instruiți să se abțină de la consumul de pește și crustacee timp de aproximativ o săptămână înainte de efectuarea unei provocări de chelare. Valorile urinare crescute ale arsenului și mercurului asociate cu condițiile alimentare și profesionale specifice reflectă expunerea recentă sau continuă la nivel înalt, dar nu reflectă neapărat încărcătura corporală a metalelor specifice. Deși nivelurile de metale din sânge reflectă transportul tranzitoriu în organism, nivelurile urinare reflectă calitativ excreția unei fracțiuni necunoscute din totalul rezervoarelor corporale de metale asimilate.

Analiza urinei: biomarkeri ai toxicității renale

Metalele toxice precum cadmiul, mercurul și plumbul sunt cunoscute a fi nefrotoxice la niveluri ridicate de asimilare. Cadmiul este deosebit de îngrijorător din cauza timpului său de rezidență extrem de lung în rinichi.55 Prin urmare, pe lângă nivelurile urinare de cadmiu, biomarkerii urinari ai afectarii renale ar trebui să fie evaluați pentru documentarea toxicității cadmiului. Markerii precoce ai afectarii renale induse de cadmiu includ proteinuria, glucozuria, aminoaciduria, hipercalciuria și poliuria.56 Biomarkerii urinari sensibili pentru leziuni tubulare induse de cadmiu mai avansate includ niveluri crescute ale proteinei cu greutate moleculară mică | (NAG).57 Au fost raportate niveluri urinare anormale de NAG, de asemenea, în asociere cu niveluri semnificativ ridicate de mercur urinar (35 mcg/g creatinină) la lucrătorii cloralcali cu expunere pe termen lung la mercur anorganic.58 Este demn de remarcat faptul că nivelurile urinare de NAG au fost corelate cu mercurul urinar și nu s-au măsurat concomitent doza de mercur în sânge7, dar nu s-au măsurat concomitent cu doza de mercur în sânge. se pare că evaluarea biomarkerilor urinari ai afectarii renale poate fi utilă în diagnosticul toxicității în cazurile de expunere foarte mare la cadmiu și poate la mercur. Cu toate acestea, constatările negative pentru biomarkerii renali nu exclud posibilitatea de toxicitate cronică a metalelor la nivel scăzut, care este cel mai frecvent întâlnită în practica clinică generală.

EVALUAREA RETENȚIEI: ANALIZE DE URINĂ, TESTE DE PROVOCARE

Cea mai bună metodă disponibilă în prezent pentru a estima nivelul de retenție a metalelor toxice în organism este analiza urinei pentru metale toxice după administrarea unui agent de chelare. În anii 1970, valoarea unui test provocator de calciu-disodiu EDTA (Ca-Na2-EDTA) a fost recunoscută ca fiind sensibilă pentru a determina depozitele mobile și potențial toxice de plumb din organism și pentru a evalua răspunsul la terapia de chelare la pacienții pediatrici cu niveluri ridicate de plumb în sânge. un număr mai mare de pacienți calificați.

Conceptul și valoarea utilizării agenților de complexare a metalelor pentru a estima greutatea corporală a depozitelor de țesut ușor disponibile de alte metale toxice au câștigat o acceptare din ce în ce mai mare în Statele Unite, iar în prezent, câțiva alți agenți farmaceutici sunt utilizați pe scară largă în acest scop. Agenții farmaceutici cei mai des utilizați sunt Ca-Na2-EDTA, Dimaval,-(R,S)-2,3-dimercapto-propan-1 sulfonat (DMPS) și acidul mezo-2,3-dimercaptosuccinic (DMSA). Compușii nefarmaceutici care au fost utilizați și ca agenți posibili de provocare includ N-acetil-cisteină (N-AC) și citrat de potasiu (K-citrat). Aceștia din urmă compuși nu sunt chelatori prin definiție și nu au fost studiati pe larg.63

EDTA

Ca-EDTA a fost aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și utilizat intravenos de mulți ani ca agent de provocare și agent terapeutic de electie pentru pacienții cu niveluri ridicate de plumb în sânge. Compusul este, de asemenea, bine cunoscut

ca fiind eficient pentru creşterea excreţiei urinare de fier, cupru, nichel, cadmiu şi mangan.64 Ca-EDTA are, de asemenea, o mare afinitate pentru zinc şi, dacă nu este utilizat în mod corespunzător, poate provoca deficienţă de zinc. Viteza maximă de perfuzie recomandată de Ca-EDTA (50 mg/kg, < 3 g) este de 1 g/h, iar clinicienii sunt încurajaţi cu tărie să evalueze funcţia glomerulară înainte de utilizare (metalele mobilizate de Ca-EDTA sunt excretate prin urină). Înainte de a încerca să se angajeze în utilizarea sigură şi eficientă a Ca-EDTA, clinicienii ar trebui să participe la cursuri de formare specifice. Deşi protocolul Ca-Na2-EDTA „slow-push" introdus în Statele Unite pare a fi eficient pentru creşterea excreţiei urinare a plumbului65, acesta nu a fost evaluat oficial pentru siguranţă. Ca-EDTA nu este un chelator de mercur la fel de eficient precum sunt chelatorii ditiol. Prin urmare, acest capitol se concentrează pe agenţii de complexare a metalelor care sunt mai noi în Statele Unite, agenţii ditiol DMPS şi DMSA.

DMPS

DMPS pare a fi cel mai productiv agent pentru mobilizarea mercurului, după cum a fost determinat in vitro66 şi într-un studiu comparativ în timpul crizei mercurului din Irak, în care oamenii au fost otrăviţi acut după consumul de cereale contaminate cu un fungicid care conţinea metilmercur. Subiecţilor cu şi fără obturaţii cu amalgam li sa administrat 300 mg DMPS (oral) şi toată urina a fost colectată în următoarele 9 ore. DMPS a crescut nivelul mediu de mercur urinar pentru grupul nonamalgam de la 0,27 la 5,1 mcg şi cel al grupului cu amalgam de la 0,7 la 17,2 mcg pe o perioadă de 9 ore. O corelaţie pozitivă foarte semnificativă a fost detectată între cantitatea de mercur excretată după provocarea cu DMPS şi aria suprafeţei amalgamului.

Un studiu suplimentar susţine valoarea testelor de provocare pentru persoanele expuse profesional la vapori de mercur. O comparaţie a nivelurilor de mercur urinar a fost făcută înainte şi după administrarea orală a unei doze de 300 mg de DMPS la tehnicienii dentari, stomatologi şi martori neexpuşi profesional.49 Nivelurile de mercur în urină neprovocate au fost comparabile pentru tehnicienii dentari şi stomatologi şi au fost de aproximativ cinci ori mai mari decât cele de la control. Comparativ cu valorile dinaintea provocării, mercurul urinar indus de DMPS (micrograme pe 6 ore) a crescut cu un factor de 87, 49 şi 34 pentru tehnicieni, stomatologi şi, respectiv, controale. Nivelurile de mercur urinar post-DMPS au fost de 16 şi de 6 ori mai mari decât în controale pentru tehnicieni şi, respectiv, stomatologi. Mercurul urinar mediu pentru tehnicieni după DMPS a fost de 424 ± 85 mcg/6 h. Nivelurile iniţiale ale coproporfirinei urinare, care sunt biomarkeri ai biosintezei hemului aberanţi, au fost corelate semnificativ cu nivelurile de mercur urinar după DMPS, dar nu au fost corelate cu nivelurile de mercur urinare iniţiale. Cercetătorii au concluzionat că nivelurile de mercur urinar post-DMPS au fost indicatori mai buni de expunere şi retenţie decât nivelurile de mercur urinar neprovocate.

Farmacocinetica DMPS a fost bine definită69,70, iar eficacitatea DMPS pentru detoxifierea mercurului,71 arsenicului72 şi plumbului (pediatric)73 a fost documentată. Deşi DMPS nu este aprobat de FDA, este înregistrat în Germania la autorităţile germane de reglementare a medicamentelor şi este disponibil sub formă orală fără prescripţie medicală.69 În Statele

Unite, DMPS este disponibil pe bază de reţetă numai de la farmaciile de combinare pentru injecţie orală şi IV sau intramusculară. Se recomandă perfuzia lentă (aproximativ 10 minute) când se administrează DMPS IV (3 până la 5 mg/kg, să nu depăşească 250 mg) pentru a evita hipotensiunea arterială. Deoarece DMPS nu este un medicament aprobat de FDA, dar este permis să fie combinat pentru utilizare de către medici, clinicianul este sfătuit să obţină un formular de consimţământ informat semnat de la fiecare pacient înainte de a administra DMPS. DMPS este asociat cu o incidenţă foarte scăzută a reacţiilor adverse grave69, iar siguranţa sa, în general, a fost evidentă din observaţiile făcute în timpul administrării IV extinse (250 mg la fiecare 4 ore timp de 12 zile consecutiv) la o femeie tânără care a avut toxicitate severă pentru arsenic. eritem multiform şi creşteri ale transaminazelor.70,72,73 Este disponibilă o revizuire extinsă a literaturii germane despre farmacocinetica, afinităţile pentru diferite metale şi efectele secundare ale DMPS.73

A fost prezentată o descriere detaliată a unui protocol de provocare DMPS oral utilizat pe scară largă69, precum şi un protocol de provocare DMPS intravenos.5 Pentru a stabili debitul urinar bazal de excreţie de metal, pacientul este instruit să posteze peste noapte şi să colecteze o probă de urină. Dimineaţa, cu stomacul gol şi după golirea vezicii urinare, pacientului i se administrează 300 mg (sau 10 mg/kg) DMPS pe cale orală, iar toată urina este colectată pentru următoarele 6 ore.69 O masă uşoară (fără fructe de mare sau peşte) poate fi consumată după aproximativ 2 ore şi este încurajat consumul de lichide. Trebuie respectate instrucţiunile specifice de laborator pentru păstrarea şi expedierea specimenului. Metalele mobilizate de DMPS sunt excretate în primul rând de rinichi şi într-o măsură mult mai mică de ficat (biliară/fecală).69 A fost prezentată o discuţie amănunţită a protocoalelor de detoxifiere cu mercur bazată pe experienţa clinică.5

Au fost prezentate constante de echilibru şi stabilitate (in vitro) pentru diverse complexe DMPS-metal.74 În cadrul clinic, DMPS este eficient pentru mobilizarea şi excreţia bismutului, mercurului (organic şi anorganic), cuprului, plumbului, arsenului, antimoniului, nichelului, staniului, wolframului şi aurului, dar nu afectează excreţia de aluminiu sau uraniu. La majoritatea pacienţilor adulţi, mercurul este metalul predominant excretat după DMPS, iar creşterea cuprului este normală. Pe măsură ce nivelurile de mercur scad în timpul terapiei de detoxifiere, este obişnuit să observaţi niveluri urinare crescute ale altor metale, cum ar fi plumbul şi staniul, cu provocări ulterioare. Modelul de schimbare a speciilor de metal excretate se bazează pe o combinaţie de afinităţi ale DMPS pentru diferite metale, precum şi pe competiţia de masă pentru locurile de legare a metalelor. Nu există linii directoare bine stabilite pentru interpretarea rezultatelor testului de provocare DMPS. Prin urmare, concluziile despre toxicitate nu pot fi făcute numai din rezultatele testului DMPS. Trebuie luate în considerare examenul medical general, istoricul medical şi de expunere şi prezentarea simptomelor. Dacă se ia decizia de a continua cu o formă de terapie de detoxifiere, rezultatul provocării iniţiale poate servi ca punct de referinţă faţă de care rezultatele provocării ulterioare pot fi comparate pentru a evalua eficacitatea tratamentului. Nivelurile altor metale toxice excretate ar trebui să fie întotdeauna luate în considerare şi ar trebui să reţineţi că DMPS nu oferă informaţii directe cu privire la nivelul de mercur prezent în sistemul nervos central. Este dincolo de scopul acestui capitol să discutăm protocoalele

pentru detoxifierea metalelor, dar se subliniază că, dacă urmează să fie utilizat un agent farmaceutic de complexare a metalelor, rata de filtrare glomerulară trebuie evaluată înainte de inițierea terapiei de chelare.

DMSA

Un alt agent de complexare a metalelor ditiol, DMSA, este, de asemenea, utilizat pe scară largă pentru testarea provocării, precum și terapia de detoxifiere pentru plumb, specii de mercur și alte metale reactive cu sulfhidril (de exemplu, arsen, antimoniu). Mai multe studii au demonstrat eficacitatea DMSA de a crește excreția urinară de plumb75-77 și mercur și de a scădea nivelurile din sânge ale acestor metale.37,78'80.

DMSA a fost aprobat de FDA pentru detoxifierea plumbului și este un agent de alegere pentru detoxifierea plumbului la copii și adulți. DMSA este disponibil numai pentru administrare orală și numai aproximativ 20% din DMSA administrat oral este disponibil sistemic după o singură doză.36 DMSA, atunci când este utilizat în asociere cu Ca-Na2-EDTA, crește excreția urinară cumulativă de plumb și ameliorează redistribuirea plumbului și mercurului către țesuturile moi.81,82 o barieră hemato-encefalică sănătoasă. Cu toate acestea, la modelele de rozătoare, s-a demonstrat că DMSA este eficient în scăderea nivelurilor de plumb și mercur din creier.78,83'85 Studiile pe animale au indicat, de asemenea, o eficacitate mai mare a DMSA pentru detoxifierea plumbului atunci când compusul a fost administrat concomitent cu antioxidanți. Cu toate acestea, antioxidanții acid lipoic și N-AC singuri nu au avut niciun efect asupra excreției de plumb. Până în prezent, nu au fost publicate studii de încredere care să indice că acidul lipoic este un agent eficient de legare a metalelor, care are un efect net asupra excreției de metal la om, iar potențialul de redistribuire a mercurului indusă de acidul lipoic, în special la nivelul creierului, este o considerație semnificativă.86

DMSA este, în general, bine tolerat, cu efecte secundare comune, dar ușoare, inclusiv balonare și/sau gaze gastrointestinale, scaune moale ocazionale și erupții cutanate. Se recomandă evaluarea nivelurilor enzimelor hepatice înainte și periodic în timpul administrării prelungite. În comparație cu DMPS și Ca-EDTA, DMSA are efecte minime asupra elementelor esențiale precum cuprul și zincul, dar DMSA este excretat în principal sub formă de disulfură amestecată cu două molecule de cisteină.87 Au fost prezentate recenzii amănunțite ale farmacocineticii și utilizării clinice a DMSA.5,69,70,88 intoxicația acută cu plumb77 și cea utilizată în mod obișnuit pentru retenția cronică de plumb.

Au fost sugerate diferite protocoale pentru testarea provocării DMSA.5,89 Cu toate acestea, a fost descris un protocol de provocare convenabil și productiv care presupune administrarea orală a unei singure doze de DMSA (30 mg/kg, nu mai mult de 2 g) pe stomacul gol și colectarea întregii urine pentru următoarele 6 ore. Protocolul este bine tolerat, îmbunătățește conformitatea și reduce semnificativ expunerea la compus. Cu toate acestea, ar trebui luat în considerare potențialul ca o singură doză mare de DMSA să lase în urmă unele metale care au fost mobilizate, dar neexcretate. Poate fi benefic să continuați să administrați DMSA în doza standard de tratament de 5 până la 10 mg/kg de trei ori pe zi

pentru a doua zi sau două pentru a „curăța” metalele care ar fi putut fi lăsate în urmă. Pacienții trebuie informați în prealabil că urina lor va avea temporar un miros urât, sulfuros și pot apărea neplăceri tranzitorii ale GI.

Agenți nefarmaceutici

Compușii nefarmaceutici, cum ar fi N-acetil-L-cisteina (N-AC) și citratul de potasiu (K-citrat) au fost testați pentru eficacitatea ca agenți de provocare pentru mercur într-un studiu publicat. apă), DMSA (30 mg/kg) sau DMPS (Unithiol, 250 mg în 5 ml apă). Nivelurile bazale de mercur urinar (aproximativ 5 mcg/L) au fost comparabile pentru toate grupurile de tratament, fiecare dintre acestea conținând 16 până la 65 de subiecți polisimptomatici. Toți subiecții fie au avut amalgame dentare, fie au suferit recent îndepărtarea amalgamelor. Urina a fost colectată timp de 3 ore după ce s-au administrat compușii de provocare, cu excepția faptului că urina a fost colectată doar timp de 2 ore după DMPS. Timpul diferit de colectare pentru DMPS interzice comparațiile valide ale efectelor celorlalți agenți cu cele ale DMPS. Dozele mari în bolus de N-AC și K-citrat au crescut semnificativ mercurul urinar, cu 131% și, respectiv, 83%, comparativ cu valorile bazale. În aceste condiții de timpi de colectare diferiți, DMSA și DMPS au crescut excreția de mercur cu 163%, respectiv 135%. Nu s-a făcut nicio mențiune despre volumele de urină asociate cu diferitele grupuri de testare și, în mod clar, datele ar fi fost mai ușor de interpretat dacă rezultatele ar fi fost standardizate pe gram de creatinină urinară.

Valorile extrem de înșelătoare pentru metalele urinare pot fi asociate cu exprimarea metalelor excretate pe unitate de volum, deoarece debitul urinar poate varia considerabil. În prezent, nu sunt disponibile alte date care să permită o evaluare suplimentară a valorii compușilor nefarmaceutici ca agenți de provocare. Acești doi compuși ar trebui, de asemenea, testați pe modele animale pentru a determina dacă sunt asociați cu redistribuirea semnificativă a metalelor între diferite țesuturi, deoarece niciunul nu este un adevărat chelator și constantele lor de stabilitate sunt relativ scăzute. În prezent, nu sunt disponibile studii definitive pentru a evalua utilitatea glutationului redus administrat parental ca agent de complexare a metalelor. Ca o notă finală despre alte căi de administrare a diverșilor agenți autentici și potențiali de detoxifiere a metalelor, în special în ceea ce privește testarea provocării: autorul nu a reușit să găsească nicio cercetare publicată care să abordeze biodisponibilitatea sistemică sau eficacitatea oricărui agent care este administrat printr-un sistem de livrare transdermică.

P ANALIZA METALELOR FECALE

Mai multe metale toxice, inclusiv mercur, plumb, taliu și cadmiu, sunt excretate în mod natural în principal sau parțial în bilă. Prin urmare, în anumite condiții analiza metalelor fecale, fără provocare, poate oferi informații cel puțin calitative despre rata de excreție biliară a metalelor asimilate. Cu toate acestea, alimentele contaminate prezintă o sursă semnificativă de expunere la metale, iar metalele care nu au fost asimilate de tractul gastro-intestinal pot contribui la un procent semnificativ din cantitatea totală de metale măsurată într-un eșantion fecal.

În plus față de contaminarea alimentară, mercurul fecal este foarte mult influențat de cantitatea de mercur prezentă în gură sub formă de amalgam de mercur.90 Concentrațiile de mercur fecal, exprimate pe gram de greutate uscată, sunt cu un ordin de mărime mai mari la persoanele care au o medie de șase până la opt amalgame de dimensiuni medii decât la persoanele care au variabilitate amalgamică. nivelurile la purtătorii de amalgam este remarcabil de scăzut. Nivelurile de mercur fecal sunt foarte corelate cu numărul de amalgame (Figura 23-1). Mai mult, s-a demonstrat că nivelurile de mercur fecal scad semnificativ după extracția amalgamelor.91 Prin urmare, nivelurile de metale fecale în general sunt mai mult o reprezentare a expunerii la metale decât un indiciu al retenției totale a corpului. Eforturile actuale de cercetare se concentrează pe identificarea agenților de complexare a metalelor sau a fitonutrienților care cresc excreția biliară sau fecală a metalelor.

Metalele fecale au fost analizate la copiii cu autism (n = 54) și, în medie, nivelurile de metale au fost semnificativ mai mari în comparație cu cele de la controalele non-autiste de vârstă egală (n = 83).84 Motivul nivelurilor mai ridicate în asociere cu autismul nu este cunoscut, iar pica este o posibilă problemă care poate contribui la niveluri mai mari de expunere la pacienții cu autism.

P CONCLUZIE

Expunerea pe termen lung, la nivel scăzut la toxinele din mediu, este o problemă globală în creștere și se acumulează dovezi pentru a lega bioacumularea de metale toxice la oameni de efectele subtile și evidente asupra sănătății. Un număr tot mai mare de pacienți nemulțumiți de îngrijirea oferită de clinicienii care se bazează doar pe metodele de evaluare a intoxicației acute cu metale caută clinicieni progresivi care sunt conștienți de valoarea instrumentelor care nu au fost încă acceptate pentru evaluarea toxicității subacute cu metale. Analizele metalelor din păr, sânge și urină au toate avantaje și dezavantaje și nici un singur test nu este de natură să permită diagnosticul fără echivoc al toxicității „subclinice" a metalelor. Cu toate acestea, luarea în considerare a rezultatelor diferitelor teste discutate în acest capitol, precum și un examen medical complet, istoricul expunerii și alte constatări pot fi folosite pentru a concepe un program cuprinzător de detoxifiere terapeutică. Tabelul 23-1 oferă o imagine de ansamblu asupra valorii diferitelor teste pentru evaluarea problemei potențiale ale unui pacient cu metalele.

Conc. (ppm)

Numărul de amalgame

FIGURA 23-1 Nivelurile de mercur fecal faţă de numărul de amalgame dentare. Mercurul fecal (microgram pe kilogram greutate uscată) a fost reprezentat grafic în funcţie de numărul de amalgame pentru 200 de subiecţi. (Date de la Bass DA, Urek K, Quig D. Clin Chem 1999;45:A164. Poster prezentat la Conferinţa American Association of Clinical Chemistry, Measurement of Mercury in Feces, New Orleans, iulie 1999.)

TABELUL 23-1 Rezumatul valorii potenţiale a analizei părului şi a urinei

Rezumatul valorii potenţiale a analizei părului (expunere) şi a agenţilor de provocare cei mai des utilizaţi, utilizaţi împreună cu analiza de urină pentru detectarea retenţiei unor metale specifice. Se subliniază că retenţia nu este neapărat asociată cu toxicitatea evidentă. Orientările calitative se bazează pe percepţia autorului asupra afinităţilor (in vivo) derivate din examinarea a mii de rezultate ale testelor şi pe constantele de stabilitate determinate în condiţii foarte definite in vitro. Informaţiile furnizate nu includ utilizarea potenţială a agenţilor şi/sau protocoalele adjuvante şi nu acoperă toţi agenţii de complexare a metalelor cunoscuţi.

Ca-Na2-EDTA, acid etilendiaminotetraacetic calciu-disodic; DMSA, acid mezo-2,3-dimercaptosuccinic; DMPS, Dimaval,-(R,S)-2,3-dimercapto-propan-1 sulfonat.

REFERINȚE

Goyer R. Chelarea metalelor toxice: interese actuale. Env Health Persp. 1995;103:988-989.

Goyer RA, Cherian MG, Jones MM, et al. Rolul agenţilor de chelare pentru prevenirea, intervenţia şi tratarea expunerilor la metale toxice. Env Health Persp. 1995;11:1048-1341.

Patrick L. Toxicitatea mercurului şi antioxidanţii. Partea I. Rolul glutationului şi acidului alfa-lipoic în tratamentul toxicităţii mercurului. Altern Med Rev. 2002;7:456-471.

Patrick L. Metale toxice şi antioxidanţi. Partea a II-a. Toxicitatea arsenului şi a cadmiului. Altern Med Rev. 2003;8:106-128.

Crinnion WJ. Medicina mediului. Partea a III-a. Efectele pe termen lung ale expunerii cronice la mercur. Altern Med Rev. 2000;5:209-223.

Quig D. Metabolismul cisteinei şi toxicitatea metalelor. Altern Med Rev. 1998;3:262-270.

Grandjean P. Perspective internaţionale ale expunerii la plumb şi toxicităţii plumbului. Neurol Toxicol. 1993;14:9-14.

Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. Efecte toxice combinate în toxicologie, procedură rapidă de testare sistematică: cadmiu, mercur şi plumb. J Toxicol Environ Med. 1978;4:763-776.

Profil toxicologic ATSDR pentru plumb. 2007: Actualizare www.atsdr.cdc.gov/toxprofile. Accesat 18.06.2007.

Finne K, Goransson K, Winkler L. Lichen plan oral şi alergie de contact la mercur. Int J Oral Surg. 1982;11:236-239.

Nash D, Magder L, Lustberg M, et al. Plumbul din sânge, tensiunea arterială şi hipertensiunea arterială la femeile aflate în perimenopauză. JAMA. 2003;289:1523-1532.

Lustberg M, Silbergeld E. Nivelurile de plumb din sânge şi mortalitatea. Arch Intern Med. 2002;162:2443-2449.

Bencze K. Determinarea metalelor în părul uman. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică şi analitică. New York: Dekker; 1994:201-216.

Deppisch LM, Centeno JA, Gemmel DJ, et al. Expunerea lui Andrew Jackson la mercur şi plumb: preşedinte otrăvit? JAMA. 1999;282:569-571.

Bencze K. Determinarea metalelor în părul uman. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică şi analitică. New York: Dekker; 1994:201-216.

Heaven R, Duncan M, Vukelja S. Intoxicaţie cu arsenic prezentând macrocitoză şi neuropatie periferică, fără anemie. Acta Haematol. 1994;92:142-143.

Rose J, ed. Toxicologia mediului. New York: Gordon şi Breach; 1997.

Marlow M, Vukelja S. Corelaţii ale interacţiunilor metal-metal măsurate în păr pe inteligenţa copilăriei. J Advancement Med. 1988;1:195-203.

Minder B, Das-Smaal EA, Brand EF şi colab. Expunerea la plumb şi probleme specifice atenţionale la şcolari. J Learn Disabil. 1994;27:393-399.

Grandjean P, Weihe P, White RF, et al. Performanţa cognitivă a copiilor expuşi prenatal la niveluri „sigure" de metilmercur. Mediu Res. 1998;77:165-172.

Malm O, Branches FJ, Akagi H, et al. Mercur şi metilmercur în peşti şi păr uman din bazinul râului Tapajos. Brazilia Sci Total Environ. 1995;175:141-150.

Salonen JT, Seppanen K, Nyssonen K, et al. Aportul de mercur din peşte, peroxidarea lipidelor şi riscul de infarct miocardic şi coronarian, cardiovascular şi orice deces la bărbaţii din estul Finlandei. Circulaţie. 1995;91:646-655.

Holsbeek L, Das HK, Joiris CR. Mercur în părul uman şi relaţia cu consumul de peşte în Bangladesh. Sci Total Environ. 1996;186:181-188.

Harada M, Nakanishi J, Kunuma S. Conţinutul prezent de mercur al părului scalpului şi simptomele clinice la locuitorii din zona Minamata. Mediu Res.

1998;77:160-164.

Phelps RW, Clarkson TW, Kershaw TG şi colab. Interrelaţiile dintre concentraţiile de mercur din sânge şi păr la o populaţie nord-americană expusă la metilmercur. Arch Environ Health. 1980;35:161-168.

Yamato N. Concentraţia şi speciile chimice ale arsenului în urina şi părul uman. Bull Environ Contam Toxicol. 1988;40: 633-640.

Grupul de Cercetare de Est. Analiza părului Discuţie de grup: explorarea stării ştiinţei. Lexington, MA: Agenţia pentru Substanţe Toxice şi Registrul Bolilor; 2001.

Agenţia pentru Registrul Substanţelor Toxice şi al Bolilor (ATSDR). Document 03-0330: Testare Prelevare de păr-Stiinţific. PM65. http://www.atsdr.cdc.gov/hair_analysis. Accesat la 5/3/2003.

Seidel S, Kreutzer R, Smith D, et al. Evaluarea laboratoarelor comerciale care efectuează analize minerale ale părului. JAMA. 2001;285:67-72.

Steindel SJ, Howanitz PJ. Incertitudinea analizei părului pentru urmele de metale. JAMA. 2001;285:83-85.

Puchyr RF, Bass DA, Gajewski R. Pregătirea părului pentru măsurarea elementelor prin spectrometrie de masă cuplată inductiv (ICP-MS). Biol Oligoelem Res. 1998;62:167-182.

Bass DA, Hickok D, Quig D şi colab. Analiza oligoelementelor în păr: factori care determină acurateţea, precizia şi fiabilitatea. Altern Med Rev. 2001;6:472-481.

Druyan ME, Bass DA, Puchyr R, et al. Determinarea intervalelor de referinţă pentru elementele din părul scalpului uman. Biol Oligoelem Res. 1998;62:183-197.

Agenţia pentru Registrul Substanţelor Toxice şi al Bolilor (ATSDR). Profil toxicologic pentru plumb. Atlanta: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică; 1993:1-307.

Sanders BM, Goering PL, Jenkins KJ. Rolul răspunsurilor celulare generale şi specifice metalelor în protecţia şi repararea daunelor induse de metale: proteinele de stres şi metalotioneine. În: Chang LW, ed. Toxicologia metalelor. New York: CRC Press; 1996:165-187.

Referinţă la biroul medicilor, ed. 54. Montvale, NJ: Economie medicală; 2000.

Hoet P, Buchet JP, Decerf L, et al. Evaluarea clinică a unui test de mobilizare a plumbului folosind agentul de chelare acid dimercaptosuccinic. Clin Chem. 2006;52:88-96.

Agenţia pentru Registrul Substanţelor Toxice şi al Bolilor (ATSDR). Profil toxicologic pentru plumb. Atlanta: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică; 1993:1-307.

Gehardsson L, Skerfving F. Concepte privind markerii biologici şi biomonitorizarea toxicităţii metalelor. În: Chang L, ed. Toxicologia metalelor. New York: CRC Press; 1996:81110.

Ishihari N. Mercur anorganic şi organic în sânge, urină şi păr în expunerea la vapori de mercur cu nivel scăzut. Int Arch Occup Environ Health. 1978;40:249-253.

Foa V, Colombi A, Maroni M, et al. Speciaţia şi formele chimice ale arsenului în monitorizarea biologică a expunerii la arsenul anorganic. Sci Total Environ. 1984;34:241-259.

Iffland R. Arsenic. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică şi analitică. New York: Dekker; 1994:237-245.

Clarkson TW. Principii de evaluare a riscurilor. Adv Dent Res. 1992;6:22-27.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Mercur anorganic. Criterii de sănătate a mediului 118. Geneva: Organizaţia Mondială a Sănătăţii, Programul internaţional pentru siguranţa chimică; 1991.

Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD şi colab. Efectele comportamentale ale expunerii la nivel scăzut la HgO în rândul stomatologilor. Neurotoxicol Teratol. 1995;17:161-168.

Langworth S, Almkvist O, Soderman E, et al. Efectele expunerii profesionale la vapori de mercur asupra sistemului nervos central. Br J Indust Med. 1992;49:545-555.

Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Concentraţiile de mercur în urină şi sânge total asociate cu expunerea la amalgam la o populaţie militară din SUA. J Dent Res. 1998;77:461-471.

Skare J, Engqvist A. Expunerea umană la mercur şi argint eliberat din restaurările cu amalgam dentar. Arch Environ Health. 1994;49:384-394.

Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M. Test de provocare cu 2,3-dimercapto-propan-1-sulfonat de sodiu pentru mercur la om. II. Mercur urinar, porfrine şi modificări neurocomportamentale ale lucrătorilor stomatologici din Monterey, Mexic. J Pharmacol Exper Ther. 1995;272:264-274.

Schweinsberg F. Estimarea riscului aportului de mercur din diferite surse. Toxicol Lett. 1994;72:345-351.

Begerow J, Zander D, Freier I, et al. Excreţia de mercur pe termen lung în urină după îndepărtarea obturaţiilor de amalgam. Int Arch Occup Environ Health. 1994;66:209-212.

Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, et al. Monitorizarea biologică a expunerii profesionale la arsenic anorganic. Occup Environ Med. 1999;56:825-832.

Buchet JP, Pauwels J, Lauwerys R. Evaluarea expunerii la arsenic anorganic după ingestia de organisme marine. Mediu Res. 1994;66:44-51.

Consiliul Naţional de Cercetare. Efectele toxicologice ale metilmercurului. Washington, DC: National Academy Press; 2000:31-70.

Lauwerys R, Bernard A, Roels HA, et al. Markerii de expunere la cadmiu ca predictori ai efectelor nefrotoxice. Clin Chem. 1994;40:1391-1394.

Herber RFM. Cadmiu. În: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. Manual despre metale în chimia clinică şi analitică. New York: Dekker; 1994;202:289-290.

Verschoor M, Herber R, Van Hemmen J, et al. Funcţia renală a lucrătorilor cu expunere scăzută la cadmiu. Scand J Work Environ Health. 1987;13:232-238.

Barregard L, Hultberg B, Schutz A, et al. Enzimuria la lucrătorii expuşi la mercur anorganic. Int Occup Environ Health. 1988;61:65-69.

Centre pentru Controlul Bolilor. Prevenirea intoxicaţiei cu plumb la copiii mici. J Pediatr. 1978;93:709-714.

Chisolm Jr JJ. Terapia de chelare la copiii cu plumbism subclinic. J Pediatr. 1974;53:441-449.

Chisolm Jr JJ. Utilizarea agenţilor chelatori în tratamentul intoxicaţiei acute şi cronice cu plumb în copilărie. J Pediatr. 1968;73:1-15.

Markowitz ME, Rosen JF. Evaluarea depozitelor de plumb la copii: validarea unui test provocator CaNa2EDTA de 8 ore. J Pediatr. 1984;104:337-341.

Hibberd AR, Howard MA, Hunnisett AG. Mercur din obturaţii cu amalgam dentare: studii asupra agenţilor de chelare orală pentru evaluarea şi reducerea poverii de mercur la oameni. J Nutr Environ Med. 1998;8:219-231.

Rozema TC. Protocoale pentru terapia de chelare. J Adv Med. 1997;10:3-100.

Quig DW. Evaluarea sistematică şi funcţională a stării nutriţionale şi a expunerii la toxine. Lucrare prezentată la Conferinţa de sănătate şi medicină ortomoleculară, San Francisco, 21-23 martie 2002.

Keith RL, Setiarahardojo I, Fernando Q,

et al. Utilizarea feliilor renale pentru a evalua eficienţa agenţilor de chelare pentru îndepărtarea mercurului din rinichi. Toxicologie. 1997;116:67-75.

Clarkson TW, Magos L, Cox C şi colab. Teste de eficacitate a antidoturilor pentru îndepărtarea metilmercurului în intoxicaţiile umane în timpul focarului din Irak. J Pharmacol Exp Therap. 1981;218:74-83.

Aposhian HV, Bruce DC, Alter W şi colab. Mercur urinar după administrarea acidului 2,3-dimercaptopropan-1-sulfonic: corelaţie cu amalgamele dentare. FASEB J. 1992;6:2472-2476.

Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez- Ramirez D, et al. Mobilizarea metalelor grele cu agenţi de chelare mai noi, utili din punct de vedere terapeutic. Toxicologie. 1995;97: 23-38.

Aposhian HV. DMSA şi DMPS: antidoturi solubile în apă pentru otrăvirea cu metale grele. Ann Rev Toxicol. 1983;23:193-215.

Campbell JR, Clarkson TW, Omar MD. Utilizarea terapeutică a 2,3-dimercaptopropan-1-sulfonatului în două cazuri de intoxicaţie anorganică cu mercur. JAMA. 1986;256:3127-3130.

Wax PM, Thorton CA. Recuperarea după neuropatia periferică severă indusă de arsenic cu acid 2,3-dimercapto-1-propansulfonic. Clin Toxicol. 2000;38:777-780.

Dimaval® (DMPS). Monografia ştiinţifică a produsului. a 7-a ed. Berlin: Heyl; 2008.

Dimival (DMPS). Rezumat al literaturii ştiinţifice. Houston: Heyltex Corp; 1991:6237-6793.

Graziano JH, Siris ES, Lolacono NJ, et al. Acidul 2,3-dimercaptosuccinic ca antidot pentru intoxicaţia cu plumb. Clin Pharmacol Ther. 1985;37:431-438.

Grandjean P, Jacobsen IA, Jorgensen PJ. Intoxicatia cronica cu plumb tratata cu acid dimercaptosuccinic. Pharmacol Toxicol. 1991;68:266-269.

Roels HA, Boeckx M, Ceulemans E. Excreţia urinară a mercurului după expunerea profesională la vapori de mercur şi influenţa agentului de chelare a acidului mezo-2,3-dimercaptosuccinic (DMSA). Br J Ind Med. 1991;48:247-253.

Smith D, Bayer L, Strupp B. Eficienţa chelaţiei succimerului pentru reducerea nivelurilor de plumb din creier într-un model de rozătoare. Mediu Res. 1998;78:168-176.

Pande M, Mehta A, Pant BP, et al. Administrarea combinată a unui agent chelator şi a unui antioxidant în prevenirea şi tratamentul intoxicaţiei acute cu plumb. Environ Toxicol Pharmacol. 2001;9:173-184.

Pande M, Flora SJS. Daune oxidative induse de plumb şi răspunsul său la administrarea combinată de acid alfa-lipoic şi succimer la şobolani. Toxicologie. 2002;177:187-196.

Lee B, Schwartz BS, Stewart W, şi colab. Chelarea provocarii cu DMSA şi EDTA: dovezi pentru accesul diferenţial la locurile de depozitare a plumbului. Occup Environ Med. 1995;52:13-19.

Beunder JB, Super DM, Anderson RL. Comparaţia acidului dimercaptosuccinic şi acidului etilendiaminotetraacetic calciu disodic faţă de dimercaptopropanol şi acid etilendiaminotetraacetic la copiii cu intoxicaţie cu plumb. J Pediatr. 1997;130:966-971.

Aaseth J. Tratamentul intoxicaţiilor cu mercur şi plumb cu acid dimercaptosuccinic şi sulfat de dimercaptopropan de sodiu. Analist. 1995;120:853-854.

Jones MM, Singh PK, Kostial K şi colab. Mobilizarea comparativă a plumbului in vivo cu acizi mezo- şi rac-2,3-dimercapto-succinic la şobolani Albino Wistar. Pharmacol Toxicol. 1997;186:182-186.

Gong Z, Evans HL. Efectele chelaţiei cu acid mezo-dimercaptosuccinic (DMSA) înainte şi după apariţia neurotoxicităţii induse de plumb la şobolan. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;144:205-214.

Gregus Z, Stein AF, Varga F, et al. Efectul acidului lipoic asupra excreţiei biliare a glutationului şi a metalelor. Toxicol Appl Pharmacol. 1992;114:88-96.

Maiorino RM, Aposhian MM, Xu ZF, et al. Determinarea şi metabolizarea agenţilor de chelare tiol. XV. Disulfura mixtă mezo-2,3-dimer-captosuccinic-cisteină (1:2), un metabolit urinar major al DMSA la om, creşte excreţia urinară de plumb la şobolan. J Pharmacol Exp Therap. 1993;267:1221-1226.

Miller A. Acid dimercaptosuccinic (DMSA), un tratament netoxic, solubil în apă pentru toxicitatea metalelor grele. Altern Med Rev. 1998;3:199-207.

Frumkin H, Manning CC, Williams PL,

et al. Provocare de chelare diagnostică cu DMSA: un biomarker al expunerii pe termen lung la mercur? Environ Health Persp. 2001;109:167-171.

Bass DA, Urek K, Quig D. Măsurarea mercurului în fecale. Clin Chem 1999;45: A164. Poster prezentat la Conferinţa Asociaţiei Americane de Chimie Clinică, New Orleans, 25-29 iulie 1999.

Bjorkman L, Sandborg-Englund G, Ekstrand J. Mercur în saliva şi fecale după îndepărtarea obturaţiilor de amalgam. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;144:156-162.

Evaluarea stării minerale

Charles Masur, MD

P INTRODUCERE

Studiile care evaluează biodisponibilitatea mineralelor la om au apărut pentru prima dată în literatura ştiinţifică în anii 1960,1'3 şi în anii următori a devenit clar că mineralele joacă un rol important în biochimia corpului uman.4,5 Nivelurile anormale de minerale pot avea efecte dăunătoare asupra mai multor sisteme enzimatice, structuri neuronale, organe, tiroidă, liver, inimă, rinichii şi pielea.4 Astfel, analiza mineralelor poate fi un instrument important de evaluare a sănătăţii pentru mulţi pacienţi. Opiniile variază considerabil în ceea ce priveşte ţesutul sau fluidul corporal care poate fi „cel mai bun" pentru evaluarea oricărui sau a tuturor elementelor nutriţionale.

În general, elementele nutritive sunt mai bine evaluate în sânge sau în urină. Starea mineralelor din sânge poate fi evaluată dintr-o perspectivă intracelulară (de exemplu, potasiu în eritrocite, zinc în leucocite) sau extracelular (de exemplu, cupru în ser) sau global în sângele total (componente celulare totale şi ser). Nivelurile de elemente din ser vor varia de la o zi la alta, în funcţie de aportul alimentar. Mulţi factori, cum ar fi purtătorii proteici specifici şi încărcătura ionică a unui element şi capacitatea acestuia de a fi în echilibru, pot afecta utilitatea şi reproductibilitatea unei metode de analiză specifice şi adecvarea unui ţesut ales. Durata de viaţă a componentelor celulare ale sângelui este de aproximativ 3 până la 4 luni, aşa că orice analiză care utilizează aceste componente celulare trebuie interpretată ţinând cont de acest interval de timp; valorile raportate vor reflecta expunerea şi absorbţia care au avut loc în acea perioadă.

Atunci când analizele minerale implică componentele celulare ale sângelui, clinicianul trebuie să se asigure că probele sunt centrifugate imediat după colectare, separând astfel celulele de ser. Dacă sângele integral este lăsat să stea pentru o perioadă lungă de timp sau

este expediat fără o astfel de separare, unele dintre componentele celulare se vor descompune, permițând elementelor conținute să se disperseze în componenta lichidă a probei. Centrifugarea ulterioară va elimina toată componenta lichidă, lăsând celulele rămase intacte să fie analizate pentru elementele lor. În acest scenariu, ar fi raportate niveluri eronat scăzute de elemente intracelulare.

Deşi analiza părului (vezi capitolul 17) are avantajul comodităţii şi al costului scăzut, interpretarea este îngreunată de uşurinţa cu care părul poate fi contaminat de la surse externe de expunere. Cu această condiţie, analiza părului poate reflecta cu acurateţe expunerea şi absorbţia unui număr limitat de elemente (de exemplu, crom) sau deficienţe ale altora (de exemplu, cupru). Cea mai adecvată utilizare a analizei părului pare să fie în evaluarea expunerii la metale toxice, dar chiar şi atunci, utilitatea acesteia rămâne foarte controversată („o practică nedovedită", conform Asociaţiei Medicale Americane).6

Majoritatea clinicienilor folosesc analiza sângelui integral sau a urinei în evaluarea stării minerale, deoarece aceste fluide sunt cele mai simple şi mai economice de colectat şi transportat. Sângele integral nu necesită centrifugare şi, la fel ca urina, nu necesită tratament special, în afară de colectarea şi transportul în containere aprobate. Analiza globulelor roşii (RBC) poate fi utilizată cel mai bine în evaluarea elementelor care sunt mai frecvent reprezentate intracelular (de exemplu, fier, potasiu). Laboratoarele de renume folosesc tehnologia actuală (de exemplu, spectroscopie de masă cu plasmă cuplată prin inducţie) operată de personal cu înaltă pregătire pentru a efectua aceste teste şi pentru a produce rezultate exacte şi precise. Sunt disponibile date excelente ale intervalului de referinţă pentru a permite interpretarea adecvată a constatărilor analitice.

P MINERALE ŞI BOLI

Nivelurile serice ale diferitelor minerale au fost implicate ca markeri clinici ai bolii.4 Pacienţii cu ciroză au demonstrat un nivel scăzut de seleniu seric,7 calciu,8 magneziu,9 şi zinc.10 Cei cu emfizem şi cancer au prezentat concentraţii serice crescute de cupru; nivelurile de cupru şi mangan sunt adesea crescute în insuficienţa cardiacă congestivă, infecţii şi psihoze.11 Au fost observate alte asocieri între oligominerale şi cancerul de sân,12 malignitate gastrointestinală13 şi ascita malignă14, deşi în alte studii, seleniul, cuprul, zincul şi magneziul păreau să nu aibă valoare diagnostică pentru a distinge cancerul malign de inimă15 sau cancerul de col uterin15 malign. nivelurile de seleniu, fier, cupru, zinc şi fosfor au fost asociate cu fracţia de ejecţie şi indicele cardiac.17 La bărbaţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane, celulele T helper de tip 4 păreau strâns corelate cu concentraţia serică de magneziu.18

Raporturile dintre oligoelemente pot fi indicatori pentru diferite stări de boală. Concentraţiile de cupru, zinc şi seleniu şi nivelurile lor relative din sângele integral şi ţesutul tiroidian urmează modele specifice pentru diferite afecţiuni ale tiroidei, inclusiv cancerul tiroidian. Mai mult, şi deşi mecanismele sunt neclare, s-a constatat că raportul cupru-zinc a fost semnificativ crescut la pacienţii cu cancer de sân, dar nu şi la pacienţii cu boli benigne ale sânului.19 Într-un studiu, raportul seric cupru-zinc s-a dovedit a fi de

valoare diagnostică şi prognostică în cancerul de cap, faţă şi gât, cu modificări ale raportului cupru, zinc şi boli legate de stadiul 2 cupru şi alte studii. au identificat diferenţe distincte în raporturile cupru/zinc între diferitele niveluri de severitate a bolii de piele.21

MINERALE ESENTIALE

Există o serie de minerale care sunt comune tuturor organismelor vii, prin faptul că susţin procesele biochimice în roluri structurale şi funcţionale. Aceste elemente esenţiale sunt calciul, clorura, cuprul, iodul, fierul, magneziul, manganul, molibdenul, fosforul, potasiul, seleniul, sodiul şi zincul (şi poate, bor, cobalt, nichel şi sulf). Alte minerale, deşi nu sunt discutate aici, au fost, de asemenea, descrise ca „esenţiale", inclusiv crom,22 fluor,23 şi vanadiu.24

Calciu

Sursele alimentare de calciu includ produse lactate, conserve de peşte cu oase (de exemplu, somon, sardine), legume cu frunze verzi, nuci şi seminţe. Evaluarea aportului alimentar de calciu este confundată de factori multipli care afectează absorbţia, cum ar fi cantitatea de fibre şi alţi chelatori naturali din dietă; aciditate gastrica; raportul dintre calciu alimentar şi fosfor (şi magneziu alimentar); precum şi timpul de tranzit intestinal şi alţi factori.

Calciul seric este atât de strâns reglat (de către glanda paratiroidă) încât utilizarea sa ca indicator al echilibrului de calciu nu este de încredere atunci când este luată în considerare izolat. Măsurarea calciului ionizat poate fi utilă în evaluarea stării calciului. Calciul urinar este de valoare la un pacient cu un aport scăzut de calciu total cunoscut şi calciurie persistentă. Nivelurile de calciu din păr sunt supuse unei variaţii considerabile şi nu trebuie luate ca o determinare cantitativă a statusului de calciu (deşi a fost raportată o relaţie între nivelul de calciu din păr şi boala coronariană).25,26 La pacienţii cu aport ridicat de fosfor şi aport scăzut de calciu, nivelul de calciu din păr a fost raportat în mod constant de trei ori mai mare decât în mod normal. Calciul din păr a revenit la normal cu suplimentarea adecvată şi modificările dietetice.27

Într-un studiu care a evaluat nivelurile intracelulare, plasmatice şi membranoase de calciu şi magneziu la pacienţii hipertensivi, nu au existat diferenţe între control şi pacienţi. Cu toate acestea, nivelurile absolute de calciu şi magneziu au fost mai scăzute, iar raportul calciu/magneziu din membrane a fost semnificativ mai mare la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială decât la subiecţii sănătoşi.28

Cel mai bun test pentru a evalua suficienţa de calciu corporală poate fi analiza sângelui integral, deoarece aceasta va evalua calciul prezent în ser, intracelular şi în membranele celulare.

Clorură

Clorura este necesară pentru producerea acidului clorhidric în stomac şi este, de asemenea, esenţială în funcţiile de pompă celulară. Principala sursă alimentară de clorură este sarea de masă. Clorura este uşor de evaluat în ser şi în urină.

Creşterea clorurii serice poate fi asociată cu deshidratare, dar poate fi prezentă fie cu o acidoză metabolică, fie cu o alcaloză respiratorie. Clorura ridicată poate fi prezentă, de asemenea, împreună cu sodiu crescut în condiţii precum boala Cushing. Analiza clorurii din urină, şi adesea analiza sodiului din urină, poate fi importantă atunci când se ia în considerare alcaloză sau acidoză sau când se evaluează nivelurile ridicate sau scăzute de clorură serice. Clorura serică scăzută însoţeşte un nivel scăzut de sodiu seric; clorura scăzută poate fi asociată cu alcaloză metabolică şi este adesea observată cu vărsături prelungite sau în condiţii care provoacă acidoză respiratorie, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică.

Nivelurile de clorură din organism sunt cel mai bine evaluate în ser împreună cu alţi electroliţi, cum ar fi sodiul. Clorura de urină este o componentă necesară a unei evaluări complete a electroliţilor şi/sau a unui panou metabolic.

Cobalt

Cobaltul este esenţial în producerea vitaminei B12, care este sintetizată de bacterii. Metabolismul şi testarea cobaltului sunt mai bine discutate în altă parte, mai ales în contextul deficienţei de vitamina B12.

Cupru

În condiţii normale, este absorbit mult mai mult cupru decât este necesar organismului. Sursele alimentare includ fasole, ouă, peşte, fructe proaspete, ficat, lapte, ciuperci, nuci, stridii, mazăre, păsări de curte şi cereale integrale. Aproape tot cuprul alimentar este stocat iniţial în ficat, lăsând doar un mic procent în sânge. Principalul mecanism de control al homeostaziei cuprului este excreţia prin sistemul biliar.

Deoarece 95% din cuprul din ser se leagă de proteina ceruloplasmină, aproape că nu există cupru ionic, astfel încât producţia de cupru urinară este de obicei minimă. În prezent, analiza cuprului din ser poate fi cel mai bun indicator al nivelului de cupru din organism, cu condiţia să fie excluse condiţiile clinice despre care se ştie că cauzează metabolismul anormal al cuprului (de exemplu, boala Wilson, ciroza hepatică). metabolismul şi retenţia. Când se observă niveluri ridicate de cupru la analiza părului, contaminarea externă cu cupru (de exemplu, expunerea la apa din piscină şi cada cu hidromasaj, care sunt adesea dezinfectate cu substanţe chimice care conţin cupru) trebuie întotdeauna luată în considerare.

Iod

Iodul este necesar pentru sinteza hormonilor tiroidieni; Deficitul de iod poate duce la mărirea glandei tiroide (guşă). Deşi iodul este uşor de măsurat în urină, nivelurile sunt

foarte variabile31; astfel, evaluarea iodului din urină nu este o metodă fiabilă pentru a evalua starea iodului în organism. În contrast, s-a sugerat că suficienţa de iod a întregului organism poate fi evaluată în urină folosind un „test de încărcare cu iod".32 Interpretarea rezultatelor acestui test presupune receptori/locuri de stocare specifice care preiau şi depozitează iod/iodură. Atunci când depozitarea corpului de iod/iodură este optimă, procentul de excreţie a unei doze de încărcare orală de iod/iodură excretat în urină este maxim; unii autori susţin că rezervele corporale sunt optime atunci când excreţia este de 90% sau mai mult.33 O evaluare emergentă a statusului iodului este tiroglobulina serică, care pare a fi o măsură mai bună a statusului iodului pe parcursul săptămânilor şi lunilor34.

Fier

Fierul este esenţial pentru funcţionarea multor enzime şi are un rol în producerea de proteine (de exemplu, hemoglobina). Sursele alimentare includ fasole, legume cu frunze de culoare verde închis, curmale şi smochine, fructe uscate, gălbenuş de ou, peşte, melasă, nuci, organe, carne roşie, crustacee, precum şi cereale integrale şi îmbogăţite. Concentraţia de fier seric a fost folosită de mult timp ca indicator al deficitului de fier. În practică, nu este de mare valoare atunci când este luată izolat, deoarece există o variaţie considerabilă a nivelurilor de fier seric, chiar şi atunci când probele sunt prelevate de la aceeaşi persoană la aceeaşi oră în fiecare zi. Măsurarea fierului seric este mult mai fiabilă atunci când este combinată cu alţi indicatori, cum ar fi transferrina serică sau feritina.

Feritina este o proteină de depozitare a fierului, reprezentând 20% din fierul total din organism la adulţii normali. Se găseşte în principal în citoplasma celulelor reticuloendoteliale şi hepatice şi, într-o oarecare măsură, în dezvoltarea precursorilor de celule roşii din măduva osoasă. Această proteină este implicată atât în absorbţia, cât şi în reciclarea fierului şi este un indicator convenabil şi, în general, de încredere al rezervelor totale de fier din organism.

O scădere a nivelului de feritină seric (normal 12 până la 300 ng/ml) este un semn precoce că rezervele de fier din organism sunt scăzute. Pe măsură ce deficitul de fier progresează, anemia (hemoglobină normală 13 până la 15 g/100 ml), scăderea concentraţiei de fier seric (normal 75 până la 150 mcg/100 ml) şi capacitatea crescută de legare a fierului (normal 300 până la 400 mcg/100 ml) devin evidente.35,36 infecţii, inflamaţii şi boli hepatice acute şi cronice, unde ar putea fi crescute. Când supraîncărcarea cu fier este asociată cu hemocromatoză, hemosideroză sau talasemie, feritina serică este, de asemenea, crescută.

Cel mai bun mod de a evalua rezervele de fier din organism poate fi cu analiza RBC cuplată cu fier seric, feritina serică şi capacitatea totală de legare a fierului.

Magneziu

Magneziul este esenţial pentru producţia de adenozin trifosfat (ATP) şi ca componentă structurală a oaselor. Sursele alimentare bune includ nucile, boabele de soia şi masa de cacao. Măsurarea stării de magneziu prezintă unele dificultăţi, dar testul de retenţie a magneziului este probabil cea mai precisă, deşi greoaie, metodă de evaluare.37 Cu toate

acestea, analiza conţinutului de magneziu din celulele albe din sânge poate fi aproape la fel de precisă ca testul de retenţie a magneziului.38

Concentraţia serică de magneziu poate fi influenţată de mulţi factori; constituie doar aproximativ 1% până la 3% din totalul magneziului din organism şi nu reflectă nivelurile de magneziu din alte ţesuturi.39 Nivelul de legare, complexare sau chelare a magneziului de proteinele serice şi alte fracţii este supus multor variabile necontrolabile. Nivelurile de magneziu seric de până la 1,2 mEq/L au fost măsurate la pacienţii cu magneziu corporal total normal.40

Testele membranelor eritrocitare pot fi, de asemenea, utile în testarea stării de magneziu (vezi discuţia anterioară despre calciu) şi pot fi mai relevante din punct de vedere clinic decât studiile cu plasmă sau intracelulare. Cu toate acestea, s-a sugerat că nivelurile de magneziu sunt scăzute la pacienţii hipertensivi.40

Cel mai bun test pentru a evalua suficienţa magneziului în organism poate fi analiza sângelui integral, deoarece aceasta va evalua magneziul total în ser, intracelular şi în membranele celulelor atât ale globulelor roşii, cât şi ale celulelor albe.

Mangan

Manganul este un oligoelement. Acesta serveşte ca un cofactor în funcţiile enzimatice (de exemplu, superoxid dismutază) şi este esenţial în metabolismul carbohidraţilor şi producerea dezvoltării scheletului şi a ţesutului conjunctiv şi este un catalizator în producţia de acizi graşi şi colesterol. Sursele alimentare includ legume cu frunze de culoare verde închis, fructe uscate, leguminoase uscate, nuci şi cereale integrale. Evaluarea stării corpului pentru mangan este dificilă, deoarece este prezent în mod normal în urme (1% din nivelul de cupru sau zinc din sânge).

Concentraţia de mangan din sângele întreg este un indicator valid al nivelurilor de mangan din organism şi ale ţesuturilor moi.41 Tehnica adecvată este esenţială în procedura de colectare, precum şi în analiza efectivă. Nivelul de mangan al părului poate fi un indicator aproximativ, mai ales în toxicitatea cronică, dar manganul din sânge integral este cel mai fiabil instrument de măsurare.

Molibden

Sursele alimentare de molibden includ fasolea, mazărea, carnea roşie şi cerealele integrale. Este un oligoelement important în sistemele de xantină, aldehidă şi sulfit oxidază (metabolismul aminoacizilor care conţin sulf). Xantin oxidaza catalizează hidroxilarea oxidativă a purinelor şi piridinelor; aldehid oxidaza oxidează purinele, pirimidinele şi pteridinele şi este implicată în metabolismul acidului nicotinic. Deficienţa sau absenţa sulfit-oxidazei duce la simptome neurologice şi moarte precoce. Reducerea aportului alimentar poate duce la o excreţie urinară scăzută de molibden, un nivel scăzut de acid uric seric şi o excreţie urinară excesivă de xantină.6 Deficienţa de molibden a fost raportată ca apare în

erori înnăscute de metabolism şi la pacienţii care primesc nutriţie parenterală totală.42 Suficienţa corporală a molibdenului este cea mai bună analiză a sângelui integral.

Nichel

Nichelul este în general acceptat ca fiind un oligoelement la animale,43 dar importanţa sa la om necesită studii suplimentare.44 Sursele alimentare de nichel sunt limitate, cu excepţia, poate, în cazul alimentelor preparate cu conţinut ridicat de acid. S-a raportat că este implicat în metabolismul fierului şi în stabilizarea structurilor acizilor nucleici şi proteinelor45 şi poate fi un cofactor al unor enzime.46 Expunerea recentă la nichel este cel mai bine evaluată prin analize de sânge integral. Nichelul este eliminat rapid prin excreţia urinară, astfel încât expunerea acută la nichel excesiv poate fi evaluată cu uşurinţă prin analiza elementului de urină.

Fosfor

Fosforul are o multitudine de roluri în metabolismul uman. Fosforul este uşor disponibil în majoritatea alimentelor, chiar şi în fast-food-urile şi în special în băuturile răcoritoare. Este folosit ca o componentă structurală a oaselor (hidroxiapatita este o combinaţie de calciu ionic şi fosfor). Este important în producţia de ADN, ARN şi energie (ATP); în structura membranei celulare (foslipide); şi în majoritatea căilor de semnalizare ale mesagerului secund. Este implicat în producţia renală şi concentraţia serica de 1,25-dihidroxi vitamina D.47 Fosforul seric ridicat este o componentă previzibilă a bolii renale în stadiu terminal unde nu se asigură restricţii alimentare sau alt tratament de atenuare.48 Nivelurile intracelulare de fosfor pot fi evaluate cu analiza RBC. Analiza serului oferă o evaluare excelentă a nivelurilor extracelulare de fosfor, iar analiza elementelor din sânge integral oferă o metodă simplă şi directă de evaluare a stării generale a fosforului din organism.

Potasiu

Potasiul este un electrolit şi, împreună cu sodiul, esenţial pentru reglarea ATP şi pentru declanşarea activităţii nervoase şi musculare. Sursele alimentare includ bananele, leguminoasele, cartofii (coji) şi roşiile. Consumul unei diete bogate în sodiu (de exemplu, produse fast-food) poate predispune la o deficienţă de potasiu. Potasiul este în primul rând un ion intracelular şi, prin urmare, măsurătorile serice pot să nu reflecte cu exactitate rezervele din organism. Un nivel scăzut de potasiu seric indică de obicei un deficit intracelular avansat; cu toate acestea, un deficit intracelular poate apărea şi cu concentraţii normale sau mari de potasiu seric.

S-a demonstrat că conţinutul de potasiu eritrocitar reflectă conţinutul de potasiu al altor celule tisulare.43,49 Deşi eritrocite nu au nuclee, pompa cu membrană de sodiu-potasiu care menţine influxul şi efluxul adecvat al acestor ioni este intactă. Concentraţia de potasiu din sângele întreg este aproape la fel de precisă ca nivelul de potasiu RBC, deoarece 98% din potasiu este intracelular. Valabilitatea nivelurilor intracelulare de potasiu a fost demonstrată într-un studiu în care a fost măsurată faza de repolarizare electrocardiografică

la subiecţii vârstnici; modificările repolarizării s-au corelat bine cu nivelurile intracelulare de potasiu dar nu au prezentat nicio corelaţie cu nivelurile serice.50

Seleniu

Seleniul este un oligoelement. Sursele alimentare de seleniu includ carnea roşie, fructele de mare, nucile braziliene şi cerealele integrale. Este un cofactor esenţial pentru activitatea enzimelor antioxidante precum glutation peroxidaza. Seleniul poate înlocui sulful în cisteină pentru a produce selenocisteină. Polipeptidele care conţin selenocisteină includ selenoproteine precum glutation peroxidaze şi tioredoxin reductaze (creşte capacitatea redox a metalotioneinei; susţine regenerarea vitaminei E). Deficitul de seleniu poate fi asociat cu simptome de toxicitate metalelor (datorită lipsei capacităţii reduse de metalotioneină).

După absorbţie, seleniul este distribuit în ţesuturi, dar nu pare să se echilibreze cu nivelurile de seleniu din sânge. Nivelurile de seleniu din sânge nu se corelează cu aportul de seleniu, cu excepţia cazurilor extreme.51 În plus, nivelurile serice de seleniu nu par să fie asociate cu mortalitatea şi morbiditatea în relaţie cu bolile infecţioase,52 deşi un studiu a constatat că nivelurile serice scăzute de seleniu şi zinc sunt asociate cu cancerul gastrointestinal avansat.6

RBC-urile sunt bogate în glutation peroxidază şi ar putea oferi un mijloc de evaluare a nivelurilor de seleniu, dar este posibil să nu ofere o imagine bună a stării totale a corpului. Sângele integral este în general alegerea pentru evaluarea suficienţei seleniului.

Sodiu

Sodiul este un electrolit şi este esenţial, alături de potasiu, în reglarea ATP. Ionii de sodiu şi clorură sunt electroliţii majori ai corpului. Sursele alimentare includ sare de masă, legume de mare (de exemplu, alge, alge marine), lapte şi spanac. Depleţia de sodiu şi apă (de exemplu, deshidratare, insolaţie, diaree sau vărsături prelungite şi excesive) poate duce la hipotensiune arterială; aportul excesiv de sodiu pe termen lung (de exemplu, diete bogate în fast-food, alimente preparate) este asociat cu hipertensiunea arterială. Nivelul de sodiu este cel mai bine evaluat în ser.

Sulf

Sulful este esenţial pentru producerea de aminoacizi şi este obţinut din cisteină şi metionină conţinute în sursele de proteine alimentare. Suficienţa de sulf este cel mai bine evaluată cu analiza urinei pentru elementele esenţiale. Sulf urinar ridicat poate fi observat în deshidratare, utilizarea recentă a agenţilor de complexare care conţin tiol (de exemplu, acid dimercaptosuccinic, acid 2,3-dimercapto-1-propansulfonic), aport mare de alimente care conţin sulf şi/sau suplimente nutritive (de exemplu, W-acetilcisteină, capacitate de reabsorbţie a acidului lipoic) şi cisteină dacă există acid lipoic. (cistinurie). Posibilitatea de apariţie a cistinuriei poate fi evaluată prin analiza aminoacizilor din urină.

Zinc

Zincul este esenţial pentru producerea şi funcţionarea multor enzime, cum ar fi carboxipeptidaza, alcool dehidrogenaza şi anhidraza carbonică. Este un ion intracelular, iar unele cercetări arată că concentraţiile serice de zinc nu sunt indicatori sensibili ai epuizării.53 Nivelul de zinc urinar nu este, de asemenea, un indicator bun. Nivelurile scăzute de zinc din păr pot indica epuizarea, dar valorile normale nu exclud depozitele scăzute ale corpului.24,54,55 Nivelul de zinc în leucocite a fost investigat şi s-a dovedit a fi un indice precis al depozitelor corporale.56 Într-o investigaţie, 16 femei tinere au primit un aport alimentar de zinc ridicat şi apoi scăzut pentru perioade specificate. Aportul scăzut de zinc nu a fost corelat cu nivelurile plasmatice de zinc. Concentraţia plasmatică de zinc nu a fost semnificativ mai mică în timpul perioadei de aport alimentar scăzut decât în perioada de aport alimentar ridicat. Cu toate acestea, nu a existat o modificare semnificativă a absorbţiei fracţionate de zinc sau a excreţiei urinare de zinc.57

Cel mai bun test pentru a evalua suficienţa organismului de zinc poate fi analiza sângelui integral, deoarece aceasta va evalua zincul prezent în ser, intracelular şi în membranele celulare atât ale globulelor roşii, cât şi ale celulelor albe.

P CONCLUZIE

Disponibilitatea tot mai mare a metodelor de laborator fiabile pentru analiza mineralelor va ajuta, fără îndoială, clinicienii mai bine să evalueze starea bolii, progresia şi prognosticul, precum şi să ajute să ia decizii mai bune de tratament. Cu toate acestea, niciun test analitic nu este mai bun decât laboratorul care îl efectuează. Trebuie utilizate proceduri adecvate de colectare şi analiză, iar fiecare pas în pregătirea şi prelucrarea unei probe trebuie efectuat şi monitorizat cu atenţie. În analiza părului, pregătirea corectă a probei şi utilizarea acidului de digerare de puritate ultra-înaltă şi a apei distilate sunt extrem de importante. În analiza sângelui şi a urinei, trebuie utilizate tuburi de colectare special concepute pentru ţesuturile specifice care sunt prelevate şi pentru mineralele colectate. În cazul în care este implicată analiza componentelor celulare ale sângelui, trebuie avut grijă să se separe aceste componente de ser fără întârziere şi definitiv înainte de transport.

În cele din urmă, este responsabilitatea clinicianului să verifice validitatea unei proceduri analitice şi să aleagă un laborator de renume bine cunoscut pentru expertiza, acurateţea şi precizia rezultatelor sale. Aceşti paşi vor permite clinicianului să interpreteze şi să aplice cu încredere rezultatele oricărei analize. În cele din urmă, şi cel mai important, trataţi pacientul, nu munca de laborator!

Trebuie remarcat faptul că multe dintre articolele enumerate în secţiunea Referinţe sunt recenzii şi, prin urmare, pot servi ca surse de informaţii suplimentare.

REFERINȚE

Lowman JT, Krivit W. Nouă metodă de urmărire in vivo cu utilizarea izotopilor neradioactivi și analiză de activare. J Lab Clin Med. 1963;61:1042-1048.

McPherson GD. Izotopi stabili ai calciului ca trasori în studiile metabolismului mineral. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1965;78:1-86.

Donaldson GWK, Johnson PF, Tothill P, et al. Timpul de supraviețuire a celulelor roșii la om măsurat prin 50Cr și analiza de activare. BMJ. 1968;2:585-587.

Bringquist RF, Demay MB, Kronenberg HM. Hormoni și tulburări ale metabolismului mineral. În: Kronenberg HM, ed. Manual de endocrinologie Williams. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:1203-1268.

Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. Primer despre bolile osoase metabolice și tulburările metabolismului mineral. a 7-a ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2008.

Analiza părului. Un potențial de abuz medical. Numărul poliței H-175.995 (Sub. Res. 67, I-84; reafirmată de CLRPD Rep. 3-I-94). Chicago: Asociația Medicală Americană; 1994.

Burk RF, Early DS, Hill KE, et al. Seleniul plasmatic la pacienții cu ciroză. hepatologie. 2003;27:794-798.

Whelton MJ, Kehayoglou AK, Agnew JE, et al. Absorbția calciului în bolile hepatice parenchimatoase și biliare. Intestin. 1971;12:978-983.

Lim P, Jacob E. Deficiența de magneziu în ciroza ficatului. QJ Med. 1972;41:291-300.

Ozsoylu S, Akgun N. Motilitatea defectuoasă a neutrofilelor. Am J Dis Copil. 1985;139:10.

Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, et al. Nivelurile serice de seleniu, calciu, cupru, magneziu, mangan și zinc în diferite boli umane. J Nutr. 1979;109:1432-1437.

Kuo HW, Chen SF, Wu CC și colab. Oligoelemente ser și tisulare la pacienții cu cancer de sân din Taiwan. Biol Oligoelem Res. 2002;89:1-11.

Jia ZG. Analiza nivelurilor serice de seleniu, zinc și cupru la 132 de pacienți cu tumori maligne. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 1991;25:205-207.

Celik HA, Aydin HH, Ozsaran A, et al. Analiza oligoelementelor lichidului ascitic în bolile benigne și maligne. Clin Biochem. 2002;35:477-481.

Teksen F, Mungan D, Sayal A, et al. Nivelurile serice și ale lichidului pleural de seleniu, cupru, zinc și magneziu în bolile pleurale maligne și nemaligne. Respirație. 1996;63:25-27.

Altintas A, Vardar MA, Gonlusen F, et al. Nivelurile serice şi ale ţesutului de cupru, zinc şi magneziu la pacienţii cu carcinom cervical. Eur J Gynaecol Oncol. 1995;16:278-281.

Oster O, Dahm M, Oelert H. Concentraţiile elementelor (seleniu, cupru, zinc, fier, magneziu, potasiu, fosfor) în ţesutul cardiac al pacienţilor cu boală coronariană corelate cu parametrii fiziologici ai inimii. Eur Heart J. 1993;14:770-774.

Beck KW, Schramel P, Hedl A, et al. Nivelurile serice de oligoelemente la subiecţii infectaţi cu HIV. Biol Oligoelem Res. 1990;25:89-96.

Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Cupru, zinc şi seleniu în sângele integral şi ţesutul tiroidian al persoanelor cu diferite boli tiroidiene. Biol Oligoelem Res. 2003;93:9-18.

Iskra M, Patelski J, Majewski W. Relaţia dintre concentraţiile de calciu, magneziu, zinc şi cupru în peretele arterial şi ser în ateroscleroza obliterantă şi anevrism. J Trace Elem Med Biol. 1997;11:248-252.

Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP şi colab. Oligoelemente serice şi raportul Cu/Zn la pacienţii cu cancer de sân. J Surg Oncol. 1991;46:178-181.

Eastmond DA, Macgregor JT, Slesinski RS. Crom trivalent: evaluarea riscului genotoxic al unui oligoelement esenţial şi supliment alimentar uman şi animal utilizat pe scară largă. Crit Rev Toxicol. 2008;38:173-190.

Cerklawski FL. „Fluorul esenţial sau pur şi simplu benefic". Nutriţie. 1998;14:475-476.

O'Dell BL, Sunde RA, eds. Manual de elemente minerale esenţiale din punct de vedere nutriţional. New York: Marcel Decker, Inc; 1997: 624-629.

Bland J. Calciul alimentar, fosforul şi relaţiile lor cu formarea oaselor şi activitatea paratiroidiană. J John Bastyr Col Naturopat Med. 1979;1:3-7.

MacPherson A, Balint J, Basco J. Beard concentraţia de calciu ca marker pentru boala coronariană afectată de suplimentarea cu micronutrienţi, inclusiv seleniu. Analist. 1995;120:871-875.

Solomons N. Rolul biochimic, metabolic şi clinic al cuprului în nutriţia umană. J Am Coll Nutr. 1985;4: 83-105.

Kosch M, Hausberg M, Westermann G, et al. Modificări ale conţinutului de calciu şi magneziu al membranelor celulelor roşii la pacienţii cu hipertensiune arterială primară. Sunt J hipertens. 2001;14:254-258.

Piccinini L, Borella P, Bargellini A, et al. Un studiu de caz-control asupra seleniului, zincului şi cuprului în plasmă şi păr la subiecţii afectaţi de cancer mamar şi pulmonar. Biol Oligoelement Res. 1996;51:23-30.

Donma M, Donma O, Tas MA. Concentraţiile de zinc şi cupru din păr şi proporţii de zinc: cupru în afecţiunile maligne pediatrice şi copiii sănătoşi din sud-estul Turciei. Biol Oligoelement Res. 1993;36:51-63.

Andersen S, Karmisholt J, Petersen KM, et al. Fiabilitatea studiilor privind absorbția iodului și recomandări pentru numărul de probe în grupuri și la indivizi. Br J Nutr. 2008;99:813-818.

Abraham GE. Implementarea sigură şi eficientă a ortoiodosuplimentării în practica medicală. Internist original. 2004;11:17-36.

Flechas JD. Ortoiodosuplimentarea într-o practică de îngrijire primară. Internist original. 2005;12:89-96.

Zimmermann MB. Metode de evaluare a stării de fier și iod. Br J Nutr. 2008;99(Suppl 3):S2-S9.

Cook J, Lipschitz DA, Miles LE, et al. Feritină serică ca măsură a fierului la subiecţii normali. Am J Clin Nutr. 1974;27:681-687.

Peter F, Wang S. Fierul seric şi capacitatea totală de legare a fierului în comparaţie cu feritina serică în evaluarea deficienţei de fier. Clin Chem. 1981;27:276-279.

Seelig M. Deficitul de magneziu în patogeneza bolii. New York: Plenum Medical Books; 1980.

Hosseini JM, Johnson E, Elin RJ. Compararea a două tehnici de separare pentru determinarea conţinutului de magneziu al celulelor mononucleare din sânge. J Am Coll Nutr. 1983;2:361-368.

Ryschon TW, Rosenstein DL, Rubinow DR, et al. Relația dintre magneziul ionizat intracelular al muşchilor scheletici şi măsurătorile magneziului din sânge.

J Lab Clin Med. 1996;127:207-213.

Kisters K, Tepel M, Spieker C şi colab. Scăderea concentraţiilor membranare de Mg2+ într-un subgrup de hipertensivi: model de membrană pentru patogeneza hipertensiunii primare. Sunt J hipertens. 1998;11:1390-1393.

Keen C. Manganul din sângele întreg ca indicator al manganului corporal. N Engl J Med. 1983;308:1230.

Casey EC, Neville MC. Studii în alăptarea umană 3: molibden şi nichel în laptele uman în prima lună de alăptare. Am J Clin Nutr. 1987;45:921-926.

Bahemuka M, Hodkinson H. Potasiul celulelor roşii din sânge ca indice practic al statutului de potasiu la pacienţii vârstnici. Vârsta Îmbătrânirea. 1976;5:24-30.

Anke M, Groppel B, Kronemann H, et al. „Nichelul – un element esenţial”. IARC Sci Publ. 1984;(53):339-365.

Neilsen FH. Posibile implicaţii viitoare ale nichelului, arsenului, siliciului, vanadiului şi a altor elemente ultramice în alimentaţia umană. În: Prasad AS, ed. Aspecte clinice, biochimice şi nutriţionale ale oligoelementelor. New York: Alan R Liss; 1982:379-404.

Nielsen FH. Fluor, vanadiu, nichel, arsen şi siliciu în nutriţia parenterală totală. Bull NY Acad Med. 1984;60:177-195.

Portale AA, Halloran BP, Morris Jr RC. Reglarea fiziologică a concentraţiei serice de 1,25-dihidroxi vitamina D de către fosfor la bărbaţii normali. J Clin Invest. 1989;83:1494-1499.

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Asocierea fosforului seric şi a produsului calciu x fosfat cu riscul de mortalitate la pacienţii cu hemodializă cronică: un studiu naţional. Am J Rinichi Dis. 1998;31:607-617.

Lans K, Stein IF, Meyer KA. Relaţia dintre potasiul seric şi potasiul eritrocitar la subiecţii normali şi la pacienţii cu deficit de potasiu. Am J Med Sci. 1952;223:65-74.

Barbagallo Sangiorgi G, Costanza G, Di Sciacca A, et al. Valorile serice ale potasiului, potasiul hematiilor şi alternanţele fazei de repolarizare a electrocardiografiei la subiecţii bătrâni. Vârsta Îmbătrânirea. 1984;13:309-312.

Lane HW, Warren DC, Taylor BJ şi colab. Nivelurile de seleniu din sânge şi glutation peroxidază şi seleniu alimentar la subiecţii vârstnici care trăiesc liber şi instituţionalizaţi. Proc Soc Exp Biol Med. 1983;173:87-95.

Olmez A, Yalcin S, Yurdakok K, et al. Nivelurile serice de seleniu în gastroenterita acută de posibilă origine virală. J Trop Pediatr. 2004;50:78-81.

Davies S. Evaluarea statusului zincului. Intl Clin Nutr Rev. 1984;4:122-129.

Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, et al. Niveluri scăzute de zinc în păr, anorexie, creştere slabă şi hipogeuzie la copii. Pediatr Res. 1972;6:868-874.

Pekarek R, Sandstead HH, Jacob RH,

et al. Răspuns imun celular anormal în timpul deficitului de zinc dobândit. Am J Clin Nutr. 1979;32:1466-1471.

Jones R, Keeling PW, Hilton P şi colab. Relaţia dintre leucocite şi zinc muscular în sănătate şi boală. Clin Sci. 1981;60:237-239.

Griffin IJ, Hicks PD, Liang KL şi colab. Adaptări metabolice la aportul scăzut de zinc la fetele premenarheale. Am J Clin Nutr. 2004;80:385-390.

Manifestări orale ale stării nutriţionale

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Structurile şi căptuşeala cavităţii bucale oferă informaţii valoroase şi uşor accesibile despre starea nutriţională a unui individ. Leziunile pot indica o deficienţă de nutrienţi sau pot fi manifestări ale bolii gastrointestinale sau de altă natură.1 Din cauza refacerii celulare foarte rapide a mucoasei bucale, aceste leziuni pot preceda adesea alte manifestări ale deficienţei de nutrienţi sau boli sistemice. Unele leziuni tipice sunt ulceraţia mucoasei, cheiloza, gingivita şi glosita. Între 5% şi 10% dintre oamenii din Statele Unite au deficit de unul sau mai mulţi nutrienţi, astfel încât semnele de deficienţă nutriţională sunt frecvente.

P gura sănătoasă

Suprafaţa ventrală a limbii sănătoase este acoperită cu o membrană mucoasă netedă, roz şi foliculi limfoizi. Pe suprafaţa dorsală, papilele filiforme, fungiforme şi circumvalate (care conţin organele gustului) produc un aspect aspru, roşu cenuşiu. Smocurile epiteliale groase ale papilelor filiforme conferă limbii învelişul alb cenuşiu caracteristic, în timp ce papilele fungiforme globulare, roşu pal, îi conferă un aspect roz pete. Brazdele nu sunt caracteristice limbii sănătoase.

Mucoasa bucală are o culoare roşie cenuşie şi poate fi traversată de creste fine cenuşie unde atinge dinţii închişi.

Gingiile sănătoase au un aspect roşcat deschis şi acoperă complet rădăcinile dinţilor.

Evaluarea sănătăţii bucale, evident, trebuie să includă sănătatea şi starea dinţilor. Pacienţii ar trebui să fie întrebaţi despre istoricul lor stomatologic şi încurajaţi să facă controale dentare regulate. Iată câteva considerente nutriţionale cheie pentru examinarea dinţilor2:

A avea mai puţin de 20 de dinţi la un adult este asociat cu o capacitate semnificativ redusă de a consuma alimente hrănitoare, cum ar fi salate, fructe şi legume crude, nuci şi produse din cereale integrale. Acelaşi lucru este valabil chiar şi pentru purtătorii de proteze dentare.

Bulimia se poate manifesta ca uzura eroziva a dintilor.

Osteoporoza se poate manifesta iniţial ca modificări ale structurii maxilarului şi/sau dinţii slăbiţi.

Prezenţa amalgamelor de mercur poate fi asociată cu boli sistemice, în special cu afecţiuni neurologice.

P ANOMALITATI ALE MEMBRANELOR ORALE

Tabelul 25-1 rezumă manifestările orale tipice asociate cu o anumită deficienţă de nutrienţi, iar Tabelul 25-2 rezumă tulburările comune asociate cu manifestările orale.1-12

În general, ulceraţia trebuie considerată o expresie nespecifică a unei stări de boală. O căutare a etiologiei va duce de obicei la o terapie specifică. Stomatita aftoasă este un exemplu comun de ulceraţie a mucoasei şi este discutată în detaliu în capitolul 146.

În mod similar, cheiloza este o expresie comună pentru deficienţa dobândită de nutrienţi. Gingivita este asociată cu semnele clasice de scorbut, dar acum s-a demonstrat că alţi nutrienţi joacă un rol în sănătatea gingivale; acest subiect este discutat în capitolul 199. Glosita este asociată cu numeroase stări de deficit de vitamine, fiecare având un aspect caracteristic.

TABELUL 25-1 Semne orale ale deficitului de nutrienţi

Vitamine

Date de la referinţele 1-12.

TABELUL 25-2 Tulburări frecvente asociate cu manifestările orale

TULBURARE(E) DE MANIFESTARE ORALE

Date de la referinţele 2-12.

La fel ca glosita, arsurile intraorale reprezintă o expresie nespecifică La persoanele care nu poartă proteze dentare, tulburările nutriţionale sunt sion a unei posibile deficienţe de nutrienţi sau boli sistemice.3-5 Pos- cei mai frecventi factori cauzali.2

cauzele posibile, în plus faţă de cele enumerate în Tabelul 25-2, sunt următoarele:
Leucoplazia este orice leziune albă a cavităţii bucale care nu poate fi

Xerostomia îndepărtată prin frecarea suprafeţei mucoasei. Deşi leziunile sunt

Protezele dentare de obicei doar un semn de iritaţie cronică, 2% până la 6% reprezintă oricare

Deficienţe de fier, vitamina B12, acid folic, vitamina B6 şi displazie sau carcinom cu celule scuamoase invazive precoce.4

proteină Eritroplazia este similară cu leucoplazia, cu excepţia faptului că are o

Steatoreea nit componenta eritematoasa. Acesta este un semn mult mai grav, cu

Utilizarea antibioticelor 90% dintre astfel de leziuni reprezentând displazie sau carcinom.

Modificări ale inervaţiei mucoasei

Stări de anxietate

REFERINȚE

Beitman R, Frost S, Roth J. Manifestări orale ale bolii gastrointestinale. Dig Dis Sci. 1981;26:741-747.

Budtz-Jorgensen E, Chung JP, Rapin CH. Nutriţie şi sănătate orală. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001;15:885-896.

Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Pacienţi cu gura arsură. Br Dent J. 1978;145:9-16.

Maragou P, Ivanyi L. Nivelurile serice de zinc la pacienţii cu sindromul gurii arzătoare. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991;71:447-450.

Ship JA, Grushka M, Lipton JA, et al. Sindromul gurii arzătoare: o actualizare. J Am Conf. Dentar. 1995;126:843-853.

Werbach domnule. Influenţe nutriţionale asupra bolii. Tarzana, CA: Third Line Press; 1993.

Shepherd A. Impactul sănătăţii orale asupra stării nutriţionale. Standul Asistentelor. 2002;16:37-38.

Hornick B. Dieta şi nutriţia: implicaţii pentru sănătatea orală. J Dent Hyg. 2002;76: 67-78.

Enwonwu CO, Sanders C. Nutriţie: impact asupra sănătăţii orale şi sistemice. Compend Contin Educ Dent. 2001;22: 12-18.

Rugg-Gunn AJ. Nutriţie, dietă şi sănătate orală. JR Coll Surg Edinb. 2001;46:320-328.

Mojon P, Budtz-Jorgensen E, Rapin CH. Relaţia dintre sănătatea orală şi nutriţia la persoanele foarte în vârstă. Vârsta Îmbătrânirea. 1999;28:463-468.

Ziduri AW. Sănătatea bucală şi nutriţia. Vârsta Îmbătrânirea. 1999;28:419-420.

Test rapid de adaptare la întuneric

Dirk Powell, BS, ND

P INTRODUCERE

Cel mai timpuriu semn al deficitului de vitamina A este o scădere a adaptării la întuneric sau o vedere slabă pe timp de noapte. Nivelurile serice de retinol nu sunt suficient de sensibile pentru a identifica în mod fiabil stările de deficienţă uşoară. Un test de adaptare la întuneric are avantajul de a identifica mai fiabil deficitul marginal de vitamina A; cu toate acestea, testarea clasică de adaptare la întuneric este un proces greoi şi care necesită timp (de obicei durează 45 de minute sau mai mult).

Un test rapid de adaptare la întuneric (RDAT) a fost descris de Thornton şi evaluat de Vinton şi Russell. Acest test rapid (6 minute) are o utilitate clinică semnificativă. Baza testului este măsurarea timpului aşa-numitei schimbări Purkinje. Acest termen se referă la deplasarea sensibilităţii maxime a lungimii de undă retinei de la roşu la capătul albastru al spectrului vizual în timpul tranziţiei de la vederea de zi (mediată de con) la cea de noapte (mediată de tijă). Atunci când vederea culorilor este nefuncţională, această schimbare face ca intensitatea, nu culoarea, albastrului să pară mai strălucitoare decât roşu la lumină slabă.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Deşi testarea de adaptare la întuneric are avantajul de a fi un test in vivo şi, prin urmare, este direct legată de funcţie, este oarecum mai puţin specifică. Caseta 26-1 enumeră condiţiile care pot da rezultate anormale de adaptare la întuneric cu o stare normală de vitamina A.

CASETA 26-1 Condiţii care cauzează rezultate anormale ale testului de adaptare rapidă la întuneric la subiecţii cu niveluri normale de vitamina A

Deficit de zinc

Cataractă

Retinită pigmentară

Retinopatie diabetică Erori severe de refracţie

Mioză cauzată de agenţi farmaceutici Lentile corective colorate

P INTERPRETAREA

Timpul RDAT depinde în mare măsură de setarea individuală. Cu toate acestea, diferenţa de timp RDAT între indivizii normali şi cu deficit de vitamina A este semnificativă şi, prin urmare, standardizarea este uşor de realizat. Valorile normale depind de vârsta subiectului, subiecţii mai în vârstă având un timp RDAT crescut. Un timp RDAT crescut poate indica, de asemenea, o deficienţă de zinc.

REFERINȚE

tijele. Orice disc separat din greșeală de subiect este returnat în grămada originală până când se obține o precizie de 100% a sortării, moment în care cronometrul este oprit și timpul este înregistrat ca rezultat.

Primul test efectuat de un subiect ar trebui refăcut pentru a permite învățarea și standardizarea.

Thornton SP. Un test rapid pentru adaptarea la întuneric. Ann Oftalmol. 1977;9:731-734.

Vinton NE, Russell RM. Evaluarea unui test rapid de adaptare la întuneric. Am J Clin Nutr. 1981;34:1961-1966.

Rezultate

Vinton și Russell2 au raportat următoarele rezultate.

La subiecții cu vedere normală, rezultatele sunt date în funcție de grupa de vârstă:

20 - 39 de ani: 3,03 ± 1,00 minute

40 până la 60 de ani: 4,41 ± 0,83 minute

Rezultatele la subiecții care au deficit de vitamina A în medie 7,63 ± 1,79 minute.

Biomarkeri pentru analiza scaunului

Andrea Girman, MD, MPH

P INTRODUCERE

Disfuncția gastrointestinală (GI) este o experiență remarcabil de comună în Statele Unite.1 Mass-media populară este saturată de reclame care promit să calmeze o mare varietate de plângeri, inclusiv (dar nu se limitează la) constipație, indigestie, reflux, balonare și crampe. Cei care caută alinare dincolo de cea oferită pe rafturile farmaciilor locale sunt substanțiale ca număr: plângerile legate de GI reprezintă un procent semnificativ din vizitele efectuate la cabinetele furnizorilor de asistență medicală primară.2 Ca grup, multe boli gastro-intestinale implică morbiditate și mortalitate semnificativă - și multe sunt în prezent prost tratate sau, în unele cazuri, complet netratate.3 40 de miliarde de dolari sunt dedicate abordării problemelor legate de GI anual.4 Având în vedere impactul substanțial pe care bolile legate de GI îl aduc asupra pacienților și sistemului de sănătate – și având în vedere că

metodele actuale de tratament pentru a le rezolva pot fi mai puţin decât eficiente – trebuie întrebat: ce opţiuni au clinicienii pentru a-şi sprijini pe deplin pacienţii?5

Diagnosticele de laborator care evaluează scaunul pentru o perspectivă asupra stării de sănătate a intestinului există de zeci de ani, dar evoluţia tehnologiei este de aşa natură încât există acum instrumente mai sensibile şi mai specifice pentru aplicarea clinică uşoară. Biomarkerii pentru analiza scaunului măsoară aspectele fiziologice cheie ale intestinului: digestia/absorbţia (D), imunologia/inflamaţia/procesele infecţioase (I) şi echilibrul microflorei intestinale (G) (sau DIG). Această evaluare fiziologică a DIG reflectă starea funcţională şi oferă o modalitate neinvazivă critică de a evalua şi aborda clinic pacientul cu plângeri gastrointestinale (Figura 27-1). Evaluaţi împreună, biomarkerii de analiză a scaunului oferă un mijloc eficient de captare a perturbărilor fiziologice subiacente care se manifestă ca boală: eliminând necesitatea testării diagnostice costisitoare acolo unde nu este necesar; evidenţierea acelor persoane cu risc specific de boli organice care necesită trimitere imediată de specialitate; şi identificarea sursei disfuncţiei intestinale pentru a aplica tratamente simple, eficiente din punct de vedere al costurilor.

P PREZENTARE GENERALĂ A tractului gastrointestinal

Un adagiu popular expune: „Eşti ceea ce mănânci”. De-a lungul vieţii, se estimează că un adult bine hrănit va consuma între 25 şi 50 de tone de alimente.6 Cu toate acestea, având în vedere că aceşti macronutrienţi – grăsimi, carbohidraţi şi proteine – trebuie în cele din urmă descompuşi, absorbiţi şi asimilaţi, poate cea mai potrivită maximă este „Tu eşti ceea ce digeri şi absorbi”.

Odată luate, alimentele dietetice suferă o serie de procese digestive complexe în acest tub în interiorul unui tub. Intestinul uman are o suprafaţă de absorbţie masivă pentru a capta macronutrienţii şi micronutrienţii esenţiali pentru o funcţie fiziologică optimă, dar se înţelege din ce în ce mai mult că impactul proceselor sale depăşeşte rolurile definite în mod tradiţional de digestie şi absorbţie. Suprafaţa mucoasei tractului gastrointestinal este interfaţa principală cu mediul nostru extern, iar interacţiunea microflorei comensale intestinale cu această suprafaţă mucoasei este esenţială pentru diferenţierea sinelui de non-sine - un fenomen cunoscut sub numele de „toleranţă orală”. În plus, mai mult de 70% din ţesutul imunitar al corpului se află în interiorul intestinului şi este atât strâns interconectat cu - şi interacţionează continuu cu - cea mai mare concentraţie de ţesut nervos din afara sistemului nervos central (SNC). Aceste funcţii imunomodulatoare şi neuroendocrine dau credibilitate preocupării clinice că disfuncţia intestinală poate fi o cauză principală nu numai la nivelul problemelor digestive locale.

FIGURA 27-1 Procese cheie fiziologice şi funcţionale ale tractului gastrointestinal: DIG

precum constipaţia, boala de reflux gastroesofagian şi sindromul colonului iritabil (IBS), dar şi pentru multe boli cronice sistemice, cum ar fi boala inflamatorie intestinală (IBD), tiroidita Hashimoto, lupus eritematos sistemic (LES), artrita reumatoidă şi migrenă.

Următoarele secţiuni oferă o privire de ansamblu asupra fiziologiei digestive, urmată de o privire aprofundată asupra aspectelor cheie ale intestinului utilizând cadrul DIG - digestia/absorbţia (D), imunologia/inflamaţia/procesele infecţioase (I) şi echilibrul microflorei intestinale (G) - şi biomarkerii care oferă o perspectivă asupra funcţiei şi/sau funcţiei lor.

P FIZIOLOGIE DIGESTIVĂ 101

Creier

Aşa cum poate să ateste oricine care urmăreşte o reclamă cu alimente noaptea târziu, procesul de digestie începe cu mult înainte ca orice aliment să intre în gură sau stomac. Faza cefalică a digestiei începe atunci când stimulii anticipatori, vizuali, gustativi şi/sau olfactivi activează centrii SNC şi au ca rezultat stimularea parasimpatică a activităţii gastrice.7

Gură

Omogenizarea alimentelor ingerate are loc mai întâi în gură prin acţiunea de măcinare şi amestecare a dinţilor. Glandele salivare asigură hidratarea pentru a forma un bolus şi pentru a proteja mucoasa faringiană şi esofagiană, în primul rând cu anticorpi secretori de imunoglobulină-A (IgA). Procesul de hidroliză a amidonului şi a grăsimilor este iniţiat cu eliberarea lipazei linguale, amilazei salivare şi ptialinei.8,9

Esofag

Pe măsură ce bolusul alimentar este înghiţit, epiglota se închide, oferind o supapă unidirecţională care permite alimentelor să treacă în tractul gastro-intestinal şi nu în tractul respirator. Alimentele sunt apoi transportate în jos în esofag în unde peristaltice, trecând de sfincterul esofagian inferior în stomac.

Stomac

Stomacul produce acţiune de agitare şi iniţiază hidroliza proteinelor şi lipidelor. Peptidele, aminoacizii şi acizii graşi eliberaţi în acest proces sincronizează eliberarea sucului pancreatic şi a bilei în intestinul subţire.8 Se produc aproximativ 2 L de suc gastric în fiecare zi, care conţine mai multe componente importante.10 Acidul clorhidric (secretat de celulele parietale) activează pepsinogenul pentru a se transforma în minerale şi calciu mai potabile (de exemplu, pepsină şi calciu). De asemenea, creează un mediu în esenţă steril pentru a preveni creşterea excesivă a bacteriilor. Mucusul formează un strat rezistent la acizi şi pepsină pentru mucoasa stomacului. Lipaza gastrică secretată de mucoasa gastrică începe să hidrolice triglicerolii, producând 1,2-diacilgliceroli şi acizi graşi. pH-ul optim al lipazei gastrice este de aproximativ 4, dar enzima este activă până la pH 6 sau 6,5,11

Ficat şi sistemul biliar

Ficatul este cea mai mare glandă din organism şi îndeplineşte un număr extraordinar de sarcini care afectează fiecare sistem al corpului. Deşi ficatul are funcţii vasculare şi metabolice esenţiale, funcţiile sale secretoare şi excretoare - în special cele legate de sinteza şi secreţia acizilor biliari - sunt cele care influenţează cel mai direct digestia.

Deoarece produsele secundare ale digestiei lipidelor au capacitatea limitată de a se dizolva în apă, au dificultăţi să ajungă la suprafaţa epitelială a intestinului subţire, care este acoperită de stratul de apă neagitat. Pentru a fi absorbite mai eficient, acestea trebuie să formeze agregate (micele) cu acizii biliari (care acţionează ca detergenţi biologici) care pot pătrunde în stratul de apă neagitat. Fără acizi biliari, doar un număr mic de molecule de lipide pătrund prin stratul de apă pentru a fi preluate de membrana de la marginea periei a enterocitelor. În cele din urmă, antioxidanţii solubili în grăsimi (vitaminele A, D, E şi K, precum şi luteina şi licopenul) necesită, de asemenea, acizi biliari pentru o absorbţie şi o utilizare optimă.

Pancreas

Pancreasul joacă un rol vital în sprijinirea defalcării continue a masei semi-fluide de alimente parţial digerate, care curge din stomac în intestinul subţire (chim). Celulele ductului pancreatic secretă bicarbonat, care este esenţial pentru neutralizarea rapidă a acidului gastric pentru a preveni deteriorarea mucoasei duodenale. În plus, funcţia exocrină pancreatică are ca rezultat secreţia de proteaze, amilaze şi lipaze care descompun în continuare macronutrienţii (proteine, carbohidraţi şi lipide), astfel încât componentele lor să fie uşor absorbite în mucoasa intestinală.

Insuficienţa exocrină pancreatică primară rezultă din boli organice ale pancreasului (de exemplu, pancreatită cronică, fibroză chistică, pancreatită acută necrozantă severă, cancer pancreatic). Insuficienţa exocrină pancreatică secundară rezultă din boli extrapancreatice precum boala celiacă şi boala Crohn, rezecţia chirurgicală gastrointestinală şi pancreatică, precum şi orice afecţiune care are ca rezultat compromisul sau tocirea marginii periei intestinale subţiri. Acestea includ procese inflamatorii, agenţi infecţioşi, alergii alimentare şi disbioză şi/sau creşterea bacteriană a intestinului subţire. Indiferent dacă este de etiologie primară sau secundară, orice compromis al funcţiei exocrine pancreatice poate avea ca rezultat o morbiditate şi mortalitate semnificative legate de malnutriţie.12

Intestinul subtire

Majoritatea digestiei si asimilarii au loc in intestinul subtire. Digestia este mediată în principal de enzimele pancreatice, inclusiv enzimele proteolitice, enzimele nucleolitice, lipazele, a-amilaza şi fosfolipaza A2, care hidrolizează macromoleculele în oligomeri, dimeri sau monomeri8. Protezele pancreatice sunt secretate în duoden ca precursori inactivi, tripsinogen, chimotripsinogen şi proelastaza şi sunt activate de enzimele de margine, cum ar fi enterokinaza, pentru a forma tripsina, chimotripsina şi, respectiv, elastaza.10

Capacitatile digestive si de absorbtie ale intestinului subtire sunt mult imbunatatite de pliurile circulare si de proiectiile degetelor ale mucoasei intestinale numite microvilozitati. Această regiune, numită „granița cu perie", mărește suprafața luminală a peretelui intestinal de aproximativ 600 de ori, creând o suprafață totală de absorbție de aproximativ 200 până la 250 m2, în esență de dimensiunea unui teren de tenis.10,13,14.

Chiar și după contactul prelungit cu enzimele pancreatice, o parte substanțială a carbohidraților și aminoacizilor ingerați depind de enzimele hidrolitice (disaharidaze precum maltaza, zaharaza, lactaza, enterokinaza și peptidazele) produse de membrana de margine pentru a-și finaliza digestia.10

Din acest motiv, deteriorarea marginii periei intestinale - care rezultă din inflamație, traumă, infecții parazitare, creșterea bacteriană excesivă, utilizarea pe termen lung a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și alți factori - poate interfera semnificativ cu absorbția adecvată a nutrienților. Astfel de leziuni pot, de asemenea, perturba joncțiunile strânse intracelulare care sunt vitale pentru funcția de barieră protectoare a stratului mucoasei intestinale, crescând permeabilitatea intestinală a macromoleculelor potențial dăunătoare, cum ar fi bacteriile și toxinele, în circulația sistemică. Această stare de permeabilitate intestinală crescută, denumită uneori „intestin permeabil", a fost citată ca un potențial factor contributiv sau cauzator în enteropatia glutenică, boala Crohn, alergie alimentară, diferite artride și boli autoimune, complicații ale chimioterapiei și o varietate de alte afecțiuni clinice.15-19.

Intestinul gros

Un rol principal al intestinului gros este de a absorbi apa, aproximativ 1 L/zi. Intestinul gros oferă, de asemenea, un mediu pentru fermentarea microbiană a fibrelor solubile, amidonului și carbohidraților nedigerați. Fibrele solubile sunt mai ușor fermentate decât fibrele insolubile.20

Carbohidrații nedigerabili (de exemplu, fibre), polizaharidele și oligozaharidele conțin legături chimice care le fac incapabile de digestia completă de către enzimele pancreatice sau de la marginea periei. Pe măsură ce se deplasează prin tractul digestiv, acești compuși nedigerați joacă un rol important în mecanismele de transport intestinal. Odată ajunsi în colon, ele sunt scindate și modificate de enzimele produse de bacteriile colonice rezidente pentru a forma acizi grași cu lanț scurt (SCFA) și diferite gaze, cum ar fi metanul, hidrogenul și dioxidul de carbon.11

EVALUAREA SĂNĂTĂȚII GASTROINTESTINALE: DIG

După cum sa menționat anterior, o abordare clinică pentru evaluarea stării funcționale a sănătății intestinale poate fi una care se bazează pe rolurile fiziologice primare ale intestinului. Această abordare este surprinsă de DIG mnemonic: digestie/absorbție (D), imunologie/inflamație/procese infecțioase (I) și echilibrul microflorei intestinale (G).

P DIGESTIA/ABORBIREA

Disfuncţie digestivă

Primul pas în optimizarea sănătăţii GI este optimizarea funcţiei digestive. Deoarece numeroase organe sunt implicate în procesul digestiv, maldigestia poate apărea cu disfuncţionalităţi la orice nivel de fiziologie digestivă, rezultând atât semne şi simptome locale, cât şi sistemice. Maldigestia poate rezulta dintr-o fază cefalică inadecvată, ceea ce duce la secreţia inadecvată de amilaze şi proteaze salivare; masticaţie insuficientă; hipoclorhidrie; insuficienţă pancreatică; insuficienţă biliară; atrofia vilozităţii intestinale subţiri; şi distrugerea enzimelor de la marginea periei.

Ca exemplu, hipoclorhidria s-a emis ipoteza a fi cauza principală a unui număr de afecţiuni clinice, inclusiv absorbţia redusă de minerale şi aminoacizi, depresie şi alte sindroame.21,22.

În plus, a fost exprimat interes în literatura medicală cu privire la legătura dintre utilizarea robustă a produselor farmaceutice care promovează blocarea acidului gastric şi plângerile clinice cronice. Cercetările indică faptul că creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire şi tulburările asociate, cum ar fi tocirea activităţii enzimelor de la marginea periei şi scăderea funcţiei exocrine pancreatice, pot fi o consecinţă iatrogenă a prescrierii excesive a inhibitorilor pompei de protoni. au fost discutate cu privire la potenţialul lor de a creşte riscul de fractură la persoanele cu osteoporoză, deşi cel mai mare potenţial pentru aceasta poate fi la pacienţii care sunt deja cu risc de pierdere a densităţii minerale osoase.26'29

Maldigestia asociată cu insuficienţa exocrină pancreatică are ca rezultat o livrare inadecvată a enzimelor în intestinul subţire şi poate duce la descompunerea inadecvată a grăsimilor, carbohidraţilor sau proteinelor. Efectul net este o nutriţie proastă şi un mediu nesănătos pentru flora intestinului gros. Scăderile semnificative ale secreţiei pancreatice exocrine au fost asociate cu procesul de îmbătrânire30 şi, din punct de vedere clinic, pot fi asociate cu osteoporoza31,32 şi diabet zaharat33'35.

Disfuncţie de absorbţie

Malabsorbţia poate fi caracterizată prin excreţia fecală anormală de grăsime (steatoree); durere abdominală; şi malabsorbţie variabilă a grăsimilor, vitaminelor liposolubile, altor vitamine, proteine, carbohidraţi, minerale şi apă. Cauzele comune includ:

Maldigestia

hipoclorhidrie

Creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire

Producţie deficitară a bilei, rezultând o solubilitate inadecvată a acizilor graşi11

Inflamaţia cronică a intestinului subţire

Tranzit rapid, care nu permite timp adecvat pentru absorbţie

Malabsorbția crește adesea odată cu vârsta36: se estimează că gastrita atrofică afectează 10% până la 30% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani și duce adesea la absorbția inadecvată a nutrienților cheie, cum ar fi vitamina B12.37.

Sindroamele generale de malabsorbție sunt asociate cu multe tulburări ale tractului intestinal, inclusiv boala celiacă, enteropatia glutenică, IBD, procese infecțioase precum giardioza și criptosporidioza, intoleranța la lactoză și gastroenterita eozinofilă. Deoarece aminoacizii, carbohidrații, vitaminele și mineralele sunt absorbite prin diferite procese, persoanele cu malabsorbție sunt expuse riscului de a dezvolta o gamă largă de deficiențe nutritive.

Biomarkeri pentru digestie/absorbție

Elastaza pancreatică 1

Elastaza pancreatică 1 (PE1) este o enzimă proteolitică secretată exclusiv de pancreasul uman și, ca atare, reflectă funcția exocrină pancreatică generală.38 Este un marker extrem de stabil, de încredere și specific,39 și se corelează bine cu testele de funcționare pancreatică stimulate, standard de aur.40 PE1 este concentrat de cinci ori mai mult în fecale decât de șase ori în fecale. o stabilitate generală a acestui biomarker în tractul gastro-intestinal.41 Nu este degradat în timpul tranzitului intestinal și, în general, nu este afectat de creșterea sau scăderea timpului de tranzit intestinal42, deși sensibilitatea sa poate fi diminuată în cazurile de diaree lichidă.43 Spre deosebire de alți markeri pancreatici, cum ar fi chimotripsina, rezultatele PE1 nu sunt afectate de terapia pancreatică394 un marker valoros pentru monitorizarea și ajustarea substituției enzimatice exogene.39

PE1 pare să aibă o sensibilitate mai mică atunci când se diagnostichează insuficiența pancreatică exocrină ușoară și poate avea o utilizare limitată în diferențierea steatoreei sau diareei pancreatice de nepancreatice.44

Deși cercetările indică de obicei niveluri de PE1 mai mici de 200 mcg/g pentru a fi în concordanță cu funcția exocrină pancreatică normală, indivizii sănătoși produc în medie 500 mcg/g de PE1. Având în vedere că, nivelurile PE1 mai mari de 200 mcg/g și mai mici de 500 mcg/g sugerează o abatere de la funcția optimă a pancreasului. Valorile PE1 cuprinse între 100 și 200 mcg/g sugerează insuficiență pancreatică moderată, iar valorile mai mici de 100 mcg/g sunt considerate a fi în concordanță cu insuficiența pancreatică severă.45,46 Sprijinul enzimatic al insuficienței pancreatice este justificat, iar puterea unității de supliment ar putea fi bazată pe nivelul de suplimentare. modulată în funcție de gradul de insuficiență pancreatică indicat de nivelul PE1 (Tabelul 27-1).

Reducerea PE1 a fost raportată clinic la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2.47,48 pancreatită cronică,49,50 osteoporoză,32 fibroză chistică,51 stări traumatice47 și în stări de malabsorbție intestinală asociate cu atrofia mucoasei, cum ar fi boala celiacă.52,52a.

Acizi grași putrefactivi cu lanț scurt

Valeratul, izovaleratul şi izobutiratul sunt produse exclusiv prin fermentarea bacteriană a materialului proteic (polipeptide şi aminoacizi). Aceste SCFA sunt putrefactive, iar prezenţa lor sugerează o maldigestie şi/sau malabsorbţie care stau la baza unor stări disfuncţionale, cum ar fi hipoclorhidria sau insuficienţa pancreatică exocrină53 sau creşterea excesivă bacteriană în intestinul subţire. Alte cauze sunt boala gastrointestinală (rezultată din fermentarea celulelor sângelui sau mucoasei livrate în colon)54 şi timpul de tranzit rapid (rezultat din timpul inadecvat de digestie şi absorbţie a peptidelor şi aminoacizilor).55

Grăsimi Fecale

Grăsimile fecale includ trigliceride, acizi graşi cu lanţ lung, colesterol şi fosfolipide şi sunt derivate în principal din ingestia alimentară de grăsimi. Nivelurile crescute de grăsimi fecale în scaun sugerează malabsorbţia grăsimilor (steatoree), care poate apărea ca urmare a digestiei necorespunzătoare şi/sau a absorbţiei afectate a acizilor graşi. În plus, orice condiţie care duce la afectarea activităţii lipazei şi a producţiei şi eliberării de acid biliar poate duce la malabsorbţia grăsimilor. Aceste

includ insuficienţa pancreatică, colestatica, sindromul intestinului scurt şi boala celiacă.56

p IMUNOLOGIE/INFLAMAŢIE/PROCESE INFECŢIOASE

După cum sa menţionat anterior, mai mult de 70% din ţesutul imunitar al corpului se află în tractul gastro-intestinal.57 Acest ţesut imunitar are o relaţie complexă şi dinamică cu microflora comensală care îi colonizează suprafaţa - interfaţa primară cu un mediu extern bogat atât în antigene dietetice de susţinere, cât şi în agenţi patogeni. Microflora comensală intestinală există în acest mediu intestinal dens de macronutrienţi şi contribuie semnificativ la procesul de digestie, construirea nutrienţilor esenţiali şi menţinerea sub control a numărului de bacterii nebeneficioase. Cum se face atunci că funcţia imună a gazdei este modulată pentru a permite acceptarea sinelui (precum şi a organismelor comensale de susţinere şi a antigenelor dietetice), chiar şi atunci când cercetează vigilent şi luptă împotriva microorganismelor patogene?

Răspunsul pare să conţină un răspuns inflamator continuu, extraordinar de echilibrat, din partea sistemului imunitar intestinal: este capabil să creeze răspunsuri inflamatorii puternice împotriva agenţilor patogeni, oferind concomitent semnale inhibitoare care împiedică răspunsurile împotriva bacteriilor comensale. dereglarea, va avea ca rezultat o reglare în sus a răspunsului inflamator intestinal. Din punct de vedere diagnostic, acest lucru poate fi reflectat de eliberarea biomarkerului calprotectină din neutrofile.60 Clinic, defalcarea acestui echilibru imunitar intestinal a fost implicată în dezvoltarea unor boli marcate de inflamaţii semnificative, cum ar fi IBD,61-63 şi s-a postulat că joacă un rol în dezvoltarea alergiilor extraintestinale şi a bolii autoimune la pacienţii cu dezechilibru microfloroimune64. IBS.65

Biomarkeri pentru funcţia imună/inflamaţie/procesele infecţioase

Proteina X eozinofilă

Proteina eozinofilă X (EPX) este o proteină celulară de bază cu proprietăţi citotoxice şi neurotoxice puternice şi este un marker al activării şi degranulării eozinofilelor. Mobilizarea eozinofilelor în intestin pare să apară ca răspuns la răspunsurile inflamatorii mediate de imun.66,67.

Din punct de vedere clinic, creşterile fecale ale EPX au fost descrise în IBD, alergie alimentară mediată de IgE, infecţii parazitare şi colită colagenoasă.68"79.

Calprotectina

Calprotectina aparţine unui grup de proteine derivate din neutrofile care leagă calciul. Deoarece neutrofilele sunt de obicei mobilizate ca răspuns la creşterea permeabilităţii mucoasei, leziuni celulare sau tisulare şi procese infecţioase, creşteri ale calprotectinei pot fi observate în prezenţa proceselor inflamatorii, neoplazice şi/sau infecţioase.80,81.

Aplicarea clinică a acestui biomarker a fost îndreptată spre discernământul celei mai bune abordări pentru pacientul cu simptomologie abdominală funcţională. Mai exact, calprotectina a fost evaluată (împreună cu criteriile de la Roma) ca biomarker de diagnostic pentru a distinge între IBS şi IBD. IBS. Cel puţin un studiu a raportat că mai mult de 25% dintre pacienţii cu boala Crohn au fost diagnosticaţi greşit ca având IBS în stadiile prodromale ale bolii lor.87 Încercările de a defini boala organică la pacienţii cu IBS au ca rezultat inevitabil aplicarea de proceduri imagistice diagnostice mai invazive şi costuri crescute de îngrijire a sănătăţii.5

S-a descoperit că calprotectina se corelează strâns cu activitatea IBD88 şi oferă o alternativă foarte sensibilă, specifică şi neinvazivă pentru evaluarea activităţii inflamatorii în IBD.84,89 S-a demonstrat că nivelurile de calprotectină fecală se corelează semnificativ cu evaluarea histologică şi endoscopică a activităţii bolii în colita ulceroasă90 şi cu celulele albe marcate cu indiu-111 inflamaţie) la pacienţii cu boala Crohn.91 Într-un raport, mai mult de 95% dintre pacienţii cu IBD aveau niveluri crescute de calprotectină fecală.92

Calprotectina a fost utilizată pentru a prezice recăderea la pacienţii cu IBD stabilit şi pentru a evalua, de asemenea, eficacitatea regimurilor terapeutice.68,93,94.

Deoarece severitatea inflamaţiei este indicată de niveluri diferite de calprotectină, opţiunile de tratament şi urgenţa intervenţiei diagnostice variază de asemenea (vezi Tabelul 27-2).

Agenţi infecţioşi

Helicobacter pylori. Helicobacter pylori rămâne o infecţie răspândită la nivel mondial, cu rate de infecţie la adulţii de vârstă mijlocie atingând peste 80% în zonele cu statut socio-economic scăzut şi 20% până la 50% în majoritatea ţărilor industrializate. a altor preocupări gastro-intestinale variind ca severitate de la dispepsie la malignitate gastrică.97,98

Există mai multe opţiuni de diagnostic în evaluarea posibilei infecţii cu H. pylori. Deşi confirmarea histologică rămâne standardul de aur, sunt disponibile în prezent măsuri

neinvazive, cum ar fi testarea respiraţiei cu uree, testarea antigenului din scaun H. pylori (HpSA) şi reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) pentru H. pylori.

Diagnosticele HpSA au fost aprobate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru detectarea terapiei cu H. pylori pre şi postradication. Acest biomarker indică prezenţa antigenelor H. pylori vărsate direct în scaun şi oferă o uşurinţă sporită a utilizării clinice, precum şi caracteristici de performanţă diagnostică comparabile cu testarea respiraţiei cu uree atât la populaţia adultă, cât şi la cea pediatrică.99,100 S-a demonstrat că indică cu exactitate tratamentul

TABELUL 27-2 Niveluri de calprotectină, severitatea inflamaţiei Intervenţie clinică

<50 mcg/g Fără inflamaţie

50-120 mcg/g Inflamaţie uşoară

Evaluaţi pentru dibioză, alergii,

infecţie

120-250 mcg/g Inflamaţie moderată

Evaluaţi agresiv pentru sursă

de inflamaţie

>250 mcg/g Inflamaţie severă

Consultaţi pentru imagistica de diagnostic (adică, colonoscopie)

Începeţi tratamentul la pacienţii cu IBD. Terapia ar trebui să persistă până când biomarkerul indică faptul că inflamaţia s-a rezolvat şi a avut loc vindecarea mucoasei.

eşecul la 7 zile după terminarea terapiei de eradicare (comparativ cu 4 săptămâni pentru testarea respiraţiei cu uree),100-102 un aspect important pentru direcţionarea intervenţiei clinice suplimentare la pacienţii care rămân simptomatici sau dezvoltă simptome recurente după terapie.

Deşi testarea PCR pentru H. pylori este oferită în prezent ca alternativă de diagnostic neinvazivă la endoscopie şi biopsie, au fost ridicate îngrijorări cu privire la gradul ridicat de rezultate fals pozitive cu această metodologie.103,104.

Clostridium difficile. Clostridium difficile este o bacterie gram-pozitivă, anaerobă, formatoare de spori, care poate face parte din flora intestinală normală. Deşi considerată de obicei o infecţie oportunistă care apare după terapia cu antibiotice, epidemiologia infecţiei cu C. difficile s-a schimbat semnificativ. Incidenţa sa a crescut dramatic la nivel mondial în ultimul deceniu, iar noile populaţii expuse riscului includ

persoane cu infecţie dobândită în comunitate şi fără expunere anterioară la antibiotice, copii şi femei gravide.105

C. difficile produce două toxine, A şi B, care sunt principalii săi factori de virulenţă, iar infecţia umană poate lua mai multe forme. Acestea variază de la stări asimptomatice de purtător106 şi manifestări recurente, uşoare până la moderate, asemănătoare IBS, până la simptome severe care nu se pot distinge de colită (crampe, diaree, urgenţă, mucus şi sânge) care pot duce la un diagnostic greşit al IBD.107.

Agenţi paraziţi

Cercetările sugerează că organismele parazitare pot acţiona, de asemenea, ca agenţi etiologici ai inflamaţiei şi disfuncţiei intestinale, inclusiv durerea abdominală, diareea şi constipaţia.108 Un studiu a constatat că Blastocystis hominis este prezent de patru ori mai frecvent la pacienţii cu IBS comparativ cu subiecţii de control. În plus, simptomele s-au rezolvat la 80% dintre subiecţii cu IBS când B. hominis a fost tratat.109

Alţi agenţi paraziţi identificaţi prin analiza scaunului care au fost izolaţi de la pacienţii cu simptomologie clinică includ Dientamoeba fragilis, Entamoeba spp., Endolimax nana şi Giardia lamblia.110-112 O revizuire recentă a unui laborator de diagnostic american care studiază în mod obişnuit scaunul pentru agenţi paraziţi a constatat că 23,5% din aproape 14 eşantioane clinice reunite în ediţia internaţională de 14 eşantioane. criteriile pentru IBS au fost testate pozitiv pentru prezenţa a cel puţin un parazit.113 B. hominis a fost cel mai frecvent identificat organism (12,5% din probele pozitive), urmat de D. fragilis (3,8%), Entamoeba spp. (3,4%), E. nana (2,2%) şi G. lamblia (0,7%). Rezultate similare au fost raportate şi de laboratoare din afara Statelor Unite.114

p ECHILIBRUL MICROFLOREI INTESTINALE

La naştere, tractul gastro-intestinal uman este steril. Colonizarea bacteriană începe în câteva zile de la naştere şi evoluează continuu în primii 1 până la 2 ani de viaţă.115 Dezvoltarea timpurie a microflorei intestinale este influenţată de o varietate de factori: locaţia şi tipul de naştere, alăptarea versus alăptarea cu lapte praf şi utilizarea antibioticelor în copilărie şi copilărie. Evenimentul care are ca rezultat o colonizare inadecvată a intestinului în timpul vieţii timpurii poate duce la un risc crescut de afecţiuni infecţioase, alergice şi autoimune mai târziu în viaţă.120 Odată stabilită, compoziţia bacteriană a intestinului tinde să rămână relativ constantă pe parcursul vieţii unui adult121, deşi mediul (farmaceutice, toxine, agenţi infecţioşi), stilul de viaţă (compoziţie de fibre, acid gras esenţial şi încărcătură infecţioasă), compoziţia macronutrienţilor/micronutrienţilor şi echilibrul pH-ului) pot induce modificări ale echilibrului florei comensale.122,123.

Bacteriile sunt prezente la fiecare nivel al tractului gastrointestinal şi pot fi găsite într-o densitate crescândă pe măsură ce se progresează de la intestinul superior (esofag şi stomac 103 până la 105 organisme/ml conţinut luminal) la intestinul inferior (intestinul gros 1010 până la 1012 organisme/ml conţinut luminal; fecale/conţinut luminal 10111 organisme). În plus, intestinul uman găzduieşte o diversitate masivă de specii de microfloră - mai mult de

400 au fost descrise până în prezent. Speciile anaerobe cuprind marea majoritate a microbiomului la indivizii sănătoşi: acestea includ anaerobi obligatorii, cum ar fi Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacillus şi Clostridium, precum şi anaerobi facultativi, cum ar fi Escherichia coli, Citrobacter, Enterobacter, Proteus şi Klebsiella. tractului, aceste celule non-umane depăşesc cu mult numărul total de celule umane din organism. Cu o capacitate metabolică mai mare decât ficatul – şi reprezentând aproximativ 3 kg de masă corporală – această populaţie dinamică de organisme ar putea fi considerată un organ ascuns în sine.125.

După cum sa menţionat anterior, bacteriile care locuiesc în tractul gastro-intestinal uman joacă un rol semnificativ în procesele metabolice din organism. Acestea includ fermentaţia, SCFA şi metabolismul fibrelor alimentare nedigerate, deconjugarea acidului biliar primar, sinteza vitaminelor şi producerea de energie. În plus, ei sunt imunomodulatori cheie, exercită efecte trofice asupra epiteliilor intestinale şi reprezintă o apărare critică împotriva agenţilor patogeni – nu numai prin competiţia pentru nutrienţi, spaţiu şi aderenţă intraluminală, ci şi prin producerea de substanţe bactericide. niveluri.65.127'129

În disbioză, organismele cu virulenţă intrinsecă de obicei scăzută, inclusiv bacterii, drojdii şi protozoare, pot creşte sau migra dincolo de limitele lor normale. Acest lucru poate duce la o competiţie microbiană intensificată pentru nutrienţi, leziuni ale stratului mucoasei intestinale şi modificări ale funcţiei imune a gazdei130 şi, în consecinţă, poate creşte riscul de deficienţe nutriţionale, inflamaţie, tulburări autoimune şi neoplazie.126,131'135.

Având în vedere potenţialul de îmbolnăvire care rezultă din dinamica modificată a florei gazdă, restabilirea echilibrului ca mijloc de restabilire a sănătăţii a fost un principiu fundamental al medicinei naturale şi un domeniu în creştere de cercetare în sferele medicale tradiţionale. Cu toate acestea, ar trebui pusă întrebarea: ce defineşte ecologia intestinală optimă?

Analiza probelor de scaun a fost folosită istoric pentru a oferi o perspectivă asupra compoziţiei microbiene a intestinului. În mod specific, nivelurile de creştere pe medii de cultură pe placă pot fi cuantificate şi reflectă densitatea bacteriilor din colonul distal. Studiile care compară evaluarea microscopică electronică a microflorei cu cultura fecală sugerează că 50% până la 80% din compoziţia microscopică totală este recuperată cu metodologii de cultură a scaunului. Limitările prezentate cu utilizarea tehnicilor de cultură includ selectivitatea creşterii pe baza mediului utilizat şi provocările generate de recuperarea anaerobilor strict într-un mediu de cultură standard. În ciuda acestor limitări, utilizarea sondelor moleculare sugerează că există un acord bun cu privire la gradul de biodiversitate atunci când cultura fecală este comparată cu analiza secvenţei 16S rDNA. În plus, biomarkerii care reflectă activitatea metabolică a microflorei GI oferă o perspectivă asupra funcţionării optime a microbiomului.136

Odată cu apariţia Proiectului Microbiomul Uman, s-a pus un accent sporit pe utilizarea tehnologiei sondelor moleculare pentru a caracteriza populaţiile microbiene ale corpului uman.

Având în vedere dovezile în curs de desfăşurare care leagă microflora GI, sănătatea şi boala, aceste iniţiative de cercetare au căutat să identifice un microbiom intestinal de bază. Un număr limitat de specii comune au fost demonstrate în microbiota intestinală umană până în prezent şi indică promisiunea aplicării tehnicilor de sondă moleculară în definirea compoziţiei bacteriene benefice. Având în vedere că cercetările demonstrează în mod constant o diversitate interindividuală semnificativă şi o specificitate intraindividuală ridicată, variabilitatea compoziţiei microflorei între indivizi pare a fi norma, în special odată cu înaintarea în vârstă. testarea antigenului. Acest lucru este deosebit de îngrijorător atunci când sunt identificate organisme parazite şi/sau patogene, deoarece tehnologia sondei nu are în prezent capacitatea de a diferenţia între ADN-ul organismelor vii (infecţie activă) şi fragmentele de ADN care indică procesele infecţioase din trecut sau expunerea accidentală.

În cele din urmă, caracterizarea microflorei este întreprinsă pentru a corecta dezechilibrele care pot contribui la stări acute sau cronice de boală. Terapiile de susţinere, cum ar fi prebioticele şi probioticele (vezi capitolele 115 şi 116 despre prebiotice şi probiotice) sunt instrumente clinice standard pentru optimizarea sănătăţii intestinale, iar suplimentarea s-a dovedit a fi benefică într-o serie de afecţiuni medicale, inclusiv dermatita atopică124,139; diaree acută infecţioasă şi asociată antibioticelor140'142; prevenirea cancerului133; IBS 143.144; prevenirea enterocolitei necrozante145; prevenirea şi tratamentul pouchitei146; si colita ulcerativa.147'149.150

Deşi există dovezi care demonstrează beneficii clinice, există puţin consens cu privire la ceea ce constituie cea mai optimă tulpină terapeutică, concentraţii sau calendarul tratamentului. Odată cu apariţia tehnologiei moleculare, ar putea exista un moment în viitorul apropiat care să permită ţintirea individuală a terapiilor probiotice. Până în acel moment, markerii fenotipici care oferă o perspectivă asupra sănătăţii microbiomului - biomarkeri care reflectă digestia/absorbţia (D), imunologia/inflamaţia/procesele infecţioase (I) şi echilibrul microflorei intestinale (G) - pot fi utilizaţi pentru a identifica şi monitoriza pacienţii care au nevoie de sprijin.

BIOMARKERI PENTRU ECHILIUL MICROFLOREI GASTROINTESTINALE SI FUNCTIA METABOLICA

Bacterii benefice

Bifidobacterium, Lactobacillus şi E. coli nepatogene sunt tulpinile predominante ale florei benefice,117 Bifidobacteria anaerobă obligatorie constituind aproximativ o pătrime din flora microbiană găsită la adulţi.151 În colonul distal, Bifidobacteria depăşeşte numeric Lactobacilii prin 10502 de Bifidobacterii prin cuantificarea Bifidobacterii, prin cuantificarea Bifidobacterium-ului. cultura demonstrează de obicei recuperarea în intervalele 3+ sau 4+ într-un mediu microbian sănătos. Lactobacilii aerobi facultativi şi E. coli nepatogen sunt ambele recuperate de obicei în intervalele 1+ sau 2+.153

Cantităţi adecvate de Bifidobacterium, Lactobacillus şi E. coli nepatogen sunt esenţiale pentru menţinerea funcţionării digestive optime şi, ca atare, aceste specii sunt utilizate în

diagnosticarea culturii ca indicatori ai sănătăţii microflorei intestinale. Recuperarea numărului lor în intervale mai puţin decât optime sugerează modificări ale echilibrului microbian intestinal şi indică o nevoie clinică de a stabili etiologia de bază a perturbării şi, în cele din urmă, de a evalua nevoia de sprijin terapeutic. Compoziţia şi distribuţia florei gastrointestinale sunt influenţate de o varietate de factori, aşa cum sa menţionat anterior, inclusiv aportul alimentar, agenţii infecţioşi, produsele farmaceutice şi vârsta. Stresul exercită, de asemenea, un impact profund asupra florei şi fiziologiei intestinale, inclusiv creşterea permeabilităţii intestinale, creşterea aderenţei bacteriene şi scăderea nivelurilor intraluminale de lactobacili.123

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită.

FIGURA 27-2 Recomandări de probiotice după boală. De la Isolauri E, Kirijavainen PV, Salminen S. Probiotice: un rol în tratamentul infecţiei intestinale şi inflamaţiei? Gut 2002 50: iii54-iii59http://gut.bmj.com/content/50/ suppl_3/iii54.full.pdf.) Folosit cu permisiunea BMJ Publishing Ltd.

Restabilirea echilibrului şi îmbunătăţirea simptomelor clinice pot fi obţinute prin suplimentarea cu probiotice. După cum se indică în literatura de specialitate, poate fi necesară o creştere a nivelurilor de suport probiotic odată cu creşterea nivelurilor de severitate a stării bolii (vezi Figura 27-2).154

Bacterii suplimentare

Culturile bacteriene sunt capabile să identifice orice număr de organisme suplimentare prezente în intestinul uman individual. Aceste organisme pot exercita sau nu un efect patogen în funcţie de starea de echilibru sau dezechilibru a mediului microbian intestinal în totalitate. Altfel spus: uneori aceşti agenţi sunt sursa disfuncţiei intestinale, iar uneori prezenţa lor este doar o reflectare a disfuncţiei intestinale subiacente.

Creşterea excesivă a bacteriilor suplimentare poate cauza malabsorbţie clinică şi subclinica şi poate creşte permeabilitatea intestinului la moleculele mari. Anomaliile barierelor imune sau mecanice pot duce la o absorbţie sporită a macromoleculelor inflamatorii luminale şi a bacteriilor patogene. Antigenele bacteriene sunt capabile să inducă anticorpi, care reacţionează încrucişat cu anticorpii gazdei, formând complexe imune sistemice.155,156 Acest proces a fost implicat în etiologia inflamaţiei intestinale cronice, precum şi în LES şi alte boli ale ţesutului conjunctiv.157,158.

Speciile bacteriene precum Klebsiella şi Proteus nu sunt analizate în mod obişnuit ca componente ale evaluărilor microbiologice standard, dar ambele au demonstrat reactivitate încrucişată antigenică la antigenele leucocitare umane (HLA). Klebsiella a fost asociată cu

spondilita anchilozantă atunci când apare reactivitate încrucişată cu antigenul HLA-B27. În mod similar, Proteus mirabilis a fost asociat cu artrita reumatoidă şi se ştie că are reacţie încrucişată cu antigenul HLA-DR4.159,160.

Micologie

Tractul gastro-intestinal la persoanele sănătoase adăposteşte în mod normal cantităţi mici de drojdie. Cu toate acestea, infecţiile cu drojdie ale colonului au atras atenţia şi controversele ca o posibilă cauză a bolilor complexe cronice.161 Anchetatorii au emis ipoteza că Candida albicans poate fi implicată în etiologia tulburărilor alergice precum sclerodermia şi astmul, oboseala cronică163, sensibilitatea chimică şi IBD164.

Biomarkeri pentru activitatea metabolică a microflorei

După cum sa menţionat anterior, biomarkerii care reflectă activitatea metabolică a microflorei gastrointestinale pot oferi o evaluare suplimentară a stării microbiene a intestinului. Testele de diagnosticare utilizate le includ pe cele care evaluează SCFA, Ş-glucuronidază şi metabolismul acidului biliar.140

Acizi graşi cu lanţ scurt benefici

SCFA sunt produşi prin fermentaţia bacteriană anaerobă a fibrelor alimentare în principal neabsorbite.165 Rata şi cantitatea producţiei de SCFA depind de compoziţia şi densitatea microflorei prezente în colon, sursa substratului şi timpul de tranzit GI.166.

Există trei SCFA benefice primare - acetat, n-butirat şi propionat - totuşi, cel mai mult accent clinic şi de cercetare a fost pus pe n-butirat. Butiratul joacă un rol major în fiziologia mucoasei colonului şi serveşte ca sursă majoră de energie pentru colonocit.167 În plus, cercetările sugerează că poate modula inflamaţia în IBD prin reglarea citokinelor proinflamatorii168,169 şi poate juca un rol în prevenirea cancerului de colon.170.

Beta-glucuronidază

Beta-glucuronidaza este o enzimă inductibilă elaborată de E. coli anaerobă, Peptostreptococcus, Bacteroides şi Clostridium. intestinului173 şi promovând recirculaţia enterohepatică a toxinelor, hormonilor174 şi diferitelor medicamente175 în organism. Din acest motiv, cantităţile în exces de enzimă pot promova un risc mai mare de cancer de colon. Atât incidenţa cancerului de colon, cât şi nivelurile de Ş-glucuronidază tind să fie mai mari la persoanele care consumă diete occidentale (bogată în grăsimi saturate, săracă în fibre) decât la persoanele care consumă diete bogate în fibre şi sărace în grăsimi saturate.176

Cu toate acestea, o cantitate adecvată de activitate a Ş-glucuronidazei este probabil importantă pentru a menţine recirculaţia enterohepatică normală a compuşilor endogeni, cum ar fi vitamina D177, hormonul tiroidian178 şi estrogenul179.

Acizii biliari

Se crede că relaţia dintre grăsimea alimentară şi riscul crescut de cancer de colon depinde de producţia în exces de acizi biliari şi de conversia bacteriană a acizilor biliari primari conjugaţi în acizi biliari secundari neconjugaţi potenţial periculoşi. polipi şi cancer colorectal.181 La pacienţii cu calculi biliari s-au observat, de asemenea, o excreţie crescută de acid biliar secundar şi o creştere a raportului LCA/DCA.182

Creşterea excesivă bacteriană creşte semnificativ concentraţia acizilor biliari neconjugaţi, iar acest mecanism poate juca un rol important în patofiziologia leziunii mucoasei intestinale.183 S-a demonstrat că tratamentul cu probiotic cu L. reuteri scade concentraţia biodisponibilă a acizilor biliari toxici.180

P REZUMAT

Cadrul filozofic care descrie sănătatea GI ca fiind fundamentul sănătăţii optime nu este unul nou. Sushruta Samhita, un text antic ayurvedic, face aluzie la aceasta în următorul pasaj: „O persoană ale cărei tendinţe emoţionale şi fizice de bază sunt în echilibru, a cărei putere digestivă este echilibrată, ale cărei ţesuturi corporale, funcţii de eliminare şi activităţi sunt în echilibru şi ale cărei minte, simţ şi suflet sunt pline de vitalitate, despre acea persoană se spune că este sănătoasă." Dacă considerăm că acest principiu este adevărat, atunci instrumentele care ne permit să evidenţiem din punct de vedere diagnostic dezechilibrele care creează simptome şi stări de boală la pacienţii noştri – şi în cele din urmă conduc la intervenţii care să le susţină – sunt importante din punct de vedere clinic. Biomarkerii pentru analiza scaunului oferă o abordare utilă pentru a identifica patologiile subiacente care se prezintă ca disfuncţie intestinală, eliminând astfel nevoia de teste diagnostice costisitoare acolo unde nu este necesar, evidenţiind acele persoane cu risc specific de boală severă care necesită intervenţie diagnostică semnificativă şi identificând sursa disfuncţiei intestinale pentru a aplica tratamente simple, eficiente din punct de vedere al costurilor (casetele 27-27-1).

CASETA 27-1 Biomarkeri pentru analiza scaunelor Vignete clinice

O femeie de 21 de ani prezintă antecedente de crampe abdominale recurente intermitente, balonare şi/sau gaze şi diaree ocazională în ultimii 2 ani. Ea a fost evaluată de clinica ei de sănătate din facultate în numeroase ocazii, i s-a spus că simptomele ei erau în primul rând „legate de stres" şi i s-a sfătuit să reducă consumul de cafea în timpul zilei. Ea a fost recent evaluată pentru plângeri de oboseală şi a fost diagnosticată cu hipotiroidism (inclusiv creşterea anticorpilor tiroidieni), pentru care este acum tratată. În timp ce acasă în timpul unei pauze, pacienta a fost rugată să prezinte o analiză a scaunului de către medicul ei

primar, care era îngrijorat de faptul că o anumită etiologie subiacentă nu a fost determinată. Rezultatele au fost semnificative pentru următoarele:

Elastaza pancreatică = 150 (nivel normal, mai mult de 200)

• La acest nivel, elastaza pancreatică indică clinic insuficienţă pancreatică moderată şi nevoie de suport enzimatic pancreatic. Evaluarea cauzei de bază a insuficienţei pancreatice este justificată.

Calprotectin = 22 (nivel normal, mai mic de 50)

Un nivel normal de calprotectină indică lipsa inflamaţiei din cauza activităţii neutrofile în tractul gastrointestinal.

Proteina X eozinofilă = 13,1 (nivel normal, mai puţin de 7,0)

O proteină X crescută a eozinofilelor poate fi asociată clinic cu boala celiacă, infecţii parazitare şi/sau alergii alimentare mediate de imunoglobulina E.

Microscopie = Nu există dovezi de infecţie cu paraziţi sau flora intestinală alterată

Având în vedere că boala celiacă poate fi în concordanţă cu simptomele clinice ale pacientului şi poate fi sugerată la analiza scaunului de o proteină X crescută a eozinofilelor şi funcţia exocrină pancreatică compromisă (elastaza pancreatică scăzută), medicul a decis să evalueze pacientul pentru boala celiacă. Serologiile sanguine (imunoglobulină A transglutaminază tisulară pozitivă şi anticorp anti-endomisial pozitiv) au confirmat diagnosticul de boală celiacă. Pacientul a fost plasat pe o dietă fără gluten şi i s-a oferit suport enzimatic digestiv pancreatic. La urmărire, pacienta a raportat că simptomele ei s-au îmbunătăţit semnificativ - apărând doar în perioadele de indiscreţie alimentară.

CASETA 27-2 Biomarkeri pentru analiza scaunului Vigneta clinică

O femeie de 42 de ani se prezintă cu o istorie de 3 ani de mişcări intestinale neregulate şi dureri abdominale inferioare intermitente, pentru care a consultat de multe ori medicul ei de îngrijire primară. Ea a fost, de asemenea, diagnosticată cu depresie şi în prezent foloseşte un antidepresiv triciclic, despre care ea notează că nu face o diferenţă semnificativă în durerea abdominală. Ea a folosit fibre, antidiareice, probiotice şi modificări ale dietei în

trecut fără niciun rezultat. La evaluare, noul ei medic primar alege să folosească analiza scaunului pentru a evalua cauza principală a bolii ei. În aşteptarea revenirii testului de scaun, utilizarea empirică a probioticelor la 10 miliarde de unităţi formatoare de colonii pe zi nu a făcut nicio diferenţă. Au fost notate următoarele rezultate:

Elastaza pancreatică = 482 (nivel normal, mai mult de 200)

• La acest nivel, elastaza pancreatică indică clinic funcţia pancreatică normală şi nu este nevoie de suport enzimatic pancreatic.

Calprotectin = 286 (nivel normal, mai mic de 50)

• Acest nivel de creştere a nivelului de calprotectină indică o inflamaţie severă a tractului gastrointestinal şi necesită trimitere la un specialist pentru investigaţii suplimentare (adică, colonoscopie).

Microscopie = Nu există dovezi de infecţie parazitară sau flora intestinală alterată

Pacientul este trimis pentru colonoscopie pentru modificări inflamatorii ale tractului gastrointestinal. Este diagnosticată cu colită ulceroasă şi plasată pe steroizi şi acid 5-aminosalicilic. Pentru acest pacient, analiza scaunului a permis depistarea precoce și trimiterea adecvată la un gastroenterolog. Evaluările ulterioare ale inflamației gastrointestinale cu biomarkerul calprotectină pot fi utilizate pentru a monitoriza vindecarea mucoasei și pentru a determina dacă repararea este suficientă și/sau completă sau pentru a monitoriza recăderea la pacienții cu IBD.

REFERINȚE

Jones R, Murfin D. În: Jones R, ed. Probleme gastrointestinale în practica generală. Oxford: Oxford University Press; 1993:1.

Shaheen NJ. Povara bolilor gastrointestinale şi hepatice în epidemiologia GI. În: Talley NJ, Locke RG, Saito Y, eds. Epidemiologie GI. Malden: MA Blackwell Publishing; 2007:8-16.

Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR şi colab. Povara bolilor gastrointestinale şi hepatice, 2006. Am J Gastroenterol. 2006;101:2128-2138.

Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. Povara bolilor digestive selectate în Statele Unite. Gastroenterol. 2002;122:1500.

Drossman DA, Morris CB, Schneck S, et al. Sondaj internaţional al pacienţilor cu IBS: caracteristicile simptomelor şi severitatea acestora, starea de sănătate, tratamente şi asumarea riscurilor pentru a obţine beneficii clinice. J Clin Gastroenterol. 2009;43:541-550.

Brantzaeg P. Înţelegerea actuală a imunoreglarii gastrointestinale şi relaţia acesteia cu alergia alimentară. Ann NY Acad Sci. 2002;964:13-45.

Power ML, Schulkin J. Reglarea fiziologică anticipatoare în biologia hrănirii: răspunsuri în faza cefalică. Pofta de mancare. 2008;50:194-206.

Hopfer U. Digestia şi absorbţia constituenţilor nutriţionali. În: Devlin TM, ed. Manual de biochimie cu corelaţii clinice. a 5-a ed. New York: Wiley-Liss; 2002:1081-1113.

Valdez IH, Fox PC. Interacţiuni ale sistemelor salivar şi gastrointestinal. I. Rolul salivei în digestie. Dig Dis Sci. 1991;9:125-132.

Johnson LR. Fiziologia gastrointestinală. a 4-a ed. St Louis: Mosby; 1997.

Tso P, Crissinger K. Digestia şi absorbţia lipidelor. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice şi fiziologice ale nutriţiei umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:125-140.

Dominguez-Munoz JE. Terapia cu enzime pancreatice pentru insuficienţa exocrină pancreatică. Curr Gastroenterol Rep. 2007;9:116-122.

Tso P, Crissinger K. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice şi fiziologice ale nutriţiei umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:75-90.

Guyton AC, Hall JE. Manual de fiziologie medicală. a 9-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.

Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, et al. Permeabilitatea gastrointestinală în dermatita herpetiformă şi creşterea severităţii enteropatiei (rezumat #2012). Prezentat la Săptămâna bolilor digestive şi a 102-a reuniune anuală a Asociaţiei Americane de Gastroenterologie: 20-23 mai 2001, Atlanta, GA.

Tepper RE, Simon D, Brandt LJ, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Gastroenterol. 1994;89:878-882.

O'Dwyer ST, Michie HR, Ziegler TR, et al. O singură doză de endotoxină creşte permeabilitatea intestinală la oamenii sănătoşi. Arch Surg. 1988;123:1459-1464.

Rooney PJ, Jenkins RT, Buchanan WW. O scurtă trecere în revistă a relaţiei dintre permeabilitatea intestinală şi boala inflamatorie a articulaţiilor. Clin Exp Rheumatol. 1990;8:75-83.

DeWitt RC, Kudsk KA. Rolul intestinului în metabolism, funcţia barierei mucoase şi imunologia intestinală. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:465-481.

Lupton JR, Turner ND. Fibre alimentare. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice şi fiziologice ale nutriţiei umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:143

154.

Cater 2nd RE. Importanţa clinică a hipoclorhidriei (consecinţa infecţiei cronice cu Helicobacter): posibilul său rol etiologic în malabsorbţia de minerale şi aminoacizi, depresie şi sindroame. Ipoteze Med. 1992;39:375-383.

Kassarjian Z, Russell RM. Hipoclorhidrie: un factor în nutriţie. Annu Rev Nutr. 1989;9:271-285.

Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Sindromul excesului bacterian intestinal subţire. World J Gastroenterol. 2010;16:2978-2990.

Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Incidenta crescuta a cresterii bacteriene intestinale subtire in timpul terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:504-508.

Spiegel BM, Chey WD, Chang L. Creşterea excesivă bacteriană şi sindromul intestinului iritabil: ipoteza unificatoare sau o consecinţă falsă a inhibitorilor pompei de protoni? Am J Gastroenterol. 2008;103:2972-2976.

Sipponen R, Harkonen M. Stomacul hipoclorhidric: o condiţie de risc pentru malabsorbţia calciului şi osteoporoza? Scand J Gastroenterol. 2010;45:133-

138.

Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Inhibitorii pompei de protoni şi antagoniştii receptorilor de histamină-2 sunt asociaţi cu fracturi de şold în rândul pacienţilor cu risc. Gastroenterol. 2010;139:93-101.

Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Utilizarea inhibitorului pompei de protoni, fractura de şold şi modificarea densităţii minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză: rezultate din Iniţiativa pentru sănătatea femeilor. Arch Intern Med. 2010;170:765-771.

Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Utilizarea inhibitorului pompei de protoni nu este asociată cu osteoporoză sau cu pierderea accelerată a densităţii minerale osoase. Gastroenterol. 2010;138:896-904.

Vellas B, Balas D, Albarede JL. Efectele procesului de îmbătrânire asupra funcţiilor digestive. Compr Ther. 1991;17:46-52.

Teichmann J, Lange U, Hardt PD şi colab. Elastaza pancreatică 1 la pacienţii cu osteoporoză (rezumat). Prezentat la Kongress der Deutschen Gesellschaft fur Innere Medizin, Wiesbaden, Germania, 22 aprilie 2001.

Mann ST, Mann V, Stracke H, et al. Elastază fecală 1 şi vitamina D3 la pacienţii cu fracturi osoase osteoporotice. Eur J Med Res. 2008;13:68-72:25.

Hardt PD, Krauss A, Bretz L şi colab. Funcţia exocrină pancreatică la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi tip 2. Acta Diabetol. 2000;37:105-110.

Hardt PD, Krauss A, Bretz L şi colab. Funcţia exocrină pancreatică la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi tip 2. Acta Diabetol. 2000;37(3):105-110.

Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al. Rezultatul pacienţilor cu pancreatită autoimună de tip 1 sau 2. Am J Gastroenterol. 2011 ian;106(1):151-156.

Russell RM. Modificări ale funcţiei gastro-intestinale atribuite îmbătrânirii. Am J Clin Nutr. 1992;55(6 supliment 1):1203S-1207S.

Shane B. Acid folic, vitamina B12 şi vitamina B6. În: Stipanuk MH, ed. Aspecte biochimice şi fiziologice ale nutriţiei umane. Philadelphia: WB Saunders; 2000:483-518.

Dominici R, Franzini C. Fecal elastaza-1 ca test pentru funcţia pancreatică: o revizuire. Clin Chem Lab Med. 2002;40:325-332.

Gullo L, Ventucci M, Tomassetti P, et al. Determinarea elastazei fecale 1 în pancreatita cronică. Dig Dis Sci. 1999;44:210-213.

Cade A, Walters MP, McGinley N, et al. Evaluarea elastazei-1 pancreatice fecale ca măsură a funcţiei exocrine pancreatice la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol. 2000;29:172-176.

Sziegoleit A, Linder D. Studii privind capacitatea de legare a sterolilor a elastazei-1 pancreatice umane. Gastroenterol. 1991;100:768-774.

Dominguez-Munoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, et al. Testul elastazei fecale: evaluarea unui nou test neinvaziv al funcţiei pancreatice. Am J Gastroenterol. 1995;90:1834-1837.

Brydon WG, Kingstone K, Ghosh S. Limitări ale elastazei-1 fecale şi chimotripsinei ca teste ale bolii pancreatice exocrine la adulţi. Ann Clin Biochim. 2004;41:78-81.

Lankisch PG. Acum că elastaza fecală este disponibilă în Statele Unite, ar trebui medicii să înceapă să o utilizeze? Curr Gastroenterol Rep. 2004;6:126-131.

Maconi G, Dominici R, Molteni M, et al. Prevalenţa insuficienţei pancreatice în bolile inflamatorii intestinale. Evaluarea prin elastaza-1 fecală. Dig Dis Sci. 2008;53:262-270.

Senkal M, Ceylan B, Deska T, et al. Disfuncţia pancreasului exocrin la pacienţii traumatizaţi sever şi alimentaţia enterală precoce. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2008;14:34-39.

Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, et al. Screening pentru insuficienţa exocrină pancreatică la pacienţii cu diabet zaharat. Am J Gastroenterol. 2003;98:2672-2675.

Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, et al. Prevalenţa ridicată a insuficienţei pancreatice exocrine în diabetul zaharat. Un studiu multicentric de screening a concentraţiilor de elastază 1 fecală la 1.021 de pacienţi diabetici. Pancreatolul. 2003;3:395-402.

Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K,

et al. Estimarea elastazei fecale1 şi a steatocritului acid în pancreatita cronică. Indian J Gastroenterol. 2009;28:201-205.

Mann ST, Stracke H, Lange U, et al. Vitamina D3 la pacienţii cu diferite grade de pancreatită cronică, conform criteriilor morfologice şi funcţionale ale pancreasului. Dig Dis Sci. 2003;48:533-538.

Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, et al. Testul elastazei-1 fecale este superior testului lipazei fecale în evaluarea funcţiei pancreatice exocrine în fibroza chistică. Acta Pediatr. 2004;93:1042-1045.

Evans KE, et al. Insuficienţa pancreatică în boala celiacă adulţilor: pacienţii necesită suplimentarea enzimatică pe termen lung? Dig Dis Sci. 2010;55:2999-3004.

52a. Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Tendzidou K, et al. Disfuncţia pancreatică exocrină subclinica rezultată din scăderea secreţiei de colecistochinină în prezenţa atrofiei vilozităţilor intestinale. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43:307-312.

Nakamura T, Tabeke K, Terada A, et al. Acid carboxilic cu lanţ scurt în fecalele pacienţilor cu insuficienţă pancreatică. J Acta Gastroenterol Bleg. 1993;56:326-331.

Rasmussen HS, Holtug K, Mortensen PB. Degradarea aminoacizilor în acizi graşi cu lanţ scurt la om. Un studiu in vitro. Scand J Gastroenterol. 1988;23:178-182.

Oufir LE, Barry JL, Flourie B, et al. Relaţii între timpul de tranzit la om şi fermentaţia in vitro a fibrelor alimentare de către bacteriile fecale. Eur J Clin Nutr. 2000;54:603-609.

Ciocan HF. Insuficienţă exocrină pancreatică: evaluare diagnostică şi terapie de substituţie cu enzime pancreatice. Dig Dis. 2010;28:339-343.

Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruyault MC, et al. Ştiinţa alimentaţiei funcţionale şi fiziologia şi funcţia gastrointestinală.

Br J Nutr. 1998;80:S147-S171.

Honda K, Takeda K. Mecanisme de reglementare ale răspunsurilor imune la bacteriile intestinale. Imunol mucoase. 2009;2:187-196.

Aderem A, Ulevitch RJ. Receptori asemănători Toll în inducerea răspunsului imun înnăscut. Natură. 2000;406:782-787.

Mahida YR. Răspunsurile celulelor epiteliale. Best Pract Res Clin Gastro. 2004;18:241-253.

Strober W, Fuss I, Mannon P. Baza fundamentală a bolii inflamatorii intestinale. J Clin Invest. 2007;117:514-521.

Shannahan F. Interacţiuni gazdă-floră în boala inflamatorie intestinală. Inflamm Bowel Dis. 2004;10:S16-S24.

Bouma G, Strober W. Baza imunologică şi genetică a bolii inflamatorii intestinale. Nat Rev Immunol. 2003;3:521-533.

Belkaid Y, Liesenfeld O, Maizels RM. A 99-a conferinţă Dahlem despre infecţie, inflamaţie şi tulburări inflamatorii cronice: inducerea şi controlul celulelor T reglatoare în tractul gastrointestinal: consecinţe pentru răspunsurile imune locale şi periferice. Clin Exp Immunol. 2010;160:35-41.

Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al. Alterarea microflorei intestinale este asociată cu reducerea balonării abdominale şi a durerii la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. Am J Gastroenterol. 2000;95:1231-1238.

Carlson M, Raab Y, Peterson C şi colab. Creşterea eliberării intraluminale a proteinelor granulate de eozinofile EPO, ECP, EPX şi citokine în colita ulceroasă şi proctita în perfuzia segmentară. Am J Gastroenterol. 1999;94:1876-1883.

Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, et al. Eozinofile gastrointestinale. Immunol Rev. 2001;179:139-155.

Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Markeri fecale ai inflamaţiei utilizaţi ca markeri surogat pentru rezultatul tratamentului în boala inflamatorie intestinală recidivante. World J Gastroenterol. 2008;14:5584-5589.

Peterson CG, Eklund E, Taha Y, et al. O nouă metodă de cuantificare a proteinelor cationice neutrofile şi eozinofile din fecale: stabilirea nivelurilor normale şi aplicarea clinică la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 2002;97:1755-1762.

Saitoh O, Kojima K, Sugi K, et al. Proteinele derivate din granule de eozinofile fecale reflectă activitatea bolii în boala inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 1999;94:3513-3520.

van Odijk J, Peterson CG, Ahlstedt S, şi colab. Măsurătorile activării eozinofilelor înainte şi după provocările alimentare la adulţii cu hipersensibilitate alimentară. Int Arch Allergy Immunol. 2006;140:334-341.

Pucci N, November E, Cammarata MG, et al. Notarea dermatitei atopice la sugari şi copii mici: caracteristici distinctive ale indicelui SCO-RAD. Alergie. 2005;60:113-116.

Magnusson J, Gellerstedt M, Ahlstedt S, şi colab. Un studiu cinetic la adulţi cu hipersensibilitate alimentară evaluat ca activare a eozinofilelor în probe de fecale. Clin Exp Alergie. 2003;33:1052-1059.

Majamaa H, Laine S, Miettinen A. Proteina X eozinofilă şi proteina cationică eozinofilă ca indicatori ai inflamaţiei intestinale la sugarii cu eczemă atopică şi alergie alimentară. Clin Exp Alergie. 1999;29:1502-1506.

Koot BG, zece Kate FJ, Juffrie M şi colab. Giardia lamblia provoacă atrofie vilozităţii la copii? un studiu de cohortă retrospectiv al anomaliilor histologice în giardioză. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:304-308.

Reimert CM, Tukahebwa EM, Kabatereine NB, et al. Evaluarea Schistosoma mansoni a indus inflamaţia intestinală prin intermediul proteinei cationice eozinofile, proteinei X eozinofile şi mieloperoxidază înainte şi după tratamentul cu praziquantel. Acta Trop. 2008;105:253-259.

Lettesjo H, Hansson T, Peterson C şi colab. Detectarea markerilor inflamatori în scaune de la pacienţii cu sindrom de colon iritabil şi colită colagenoasă. Scand J Gastroenterol. 2006;41:54-59.

Bischoff SC, Grabowsky J, Manns MP. Cuantificarea mediatorilor inflamatori în probele de scaun ale pacienţilor cu tulburări inflamatorii intestinale şi martori. Dig Dis Sci. 1997;42:394-403.

Bischoff SC, Mayer J, Nguyen QT,

et al. Evaluarea imunohistologică a activării eozinofilelor intestinale la pacienţii cu gastroenterită eozinofilă şi boală inflamatorie intestinală. Am J Gastroenterol. 1999;94:3521-3529.

von Roon AC, Karamountzos L, Purkayas-tha S, et al. Precizia diagnostică a calprotectinei fecale pentru boala inflamatorie intestinală şi malignitatea colorectală. Am J Gastroenterol. 2007;102:803-813.

Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, et al. Calprotectina fecală şi teste de sânge ocult în fecale în diagnosticul carcinomului colorectal şi adenomului. Intestin. 2001;49:402-408.

Sprakes MB, Hamlin PJ, Ford AC. Utilitatea calprotectinei fecale în diferenţierea bolii inflamatorii intestinale active de sindromul de colon iritabil coexistent. Am J Gastroenterol. 2011;106:166-167.

Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Markeri neinvazivi în evaluarea inflamaţiei intestinale în bolile inflamatorii intestinale: performanţa lactoferinei fecale, a calprotectinei şi a PMN-elastazei, a CRP şi a indicilor clinici. Am J Gastroenterol. 2008;103:162-169.

Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Utilizarea markerilor surogat ai inflamaţiei şi a criteriilor Roma pentru a distinge bolile intestinale organice de cele neorganice. Gastroenterol. 2002;123:450-460.

Mitchell CM, Drossman DA. Sondajul membrilor AGA referitor la pacienţii cu tulburări gastrointestinale funcţionale. Gastroenterol. 1987;92:1282-1284.

Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT şi colab. Sindromul colonului iritabil în practica generală: prevalenţă, caracteristici şi referire. Intestin. 2000;46:78-82.

Pimentel M, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, et al. Prodromul prelungit al simptomelor gastrointestinale este asociat cu boala Crohn, dar nu cu colita ulceroasă. Gastroenterol. 1999;116:G3453:

(rezumate AGA).

Bunn SK, Bisset WM, Main MJ şi colab. Calprotectina fecală ca măsură a activităţii bolii în boala inflamatorie intestinală a copilăriei. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32:171-177.

Wassell J, Dolwani S, Metzner M, et al. Calprotectina fecală: un nou marker pentru boala Crohn? Ann Clin Biochim. 2004;41:230-232.

Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, et al. Evaluarea activităţii bolii în colita ulceroasă prin calprotectină fecală, o nouă proteină marker de granulocite. Digestie. 1997;58:176-180.

Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Corelaţia dintre excreţia fecală a granulocitelor marcate cu indiu-111 şi calprotectină, o proteină marker a granulocitelor, la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală. Scand J Gastroenterol. 1999;34:50-54.

Tibble JA, Bjarnason I. Investigarea non-invazivă a bolii inflamatorii intestinale. World J Gastroenterol. 2001;7:460-465.

Vieira A, Fang CB, Rolim EG, et al. Activitatea bolii inflamatorii intestinale evaluată prin calprotectină fecală şi lactoferină: corelaţie cu parametrii de laborator, indici clinici, endoscopici şi histologici. Note BMC Res. 2009;2:221.

Xiang JY, Ouyang Q, Li GD şi colab. Valoarea clinică a calprotectinei fecale în determinarea activităţii bolii colitei ulcerative. World J Gastroenterol. 2008;14:53-57.

Feldman RA. Observaţii epidemiologice şi întrebări deschise despre bolile şi infecţiile cauzate de Helicobacter pylori. În: Achtman M, Suerbaum S, eds. Helicobacter pylori: biologie moleculară şi celulară. Wymondham, Regatul Unit: Horizon Scientific Press; 2001:29-51.

Duggan A. Helicobacter pylori: când este indicat acum tratamentul? Int Med J. 2002;32:465-469.

Chey WD, Wong BC. Comitetul pentru parametrii de practică al Colegiului American de Gastroenterologie. Ghidul Colegiului American de Gastroenterologie privind managementul infecţiei cu Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 2007;102:1808-1825.

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Infecţia cu Helicobacter pylori şi dezvoltarea cancerului gastric.

N Engl J Med. 2001;345:784-789.

De Korwin JD. Avantajele şi limitările metodelor de diagnostic pentru infecţia cu H. pylori. Gastroenterol Clin Biol. 2003;27:380-390.

Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. Testul antigen al scaunului pentru detectarea Helicobacter pylori după terapia de eradicare. Ann Intern Med. 2002;19(136):280-287.

Bravo LE, Realpe JL, Campo C, et al. Efectele suprimarii acidului şi medicamentelor cu bismut asupra efectuării testelor de diagnostic pentru infecţia cu Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1999;94:2380-2383.

Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ. Eficienţa costurilor a strategiilor de testare diagnostică pentru Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 2000;95:1691-1698.

Sugimoto M, Wu JY, Abudayyeh S, şi colab. Nefiabilitatea rezultatelor detectării prin PCR a Helicobacter pylori în probele clinice sau de mediu. J Clin Microbiol. 2009;47:738-742.

Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Diagnosticul non-invaziv al infecţiei cu Helicobacter pylori: test simplificat de respiraţie cu 13C-uree, testare antigen de scaun sau PCR ADN în fecale umane într-un cadru de laborator clinic? Clin Biochem. 2004;37:261-267.

Ananthakrishnan AN. Infecţia cu Clostridium difficile: epidemiologie, factori de risc şi management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:17-26.

Barbut F, Petit J- C. Epidemiologia infecţiilor asociate cu Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect. 2001;7:405-410.

Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN şi colab. diaree şi colită asociate cu Clostridium difficile. Mayo Clin Proc. 2001;76:725-730.

Stark D, van Hal S, Marriott D şi colab. Sindromul intestinului iritabil: o revizuire a rolului protozoarelor intestinale şi a importanţei detectării şi diagnosticării acestora. Int J Parasitol. 2007;37:11-20.

Yakoob J, Jafri W, Jafri N, et al. Sindromul intestinului iritabil: în căutarea unei etiologii: rolul Blastocystis hominis. Am J Trop Med Hyg. 2004;70:383-385.

Yakoob J, Jafri W, Beg MA, et al. Blastocystis hominis şi Dientamoeba fragilis la pacienţii care îndeplinesc criteriile sindromului de colon iritabil. Parazitol Res. 2010;107:679-684.

Tungtrongchitr A, Manatsathit S, Kositchaiwat C, şi colab. Infecţia cu Blastocystis hominis la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med. 2004;35:705-710.

Garcia LS, Shimizu RY, Bernard CN. Detectarea antigenelor Giardia lamblia, Entamoeba histolytica/Entamoeba dispar şi Cryptosporidium parvum în probele fecale umane utilizând imunotestul enzimatic panel parazit de triaj.

J Clin Microbiol. 2000;38:3337-3340.

Comunicare personală cu Dr. Patrick Hanaway, Chief Medical Officer. Diagnosticarea Genova. octombrie 2009.

Lagace-Wiens PR, VanCaeseele PG, Koschik C. Dientamoeba fragilis: un rol emergent în boala intestinală. CMAJ. 2006;175:468-469.

Kligler B, Hanaway P, Cohrssen A. Probiotice la copii. Pediatr Clin North Am. 2007;54:949-967:Xi.

Fallani M, Young D, Scott J şi colab. Microbiota intestinală a sugarilor de 6 săptămâni din Europa: influenţă geografică dincolo de modul de naştere, alăptare şi antibiotice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51:77-84.

Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotice: un rol în tratamentul infecţiei intestinale şi inflamaţiei?. Intestin. 2002;50(S3):III54-III59.

Penders J, Thijs C, Vink C şi colab. Factori care influenţează compoziţia microbioţiei intestinale în copilăria timpurie. Pediatrie. 2006;118:511-521.

Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC şi colab. Analiza dezvoltării florei intestinale la sugarii alăptaţi şi hrăniţi cu lapte praf prin utilizarea metodelor de identificare şi detecţie moleculară.

J Peds Gastro Nutr. 2000;30:60-67.

Sherman PM, Cabana M, Gibson GR şi colab. Rolurile potenţiale şi utilitatea clinică a prebioticelor la nou-născuţi, sugari şi copii: lucrări de la o reuniune globală a summit-ului prebiotic, New York City, 27-28 iunie 2008. J Pediatr. 2009;155:S61-S70.

Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM. Analiza de electroforeză pe gel cu gradient de temperatură a ARNr-ului 16S din probe de fecale umane dezvăluie comunităţi stabile şi specifice gazdei de bacterii active. Appl Environ Microbiol. 1998;64:3854-3859.

Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, et al. Originile şi evoluţia dietei occidentale: implicaţii asupra sănătăţii pentru secolul 21. Am J Clin Nutr. 2005;81:341-354.

Hart A, Kamm MA. Articol de recenzie: mecanisme de iniţiere şi perpetuare a inflamaţiei intestinale prin stres. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:2017-2028.

Ramakrishna BS. Flora bacteriană normală a intestinului uman şi reglarea acesteia. J Clin Gastroenterol. 2007;41:S2-S6.

O'Hara AM, Shanahan F. Flora intestinală ca organ uitat. EMBO Rep. 2006;7:688-693.

Guarner F, Malagelada JR. Flora intestinală în sănătate şi boală. Lancet. 2003;361:512-519.

Jia W, Li H, Zhao L şi colab. Microbiota intestinală: un potenţial nou teritoriu pentru ţintirea medicamentelor. Nat Rev Drug Discov. 2008;7:123-129.

Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Caracterizarea molecular-filogenetică a dezechilibrelor comunităţii microbiene în bolile inflamatorii intestinale umane. Proc Natl Acad Sci US A. 2007;104:13780-13785.

Guarner F. Flora enterică în sănătate şi boală. Digestie. 2006;73(suppl 1): 5-12.

Bland JS, Costarella L, Levin B, et al. Nutriţia clinică: o abordare funcţională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 1999.

Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, Costa AC. Candida şi alergie. Alergie Imunol. 2002;34:322-324.

Rook GA. Mediul microbian în schimbare şi tulburări inflamatorii cronice. Alergie Astm Clin Immunol. 2008;4:117-124.

McGarr SE, Ridlon JM, Hylemon PB. Dieta, metabolismul bacterian anaerob şi cancerul de colon: o revizuire a literaturii. J Clin Gastroenterol. 2005;39:98-109.

Rook GA, Adams V, Hunt J şi colab. Micobacterii şi alte organisme de mediu ca imunomodulatoare pentru tulburările imunoreglatoare. Springer Semin Imunopatol. 2004;25:237-255.

Brandtzaeg PE. Înţelegerea actuală a imunoreglării gastrointestinale şi a relaţiei sale cu alergia alimentară. Ann NY Acad Sci. 2002;964:13-45.

Tannock GW. Evaluarea moleculară a microflorei intestinale. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl 2):410S-414S.

Tap J, Mondot S, Levenez F, et al. Spre nucleul filogenetic al microbiotei intestinale umane. Environ Microbiol. 2009;11:2574-2584.

Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Colocviul Microbi şi Sănătate Sackler: Compoziţia, variabilitatea şi stabilitatea temporală a microbiotei intestinale a vârstnicilor. Proc Natl Acad Sci US A. 2011 martie 15;108(supp1):4586-4591.

Kalliomăki M, Salminen S, Poussa T,

et al. Probioticele şi prevenirea bolii atopice: urmărirea pe 4 ani a unui studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2003;361:1869-1871.

McFarland LV. Meta-analiză a probioticelor pentru prevenirea diareei asociate cu antibiotice şi tratamentul bolii Clostridium difficile. Am J Gastroenterol. 2006;101:812-822.

Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotice pentru tratarea diareei infecţioase. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:CD003048.

Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, et al. Terapia cu Lactobacillus pentru diareea infecţioasă acută la copii: o metaanaliză. Pediatrie. 2002;109:678-684.

Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD şi colab. Utilitatea probioticelor în tratamentul sindromului de colon iritabil: o revizuire sistematică. Am J Gastroenterol. 2009;104: 1033-1049.

O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus şi bifidobacterium în sindromul colonului iritabil: răspunsuri la simptome şi relaţie cu profilurile de citokine. Gastroenterol. 2005;128: 541-551.

Guthmann F, Kluthe C, Buhrer C. Probiotice pentru prevenirea enterocolitei necrozante: o meta-analiză actualizată. Klin Padiatr. 2010;222:284-290.

Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Terapie cu probiotice în doză mare o dată pe zi (VSL#3) pentru menţinerea remisiunii în pouchita recurentă sau refractară. Intestin. 2004;53:108-114.

Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probioticele şi remiterea colitei ulcerative: o revizuire sistematică. Neth J Med. 2007;65:411-418.

Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A,

et al. Terapia sibiotică (Bifidobacterium longum/Synergy 1) iniţiază rezolvarea inflamaţiei la pacienţii cu colită ulceroasă activă: un studiu pilot randomizat controlat. Intestin. 2005;54: 242-249.

Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Balsalazida în doză mică plus un preparat probiotic cu potenţă mare este mai eficientă decât balsalazida în monoterapie sau mesalazina în tratamentul colitei ulcerative acute uşoare până la moderate. Med Sci Monit. 2004;10:PI126-PI131.

Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Studiu randomizat controlat cu placebo care evaluează efectul laptelui fermentat cu bifidobacterii asupra colitei ulcerative active. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1133-1141.

Modler HW, McKellar MC, Yaguchi M. Bifidobacteria şi factorii bifidogeni. Can Inst Food Sci Tech J. 1990;23: 29-41.

Hart AL, Stagg AJ, Frame M şi colab. Rolul florei intestinale în sănătate şi boală şi modificarea acesteia ca terapie. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16: 1383-1393.

Tannock GW. Microflora normală: noi concepte în promovarea sănătăţii. Microbiol Sci. 1988;5:4-8.

Verna EC, Lucak S. Utilizarea probioticelor în tulburările gastrointestinale: ce să recomand? Therap Adv Gastroenterol. 2010;3:307-319.

Peters TJ, Bjarnson I. Utilizări şi abuzuri ale măsurătorilor de permeabilitate intestinală. Can J Gastroenterol. 1988;2:127-132.

Madara JL, Nash S, Moore R, et al. Structura şi funcţia barierei epiteliale intestinale în sănătate şi boală. Monogr Pathol. 1990;31:306-324.

Apperloo-Renkema HZ, Bootsma H, Mulder BI şi colab. Interacţiunea gazdă-microfloră în lupusul eritematos sistemic (LES): anticorpi circulanţi la bacteriile indigene ale tractului intestinal. Epidemiol Infect. 1995;114:133-141.

Romanov VA, Shilkina NP, Gul'neva MIu, et al. Microflora la pacienţii cu boli sistemice ale ţesutului conjunctiv. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2008;4:10-14.

Pollănen R, Sillat T, Pajarinen J, et al. Antigenele microbiene mediază bolile HLA-B27 prin intermediul TLR. J Autoimun. 2009;32:172-177.

Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Artrita reumatoidă, Proteus, anticorpi anti-CCP şi Karl Popper. Autoimmun Rev. 2010;9:216-223.

Birdsall TC. Candidoza gastrointestinală: realitate sau ficţiune? Altern Med Rev. 1997;2:346-354.

Rose S, Young MA, Reynolds JC. Manifestări gastrointestinale ale sclerodermiei. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:563-594.

Cater II RE. Candidoza intestinală cronică ca posibil factor etiologic în sindromul de oboseală cronică. Ipoteze Med. 1995;44:507-515.

Trojanowska D, Zwolinska-Wcislo M, Tokarczyk M, et al. Rolul Candida în bolile inflamatorii intestinale. Estimarea transmiterii ciupercilor C. albicans în tractul gastrointestinal pe baza afinităţii genetice între tulpini. Med Sci Monit. 2010;16:CR451-CR457.

Clausen MR, Bonnen H, Mortensen PB. Fermentarea colonică a fibrelor alimentare la acizi graşi cu lanţ scurt la pacienţii cu polipi adenomatoşi şi cancer de colon. Intestin. 1991;32:923-928.

Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. Sănătatea colonului: fermentaţie şi acizi graşi cu lanţ scurt. J Clin Gastroenterol. 2006;40:235-243.

Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, et al. Utilizarea butiratului de către mucoasa colonică în bolile inflamatorii intestinale: o deficienţă de transport. Inflamm Bowel Dis. 2010;16:684-695.

Weng M, Walker WA, Sanderson IR. Butiratul reglează expresia IL-8 declanşată de patogen în epiteliile intestinale. Pediatr Res. 2007;62:542-546.

Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, et al. Proprietăţile antiinflamatorii ale acetatului şi propionatului de acizi graşi cu lanţ scurt: un studiu cu relevanţă pentru boala inflamatorie intestinală. World J Gastroenterol. 2007;13:2826-2832.

Tang Y, Chen Y, Jiang H, şi colab. Rolul acizilor graşi cu lanţ scurt în orchestrarea a două tipuri de moarte celulară programată în cancerul de colon. Autofagie. 2011;7:235- 237.

Benno Y, Mitsuoka T. Impactul Bifidobacterium longum asupra microflorei fecale umane. Microbiol Immunol.

1992;36:683-694.

Cole CB, Fuller R, Mallet AK şi colab. Influenţa gazdei asupra expresiei activităţilor enzimelor microbiene intestinale implicate în metabolismul compuşilor străini. J Appl Bacteriol.

1985;59:549-553.

Kim DH, Jin YH. Activitatea beta-glucuronidază bacteriană intestinală a pacienţilor cu cancer de colon. Arch Pharm Res. 2001;24:564-567.

Adlercreutz H, Martin F, Pulkkinen M,

et al. Metabolismul intestinal al estrogenilor. J Clin Endocrinol Metab. 1976;43:497-505.

Kuhn JG. Farmacologia irinotecanului. Oncologie. 1998;12(8 supliment 6):39-42.

Reddy BS, Wynder EL. Carcinogeneza intestinului gros: constituenţii fecale ai populaţiilor cu rate diferite de incidenţă a cancerului de colon. J Natl Cancer Inst. 1973;50:1437-1442.

Kumar R, Nagubandi S, Mattox VR, et al. Fiziologia enterohepatică a 1,25-dihidroxivitaminei D3. J Clin Invest. 1980;65:277-284.

Hazenberg MP, de Herder WW, Visser TJ. Hidroliza conjugaţilor de iodotironină de către bacteriile intestinale. FEMS Microbiol Rev. 1988;4:9-16.

Gorbach SL. Estrogeni, cancer de sân şi flora intestinală. Rev Infect Dis. 1984;6(supliment 1):S85-S90.

De Boever P, Wouters R, Verschaeve L, et al. Efectul protector al sării biliare hidrolaze active Lactobacillus reuteri împotriva citotoxicităţii sărurilor biliare. Appl Microbiol Biotechnol. 2000;53:709-714.

Imray CH, Radley S, Davis A, et al. Acizi biliari neconjugaţi fecale la pacienţii cu cancer colorectal sau polipi. Intestin. 1992;33:1239-1245.

Mamianetti A, Garrido D, Carducci CN, et al. Profilul de excreţie a acidului biliar fecal la pacienţii cu calculi biliari. Medicina. 1999;59:269-273.

Theisen J, Nehra D, Citron D şi colab. Suprimarea secreţiei de acid gastric la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian are ca rezultat creşterea excesivă a bacteriilor gastrice şi deconjugarea acizilor biliari. J Gastrointest Surg. 2000;4:50-54.

Profilarea acizilor organici urinari pentru evaluarea deficienţelor funcţionale de nutrienţi,

Disbioza intestinală şi toxicitate

J. Alexander Bralley, PhD, şi Richard S. Lord, BS, PhD

P INTRODUCERE

Analiza acidului organic urinar pentru stabilirea profilului metabolic a fost utilizată iniţial pentru a evalua erorile înnăscute ale metabolismului care pot provoca retard mintal sever sau deces în primul an de viaţă. Identificarea acidemiei izovalerice în 1966 a fost urmată rapid de numeroase acidurii suplimentare, deoarece s-a constatat că deteriorările enzimatice severe ale bolilor genetice au ca rezultat excreţia urinară a unor cantităţi foarte ridicate de compuşi organici.1 Profilarea acizilor organici în urină ca evaluare de rutină de laborator a bolilor cronice este o completare relativ recentă la procedurile de evaluare clinică.

Nivelurile de acizi organici din urină pot fi utilizate pentru a detecta deficienţe nutriţionale funcţionale, pentru a identifica variantele genetice şi pentru a stabili sursa de toxici din mediu şi intestin. sunt markeri ai multiplelor deficienţe nutriţionale. Profilul de acid organic al urinei a fost găsit util în numeroase evaluări clinice, aşa cum se arată în Tabelul 28-1.

PROFILARE ORGANICE P URINARĂ

Testul este efectuat pe o probă de urină peste noapte şi concentraţiile a 40 sau mai mulţi compuşi sunt măsurate prin cromatografie gazoasă/spectrometrie de masă (GC/MS) sau cromatografie lichidă (LC)/MS-MS. Conţinutul informaţional al profilului este ridicat, dar interpretarea este simplificată dacă se ţine cont de faptul că rezultatele răspund la şase întrebări de relevanţă clinică:

Producţia de energie mitocondrială este afectată negativ?

Sunt prezente deficienţe funcţionale de nutrienţi?

Neurotransmiţătorii prezintă rate de turnover anormale?

Starea de protecţie antioxidantă este insuficientă?

Expunerea la toxici este crescută?

Există rate crescute de creştere a bacteriilor sau ciupercilor din intestinul superior?

Tabelul 28-2 prezintă compuşii care ar putea apărea într-un raport cantitativ tipic al substanţelor organice în urină cu unele intervenţii care s-au dovedit a ajuta la rectificarea stărilor asociate cu niveluri anormale. Cantităţile suplimentare de nutrienţi sunt date ca ghiduri pentru punctele de pornire care ar putea îmbunătăţi rezultatele clinice pentru adulţi.

P OXIDAREA ACIDILOR GRAS

Adipat, suberat şi etilmalonat

Adipatul şi suberat sunt acizi graşi dicarboxilici cu lanţ scurt produşi printr-o cale alternativă de oxidare numită reoxidare, care apare în peroxizomi. Producţia lor este în mod normal scăzută deoarece calea predominantă este ['-oxidarea în mitocondrii. Cu toate acestea, transportul acizilor graşi în mitocondrii necesită carnitină ca purtător. Nivelurile suboptime de carnitină au ca rezultat transferul inadecvat al acizilor graşi în mitocondrii şi ulterior

TABELUL 28-1 Aplicaţii clinice ale acizilor organici în testarea urinei

TABELUL 28-2 Referire rapidă la semnificaţia clinică a nivelurilor anormale de substanţe organice în urină

TABEL 28-2 Referinţă rapidă la semnificaţia clinică a nivelurilor anormale de substanţe organice în urină—continuare

BCAA, aminoacizi cu lanţ ramificat; licitare, de două ori pe zi; CoQ10, coenzima Q10; FIGLU, formiminoglutamat; GSH, glutation; H, înalt; KG, ketoglutarat; L, scăzut; MAO, monoaminoxidază; NAC, N-acetil-r-cisteină; ISRS, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; tid, de trei ori pe zi.

*Dozele suplimentare sunt în intervalul superior al repleţiei agresive.

compensare prin oxidare W, producând niveluri urinare crescute de adipat şi suberat. Deteriorarea similară a transportului carnitinei duce la creşterea etilmalonatului urinar. Concentraţiile urinare ale tuturor acestor trei compuşi sunt crescute în insuficienţa enzimatică evidentă, dar tiparele de creştere a deficienţelor mai uşoare de carnitină variază.

Simptomele includ slăbiciune uşoară periodică, greaţă, oboseală, hipoglicemie, miros de „picior transpirat”, infecţii recurente şi creşterea acizilor graşi liberi. Pacienţii pot prezenta, de asemenea, un sindrom asemănător Reye cu acidurie dicarboxilic, care a fost asociat cu diferite toxine metabolice generate de infecţii virale care afectează funcţia mitocondrială. Formele heterozigotice uşoare ale aciduriei dicarboxilice pot fi frecvent observate clinic şi pot rămâne nerecunoscute. Enzimele implicate răspund, de asemenea, la expunerea la

toxinele din mediul înconjurător, cu metabolismul lipidic alterat, ceea ce poate duce la scăderea răspunsului imun.7,8 Suplimentarea cu carnitină şi riboflavină este indicată atunci când adipatul urinar, suberat sau etilmalonat este crescut. (Consultaţi capitolul 74 pentru o discuţie completă despre acest nutrient util.)

p METABOLISMUL GLUCILOR

Lactat şi piruvat

Pentru fiecare moleculă de glucoză transportată prin calea glicolitică, sunt produse două molecule de piruvat. Conversia piruvatului în acetil-coenzima A necesită complexul enzimatic piruvat dehidrogenază care este dependent de cofactorii derivaţi din tiamină, niacină, riboflavină, acid pantotenic şi acid lipoic. Creşterile de piruvat pot reflecta eşecul enzimei din cauza nevoii funcţionale de vitamine B crescute, în special tiamina şi acidul pantotenic. Nivelurile de piruvat din ţesuturi sunt controlate în continuare de proteina piruvat carboxilază care conţine biotină, care controlează primul pas în formarea glucozei din piruvat. Au fost raportate forme multiple de deficit de piruvat carboxilază, dintre care unele răspund la biotină.9

Orice acumulare de piruvat poate duce la creşteri concomitente ale lactatului prin acţiunea lactat dehidrogenazei. Lactatul se acumulează atunci când există un bloc în etapa finală de fosforilare oxidativă (ox/phos) a producţiei de energie. Un astfel de bloc are ca rezultat inactivarea ciclului acidului citric (CAC). Coenzima Q10 (CoQio) a fost utilizată în cazurile de acidoză lactică asociată cu tulburări de ox/fos.10,11 Creşterea lactatului este o afecţiune acidotică frecventă care poate fi cauzată de o varietate de probleme metabolice. Scăderea lactatului este observată la persoanele care sunt inactive fizic. Sportivii foarte antrenaţi au o conversie atât de eficientă a lactatului în glucoză încât au niveluri de lactat sub percentila 2,5.

Beta-hidroxibutirat

Beta-hidroxibutiratul este un corp cetonic care creşte în condiţii de oxidare deteriorată a glucozei, în care acizii graşi liberi sunt utilizaţi ca sursă de energie predominantă. Corpii cetonici pot fi consideraţi ca o formă transportabilă de acetat rezultată din oxidarea acizilor graşi. Creşterile Ş-hidroxibutiratului observate în probele de urină colectate peste noapte ar putea indica utilizarea ineficientă sau mobilizarea rezervelor de carbohidraţi. Oboseala excesivă la efort este cel mai frecvent simptom asociat cu cetoza. Suplimentarea cu crom şi vanadiu poate sprijini utilizarea carbohidraţilor prin îmbunătăţirea activării receptorului de insulină.

p CALEA ENERGIEI CENTRALĂ INTERMEDIARE

Citrat, izocitrat, alfa-cetoglutarat, c/s-aconitat, succinat şi fumarat

Citratul, izocitratul, a-cetoglutaratul (a-KG), cis-aconitatul, succinatul şi fumaratul sunt intermediari în CAC. Majoritatea enzimelor CAC necesită cofactori şi minerale specifici

derivaţi de vitamine pentru funcţionarea lor. Când ratele enzimelor încetinesc din cauza deficienţei cofactorilor lor, poate apărea scurgerea anormală a intermediarilor CAC în urină. De exemplu, în deficitul de citocrom C oxidază, există o îndepărtare ineficientă a produsului primar al CAC, reducerea dinucleotidei de nicotinamidă adenină şi citrat, malat, fumarat şi a-KG toate cresc. Dozarea agresivă cu carnitină, CoQ10 şi alţi nutrienţi a fost utilizată pentru a ajuta la normalizarea funcţiei mitocondriale în mitocondriopatiile genetice.23

Erorile înnăscute uşoare ale metabolismului energetic, care pot fi compatibile cu supravieţuirea, cel puţin la vârsta adultă tânără, dar nu cu dezvoltarea normală a funcţiilor mentale şi neurologice, au fost asociate cu excreţia de a-KG crescut. Fetiţă de 5 ani cu diagnostic anterior de paralizie cerebrală.25

Nivelurile urinare de citrat, un marker al statusului acido-bazic, scad în mod normal odată cu vârsta.26 Compensarea metabolică în boala de depozitare a glicogenului de tip 1a duce la o concentraţie urinară scăzută de citrat şi o incidenţă mai mare a nefrolitiază. Suplimentarea cu citrat poate ajuta la evitarea calculilor urinari la pacienţii cu niveluri urinare scăzute de citrat.27 Sa demonstrat că consumul de apă minerală bogată în bicarbonat ajută, de asemenea, la creşterea concentraţiei urinare de citrat şi s-a sugerat că această modificare a dietei previne reapariţia calculilor de oxalat de calciu şi acid uric.28

Intermediarii ciclului pot fi, de asemenea, derivaţi din aminoacizi. Acest lucru poate explica efectul de stimulare a energiei pe care unii indivizi îl raportează atunci când iau suplimente de aminoacizi în formă liberă. Efectul rezultă din conversia aminoacizilor specifici direct în intermediari CAC necesari ciclului de producere a energiei. Efectul de reducere a oboselii al suplimentării sărurilor de aspartat şi acidului a-KG a fost atribuit unui astfel de mecanism.9,20 Suplimentarea precursorilor serveşte la conducerea ciclului şi la generarea de echivalenţi reducători utilizaţi în lanţul de transport de electroni în care adenozin trifosfat este produs prin fosforilarea oxidativă.

Hidroximetilglutarat

Hidroximetilglutaratul (HMG) este precursorul metabolic al colesterolului şi al CoQ10. Nivelurile scăzute pot reflecta o sinteză inadecvată şi o posibilă deficienţă a CoQ10. Medicamentele cu statine scad colesterolul prin blocarea conversiei HMG în mevalonat. Ele provoacă creşterea HMG urinară şi niveluri scăzute de CoQ10 seric.21 CoQ10 este utilizat în calea de fosforilare oxidativă mitocondrială pentru sinteza adenozin trifosfat şi este un antioxidant puternic deoarece scade fluxul nedirecţionat de electroni către oxigenul molecular. A fost folosit pe scară largă ca agent protector cardiovascular.22

CoQ10 a fost, de asemenea, utilizat cu succes pentru a îmbunătăţi funcţia mitocondrială în situaţii clinice de slăbiciune şi crampe ale muşchilor cardiaci şi scheletici şi, în extrem, encefalomiopatie mitocondrială. Astfel de răspunsuri reflectă incapacitatea fosforilării oxidative mitocondriale de a proceda eficient, posibil din cauza deficienţei de CoQio.

P B-MARKER DE INSUFICIENTĂ COMPLEX

Alfa-cetoizovalerat, alfa-cetoizocaproat şi alfa-ceto-beta-metilvalerat

Cetoacizii derivaţi din aminoacizii cu lanţ ramificat izoleucină, leucină şi valină sunt a-cetoizovalerat, a-cetoizocaproat şi, respectiv, a-ceto-Ş-metilvalerat. Ele sunt formate prin îndepărtarea grupării amine din catabolismul aminoacizilor cu lanţ ramificat şi sunt excretaţi în cantităţi mari împreună cu precursorii lor de aminoacizi în tulburarea moştenită cunoscută sub numele de boala urinei cu sirop de arţar. Există mai multe tulburări metabolice cunoscute în căile de catabolism ale cetoacizilor. Reacţiile necesită enzime similare piruvat dehidrogenazei care utilizează cofactorii complexului B Bi, B2, B3, B5 şi acid lipoic. Creşterile cetoacidelor cu lanţ ramificat oferă o evaluare funcţională a suficienţei acestor vitamine, în special a tiaminei.25

P INDICATORI AI DEFICIENȚEI DE VITAMINE SPECIFICE

Beta-hidroxiizovalerat

Beta-hidroxiizovaleratul este un compus marker ideal pentru evaluarea statusului biotinei, deoarece este produs pe calea cu flux mare pentru degradarea celui mai abundent aminoacid alimentar, izoleucina. Enzima carboxilază necesară pentru etapa de curăţare a Ş-hidroxiizovaleratului necesită forma activă a biotinei; S-a demonstrat că deficitul de biotină umană produce rapid creşterea Ş-hidroxiizovaleratului urinar.26 Beta-hidroxiizovaleratul este crescut în tulburările ereditare ale insuficienţei carboxilază multiple, deoarece biotina este cofactorul enzimelor carboxilază mitocondrială. miros de urină, deficienţe imunitare şi slăbiciune musculară. Deficienţele de biotină de diferite grade se dezvoltă într-o minoritate substanţială a sarcinilor normale şi la pacientele care primesc terapie pe termen lung cu anticonvulsivante.26,28 Alte posibile indicaţii ale deficitului de biotină sunt creşterea lactatului şi alaninei în urină şi acumulările de acizi graşi cu lanţ ciudat în plasmă sau membranele celulelor roşii pot îmbunătăţi aceste condiţii de biotină29.

Metilmalonat

Metilmalonatul este transformat în acid succinic prin intermediul unei enzime dependente de vitamina B |2, metilmalonil CoA mutaza. Lipsa vitaminei Bi2 afectează această conversie, ducând la creşterea metilmalonatului urinar.30 Dacă atât homocisteina cât şi metilmalonatul sunt crescute, sunt indicate atât deficienţele funcţionale ale vitaminei Bi2, cât şi ale folatului. Suplimentarea cu folat este sugerată dacă numai homocisteina este ridicată, iar suplimentarea cu vitamina Bi2 este necesară dacă numai metilmalonatul este crescut.

Formiminoglutamat

Formiminoglutamatul (FIGLU) este un marker biochimic al deficitului de acid folic. Metabolismul histidinei este întrerupt în absenţa nivelurilor adecvate de acid folic, determinând acumularea de acid FIGLU creşterea nivelurilor în urină.31 Datorită legăturii dintre folat şi vitamina B12, FIGLU poate fi un marker mai sensibil pentru deficienţa de vitamina B12 decât metilmalonatul. Într-o cohortă de 15 cazuri de leucemie, trei pacienţi au

prezentat FIGLU crescut, în timp ce întregul grup a avut niveluri normale de metilmalonat.32 Un copil cu insuficienţă de a se dezvolta şi vărsături a avut o variantă genetică a enzimei transferazei FIGLU dependentă de vitamina Bi2, în care valorile normale serice de folat şi vitamina B12 au fost prezente cu excreţia grosieră de FIGLU33.

Kynurenate şi Xanthurenate

Calea hepatică a chinureninei care este responsabilă pentru curăţarea excesului de triptofan este afectată de deficitul de vitamina B6, astfel încât intermediarii, kinurenatul şi xanthurenatul, se acumulează şi se varsă în urină. Aceşti doi markeri sunt mult mai mari în rinichi decât în sânge. Precursorii chinureninei şi 3-hidroxichinureninei se formează în ficat, dar ele apar în urină ca chinurenină totală.34 Pe măsură ce excreţia de xanturenat creşte, producţia de niacină din triptofan scade.35 Sarcina poate avea efecte independente asupra excreţiei de chinurenină, iar studiile la şobolani indică faptul că efectele şi efectele gravitaţiei36 sunt adiţionale.

P METABOLISMUL NEUROTRANSMITĂTORULUI

Vanilmandelat şi Homovanilat

Vanilmandelatul (VMA) (numit şi vanilylmandelat) este principalul metabolit al catecolaminei epinefrinei. Nivelurile urinare scăzute au fost asociate cu nivelurile scăzute ale neurotransmiţătorului în sistemul nervos central (SNC). Simptomele asociate cu această afecţiune sunt depresia, tulburările de somn, incapacitatea de a face faţă stresului şi oboseala. Tratamentele care vizează îmbunătăţirea digestiei proteinelor şi suplimentarea precursorilor de aminoacizi pot normaliza nivelurile de neurotransmiţători în SNC.37 Condiţiile mult mai frecvent întâlnite de debit crescut al glandelor suprarenale rezultate din stresul cronic produc niveluri urinare ridicate de VMA. Din cauza ratei rapide de eliminare a acestui hormon, VMA mare indică o rată crescută de turnover a catecolaminelor, dar nu indică neapărat concentraţia crescută a hormonilor în sânge.

Homovanilatul (HVA) este principalul produs al catabolismului dopaminei. Valorile urinare crescute indică o producţie şi un turnover crescut de dopamină. VMA este foarte crescută de feocromocitoame şi atât VMA, cât şi HVA sunt măsurate în screening şi prognostic pentru hemoblastoze şi neuroblastom.38,39.

Hidroxiindolacetat

Defalcarea catabolică a serotoninei duce la excreţia de 5-hidroxiindoleacetat (5-HIA). Niveluri anormal de ridicate ale acestui metabolit rezultă din ratele crescute de eliberare a serotoninei din SNC, celulele argentafine din intestin sau trombocite. Tumorile carcinoide compuse din ţesut cromafin pot elibera şi cantităţi mari de serotonină. Serotonina este necesară pentru controlul motilităţii intestinale, deoarece activează activitatea muşchilor netezi. Producţia inadecvată de serotonină duce la constipaţie. Nivelurile scăzute au fost, de asemenea, asociate cu depresia, oboseala, insomnia, sinuciderea, tulburarea de deficit de atenţie şi tulburările de comportament. Când nivelurile de 5-HIA sunt scăzute, terapia

alimentară ar trebui să se concentreze pe îmbunătăţirea digestiei proteinelor şi pe creşterea consumului de alimente bogate în triptofan. (Consultaţi capitolul 58 pentru discuţii despre hipoclorhidrie şi insuficienţă pancreatică.) Aceste acţiuni minimizează necesitatea utilizării orale a triptofanului sau a 5-hidroxitriptofanului.

Chinolinat şi picolinat

Calea hepatică a chinureninei care a fost menţionată anterior ca origine a xanthurenatului şi a kinurenatului urinar este, de asemenea, operativă în creier. Cu toate acestea, produsele finale normale din creier sunt acizii chinolinici şi picolinici care servesc la modularea activităţii creierului prin reglarea receptorilor A-metil-D-aspartat (NMDA). Spre deosebire de lipsa de încredere a altor niveluri de neurotransmiţători din urină pentru evaluarea stării SNC, chinolinatul şi picolinatul urinar sunt direct legate de concentraţiile lor în creier, unde formarea lor este stimulată în mod specific de citokină inflamatorie interferon-y. agonist pentru receptorii glutamatergici A-metil-D-aspartat, contribuind astfel direct la hiperexcitarea inflamaţiei la nivelul creierului.41

P INDICATORI AI FUNCŢIEI DE DETOXIFICARE

Glucarat

Acidul glucaric (glucaratul) este produsul de oxidare al acidului glucuronic. Este un produs secundar al reacţiilor predominante de detoxifiere de faza II a ficatului care implică conjugarea acidului glucuronic. O mare varietate de medicamente, toxine de mediu, componente alimentare şi produse ale metabolismului microbian intestinal sunt pregătite pentru excreţie prin glucuronidare. Scăderea glucaratului este un indicator al funcţiei hepatice globale reduse, în timp ce creşterea acestui compus este o indicaţie a inducţiei enzimatice cauzată de expuneri potenţial toxice.42,43 Excreţia de D-glucarat este considerată un marker al viabilităţii hepatocitelor şi este un predictor clinic util de prognostic în cea mai mare parte a atreziei biliare care determină stimularea cromologiei44. Activitatea P-450 duce la creşterea excreţiei de glucorat. De exemplu, D-glucaratul urinar este crescut în grupurile expuse la pesticide.45 Pacienţii cu pancreatită cronică în stare de repaus clinic prezintă, de asemenea, creşteri ale glucaratului urinar, indicând o relaţie între stresul metaboliţilor toxici şi o activitate crescută a radicalilor liberi şi, prin urmare, cu geneza pancreatitei cronice. epidemiologie reproductivă.47

Orotate

Acumularea de acid orotic este un marker sensibil al acumulării de amoniac. Amoniacul (prin glutamina) este în mod normal eliminat prin formarea de carbamoil fosfat, care intră în ciclul ureei. Când există o capacitate insuficientă de detoxifiere a încărcăturii de amoniac, fosfatul de carbamoil părăseşte mitocondriile şi stimulează sinteza acidului orotic.48 Producţia crescută de acid orotic este un indicator sensibil al disponibilităţii argininei. Cele mai multe dintre simptomele care se dezvoltă după deprivarea de arginină pot fi explicate în mare măsură de o eficienţă redusă a detoxifierii cu amoniac. O biosinteză orotică mai

mare a fost observată cu creşterea concentraţiilor de amoniac în ficatul de şobolan, şoarece şi om şi a fost redusă prin suplimentarea cu arginină in vitro.49

Deficitul genetic de acil CoA dehidrogenază cu lanţ mediu şi alte tulburări de oxidare a acizilor graşi pot apărea mult timp după copilărie la unii pacienţi, cum ar fi cei cu un diagnostic clinic de sindrom Reye. Aceste tulburări pot imita defecte ale ciclului ureei, cum ar fi cea raportată pentru o fată de 13 ani cu encefalopatie hiperamonemică şi acidurie orotică cauzată de deficitul de ornitin transcarbamilază.50 Răspunsurile ar trebui să includă paşi pentru stimularea ureogenezei, inclusiv a-KG, magneziu şi acid aspartic.

p-hidroxifenilactat

/>-Hidroxifenilactatul (HPLA) este un metabolit cancerigen al tirozinei care creşte peroxidarea lipidelor în ficat.51 />-hidroxifenilalactatul de metil (MeHPLA) este un important agent de reglare a creşterii celulare, iar celulele tumorale conţin enzime esterază care hidrolizează compusul la acidul liber, HPLA normal şi malign este un regulator important al creşterii celulare, HPLA. pare să medieze efectele de promovare a cancerului ale estrogenului. MeHPLA blochează creşterea uterină in vivo şi inhibă creşterea celulelor canceroase de sân umane MCF-7 in vitro.53 S-a demonstrat că dozele mari de acid ascorbic (100 mg/kg greutate corporală pe zi) opresc sau inhibă semnificativ excreţia HPLA la pacienţii cu hemoblastoze şi nefroblastom.54 HPLA poate fi, de asemenea, produsă de unii microbi care au funcţia proliferativă a celulelor intestinale. relevanţă clinică mai mare.55

Hipurat de metil

2-Metilhipuratul este un metabolit de biotransformare al solventului comun xilen. Creşterile indică o expunere la acest compus potenţial toxic.56,57 Deşi există trei izomeri de poziţie ai xilenului, forma orto este practic întotdeauna prezentă, astfel încât doar izomerul 2-metil al hipuratului este necesar pentru detectarea şi monitorizarea expunerii la solvent. indicat. Suplimentarea cu glicină poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru a asigura rate maxime de conjugare pentru a elimina sarcinile corporale de xilen. Acesta este mai ales cazul când benzoatul este găsit crescut în urină (vezi discuţia despre benzoat mai târziu).

Alfa-hidroxibutirat

Alfa-hidroxibutiratul este un produs secundar al conversiei cistationinei în cisteină pentru sinteza glutationului hepatic. Când cererea de glutation creşte din cauza stresului oxidativ sau a cerinţelor de detoxifiere, fluxul prin această cale creşte odată cu creşterile concomitente ale excreţiei de a-hidroxibutirat. Enzima a-hidroxibutirat dehidrogenaza apare la concentraţii mari în ţesutul muscular cardiac, iar creşterea sa în ser este utilizată pe scară largă pentru a estima dimensiunea infarctului şi eficacitatea reperfuziei. modificări ale a-hidroxibutirat dehidrogenazei la şoareci cauzate de stres acut.62

Piroglutamat

Piroglutamatul (numit uneori 5-oxoprolină) este o formă ciclică a acidului glutamic. Cantităţi mici sunt întotdeauna prezente în urina peste noapte, deoarece substanţa este produsă ca intermediar în ciclul y-glutamil utilizat într-o cale de recuperare renală care implică transportul activ de aminoacizi.63 Acest proces foloseşte glutationul ca purtător şi necesită glicină pentru a reforma glutationul. Când glicina este insuficientă, există o conversie netă a glutationului în piroglutamat, astfel încât această cale conservă aminoacizii în detrimentul glutationului. Piroglutamaturia la un adult care primeşte terapie cu antibiotice este o dovadă pentru un mecanism asociat renal.64 Alte cazuri de piroglutamaturie însoţită de homocistinurie indică un mecanism de pierdere a glutationului care duce la creşterea piroglutamatului urinar. glutation.66,67

Sulfat

Sulfatul urinar este un compus anorganic raportat uneori pe profilele acizilor organici. Este măsurat într-un test separat şi este inclus datorită valorii sale adăugate în evaluarea funcţionării căilor de detoxifiere. Căile de sulfatare sunt utilizate în faza II de detoxifiere a ficatului pentru biotransformarea medicamentelor, hormonilor steroizi şi compuşilor fenolici, printre altele. Sulfatul urinar a fost folosit pentru a evalua rezerva organismului de compuşi care conţin sulf (în special glutation) utilizaţi în căile de faza II. Aceste rezerve au nevoie de reumplere atunci când raportul sulfat/creatinină este scăzut. Administrarea de glutation, în combinaţie cu cisteină orală, taurină şi săruri de sulfat, este utilizată pentru a reumple căile sulfului şi pentru a restabili aportul hepatic de sulfat anorganic.

P PRODUSE DE MICROFLORA INTESTINALE

Mai multe studii au folosit apariţia unor produse unice ale metabolismului microbian în urină ca un indicator al creşterii excesive anormale a microflorei intestinale nefavorabile, o afecţiune numită uneori „disbioză gastrointestinală". O astfel de afecţiune a fost legată de o mare varietate de simptome datorate toxinelor patogene produse de populaţiile de microfloră. De exemplu, nu au fost găsite rezultate falsnegative şi doar 2% din rezultate fals pozitive pentru boala intestinului subţire şi sindromul de creştere excesivă bacteriană au fost găsite într-un studiu asupra p-hidroxifenilacetatului urinar la 360 de bebeluşi şi copii acut bolnavi.

Fenilacetat, fenilpropionat, p-hidroxibenzoat, p-hidroxifenilacetat, p-hidroxifenilpropionat şi tricarbalilat

Pentru persoanele cu funcţie intestinală normală, sănătoasă, compuşii fenilacetat, fenilpropionat, p-hidroxibenzoat, p-hidroxifenilacetat, p-hidroxifenilpropionat şi tricarbalilat nu ar trebui să apară ca concentraţii de fond în urină. Cu excepţia tricarbalilatului (derivat din carbohidraţii dietetici), aceştia sunt produşi prin acţiunea microbiană asupra compuşilor polifenolici din dietă şi toţi sunt markeri ai creşterii bacteriene în intestin. Aciduria p-hidroxifenilacetică a fost găsită utilă în detectarea bolilor intestinului subţire asociate cu infestarea cu Giardia lamblia, rezecţia ileală cu ansă oarbă şi

alte boli ale intestinului subţire asociate cu supra-creşterea bacteriilor anaerobe. compuşi.72

Alte tulburări gastrointestinale, inclusiv fibroza chistică a pancreasului, boala celiacă şi enterita neclasificată, au fost asociate cu excreţia crescută de p-hidroxibenzoat, fenilacetat şi p-hidroxifenilacetat. Pacienţii cu fibroză chistică au avut creşteri ale p-hidroxifenilacetatului chiar şi în timpul tratamentului cu pancreatină. Variaţiile cantităţilor relative ale acestor compuşi observate cu acest tip de tulburări gastro-intestinale sunt un indiciu că tiparele de excreţie sunt determinate aparent de flora microbiană prezentă în lumenul intestinal al pacientului.73 Tricarbalilatul este produs de bacteriile aerobe care se repopulează rapid în intestinul animalelor fără germeni.74 Tricarbalilatul se acumulează din cauza aminoacidului sau a seconomasului fermentans. rumegătoarea din lumenul oilor a produs deficienţă de magneziu care ar putea fi fatală.75 Tricarbalilatul scade magneziul din cauza legăturii strânse în intestin şi în sânge. Absorbţia magneziului este redusă şi excreţia este crescută.

D-Arabinitol versus arabinoză

Arabinitol este un alcool de zahăr care este un produs produs în mod unic de creşterea ciupercilor anaerobe în intestin. D-Arabinitolul este produs prin metabolismul fungic, iar detectarea crescută a D-arabinitolului urinar este considerată modalitatea optimă de monitorizare a pacienţilor imunocompromişi pentru candidoza invazivă.76,77 În schimb, arabinoza este un carbohidrat care nu are nicio legătură cu creşterea vreunei forme de drojdie sau ciuperci în sau pe corpul uman, deşi unele laboratoare pot raporta acest compus, ca un marcator.

D-lactat

La fel ca multe alte bacterii intestinale umane normale, Lactobacillus acidophilus produce izomerul D al acidului lactic din fermentarea carbohidraţilor nedigeraţi. L. acidophilus este de obicei considerat un organism favorabil deoarece cantităţi moderate de D-lactat pot fi racemizate la L-lactat şi oxidate la dioxid de carbon de către enzimele intestinale şi hepatice. Organismul produce alte produse dorite şi ajută la descurajarea colonizării de către agenţi patogeni. În condiţii de malabsorbţie a carbohidraţilor, totuşi, producţia de D-lactat poate depăşi capacitatea de conversie metabolică şi se poate acumula, provocând acidoză sistemică şi encefalopatie.78,79 D-lactatul urinar crescut este caracteristic acestei afecţiuni. Alte bacterii, cum ar fi Bacteroides fragilis şi Klebsiella, pot produce, de asemenea, D-lactat, dar nu au capacitatea de a prolifera în mediul foarte acid creat de acumulări mari de acid lactic. Encefalopatia D-lactică a fost găsită la un procent mare de pacienţi cu sindrom de intestin scurt după rezecţie intestinală, iar excreţia mare de D-lactat a fost găsită în diareea asociată cu antibiotice.80

P REZUMAT

Măsurarea substanţelor organice în urină a devenit un instrument clinic indispensabil. Profilul oferă o gamă largă de markeri funcţionali metabolici la un cost relativ scăzut.

Factori multipli implicaţi în producerea de energie, metabolismul carbohidraţilor, starea nutriţională funcţională, metabolismul acizilor graşi, detoxifiere, bioza intestinală şi metabolismul neurotransmiţătorilor pot fi evaluaţi dintr-un singur eşantion de urină peste noapte. Multe dintre anomaliile detectate pot fi corectate prin utilizarea adecvată a modificărilor dietei, a îmbunătăţirii stilului de viaţă şi a suplimentelor nutriţionale şi botanice.

REFERINȚE

Tanaka K, Hine DG, West-Dull A, şi colab. Metoda gaz-cromatografică de analiză a acizilor organici urinari. I. Indici de retenţie a 155 de compuşi importanţi din punct de vedere metabolic. Clin Chem. 1980;26: 1839-1846.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS şi colab. Bazele metabolice şi moleculare ale bolii moştenite, Vols. 1-3. a 7-a ed. New York: McGraw-Hill; 1995.

Ong CN, Lee BL, Shi CY şi colab. Niveluri crescute de compuşi legaţi de benzen în urina fumătorilor de ţigări. Int J Cancer. 1994;59:177-180.

Goodwin BL, Ruthven CR, Sandler M. Flora intestinală şi originea unor compuşi fenolici aromatici urinari. Biochem Pharmacol. 1994;47:2294-2297.

Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Testarea acidului metimalonic în serul pacienţilor cu deficienţă de cobalamină folosind cromatografie gazoasă-spectrometrie de masă capilară. J Clin Invest. 1986;77:1606-1612.

Klee GG. Evaluarea cobalaminei şi a acidului folic: măsurarea acidului metimalonic şi a homocisteinei faţă de vitamina B (12) şi folat. Clin Chem. 2000;46: 1277-1283.

Mullen PW. Consideraţii imunofarmacologice în sindromul Reye, o posibilă tulburare iniţiată de xenobiotice.

Biochem Pharmacol. 1978;27:145-149.

Chalmers RA, Lawson AM. Aciduriile dicarboxilice. Acizi organici la om. Londra: Chapman & Hall; 1982: 350-381.

Robinson BH. Acidemie lactică (tulburări ale piruvat carboxilazei, piruvat dehidrogenazei). În: Nyhan W, ed. Anomalii în metabolismul aminoacizilor în medicina clinică. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1984: 1478-1489.

Wallace DC. Genetica mitocondrială: o paradigmă pentru îmbătrânire şi boli degenerative? Ştiinţă. 1992;256:628-632.

Corral-Debrinksi M, Shoffener JM, Lott MT, et al. Asocierea leziunilor ADN mitocondrial cu îmbătrânirea şi boala coronariană aterosclerotică. Mutat Res. 1992;275:169-180.

Heyes MP, Saito K, Crowley JS şi colab. Metabolismul acidului chinolinic şi al chinureninei în bolile neurologice inflamatorii şi neinflamatorii. Creier. 1992;115(Pt 5):1249-1273.

Shoffner J, Wallace D. Boli de fosforilări oxidative. În: Scriver CR, ed. Bazele metabolice şi moleculare ale bolilor moştenite. New York: McGraw-Hill; 1995:1535-1609.

Hoffmann G, Mench-Hoinowski A, Knuppel H, et al. Acidurie hiper-2-oxoglutaric în handicap mental pe termen lung. J Ment Defic Res. 1986;30:251-260.

Elpeleg ON, Amir N, Christensen E. Variabilitatea prezentării clinice în deficienţa fumarat-hidratazei. J Pediatr. 1992;121:752-754.

Miyake O, Yoshimura K, Yoshioka T, et al. Nivel ridicat de excreţie urinară de citrat şi magneziu la copii: etiologie potenţială pentru incidenţa redusă a urolitiazelor pediatrice. Urol Res. 1998;26:209-213.

Weinstein DA, Somers MJ, Wolfsdorf JI. Scăderea excreţiei urinare de citrat în boala de stocare a glicogenului de tip 1a.

J Pediatr. 2001;138:378-382.

Kessler T, Hesse A. Studiu încrucişat al influenţei apei minerale bogate în bicarbonat asupra compoziţiei urinare în comparaţie cu citratul de sodiu şi potasiu la subiecţii de sex masculin sănătoşi. Br J Nutr. 2000;84:865-871.

Shaw DL, Chesney MA, Tullis FI, et al. Managementul oboselii: o abordare fiziologică. Am J Med Sci. 1962;243: 758-769.

Hicks JT. Tratamentul oboselii în practica generală: un studiu dublu orb. Clin Med. 1964;71:85-90.

Folkers K, Langsjoen P, Willis R şi colab. Lovastatina scade nivelul coenzimei Q la om. Proc Nat Acad Sci US A. 1990;87:8931-8934.

Mortensen SA, Vadhanavikit S, Muratsu K, et al. Coenzima Q10: beneficii clinice cu corelaţii biochimice sugerând o descoperire ştiinţifică în managementul insuficienţei cardiace cronice. Int J Tissue React. 1990;12:155-162.

Nishikawa Y, Takahashi M, Yorifuji S, et al. Terapia pe termen lung cu coenzima Q10 pentru o encefalomiopatie mitocondrială cu deficit de citocrom C oxidază:

un studiu 31P RMN. Neurologie. 1989;39: 399-403.

Ogasahara S, Engel AG, Frens D, et al. Deficitul de coenzimă Q musculară în encefalomiopatia mitocondrială familială. Proc Natl Acad Sci US A. 1989;86: 2379-2382.

Sweetman L, Williams JC. Acidurii organice cu lanţ ramificat. În: Nyhan W, ed. Anomalii în metabolismul aminoacizilor în medicina clinică. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1984:1387-1422.

Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ şi colab. Excreţie urinară crescută a

acidul hidroxiizovaleric şi scăderea excreţiei urinare de biotină sunt indicatori sensibili timpurii ai scăderii statutului de biotină în deficienţa experimentală de biotină. Am J Clin Nutr. 1997;65:951-958.

Nyhan WL. Erori înnăscute ale metabolismului biotinei. Arch Dermatol. 1987;123:1696-1698a.

Krause KH, Berlit P, Bonjour JP, et al. Statutul vitaminic la pacienţii sub tratament anticonvulsivant cronic. Int J Vitam Nutr Res. 1982;52:375-385.

Dostalova L. Statutul vitaminic în perioada puerperiului şi lactaţiei. Ann Nutr Metab. 1984;28:385-408.

Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW şi colab. Prevalenţa deficitului de cobalamină la populaţia în vârstă din Framingham. Am J Clin Nutr. 1994; 60:2-11.

van Roon-Djordjevic B. Cerfontain-van Staalen. Excreţia urinară a metaboliţilor histidinei ca indicaţie pentru deficienţa de acid folic şi vitamina B12.

Clin Chim Acta. 1972;41:55-65.

Gimsing P, Hippe E. Metabolismul dependent de cobalamin în leucemia mielogenă cronică determinat prin testul de supresie cu deoxiuridină şi excreţia acidului formiminoglutamic şi a metimalonatului în urină. Am J Hematol. 1995;49:121-130.

Lato M, Minelli A, Ghebregzabher M, et al. Formimino glutamat transferaza eritrocitară în aciduria FIGLU. Pediatr Med Chir. 1986;8:855-858.

Takeuchi F, Tsubouchi R, Izuta S, et al. Metabolismul chinureninei şi formarea acidului xanturenic la şobolanul cu deficit de vitamina B6 după injectarea cu triptofan. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1989;35:111-122.

Shibata K, Mushiage M, Kondo T, et al. Efectele deficienţei de vitamina B6 asupra raportului de conversie a triptofanului în niacină. Biosci Biotechnol Biochim. 1995;59: 2060-2063.

van de Kamp JL, Smolen A. Răspunsul enzimelor căii chinureninei la sarcină şi nivelul dietei de vitamina B-6. Pharmacol Biochem Behav. 1995;51:753-758.

Braverman ER, Pfeiffer CC. Tirozina: antidepresiv. În: Nutrienţii vindecători din interior. New Canaan, CT: Keats; 1987:44-58.

O'Halloran T, McGreal G, McDermott E, et al. 47 de ani de feocromocitoame. Ir Med J. 2001;94:200-203.

Kawakami T, Monobe Y, Monforte H,

et al. Revizuirea patologică a screening-ului neuroblastoamelor negative: un raport de la Proiectul de screening al neuroblastomului din Quebec. Cancer. 1998;83:575-581.

Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M,

et al. Neopterina şi acidul chinolinic sunt măsuri surogat ale activităţii bolii în miopatiile inflamatorii idiopatice juvenile. Clin Chem. 2002;48: 1681-1688.

Guillemin GJ, Brew BJ, Noonan CE,

et al. Imunoreactivitatea indoleamină 2,3 dioxigenază şi acid chinolinic în hipocampul bolii Alzheimer. Neuropathol Appl Neurobiol. 2005;31:395-404.

Hunter J, Carrella M, Maxwell JD şi colab. Excreţia urinară de acid D-glucaric ca test pentru inducerea enzimelor hepatice la om. Lancet. 1971;20:572-575.

Sandle LN, Braganza JM. O evaluare a testului enzimatic cu pH scăzut al acidului D-glucaric urinar şi utilizarea acestuia ca marker al inducţiei enzimatice în boala pancreatică exocrină. Clinica Chim Acta. 1987;162:245-256.

Fujimoto T, Ohya T, Miyano T. Un nou predictor de prognostic clinic pentru pacienţii cu atrezie biliară. J Pediatr Surg. 1994;29:757-760.

Edwards JW, Priestly BG. Efectul expunerii profesionale la aldrină asupra acidului D-glucaric urinar, dieldrinei plasmatice şi schimbului de cromatide surori ale limfocitelor. Int Arch Occup Environ Health. 1994;66:229-234.

Gut A, Chaloner C, Schofield D, et al. Dovezi ale stresului metabolic toxic la sud-africanii negri cu pancreatită cronică. Clin Chim Acta. 1995;236:145-153.

Hogue CJ, Brewster MA. Potenţialul biomarkerilor de expunere în studiile epidemiologice de sănătate a reproducerii. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1991;90: 261-269.

Visek WJ. Sinteza acidului orotic stimulată de azot şi dezechilibrul nucleotidelor. Cancer Res. 1992;52:2082s-2084s.

Milner JA. Aberaţii metabolice asociate cu deficit de arginină. J Nutr. 1985;1154:516-523.

Marsden D, Sege-Petersen K, Nyhan WL şi colab. O prezentare neobişnuită a deficitului de acil coenzima A dehidrogenază cu lanţ mediu. Am J Dis Copil. 1992;46:1459-1462.

Levchuk AA, Pal'mina NP, Raushenbakh MO. Efectul metaboliţilor cancerigeni ai aminoacizilor aromatici asupra proceselor oxidative din lipide in vitro şi in vivo. Biull Eksp Biol Med. 1987;104:77-79.

Markaverich BM, Gregory RR, Alejandro M şi colab. P-hidroxifenilactat de metil şi situsuri de legare nucleare de tip II în celulele maligne: soarta metabolică şi creşterea tumorii mamare. Cancer Res. 1990;50:1470-1478.

Markaverich BM, Gregory RR, Alejandro MA şi colab. Reglarea estrogenului a hidrolizei p-hidroxifenilacetatului de metil: corelaţie cu stimularea cu estrogen a creşterii uterului de şobolan. J Steroid Biochim. 1989;33:867-876.

Baikova VN, Vares IM, Rybal'chenko VG, et al. Tulburări congenitale ale metabolismului tirozinei şi corectarea lor la copiii cu tumori. Vopr Onkol. 1987;33:42-48.

Montemartini M, Santome JA, Cazzulo JJ, et al. Producţia de alfa-hidroxiacizi aromatici de către epimastigoţii de Trypanosoma cruzi şi rolul său posibil în reoxidarea NADH. FEMS Microbiol Lett. 1994;118:89-92.

Kira S. Măsurarea prin cromatografie gazoasă a acidului hipuric urinar şi acidului metilhipuric ca indici ai expunerii la toluen şi xilen. Br J Ind Med. 1977;34:305-309.

Ogata M, Taguchi T. Analiza cantitativă a conjugaţilor de glicină urinară prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă: excreţia acidului hipuric şi a acizilor metilhipurici în urina subiecţilor expuşi la vapori de toluen şi xilen. Int Arch Occup Environ Health. 1986;58:121-129.

Inoue O, Seikji K, Watanabe T, et al. Excreţia acizilor metilhipurici în urină a lucrătorilor expuşi la un amestec de xilen: comparaţie între trei izomeri de xilen şi toluen. Int Arch Occup Environ Health. 1993;64:533-539.

Triebig G, Schaller KH, Weltle D. Neurotoxicitatea amestecurilor de solvenţi în vopsitorii cu spray. I. Proiectarea studiului, expunerea la locul de muncă şi chestionarul. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64:353-359.

Dissmann R, Linderer T, Schroder R. Estimarea dimensiunii infarctului enzimatic: comparaţie directă a enzimelor marker creatin kinaza şi alfa-hidroxibutirat dehidrogenază. Am Heart J. 1998; 135:1-9.

Lord R, Bralley J, Volpe A. Interferenţe metabolice în timpul unei expuneri acute la xilen la un copil autist. Integr Med, în presă.

Sanchez O, Arnau A, Pareja M, et al. Leziuni tisulare acute induse de stres la şoareci: diferenţe între stresul emoţional şi social. Chaperoni de stres celular. 2002;7:36-46.

Chalmers RA, Lawson AM. Acidurii organice datorate tulburărilor în alte căi metabolice. În: Acizi organici la om. Londra: Chapman & Hall; 1982:350-381.

Croal BL, Glen AC, Kelly CJ şi colab. 5-oxoprolinurie tranzitorie (acidurie piroglutamică) cu acidoză sistemică la un adult care primeşte antibiotice. Clin Chem. 1998;44:336-340.

Stokke O, Marstein S, Jellum E, et al. Acumularea acidului piroglutamic (5-oxoprolină) în homocistinurie. Scand J Clin Lab Invest. 1982;42:361-369.

Jackson AA, Badaloo AV, Forrester T, et al. Excreţia urinară a 5-oxoprolinei (acidurie piroglutamică) ca indice al insuficienţei glicinei la omul normal. Br J Nutr. 1987;58:207-214.

Mukherjee TK, Mishra AK, Mukhopadhyay S, şi colab. Concentraţia mare de antioxidanţi N-acetilcisteina şi mitochinona-Q induce molecula de adeziune intercelulară 1 şi stresul oxidativ prin creşterea glutationului intracelular.

J Immunol. 2007;178: 1835-1844.

Levy G. Conjugarea sulfatului în metabolismul medicamentelor: rolul sulfatului anorganic. Fed Proc. 1986;45:2235-2240.

Gregus Z, White C, Howell S, şi colab. Efectul epuizării glutationului asupra activării sulfatului şi formării esterului sulfat la şobolani. Biochem Pharmacol. 1988;37:4307-4312.

Chalmers RA, Valman HB, Liberman MM. Măsurarea aciduriei 4-hidroxifenilacetice ca test de screening pentru boala intestinului subţire. Clin Chem. 1979;25: 1791-1794.

Lindblad BS, Alm J, Lundsjo A, et al. Absorbţia aminelor biologice de origine bacteriană la sugarii normali şi bolnavi. Ciba a găsit Symp. 1979;70:281-291.

Fellman JH, Buist NR, Kennaway NG. Capcane în studiile metabolice: originea p-tiraminei urinare. Clin Biochem. 1977;10:168-170.

Van der Heiden C, Wauters EA, Duran M, et al. Analiza cromatografică gazoasă a metaboliţilor tirozinei şi fenilalaninei urinare la pacienţii cu tulburări gastrointestinale. Clin Chim Acta. 1971;34:289-296.

McDevitt J, Goldman P. Efectul florei intestinale asupra profilului de acid organic urinar al şobolanilor care ingerează o dietă simplificată chimic. Food Chem Toxicol. 1991;29:107-113.

Cook GM, Wells JE, Russell JB. Capacitatea Acidaminococcus fermentans de a oxida trans-aconitatul şi scăderea tricarbalilatului, un produs final toxic al fermentaţiei ruminale. Appl Environ Microbiol. 1994;60:2533-2537.

Bernard EM, Wong B, Armstrong D. Configuraţia stereoizomeră a arabinitolului în ser, urină şi ţesuturi în candidoza invazivă. J Infect Dis.

1985;151:711-715.

Roboz J. Diagnosticul şi monitorizarea candidozei diseminate pe baza raporturilor D/L-arabinitol ser/urină. Chiralitate. 1994;6:51-57.

Thurn JR, Pierpont GL, Ludvigsen CW, et al. Encefalopatia D-lactatică. Am J Med. 1985;79:717-721.

Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH şi colab. Rolul bacteriilor în patogeneza acidemiei D-lactice asociate cu sindromul intestinului scurt. Microb Pathog. 1997;22:285-293.

Clausen MR, Bonnen H, Tvede M, et al. Fermentaţia colonică la acizii graşi cu lanţ scurt este scăzută în diareea asociată cu antibiotice. Gastroenterol. 1991;101:1497-1504.

Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, et al. Evaluarea practicilor de prescriere: risc de acidoză lactică cu terapia cu metformină. Arch Intern Med. 2002;162:434-437.

Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidenţa acidozei lactice la utilizatorii de metformină. Îngrijirea diabetului. 1999;22: 925-927.

Ilkhanizadeh B, Owji AA, Tavangar SM şi colab. Acid 5-hidroxi indol acetic în urină şi apendicita acută. Hepatogas-troenterol. 2001;48:609-613.

Creer MH, Lau BW, Jones JD şi colab. Acidemie piroglutamică la un pacient adult. Clin Chem. 1989;35:684-686.

Hartleb J, Eue S, Kemper A. Analiza simultană a acidului homovanilic, acidului 5-hidroxiindoleacetic, 3-metoxi-

hidroxifeniletilen glicol şi acid vanilmandelic în plasmă de la alcoolici prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă cu detecţie electrochimică. Comparaţia critică a metodelor de extracţie în fază solidă şi lichid-lichid. J Cromatogr. 1993;622: 161-171.

86 Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK şi colab. Anemia şi macrocitoza în predicţia stării serice de folat şi vitamina B12 şi rezultatul tratamentului în depresia majoră. J Psychosom Res. 2000;49:183-187.

Castellanos FX, Elia J, Krusei MJ, et al. Metaboliţii monoaminei din lichidul cefalorahidian la băieţii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Psihiatrie Res. 1994;52:305-316.

Milner JA. Aberaţii metabolice asociate cu deficit de arginină. J Nutr. 1985;115:516-523.

Castellanos FX, Elia J, Krusei MJ, et al. Metaboliţii monoaminei din lichidul cefalorahidian la băieţii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Psihiatrie Res. 1994;52:305-316.

Chalmers RA, Valman HB, Liberman MM. Măsurarea aciduriei 4-hidroxifenilacetice ca test de screening pentru boala intestinului subţire. Clin Chem. 1979;25:1791-1794.

Higuchi R, Noda E, Koyama Y, et al. Deficitul de biotină la un sugar hrănit cu formulă de aminoacizi şi orez hipoalergenic. Acta Pediatr. 1996;85:872-874.

Walker V, Mills GA. Efectele asfixiei la naştere asupra excreţiei urinare de acid organic. Biol Nou-născut. 1992;61:162-172.

Tekin A, Tekgul S, Atsu N, et al. Un studiu al etiologiei urolitiază de calciu idiopatică la copii: hipocitruria este cel mai important factor de risc. J Urol. 2000;64:162-165.

Elpeleg ON, Christensen E, Hurvitz H, et al. Sindromul Reye familial recurent, cu un nou complex acidurie amino-organică. Eur J Pediatr. 1990;149:709-712.

Elpeleg ON, Amir N, Christensen E. Variabilitatea prezentării clinice în deficienţa fumarat-hidratazei. J Pediatr. 1992;121:752-754.

McGregor NR, Dunstan RH, Zerbes M, et al. Determinarea preliminară a unei baze moleculare a sindromului de oboseală cronică. Biochem Mol Med. 1996;57:73-80.

Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, et al. Studii ale profilurilor acizilor organici urinari ale unui pacient cu deficit de dihidrolipoil dehidrogenază. Clin Chim Acta. 1983;133:133-140.

Matsumoto M, Matsumoto I, Shinka T, et al. Profilele acidului organic si acilcarnitinei aciduriei glutarice tip I. Acta Paediatr Jpn. 1990;32:76-82.

Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. d-Acidoza lactică: o revizuire a prezentării clinice, a caracteristicilor biochimice şi a mecanismelor patofiziologice. Medicină (Baltimore). 1998;77:73-82.

Surtees RS, Heales S, Bowron A. Asociaţia deficienţei de lichid cefalorahidian de 5-metiltetrahidrofolat, dar nu S-adenosilmetionină, cu concentraţii reduse ale metaboliţilor acizi ai 5-hidroxitriptaminei şi dopaminei. Clin Sci (Londra). 1994;86:697-702.

Persaud CT, Forrester T, Jackson AA. Excreţia urinară a 5-l-oxoprolinei (acid piroglutamic) este crescută în timpul recuperării după malnutriţia severă a copilăriei şi răspunde la glicină suplimentară. J Nutr. 1996;126:2823-2830.

Goodwin BL, Ruthven CR, Sandler M. Flora intestinală şi originea unor compuşi fenolici aromatici urinari. Biochem Pharmacol. 1994;47:2294-2297.

Martin M, Gibello A, Fernandez J, et al. Catabolismul acidului 3- şi 4-hidroxifenilacetic de către Klebsiella pneumoniae.

J Gen Microbiol. 1991;137:621-628.

Baikova VN, Vares IM, Rybal'chenko VG, et al. Tulburări congenitale ale metabolismului tirozinei şi corectarea lor la copiii cu tumori. Vopr Onkol. 1987;33:42-48.

Jackson AA, Badaloo AV, Forrester T, et al. Excreţia urinară a 5-oxoprolinei (acidurie piroglutamică) ca indice al insuficienţei glicinei la omul normal. Br J Nutr. 1987;58:207-214.

Kawamoto T, Koga M, Oyama T, et al. Factori obişnuiţi şi genetici care afectează nivelurile de fond urinare ale biomarkerilor pentru expunerea la solvenţi organici. Arch Environ Contam Toxicol. 1996;30: 114-120.

Mock DM, Stadler DD, Stratton SL şi colab. Statutul biotinei evaluat longitudinal la femeile gravide. J Nutr. 1997;127: 710-716.

Hagan RL, Helander A. Urinary

hidroxitriptofol în urma consumului acut de etanol: evaluare clinică şi aplicaţii potenţiale în aviaţie. Aviat Space Environ Med. 1997;68:30-34.

Sperl W, Geiger R, Lehnert W, et al. Stridor ca simptom principal de prezentare în deficienţa de dehidrogenare multiplă acil-CoA sensibilă la riboflavină. Eur J Pediatr. 1997;156:800-802.

Dietel P, Holzel C, Schneider K şi colab. Excreţia acizilor urinari în timpul ritmului somn-veghe inversat. J Cromatogr. 1987;422:1-12.

Chuang DT, Ku LS, Cox RP. Boala de arţar-urină care răspunde la tiamină: afinitate scăzută a alfa-cetoacid dehidrogenazei cu lanţ ramificat mutant pentru alfa-cetoizovalerat şi tiamin-pirofosfat. Proc Natl Acad Sci US A. 1982;79:3300-3304.

Ukai H, Takada S, Inui S, et al. Expunerea profesională la amestecuri de solvenţi: efecte asupra sănătăţii şi metabolismului. Occup Environ Med. 1994;51:523-529.

Naurath HJ, Joosten E, Riezler R şi colab. Efectele suplimentelor de vitamina B12, folat şi vitamina B6 la persoanele în vârstă cu concentraţii normale de vitamine serice. Lancet. 1995;346: 85-89.

Lundberg I, Sollenberg J. Corelaţia expunerii la xilen şi excreţia de acid metil hipuric în urină printre lucrătorii din industria vopselei. Scand J Work Environ Health. 1986;12:149-153.

Porfirine urinare pentru detectarea expunerii la metale grele şi la substanţe chimice toxice

J. Alexander Bralley, PhD, şi Richard S. Lord, BS, PhD

P INTRODUCERE

Substanţele chimice toxice afectează biochimia umană la orice nivel de expunere pe termen lung. Din fericire, organismul are mecanisme de transformare, eliminare sau compartimentare a numeroaselor substanţe chimice toxice întâlnite de-a lungul vieţii. Cu toate acestea, aceste mecanisme de „siguranţă" pot fi inadecvate sau chiar inadecvate în societatea industrializată modernă, în special pentru persoanele susceptibile, cum ar fi persoanele în vârstă, persoanele cu obiceiuri alimentare proaste şi alţii care sunt stresaţi fiziologic.1,2.

Recunoaşterea şi identificarea substanţelor chimice ofensatoare poate prezenta o provocare dificilă pentru clinician. Multe substanţe chimice îşi exercită efectul la concentraţii atât de scăzute încât nu sunt detectate decât prin metode de laborator foarte sofisticate. Deşi

măsurarea efectelor toxicității prin observarea simptomelor este o procedură veche, determinarea toxicului real necesită adesea utilizarea unor metode de laborator care măsoară biomarkeri, care sunt indicatori specifici ai acțiunii toxicului.

Porfirinele măsurate în urină servesc ca un astfel de biomarker. Porfirinele sunt deosebit de potrivite ca biomarkeri din două motive. În primul rând, ele sunt produse în calea extrem de activă a hemului, astfel încât orice perturbare tinde să provoace acumulări rapide și relativ mari de intermediari. În al doilea rând, unele dintre enzimele căii producătoare de porfirine sunt foarte sensibile la prezența diferitelor toxine și sunt transformate rapid. Timpul lor scurt de înjumătățire de minute sau ore provoacă o cerere de sinteză rapidă ca răspuns la schimbarea semnalelor de mediu. Enzimele se asociază în mod normal cu ionii metalici nutritivi pentru a produce hem și cobalamină (și, în plante, clorofilă), numite uneori pigmenții vieții.3

Prezența sau creșterea diferitelor specii de porfirine urinare poate semnala o afecțiune potențial toxică. Metalele și alte substanțe chimice toxice cu reactivitate prooxidantă pot inactiva enzimele porfirinogene, pot epuiza glutationul și alți antioxidanți și pot crește stresul oxidant, toate acestea ducând la deteriorarea membranelor, enzimelor și altor proteine din celule.4,5 În plus, porfirinogenii (precursori ai porfirinelor în stare redusă) sunt ușor toxici prin metale neenzimatice, cum ar fi porfirinele în stare redusă. mercur. Astfel, modelul de distribuție al porfirinelor în urină servește ca amprentă funcțională a toxicității.6

Utilitatea măsurării porfirinei urinare ca instrument de diagnostic nu este nouă; utilizarea sa a fost documentată în literatură încă din 1934. Bolile specifice cunoscute în mod colectiv sub numele de porfirii, care pot fi moștenite sau dobândite (de exemplu, porfiria acută intermitentă, porfiria cutanată tarda, porfiria variegata), sunt adesea diagnosticate cu ajutorul informațiilor despre profilul de distribuție al speciilor individuale de porfirine în urina umană.

P DEFINIȚII

Porfirinele sunt produse secundare oxidate care au scăpat din calea biosintetică a hemului, o cale esențială care apare în toate celulele de mamifere nucleate. Hema este molecula foarte importantă de legare a fierului, esențială pentru buna funcționare a multor proteine, inclusiv hemoglobina (transportul oxigenului), citocromul c (producția de energie) și citocromul P-450 (detoxifiere). Biosinteza hemului implică opt enzime (Figura 29-1), dintre care cinci produc molecule intermediare care sunt numite colectiv porfirinogeni. Unii porfirinogeni scapă de

calea intracelulară se oxidează prin alte procese celulare la porfirine. La rândul lor, unele porfirine sunt excretate în urină și fecale.

Diferitele specii moleculare de porfirine care apar în urina indivizilor sănătoși formează un model previzibil, caracteristic. O creștere a uneia sau mai multor porfirine este denumită porfirinurie. Termenul porfirie este rezervat pentru afecțiunile primare care prezintă simptome clinice specifice cauzate de un defect moștenit în una sau mai multe dintre

enzimele biosintetice ale hemului. Porfirinopatia este un termen umbrelă pentru orice tulburare a metabolismului porfirinei. Defectele enzimatice asociate cu porfirii comune sunt enumerate în Tabelul 29-1.

Succinil CoA

Porfobilinogen (PBG)

a = -ch2cooh p = -ch2ch2cooh Me = -CH3

v = -ch2ch3

spontan,

k neenzimatice

Uroporfirinogenul I

MITOCONDRION

Uroporfirinogen III

coproporfirinogen III

coproporfirinogen I

CYTOSOL

FIGURA 29-1 Biosinteza hemului. Enzimele care conduc calea hemului sunt: (1) 6-aminolevulinat (ALA) sintetaza; (2) ALA deshidratază; (3) uroporfirinogen I sintetaza (porfobilinogen deaminaza) şi uroporfirinogen III cosintetaza, două enzime care lucrează în comun; (4) uroporfirinogen decarboxilază; (5) coproporfirinogen oxidază; (6) protoporfirinogen oxidază; şi (7) ferochelatază (hem sintetaza). Porfirinele vărsate derivate din porfirinogeni cu grupări 8-, 7-, 6-, 5- şi 4-carboxil sunt în mare parte excretate în urină, în timp ce 2-carboxiporfirina (protoporfirina) mai puțin polară este excretată exclusiv în fecale. Calea relevantă din punct de vedere fiziologic care duce la hem este prin uroporfirinogen III, în care grupările propionil şi acetil sunt „inversate" în comparaţie cu calea de tip I, care „pune moarte" cu coproporfirinogenul I. Semnificaţia fiziologică a căii de tip I rămâne neclară; cu toate acestea, coproporfirina I este crescută în bolile hepatobiliare.

P PORFIRIE

Porfirii au fost clasificate în literatură în mai multe moduri diferite. Cel mai frecvent, porfirii sunt prezentate în manuale cu referire biochimică specifică la deficienţa enzimatică principală (de exemplu, deficit de 8-aminolevulinat [ALA] dehidratază) şi la locul deficienţei (de exemplu, hepatică, eritropoietică sau ambele). Mai mult, modelul temporal de apariţie a semnelor clinice evidente (acute vs cronice) şi prezentarea primară a simptomelor (neuropatice, dermatopatice sau mixte) sunt clasificări valide care aranjează porfirii în funcţie de simptomatologie. De asemenea, este util să se organizeze porfirii în funcţie de etiologie (ereditare vs dobândite sau induse de substanţe toxice). Această revizuire se va concentra numai asupra acelor porfirinurii asociate cu expunerile la substanţe chimice toxice sau la metale grele.

P PORFIRINOPATII

Inhibarea unei enzime pentru biosinteza hemului poate duce la acumularea necorespunzătoare a substratului acelei enzime. Cu cât inhibarea enzimei devine mai severă, cu atât este mai mare acumularea tisulară de porfirine, care uneori devine suficient de severă pentru a provoca porfirie clinică.

TABELUL 29-1 Defecte enzimatice ale porfirii comune

O clasă de substanţe chimice toxice capabile de efecte subtile, dar insidioase asupra sănătăţii, care pot imita alte tulburări, în special la copii, sunt metalele grele. Plumbul, mercurul, arsenul, aluminiul şi cadmiul sunt exemple bine documentate. Expunerea pe termen lung la aceste metale duce adesea la acumularea specifică organului care compromite fiziologia organului ţintă. În mod similar, expunerea pe termen lung la substanţe chimice organice, cum ar fi erbicidele, pesticidele şi subprodusele industriale şi de fabricaţie poate avea un efect dăunător asupra biochimiei organismului, care are ca rezultat scăderea funcţiei celulare.4 Indiferent de cauză, porfirinele induc daune celulare oxidative atunci când se acumulează.

Aplicaţii clinice

Efectul substanţelor chimice asupra căii porfirinei a făcut obiectul multor rapoarte ştiinţifice. Toxicitatea plumbului, mercurului sau arsenului induce porfirinurie7, la fel ca fenilii policloruraţi (de exemplu, dioxina, bifenilii policloruraţi)8 şi multe medicamente9 (Tabelul 29-2). În culturile pe termen lung de hepatocite de şobolan adulţi, expunerea la concentraţii submicromolare de plumb a crescut excreţia porfirinei după o întârziere de 15 până la 22 de zile.10 Un studiu al medicilor stomatologi practicanţi a raportat corelaţii între creşterea 5-carboxiporfirinei urinare, precoproporfirinei şi coproporfirinei, precum şi modificările comportamentale12 legate de excreţia urinară12. Împreună, creşterile acestor porfirine au servit ca biomarkeri ai toxicităţii mercurului.

Reglarea în sus a căii biosintetice a hemului, cu creşterea concomitentă a ALA, este un alt mecanism prin care porfiria poate fi precipitată. Producţia crescută de ALA este de obicei un

răspuns fiziologic normal pentru a furniza suficient precursor de preporfirin pentru a satisface cererea organismului de hem. Cu toate acestea, supraproducţia de ALA poate copleşi chiar şi o cale de biosinteză a hemului care funcţionează normal, ducând la acumularea inadecvată de ALA sau porfirine.6 Porfiria activă apare în mod obişnuit când supraproducţia de ALA coincide cu inhibarea uneia sau mai multor enzime porfirinogene. Adesea, porfiria este rezultatul unei leziuni chimice aduse unei enzime porfirinogene combinată cu un factor de stres extern care provoacă dereglarea căii biosintetice a hemului. Se estimează că dintre pacienţii cu deficit de enzimă porfirinogenă, până la 90% sunt sănătoşi pe parcursul vârstei adulte, până când porfiria este declanşată la mijlocul vârstei.

TABELUL 29-2 Interpretarea rezultatelor anormale ale testului porfirinei urinare: relaţie cu defectele căii heme şi cauzele posibile (cu accent pe metalele toxice)

*Intervalele de referinţă variază în funcţie de laboratorul care efectuează analiza. Ar trebui utilizat intervalul de referinţă pentru laboratorul special care efectuează analiza. Tulburările moştenite în enzimele biosintezei hemului sunt relativ rare, dar o astfel de posibilitate ar trebui luată în considerare dacă porfirinele urinare sunt mult crescute. Dacă se suspectează o astfel de tulburare, trebuie consultat un specialist în tulburări ereditare.

9Când se evaluează rezultatele porfirinei urinare pentru a ajunge la un diagnostic de toxicitate metalică sau chimică, trebuie excluse următoarele: utilizarea de etanol, estrogeni, contraceptive orale, antibiotice, sedative, analgezice, drojdie de bere alimentară; de asemenea, sarcina, bolile hepatice, bolile maligne şi boli hematologice, cum ar fi anemiile pernicioase sau cu deficit de fier.

*Detecţia precoproporfirinei este diagnostică specific pentru toxicitatea mercurului.6

prin substanţe chimice sau medicamente toxice, o boală acută sau o afecţiune cronică care se agravează sau o schimbare majoră a dietei (Tabelul 29-2).11

p CONCLUZIE

Utilizarea măsurătorilor porfirinei ca biomarkeri ai toxicităţii chimice este rezonabilă în combinaţie cu alte teste de laborator ale concentraţiilor de substanţe toxice în fluidele corporale sau păr. Clinicianul ar trebui să realizeze că multe afecţiuni care nu au legătură cu porfiria primară sau indusă de toxici pot provoca porfirinurie.13 Atunci când ia în considerare un rezultat de porfirină urinară, clinicianul trebuie să aibă în vedere faptul că distribuţia valorilor normale ale porfirinei urinare, reprezentând indivizi sănătoşi, se suprapune semnificativ cu valorile reprezentând cei care au avut porfirie la un moment dat.

Toţi pacienţii la care rezultatul testului de porfirine urinare este pozitiv ar trebui să primească teste mai specifice pentru un diagnostic diferenţial. Testele care analizează metalele toxice direct în probe biologice (de exemplu, sânge, urină şi păr) sunt esenţiale

pentru a confirma dacă simptomele de toxicitate sunt cauzate de un metal. Identificarea substanţelor chimice organice toxice prin metode de laborator este, de asemenea, posibilă. Sunt disponibile profile pentru măsurarea serii de solvenţi volatili, bifenili policloruraţi şi pesticide clorurate în sânge sau ftalaţi şi parabeni în urină. Excluderea porfiriei ca cauza principală a simptomelor asemănătoare porfiriei necesită teste pentru activităţile enzimelor porfirinogene (de exemplu, uroporfirinogen decarboxilază), precum şi teste pentru porfobilinogen şi ALA din sânge, fecale şi urină.

REFERINȚE

Rowland I, ed. Nutriţie, toxicitate şi cancer. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.

Baker S. Detoxifiere şi vindecare. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1997.

Thunell S. Porfirine, metabolismul porfirinei şi porfirii. I. Actualizare. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:509-540.

Chang L, Magos L, Suzuki T, eds. Toxicologia metalelor. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996.

Fowler BA, Oskarsson A, Woods JS. Porfirurii induse de metale şi metaloizi: relaţii cu leziunile celulare. Ann NY Acad Sci. 1987;514:172-182.

Woods JS, Bowers MA, Davis HA. Profilele porfirinei urinare ca biomarkeri ai expunerii la urme de metale şi a toxicităţii: studii asupra modelelor de excreţie urinară a porfirinei la şobolani în timpul expunerii prelungite la metilmercur. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;110:464-476.

Woods JS. Metabolismul porfirinei ca indicator al expunerii la metale şi al toxicităţii. În: Goyer RA, Cherian MG, eds. Manual de farmacologie experimentală. Berlin: Springer-Verlag; 1995:19-52.

Doss MO. Porfirinurie şi boli profesionale. În: Silbergeld E, Fowler B, eds. Mecanisme ale porfirinopatiilor induse chimic. New York: Academia de Ştiinţe din New York; 1987:204-218.

Moore MR, Disler PB. Inducerea medicamentoasă a porfirii acute (recenzie). Reacţie adversă la medicament Acute Poisoning Rev. 1983;2:149-189.

Quintanilla-Vega B, Hernandez A, Lopez ML, et al. Producţia şi excreţia porfirinei prin culturi pe termen lung de hepatocite de şobolan adulţi şi efectul expunerii la plumb. Toxicologie. 1995;102:275-283.

Woods JS, Martin MD, Naleway CA, şi colab. Profilele porfirinei urinare ca biomarker al expunerii la mercur: studii asupra medicilor stomatologi cu expunere profesională la vapori de mercur. J Toxicol Environ Health. 1993;40:235-246.

Woods JS. Metabolismul alterat al porfirinei ca biomarker al expunerii la mercur şi al toxicităţii. Can J Physiol Pharmacol. 1996;74:210-215.

Donnay A, Ziem G. Pachet de protocol Porphyria (pentru evaluarea tulburărilor metabolismului porfirinei la pacienţii sensibili chimic). Baltimore: Recomandări şi resurse MCS; 1995.

Testul indican al urinei (testul Obermeyer)

Dirk Powell, BS, ND

P INTRODUCERE

Aminoacidul esenţial triptofan este transformat în indol prin scindarea bacteriană intestinală a lanţului lateral al triptofanului. După absorbţie, indolul este transformat în

hidroxiindol (indoxyl sau indican) în ficat, unde este conjugat cu sulfat de potasiu sau acid glucuronic. Apoi este transportat de sânge la rinichi pentru excreţie. Excreţia urinară crescută a indicanului poate fi un indicator al creşterii bacteriene gastrointestinale şi al disbiozei.

P APLICAŢIE CLINICĂ

Deoarece majoritatea indolilor endogeni au un lanţ lateral care împiedică scindarea şi sunt în schimb metabolizaţi în skatol, producţia de indican (sulfat de indoxil potasiu şi indoxil glucuronat) reflectă activitatea bacteriană în intestinul subţire şi gros. Caseta 30-1 enumeră condiţiile în care se găsesc niveluri crescute.1-4 Creşterile indicanilor sunt considerate un indicator al disfuncţiei gastrointestinale şi al creşterii excesive a bacteriilor anaerobe (disbioză). Testul indican poate fi utilizat pentru a monitoriza eficacitatea tratamentului disbiozei gastrointestinale.

Procedură

Detectarea indicanului depinde de descompunerea lui la indoxil şi de oxidarea ulterioară la albastru indigo. Apoi este concentrat într-un strat de cloroform pentru o măsurare mai uşoară.

Metodă

Puneţi 5 mililitri de urină proaspătă într-o eprubetă.

Adăugaţi 5 mililitri de reactiv Obermeyer sub o hotă pentru a evacua vaporii şi acoperiţi bine pluta.

Se inversează de câteva ori pentru a amesteca.

Adăugaţi 2 mililitri de cloroform, tapeţi bine pluta şi răsturnaţi de câteva ori.

Lăsaţi cloroformul să se depună şi apoi observaţi.

Rezultatele sunt apoi clasificate în funcţie de culoarea prezentă în stratul de cloroform.

Reactivi

Reactivul Obermeyer se prepară prin dizolvarea a 0,8 grame de clorură ferică în 100 mililitri de acid clorhidric concentrat (atenţie: caustic).

Cloroform (atenţie: volatil şi toxic; păstraţi bine acoperit).

Rezultate

Culoarea urinei: 0 (negativ)

Albastru deschis: +1

Albastru: +2

Violet: +3

Negru jet: +4

CASETA 30-1 Afecţiuni asociate cu creşterea indicatorului urinar

Sindromul intestinului iritabil

Creşterea excesivă a intestinului subţire Boala inflamatorie a intestinului Boala celiacă

hipoclorhidrie

Ulcer gastric

Obstrucţie biliară şi intestinală

Diverticuloza jejunala Sclerodermie

Postgastrectomie

boala Hartnup

Insuficienţă pancreatică

Diminuarea peristaltismului

Sindromul scutecului albastru

P INTERPRETAREA

Un rezultat pozitiv poate indica una dintre mai multe tulburări de bază, oricare dintre acestea poate duce la disbioză bacteriană și/sau creștere excesivă, inclusiv hipoclorhidrie, digestie defectuoasă, insuficiență pancreatică, malabsorbție a proteinelor și aport excesiv de proteine din dietă (vezi Caseta 30-1). Ocazional, un test pozitiv poate fi cauzat de creșterea proteinelor din dietă înainte de testare, care poate fi prevenită prin instituirea unei diete moderate cu proteine timp de 2 zile înainte de testare.

Rezultate fals negative apar atunci când este prezentă formalină, metanamină sau sulfasalazina (Azulfidine). Roșu indigo se poate forma ocazional din oxidarea lentă. Prezența iodului, acidului salicilic, albastru de metilen sau timol provoacă o culoare violetă care poate fi îndepărtată prin adăugarea unui cristal de tiosulfat de sodiu. Pigmenții biliari pot interfera cu reacția, dar pot fi îndepărtați prin agitarea urinei cu clorură de bariu și filtrare.

P CONCLUZIE

Acest test simplu de diagnostic la cabinet poate fi folosit pentru a determina disfuncția gastrointestinală sau disbioza. Un test pozitiv poate indica necesitatea unor teste suplimentare pentru agenții patogeni gastrointestinali sau alterarea funcției gastrointestinale. Testul pentru indicatorul de urină poate fi un instrument util din punct de vedere clinic pentru identificarea și tratarea disbiozei și optimizarea sănătății GI. O limitare a acestui test rezultă din natura caustică a reactivilor de testare, care necesită o hotă pentru evacuarea fumului și îngrijire pentru a evita contactul cu pielea.

REFERINȚE

4. Asatoor AM, Craske J, London DR, et al. Producția de indol în boala Hartnup. Lancet. 1963;1:126-128.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

SECȚIUNEA 3

MODALITATI TERAPEUTICE

CUPRINSUL SECȚIUNII

Acupunctură, 242

Ayurveda: Știința Vieții și Mama Artelor Vindecării, 248

Medicina botanică — O perspectivă modernă, 255

Medicina botanică — Înțelegerea preparatelor pe bază de plante, 261

Medicina mediului, 266

Rețeta de exerciții, 280

Post, 296

Terapia glandulară, 306

Homeopatie, 314

Hidroterapie, 327

Manipulare, 338

Controlul nonfarmacologic al durerii, 347

Semnificația netransfuziei ABO și ABO-Asociate

Polimorfisme, 355

Medicină nutrițională, 374

Terapeutică și balneoterapie turbă, 385

Dieta de rotație: un instrument de diagnostic și terapeutic, 395

Manipularea țesuturilor moi: o privire de ansamblu asupra diagnosticelor și terapiilor, 399

Spiritualitate și vindecare, 404

Medicina Unani, 419

T

secțiunea sa prezintă o trecere în revistă istorică, științifică și practică a școlilor de gândire și modalităților medicinei naturale. Am compilat munca experților în domeniile lor în ceea ce sperăm că cititorul va găsi o descriere concisă, dar utilă, a acestor practici și modalități. Datorită naturii orientate clinic și alternative a acestor discipline, evaluarea științifică a teoriilor și eficacității lor a fost limitată în trecut. Din fericire, cercetările publicate în medicina naturistă au crescut dramatic de când A Textbook of Natural Medicine a fost publicat pentru prima dată în 1985.

Deși acest manual este puternic orientat către metoda științifică și utilizarea literaturii de specialitate pentru documentarea eficacității unei terapii, utilizarea clinică pe scară largă a acestor modalități și istoria lungă de satisfacție a pacientului necesită să li se acorde un loc aici, deși mecanismele de acțiune ale mai multor încă nu au fost descoperite.

CAPITOLUL 31

acupunctura

Mark H. Nolting, ND, LAc, DiplAc, DNBAO

P INTRODUCERE

Acupunctura este, fără îndoială, cea mai recunoscută şi mai practicată terapie de medicină alternativă şi complementară (CAM) din lume astăzi.1 Acceptarea publică şi utilizarea a crescut constant pe tot globul între 1980 şi 2011. În America, unde creşterea acupuncturii a fost cea mai dramatică (în afara Chinei), în aceşti ani, am văzut numărul de practicieni fără licenţă extins rapid. În statul Washington, de exemplu, numărul de licenţiaţi de acupunctură a crescut cu 227% în cei 10 ani din 1997 până în 2007, cel mai mult dintre profesiile CAM, inclusiv chiropractic. Acelaşi raport a arătat că creşterea licenţelor chiropractice a fost de numai 14%, în timp ce cea a medicilor a fost de 34%. Licenţele de medic naturopat au crescut şi ele considerabil, cu 134%.2

Există mai multe organizaţii cheie care conduc creşterea profesiei de acupunctură în America de la sfârşitul anului 2010:

NCCAOM: Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală

AAAOM: Asociaţia Americană de Acupunctură şi Medicină Orientală

CCAOM: Consiliul Colegiilor de Acupunctură şi Medicină Orientală

ACAOM: Comisia de Acreditare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală

Aceste organizaţii au fost înfiinţate în perioada 1981 şi 1982. NCCAOM a fost înfiinţată pentru a oferi teste pentru certificarea acupuncturiştilor din America. „Misiunea NCCAOM este să stabilească, să evalueze şi să promoveze standarde recunoscute de competenţă şi siguranţă în acupunctură şi medicina orientală pentru protecţia şi beneficiul publicului.”3

ACAOM a fost înfiinţată pentru a oferi acreditare şcolilor şi colegiilor care dezvoltă programe de studiu pentru formarea acupunctorilor. „Scopul primar al ACAOM este de a stabili cerinţe educaţionale şi instituţionale cuprinzătoare pentru programele de acupunctură şi medicină orientală şi de a acredita programe şi instituţii care îndeplinesc aceste cerinţe.”4

CCAOM a fost înfiinţat „pentru a promova acupunctura şi medicina orientală prin promovarea excelenţei educaţionale în domeniu. Filosofia Consiliului se bazează pe respectul pentru o gamă largă de tradiţii ale acupuncturii şi medicinei orientale şi pe angajamentul faţă de libertatea academică.”5

AAAOM a fost prima organizaţie profesională majoră care a condus această profesie în devenire. „AAAOM este asociaţia profesională naţională care promovează şi promovează standarde etice, educaţionale şi profesionale înalte în practica acupuncturii şi a medicinei orientale (AOM) în SUA. Misiunea AAAOM este: să promoveze excelenţa şi integritatea în

practica profesională a acupuncturii şi a medicinei orientale pentru a îmbunătăţi sănătatea şi bunăstarea publică."6

Ca urmare a activităţii continue a acestor organizaţii, la sfârşitul anului 2010 au fost atinse următoarele etape:

Licenţă: 44 de state plus Washington, DC7

Acupuncturi autorizaţi: estimaţi 25.000—30.0008

Şcoli şi filiale CCAOM: 609

Diplomaţi NCCAOM din 1982: 22.00010

Elevi la şcolile de acupunctură: 800011

Există mai multe tipuri de furnizori care primesc instruire în acupunctură, aşa cum este menţionat în Caseta 31-1.12 Ocazional, profesionişti precum medicii, medicii naturisti şi chiropracticienii urmează o pregătire extinsă în acupunctură, dar este mai frecvent să primească o formare profesională specifică compusă din mult mai puţine ore.

TABELUL 31-1 Statisticile acupuncturii din China

ACUPUNCTURA CHINEZA SI STATISTICA MTC

MTC, Medicina Tradiţională Chineză.

În perspectivă şi în scopuri comparative, Tabelul 31-1 oferă numere din China continentală care arată statisticile medicinei tradiţionale chineze (MTC) pentru anii 2007 şi 2008. Acupunctura este considerată o componentă cheie a practicii MTC „moderne", împreună cu medicina pe bază de plante, masaj, nutriţie, qigong şi promovarea sănătăţii.13-16.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a declarat în 2001 că „Medicina chineză, în special acupunctura, este cea mai utilizată medicină tradiţională. Este practicată în fiecare regiune a lumii". Deşi această declaraţie nu a fost revizuită din 2011, există toate motivele să credem că aceasta rămâne adevărată.17

Terminologia occidentală a acupuncturii evoluează. Chiar şi termenul „acupunctură" este considerat ambiguu şi merită calificative pentru a ghida mai bine consumatorii şi profesioniştii implicaţi în practică. Următoarea declaraţie reflectă această opinie: „Termenul „acupunctură" în sine este ambiguu. A fost folosit pentru a se referi fie la o procedură specifică care implică acupunctură, fie la un tratament cu mai multe componente care implică, de asemenea, anamneză, examen fizic, diagnostic şi educaţie. În unele cazuri,

procedurile fără ac (de exemplu, laser, TENS) sunt, de asemenea, denumite la punctele de acupunctură."18.

Chiar şi acreditarea de acupunctură pe care acest autor o afirmă în Textbook of Natural Medicine reflectă peisajul practicii în schimbare. În 2010, legislatura statului Washington a aprobat modificări majore de domeniu de aplicare şi terminologie privind autorizarea acupuncturistilor. Termenul larg exceptat L.Ac. (acupuncturist autorizat) din Statele Unite a fost eliminat şi înlocuit cu termenul de medic practicant din Asia de Est (EAMP) pentru a reflecta o opinie de lungă durată în domeniul practicii acupuncturii conform căreia acupunctura este un termen ambiguu „în sine" şi este un „tratament cu mai multe componente."19

În statul California, licenţa de acupunctură a fost, de asemenea, extinsă pentru a reflecta această tendinţă. „Teoria şi practica acupuncturii se bazează pe medicina asiatică (cunoscută şi ca medicină tradiţională, clasică chineză sau orientală), un sistem cuprinzător de îngrijire naturală a sănătăţii care a fost utilizat în ţările asiatice de mii de ani pentru a menţine sănătatea şi pentru a diagnostica, trata şi preveni bolile."20

Contrastând biomedicina cu medicina chineză, în articolul său din 2002 din Annals of Internal Medicine, Kaptchuk a afirmat că „Medicina chineză se bazează pe veridicitatea simţurilor, pe experienţa centrată pe persoană, fie aşa cum este raportată de pacient, fie percepută de un medic observator."21

Definiţia acupuncturii nu este atât de ferm de acord pe cât s-ar putea imagina. Acupunctura ca pur şi simplu „o practică sau o procedură medicală chineză care tratează boli sau oferă anestezie locală prin introducerea de ace în anumite locuri ale corpului" este o simplificare excesivă a unei practici care a evoluat de-a lungul mai multor generaţii, cu multe variaţii şi poate descrie un întreg domeniu de practică medicală înrădăcinată în vechii clasici. ajutând la sprijinirea noilor cercetări şi progrese în domeniu.

În ceea ce priveşte perspectiva istorică asupra termenului actual, conform scrierilor lui George Lewith, „acupunctura, sau puncţia cu ac, este un termen european inventat de Willem Ten Rhyne, un medic olandez care a vizitat Nagasaki în Japonia la începutul secolului al XVII-lea. Chinezii descriu acupunctura prin caracterul „Chen", care înseamnă literal „a înţepa această tehnică"23.

Consiliul de acupunctură din California, care acordă licenţe pentru mai mult de 8500 de acupuncturi, afirmă următoarele:

Acupunctura înseamnă stimularea unui anumit punct sau puncte de pe sau în apropierea suprafeţei corpului prin introducerea de ace pentru a preveni sau modifica percepţia durerii sau pentru a normaliza funcţiile fiziologice, inclusiv controlul durerii, pentru tratamentul anumitor boli sau disfuncţii ale corpului şi include tehnici de electroacupunctură, cupping şi moxibustie.24

Practica acupuncturii, conform secţiunii 4937 (b) a Codului de afaceri şi profesii din California, este după cum urmează: „a efectua sau prescrie utilizarea masajului oriental, presopunctura, tehnici de respiraţie, exerciţii fizice sau nutriţie, inclusiv încorporarea de substanţe şi ierburi fără medicamente ca suplimente alimentare pentru a promova sănătatea.”25

În noiembrie 1997, National Institutes of Health (NIH) a convocat o conferinţă de dezvoltare a consensului pe tema acupuncturii. După discuţii între un consiliu de experţi, următoarea definiţie de lucru a fost inclusă în Declaraţia de consens NIH:

Acupunctura descrie o familie de proceduri care implică stimularea locațiilor anatomice de pe piele printr-o varietate de tehnici. Există o varietate de abordări ale diagnosticului și tratamentului în acupunctura americană, care încorporează tradițiile medicale din China, Japonia, Coreea și alte țări. Cel mai studiat mecanism de stimulare a punctelor de acupunctură utilizează pătrunderea pielii prin ace subțiri, solide, metalice, care sunt manipulate manual sau prin stimulare electrică.26

Conferinţa NIH a avut un impact pozitiv de durată asupra creşterii acupuncturii în America şi probabil în lume. Definiţiile şi recomandările pentru cercetări ulterioare au stârnit o acceptare mai largă în cadrul profesiei medicale. Acupunctura nu mai este doar o practică nouă din Est.

P ISTORIE

Cronologia istorică a medicinei chineze se revarsă de-a lungul a mii de ani până în prezent. Această vastă întindere a istoriei poate fi surprinsă doar în simple instantanee ale practicii tradiţionale, unele dintre ele legende, altele practicate până în zilele noastre. O bogată medicină populară supravieţuieşte în zecile de culturi minoritare care formează întreaga China. Există astăzi unele încercări de a reînvia un element al acestor practici. Medicina chineză începe cu o legendă despre infamul Împărat Galben, Huangdi (aproximativ 2698-2598 î.Hr.).27,28 Aşa-numitul „Părinte al Medicinii Chineze”, Huangdi a domnit peste un vast imperiu chinez. Miezul medicinei, acupuncturii şi farmaciei chinezeşti este urmărit de cel mai mare şi mai vechi text medical de pe pământ, Canonul de Medicină al Împăratului Galben. Savanţi medicali necunoscuţi ai perioadei Statelor În război (221 î.Hr. şi 220 d.Hr.) au scris textul care este fixat pe numele lui Huangdi.29

Cu toate acestea, această carte este atribuită domniei lui Huangdi şi se spune că evidenţiază întrebări şi răspunsuri între împărat şi miniştrii săi, în special un medic pe nume Qi Bo. Huangdi a vorbit despre medicină, sănătate, stil de viaţă, nutriţie şi principiile religioase ale vremurilor. Lui i se atribuie un loc atât de înalt în istoria Chinei, încât mulţi chinezi se consideră descendenţi. Huangdi este privit ca „simbolul spiritului vital al civilizaţiei chineze.”30 Probabil că cel mai important text din istoria medicinei chineze, adesea umbrit de „reputaţia şi autoritatea clasicului original”, Huangdi Nei Jing, a fost Nan Jing (Clasicul problemelor dificile), despre care se crede că a fost compilat în jurul secolului I sau al II-lea d.Hr. Potrivit lui Unschuld,31 Nan Jing a fost „o lucrare semnificativă şi inovatoare, care a

fost vârful şi concluzia fazei de dezvoltare a sistemului conceptual necunoscut ca medicina corespondenţei sistematice". El a continuat descriind importanţa Nan Jing-ului, spunând că „Nan-ching (jing-ul în romanizarea pinyin) este cuprinzător... discută despre originile şi natura bolii; conturează un sistem de injectare terapeutică; şi dezvoltă, în detaliu, o abordare inovatoare a diagnosticului". Nei Jing precede scrierile istorice disponibile din China antică şi se adânceşte puternic în „medicina demonologică şi vindecarea religioasă", în timp ce Nan Jing este omogen şi foarte sistematizat, practic intact şi bine concentrat.32

În ceea ce priveşte acupunctura, Unshuld33 nu citează referinţe „de încredere" înainte de 90 î.Hr. care să apară în literatura chineză. Lucrările antice în ansamblu au fost scrise pe benzi de bambus şi mătase. Acestea au trecut prin nenumărate mâini şi copii, creând un corp de lucrări scrise care conţinea numeroase erori şi omisiuni. Abia în anul 26 î.Hr., guvernul chinez a organizat oficiali medicali pentru a aduna şi revizui colecţia regală de lucrări medicale conservate la Biblioteca Regală Mifu Natnal.34 Cel mai vechi medic înregistrat despre care se ştia că era versat în luarea pulsului şi acupunctura a fost Bian Que (aproximativ 500 î.Hr.). Câteva lucrări medicale atribuite lui s-au pierdut.35 Su Ma Qian, istoric al dinastiei Han (206 î.Hr.-220 d.Hr.), a scris un capitol despre biografia lui Bian Que în Nota istorică despre 100 î.Hr. Aceasta a fost prima referinţă de încredere care documentează acupunctura şi moxibusţia în limba chineză. El a spus multe poveşti despre capacitatea lui Que de a trata cu acupunctură. Zhang Ji (150-219 d.Hr.), denumit înţeleptul medicinei chineze, a fost autorul operei clasice Shanghanlun. Statuile legendarului Zhong Ji sunt comune astăzi în multe dintre campusurile universitare TCM din China continentală. Un alt dintre celebrii maeştri antici ai medicinei chineze a fost Hua Tuo (?-208 d.Hr.), chirurg şi practicant al unei game eclectice de terapii, inclusiv acupunctura şi hidroterapie, şi un iniţiator al exerciţiilor terapeutice numite „cele cinci animale."36

Huangfu Mi (214-282 d.Hr.), un acupuncturist celebru, a compilat Zhen Jiu Jia Yi Jing (A Classic of Acupuncture and Moxibustion), prima monografie despre acupunctură din istorie, în jurul anului 282 d.Hr. Aceste 12 volume au acoperit toate aspectele practicii şi teoriei acupuncturii şi sunt considerate o lucrare monumentală.37

Prima utilizare a termenului englezesc „acupunctură", care înseamnă puncţie cu ac, este atribuită unui medic olandez, Rhyne, care a vizitat Japonia cândva la începutul secolului al XVII-lea.38 Dr. Berlioz de la Şcoala de Medicină din Paris i s-a atribuit prima utilizare înregistrată a acupuncturii în Occident. John Churchill, în 1821, a fost primul acupuncturist britanic care a publicat lucrări care evidenţiază tratamentul timpanului şi reumatismului. Acupunctura este menţionată şi în prima ediţie a lui Lancet din 1823. Dr. Elliotson a publicat rezultatele a 42 de cazuri de tratament prin acupunctură al reumatismului, concluzionand că acupunctura a fost eficientă ca tratament.39

În 1825, Franklin Bache, MD (strănepotul lui Benjamin Franklin) a publicat un articol despre acupunctură în Jurnalul Medical şi Chirurgical din America de Nord, detaliând studiile sale clinice folosind acupunctura pe prizonieri cu diferite afecţiuni. Michael Devitt a scris o relatare minunată despre acest pionier timpuriu al acupuncturii la acupuncturistul american.40

După cum s-a menţionat mai devreme, în 1849, Goana aurului din California a contribuit la declanşarea unei imigraţii mari de chinezi în principal bărbaţi în America de Vest. Îndreptându-se spre „Muntele de aur", ei au adus toate elementele culturii lor, inclusiv medicina lor tradiţională cu acupunctura şi ierburile sale chinezeşti. Scriind în cartea sa, Chinese Medicine on the Golden Mountain, Paul Buell a afirmat următoarele: „[A existat] o lipsă acută de orice formă de îngrijire medicală în America de Vest, unde s-au stabilit majoritatea chinezi. Medicina chineză bine practicată a fost adesea superioară practicii occidentale contemporane. Medicina occidentală nu a câştigat niciun avantaj real faţă de medicina chineză bine practicată până la apariţia oricăror „medicamente minune" în multe aspecte, precum şi în multe aspecte cronice. Medicina (tradiţională) chineză este încă superioară."41

Într-o menţiune interesantă a acupuncturii în 1892, William Osler a scris, în Principles and Practice of Medicine, despre utilizarea acupuncturii în tratamentul sciaticii.42 Ar fi puţine alte menţiuni ale subiectului în literatura medicală americană pentru mulţi ani de acum înainte.

P FUNDAMENTELE ACUPUNCTURII

Acupunctura este o tehnică care implică introducerea de ace fine în piele în anumite puncte sau puncte sensibile. După cum sa discutat mai devreme, teoria sau acuologia care înconjoară practica datează de la 4000 la 5000 de ani. Au fost sugerate posibile legături istorice cu India şi chiar cu alte zone. Pentru mulţi practicieni contemporani, practicile lor de acupunctură sunt definite de teoria principiilor fundamentale: cinci elemente (de exemplu, faze, mişcări), Yin, Yang, Qi şi Zang Fu. Pentru alţii, aceste teorii antice rămân doar atât – vechi şi îndepărtate de ştiinţa modernă – şi practică acupunctura numai pe baza teoriilor recente ale mecanismului şi a dovezilor anecdotice.29,43.

Yin şi Yang, pe care se bazează tot diagnosticul şi tratamentul în MTC, este teoria centrală în practica acupuncturii. În echilibru perfect, în sănătate optimă, Yin şi Yang sunt armonioase, fluxul şi refluxul mareelor, zi şi noapte, masculin şi feminin. Teoria, atunci când este tradusă, poate fi stabilită în termeni destul de poetici. Un deficit de Yin hepatic şi renal, de exemplu, poate duce la simptome clinice cum ar fi ameţeli, vertij, insomnie, gât uscat şi lumbago, în timp ce o deficienţă a splinei şi a rinichilor Yang se poate manifesta clinic sub formă de membre reci, lombago, diaree şi urină slabă. Excesul este de obicei văzut ca o stare relativă din cauza deficienţei celuilalt, ca şi în Yin deficitar, rezultând un exces aparent de Yang.

Qi

Qi este energia şi energia potenţială care circulă prin organism şi defineşte ceea ce numim viaţă. Lipsa fluxului Qi adecvat în sistem duce la numeroase boli. Stagnarea Qi-ului se manifestă adesea ca durere. Qi-ul rebel se manifestă ca eructaţi, eructaţi şi vărsături, o inversare a mişcării normale în jos a Qi-ului digestiv. Qi potenţial este acea energie care este legată de obiecte neînsufleţite, cum ar fi pietre şi mobilier, care poate deveni mai activă dacă

este exprimată sau eliberată. Apoi există Qi-ul care se împletește prin spațiu, conectându-ne la rețeaua universului – un concept care începe să sune ca teorii din fizica cuantică.

Zang Fu

Zang Fu sunt organele chinezești, cinci Yin solide și șase Yang goale. În Occident, denumirile în limba engleză sunt folosite pentru organe - ficat, inimă, splină, rinichi și plămâni - dar depinde doar de numele occidental fără o înțelegere aprofundată a sensului tradițional chinezesc duce la multă confuzie clinic. O sinteză completă și solidă clinic a înțelegerii biomedicale occidentale cu înțelegerea tradițională chineză nu a avut loc până în prezent. De exemplu, ficatul, așa cum este cunoscut în Occident, este definit în funcție de structura și funcția sa anatomică (adică este un organ glandular mare care secretă bilă și metabolizează compușii din sânge). Gan (ficatul) chinezesc stochează sânge și Qi și este responsabil pentru transmiterea lină a Qi-ului și a sângelui în întregul corp. Mai mult, are un rol principal în emoții; un gan (ficat) dezechilibrat are ca rezultat furie, hipertensiune arterială și o stare generală de agitație. Ficatul în sensul chinezesc este mult mai mult un sistem funcțional cu multe interacțiuni la nivelul întregului corp. Organele goale sunt vezica biliară, intestinul gros și subțire, „arzător triplu", vezica urinară și stomacul. Arzătorul triplu este un bun exemplu al cât de diferite sunt punctele de vedere occidentale și chineze, deoarece acest lucru nu are sens în Occident. În sistemul Zang Fu, arzătorul triplu corespunde regiunilor toracice și abdominale, incluzând toate organele din aceste regiuni. Are o funcție specifică care îl deosebește ca organ Fu și anume de a transporta apa.

Cele Cinci Elemente

Cele cinci elemente (numite și cele cinci faze sau în chineză, wu xing) sunt focul, metalul, lemnul, pământul și apa. Corespondențele dintre aceste elemente au condus la o metodă de diagnosticare și tratare a pacienților.

În Occident, o școală de gândire care urmează învățăturile Dr. Worsley din Anglia a evoluat și a crescut într-un sistem mondial de școli și practicieni asociate cu așa-numita lege a cinci elemente. Există un contrast puternic între acest sistem de practică a acupuncturii și sistemele TCM.

Puncte și meridiane

Celălalt aspect cheie al fundamentelor acupuncturii este, desigur, teoria canalelor. Există cele 365 de puncte de acupunctură de bază de-a lungul celor 12 canale majore și 8 suplimentare, precum și mai mult de 1000 de puncte suplimentare și puncte speciale de utilizare, inclusiv microsisteme, cum ar fi mâna, urechea și scalpul, toate cu funcții specializate. Așa-numitele puncte ashi, sau puncte de durere, pot fi literalmente localizate oriunde pe corp unde există un loc de durere. Qi și fluxul de sânge prin canale și aici este esențială manipularea corectă a acului pentru deplasarea corectă a acestui flux.

P ACUPUNCTURA DOMENIUL DE PRACTICĂ

Similar cu provocările în acceptarea universală a unei definiţii exacte a termenului de acupunctură, practica clinică a acupuncturii variază, de asemenea, în întreaga lume şi în diferite jurisdicţii americane. Există 45 de acte de practică de acupunctură din statul american şi districtul Columbia la începutul anului 2011. Deşi există un nucleu de acceptare terapeutică de la stat la stat, există variaţii mari în domeniile extinse. Deşi majoritatea statelor folosesc denumirea „L.Ac." câţiva au început să folosească alte acreditări, cum ar fi „Doctor în acupunctură" în Rhode Island şi „Doctor în medicină orientală" în alte câteva state.44

New Mexico este un exemplu bun de cea mai largă posibilitate de aplicare a acupuncturii din America. Practica „Medicinei orientale" include homeopatia, autoritatea prescriptivă a medicamentelor (cu certificare extinsă a practicii), terapia cu laser, injecţia şi terapia IV, toate în cadrul Doctorului în Medicină Orientală (DOM).45

Deşi legea din California a stabilit ritmul profesiei de-a lungul anilor, cu un domeniu de aplicare care acum îi defineşte pe acupunctori ca profesionişti ai sănătăţii primare cu o practică care include masaj asiatic, acupunctură, medicină pe bază de plante, exerciţii, tehnici de respiraţie şi suplimente alimentare, printre altele, legea statului Washington este cea care a creat un teren cu totul nou pentru acupuncturii din America.

Scena a fost pregătită pentru redenumirea şi revizuirea legii acupuncturii de stat din mai multe motive, inclusiv dorinţa puternică a unui legiuitor coreean al statului Washington de a elimina lumea occidentală de termenul „Oriental", o viitoare revizuire a apusului şi câteva părţi confuze şi deficiente ale legii actuale a acupuncturii. Ceea ce a rezultat a fost inserarea termenului asiatic în locul oriental în reglementările de acupunctură ale statului Washington. „Medicina din Asia de Est înseamnă un serviciu de îngrijire a sănătăţii care utilizează diagnosticul şi tratamentul medicinii din Asia de Est pentru a promova sănătatea şi a trata tulburările organice sau funcţionale şi include următoarele: acupunctură (sau lancete), dispozitive electrice, mecanice, magnetice, moxibustie, presopunctură, tehnică de cupping, frecare dermică, infraroşu, sonopunctură, laserpunctură (recomandă terapie prin puncţie alimentară şi puncţie acupunctură) vânzarea de ierburi, vitamine, minerale), respiraţie, relaxare şi exerciţii fizice din Asia de Est, Qi Gong, masaj din Asia de Est şi Tui na şi terapii superficiale de căldură şi frig."

Acupunctorii din statul Washington pot folosi acum acreditările EAMP.46

p SIGURANȚA ACUPUNCTURII

Terapia prin acupunctură este o procedură sigură şi relativ lipsită de durere. Există multe forme şi stiluri de terapie prin acupunctură practicate; unii au reputaţia de a fi uneori mai dureroase, dar, în general, procedura este nedureroasă. Milioane de tratamente au fost efectuate de acupunctori autorizaţi în America, cu foarte puţine raportări ale efectelor adverse. Majoritatea acupuncturiştilor autorizaţi din America au luat antrenamentul „ac curat" ca parte a antrenamentului lor de bază în acupunctură. În ultimii 15 ani, standardul

de îngrijire în practica acupuncturii a fost ca acele de unică folosinţă de unică folosinţă să fie folosite în toate tratamentele.

În ultimul an, s-au reînnoit discuţii despre siguranţa acupuncturii, declanşate de un articol editorial al British Medical Journal (BMJ), care a pus o întorsătură de precauţie asupra viziunii conform căreia acul de acupunctură este în întregime sigur, sau cel puţin nu are practic efecte secundare.

Articolul, „Acupuncture Transmitted Infections", deşi evidenţiază riscul de infecţie a pielii asociat cu acupunctura, a identificat, de asemenea, doar „mai mult de 50 de cazuri" până în prezent (2010) în întreaga lume. Cu toate acestea, opinia principală a autorilor a afirmat că aceste tipuri de infecţii au fost subraportate.47 Un raport mai vechi publicat şi în BMJ de Vincent pare intitulat corespunzător, „Siguranţa acupuncturii; acupunctura este sigură în mâinile practicienilor competenţi". Vincent a declarat: „Concluzia că acupunctura este o intervenţie foarte sigură în mâinile unui medic competent pare justificată pe baza dovezilor disponibile."48 Un studiu de revizuire amplu publicat în 2008 s-a concentrat pe siguranţa şi eficacitatea acupuncturii în pediatrie. Autorii „au găsit dovezi ale unei anumite eficacitate şi risc scăzut asociate cu acupunctura în pediatrie". Ei au declarat şi o anumită prudenţă, menţionând că „siguranţa acupuncturii este o preocupare serioasă, în special în pediatrie. Deoarece mecanismul acupuncturii nu este cunoscut, utilizarea acelor la copii devine îndoielnică". Ei au mai spus, „cu toate acestea, se pare că acupunctura este o modalitate sigură de medicină complementară/alternativă pentru pacienţii pediatrici, pe baza datelor pe care le-am analizat."49

NCCAOM şi AAAOM au scris în comun un răspuns la editorialul BMJ, afirmând că „articolul a neglijat să menţioneze că incidentul de infecţii este redus drastic atunci când un consumator caută un practician calificat care a îndeplinit standardele riguroase ale certificării NCCAOM, care include trecerea Consiliului Colegiilor de Acupunctură la un curs de tehnică de curăţare şi tehnică orientală (CCAOM). devenind un practician certificat NCCAOM."50 Ei au declarat într-un alt articol că, „în timp ce acupunctura este o formă extrem de eficientă şi valoroasă de asistenţă medicală, nu este o procedură medicală complet lipsită de riscuri şi ar trebui administrată de practicieni cu pregătirea adecvată, care urmează ghidurile de practică acceptate."51

p ACUPUNCTURA BAZATĂ PE DOVĂ

Momentul definitoriu pentru cercetarea acupuncturii a venit odată cu încheierea Conferinţei de consens NIH în 1997. Pentru prima dată, un grup occidental de experţi medicali s-a adunat pentru a revizui, critica şi stabili linii directoare pentru utilizarea acupuncturii în domeniul medical din America. Înainte de această conferinţă, cercetarea în acupunctură a fost recunoscută de unii medici occidentali, dar în mare măsură respinsă. Viziunea studiilor asiatice şi a studiilor din alte ţări, în general, nu a avut impact asupra radarului american. Conferinţa a ajutat la focalizarea atenţiei, la colectarea cercetărilor care au fost finalizate până în prezent şi la concluzia că există un merit în utilizarea acupuncturii pentru anumite afecţiuni şi, cel mai important, că există o nevoie şi o cerere reală ca

acupunctura să fie mai bine studiată şi utilizată. Acupunctura a fost în sfârşit „pe hartă” în Occident.52

Au fost înregistrate progrese în cei 10 ani după conferinţa NIH, aşa cum a fost detaliat de Simpozionul internaţional al Societăţii pentru Cercetare în Acupunctură (SAR) din 2007.53 Simpozionul a detaliat o serie de concluzii importante ale cercetării, evidenţiind dovezi tot mai mari pentru eficacitatea durerii cronice, în timp ce detaliază problemele referitoare la acupunctura simulată în studii, precum şi efectele ştiinţifice de bază, precum şi efectele ştiinţifice de bază. Paradoxurile în cercetarea acupuncturii sunt în centrul discuţiilor şi rămân o problemă importantă în 2011.

Caseta 31-2 evidenţiază starea acupuncturii bazate pe dovezi la sfârşitul anului 2010.54'57 Aceste afecţiuni au fost bine cercetate şi există dovezi pentru includerea lor în listă. Pentru mulţi acupuncturi care încă mai prezintă lista datată a condiţiilor OMS pentru aplicarea la acupunctură, această listă ar părea inadecvată şi incompletă. Pentru scepticii medicali care se îndoiesc de blogosferă şi par 100% opuşi la orice CAM, această listă este probabil foarte suspectă. Aceasta este starea CAM în 2011. Undeva între adevăraţii credincioşi şi sceptici se află adevărul. Comunitatea de cercetare care încearcă sincer să obţină acel adevăr pentru îmbunătăţirea ştiinţei şi a sănătăţii umane merită respect pentru eforturile lor.

Practica medicală occidentală a crescut într-un sistem de mare control şi autoanaliză. O cultură masivă de cercetare determină studii cu mii. Studiul dublu-orb, controlat cu placebo a devenit semnul distinctiv al „procesului de cercetare realizat în mod corespunzător”. Acupunctura a evoluat într-o cultură complet diferită, cea a Chinei, unde, în mod ironic, pe măsură ce „descopeream” sistemul tradiţional chinez de acupunctură, nu cu mulţi ani în urmă, chinezii au început o descoperire angro a medicinei tradiţionale occidentale. Acupunctura şi tot ceea ce este MTC au fost cercetate pe larg în China. Care este calitatea acelei cercetări? Îndeplineşte controlul cercetării occidentale „standard de aur”?

Mari academii de cercetare, cea mai mare fiind Academia Chineză de Medicină Tradiţională Chineză din Beijing şi diverse universităţi şi şcoli de MTC, au creat o cultură uriaşă de cercetare în China încă din anii 1970. Deşi se pune un accent considerabil pe cercetarea pe bază de plante, există încă destul de multe cercetări care examinează celelalte domenii ale MTC, inclusiv acupunctura. Ce înseamnă această cultură de cercetare chineză pentru medicina occidentală? Aceasta este o mare întrebare care este rezolvată în mai multe moduri astăzi. Problemele încă la îndemână în ceea ce priveşte cercetarea chineză sunt următoarele:

Prea puţine reviste TCM traduse în engleză58

Lipsa de studii care să utilizeze standarde de cercetare occidentale „aprobate”.

Probleme de terminologie

Probleme majore de proiectare

Ipoteze de rezultat umflat

Lipsa acceptării occidentale a studiilor chineze

CASETA 31-2 Acupunctură bazată pe dovezi: indicaţii medicale necesare

Durere cronică

Dureri lombare

Dureri cronice de gât

Osteoartrita

Durerea postoperatorie

Fibromialgie

Greaţă/vărsături postoperatorii

Greaţă indusă de chimio

Dureri dentare

Durere de endoscopie

REFERINȚE

Centrul Naţional de Medicină Complementară şi Alternativă. http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/overview. Accesat 25.10.10.

Departamentul de Sănătate al Statului Washington, Asigurarea Calităţii Sistemelor de Sănătate. Decembrie 2008 Raport anual, Disciplina în domeniul sănătăţii şi activităţi de reglementare. http://doh.wa.gov/hsqa/ documents/2008UDA. Accesat 25.10.10.

Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (NCCAOM). http://nccaom.org. Accesat 20.10.10.

Comisia de Acreditare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (ACAOM). http://acaom.org. Accesat 20.10.10.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură şi Medicină Orientală (CCAOM). http://ccaom. org. Accesat 20.10.10.

Asociaţia Americană de Acupunctură şi Medicină Orientală (AAAOM). http://aaaomonline.org. Accesat 20.10.10.

Comisia de Acreditare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (ACAOM). http:// acaom.org. Accesat 20.10.10.

Acupuncturistul american. Toamna 2010. Terry Courtney: Sherman Cohn despre perspective istorice privind formalizarea profesiei de medicină chineză din SUA (12-13). http://aaaomonline. org. Accesat 25.10.10.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură şi Medicină Orientală (CCAOM). http://ccaom. org. Accesat 25.10.10.

Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (NCCAOM). http://nccaom.org. Accesat 25.10.10.

Referinţă de birou pentru clinicieni şi educatori privind profesiile de asistenţă medicală complementară şi alternativă autorizate. Seattle, Washington: Consorţiul Academic pentru îngrijire medicală complementară şi alternativă (ACCAHC); 2009. http:// accahc.org. Accesat 30.10.10.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură şi Medicină Orientală. Cunoaşte-ţi acupunctorul. http://ccaom.org. Accesat 26.10.10.

Volker S. Currents of tradition in Chinese Medicine, 1626-2006. Seattle, WA: Eastland Press Inc.; 2007.

Recensământul din 2010 şi gama estimată de acupunctori autorizaţi din SUA. Rezultatele recensământului american din 1 aprilie 2010. http://2010census.gov. Accesat 30.10.10.

2008 China Statistical Year Book of Chinese Medicine, emis de Administraţia de Stat a TCM din China.

Raportul privind progresele în TCM şi Chinese Herbal Materia Medica, emis de Academia Chinei de Ştiinţă şi Tehnologie şi Asociaţia Chinei de Medicină Chineză în 2009.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Medicina Traditionala. Fact Sheet No. 134. Mai 2003. http://who.int/medi-acentre/factsheets/ fs134/en. Accesat 25.10.10.

Tao L. Acupunctura: ce stă la baza administrării acului? Medicina alternativa si complementara bazata pe dovezi. eCAM. 2009;6:185-193.

Asociaţia de Medicină din Asia de Est din Washington. http://weama.info. Accesat 3/13/11.

A Consumer's Guide to Acupuncture and Asian Medicine, California Department of Consumer's Affairs, 2008. http://acupuncture.ca.gov. Accesat 09/03/11.

Kaptchuk TJ. Medicina din Asia de Est (scrisoare către editor). Ann Intern Med. 2000;137:703.

Webster's Encyclopedic Unabridged Dictionary of The English Language. New York: Gramercy Books; 1996:21.

Lewith GT. Istoria acupuncturii în China. Acupunctura, locul ei în ştiinţa medicală occidentală. Suffolk, Marea Britanie: Green Press; 1998:115-121.

Consiliul de acupunctură din California. www. acupunctura.ca.gov. Accesat 8/2/05.

acupunctura. Declaraţia Conferinţei de Dezvoltare a Consensului. National Institutes of Health. 3-5 noiembrie 1997.

Disponibil online pe site-ul web al Programului Naţional de Consens al NIH. http:// consensus.nih.gov. Accesat 13.09.11.

I-Yen Yang. Comunicare personală. 1997.

Zhufan X, Xiaokai H, eds. Dicţionar de medicină tradiţională chineză. Hong Kong: The Commercial Press; 1984:342.

Veith I. Clasicul de medicină internă al împăratului galben. Baltimore: Williams & Wilkins; 1949.

Maoshing N. Clasicul medicinei împăratului galben: o nouă traducere a lui Neijing Suwen cu comentarii. 1-a ed. Boston: Shambhala; 1995.

Unschuld PU. Nan-ching: clasicul problemelor dificile. Berkeley: University of California Press; 1986:3-4.

Unschuld PU. Medicina în China: o istorie a ideilor. Berkeley: University of California Press; 1985.

Unschuld PU, ed. Abordări ale literaturii medicale tradiţionale chineze. Proceedings of an International Symposium on Translation Methodologies and Terminologies. Dordrecht, Ţările de Jos: Kluwer; 1989:517.

Porkert M, Hempen CH. Academia Chineză de MTC, acupunctura clasică - manualul standard. Dinkelscherben, Germania: Phainon Edititrus & Media GmbH; 1995.

Wei-kang F. Povestea acupuncturii şi moxibustiei chinezeşti. 1-a ed. Peking: Presă de limbi străine; 1975.

Hoizey D, Hoizey M. O istorie a medicinei chineze. Vancouver, BC: UBC Press; 1993:42-43.

Administraţia de Stat de Medicină Tradiţională Chineză. Manual avansat de medicina tradiţională chineză şi farmacologie, voi. 1. Ed. I. Beijing: New World Press; 1995.

Zhang R, Wu X, Wang N. Dicţionar ilustrat de acupunctură chineză. Hong Kong: Sheep's Publication; 1985:403.

Lewith GT. Istoria acupuncturii în China. În: Acupunctura: locul său în ştiinţa medicală occidentală. Suffolk, Anglia: Green Press; 1998.

Devitt M, Frankin Bache. Un pionier al acupuncturii americane. Acupunctura News 2010, The American Acupuncturist. http://aaaomonline.org. Accesat 30.10.10.

Buell P. Medicina chineză pe Muntele de Aur: un ghid interpretativ. Boise ID: Idaho State Historical Society; 1984.

Osler W. Principii şi practica medicinei, concepute pentru uzul practicienilor şi studenţilor la medicină. New York: Appleton & Company; 1892.

Ross J, Zang Fu. Sistemele de organe ale medicinei tradiţionale chineze. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.

Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (NCCAOM). http://nccaom.org. Accesat 3/13/11.

Reglementări privind acupunctura din New Mexico. http://nmcpr.state.nm.us/nmac. Accesat 3/13/11.

Dreptul practicii acupuncturii din California. http:// acupuncture.ca.gov. Accesat 3/13/11.

Departamentul de Sănătate al Statului Washington RCW 18.06.010. http://doh.wa.gov. Accesat 3/13/11.

Woo CY, Lin AW, Lau KP şi colab. Infecţii transmise prin acupunctură. BMJ. 2010;340:c1268.

Vincent C. Siguranţa acupuncturii. BMJ. 2001;323:467-468.

Jindal V, Gee A, Mansky PJ. Siguranţa şi eficacitatea acupuncturii la copii: o revizuire a dovezilor. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(6):431-442.

Răspuns la editorialul British Medical Journal privind practica nesigură a acupuncturii. http://ncaaom.org. Accesat 14.03.11.

Siguranţa acupuncturii şi a medicinei orientale. http://nccaom.org. Accesat 30.10.10.

Centrul Naţional de Medicină Complementară şi Alternativă. acupunctura. Publicaţia Nr. D003, martie 2002.

Societatea pentru Cercetare în Acupunctură. http:// acupunctureresearch.org. Accesat 11/10/10.

Buletinul de Politică Clinică Aetna. acupunctura. Număr: 0135. Copyright 2001-2010 Aetna Inc. http://aetna.com/cpd/medical/ data/100_199/0135. Accesat 12/01/10.

Standard natural. http://naturalstandard. com/index-abstract.asp?create-abstract=/ monografie5/alternativemodalities/ acupuncture.asp. Accesat 27.10.10.

Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, et al. Acupunctură pentru pacienţii cu dureri cronice de gât. Durere. 2006;125:98-106.

Wei-Yu F, şi colab. Reviste medicale tradiţionale chineze publicate în prezent în China continentală. Jurnalul de Medicină Alternativă şi Complementară. iunie 2008;14(5):595-609. doi:10.1089/ acm.2008.0009.

Ayurveda: Ştiinţa Vieţii şi Mama Artelor Vindecării

Virender Sodhi, MD, ND

P INTRODUCERE

Ayurveda este unul dintre cele mai vechi sisteme de medicină cunoscute astăzi. Originile acestei ştiinţe a vieţii (Ayu — viaţa şi Veda — cunoaştere), deşi greu de identificat, au fost plasate de cercetătorii literaturii ayurvedice indiene antice undeva în jurul anului 6000 î.Hr.1.

Ayurveda este o ştiinţă holistică a sănătăţii şi a echilibrului în stilul de viaţă. Boala este văzută ca un dezechilibru, iar tratamentul ei implică diverse strategii pentru a restabili funcţia şi echilibrul optim. Folosind modificări ale dietei, yoga şi exerciţii fizice, împreună cu tehnici chirurgicale elaborate şi formule complexe, integrate din plante, medicul ayurvedic tratează întreaga persoană, îndepărtând complet boala, punând capăt dezechilibrului care a creat-o.

P ISTORIE

În India antică, se obişnuia ca instrucţiunile unui profesor să fie înregistrate de studenţii săi, care în cele din urmă vor repeta aceleaşi informaţii verbal propriilor discipoli. Astfel, conform diferitelor interpretări date de diferiţi discipoli ai Ayurveda, au fost scrise o serie de tratate. Deşi instrucţiunile specifice diferă, principiile de bază au rămas aceleaşi.

Învăţăturile ayurvedice au fost transmise oral timp de mii de ani şi apoi scrise în poezie sanscrită melodioasă. Conţinutul unui număr de versuri sanscrite sau shlokas, deşi scris cu multe secole în urmă, încă sună o notă de familiaritate în mediul ştiinţific de astăzi. Ayurveda, în prima sa formă înregistrată (vedas: cea mai veche literatură din lume), este numită în mod specific Atharveda.

Dezvoltarea medicinei ayurvedice

Legenda hindusă spune că, după ce a văzut suferinţa fiinţelor umane, Lord Brahma, zeul creaţiei, i-a elaborat modalităţi de a uşura acea suferinţă lui Daksha, care, la rândul său, i-a învăţat pe gemenii Ashwin. Figura 32-1 prezintă cronologia dezvoltării Ayurvedei.

Dhanvantari şi Bhardwaj au dezvoltat separat aspectele chirurgicale şi medicale ale Ayurveda în jurul secolului al IX-lea î.Hr. Elevii lor au consemnat aceste principii în detaliu în compendii numite Samhitas.

Sushruta Samhita, unul dintre cele mai larg acceptate texte ayurvedice, subliniază aspectele chirurgicale ale terapiei. Autorul său, Sushruta, este considerat părintele chirurgiei (în special al chirurgiei plastice şi reconstructive). Învăţăturile medicale ale lui Charak au fost o sinteză a lucrărilor anterioare. Materialul său a devenit un text clasic al înţelepciunii medicale nechirurgicale a Ayurveda. Generaţiile succesive i-au modificat opera, Samhita.

P SCOALILE PRINCIPALE ŞI SPECIALITATILE

Scoala de Medici (Atreya Sampradaya)

Charak a scris un text complet despre medicina ayurvedică în care a revizuit opera lui Agnivesh. Textul lui Charak a descris fiziologia Tridosh (Vat, Pit şi Kaph), şapte Dhatus (ţesuturi) şi trei Malas (excreţii). Textul său acoperea fiziopatologia şi tratamentul bolilor, constituţia umană (Prakriti), clasificări

Brahma

Daksha

Ashwins

Indra

Dhanvantari Bhardwaj

(Şcoala dezvoltată I

al chirurgilor)

secolele 8-6 î.Hr

Atreya
(şcoala de medici dezvoltată
)

Agnivesha, Harita, Bhela
(toţi au scris compendii
despre Ayurveda)

V

Sushruta
(a scris
Sushruta Samhita)

Nagarjuna
(Sushruta Samhita revizuită
)

secolul al VII-lea d.Hr. Vagbhatta

(a scris un comentariu
asupra lucrării lui Charak)

FIGURA 32-1 Cronologia Ayurvedei.

şi preparate de medicamente, dieta, „conduita corectă”, etica medicală şi multe alte aspecte ale medicinei.

Scoala de Chirurgi (Dhanvantari Sampradaya)

Sushruta a scris primele lucrări cuprinzătoare despre chirurgie. Acestea au fost mai târziu revizuite de Nagarjuna în secolul al II-lea d.Hr. Subiectele majore din textele sale au fost următoarele:

Injecţii

Îngrijire preoperatorie

Îngrijire postoperatorie

Suturarea

Asepsie

Sterilizarea

Săli de operaţii

Spitale

Sushruta a descris 141 de tipuri de instrumente şi a enumerat 40 de tipuri de intervenţii chirurgicale şi tehnici chirurgicale pentru tratarea cataractei, hemoroizilor, herniilor şi a problemelor osoase, în scopuri cosmetice şi plastice şi pentru îndepărtarea pietrelor la rinichi şi a calculilor biliari.

TABELUL 32-1 Specialităţi în Ayurveda

Ramuri ale Ayurveda

Ayurveda cuprinde opt specialităţi sau ramuri. Acestea cuprind un sistem dezvoltat pentru a preveni şi vindeca bolile, precum şi pentru a atinge şi menţine o sănătate excelentă. Tabelul 32-1 enumeră ramurile.

TABELUL 32-2 Cele cinci elemente şi simţurile

În cadrul acestor vibraţii a apărut elementul eter. Eterul a început să se mişte, creând aer. Mişcarea eterului a produs, de asemenea, frecare şi, prin frecare, a generat căldură, apoi foc. Din căldura focului, elementele eterice s-au dizolvat şi s-au lichefiat în apă. Apa s-a solidificat apoi pentru a forma molecule de pământ. Astfel, toată materia s-a născut din cele cinci elemente. Aceste cinci elemente există în forme energetice.

Cinci Elemente şi Simţurile

Cele cinci elemente se conectează, de asemenea, cu cele cinci simţuri: eter – auz, aer – atingere, foc – vedere, apă – gust şi pământ – miros şi sunt prezente în anumite funcţii fiziologice. Exprimarea funcţiilor organelor senzoriale sunt cinci acţiuni (Tabelul 32-2). În acest fel, elementele sunt direct legate de abilităţile oamenilor atât de a percepe mediul extern în care trăiesc, cât şi de a răspunde la acesta:

Eterul este mediul prin care se deplasează sunetul. Urechea este organul auzului, exprimându-şi acţiunea prin organul vorbirii, care creează un sunet semnificativ.

Aerul este legat de piele şi de simţul tactil. Organul său de acţiune este mâna, care este deosebit de sensibilă. Mâna realizează acţiunile de a ţine, a da şi a primi.

Focul produce lumină, căldură şi culoare şi, prin urmare, este legat de viziune şi direcţie. Organul său este ochiul.

Apa are legătură cu organul gustului. Limba este, de asemenea, legată de acţiunea organelor genitale, a penisului şi a clitorisului. În Ayurveda, penisul şi clitorisul sunt numite limbi inferioare. Prin controlul limbii superioare, se controlează în mod natural limba inferioară.

Elementul pământ se referă la simţul mirosului, iar nasul este organul său.

Proprietăţile lui Dosha

Vat, Pit şi Kaph controlează toate funcţiile biologice, psihologice şi fiziopatologice umane şi au proprietăţi subtile, aşa cum se arată în Caseta 32-1.

Dosha-urile cresc prin proprietăţi similare şi sunt diminuate prin proprietăţi opuse. De exemplu, cuva este uscată, uşoară şi rece, astfel încât orice aliment, medicament, stil de viaţă sau comportament care măreşte aceste calităţi măreşte cuva în organism. În schimb, factorii uleioşi, grei sau fierbinţi scad Tva.

Funcţiile lui Tridosha

Fiecare umor are o acţiune specifică. Vat este principiul mişcării şi poate fi numit principiul aerului corporal, spre deosebire de principiul aerului din mediu. Vat este o energie subtilă care guvernează toate mişcările biologice - respiraţia, clipirea, mişcarea muşchilor şi articulaţiilor, bătăile inimii şi toate contracţiile şi expansiunile nervilor şi membranei. În plus, controlează funcţiile psihologice care guvernează emoţiile de frică şi anxietate. Vat controlează, de asemenea, durerea, tremorurile şi spasmele. În linii mari, întregul sistem nervos poate fi etichetat ca funcţie Vat. Intestinul gros, cavitatea pelviană, oasele, pielea, urechile şi coapsele sunt locurile Vat. Orice exces de TVA se acumulează în aceste zone.

Groapa, sau focul corporal, guvernează digestia, absorbţia, asimilarea, nutriţia, temperatura, culoarea pielii, strălucirea ochiului, inteligenţa şi înţelegerea. Trezeşte furie, ură şi gelozie. Intestinul subţire, stomacul, sângele, glandele sudoripare, grăsimea, ochii şi pielea sunt locurile gropii; tot metabolismul este guvernat de Pit.

Kaph, apa biologică, este cimentul corpului, care asigură structura fizică. Este responsabil pentru rezistenţa corpului şi forţa biologică. Unge articulaţiile; asigură umiditate pielii; şi promovează vindecarea rănilor, forţa, vigoarea şi stabilitatea. Susţine memoria, dă energie inimii şi plămânilor şi menţine imunitatea. Kaph este prezent în gât, piept, cap, sinusuri, nas, gură, stomac, articulaţii, citoplasmă, plasmă şi secreţii lichide. Din punct de vedere psihologic, Kaph guvernează ataşamentul, lăcomia, invidia de lungă durată, calmul, iertarea şi dragostea.

Un echilibru al Dosha este necesar pentru o sănătate optimă. Împreună, ele guvernează toate activităţile metabolice: anabolism (Kaph), catabolismul (Vat) şi metabolismul (Pit).

Constituţii psihosomatice individuale — Prakriti

Prakriti, un cuvânt sanscrit compus din pra (înainte) şi akriti (creativitate), denotă constituţia fiecărui individ aşa cum este determinată la concepţie. În momentul fertilizării, permutările lui Vat, Pit şi Kaph determină constituţia noului individ, masculinitatea sau feminitatea dominând alte trăsături. Aceste trăsături de bază sunt, de asemenea, modelate de alţi factori importanţi, cum ar fi dieta, stilul de viaţă, comportamentul, emoţiile şi anotimpurile.

După cum este ilustrat în Caseta 32-2, pot exista până la şapte constituţii diferite, în funcţie de permutarea şi combinaţia dintre Vat, Pit şi Kaph. Prakriti este determinată genetic; constituţia de bază, combinaţia celor trei umori, rămâne neschimbată de-a lungul vieţii unui individ. Combinaţia poate, totuşi, să răspundă la schimbările de mediu.

Viaţa este considerată o cale sacră în Ayurveda, o interacţiune neîncetată între mediul intern (Tridosha) şi mediul extern, sau suma forţelor cosmice. Pentru a contracara schimbările externe, un individ poate crea un echilibru în forţele interne modificând dieta, stilul de viaţă şi comportamentul. Caracteristicile constituţiilor psihosomatice corespunzătoare sunt enumerate în Tabelul 32-3.

CASETA 32-2 Cele şapte tipuri de constituţie

Cuvă

Groapă

Kaph

Groapă de cuvă

Pit-Kaph

Kaph-Vat

Vat-Pit-Kaph

Constituţii mentale

Pe planul mental şi astral, trei Guna (atribute ale energiei feminine sau Prakriti) corespund celor trei umori care alcătuiesc constituţia fizică. În sistemul ayurvedic, Guna sunt Satva, Rajas şi Tamas. Ele oferă baza pentru distincţiile în temperamentul uman şi diferenţele individuale în dispoziţiile psihologice şi morale. Aceste atribute sunt subdivizate în continuare, dar acest lucru depăşeşte scopul acestui capitol.

Satva

Acest tip de minte exprimă esenţa, înţelegerea, puritatea, claritatea, compasiunea şi iubirea. Oamenii cu psihicul Satvic (temperamentul Satva) au corpuri sănătoase şi comportament şi conştiinţă pur. Ei cred în existenţa lui Dumnezeu, sunt religioşi şi sunt adesea persoane sfinte.

Rajas

Acest tip de minte operează la nivel senzual. Astfel de persoane sunt interesate de afaceri, prosperitate, putere, prestigiu şi poziţie. Se bucură de bogăţie, sunt în general extrovertiţi şi au o minte politică.

Tamas

Acest tip se distinge prin ignoranţă, inerţie, greutate şi totuşi. Oamenii tamasici sunt leneşi, egoişti şi distructivi din fire. Ei arată puţin respect faţă de ceilalţi. Toate activităţile lor sunt egocentrice. Persoana satvică atinge realizarea de sine fără prea mult efort, în timp ce cei cu mintea rajasică sau tamasică au dificultăţi. Aceste trei energii mentale subtile sunt responsabile pentru tiparele de comportament care pot fi modificate şi îmbunătăţite prin practică şi disciplina spirituală, cum ar fi yoga şi meditaţia.

P SĂNĂTATE ŞI BOLI

Sănătatea este definită în Ayurveda ca soliditatea corpului (Shrira), a minţii (Manas) şi a sufletului (Atma). Fiecare parte a acestui trepied al vieţii ar trebui să primească o atenţie egală pentru a se asigura că individul atinge o sănătate sănătoasă. Medicina ayurvedică

subliniază că influenţele psihice afectează puternic organismul atât în sănătate, cât şi în boală, fapt de care trebuie luat în considerare şi în terapia modernă.

Ştiinţa modernă se mândreşte cu înţelegerea sa asupra fiziologiei, dar, făcând acest lucru, a subliniat fragmentarea, izolarea şi dezbinarea. În loc de totalitate şi interacţiune, această viziune modernă acceptă doar obiectele fizice ca cauze ale bolii, în timp ce aceste obiecte sunt doar agenţi ai bolii, capabile să provoace simptome specifice, dar numai la o gazdă susceptibilă. Boala este rezultatul unei perturbări a fluxului spontan al inteligenţei naturii în fiziologie. Când oamenii încalcă legea naturii şi nu pot scăpa în mod adecvat de rezultatele acestei acţiuni, atunci aceştia dobândesc boli.

Ayurveda concepe corpul ca fiind compus din trei diviziuni principale: trei Doshas (umori), şapte Dhatus (ţesuturi) şi trei Malas (excreţii).

Cele trei Dosha-uri reglează funcţiile celulare. Groapa dă energie şi este responsabilă de funcţiile celulare, enzimatice şi metabolice; Kaph ajută la sintetizarea blocurilor de celule; iar Vat le controlează pe celelalte două. Un echilibru al acestor Dosha-uri, ţesuturile de bună calitate (cele şapte Dhatus) şi un anumit caracter al excreţiilor sunt esenţiale pentru menţinerea sănătăţii.

După cum sa explicat mai devreme, un individ se naşte cu un anumit Dosha predominând în constituţia sa (Prakriti). Acest dosha predominant, în afară de factorii genetici, de vârstă, de mediu şi de dietă, poate face un individ susceptibil la o anumită boală. De exemplu, indivizii Pit Prakriti sunt mai predispuşi să dezvolte un sindrom de boală cu simptome similare cu un ulcer peptic. Acest lucru se datorează hiperactivităţii Pit Dosha, care reglează activitatea enzimatică. Indivizii hiperpepsinogenemici sunt mai susceptibili la formarea ulcerului duodenal.2

Ayurveda ne învaţă că originea majorităţii bolilor se găseşte fie într-un dezechilibru exogen sau endogen din Dosha, fie într-o slăbiciune inerentă sau dobândită a ţesuturilor. Prin urmare, un tratament de succes sau prevenirea bolii constă în normalizarea funcţiilor celulare prin corectarea oricărui dezechilibru Dosha sau îmbunătăţirea vitalităţii inerente a ţesuturilor. De exemplu, în tratamentul cancerului, este importantă utilizarea agenţilor citotoxici pentru celulele canceroase. Totuşi, la fel de importantă este potenţarea sistemului imunitar şi stimularea mecanismelor de vindecare proprii ale organismului.

p MODURI DE TERAPIE

Odată pus un diagnostic, Ayurveda oferă diferite moduri de terapie. Tratamentul este ales în funcţie de constituţia pacientului, precum şi de procesul bolii. Modalităţile includ modificări ale dietei, medicamente botanice, minerale, produse de origine animală, exerciţii fizice, yoga, meditaţie, consiliere şi intervenţii chirurgicale.

Dieta

Ayurveda pune mare accent pe dietă, atât pentru efectul său direct asupra stării fiziologice a individului, cât şi pentru influenţa sa asupra acţiunii medicamentelor. Asimilarea corectă a constituenţilor dietetici este esenţială pentru menţinerea sănătăţii. Asimilarea necorespunzătoare are ca rezultat formarea de produşi intermediari ai digestiei care au proprietăţi toxice şi, prin urmare, sunt trataţi ca străini de către organism. Astfel de produse toxice se numesc Ama (aceasta duce la conceptele de tulburări imune şi autoimune).

Bolile artritice, cum ar fi artrita reumatoidă, sunt atribuite unei acumulări de Ama. Ar putea aceşti intermediari toxici — macromolecule absorbite transmucos din intestin (în cantităţi nesemnificative din punct de vedere nutriţional) — să provoace reacţii imune puternice? Intestinul uman are un sistem complex pentru a controla atacul continuu al substanţelor antigenice derivate din alimente, microorganisme şi toxine.3 S-a sugerat că absorbţia unor astfel de compuşi ar putea sta la baza patogenezei bolilor în intestin, precum şi în locuri îndepărtate, cum ar fi ficatul şi splina.4

Ayurveda subliniază prevenirea formării şi acumulării de Ama printr-o dietă adecvată şi utilizarea terapiilor pentru îmbunătăţirea digestiei. De asemenea, ia în considerare diverşi factori dietetici care declanşează sau elimină anumite boli.5 De aceea Ayurveda pune accent pe alimentaţie în funcţie de constituţia psihosomatică a pacientului (Prakriti), ora din zi (Dincharya) şi anotimp (Ritucharya). De exemplu, o persoană cu constituţie psihosomatică Pit nu ar trebui să mănânce alimente fierbinţi, înţepătoare sau picante la amiază vara, deoarece acest lucru tinde să crească bolile inflamatorii.

Ayurveda prescrie diete specifice pentru mai multe tulburări psihice. Cercetările recente susţin această abordare. Nivelurile cerebrale ale neurotransmiţătorilor 5-hidroxitriptamină, catecolamină şi acetilcolină s-au dovedit a fi influenţate de constituenţii dietei. În consecinţă, s-a sugerat că funcţiile normale ale creierului şi bolile mentale pot fi modificate de dietă.6 Evoluţiile interesante recente includ tratamentul cu succes al depresiei mentale cu precursori de neurotransmiţători.7,8

Ayurveda prescrie, de asemenea, anumite diete (Pathya) în timpul terapiilor medicamentoase, deoarece se crede că constituenţii dietei influenţează acţiunea medicamentului.

Individualizarea terapiei medicamentoase

Terapia medicinală este extrem de individualizată în Ayurveda.9 Alegerea şi doza de medicament sunt influenţate nu numai de boală, ci şi de constituţia individului şi de condiţiile de mediu susceptibile de a afecta Dosha-urile individului respectiv.

De exemplu, Piper rotudum (piper negru) şi Zingiber officinale (ghimbir), care cresc Pit (creşterea acidului din stomac şi a secreţiei de pepsină), sunt utilizate cu precauţie la persoanele cu o constituţie Pit. Un alt exemplu este în tratamentul pacientului cu hipertensiune arterială. Ayurveda prescrie Terminalia chebula pentru tratamentul pacienţilor hipertensivi care au Vat Prakriti, în timp ce pentru pacientul cu Pit Prakriti se foloseşte Terminalia arjuna.

În Vimanastrana, Charak a prezentat o discuţie interesantă despre factorii legaţi de gazdă şi medicamente care ajută la determinarea medicamentului şi a dozei (Caseta 32-3).

Ayurveda subliniază, de asemenea, momentul potrivit pentru administrarea medicamentelor. Având în vedere că cronofarmacologia (studiul momentului de administrare a medicamentelor în relaţie cu funcţia fiziologică) a fost dezvoltată abia recent ca o ramură a terapiei moderne, pare remarcabil că astfel de observaţii inteligente despre momentul administrării medicamentelor au fost făcute cu atâtea secole în urmă.

Farmacie în Ayurveda

În Ayurveda, farmacia este foarte dezvoltată. Aproape 70 de cărţi conţin peste 8000 de reţete pentru prepararea diferitelor medicamente, dintre care majoritatea sunt derivate din minerale şi plante.

Sunt disponibile multe formulări, inclusiv distilate simple (Arka), decocturi (Kwatha), tincturi (Avleha), pulberi (Churna), pastile (Vati, Goti şi Modak), produse fermentate (Asva) şi uleiuri medicamentoase (Taila şi Ghrita). Preparatele de ulei sunt deosebit de utile deoarece ajută la ţintirea locurilor de acţiuni.

Se recomandă descrieri detaliate ale metodelor pentru a se asigura că un medicament este potrivit pentru uz uman.10 O tehnică farmaceutică, Samskara (rafinament), este cunoscută sub numele de Shudhi (purificare), un proces care elimină toxicitatea unor minerale şi plante. O altă practică este administrarea de medicamente în combinaţie (Samyoga) pentru a reduce toxicitatea şi a creşte eficacitatea.

P CERCETARE

Cercetări moderne considerabile au dovedit eficacitatea preparatelor din plante ayurvedice, iar cercetările s-au mutat acum la elucidarea mecanismelor şi locurilor de acţiune ale acestora.11 Studii recente au demonstrat bazele genomice probabile pentru diferenţele metabolice, aşa cum a prezis Prakriti. Această variantă genetică poate oferi abordări mai noi ale farmacogenomicei. Studii ample despre subtipurile Prakriti şi cartografierea genomului, în special ale altor polimorfisme importante ale enzimelor metabolizante ale medicamentelor, cum ar fi CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, TPMT, etc., ar fi utile pentru a înţelege o posibilă relaţie farmacogenomică Prakriti cu metabolismul său, genotipul şi genotipul Prakriti de corelare12.

Curcumina, principiul activ al Curcuma longa, s-a dovedit a exercita un efect antiinflamator puternic prin blocarea multor căi inflamatorii, inversând rezistenţa la insulină şi inversând cancerul prin repararea genelor defecte.

Multe preparate din plante au fost folosite pentru a întări rezistenţa generală a gazdei. Rasayna, Jeevaniya şi Balya măresc rezistenţa ţesuturilor la boală, un concept similar cu

„terapia prohost", aşa cum este prezentat de Hadden.14 Terapia Prohost pretinde că măreşte răspunsurile celulare şi, în consecinţă, ameliorează stările de boală.15

O lucrare foarte recentă publicată în Phytotherapy Research în mai 2011 a constatat că extractul apos de rădăcină de Withania somnifera are capacitatea de a inhiba formarea amiloidului-1' matur! fibrile in vitro. Plăcile de amiloid din creier cauzează boala Alzheimer. Aceasta este o descoperire interesantă şi poate ajuta mulţi oameni să se îmbolnăvească de boala Alzheimer.16 Poate că cea mai interesantă este totuşi cercetarea actuală care demonstrează eficacitatea preparatelor din plante ayurvedice în condiţii pentru care medicina modernă are un succes limitat sau deloc. De exemplu, studiile pe animale au arătat că Withania somnifera (Ashwagandha) poate inversa imunosupresia ciclofosfamidei, azatioprinei şi prednisolonului, iar un extract alcoolic de 50% de Phyllanthus emblica protejează ficatul de paracetamol.17,18. după utilizarea Sunder Vati comparativ cu placebo. Interesant, studiul a constatat că alte trei formule ayurvedice sunt ineficiente. Pacienţii cu osteoartrită au prezentat o îmbunătăţire substanţială, foarte semnificativă, a durerii şi a dizabilităţii, fără efecte secundare semnificative (cu toate acestea, constatările radiologice nu s-au îmbunătăţit).19

MEDICINA PAYURVEDICĂ ŞI MODERNĂ

În evaluarea medicinei ayurvedice după standardele moderne, cineva întâmpină o serie de dificultăţi. În primul rând, există în natură o mare variaţie a cantităţii de substanţe farmacologic active din plante. În plus, multe constatări sunt mai mult subiective decât obiective. Omul de ştiinţă modern are dificultăţi în a recunoaşte experienţele subiective, deoarece nu a fost dezvoltată o metodologie de încredere pentru a măsura şi reproduce astfel de experienţe. Totuşi, experienţa totală obiectivă, care ignoră complet subiectivul, poate fi greşită şi chiar periculoasă.

Nu există obiectivitate completă. Ceea ce oamenii pretind ca atare este doar un acord între multe minţi. Experienţa subiectivă este limitată. Simţurile variază în abilităţi, iar realitatea pentru unul este irealitate pentru altul. Când folosiţi instrumentele ştiinţei cantitative, tehnice pentru a descrie fenomenele biologice şi ale sistemelor vii, se întâlnesc în curând limite. Trebuie impuse distincţii artificiale pentru a reduce variabilele şi a interpreta evenimentele neliniare în mod inteligibil.

Ştiinţa a confundat adesea harta cu realitatea reală. Luaţi exemplul vederii culorilor la albine. Ochiul unei albine este mai sensibil la lumina albastră, violetă şi ultravioletă, în timp ce receptorii din ochiul uman detectează mai uşor lungimile de undă roşii, verzi şi albastre. Astfel, albinele sunt aproape orbi la lumina roşie, iar oamenii sunt destul de orbi la lumina ultravioletă. Aceste caracteristici diferite fac ca membrii fiecărei specii să formeze o percepţie complet diferită asupra aceluiaşi obiect. Culoarea, mai degrabă decât să fie o parte a „realităţii" unui obiect perceput, este o expresie a aparatului senzorial, determinată de modelul unic de conexiuni interneurale al fiecărei specii sau individ. Şi mai interesant este faptul că, în cadrul aceleiaşi specii, percepţia poate varia considerabil.

Filosofia ayurvedică poate părea cititorul contemporan ca fiind inutil de complexă pentru teritoriul conceptual pe care îl abordează. Cu toate acestea, este de fapt destul de succint şi relevant pentru viaţa modernă. Preceptele sale au influenţat multe sisteme de vindecare, inclusiv medicina naturistă, prin mai multe căi ale tradiţiilor sale rădăcină. A apărut alături de sistemele cunoscute de primii perşi şi greci, precum şi de chinezi. Medicina modernă este ea însăşi o distilare a acestor tradiţii bogate. Când se compară conceptele ayurvedice cu cele ale Europei preindustriale, devine evidentă multă similitudine.

P REZUMAT

Aici sunt prezentate doar câteva priviri ale Ayurveda. Acest sistem antic de medicină, dezvoltat de-a lungul secolelor, are un cadru consistent şi logic şi oferă instrucţiuni detaliate pentru păstrarea sănătăţii şi tratamentul bolilor. Ayurveda s-a confruntat cu un eşec atunci când medicina modernă a supus toate cunoştinţele unei verificări experimentale şi statistice, care, deşi utilă, este limitată de instrumentele disponibile şi de percepţiile care stau la baza întrebărilor puse. Acum că s-au acumulat cunoştinţe considerabile despre fiziologia celulară şi că există instrumente moderne de cercetare biomedicală mai sensibile, putem fi capabili să evaluăm conceptele Ayurveda mai eficient.

REFERINȚE

Gordon BL. Medicina în toată antichitatea. Philadelphia: FA Davis; 1949:313-354.

Rotter JI, Sones JQ, Samloff IM, et al. Boala ulceroasă duodenală asociată cu creşterea pepsinogenului I seric: o tulburare autozomal dominantă moştenită. N Engl J Med. 1979;300:63-66.

Walker WA. Manipularea antigenului de către intestin. Arch Dis Copil. 1978;53:527-531.

Tagesson C, Sjodahl R, Thoren B. Trecerea moleculelor prin peretele tractului gastrointestinal. Scand J Gastroent. 1978;13:519-524.

Gulabkunverba S. Charak Sutra 26, Charak Samhita. Societatea Ayurvedică: Jamnagar, India; 1949:124-141.

Ferstorm JD. Precursori dietetici şi formarea neurotransmiţătorilor cerebrali. Annu Rev Med. 1981;32:413-425.

Copen A, Shaw DM, Farrell MB. Potenţarea efectului antidepresiv al unui inhibitor de monoaminoxidază de către triptofan. Lancet. 1963;1(7272):79-81.

Gelenberg AJ, Wojcik JD, Growden JH, şi colab. Tirozina pentru tratamentul depresiei. Am J Psihiatul. 1980;137:622-623.

Sasdri RD, Gulabkunverba S. Charak Sutra

8. Societatea Ayurvedică: Jamnagar, India; 1949:105.

Budar Peth YJB. Sharangdhar Samhita, partea a II-a. YJ Dixit: Pune, India; 1908.

Satyavati GV, Raina MK, Sharma M. Plante medicinale din India. Vol. 1 şi 2 New Delhi: Consiliul Indian de Cercetare Medicală; 1976.

Yogita G, Kalpana J, Bhushan P. Medicină tradiţională la farmacogenomica modernă: tipul Ayurveda Prakriti şi polimorfismul genei CYP2C19 asociat cu variabilitatea metabolică. Evid Based Complement Alternat Med. 2011:1-5:Arti- cle ID 249528. doi:10.1093/ecam/ nep2062009.

Bharat B. Aggarwal direcţionarea, obezitatea indusă de inflamaţie şi bolile metabolice de către curcumină şi alte nutraceutice. Annu Rev Nutr. 2010;30:14.1- 14.27.

Hadden JW. Imunomodulatorii în imunoterapia cancerului şi a altor boli. Trends Pharm Sci. 1982;3:191-194.

Srivastava R, Puri V, Srimal RC, et al. Efectul curcuminei asupra agregării trombocitelor şi sintezei vasculare de prostaglandine. Arzneimittelforschung (Cercetarea medicamentelor). 1986;36:715-717.

Kumar S, Harris RJ, Seal CJ şi colab. Un extract apos de rădăcină de withania somnifera inhibă formarea fibrilei de amiloid p in vitro. Phytother Res. 2011 mai 12:doi: 10.1002/ptr.3512.

Ziauddin M, Phansalkar N, Patki P, et al. Studii asupra efectelor imunomodulatoare ale Ashwagandha. J Etnofarmacol. 1996;50:69-76.

Gulati RK, Agarwal S, Agrawal SS. Studii hepatoprotectoare asupra Phyllanthus emblica Linn. şi quercetină. Indian J Exp Biol. 1995;33:261-268.

Paranjpe P, Kulkarni PH. Eficacitatea comparativă a patru formulări ayurvedice în tratamentul acneei vulgare: o evaluare clinică dublu-orb, randomizată, controlată cu placebo. J Etnofarmacol.

1995;49:127-132.

LITTURĂ A MULTE

Budwar Peth YJB. Sharangdhai Samhita, Partea 1. Pune, India: Dixit. 1908.

Dahanukar SA, Date SG, Karainchikar SM. Efectul citoprotector al Terminalia chebula şi al Asparagus racemosa asupra mucoasei gastrice. Droguri indiene. 1983;20:442-495.

Dahanukar SA, Karandikar SM. Evaluarea activităţii antialergice a Piper longum. Droguri indiene. 1984;21:377-383.

Gulabkunverba S, Charak Samhita şi Sushruta Shamita. Chaunkamba Orientale, Varanasi. Jamnagar, India: Societatea Ayurvedică; 1980.

Kerup PVN. În: Bannerman RH, Burton J, Wen-Chieh C, eds. Medicină tradiţională şi acoperire medicală. Geneva: OMS; 1983:50-58.

Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, et al. Tratamentul osteoartritei cu o formulare herbominerală: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. J Etnofarmacol. 1991;33:91-95.

Lad V. Ayurveda, ştiinţa autovindecării. Sante Fe, NM: Lotus Press; 1984.

Lad V. Ayurveda. O abordare medicală holistică. Sondă. 1987;26:293-297.

McIntosh RP. Importanţa timpului în administrarea de hormoni şi medicamente. Trends Pharm Sci. 1984;5:492-501.

Meerson FA. Adaptare, stres şi profilaxie. New York: Springer-Verlag; 1984:86-93.

Rege NN, Dahanukar SA, Karandikar SM. Efectul hepatoprotector al Tinospora cordifolia împotriva afectarii hepatice induse de tetraclorură de carbon. Droguri indiene. 1984;21:544-580.

Singhal GD, Tripathi SN, Chaturvedi GN. Consideraţii fundamentale şi de chirurgie plastică în chirurgia indiană antică. Vol. 1 Varanasi, India: Singhal Publications; 1981:15-16.

Srikantamurthy KR. Metode clinice în Ayurveda. Varanasi, India: Chaukhambha Orientalia; 1983.

Thakkar C. Ayurveda, arta indiană şi ştiinţa medicinei. New York: Noble Offset Printers; 1974.

Medicina botanică — o perspectivă modernă

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Termenul de plantă se referă la o plantă folosită în scopuri medicinale. Sunt plantele medicinale eficienţi sau utilizarea lor este doar o reflectare a folclorului, a teoriilor învechite şi a mitului? Pentru cei neinformaţi, plantele medicinale sunt considerate în general medicamente ineficiente utilizate înainte de apariţia unor medicamente sintetice mai eficiente. Pentru alţii, ierburile sunt pur şi simplu surse de compuşi de izolat şi apoi comercializaţi ca medicamente. Cu toate acestea, pentru unii, ierburile şi extractele brute de plante sunt medicamente eficiente care trebuie respectate şi apreciate.

Pentru mulţi oameni din lume, medicamentele pe bază de plante sunt singurii agenţi terapeutici disponibili. La sfârşitul anilor 1990, Organizaţia Mondială a Sănătăţii a estimat că aproximativ 80% din populaţia lumii se bazează pe plante pentru nevoile de îngrijire primară a sănătăţii.1 Această utilizare pe scară largă a medicamentelor din plante nu este limitată la ţările în curs de dezvoltare, deoarece s-a estimat că 70% din toţi medicii din Franţa şi Germania prescriu în mod regulat preparate din plante.

Deşi medicina pe bază de plante a existat încă de la începutul timpurilor, cunoştinţele despre modul în care plantele afectează de fapt fiziologia umană rămân în mare parte neexplorate. Mulţi indivizi îşi formulează viziunea despre medicina pe bază de plante bazate pe opinie, filozofie şi ideologie. Acest capitol urmăreşte să faciliteze o viziune informată asupra medicinei pe bază de plante. Se discută trecutul şi viitorul medicamentelor pe bază de plante. Credem că evoluţia continuă a tradiţiei medicinei pe bază de plante poate fi realizată doar în contextul cercetării ştiinţifice continue.

În întreaga lume, dar mai ales în Europa, Statele Unite, Canada, Australia şi Japonia, a avut loc o renaştere extraordinară în utilizarea şi aprecierea plantelor medicinale în ultima parte a secolului al XX-lea. De exemplu, în Statele Unite, vânzarea produselor pe bază de plante a crescut vertiginos de la 200 de milioane de dolari în 1988 la peste 3,5 miliarde de dolari în 1997, înainte de a se stabiliza în intervalul de 4 miliarde de dolari pe an (Tabelul 33-1). În cadrul Comunităţii Europene vânzările anuale au depăşit 7 miliarde USD în 1997.2

Renaşterea medicinei pe bază de plante, în special în ţările dezvoltate, se bazează în mare parte pe un interes reînnoit al publicului şi al cercetătorilor ştiinţifici. În ultimii 20 până la 30 de ani, a existat o creştere uriaşă a informaţiilor ştiinţifice referitoare la plante, extracte brute de plante şi diferite substanţe din plante ca agenţi medicinali. De exemplu, o căutare PubMed a termenului „medicament pe bază de plante" a dat peste 1300 de accesări în 2010. Cu toate acestea, numărul de studii despre medicamentele botanice este mult mai mare. De exemplu, au fost publicate 130 de studii numai despre Ginkgo biloba în 2010.

P ROLUL PLANTELOR IN FARMACIA MODERNA

Plantele joacă încă un rol major în farmacia modernă. În ultimii 50 de ani, aproximativ 25% din toate medicamentele eliberate pe bază de reţetă din Statele Unite şi din alte ţări dezvoltate au conţinut constituenţi activi obţinuţi din plante. Digoxina, codeina, colchicina, morfina, vincristina şi yohimbina sunt câteva exemple populare. Multe preparate fără

prescripţie medicală (OTC) sunt, de asemenea, compuse din compuşi vegetali. Farmacognozia, studiul medicamentelor naturale şi al constituenţilor acestora, joacă un rol major în dezvoltarea actuală a medicamentelor. Din păcate, calea standard de aprobare a unui medicament este un proces care durează de obicei 10 până la 18 ani, la un cost total de aproximativ 250 milioane USD (Tabelul 33-2).

Deoarece o plantă nu poate fi brevetată, plantele sunt verificate pentru activitatea biologică şi apoi aşa-numiţii constituenţi „activi" (compuşi) sunt izolaţi şi de obicei

TABELUL 33-1 Vânzări totale estimate de plante medicinale în Statele Unite 1994-2005

Date de la Ferrier GKL, Thwaites LA, Rea PR, et al. Vânzările de suplimente botanice pe bază de plante şi plante pentru consumatori din SUA. Nutr Business J. 2006. http://www.nutritionbusiness.com.

TABELUL 33-2 Exemple clasice de medicamente din plante cu o corelaţie cu utilizarea lor tradiţională

Date de la De Smet PA. Drugs 1997;54:801-840.

modificat chimic pentru a produce substanţe unice. Dacă compusul este suficient de puternic, compania de medicamente începe procesul de a obţine aprobarea Food and Drug Administration (FDA). Din 520 de medicamente noi aprobate de FDA sau de entităţi comparabile din ţările dezvoltate, 30 proveneau direct din surse de produse naturale şi alte 173 erau fie semisintetice dintr-o sursă naturală, fie modelate după un compus natural.1

Din cauza cheltuielilor şi a lipsei de protecţie prin brevet, puţine evaluări clinice au fost făcute înainte de 1980 pe plante întregi sau extracte de plante brute ca agenţi medicinali în sine. Un factor cheie în contribuţia la mai multe cercetări în domeniul medicamentelor pe bază de plante după această perioadă a fost dezvoltarea în Europa a politicilor şi practicilor de reglementare care au făcut ca companiile să facă cercetare fezabilă din punct de vedere economic. De exemplu, în Germania, reglementările permit comercializarea produselor pe bază de plante cu menţiuni de droguri dacă se dovedeşte că sunt sigure şi eficiente.3 Dacă produsul pe bază de plante este disponibil pe bază de reţetă sau OTC se bazează pe aplicarea şi siguranţa utilizării. Produsele pe bază de plante vândute în farmacii sunt rambursate prin asigurare dacă sunt prescrise de un medic.

Dovada cerută de un producător din Germania pentru a ilustra siguranţa şi eficacitatea unui produs pe bază de plante este mai puţin (şi mai adecvată) decât dovada cerută de FDA pentru medicamentele din Statele Unite. În Germania, o comisie specială (Comisia E) a elaborat o serie de 400 de monografii despre produse pe bază de plante similare cu monografiile OTC din Statele Unite. Un produs pe bază de plante este considerat sigur şi eficient dacă un producător îndeplineşte cerinţele de calitate ale monografiei sau produce dovezi suplimentare de siguranţă şi eficacitate care pot include date din literatura existentă,

informaţii anecdotice de la medicii practicieni şi studii clinice limitate. În schimb, în Statele Unite, extractele care sunt identice cu cele aprobate în Germania ca medicamente sunt disponibile ca „suplimente alimentare”, dar producătorilor le este interzis să facă orice afirmaţie terapeutică pentru produsele lor. Nu sunt permise afirmaţii medicamentoase pentru majoritatea produselor pe bază de plante din Statele Unite, deoarece FDA cere acelaşi standard de dovezi absolute ca şi pentru noile medicamente sintetice. Până acum, FDA a respins ideea de a înfiinţa un „comitet consultativ de experţi” independent pentru dezvoltarea de monografii similare monografiilor Comisiei E din Germania, precum şi alte idei pentru a crea un cadru adecvat pentru comercializarea produselor pe bază de plante în Statele Unite.

Sistemul de monografie din Germania a permis companiilor să-şi comercializeze produsele în conformitate cu orientările Comisiei E. Având capacitatea de a face afirmaţii adecvate, multe companii au obţinut succes cu produsele lor şi li s-a permis să finanţeze cercetarea necesară pentru a obţine o mai mare acceptare în medicina convenţională. Utilizarea extractului de sunătoare în tratamentul depresiei este un exemplu perfect pentru a ilustra modul în care monografiile Comisiei E au condus la o documentare semnificativă a eficacităţii plantelor cu o lungă istorie de utilizare populară pentru depresie.

Când monografia Comisiei E pentru sunătoare a apărut în 1984, a identificat hipericina constituent ca constituent activ şi a permis utilizarea medicinală a plantei (în doze medii de 2 până la 4 g plantă sau 0,2 până la 1 mg hipericină totală) pentru depresie, anxietate sau excitare nervoasă.

Iniţial, s-a crezut că hipericina a acţionat ca un inhibitor al enzimei monoaminoxidază, ducând astfel la creşterea monoaminelor din sistemul nervos central, cum ar fi serotonina şi dopamina. Cu toate acestea, sa demonstrat mai târziu că sunătoarea nu inhibă monoaminoxidaza in vivo.4 Activităţile antidepresive par să fie legate mai mult de inhibarea recaptării serotoninei, aşa cum se întâmplă cu medicamentele Prozac, Paxil şi Zoloft; modularea funcţiei neuroendocrine; reglarea în jos a receptorilor Ş-adrenergici; şi reglarea în sus a receptorilor serotoninei în zonele creierului care sunt implicate în depresie.4,5 În plus, se pare că, deşi hipericina este un marker important, se crede că alţi compuşi precum flavonoidele joacă, de asemenea, un rol major în farmacologia sunătoarei. Punctul cheie aici este că înţelegerea şi documentarea ulterioară a eficacităţii clinice a extractului de sunătoare a fost în mare parte rezultatul direct al unui stimulent comercial creat de existenţa Comisiei E.6

Ştiinţa a alimentat „Renaşterea pe bază de plante”

Îmbunătăţirile în tehnicile analitice şi farmacologia modernă au oferit cercetătorilor instrumentele şi înţelegerea necesare pentru a evalua în mod corespunzător medicamentele pe bază de plante. Îmbunătăţirile tehnicilor de cultivare a plantelor şi ale calităţii extractelor din plante (controlul calităţii şi standardizarea) au condus, de asemenea, la dezvoltarea unor medicamente eficiente din plante. Aceste progrese au creat o renaştere în aprecierea şi utilizarea plantelor medicinale. Se pare că ştiinţa şi medicina au avansat în sfârşit la un nivel

în care natura poate fi mai degrabă apreciată decât redusă. Investigaţia ştiinţifică a medicamentelor din plante înlocuieşte o parte din misterul şi romantismul plantelor medicinale cu o mai bună înţelegere a modului în care funcţionează plantele medicinale. În urmă cu treizeci de ani, era imposibil să se determine exact modul în care plantele medicinale îşi promovau efectele vindecătoare, deoarece ştiinţa analitică nu avansa la un nivel suficient de sofisticare. Acest punct este bine ilustrat de faptul că principalul mecanism de acţiune responsabil pentru efectul antiinflamator al aspirinei nu a fost înţeles până la începutul anilor 1970, iar mecanismul său de acţiune pentru ameliorarea durerii nu a fost încă pe deplin înţeles.

Deoarece mecanismul de acţiune terapeutică al unei anumite plante nu a putut fi pe deplin dedus, multe medicamente eficiente din plante au fost etichetate în mod eronat ca neavând activitate farmacologică. Acum, cercetătorii dotaţi cu o mai bună înţelegere şi o tehnologie mai sofisticată redescoperă minunea plantelor ca agenţi medicinali. O mare parte din înţelegerea sporită este, în mod interesant, rezultatul cercetării medicamentelor sintetice.

De exemplu, una dintre clasele moderne de medicamente este blocantele canalelor de calciu. Aceşti agenţi blochează intrarea calciului în celulele musculare netede, inhibând astfel contracţia şi promovând relaxarea musculară. Medicamentele care blochează canalele de calciu sunt utilizate în prezent în tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei, astmului şi a altor afecţiuni asociate cu contracţia muşchilor netezi. Ele reprezintă o etapă foarte evoluată a farmaciei moderne de medicamente. După ce medicamentele cu canale de calciu au devenit mai bine înţelese, s-a descoperit că multe plante medicinale conţin componente care posedă activitate de blocare a canalelor de calciu. În cele mai multe cazuri, utilizarea istorică a acestor plante a corespuns activităţii lor de blocare a canalelor de calciu.

Pe lângă faptul că posedă activitate farmacologică înţeleasă în prezent, multe plante au acţiuni farmacologice care nu sunt în concordanţă cu înţelegerea farmacologică modernă. De exemplu, adesea o plantă pare să afecteze mecanismele de control homeostatic pentru a ajuta la normalizarea multor procese corporale. Când există o hiperstate, planta are un efect de scădere, iar când există o ipostată, are un efect de întărire. Această acţiune este total derutantă pentru farmacologii ortodocşi, dar nu şi pentru herbalistii cu experienţă care au folosit termeni precum alterativ, amfoter, adaptogen sau tonic pentru a descrie acest efect.

Avantajele medicamentelor pe bază de plante

În general, se crede că preparatele din plante au trei avantaje majore: costuri mai mici, efecte secundare mai puţine şi efecte medicinale care tind să normalizeze funcţia fiziologică. Atunci când este utilizat cel mai eficient, mecanismul de acţiune al unei plante corectează adesea cauza de bază a unei tulburări. În schimb, un medicament sintetic este adesea conceput pentru a atenua simptomul sau efectul fără a aborda cauza de bază. Interesant este că cercetările au arătat adesea pentru multe plante că întreaga plantă sau extractul brut este mult mai eficient decât constituenţii izolaţi. În multe cazuri, componentele multiple produc acţiuni farmacologice multiple.

Medicina pe bază de plante va juca cu siguranță un rol major în medicina viitoare. Pe măsură ce medicina modernă dobândește mai multe cunoștințe și înțelegeri despre sănătate și boală, adoptă terapii care sunt mai naturale și mai puțin toxice. Modificarea stilului de viață, reducerea stresului, exercițiile fizice, meditația, schimbările dietetice și multe alte terapii naturiste tradiționale devin mult mai populare în cercurile medicale standard. Aceasta ilustrează schimbarea de paradigmă care are loc în medicină.

Odată cu progresul continuu în știință și tehnologie, a existat o îmbunătățire semnificativă a calității medicamentelor pe bază de plante disponibile și a înțelegerii utilizării lor clinice optime. Îmbunătățirile tehnicilor de cultivare, împreună cu îmbunătățirea controlului calității și standardizarea potenței, vor continua să crească eficacitatea medicamentelor pe bază de plante.

P STUDIUL MEDICINII PLANTELOR

Studiul medicinei pe bază de plante se întinde pe largimea farmacologiei, studiul istoriei, sursei, proprietăților fizice și chimice, mecanismelor de acțiune, absorbție, distribuție, biotransformare, excreție și utilizări terapeutice ale „medicamentelor". În multe privințe, investigația farmacologică a plantelor medicinale este abia la început. Acest manual este plin de exemple de plante medicinale a căror utilizare istorică este justificată de noi investigații asupra farmacologiei sale.

Istoria medicinei pe bază de plante

Istoria utilizării plantelor ca medicamente este plină de povești interesante și fapte fascinante. Evoluția care a avut loc în medicina pe bază de plante de-a lungul secolelor abia începe să fie recunoscută pe măsură ce medicamentele mai naturale câștigă acceptare. Interesant este că această acceptare este în mare măsură rezultatul unei investigații științifice sporite.

Există o tendință de a utiliza substanțe naturale, inclusiv compuși găsiți în corpul uman, cum ar fi interferonul, interleukina, insulina și hormonul de creștere uman, precum și alimentele, componentele alimentare, ierburile și compușii din plante. Din ce în ce mai mulți cercetători descoperă proprietățile vindecătoare extraordinare ale acestor compuși naturali și avantajele lor față de medicamentele sintetice și chirurgia în tratamentul multor afecțiuni de sănătate. Prin aceste investigații științifice, se conturează o tendință către medicina naturală. Pentru a aprecia mai bine această tendință evolutivă, această secțiune prezintă câteva dintre aspectele istorice ale medicinei pe bază de plante. Multe dintre următoarele sunt derivate din Farmacia verde a lui Barbara Griggs: O istorie a medicinei pe bază de plante?

La Început

Plantele au fost folosite ca medicamente încă de la începutul vieții animale. Se crede că utilizarea inițială a plantelor ca medicamente de către oameni a fost rezultatul radiesteziei „instinctive". Animalele din sălbăticie oferă încă dovezi că acest fenomen are loc. Animalele,

cu câteva excepţii notabile, mănâncă plante care le vindecă şi evită plantele care le fac rău. Probabil că şi oamenii au posedat acest instinct la un moment dat.

Pe măsură ce civilizaţiile s-au dezvoltat, bărbaţii şi femeile de medicină erau responsabili pentru transmiterea informaţiilor despre ierburi către succesorii lor. Înainte de apariţia limbajului scris, această informaţie a fost transmisă prin mijloace verbale şi experienţiale.

Pe lângă radiestezia instinctivă, se credea în mod obişnuit că plantele au fost semnate de „creator" cu vreun indiciu vizibil sau de altă natură care ar indica utilizarea lor terapeutică. Acest concept este denumit în mod obişnuit „doctrina semnăturilor". Exemple comune ale acestei doctrine sunt următoarele:

Panax ginseng (ginseng): rădăcinile sale seamănă puternic cu o figură umană, iar utilizarea sa generală este ca tonic.

Caulophyllum thalictroides (cohosh albastru): ramurile sale sunt dispuse ca membrele în spasm, indicând utilitatea sa în tratamentul spasmului muscular.

Sanguinaria canadensis (rădăcină de sânge): rădăcinile şi seva au o culoare frumoasă a sângelui, care corespunde utilizării sale tradiţionale ca „purificator de sânge".

Lobelia inflata (lobelia): florile sale au forma unui stomac, corespunzând calităţilor sale emetice.

Hydrastis canadensis (goldenseal): rădăcina sa galben-verde semnifică utilizarea sa în icter, precum şi în procesele infecţioase.

Toate aceste utilizări au fost confirmate de cercetări recente.

Materia Medica

Odată cu dezvoltarea limbajului scris, materia medicas (cărţi care conţin informaţii de prescriere despre ierburi) a devenit vehiculul de transmitere a informaţiilor despre utilizarea medicinală a ierburilor către viitorii herboriști. Materia medicas a fost înregistrată în China antică, Babilon, Egipt, India, Grecia şi alte părţi ale lumii. Din aceste materiale medicale, este destul de evident că medicamentele pe bază de plante erau terapii foarte respectate în cele mai vechi timpuri.

Influenţa lui Galen

Niciun sistem, reguli sau clasificare a materialului medicinal din plante occidentale nu a existat până în secolul I d.Hr., când Galen, medicul grec care a fondat fiziologia experimentală, şi-a stabilit sistemul de reguli şi clasificare. Clasificarea lui Galen s-a bazat pe medicina hipocratică (adică, echilibrul celor patru umori: sânge, bilă galbenă şi neagră şi flegmă) şi o credinţă profundă într-o natură binefăcătoare. Deşi sistemul său este considerat grav defectuos în lumina cunoştinţelor medicale moderne, Galen este considerat istoric a fi fondatorul plantelor ştiinţifice.

Galen a evaluat şi clasificat fiecare plantă în funcţie de relaţia ei cu teoria medicală hipocratică. Deşi bazat iniţial pe principiile hipocratice, Galen şi-a construit propriul sistem elaborat şi rigid de medicină. Lucrarea lui Galen a însemnat şi începutul unei diviziuni clare între medicul profesionist şi vindecatorul tradiţional. Deoarece numai cei bine educaţi puteau înţelege sistemul lui Galen şi, chiar şi cu cea mai bună şcoală, acesta a rămas un mister pentru mulţi, toate provocările la adresa medicului profesionist au fost efectiv eliminate de dogme.

Sistemul lui Galen a dominat gândirea medicală europeană timp de 1500 de ani. Poate că dacă Imperiul Roman ar fi continuat să înflorească, alţii ar fi apărut pentru a dezvolta teorii alternative. În schimb, medicina galenică a domnit necontestat pe tot parcursul Evului Mediu. Până în secolul al XIX-lea, medicul „profesionist", încrezător în cunoştinţele sale presupuse superioare, a dus filozofia galenică la o extremă probabil niciodată imaginată de Galen, prin adoptarea sângerării, epurării şi administrării medicamentelor exotice. Acest lucru era în contrast direct cu utilizarea răbdătoare de către vindecătorul tradiţional a ierburilor tradiţionale şi cu credinţa extraordinară în puterea vindecătoare a naturii.

Ciuma Neagră şi Sifilisul

Deşi medicina galenica a dominat Evul Mediu, medicina pe bază de plante era încă profund înrădăcinată în cultura europeană. Ciuma neagră din 1348 poate fi începutul schimbării în gândirea medicală, deoarece medicina convenţională era total inutilă. Pe măsură ce aproape o treime dintre europeni au murit în timpul acestei ciumă, publicul a început să-şi piardă încrederea în medicina galenică. Aproape 150 de ani mai târziu, o altă lovitură a fost dată medicinei galenice, când sifilisul a devenit problema medicală majoră. Spre deosebire de Moartea Neagră, pacienţii cu sifilis au avut tendinţa de a supravieţui mai mult, oferind medicilor mai mult timp pentru a experimenta tratamente. În acest moment, a început probabil cea mai mare farsă din istoria medicinei. Mercurul a devenit tratamentul medical standard pentru sifilis, în ciuda faptului că până şi Galen a considerat mercurul prea otrăvitor pentru a fi folosit.

Sifilisul a deschis totuşi uşa pentru utilizarea unor noi plante medicinale din America. Un medic francez, Nicholas Monardes, a publicat o relatare cuprinzătoare despre sarsaparila şi alte câteva medicamente „noi" în tratamentul sifilisului în 1574. Mulţi europeni de la acea vreme credeau că sifilisul a venit în Europa din Indiile de Vest cu marinarii lui Columb şi, pentru că exista o credinţă generală că orice boală era nativă într-o ţară, ar putea fi cultivată numai de plante medicinale în această ţară. sarsaparila să devină un remediu popular. Deoarece tratamentul standard al sifilisului a fost folosirea mercurului, care deseori ducea la o morbiditate mai mare decât sifilisul, sarsaparila a fost o alternativă binevenită. În ciuda entuziasmului iniţial, cura de sarsaparila lui Monardes şi-a pierdut în cele din urmă favoarea, probabil din cauza altor componente din cură; în special, pacienţii au fost ţinţi într-o cameră caldă timp de 30 de zile şi pentru următoarele 40 de zile au fost obligaţi să se abţină de la vin şi de la actul sexual.

Deşi popularitatea publică a sarsaparilei a scăzut, aceasta a continuat să fie folosită în tratamentul sifilisului. În timpul operaţiunilor militare din Portugalia în 1812, un inspector general britanic al spitalelor a remarcat că soldaţii portughezi care sufereau de sifilis care au folosit sarsaparila şi-au revenit mult mai repede şi mai complet decât omologii lor britanici care au fost trataţi cu mercur.

Sarsaparilla a fost folosită şi de chinezi în tratamentul sifilisului. Observaţiile clinice ulterioare din China ar demonstra, prin utilizarea testelor de sânge, că sarsaparila este eficientă în aproximativ 90% din cazurile de sifilis acut şi 50% din cazurile de sifilis cronic.

Deşi sarsaparila a fost în mod clar mai benefică decât mercurul în tratamentul sifilisului, mercurul a fost tratamentul medical standard de alegere timp de mai bine de patru secole şi jumătate. Unii istorici au afirmat că „folosirea mercurului în tratamentul sifilisului poate fi cea mai colosală păcăleală comisă vreodată" din istoria medicinei. Mercurul a reprezentat un nou tip de medicament, unul formulat şi preparat într-un laborator folosind noile tehnici ale chimiei. A ajutat la pregătirea drumului pentru viitoarele medicamente sintetice şi minerale în detrimentul medicamentelor pe bază de plante.

Provocări ale medicinei galenice

Anii 1500 au văzut, de asemenea, o provocare puternică pentru medicina galenică din cercurile tradiţionale. Mai exact, Paracelsus, un alchimist care credea cu tărie în doctrina semnăturilor, a fost responsabil pentru întemeierea medicinei farmaceutice moderne. Paracelsus este probabil cel mai amintit pentru dezvoltarea laudanumului (tinctura de opiu). După Paracelsus, preparatele şi tratamentele galenice au căzut foarte mult în disgraţie.

În cercurile publice, medicina pe bază de plante îşi recăpăta şi un oarecare respect. La începutul anilor 1600, Culpepper, un farmacist englez, şi-a publicat cartea The English Physician. În loc să ceară pacienţilor să cumpere medicamente exotice sau importate scumpe, Culpepper a recomandat ierburile pe care clienţii şi cititorii săi le aveau cultivate în propriile lor curţi. Deşi filosofia pe bază de plante a lui Culpepper se bazează pe raţionalizări astrologice, ea a consolidat o puternică tradiţie engleză a medicinei pe bază de plante domestice. Acest lucru a venit într-un moment în care medicii profesionişti începeau să dispreţuiască medicina pe bază de plante.

Între timp, în America în anii 1600 şi 1700, ierburile folosite în mod tradiţional de nativii americani au devenit destul de populare, în special în tratamentul malariei şi scorbutului. Medicina pe bază de plante a continuat să câştige şi mai mult respect la sfârşitul anilor 1700, aşa cum este exemplificat de descrierea clasică a digitalicei făcută de medicul englez Withering. Cu toate acestea, mercurul, sângerarea şi epurarea au fost încă tratamentele medicale „standard", reprezentate de moartea lui George Washington din cauza complicaţiilor apărute în timpul tratamentului unei dureri de gât (adică a fost sângerat până la moarte).

Mişcările thomsoniene şi eclectice

La începutul anilor 1800, medicina standard ar fi fost gata să reconsidere remediile tradiţionale pe bază de plante, dar apoi a apărut mişcarea thomsoniană. Samuel Thomson (1769-1843) a brevetat un sistem de medicină pe bază de plante care, în 1839, a revendicat peste 3 milioane de adepţi fideli. Deşi Thomson a readus în medicină ideea hipocratică vitalistă a vis medicatrix naturae şi a câştigat un sprijin public larg pentru utilizarea plantelor medicinale, mişcarea thomsoniană a fost probabil în detrimentul reformei medicale.

Thomsonienii au devenit blocaţi în prejudecăţi şi dogme şi au insistat că toate cunoştinţele medicale sunt complete şi pot fi găsite în lucrările lui Thomson. Aceste şi alte afirmaţii au stârnit dispreţ, indignare, furie şi resentimente în medicul obişnuit din America de Nord. Frecvent bazate pe epurare prin utilizarea emeticelor pe bază de plante, tratamentele lui Thomson erau adesea la fel de dure ca şi tratamentele standard ale vremurilor (pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 4).

În timpul anilor 1800, mişcarea eclectică a încercat să creeze o punte între gândirea medicală standard, thomsonianism şi medicamentele tradiţionale pe bază de plante. În loc să atace sistemul medical existent, mişcarea eclectică a căutat să aducă reforme prin educarea medicilor despre utilizarea medicamentelor pe bază de plante. Au fost înfiinţate mai multe colegii medicale eclectice şi, pentru o vreme, s-a părut că mişcarea eclectică a făcut progrese în încercarea ei de a reforma sistemul medical din interior.

Totuşi, mişcarea a eşuat în cele din urmă. Mai mulţi factori au fost probabil responsabili pentru aceasta: o scindare a rândurilor, care a diluat mişcarea; măsuri dure precum mercurul, calomelul şi sângerarea au fost în cele din urmă eliminate de către medicul profesionist convenţional, din cauza scăderii bolilor infecţioase ca urmare a îmbunătăţirii igienei şi igienei; şi, poate cel mai important, eşecul de a înfiinţa şi susţine şcoli medicale de calitate.

Raportul Flexner despre educaţia medicală din 1910 a scris o condamnare pentru eclectici; până în 1920, şapte din cele opt şcoli care existau înainte să se închidă raportul, ultima şcoală închizându-se în 1938. Între timp, şcolile standard de medicină, ajutate de Fundaţia Rockefeller, au înflorit, promovând creşterea industriei farmaceutice moderne şi aproape monopolul actual al profesiei medicale.

Creşterea industriei farmaceutice

Deoarece o plantă nu poate fi brevetată, au fost făcute puţine cercetări înainte de ultima parte a secolului al XX-lea. În schimb, firmele farmaceutice şi cercetătorii au verificat plantele pentru activitatea biologică şi apoi aşa-numiţii constituenţi activi au fost izolaţi şi modificaţi chimic pentru a produce compuşi unici, brevetabili. Spre consternarea cercetătorilor a fost descoperirea că, în multe cazuri, constituenţii izolaţi erau mai puţin activi din punct de vedere biologic decât planta brută. Deoarece planta brută nu a oferit nicio recompensă economică firmei farmaceutice americane, planta brută sau extractul nu a ajuns niciodată pe piaţă. În schimb, politicile europene privind medicamentele pe bază de

plante au făcut ca firmele să poată cerceta şi dezvolta fitofarmaceutice din punct de vedere economic. Politicile din Statele Unite au contribuit la creşterea extraordinară a industriei farmaceutice şi la pierderea aprecierii şi a respectului pentru medicina pe bază de plante.

Industria plantelor medicinale a agravat şi mai mult problema prin faptul că nu a furnizat produse din plante de calitate sau nu a profitat de progresele tehnologice care au permis standardizarea constituenţilor chimici. Planta care exemplifica cel mai bine eşecul de a adopta tehnici de standardizare este digitala. Un lot de digitalică brută ar putea avea un nivel scăzut de constituenţi activi, făcând planta brută ineficientă, în timp ce următorul lot ar putea fi neobişnuit de mare în constituenţi activi, ducând la toxicitate sau chiar moarte, atunci când sunt utilizate cantităţi standard. Lipsa standardizării a făcut mai uşor pentru firmele farmaceutice din SUA să îşi raţionalizeze nevoia economică de a izola, purifica şi modifica chimic constituenţii activi ai digitalicei, astfel încât să poată comercializa aceşti compuşi ca medicamente. Problema cu utilizarea constituentului activ pur este că intervalul de dozare sigur este mai mic: toxicitatea digitalică şi moartea au crescut dramatic ca urmare a purificării. Toxicitatea a fost un factor mai puţin la utilizarea plantei brute, deoarece consumul excesiv de doze potenţial toxice a dus la vărsături sau diaree, evitându-se astfel tulburările cardiace severe şi moartea care apar acum cu medicamentele glicozide cardiace pur digitalice.

Din fericire, mai multe firme farmaceutice europene şi asiatice au început să se specializeze în fitofarmaceutice în a doua jumătate a secolului al XX-lea. Aceste companii au jucat un rol proeminent în cercetarea, dezvoltarea şi promovarea medicamentelor pe bază de plante.

Cercetările demonstrează că extractele brute au adesea beneficii terapeutice mai mari decât constituentul „activ" izolat. Acest lucru este cunoscut de mult în alte părţi ale lumii, dar în această ţară, medicamentele izolate din plante sunt încă considerate ca având cel mai mare efect terapeutic. Acest mit este treptat erodat pe măsură ce cunoştinţele noastre despre medicamente pe bază de plante creşte.

Dacă tehnicile actuale de standardizare ar fi fost disponibile la începutul acestui secol, este posibil ca multe medicamente actuale eliberate pe bază de reţetă să fie extracte din plante în loc de constituenţi activi izolaţi şi modificaţi sau substanţe chimice sintetice.

p COMENTARII FINALE

Deşi viitorul pare extrem de promiţător pentru medicina pe bază de plante, în cele din urmă creşterea şi succesul continuu vor fi determinate de următoarele:

Continuarea cercetării ştiinţifice şi a cercetării clinice

Adoptarea de către producători a standardelor de calitate recunoscute

Reglementări guvernamentale care permit afirmaţii terapeutice semnificative

REFERINŢE

De Smet PA. Rolul medicamentelor derivate din plante şi al medicamentelor pe bază de plante în asistenţa medicală. Droguri. 1997;54:801-840.

Mahady GB. Armonizarea globală a menţiunilor de sănătate pe bază de plante. J Nutr. 2001;131(suppl 3):1120S-1123S.

Keller K. Cerinţe legale pentru utilizarea medicamentelor fitofarmaceutice în Republica Federală Germania. J Etnofarmacol. 1991;32:225-229.

Thiede HM, Walper A. Inhibarea MAO şi COMT prin extracte de hipericum şi hipericină. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S54-S56.

Perovic S, Muller WEG. Profilul farmacologic al extractului de hypericum. Efectul captării serotoninei de către receptorii postsinaptici. Arzneim Forsch. 1995;45:1145-1148.

Butterweck V. Mecanismul de acţiune al sunătoarei în depresie: ce se ştie? Medicamente pentru SNC. 2003;17:539-562.

Griggs B. Farmacia verde. O istorie a medicinei pe bază de plante. Londra: Robert Hale; 1981.

Medicina botanică—Înţelegerea preparatelor pe bază de plante

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Aplicarea clinică a medicinei botanice implică utilizarea diferitelor preparate din plante. Aşa fiind, este imperativ ca practicienii şi medicii care folosesc medicamente pe bază de plante să înţeleagă diferenţele dintre diferitele forme. Preparatele din plante comerciale sunt ierburi întregi proaspete şi uscate, ceaiuri, tincturi, extracte fluide şi tablete sau capsule. În plus, sucurile, compuşii purificaţi şi fracţiunile specifice ale plantelor (de exemplu, preparatele din uleiuri volatile) pot fi considerate şi medicamente pe bază de plante. Fiecare formă are avantaje şi dezavantaje şi diferite moduri de a-şi exprima puterea medicinală. Orice formă poate fi un medicament eficient atâta timp cât poate furniza o doză eficientă de compuşi activi. Următoarea secţiune trece în revistă principalele forme de extracţie, discută beneficiile extractelor botanice standardizate şi subliniază importanţa furnizării unui nivel eficient clinic de compuşi activi, indiferent de forma preparatului pe bază de plante.

Tipuri de extracte

Un extract este o formă concentrată de plantă obţinută prin amestecarea plantei brute cu un solvent adecvat (cum ar fi alcool sau apă, sau ambele). Un progres major în industria plantelor medicinale a fost îmbunătăţirea proceselor de extracţie şi concentrare.

Când un pliculet de ceai din plante este înmuiat în apă fierbinte, este de fapt un tip de extract din plante cunoscut sub numele de infuzie. Apa serveşte ca solvent în îndepărtarea unora dintre proprietăţile medicinale din plantă. Ceaiurile sunt adesea surse mai bune de compuşi biodisponibili decât ierburile sub formă de pudră, dar sunt relativ slabe în acţiune în comparaţie cu tincturile, extractele fluide şi extractele solide. Aceste forme sunt utilizate în mod obişnuit de către publicul laic şi de către practicienii din plante medicinale pentru efecte medicinale.

Tincturile sunt de obicei făcute folosind un amestec de alcool şi apă ca solvent. Planta este înmuiată în solvent pentru o anumită perioadă de timp, în funcţie de plantă. Această înmuiere este de obicei de la câteva ore până la zile; cu toate acestea, unele ierburi pot fi înmuiate pentru perioade mult mai lungi de timp. Soluţia este apoi presată, dând tinctura.

Extractele fluide sunt similare cu tincturile, dar mai concentrate decât. Deşi sunt fabricaţi cel mai adesea din amestecuri hidroalcoolice, pot fi utilizaţi şi alţi solvenţi (de exemplu, oţet, glicerină, propilen glicol). Extractele fluide comerciale sunt de obicei realizate prin distilarea unei părţi din alcool, de obicei prin utilizarea unor metode care nu necesită temperaturi ridicate, cum ar fi distilarea în vid şi filtrarea în contracurent. Cu toate acestea, unii producători mici produc extracte fluide într-un mod similar cu tincturile prin percolare la temperatura camerei.

Un extract solid este produs prin concentrarea suplimentară a extractului prin mecanismele descrise mai devreme pentru extractele fluide, precum şi prin alte tehnici, cum ar fi evaporarea în strat subţire. Solventul este îndepărtat complet, lăsând un extract vâscos (extract solid moale) sau un extract solid uscat, în funcţie de plantă, porţiune de plantă, solvent şi procesul de uscare (dacă este cazul). Extractul solid uscat, dacă nu este deja sub formă de pulbere, poate fi măcinat în granule grosiere sau o pulbere fină. Un extract solid poate fi, de asemenea, diluat cu alcool şi apă pentru a forma un extract fluid sau tinctură.

Punctele forte ale extractelor

Potenţele sau punctele forte ale extractelor din plante sunt, în general, exprimate în două moduri. Dacă ele conţin principii active cunoscute, punctele lor forte sunt exprimate în mod obişnuit în ceea ce priveşte conţinutul acestor principii active. În caz contrar, puterea este exprimată

în ceea ce priveşte concentrarea lor. De exemplu, tincturile se fac de obicei la o concentraţie de 1:5 până la 1:10. Aceasta înseamnă că o parte din plantă (în grame) este înmuiată în cinci părţi solvent (în mililitri de volum), ceea ce înseamnă că există de cinci ori mai multă cantitate de solvent (alcool/apă) într-o tinctură decât există material din plante. Extractele fluide sunt de obicei 1:1.

O concentraţie de 4:1 înseamnă că o parte a extractului este echivalentă cu sau este derivată din patru părţi din planta brută. Aceasta este concentraţia tipică a unui extract solid. O cantitate de 1 g de extract 4:1 este concentrată din 4 g de plantă brută.

De obicei, 1 g dintr-un extract solid 4:1 este echivalent cu 4 ml dintr-un extract fluid şi cu 20 până la 40 ml dintr-o tinctură. Unele extracte solide sunt concentrate până la 100:1, ceea ce înseamnă că ar fi nevoie de aproape 100 g de plantă brută sau 100 ml de extract fluid sau 1 L de tinctură, pentru a furniza o cantitate egală de material vegetal într-un g de extract 100:1.

Determinarea calităţii

Înainte de anii 1980, calitatea extractului produs era adesea dificil de determinat, deoarece multe dintre principiile active ale plantelor erau necunoscute. Cu toate acestea, progresele în procesele de extracţie, cuplate cu metode analitice îmbunătăţite, au redus această problemă a controlului calităţii.1,2 Metoda de concentrare de exprimare a puterii unui extract nu măsoară cu exactitate potenţa deoarece pot exista variaţii mari între tehnicile de fabricaţie şi materiile prime. Folosind o plantă de înaltă calitate (adică, bogată în compuşi activi), este posibil să aveţi o plantă uscată, tinctură sau extract fluid mai puternic în comparaţie cu extractul solid care a fost făcut dintr-o plantă de calitate inferioară. Standardizarea extractelor de plante pentru constituenţii activi cheie a fost sugerată a fi soluţia la această problemă.3

Extrase standardizate: Cea mai bună soluţie

Extractele standardizate (denumite şi extracte cu potenţă garantată) se referă la un extract garantat că conţine un nivel „standardizat" de compuşi activi sau marker chimic cheie. Prezentarea conţinutului de compuşi activi sau marker chimic cheie, mai degrabă decât raportul de concentraţie, permite realizarea de doze mai precise. Cu toate acestea, compoziţia complexă a unui medicament pe bază de plante face să fie neînţelept să ignorăm ceilalţi constituenţi.

Cel mai bun scenariu pentru determinarea calităţii unei plante medicinale este nivelul de componente active sau markeri biologici cheie, împreună cu luarea în considerare a profilului chimic complet. Indiferent de forma plantei, aceasta ar trebui analizată pentru a se asigura că conţine aceste componente la un nivel standardizat acceptabil. Se pot administra apoi doze mai precise. Această formă de standardizare a apărut ca metodă preferată, dar nu este lipsită de deficienţe. Principalul dintre ele este că acordarea de prea multă importanţă componentelor individuale, mai degrabă decât întregului profil chimic, duce la presupunerea că controlul nivelului de compuşi markeri este echivalent cu controlul întregului efect farmacologic al medicamentului pe bază de plante. Cu toate acestea, stabilirea conţinutului de constituenţi activi faţă de raportul concentraţiei medicamentului permite ca dozele mai precise să se bazeze pe constituenţii activi şi oferă cel mai mare grad de consistenţă şi asigurare a calităţii, mai ales dacă se acordă atenţie şi celorlalţi constituenţi.

Deşi se face referire în termeni de constituenţi activi, trebuie reţinut că acestea sunt încă extracte întregi şi nu constituenţi izolaţi. De exemplu, un extract de Uva ursi standardizat pentru conţinutul său de arbutină, să zicem 10%, conţine încă toţi factorii sinergici care îmbunătăţesc funcţia ingredientului activ.

Tehnici utilizate în producţia de produse pe bază de plante

Există o gamă uriaşă de sofisticare în procesarea plantelor medicinale, de la plante brute până la extracte standardizate foarte concentrate. Cu toate acestea, există câteva etape comune. Unele dintre procesele din producerea produselor din plante şi maşinile care îndeplinesc aceste funcţii sunt discutate în secţiunea următoare.3.

Colectare/Recoltare

Când plantele sunt culese din habitatul lor natural, se spune că ele sunt „făcute în sălbăticie". Când sunt cultivate folosind tehnici de agricultură comercială, se spune că sunt „cultivate". Colectarea plantelor din surse cultivate asigură că planta colectată este cea dorită. Când o plantă este făcută în mod sălbatic, există o şansă mai mare de a alege planta greşită şi de variaţie a potenţei. Cu toate acestea, unii practicieni din plante medicinale cred că plantele sălbatice sunt în mod inerent superioare, deoarece creşterea în habitatul lor natural produce o plantă cu constituenţi şi proprietăţi mai conforme cu utilizarea tradiţională. Utilizarea tehnicilor analitice poate fi utilizată pentru a garanta că planta colectată este cea dorită şi că concentraţiile sale de constituenţi medicinali sunt într-un interval acceptabil.

Ierburile din întreaga lume sunt comercializate pe piaţa din SUA. Colecţionarii de ierburi variază de la nativi needucaţi la autoproclamaţi „herborişti" până la botanişti instruiţi.

Modul de recoltare variază de la muncă manuală la echipament sofisticat. Modul nu este la fel de important ca perioada anului. O plantă trebuie recoltată atunci când partea din plantă utilizată conţine cel mai mare nivel posibil de compuşi activi. Din nou, acest lucru este asigurat prin utilizarea tehnicilor analitice.

Uscare

După recoltare, cele mai multe ierburi au un conţinut de umiditate de 60% până la 80% şi nu pot fi păstrate fără uscare. În caz contrar, compuşi importanţi s-ar putea descompune sau microorganismele ar putea contamina materialul sau ambele. Deoarece mulţi dintre compuşii doriti sunt labili la căldură, majoritatea ierburilor necesită condiţii relativ blânde pentru uscare. Din punct de vedere comercial, majoritatea plantelor sunt uscate într-un interval de temperatură cuprins între 100°F şi 140°F. În timpul uscării, constituenţii plantei nu trebuie să fie deterioraţi sau să sufere pierderi care să-i împiedice să se conformeze standardelor acceptate. Cu uscare adecvată, conţinutul de umiditate al plantei este redus la mai puţin de 14%.

Garbling

Garblingul se referă la separarea porţiunii de plantă care urmează să fie utilizată de alte părţi ale plantei, murdărie şi alte materii străine. Acest pas se face adesea în timpul colectării. Deşi există maşini care efectuează contorsionare, contorsionarea este de obicei efectuată manual.

Măcinare

Măcinarea sau tocarea unei ierburi înseamnă descompunerea mecanică fie a frunzelor, rădăcinilor, seminţelor sau a altor părţi ale unei plante în bucăţi mici, de la fragmente mai mari la pulbere fină. Măcinarea este folosită în producţia de produse din plante brute, precum şi în fazele iniţiale ale extractelor.

Adesea, materialul trebuie să fie pre-tocat sau tocat înainte de a-l introduce într-o râşniţă. În procesul de măcinare, se pot folosi o serie de maşini, dar cea mai utilizată este moara cu ciocane. Aceste maşini au un design simplu. Ciocanele, dispuse radial, urmăresc rotaţia arborelui de care sunt ataşate, spargând materialul care este alimentat în maşină de sus. Pe pereţii camerei este o grilă, care determină dimensiunea materialului care este trecut prin ea. Alte tipuri de râşniţe includ mori cu cuţite şi mori cu dinţi.

Extracţie

Procesul de extracţie este utilizat pentru a face tincturi, extracte fluide şi extracte solide. Extracţia în contextul acestui manual se referă la separarea, prin mijloace fizice sau chimice, a materialului dorit dintr-o plantă cu ajutorul unui solvent. În industria alimentară din SUA, majoritatea extractelor folosesc amestecuri de alcool şi apă ca solvenţi pentru a îndepărta compuşii solubili din plantă. Excepţie fac extractele liposterolice, care sunt produse fie prin utilizarea solvenţilor lipofili, fie cu ajutorul dioxidului de carbon hipercritic (dioxid de carbon gaz comprimat în lichid la presiuni mari).

Majoritatea extractelor care sunt produse de micii producători folosesc proceduri de macerare. Cel mai simplu proces constă în înmuierea plantei în soluţia de alcool/apă pentru o perioadă de timp şi apoi filtrarea acesteia. Pentru multe produse botanice, acest proces produce o cantitate mai mică de constituenţi activi la un preţ mai mare din cauza costului solventului. Deoarece tincturile sunt concentrate 1:5, 80% din sticla este alcool şi apă şi doar 20% este material din plante. În esenţă, costul alcoolului reprezintă o parte majoră din preţul de vânzare cu amănuntul al tincturilor.

Producătorii mai mari folosesc tehnici mai elaborate pentru a se asigura că planta este complet extrasă şi solventul este reutilizat. De exemplu, extracţia în contracurent este adesea folosită. În acest proces, planta pătrunde în coloana unui percolator mare compus din mai multe coloane. Materialul de extras este pompat prin diferite coloane la o anumită temperatură şi viteză de curgere, unde se amestecă continuu cu solventul. Solventul bogat în extract trece apoi într-o altă coloană, în timp ce solventul proaspăt intră din nou în contact cu materialul din plante pe măsură ce este trecut într-o cameră nouă. În acest proces, poate fi efectuată extracţia completă a compuşilor care promovează sănătatea. Solventul bogat în extract este apoi concentrat prin următoarele tehnici.

Concentraţie

După extracţia plantei, soluţiile rezultate pot fi concentrate în extracte fluide sau extracte solide. În operaţiunile de producţie mari, tehnici şi maşini precum evaporatoarele în strat subţire sunt utilizate pentru a se asigura că componentele instalaţiei extrase nu sunt deteriorate. Aceste maşini funcţionează prin evaporarea solventului şi lăsând compuşii plantei. Vaporii de solvent trec într-un condensator prin care se întorc într-un lichid pentru reutilizare. Rezultatul este separarea materialelor extrase de solvent, astfel încât produsul final să fie un extract pur, iar solventul poate fi folosit din nou şi din nou.

Uscarea extractelor

Mulţi practicieni preferă extractul uscat într-o formă solidă, deoarece este mai stabil din punct de vedere chimic şi costuri mai mici (alcoolul este adesea mai scump decât planta). În plus, tincturile, fluidele şi extractele moi pot fi mai uşor contaminate de bacterii şi alte microorganisme. Formele lichide de extracte promovează, de asemenea, reacţii care în cele din urmă descompun unii constituenţi activi. Sunt utilizate o serie de tehnici de uscare, inclusiv uscare prin congelare şi uscare prin pulverizare (atomizare). Rezultatul este un extract de pudră uscat care poate fi apoi pus în capsule sau tablete.

Excipienţi

Aceiaşi excipienţi utilizaţi la fabricarea preparatelor medicamentoase şi a suplimentelor de vitamine şi minerale sunt adesea utilizaţi la producerea de tablete şi capsule care conţin ierburi sau extracte din plante. Mulţi producători oferă o listă de excipienţi conţinuti în produsele lor.

P METODE ANALITICE

Îmbunătăţirile metodelor analitice au condus cu siguranţă la îmbunătăţiri ale programelor de recoltare, tehnicilor de cultivare, depozitării, stabilităţii şi concentraţiei compuşilor activi şi purităţii produsului. Toate aceste câştiguri au dus la îmbunătăţiri extraordinare ale calităţii preparatelor pe bază de plante disponibile în prezent.

Metodele utilizate în prezent în evaluarea plantelor medicinale şi a extractelor acestora includ următoarele:

organoleptic

Evaluare microscopică

Analize fizice/chimice

Cromatografia

Analiza biologică

organoleptic

Organoleptic înseamnă „impresia organelor”. Analiza organoleptică implică aplicarea vederii, mirosului, gustului, atingerii şi, uneori, chiar a sunetului pentru a identifica planta. De obicei, vederea iniţială a plantei sau extractului este atât de specifică încât este uşor de recunoscut. Dacă acest lucru nu este suficient, poate că planta sau extractul are un miros sau un gust caracteristic. Analiza organoleptică reprezintă cea mai simplă, dar şi cea mai umană formă de analiză.

Evaluare microscopică

Evaluarea microscopică este indispensabilă în identificarea iniţială a ierburilor, precum şi în identificarea micilor fragmente de ierburi brute sau sub formă de pulbere. De asemenea, este important în detectarea contaminanţilor şi a adulteranţilor (de exemplu, insecte, fecale de animale, mucegai, ciuperci). Fiecare plantă posedă o structură tisulară caracteristică, care poate fi demonstrată prin studiul aranjamentului ţesuturilor, al pereţilor celulari şi al configuraţiei atunci când este montată corespunzător în reactivi şi medii de colorare.

Analize fizice/chimice

În evaluarea plantelor brute, metodele fizice sunt adesea folosite pentru a determina solubilitatea, greutatea specifică, punctul de topire, conţinutul de apă, gradul de elasticitate a fibrei şi alte caracteristici fizice. Pentru determinarea procentului de principii active, alcaloizi, flavonoizi, enzime, vitamine, uleiuri esenţiale, grăsimi, carbohidraţi, proteine, cenuşă, cenuşă acidinsolubilă sau fibre brute sunt, de asemenea, utilizate diferite metode chimice/fizice.

Cromatografia

Cele mai sofisticate procese analitice implică teste mai înalt tehnologice pentru a determina calitatea. Tehnici avansate, cum ar fi cromatografia în strat subţire, cromatografia lichidă de înaltă presiune, electroforeza capilară şi rezonanţa magnetică nucleară sunt utilizate pentru a separa, identifica şi cuantifica cu precizie moleculele. Citirile de la aceste maşini oferă o „amprentă” chimică cu privire la natura substanţelor chimice conţinute în plantă sau extract.4 Aceste tehnici sunt de neprețuit în efortul de a identifica ierburile, precum şi pentru a standardiza extractele.

Analiza biologică

Planta sau extractul pot fi, de asemenea, evaluate prin diferite metode biologice, mai ales teste in vitro sau animale, pentru a determina activitatea farmacologică, potenţa şi toxicitatea.

P CONTROLUL CALITĂȚII ÎN PRODUSE PENTRU IRBATE

Controlul calităţii se referă la procesele implicate în menţinerea calităţii sau validităţii unui produs. Indiferent de forma preparatului pe bază de plante, ar trebui să existe un anumit grad de control al calităţii. Fără controlul calităţii, nu există nicio asigurare că planta conţinută în sticlă este aceeaşi cu ceea ce este menţionat pe exterior. Una dintre soluţiile

cheie la problema de control al calităţii care există în Statele Unite este ca producătorii şi furnizorii de produse din plante să adere la standardele de control al calităţii şi la bunele practici de fabricaţie. Odată cu îmbunătăţirile în identificarea plantelor prin analize de laborator, consumatorilor ar trebui cel puţin să li se garanteze că este utilizată planta potrivită. Consumatorii, magazinele naturiste, farmaciştii, herboriştii şi medicii care folosesc sau vând produse pe bază de plante ar trebui să solicite informaţii de la furnizorii de produse din plante cu privire la procesul lor de control al calităţii. Ce fac pentru a garanta valabilitatea produsului lor? Pe măsură ce mai mulţi consumatori, comercianţi cu amănuntul şi profesionişti încep să ceară controlul calităţii de la furnizori, producătorii vor folosi mai multe procese de control al calităţii.

În prezent, doar câţiva producători respectă controlul complet al calităţii şi bunele practici de producţie. Companiile care furnizează extrase standardizate oferă în prezent cel mai mare grad de control al calităţii; prin urmare, aceste produse oferă de obicei cea mai înaltă calitate. Producţia de extracte standardizate care solicită înregistrarea în Europa poate servi drept model pentru procesele de control al calităţii pentru toate formele de preparate din plante (Caseta 34-1). În general, se crede că, dacă sunt cunoscute componentele active ale unei anumite plante medicinale, indiferent de forma produsului medicinal, planta ar trebui analizată pentru a se asigura că conţine aceste componente la un nivel adecvat din punct de vedere medicinal. Se pot administra apoi doze mai precise. Produsele ar trebui, de asemenea, să fie supuse numărătorilor bacteriologici şi să fie lipsite de contaminanţi.

Problema „fitoechivalenţei”

Este adesea dificil să transpuneţi eficacitatea unei anumite forme a unui produs pe bază de plante într-o altă formă. De exemplu, câte seminţe de ciulin de lapte (Silybum marianum) sunt necesare pentru a produce aceleaşi efecte ca cele demonstrate în studiile clinice efectuate pe extracte de ciulin de lapte standardizate pentru a conţine 70% silimarină? Sau un extract de sunătoare care este standardizat să conţină 0,3%

CASETA 34-1 Lista paşilor de control al calităţii necesari pentru înregistrarea formulărilor de medicamente pe bază de plante

Alegerea materialului vegetal potrivit

Investigarea botanica folosind tehnici organoleptice si microscopice

Analize chimice folosind echipament de laborator adecvat

Screening pentru activitatea biologică

Analiza fracţiilor active ale extractelor brute

Izolarea principiilor active

Determinarea structurii chimice a principiilor active

Comparaţie cu compuşi cu structură similară

Metodă analitică dezvoltată pentru formulare

Evaluare farmacologică detaliată

Studii efectuate pentru a determina activitatea şi toxicitatea formulării

Studii privind absorbţia, distribuţia şi eliminarea compuşilor din plante

Studiile clinice efectuate pentru a determina activitatea la om hipericina şi 3% până la 5% hiperforină, dar al căror profil chimic rămas este substanţial diferit de sunătoarea dovedit clinic, produc aceleaşi beneficii? Răspunsurile reale la aceste întrebări necesită investigaţii privind fitoechivalenţa şi farmacocinetica.

Conceptul de fitoechivalenţă prevede că, dacă un anumit extract demonstrează anumite rezultate clinice, un al doilea extract poate fi considerat echivalent numai dacă posedă acelaşi profil chimic ca primul extract. Această definiţie a fitoechivalenţei necesită ca nu doar nivelul compuşilor marker sau al constituenţilor cheie activi, sau ambii, să fie acelaşi, ci ca extractele să fie identice în spectrul complet şi cantitatea tuturor constituenţilor. Cu toate acestea, asigurarea echivalenţei chimice identice poate să nu asigure echivalenţa terapeutică adevărată dacă factorii farmacocinetici nu sunt luaţi în considerare în ceea ce priveşte modul în care este administrat medicamentul pe bază de plante. Fitoechivalenţa adevărată poate să nu fie legată de a avea extracte identice, ci mai degrabă de a putea produce acelaşi model farmacocinetic.

Extracte standardizate versus tincturi

Mai multe concepţii greşite cu privire la extrasele standardizate trebuie abordate. Unul este că standardizarea unui extract are ca rezultat pierderea unor compuşi importanţi. Acest lucru pur şi simplu nu este adevărat pentru marea majoritate a extractelor standardizate. Analiza chimică a extractelor şi tincturilor standardizate, fie că este vorba de cromatografia în strat subţire sau cromatografia lichidă la presiune înaltă, a demonstrat în mod clar că extractele standardizate nu numai că sunt mai mari în compuşi activi, dar au şi o gamă mai largă de constituenţi chimici datorită extracţiei mai eficiente.

O altă concepţie greşită comună este că sunt mai scumpe decât tincturile pe bază de alcool şi extractele fluide. Calculele bazate pe costul de livrare a unei doze eficiente arată că extractul standardizat este semnificativ mai rentabil. Acest lucru se datorează faptului că, aşa cum am menţionat mai devreme, există mai puţină plantă în tincturi şi extracte fluide, ceea ce duce la plata suplimentară a consumatorilor pentru alcool, sticla şi costul de transport.

P COMENTARII FINALE

Eficacitatea oricărei plante sau produs pe bază de plante din punct de vedere farmacologic depinde de furnizarea unei doze eficiente de compuşi activi. Indiferent de forma preparatului pe bază de plante, eficacitatea clinică necesită livrarea unei doze active. În

acest moment, standardizarea sau analiza precisă a conţinutului de constituenţi activi sau markeri biologici cheie este singura asigurare reală a eliberării unei doze eficiente.

Acest punct de vedere nu ar trebui să fie controversat. Din păcate, controversa apare din faptul că, din perspectivă farmacologică, este puţin probabil ca schemele de dozare recomandate istoric pentru majoritatea tincturilor din plante să fie suficiente pentru a produce efecte farmacologice semnificative. Deşi tincturile de ierburi potenţial toxice precum Gelsemium, aconitul, belladona şi digitalis produc adesea un efect farmacologic atunci când sunt administrate în doze mici, pentru majoritatea plantelor medicinale comune, este dificil să se producă un răspuns adecvat şi rentabil atunci când planta este administrată sub formă de tinctură.

Administrarea de doze mici de ierburi sub formă de tinctură este o ramură a utilizării homeopatice şi eclectice a „tincturii mame" şi a „medicamentelor specifice". Eficacitatea acestor preparate şi capacitatea lor de a exercita efecte farmacologice nu au fost dovedite pentru toate, cu excepţia unor substanţe botanice.

Sistemele de medicină pe bază de plante care au fost dovedite în mare măsură se bazează pe furnizarea de niveluri mult mai mari de compuşi din plante decât cele obţinute cu uşurinţă prin utilizarea tincturii. Mai exact, ne referim la utilizarea extractelor standardizate extrem de concentrate din Europa şi la utilizarea preparatelor din plante în Medicina Tradiţională Chineză şi Ayurveda. În medicina tradiţională chineză, doza zilnică tipică de material pe bază de plante brut prescris este de aproximativ 20 g. Acest nivel ridicat de dozare este în contrast puternic cu o cantitate medie mult mai mică de material pe bază de plante recomandată în Farmacopeea Britanică de Ierburi de 2 până la 4 ml dintr-o tinctură 1:5, care furnizează mai puţin de 1 g de material pe bază de plante. Această diferenţă de dozare poate explica diferenţele de popularitate a plantelor medicinale în China, Japonia, India şi Germania, în comparaţie cu obscuritatea sa relativă în Anglia, precum şi în Statele Unite înainte de deceniul precedent. Punctul cheie este că medicina pe bază de plante nu va fi populară dacă nu este eficientă. Se poate argumenta că, cu cât eficienţa este mai mare, cu atât popularitatea este mai mare.

Creşterea uriaşă observată în Statele Unite de la mijlocul anilor 1980 este, în opinia noastră, rezultatul afluxului de extracte standardizate de înaltă calitate pe piaţă. Evoluţiile în procesele de cultivare, extracţie şi concentrare au condus la dezvoltarea comercială cu succes a acestor produse din plante. Au fost obţinute rezultate clinice mai bune cu aceste medicamente pe bază de plante, deoarece au fost capabile să furnizeze o doză eficientă de constituenţi activi.

Deşi viitorul pare extrem de promiţător pentru medicina pe bază de plante, în cele din urmă creşterea şi succesul continuu vor fi determinate de următoarele:

Continuarea cercetării ştiinţifice şi a cercetării clinice

Adoptarea de către producători a standardelor de calitate recunoscute

Reglementări guvernamentale care permit afirmaţii terapeutice semnificative

REFERINȚE

Bonati A. Formularea extractelor de plante în forme de dozare. În: Wijeskera ROB, ed. Industria plantelor medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:107-114.

Karlsen J. Controlul calităţii şi analiza instrumentală a extractelor de plante. În: Wijeskera ROB, ed. Industria plantelor medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:99-106.

Bonati A. Cum şi de ce ar trebui să standardizăm medicamentele fitofarmace pentru validarea clinică? J Etnofarmacol. 1991;32:195-197.

Gong F, Liang YZ, Xie PS şi colab. Teoria informaţiei aplicată la amprenta cromatografică a medicinei pe bază de plante pentru controlul calităţii. J Chromatogr A. 2003;1002:25-40.

CAPITOLUL 35

Medicina Mediului

Walter J. Crinnion, BS, ND

CUPRINS CAPITOLUL

Încărcare toxică pentru mediu, 266

Povara toxică, 266

Surse de toxine de mediu, 267

Efectele toxinelor de mediu asupra sănătății, 267

Imunotoxicitate, 267

Neurotoxicitate, 268

Toxicitate endocrină, 270

Metode de diagnosticare, 272

Metode de tratament, 272

Protocolul de depurare Crinnion, 274

Rezumat, 275

a persoanelor testate în al patrulea raport. O revizuire a constatărilor pertinente ale celui de-al patrulea raport este disponibilă online.20

Grupul de lucru pentru mediu (www.ewg.org) a finanțat și publicat două studii care au testat în mod specific adulții și nou-născuții din Statele Unite pentru povara xenobiotică. Ei au testat inițial 9 adulți pentru prezența a 210 toxine de mediu.21 Acești nouă adulți au avut o medie de 91 din cei 210 compuși toxici. Deoarece acești compuși pot fi, de asemenea, transmiteți de la mamă la copil, EWG a făcut un studiu pentru a examina câte toxine au fost transmise la bebeluși. Studiul EWG pentru nou-născuți a testat 423 de substanțe chimice toxice în sângele din cordonul ombilical a 10 sugari născuți în spitale din SUA în anul

2004.22 Un total de 287 de compuşi toxici au fost găsiţi în probele de sânge din cordonul ombilical, cu o medie de 200 per copil. O sută unul dintre aceşti compuşi toxici au fost găsiţi în toate probele, cu o gamă de substanţe chimice totale de la un minim de 154 de compuşi per copil până la un maxim de 231.

Aceste studii, şi alte sute care au fost publicate în reviste medicale şi ştiinţifice, au arătat că suntem cu toţii împovăraţi cu numeroşi compuşi toxici. Exemplele includ bifenili policloruraţi solubili în grăsimi (PCB), pesticide clorurate (diclorodifeniltricloretan [DDT] etc.), dioxine şi furani, materiale plastice, metale grele, OP, hidrocarburi aromatice din ţevi de evacuare şi ţigări, retardanţi de flacără, perfluorocarbon, na. Nu se mai pune problema dacă toţi suntem împovăraţi cu compuşi toxici, ci mai degrabă dacă această povară este un factor cauzator al plângerilor noastre de sănătate şi un obstacol în calea vindecării.

Surse de toxine de mediu

În secţiunea anterioară, studiul EWG nou-născutului22 a evidenţiat faptul că mamele transmit fără să vrea toxine liposolubile copilului lor în timpul gestaţiei. După naştere, expunerile toxice provin în principal din aerul din casele noastre şi din alimentele pe care le consumăm. Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA a realizat o serie de studii metodologice de evaluare a expunerii totale în anii 1980, care au arătat că aerul din interior conţine niveluri mai mari de substanţe chimice de mediu decât aerul exterior (chiar şi în oraşele cu mai multe fabrici chimice).23 Majoritatea compuşilor găsiţi în aerul din interior au fost solvenţi proveniţi din fumat, haine curăţate uscate, mobilier pentru casă şi agenţi de curăţare a casei. Utilizarea pesticidelor în casă şi grădină sunt, de asemenea, factori care contribuie la povara poluanţilor din aerul şi praful din interior.24,25.

Mâncarea este cealaltă cale prin care este livrată cea mai mare parte a încărcăturii noastre xenobiotice. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) are în curs de desfăşurare un studiu privind dieta totală care măsoară o listă de alimente pentru o varietate de contaminanţi de mediu, inclusiv metale grele şi compuşi plastifianţi.26,27 Departamentul Agriculturii din SUA (USDA) a efectuat, de asemenea, o măsurare continuă a reziduurilor de pesticide pe cele mai frecvent consumate fructe şi legume.28 cele mai toxice fructe şi legume, care sunt publicate pe web de EWG.29 Această listă oferă consumatorilor informaţii despre cum să evite expunerile lor cele mai mari la PO.

Plastifianţii contaminează alimentele prin simplul contact cu folie de plastic alimentară. Mişcarea materialelor plastice de la ambalaj la alimente creşte odată cu durata de timp în care acestea sunt în contact unele cu altele, cu conţinutul de grăsimi din alimente şi dacă este implicată sau nu căldura. Trecerea cu microunde a alimentelor în folie de plastic creşte migrarea, în funcţie de cât de strâns este în contact alimentele cu ambalajul.30 Nivelurile de plastifianţi sunt ridicate în carnea, păsările, peştele şi brânza ambalate în magazin, brânza având cel mai mare nivel de plastifianţi. Contrar unui mit actual de pe internet, congelarea alimentelor în recipiente de plastic nu creşte nivelul de plastic din alimente. Nivelurile de plastic din alimentele împachetate cu plastic neîncălzite au crescut în acele alimente doar

după ce au fost încălzite.31 Expunerea noastră la unii plastifianţi, totuşi, vine în principal din parfumuri şi alte produse de îngrijire personală.32

Untul a fost folosit ca agent de prelevare de probe pentru a evalua distribuţia regională şi globală a PCB-urilor şi a altor poluanţi organici persistenţi pe tot globul. Când untul a fost prelevat pentru aceşti compuşi din întreaga lume, cele mai ridicate niveluri de PCB au fost găsite în untul din Europa şi America de Nord.33 Pentru persoanele care trăiesc în America de Nord, cea mai mare sursă de expunere la PCB a provenit din unt şi peşte.34 Cu toate acestea, de departe, cea mai mare sursă de PCB şi alte toxine persistente „halogenate" din alimente este somonul din Atlantic şi restaurantele de crescătorie. Un studiu realizat de Autoritatea pentru Siguranţa Alimentară din Irlanda a constatat că somonul de crescătorie avea o cantitate medie de patru ori mai mare de PCB şi dioxine decât somonul sălbatic.34a Un alt studiu a arătat că aceşti somoni de crescătorie aveau niveluri de PCB de peste cinci ori mai mari decât cele găsite într-o eşantionare de somon sălbatic.35

Aceste studii au fost efectuate pe un număr relativ mic de peşti, dar au avut constatări consistente. Descoperirile lor au fost confirmate într-un studiu ulterior efectuat pe peste 700 de somoni, însumând aproximativ două tone metrice de somon de crescătorie şi sălbatic din întreaga lume.36 Treisprezece poluanţi chimici clorurati persistenti, inclusiv difenil eter polibromurat ignifug, au fost găsiţi în niveluri semnificativ mai mari la somonul de crescătorie decât la somonul sălbatic.

P EFECTELE SĂNĂTATE ALE TOXINELOR DE MEDIU

Au fost publicate numeroase studii privind efectele adverse asupra sănătăţii ale xenobioticelor individuale. Deşi zonele de impact acoperă toate sistemele din organism, acest capitol se concentrează pe efectele imunotoxice, neurotoxice şi endocrinotoxice documentate ale acestor substanţe chimice.

Imunotoxicitate

Dintre cele trei sisteme majore afectate de povara xenobiotică (imunitar, neurologic şi endocrin), semnele şi simptomele imunotoxicităţii sunt foarte adesea primele care apar în istoria unui pacient. Acest lucru începe adesea cu apariţia alergiilor (inclusiv a reacţiilor alimentare adverse), după care începe sensibilitatea chimică. Pot fi prezente şi infecţii cronice (datorită disfuncţiei imune mediate de celule) şi autoimunitatea.8,9,37 Rareori un singur individ va manifesta toate acestea, dar clinicienii sunt sfătuiţi să fie vigilenţi în căutarea unei astfel de constelaţii.

Disfuncţie imună mediată de celule

Din păcate, multe dintre xenobioticele care au fost identificate în noi toţi sunt supresoare foarte puternice ale răspunsurilor imune mediate de celule. Diclorodifenildicloretilena (DDE) (principalul metabolit al DDT) determină apoptoza celulelor mononucleare din sângele periferic, ducând la mai puţine macrofage care se deplasează în organism pentru a fagocita agenţii patogeni invadatori şi a declanşa un răspuns imunitar. concanavalin A.40

Persoanele cu această toxină lipofilă întâlnită în mod obişnuit ar putea să fi compromis cu uşurinţă răspunsurile imune celulare. Mercurul, un alt xenobiotic întâlnit în mod obişnuit, creşte, de asemenea, apoptoza atât a monocitelor, cât şi a limfocitelor şi reduce capacitatea fagocitară a monocitelor. S-a demonstrat că lucrătorii expuşi profesional la mercur

vaporii au prezentat o capacitate redusă de a produce atât factor de necroză tumorală-a, cât şi interleukina-1,41

Substanţele chimice produse prin ardere, HAP, s-au dovedit a avea efecte deprimante similare asupra sistemului imunitar, inclusiv scăderea răspunsului anticorpilor dependent de celulele T, scăderea activităţii splenice, diminuarea funcţiilor efectoare ale celulelor T, suprimarea inducţiei citotoxice a celulelor T şi o activitate mai scăzută a celulelor ucigaşe naturale. sistem. S-a descoperit că acestea provoacă scăderea procentelor de celule CD4 şi CD5, creşterea numărului şi procentajelor de celule CD26, creşterea incidenţei atopiei şi a sensibilităţii la antibiotice şi rate ridicate de autoimunitate. Această creştere a autoimunităţii este reflectată de niveluri ridicate de anticorpi la muşchiul neted, celulele parietale, marginea periei, tiroida, mielina şi anticorpii antinucleari (ANA) crescuti.43

Alergie şi astm

Ratele crescute de astm şi alergie au fost în mod clar legate de poluarea aerului exterior.44 La o zi sau două după ce nivelul de ozon ambiental a crescut, persoanele cu astm bronşic au probleme de respiraţie exacerbate.45 Excurşii care întâmpină niveluri ridicate de ozon se confruntă, de asemenea, cu funcţia pulmonară redusă. Cu fiecare nivel suplimentar de 50 ppb de ozon ambiental, excursioniştii experimentează o scădere cu 2,6% a volumului expirator forţat şi o scădere cu 2,2% a capacităţii vitale forţate.46 Când persoanele cu astm şi alergii întâlnesc particule de eşapament diesel, problemele lor alergice cresc.47 Chiar şi acei indivizi fără antecedente de alergii pot deveni alergeni la motorină, atunci când alergeni la motorină sunt expuşi la aceleaşi alergii. Expunerea la erbicide şi pesticide48, precum şi expunerea la ftalaţi (plastifianţi) din praful din casă au fost, de asemenea, asociate cu risc crescut de astm.49

Autoimunitate

Dezvoltarea autoimunităţii a fost legată şi de expunerea la substanţe chimice. Noţiunea de stări autoimune induse chimic nu este, desigur, nouă, deoarece se ştie că multe substanţe chimice induc apariţia lupusului eritematos sistemic. Se crede că unele substanţe chimice, cum ar fi formaldehida şi alţi compuşi organici volatili, induc reacţii autoimune specifice ţesuturilor, acţionând ca haptene. Aceste molecule cu greutate moleculară mică se leagă de diferite ţesuturi din organism, formând o nouă combinaţie antigenică. Sistemul imunitar produce apoi un anticorp la această nouă combinaţie care poate ataca ţesutul părinte cu sau fără substanţele chimice prezente. Indivizii expuşi chimic vor prezenta adesea anticorpi crescuti la anumite ţesuturi ale corpului, inclusiv antimielină, antiparietal, anti-graniţă şi muşchi antidisotic.50 Un studiu pe 298 de pacienţi expuşi la substanţe chimice industriale a evidenţiat mai multe anomalii imunologice, inclusiv autoanticorpi împotriva muşchiului

neted (odds ratio [OR] 3,99), în celulele parohiale şi în celulele de margine (OR) 9,99. intestinul subţire (OR 14,45), tiroida şi învelişul de mielină.51

Hipotiroidismul autoimun devine o problemă mult mai frecvent întâlnită în cabinetele medicilor şi poate fi secundară expunerilor dincolo de doar OP.52 Prezenţa unor niveluri crescute de anticorpi antinucleari a fost, de asemenea, asociată cu expunerea la pesticide, altele decât organofosfaţii.53

O serie de cercetători au raportat că mercurialii sunt, de asemenea, capabili de activare imună, ducând la autoimunitate, reducând în acelaşi timp răspunsul imun celular care duce la creşterea infecţiei,54-57 care este aspectul clasic al imunotoxicităţii.58 La şoarecii susceptibili genetic, prezenţa mercurului a crescut dramatic răspunsul lor autoimun cu creşterea anticorpilor antifibrilarină59.

Neurotoxicitate

Sistemul neurologic este, de asemenea, o ţintă frecventă pentru compuşii xenobiotici. Unii pacienţi vor prezenta în primul rând simptome de neurotoxicitate, în timp ce alţii pot prezenta semne şi simptome de imunotoxicitate mai întâi. Cele mai frecvente simptome de neurotoxicitate includ funcţionarea cognitivă redusă (deseori denumită de către pacient „ceaţa creierului" sau „creierul strâmb"), dureri de cap, probleme de memorie şi tulburări de dispoziţie. Tremurături, probleme de echilibru şi anxietate pot fi, de asemenea, prezente (Caseta 35-1). Deşi există indicii că xenobioticele pot juca un rol în anumite boli neurologice, parkinsonismul este boala care prezintă cea mai mare asociere.

Sistemul nervos este o ţintă unică pentru agenţii toxici în mai multe moduri:

Neuronul adult nu se divide şi, prin urmare, înlocuirea neuronilor pierduţi nu este posibilă. Celulele nervoase ucise de toxine nu se pot regenera.

Bariera hemato-encefalică nu blochează substanţele nepolare sau obiectele care sunt transportate activ.

Deoarece funcţionarea normală a sistemului nervos necesită acţiunea unei reţele integrate complexe, deteriorarea chiar şi a unei mici părţi a sistemului nervos poate duce uneori la efecte marcate asupra funcţiei.

Neuronii sunt dependenţi de glucoză şi oxigen, iar unele corpuri celulare există la niveluri limită de oxigen. Dacă sistemul are cerinţe mari de energie şi livrarea de oxigen este redusă, atunci poate apărea moartea celulară.

Din cauza conţinutului ridicat de lipide (mielină), există o acumulare şi depozitare de xenobiotice lipofile.

Neuronii au suprafeţe mari şi, prin urmare, o expunere crescută la toxine.

Din păcate, multe dintre toxicele xenobiotice comune din corpul nostru sunt neurotoxine puternice. Toate clasele majore de pesticide ucid dăunătorii în virtutea acţiunilor lor neurotoxice. Pesticidele clorurate şi piretroizii perturbă fluxul de ioni de-a lungul axonului, în timp ce organofosfaţii (care au rezultat din cercetarea gazelor nervoase în Germania între primul şi al doilea război mondial60) şi carbamaţii sunt inhibitori potenţi ai acetilcolinesterazei (rezultând niveluri excesive de acetilcolină în fantele sinaptice). Solvenţii, dintre care unii au fost utilizaţi iniţial ca anestezice, atenuează propagarea şi transmiterea impulsurilor electrice de-a lungul axonilor nervoşi. Toţi aceşti agenţi produc diferite forme de encefalopatie toxică (encefalopatii toxice acute sau cronice, selective sau difuze). Mulţi pacienţi bolnavi de mediu se prezintă la medicii lor cu plângeri principale care se potrivesc acestei categorii de diagnostic.

Neurotoxicitatea pesticidelor

Organofosfaţi. Clinicianul obişnuit va vedea rar un individ cu otrăvire acută cu organofosforici. În schimb, vor vedea persoane care se prezintă cu depresie, dureri de cap, oboseală, probleme cognitive şi alte probleme care ar putea fi atribuite altor probleme ale îmbătrânirii. Următoarele studii ale lucrătorilor OP evidenţiază aceste probleme.

Lucrătorii în seră care au fost expuşi la PO au prezentat incidenţe mai mari de depresie, dureri de cap, tremor şi parestezii. Ei au raportat, de asemenea, o creştere a tensiunii, depresiei şi oboselii mai mult decât au raportat controalele.62 Fermierii şi grădinarii olandezi care au folosit OP frecvent au avut un risc mult mai mare de a dezvolta disfuncţie cognitivă uşoară decât alţii.63 Fermierii expuşi în mod repetat la OP de la scufundarea oilor au arătat o vulnerabilitate mult mai mare la tulburările psihiatrice decât martorii (lucrători în carieră). Ei au avut, de asemenea, rezultate mai slabe decât controalele la testele cognitive care au evaluat durata atenţiei şi cât de repede au procesat informaţiile.64 Niciuna dintre persoanele din niciunul dintre aceste studii nu se potriveşte definiţiei toxicităţii OP acute şi niciuna nu a avut reduceri dramatice ale acetilcolinesterazei.

Problemele neurologice de la expunerea OP pot persista, de asemenea. Un studiu al persoanelor otrăvite anterior de OP a dezvăluit multe anomalii, inclusiv memorie, abstracţie, funcţionare intelectuală, dispoziţie şi reflexe motorii. Ei au avut, de asemenea, o suferinţă mai mare şi plângeri de dizabilitate.65 Un studiu diferit al lucrătorilor OP a relevat, de asemenea, memorie, învăţare şi vigilenţă diminuate, dar a constatat şi reflexe plantare şi glezne diminuate. Au fost găsite reflexe tendinoase profunde anormale, împreună cu coordonare şi forţă musculară diminuate la persoanele din Ecuador expuse la OP.67

Pesticide clorurate. Deoarece utilizarea pesticidelor cu clor a fost interzisă în Statele Unite încă din anii 1980, tabloul simptomatic al otrăvirii acute cu acestea nu va fi prezentat. În schimb, găsim o imagine a disfuncţiei neurologice generalizate foarte asemănătoare cu ceea ce tocmai a fost prezentat pentru OP.

Testele controlate timpurii de expunere în aer la niveluri scăzute de DDT au arătat că subiecţii expuşi ar prezenta simptome neurologice, inclusiv diminuarea vederii, o senzaţie de trage la baza nasului sau în spatele ochilor, o senzaţie de plinătate adânc în interiorul craniului, dureri de cap, lentoare a gândirii, incapacitate de concentrare şi pierderi de memorie pe termen scurt, inclusiv oboseală, de asemenea, simptome variate de oboseală, slăbiciune musculară68. disfagie şi ataxie. S-au găsit reduceri demonstrabile ale citirilor electromiografice după expunerea nazală la DDT, care ar putea explica astfel de simptome.69

Un studiu care a comparat lucrătorii pensionari de control al malariei cu un grup de referinţă de persoane pensionare care nu s-au ocupat de DDT a arătat că grupul expus a avut performanţe semnificativ mai slabe la testele cognitive, senzoriale şi motorii. Ei au avut rezultate deosebit de slabe la testarea cognitivă (atenţie verbală, viteza visuomotoare şi secvenţiere) şi au raportat semnificativ mai multe simptome psihiatrice decât cele raportate de control.70

Efectele neurologice ale expunerii la clordan au fost studiate la un grup de persoane care locuiau într-un complex de apartamente în care se folosea clordan. La şapte ani de la apariţia cererii, au fost evaluaţi rezidenţii şi foştii rezidenţi ai complexului. S-au constatat modificări semnificative la persoanele expuse, inclusiv timp de reacţie redus, disfuncţie a echilibrului (indicată prin creşterea vitezei de balansare), reducerea funcţiei cognitive, viteza motorie perceptivă şi reamintirea verbală imediată şi întârziată. De asemenea, au avut scoruri mai slabe pentru starea de spirit, inclusiv creşterea tensiunii, depresiei, furiei şi oboselii.71

Solvenţi. Encefalopatia cronică toxică (CTE) din expunerea la solvenţi se va îmbunătăţi adesea treptat în 50% din cazuri odată cu eliminarea expunerii la solvenţi (caseta 35-2). Cu toate acestea, 50% nu se vor îmbunătăţi de la simpla evitare în intervalul de timp de 6 până la 42 de luni de la evaluarea iniţială. Este interesant de observat că, într-un studiu, persoanele tratate cu antidepresive au avut aproape patru ori mai multe şanse de a avea CTE persistentă decât cele care nu iau medicamente.72 Deşi studiul nu a reuşit să enumere care antidepresive au fost utilizate, multe dintre medicamentele antidepresive erau cunoscute a fi inhibitori ai sistemului CYP din ficat. Lucrătorii cu un polimorfism genetic care afectează producţia de glutation au avut un risc dramatic crescut pentru dezvoltarea CTE.73 Prin urmare, este posibil ca motivul pentru o astfel de recuperare slabă de la CTE după părăsirea sursei principale de expunere la solvenţi să fie rata la care ficatul poate elimina aceşti compuşi din circulaţie. La persoanele cu CTE, atrofia creierului a fost observată la peste 50% dintre ele folosind scanarea tomografică computerizată.74

Toluenul, un solvent aromatic care este prezent în mod obişnuit în cleiuri şi vopsele, duce la o prezentare foarte clasică a CTE. Într-un studiu cu imprimante expuse la toluen, s-au găsit următoarele simptome: oboseală 80%, tulburări de memorie 60%, tulburări de concentrare 40%, iritabilitate 37%, dureri de cap 30%, labilitatea dispoziţiei 27% şi depresie 20%.

S-a constatat că pictorii din şantierele navale au scoruri semnificativ mai mari pentru comportamentele nevrotice decât cele raportate de control.75 S-a constatat, de asemenea, că au probleme semnificativ mai mari cu memoria pe termen scurt, concentrare, oboseală, ameţeli şi insomnie. De asemenea, au observat mai multe probleme cu o senzaţie de presiune în piept şi transpiraţie fără muncă. Una dintre întrebările la care grupul a răspuns afirmativ cel mai frecvent (la niveluri semnificativ mai mari decât controalele) a fost: „Trebuie să vă întoarceţi adesea pentru a verifica lucrurile pe care le-aţi făcut, cum ar fi oprit aragazul, încuiat uşa etc?”76

Lucrătoarele expuse la toluen au prezentat mult mai multe probleme cu dexteritatea manuală, scanarea vizuală şi memoria verbală.77 Autorii acestui studiu au remarcat că lucrătorii care au prezentat aceste modificări la testele neurocomportamentale nu au prezentat absolut niciun semn clinic de toxicitate!

Neurotoxicitatea metalelor grele

Duce. Plumbul este o neurotoxină bine-cunoscută care duce la probleme multiple la copii, inclusiv scoruri reduse de IQ,78 şi atenţie79 şi probleme de comportament. Părinţii copiilor cu sarcini de plumb raportează că copiii lor au mai multe plângeri somatice şi comportament delicvent, agresiv, interiorizant şi exteriorizant. Profesorii lor raportează că copiii au mai multe probleme cu comportamentul anxios/depresiv, probleme sociale, probleme de atenţie şi delincvenţi, agresivi, de interiorizare şi

CASETA 35-2 Encefalopatie cronică toxică (CTE): Denumiri de neurotoxicitate indusă de solvent

Sindrom afectiv: simptome neuropsihiatrice, fără semne de afectare, reversibile.

Encefalopatie toxică cronică uşoară: simptome neuropsihiatrice, tulburări dovedite, reversibilitate incertă.

Encefalopatie toxică cronică severă: simptome neuropsihiatrice mai severe, tulburări mai pronunţate, de obicei ireversibile.

Date de la reuniunea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii privind solvenţii organici, Copenhaga, Danemarca, 1985.

exteriorizarea comportamentului.80 La copiii iugoslavi, testele specifice de inteligenţă au arătat că plumbul a fost cel mai dăunător aspectelor perceptiv-motorii ale inteligenţei, mai degrabă decât aspectelor legate de limbaj.81 Expunerea la plumb la copii poate fi, de asemenea, un factor în tulburările pervazive de dezvoltare, inclusiv autismul.82 Un număr de studii au legat în mod clar, de asemenea, sarcina de plumb la copii şi deficitul de atenţie883-85.

Când persoanele care au fost expuse la plumb în copilărie au fost studiate 20 de ani mai târziu, au fost încă găsite deficite neurologice. În acest grup, au fost prezente efecte adverse semnificative neurologice centrale şi periferice. Funcţia nervilor periferici a fost modificată,

la fel ca şi măsurile de coordonare, timpul de reacţie, dexteritatea, învăţarea şi starea de spirit.86 Pe măsură ce persoanele expuse la plumb creşteau, capacitatea lor de memorie a continuat să scadă, la un ritm mai rapid decât ar putea reprezenta îmbătrânirea.87

Lucrătorii de conducere au arătat în mod constant probleme neuropsihologice la niveluri semnificativ mai mari decât cele ale martorilor. Aceste probleme includ vizuo-spaţial, visuomotor, înţelegere şi simptome de depresie, insomnie, oboseală88,89 şi balansare posturală.90,91 Când sarcina osoasă a plumbului a fost măsurată la persoanele în vârstă, niciunul dintre ei nu a avut expuneri industriale la plumb, o asociere clară a fost corelată cu funcţia mentală. Pe măsură ce plumbul total din os (măsurat prin fluoroscopie a tibiei) a crescut, funcţia cognitivă a scăzut la un grup de persoane mai în vârstă din Baltimore.92

Recent, sarcina de plumb a fost asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea Parkinsonismului.93

Neurotoxicitate indusă de mercur

Mercurul atât sub formă organică, cât şi sub formă anorganică este neurotoxic. Metilmercurul se acumulează în creier şi este asociat cu mitocondriile, reticulul endoplasmatic, complexul Golgi, plicurile nucleare şi lizozomii. În fibrele nervoase, metilmercurul este localizat în primul rând în tecile de mielină, unde duce la demielinizare.94 Se ştie, de asemenea, că mercurul inhibă absorbţia dopaminei95, a serotoninei96 şi a norepinefrinei97 la locurile sinaptice. Se pare că mercurul are o afinitate de legare mai mare pentru situsurile de legare a serotoninei.

Poluarea pe scară largă a Golfului Minamata, Japonia, cu metilmercur în anii 1950 a oferit cercetătorilor o imagine clară a neurotoxicităţii induse de metilmercur. Cunoscută sub numele de boala Minamata, semnele neurotoxice includ ataxie, tulburări de vorbire, constricţie a câmpurilor vizuale, hipoestezie, disartrie, tulburări de auz şi tulburări senzoriale. Aceste probleme neurologice au persistat şi au fost găsite în alte zone ale Japoniei, pe măsură ce contaminarea cu mercur s-a răspândit prin consumul de peşte.98 Studiile ulterioare din zona Minamata la aproape 40 de ani de la deversare şi la aproape 30 de ani de la promulgarea unei interdicţii de pescuit pentru zonă au arătat persistenţa neurotoxicităţii cu mercur. Locuitorii din satele de pescari din zonă au raportat în 1995 prevalenţe semnificativ mai mari decât „controlul rezidenţilor oraşului" la bărbaţi pentru următoarele plângeri: rigiditate, disestezie, tremor de mână, ameţeli, pierderea senzaţiei de durere, crampe, atrofie a musculaturii braţului, artralgie, insomnie şi lombago. Femeile rezidente din satele de pescari au avut incidente semnificativ mai mari de plângeri de tremor la picioare, tinitus, pierderea senzaţiei de atingere, atrofie musculară a picioarelor şi slăbiciune musculară.99

În Amazon, copiii expuşi la metilmercur din extracţia locală de aur au fost, de asemenea, studiati pentru efectul neurotoxic al metilmercurului. În satele studiate, peste 80% dintre copii au avut niveluri de mercur în păr peste 10 mcg/g (un nivel peste care sunt probabil să apară efecte adverse asupra dezvoltării creierului). Testele neuropsihologice ale funcţiei

motorii, atenţiei şi performanţelor vizuale spaţiale la aceşti copii au evidenţiat scăderi asociate cu concentraţia de mercur din păr.100 Pacienţii dintr-un cabinet de medicină internă din San Francisco care consumau în mod regulat peşte mare şi aveau niveluri de mercur în sânge peste 5 mcg/L au prezentat cel mai frecvent oboseală, căderea părului, probleme de gândire, pierderea memoriei şi durerile de cap. gust metalic în gură.

Simptomele de sănătate mintală sunt, de asemenea, destul de frecvente cu toxicitatea mercurului. Dovezile care leagă expunerea la mercur de tulburările psihologice s-au acumulat în ultimii 60 de ani. Simptomele psihologice recunoscute ale mercurului includ iritabilitate, excitabilitate, izbucnire de temperament, ceartă, teamă, neliniște, depresie și, în unele cazuri, insomnie. Într-un studiu asupra persoanelor cu obturaţie de amalgam cărora li sa îndepărtat, majoritatea au observat îmbunătăţiri psihologice. Cele mai mari îmbunătăţiri s-au găsit în izbucnirile de furie, depresie, iritabilitate şi oboseală.102 Niciuna dintre aceste manifestări nu a fost prea surprinzătoare când a fost legată de efectul mercurului asupra reducerii efectului serotoninei. Asocierea mercurului cu depresia a stimulat câteva întrebări interesante cu privire la dacă toxicitatea mercurului a fost de vină pentru problemele de sănătate ale lui Sir Isaac Newton din 1692 până în 1693.103

Toxicitate endocrina

Cele mai frecvente prezentări ale daunelor toxice ale sistemului endocrin sunt:

Tulburări de somn sau modificări ale nivelului de energie sau ale dispoziţiei.

Modificări ale greutăţii, ale apetitului şi ale funcţiei intestinale.

Interesul sexual şi schimbarea funcţiei; la femei, orice modificare menstruală.

Modificări ale percepţiei temperaturii, transpiraţie sau înroşire.

Modificarea creşterii părului şi a texturii pielii.

Cele mai frecvente diagnostice endocrine asociate cu povara xenobiotică includ:

Infertilitate

Hipotiroidismul

Diabetul şi obezitatea la adulţi

Infertilitate

Pesticidele, solvenţii, hidrocarburile aromatice, metalele grele şi praful chimic au fost asociate atât cu infertilitatea masculină, cât şi cu cea feminină.104

Erbicide şi Pesticide organofosfaţi. Un studiu al fermierilor din Ontario a arătat o asociere între utilizarea pesticidelor de către femei cu fecunditatea105, iar riscul relativ de a fi infertili din cauza expunerii la pesticide a fost de 3,8. Cinci compuşi au

redus ratele de fecunditate ale femelelor cu 24% până la 49%: Dicamba (0,51), glifosat (0,61), 2,4-D (0,71), organofosfați (0,75) și tiocarbamați (0,76). Glifosatul este cunoscut în mod obișnuit ca „Roundup" și este foarte promovat în print și la televizor pentru siguranța sa, dar a fost asociat în mod clar cu infertilitatea în acest studiu. Într-un studiu al pulverizatoarelor spaniole cu efect de seră expuse la OP, au fost găsite rate mai mari de avort spontan, împreună cu rate mai mari de depresie și dureri de cap.106 Deşi aceste probleme de sănătate au fost clar evidente, nu a fost găsită o scădere semnificativă a acetilcolinesterazei eritrocitare. Aceasta a reprodus alte studii care arătau efecte adverse aparent asupra sănătății organofosforate, fără ca rezultatul seric aşteptat să indice o toxicitate acută a OP. Un studiu din județele agricole din California a arătat o asociere clară cu pulverizarea pesticidelor și moartea fetală din cauza anomaliilor congenitale.107 În acest studiu, când un pesticid OP sau carbamat a fost pulverizat într-una dintre cele opt mile pătrate adiacente de reședințe de femei în timpul a treia până la a opta săptămână de sarcină, OR de moarte fetală a fost 1,4. Când pulverizarea a avut loc la o milă pătrată de o reședință, OR a crescut la 2,2.

Pesticide clorurate și bifenili policloruraţi. Compușii cloruraţi au fost studiaţi într-o clinică germană pentru asocierea cu dificultăți de reproducere.108 Nivelurile serice de hexaclorociclohexan (HCH) au fost asociate semnificativ cu istoricul de avort spontan și prezența fibromului uterin. Niveluri mai mari de HCH și PCB au fost, de asemenea, observate mai frecvent la femeile cu anticorpi antitiroidieni și antinucleari. Expunerea la PCB și creșterea anticorpilor antitiroidieni au fost, de asemenea, raportate în altă parte.109 Nivelurile serice de PCB au fost asociate semnificativ cu endometrioză și creșterea nivelului de DDT cu concepție redusă. De asemenea, s-a descoperit că nivelurile de pentaclorofenol (PCP) sunt asociate cu rate crescute de avort spontan și niveluri de ANA.

Un studiu necontrolat din Canada a căutat prezența anumitor xenobiotice în serul și lichidul folicular de la femele infertile și plasma seminal de la partenerii lor de sex masculin.110 Aceste optsprezece cupluri au participat cu toții la un program de fertilizare in vitro în speranța de a deveni părinți. Ei au găsit DDE, mirex, HCH, triclorbenzen și trei PCB diferite în mai mult de 50% din toate probele de lichid folicular. Patru PCB-uri diferite, DDE și endosulfan au fost, de asemenea, găsite în peste 50% din toate probele de ser. DDE a fost cel mai frecvent contaminant găsit, a avut cel mai mare reziduu și a fost asociat negativ cu fertilizarea. Dintre cuplurile testate, cele care nu au reușit să rămână însărcinate cu metodele de fertilizare in vitro au avut în general niveluri toxice mai mari decât cuplurile de succes. Este regretabil că acești autori nu au obținut un grup de control potrivit de cupluri fertile pentru a compara povara toxică.

În același studiu canadian, femeile cu niveluri mai mari de DDE au avut probleme mai mari în a concepe. Această constatare a fost observată și în studiul german menționat anterior și a fost recent redocumentată ca efect generațional și într-un grup de femei din Oakland, California.111 În acest studiu, nivelurile serice de DDT/DDE au fost măsurate din probele materne în momentul nașterii. Timpul necesar acestor fiice pentru a rămâne însărcinate a

fost apoi urmărit timp de 28 până la 31 de ani. S-au găsit efecte generaţionale diferite atât pentru DDT, cât şi pentru DDE. Nivelurile materne de DDT au fost asociate cu o fecunditate redusă (32% mai puţin) la fiicele lor, în timp ce nivelurile de DDE au fost asociate cu o fecunditate crescută (cu 16% mai mare).

Solvenţi. Expunerea ocupaţională la solvenţi a fost asociată cu infertilitate (OR 1,76) şi infertilitate tubară (OR 1,95).21 Fecunditatea redusă a fost demonstrată şi la femeile care lucrează cu toluen (rata de fecunditate [FR] 0,47)112 şi la lucrătorii de laborator expuşi la solvenţi organici (FR 0,79)113. hormon atât la bărbaţi, cât şi la femei.114 La lucrătorii de laborator, cea mai mare reducere a fertilităţii a fost găsită în asociere cu expunerea la acetonă (FR 0,72). Expunerea cronică la benzen a fost asociată cu cicluri menstruale anormal de lungi.115 Soţiile bărbaţilor care au lucrat în jurul solvenţilor organici au prezentat, de asemenea, o scădere a fecundităţii (FR 0,36).116 Un studiu efectuat pe femeile chineze din fabricile chimice a evidenţiat un risc crescut (OR 2,9) pentru avorturi spontane. 1.8) şi hidrogenul sulfurat (OR 2.3) au prezentat toate asocieri semnificative independente cu avorturile spontane. Un studiu efectuat pe lucrătorii din fabrici farmaceutice a arătat, de asemenea, un risc crescut de avort spontan în urma expunerii multiple la solvenţi.118 Riscul a crescut pe măsură ce numărul de solvenţi utilizaţi a crescut, cel mai mare risc fiind întâlnit la cei care au fost expuşi la patru sau mai mulţi solvenţi. La asistenţii de farmacie, s-a găsit un risc crescut pentru naşterea mortii şi moartea perinatală pentru cei cu expunere la solvenţi.119 Un studiu al Institutului Naţional de Securitate şi Sănătate Ocupaţională a lucrătorilor din serviciile forestiere expuşi la două vopsele diferite utilizate pentru marcarea copacilor a arătat un risc crescut de avort spontan cu 177% şi 181% faţă de lucrătorii care nu au fost expuşi la aceste vopsele. de asemenea. Un singur caz de expunere maternă în primul trimestru la solventul ^-metil-2-pirolidonă, care a dus la moartea fătului în săptămâna 31 de gestaţie, a fost, de asemenea, raportat în literatură.121

Hipotiroidismul

PCB-urile au fost studiate îndeaproape pentru posibilele lor efecte adverse asupra stării şi funcţiei hormonale tiroidiene. Atât PCB-urile, cât şi tiroxina sunt formate din două inele benzenice conectate cu halogeni ataşaţi; PCB-uri având molecule de clor şi tiroxină cu iod. Interesant este că contaminantul uman comun bisfenol-A este, de asemenea, similar structural, cu două molecule de brom pe fiecare dintre inele. PCB-urile au demonstrat activitate in vitro în legarea transtiretinei, un mecanism de proteine de transport pentru tiroxină.122 Acest efect de blocare a transportului tiroxinei prin această moleculă (care nu afectează globulina de legare a tiroxinei) se găseşte şi la dioxine şi furani. De asemenea, par să afecteze negativ enzimele care metabolizează hormonii tiroidieni (uridin-difosfat-glucuronil transferaze, iodotironin deiodinaze şi sulfotransferaze) găsite în ficat şi creier.123

Anticorpi antitiroidieni crescuti, atât antiperoxidază, cât şi antitiroglobuline, au fost găsiţi la lucrătorii dintr-o fabrică de PCB.109 Acest lucru reflectă studiul menţionat anterior,108 în

care PCB şi HCH au fost găsite frecvent la femeile germane infertile cu anticorpi antitiroidieni şi antinucleari. În mod surprinzător, nu a fost găsită nicio diferenţă în nivelurile de T4 şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) la aceşti lucrători cu 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-^-dioxină (TCDD) decât în grupul de control. Una dintre limitările din acest studiu şi din alte studii care analizează efectul toxinelor asupra funcţiei tiroidiene este utilizarea intervalelor normale de TSH. Doar nivelurile de TSH care sunt peste limita superioară a normalului, care prezintă un hipotiroidism gros, ar fi considerate o constatare anormală. Mulţi clinicieni alternativi au descoperit că nivelurile de TSH între 3 şi 5, în limitele normale de laborator, indică de obicei hipotiroidism subclinic. Utilizarea termenului subclinic aici poate induce în eroare, deoarece persoanele aflate la întrebări prezintă de obicei simptome de hipotiroidism şi observă o îmbunătăţire dramatică simptomatică cu înlocuirea corectă a hormonilor tiroidieni. Cel puţin unii dintre lucrătorii din acest studiu cu anticorpi antitiroidieni crescuti ar fi cu siguranţă de aşteptat să aibă în cele din urmă TSH crescut şi niveluri reduse de T3 sau T4 şi ar fi găsit o îmbunătăţire simptomatică prin înlocuirea acestor hormoni.

Un studiu recent din Suedia a examinat femeile care au fost expuse la PCB-uri de la consumul de cel puţin două mese de peşte din Marea Baltică în fiecare lună. Nivelurile lor serice de PCB au fost măsurate împreună cu nivelurile lor de FT3, TT3, FT4 şi TT4, ceea ce a relevat o corelaţie inversă semnificativă între nivelurile de PCB şi TT3 şi o corelaţie inversă nesemnificativă cu TT4.124 Copiii germani au arătat o corelaţie pozitivă semnificativă între nivelurile serice de PCB şi creşterea TSH-ului. aşa cum ar fi de aşteptat să se găsească odată cu creşterea nivelului de TSH.

Pesticidele clorurate au fost, de asemenea, asociate cu hipotiroidismul. Un studiu asupra femeilor indiene a căutat orice asociere între DDT şi dieldrină la femeile cu TSH crescut şi T4 epuizat. S-a constatat că DDT este mai mare la toate femeile hipotiroidiene, deşi nu în mod semnificativ, dar dieldrina a fost asociată semnificativ cu niveluri scăzute de T4.125 După cum sa menţionat anterior, aplicatorii de pesticide au avut niveluri crescute de TSH în timpul anotimpurilor în care au pulverizat cel mai mult (vară până toamnă). Aceşti aplicatori au folosit atât OP, cât şi fungicide.

Diabet cu debut la adulţi

Incidenţa diabetului zaharat la adulţi a crescut în ultimul deceniu cu rate mult mai mari decât cele înregistrate anterior.127,128 Deşi există o asociere clară cu o varietate de alegeri de stil de viaţă cu riscul de diabet, noile informaţii indică, de asemenea, o legătură xenobiotică. Arsenul, prezent în mod natural în apele subterane din întreaga lume, a fost asociat cu dezvoltarea diabetului.129,130 Arsenicul este prezent în unele dintre următoarele alimente: crustacee, pui şi orez şi este bogat în fum de ţigară. Prezenţa pesticidelor clorurate şi a dioxinelor a fost, de asemenea, legată de dezvoltarea diabetului. În acest studiu, OR pentru dezvoltarea diabetului zaharat a fost de 2,5 pentru cei cu cele mai scăzute niveluri de PCB 153 în sânge şi a fost de 6,8 pentru cei cu cele mai ridicate niveluri. Clordanii trans-nonaclor şi oxiclordanul au avut OR de 2,7 (fiecare) pentru cei cu cele mai scăzute niveluri în sânge ale acestor reziduuri de termiticide şi OR 11,8 şi, respectiv, 6,5,

pentru cei cu cele mai ridicate niveluri sanguine prezente. Când suma tuturor celor șase toxine bioacumulative au fost combinate, șansele de a dezvolta diabet au trecut de la un nivel scăzut de 14 ori la cel mai mare de 37,7 ori pentru cei cu cea mai mare povară solubilă în grăsimi. Studiile care examinează alți poluanți persistenți au arătat, de asemenea, un risc mai mare de diabet. colesterolul. Cercetările publicate anterior au descoperit de fapt că cuantificarea xenobioticelor liposolubile în funcție de cantitatea de lipide din sânge a corespuns excelent cu cantitatea de xenobiotice prezentă în biopsiile adipoase ale aceleiași persoane. Utilizarea valorilor ajustate pentru lipide ca o privire asupra sarcinii adipoase a acestor compuși permite, de asemenea, clinicianului să monitorizeze eficacitatea tratamentelor lor de depurare. Testarea ulterioară ar permite să se vadă dacă sarcina corporală scade.

Utilizarea informațiilor CDC care oferă percentilele 50, 75, 90 și 95 pentru aceste toxine poate ajuta, de asemenea, clinicianul să identifice când pesticidele sau PCB-urile clorurate provin din expunerea curentă, mai degrabă decât să fie eliberate din depozitele corpului. În primul rând, clinicianul trebuie să afle relația dintre valorile părților per miliard și nanogram pe gram ale pacienților cu valorile date de CDC. De exemplu: valoarea părților pe miliard este foarte aproape de percentila 50, în timp ce valoarea lipidelor nanogramului pe gram pare a fi undeva între percentilele 50 și 75. În orice caz în care nivelul seric (părți pe miliard) pare să fie în relație cu valorile CDC care sunt mai mici sau egale cu cele ale nanogramei pe gram de lipide, ar indica că cantitatea din sânge provine în întregime din depozitele adipoase. Dacă nivelul din ser (părți pe miliard) era mai mare – în jurul valorii date pentru a 75-a percentilă – în timp ce nanogramul pe gram de lipidă era sub percentila 50 a CDC, atunci s-ar putea interpreta în siguranță că pacientul a avut o expunere curentă la această toxină.

Prezența OP poate fi evaluată prin testarea urinei pentru metaboliți. Se pot face teste similare pentru metaboliții ftalați (plastifianți), bisfenol A și parabeni. Prezența oricăruia dintre acești metaboliți în urină ar însemna că persoana a fost expusă la acești compuși în săptămâna înainte de a preleva proba de urină. Aceste teste pot fi extrem de utile pentru a ajuta persoanele să obțină o dietă și un stil de viață care să nu aibă mai multe familii toxice grave.

Metalele grele pot fi măsurate în păr, sânge, urină și scaun. Nivelurile din sânge sunt în mare parte indicative ale nivelurilor actuale de expunere și sunt încă considerate de mulți medici ca fiind singura metodă validă de evaluare a metalelor grele. Din păcate, valorile de referință ale sângelui pentru metalele grele se bazează de obicei pe standardele de medicină industrială pentru toxicitatea la locul de muncă. Din fericire, rapoartele naționale ale CDC furnizează din nou intervalele normale naționale pentru majoritatea metalelor grele din sânge și urină (date ca micrograme per litru și micrograme per gram de creatinină). Utilizarea atât a testelor de urină pre- și post-provocare pentru metale grele poate dezvălui dacă pacientul este expus în prezent și poate oferi informații cu privire la caracterul adecvat al agentului de „chelat” ales al metalelor grele. Atunci când este utilizat cu un agent de

chelare orală, efectuarea unui test înainte şi după provocare poate dezvălui şi informaţii despre capacitatea de absorbţie a persoanei (sau lipsa acesteia).

P METODE DE TRATAMENT

Elementele de bază ale tratamentului eficient pentru bolile induse chimic sunt evitarea expunerilor ulterioare, suplimentarea pentru a susţine eliminarea chimică şi mecanismele de protecţie antioxidantă şi reducerea poverii organismului de xenobiotice.

1. Evitarea expunerii ulterioare la substanţe chimice. Acest lucru nu trebuie trecut cu vederea, deşi este adesea cel mai dificil pas pentru conformare. În cazurile de sensibilitate chimică multiplă, acest pas este indispensabil. Pur şi simplu având o locuinţă sigură din punct de vedere chimic, multe persoane cu sensibilitate chimică încep să se îmbunătăţească. Compuşii care trebuie evitati includ solvenţii, vopselele, gazele de eşapament, parfumurile, fixativele de păr, mobilierul nou, covoarele, dulapurile, materialele plastice, căldura cu gaz sau ulei etc. Deoarece casa este mediul care este cel mai în controlul cuiva, casa trebuie să fie o „oază sigură". Dacă există materiale de construcţie care sunt substanţe chimice care eliberează gaze şi aceste materiale nu pot fi îndepărtate, ele trebuie sigilate. Există o serie de cărţi bune disponibile pentru a ajuta cu aceste probleme.

Cea mai mare sursă de expunere la solvenţi în casă provine din fumatul în interior, care oferă, de asemenea, produse secundare ale arderii, substanţe chimice care cauzează cancer şi metale grele. După fumat, următoarele surse importante sunt covoarele, dulapurile noi şi picturile noi. Rechizitele de curăţare, inclusiv produse de curăţat gresie, parfumuri, odorizante şi prezenţa îmbrăcămintei curăţate chimice completează restul celor mai importanţi poluatori de interior. Expunerea la toate acestea poate fi redusă prin alegeri simple de stil de viaţă, cum ar fi:

Nu purta încălţăminte în interior.

Înlocuiţi filtrele cuptorului la fiecare 6 săptămâni cu filtre plisate de înaltă calitate (Valoarea minimă de raportare a eficienţei [MERV] 7-9).

Aerisiţi hainele curăţate uscate în garaj sau portbagajul maşinii timp de o săptămână înainte de a le aduce în casă.

Nu fumaţi în interior.

Luaţi în considerare înlocuirea covorului cu pardoseală din gresie sau piatră.

Utilizaţi detergent de rufe fără parfum şi balsam de rufe.

Luaţi în considerare obţinerea unui purificator de aer care are atât filtre cu cărbune, cât şi filtre HEPA (de exemplu, IQAir şi Blue Air). Asiguraţi-vă că obţineţi unul cu suficienti metri cubi de aer purificat în fiecare minut pentru a curăţa aerul din dormitorul dvs. cel puţin o dată la 30 de minute.

Pe lângă evitarea substanţelor chimice din mediu, orice alimente care provoacă reacţii adverse trebuie evitate (vezi Capitolul 15 despre Alergiile alimentare). Ori de câte ori este posibil trebuie folosite alimente organice, precum şi apă purificată. Evitarea „duzinei murdare" de fructe şi legume (www.foodnews.org), împreună cu toate somonul de crescătorie, peştele cu conţinut ridicat de mercur şi produsele lactate neorganice va reduce semnificativ expunerea la toxine din alimente.

2. Suport alimentar. Cea mai bună alegere de macro-dietă (în plus faţă de alimentele organice) este să consumi o dietă bogată în proteine, săraci în carbohidraţi şi sărac în grăsimi. O astfel de dietă ajută în mod semnificativ la biotransformarea fazei 1.

S-a demonstrat că metabolizarea substanţelor chimice şi medicamentelor toxice este afectată de privarea de proteine. S-a raportat o toxicitate crescută a compuşilor chimici şi a medicamentelor cu deficit de proteine. Deficitul de proteine scade activitatea sistemelor de oxidază cu funcţie mixtă hepatică (MFO), ceea ce creşte timpul de înjumătăţire al numeroaselor substanţe chimice şi medicamente toxice şi potenţează acţiunea şi toxicitatea medicamentelor. Cantitatea şi calitatea proteinelor din dietă modifică atât reacţiile de fază 1, cât şi faza 2 în metabolismul medicamentelor (o dietă cu gelatină induce o activitate MFO foarte scăzută). Toxicitatea compuşilor organocloruraţi (OCC), a inhibitorilor de acetilcolinesterază, a erbicidelor şi a fungicidelor s-a dovedit a fi crescută de câteva ori prin deficienţa de proteine. Clearance-ul redus al antipirinei şi creşterea timpului de înjumătăţire al antipirinei au fost găsite la vegetarienii asiatici cu un aport redus de proteine. Acest lucru nu a fost găsit la vegetarienii albi cu un aport adecvat de proteine.

Deşi deficitul de proteine reduce în mod clar capacitatea organismului de a metaboliza în mod adecvat substanţele chimice,139 pare să fie şi opusul. S-a demonstrat că creşterea izocalorică a raportului dintre proteinele alimentare şi carbohidraţii la voluntari bine hrăniţi creşte clearance-ul antipirinei şi teofilinei. Deşi nu era clar dacă efectul proteinei se datora numai conţinutului de aminoacizi, se ştia că deficienţa de metionină şi cisteină a dus la reducerea activităţii enzimei MFO intestinale şi hepatice. Activitatea MFO hepatică poate fi, de asemenea, suprimată de deficienţa folică şi de colină. Aportul scăzut de metionină influenţează, de asemenea, metabolismul seleniului, făcând mai puţin seleniu disponibil pentru biosinteza glutiohion-peroxidază. Aportul ridicat de zahăr este, de asemenea, cunoscut pentru a reduce clearance-ul anumitor substanţe chimice din ficat.

Fibrele de tărâţe de orez (RBF), care pot fi găsite într-o dietă bogată în orez brun sau folosind RBF ca supliment de fibre, s-a dovedit a avea o capacitate mare de legare cu PCB-uri şi alte toxine, inclusiv subprodusul de ardere benzo(a)piren, într-un cadru de laborator. PCB din intestine la animale.141 Reciclarea hepatică are loc după ce ficatul aruncă unele dintre aceste toxine în intestine cu bilă, dar când aceşti compuşi ajung în intestinul subţire, sunt reabsorbiţi în sânge şi trimişi înapoi în ficat. Acest tipar de reciclare este principalul motiv pentru care o cantitate atât de mică din aceste toxine eliberează de fapt din organism. Deşi RBF ajută la distrugerea acestei reciclări şi lasă mai multe toxine să părăsească, tărâţele de grâu nu au prezentat absolut niciun beneficiu în acest sens.142 Un studiu care a folosit fie fibre de spanac, fie RBF la animale care au fost expuse la PCB a arătat că RBF a

crescut excreţia fecală de PCB de 6,6 ori, iar fibrele de spanac de 4,1 ori.143. furani toxici de 4,5 ori mai mari decât placebo.144 Au fost efectuate câteva studii pe un produs fermentat RBF care este disponibil ca produs alimentar în Japonia. Pacienţii împovăraţi cu PCB care au consumat 7 până la 10 grame din acesta de trei ori pe zi (după fiecare masă) timp de un an au avut de două ori mai multă cantitate de excreţie de dioxină decât omologii lor care nu au consumat atât de multe fibre.145

Clorofila a fost considerată de mult timp un purificator de sânge şi studii recente au documentat eficacitatea acesteia în a ajuta la eliminarea poluanţilor chimici persistenti din organism. După cum sa menţionat anterior, atât fibrele de spanac, cât şi ceaiul verde matcha au crescut excreţia de poluanţi persistenti clorurati. Ambii aceşti compuşi au clorofilă, care poate face parte din eficacitatea lor. Alga nori, care conţine şi clorofilă, a fost testată la şobolani pentru a-şi măsura puterea de a ajuta la curăţarea dioxinelor. Şobolanii hrăniţi cu o dietă de 10% nori au avut o creştere a excreţiei fecale a două dioxine diferite la niveluri de 5,5 şi 6,0 ori mai mult decât grupul de control.146 Chlorella, mult timp un agent popular de „detoxifiere", a fost încercat şi cu şobolani contaminaţi cu dioxină. Grupul de şobolani cărora li sa administrat chlorella avea o excreţie crescută de dioxină care a variat de la 30% la peste 300% mai mare decât grupul de control.147 Postulând că ingredientul activ era conţinutul de clorofilă al chlorellei, acest grup de cercetători şi-a propus apoi să măsoare acea ipoteză.

Eficacitatea clorofilei în monoterapie asupra excreţiei de dioxine şi furani de la şobolani a fost rapid stabilită. Cu cât conţinutul de clorofilă din dietă este mai mare, cu atât mai mare este excreţia acestor toxine persistente solubile în grăsimi în fecale. Intervalele de clorofilă au trecut de la un nivel scăzut de 0,1% la un nivel maxim de 0,5% în dietă. O dietă cu 0,1% clorofilă este aproximativ echivalentă cu a consuma 10% din dieta ta ca spanac sau 20% ca alge marine. În grupul cu 0,1%, excreţia fecală a diferitelor toxine a variat cu 40% până la 80% mai mare decât grupul de control. La sfârşitul studiului, toate animalele cărora li sa administrat clorofilă au avut o povară totală mai mică a acestor toxine persistente decât omologii lor.148

Deoarece clorofila s-a dovedit a fi agentul activ în legarea unora dintre aceşti poluanţi toxici şi creşterea nivelurilor acestora în scaun, următorul pas a fost să verificăm cât de bine au făcut legumele care conţin clorofilă în scăderea poverii toxice. În acest studiu, şobolanii au fost hrăniţi fie cu o dietă cu sau fără 10% legume. Ca şi în studiul anterior, cu cât nivelul de clorofilă din legume este mai mare, cu atât este mai mare rata de excreţie a toxinelor.149 Legumele cu cea mai mică creştere a excreţiei fecale de dioxină (creştere de la 60% la 300%) au fost varza chinezească, broccoli, ceapa, ceapa galeză, varza şi ţelina. Legumele cu cea mai mare excreţie de dioxină (330 până la 480% creştere) au fost kale, arpagicul chinezesc, Shungiku, Chingensai, salata verde şi ardeiul dulci. Grupul care a depasit topurile cu o excreţie crescută de dioxină de 760% până la 1160% au fost: Komatsuna, mitsuba, spanac şi perilla. Deci, aici din nou avem spanacul în fruntea topurilor. Cu toate acestea, deoarece spanacul este una dintre cele mai toxice 12 legume, ar trebui să găsiţi spanac organic sau să folosiţi o altă formă de clorofilă. Acelaşi lucru se poate spune despre

capacitatea de mobilizare a toxinelor a algelor marine, despre care a fost discutată anterior. S-a constatat că algele marine sunt foarte contaminate cu metale grele şi, prin urmare, nu sunt un bun adaos pentru dieta sau planurile de sănătate.

Suplimentarea nutritivă. În cazurile de supraîncărcare toxică, suplimentarea poate fi dificilă, deoarece unele persoane cu reactivitate chimică severă pot reacţiona la mulţi dintre nutrienţii care sunt în mod normal necesari. În tratatul său în patru volume despre sensibilitatea chimică, Rea a declarat că pacienţii săi împovăraţi chimic aveau de obicei deficit de magneziu, seleniu şi vitamina B6 (fie că luau sau nu suplimente orale din acestea).5 Suplimentarea cu niveluri ridicate de antioxidanţi este de obicei recomandată, deoarece s-a dovedit că toate aceste xenobiotice provoacă daune oxidative.

Depurare (curăţare). Îndepărtarea impurităţilor din organism este cunoscută sub denumirea de depurare. Acesta este termenul preferat pentru curăţarea xenobioticelor din organism. Pe lângă toată literatura despre utilizarea RBF şi a clorofilei pentru depurare, în literatura ştiinţifică au fost discutate două metode suplimentare: postul şi sauna.

Cea mai mare parte a literaturii publicate provine de la una dintre clinicile Health Med asociate cu Biserica Scientologiei, care efectuează „Rezumatul Purificării Hubbard". Acest protocol utilizează exerciţii fizice, saune cu temperatură ridicată, doze crescânde de niacină şi înlocuirea electroliţilor. Ei au publicat studii care arată beneficiul acestui protocol pentru reducerea nivelurilor de PCB, bifenili polibromuraţi (PBB) şi hexaclorbenzen.150'152 Studiile lor, împreună cu informaţii nepublicate de la Environmental Health Center, Dallas (EHC-D), cu William Rea, MD, au arătat că terapia cu saună reduce nivelul persoanelor tratate cu xenobiotice.

Singurul tratament publicat în afară de terapia cu saună care a demonstrat beneficii în tratarea persoanelor otrăvite este postul. Acest lucru a fost documentat într-un singur studiu care a examinat indivizi otrăviţi cu ulei de gătit de tărâţe de orez contaminat cu PBB din Taiwan.153 Deşi postul le-a redus simptomele, a crescut nivelul de xenobiotice circulante în serul lor. Probabil că creşterea toxinelor circulante s-a datorat ratei crescute de lipoliză la persoanele aflate în post. Astfel, PBB-urile solubile în grăsimi au fost eliberate din depozit în fluxul sanguin cu rate mai mari decât cele normale. În acel moment, ar fi revenit ficatului să le cureţe din ser sau ar fi fost redepuse în ţesutul adipos. În mod evident, este nevoie de mai multe cercetări cu privire la rolul postului în tratarea supraîncărcării mediului.

Un protocol naturist cuprinzător pentru tratarea persoanelor otrăvite de mediu a fost dezvoltat de autor şi a fost utilizat de peste 10 ani. Un studiu de rezultat asupra persoanelor care au fost supuse acestui protocol pentru o varietate de boli induse chimic a arătat că acesta este surprinzător de eficient. Dintre toate problemele diferite tratate cu protocolul de depurare, 83% dintre participanţi şi-au evaluat rezultatele ca fiind bune sau grozave. Cele două condiţii în care 100% dintre participanţi au raportat rezultate excelente au fost astmul

(n = 3) şi recuperarea dependenţei (n = 1). Au existat mai multe categorii de probleme (plângeri principale) în care 100% dintre participanţi şi-au evaluat rezultatele ca fiind moderate/bune sau grozave. Aceste categorii au fost autoimune, dermatologice şi gastrointestinale şi/sau hepatice. Categoriile cu cele mai înalte evaluări de moderat/bine şi grozave au fost oboseala cu o îmbunătăţire cu 92%, alergiile cu 85% şi sensibilităţile chimice cu o îmbunătăţire cu 84%.154

Protocolul de depurare Crinnion

Protocolul de depurare Crinnion constă din următoarele componente:

Exerciţii zilnice. Exerciţiul constă, de obicei, în folosirea unei biciclete de exerciţii, rebounder sau mers rapid pentru a începe lipoliza şi diaforeza.

Camere termice. Sesiunile de „saună" de până la 36 de minute sunt efectuate cu temperaturi cuprinse între 120°F şi 135°F, cu perioade de răcire între ele. Apa de izvor îmbuteliată de sticlă este dată împreună cu înlocuirea electroliţilor. Deşi clinicile Hubbard folosesc temperaturi mai ridicate, am descoperit că indivizii vor elibera mai multe toxine (după cum demonstrează mirosurile chimice mai puternice) şi vor avea mai puţine simptome adverse atunci când sunt utilizate temperaturi mai scăzute. Camerele termice vor creşte rata de lipoliză în ţesutul adipos din tot corpul. Când se întâmplă acest lucru, xenobioticele lipofile vor fi eliberate în fluxul sanguin. Acei compuşi din tampoanele de grăsime subcutanată vor fi mobilizaţi atât prin transpiraţie, cât şi în sânge.

Hidroterapia constituţională. Aceasta foloseşte prosoape alternative calde şi reci cu stimulare sinusoidală, aşa cum au făcut Dr. OG Carrol şi Harold Dick. Această terapie a fost folosită de zeci de ani pentru a stimula propria activitate de autovindecare a organismului. Am descoperit că a crescut şi cantitatea de bilă încărcată cu toxine aruncată din ficat în intestine. De asemenea, ajută la acţiunea coleretică şi colagogă asupra ficatului şi o capsulă pe bază de plante administrată zilnic, constând din Chelidonium, Chionanthus, Taraxacum, Arctium lappa, Silybum mar. şi Urtica dioca.

Irigarea colonului. Aparatele alimentate prin gravitaţie sunt folosite pentru a introduce uşor apă cu triplu filtrare în intestinul gros, oferind o cale pentru ca bila toxică să părăsească rapid corpul. Persoanele fizice vor avea în mod obişnuit „guleţe hepatice" de bilă care variază în culori de la galben la roşu, cu ocazional gri sau maro. Culoarea bilei variază în mod normal de la verde la galben la portocaliu la roşu, în funcţie de timpul de expunere la acţiunea bacteriană în intestin. Totuşi, în această situaţie credem că este aruncat din ficat şi trecut rapid prin intestinul subţire, similar cu ceea ce se vede în sindromul de „descărcare gastrică". Prin urmare, nu putem explica diferenţele de culoare ale acestui efluent. La unii pacienţi cu expunere puternică în agricultură, am observat cantităţi mai mari de bilă galben fluorescent. Prin urmare, culoarea bilei poate fi atribuită mai mult compuşilor chimici din bilă

decât acţiunii bacteriene asupra bilei. Am documentat că pesticidele clorurate sunt prezente în efluent, la care ne referim ca „halde de bilă".

Homeopatie constituţională. Acesta a fost folosit în primul rând ca tratament de sine stătător, cu utilizarea oricăror alte suplimente şi tratamente interzise. Cu toate acestea, am constatat că este o componentă valoroasă a acestui protocol şi complet compatibil cu toate celelalte metode de tratament implicate. Pare cel mai benefic la acei indivizi care au nevoie de un impuls pentru forţa lor vitală pentru a-i face să se îndrepte către vindecare şi pentru cei care sunt blocaţi în probleme emoţionale pe care nu au fost dispuşi să le privească.

Terapii corporale (masaj, Shiatsu, craniosacral, visceral, chiropractic). Acestea sunt făcute după cum este necesar pentru ca individul să trateze probleme specifice musculo-scheletice şi să ajute la mobilizarea toxinelor care sunt stocate în ţesuturi.

Consiliere. Toxinele mentale şi emoţionale sunt o problemă la fel de mare ca şi toxinele fizice şi/sau chimice. Atunci când oamenii sunt expuşi la toxine emoţionale puternice (abuz, etc.) pe care nu au nicio ieşire pentru manipulare, ajung să „umple" toxinele emoţionale. Când are loc această umplutură emoţională, orice toxine fizice la care sunt expuşi în acel moment sunt, de asemenea, umplute (depozitate), mai degrabă decât eliminate. Din această cauză, atunci când încep să mobilizeze toxinele fizice, vechile probleme emoţionale vor reveni în conştiinţă. Când indivizii aleg să suprime din nou problemele emoţionale (în loc să se confrunte cu ele), curăţarea lor fizică se va opri şi ea. Acest lucru este evidenţiat de observaţiile că vor opri transpiraţia în camerele termice, vor înceta încălzirea prosoapelor reci în hidroterapie şi vor înceta să aibă eliberări hepatice bune în terapia colonică. Atunci când „toxinele" emoţionale sunt înfruntate şi eliberate, atunci aceşti parametri de curăţare revin la nivelurile anterioare. Asistenţa tuturor persoanelor care trec prin acest protocol de depurare cu problemele lor emoţionale îi ajută să se cureţe fizic.

Acest protocol se desfăşoară zilnic, care durează de obicei între 4 şi 8 săptămâni (5 şedinţe săptămânale). Acest protocol începe procesul de depurare, care apoi trebuie continuat odată ce individul se întoarce acasă. Majoritatea persoanelor vor trebui să continue curăţarea regulată (folosirea saunelor de acasă, hidroterapie şi colonterapie) timp de cel puţin 12 luni după finalizarea curăţării intensive la cabinet. Când se repetă testarea nivelurilor serice de pesticide clorurate, PCB şi solvenţi împreună cu parametrii imunitari după 12 luni, se observă în mod obişnuit îmbunătăţiri. Pe lângă ameliorarea simptomatică, sunt clar evidente îmbunătăţiri ale rapoartelor de laborator (scăderea xenobioticelor serice şi reducerea autoanticorpilor etc.).

P REZUMAT

Substanţele chimice de mediu sunt omniprezente în mediul nostru şi în corpurile noastre. Daunele cauzate de aceste xenobiotice pot fi găsite în aproape fiecare celulă, ţesut şi sistem de organe din corpul uman. Cu toate acestea, obiectivele principale par a fi sistemele

imunitar, neurologic și hormonal. Multe dintre problemele cronice de sănătate cauzate de toxinele din aceste sisteme se prezintă adesea ca probleme clasice care sunt considerate a fi rezultatul îmbătrânirii. Manifestările clasice de imunotoxicitate includ dezvoltarea alergiilor și astmului, reactivitate chimică, infecţii cronice și autoimunitate. Neurotoxicitatea se prezintă de obicei cu scăderea cogniţiei, dureri de cap, oboseală, pierderea memoriei pe termen scurt și tulburări de dispoziţie. Toxicitatea endocrina poate duce la hipotiroidism, obezitate, infertilitate si diabet.

Expunerea la mulți dintre toxicele xenobiotice omniprezente poate fi eliminată cu uşurinţă prin alegeri simple ale stilului de viaţă (caseta 35-3), deși povara poluanţilor depozitaţi în grăsimi poate fi redusă prin tehnici de depurare care deseori pot fi gestionate prin modificări ale dietei. Diagnosticul de afectare indusă de xenobiotice poate fi elucidat printr-o anamneză cuprinzătoare, împreună cu dovezi ale nivelurilor de toxine serice și daune ale sistemului imunitar induse de toxine.

CASETA 35-3 Tratament

Evitarea expunerilor toxice este în cea mai mare parte sub controlul unei persoane

Dieta și aerul de acasă:

Evita cele mai toxice 12 fructe si legume (piersici, mere, ardei gras, telina, afine, varza varza, nectarine, capsuni, cirese, pere, struguri de import, spanac, salata verde, cartofi); folosiţi în schimb soiuri organice ale acestora.

Mănâncă liber toate cele 15 fructe și legume cel mai puţin toxice (ceapă, avocado, porumb dulce, ananas, mango, sparanghel, mazăre dulce, kiwi, varză, vinete, pepene galben, pepene verde, grapefruit, cartof dulce, pepene galben).

Nu mâncaţi somon de crescătorie sau de Atlantic

Mănâncă liber somon de Alaska (disponibil proaspăt doar din iunie până în octombrie); somon de Alaska conservat și congelat disponibil pe tot parcursul anului.

Somonul din Alaska/Pacific va fi întotdeauna etichetat ca King (Chinook), Red (Sockeye) sau Silver (Coho). Dacă această distincţie nu este dată, este vorba de somon de crescătorie care este trecut drept Alaskan.

Evitaţi peștii cu cel mai mare conţinut de mercur (rechin, peşte-spadă, macrou, ton, portocală, marlin, bas chilian, homar, halibut, snapper).

Mănâncă liber peştele cu cel mai scăzut conţinut de mercur (scoici, biban de ocean, somon din Alaska, tilapia, lipa, limbă, somn).

Evitaţi tot zahărul - zahărul reduce capacitatea ficatului de a elimina compuşii toxici din sânge.

Începeţi să reduceţi toxicitatea aerului din interiorul casei:

Nu purta pantofi în interior.

Înlocuiţi filtrele cuptorului la fiecare 6 săptămâni cu filtre plisate de înaltă calitate (evaluat MERV 7-9).

Aerisiţi hainele curăţate uscate în garaj sau portbagajul maşinii timp de o săptămână înainte de a le aduce în casă.

Nu fumaţi în interior.

Luaţi în considerare înlocuirea covorului cu pardoseală din gresie sau piatră.

Utilizaţi detergent de rufe fără parfum şi Bounce.

Luaţi în considerare un purificator de aer - cele mai bune sunt IQAir şi Blue Air. Asiguraţi-vă că obţineţi unul cu suficienti metri cubi de aer purificat în fiecare minut pentru a curăţa aerul din dormitorul dvs. cel puţin o dată la 30 de minute.

Urmaţi instrucţiunile pentru reducerea pas cu pas a surselor de poluare a aerului din interior în Clean, Green and Lean (Wiley, Publisher)

Lucruri dietetice de făcut:

Consumă zilnic broccoli şi ceilalţi membri ai familiei brassica.

Consumaţi ceai verde zilnic.

Creşteţi nivelul de alimente verzi (legume cu frunze verzi) zilnic.

Consumaţi orez brun zilnic sau luaţi un supliment de fibre de orez.

Suplimentare de bază:

Multivitamine/multiminerale - luaţi zilnic un produs de calitate

Vitamina C — începe cu 3000 mg/zi, pentru cazurile de toxicitate ridicată, poate fi necesar un total de cel puţin 9000 mg/zi (cu excepţia cazului în care acest lucru provoacă diaree).

/V-acetil cisteină—1500 până la 1800 mg/zi. Acest nutrient ajută la creşterea cantităţii de glutation din organism.

Citrat de magneziu - 1 capsulă (140 mg) de până la trei ori pe zi.

Un probiotic bun - 1/zi.

Fibre de tărâțe de orez - 1 lingură în apă sau suc după fiecare masă.

Proteina din zer pudră - 2 linguri zilnic în apă sau suc organic - proteina din zer de înaltă calitate va ajuta la creşterea nivelului de glutation şi la creşterea capacităţii ficatului de a elimina toxinele din sânge.

Curăţare:

Începeţi să faceţi irigaţii ale colonului. Acesta este cel mai bun mod de a reduce sarcina toxică totală. Cel mai bine funcţionează să faci cinci colonici în primele 2 săptămâni, ceea ce va reduce de obicei încărcătura toxică circulantă suficient pentru ca atât pacientul, cât şi clinicianul să observe diferenţa.

REFERINȚE

Rogers SA. Diagnosticarea sindromului clădirii strâmte. Sanatate Env Pers. 1987;76:195-198.

Godish T. Clădiri bolnave, definiţie, diagnostic şi atenuare. Boca Raton, FL: Lewis Pub. CRC Press; 1995.

Cullen MR, ed. Lucrători cu sensibilităţi chimice multiple. Ocupă. Recenzii privind starea artei în medicină. 1987;2:655-661.

Hileman B. Sensibilitate chimică multiplă. Ştiri în domeniul chimiei şi ingineriei. 1991;69:26-42.

Rea WJ. Sensibilitate chimică. Vol. 1 şi 2. Boca Raton, FL: Lewis Pub; 1992, 1994, 1996.

Chambers JE, Levi PE, eds. Organofosfaţi, chimie, soartă şi efecte. Washington, DC: Academic Press; 1992.

Arlien-Soberg P. Neurotoxicitatea solventului. Boca Raton, FL: CRC Press; 1992.

Luster MI, Rosenthal GJ. Influenţa imunosupresoare a xenobioticelor industriale şi de mediu. SFATURI (Trends in Pharmacological Sciences). 1986:408-412.

Vial T, Nicolas B, Descotes J. Clinical Immunotoxicity of Pesticides. J Toxicol Environ Med. 1996;48:215-229.

Markeri de diagnostic în imunotoxicologie clinică şi neurotoxicologie (editorial). J Occup Med Toxicol. 1992;1:4, v-ix.

Sanderson JT. Calea de biosinteză a hormonilor steroizi ca ţintă pentru substanţele chimice care perturbă sistemul endocrin. Toxicol Sci. 2006;94:3-21.

Mendes J. Perturbatorii endocrini: o provocare medicală majoră. Food Chem Toxicol. 2002;40:781-788.

Rea WJ. Sensibilitate chimică. Vol. 3. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996.

Nash D, Madger L, Lustberg M, et al. Plumbul din sânge, tensiunea arterială şi hipertensiunea arterială la femeile aflate în perimenopauză şi postmenopauză. JAMA. 2003;289:1523-1532.

Siddiqui MKJ, Nigam U, Srivastava S, et al. Asocierea tensiunii arteriale materne şi a nivelului hemoglobinei cu organoclorați din laptele uman. Hum Exper Toxicol. 2002;21:1-6.

Crinnion WJ. Al patrulea raport naţional al CDC privind expunerea umană la substanţele chimice de mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică şi cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010; 15: 101-109.

Crinnion WJ. Al patrulea raport naţional al CDC privind expunerea umană la substanţele chimice de mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică şi cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010; 15: 101 - 109.

Crinnion WJ. Al patrulea raport naţional al CDC privind expunerea umană la substanţele chimice de mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică şi cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010; 15: 101 - 109.

Raport naţional privind expunerea umană la substanţele chimice din mediu. http://www. cdc.gov/exposurereport. Accesat 19.03.10.

Crinnion WJ. Al patrulea raport naţional al CDC privind expunerea umană la substanţele chimice din mediu: ce ne spune despre povara noastră toxică şi cum îi ajută pe medicii de medicină a mediului. Altern Med Rev. 2010;15: 101-109.

Povara corporală. http://archive.ewg.org/ sites/bodyburden1. Accesat 15.12.10.

Povara corporală - poluarea la nou-născuți. http://archive.ewg.org/reports/ bodyburden2/execsumm.php.

Accesat 15.12.10.

Lioy PJ, Wallace L, Pellizzari E. Relaţii de monitorizare şi analiză a respiraţiei în interior/exterior şi personal pentru compuşi organici volatili selectaţi măsuraţi la trei case în timpul New Jersey TEAM-1987. J Expo Anal Environ Epidemiol. 1991;1:45-61.

Lemley AT, Hedge A, Obendorf SK, et al. Reziduuri de pesticide selectate în praful din casele fermierilor din statul New York central, SUA. Bull Environ Contam Toxicol. 2002;69:155-163.

Roberts J, Wallace L, Camman D şi colab. Monitorizarea şi reducerea expunerii sugarilor la poluanţii din praful din casă. Rev Environ Contam Toxicol. 2009;201: 1-39.

Gunderson EL. FDA Total Diet Survey, aprilie 1982-aprilie 1986, Aportul dietetic de pesticide, elemente selectate şi alte substanţe chimice. Washington, DC: Administraţia pentru Alimente şi Medicamente, Divizia de Chimie a Contaminanţilor.

Gunderson EL. Studiu FDA privind dieta totală, iulie 1986-aprilie 1991, aportul alimentar de pesticide, elemente selectate şi alte substanţe chimice. JAOAC Int. 1995;78: 1353-1363.

Programul de date privind pesticidele USDA, rezumat anual, anul calendaristic 2008. www.usda.gov/pdp. Accesat 12/2/10.

Grupul de lucru pentru mediu. www. foodnews.org. Accesat 12/2/10.

Castle L, Nichol J, Gilbert J. Migrarea poliizobutilenei din filmele de polietilenă/poliizobutilenă în alimente în timpul utilizării casnice şi a cuptorului cu microunde. Food Addit Contam. 1992;9:315-330.

Pagina BD, Lacroix GM. Apariţia esterului ftalat şi a plastifianţilor adipat de di-2-etilhexil în ambalajele canadiene şi produsele alimentare prelevate în 1985-1989: un studiu. Food Addit Contam. 1995;12:129-151.

Houllhan J, Brody C, Schwan B. Nu prea frumos. Ftalaţi, produse de înfrumuseţare şi FDA. http://www.ewg.org/files/nottooprety_final.pdf. Accesat 18.5.10.

Kalantzi OI, Alcock RE, Johnston PA,

et al. Distribuţia globală a PCB-urilor şi a pesticidelor organoclorate în unt. Environ Sci Technol. 2001;35: 1013-1018.

Newsome WH, Davies DJ, Sun WF. Reziduuri de bifenili policloruraţi (PCB) în alimentele grase din dieta canadiană. Food Addit Contam. 1998;15:

19-29.

34a. Autoritatea pentru Siguranţa Alimentelor din Irlanda. http:// www.fsai.ie/monitoring_and_enforcement/monitoring/surveillance/dioxins_furans_pcbs.html. Accesat 5/15/12.

Easton MD, Luszniak D, Von der GE. Examinarea preliminară a încărcăturilor de contaminanţi în somonul de crescătorie, somonul sălbatic şi furajele comerciale pentru somon. chimioferă. 2002;46:1053-1074.

Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, et al. Evaluarea globală a contaminanţilor organici la somonul de crescătorie. Ştiinţă. 2004;303:226-229.

Hueser G. Markeri de diagnostic în imunotoxicologie clinică şi neurotoxicologie. J Occup Med Toxicol. 1992;1:4, v-ix.

Perez-Maldonado IN, Diaz-Barriga F, de la Fuente H, et al. DDT induce apoptoza în celulele mononucleare umane in vitro şi este asociat cu creşterea apoptozei la copiii expuşi. Mediu Res. 2004;94:38-46.

Perez-Maldonado IN, Athanasiadou M, Yanez L, et al. Apoptoza indusă de DDE la copiii expuşi la metabolitul DDT. Sci Total Environ. 2006;370:343-351.

Vine MR, Stein L, Weigle K şi colab.

Nivelurile plasmatice de 1,1-diclor-2,2(p-clorfenil)etilenă (DDE) şi răspunsul imun. Am J Epidemiol.

2001;153:53-63.

Langworth S, Elinder CG, Sundqvist KG. Efecte minore ale expunerii scăzute la mercur anorganic asupra sistemului imunitar uman. Scan J Work Environ Health. 1993;19:405-413.

Haschek WM, Rousseaux CG. Manual de patologie toxicologică. Maryland Heights, MO: Academic Press;

1991:442-448.

Thrasher JO, Madison R, Broughton A. Anomalii imunologice la oameni expuşi la clorpirifos: observaţii preliminare. Sănătate Arch Env. 1993;48:89-93.

Gilmour M, Jaakkola M, London S, et al. Modul în care expunerea la fumul de tutun din mediul înconjurător, la poluanţii din aerul exterior şi la creşterea sarcinilor de polen influenţează incidenţa astmului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2006;114:627-633.

Chen PC, Lai YM, Chan CC şi colab. Efectul pe termen scurt al ozonului asupra funcţiei pulmonare a copiilor din şcoala primară. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:921-925.

Korrick S, Neas L, Dockery D, et al. Efectele ozonului şi ale altor poluanţi asupra funcţiei pulmonare a drumeţilor adulţi. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1998;106: 93-99.

Pereira G, De Vos AJBM, Cook A. Expunerea la trafic rezidenţial şi prezentarea departamentului de urgenţă pentru copii pentru astm: un studiu spaţial. Int J Health Geograph. 2009;8:63-72.

Salam M, Li Y, Langholz B, et al. Factorii de risc de mediu timpurii pentru astm: constatări din Studiul privind sănătatea copiilor. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2004;112:760-765.

Bornehag CG, Sundell J, Weschler C, et al. Asocierea dintre astm şi simptomele alergice la copii şi ftalaţi din praful de casă: un studiu de caz-control. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2004;112:1393-1397.

Broughton A, Thrasher JD. Efecte cronice asupra sănătăţii şi modificări imunologice asociate cu expunerea la pesticide. Comm Toxicol. 1990;4:1, 59-71.

Vojdani A, Ghoneum M, Brautbar N. Alterarea imunitară asociată cu expunerea la substanţe chimice toxice. Sănătatea industriei toxice. 1992;8:5, 239-253.

Burek CL, Talor MV. Declanşatorii de mediu ai tiroiditei autoimune. J Autoimun. 2009;33:183-189.

Rosenberg AM, Semchuk KM, McDuffie HH şi colab. Prevalenţa anticorpilor antinucleari într-o populaţie rurală. J Toxicol Environ Health A. 1999;57:225-236.

Blakley BR, Sisodia CS, Mukkur TK. Efectul metilmercurului, plumbului tetraetil şi arsenitului de sodiu asupra răspunsului imunităţii umorale la şoareci. Toxicol Appl Pharmacol. 1980;52:245-254.

Dieter MP, Luster MI, Boorman GA, et al. Răspunsuri imunologice şi biochimice la şoarecii trataţi cu clorură de mercur. Toxicol Appl Pharmacol. 1983;68:218-228.

Nordlind K. Inhibarea sintezei ADN-ului celulelor limfoide de către alergeni metalici la diferite concentraţii. Efect asupra celulelor neaderente cultivate pe timp scurt în comparaţie cu celulele neseparate. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1983;70:191-192.

Nakatsuru S, Oohashi J, Nozaki H, et al. Efectul mercurialilor asupra funcţiilor limfocitelor in vitro. Toxicologie. 1985;36:297-305.

Wojdani A. Comunicare personală.

Nielsen JB, Hultman P. Autoimunitatea indusă de mercur la şoareci. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2002;110(suppl 5):877-881.

Chambers JE, Levi PE. Organofosfaţi: soarta chimică şi efect. San Diego, CA: Academic Press; 1992.

Parron T, Hernandez AF, Pla A, et al. Modificări clinice şi biochimice la pulverizatoarele cu efect de seră expuse cronic la pesticide. Human Exper Toxicol. 1996;15:957-963.

Bazylewicz-Walczak B, Majczakowa W, Szymczak M. Efectele comportamentale ale expunerii ocupaţionale la pesticidele organofosforice la lucrătorii de sex feminin care plantează sere. Neurotoxicol. 1999;20:819-826.

Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW,

et al. Expunerea la pesticide și riscul de tulburări cognitive ușoare. Lancet. 2000;356:912-913.

Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, et al. Efectele neuropsihologice ale expunerii pe termen lung la organofosfați în scufundarea oilor. Lancet. 1995;345:1135-1139.

Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM și colab. Sechele neurologice cronice ale intoxicației acute cu pesticide organofosforate. Arch Environ Health. 1988;43:38-45.

Srivastava AK, Gupta BN, Bihari V, et al. Studii clinice, biochimice și neurocomportamentale ale lucrătorilor angajați în fabricarea quinalfosului. Food Chem Toxicol. 2000;38:65-69.

Cole DC, Carpio F, Julian J, et al. Evaluarea funcției nervoase periferice la o populație rurală ecuadoriană expusă la pesticide. J Toxicol Environ Health A. 1998;55:77-91.

Kailin EW, Hastings A. Tulburări cerebrale de la cantități mici de DDT. Med Ann District Colum. 1966;35:519-524.

Kailin EW, Hastings A. Dovezi electromiografice ale miasteniei induse de DDT. Districtul Med Ann Columb. 1966;35:237-245.

Van Wendle de Joode B, Wesseling C, Kromhout H, et al. Efectele cronice asupra sistemului nervos ale expunerii profesionale pe termen lung la DDT. Lancet. 2001;357:1014-1016.

Kilburn KH, Thornton JC. Neurotoxicitate prelungită a clordanului pulverizat pentru a ucide termitele. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103:690-694.

Dryson EW, Ogden JA. Encefalopatia toxică cronică indusă de solvent organic: gradul de recuperare și factorii asociați, după încetarea expunerii. Neurotoxicol. 2000;21:659-666.

Bruning T, Lammert M, Kempkes M, et al. Influența polimorfismului GSTM1 și GSTT1 pentru riscul de cancer de celule renale la lucrătorii cu expuneri profesionale ridicate pe termen lung la tricloroetenă. Arch Toxicol. 1997;71:596-599.

Ellingsen DG, Bekken M, Kolsaker L, et al. Pacienții cu suspiciune de encefalopatie indusă de solvenți examinați cu tomografie computerizată cerebrală. J Ocupa Med. 1993;35:155-160.

Chen R, Dick F, Semple S, et al. Expunerea la solvenți organici și personalitate. Occup Environ Med. 2001;58:14-18.

Chen R, Dick F, Seaton A. Efectele asupra sănătății ale expunerii la solvenți în rândul pictorilor din șantierul naval: mortalitate și simptome neuropsihologice. Occup Environ Med. 1999;56:383-387.

Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Efecte neurocomportamentale cronice ale toluenului. Br J Indust Med. 1990;47:480-484.

Needleman HL, Gatsonis CA. Expunerea la plumb la nivel scăzut şi IQ-ul copiilor, o meta-analiză a studiilor moderne. JAMA. 1990;263:673-678.

Tuthill RW. Nivelurile de plumb de păr legate de comportamentul de deficit de atenţie al copiilor la clasă. Arch Environ Health. 1996 mai-iunie;51(3):214-220.

Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, et al. Nivelurile de plumb din oase şi comportamentul delicvent. JAMA. 1996;275:363-369.

Wasserman GA, Liu X, Lolacono NJ,

et al. Expunerea la plumb şi inteligenţa la copiii de 7 ani: studiul prospectiv în Iugoslavia. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1997;105:956-962.

Shannon M, Graef JW. Intoxicaţia cu plumb la copiii cu tulburări pervazive de dezvoltare. Clin Toxicol. 1996;34:177-181.

Nicolescu R, Petcu C, Cordeanu A, et al. Expunerea mediului la plumb, dar nu şi la alte metale neurotoxice, se referă la elementele de bază ale ADHD la copiii români: performanţă şi date din chestionar. Mediu Res. 2010;110:476-483.

Ha M, Kwon HJ, Lim MH şi colab. Niveluri scăzute de plumb şi mercur în sânge şi simptome de hiperactivitate cu deficit de atenţie la copii: un raport al cercetării privind sănătatea şi mediul copiilor (CHEER). Neurotoxicol. 2009;30:31-36.

Wang HL, Chen XT, Yang B şi colab. Studiu caz-control al nivelurilor de plumb din sânge şi al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie la copiii chinezi. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2008;116:1401-1406.

Stokes L, Letz R, Gerr F şi colab. Neurotoxicitatea la adulţii tineri la 20 de ani după expunerea la plumb în copilărie: experienţa Bunker Hill. Occup Environ Med. 1998;55:507-516.

Cauley JA, Allen L. Nivelurile longitudinale de plumb din sânge şi funcţia cognitivă la femeile în vârstă. Am J Epidemiol. 1996;143(suppl. 11):S65-S257.

Hanninen H, Aitio A, Kovala T, et al. Expunerea ocupaţională la plumb şi disfuncţie neuropsihologică. Occup Environ Med. 1998;55:202-209.

Lindgren KN, Masten VL, Ford DP şi colab. Relaţia dintre expunerea cumulativă la plumb anorganic şi performanţa testelor neuropsihologice. Occup Environ Med. 1996;53:472-477.

Dick RB, Pinkerton LE, Krieg EF şi colab. Evaluarea stabilităţii posturale la lucrătorii expuşi la plumb la o topire secundară de plumb. Neurotoxicol. 1999;20:595-608.

Chia SE, Chia HP, Ong CN şi colab. Concentraţia cumulativă de plumb din sânge şi stabilitatea posturală. Occup Environ Med. 1996;53:264-268.

Bandeen-Roche K, Glass TA, Bolla KI,

et al. Doza cumulativă de plumb şi funcţia cognitivă la adulţii în vârstă. Epidemiologie. 2009;20:831-839.

Coon S, Stark A, Peterson E şi colab. Expunerea la plumb profesională pe tot parcursul vieţii şi riscul bolii Parkinson. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2006;114: 1872-1876.

Chang LW. Efectele neurotoxice ale mercurului. O recenzie. Mediu Res. 1977;14:329-373.

Rajanna B, Hobson M, Harris L şi colab. Efectele cadmiului şi mercurului asupra Na+, K+ ATPazelor şi absorbția 3H-dopaminei în sinaptozomii creierului de şobolan. Arch Int Physiol Biochem. 1990;98:291-296.

Oudar P, Caillard L, Fillon G. Efectele in vitro ale mercurului organic şi anorganic asupra sistemului serotoninergic. Pharmacol Toxicol. 1989;65:245-248.

Rajanna B, Hobson M. Influenţa mercurului asupra absorbției dopaminei şi norepinefrinei de către sinaptozomii creierului de şobolan. Toxicol Lett. 1985;27:7-14.

Ninomiya T, Ohmori H, Hashimoto K şi colab. Extinderea otrăvirii cu metilmercur în afara Minamata: şi studiu epidemiologic asupra intoxicaţiei cronice cu metilmercur în afara Minamata. Mediu Res. 1995;70: 47-50.

Fukuda Y, Ushinjima K, Kitano T, et al. O analiză a plângerilor subiective la o populaţie care locuieşte într-o zonă poluată cu metilmercur. Mediu Res. 1999;81:100-107.

Grandjean P, White RF, Nielsen A, et al. Neurotoxicitatea metilmercurului la copiii amazonieni în aval de exploatarea aurului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:587-591.

Hightower JM, Moore D. Nivelurile de mercur la consumatorii high-end de peşte. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:604-608.

Siblerud Rl. Relaţia dintre mercurul din amalgam dentar şi sănătatea mintală. Am J Psihoterapie. 1989;43:575-587.

Lieb J, Hershman D. Isaac Newton: otrăvire cu mercur sau depresie maniacal. Lancet. 1983;2:1479-1480.

Smith EM, Hammonds-Ehlers M, Clark MK şi colab. Expunerea profesională şi riscul de infertilitate feminină. JOEM. 1997;39:138-146.

Curtis KM, Savitz DA, Weinberg CR. Efectul expunerii la pesticide asupra timpului până la sarcină. Epidemiologie. 1999;10: 112-117.

Parron T, Hernandez AF, Pla A, et al. Modificări clinice şi biochimice la pulverizatoarele cu efect de seră expuse cronic la pesticide. Hum Exp Toxicol. 1996;15:957-963.

Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. Un studiu caz-control al pesticidelor şi al morţii fetale din cauza anomaliilor congenitale. Epidemiologie. 2001;12:148-156.

Gerhard I, Mongo B, Krahe J, et al. Hidrocarburi clorurate la femeile infertile. Environ Res Sect A. 1999;80:299-310.

Langer P, Tajtakova M, Fodor G, et al. Creşterea volumului tiroidian şi prevalenţa afecţiunilor tiroidiene într-o zonă puternic poluată cu bifenili policloruraţi. Europ J Endocrin. 1998;139:402-409.

Younglai WV, Foster WG, Hughes EG, et al. Nivelurile de contaminanţi de mediu în lichidul folicular uman, ser şi plasma seminal a cuplurilor supuse fertilizării in vitro. Arch Environ Contam Toxicol. 2002;43:121-126.

Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, et al. Expunerea la DDT şi DDE la mame şi timpul până la sarcină la fiice. Lancet. 2003;361:2205-2206.

Plenge-Bonig A, Karmaus W. Expunerea la toluen în industria tipografică este asociată cu subfecunditatea la femei, dar nu la bărbaţi. Occup Environ Med. 1999;56:443-448.

Wennborg H, Bodin L, Vainio H, et al. Utilizarea solvenţilor şi timpul până la sarcină în rândul personalului de sex feminin din laboratoarele biomedicale din Suedia. Occup Environ Med. 2001;58:225-231.

Luderer U, Morgan MS, Brodkin CA, et al. Efectele endocrine reproductive ale expunerii acute la toluen la bărbaţi şi femei. Occup Environ Med. 1999;56:657-666.

Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, et al. Expunerea petrochimică şi tulburările menstruale. Am J Indust Med. 2000;38:555-564.

Sallmen M, Lindbohm ML, Antilla A,

et al. Timpul până la sarcină printre soţiile bărbaţilor expuşi la solvenţi organici. Occup Environ Med. 1998;55:24-30.

Xu X, Cho SI, Sammel M şi colab. Asocierea expunerii petrochimice cu avortul spontan. Occup Environ Med. 1998;55:31-36.

Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki

K. Avorturi spontane în rândul femeilor care lucrează în industria farmaceutică. Br J Ind Med. 1986;43:199-205.

Schaumburg I, Olsen J. Malformaţii congenitale şi moarte la urmaşii asistenţilor de farmacie danezi. Am J Ind Med. 1990;18:555-564.

Sonner S. Rata de avorturi spontane ridicată pentru unii pădurari, arată studiul. Seattle Times. 14 mai 1998.

Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ şi colab. Naşterea mortii după expunerea profesională la N-metil-2-pirolidonă. JOEM. 1996;38:705-713.

Lans MC, Spiertz C, Brouwer A, et al. Concurenţă diferită a legării tiroxinei de transtiretină şi globulinei de legare a tiroxinei de către hidroxi-PCB, PCDD şi PCDF. Europ J Pharm Envir Toxicol Pharmacol Sect. 1994;270:129-136.

Brouwer A, Morse DC, Lans MC, et al. Interacţiunile organohalogenilor persistenti din mediu cu sistemul hormonal tiroidian: mecanism şi posibile consecinţe pentru sănătatea animală şi umană. Sănătatea industriei toxice. 1998;14(2):59-84.

Hagmar L, Rylander L, Dyremark E, et al. Concentraţiile plasmatice ale organoclorurilor persistente în raport cu nivelurile de tirotropină şi hormoni tiroidieni la femei. Int Arch Occup Environ Health. 2001;74:184-188.

Rathore M, Ghatnagar P, Mathur D şi colab. Povara pesticidelor organoclorate în sânge şi efectul acesteia asupra hormonilor tiroidieni la femei. Sci Total Environ. 2002;295: 207-215.

Osius N, Karmaus W, Kruse H, et al. Expunerea la bifenili policloruraţi şi nivelurile de hormoni tiroidieni la copii. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:843-849.

Centre pentru Controlul Bolilor. http://www. cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/ figbyage.htm. Accesat 15.12.10.

Lipscombe LL, Hux JE. Tendinţe în prevalenţa, incidenţa şi mortalitatea diabetului în Ontario, Canada 19952005: un studiu bazat pe populaţie. Lancet. 2007;369:750-756.

Longnecker MP, Daniels JL. Contaminanţii de mediu ca factori etiologici pentru diabet. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109(suppl 6):871-876.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor- Barriuso R, et al. Expunerea la arsenic şi prevalenţa diabetului de tip 2 la adulţii din SUA. JAMA. 2008;300:814-822.

Lee DH, Lee IK, Song K şi colab. O relaţie puternică doză-răspuns între concentraţiile serice ale poluanţilor organici persistenti şi diabet: rezultate din Sondajul Naţional de Sănătate şi Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006;29: 1638-1644.

Everett CJ, Frithsen IL, Diaz VA, et al. Asocierea unei dibenzo-p-dioxină policlorurată, a unui bifenil policlorurat şi a DDT cu diabet în Sondajul naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei din 1999-2002. Mediu Res. 2007;103:413-418.

Lundberg I, Hakansson M. Activităţile serice normale ale enzimelor hepatice la lucrătorii suedezi din industria vopselei cu expunere puternică la solvenţi organici. Brit J Indust Med. 1985;42:596-600.

Noren K, Weistrand C, Karpe F. Distribuţia congenerilor PCB, DDE, hexaclorbenzen şi metaboliţi metilsulfonil ai PCB şi DDE între diferite fracţiuni ale plasma sanguină umană. Arch Environ Contam Toxicol.

1999;37:408-414.

Phillips DL, Pirkle JL, Burse VW şi colab. Nivelurile de hidrocarburi clorurate în serul uman: efectele hrănirii şi ale postului. Arch Environ Contam Toxicol. 1989;18:495-500.

Crinnion WJ. Beneficiile testării metalelor grele din urină înainte şi după provocare: Partea 1. Altern Med Rev. 2009;14:3-8.

Crinnion WJ. Beneficiul testării metalelor grele din urină înainte şi după provocare: Partea 2. Altern Med Rev. 2009;14:103-108.

Gibson PR, Elms AN, Ruding LA. Eficacitatea percepută a tratamentului pentru terapiile convenţionale şi alternative raportate de persoanele cu sensibilitate chimică multiplă. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:1498-1504.

Meydani M. Efectele dietetice asupra proceselor de detoxifiere. În: Hathcock J, ed. Toxicologie nutriţională. Vol. II. Maryland Heights, MO: Academic Press; 1987.

Sera N, Morita K, Nagosoe M, et al. Efectul de legare al compuşilor policloruraţi şi al agenţilor cancerigeni de mediu asupra fibrei de tărâţe de orez. J Nutr Biochem. 2005;16:50-58.

Kimura Y, Nagat Y, Buddington R. Unele fibre alimentare cresc eliminarea bifenililor policloruraţi administraţi oral, dar nu şi cea a retinolului la şoareci. J Nutr. 2004;134:135-142.

De Vos S, De Schrijver R. Distribuţia bifenilului policlorurat şi excreţia fecală la şobolanii hrăniţi cu tărâţe de grâu. chimioferă. 2005;61:374-382.

Morita K, Hamamura K, Iida T. Legarea PCB de către mai multe tipuri de fibre alimentare in vivo şi in vitro. Fukuoka Igaku Zasshi. 1995;86:212-217.

Morita K, Hirakawa H, Matsueda T, et al. Efectul stimulator al fibrelor alimentare asupra excreţiei fecale a dibenzofuanilor policloruraţi (PCDF) şi a dibenzo-p-dioxinelor policlorurate (PCDD) la şobolani. Fukuoka Igaku Zasshi. 1993;84: 273-281.

Nagayama J, Takasuga T, Tsuji H, et al. Eliminarea activă a congenerelor PCDF/DD cauzatoare ai Yusho cu un an de aport de FEBRA la japonezi. Fukuoka Igaku Zasshi. 2003;94: 118-125.

Morita K, Tobiishi K. Creşterea efectului nori asupra excreţiei fecale a dioxinei de către şobolani. Biosci Biotechnol Biochim. 2002;66:2306-2313.

Morita, Matsueda T, Iida T, et al. Chlorella accelerează excreţia de dioxină la şobolani. J Nutr. 1999;129:1731-1736.

Morita K, Ogata M, Hasegawa T. Clorofila derivată din chlorella inhibă absorbţia dioxinei din tractul gastrointestinal şi accelerează excreţia de dioxină la şobolani. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109:289-294.

Morita K, Matsueda T, Iida T. Efectul legumelor verzi asupra absorbţiei tractului digestiv a dibenzo-p- dioxinelor policlorurate şi a dibenzofuranilor policloruraţi la şobolani. Fukuoka Igaku Zaashi. 1999;90:171-183.

Schnare DW, Denk G, Shields M şi colab. Evaluarea unui tratament de detoxifiere pentru xenobioticele stocate de grăsimi. Med. Ipoteză. 1982;9:265-282.

Schnare DW, Ben M, Shields MG. Reducerea sarcinii corporale de PCB, PBB şi pesticide clorurate la subiecţii umani. Ambio. 1984;13:378-380.

Tretjak Z, Shields MG, Beckman SL.

Reducerea PCB şi îmbunătăţirea clinică prin detoxifiere: şi abordare neexploatată? Hum Exp Toxicol. 1990;9:235-244.

Imamura M, Tung TC. Un proces de vindecare a postului pentru pacienţii otrăviţi cu PCB din Taiwan. Am J Indust Med. 1984;5: 147-153.

Crinnion WJ. Rezultatele unui deceniu de tratament naturist pentru bolile de mediu. J Naturopat Med. 1997; 17:21-27.

Reţeta de exerciţii

Jade Teta, ND, CSCS şi Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

P INTRODUCERE

Mişcarea a fost indisolubil legată de sănătate, bunăstare şi supravieţuire de-a lungul existenţei umane. A servit ca mijloc de procurare a alimentelor şi a fost instrumentul cheie pentru a ne proteja în vremuri de pericol. Capacitatea de a lupta, de a fugi, de a migra şi de a căuta hrană a fost chiar miezul vieţii. Astăzi, mişcarea nu mai este necesară pentru supravieţuire, iar hrana este uşor disponibilă cu puţină nevoie de a cheltui energie. Cu toate acestea, legătura străveche dintre mişcare şi metabolism rămâne permanent imprimată în funcţia noastră fiziologică. Combaterea bolilor zilelor noastre este imposibilă fără a restabili mişcarea ca mod permanent de viaţă.

Deoarece o discuţie completă despre mişcare şi fiziologia exerciţiului depăşeşte scopul acestui capitol, acest capitol se va concentra în schimb pe mişcarea ca medicament pentru cele mai frecvente boli, cu accent special pe mecanismele suprapuse care ţin cont de impactul benefic al exerciţiului. Un accent puternic va fi acordat noilor înţelegeri ale fiziologiei şi metabolismului exerciţiului şi modului în care aceste informaţii se leagă de practica medicinei, precum şi de condiţia umană istorică.

Epidemia de obezitate, după majoritatea estimărilor, este cea mai mare provocare pentru sănătate a acestui secol. Reprezintă deja unul dintre cei mai mari factori de risc modificabili pentru creşterea morbidităţii şi mortalităţii, cu aproape 66% din populaţia SUA supraponderală sau obeză.1,2 Din cauza provocărilor uriaşe pe care le reprezintă obezitatea şi a rolului puternic pe care îl poate juca exerciţiul, acest capitol va fi încadrat în contextul managementului greutăţii. Vor fi, de asemenea, discutate şi alte probleme legate de sănătate, cum ar fi abordările de exerciţii pentru inflamaţie, boli cardiovasculare, cancer, dispoziţie şi creier.

Exerciţiile aerobice au fost în cea mai mare parte sub formă de alergare sporadă după mâncare şi dans, care au ocupat un loc important în cultura popoarelor antice şi încă o mai are în societăţile moderne de vânători-culegători. Aceste dansuri pot dura de la una la câteva ore şi pot avea loc de mai multe ori pe parcursul săptămânii.4-6

Tiparele de mişcare ale strămoşilor noştri istorici au fost o parte necesară a vieţii şi au fost pe deplin integrate în stilul de viaţă. Această mişcare a fost ceea ce ar putea fi cel mai bine descris ca „antrenament încrucişat", cu elemente de ridicare, sărituri, alergare, mers, aruncare, cățărare, transport, drumeţii sau orice tip de mişcare era necesar pentru a procura hrană, a rămâne protejat de elemente şi a apăra teritoriul. Specia noastră este adaptată dintr-un mediu în care hrana nu a fost garantată şi a dominat un mod de viaţă nomad de vânător-culegător. Această înţelegere este esenţială pentru prescrierea corespunzătoare a exerciţiilor fizice. Societăţile de vânători-culegători din trecut şi din prezent au fost analizate printr-o serie de instrumente ştiinţifice diferite, care arată că nu se confruntă cu aceleaşi boli degenerative şi cronice ale popoarelor moderne occidentalizate.3,7,8.

După luarea în considerare a greutăţii corporale, cheltuiala de energie umană modernă este estimată la doar 38% din cea a strămoşilor noştri vânători. mai puţin decât cel al strămoşilor noştri preistorici şi al vânătorilor-culegători din zilele noastre.4

Mai multe studii au arătat că consumul total de energie din exerciţii fizice poate fi principala proprietate a mişcării care promovează sănătatea.4,9,10 Având în vedere mediul drastic diferit în care locuiesc oamenii acum, ne rămâne cu o dilemă serioasă. Cum îi facem pe oameni să facă o activitate care nu este necesară supravieţuirii lor, care necesită timp şi nu este o activitate plăcută pentru mulţi? Este util să ne amintim că motivul numărul unu dat pentru a nu participa la exerciţii este timpul.11,12 Aceste fapte, precum şi cadrul istoric de referinţă oferit de modelele de mişcare evolutivă, creează o problemă. Reţetele de exerciţii trebuie să genereze cheltuieli calorice acceptabile, ar trebui să imite atributele de antrenament încrucişat ale strămoşilor noştri, dar să fie şi conştiente de timp şi „realizabile" pentru populaţia medie.

PA NOUĂ PERSPECTIVĂ A MIŞCĂRII

Este uşor să priviţi datele prezentate şi să treceţi rapid la o abordare „mai mult este mai bine" a exerciţiului. Cu toate acestea, calitatea mişcării este un aspect important înainte de a

instrui pur şi simplu mai multe exerciţii. Calitatea în acest segment este discutată în termeni de mişcare mai funcţională şi mai eficientă. Cu alte cuvinte, mişcarea care asigură echilibrul perfect între gama de mişcare şi stabilitate duce la o animare mai eficientă a corpului. Corpul este un lanţ de părţi care sunt complet integrate. Exerciţiile individuale, deşi privite izolat de noi, sunt de fapt modele complexe şi puternic antrenate de conexiuni neurologice traduse în acţiune musculară. Aceste „modele de mişcare" sunt elementele de bază pe care se construiesc toate exerciţiile. Fără o bază solidă, beneficiile exerciţiului pot deveni uneori o problemă, crescând riscul de rănire, durere şi disfuncţie.

Este atât iresponsabil, cât şi miop să concentrezi prescripţiile de exerciţii doar pe furnizarea unui stimul metabolic mai mare dacă nu există o bază puternică şi adecvată de mobilitate şi stabilitate prin modele de mişcare de bază. Cu alte cuvinte, a face mai multă activitate poate să nu fie benefică dacă pur şi simplu întăreşte mecanica slabă a mişcării. Trebuie să avem în vedere că strămoşii noştri s-au putut mişca mai mult, pentru că şi ei s-au mişcat mai bine.

Dezvoltarea umană şi supravieţuirea de la copilărie până la vârsta adultă au necesitat stăpânirea mişcării. Sistemele neurologic şi muscular sunt construite ca o unitate şi nu pot fi separate. Mişcarea nu trebuie gândită în termeni de anatomie izolată, ci mai degrabă ca un sistem integrat care se mişcă în tipare. O ghemuit, de exemplu, nu este doar o chestiune de contractare a anumitor muşchi care mişcă articulaţiile. Este, în schimb, un model codificat şi repetat de tragere neurologică tradus în mişcare fizică.

Gray Cook, kinetoterapeut şi cel mai important expert în mişcarea funcţională, este autorul a două dintre cele mai fundamentale lucrări din ştiinţa mişcării. În cărţile sale, Athletic Body in Balance: Optimal Movement Skills and Conditioning for Performance and Movement: Functional Movement Systems, Cook a descris ştiinţa mişcării ca fiind analogă cu relaţia dintre software şi hardware.13,14 Muşchii şi articulaţiile acţionează ca hardware, dar modelul de tragere neuromuscular este software-ul. Software-ul este, evident, cel care controlează şi informează computerul, la fel şi sistemul nervos care controlează muşchiul. Pentru a aborda mişcarea, el a subliniat pe bună dreptate că trebuie să lucrăm modele de mişcare şi nu pur şi simplu să izolăm părţile.

Creierul nu vede exerciţiile ca muşchi individuali care lucrează. În schimb, creierul are un cod sau un model pentru fiecare mişcare. Acest model constă în mii de neuroni diferiţi care se declanşează în moduri foarte specifice pentru a provoca o acţiune coordonată, rezultând o mişcare. Fiecare mişcare este pentru creier ca un program de calculator; ştiinţa mişcării numeşte acest lucru un program motor. Aceste programe motorii trebuie să fie respectate în ceea ce priveşte calitatea mişcării.

Deşi ştiinţa exerciţiului a dezvoltat principii de bază şi protocoale care trebuie urmate, mişcarea nu a dezvoltat astfel de protocoale. Până de curând, nu a existat o înţelegere standardizată a ceea ce constituie mişcarea funcţională normală. Acest gol a fost acum completat de munca lui Gray Cook şi a colegilor săi. Ei au creat un sistem de screening şi analiza mişcării, astfel încât să poată fi măsurată, urmărită şi corectată în mod obiectiv. Dacă vrem să folosim mişcarea ca medicament şi să rămânem fideli axiomei medicinei naturale

de „în primul rând, nu face rău”, trebuie să stabilim un standard de practică în medicina mişcării.

p STANDARDE DE MIŞCARE

Ecranul mişcării funcţionale şi evaluarea selectivă a mişcării funcţionale

Functional Movement Screen, sau FMS, aşa cum este cunoscut în mod popular, este „un sistem de clasare şi clasificare care documentează modelele de mişcare care sunt esenţiale pentru funcţionarea normală”. Acţionând ca un ecran pentru mişcare, FMS identifică disfuncţiile de mişcare care pot predispune la rănire şi/sau ineficienţă.

FMS are un sistem de notare care permite o clasare ierarhică a celor mai limitative modele sau asimetrii unice pentru un individ. Aceasta, la rândul său, oferă medicilor o direcţie cu privire la ce strategii corective ar trebui implementate şi când. Scorul FMS poate fi apoi utilizat pentru a aborda sistematic disfuncţiile de mişcare subiacente şi pentru a restabili o bază de mişcare din care se poate construi condiţionarea.

FMS este completat de Evaluarea Mişcării Funcţionale Selective (SFMA). SFMA este sistemul de diagnostic al mişcării funcţionale. Pentru clinicianul preocupat de mişcare, cei doi lucrează mână în mână. FMS este atât precursorul, cât şi urmarirea SFMA. FMS analizează şapte modele cheie de mişcare, inclusiv un pas de ghemuire, lunge şi obstacol. Scopul său este de a stabili o linie de bază a mobilităţii şi stabilităţii, precum şi de a determina dacă mişcarea este fără durere. SFMA este instrumentul clinicianului pentru determinarea diagnosticului când este prezentă durerea. Împreună, ecranul şi evaluarea oferă un sistem de mişcare care permite planuri de mişcare personalizate care pot găsi, aborda şi urmări schimbările în mişcare de la durere şi disfuncţie până la recuperare şi mişcare optimă.

FMS este un instrument de screening pentru clinician; nu este diagnostic, ci mai degrabă prognostic. SFMA este diagnostic şi ajută clinicianul să identifice problema şi să prioritizeze în continuare tratamentul. Odată ce un pacient a fost externat de la tratament şi nu mai are durere la mişcare, calitatea mişcării trebuie în continuare măsurată. Aici este din nou folosit FMS.

Mai multe studii recente au arătat că FMS este un instrument de screening fiabil şi repetabil pentru calitatea mişcării, dar şi-au dovedit şi capacitatea de a prezice vătămările în mai multe grupuri de populaţie înalte. Minick şi colab.15 au arătat că FMS a demonstrat o fiabilitate substanţială între evaluatori atât pentru utilizatorii începători, cât şi pentru cei experţi. Aceasta demonstrează o calitate importantă a oricărui instrument clinic, aceea a repetabilităţii şi evaluării obiective în mâinile diferiţilor utilizatori.

Când FMS a fost pus la încercare în grupuri de populaţie foarte active, utilitatea sa a devenit clară. Jucătorii de fotbal american au fost analizaţi într-un studiu din 2009 în Scandinavian Journal of Medicine, Science and Sports; ei au demonstrat îmbunătăţiri fiabile ale scorurilor FMS de la o intervenţie standardizată bazată pe examenul de screening şi au stabilit o valoare limită a scorului FMS predictiv pentru creşterea leziunilor.16

Pompierii au beneficiat de un program de exerciţii funcţionale ghidate de FMS.161 Intervenţia ghidată de FMS a dus la o reducere cu 62% a timpului liber de la muncă din cauza accidentărilor şi a redus accidentările cu 42% pe o perioadă de 12 luni.

Performanţa modelului de mişcare este un precursor important pentru creşterea participării la exerciţii şi este un plus important pentru lumea exerciţiilor fizice. FMS şi SFMA sunt instrumente noi şi esenţiale pentru utilizarea exerciţiului ca medicament. Ele oferă o „procedură standard de operare" atât de necesară pentru calitatea mişcării. Grey Cook şi colegii săi au un site web clinic (www.functionalmovement.com) care predă şi instruieşte sistemele de mişcare şi oferă instrumente clinice valoroase pentru clinicieni.

p NOI PERSPECTIVE PRIVIND EXERCIȚIILE PENTRU SĂDARE ÎN GREUTATE

Odată ce calitatea mişcării este îngrijită, calitatea exerciţiului trebuie abordată. Abordările actuale ale exerciţiilor fizice pentru pierderea în greutate şi sănătate sunt încă centrate pe „zona aerobă" de intensitate scăzută, paradigmele arderii caloriilor. Înţelegerea recentă redefineşte această abordare restrânsă a sănătăţii şi fitness-ului. Un model de metabolism concentrat pe calorii poate să nu fie cel mai util mod de a vedea exerciţiile. Dacă ne uităm la sportivii de pistă, atât maratonii de elită, cât şi sprinterii au procente foarte mici de grăsime corporală. Sprinterii, totuşi, au mai puţină grăsime corporală şi cantităţi mai mari de masă musculară, totuşi se antrenează într-un mod foarte diferit.17-19 Sprinterii se angajează în explozii scurte de efort anaerob care durează câteva secunde, în timp ce maratonienii aleargă într-o „zonă aerobă" timp de ore şi utilizează cantităţi mari de energie calorică. Dacă modelul aerobic de exerciţiu este cu adevărat cel mai bun mod de a câştiga fitness şi de a pierde grăsime, de ce există o discrepanţă între aceste două grupuri de sportivi? Analizând datele recente, putem observa că contribuţiile anaerobe la cheltuielile de energie trebuie acum luate în considerare în prescrierea exerciţiilor fizice.

Există o neînţelegere comună a procentelor de ardere a grăsimilor în timpul exerciţiilor fizice. Mulţi încă mai percep exerciţiile efectuate în zona aerobă, definită de obicei ca între 65% şi 80% din ritmul cardiac maxim (MHR), arde cele mai multe grăsimi pe unitatea de timp. Acesta nu este cazul. Intensităţile mai mici ale efortului ard o proporţie mai mare de grăsimi în comparaţie cu zahărul, relativ vorbind. Totuşi, exerciţiul dincolo de zona de antrenament aerobic arde mai multă energie totală şi grăsime deoarece este o intensitate mai mare.

Să presupunem că doi oameni fac exerciţii timp de 30 de minute. Persoana A face jogging la o intensitate de 60% MHR, în timp ce persoana B face jogging la o intensitate de 60% MHR şi apoi, la fiecare câteva minute, sprintează pentru o perioadă scurtă, ajungând la peste 90% MHR înainte de a reveni la o intensitate mai mică. Să presupunem că persoana A a ars 200 de calorii, 60% provenind din grăsimi şi 40% din zahăr. Prin urmare, persoana A a folosit 120 de unităţi totale de grăsime şi 80 de unităţi de zahăr (200 de calorii x 0,60 = 120 de calorii de grăsimi). Persoana B a făcut exerciţii la o intensitate mai mare, arzând un procent mai mic de grăsime. Să presupunem că Persoana B a folosit 50% grăsimi şi 50% zahăr, dar a ars cu 100 de calorii mai mult din cauza volumului de muncă mai mare. Prin urmare,

persoana B a ars 150 de unităţi de grăsime şi 150 de unităţi de zahăr (300 x 0,50 = 150 de calorii de grăsime). Când energia arsă este totalizată, persoana B arde mai multă energie (300 de calorii) şi mai multă grăsime totală (150 de unităţi comparativ cu 120 de unităţi) decât persoana A, în ciuda faptului că foloseşte un procent mai mic de energie ca grăsime. Acest exemplu arată că exerciţiile de intensitate mai mare de aceeaşi durată depăşesc exerciţiile de intensitate mai mică în ceea ce priveşte consumul de calorii în grăsimi. Există şi alte consecinţe metabolice create prin exerciţii de intensitate mai mare care fac aplicarea acestuia în prescripţia de exerciţii pentru fitness şi pierderea de grăsime mai intrigantă.

Exerciţiile aerobice funcţionează pentru pierderea în greutate?

O revizuire din 2009 a lui Melanson et al20 a analizat impactul exerciţiului asupra stimulării metabolice. Studiul a analizat în primul rând exerciţiile aerobe de intensitate moderată, cum ar fi joggingul, ciclismul sau înotul, incluzând un mic eşantion de studii de exerciţii anaerobe. Ea a arătat că exerciţiile aerobe de intensitate moderată nu au oferit un avantaj metabolic în afară de caloriile arse în timpul activităţii. O meta-analiză anterioară efectuată pe o perioadă de 25 de ani a ajuns la o concluzie similară.21 Acest studiu a analizat datele din peste 400 de studii care au comparat doar dieta, exerciţiile aerobe singure sau dieta plus exerciţiile aerobe pentru pierderea în greutate. Rezultatele au arătat că exerciţiile aerobice nu au oferit un avantaj semnificativ pentru pierderea în greutate faţă de dieta în sine. Deşi exerciţiul aerobic s-a dovedit a fi un instrument de încredere în menţinerea pierderii în greutate,22,23 aceste studii sugerează că ar putea să nu fie suficient pentru a provoca efecte semnificative de pierdere a grăsimilor.21

În acelaşi timp, noile linii de cercetare arată efecte potenţial promiţătoare ale unor modalităţi mai anaerobe. Antrenamentul cu intervale de înaltă intensitate (HIIT) este o metodă de alternare a activităţii extrem de anaerobe cu mişcări aerobe mai relaxate. Această metodă permite beneficiile unui efort intens în condiţii mai tolerabile. Odihna este necesară pentru a susţine o activitate intensă pentru orice perioadă de timp. Antrenamentul cu greutăţi este o altă activitate centrată pe anaerob. Aceste abordări mai mult dominate de exerciţii anaerobe au beneficii unice care pot completa efectele de ardere a caloriilor ale exerciţiilor aerobe.

Exerciţii aerobe versus anaerobe

În termeni foarte simpli, metabolismul aerob are loc în mitocondrii şi necesită utilizarea oxigenului. Metabolismul anaerob trece printr-o cale diferită şi nu necesită nici implicarea mitocondriilor, nici oxigenului. Este bine cunoscut faptul că, pe măsură ce intensitatea exerciţiilor fizice creşte, domină metabolismul anaerob; din păcate, contribuţia exactă anaerobă la producţia de energie este extrem de dificil de măsurat. Modul standard de a aproxima consumul de calorii şi utilizarea substratului în timpul exerciţiului este prin măsurarea gazelor respiratorii. Raportul dintre dioxidul de carbon expulzat şi oxigenul consumat poate oferi o evaluare previzibilă nu numai a utilizării energiei, ci şi a utilizării combustibilului - glucoză versus grăsime.

Cu toate acestea, această metodă este valabilă doar la intensităţi mai mici ale efortului. La intensităţi mai mari, relaţia este mai puţin clară. Pentru a ajuta la abordarea acestei erori, cercetătorii măsoară şi consumul de oxigen în exces după exerciţiu (EPOC). Aceasta este o măsură a consumului de energie de recuperare după exerciţiu şi s-a considerat că constă şi în contribuţii anaerobe la exerciţiu. Există unele argumente cu privire la cât de semnificativ poate fi acest efect EPOC. Mulţi cercetători susţin că impactul nu durează mult, doar câteva ore şi se ridică la cel mult 15% din totalul caloriilor arse.24-26 Cu toate acestea, aceste aproximări provin în mare parte din studii cu intensităţi mai mici ale exerciţiilor care implică protocoale standard de exerciţii aerobice.

Studiile care utilizează protocoale foarte anaerobe, inclusiv protocoale cu intervale cardiovasculare şi antrenament cu greutăţi, au arătat o imagine mult diferită. În 2001, Schuenke şi colab.27 au arătat că antrenamentul cu rezistenţă în circuit, utilizând greutăţi mari şi perioade scurte de odihnă care durează doar 31 de minute, au fost capabili să genereze un EPOC care a persistat timp de 48 de ore. Rezultatele au arătat că metabolismul la 24 şi 48 de ore după sesiunea de exerciţii a fost crescut cu 21%, respectiv 19%. Cercetătorii au subliniat că, pentru o persoană tipică de 180 de lb, „aceasta echivalează cu 773 de calorii cheltuite după antrenament" în timpul odihnei şi ca rezultat al antrenamentului. Acest lucru este departe de a fi nesemnificativ şi depăşeşte cu mult 15% citat de mulţi cercetători pentru EPOC. Descoperiri similare au fost demonstrate la femeile care utilizează un protocol similar de antrenament cu rezistenţă. La femei, creşterea ratei metabolice a durat 16 ore.28 Aceleaşi constatări au fost observate cu protocoalele HIIT cu valori semnificative ale EPOC care au durat până la 24 de ore.29,30.

Exerciţiu Burn şi „After-Burn"

Dr. Christopher Scott de la Universitatea din Southern Maine a publicat pe larg în acest domeniu şi este autorul unuia dintre manualele cu autoritate în acest domeniu, A Primer for Exercise and Nutritional Sciences: Thermodynamics, Bioenergetics, and Metabolism. în cauză. Dr. Scott a subliniat că, pentru a lua în considerare pe deplin caloriile arse în timpul exerciţiului, trebuie măsurate trei componente: (1) caloriile arse aerob în timpul efortului, (2) caloriile arse aerob după exerciţiu (EPOC) şi (3) caloriile anaerobe arse în urma exerciţiilor fizice.

Un studiu din 2005 al Dr. Scott a demonstrat potenţialele ramificaţii ale exerciţiilor anaerobe. Acest studiu a comparat o provocare de exerciţii aerobice de 3,5 minute cu 3 sprinturi de 15 secunde echivalente în muncă.37 Consumul de calorii în timpul antrenamentului a fost calculat la 29 kcal pentru exerciţiul aerobic şi aproximativ 4 kcal pentru sprinting. Cu toate acestea, atunci când contribuţia EPOC a fost adăugată la cele două antrenamente, consumul de energie a crescut la 36 kcal pentru meciul aerobic şi 39 kcal pentru exerciţiul de sprint. În cele din urmă, când contribuţia pur anaerobă a fost adăugată la totalul de calorii, cifrele pentru exerciţiul de sprint anaerob au crescut semnificativ. Valoarea finală a fost de 39 kcal pentru exerciţiul aerobic, comparativ cu 65 kcal pentru exerciţiul de sprint. Adăugând atât EPOC, cât şi contribuţia anaerobă la totalul caloric iniţial, s-a demonstrat că exerciţiul de sprint depăşeşte cu mult exerciţiul aerobic în calorii arse.

Acest lucru este interesant când considerăm că sesiunea de exerciţii aerobice a durat de patru ori mai mult pentru a fi finalizată (210 faţă de 45 de secunde). Fără a include atât EPOC, cât şi utilizarea energiei anaerobe, 94% din caloriile folosite în timpul sprintului ar rămâne necontorizate.

În studiile publicate în 2006 şi 2009 în Journal of Strength and Conditioning Research, aceiaşi cercetători au cuantificat consumul de energie anaerobă în timpul ridicării de greutăţi.32,36 Folosind metoda de măsurare şi cuantificare a tuturor celor trei componente ale arderii caloriilor (metabolismul aerob în timpul exerciţiului, EPOC şi contribuţiile anaerobe), aceste studii au arătat că antrenamentul ar avea mai multe procente de calorii decât 70% contribuţii la antrenament.

Exerciţiu hormonal versus caloric

Pentru a înţelege ramificaţiile complete ale acestei noi ştiinţe a exerciţiilor fizice, discuţia trebuie să treacă la metabolismul hormonal. Hormonii aşa cum îi descriem în acest capitol se referă la toate moleculele de semnalizare din organism, inclusiv hormonii steroizi, citokinele (miokinele) derivate din muşchi şi alte molecule de semnalizare. Mesagerii hormonali influenţează direct stimulul de ardere a grăsimilor în timpul exerciţiilor fizice şi pot fi responsabili şi pentru o parte a post-ardere EPOC.

Scurte crize de exerciţii anaerobe par să ajusteze hormonii pentru o ardere calorică mai mare în timpul şi după efort.38 Această utilizare crescută a energiei este parţial explicată de EPOC. Aceasta este o măsură a cât de mult oxigen consumă organismul în ore şi zile după antrenament. Un exemplu de EPOC în sensul acut este urcarea unei scări lungi. În timp ce urcăm scările, respiraţia este greoaie, dar respiraţia devine cel mai dificilă după ce se ajunge în vârf. Organismul face acest lucru pentru a recupera „datoria" de oxigen folosită în timpul activităţii. EPOC creat prin urcarea unei trepte este un exemplu al efectului metabolic mult mai mare creat din mişcarea intensă.

Exerciţiile cu o intensitate suficientă cresc hormonii de stres precum adrenalina, noradrenalina şi cortizolul. Împreună, aceşti hormoni asigură trecerea la metabolismul glucozei, care din trecut a furnizat energie pentru a lupta sau a fugi. Pe măsură ce intensitatea exerciţiilor este crescută şi mai mult, contribuţiile anaerobe la metabolism cresc. Acesta produce lactat (acid lactic), care, contrar credinţei comune, nu este un produs rezidual, ci un tampon fiziologic şi o moleculă de semnalizare.39'41 Pe măsură ce lactatul creşte, acesta este corelat cu, iar unele studii sugerează că induce de fapt, steroizii anabolizanţi, testosteronul şi hormonul de creştere uman (HGH).42-44. şi testosteronul, acţionează sinergic pentru a creşte pierderea de grăsime după exerciţiu şi producţia de ţesut muscular slab, creând astfel o fiziologie mai potrivită şi funcţională.

Exerciţiile aerobe şi anaerobe au efecte hormonale diferite. Hormonii nu funcţionează izolat şi, ca oamenii, se comportă diferit în funcţie de mediul social. Interesant este că hormonul cortizol, adesea văzut ca un hormon de stocare a grăsimilor datorită efectului său de desensibilizare la insulină, se comportă diferit atunci când este combinat cu hormonul de

creştere şi testosteronul.41,45,46 Când cortizolul se „socializează” cu testosteronul şi hormonul de creştere, acţiunea sa catabolică asupra muşchilor este blocată, stocarea grăsimilor la nivelul abdomenului se poate atenua şi se atenuează trei. arsuri.46'49 Încercarea de a toci răspunsul cortizolului la exerciţii de intensitate mare poate fi contraproductivă pentru arderea grăsimilor şi nu este necesară în contextul hormonilor de creştere.50'54

Exerciţiile cardiovasculare de lungă durată de intensitate mai mică se comportă diferit în ceea ce priveşte cortizolul. Există, de asemenea, modificări cheie ale hormonilor foamei, care diferă între exerciţiile aerobice de intensitate mai mică în comparaţie cu antrenamentele anaerobe de intensitate mai mare. Cu exerciţii în zona aerobă, există pericolul de creştere a cortizolului fără a fi opus hormonilor care favorizează creşterea.45 Acest lucru, împreună cu o scădere a leptinei şi o creştere a grelinei, poate duce la o alimentaţie compensatorie cu pofte specifice de alimente grase, zaharoase şi sărate. hormoni.58,59 Acest lucru poate explica de ce prescripţiile aerobice standard nu s-au dovedit a fi la fel de eficiente pentru compoziţia corporală optimă.20,21,62'65.

Zona aerobă versus antrenament pe interval

Un studiu din 2001 a comparat antrenamentul standard în zona aerobă şi exerciţiul pe intervale anaerobe la femei. Apoi s-au odihnit făcând 3 minute de activitate de intensitate scăzută. Grupul mai aerob a efectuat o activitate moderat intensă la aproape 70% din MHR. Cercetătorii s-au asigurat că fiecare grup ar arde 300 de calorii. În ciuda exerciţiilor fizice mai lungi şi a arderii aceleiaşi cantităţi de calorii, grupul aerobic a pierdut mai puţină grăsime corporală la sfârşitul studiului, comparativ cu grupul cu interval. În plus, fitness-ul în grupul interval a fost substanţial mai mare decât în grupul aerobic.

Un studiu similar publicat în aceeaşi jurnală în 1996 a arătat că un grup antrenat cu intervale anaerobe a ars semnificativ mai multă grăsime decât omologii lor antrenaţi aerobici.67 Nu numai că grupul cu interval a ars cantităţi mai mari de grăsime în timpul exerciţiilor fizice, dar a prezentat şi efecte de ardere a grăsimilor crescute care au persistat timp de 24 de ore după oprirea exerciţiului. Grupul de interval a reuşit să realizeze acest lucru cu o sesiune de exerciţii care a fost cu 15 minute mai scurtă decât grupul de aerobic.

Un studiu din 199468 a urmărit două grupuri de oameni, un grup făcând antrenament aerobic pentru o perioadă de 20 de săptămâni, în timp ce al doilea grup a fost urmărit timp de 15 săptămâni şi s-a angajat în HIIT. Cercetătorii au vrut să vadă modul în care fiecare program ar avea impact asupra compoziţiei corporale. Grupul de aerobic a ars cu 48% mai multe calorii decât grupul de interval (120,4 vs 57,9 MJ) în timpul exerciţiilor fizice. Grupul de interval, cu toate acestea, s-a bucurat de o pierdere de nouă ori mai mare în grăsimea subcutanată. La încheierea studiului, analiza biopsiei musculare a arătat că nivelurile de repaus ale 3-hidroxiacil coenzimei A dehidrogenazei, un marker al oxidării acizilor graşi, au fost semnificativ crescute în grupul cu intervale, dar nu şi în grupul aerob.

Un studiu din 2008 a analizat exerciţiile intense intermitente în comparaţie cu aerobic-ul la starea de echilibru.69 Patruzeci şi cinci de femei sănătoase cu vârste cuprinse între 18 şi 30 de ani au fost recrutate pentru studiu, împărţite în 3 grupuri şi studiate timp de 15 săptămâni. Un grup a făcut HIIT, unde au sprintat pe o bicicletă timp de 8 secunde, urmate de o pauză de 12 secunde. Acest lucru s-a repetat timp de 20 de minute. Un alt grup a făcut trafic moderat intens, care a fost susţinut timp de 40 de minute. Grupul final nu a făcut niciun exerciţiu. La sfârşitul celor 15 săptămâni, grupul cu interval de intensitate mare a pierdut 2,5 lb de grăsime, în timp ce grupul aerobic a câştigat de fapt 0,6 lbs de grăsime. O măsură a hormonilor legaţi de grăsime leptina şi insulina au fost, de asemenea, afectate pozitiv în grupul HIIT în comparaţie cu grupul în stare de echilibru. Acest lucru a fost realizat cu un antrenament care a fost la jumătate mai lung (20 faţă de 40 de minute) decât grupul în stare de echilibru.

Studii de antrenament de rezistenţă

Cercetările sugerează că antrenamentul cu rezistenţă poate oferi, de asemenea, beneficii unice pentru pierderea grăsimilor şi fitness. Analize recente au arătat că distincţiile clare stabilite odată pentru exerciţiile aerobice şi antrenamentele de rezistenţă nu mai sunt delimitate atât de clar. Rutinele de antrenament în circuit s-au dovedit că oferă un stimul aerobic suficient de mare pentru beneficii cardiovasculare, oferind în acelaşi timp beneficii antrenamentului de forţă.70,71 Antrenamentul cu rezistenţă poate avea, de asemenea, o mare aplicabilitate nu doar pentru fitness şi pierderea de grăsime, ci şi pentru bolile de rezistenţă la insulină.72,73 Antrenamentul cu greutăţi, în comparaţie cu exerciţiul aerobic, atenuează foarte mult pierderea naturală a masei musculare şi îmbunătăţeşte pierderea naturală a corpului,74 şi îmbunătăţeşte masa corporală. stima de sine mai bună decât modalităţile de exerciţii aerobice.75-77

Antrenamentul de rezistenţă poate avea, de asemenea, un impact mult mai mare asupra EPOC. Două studii deja discutate28 au arătat creşteri semnificative ale metabolismului la bărbaţi care durează până la 48 de ore şi la femei care durează până la 16 ore. Aceste antrenamente au folosit regimuri de exerciţii care au fost mai intense decât majoritatea programelor de antrenament de rezistenţă studiate, dar au fost şi mai scurte. Combinarea beneficiilor antrenamentului de rezistenţă cu exerciţiile cardiovasculare pare să aibă cel mai mare beneficiu.78 Acest tip de antrenament se numeşte exerciţiu concomitent şi implică antrenamente de antrenament de rezistenţă care sunt urmate imediat de exerciţii aerobice sau invers. Studiile au arătat că aceste abordări au oferit atât beneficiile antrenamentelor aerobe, cât şi ale antrenamentelor de rezistenţă.79'82 Această abordare „încrucişată" se încadrează în modelele istorice de mişcare şi economiseşte timp.

Abordările de exerciţii concomitente urmează două modele, exerciţii concomitente în serie (SCE) şi exerciţii concurente integrate (ICE). În SCE, cele două modalităţi (antrenamentul aerobic şi de rezistenţă) se fac una după alta, în timp ce în formatul integrat cele două modalităţi sunt alternate; se face o mişcare de antrenament cu greutăţi urmată de o „explozie" cardiovasculară de exerciţii. Pe baza studiilor, se pare că beneficiile acestui tip de abordare pot fi amplificate în continuare folosind abordarea ICE. Într-o serie de trei studii

din 2008, toate publicate în Journal of Strength and Conditioning Research, Davis et al83'85 au arătat beneficiul potenţial al protocoalelor ICE. Un antrenament ICE a constat în rafale scurte de „cardioaccelerare" de 60 de secunde, plasate între seturile tradiţionale de antrenament cu greutăţi. Acest protocol a reuşit să amplifice în mod dramatic mai mulţi parametri de fitness peste acelaşi volum de antrenament efectuat într-un format SCE.84 Pierderea de grăsime în grupul ICE a fost de aproape 10 ori mai mare decât în grupul SCE pe o perioadă de 11 săptămâni. Aceasta a constituit un angajament de timp de puţin peste 4 ore/săptămână. Deoarece munca a fost echivalentă în ambele grupuri, combinaţia de exerciţii a făcut diferenţa. Acelaşi protocol de antrenament a arătat capacitatea de a îmbunătăţi parametrii cardiorespiratori şi cardiovasculari chiar şi la sportivii bine antrenaţi.83 A scăzut, de asemenea, durerea musculară cu debut întârziat, senzaţia de durere care durează 24 până la 48 de ore după antrenament, în grupul ICE.85 Protocoale similare au arătat aceleaşi rezultate promiţătoare în modificarea compoziţiei corporale şi beneficii87.

Siguranţa exerciţiului de interval

HIIT, precum şi antrenamentul intens cu greutăţi, pot fi utilizate eficient şi în siguranţă atunci când sunt combinate cu utilizarea adecvată a monitorizării FC, rata de efort percepută (PER) şi utilizarea intervalelor: perioade de efort urmate de odihnă. Studiile arată că acest tip de activitate este gestionabil în mai multe modele de boală, inclusiv boala pulmonară obstructivă cronică88,89 pacienţii post bypass coronarian,90 insuficienţă cardiacă congestivă91 şi pacienţii cu transplant de inimă.92 Acest tip de stimul anaerob imită mai realist provocarea din lumea reală şi permite exerciţii fizice în ritm propriu, care sunt sigure, tolerabile şi mai benefice pentru mulţi pacienţi cu inimă89 şi mai mulţi pacienţi cu plămâni. risc mai mic cu acest tip de activitate, deoarece are efecte mai favorabile asupra modificărilor segmentului ST şi variabilităţii ritmului cardiac (HRV).94-96.

Monitorizarea HR este utilă pentru orice furnizor de servicii medicale care prescrie exerciţii. Este important să înţelegem că ecuaţiile HR sunt doar estimări bazate pe vârstă; există multă variabilitate. Ecuaţiile HR, în general, subestimează HR-ul chiar în potrivire. Vechea ecuaţie HR de 220 - vârsta este o ecuaţie HR inferioară care subestimează HR la bătrâni şi supraestimează la tineri.97 Ecuaţiile mai noi permit o valoare predictivă mai bună. Pe baza înţelegerii actuale, femeile şi bărbaţii ar trebui să utilizeze ecuaţii separate pentru procentele estimate de HR. Pentru bărbaţi, ecuaţia MHR ar trebui să fie 208 - vârstă (0,7).97 Pentru femei, această ecuaţie ar trebui să fie 206 - vârstă (0,88).98 De asemenea, este util să cunoaştem ecuaţia pentru translarea procentului de MHR în procentul de absorbţie de oxigen (VO2) şi invers. Acea ecuaţie este %MHR = (0,64) %VO2 + 37.

Deoarece mai multe medicamente şi stări de boală pot interfera cu HR, evaluările de efort utilizate singure sau combinate cu HR sunt un instrument clinic mai util. În cercetarea exerciţiului, se foloseşte o scară de efort în 16 puncte numită scala Borg. Este un instrument greoi de utilizat şi de predat în practica clinică. Un simplu 1 la 10, cu 10 fiind efort maxim şi 1 fiind în repaus este un instrument mult mai util din punct de vedere clinic. Este uşor de predat şi implementat. Exerciţiile aerobice tradiţionale au scoruri între 6 şi 8 pe scara de la

1 la 10. HIIT va ajunge între 8 și 10 în faza de lucru și între 1 și 4 în faza de repaus. În practica clinică, acesta este un ajutor util în lucrul cu intensitatea exercițiului. Combinarea monitorizării procentuale HR cu PER și recuperarea ritmului cardiac (HRR) permite un control strict al siguranței antrenamentului.

Alte două instrumente clinice utile pentru practicienii din domeniul sănătății sunt „testul de vorbire" și HRR. Efortul și respirația sunt strâns legate. Capacitatea unei persoane de a vorbi în timpul exercițiului este un indiciu direct al faptului că a trecut în zona anaerobă.99 Pentru cei inapți, acest lucru apare de obicei în jur de 55% din VO2 max, iar pentru cea mai potrivită apare în jur de 85% VO2 max. Acest lucru corespunde cu 72% MHR și, respectiv, 91% MHR, lăsând persoana sănătoasă medie care face sport drept în jur de 80% din MHR pentru pragul anaerob, moment în care capacitatea lor de a vorbi va fi compromisă. Corelarea acestui „test de vorbire" cu resursele umane ale unui individ permite practicienilor să monitorizeze îndeaproape exercițiul. HRR este o măsură a cât de repede se recuperează inima după efort și este o indicație a tonusului simpatic și parasimpatic. O inimă sănătoasă ar trebui să revină cu cel puțin 25 de bătăi/min sau mai mult în 1 minut după efort. O inimă care își revine 10 sau mai puține bătăi într-un minut este o preocupare care ar trebui să constituie o trimitere către un cardiolog.100

P MESAGERI MUSCULO- CORP ȘI INFLAMAȚIA

De fiecare dată când corpul se mișcă, mușchii eliberează molecule de semnalizare care comunică cu restul corpului. Proprietățile endocrine ale mușchiului, precum grăsimea, au fost confirmate.101-103 În cazul mușchiului, compușii numiți miokine sunt eliberați ca răspuns la contracția voluntară. Miokinele sunt citokine, dar sunt derivate în mod specific din mușchi. Aceste miokine oferă organismului instrucțiuni despre cum să funcționeze și să se adapteze, precum și dețin cheia controlului inflamației cronice.

Interleukina-6: factorul de exercițiu

Cea mai importantă miokină legată de mușchi și inflamație este interleukina-6 (IL-6). Când mușchii se contractă, IL-6 este eliberată. IL-6 este o citokină bine-cunoscută care s-a considerat de mult timp a fi de natură inflamatorie și face parte din ceea ce este cunoscut sub numele de triada inflamatorie: factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), IL-1 și IL-6. Cu toate acestea, ca și oamenii, IL-6 pare să se comporte diferit în funcție de originea, cantitatea și alte citokine din jurul său. Când este eliberată din mușchi și în concentrații mari fără TNF-a și IL-1, IL-6 este antiinflamatoare.104,105 IL-6 acționează pentru a reduce cantitatea de TNF-a și IL-1 în circulație prin creșterea inhibitorilor de citokine, antagonistul receptorului IL-1 (IL-1ra) și receptorii solubili TNF (sTNFR-108), antagonizează IL-1-1ra. scăderea efectelor IL-1, în timp ce sTNFR leagă TNF-a înainte de a putea reacționa la celulele sale țintă. În același timp, IL-6 declanșează eliberarea citokinei antiinflamatorii majore, IL-10.107,108 Se pare că IL-6 indusă de efort are o acțiune unică, spre deosebire de eliberarea mediată de TNF-a a IL-6.104 Exercițiul provoacă o creștere uriașă a IL-6, cu mult peste nivelurile de TNF-a. Acest lucru este în contrast puternic cu infecția sau sepsisul, care arată o creștere exponențială a ambelor. Este posibil ca raportul dintre IL-6 și TNF-a să fie

adevărata preocupare în ceea ce privește inflamația cronică. Studiile epidemiologice asupra polimorfismelor genetice TNF-a și IL-6 susțin acest lucru, arătând că cei cu cel mai mare nivel de TNF-a și cel mai scăzut nivel de IL-6 au cel mai mare risc de diabet.109

Alți cercetători susțin TNF-a ca adevăratul vinovat inflamator.104 Ei speculează că nivelurile IL-6 ar putea fi un marker al nivelurilor de TNF-a în întregul corp și ar putea acționa în opoziție directă cu citokinele mai inflamatorii. Efectul IL-6 implică exercițiul ca o primă linie de apărare împotriva inflamației și poate explica descoperirile „contra-intuitive" privind beneficiul antrenamentului de rezistență în bolile puternic inflamatorii precum artrita reumatoidă.110 De ceva timp, știința a căutat o moleculă care ar putea explica efectele metabolice acute ale exercițiului. Exercițiile fizice reduc „mortalitatea de orice cauză" datorită efectelor sale asupra principalelor ucigași: boli de inimă, diabet și cancer.111,112 IL-6 începe să fie demonstrat ca fiind protector împotriva bolilor precum diabetul.109,113-115 Aceste boli au legături puternice cu inflamația, care este acum suspectată ca o cauză principală. S-a crezut mult timp că impactul exercițiilor asupra pierderii în greutate a fost motivul din spatele acestui lucru. Cu toate acestea, IL-6 joacă, de asemenea, un rol de mediere în efectele exercițiilor fizice asupra metabolismului combustibilului.101-103,114,116 Efectele ample pe care IL-6 le are asupra citokinelor inflamatorii, metabolismului combustibilului, plus capacitatea sa de a „vorbi" cu creierul, ficatul și țesutul adipos, îi fac pe unii cercetători să considere că este cel mai bun factor candidat pentru exercițiul elus6.

Pe măsură ce mușchii se contractă, genele care controlează producția de IL-6 sunt activate. Gradul de IL-6 eliberat din mușchi este direct proporțional cu cantitatea de mușchi contractat; cu cât se folosește mai mult mușchi, cu atât este mai mare răspunsul.106,107,117-119 IL-6 arată, de asemenea, o relație strânsă cu glicogenul muscular și intensitatea exercițiului. Când rezervele de zahăr musculare încep să scadă, un prag de intensitate este depășit și sunt eliberate cantități mult mai mari.120 Creșterea intensității exercițiului, contracția musculară a întregului corp și epuizarea glicogenului muscular sunt elementele majore ale exercițiului care îmbunătățesc eliberarea de IL-6 din mușchi. niveluri.102,121 La aceste niveluri, IL-6 începe să exercite influență asupra organismului, transmitând mesaje despre nevoile metabolice ale mușchiului. În acest fel, IL-6 acționează mai mult ca un hormon decât o citokină, trimițând comunicații de la mușchi la țesutul adipos, celulele imune și ficat. Aceste mesaje instruiesc organismul să ardă grăsimile, să controleze reglarea glucozei, să inhibe producția de citokine proinflamatoare și, în cele din urmă, să genereze un efect complet antiinflamator prin eliberarea de IL-10.122 IL-10 este un reducător puternic al TNF-a și IL-1 în sine.107

Din scenariul anterior, ar trebui să fie evident că capacitatea de a valorifica IL-6 prin exerciții fizice ar putea avea un efect semnificativ nu numai asupra inflamației, ci și asupra consumului de combustibil al întregului corp și repararea țesuturilor. Acest proces este mult diferit de scenariul inflamator cronic obișnuit. O situație de inflamație cronică este una în care TNF-a este crescut împreună cu IL-6 și IL-1. IL-6 indusă de efort, derivat din mușchi, schimbă echilibrul, determinând o reducere a TNF-a și IL-1 cu o creștere simultană a IL-10.

Pe lângă efectul său mai direct, IL-6 indusă de efort are şi alte efecte secundare care explică beneficii crescute. 11 Ş-Hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 1 (HSD1) este o enzimă care ar trebui să fie pe radarul medicilor. Este responsabil pentru conversia cortizonului în cortizol activ. Acest raport cortizol/cortizon este important în determinarea posibilelor efecte dăunătoare ale cortizolului. Această enzimă este prezentă în adiposul visceral şi este excesiv de activă la persoanele supraponderale şi obeze.123 Aceasta este o revelaţie importantă, deoarece indică ţesutul adipos visceral ca un nou loc de producţie de cortizol. S-a demonstrat că TNF-a şi IL-1Ş ambele reglează HSD1 şi contribuie la producţia totală de glucocorticoizi.123 IL-6 este un inhibitor puternic atât al TNF-a, cât şi al IL-1Ş, iar cele mai mari cantităţi sunt eliberate prin exerciţiu. Exerciţiul intens potenţează aceste efecte prin creşterea stimulării simpatice a receptorilor a-2, precum şi a hormonului adrenocorticotrop; toate acestea au efecte independente în suprimarea activităţii HSD1. Capacitatea de a toci HSD1 este benefică în controlul obezităţii şi diabetului, iar exerciţiile fizice intense pot fi cea mai bună modalitate de a efectua aceste schimbări.

În plus faţă de efectele citokinelor, IL-6 indusă de efort trece în acţiune hormonală şi permite muşchiului să „vorbească" cu ţesutul adipos şi cu ficatul.101 Acţiunea sa majoră în aceste locuri este de a elibera substratul energetic pentru a alimenta mişcarea continuă. IL-6 este un stimulator puternic al oxidării acizilor graşi din ţesutul adipos104 şi este un factor major în glicogenoliza hepatică.101 Deşi mecanismul acestei acţiuni nu a fost încă pe deplin elucidat, studiile au confirmat că IL-6 are efecte directe asupra exprimării adenozin monofosfat kinazei117,118 şi în hormoni117,118 şi enzimele de reglare a hormonilor113 lipase sensibile la combustibili umani13. tesut.

În cele din urmă, IL-6 are capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică, având efecte directe asupra creierului. Creierul produce IL-6 ca răspuns la exerciţii fizice. Acest lucru stârneşte curiozitatea cu privire la ceea ce face creierul IL-6. Studiile pe animale au arătat că IL-6 a avut un efect direct şi important asupra creierului, jucând astfel un rol în reglarea apetitului, reglarea combustibilului şi compoziţia corpului.101

Interleukina-15: Citokina Arnold

Alături de IL-6, IL-15 este o altă miokină care acţionează pentru a reduce inflamaţia în moduri mai puţin directe. Această citokină funcţionează prin interacţiunea cu factori de transcripţie, cum ar fi receptorul-8 activat de proliferatorul de peroxizomi, scăzând dimensiunea ţesutului adipos şi în acelaşi timp mărind elementele contractile musculare şi dimensiunea.124-128 Rezultatul final va fi o eliberare mai mică de adipocitokine (inflamaţie) datorită unei scăderi a masei grase şi un potenţial mai mare de secreţie de miokine (potenţial antiinflamator) mai mare.

IL-15 apare ca o armă puternică împotriva obezităţii şi poate explica de ce exerciţiile de rezistenţă, care de obicei nu arde atât de multe calorii precum exerciţiile aerobe, au un impact dramatic asupra compoziţiei corpului. Ne place să ne referim la această miokină ca la citokină Arnold după celebrul culturist şi actor Arnold Schwarzenegger. Culturistii sunt capabili să dezvolte un fizic extrem de slab şi muscular, concentrându-şi aproape toată

atenţia asupra exerciţiilor de rezistenţă de mare intensitate, spre deosebire de exerciţiile aerobice.

Cercetările au arătat că eliberarea IL-15 este de două ori mai mare în ţesutul muscular dominat de tipul 2 şi că exerciţiile de rezistenţă dublează concentraţiile de IL-15 la 24 de ore după exerciţiu.124,125 Aceasta arată un mecanism nou de exerciţiu de rezistenţă împotriva acumulării de grăsime. Efectele IL-15 nu sunt aceleaşi în fibrele musculare de tip 1, care domină în activităţile aerobe. IL-15 are efecte profunde asupra reducerii dimensiunii ţesutului adipos, acţionând în acelaşi timp pentru a creşte ţesutul muscular. Aceste efecte sunt de dorit, deoarece masa musculară se pierde frecvent împreună cu grăsimea în programele de exerciţii centrate pe aerobic.

Interleukina-8: Angiogeneza

IL-8 este o altă miokină care poate ajuta organismul să se vindece prin capacitatea sa de a construi o cantitate mai mare de sânge. Este produs ori de câte ori muşchiul întâmpină un aport scăzut de oxigen, cum ar fi atunci când este supus unui exerciţiu anaerob intens. Se pare că IL-8 este un factor angiogenic puternic care semnalează organismului să înceapă să construiască noi vase de sânge pentru a creşte aprovizionarea cu sânge. Eliberarea musculară a IL-8 este intuitivă şi utilă pentru muşchi, permiţând ţesutului să îndeplinească cerinţele activităţii data viitoare. Se pare că IL-8, ca şi IL-6, este asociată cu intensitatea exerciţiilor fizice. Este eliberat în cea mai mare concentraţie ca răspuns la exerciţii aerobice exhaustive şi în timpul contracţiei excentrice. Miokina pare să acţioneze local, inducând efecte angiogene numai în ţesutul muscular. Acest lucru este în contrast cu IL-6 şi IL-15, care, în ciuda faptului că sunt citokine, trec într-o acţiune asemănătoare hormonilor atunci când sunt induse prin exerciţii fizice.129

lactat

Lactatul a fost corelat cu mai multe beneficii pozitive ale exerciţiilor fizice. Acum se crede că lactatul este direct legat de unele dintre aceste schimbări benefice prin acţiune asemănătoare hormonilor. Pe măsură ce intensitatea exerciţiului creşte, există o creştere mare a producţiei de catecolamine. Acest lucru se întâmplă pentru a furniza organismului zahărul din sânge atât de necesar pentru a alimenta exerciţiile intense. Pe măsură ce intensitatea exerciţiului creşte, fiziologia aerobă devine „maximizată", forţând corpul să devină mai anaerob. Această comutare, despre care se credea în trecut că se datorează unui deficit de oxigen, se înţelege în prezent că indică saturaţia navetei mitocondriale. Când se întâmplă acest lucru, ionii de piruvat şi hidrogen încep să se acumuleze în citosol. Acumularea de ioni de hidrogen este cea care scade pH-ul celulei, provocând oboseală şi arsura musculară familiară a exerciţiilor intense. În această situaţie, lactatul se formează rapid. Lactatul poate fi apoi reciclat înapoi în glucoză prin gluconeogeneză, ars direct prin conversie înapoi în piruvat şi intrarea în ciclul Krebs şi/sau angajarea maşinilor celulare ca moleculă de semnalizare.

Semnalul major trimis de lactat în timpul exerciţiului pare să fie un „semnal de adaptare”. Analiza acestei acţiuni arată că lactatul are două funcţii majore: în primul rând, creşte evenimentele celulare, ducând la generarea mitocondriale,130,131 şi în al doilea rând, stimulează eliberarea hormonilor care favorizează creşterea, inclusiv HGH şi testosteron.132'134.

Acţiunea majoră asupra semnalizării celulare pare să fie reglarea în sus a MCT-1.130 MCT-1 este o proteină încorporată în membrana mitocondrială care accelerează formarea piruvatului din lactat, făcând astfel mitocondriile existente mai eficiente. În plus, cercetările lui Hashimoto şi colab.131 în 2007 au elucidat un mecanism complex prin care lactatul interacţionează direct cu genele cheie implicate în biogeneza mitocondrială. Luate împreună, aceasta deschide o nouă înţelegere pentru îmbunătăţirea eficienţei metabolice. Prin valorificarea puterii lactatului, nivelurile mitocondriale pot fi crescute şi îmbunătăţite, rezultând multe efecte benefice asupra fiziologiei totale.

Ideea de lactat ca hormon este un concept nou. Cu toate acestea, a fost clarificat prin mai multe studii din ultimii ani că lactatul este o moleculă cheie de semnalizare în metabolismul exerciţiului fizic. Interesant este că un receptor de lactat numit GPR81 a fost izolat recent la şobolani, confirmând că acţionează ca un hormon.135 Alte studii au arătat că lactatul poate stimula direct eliberarea de testosteron, progesteron şi HGH.

p TESTOSTERONUL ŞI HORMONUL DE CREŞTERE UMAN

Testosteronul şi HGH, în special, sunt jucători cheie în metabolismul uman, mai ales în ceea ce priveşte dezvoltarea fizică, combaterea obezităţii şi efectele anti-îmbătrânire. Testosteronul şi HGH, pe lângă alte efecte, cresc ţesutul muscular slab şi scad masa de grăsime. Ambii aceşti hormoni anabolizanţi sunt mai pronunţaţi cu exerciţiile anaerobe.

P EXERCIŢI abordări ale inflamaţiei

Eliberarea IL-6 din celulele musculare nu este un fenomen al sistemului nervos şi nu se bazează pe leziuni musculare. Se pare că impulsul pentru eliberarea IL-6 este mecanic.103,121 Cu alte cuvinte, doar actul de mişcare este tot ceea ce este necesar. Cu toate acestea, există modalităţi de a amplifica producţia de IL-6 în timpul exerciţiilor fizice. Ştiinţa metabolismului exerciţiului depăşeşte acum cu mult caloriile simple. Capacitatea de a valorifica efectele hormonale şi de citokine ale exerciţiului poate fi realizată prin utilizarea tehnicilor de exerciţii de înaltă intensitate de scurtă durată utilizate în populaţiile sportive de zeci de ani. Deşi termenul de „intensitate ridicată” are tendinţa de a provoca rezerve, aceste instrumente şi tehnici pot fi adaptate pentru a fi utilizate chiar şi în cele mai puţin apte şi în majoritatea populaţiilor cu inflamaţie.110,111,139.

Înainte de a discuta tehnicile din această abordare a exerciţiului, este important să definiţi de ce exerciţiile scurte intense pot fi mai utile decât abordările tradiţionale. Daunele asociate cu inflamaţia cronică sunt agravate de lipsa factorilor de creştere compensatori. Corpul produce aceşti factori de creştere ca răspuns la exerciţii fizice intense. Testosteronul şi în special hormonul de creştere sunt cunoscuţi a fi factori strâns legaţi de intensitate.

Cuvântul intens așa cum este folosit aici înseamnă exerciții care epuizează glicogenul, adică reduce semnificativ rezervele de zahăr ale ficatului și mușchilor corpului. Doar două tipuri de exerciții sunt susceptibile de a produce aceste efecte, exerciții de lungă durată care durează ore sau exerciții scurte intense de tip sprint. Există constrângeri evidente în ceea ce privește prescrierea sesiunilor de exerciții de o oră lungă, deoarece lipsa timpului este motivul numărul unu invocat pentru lipsa participării la exerciții, făcând exercițiile scurte intense mai realiste. În plus, răspunsul hormonal general la exercițiile de lungă durată este contraproductiv, deoarece crește nivelul de cortizol peste capacitatea organismului de a compensa cu promotori de creștere.46-53.

Acest tip de exercițiu are sens, de asemenea, deoarece creează un mediu hormonal care produce arderea susținută a grăsimilor, precum și creșterea mușchilor.54,66,140. Cantitatea de reducere a glicogenului este direct corelată cu eliberarea de IL-6 și se demonstrează că exercițiile de mare intensitate cresc IL-6 și catecolaminele împreună. sporind sinergic IL-6. Combinarea acestor efecte cunoscute cu tehnici care pot oferi același beneficiu în mai puțin timp prezintă oportunitatea de a furniza aceste efecte antiinflamatorii în perioade scurte de timp.107,122,141.

Rețetă de fitness holistic

Pe baza cercetărilor analizate în acest capitol a noilor înțelegeri care apar din cercetarea exercițiului, se pare că o abordare de antrenament încrucișat în conformitate cu modelele noastre istorice de mișcare ar oferi cel mai mare beneficiu. Această abordare ar include mersul pe jos, exercițiile în zona aerobă și antrenamentul de rezistență, precum și antrenamentul pe intervale cardiovasculare. Cu toate acestea, realizarea prescripției de exerciții trebuie să fie fezabilă și conștientizarea timpului necesită combinarea elementelor pentru a genera cele mai multe beneficii pentru sănătate.

Punând aceste informații în contextul istoric, s-ar părea că mersul zilnic ar trebui făcut cât mai mult posibil. Mersul pe jos ar trebui privit mai degrabă ca o necesitate decât ca un exercițiu. Pe baza unor informații istorice, mersul pe jos a constituit activitatea predominantă a strămoșilor noștri. Mersul pe jos nu numai că arde calorii, ci are și efecte reparatoare și relaxante. Deoarece mersul pe jos și mâncatul sunt în general incompatibile, poate fi un înlocuitor potrivit pentru comportamentul alimentar. Mersul pe jos se poate face cel mai bine seara și pentru beneficii hormonale; mersul într-un cadru natural poate fi mai benefic decât mersul în mai multe medii urbane.142 Studiile au arătat efecte pozitive asupra scăderii cortizolului.142

Pe lângă mersul pe jos, ar trebui instituit și antrenamentul în zona aerobă. Pe baza majorității datelor, un program de aerobic care durează între 20 și 60 de minute 3 până la 5 zile/săptămână pare optim. Pe baza informațiilor noi, exercițiile aerobice pot fi cele mai bune pentru menținerea greutății și nu cele mai optime pentru a obține pierderea în greutate. Având în vedere noile date despre HIIT, timpul petrecut făcând exerciții aerobice poate fi redus la jumătate. Un program HIIT efectuat de 3 ori/săptămână timp de 20 până la 40 de minute ar putea economisi timp considerabil69 și poate oferi același beneficiu

cardiovascular şi poate rezultate mai bune de scădere în greutate fără comportamentele alimentare compensatorii55-61.

Recomandările care valorifică conceptul de termogeneză asociată fără exerciţii (NEAT)143 şi antrenamentul în explozie144,145 pot avea aplicabilitate specială în lumea de azi înfometată de timp. NEAT implică acumularea cât mai multă activitate care nu este legată de exerciţii fizice şi include totul, de la spălarea vaselor până la agitaţia cu un creion, până la săritul nervos cu un picior în sus şi în jos şi chiar şi timpul fără şezut. Antrenamentul în rafală este un concept popularizat de Mark Smith, PhD, şi implică acumularea mai multor accese anaerobe de 1 minut de-a lungul zilei. Mai multe studii interesante au arătat că această abordare a fost capabilă să genereze rezultate semnificative din punct de vedere clinic de scădere în greutate cu doar câteva minute de exerciţiu pe zi.

Programele de antrenament cu greutăţi ar trebui să fie, de asemenea, un punct central al sănătăţii, fitnessului şi scăderii grăsimilor.147 Exerciţiile de rezistenţă excelează în menţinerea masei musculare şi ajută la atenuarea creşterii în greutate de rebound.148 Trei antrenamente pe tot corpul pe săptămână, folosind greutăţi moderate în intervalul 8 până la 12 repetări pentru 3 până la 5 seturi este optimă. Din nou, deoarece timpul este un factor din ce în ce mai limitator, integrarea antrenamentului de rezistenţă cu antrenamentul pe intervale într-un singur antrenament de 3 până la 5 ori/săptămână timp de 30 până la 60 de minute poate economisi timp considerabil, dar totuşi produce cheltuieli calorice semnificative şi pierderi de grăsime.

Metoda de antrenament bazată pe odihnă pentru prescrierea de exerciţii

Odihna şi mişcarea sunt adesea văzute ca opuse, dar sunt de fapt complementare şi dependente una de cealaltă. Persoanele fizice care au spus să alerge cât mai repede posibil timp de 10 minute vor regla în mod necesar intensitatea pentru a finaliza sarcina. Dacă li s-ar spune în schimb să alerge cât mai repede posibil timp de 10 secunde, intensitatea ar putea fi crescută dramatic. Adevăratul exerciţiu de mare intensitate este imposibil de realizat fără odihnă. Odihna de calitate duce la muncă de calitate şi invers.

HIIT şi ridicarea intensă de greutăţi au combinat întotdeauna munca cu odihna. O problemă cu aceste antrenamente este structura rigidă. Raporturile muncă/odihnă „forţează" indivizii cu diferite niveluri de fitness să lucreze la niveluri obligatorii. Acest lucru funcţionează pentru a reduce intensitatea, inducând acelaşi efect de stimulare observat în exerciţiile aerobice tradiţionale. Aceste tipuri de antrenamente sunt adesea prea intense pentru mulţi şi pot crea rezistenţă psihologică la participare.

Antrenamentul bazat pe odihnă (RBT) utilizează odihna, autonomia şi manipularea timpului pentru a optimiza intensitatea pentru toate nivelurile de fitness. Combină cele mai recente ştiinţe ale exerciţiilor fizice şi psihologia motivaţională. RBT se bucură de aceleaşi beneficii fiziologice ale exerciţiilor intense pe intervale şi ale antrenamentului cu greutăţi, dar cu beneficii psihologice cheie.

RBT diferă în aplicarea odihnei. Deşi antrenamentul pe intervale şi antrenamentul cu greutăţi au raporturi clar definite de muncă şi odihnă, RBT îl lasă pe cel care face exerciţii să fie responsabil de durata odihnei. Limbajul folosit în acest tip de antrenament este „împinge până când nu poţi, odihneşte-te până poţi". Această schimbare de paradigmă acţionează ca psihologie inversă pentru cei care fac sport.

Psihologia motivaţională a exerciţiilor este o consideraţie importantă în ceea ce priveşte consistenţa, frecvenţa şi intensitatea exerciţiilor. Scopul principal şi scopul antrenamentului pe intervale este de a maximiza efortul de lucru în toate perioadele de lucru şi de a folosi cel mai scurt timp de recuperare posibil pentru a maximiza stimulul de antrenament. Contrar credinţei populare, cercetările au arătat că cei care au autonomie asupra parametrilor de antrenament vor munci adesea mai mult şi sunt capabili să se autoregleze la un raport optim muncă/odihnă pentru fiziologia lor.148-150.

Există patru atribute cheie în sistemul nostru RBT. Toate sunt orientate spre maximizarea efortului de lucru într-un mod sigur şi scalabil. Principiile cheie ale exerciţiului bazat pe odihnă sunt reprezentate de acronimul REST.

Bazat pe odihnă

Împingerea până la punctul de odihnă este de fapt scopul unui antrenament bazat pe odihnă. Punând accent pe odihnă, spre deosebire de muncă, RBT nu numai că măreşte automat calitatea muncii, ci şi face exerciţiul mai uşor din punct de vedere psihologic.148-151 Când cei care fac sport ştiu că au permisiunea de a se odihni, ei pot lucra în mod voluntar mai mult fără să fie chiar conştienţi că fac acest lucru.

În mod interesant, cercetările pe animale au arătat că exerciţiul intermitent este inerent şi poate fi o adaptare evolutivă pentru a maximiza distanţele parcurse pe unitatea de timp.150 Animalele se angajează în mod natural în raporturi sporadice de muncă/odihnă în timpul mişcării şi se autoreglează exerciţiul pentru a optimiza atât performanţa, cât şi recuperarea. Cercetările au arătat că oamenii au aceeaşi capacitate.148

Focalizare extrinsecă

Un inhibitor major al intensităţii este concentrarea practicanţilor asupra senzaţiilor intrinseci, cum ar fi lipsa de aer, arsurile şi alte sentimente inconfortabile.149,152 RBT utilizează strategii care concentrează participanţii departe de aceste senzaţii intrinseci către factori mai extrinseci. Parametrii antrenamentului se schimbă rapid, monotonia este redusă la minimum, circuitele sunt utilizate, sincronizarea exerciţiilor este limitată şi diferite strategii de mişcare sunt încorporate în acelaşi antrenament. Toate acestea sunt concepute aproape ca o tehnică de distragere a atenţiei, astfel încât persoana care face exerciţii se concentrează mai mult pe ceea ce face faţă de ceea ce simte. Acest lucru îi ajută să muncească mai mult şi, prin urmare, să se odihnească mai des.

Autodeterminat

În cercetarea psihologică, teoria autodeterminării presupune că atunci când oamenilor li se oferă control şi alegere asupra opţiunilor lor, motivaţia internă creşte automat.153-155 Cu RBT, există structură în antrenament, dar persoana care exercită este lăsată în control complet asupra cât de greu să lucreze, când să se odihnească, pentru cât timp şi chiar are flexibilitate asupra alegerii şi modificărilor exerciţiului. Aceşti factori servesc nu numai la creşterea calităţii muncii în cadrul unei sesiuni,148 dar pot, de asemenea, să îmbunătăţească aderenţa la exerciţii de la o sesiune la alta.148,149,152-155.

Conştient de timp

Având în vedere că timpul şi intensitatea sunt atât de strâns legate, antrenamentele mai grele trebuie să fie în mod necesar mai scurte. Antrenamentele RBT pot fi la fel de scurte ca o explozie de 1 minut repetată de mai multe ori pe parcursul zilei, până la 40 de minute de exerciţiu continuu folosind începerea şi oprirea muncii şi odihnă. Antrenamentele care durează peste 40 de minute suferă în intensitate şi pot avea consecinţe hormonale negative.58,59,69 Raporturile muncă/odihnă folosite de antrenamentele tradiţionale de întreţinere cu intervale şi de ridicare de greutăţi funcţionează pentru unii, dar pot fi imperfecte pentru majoritatea. Concentrându-se pe odihna într-un antrenament şi permiţând celor care fac sport să controleze când se odihnesc şi pentru cât timp, intensitatea optimă pentru rezultate poate fi atinsă într-un mod sigur şi scalabil. Un bunic de 96 de ani ar putea folosi aceeaşi abordare de antrenament pentru a oferi o intensitate optimă pentru el, în timp ce un sportiv de elită de 24 de ani ar putea folosi conceptul pentru a oferi şi o intensitate optimă. Exerciţiile bazate pe odihnă pot fi văzute ca un nou model funcţional pentru fitness şi pierderea grăsimilor.

p EXERCIŢIUL ŞI INIMA

Exerciţiul în zona aerobă este o strategie bine-cunoscută de prevenire şi tratament pentru bolile cardiovasculare. Practic, toţi furnizorii de servicii medicale sunt conştienţi de prescripţia de exerciţii aerobice susţinută de majoritatea organizaţiilor de elaborare a politicilor ca „20 până la 60 de minute de exerciţii aerobice efectuate la o intensitate de 65 până la 80% din MHR în toate zilele sau în majoritatea zilelor.”156 Având în vedere că aceste recomandări sunt bine stabilite şi universal acceptate, ne vom concentra atenţia aici asupra noilor cercetări legate de inimă.

De la publicarea cărţii Aerobic de Kenneth Cooper în 1968, participarea la activităţi precum jogging, ciclism, înot, maratoane şi antrenament de triatlon a crescut constant. Cercetările mai noi sugerează, totuşi, că această abordare poate fi dusă prea departe şi exerciţiile pentru sănătate, fitness şi pierderea grăsimilor nu ar trebui să fie atât de unidimensionale. Dr. Cooper însuşi a recunoscut „În acea carte am spus: „Cu cât mai mult exerciţiu, cu atât mai bine”. Dar până în 1982, după prea multe telefoane de la văduve tulburate ai căror soţi fumători, în vârstă de 55 de ani, supraponderali, muriseră la jogging, mi-am dat seama că am făcut o greşeală... Exerciţiul nu era un panaceu care putea repara totul, avea riscuri... Poate exista un punct de scădere.”157.

Riscurile exerciţiilor aerobice excesive sunt acum mai bine înţelese. Exerciţiile de ultra-rezistenţă, cum ar fi alergarea la maraton şi triatlonul, pot avea un impact negativ asupra funcţiei inimii. Activitatea aerobă intensă de lungă durată creşte dramatic stresul oxidativ din inimă, modifică funcţia ventriculului stâng şi drept şi provoacă leziuni în inimile altfel normale.158-160 Acest lucru nu înseamnă că exerciţiile aerobice sunt periculoase, ci mai degrabă pentru a sublinia potenţialul dezavantaj al unei prescripţii de exerciţii dominate aerob.

Obezitatea poate fi de fapt o ţintă mai bună pentru terapia cu exerciţii fizice, deoarece este atât de strâns legată de bolile de inimă. Orice abordare a exerciţiilor care ajută la reducerea grăsimii corporale poate fi privită ca un plan sănătos pentru inimă. Deoarece atât de mulţi consideră exerciţiile ca pe o corvoadă care consumă timp şi lipsa de timp este motivul numărul unu invocat pentru lipsa participării la exerciţii, prescripţiile de exerciţii de antrenament pe intervale pot fi mai potrivite pentru protecţia inimii. Mai multe cercetări trebuie făcute în acest moment, dar există deja informaţii promiţătoare că antrenamentul intens pe intervale are toate avantajele exerciţiilor aerobice, fiind în acelaşi timp bine tolerat, sigur şi mai fezabil în termeni de timp.

Antrenamentul pe intervale a inimii şi a sistemului vascular

Teoria din spatele antrenamentului pe intervale este că inima, ca toţi muşchii, trebuie provocată să se repare şi să devină mai puternică. Teoretic, antrenamentul pe intervale permite avantajul unei provocări mai grele cu mai puţin risc, deoarece fiecare meci de intensitate mare este urmat de recuperare. Dacă se face corect, inima este forţată să alterne între stimularea simpatică şi recuperarea parasimpatică. Acesta, se argumentează, este o modalitate mai funcţională de a exercita, deoarece antrenează HRR şi stimularea inimii. Deoarece multe evenimente cardiace provin din provocări anaerobe bruşte neaşteptate, cum ar fi lopatarea primei zăpadă de iarnă, alergarea printr-un aeroport pentru a prinde un avion sau urcarea unei trepte mari, se crede că HIIT ajută corpul să se pregătească pentru aceste provocări, învăţând inima să lucreze şi să se recupereze rapid.

HRV şi baroreflexul cardiac spontan oferă măsuri funcţionale ale activităţii parasimpatice cardiace. Un studiu din aprilie 2005 a arătat efectul antrenamentului pe intervale asupra ambelor.161 Unsprezece bărbaţi în vârstă sănătoşi, cu vârsta medie de 74 de ani, au fost supuşi unui program intensiv de antrenament pe intervale de 14 săptămâni care implică nouă sesiuni de exerciţii de 1 minut la 85% MHR, urmate de 4 minute de recuperare la 65% MHR. Capacitatea aerobă a crescut cu 18,6%, în timp ce HRV a arătat o schimbare semnificativă parasimpatică noaptea de la pre-antrenament la post-antrenament. Răspunsul baroreflex cardiac sa îmbunătăţit, de asemenea, 10 dintre cei 11 participanţi arătând un răspuns favorabil.

Beneficiile HIIT pot fi bune pentru bolile vasculare periferice, precum şi pentru bolile cardiovasculare. Un studiu din 2006 a raportat un studiu observaţional asupra efectului HIIT asupra claudicaţiei intermitente.162 Un total de 47 de pacienţi au fost incluşi în studiu. Pacienţii au fost rugaţi să meargă pe o bandă de alergare până la durerea maximă de

claudicaţie de şase ori în fiecare sesiune de exerciţii, cu 3 minute de odihnă între ele. Odată ce un pacient a putut merge continuu timp de 6 minute fără a atinge durerea maximă, viteza şi/sau gradul a fost crescută. Un scor de reabilitare a fost calculat ca produsul dintre viteza şi nota atinsă de participanţi. Rezultatele au arătat că HIIT a condus la îmbunătăţirea clinică a simptomelor şi la o sarcină de lucru tolerabilă mai mare de către pacienţi. Nu s-au observat efecte adverse de la tratament, ceea ce sugerează că cei cu boală arterială periferică ar putea tolera şi beneficia de HIIT.

În 2007, Wisloff et al163 au aruncat o lumină asupra efectelor cardiovasculare ale HIIT faţă de antrenamentul aerobic tradiţional pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Douăzeci şi şapte de pacienţi cu insuficienţă cardiacă stabilă postinfarct au fost randomizaţi fie la exerciţii aerobice (70% MHR) fie HIIT (95% MHR timp de 4 minute separate de 3 minute la 50% până la 70% MHR) de 3 ori/săptămână timp de 12 săptămâni sau într-un grup de control. Grupului de control i s-a spus să urmeze sfaturile de exerciţii ale medicului de familie şi s-au întâlnit timp de 47 de minute de mers la 70% MHR la fiecare trei săptămâni. Toate grupurile au făcut exerciţii pe o bandă de alergare. Constatarea majoră a fost că HIIT a fost superior antrenamentului aerobic tradiţional în ceea ce priveşte inversarea remodelării ventriculului stâng (LV), capacitatea aerobă, funcţia endotelială şi calitatea vieţii. În ceea ce priveşte remodelarea VS, în grupul HIIT, diametrele diastolice şi sistolice ale VS au scăzut cu 12% şi 15%, iar volumele estimate ale VS final-diastolice şi sistolice ale VS au scăzut cu 18% şi, respectiv, 25%. Peptida natriuretică a creierului prohormon, un marker al hipertrofiei şi severităţii insuficienţei cardiace, a scăzut cu 40% în grupul HIIT. Nu a existat nicio schimbare în grupul aerobic tradiţional sau grupul de control în remodelarea VS, indicând un efect destul de profund al HIIT asupra exerciţiilor aerobe tradiţionale la această populaţie de pacienţi.

După cum sa menţionat, HIIT s-a dovedit a fi sigur şi bine tolerat în boala pulmonară obstructivă cronică,88,89 pacienţii postbypass,91 insuficienţă cardiacă congestivă,90 şi chiar pacienţii cu transplant de inimă.92 După cum sa discutat, HIIT poate imita în mod realist provocările din lumea reală. De asemenea, poate fi adaptat într-un format auto-ritm care este sigur, tolerabil şi benefic pentru multe afecţiuni cardiovasculare.93-96 Sa demonstrat într-un studiu că are efecte mai favorabile asupra modificărilor segmentului ST decât exerciţiile aerobice tradiţionale, în plus faţă de efectele pozitive asupra HRV.94'96,98.

Evident, medicii care prescriu exerciţii pentru pacienţii cu risc ridicat nu vor dori să abandoneze complet exerciţiile aerobice tradiţionale în favoarea HIIT. Exerciţiile aerobice tradiţionale sunt bine stabilite atât pentru a trata, cât şi pentru a preveni bolile cardiovasculare. Mai multe studii trebuie făcute asupra HIIT, dar se pare că poate avea unele beneficii cardiovasculare unice. Există câteva consideraţii atunci când prescrieţi această formă de exerciţiu. Raporturile de muncă/odihnă ar trebui să fie mai mari pentru cei mai în formă şi mai mici pentru cei mai puţin în formă sau mai fragile. Un protocol de exerciţii de început pentru o persoană mai tânără în formă care doreşte să optimizeze prevenirea cardiacă ar fi un raport muncă/odihnă de 1:2. Clienţii mai fragili şi mai puţin apţi vor dori să înceapă cu un raport muncă/odihnă de 1:4 sau mai mare. Abordarea RBT

evidenţiată anterior poate oferi beneficii şi siguranţă sporite atunci când se utilizează intervale.

P EXERCIŢIUL ŞI OSUL

Atunci când prescrieţi exerciţii pentru os, există câteva consideraţii importante: teoria mecanostatului, conceptul de forţe osteogene şi cel mai important, ştiind că densitatea osoasă nu este neapărat egală cu rezistenţa osului. Un os puternic este atât dens, cât şi flexibil, în timp ce un os slab are doar una sau nici una dintre aceste calităţi.164

Teoria mecanostatului afirmă că osul are puncte de referinţă de deformare minimă efectivă (MES) care determină dacă osul va fi câştigat sau pierdut.165,166 Dacă forţele asupra osului cresc mai mult decât cu ce este obişnuit osul (adică MES relativ), fluxul mineral în os creşte. Acest lucru, împreună cu modificările structurale compensatorii, ajută osul să devină suficient de competent pentru a face faţă cererii funcţionale crescute. De asemenea, dacă solicitările asupra osului scad şi scad sub pragul MES, modificările metabolismului osos duc la osul mai slab.167 Cel din urmă scenariu predomină adesea în vârstă şi boală şi se poate întâmpla foarte repede. În perioadele de imobilizare, densitatea minerală osoasă poate scădea cu până la 1% pe lună.168,169

Pentru a înţelege conceptul de forţe osteogene, trebuie să aveţi o idee despre anatomia osului. Osul cortical conţine lacune (zone scobite) care sunt conectate prin canale (canaliculi). Aceste lacune adăpostesc osteocite care extind braţele dendritice prin canalicule pentru a comunica cu alte osteocite. Osteocitele acţionează ca mecanoreceptori. Osteocitul şi braţele sale dendritice sunt scăldate în lichid. Se crede că mişcarea acestui fluid este „sesizată" de osteocite. Gradul de intensitate al acestei mişcări fluide dictează gradul de stimulare a construcţiei osoase. Cercetările sugerează că exerciţiile care creează „forţe pure" mari, cum ar fi săriturile, creează cei mai puternici stimuli pentru creşterea oaselor. Un alt factor cheie în această fiziologie este că forţele mici de împingere au un efect mult mai slab, iar exerciţiul continuu poate lucra împotriva formării osoase prin desensibilizarea osteocitelor. Exerciţiul optim de consolidare a oaselor este, prin urmare, de natură sporadă, alternând munca şi odihna şi creează forţe mari şi forţe mari. Salturile şi hopurile multidirecţionale par a fi cele mai ideale.

Măsurarea densităţii osoase singură nu oferă o măsură adecvată a rezistenţei osoase.164 Pentru a determina impactul total al exerciţiului, ar trebui evaluaţi toţi parametrii osos. Pentru a stabili în mod corespunzător rezistenţa osului, grosimea corticală şi diametrul osului sunt la fel de importante în comparaţie cu masa osoasă. Osul cortical, porţiunea exterioară a osului, este responsabil pentru 80% din rezistenţa osului. Oasele mai groase sunt, de asemenea, oase mai puternice. Măsurând densitatea, osul cortical şi grosimea, obţinem o imagine mult mai precisă a forţei pe care o poate suporta un os. Exerciţiul eficient ar trebui să abordeze toate aceste domenii. În plus, exerciţiul de consolidare a oaselor ar trebui să vizeze dezvoltarea parametrilor funcţionali care să prevină căderea în primul rând.170,171 Aceasta înseamnă că modalităţile de exerciţiu care construiesc forţa, flexibilitatea, echilibrul şi viteza de reacţie nu trebuie ignorate.

P EXERCIȚIUL ȘI CANCERUL

S-a demonstrat că terapia cu yoga prezice supraviețuirea în cancerul de sân,172 este corelată cu rezultate mai bune în cancerele capului și gâtului173 și ameliorează anxietatea și disfuncțiile legate de stres în tratamentul cancerului.174,175 Cercetările privind yoga și utilizarea sa în cancer câștigă teren. Un raport al lui Brauer et al176 din 2010 a analizat cele mai importante spitale de tratare a cancerului din America. Acest studiu a arătat că 56% dintre aceste centre au încorporat yoga în ofertele clinice.

Risipirea cancerului, caşexia, este o afecţiune dificil de tratat, cu puţine opţiuni terapeutice. Antrenamentul de rezistenţă are câteva mecanisme unice care par să abordeze mai multe dintre mecanismele de bază ale caşexiei.177 Exerciţiul de rezistenţă este capabil să crească fosforilarea ţintei rapamicinei la mamifere (mTOR) şi p70S6 k.178 Acest lucru sugerează că are potențialul de a bloca un contributor major la scăderea sintezei musculare. Antrenamentul de rezistenţă este, de asemenea, un modulator puternic al activității sistemului ubiquitin-proteosome (UPS) dependent de adenozin trifosfat prin modularea citokinelor inflamatorii. Două articole de revizuire din 2007 de către Pajak şi colab.179 şi Al Majid şi colab.180 au arătat câteva mecanisme complicate ale modului în care funcționează exerciţiul de rezistenţă. Exerciţiile de rezistenţă pot elibera IL-6, care este antiinflamator atunci când este eliberată de mușchi,82 și IL-15, care este puternic anabolizantă. IL-6 derivată din mușchi suprimă TNF-a și IL-1. Această acțiune scade puternic hiperactivitatea UPS-ului dependent de adenozin trifosfat, care poate fi cea mai importantă componentă a caşexiei canceroase. IL-15 va crește, de asemenea, fibrele musculare de tip II care par a fi pierdute selectiv în caşexie.

P EXERCIȚIU PENTRU CREIER ȘI DISPOZITIE

Exerciţiile fizice cresc fluxul sanguin cerebral şi metabolismul şi, prin urmare, afectează atât starea de spirit, cât şi funcţia cognitivă. S-a demonstrat că exerciţiile fizice au multe beneficii pozitive asupra stării de spirit, în special în domeniul depresiei, anxietăţii şi stimei de sine.181 Într-un studiu despre depresie, 50 de adulţi clasificaţi cu dispoziţie depresivă pe Profile of Mood State-Short Form Depression Scale (POMS) au fost studiati pe parcursul a 10 săptămâni.182 Tratamentul a constat în exerciţii aerobe de intensitate moderată de trei ori pe săptămână. La sfârşitul studiului, 62% din grupul de exerciţii au fost clasificaţi ca fiind normali pe POMS, comparativ cu 29% în grupul de control. Un alt studiu la vârstnici a arătat rezultate comparabile.183 Au fost evaluaţi mai mulţi parametri de dispoziţie, inclusiv depresia şi anxietatea. Grupul de studiu a avut scoruri scăzute pentru depresie şi anxietate şi a arătat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor calităţii vieţii.

Alte două studii asupra depresiei au arătat exerciţiul ca o potenţială terapie primară în depresia majoră şi în rândul pacienţilor refractari la terapia medicamentoasă. Un studiu publicat în 2001 a arătat că un grup mic de subiecţi cu depresie majoră care au urmat un program zilnic de mers pe jos de 30 de minute au avut beneficii semnificative clinic şi semnificative din punct de vedere statistic de pe urma exerciţiilor fizice în doar 12 zile. Chiar şi subiecţii refractivi la terapia medicamentoasă s-au îmbunătăţit cu programul de

exerciţii. Având în vedere binecunoscuta întârziere a răspunsului de 2 până la 4 săptămâni cu utilizarea medicamentelor, acest studiu a arătat că exerciţiul aerobic este o soluţie mai imediată şi o abordare integrativă inteligentă cu tratamentul medicamentos.

Comparaţiile directe între exerciţii fizice şi terapia medicamentoasă (sertralină) pentru depresia majoră au arătat exerciţiul ca un puternic ameliorator al dispoziţiei.185 Subiecţii au efectuat exerciţii aerobice pe o bandă de alergare de 3 ori pe săptămână şi au fost urmăriţi pe o perioadă de 12 luni în ceea ce priveşte terapia Zoloft, exerciţiul şi terapia Zoloft şi doar exerciţiile fizice. Grupul de exerciţii singur a avut rezultate semnificativ mai bune în ceea ce priveşte efectul tratamentului, remisie şi recidivă decât grupul Zoloft sau grupul Zoloft plus exerciţii.

P EXERCIŢIUL ŞI ANXIETATEA

Exerciţiile fizice au efecte favorabile asupra anxietăţii. Studiile anterioare au arătat că exerciţiile fizice sunt un anxiolitic în simptomele induse de cofeină şi dioxid de carbon,186,187, dar aceşti compuşi nu au dus la panică. Un studiu a arătat că tratamentul direct al pacienţilor cu tulburare de panică cu exerciţii aerobe a condus la o îmbunătăţire semnificativă în comparaţie cu placebo.188 Studiul a avut loc pe o perioadă de 10 săptămâni, iar efectul maxim a fost observat spre sfârşitul studiului. Acest lucru indică exerciţiul ca o strategie atât preventivă, cât şi alternativă de tratament pentru anxietate. Efectele acute ale exerciţiilor fizice pot fi chiar capabile să atenueze atacurile de panică. Un studiu recent a folosit exerciţiile fizice ca tratament împotriva atacurilor de panică induse.189 Tertapeptida colecistokinină (CCK-4) este un inductor de încredere al atacurilor de panică la oameni şi imită mecanismele asociate atacurilor de panică induse de anxietate. Cincisprezece subiecţi au fost studiati într-un design încrucişat. Exerciţiul timp de 30 de minute la 70% din consumul maxim de oxigen a fost comparat cu niciun exerciţiu. În ziua următoare, subiecţii au primit un bolus de CCK-4 şi au fost monitorizaţi pentru semne şi simptome de atac de panică. Exerciţiile anterioare cu o zi înainte au produs jumătate din câte atacuri de panică, 6 comparativ cu 12. Acest lucru pare să indice exerciţiul ca un modificator al atacurilor de panică induse de anxietate.

p EXERCIŢIUL ŞI MEMORIA

Exerciţiul exercită, de asemenea, un impact asupra memoriei şi a demonstrat beneficii în mai mulţi parametri ai creierului.190 Chiar şi ridicarea de greutăţi poate îmbunătăţi funcţia creierului la persoanele în vârstă.191 Se ştie că exerciţiul creşte neurotransmisia, precum şi sinteza mielinei. Luat împreună, acest lucru poate creşte viteza şi calitatea activităţii mentale. Studiile au arătat că exerciţiile fizice au un impact pozitiv asupra tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate cu deficit de atenţie, demenţă, Alzheimer şi alte tulburări mintale.192-195 Studii recente au arătat, de asemenea, că exerciţiul are potenţialul de a crea noi neuroni.194,195

p REZUMAT

Acest capitol a ilustrat potențialul vast al exercițiilor fizice atât pentru a preveni, cât și a trata mai multe probleme medicale, de la obezitate la disfuncții mentale și emoționale. Există multe aspecte ale exercițiului și sănătății care nu au fost acoperite sau au fost discutate doar pe scurt. Cu toate acestea, conceptele cheie acoperite ar trebui să permită manipularea inteligentă a parametrilor exercițiului pentru a se potrivi cu multe condiții. Sperăm că înțelegerea noii științe a exercițiului, precum și a construcției istorice în care a evoluat mișcarea, va permite practicienilor să treacă dincolo de modelele de exerciții unidimensionale concentrate exclusiv pe exercițiul aerobic la un model mai holistic și mai funcțional de mișcare prescriptivă.

REFERINȚE

Wang Y, Beydoun MA. Epidemia de obezitate din Statele Unite - gen, vârstă, caracteristici socioeconomice, rasiale/etnice și geografice: o revizuire sistematică și o analiză de metaregresie. Epidemiol Rev. 2007;29: 6-28.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-1727.

Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB. Aspecte evolutive ale exercițiului. World Rev Nutr. 1997;81:49-60.

Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB și colab. Activitatea fizică, consumul de energie și fitness: o perspectivă evolutivă. Int.

J Sports Med. 1998;19:328-335.

Lee RB. !Kung San: Bărbați, femei și muncă într-o societate de hrană. Londra: Cambridge University Press; 1979: 313-317.

Sahlins MD. Note despre societatea bogată inițială. În: Lee RB, Devore I, eds. Omul Vânătorul. Chicago: Aldine; 1968:85-89.

Cordain L, Friel J. Dieta paleo pentru sportivi. Capitolul 10. Emmaus, PA: Rodale Books; 2005.

Eaton SB, Donner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: cronice degenerative boli în perspectivă evolutivă. Am J Med. 1988;84:739-749.

Unick JL, Otto AD, Goodpaster BH și colab. Efectul acut al mersului asupra aportului de energie la femeile supraponderale/obeze. Pofta de mancare. 30 iulie 2010;55(3):413-419.

King JA, Wasse LK, Broom DR şi colab. Influenţa mersului rapid asupra apetitului, a aportului de energie şi a grelinei acilate în plasmă. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:485-492.

Burton NW, Turrell G. Ocupaţie, ore lucrate şi activitate fizică în timpul liber. Prev Med. 2000;31:673-681.

Waehner P. Top 10 motive pentru care nu faci sport. Ghidul About.com. http://exerciţiu. about.com/cs/fittingitin/a/exerciseobstacl. htm. Accesat la 01.11.2012.

Cook G. Body atletic în echilibru: abilităţi optime de mişcare şi condiţionare pentru performanţă. Champaign, Ill: Cinetica umană; 2003.

Cook G. Mişcare: Sisteme funcţionale de mişcare. Aptos, CA: On Target Publications; 2010.

Minick KI, Kiesel KB, Burton L, et al. Fiabilitatea interevaluatorilor a ecranului de mişcare funcţională. J Stare de rezistenţă Res. 2010;24:479-486.

Kiesel K, Plisky P, Butler R. Scorurile testelor de mişcare funcţională se îmbunătăţesc în urma unui program standardizat de intervenţie în afara sezonului la jucătorii profesionişti de fotbal. Scand J Med Sci Sports. 2011;21: 287-292.

16a. Peate WF, Bates G, Lunda K şi colab. Forţa de bază: un nou model de predicţie şi prevenire a vătămărilor. J Occup Med Toxicol. 2007;2:3-12.

Carbuhn AF, Fernandez TE, Bragg AF, et al. Sportul şi antrenamentul influenţează compoziţia osoasă şi corporală la femeile sportive colegiale. J Forţă Cond. Rez. 2010;24:1710-1717.

Spenst LF, Martin AD, Drinkwater DT. Masa musculară a sportivilor de sex masculin competiţionali. J Sports Sci. 1993;11:3-8.

Barnard RJ, Grimditch GK, Wilmore JH. Caracteristicile fiziologice ale alergătorilor maeştri de sprint şi anduranţă. Med Sci Sports Exercice. 1979;11:167-171.

Melanson EL, MacLean PS, Hill JO. Exerciţiile fizice îmbunătăţesc metabolismul grăsimilor în muşchi, dar nu creşte oxidarea grăsimilor în 24 de ore. Exercic Sport Sci Rev. 2009;37:93-101.

Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. O meta-analiză a ultimilor 25 de ani de cercetare privind pierderea în greutate folosind dietă, exerciţii sau dietă plus intervenţie de exerciţii fizice. Int J Obes. 1997;21:941-947.

Mekary RA, Feskanich D, Hu FB şi colab. Activitatea fizică în legătură cu menţinerea greutăţii pe termen lung după pierderea intenţionată în greutate la femeile aflate în premenopauză. Obezitatea (Primăvara de argint). 2010;18: 167-174.

Donnelly JE, Smith B, Jacobsen DJ,

et al. Rolul exercițiilor fizice pentru pierderea și întreținerea în greutate. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:1009-1029.

Kravitz L. Arderea caloriilor: este timpul să ne gândim „în afara cutiei". IDEA Fitness J. 2009;6:32-38.

LeCheminant JD, Jacobsen DJ, Bailey BW și colab. Efectele exercițiilor aerobice pe termen lung asupra EPOC. Int J Sports Med. 2008;29:53-58.

LaForgia J, Withers RT, Gore CJ. Efectele intensității și duratei exercițiului asupra consumului de oxigen în exces post-exercițiu. J Sports Sci. 2006;24: 1247-1264.

Schuenke MD, Mikat RP, McBride JM. Efectul unei perioade acute de exerciții de rezistență asupra consumului de oxigen în exces după exercițiu: implicații pentru gestionarea masei corporale. Europ J Appl Physiol. 2002;86:411-417.

Osterberg KL, Melby CL. Efectul exercițiului de rezistență acută asupra consumului de oxigen după exercițiu și asupra ratei metabolice de repaus la femeile tinere. Int

J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10: 71-81.

Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impactul intensității exercițiului asupra grăsimii corporale și metabolismului mușchilor scheletici. Metabolism. 1994;43:814-818.

Treuth MS, Hunter GR, Williams M. Efectele intensității exercițiului asupra consumului de energie de 24 de ore și oxidării substratului. Med Sci Sport Exercice. 1996;28:1138-1143.

Scott CB. Un primer pentru exerciții fizice și științe nutriționale: termodinamică, bioenergetică și metabolism.

New York, NY: Humana Press; 2008.

Scott CB. Estimarea consumului de energie pentru perioade scurte de exerciții fizice cu recuperare acută. Appl Physiol Nutr Metabolism. 2006;31:144-149.

Scott CB. Contribuția lactatului din sânge la interpretarea cheltuielilor totale de energie pentru ridicarea greutăților. J Forță Condiționare Res. 2006;20:21-28.

Scott CB. Contribuția consumului de energie anaerobă la termogeneza întregului corp. Nutr Metab. 2005;2:14-23.

Scott CB, Kemp RB. Calorimetria directă și indirectă a oxidării lactatului: implicații pentru cheltuiala energetică a întregului corp. J Sports Sci. 2005;23:15-19.

Scott CB, Croteau A, Ravlo T. Cheltuieli de energie înainte, în timpul și după presa pe bancă. J Forță Condiționare Res. 2009;23:611-618.

Scott CB. Concepții greșite despre consumul de energie aerobă și anaerobă. J Int Soc Sport Nutr. 2005;2:32-37.

Bell GJ, Syrotuik D, Martin TP şi colab. Efectul antrenamentului concomitent de forţă şi rezistenţă asupra proprietăţilor muşchilor scheletici şi concentraţiilor hormonale la om. Eur J Applied Physiol. 2000;81:418-427.

Gladden LB. Metabolismul lactatului: o nouă paradigmă pentru mileniul trei. J Physiol. 2004;558:5-30.

Chawalbinska-Moneta J, Krysztofiak F, Ziemba A, et al. Creşterea pragului hormonului de creştere în plasmă în raport cu concentraţiile plasmatice de catecolamine şi lactat din sânge în timpul exerciţiilor progresive la sportivii antrenaţi de anduranţă. Eur J Appl Physiol. 1996;73:117-120.

Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP. Răspunsul hormonului de creştere indus de efort la sportivi. Sports Med. 2003;33:599-613.

Turner MJ, Howley ET, Tanaka H, şi colab. Efectul infuziei gradate de epinefrină asupra răspunsului lactatului din sânge la efort. J Appl Physiol. 1995;79:1206-1211.

Takahashi H, Irizawa M, Komura T şi colab. Relaţia dintre lactatul din sânge şi nivelurile de catecolamine din plasmă în timpul efortului în hipoxie acută. Appl Human Sci. 1995;14:49-53.

Kaiser P, Tesch PA. Efectele blocajului beta-adrenergic acut asupra concentraţiei de lactat din sânge şi muşchi în timpul efortului submaximal. Int J Sports Med. 1983;4:275-277.

Jacks DE, Sowash J, Anning J, et al. Efectul exerciţiului la trei intensităţi de efort asupra cortizolului salivar. J Forţă Condiţionare Res. 2002;16:286-289.

Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, et al. Efectele cortizolului şi hormonului de creştere asupra lipolizei în ţesutul adipos uman. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:799-803.

Crawford BA, Liu PY, Kean MT, et al. Studiu randomizat controlat cu placebo privind efectele androgenilor în muşchi şi oase la bărbaţii care necesită tratament pe termen lung cu glucocorticoizi. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3167-3176.

Bjorntorp P. Controlul hormonal al distribuţiei regionale a grăsimilor. Hum Reprod. 1997 (Suppl 1): 21-25.

McCarty MF. Modularea expresiei lipoprotein lipazei adipocitelor ca strategie pentru prevenirea sau tratarea adipozităţii viscerale. Ipoteze Med. 2001;57:192-200.

Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, et al. Hormonul de creştere inhibă activitatea lipoprotein lipazei în ţesutul adipos uman. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:936-941.

Samra JS, Clark ML, Humphreys SM,

et al. Efectele hipercortisolemiei fiziologice asupra reglării lipolizei în ţesutul adipos subcutanat. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:626-631.

Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, et al. Efectele aditive ale cortizolului şi hormonului de creştere asupra lipolizei regionale şi sistemice la om. Am J Physiol. 2004;E286:488-494.

Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, et al. Efectele cortizolului asupra lipolizei şi nivelurilor regionale de glicerol interstiţial la oameni. Am J Physiol. 2002;E283: 172-177.

Kraemer WJ, Gordon SE, Fleck SJ, et al. Răspunsuri hormonale anabolice endogene şi factori de creştere la exerciţiile de rezistenţă grea la bărbaţi şi femei. Int J Sports Med. 1991;12:228-235.

Church TS, Martin CK, Thompson AM şi colab. Modificări ale greutăţii, circumferinţei taliei şi răspunsurilor compensatorii cu diferite doze de exerciţii în rândul femeilor sedentare, supraponderale aflate în postmenopauză. PLoS One. 2009;4:e4515.

Karamouzis I, Karamouzis M, Vrabas IS, et al. Efectele înotului maraton asupra nivelurilor plasmatice de leptine şi neuropeptide Y. Clin Chem Lab Med. 2002;40:132-136.

Broom DR, Batterham RL, King JA, et al. Influenţa rezistenţei şi a exerciţiilor aerobe asupra foametei, a nivelurilor circulante de grelină acilată şi a peptidei YY la bărbaţii sănătoşi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296(1):R29-R35.

Erdmann J, Tahbaz R, Lippl F şi colab. Nivelurile plasmatice ale grelinei în timpul efortului – efecte ale intensităţii şi duratei. Regul Pept. 2007;143:127-135.

Bozinovski NC, Bellissimo N, Thomas SG, et al. Efectul duratei exerciţiului la pragul de ventilaţie asupra apetitului subiectiv şi a aportului alimentar pe termen scurt în

băieţi şi fete între 9 şi 14 ani. Int J Behav Nutr Phys Act. 2009;6: 66-77.

McMurray RG, Hackney AC. Interacţiunile hormonilor metabolici, ţesutul adipos şi exerciţiile fizice. Sports Med. 2005;35:393-412.

Epel E, Lapidus R, McEwen B, et al. Stresul poate adăuga apetit la femei: un studiu de laborator al cortizolului indus de stres şi al comportamentului alimentar. Psihoneuroendocrinol. 2001;26: 37-49.

Sjodin AM, Forslund AH, Westerterp KR, et al. Influenţa activităţii fizice asupra BMR. Med Sci Sports Exercice. 1996;28:85-91.

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL şi colab. Influenţa antrenamentului fizic asupra modificărilor fiziologice şi de performanţă cu pierderea în greutate la bărbaţi. Med Sci Sports Exercice. 1999;31:1320-1329.

Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR, et al. Modificări ale greutăţii corporale şi al compoziţiei ca urmare a 20 de săptămâni de antrenament de anduranţă: Studiul de familie HERITAGE. Am J Clin Nutr. 1999;70:346-352.

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL şi colab. Adaptări fiziologice la un regim alimentar de slăbire şi programe de exerciţii fizice la femei. J Appl Physiol. 1997;83:270-279.

King J, Panton L, Broeder C şi colab. O comparaţie între exerciţii de intensitate mare şi de intensitate scăzută privind compoziţia corporală la femeile supraponderale. Med Sci Sports Exercice. 2001;33:A2421.

Treuth MS, Hunter GR, Williams M. Efectele intensităţii exerciţiului asupra consumului de energie de 24 de ore şi oxidării substratului. Med Sci Sports Exercice. 1996;28:1138-1143.

Tremblay A, Simoneau JA, Bouchard C. Impactul intensităţii exerciţiului asupra grăsimii corporale şi metabolismului muşchilor scheletici. Metabolism. 1994;43:814-818.

Trapp EG, Chisholm DJ, Freund J, et al. Efectele antrenamentului cu exerciţii fizice intermitente de mare intensitate asupra pierderii de grăsime şi a nivelului de insulină de post la femeile tinere. Int J Obes. 2008;32:684-691.

Meka N, Katragadda S, Cherian B, et al. Exerciţii de anduranţă şi antrenament de rezistenţă în bolile cardiovasculare. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2008;2:115-121.

Pierson LM, Herbert WG, Norton HJ şi colab. Efectele antrenamentului aerobic şi de rezistenţă combinat faţă de antrenamentul aerobic singur în reabilitarea cardiacă. J Cardiopulm Rehabil. 2001;21: 101-110.

Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA,

et al. Efectele unui program combinat de forţă şi exerciţii aerobe asupra controlului glucozei şi acţiunii insulinei la femeile cu diabet zaharat de tip 2. Eur J Appl Physiol. 2004;92:437-442.

Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, et al. Exerciţiile aerobice şi de rezistenţă combinate îmbunătăţesc controlul glicemic şi fitness în diabetul de tip 2. Diabet Res Clin Pract. 2002;56:115-123.

Bryner RW, Ullrich IH, Sauers J, şi colab. Efectele rezistenţei faţă de antrenamentul aerobic combinat cu o dietă lichidă de 800 de calorii asupra masei corporale slabe şi asupra ratei metabolice de repaus. J Am Coll Nutr. 1999;18:115-121.

Velez A, Golem DL, Arent SM. Impactul unui program de antrenament de rezistenţă de 12 săptămâni asupra forţei, compoziţiei corporale şi conceptului de sine al adolescenţilor hispanici. J Forţă Cond. Rez. 2010;24:1065-1073.

Dionigi RA, Cannon J. Modificările percepute ale adulţilor în vârstă în stima de sine fizică asociate cu antrenamentul de rezistenţă. Res Q Exercit Sport. 2009;80:269-280.

Reel JJ, Greenleaf C, Baker WK şi colab. Relaţiile dintre preocupările corporale şi comportamentul la exerciţiu: o meta-analiză. Psychol Rep. 2007;101:927-942.

Chicco AJ. Antrenamentul fizic în prevenire şi reabilitare: care mod de antrenament este cel mai bun? Minerva Cardioangiol. 2008;56:557-570.

Bouchla A, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Adăugarea antrenamentului de forţă la antrenamentul pe intervale aerobice: efecte asupra forţei musculare şi a compoziţiei corporale la pacienţii cu ICC. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2011;31(1):47-51.

Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II, et al. Antrenamentul de forţă şi antrenamentul aerobic pentru bolile musculare. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD003907.

Schjerve IE, Tyldum GA, Tj0nna AE, et al. Atât programele de antrenament de rezistenţă aerobă, cât şi de forţă îmbunătăţesc sănătatea cardiovasculară la adulţii obezi. Clin Sci (Londra). 2008;115:283-293.

Teta J, Teta K. Exerciţiul este medicină: Efectele antiinflamatorii ale exerciţiilor de intensitate ridicată. Scrisoare Townsend. noiembrie 2006.

Davis WJ, Wood DT, Andrews RG şi colab. Antrenamentul concomitent îmbunătăţeşte măsurile cardiovasculare şi cardiorespiratorii ale sportivilor. J Forţă Condiţionare Res. 2008;22:1503-1514.

Davis WJ, Wood DT, Andrews RG şi colab. Antrenamentul concomitent îmbunătăţeşte forţa, rezistenţa musculară şi alte măsuri ale sportivilor. J Forţă Condiţionare Res. 2008;22:1487-1502.

Davis WJ, Wood DT, Andrews RG şi colab. Eliminarea durerilor musculare cu debut întârziat prin cardioaccelerare prerezistentă înainte de fiecare set. J Forţă Condiţionare Res. 2008;22:212-225.

Paoli A, Pacelli F, Bargossi AM şi colab. Efectele a trei protocoale distincte de antrenament de fitness asupra compoziţiei corporale, forţei şi lactatului din sânge. J Sports Med Fitness fizic. 2010;50:43-51.

Monteiro AG, Alveno DA, Prado M, et al. Răspunsuri fiziologice acute la diferite rutine de antrenament în circuit. J Sports Med Fitness fizic. 2008;48:438-442.

Kaelin ME, Swank AM, Barnard KL,

et al. Rezultatele de fitness şi calitatea vieţii într-un program de reabilitare pulmonară care utilizează antrenamentul cu intervale limitate de simptome şi antrenamentul de rezistenţă. J Exerciţiu Physiol. 2001;4:30-37.

Măcelar SJ, Jones RL. Impactul intensităţii antrenamentului asupra modificării funcţiei fiziologice la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Sports Med. 2006;36:307-325.

Meyer K, Samek L, Schwaibold M, et al. Antrenament la intervale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă: analize şi recomandări pentru procedurile de efort. Med Sci Sports Exercice. 1997;29:306-312.

Meyer K, Lehmann M, Sunder G, et al. Antrenamentul cu exerciţii cu intervale versus exerciţii continue după operaţia de bypass coronarian: o comparaţie a reacţiilor acute induse de antrenament în ceea ce priveşte eficacitatea metodelor de exerciţiu. Clin Cardiol. 1990;13:851-861.

Pokan R, Von Duvillard SP, Ludwig J, et al. Efectul antrenamentului de anduranţă de mare volum şi intensitate la primitorii de transplant de inimă. Med Sci Sports Exercice. 2004;36:2011-2016.

Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al. Tipul şi intensitatea exerciţiilor în relaţie cu boala coronariană la bărbaţi. JAMA. 2002;288:1994-2000.

Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Antrenamentul pe intervale la bărbaţii în vârstă creşte atât variabilitatea ritmului cardiac, cât şi activitatea baroreflexă. Clin Auton Res. 2005;15:107-115.

Ehsani AA, Biello DR, Schultz J, et al. Îmbunătăţirea funcţiei contractile ventriculare stângi prin antrenament la pacienţii cu boală coronariană. Circulaţie. 1986;74:350-358.

Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, et al. Eficacitatea antrenamentului pe intervale de mare intensitate pentru reabilitarea pacienţilor cu boală coronariană. Sunt J Cardiol. 2005;95:1080-1084.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Frecvenţa cardiacă maximă estimată în funcţie de vârstă a fost revizuită. J Am Coll Cardiologie. 2001;37:153-156.

Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, et al. Răspunsul ritmului cardiac la testele de stres la efort la femei asimptomatice: proiectul St. James women take heart. Circulaţie. 2010;122:130-137.

Foster C, Porcari JP, Anderson J, et al. Testul de vorbire ca un marker al intensităţii antrenamentului. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008;28:24-30:quiz 31-32.

Wang L, Su SW, Celler BG. Constanta de timp a recuperării ritmului cardiac după exerciţii de nivel scăzut ca măsură utilă a aptitudinii cardiovasculare. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:1799-1802.

Pederson BK, Febbraio M. Interleukina-6 derivată din muşchi - o posibilă legătură între muşchiul scheletic, ţesutul adipos, ficat şi creier. Creier, comportament, imunitate. 2005;19:371-376.

Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Activitatea fizică şi interleukina-6 plasmatică la om - efectul intensităţii exerciţiilor fizice. Eur J Appl Physiol. 2000;83:512-515.

Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T,

et al. Răspunsul citokinelor la exerciţii fizice intense. Can J Physiol Pharmacol. 1998;76:505-511.

Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, et al. Tratamentul acut cu IL-6 creşte turnover-ul acizilor graşi la oamenii în vârstă

in vivo si in cultura de tesuturi in vitro. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288:E155-E162.

Tomas E, Kelly M, Xiang X şi colab. Interacţiuni metabolice şi hormonale dintre ţesutul muscular şi adipos. Proc Nutr Soc. 2004;63:381-385.

Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C şi colab. În căutarea factorului de exerciţiu: este IL-6 un candidat? J Motilitatea celulelor musculare Res. 2003;24:113-119.

Steensberg A, Fischer CP, Keller C şi colab. IL-6 îmbunătăţeşte IL-1ra plasmatică, IL-10 şi cortizolul la om. Am J Physiol Endocrinol şi Metab. 2003;285: E433-E437.

Trujillo ME, Lee MJ, Sullivan S, et al. Factorul de necroză tumorală alfa şi glucocorticoizii cresc sinergic producţia de leptină în ţesutul adipos uman: rol pentru protein kinaza activată de mitogen p38. J Clin Endocrinol Metabol. 2006;91:1484-1490.

Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, et al. Interleukina-6 şi factorul de necroză tumorală-alfa nu sunt crescute la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: dovezi că interleukina-6 în plasmă este legată de masa de grăsime şi nu de reacţia la insulină. Diabetologia. 2004;47: 1029-1037.

Hakkinen A, Pakarinen A, Hannonen P, et al. Efectele antrenamentului combinat prelungit de forţă şi anduranţă asupra formei fizice, compoziţiei corporale şi hormonilor serici la femeile cu poliartrită reumatoidă şi la controale sănătoase. Clin Exper Rheumatol. 2005;23:505-512.

Abramson JL, Vaccarino V. Relaţia dintre activitatea fizică şi inflamaţie printre adulţii aparent sănătoşi de vârstă mijlocie şi în vârstă din SUA. Arch Int Med. 2002;162:1286-1292.

Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Este activitatea fizică sau starea fizică mai importantă în definirea beneficiilor pentru sănătate? Med Sci Sports Exercice. 2001;33: S379-S399.

Watt MJ, Carey Al, Wolsk-Petersen E, et al. Lipaza hormono-sensibilă este redusă în ţesutul adipos al pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2: influenţa perfuziei cu IL-6. Diabetologia. 2005;48:105-112.

Wallenius V, Wallenius K, Ahren B şi colab. Şoarecii cu deficit de interleukină-6 dezvoltă obezitate cu debut matur. Natura Med. 2002;8:75-79.

Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V, et al. Polimorfismele promotoare ale genelor TNF-alfa (G-308A) şi IL-6 (C-174G) prezic conversia de la toleranţa afectată la glucoză la diabetul de tip 2: Studiul finlandez de prevenire a diabetului. Diabet. 2003;52: 1872-1876.

Neels JG, Olefsky JM. Grăsimea inflamată: ce aprinde focul? J Clin Invest.

2006;116:33-35.

MacDonald C, Wojtaszewski JF, Pedersen BK şi colab. Eliberarea de interleukină-6 din muşchiul scheletic uman în timpul exerciţiului: relaţie cu activitatea AMPK. J Appl Physiol. 2003;95:2273-2277.

Kelly M, Keller C, Avilucea PR, et al. Activitatea AMPK este diminuată în ţesuturile şoarecilor knockout IL-6: efectul exerciţiilor fizice. Biochimie Biofizică Res Commun. 2004;320:449-454.

Steensberg A, Keller C, Starkie RL, et al. Expresia IL-6 şi TNF-alfa în şi eliberarea din, contractarea muşchiului scheletic uman. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;283:E1272-E1278.

Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, et al. Producţia de interleukină-6 în contractarea muşchilor scheletici uman este influenţată de conţinutul de glicogen din muşchi înainte de exerciţiu. J Physiol. 2001;537:633-639.

Peake JM, Suzuki K, Hordern M şi colab. Modificările citokinelor plasmatice în raport cu intensitatea efortului şi leziunile musculare. Eur J Appl Physiol. 2005;95:514-521.

Petersen AM, Pedersen BK. Efectul antiinflamator al exerciţiilor fizice. J Appl Physiol. 2005;98:1154-1162.

Friedberg M, Zoumakis E, Hiroi N, et al. Modularea 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 1 în adipocitele umane mature de către mesagerii hipotalamici. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88: 385-393.

Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, et al. Exprimarea interleukinei-15 în muşchiul scheletic uman - efectul exerciţiului şi compoziţia tipului de fibre musculare. J Physiol. 2007;584:305-312.

Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, et al. Asocierea variaţiei genetice a proteinei interleukin-15 şi a receptorului interleukin-15 cu răspunsurile la antrenamentul de rezistenţă. J Appl Physiol. 2004;97:2214-2219.

Argiles JM, Lopez-Soriano FJ, Busquets S. Potenţialul terapeutic al interleukinei-15: o miokină implicată în pierderea musculară şi adipozitatea. Descoperirea drogurilor astăzi. 2009;14:208-213:14(3-4):208-13.

Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, şi colab. Suprasecreţia de interleukină-15 din muşchii scheletici reduce adipozitatea. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;296(1):E191-E202.

Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Asocierea dintre interleukina-15 şi obezitate: interleukina-15 ca un potenţial regulator al masei grase. Metabolismul Clin Endocrinol. 2008;93:4486-4493.

Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, et al. Rolul miokinelor în exerciţii fizice şi metabolism. J Fiziologie aplicată. 2007;103:1093-1098.

Hashimoto T, Brooks GA. Complexul de oxidare a lactatului mitocondrial şi un rol adaptativ pentru producţia de lactat. Med Sci Sports Exercice. 2008;40:486-494.

Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, et al. Reţeaua factorului de transcripţie sensibil la lactat în celulele L6: activarea MCT1 şi biogeneza mitocondrială. FASEB J. 2007;21:2602-2612.

Godfrey RJ, Whyte GP, Buckley J, şi colab. Rolul lactatului în răspunsul la hormonul de creştere uman indus de efort: dovezi din boala McArdle. Br J Sports Med. 2009;43: 521-525.

Luger A, Watschinger B, Deuster P, et al. Răspunsurile hormonului de creştere în plasmă şi a prolactinei la niveluri gradate de efort acut şi la o perfuzie cu lactat.

Neuroendocrinol. 1992;56: 112-117.

Lin H, Wang SW, Wang RY şi colab. Efectul stimulator al lactatului asupra producţiei de testosteron de către celulele Leydig de şobolan. J Cellular Biochem. 2001;83: 147-154.

Liu C, Wu J, Zhu J şi colab. Lactatul inhibă lipoliza în celulele adipoase prin activarea unui receptor orfan cuplat cu proteina G, GPR81. J Biol Chem. 2009;284: 2811-2822.

Lu SS, Lau CP, Tung YF, et al. Lactatul stimulează secreţia de progesteron printr-o creştere a producţiei de cAMP la femelele de şobolan antrenate. Am J Physiol. 1996;271:E910-E915.

Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochimia acidozei metabolice induse de efort. Am J Fiziologie: Fiziologie de reglementare, integrativă şi comparativă. 2004;287:R502-R516.

Gladden LB. Metabolismul lactatului: o nouă paradigmă pentru mileniul trei. J Physiol. 2004;558:5-30.

Ostrowski K, Rohde T, Asp S, et al. Echilibrul citokinelor pro şi antiinflamatorii în exerciţiile fizice intense la oameni. J Physiol. 1999;515:287-291.

Osterberg KL, Melby CL. Efectul exerciţiului de rezistenţă acută asupra consumului de oxigen după exerciţiu şi asupra ratei metabolice de repaus la femeile tinere. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10: 71-81.

Bruunsgaard H. Activitatea fizică şi modularea inflamaţiei sistemice de nivel scăzut. J Leucocyte Biol. 2005;78:819-835.

Park BJ, Tsunetsugu Y, Kasetani T, et al. Efectele fiziologice ale Shinrin-yoku (atragerea atmosferei pădurii sau scăldarea în pădure): dovezi din experimente de teren în 24 de păduri din Japonia. Environ Health Prev Med. 2010;15:18-26.

Kotz CM, Levine JA. Rolul termogenezei activității fără efort (NEAT) în obezitate. Minn Med. 2005;88:54-57.

Jakicic JM, Wing RR, Butler BA, et al. Prescrierea exercițiilor fizice în mai multe perioade scurte față de o singură cursă continuă: efecte asupra aderenței, fitnessului cardiorespirator și pierderii în greutate la femeile supraponderale. Int J Obes Related Metab Disorders. 1995;19:893-901.

Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, et al. Șase sesiuni de antrenament pe intervale de sprint măresc potențialul oxidativ muscular și capacitatea de anduranță pe ciclu la oameni. J Appl Physiol. 2005;98:1985-1990.

Smith MJ. Antrenament la interval de sprint - „este un HIIT!" martie 2008. http://www.strength coach.com/Sprint_Interval_Training[1].pdf. Accesat la 01.11.2012.

Hunter GR, Byrne NM, Sirikul B, et al. Antrenamentul de rezistență conservă masa fără grăsimi și consumul de energie de odihnă după pierderea în greutate. Obezitatea. 2008;16:1045-1051.

Edwards AM, Bentley MB, Mann ME și colab. Auto-ritmul în antrenamentul pe intervale: o abordare teleoanticipativă. Psihofiziologie. 2011;48:136-141.

DM Williams. Exercițiu, afect și aderență: un model integrat și un caz pentru exerciții în ritm propriu. J Sport Exercice Psychol. 2008;30:471-496.

Ekkekakis P. Lasă-i să se plimbe liberi? Dovezi fiziologice și psihologice pentru potențialul intensității exercițiului auto-selectat în sănătatea publică. Sports Med. 2009;39:857-888.

Rose EA, Parfitt G. Experiența exercițiului influențează rezultatele afective și motivaționale ale exercițiilor de intensitate prescrise și auto-selectate. Scand J Med Sci Sports. 6 iulie 2010: Publicat înainte de tipărire.

Duncan LR, Hall CR, Wilson PM și colab. Motivația exercițiului: o analiză transversală care examinează relațiile sale cu frecvența, intensitatea și durata exercițiului. Int J Behav Nutr Phys Activitate. 2010;7:7-16.

Deci EL, Vansteenkiste M. Teoria autodeterminarii și satisfacerea nevoilor de bază: Înțelegerea dezvoltării umane în psihologia pozitivă. Ricerche di Psichologia. 2004;27:17-34.

Markland D, Ryan RM, Tobin VJ și colab. Interviul motivațional și teoria autodeterminarii. J Soc Clin Psychol. 2005;24:811-831.

Ryan RR, Deci EL. Teoria autodeterminarii şi facilitarea motivaţiei intrinseci, a dezvoltării sociale şi a bunăstării. Sunt psiholog.

2000;55:68-78.

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. Strategii adecvate de intervenţie a activităţii fizice pentru pierderea în greutate şi prevenirea recâştigării în greutate pentru adulţi. Med Sci Sports Exercice. 2009;41: 459-471.

Wallack RM. Prea mult un lucru bun: o viaţă dedicată perioadelor lungi de cardio ar putea fi mai scurtă şi mai puţin satisfăcătoare decât crezi. Fitness musculare. 2010;71: 80-86.

Sharma S, Papadakis M, Whyte G. Exerciţiu cronic de ultra-rezistenţă: implicaţii în substraturile aritmogene în inimile anterior normale. inima. 2010;96:1255-1256.

Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Exerciţii de ultra-rezistenţă şi daune oxidative: implicaţii pentru sănătatea cardiovasculară. Sports Med. 2006;36:429-441.

La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, et al. Anomalii biochimice şi funcţionale ale funcţiei ventriculare stângi şi drepte după ultra-rezistenţă. inima.

2008;94:860-866.

Pichot V, Roche F, Denis C, et al. Antrenamentul pe intervale la bărbaţii în vârstă creşte atât variabilitatea ritmului cardiac, cât şi activitatea baroreflexă. Clin Auton Res. 2005;15: 107-115.

Adams J, Ogola G, Stafford P, et al. Antrenament pe intervale de mare intensitate pentru claudicaţia intermitentă într-un program de reabilitare vasculară. J Vasc Nurs. 2006;24:46-49.

Wisl0ff U, St0ylen A, Loennechen JP, et al. Efectul cardiovascular superior al antrenamentului pe intervale aerobe comparativ cu antrenamentul moderat moderat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: un studiu randomizat. Circulaţie. 2007;115: 3086-3094.

Waţi NB. Fundamentele şi capcanele densitometriei osoase folosind absorbţia cu raze X cu energie dual ă (DXA). Osteoporos Int. 2004;15:847-854.

Frost HM. Mecanostat: un mecanism patogen propus al osteoporozei şi efectele masei osoase ale agenţilor mecanici şi nemecanici. J Bone Miner Res. 1987;2: 73-85.

Skerry TM. Un mecanostat sau multe? Modificări ale răspunsului specific locului al osului la încărcarea mecanică prin natură şi hrănire. J Neuronul Musculoschelet Interact. 2006;6:122-127.

Lanyon LE. Utilizarea încărcării funcţionale pentru a influenţa masa şi arhitectura osoasă: obiective, mecanisme şi relaţia cu estrogenul procesului de adaptare mecanică în os. Os. 1996;18:S37-S43.

Shackelford LC, LeBlanc AD, Driscoll TB, et al. Exerciţiul de rezistenţă ca contramăsuri la pierderea osoasă indusă de neutilizare. J Appl Physiol. 2004;97:

119-129.

LeBlanc A, Schneider V, Shackelford L, et al. Pierderea mineralelor osoase şi a ţesutului slab după un zbor spaţial de lungă durată. J Neuronul Musculoschelet Interact. 2000;1:157-160.

Carbuhn AF, Fernandez TE, Bragg AF, et al. Sportul şi antrenamentul influenţează compoziţia osoasă şi corporală la femeile sportive colegiale. J Forţă Cond. Rez. 2010;24:1710-1717.

Frimel TN, Sinacore DR, Villareal DT. Exerciţiile fizice atenuează reducerea indusă de scădere în greutate a masei musculare la adulţii în vârstă obezi fragili. Med Sci Sports Exercice. 2008;40:1213-1219.

Danhauer SC, Mihalko SL, Russell GB, et al. Yoga restaurativă pentru femeile cu cancer de sân: constatări dintr-un studiu pilot randomizat. Psih-Oncologie. 2009;18:360-368.

Silver HJ, de Campos Graf Guimaraes C, Pedruzzi P, et al. Predictori ai declinului funcţional la pacienţii cu cancer de cap şi gât local avansat din sudul Braziliei. Cap Gât. 2010;32:1217-1225.

Vadiraja HS, Raghavendra RM, Nagarathna R, et al. Efectele unui program de yoga asupra ritmului cortizolului şi stărilor de dispoziţie la pacienţii timpurii cu cancer de sân supuşi radioterapiei adjuvante: un studiu controlat randomizat. Terapii integrative pentru cancer. 2009;8(1):37-46.

Rao MR, Raghuram N, Nagendra HR,

et al. Efectele anxiolitice ale unui program de yoga la pacienţii timpurii cu cancer de sân care urmează un tratament convenţional: un studiu controlat randomizat. Terapii complementare în Med. 2009;7(1):1-8.

Brauer JA, El Sehamy A, Metz JM, et al. Medicina complementară şi alternativă şi îngrijire de susţinere la centrele de cancer de top: o analiză sistematică a site-urilor web. J Altern Complementar Med. 2010;16:183-186.

de Lima C, Alves LE, Iagher F, et al. Exerciţiul anaerobic reduce creşterea tumorii, caşexia cancerului şi creşte răspunsul macrofagelor şi limfocitelor la şobolanii purtători de tumori Walker 256. EURO. J Appl Physiol. 2008;104:957-964.

Baar K. Antrenament pentru anduranţă şi forţă: lecţii din semnalizarea celulară. Med Sci Sports Exercice. 2006;38: 1939-1944.

Pajak B. Răscruce de semnalizare de citokine - goana pentru a opri caşexia musculară. J Physiol Pharmacol. 2008;59:251-264.

Al-Majid S, Waters H. Mecanismele biologice ale pierderii musculare scheletice legate de cancer: rolul exerciţiului de rezistenţă progresivă. 2008;10:7-20.

Salmon P. Efectele exerciţiului fizic asupra anxietăţii, depresiei şi sensibilităţii la stres: o teorie unificatoare. Clin Psychol Rev. 2001;21:33-61.

Annesi JJ. Modificări ale dispoziţiei depresive asociate cu 10 săptămâni de exerciţii cardiovasculare moderate la adulţii anteriori sedentari. Psychol Rep. 2005;96:855-862.

Antunes HK, Stella SG, Santos RF şi colab. Scoruri de depresie, anxietate şi calitatea vieţii la seniori după un program de exerciţii de anduranţă. Revista Brasileira De Psiquiatria. 2005;27:266-271.

Dimeo F, Bauer M, Varahram I, et al. Beneficiile exerciţiilor aerobice la pacienţii cu depresie majoră: un studiu pilot. Br J Sports Med. 2001;35:114-117.

Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, et al. Tratamentul cu exerciţii fizice pentru depresia majoră: menţinerea beneficiului terapeutic la zece luni. Psihosomatic Med. 2000;62:633-638.

Youngstedt SD, O'Connor PJ, Crabbe JB şi colab. Exerciţiul acut reduce anxiogeneza indusă de cofeină. Med Sci Sports Exercice. 1998;30:740-745.

Esquivel G, Schruers K, Kuipers H, et al. Efectul exerciţiilor acute şi al nivelurilor ridicate de lactat asupra provocării cu 35% CO2 la voluntari sănătoşi. Acta Psychatr Scand. 2002;106:384-397.

Strohle A, Feller C, Onken M, et al. Activitatea antipanica acuta a exercitiului aerobic. Am J Psihiatrie. 2005;162:2376-2378.

Broocks A, Bandelow B, Pekrun G şi colab. Comparaţie între exerciţiile aerobe, clomipramină şi placebo în tratamentul tulburării de panică. Am J Psihiatrie. 1998;155:603-609.

Mirochnic S, Wolf S, Staufenbiel M, et al. Efectele vârstei asupra reglării neurogenezei hipocampului adult prin activitatea fizică şi îmbogăţirea mediului în modelul de şoarece APP23 al bolii Alzheimer. Hipocampul. 2009;19(10):1008-1018.

Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, et al. Impactul exerciţiului de rezistenţă asupra funcţiei cognitive a vârstnicilor. Med Sci Sports Exercice. 2007;39:1401-1407.

Annesi JJ. Modificări ale dispoziţiei depresive asociate cu 10 săptămâni de exerciţii cardiovasculare moderate la adulţii anteriori sedentari. Psychol Rep. 2005;96:855-862.

Lindwall M, Rennemark M, Halling A, et al. Depresia şi exerciţiile fizice la bărbaţi şi femei în vârstă: constatări ale studiului naţional suedez privind îmbătrânirea şi îngrijirea. J Aging Phys Act. 2007;15:41-55.

Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Fii inteligent, exersează-ţi inima: efectele exerciţiilor asupra creierului şi a cogniţiei. Nat Rev Neurosci. 2008;9:58-65.

Marks BL, Katz LM, Smith JK. Exerciţiul şi îmbătrânirea minţii: lustruirea corpului şi a creierului baby boomerului. Phys Sports Med. 2009;37:119-125.

post

Alan Goldhamer, DC, Stephen Helms, NMD şi Trevor K. Salloum, BA, ND

P INTRODUCERE

Oamenii, spre deosebire de cimpanzei, au capacitatea de a supravieţui pe apă pentru perioade îndelungate de timp.1 Adaptarea primară este capacitatea de a folosi cetonele din metabolismul grăsimilor ca combustibil alternativ pentru sistemul nervos central.2 Frumuseţea acestei adaptări este că în timpul postului organismul acordă prioritate catabolismului grăsimilor, cea mai concentrată resursă de energie calorică (9 vs 4 k, astfel, structură proteică esenţială pentru carbohidraţi şi hidrati de protecţie şi catabol de siguranţă pentru structură esenţială pentru carbohidraţi şi 4 k. (nervi, muşchi, organe etc.) până când ţesutul adipos stocat este sever epuizat - după post de câteva săptămâni până la luni, în funcţie de depozitele de grăsime, precum şi de nivelul metabolic, de stres şi de activitate. Cu toate acestea, odată ce acest prag este depăşit în postul nesupravegheat, apare înfometarea (corpul foloseşte ţesuturi esenţiale pentru combustibil, bazându-se pe proteine ca sursă majoră de combustibil), ducând la moartea din cauza insuficienţei de organ.3

Postul terapeutic este o abstinenţă voluntară, supravegheată, de la orice mâncare şi băutură, cu excepţia apei, pentru un anumit timp. Beneficiile de promovare a sănătăţii se datorează valorificării potenţialului nostru metabolic, deoarece sistemele celulare gestionează resursele interne mai eficient. Astfel, organismul poate restabili structura şi funcţionarea într-un mod analog cu repornirea unui computer care a încetat să funcţioneze corect. Spre deosebire de o maşină, totuşi, corpul se poate adapta dinamic la mediul său intern, permiţând corpului să facă ceea ce face cel mai bine, să se vindece singur.

P ISTORIE

De-a lungul istoriei, oameni de diverse culturi şi religii au recunoscut valoarea postului. Numeroase referinţe apar în Biblie, Coran, scrieri păgâne şi scrieri ale grecilor antici.4-6 Unul dintre cei mai timpurii medici care au folosit postul terapeutic în Statele Unite a fost Isaac Jennings (1788-1874). În 1822, Jennings a renunţat la consumul de droguri şi, prin influenţa predicatorului presbiterian Sylvester Graham (1794-1851), a început să susţină postul şi alte aspecte ale tratamentului igienic (dietă vegetariană, apă pură, soare, aer curat, exerciţii fizice, echilibru emoţional şi odihnă). Acest tratament a devenit mai târziu cunoscut sub numele de „igiena naturală”.5-9 Alţi medici care au urmat tradiţia igienică au fost James C. Jackson (1811-1895), Russell T. Trall (1812-1877), William A. Alcott (1798-1859), Mary

Grove Nichols (1818-1884), Thomas (1818-1884), Thomas (1818-1877). 1901), Edward H. Dewey (1837 până la 1904), George H. Taylor (1821 până la 1896), Harriet Austin (1826 până la 1891), Charles E. Page (1840 până la 1925), Emmett Densmore (1837 până la 1911), Helen Densmore (? până la 1904), Helen Densmore (? la Susan W. 1915), Felix Oswald (1845-1906), Robert Walter (1841-1921), John H. Tilden (1851-1940) şi George

S. Weger (1874 până în 1935). Cei mai mulţi dintre aceşti medici au absolvit ca doctori în medicină (MD) de la şcoli eclectice de medicină şi au publicat diverse lucrări despre stilul de viaţă, dietă şi post.7-14

Linia de igienă a continuat până la mijlocul anilor 1900, în principal datorită lui Herbert M. Shelton, DC, ND (1895-1985), care a dezvoltat un protocol mai strict pentru post (numai apă; fără clisme, exerciţii sau tratamente; şi odihnă completă). Shelton şi-a început studiul despre post în 1911 citind scriitorii populari ai vremii sale: Sinclair, Carrington, Hazzard, Haskell, Purinton, Tilden şi MacFadden. A studiat sub autorităţile de post din timpul său la MacFadden's College (Chicago, Ill.), Crane's Sanatorium (Elmhurst, Ill.) şi Crandall's Health School (York, Penn.).7,12 (Printre cele mai timpurii instituţii de post din acest timp au fost Lindlahr's Nature Cure Sanatoriums, inclusiv ultima opera L Jungborn, condusă de Benedict, The Jungborn).

TABELUL 37-1 Rezerve de combustibil mobilizabile la un om de 70 kg

Date de la Elkeles RS, Tavill AS. Aspecte biochimice ale bolii umane. Boston: Blackwell Scientific, 1983.

fondator al naturopatiei în Statele Unite, MacFadden's Healthatorium şi Tilden's Health School.) În 1928, el a fondat o instituţie de post şi o şcoală de sănătate care a oferit servicii timp de mai bine de 40 de ani.7

În 1949, Dr, Shelton împreună cu William Esser, ND, DC; Christopher Gian-Cursio, ND, DC; şi Gerald Benesh, ND, DC, au format Societatea Americană de Igienă Naturală, numită acum Asociaţia Naţională de Sănătate,7,14 o organizaţie laică dedicată păstrării principiilor igienei. În 1978, s-a format o ramură profesională (Asociaţia Internaţională a Medicilor Igienici [IAHP]) pentru studierea şi promovarea postului terapeutic. Astăzi, IAHP organizează pregătire şi examinare clinică, ducând la certificarea în postul terapeutic.

TABELUL 37-2 Utilizarea rezervelor de energie

*Aceste estimări se bazează pe utilizarea 100% a fiecărui combustibil.

Date de la Shils ME. Nutriţia modernă în sănătate şi boală, ed. a 9-a. Philadelphia: Lea & Febiger, 1998; White A, Handler P, Smith EL. Principii de biochimie, ed. a VI-a. New York: McGraw-Hill, 1978; Montgomery R, Dryer RL, Conway TW, Spector AA. Biochimie: o

abordare orientată pe caz, ed. a 6-a. St Louis: CV Mosby, 1996; Cunoştinţele actuale ale recenziilor de nutriţie în nutriţie, ed. a 5-a. Washington, DC: Nutrition Foundation, 1984:439-453.

complex fizic cu albumină la ficat, mușchi și alte țesuturi. Oxidarea acizilor grași are ca rezultat cantități mari de cetone secretate în fluxul sanguin, de obicei observate la analiza urinei în ziua a treia. Acești corpi cetonici (acid acetoacetic, acetonă și acid Ş-hidroxibutiric) sunt utilizați de inimă și, în post, de creier pentru producerea de energie.2 Deoarece corpii cetonici sunt acizi, intrarea lor în plasmă are ca rezultat o creștere a ionilor de hidrogen. Această schimbare este tamponată de conversia bicarbonatului în acid carbonic și apoi în dioxid de carbon, care este expirat. În posturile prelungite, capacitatea de tamponare este depășită și pH-ul plasmatic scade, ducând la acidoză metabolică ușoară cu o creștere compensatorie a frecvenței respiratorii cu dezechilibru electrolitic notat.

Răspunsul fiziologic inițial la post este eliberarea crescută de glucoză a ficatului pentru a menține niveluri adecvate din sânge, deoarece caloriile nedigerate sunt epuizate în 4 până la 8 ore. După numai 12 ore, rezervele de glicogen ale ficatului se epuizează, iar glicemia este menținută prin gluconeogeneză din trigliceride glicerol din rezervele de grăsime, precum și din aminoacizii glucogenici și în principal din ciclul lactatului (Cori) și alaninei din mușchi. glicogen în glucoză (D-glucoză-6-fosfatază). Prin ciclul Cori, energia stocată este transportată sub formă de lactat la ficat și apoi utilizată de sistemele corpului sub formă de glucoză, în cazul în care, ca în starea de hrănire, ar fi de obicei transportată înapoi către mușchi (Figura 37-1). Pe măsură ce postul continuă, rinichii devin

Ficat

Glicogen -> Glucoză 6-P ^> Glucoză Glicerol A

Piruvat <— Lactat <Uree

-NH2

Sânge

Mușchi

-> GlucozăGlucoză 6-P^> Glicogen

lactat <-

Catabolismul proteinelor

Alanina <-

piruvat

Alanina

+NH2

V

Acizi ceto

FIGURA 37-1 Mecanisme de producere a glucozei în timpul postului.

progresiv mai important în menţinerea nivelului de glucoză din sânge şi, în cele din urmă, cortexul renal sintetizează mai multă glucoză din aminoacizi decât ficatul.16 Reţineţi că glucoza este, de asemenea, reciclată prin descompunerea celulelor sanguine din ficat.19-21

În condiţii normale de hrănire, necesarul de energie al creierului matur este îndeplinit aproape în întregime de glucoză. Deoarece conţinutul de glicogen al creierului este foarte scăzut (0,1%), practic nu există nicio rezervă de glucoză din creier. Deşi creierul se transformă la oxidarea Ş-hidroxibutiratului după 4 până la 7 zile, există încă o nevoie obligatorie de aproximativ 80 g/zi de glucoză pentru creier, eritrocite, muşchi şi alte ţesuturi (400 până la 600 kcal/zi de glucoză). Necesarul de glucoză (şi celelalte procese metabolice care necesită aminoacizi, cum ar fi turnover-ul enzimatic) fiind satisfăcut de catabolismul de 18 până la 24 g/zi de proteine.

Toţi aminoacizii sunt glucogenici (cu excepţia leucinei, care pare a fi un regulator al turnover-ului proteinelor în muşchi),28 dar alanina joacă un rol proeminent analog cu lactatul în ciclul Cori.25,26 Ciclul alaninei asigură mecanismul de reciclare a unei surse fixe de glucoză şi transportul eficient către ficat a azotului derivat din degradarea aminoacizilor musculari. Deoarece muşchiul, spre deosebire de ficat, este incapabil de a sintetiza ureea, cea mai mare parte a azotului amino din descompunerea proteinelor este transferată în piruvat pentru a forma alanină. Alanina intră în sânge şi este preluată de ficat. Grupările amino sunt îndepărtate pentru a forma uree, iar piruvatul rezultat este transformat în glucoză. Glucoza nou sintetizată este secretată în sânge, preluată de muşchi şi catabolizată în piruvat pentru a reînsămânţa ciclul alaninei.22

În timpul activităţii fizice şi exerciţiilor fizice, există creşteri progresive ale necesarului de glucoză de către inimă şi mușchii scheletici care necesită catabolismul proteinelor. Deşi o mare parte din lactatul produs prin metabolismul anaerob al glucozei şi glicogenului este resintetizat la glucoză de către ficat prin ciclul Cori, nevoia de glucoză este crescută, deoarece există o pierdere netă datorită excreţiei urinare a acidului lactic şi ineficienţei metabolice. În schimb, energia pentru odihna inimii şi a muşchilor scheletici este îndeplinită în primul rând prin oxidarea acizilor graşi şi a acetoacetatului (cetonă). Prin urmare, în timpul postului, rezervele de proteine canibalizate sunt direct legate de gradul de activitate fizică.

Modificările fizice specifice în timpul postului includ scăderea greutăţii corporale, a pulsului3,18,29 şi a tensiunii arteriale (TA)3,18,30,31 şi o scădere a ratei metabolice bazale cu aproximativ 1% pe zi până la stabilizarea la aproximativ 75% din normal31. se deplasează la dreapta axelor QRS şi undei T. Aceste modificări revin la normal odată cu revenirea la hrană,3,29,31,32 similare cu acele animale care au prescris mecanisme de adaptare şi cicluri de hibernare.

Intoxicatii chimice

O altă constatare încurajatoare pentru utilizarea postului a fost publicată în Jurnalul American de Medicină Industrială în 1984. Acest studiu a implicat pacienţi care au ingerat ulei de orez contaminat cu bifenili policloruraţi. Toţi pacienţii au raportat o îmbunătăţire a simptomelor, iar unii au experimentat o uşurare „dramatică”, după ce au fost supuşi posturilor de 7 până la 10 zile.47 Această cercetare a susţinut studiile anterioare efectuate de Inamura cu pacienţi otrăviţi cu bifenili policloruraţi şi a sugerat un efect de detoxifiere al postului.

Boli Cardiovasculare

Studiile privind efectele postului asupra pacienţilor cu boli de inimă au început la începutul anilor 1960. Duncan et al44 au observat îmbunătăţiri ale hipertensiunii arteriale şi ale bolii cardiace cronice. Alţii au constatat, de asemenea, că postul este benefic în bolile de inimă: Gresham,48 Lawlor,42 Imamura47 şi Vessby49. Îmbunătăţirile observate au inclus reduceri ale valorilor trigliceridelor serice, TA, ateroame şi niveluri de colesterol total; creşterea

raportului dintre colesterolul lipoproteinelor cu densitate mare şi colesterolul total; si ameliorarea insuficientei cardiace congestive.3,24,48,50'53

În numărul din iunie 2001 al Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, Goldhamer şi colab.54 au raportat despre un studiu care a implicat post supravegheat medical numai cu apă în tratamentul hipertensiunii arteriale. În această evaluare a 174 de pacienţi consecutivi cu TA mare, toţi pacienţii au reuşit să obţină o TA suficientă pentru a elimina nevoia de medicaţie, iar peste 90% au devenit normotensivi. La pacienţii cu hipertensiune arterială în stadiul III (TA sistolică mai mare de 180 mm Hg) reducerea medie a TA sistolice a depăşit 60 de puncte. Acesta este cel mai mare efect publicat vreodată în literatura ştiinţifică. Nouă luni mai târziu, Goldhamer şi colab.55 au raportat un studiu care a implicat 68 de pacienţi consecutivi cu TA la limită ridicată. TA medie finală la aceşti subiecţi a fost de 99 mm Hg sistolic/67 mm Hg diastolic. Într-o scrisoare adresată editorului publicată în Journal of Alternative and Complementary Medicine în decembrie 2002, Goldhamer56 a descris rezultatele iniţiale la 30 de pacienţi cu hipertensiune arterială care participau la un program rezidenţial de educaţie pentru sănătate care includea supravegherea postului numai cu apă pentru o medie de 14 zile. TA, greutatea şi costul tratamentului şi medicamentelor au fost comparate pentru anul anterior şi anul de după post. Datele preliminare au demonstrat o îmbunătăţire clinică susţinută în ceea ce priveşte reducerea TA şi reducerea greutăţii şi o reducere medie a costurilor combinate medicale şi de medicamente de aproape 2700 USD pe an per subiect.

Diabet

Guelpa a înregistrat beneficiile postului în diabetul de tip 2 şi gută, precum şi în inflamaţie şi după operaţie.57 Tratamentul diabetului zaharat cu post a fost explorat în continuare de Allen în 1915. El a remarcat că odihna şi postul au oprit de obicei glicozuria şi a observat, de asemenea, îmbunătăţiri ale gangrenei şi carbunculelor. 2 diabetici au postit cu succes, cu reducerea sau eliminarea ulterioară a medicamentelor necesare printr-o urmărire pe termen lung cu succes, având în vedere menţinerea adecvată a stilului de viaţă după post.59

Epilepsie

Tratamentul crizelor prin post a început la începutul anilor 1900 în Franţa de către Guelpa şi Marie.60 În 1924, Hoeffel şi Moriarty61 au descris efectele benefice ale postului în epilepsie. În 1928, de acord cu alţi cercetători, Lennox62 a descoperit că inducerea cetozei prin post a scăzut durata, severitatea şi numărul convulsiilor.

Tulburări imunitare şi inflamatorii

Efectul benefic al postului asupra anumitor boli autoimune a fost raportat în Lancet în 1958. Cercetătorii au descoperit că postul scurtează stadiile incipiente ale glomerulonefritei acute (rata redusă de filtrare glomerulară, TA mare şi edem), îmbunătăţind astfel prognosticul. Ei au ajuns la concluzia că „toţi pacienţii cu glomerulonefrită acută ar trebui să postească.”63 Alte boli autoimune care au răspuns la post sunt rozaceea, lupusul eritematos sistemic, urticaria cronică şi colita.40,64,65.

Subiectul artritei şi postului a primit o atenţie substanţială în literatura ştiinţifică, majoritatea cercetărilor provenind din Scandinavia. Oamenii de ştiinţă au documentat efectele antiinflamatorii ale postului cu observaţii de scădere a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH), artralgie, durere, rigiditate şi nevoia de medicaţie.43,66'72 În concordanţă cu aceste constatări, un studiu din 1984 din SUA pe 43 de pacienţi cu ameliorări clare sau clasice ale durerilor reumatoide, ameliorări semnificative ale durerilor proximale ale stării de gripă. articulaţiile interfalangiene, VSH şi activitatea funcţională după un post de 7 zile.69

O legătură puternică între artrită şi intoleranţa alimentară a fost dezvăluită prin post (vezi şi capitolul 205). Diminuarea simptomelor poliartritei reumatoide în timpul postului se poate datora scăderii permeabilităţii intestinale care însoţeşte postul,68 care ar reduce absorbţia moleculelor antigenice în sânge din tractul gastrointestinal. Într-un studiu din 1984 în Bulletin on Rheumatic Diseases, Panush73 a propus următoarele teorii: (1) modificarea nutriţională ar putea altera sensibilitatea imună şi, prin urmare, poate afecta manifestările bolilor reumatice şi (2) că boala reumatică poate fi o manifestare a unei alergii sau hipersensibilitate alimentară.

Postul, împreună cu provocarea alimentară, este acum folosit ca test de diagnostic pentru a determina intoleranţe alimentare. Pacienţii postesc cel puţin 4 zile, apoi li se administrează alimente individuale pentru a determina dacă apare o reacţie. Această metodă se corelează bine cu înţeparea pielii şi testarea radioalergosorbenţilor. O scrisoare dintr-un număr Lancet din 1984 afirmă: „Când evitarea alimentelor previne durerile de cap, [sindromul intestinului iritabil], artralgia şi depresia, este mai eficient şi mai puţin costisitor decât tratamentul tradiţional, iar observaţia aruncă, de asemenea, lumină asupra etiologiei tulburării.”74

Obezitatea

Postul pentru obezitate a primit probabil mai multă atenţie în literatura ştiinţifică decât orice alt aspect. Cele mai timpurii studii au fost efectuate de Folin şi Denis50, care în 1915 au susţinut posturile scurte ca o modalitate sigură şi eficientă de a pierde în greutate. Bloom,75 Duncan et al,44,45 Drenick et al,51,76 şi Thompson et al52 au publicat numeroase lucrări despre utilizarea posturilor scurte şi lungi în obezitate. Poate cel mai faimos studiu despre obezitate a apărut în Postgraduate Medical Journal din 1973, care a raportat experienţa unui bărbat de 27 de ani care a postit fără complicaţii timp de 382 de zile şi a slăbit 276 de lire sterline.53

În general, pierderea iniţială în greutate în timpul postului este de aproximativ 0,30% din greutatea corporală pe zi, cu o scădere treptată la 0,10% pe zi după 30 de zile. Greutatea iniţială pierdută este în primul rând cea a apei, glicogenului şi sării. Pentru fiecare kilogram pierdut, organismul pierde aproximativ 140 g de proteine şi 250 g de grăsimi.24

Deşi postul este foarte eficient pentru scăderea în greutate, postul singur, fără consiliere şi alte modificări ale stilului de viaţă, nu asigură menţinerea pe termen lung a greutăţii

corporale inferioare. Acest fapt este bine documentat într-un studiu pe 121 de pacienţi obezi care au fost monitorizaţi timp de 7,3 ani după posturi care au durat în medie 2 luni. După 2 până la 3 ani, 50% dintre pacienţi au revenit la greutăţile de dinainte de post, iar până la sfârşitul studiului, 90% au cântărit la fel ca înainte de post.77

Pancreatită

Într-un studiu clinic randomizat din 1984 (n = 88), s-a stabilit că postul este tratamentul de elecţie pentru pacienţii cu pancreatită acută. Cercetătorii au sugerat că „numai postul să fie folosit iniţial ca terapie mai simplă şi mai economică". Ei au descoperit că „nici aspiraţia nazogastrică şi nici cimetidina nu oferă niciun avantaj în comparaţie cu postul numai în tratamentul pancreatitei acute uşoare până la moderate de orice etiologie."78

Din păcate, determinarea lungimii rapide optime este dificil de prezis şi include mulţi factori, inclusiv mărimea rezervelor, metabolismul individual, limitările financiare, programul de lucru, severitatea bolii, vârsta şi sexul. Această decizie se bazează pe toţi factorii, în special pe starea psihică a pacientului. Experienţa arată că prelungirea unui post dincolo de o criză de vindecare (sau o reacţie de detoxifiere demnă de remarcat) oferă beneficii clinice semnificative, în cazul în care oprirea la mijlocul cursului suprimă vindecarea până când apare aceeaşi simptomatologie, deşi mai devreme, în cursul unui post ulterior. În general, „[medicul] va căuta o recuperare practică bună în cazul în care pacientul nu prezintă simptome şi sunt prezente semne de regenerare."79

Principii generale

Utilizarea unei diete sărace în sare, vegană, bogată în fibre, săracă în grăsimi, săracă în proteine şi săracă în zahăr înainte şi după post s-a dovedit benefică şi evită complicaţiile postului. Această dietă promovează, de asemenea, mişcările intestinale prerapide şi cele ulterioare post-rapide, care evoluează mai devreme, sunt mai uşor de trecut şi mai puţin problematice. (Pentru a începe postul, frecvenţa mişcărilor intestinale trebuie să fie cel puţin zilnică.) Utilizarea bulionului sau a fructelor şi a altor sucuri sunt exemple de diete restrictive. Ele nu iniţiază procese metabolice de post, deoarece conţin carbohidraţi, proteine şi/sau grăsimi. Cu toate acestea, dietele restricţionate sunt adesea utile înainte şi după post şi pentru pacienţii la care se dezvoltă o criză de vindecare în timpul unui post sau când postul este contraindicat.80 În cele mai multe cazuri, postul este superior regimului restricţionat deoarece (1) foamea dispare aproape în totalitate,3,44 (2) cetoza apare mai rapid şi mai eficient,3,44 (4) edemul nu apare mai rapid şi mai eficient3,44 (43) pronunţată75, (5) pierderea în greutate este mai dramatică şi provine din grăsimi, mai degrabă decât din depozitele de proteine, (6) timpul de vindecare este mai scurt şi (7) puterea pacientului poate fi mai mare.81

Variaţia individuală (predominant dieta şi istoricul stilului de viaţă) determină nivelul de confort experimentat prin procesul de mobilizare al postului de la tranziţia iniţială a utilizării rezervelor de energie din digestie şi a glicogenului stocat până la generarea de energie din gluconeogeneză şi oxidarea Ş a trigliceridelor.

Odihna este cel mai important aspect al postului şi pacienţii pot dormi pe tot parcursul zilei. Mai puţin somn este obişnuit noaptea, posibil din cauza scăderii activităţii zilnice şi a creşterii odihnei în timpul zilei.

Exerciţiile în timpul postului sunt descurajate. Conservarea combustibilului este necesară pentru a permite vindecarea maximă şi evitarea gluconeogenezei inutile.81,82 Corpul foloseşte anumite proteine musculare devreme într-un post, iniţiind astfel restricţia naturală a activităţii. Plimbările scurte sau întinderile uşoare sunt permise, dar exerciţiile intense inhibă repararea şi eliminarea. În bolile cronice grave, excesul de activitate a fost suspectat ca cauză de deces în timpul postului.83 Chiar şi activitatea moderată poate dubla utilizarea calorică.84

Lumina soarelui este importantă pentru sănătatea generală în timpul postului, iar pacienţii ar trebui să încerce să obţină 10 până la 20 de minute/zi. Deshidratarea solară favorizează hipotensiunea ortostatică şi rănirea ulterioară din cădere. O creştere a frecvenţei cardiace de 10 până la 15 bătăi/min poate indica o expunere excesivă la soare.

Apa pură (distilată, filtrată sau osmoză inversă) este recomandată.81,82 Cercetătorii persoanelor obeze în jeun recomandă adesea 3 L/zi,24 şi 64 până la 96 oz/zi sunt de obicei adecvate, deşi mai mult de 160 oz sunt în mod obişnuit ingerate fără a afecta starea de sodiu seric. Deşi aportul crescut de apă va permite mai puţine reacţii de detoxifiere în zilele de mobilizare mai mare, consumul în exces va provoca depresii electrolitice care sunt semnificative clinic şi necesită realimentare. Din punct de vedere fiziologic, organismul este capabil să moduleze „apa disponibilă" prin excreţia obligatorie redusă de apă (datorită excreţiei mai mici de uree, principalul dizolvat osmotic) şi prin accesul la apa eliberată din grăsimea catabolizată.16

Testele de laborator, cum ar fi hemoleucograma completă şi analiza chimică a serului, sunt de obicei efectuate săptămânal, iar altele sunt efectuate dacă este necesar. Se efectuează periodic analize de urină şi se verifică zilnic semnele vitale.77,85

La realimentare are loc o trecere bruscă de la un metabolism scăzut de insulină, care arde grăsimile la o stare de insulină ridicată, bazată pe glucoză. Pe măsură ce insulina plasmatică creşte, potasiul, fosfatul şi magneziul sunt conduşi intracelular şi sodiul extracelular, acţionând pentru a extinde şi a dilua volumul circulant. Prin urmare, restricţia de sodiu în timpul realimentării trebuie subliniată pentru a nu precipita diluare, edem sau insuficienţă cardiacă acută.86 indicând mobilizarea rezervelor de ţesut. Valorile post-post arată adesea o scădere faţă de valorile pre-post,49,61,91, dar panourile de lipide nu vor afişa o nouă valoare de referinţă până la 4 până la 6 săptămâni după post. Valoarea proteinelor serice scade, de obicei, odată cu postul. Valorile lipazei şi amilazei pancreatice scad de obicei odată cu postul.88

Poate apărea o creştere a valorii azotului ureic din sânge (BUN), dar unele autorităţi au observat o scădere.3,62,42 Valoarea creatininei serice poate fi crescută49,85 sau poate rămâne stabilă93, iar depresia necesită retestarea promptă sau terminarea rapidă.

Monitorizați îndeaproape creatinina pentru creșteri, în special la cei cu insuficiență renală. Valorile glicemiei scad la majoritatea pacienților43,58,61,62 posibil sub 30 mg/dL. Dacă valoarea glicemiei este scăzută înainte de post, aceasta poate crește după post. ESR și proteina C reactivă scad de obicei după post, deși pot crește în timpul postului.68,70,85.

Modificările hormonale în timpul postului constau în mod obișnuit în scăderea insulinei16,20,23,32,94 și a nivelurilor de hormoni tiroidieni.29,32,95 Niveluri crescute de hormon de creștere,29,32,95 cortizol,89 glucagon,16,20 noradrenalina plasmatică,96, de obicei, apar melatonine și anumite animale în ser (prostainã)96,96. În schimb, o scădere a hormonului de creștere se găsește de obicei la persoanele obeze. Într-un studiu efectuat pe 10 femei aflate în postmenopauză care au suferit posturi de scurtă durată, nu au fost înregistrate modificări semnificative ale hormonilor suprarenali, androgeni, estrogeni serici și urinari, epinefrină plasmatică sau dopamină.96

După un post de 44 de zile, s-au observat următoarele modificări în analizele de sânge mai puțin frecvent ordonate - creșteri: cortizol, somatostatina, proteina 1 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei; niveluri foarte scăzute: leptină, grelină, factor de creștere asemănător insulinei 1; valori normale: peptida YY, peptida agutire, hormonul de stimulare a a-melanocortinei, neuropeptida Y si pro-opiomelanocortina.98

Îngrijire adjuvantă

Unele studii medicale recomandă suplimentarea cu vitamine, sucuri de fructe și legume, lichide acalorice (cafea, ceai etc.) și medicamente în timp ce pacientul este „post". Aceste practici nu s-au dovedit a produce niciun avantaj și au apărut uneori probleme grave, mai ales atunci când medicamentele neesențiale au fost permise.

Suplimente alimentare

Pierderea de minerale sau vitamine nu este de obicei o preocupare, iar deficiențele în timpul postului sunt rare. Probleme precum greața și indigestia au fost raportate atunci când au fost luate suplimente de minerale și vitamine în timpul postului.76,93 De exemplu, este bine cunoscut faptul că suplimentarea cu acid nicotinic inhibă eliberarea acizilor grași liberi din țesutul adipos.24 La un pacient la care a fost raportată deficiența de vitamine în literatura medicală, protocolul propriu-zis de post nu a fost descris; în plus, activitatea fizică a pacientului nu a fost restricționată și medicația orală pentru bolile intercurente a fost menținută în timpul postului.76 Excreția de vitamine și minerale devine foarte scăzută după 10 zile.

Clismele

Clismele nu sunt de obicei necesare și, în general, nu oferă niciun beneficiu suplimentar în timpul postului.66 Unele autorități au constatat că clismele provoacă și disconfort.81 Pentru a ajuta la prevenirea constipației, mesele înainte de post numai cu fructe și legume proaspete timp de cel puțin 2 zile vor ajuta la stabilirea eliminării adecvate înainte de inițierea postului. Lipsa mișcării intestinale la 3 până la 5 zile după post (în special în

posturile mai lungi) poate indica necesitatea de prune înăbuşite la mese până când devine necesară rezolvarea sau o clismă.

Hidroterapie

Hidroterapia constituţională şi băile de şezut au fost implementate cu post. Tratamentele puternice, atât în ceea ce priveşte frecvenţa cât şi/sau dimensiunea intervalului de temperatură, ar trebui limitate la postul precoce.

Terapia intravenoasă

Administrarea intravenoasă necesită multă îngrijire şi cel mai bine este evitată în întregime, cu excepţia afecţiunilor emergente. Soluţia salină trebuie evitată din cauza expansiunii plasmatice şi a edemului, care a precipitat insuficienţa cardiacă acută. Glucoza, dimpotrivă, ar trebui să fie însoţită de co-administrarea vitaminei Bi şi B6 pentru a evita deficitul acut de tiamină şi acidoza lactică.99

Produse farmaceutice

Preocuparea principală a pacienţilor cu medicamente a jeun este potenţarea acţiunii farmaceutice în timpul fiziologiei postului. În mod specific, tulburătoare este potenţarea mecanismului de acţiune cunoscut, metabolismul urinar/hepatic, precum şi efectele secundare şi evenimentele adverse cunoscute. Eliminarea adecvată a produselor farmaceutice permite o evaluare clinică uşoară, asigurând în acelaşi timp siguranţa pacientului. Postul cu succes a fost repetat continuu, menţinând unele medicamente hormonale (insulina, tiroida şi hormonii organelor de reproducere, adesea în doze reduse), dar nu şi cu întreţinerea suprarenalei.

P CONTRAINDICAŢII

Contraindicaţiile postului sunt puţine şi fiecare caz trebuie judecat individual, deoarece nu există două cazuri la fel. De exemplu, un medic fără experienţă poate presupune că pacienţii slăbiţi nu ar trebui să postească, dar despre această problemă Shelton81 a spus următoarele: „Scălcare extremă: în astfel de cazuri, un post lung este imposibil. Un post scurt de 1-3 zile poate fi considerat benefic sau o serie de posturi atât de scurte cu perioade mai lungi de hrănire adecvată poate fi considerată recomandabilă."

Contraindicaţiile postului includ anemia severă, porfiria şi malnutriţia gravă. Persoanele cu o deficienţă rară de acizi graşi a enzimei acil-CoA dehidrogenază cu lanţ mediu ar trebui, de asemenea, să evite postul.40

Postul copiilor şi al femeilor însărcinate este controversat. Deşi un post scurt este potrivit pentru copilul bolnav care nu vrea să mănânce, postul la o gravidă poate fi puternic contraindicat; se ştie că cetoza la femeile gravide cu diabet zaharat este asociată cu afectarea fătului. Deşi această asociere este recunoscută în mod obişnuit, faptul că această informaţie provine doar din cercetările asupra femeilor gravide diabetice nu este la fel de cunoscut.100 Se pare că nu există studii privind efectele cetozei nondiabetice asupra

dezvoltării fetale. Medicii (de exemplu, Shelton, Benesh, Sidwha şi Burton) cu o experienţă considerabilă de a ţine post femeile însărcinate în toate cele trei trimestre nu au găsit efecte adverse cu posturile de câteva zile până la 2 până la 3 săptămâni. Deşi postul femeilor însărcinate pare din observaţia clinică a fi sigur, o pronunţare definitivă nu poate fi făcută până când nu se efectuează o cercetare atentă (cum ar fi o analiză retrospectivă controlată a cazurilor existente).

Posturile pentru copii şi femeile însărcinate ar trebui să fie mai scurte şi ar trebui să fie atent supravegheate de un medic cu experienţă. În The Science and Fine Art of Fasting, Shelton81 a scris: „Puţini sugari au nevoie de mai mult de 2-3 zile de post... Nu am ezitat niciodată să permit unui copil bolnav să postească şi încă nu am văzut pe unul rănit de asta." În ceea ce priveşte sarcina, el a spus: „Autoarea ar obiecta la un post lung în „boala" cronică în această perioadă. Totuşi, nu poate exista nicio obiecţie la un post scurt."81

Este bine cunoscut faptul că postul în timpul alăptării nu este în general recomandat, deoarece fluxul de lapte este oprit prin post şi este dificil de reluat.81 Deşi postul este considerat inadecvat în insuficienţa renală24, am văzut pacienţi cu 65% funcţie renală revenind la normal ca urmare a postului şi a managementului alimentar.

În ceea ce priveşte contraindicaţiile postului în general, Burton79 a declarat:

Am găsit puţine probleme de sănătate care sunt contraindicaţii absolute pentru post. Din experienţa mea, dacă necesitatea este evidentă, singura contraindicaţie reală este frica.. În ceea ce priveşte celelalte afecţiuni adesea menţionate, de exemplu boli de rinichi, insuficienţă cardiacă, [tuberculoză] etc., ele necesită doar precauţie extremă, din cauza limitelor impuse de patologie, dar nu sunt contraindicaţii inexorabile.

Postul supravegheat ca procedură terapeutică este, în general, sigur şi eficient. Incidenţa decesului la instituţiile de post este scăzută, fapt promiţător deoarece mulţi dintre pacienţi au boli cronice grave şi au epuizat alte opţiuni terapeutice. Din sutele de cazuri de post descrise în literatura ştiinţifică, doar şapte cazuri de deces au fost raportate înainte de 1985.36,83,101'104 În toate cazurile, pacienţii aveau boală cronică gravă înainte de post, iar în cinci din cele şapte cazuri, s-au administrat pacienţilor medicamente în timpul postului; în celelalte două, nu a fost furnizată nicio descriere a protocolului.

Nu există dovezi în literatura ştiinţifică care să sugereze că postul în sine poate fi considerat o cauză de deces. Moartea în timpul postului indică faptul că eforturile de remediere ale corpului au fost depăşite de procesul patologic. Această situaţie apare în boala gravă, indiferent dacă pacientul mănâncă sau ţine post. Examinând eroarea atribuirii cauzei morţii postului, Stewart şi Fleming105 au scris: „Postul fără emaciare nu este periculos; dacă rezultă moartea, ar trebui luate în considerare alte motive decât cele ale postului înainte de a concluziona că toate posturile supravegheate ar trebui descurajate".

p EFECTE SECUNDARE

Efectele secundare ale postului sunt rareori grave, dar postul poate dezvălui boala şi dezvăluie slăbiciuni care au fost anterior subclinice.44 Disconfortul în timpul postului se poate datora retragerii de la stimulente, hipoglicemiei, acidozei, eliminării deşeurilor şi îmbunătăţirii reparării. Pacienţii pot prezenta dureri de cap, insomnie, iritaţii ale pielii, ameţeli, greaţă, limbă acoperită, miros corporal, dureri la nivelul membrelor, palpitaţii, secreţii mucoase şi tulburări de vedere şi auz. Creşterea părului este de obicei oprită, iar pielea poate deveni uscată şi solzoasă. Cele mai multe semne şi simptome sunt de obicei scurte, deoarece organismul lucrează pentru a elimina boala.

În anumite cazuri, apar complicaţii care pot necesita întreruperea timpurie a postului. Exemple de astfel de condiţii sunt următoarele:

O scădere bruscă a TA (posibil din cauza colapsului circulator periferic)

Delir

Hipotermie prelungită

Puls rapid, lent, slab sau neregulat

Slăbiciune extremă

Dispneea

Vărsături şi diaree care duc la deshidratare

Sângerări gastro-intestinale

Decompensarea hepatică

Insuficienţă renală

Gută severă

Aritmii cardiace

Supărare emoţională

Postul creşte valorile serice ale acidului uric şi excreţia acidului uric, iar dacă aportul de lichide este insuficient, pot fi precipitate guta sau pietrele renale.24,106.

Câteva studii au discutat despre dezvoltarea encefalopatiei Wernicke în timpul postului prelungit, dar deoarece aceasta apare rar în timpul postului terapeutic, este dificil de determinat dacă afecţiunea este legată de metodologie. Este important, totuşi, să recunoaştem importanţa utilizării vitaminelor B, în special a tiaminei, atunci când orice post este întrerupt cu glucoză intravenoasă.107,108 Decizia de a întrerupe postul trebuie să se bazeze pe tabloul clinic complet şi nu pe un semn sau simptom izolat.

P CONCLUZIE

Potenţialul vast al postului terapeutic abia începe să fie realizat, deşi au fost înregistrate rezultate încă de la începutul anilor 1900.109'114 S-a realizat un studiu empiric considerabil, iar postul este în general o terapie sigură, economică şi eficientă. Cercetări ample au relevat efecte generale şi importante, inclusiv îmbunătăţirea funcţiei sistemului imunitar.70,89,115'118 Din păcate, există o mulţime de prejudecăţi. Când postim sau asistăm pe altul în post, poate cel mai profund instinct uman este lovit în profunzime - nevoia noastră de a mânca, de a supravieţui, de a exista. Acest lucru îi împiedică adesea pe indivizi inteligenţi şi cu mintea deschisă să ia în considerare faptele referitoare la post şi beneficiile sale unice pentru evoluţia umană şi chiar pentru sănătate. Au existat morţi tragice din post (aproape exclusiv supravegheat inadecvat), dar postul nu este sinonim cu foamete, aşa cum ar dori să ne facă să credem „eul nostru instinctiv". Centrele individuale au supravegheat cu succes posturile a peste 7000 de persoane fără decese în ultimii 27 de ani59 şi, pe măsură ce apreciază mai mult „puterea de vindecare a naturii", această terapie va deveni mai populară.

REFERINŢE

Pollard KS. Ce ne face oameni? Sci Am. 2009;300:44-49.

Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Principiile de Medicină Internă ale lui Harrison. a 12-a ed. New York: McGraw-Hill; 1991.

Keys A, Brozek J, Henschel A, et al. Biologia foametei umane, vol. 1 şi

2. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1950.

Arbesmann R. Postul şi profeţia în antichitatea păgână şi creştină. Traditio. 1951;7:1-71.

MacDermot V. Cultul văzătorului în Orientul Mijlociu antic: o contribuţie la cercetările actuale asupra halucinaţiilor extrase din texte copte şi alte. Berkeley, CA: University of California Press; 1971.

Muhammad A. Religia Islamului: o discuţie cuprinzătoare a surselor, principiilor şi practicilor Islamului. Lahore, India: The Ahmadiyya Anjuman Isha'at Islam; 1936.

Burns D. Cea mai mare descoperire a sănătăţii. Chicago: Natural Hygiene Press; 1972.

Shelton HM. Câteva istorie a postului. Revista de igienă a lui Shelton. 1964;XXV:291-293.

Shelton HM. Rubini în nisip. San Antonio, TX: Shelton's Health School; 1961.

Numerele RL. Profetesa sănătății: un studiu al lui Ellen G White. New York: Harper & Row; 1976.

Weiss HB, Kemble HR. Marea nebunie americană pentru vindecarea apei: o istorie a hidropatiei în Statele Unite. NJ: The Past Times Press; 1967.

Shelton HM. Igiena naturală: modul de viață curat al omului. San Antonio, TX: Shelton's Health School; 1968.

Shyrock RH. Medicina în America: eseuri istorice. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1966.

Societatea Națională Americană de Igienă, 12816 Race Track Road, Tampa, FL, 33625.

Mark A. Huberman, IAHP Secretar/ Trezorier Atty. Comunicare personală. 2005.

Young VR, Scrimshaw NS. Fiziologia foametei. Sci Am. 1971;225:14-21.

Lehninger A. Biochimie: baza moleculară a structurii și funcției celulare. New York: Worth Publishing; 1964:841-845.

Benedict FG. Un studiu al postului prelungit. Publicația #203. Washington, DC: Institutul Carnegie; 1915.

Saudek CD, Felig P. Evenimentele metabolice ale foametei. Am J Med. 1976;60:117-126.

Cahill Jr GF, Owen OE, Morgan AP. Consumul de combustibili în timpul foametei prelungite. Adv Enzyme Regul. 1968;6:143-150.

Cahill Jr GF, Owen OE. Foamete și supraviețuire. Trans Am Clin Climatol Asoc. 1968;79:13-20.

Montgomery R, Dryer RL, Conway TW, et al. Biochimie: o abordare orientată pe caz. a 6-a ed. St Louis: CV Mosby; 1996.

Felig P, Owen OE, Morgan AP și colab. Utilizarea combustibililor metabolici la subiecții obezi. Am J Clin Nutr. 1968;21:1129-1133.

Shils EU. Alimentația modernă în sănătate și boală. a 9-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1998.

Felig P, Pozefsky T, Marliss E, et al. Alanina: rol cheie în gluconeogeneză. Știință. 1970;167:1003-1004.

Mallette LE, Exton JH, Park CR. Controlul gluconeogenezei din aminoacizi în ficatul de șobolan perfuzat. J Biol Chem. 1969;244:5713-5723.

Reinmuth OM, Scheinberg P, Bourne B. Fluxul sanguin cerebral total și metabolismul. Arch Neurol. 1965;12:49-66.

Autobuz MG, Reid SS. Leucina, un posibil regulator al turnover-ului proteic în mușchi. J Clin Invest. 1975;56:1250-1261.

Theorell T, Kjellberg J, Palmblad J. Modificări electrocardiografice în timpul deprivării totale de energie (post). Acta Med Scand. 1978;203:13-19.

Morgulis S. Postul şi subnutriţia; un studiu biologic şi sociologic al inaniţiei. New York: EP Dutton & Company; 1923.

Consolazio CF, Nelson RA, Johnson HL, et al. Aspecte metabolice ale foametei acute la oameni normali: performanţă şi evaluare cardiovasculară. Am J Clin Nutr. 1967;20:684-693.

Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, et al. Postul: istoricul, fiziopatologia și complicațiile. West J Med. 1982;137:379-399.

Annon. Dr. Tanner e post. BMJ. 1880;2:171.

Paton DN, Stockman R. Observaţii ale metabolismului omului în timpul înfometării. Proc R Soc Edinburgh. 1888-89; 16:121-131.

Penny F. Note despre un post de treizeci de zile. BMJ. 1909;1:1414-1416.

Suzuki J, Yamauchi Y, Horikawa M, et al. Terapia de post pentru boala psihosomatică cu referire specială la indicaţiile şi mecanismul terapeutic al acesteia. Tohoku J Exp Med. 1976;118:245-259.

Boehme DH. Postul preplanificat în tratamentul bolilor mintale: studiu al literaturii sovietice actuale. Schizophr Bull. 1977;3:288-296.

Milet V, Spencer MJ, Chapin M, et al. Dientamoeba fragilis, un parazit protozoar la membrii adulţi ai unui grup semicomunal. Dig Dis Sci. 1983;28:335-339.

Johnston DA, Wormsley KG. Efectele postului asupra secreţiilor gastrice de 24 de ore ale pacienţilor cu ulcer duodenal rezistent la ranitidină. Aliment Pharmacol Ther. 1989;3:471-479.

Fuhrman J. Postul şi mâncarea pentru sănătate. New York: St. Martin's Press; 1995.

Spencer IO. Moartea în timpul foametei terapeutice pentru obezitate. Lancet. 1968;1:1288-1290.

Lawlor T, DG Wells. Pericole metabolice ale postului. Am J Clin Nutr. 1969;22:1142-1149.

Lithell H, Bruce A, Gustafsson IB şi colab. Un studiu de tratament cu dietă vegetariană şi de post pentru afecţiunile inflamatorii cronice. Acta Derm Venereol. 1983;63:397-403.

Duncan GG, Jenson WK, Cristofori FC şi colab. Posturi intermitente în corectarea şi controlul obezităţii insolubile. Am J Med Sci. 1963;245:515-520.

Duncan GG, Duncan TG, Schless GL şi colab. Contraindicaţii şi rezultate terapeutice ale postului la pacienţii obezi. Ann NY Acad Sci. 1965;131:632-636.

Gershfeld N, Goldhamer A, Sultana P. Un caz de management conservator non-farmacologic al suspiciunii de apendicită subacută necomplicată la un bărbat adult. J Alt Comp Med. 2011;17:1-3.

Imamura M, Tung T. Un studiu de vindecare a postului pentru pacienţii otrăviţi cu PCB din Taiwan. Am J Ind Med. 1984;137:147-153.

Gresham GA. Este ateromul o leziune reversibilă? Ateroscleroza. 1976;23:379-391.

Vessby B, Boberg M, Karlstrom B, et al. Control metabolic îmbunătăţit după post suplimentar la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 supraponderali. Acta Med Scand. 1984;216:67-74.

Folin O, Denis W. Despre foame şi obezitate cu referire specială la acidoză. J Biol Chem. 1915;21:183-192.

Drenick EJ. Contraindicaţii pentru postul de lungă durată. JAMA. 1964;188:88.

Thompson TJ, Runcie J, Miller V. Tratamentul obezităţii prin post total de până la 249 de zile. Lancet. 1966;2:992-996.

Stewart WK, Fleming LW. Caracteristicile unui post terapeutic de succes de 382 de zile. Postgrad Med J. 1973;49:203-209.

Goldhamer AC, Lisle DJ, Parpia B, et al. Post numai cu apă supravegheat medical în tratamentul hipertensiunii arteriale. J Manipulative Physiol Ther. 2001;24: 335-339.

Goldhamer A, Lisle D, Sultana P, et al. Post numai cu apă supravegheat medical în tratamentul hipertensiunii la limită. J Complement Altern Med. 2002;8:643-650.

Goldhamer A. Costul iniţial al îngrijirii are ca rezultat un post supravegheat medical numai cu apă pentru tratarea hipertensiunii arteriale şi a diabetului. J Complement Altern Med. 2002;8:696-697.

Guelpa G. Foamete şi purgaţie în ameliorarea diabetului. BMJ. 1910;2:1050-1051.

Allen FM. Post prelungit în diabet. Am J Med Sci. 1915;150:480-485.

Goldhamer A. Comunicare personală la 18.01.2011.

Kerndt PR, Naughton JL, Driscoll CE, et al. Postul: istoricul, fiziopatologia şi complicaţiile. West J Med. 1982;137:379-399.

Hoeffel G, Moriarty M. Efectele postului asupra metabolismului. Am J Dis Copil. 1924;28:16-24.

Lennox WG, Cobb S. Studii în epilepsie. Arch Neurol Psych. 1928;20:711-779.

Brod J, Pavkova L, Fencl V, et al. Influenţa postului asupra reacţiilor imunologice şi a evoluţiei glomerulonefritei acute. Lancet. 1958;1:760-763.

Okamoto O, Murakami I, Itami S, et al. Dieta terapie a postului pentru urticaria cronică: raportul unui caz. J Dermatol. 1992;19:428-431.

Fuhrman J, Sarter B, Calabro DJ. Rapoarte scurte de cazuri de post supravegheat medical, numai cu apă, asociat cu remiterea bolii autoimune. Altern Ther Health Med. 2002;8:110-111.

Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Efectul postului şi al dietei lactovegetariane asupra artritei reumatoide. Scand J Rheumatol. 1979;8:249-255.

Skoldstam L, Lindstrom FD, Lindblom B. Activitatea afectată a celulelor supresoare conA la pacienţii cu poliartrită reumatoidă arată normalizare în timpul postului. Scand J Rheumatol. 1983;12:369-373.

Sundqvist T, Lindstrom F, Magnusson KE, et al. Influenţa postului asupra permeabilităţii intestinale şi a activităţii bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Scand

J Reumatol. 1982;11:33-38.

Kroker GF, Stroud RM, Marshall R, et al. Postul şi artrita reumatoidă: un studiu multicentric. Clin Ecol. 1984;2:137-144.

Uden AM, Trang L, Venizelos N, et al. Funcţia neutrofilelor şi performanţele clinice după post total la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1983;42:45-51.

Palmblad J, Hafstrom I, Ringertz B. Efectele antireumatice ale postului. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17:351-362.

Kjeldsen-Kragh J, Mellbye OJ, Haugen M şi colab. Modificări ale variabilelor de laborator la pacienţii cu poliartrită reumatoidă în timpul unui proces de post şi dieta vegetariană de un an. Scand J Rheum. 1995;24:85-93.

Panush RS. Remedii controversate pentru artrită. Bull Rheum Dis. 1984;34:1-10.

Gerrard JW. Intoleranţă alimentară. Lancet. 1984;2:413.

Bloom WL. Postul ca introducere în tratamentul obezităţii. Metabolism. 1959;8:214-220.

Drenick EJ, Swenseid ME, Blahd WH,

et al. Înfometarea prelungită ca tratament pentru obezitatea severă. JAMA. 1964;187:100-105.

Scott DJ. Comunicare personală, 1986.

Navarro S, Ros E, Aused R, et al. Comparaţie între postul, aspiraţia nazogastrică şi cimetidina în tratamentul pancreatitei acute. Digestie. 1984;30:224-230.

Burton A. Post prea lung. J Ştiinţa sănătăţii. 1979;2:144-146.

Shelton HM. Post pentru reînnoirea vieţii. Chicago: Natural Hygiene Press; 1978.

Shelton HM. Ştiinţa şi arta plastică a postului. Chicago: Natural Hygiene Press; 1978.

Carrington H. Post pentru sănătate şi viaţă lungă. Mokelumne Hill, CA: Cercetare în sănătate; 1963.

Kahan A. Moartea în timpul foametei terapeutice. Lancet. 1968;1:1378-1379.

Cahill GF. Simpozionul de foamete: fiziologia foametei acute la om. Ecol Food Nutr. 1978;6:221-230.

Goldhamer A. Comunicare personală, 1986.

Korbonits M, Blaine D, Elia M, et al. Modificări metabolice şi hormonale în perioada de realimentare a postului prelungit. Eur J Endocrinol. 2007;157:157-166.

Rooth G, Carlstrom S. Postul terapeutic. Acta Med Scand.

1970;187:455-463.

Cinque R. Modificări hematologice în timpul postului. Buletinul informativ al IAHP. 1993;7:6-8.

Palmblad J, Cantell K, Holm G, et al. Deprivarea acută de energie la om. Efect asupra imunoglobulinelor serice, răspunsului anticorpilor, factorilor complementului 3 şi 4, reactanţilor de fază acută şi capacităţii de producere a interferonului a limfocitelor din sânge. Clin Exp Immunol. 1977;30:50-55.

Cunoştinţele actuale ale recenziilor de nutriţie în nutriţie. a 5-a ed. Washington, DC: Fundaţia pentru Nutriţie; 1984:439-453.

Valenta LJ, Elias AN. Postul modificat în tratamentul obezităţii. Postgrad Med. 1986;79:263-267.

Ende N. Studii de foame cu referire specială la colesterol. Am J Clin Nutr. 1962;11:270-280.

Rapoport GL, De la A, Hudson H. Studii metabolice în postul prelungit: metabolism anorganic şi funcţie renală. Metabolism. 1965;14:30-47.

Spark RF, Arky RA, Boulter PR, et al. Renină aldosteron şi glucagon în natriureza a postului. N Engl J Med. 1975;292:1335-1340.

Harrison MT, Harden RM. Valoarea pe termen lung a postului în tratamentul obezității. Lancet. 1966;2:1340-1342.

Beitins IZ, Barkan A, Kiblanski A, et al. Răspunsuri hormonale la postul de scurtă durată la femeile aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:1120-1126.

Kim YC, Brodows RG. Inanița stimulează conținutul de PGE pancreatic. Prostaglandine. 1983;25:365-371.

Korbonits M, Blaine D, Elia M, et al. Realimentare David Blaine-studii după un post de 44 de zile. N Engl J Med. 2005;353:2306-2307.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Acidoza lactică determinată de deficiența de tiamină legată de deficitul național de multivitamine pentru nutriția parenterală totală-Statele Unite, 1997. JAMA. 1997;278:109-111.

Churchill JA, Berendes HW, Nemore J. Deficiențe neuropsihologice la copiii mamelor diabetice. Am J Obset Gynecol. 1969;105:257-268.

Cubberley PT, Polster SA, Schulman CL. Acidoza lactică și moartea după tratamentul obezității prin post. N Engl J Med. 1965;272:628-630.

Garnett ES, Barnard DL, Ford J, et al. Fragmentarea grosieră a miofibrilelor cardiace după înfometarea terapeutică. Lancet. 1969;1:914-916.

Norbury FB. Contraindicație pentru postul de lungă durată. JAMA. 1964;88:208.

Runcie J, Thompson TJ. Înfometare prelungită - o procedură periculoasă. BMJ. 1970;3:432-435.

Stewart WK, Fleming LW. Fragmentarea miofibrilelor cardiace după înfometarea terapeutică. Lancet. 1969;1:1154.

Drenick EJ. Hiperuricemie, gută acută, insuficiență renală și nefrolitiază cu urati din cauza înfometării. Arth Rheum. 1965;8:988-997.

Encefalopatia Devathansen G. Wernicke în post prelungit. Lancet. 1982;2:1108-1109.

Falzi G, Ronchi E. Encefalopatia letală a lui Wernicke în postul voluntar, total prelungit. Forensic Sci Int. 1990;47:17-20.

Dewey EH. Planul fără mic dejun și cura de post. New York: The Health Culture Co; 1900.

MacFadden B. Postul pentru sănătate: un ghid complet despre cum, când și de ce să folosiți cura de post. New York: MacFadden; 1923.

Hazzard LB. Postul științific. New York: Grant Publications; 1927.

De Vries A. Postul terapeutic. Los Angeles: Chandler Book Co; 1963.

Shelton HM. Postul vă poate salva viaţa. Chicago: Natural Hygiene Press; 1964.

Oswald JA, Shelton HM. Post pentru sănătatea ei. Pueblo, CO: Nationwide Press; 1983.

Aripa EJ, Boehme SM, Barczynski LK. Efectele deprivării acute de nutriţie asupra funcţiei imune la şoareci I. Macrofage. Imunologie. 1983;48:543-550.

Wing EJ, Stanko RT, Winnkelstein A,

et al. Mecanisme efectoare imunitare îmbunătăţite de post la subiecţii obezi. Am J Med. 1983;75:91-96.

Prieten PS, Fernandes G, Good RA, et al. Restricţii alimentare precoce şi târzie: efecte asupra nefropatiei şoarecelui NZB X NZW. Lab Invest. 1978;38:629-632.

Miller JD. Prelungirea vieţii. N Engl J Med. 1985;313:760-761.

CAPITOLUL 38

Terapia glandulară

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Aproape atât timp cât s-au păstrat înregistrările istorice, terapia glandulară a fost o formă importantă de medicină. Conceptul de bază care stă la baza utilizării medicamentoase a substanţelor glandulare de la animale este acela că „asemenea vindecă asemenea". De exemplu, dacă ficatul are nevoie de sprijin sau un pacient suferă de boală hepatică, atunci el sau ea poate beneficia de consumul de ficat de vită. Terapia glandulară modernă, însă, implică în primul rând utilizarea extractelor glandulare concentrate.

O glandă este definită ca un organ secretor. Organele secretoare interne ale corpului se numesc glande endocrine. Aceste glande fără conducte secretă hormoni direct în fluxul sanguin. Glandele cunoscute ca având funcţie endocrină includ pineală, pituitară, tiroidă, paratiroidă, timus, suprarenale, pancreas şi gonade (testicule sau ovare). Deşi din punct de vedere tehnic nu sunt glande, este obişnuit să ne referim la alte organe ale corpului ca glandulare atunci când sunt utilizate în terapia glandulară. De exemplu, extractele de ţesut din inimă, splină, prostată, uter, creier şi alte ţesuturi sunt adesea folosite în organoterapia sau glandulare.

Cercetările au arătat că anumite preparate glandulare şi hormoni sunt destul de eficienţi atunci când sunt administraţi pe cale orală. Un număr de preparate glandulare sunt eficiente pe cale orală datorită conţinutului de hormoni sau enzime activi (de exemplu, preparate pentru tiroida, cortexul suprarenal şi pancreatină). O bună parte din literatura de specialitate susţine extractele de ficat, aortă şi timus de calitate farmaceutică şi există o oarecare susţinere şi pentru extractele de pituitar, splina, orhic (testiculare) şi ovarian. Cu toate acestea, în ciuda acestui sprijin ştiinţific, mulţi încă pun la îndoială eficacitatea produselor glandulare asupra sănătăţii umane.

O provocare cheie pentru utilizarea glandularelor este lipsa standardelor larg acceptate pentru extracţie şi cuantificare. Fiecare producător al unui produs glandular susţine că metoda sa de extracţie este cea mai ideală. Cu toate acestea, majoritatea acestor afirmaţii se bazează pe baze teoretice sau filozofice, nu pe rezultate de cercetare sau clinice. Nu sunt aplicate proceduri sau standarde de control al calităţii în industria glandulare. Este lăsat la latitudinea companiei individuale să adopte controlul calităţii şi procedurile de fabricaţie bune. Cu toate acestea, multe preparate glandulare disponibile pe piaţa din SUA par a fi eficiente.

p METODE DE FABRICARE A PREPARATELOR GLANDULARE

Este esenţial ca material glandular prelucrat corespunzător să fie utilizat, deoarece materialul biologic activ, cum ar fi enzimele, proteinele solubile, factorii lipidici naturali, vitaminele, mineralele şi precursorii hormonali sunt distruse sau eliminate dacă produsul nu este pregătit corespunzător.

Majoritatea produselor glandulare sunt derivate din surse de carne de vită (bovine), cu excepţia extractelor pancreatice, care sunt cel mai adesea derivate din surse de carne de porc (porcină). Cele mai cunoscute patru metode de prelucrare sunt metoda azeotrofică, precipitarea sării, liofilizarea şi predigestia.

Metoda azeotrofică

Metoda azeotrofică începe prin congelarea rapidă a materialului la mult sub 0°F şi apoi spălarea materialului cu un solvent (cum ar fi diclorura de etilenă) pentru a îndepărta ţesutul gras. Solventul este apoi distilat, iar materialul este uscat şi măcinat într-o pulbere, astfel încât să poată fi plasat în tablete sau capsule. Deşi cel azeotrofic

Metoda elimină problema toxinelor depozitate în grăsimi, cum ar fi pesticidele şi metalele sănătoase, din păcate, elimină şi hormonii liposolubili, enzimele, acizii graşi esenţiali şi alte materiale potenţial benefice; în plus, mai rămân urme de solvent.

Metoda de precipitare a sării

Această metodă presupune macerarea materialului glandular proaspăt în sare şi apă. Deoarece sarea creşte densitatea materialului solubil în apă, atunci când amestecul este centrifugat, materialul solubil în grăsimi mai uşor poate fi separat. Materialul este apoi uscat şi pulverizat. Avantajul metodei de precipitare a sării este că nu se folosesc solvenţi toxici pentru a separa materialul gras. Dezavantajul este conţinutul crescut de sare al produsului.

Liofilizare

Procesul de uscare prin congelare presupune congelarea rapidă a materialului glandular la temperaturi de -40°F până la -60°F şi apoi plasarea materialului într-o cameră de vid, care elimină apa prin vaporizare directă din starea sa de îngheţat (de aici, termenul de uscare prin congelare). Avantajul liofilizării este că conţine o concentraţie mai mare de proteine şi enzime nealterate, precum şi toate componentele solubile în grăsimi. Deoarece grăsimea nu este îndepărtată, este esenţial ca glandele să provină de la animale care au păşunat pe zone deschise, care nu sunt pulverizate cu pesticide sau erbicide. De asemenea, animalele trebuie să nu aibă antibiotice, hormoni sintetici şi infecţii.

Predigestie

Metoda de predigestie foloseşte enzime vegetale şi animale sau o altă metodă pentru a digera sau hidroliza parţial materialul glandular. Materialul parţial digerat este apoi trecut printr-o serie de filtrări pentru a separa moleculele liposolubile şi mari. Materialul purificat este apoi liofilizat. Această metodă de extracţie este cea mai bună pentru glandulare (cum ar fi ficatul şi timusul) unde se doreşte polipeptida şi alte fracţii solubile în apă.

p ENCEFALOPATIE SPONGIFORMA

Encefalopatia spongiformă bovină (ESB), cunoscută şi sub numele de boala vacii nebune, este o boală transmisibilă, lent progresivă, degenerativă, fatală, care afectează sistemul nervos central al bovinelor adulte. Agentul transmisibil în ESB este o formă modificată a unei componente normale a suprafeţei celulare cunoscută sub numele de proteină prionică. Spre deosebire de organismele infecţioase, prionii sunt rezistenţi la tratamente comune,

cum ar fi căldura şi secreţiile digestive. Mâncarea cărnii unui animal cu ESB poate duce la o boală similară cu ESB la oameni, numită varianta bolii Creutzfeldt-Jakob.

ESB a fost raportată pentru prima dată în rândul bovinelor din Regatul Unit în 1986 şi a fost o preocupare majoră de atunci. Este posibil ca focarul din Regatul Unit să fi început de la hrănirea bovinelor cu făină de carne şi oase de oaie contaminată cu scrapie. Scrapie este o boală a oilor care este legată de ESB la bovine. Dovezile sunt solide că focarul la bovine a fost amplificat în Regatul Unit prin hrănirea viţeilor tineri cu făină de carne şi oase de bovine.

ESB a fost raportată la bovine în toată Europa. A existat un singur caz în Canada şi, cel mai recent, în Statele Unite ale Americii de la o vacă importată din Canada. Vânatul sălbatic din Statele Unite, cum ar fi căprioarele şi elanul, au fost afectaţi de o boală similară cunoscută sub numele de boală cronică de epuizare. Motivul pentru care vitele americane au fost cruţate se poate datora supravegherii active şi măsurilor de import luate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) şi Departamentul Agriculturii din SUA (USDA).

USDA a restricţionat importul de rumegătoare vii, cum ar fi vacile şi oile, şi produse alimentare de la aceste animale din ţările cu ESB din 1989 şi din toate ţările europene din 1997. În plus, FDA interzice utilizarea majorităţii proteinelor de mamifere la fabricarea hranei pentru animale administrate rumegătoarelor, deoarece se crede că acest tip de practică de hrănire a iniţiat şi amplificat apariţia BSE în Regatul Unit.

Pentru a reduce riscul de a ingera carne de vită cu ESB, este esenţial să folosiţi produse fabricate în conformitate cu următoarele linii directoare:

Decizia Comisiei Europene din iunie 2000 care reglementează utilizarea materialelor care prezintă riscuri pentru ESB

Este utilizată o „Certificare de adecvare” de către Direcţia Europeană pentru Calitatea Medicamentelor pentru a asigura cea mai înaltă calitate, material de calitate farmaceutică.

Ghidurile FDA pentru aprovizionarea şi prelucrarea materialului bovin

p dovezi pentru absorbția intactă a proteinelor

Există acum dovezi considerabile că macromoleculele mari trec intacte din intestinul uman normal în fluxul sanguin. În unele cazuri, organismul pare să recunoască ce molecule are nevoie pentru a absorbi intacte şi ce molecule are nevoie pentru a descompune în unităţi mai mici. Acest fenomen poate ajuta la explicarea eficacităţii terapiei glandulare.

Numeroase proteine întregi s-au dovedit în studiile pe oameni şi animale a fi absorbite intacte în fluxul sanguin după administrare orală.1-7 Acestea includ albumina umană şi lactalbumina, albumina bovină, ovalbumina, lactoglobulina, feritina (greutate moleculară 500.000), chimotripsinogenul, elastaza şi alte molecule mari.

În plus, proteinele şi polipeptidele, precum şi diverşi hormoni care sunt absorbiţi intacţi din intestin, s-au dovedit că exercită efecte în ţesuturile ţintă. De exemplu, pe lângă tiroxină sau hormonul tiroidian şi cortizon, se ştie că mai mulţi hormoni peptidici sunt activi din punct de vedere biologic atunci când sunt administraţi pe cale orală, inclusiv factorul de eliberare a hormonului luteinizant şi hormonul de eliberare a tirotropinei.

Aceste date indică faptul că cel puţin unele dintre moleculele mai mari din produsele glandulare sunt absorbite intacte pentru a induce efecte fiziologice, în special polipeptidele, care exercită acţiune hormonală sau asemănătoare hormonilor.

P APLICAȚII CLINICE

Acum există un corp adecvat de cercetare pentru a sprijini utilizarea extractelor glandulare administrate oral. Următoarea este o scurtă discuţie despre mai multe preparate glandulare şi despre utilizarea lor. Tabelul 38-1 enumeră stările primare care răspund la terapia glandulară.

Extracte suprarenale

Extractele suprarenale orale au fost utilizate în medicină începând cu cel puţin 1931.12 Extractele suprarenale pot fi făcute din întreaga glanda suprarenală sau doar din cortexul suprarenal. Extractele suprarenale întregi (de obicei în combinaţie cu nutrienţi esenţiali pentru glanda suprarenală) sunt utilizate cel mai adesea în cazurile de funcţie suprarenală scăzută, prezentându-se sub formă de oboseală, incapacitate de a face faţă stresului şi rezistenţă redusă. Deoarece extractele din cortexul suprarenal conţin mici

TABELUL 38-1 Utilizări terapeutice ale extractelor glandulare

SIDA, sindromul imunodeficienţei dobândite.

cantităţi de corticosteroizi, aceştia sunt de obicei utilizaţi ca cortizon „natural” în cazuri severe de alergie şi inflamaţie (de exemplu, astm, eczeme, psoriazis, artrită reumatoidă).

Dozare

Doza de extract de suprarenale depinde de calitatea şi potenţa produsului. Cea mai bună măsură a unei doze eficiente pentru un preparat poate fi nivelul de stimulare (iritabilitate, neliniște şi insomnie) pe care pacientul îl experimentează. Când prescrieţi extracte suprarenale, începeţi cu o treime din doza recomandată pe etichetă şi creşteţi încet doza la fiecare 2 zile până când se observă un efect stimulator. Odată ce acest efect este observat, reduceţi doza la un nivel chiar sub nivelul care produce stimulare.

Glicozaminoglicani aortici

Un amestec de glicozaminoglicani (GAG) de origine bovină înalt purificaţi sunt prezenţi în mod natural în aortă, incluzând sulfatul de dermatan, sulfatul de heparan, acidul hialuronic

şi sulfatul de condroitină; S-a demonstrat că hexosaminoglicanii înrudiţi protejează şi promovează funcţionarea normală a arterelor şi venelor. Peste 50 de studii clinice au arătat că un complex de GAG aortice administrat oral este eficient într-o serie de tulburări vasculare, inclusiv următoarele:

Insuficienţă arterială cerebrală şi periferică

Insuficienţă venoasă şi varice

Hemoroizi

Retinopatii vasculare, inclusiv degenerarea maculară edem post-chirurgical13-22

Au fost observate îmbunătăţiri semnificative atât ale simptomelor, cât şi ale fluxului sanguin.

În plus, GAG-urile aortice au multe efecte importante care interferează cu progresia aterosclerozei, inclusiv prevenirea deteriorării suprafeţei arterei, formarea de cheaguri de sânge dăunătoare, migrarea celulelor musculare netede în intimă şi formarea depozitelor de grăsime şi colesterol, precum şi scăderea nivelului de colesterol total în timp ce creşte colesterolul de înaltă densitate23'27.

Dozare

Doza amestecului de GAG-uri derivate din bovine înalt purificate prezente în mod natural în aortă este de 100 mg/zi. Rezultate similare, dar nu chiar la fel de impresionante, în tratamentul aterosclerozei au fost observate cu sulfat de condroitină la o doză zilnică de 3 g (1 g, de trei ori pe zi).28

Extracte de ficat

Extractele şi concentratele din ficat de vită (bovină) sunt o sursă naturală bogată de multe vitamine şi minerale, inclusiv fier. Extractele de ficat pot conţine până la 3 până la 4 mg de fier hem per gram. Pe lângă utilizarea sa ca sursă de fier şi alţi nutrienţi, extractele de ficat hidrolizat au fost folosite pentru a trata bolile cronice ale ficatului din 1896. Numeroase investigaţii ştiinţifice privind eficacitatea terapeutică a extractelor de ficat au demonstrat că aceste extracte au îmbunătăţit utilizarea grăsimilor, au promovat regenerarea ţesuturilor şi au prevenit afectarea ficatului. extractele pot fi destul de eficiente în îmbunătăţirea funcţiei hepatice.

De exemplu, într-un studiu dublu-orb, 556 de pacienţi cu hepatită cronică au primit fie 70 mg de hidrolizat hepatic, fie un placebo de trei ori pe zi.32 După 3 luni de tratament, grupul care a primit extractul de ficat a avut niveluri serice de enzime hepatice mult mai scăzute. Deoarece nivelul enzimelor hepatice din sânge reflectă deteriorarea ficatului, se poate concluziona că extractul de ficat este eficient în hepatita cronică prin capacitatea de a îmbunătăţi funcţia celulelor hepatice deteriorate, precum şi de a preveni deteriorarea ulterioară a ficatului.

Dozare

Doza depinde în întregime de concentrația, metoda de preparare și calitatea extractului de ficat. Produsele de cea mai înaltă calitate sunt extractele apoase hidrolizate, deoarece au componentele solubile în grăsimi îndepărtate și conțin de obicei de peste 20 de ori conținutul nutrițional al ficatului crud, inclusiv 3 până la 4 mg de fier hem per gram.

Contraindicație

Extractele hepatice nu trebuie utilizate la pacienții care se confruntă cu o tulburare de stocare a fierului, cum ar fi hemocromatoza.

Extracte pancreatice

Enzimele pancreatice sunt cel mai adesea folosite în tratamentul insuficienței pancreatice. Insuficiența pancreatică se caracterizează prin tulburări de digestie, malabsorbție, deficiențe de nutrienți și disconfort abdominal. Enzimele pancreatice sunt, de asemenea, utilizate de către medici în tratamentul următoarelor:

Fibroza chistica

Boli inflamatorii și autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă

tis, sclerodermie, leziuni atletice și tendinită

Cancer

Infecții

Pentru o discuție completă despre enzimele pancreatice, vezi capitolul 111.

Dozare

Produsele cu putere completă sunt preferate produselor cu pancreatină cu potență scăzută, deoarece produsele cu potență mai mică sunt adesea diluate cu sare, lactoză sau galactoză pentru a obține puterea dorită (de exemplu, 4x sau 1x). Doza recomandată pentru un produs cu enzime pancreatice 10x din Farmacopeea SUA (USP) este de 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi, imediat înainte de mese, atunci când este utilizat ca ajutor digestiv și cu cel puțin 20 de minute înainte de masă sau pe stomacul gol, când se dorește efecte antiinflamatorii.

Extractele pancreatice sunt în general bine tolerate și nu sunt asociate cu efecte secundare semnificative.

Extracte de Splina

Încă din anii 1930, s-a demonstrat că extractele de splină bovină administrate pe cale orală au o anumită acțiune fiziologică în creșterea numărului de globule albe la pacienții cu

deficienţe extreme de celule albe din sânge, precum şi că au un anumit beneficiu la pacienţii cu malarie şi febră tifoidă.33-35.

La fel ca extractele de timus, extractele de splină bovină de calitate farmaceutică sunt în prezent destul de populare în Germania pentru tratamentul afecţiunilor infecţioase şi ca agenţi de îmbunătăţire a sistemului imunitar în cancer. Extractele din ţesutul splinei pot fi benefice în îmbunătăţirea funcţiei imune generale, deoarece mulţi compuşi puternici de îmbunătăţire a sistemului imunitar secretaţi de splină sunt peptide cu greutate moleculară mică. De exemplu, imunostimulanţii puternici tuftsin şi splenopentin sunt compuse din doar patru şi, respectiv, cinci aminoacizi.

S-a demonstrat că atât tuftsinul, cât şi splenopentina exercită o activitate profundă de îmbunătăţire a sistemului imunitar. Tuftsin stimulează macrofagele care şi-au stabilit reşedinţa în ţesuturi specifice, cum ar fi ficatul, splina şi ganglionii limfatici. Tuftsin ajută, de asemenea, la mobilizarea altor celule albe din sânge pentru a lupta împotriva infecţiilor şi a cancerului. Un deficit de tuftsin a fost asociat cu semne şi simptome de infecţii frecvente.36

Splenopentina, ca şi tuftsin, a demonstrat, de asemenea, efecte semnificative de îmbunătăţire a sistemului imunitar. Efectele sale sunt în primul rând direcţionate către îmbunătăţirea răspunsului sistemului imunitar la compuşii de reglare, cum ar fi factorii de stimulare a coloniilor.37 Factorii de stimulare a coloniilor, cum ar fi interleukina-3 şi factorii de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage stimulează producţia de globule albe. Splenopentina este probabil factorul responsabil pentru rezultatele observate în studiile clinice din anii 1930 în care extractele de splină au fost utilizate în tratamentul numărului scăzut de celule albe din sânge.

S-a demonstrat, de asemenea, că splenopentina îmbunătăţeşte activitatea celulelor ucigaşe naturale.38 Celulele ucigaşe naturale distrug celulele care au devenit canceroase sau infectate cu viruşi şi sunt prima linie de apărare a organismului împotriva cancerului.

În plus faţă de tuftsină şi splenopentină, extractele de splină hidrolizate (predigerate) concentrate pentru peptide au demonstrat proprietăţi impresionante de restaurare imunitară la şoareci.39 Într-un studiu, şoarecii au fost expuşi la radiaţii pentru a deteriora semnificativ sistemul imunitar. Şoarecii trataţi cu extract de splină şi-au revenit în decurs de 6 până la 8 săptămâni. În schimb, cei trataţi cu placebo şi-au revenit cel mai devreme după 10 săptămâni.

Utilizările clinice primare ale extractelor de splină sunt după îndepărtarea splinei şi următoarele afecţiuni asociate cu funcţia scăzută a splinei (hiposplenie):

boala celiacă

Dermatita herpetiformă

Colita ulcerativă

Artrita reumatoidă

Glomerulonefrita

Lupus eritematos sistemic

Vasculita

Trombocitopenie

Extractele de splină pot fi, de asemenea, utile în tratamentul numărului scăzut de celule albe din sânge, infecţii bacteriene şi ca adjuvant în terapia cancerului. Persoanele care au suferit splenectomii sau care au niveluri scăzute de tuftsină sau afecţiuni autoimune legate de activitatea scăzută a sistemului reticuloendotelial ar trebui să utilizeze extracte de splină.

Deoarece splina este dificil de reparat, traumatismul sever al splinei necesită de obicei splenectomie pentru a opri hemoragia severă. Splina este, de asemenea, îndepărtată în tratamentul medical al anumitor boli, cum ar fi purpura trombocitară idiopatică şi pentru a determina amploarea bolii Hodgkin.

Îndepărtarea splinei este asociată cu un risc crescut de infecţie. Acest risc crescut de infecţie îi face pe copii şi adulţi deosebit de sensibili la pneumonia pneumococică. Aproximativ 2,5% dintre pacienţii cărora li s-a îndepărtat splina mor din cauza pneumoniei pneumococice în decurs de 5 ani de la splenectomie. Este adesea recomandat ca un copil care a suferit o splenectomie să primească un vaccin pneumococic şi să primească tratament antibiotic pe termen lung. Utilizarea extractelor de splină, în special a celor bogate în tuftsin, poate fi o alternativă naturală.

Extractele de splină ar trebui probabil privite ca un medicament necesar pentru persoanele cărora li s-a îndepărtat splina. Dacă tiroida, suprarenalele sau ovarele sunt îndepărtate, majorităţii pacienţilor li se va prescrie hormonul corespunzător. Are sens doar ca, dacă splina este îndepărtată, organismul ar trebui să fie alimentat cu substanţele splinei necesare, cum ar fi tuftsin şi splenopentin.

Riscul crescut de infecţie este atribuit în primul rând unei deficienţe de tuftsin.40,41 Tuftsinul este produs doar în splină; fără splină pur şi simplu nu există tuftsin în circulaţie. Fără tuftsin, organismul nu are unul dintre stimulatorii cheie ai sistemului imunitar. Persoanele fără splină au nevoie de o sursă externă de tuftsin, cum ar fi extractele de splină.

Dozare

Din punct de vedere clinic, produsele hidrolizate (predigerate) concentrate pentru conţinutul de tuftsin şi splenopentin sunt preferabile preparatelor brute. Doza zilnică trebuie să furnizeze 50 mg tuftsin şi splenopentin sau aproximativ 1,5 g de peptide splinei totale.

Nu au fost raportate efecte secundare sau efecte adverse la utilizarea preparatelor orale pentru splina.

Polyerga

Înainte de dezvoltarea tehnicilor de fabricare a insulinei umane care să fie utilizată în tratamentul diabetului zaharat, sursa a fost insulina izolată din pancreasul de porc. În Germania, după cel de-al Doilea Război Mondial, a existat un deficit de porci şi, ulterior, un deficit de insulină. Un cercetător german, Walter Kuhlmey, MD, PhD, a încercat ulterior să producă insulină din alte organe animale, în special din splina. În acest proces, acest lucru a dus la descoperirea fortuită a Polyerga. Kuhlmey a descoperit că extractul de splină de porc nu numai că a avut o activitate asemănătoare insulinei, dar că a sporit şi starea generală de bine şi a oferit oamenilor mai multă energie. El şi-a numit noul produs Polyerga (în latină poly înseamnă „multiplu" şi erga înseamnă „putere").

Iniţial, Polyerga a avut o utilizare generală. În 1951, un eveniment a schimbat utilizarea clinică a Polyerga. Julia Meir a fost o pacientă a medicului oncolog Heinrich Pophanken, MD. Avea un cancer de pancreas avansat. Era considerată incurabilă, iar moartea ei era aşteptată în scurt timp. Într-un efort de a-şi uşura durerea, de a-şi ridica oboseala şi de a stimula un sentiment de bine în Julia, Pophanken i-a dat Polyerga (prin injecţie). În mod surprinzător, pacientul pe moarte a început să-şi revină. Pophanken ia administrat Juliei trei până la şase injecţii intramusculare de Polyerga pe săptămână în primele 2 luni şi apoi doar două injecţii pe săptămână după aceea. În 1954, Julia a murit din cauze care nu aveau legătură cu cancerul ei. Când a fost efectuată autopsia, tumora de mărimea unui ou din pancreasul ei a dispărut complet. Acest istoric unic de caz a condus la concentrarea cercetării asupra Polyerga ca terapie pentru cancer.

Terapia cancerului

Polyerga a fost evaluată în mai multe studii clinice la pacienţii cu cancer. Într-unul dintre cele mai mari studii, 158 de pacienţi cu cancer de sân au fost împărţiţi în două grupuri. Femeile din grupul Polyerga au primit injecţii cu Polyerga de trei ori pe săptămână, în timp ce femeile din grupul de control au primit o injecţie placebo. În grupul Polyerga, procentul de globule albe din sânge, diverşi parametri ai funcţiei imune, greutatea corporală şi sentimentul general de bunăstare s-au îmbunătăţit semnificativ în comparaţie cu grupul de control.42

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienţii cu cancer de cap şi gât, sa demonstrat că Polyerga sprijină pacienţii cărora li sa administrat medicamentele chimioterapice 5-FU şi cisplatină.43 Sa demonstrat că Polyerga stabilizează nivelurile limfocitelor. De obicei, pacienţii cărora li s-a administrat 5-FU, cisplatină şi alte medicamente pentru chimioterapie au prezentat o reducere a limfocitelor. Acest efect a fost observat în grupul placebo, dar nu şi la pacienţii cărora li sa administrat Polyerga. În plus, grupul Polyerga a raportat mai puţină oboseală şi niveluri de energie mai ridicate decât grupul placebo şi nu a existat nicio pierdere în greutate. Prevenirea pierderii în greutate este un obiectiv major în sprijinul pacientului cu cancer, deoarece pierderea semnificativă în greutate reduce toleranţa la medicamentele anticancer, reduce funcţionarea sistemului imunitar şi este considerată a fi o cauză majoră de deces la pacientul cu cancer.

Într-un alt studiu pe 248 de pacienţi cu cancer, administrarea orală de Polyerga timp de 4 luni a îmbunătăţit pofta de mâncare, a redus durerea, a crescut nivelul de energie şi de activitate şi a îmbunătăţit sentimentul general de bunăstare. Cele mai bune rezultate au fost obţinute la pacienţii cu cancer de sân şi la pacienţii care se confruntă cu carcinoame de colon şi alte carcinoame, în timp ce pacienţii cu cancer pulmonar şi pacienţii cu metastaze nu par să răspundă la fel de bine la Polyerga.

Alte studii au arătat că Polyerga produce beneficii similare, precum şi creşte timpul de supravieţuire şi reduce metastazele (răspândirea) la pacienţii cu cancer de colon, stomac şi plămâni.45 Din totalitatea studiilor clinice existente, a studiilor pe animale şi a studiilor în eprubetă (in vitro), se poate concluziona că Polyerga face următoarele:

Are efecte semnificative de îmbunătăţire a sistemului imunitar

Previne unele efecte secundare ale chimioterapiei, în special efectele dăunătoare asupra sistemului imunitar

Îmbunătăţeşte eficacitatea chimioterapiei convenţionale şi a tratamentului cu radiaţii

Previne metastazele

Îmbunătăţeşte sentimentul general de bunăstare, îmbunătăţeşte nivelul de energie şi previne pierderea dăunătoare în greutate la pacienţii cu cancer

Îmbunătăţeşte atât calitatea vieţii, cât şi timpul de supravieţuire la pacienţii cu cancer

Mecanismul de acţiune

Multe efecte ale Polyerga pot fi rezultatul creşterii producţiei de y-interferon.46 Această substanţă chimică importantă acţionează ca legătura de comunicare între macrofage şi limfocite. Reducerea nivelului de y-interferon are ca rezultat o afectare semnificativă a funcţiei imunitare. Nivelurile scăzute de interferon y sunt frecvente la pacienţii cu cancer. Prin creşterea nivelurilor de interferon y, Polyerga creează o cascadă de efecte care duc la îmbunătăţirea funcţiei imunitare la pacienţii cu cancer. Polyerga creşte activarea celulelor natural killer.47'50

Alte utilizări

Polyerga poate fi util oricând este necesar un sprijin imunitar, cum ar fi în infecţiile virale cronice, inclusiv hepatita C, virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi sindromul Epstein-Barr. Într-un studiu pe 10 pacienţi cu hepatită cronică B, administrarea Polyerga (intramuscular de două ori pe săptămână şi oral 3 comprimate pe zi timp de 24 de săptămâni) a condus la o rezoluţie completă la 3 din cei 10 pacienţi şi la scăderea enzimelor hepatice la persoanele cu încărcături virale mai scăzute.

Dozare

Cele mai multe studii cu Polyerga au folosit preparate injectabile. Pe baza studiilor doză-efect la animale, precum şi a datelor clinice umane, a fost determinată o doză orală eficientă. Fiecare comprimat Polyerga conţine 100 mg de polipeptide. Doza optimă recomandată este de una până la două comprimate de trei ori pe zi. Pentru pacienţii cu greutatea corporală de până la 140 lb, doza este de un comprimat de trei ori pe zi. Pentru fiecare greutate corporală suplimentară de 40 lb, adăugaţi o tabletă (de exemplu, o persoană de 220 lb ar lua cinci tablete zilnic în doze divizate). Nu există nicio toxicitate cu Polyerga, deci nu există nicio îngrijorare cu privire la supradozaj.52 Cu toate acestea, administrarea mai mult decât recomandată nu produce neapărat rezultate mai bune. Pentru cele mai bune rezultate, Polyerga trebuie ingerat pe stomacul gol, înainte de mese.

Extracte de timus

O cantitate substanţială de cercetări clinice susţine eficacitatea extractelor de timus administrate oral. Mai exact, numeroase studii clinice au arătat că administrarea orală a extractului de timus de viţel predigerat, bogat în polipeptide derivate din timus, este eficientă în următoarele:

Prevenirea infecţiilor respiratorii recurente la copii

Corectarea defectelor celulelor T în infecţiile cu HIV (sindromul imunodeficienţei dobândite [SIDA])

Tratamentul infecţiilor acute cu hepatită B

Restabilirea numărului de leucocite periferice la pacienţii cu cancer cu depresie indusă de chimioterapie a numărului de celule albe din sânge

Tratarea astmului, febrei fânului şi a alergiilor alimentare la copii53,54

Eficacitatea extractului de timus în aceste condiţii reflectă îmbunătăţirea sistemului imunitar cu spectru larg, probabil mediată de o activitate îmbunătăţită a glandei timus. Acest efect se potriveşte perfect cu unul dintre conceptele de bază ale terapiei glandulare (adică, că ingestia orală de material glandular al unei anumite glande animale întăreşte glanda umană corespunzătoare). Rezultatul este un efect general larg care indică o îmbunătăţire a funcţiei glandulare. Interesant, s-a dovedit că extractele de timus normalizează raportul dintre celulele T-helper şi celulele supresoare, indiferent dacă raportul este scăzut, cum ar fi SIDA, infecţiile cronice şi cancer, sau ridicat, ca în alergii, migrene şi boli autoimune precum artrita reumatoidă.

Infecţii virale cronice

Infecţiile recurente sau cronice, inclusiv sindromul de oboseală cronică şi sindromul cronic post-viral, sunt caracterizate de un sistem imunitar deprimat. Aceasta este o afecţiune dificil de tratat din cauza ciclului repetitiv al unui sistem imunitar compromis care duce la infecţie, care duce la deteriorarea sistemului imunitar, slăbind şi mai mult rezistenţa la infecţia

virală. Extractele de timus pot oferi răspunsul la infecţiile cronice prin restabilirea funcţiei imunitare sănătoase.

Capacitatea extractelor de timus de a trata şi apoi de a reduce numărul de infecţii recurente a fost studiată la grupuri de copii cu antecedente de infecţii recurente ale tractului respirator. Studiile clinice controlate au arătat nu numai că extractele de timus administrate pe cale orală au putut elimina eficient infecţia, ci şi că tratamentul pe parcursul unui an a redus semnificativ numărul de infecţii respiratorii şi a îmbunătăţit semnificativ numeroşi parametri imunitari.55

Una dintre cele mai dificile infecţii virale de eliminat de către organism este hepatita virală de tip B. Extractele de timus s-au dovedit a fi eficiente în mai multe studii clinice atât în cazuri acute, cât şi în cazuri cronice. În aceste studii, s-a observat un efect terapeutic prin scăderea accelerată a enzimelor hepatice (transaminazelor), eliminarea virusului şi o rată mai mare de seroconversie la anti-HBe, ceea ce semnifică remisiunea clinică.56,57.

Cel mai extrem exemplu de infecţie virală cronică este SIDA. Deşi nu s-a demonstrat că extractele de timus inversează această boală dificilă, studiile au arătat capacitatea de a îmbunătăţi câţiva parametri imunitari, inclusiv capacitatea de a creşte celulele T-helper, un obiectiv critic în tratamentul SIDA.58

Cancer

Aplicaţia principală a extractelor de timus în cancer a fost de a contracara efectele de suprimare a sistemului imunitar ale radiaţiilor şi chimioterapiei. Efectul net al administrării extractului de timus este de a preveni scăderea uriaşă a nivelului de celule albe din sânge şi a activităţii care rezultă din chimioterapie sau radiaţii.54,59.

Alergiile

La pacienţii cu alergii, nivelurile de anticorpi de imunoglobulină E alergică şi de eozinofile sunt de obicei crescute, în timp ce nivelurile de celule T supresoare sunt de obicei scăzute. Aceste anomalii sunt indicii clare ale funcţiei imune alterate.

Administrarea orală a extractelor de timus a demonstrat în studii clinice dublu-orb că îmbunătăţeşte simptomele şi evoluţia febrei fânului, rinitei alergice, astmului, eczemei şi alergiilor alimentare. Ajutor la supresia celulelor T îmbunătăţit.

Interesant este că, în mai multe studii clinice, copiii cărora li se administrează extracte de timus în timpul dietelor de eliminare a alergiilor alimentare sunt adesea capabili să tolereze alimentele care au fost anterior alergene şi producătoare de simptome.61,62.

Tulburări autoimune

Tulburările autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, sunt caracterizate de autoimunitate. În centrul acestei disfuncţii imunitare este un raport ridicat de celule T-helper/supresoare. Un raport mare T-helper/celule supresoare are ca rezultat formarea crescută de anticorpi. Cu

cât raportul este mai mare, cu atât este mai mare numărul de anticorpi produşi pentru a deteriora structurile corpului. Într-un studiu clinic, pacienţii cu poliartrită reumatoidă cu un raport de celule T helper/supresoare de 3,3 au atins rapoarte normale (1,02 la 2,46) după 3 luni de terapie cu extract de timus.54

Deşi utilizarea unui extract de timus poate să nu aibă ca rezultat o îmbunătăţire clinică substanţială, acesta pare a fi util în restabilirea funcţiei imune adecvate în bolile autoimune, inclusiv artrita reumatoidă, lupusul şi sclerodermia.

Dozare

Din punct de vedere practic, produsele concentrate şi standardizate pentru conţinutul de polipeptide sunt preferabile preparatelor brute. Doza zilnică ar trebui să fie echivalentă cu 120 mg polipeptide pure cu greutăţi moleculare mai mici de 10.000 sau aproximativ 750 mg din fracţia polipeptidică brută.

Nu au fost raportate efecte secundare sau efecte adverse la utilizarea preparatelor de timus.

Extracte tiroidiene

Tiroida naturală deshidratată este disponibilă pe bază de reţetă, conform ghidurilor USP. Preparatele sunt derivate din glandele tiroide porcine. Mulţi medici naturisti preferă tiroida naturală în locul T4 sintetic izolat, deoarece conţine atât tiroxină (T4) cât şi triiodotironină (T3). Nivelurile tipice de hormon tiroidian conţinute per bob în tiroida USP sunt de 38 mcg de T4 şi 9 mcg de T3.

Extractele tiroidiene vândute ca „suplimente nutritive" sunt cerute de FDA să fie fără tiroxină. Cu toate acestea, este aproape imposibil să eliminaţi tot hormonul din glandă. Aceste preparate nutritive tiroidiene pot fi considerate forme mai blânde de tiroida naturală deshidratată.

Utilizarea principală a preparatelor tiroidiene este în tratamentul medical al hipotiroidismului. În toate formele sale, cu excepţia celor mai uşoare, tratamentul implică utilizarea hormonului tiroidian deshidratat sau a hormonului tiroidian sintetic. Pentru mai multe discuţii, vezi capitolul 177.

Dozare

Doza este determinată de evaluarea clinică, inclusiv măsurătorile de sânge ale hormonilor tiroidieni (a se vedea capitolul 177 pentru instrucţiuni).

p REZUMAT

Din datele ştiinţifice care există în prezent, există suficiente dovezi pentru a susţine utilizarea extractelor glandulare administrate oral. Pentru cele mai bune rezultate, medicii ar trebui să aleagă produse glandulare fabricate de companii de renume care folosesc metode de fabricaţie consacrate pentru a produce extracte de concentraţie cunoscută.

REFERINȚE

Gardner ML. Absorbţia gastrointestinală a proteinelor intacte. Annu Rev Nutr. 1988;8:329-350.

Gardner ML. Asimilarea intestinală a peptidelor şi proteinelor intacte din dietă – un domeniu neglijat? Biol Rev. 1984;59:289-331.

Udall JN, Walker WA. Baza fiziologică şi patologică pentru transportul macromoleculelor prin tractul intestinal. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1982;1:295-301.

Kleine MW, Stauder GM, Beese EW. Absorbţia intestinală a enzimelor hidrolitice administrate oral şi efectele acestora în tratamentul herpesului zoster acut în comparaţie cu cele ale terapiei orale cu aciclovir. Fitomedicina. 1995;2:7-15.

Hemmings WA, Williams EW. Transportul produselor mari de degradare a proteinelor alimentare prin peretele intestinal. Intestin. 1978;19:715-723.

Ambrus JL, Lassman HB, De Marchi JJ. Absorbţia enzimelor proteolitice exogene şi endogene. Clin Pharmacol Ther. 1967;8:362-368.

Kabacoff BB. Absorbţia chimotripsinei din tractul intestinal. Natură. 1963;199:815-817.

Ormiston BJ. Efectele clinice ale TRH şi TSH după administrarea IV şi orală la voluntari normali şi la pacienţii cu boală tiroidiană. În: Hal R, Werner I, Holgate H, eds. Frontierele cercetării hormonale, Vol. 1. Basel, Elveţia: Karger; 1972:45-52.

Amoss MS, Rivier J, Guillemin R. Eliberarea gonadotrofinelor prin administrarea orală a LRF sintetică sau a fragmentului tripeptidic al LRF. J Clin Endocrinol Metab. 1972;35:175-177.

Seifert J. Permeabilitatea mucoasei macromoleculelor și particulelor. Angiologie. 1966;17:505-513.

Laskowski Jr M, Haessler HA, Miech RP, et al. Efectul inhibitorului de tripsină asupra trecerii insulinei prin bariera intestinală. Ştiinţă. 1958;127:1115-1116.

Britton SW, Silvette H. Experimente suplimentare asupra extractului cortico-suprarenal. Eficacitatea sa pe cale orală. Ştiinţă. 1931;74:440-441.

Abate G, Berenga A, Caione F, et al. Studiu multicentric controlat privind eficacitatea terapeutică a mezoglicanului la pacienţii cu boală cerebrovasculară. Minerva Med. 1991;82:101-105.

Mansi D, Sinsi L, De Michele G, et al. Studiu deschis al mezoglicanului în tratamentul bolii ischemice cerebrovasculare. Acta Neurol (Napoli). 1988;10:108-112.

Laurora G, Cesarone SR, De Sanctis MT, et al. Întârzierea progresiei arteriosclerozei la subiecţii cu risc ridicat trataţi cu mezoglican. Evaluarea grosimii intima-media. J Cardiovasc Surg. 1993;34:313-318.

Vecchio F, Zanchin G, Maggioni F, et al. Mezoglican în tratamentul pacienţilor cu ischemie cerebrală. Efecte asupra parametrilor hemoreologici şi hematochimici. Acta Neurol (Napoli). 1993;15:449-456.

De Donato G, Sangiuolo P. [Evaluarea instrumentală a efectelor mezoglicanului la pacienţii cu boală venoasă. Studiu prospectiv randomizat dublu-orb]. În italiană. Minerva Med. 1986;77:1927-1931.

Oddone G, Fiscella GF, De Franceschi T. Evaluarea efectelor mezoglicanului sulfat oral la pacienţii cu patologie venoasă cronică a extremităţilor inferioare. Gazz Med Ital. 1987;146:111-114.

Prandoni P, Cattelan AM, Carta M. [Long-term sequelae of deep venous thrombosis of the legs. Experienţă cu mezoglican]. În italiană. Ann Ital Med Int. 1989;4:378-385.

Sangrigoli V, Carra G, Lazzara N, et al. Mezoglican în insuficienţa venoasă acută şi cronică a picioarelor. În italiană. Clin Ter. 1989;129:207-209.

Petruzzellis V, Velon A. [Acţiunea terapeutică a mezoglicanului oral în tratamentul farmacologic al sindromului varicos şi al complicaţiilor acestuia]. În italiană. Minerva Med. 1985;76:543-548.

Saggioro A, Chiozzini G, Pallini P, et al. [Tratamentul crizei hemoroidale cu sulfat de mezoglican]. În italiană. Minerva Dietol Gastroenterol. 1985;31:311-315.

Stevens RL, Colombo M, Gonzales JJ şi colab. Glicozaminoglicanii arterei umane şi modificările lor în ateroscleroză. J Clin Invest. 1976;58:470-481.

Tammi M, Seppala PO, Lehtonen A, et al. Componentele ţesutului conjunctiv în arterele coronare umane normale şi aterosclerotice. Ateroscleroza. 1978;29: 191-194.

Day CE, Powell JR, Levy RS. Inhibarea polizaharidelor sulfatate a captării aortice a lipoproteinelor de joasă densitate. Artera. 1975;1:126-137.

Postiglione A, De Simone B, Rubba P, et al. Efectul mezoglican-sulfatului oral asupra concentraţiei de lipoproteine plasmatice şi asupra concentraţiei de lipoproteine în hiperlipidemia primară. Pharmacol Res Commun. 1984;16:1-8.

Saba P, Galeone F, Giuntoli F, et al. Efectul hipopolipidemic al mezoglicanului la pacienţii hiperlipidemici. Curr Ther Res. 1986;40:761-768.

Nakazawa K, Murata K. Efectul terapeutic al polisulfatului de condroitină la pacienţii vârstnici cu ateroscleroză. J Int Med Res. 1978;6:217-225.

Nagai K. Un studiu al mecanismului excretor al ficatului - efectul hidrolizatului hepatic asupra excreţiei BSP. Jpn J Gastroenterol. 1970;67:633-638.

Ohbayashi A, Akioka T, Tasaki H. Un studiu al efectelor hidrolizatului hepatic asupra circulaţiei hepatice. Terapia J. 1972;54: 1582-1585.

Sanbe K, Murata T, Fujisawa K, et al. Tratamentul bolilor hepatice - cu referire în special la hidrolizate hepatice. Jpn J Clin Exp Med. 1973;50:2665-2676.

Fujisawa K, Suzuki H, Yamamoto S, şi colab. Efectele terapeutice ale preparatului de hidrolizat hepatic asupra hepatitei cronice - un studiu dublu orb, controlat. Asian Med J. 1984;26:497-526.

Minter MM. Angina agranulocitară: tratamentul unui caz cu splină fetală a viţelului. Texas State J Med. 1933;2:338-343.

Grey GA. Tratamentul anginei agranulocitare cu splina fetală a viţelului. Texas State J Med. 1933;29:366-369.

Greer AE. Utilizarea splinei fetale în agranulocitoză. Raport preliminar. Texas State J Med. 1932;28:338-343.

Fridkin M, Najjar VA. Tuftsin: chimia, biologia şi potenţialul său clinic. Crit Rev Biochem Mol Biol. 1989;24:1-40.

Diezel W, Weber HA, Maciejewski J, et al. Efectul splenopentinei (DA SP-5) asupra mielopoiezei in vitro şi asupra toxicităţii măduvei osoase indusă de AZT. Int J Imunofarmamacol. 1993;15:269-273.

Rastogi A, Singh VK, Biswas S, et al. Creşterea celulelor ucigaşe naturale umane de către analogii splenopentinei. FEBS Lett. 1993;317:93-95.

Volk HD, Eckert R, Diamantstein T, et al. [Acţiunea imunorestitutivă a hidrolizatelor şi ultrafiltratelor splinei bovine]. Arzneimittelforschung. 1991;41: 1281-1285.

El SW. [Efectul splenectomiei asupra funcţiei fagocitare a leucocitelor]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1989;27: 354-356, 381.

Spirer Z, Zakuth V, Diamant S, et al. Scăderea concentraţiilor de tuftsin la pacienţii care au suferit splenectomie. BMJ. 1977;2:1574-1576.

Berressem P, Frech S, Hartleb M. Terapia suplimentară cu Polyerga îmbunătăţeşte reactivitatea imună şi calitatea vieţii la pacienţii cu cancer de sân în timpul reabilitării. Diagnostic tumoral Ther. 1995; 16:45-48.

Borghardt J, Rosien B, Gortelmeyer R, et al. Efectele unui preparat de peptide splinei ca terapie de susţinere la pacienţii inoperabili cu cancer de cap şi gât. Arzneimittelforschung. 2000;50: 178-184.

Maar K. Îmbunătăţirea stării generale a pacienţilor cu tumori. Erfah- rungsheilkunde. 1998;47:60-64.

Klose G, Mertens J. Rezultatele pe termen lung ale tratamentului postoperator al carcinomului de stomac cu Polyerga. Thera- piewoche. 1977;27:5359-5361.

Baier JE, Neumann HA, Taufighi-Chirazi T, et al. Thymopentin, Factor AF2 şi Polyerga îmbunătăţesc eliberarea de interferon-g indusă de mitogen afectată a celulelor mononucleare din sângele periferic derivate de la pacienţii cu tumori. Diagnostic tumoral Ther. 1994;15:21-26.

Zarkovic N, Hartleb M, Zarkovic K şi colab. Peptidele splinei (Polyerga) inhibă dezvoltarea metastazelor pulmonare artificiale ale carcinomului mamar murin şi măresc eficienţa chimioterapiei la şoareci. Cancer Biother Radiopharm. 1998;13:25-32.

Jurin M, Zarkovic N, Ilic Z, et al. Peptidele splenice porcine (Polyerga) scad numărul de metastaze pulmonare experimentale la şoareci. Clin Exp Metastasis. 1996;14:55-60.

de Ojeda G, Diez-Orejas R, Portoles P,

et al. Polyerga, un modificator de răspuns biologic care sporeşte răspunsurile dependente de limfocitele T. Res Exp Med (Berl). 1994;194:261-267.

Klingmuller M. Peptidele splinei activează celulele natural killer. Erfahrungsheilkunde. 1999;12:756-759.

Vassilev M, Antonov K, Theocharov P, et al. Efectele glicoproteinelor cu greutate moleculară mică în hepatita cronică B. Hepatogastro-enterolul. 1996;43:882-886.

Hartleb M, Leuschner J. Profilul toxicologic al unei formulări de peptide splinei cu greutate moleculară mică utilizată în terapia de susţinere a cancerului. Arzneimittelforschung. 1997;47:1047-1051.

Cazzola P, Mazzanti P, Bossi G. efectul de modulare in vivo al unui lizat de acid timus de viţel asupra subgrupurilor de limfocite T umane şi raportului CD4+/CD8+ în cursul diferitelor boli. Curr Ther Res. 1987;42:1011-1017.

Kouttab NM, Prada M, Cazzola P. Thymomodulin: proprietăţi biologice şi aplicaţii clinice. Med Oncol Tumor Pharmacother. 1989;6:5-9.

Fiocchi A, Borella E, Riva E, et al. Un studiu clinic dublu-orb pentru evaluarea eficacităţii terapeutice a unui derivat de timus de viţel (Thymomodulin) la copiii cu infecţii respiratorii recurente. Timusul. 1986;8:331-339.

Galli M, Crocchiolo P, Negri C, et al. Încercaţi să trataţi hepatita acută de tip B cu un extract de timic administrat oral (Thymomodulin). Rezultate preliminare. Drugs Exp Clin Res. 1985;11:665-669.

Bortolotti F, Cadrobbi P, Criverllaro C, et al. Efectul unui derivat timic administrat oral, Thymodulin, în hepatita cronică de tip B la copii. Curr Ther Res. 1988;43:67-72.

Valesini G, Barnaba V, Benvenuto R, et al. Un lizat de timus de viţel îmbunătăţeşte simptomele clinice şi defectele celulelor T în stadiile incipiente ale infecţiei cu HIV. Al doilea raport. Eur J Cancer Clin Oncol. 1987;23: 1915-1919.

Kang SD, Lee BH, Yang JH şi colab. Efectele extractului de timus de viţel asupra refacerii funcţiei măduvei osoase în chimioterapia anticancer. N Med J (Coreea). 1985;28:11-15.

Marzari R, Mazzanti P, Cazzola P, et al. [Rinita alergică perenă. Profilaxia episoadelor acute folosind timomodulină]. În italiană. Minerva Med. 1987;78: 1675-1681.

Genova R, Guerra A. Thymomodulin în managementul alergiei alimentare la copii. Int J Tissue React. 1986;8:239-242.

Cavagni G, Piscopo C, Rigoli E, et al. Alergia alimentară la copii: o încercare de a îmbunătăţi efectele dietei de eliminare cu un agent imunomodulator (timomodulină). Un studiu clinic dublu-orb. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1989;11:131-142.

Homeopatie

Andrew Lange, ND, şi Susan A. Gaylord, PhD

P INTRODUCERE

Homeopatia este o metodă foarte sistematizată de terapie medicală şi evaluare clinică. Termenul „homeopatie" este derivat din cuvintele greceşti „homeos", care înseamnă „asemănător" şi „pathos", care înseamnă „suferinţă". Medicamentele utilizate în acest sistem de terapie sunt alese conform Legii Asemănărilor (conceptul de like curating like), un principiu homeopatic fundamental bazat pe relaţia observată între capacitatea unui medicament de a produce o constelaţie specifică de semne şi simptome la un individ sănătos şi capacitatea aceluiaşi medicament de a vindeca un pacient bolnav cu semne şi simptome similare. Acest principiu a fost recunoscut pentru prima dată de Hipocrate, care a observat că plantele medicinale administrate în doze mici tindeau să vindece aceleaşi simptome pe care le produceau atunci când erau administrate în doze toxice.

Medicamentele homeopate sunt derivate dintr-o mare varietate de substanţe vegetale, minerale şi chimice. Acestea sunt preparate conform standardelor Farmacopeei Homeopatice din SUA, a cărei versiune revizuită a fost aprobată de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente şi Congresul SUA.

Au existat mai multe medicamente de uz obişnuit care, în doze mai mici, aveau calităţi amare şi astringente mai mari, dar nu aveau acţiune specifică asupra febrei. Ca experiment,

Hahnemann a luat patru drahme de china de două ori pe zi şi a dezvoltat în curând simptomele paroxistice caracteristice febrelor intermitente.

Această duplicare a simptomelor a fost o revelaţie pentru el şi, în cele din urmă, a dus la formularea sa a conceptului de determinare a proprietăţilor unui medicament prin studierea efectelor acestuia asupra oamenilor sănătoşi.

Deşi homeopatia oferă o evaluare profundă şi unificată în tratamentul bolilor cronice (vezi secţiunea „Urmărire şi evaluare a cazurilor"), ea şi-a câştigat cea mai mare parte a reputaţiei timpurii în tratamentul bolilor acute şi epidemice. O zarvă a fost provocată la Cincinnati în 1849, când doi homeopati germani imigranţi, care tratau holera cu camfor şi alte remedii homeopatice, au publicat statistici în ziare care indică că doar 35 din cele 1116 cazuri tratate au murit. În timpul secolului al XIX-lea, 33% până la 50% dintre pacienţii cu holeră cărora li s-a acordat îngrijiri medicale standard au murit. În epidemia de febră galbenă din 1879, homeopatii din New Orleans au tratat 1945 de cazuri cu o rată a mortalităţii de 5,6%, în timp ce medicii standard pierd 16% dintre pacienţi. Aceste statistici şi similare au avut un efect profund asupra Congresului şi a opiniei publice.

De-a lungul timpului, homeopatii şi-au stabilit propria reţea de unităţi de tratament. Până în 1892, în Statele Unite, ei controlau 110 spitale, 145 dispensare, 62 de aziluri de orfani şi case de bătrâni, peste 30 de case de bătrâni şi sanatorii şi 16 aziluri de nebuni.

Constantine Hering a înfiinţat prima şcoală de medicină homeopată din Statele Unite în 1835. Mai târziu s-a mutat de la locul său original din Allentown, Pennsylvania, la Philadelphia, unde rămâne şi astăzi ca şcoală de medicină ortodoxă: Colegiul şi Spitalul Medical Hahnemann. Promovarea de către Hering a homeopatiei şi dezvoltarea materiei medicale a fost egalată doar de însuşi Hahnemann. Lucrarea sa în 10 volume, The Guiding Symptoms of Our Materia Medica, rămâne o lucrare definitivă privind verificările clinice ale abordării homeopatice. Din păcate, dintre numeroasele medicamente introduse de Hering, în practica medicală ortodoxă rămâne doar nitroglicerina ca un tribut adus geniului său medical.

În întreaga lume, homeopatia şi-a menţinut o tradiţie consistentă. Frederick Harvey Foster Quinn l-a introdus în Anglia în anii 1840. De atunci a devenit o specialitate medicală postuniversitară, recunoscută de Departamentul de Sănătate în virtutea unui act al Parlamentului. Spitalele homeopatice şi clinicile de ambulatoriu fac parte din sistemul naţional de sănătate al Angliei. Homeopatii au fost angajaţi ca medici personali ai familiei regale în ultimele patru generaţii.

Homeopatia este practicată pe scară largă în Europa, India, Argentina şi Mexic şi se confruntă cu o renaştere în Statele Unite. tulburări la oamenii sănătoşi, ar putea fi administrat maniacilor în scopul restabilirii simţurilor prin efectuarea unei schimbări de idei.

Literatura medicală conţine exemple de dovezi involuntare: în 1983, un studiu din New England Journal of Medicine a raportat că piridoxina (vitamina B6), care este utilizată în

tratamentul unor tipuri de neuropatie periferică, era, de asemenea, capabilă să producă neuropatii atunci când este administrată în doze mari. În 1796, Hahnemann a publicat, în Hufeland's Journal, rodul investigaţiilor sale într-un articol, „Eseu despre un nou principiu pentru stabilirea puterii curative a drogurilor, cu câteva priviri asupra celor angajaţi până acum".

Ca Tratarea Ca

Hahnemann a recunoscut, de asemenea, tendinţa unei boli naturale de a avea un „efect homeopatic" (adică, un efect preventiv sau terapeutic) asupra altor boli cu simptomatologie similară. Deşi a atribuit acest lucru stimulării organismului pentru a eradica boala, el a simţit că inducerea deliberată a unei boli este dificilă, nesigură şi periculoasă. Acest concept are multe paralele în ştiinţa medicală modernă. Descrieri ale interferenţei virale în condiţii naturale au fost descrise în 1937 de G. Findlely şi F. MacCallum, care au descoperit că maimuţele infectate cu virusul febrei Raft Valley erau protejate de virusul febrei galbene, mai letal. Ei au adoptat termenul de „interferenţă virală" şi au crezut că atunci când un virus infectează un grup de celule, un al doilea virus este cumva exclus. Acest lucru a condus în cele din urmă la descoperirea interferonului în 1957 de către Alick Isaacs şi Jean Lindenmann. Aceste metode de inducere a autoreglării sunt esenţiale în îmbunătăţirea capacităţii organismului de a recunoaşte şi de a rezolva boala.

În 1799, Hahnemann a dobândit o acceptare profesională sporită a ideilor sale prin aplicarea cu succes a atropa belladonna (madonă de noapte mortală) în prevenirea şi tratamentul scarlatinei (care atinsese la acea vreme proporţii epidemice). În 1860, a fost recomandat ca tratament de alegere în Dispensatorul Naţional, care afirma: „Atâta timp cât persoanele sunt sub influenţa belladonei, răspunderea de a contracta scarlatina este foarte mult diminuată".

Organonul Medicinii

În 1810, Hahnemann şi-a publicat Organon of Medicine, o carte care, prin şase ediţii, a stat la baza şi definiţia practicii homeopatice a medicinei. Conţine filozofia, observaţiile şi aplicaţiile clinice ale homeopatiei, precum şi citate din literatura istorică şi actuală a vremii. Hahnemann a contestat practicile reducţioniste şi mecaniciste ale timpului său, afirmând că natura bolii este dinamică şi nu poate fi definită prin procese de izolare, căutând o explicaţie. El a mai afirmat că cauza bolii nu poate fi cunoscută şi că clasificarea stărilor de boală şi încercările de manipulare a fiziologiei au fost insuficiente, deoarece nu abordează integritatea şi complexitatea organizării organismului în ansamblu.

El a descris această organizare ca fiind dinamică, adică în conformitate cu principiul animator al vieţii, care este modelul energetic de bază căruia i se conformează materia.

Prin urmare, boala este abordată descriptiv în contextul întregului pacient, simptomele unice ale pacientului fiind indicative ale răspunsului vital al individului la afecţiune. Pentru orice boală poate exista o listă lungă de remedii care au fost eficiente din punct de vedere

clinic, dar individualizarea şi diferenţierea dintre medicamente, pe baza indicaţiilor unice ale pacientului, este cea care duce la o reţetă homeopatică de succes.

Vitalism

Boala, în modelul homeopatic, se crede că provine din slăbiciuni inerente sau dezvoltate în mecanismele de apărare ale pacientului, creând o susceptibilitate la „influenţe morbifice" (de exemplu, factori toxici din mediu, bacterii, stres psihologic). Acest punct de vedere este considerat „vitalist" (a se vedea capitolul 3, Ierarhia vindecării şi capitolul 5, Filosofia medicinei naturopatice, pentru discuţii ulterioare) şi, deşi nu neagă o realitate corporală, consideră patologia ca fiind doar un punct singular într-o reţea complexă de interacţiuni.

William Boyd, în A Textbook of Pathology, a discutat despre limitările abordării cauzale a bolii în vogă în prezent în medicină când a afirmat7:

Trebuie să recunoaştem, oricât de nevrând, că rar sau niciodată nu ştim cu adevărat cauza a ceva. Multe idei frumoase au fost ucise de fapte urâte. Observăm doar o asociere constantă cu un lucru care urmează mereu pe altul. Spunem că bacilul tuberculozei este cauza tuberculozei. Acesta este doar un alt mod de a spune că bacilul este asociat cu un tip constant de leziune; nu este o explicaţie a modului în care leziunile sunt produse de bacil. Nici nu explică de ce unele persoane şi animale sunt susceptibile la infecţie, în timp ce altele sunt imune.

Vitalismul poate fi înţeles mai bine în contextul vremii lui Hahnemann, când teoriile legate de cauzalitatea bolii şi ale tratamentului ei abundau, precum doctrina lui Galen conform căreia calitatea secundară a unui medicament (adică, acţiunea sa asupra bolii) putea fi determinată din calităţile sale primare, cum ar fi gustul sau mirosul; evaluarea medicamentelor prin studiul interacţiunilor lor atunci când sunt amestecate cu sânge uman într-un borcan; iatrochimia, care fusese redusă de la aplicarea paracelsiană a tincturilor spagirice sau a uleiurilor de metale la doze toxice periculoase; clasificarea medicamentelor după abordarea Dioscoridiană, care s-a bazat pe acţiunea fiziologică (ex. diureză, diaforeză) şi compoziţia chimică; şi „doctrina semnăturilor", care susţinea că forma exterioară şi culoarea unei plante dezvăluie acţiunea sa arhetipală interioară.8,9

Deşi unele studii privind efectele agenţilor medicinali au fost făcute cu animale, Hahnemann a observat că aceştia au avut efecte diferite asupra oamenilor; porcii ar putea mânca în siguranţă nux vomica în cantităţi care ar ucide imediat oamenii. Câinii ar putea mânca aconitum napellus, o otravă mortală pentru oameni, fără răni. El a respins, de asemenea, metoda de testare a medicamentelor, studiind efectele acestora asupra bolnavilor ca fiind întâmplătoare şi nesigure, mai ales pentru că rezultatele căutate erau adesea doar ameliorarea simptomatică, mai degrabă decât eradicarea stării bolii.

Hahnemann a definit aplicarea medicamentelor al căror scop era să modifice fiziologia sau să acţioneze ca un antagonist al bolii ca fiind practica „alopatiei" („allo", care înseamnă „contrar" în greacă). Sistemul medical dominant actual este puternic influenţat de paradigmele cauzaliste şi alopate. Astfel, diagnosticul este punctul focal al practicii, fără de care nu se poate institui terapia adecvată. Abordarea farmacologică se limitează la

rezultatele finale ale bolii mai degrabă decât la originile patogenezei. Problemele ulterioare sunt clasificate drept efecte secundare nedorite, deoarece numai acţiunea primară a agentului farmaceutic este utilizată pentru tratarea unei anumite stări de boală. Prin concentrarea numai asupra efectelor primare ale unui medicament, o gamă variată rămasă de efecte fiziologice, precum şi psihologice, sunt ignorate.

În modelul homeopatic, efectele secundare sunt o parte importantă a acţiunii agentului şi a răspunsului organismului la acestea, iar prin ignorarea lor, gama de utilitate a unui medicament este mult limitată, în timp ce toxicitatea acestuia este crescută. Investigaţiile empirice ale lui Hahnemann nu numai că au condus la noi aplicaţii ale medicamentelor, dar au oferit o metodă de integrare a efectelor fizice, mentale şi emoţionale ale unui medicament. Acest lucru a permis tratarea totalităţii simptomelor unui pacient ca un model dinamic de interacţiune.

Vitaliştii subliniază comportamentul teleologic al organismelor (adică orientarea obiectivului şi designul în fenomenele biologice). Prin urmare, boala este privită ca o expresie pozitivă a procesului de autoreglare al organismului ca răspuns la stresul de mediu sau de altă natură. Boala nu este întâmplătoare, ci este mai degrabă efortul organismului de a evita o dezorganizare mai profundă sau mai internă. Este înţelepciunea naturală a corpului, vis medicatrix naturae sau, folosind terminologia ştiinţifică actuală, tendinţa organismului de a menţine homeostazia. Intervenţia medicală acţionează adesea în conflict cu aceste funcţii de reglare vitale intracelulare şi extracelulare.

Karl Menninger, în 1948, a comentat această dilemă medicală10:

Cred că clinicienii au ajuns să gândească din ce în ce mai mult în termenii unei perturbări în economia totală a personalităţii, o copleşire temporară a eforturilor organismului de a menţine o adaptare internă şi externă continuă la relaţii în continuă schimbare, ameninţări, presiuni, nevoi instinctive şi cerinţe ale realităţii... Este dezechilibrul, dezechilibrul organismului, care este atunci când dezechilibrul sau ameninţarea reală ajunge la dezechilibrul sau ameninţarea reală. confortul sau supravieţuirea individului, acesta poate fi corect notat boală.

Homeopatia este o metodă de inducere specifică a rezistenţei nespecifice care stimulează mecanismele inerente de apărare şi de autoreglare a organismului, mai degrabă decât prin preluarea unei funcţii a organismului, iniţiind dependenţa de medicament în sine.

APLICAREA CLINICĂ A PRINCIPIILOR HOMEOPATICE

Procesul homeopatic clinic şi terapeutic constă din trei procese interdependente: luarea de caz, evaluarea şi prescrierea. Procesul este cuprinzător şi implică observaţiile pacientului, precum şi cele ale medicului. Hahnemann a descris procesul în paragrafele 84 până la 103 din Organon şi a subliniat importanţa distingerii dintre boala cronică şi cea acută sau autolimitată.

Interviul homeopat

Istoricul inițial al plângerilor este obținut de la pacient cu cât mai puțină întrerupere posibil (atâta timp cât pacientul nu se abate în mod nejustificat), astfel încât trenul de gândire al pacientului să nu fie perturbat sau dirijat pe liniile impuse de părtinirile medicului. Potrivit lui Hahnemann:

Medicul scoate mai multe detalii despre fiecare dintre afirmațiile pacientului fără a pune vreodată cuvinte în gură sau fără a pune o întrebare la care se poate răspunde doar cu da sau nu, ceea ce îl determină pe pacient să afirme ceva neadevărat sau pe jumătate adevărat sau să nege ceva cu adevărat acolo pentru a evita disconfortul sau din dorința de a fi pe plac, oferind astfel o imagine greșită a bolii, ceea ce ar duce la un tratament greșit.

O analiză întreagă a simptomelor este înregistrată în detaliu descriptiv, luând în considerare toate modalitățile care afectează un simptom. Hahnemann a subliniat simptomele generale (adică cele care afectează întregul organism), ca fiind principalele indicații pentru remediu. Aceste simptome cheie includ afecte mentale și emoționale, metabolismul și reacțiile acestuia la stimulii din mediu, pozițiile de somn, poftele și aversiile alimentare, setea, tipul de corp și toate manifestările de reglare inconștientă și autonomă.

Simptomele caracteristice unice, în special cele considerate „ciudate, rare și deosebite", sunt considerații importante în alegerea remediului. Acestea ar putea fi expresia unei relații paradoxale sau neobișnuite, cum ar fi durerea ameliorată de presiune sau senzația picioarelor făcute din lemn sau sticlă. Asocierea declanșării unei boli sau a unui complex de simptome cu un eveniment de mediu sau emoțional poate fi cheie și subliniază importanța unui interviu precis și amplu.

Hahnemann a subliniat importanța luării unui caz cuprinzător, în special în cazul bolilor cronice11:

În bolile cronice la femei ar trebui să se acorde o atenție deosebită sarcinii, infertilității, dorinței sexuale, naștere, avorturi spontane, alăptare, secreții vaginale și starea fluxului lunar, mai ales ținând cont dacă acesta reapar la intervale prea scurte sau prea lungi, câte zile durează, indiferent dacă este întreruptă sau nu, cantitatea, înainte, cât de întunecată sau după scurgerea. Dacă există leucoree, cum este, ce simptome o însoțesc, care este cantitatea ei, în ce condiții apare, ce o provoacă?

Deoarece simptomele pacientului sunt expresiile încercărilor organismului de a se vindeca singur, tratamentul simptomatic (adică multe terapii alopate) poate afecta capacitatea medicului de a obține informații vitale și poate complica luarea cazului. Această problemă a fost recunoscută și de unii autori medicali, cum ar fi Boyd, care a afirmat: „Recunoaștem că tiparul bolii s-a schimbat din recunoaștere în ultimii 30 până la 40 de ani, datorită medicamentelor moderne, în special antibioticelor."7

Urmărirea și evaluarea cazului

Având în vedere perspectiva vitalistă și holistică a abordării homeopatice, este necesară o definiție clară a curei pentru a stabili scopul tratamentului. Simpla atenuare sau suprimare

a simptomelor cu preţul vitalităţii şi funcţiei generale a individului este considerată neglijentă de către medicul homeopat. De exemplu, dacă boala de piele a unui pacient este tratată şi pare să se rezolve, dar este urmată de astm bronşic, oboseală şi confuzie, tratamentul este evaluat ca fiind supresor. Dacă, după un tratament adecvat, tulburările pulmonare şi sistemice mai grave sunt atenuate şi leziunile cutanate anterioare revin, pacientul este considerat ca progresând spre vindecare. Atunci când o terapie adecvată ulterioară duce la ameliorarea finală a bolii de piele, fără nici un stres nejustificat pentru pacient, atunci este considerat un adevărat remediu.

Această procedură de evaluare face parte din Legea lui Hering de vindecare, o observare a principiilor răspunsurilor curative care pot fi aplicate oricărui proces de vindecare, indiferent de şcoala de gândire. În adevărata vindecare, conform acestui set de observaţii, simptomele urmează următoarele modele:

De sus, în josul corpului până la extremităţi

Din interior spre exterior (adesea sub formă de descărcări şi alte procese eliminatorii)

De la cele mai importante organe (de exemplu, sistemul nervos central) la cele mai puţin importante organe (de obicei, pielea)

În ordinea inversă a apariţiei lor (adică, cea mai recentă din punct de vedere cronologic fiind înlocuită cu cele din stadiile anterioare ale bolii şi, în unele cazuri, mai devreme în viaţa pacientului) Homeopatia susţine că boala afectează mai întâi forţa vitală.

şi se manifestă mai întâi printr-o modificare a stării de bine a pacientului, cu mult înainte de a putea fi observate orice modificări obiective. Boala este de obicei recunoscută pentru prima dată când pacientul devine conştient de manifestările precoce ale bolii.

Boala şi vindecarea trebuie luate în considerare şi în contextul sistemului de credinţe şi al culturii pacientului. O mare parte din ceea ce numim boală provine din incapacitatea individului de a găsi sens şi scop. Multe forme de vindecare sunt capabile să permită persoanei să se integreze în structura vieţii de zi cu zi şi să ofere modalităţi de a ajuta persoana să răspundă nevoilor personale de împlinire.

În studiul său asupra bolii, Hahnemann a remarcat că au existat predispoziţii moştenite la boală, pe care le-a legat de tratarea necorespunzătoare şi, prin urmare, de suprimare a erupţiilor cutanate şi a bolilor venerice. El a numit aceste predispoziţii miasme şi, în 1828, şi-a publicat descoperirile în Chronic Diseases: Their Nature and Homeopathic Cure. El a observat că mulţi oameni, în ciuda stilului de viaţă aparent sănătos, dezvoltă boli degenerative. Acestea devin adesea stabilite în copilărie şi continuă să afecteze persoana de-a lungul vieţii, în ciuda tratamentului medical. El a descris trei miasme: psora, care reprezintă un defect fundamental în capacitatea umană de a eradica bolile legate de suprimarea bolilor de piele; sifilis; şi sicoza, care este cauzată de suprimarea smochinului sau ceea ce este acum cunoscut sub numele de virusul papiloma uman. Hahnemann a descris efectele cronice ale bolilor bacteriene şi virale în explicaţia sa despre miasme. În

discuţia sa despre bolile virale, cum ar fi variola şi alte boli epidemice, descrierile lui Hahnemann despre natura virusurilor şi tratamentul acestora preced descoperirea lor cu 50 de ani. A fost contemporan cu Edward Jenner şi i-a susţinut utilizarea vaccinării împotriva variolei.

Mai recent, George Vithoulkas, un autor şi profesor homeopat contemporan, a definit sănătatea pe trei niveluri: mental, emoţional şi fizic. Mintea ar trebui să fie capabilă să funcţioneze cu claritate, raţionalitate, coerenţă şi secvenţă logică. Ar trebui să fie capabil să se angajeze într-un serviciu creativ pentru binele altora, precum şi pentru binele propriu, demonstrând o libertate de egoism şi posesivitate. La nivel emoţional, ar trebui să existe o stare de seninătate lipsită de pasiune excesivă, stare care nu trebuie confundată cu lipsa de răspuns emoţional generată ca protecţie împotriva vulnerabilităţii emoţionale. În cele din urmă, la nivel fizic, ar trebui să existe libertate de durere. Persoana care se vindecă ar trebui să experimenteze un sentiment subiectiv de bine şi o creştere progresivă a vitalităţii.12

Prescriptie medicala

Deoarece homeopatia este orientată spre administrarea unui singur medicament la un moment dat, este importantă prescrierea atentă. Prin aplicarea unor medicamente unice, medicii homeopati au reuşit să înregistreze verificarea clinică a dovezilor şi să strângă un corp impresionant de literatură.

Medicamentele homeopatice combinate au fost introduse ca remedii specifice pentru boli şi, prin urmare, nu au reprezentat metode homeopate, deşi multe studii susţin eficacitatea acestora.

Procesul de selectare a remediului corect implică atât studiul atent al simptomatologiei pacientului, cât şi istoricul medical şi potrivirea acestora cu remediul adecvat. Acest lucru necesită o înţelegere solidă a materiei medicale homeopatice (vezi secţiunea „Studiul materiei medicale").

Simptomele materiei medicale homeopatice sunt indexate în repertorii care au evoluat atât în cărţi de referinţă, cât şi în programe de analiză computerizată.

Farmacia homeopatică şi selecţia potenţei

Aceasta duce la o discuţie despre ceea ce a rămas cel mai mare mister al medicinei homeopatice (şi sursa de ridicol şi neînţelegere considerabilă): utilizarea substanţelor „potencizate".

Pe măsură ce Hahnemann şi-a început cercetările, a descoperit că atunci când se tratează pacienţii conform Legii Asemănărilor, a existat o agravare iniţială a simptomelor, „criza de vindecare", atunci când se foloseau dozele mari tipice acelei epoci. El a încercat empiric să utilizeze diluţii progresive ale medicamentelor, începând cu tincturi din plante şi titrări cu zahăr din lapte pentru metale şi săruri. El a făcut diluţiile în serie amestecând 1 picătură de tinctură cu 100 de picături de alcool, care apoi au fost „succuse" (agitate prin lovirea unei

suprafeţe elastice) energic. El a descoperit că, odată cu creşterea diluţiei, severitatea agravării a scăzut, în timp ce pacientul continua să se îmbunătăţească, adesea cu rezultate mai profunde şi mai durabile. El a numit aceste remedii diluate „potencizate". Ca chimist analitic, era conştient de teoriile lui Avogadro (erau contemporane), dar a persistat să evalueze diluţiile dincolo de punctul în care putea fi detectată activitatea chimică.

Această provocare pentru înţelegerea actuală a mecanismului terapeutic a fost abordată de lucrători recenti, care au sugerat că proprietăţile terapeutice ale remediului se află în impresia energetică pe care o fac asupra vehiculului de diluare (de obicei alcool şi apă sau lactoză). Au fost utilizate diferite tehnici pentru a determina dacă există o diferenţă fizică între diluţia potenţiată şi vehiculul nemodificat. Aceste studii au folosit spectroscopie ultravioletă, măsurători de conductivitate, spectroscopie în infraroşu, măsurători ale tensiunii superficiale, spectroscopie Ranian-Laser, rezonanţă magnetică nucleară şi alte metode. O mare parte din această lucrare a arătat vârfuri şi jgheaburi regulate în activitate cu diluţii progresive, iar Heintz a susţinut că vârfurile corespund efectelor maxime găsite în studiile biologice pe care le-a raportat (vezi secţiunea „Cercetarea de bază").13

Mecanismul de acţiune

Până în prezent nu există o înţelegere concludentă a mecanismului de acţiune al procesului de potenţare. Cu toate acestea, acest lucru nu a inhibat utilizarea potenţelor, care au fost diluate cu un factor de 100 până la 100.000 de ori (10200.000). În acest moment, majoritatea explicaţiilor pentru mecanismul potenţelor homeopatice înalte sunt provizorii (cum ar fi postulatul că remediile acţionează în rezonanţă cu câmpurile magnetice ale corpului sau că proprietăţile fizico-chimice ale apei pot fi modificate de un dizolvat şi rămân aşa chiar şi în absenţa substanţei dizolvate).14

Acest lucru nu a afectat practica clinică sau demonstrarea eficacităţii în studiile clinice mai mult decât a afectat utilizarea aspirinei, în ciuda faptului că descoperirea mecanismului său de acţiune prin modularea prostaglandinelor nu a avut loc până în anii 1980. Există multe forţe a căror natură poate fi recunoscută doar după rezultatele lor (de exemplu, gravitaţia). Aceste observaţii ale relaţiilor, confirmări ale experienţei, stau la baza unui sistem empiric. Medicina rămâne o artă în domeniul ştiinţei.

Interesant este că un grup care operează în cadrul Departamentului de Hematologie al Şcolii de Farmacie din Bordeaux, Franţa, a testat atât efectul aspirinei comune, cât şi al preparatelor homeopate asupra pereţilor vasculari ai şobolanilor. Aspirina în concentraţii mari (100 mg/kg) a indus o scădere a agregării plachetare (amplitudine şi viteză), precum şi o scădere a ariei trombilor (arterial şi venos) şi a numărului de emboli (arterial şi venos).

Aspirina în doze ultra-scăzute (9, 15, 30 CH) a indus o creştere a agregării plachetare (amplitudine şi viteză), precum şi o creştere a zonei trombilor (arterial şi venos) şi a numărului de emboli (arterial şi venos). Acţiunea antiagregantă şi antitrombotică a aspirinei la concentraţii mari (100 mg/kg) a fost inhibată prin injectarea concomitentă de aspirina 15 CH.15

Aceasta a confirmat observaţiile lui Hahnemann privind efectele primare şi secundare ale medicamentelor menţionate în Organon.16 Bellavite a descris aceste efecte ca „compuşi biologic activi (care) pot provoca efecte inverse sau paradoxale asupra unui sistem homeostatic complex atunci când fie dozele de compus, fie metodele de preparare şi administrare, sunt modificate sensibilitatea sistemului ţintă17, sau a sistemului ţintă."

Cercetările atât asupra efectelor farmacologice ale preparatelor homeopatice, cât şi asupra efectelor paradoxe ale medicamentelor ortodoxe care confirmă prescrierea homeopatică a Legii Asemănărilor reprezintă un corp de literatură în creştere. Anumite substanţe farmacologice atunci când sunt testate în diluţii mari acţionează asupra aceloraşi sisteme biologice.19-25

Reacţia la diluţiile mari poate fi, de asemenea, opusă unui medicament la diluţii mici (de exemplu, agenţii proinflamatori pot fi antiinflamatori la diluţii mari).26'29

Efectele paradoxe ale medicamentelor stau la baza Legii Arndt-Schulz în farmacologie şi hormeză. Legea Arndt-Schulz afirmă că stimulii slabi accelerează uşor activitatea vitală, stimulii medii puternici o ridică, cei puternici o suprimă, iar cei puternici o opresc.30

Southam şi Erlich31 au raportat efectul stimulator al unui agent antifungic atunci când este utilizat în doze mici şi au propus termenul „hormesis". Hormeza este definită ca „efectul stimulator al concentraţiilor subinhibitoare ale oricărei substanţe toxice asupra oricărui organism."32 Hormeza este considerată un fenomen nespecific care creşte rezistenţa şi creşterea organismului tratat. Există în toate organismele vii. Acest model de „acţiune-reacţie" arată eficacitatea „activităţii vitale" în combaterea otravii într-un mod nespecific, deşi sunt sintetizate şi molecule de apărare specifice.33'38 Un model patologic modern şi important a arătat că o singură doză de substanţă imunosupresoare antitumorală (cisplatină) a indus o creştere a activităţii ucigaşe activate de limfokine şi a unor agenţi wagnerstatici cu doze scăzute. a stimulat creşterea granulocitelor şi limfocitelor umane.40

Scopurile şi metodele farmaciei homeopate îşi au rădăcinile în sistemele medicale paracelsiene şi spagirice anterioare. Provocarea rămâne de a defini ştiinţa empirică homeopatică în contextul unei ştiinţe moderne. Este posibil ca homeopatia să prezinte o provocare pentru ştiinţa însăşi, care va aduce noi modele pentru farmacologie. Provocarea mai centrală este ca homeopatia să descopere cum îşi poate aplica propriile metode critice pentru a dezvolta un serviciu de îngrijire a sănătăţii mai eficient.

Presupunerea că putem găsi substanţe în natură care pot modifica boala stă la baza istoriei medicinei şi farmacologiei, totuşi vindecarea rămâne un mister. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma şi dezvolta înţelegerea mecanismelor şi validităţii medicamentelor homeopatice.

Determinarea potenţei

În ceea ce priveşte practica clinică, au evoluat ghiduri generale pentru determinarea potenţei. În cea de-a şasea ediţie a Organonului, Hahnemann a recomandat să urceze treptat

scara potenţelor. În paragraful 248, el a sugerat ca soluţia medicinală să fie „succusată din nou cu utilizarea". În cazurile cronice, pacientul este îndrumat să ia câte o linguriţă zilnic sau o dată la două zile, iar în bolile acute, de câte ori este nevoie. Dacă soluţia este epuizată înainte ca problema să se atenueze, se utilizează următoarea diluţie mai mare (dacă este încă indicată de tiparul simptomelor).41

Potenţele superioare, a căror utilizare s-a dezvoltat în mare măsură în Statele Unite, se repetă mult mai rar şi sunt în general rezervate practicianului cu experienţă. Cu cât remediul este mai potentat, cu atât mai aproape trebuie să îndeplinească Legea asemănărilor (adică, acurateţea prescripţiei trebuie să fie mare pentru un efect curativ). Potenţele mai mici sunt adesea repetate zilnic, în funcţie de afecţiunea tratată.

Mai multe intervale de potenţe includ scala zecimală, care utilizează o diluţie de 1:10; scara centezimală, care se diluează 1:100; şi potenţele LM introduse în cea de-a şasea ediţie a Organonului, folosind doze zilnice de 1:50.000 diluţii.

Este important de menţionat că ediţia a şasea a fost indisponibilă până în 1924, la 76 de ani de la moartea lui Hahnemann. Aplicaţia clinică predominantă a potenţelor homeopate se dezvoltase folosind o scară ascendentă. Se folosea o singură doză până la încetarea acţiunii sale, când se repeta aceeaşi potenţă. Când acea potenţă părea să nu mai demonstreze un efect de durată, a fost folosită o potenţă mai mare. Au existat discuţii regulate între medicii cu potenţă scăzută şi mare cu privire la cea mai eficientă metodă.

Studiul Materiei Medicale

Constantine Hering a declarat odată următoarele:

Simpla cunoaştere a principalelor simptome nu poate fi numită studierea materiei medicale, deşi o punem la baza studiului nostru. Studiul materiei medicale trebuie privit şi tratat exact în acelaşi mod ca cel al altor ştiinţe ale naturii.

Pentru a oferi o perspectivă asupra modului în care medicii homeopati organizează simptomele doveditoare în imagini clinice, tragem dintr-un eseu despre Sepia de EB Nash42:

Acesta este un alt remediu al nostru minunat despre care şcoala dominantă nu ştie nimic, în afară de ceea ce au învăţat de la noi. Sfera sa principală de acţiune pare să fie în abdomen şi pelvis, în special la femei. Niciun remediu nu produce simptome mai puternice aici. Citǎm de la observatori diferiţi, dar la fel de buni.

Senzaţie de sprijin în jos în regiunea pelviană, cu dureri târâtoare din sacrum; sau senzaţie de punere în jos a tuturor organelor pelvine. (Hahnemann)

Dureri asemănătoare travaliului, însoţite de sentimentul ca şi cum ar trebui să-şi încrucişeze picioarele şi să „stea aproape" pentru a împiedica ceva să iasă prin vagin. (Guernsey)

Durerea în uter, care poartă în jos, vine din spate în abdomen, provocând asuprirea respirației; traversează membrele pentru a preveni proeminența pieselor. (Hering)

Prolaps al uterului, al vaginului, cu presiune de parcă totul ar ieși. (Lippe)

Experiența și-a arătat valoarea în cazurile de ulcerație și congestie a orificiului și colului uterin. Utilizarea sa înlocuiește toate aplicațiile locale. (Dunham)

Nici o autoritate mai mare decât mărturia unită a acestor cinci dintre cei mai buni observatori ai noștri nu a putut fi adusă pentru a arăta acțiunea Sepiei asupra organelor pelvine.

Acum, când venim să examinăm dovezile din Enciclopedia lui Allen, aflăm că aceste simptome au fost produse în principal de Hahnemann și doveditorii săi, iar Hahnemann a susținut remediile doveditoare în secolul al 30-lea, iar unele dintre ele au fost produse până în al 200-lea, în special cele mai puternic verificate prin tipare cu fața neagră.

Mărturisim că nu putem înțelege cum atât de mulți pun la îndoială valoarea potențelor pentru dovedirea sau vindecarea Sepia, precum Sulful, afectează circulația generală într-un mod foarte marcat. Strălucările de căldură cu transpirație și leșin sunt aproape la fel de caracteristice acestui remediu ca și ale Sulphurului. Dar există, cu Sepia, mai susceptibile să li se asocieze simptomele pelvine deja date și, de asemenea, sunt mai susceptibile să apară în conjuncție cu climactericul. Într-adevăr, aceste fulgerări par adesea cu Sepia să înceapă în organele pelvine și de acolo să se răspândească peste corp.

Dar această neregularitate a circulației se extinde până la cea a Sulfului. Mâinile și picioarele sunt fierbinți alternativ, adică dacă picioarele sunt fierbinți, mâinile sunt reci și invers. Nu există atât de multă senzație de arsură cu Sepia, cât cu Sulful, dar există căldură reală, iar congestia venoasă, care pare a fi starea reală a organelor în care se simte rularea presiunii în jos și cetera, este, de asemenea, însoțită de multe pulsații și bătăi.

Această congestie locală a organelor pelvine nu este pur și simplu senzațională. În consecință, există deplasări reale, iar congestia prelungită are ca rezultat inflamații, ulcerații, leucorei și chiar afecțiuni maligne sau organizații canceroase. Induratia cu o senzație dureroasă de rigiditate în regiunea uterină este caracteristică.

Această congestie pelviană afectează și rectul într-un grad marcat. Rectul prolapsează, există o senzație de plinătate sau de o substanță străină ca de minge sau greutate și revărsare de umiditate din rect. Într-adevăr, simptomele rectale și anale sunt aproape la fel de puternice ca cele uterine și vaginale. Este imposibil de enumerat toate simptomele legate de tulburările circulatorii ale Sepia într-o astfel de lucrare, doar un studiu general al Materiei Medice poate face acest lucru.

Organele urinare apar pentru partea lor de simptome. Aceeași presiune și plinătate ca urmare a congestiei portalului ajunge aici. Vom continua acum să dăm ceea ce am descoperit a fi simptome deosebit de valoroase sub diferitele organe din această regiune. „Presiune asupra

vezicii urinare şi micţie frecventă cu tensiune în abdomenul inferior." „Sediment în urină ca argila; ca şi cum argila arsă pe fundul vasului; urină foarte ofensivă (indiu), nu poate suporta să o aibă în cameră, este roşiatică sau poate fi sângeroasă." Aceasta se găseşte mai ales la femei. La copii există un simptom deosebit care a fost adesea verificat. „Copilul udă întotdeauna patul în timpul primului somn."

Pe organele masculine l-am găsit deosebit de util în infecţiile cronice. Nu există prea multe scurgeri, dar poate câteva picături care lipesc orificiul uretrei dimineaţa; dar este atât de persistent şi remediile obişnuite nu o vor „usca." În practica mea timpurie, foloseam o injecţie slabă de sulfat de zinc, dar mă enerva că nu o puteam folosi fără a recurge la măsuri locale. Sepia o face în majoritatea cazurilor, iar Kali iodatum o va face în rest. Am, unde a existat o scurgere groasă de lungă durată şi dorinţa şi arsurile la urinare au continuat, de mai multe ori am terminat cazul cu Capsicum.

De regulă, această descărcare de veselie uşoară şi pasivă, de lungă durată, este un rezultat al slăbiciunii organelor genitale masculine, aşa cum este demonstrat de o flacciditate a organelor şi de emisii seminale frecvente. Emisiile sunt subţiri şi apoase. Sepia acoperă toate acestea şi adesea. pune totul în drepturi într-un timp scurt.

Simptomele mentale ale Sepia sunt ca Pulsatilla, prin aceea că este tristă şi plânge des fără să ştie motivul. Aşa că dacă într-o minte plină de lacrimi cu tulburări uterine Pulsatilla ar trebui să te eşueze, următorul remediu care trebuie studiat este Sepia. Dar există o altă stare de spirit care nu se regăseşte la Pulsatilla sau la orice alt remediu în acelaşi grad, şi anume că, deşi nu există niciun semn de demenţă de la o leziune cerebrală reală, pacienta, contrar obiceiului ei obişnuit, devine indiferentă faţă de ocupaţia ei, munca ei casnică, familia ei sau confortul lor, chiar şi faţă de cei pe care îi iubeşte cel mai mult. Acesta este un simptom foarte ciudat şi o nota principală autentică pentru expoziţia de Sepia.

Odată am vindecat un caz foarte încăpăţânat de entero-colită (aşa-zisa holera infantum), după eşecul complet a doi alopati eminenti, cu Sepia, simptomul principal fiind, mereu mai rău după ce am luat lapte. Scurgerea umezelii din anus îşi găseşte remediul uneori aici, dar mai des în Antimonium crudum. Pacientul Sepia este foarte slab. O scurtă plimbare o oboseşte foarte tare. Ea leşină uşor din cauza frigului extrem şi mănâncă, după ce s-a udat, de la mersul într-o trăsură, în timp ce stă în genunchi la biserică şi în alte ocazii mărunte. Acest leşin, sau senzaţia de leşin de scufundare, poate fi întâlnit în timpul sarcinii, în patul copilului sau în timpul alăptării; sau, din nou, poate apărea după o muncă grea, cum ar fi „lucrarea de spălat rufe", aşa că a ajuns să fie numit remediul „femei de spălat".

După cum se poate observa din acest fragment, indicaţiile pentru un remediu sunt complexe, necesitând studiu şi înţelegere.

CERCETARE ÎN HOMEOPATIE

Homeopatia a apărut din observaţii empirice şi operează din dovezi clinice empirice şi câmpuri descriptive fenomenologic. Samuel Hahnemann a fost primul care a folosit metodologia probelor, pentru a culege informaţii despre reacţiile subiecţilor sănătoşi la

ingerarea unor cantităţi mici de substanţe. Atât studiile clinice, cât şi cercetările de laborator, deşi relativ rare şi adesea neconcludente, indică eficacitatea şi activitatea dincolo de placebo. Homeopatia s-a confruntat cu provocări atât pe plan ştiinţific, cât şi pe cel politic, deoarece mecanismul său de acţiune este încă necunoscut. De exemplu, citând dintr-o recenzie recentă, „.conform teoriei farmacologice actuale, ar părea imposibil ca terapia homeopatică să aibă vreun efect asupra placebo". 43 Cu toate acestea, după cum spun autorii, „Totuşi, ipotezele disponibile pentru un posibil mecanism de acţiune nu susţin că remediile homeopate acţionează prin căi farmacologice, ci biofizice şi toate includ ideea unei forme de transfer de informaţii."43 În ciuda adversarilor care susţin că cercetarea a determinat că homeopatia nu este altceva decât cercetarea placebo, folosindu-se din ce în ce mai mult de cercetarea homeopatică. dovezi interesante cu privire la efectele şi eficacitatea substanţelor homeopate. Aceste dovezi, care au apărut din mai multe tipuri de cercetări, inclusiv dovezi, studii clinice şi studii de laborator, ar putea converge în curând pentru a construi un caz promiţător pentru impactul homeopatiei.

Dovezi dintr-un studiu de demonstrare modern

Deşi în mod tradiţional dovezile, numite şi studii patogenetice, au implicat mai întâi doze materiale de substanţe, Hahnemann însuşi, precum şi cei de mai târziu, au efectuat studii doveditoare folosind potenţe peste numărul lui Avogadro. Un studiu recent doveditor a furnizat dovezi convingătoare că dozele ultramoleculare de substanţe homeopate pot produce simptome diferite de placebo.44 Acest studiu experimental dublu-orb, controlat cu placebo a randomizat 25 de medici în trei grupuri care au primit 30 de doze CH potenţiate de Natrum muriaticum sau Arsenicum album, sau un placebo identic. Toate substanţele erau peste numărul lui Avogadro în ceea ce priveşte diluţia. Principalul parametru de rezultat a fost numărul de simptome specifice remediului per grup. Remediile propriu-zise în sine au fost alese aleatoriu dintr-o listă de 20 de remedii deja dovedite care sunt utilizate frecvent în practica homeopatică; această listă nu era cunoscută de subiecţi sau de echipa de studiu, alţii decât directorul studiului şi farmacistul; cele două remedii selectate nu erau cunoscute de nimeni din echipa de studiu, inclusiv de directorul studiului. Participanţii au fost sfătuiţi să ingereze cinci globule de remediu în prima zi, apoi 2 x 5 în ziua a doua sau până la apariţia simptomelor şi apoi să îşi scrie simptomele într-un jurnal timp de 4 zile. Aceste simptome au fost compilate şi revizuite de un expert homeopat independent, nevăzut de alocarea grupului, care a analizat fiecare simptom prin intermediul unui program de calculator pentru caracterul său tipic sau nu, pentru unul dintre cele două remedii testate. Rezultatele au arătat că simptomele tipice pentru respectivul remediu au fost semnificativ mai probabil să apară în ambele grupuri Natrum muriaticum sau Arsenicum album, în timp ce simptomele nespecifice au fost mai frecvente în grupul placebo (P = 0,001). Simptomele tipice raportate de subiecţii care ingerau Arsenicum album au inclus „nelinişte ciudată"; „dorinţă crescută de a înghiţi"; „lipsa dorinţei de a urina"; şi „diaree cu ţâşcuri". Simptomele tipice raportate de subiecţii care ingerau Natrum muriaticum au fost „dificultatea de concentrare"; „uşor vertij când este aşezat"; „durere lacrimală în scalp"; „smucitură în ochiul drept"; şi „crampele ca travaliul în abdomen".44 Această descoperire impresionantă a arătat că dozele nemateriale de substanţe produceau

efecte specifice şi distinctive – caracteristice remediului – la subiecţii care erau orbiţi la ce remediu îl ingerau.

Studii clinice umane

Deşi studiul de mai sus oferă dovezi pentru un efect al substanţelor homepatice ultramoleculare asupra organismului uman, ceea ce este de interes principal pentru oameni, şi în special pentru clinicieni, este dacă astfel de efecte sunt terapeutice. Într-un studiu clasic timpuriu, Gibson şi colab.45 au publicat un studiu clinic dublu-orb de tratament homeopat în artrita reumatoidă. Studiul de 3 luni a fost proiectat elegant prin faptul că prescrierea a fost individualizată la simptomele pacientului şi a fost controlată, în mod dublu-orb, prin administrarea unei jumătăţi dintre pacienţi a remediului corect, iar restului un placebo. Toţi pacienţii au continuat să utilizeze medicamente antiinflamatoare convenţionale, nesteroidiene, iar grupul tratat a prezentat o îmbunătăţire semnificativă a durerii subiective, a indicelui articular, a rigidităţii şi a forţei de prindere. Alte studii publicate au demonstrat eficacitatea tratamentului homeopat pentru tratamentul durerilor de cap, vânătăilor, simptomelor legate de cancer, tulburării de atenţie-hiperactivitate la copii, astm, infecţii ale căilor respiratorii superioare, otită medie, artrită, alergii, infertilitate masculină, gripă, insuficienţă cardiacă, gripă, insuficienţă cardiacă, herpes dobândită. sindrom, şi sindrom de oboseală cronică.46-83

Meta-analize şi revizuiri sistematice ale studiilor clinice umane

În prezent, au fost efectuate sute de studii clinice umane, de diferite calităţi, cu rezultate atât pozitive, cât şi negative. Metaanalizele şi revizuirile sistematice au fost utile în identificarea tratamentelor promiţătoare şi a zonelor în care este nevoie de mai multe cercetări, astfel avansând domeniul.

În 1991, o meta-analiză a lui Kleijnen şi colab.84 a fost publicată în British Medical Journal a unui total de 105 studii controlate. Calitatea studiilor a fost descrisă ca slabă pentru două treimi dintre cei examinaţi. Rezultate pozitive pentru tratamentul homeopat au fost găsite în 81 de studii, ceea ce a determinat autorii să afirme: „Dovezile din această revizuire ar fi probabil suficiente pentru a stabili homeopatia ca tratament obişnuit pentru anumite indicaţii".

În 1997, Linde et al85 au publicat o altă meta-analiză a 119 studii care au îndeplinit criteriile de includere; 89 au avut date adecvate pentru meta-analiză şi au fost utilizate 2 seturi de studii pentru a evalua reproductibilitatea. Rata de cote combinată pentru cele 89 de studii a fost de 2,45 în favoarea homeopatiei, cu un raport de cote de 1,78 pentru cele 26 de studii de bună calitate. Autorii au concluzionat: „Rezultatele metaanalizei noastre nu sunt compatibile cu ipoteza că efectele clinice ale homeopatiei se datorează în întregime placebo".

Acumularea de dovezi începe să facă posibilă efectuarea de revizuiri sistematice pentru a evalua utilizarea homeopatiei pentru tratamentul unor afecţiuni specifice. De exemplu, într-o revizuire a tratamentului homeopatic al persoanelor cu virusul imunodeficienţei umane

sau sindromul imunodeficienţei dobândite, au fost identificate cinci studii clinice controlate, cu dovezi pentru îmbunătăţirea numărului de CD4 şi CD8 şi beneficii specifice fizice, imunologice, neurologice, metabolice şi de calitate a vieţii. Autorul a concluzionat că homeopatia ar putea juca un rol util ca terapie adjuvantă în această afecţiune.82 Pilkington şi colab.83 au examinat utilizarea homeopatiei pentru tulburările de anxietate şi anxietate, concluzionand că homeopatia ar putea fi benefică. O cercetare deosebit de fructuoasă şi pozitivă, pentru care există mai multe studii pozitive, este utilizarea homeopatiei pentru tratamentul alergiilor respiratorii.75

Studii de eficacitate umană

Cercetarea eficacităţii implică evaluarea utilităţii unui tratament în medii mai naturale sau din lumea reală. De exemplu, în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, preparatele izopatice au fost administrate profilactic, iar terapiile homeopate au fost folosite în arsurile cu gaz muştar. O analiză statistică ulterioară a constatat că aceste tratamente au dat rezultate semnificative în comparaţie cu placebo. Remediile folosite au fost gazul muştar, Rhus toxicodendron şi kali bichromium.13

Mai recent, Witt et al86 au evaluat modificările stării de sănătate ale pacienţilor cu boli cronice după 8 ani de tratament homeopat. Acest studiu prospectiv, multicentric de cohortă a implicat 103 practici homeopatice de îngrijire primară din Germania şi Elveţia; au fost studiati un total de 3709 pacienti, cele mai frecvente diagnostice fiind rinita alergica, cefaleea la adulti si dermatita atopica si infectiile multiple recurente la copii. Severitatea bolii a scăzut semnificativ în această perioadă, cu o îmbunătăţire considerabilă a calităţii vieţii fizice şi mentale. Un alt studiu prospectiv observaţional multicentric pe 129 de pacienţi trataţi homeopatic de 48 de medici pentru dureri de spate a găsit îmbunătăţiri fizice susţinute şi a calităţii vieţii, cu scăderea utilizării serviciilor convenţionale de îngrijire a sănătăţii şi terapiilor farmacologice. Severitatea migrenei a arătat o îmbunătăţire marcată la 3 şi 24 de luni, cu îmbunătăţirea calităţii vieţii şi scăderea utilizării serviciilor de sănătate convenţionale.88

Studii pe animale: cercetări de teren şi de laborator

Într-un studiu acum clasic, Caulophyllum (în potenţa centezimală a treizecea) a fost administrat la 10 scroafe pentru a-şi testa eficacitatea în controlul naşterilor morti. Rezultatele au arătat o scădere semnificativă statistic a numărului de născuţi morti şi au condus la un studiu mai amplu, necontrolat, într-un întreg efectiv. După 4 luni de terapie, mortalitatea purceilor a scăzut de la 20% la 2,6%.89

Cloudhury a obţinut rezultate dramatice prin injectarea intraperitoneală la şoareci cu kali phosphoricum, calcarea phosphorica sau ferrum phosphorica (în potenţa a treizecea zecimală) la 12 zile după implantarea fibrosarcomului. Din cei 77 de şoareci trataţi, 52% s-au vindecat şi au supravieţuit mai mult de 1 an, în timp ce toţi cei 77 de control au murit în decurs de 10 până la 15 zile.90

Scofield, în articolul său de recenzie, a discutat numeroase experimente cu oameni, animale și plante folosind tratament izopatic pentru otrăvire și leziuni hepatice experimentale și diverse studii in vitro.13

Au fost efectuate o serie de studii pentru a investiga capacitatea preparatelor homeopatice de a efectua fie eliminarea, fie consecințele substanțelor toxice.

Există dovezi bune că homeopatia poate fi eficientă în a ajuta la eliminarea și tratarea metalelor grele și a altor toxine. Au fost publicate studii privind arsenul, 91,92 bismut, 19,20,93 plumb, 94 mercur, 95,96 tetraclorură de carbon, 21,26 a-amanitina (din ciuperca Amanita phalloid.es)27 și agenți cancerigeni precum 2-acetilaminofluorenul și fenobarbitalul.

Utilizarea diluțiilor homeopate de hormoni și imunomodulatoare au demonstrat potențialul. Efectele imunostimulatoare ale diluțiilor mari ale hormonilor timici și interferonilor au fost demonstrate la șoareci de către grupul lui Bastide.27,98'101 Alte studii au demonstrat că cantități extrem de mici de antigene sunt specifice pentru imunomodulare.102'106 Într-un studiu, jumătate dintr-un grup de șoareci au primit preparate din reticuloză de țesuturi diferite de mitulareoză infecțioasă. diluții agitate în serie (SAD), dintre care trei depășeau numărul lui Avogadro în ceea ce privește conținutul molecular. Cealaltă jumătate din grupul de șoareci au primit diluanți de control. Toți șoarecii au fost apoi provocați cu doze letale de F. tularensis și evaluați pentru timpul până la moarte și numărul total de decese per grup. Preparatele SAD au dus la creșterea timpului mediu până la deces (18,6 față de 13,7 zile) și o scădere a mortalității (53% față de 75%). Efectul protector nu a fost legat de nivelul de diluție al substanței.106

Magnani și colab. au folosit un model de șoarece bine conceput pentru a examina activitatea de tip anxiolitic a mai multor potențe ale Gelsemium sempervirens ultra-diluat, în comparație cu medicamentul buspirona și placebo. Șoarecii tratați cu gelsemium au petrecut mai mult timp într-un compartiment iluminat (o măsură a anxietății reduse), similar cu efectele buspironei și semnificativ mai mare decât grupul placebo. Autorii au concluzionat că Gelsemium a acționat asupra reactivității emoționale a șoarecilor, cu efecte asemănătoare anxiolitice chiar și la diluții ultra-înalte.107

Acestea și alte astfel de rezultate dramatice au implicații uriașe în farmacie, imunologie și asistență medicală clinică, care necesită cercetare continuă.

Cercetare de bază

Datele clinice și experimentale obținute în studii despre efectul preparatelor homeopatice în afecțiuni inflamatorii prezintă un grad considerabil de reproductibilitate.108'112

Incapacitatea lui Ovelgonne și colab.113 și Hirst și colab.114 de a-și reproduce studiul publicat în revista Nature, folosind testul de degranulare a bazofilelor umane (HBDT) pentru a stabili capacitatea diluțiilor mari de a declanșa degranularea anti-imunoglobulinei-E a cauzat o distragere considerabilă de la alte cercetări mai credibile.

Brown şi Ennis115 au folosit diferite metode pentru a demonstra eficacitatea diluţiilor mari de histamină pentru a inhiba activarea bazofilelor folosind HBDT. În loc să măsoare degranularea provocată de diluţiile ultramoleculare ale anti-imunoglobulinei-E, aşa cum au făcut Ovelgonne şi colab. şi Hirst şi colab., au examinat inhibarea activării bazofilelor prin diluţii ultramoleculare de histamină.

Experimentele au folosit diluţii ultramoleculare de histamină (15 până la 19 c), preparate prin vortexare (în loc de succuţie).

Experimentul principal, realizat de toate laboratoarele, s-a bazat pe inhibarea activării bazofilelor măsurată prin degranulare. Experimentele de citometrie în flux la trei laboratoare au arătat rezultate compatibile, cu inhibarea activării de până la 43%. Aproape toate experimentele au arătat o inhibare semnificativă statistic a activării bazofilelor.116-119.

Studiul experimental al homeopatiei în alergologie120 a fost raportat in vivo,121-123 precum şi in vitro.124-128.

Proprietăţile fizice ale preparatelor homeopatice capătă o înţelegere considerabilă prin cercetare. Studiile au demonstrat că proprietăţile fizico-chimice ale soluţiilor extrem de diluate (EDS) sunt diferite de cele ale apei pure netratate, în pofida compoziţiei chimice identice a celor două lichide.129-131 Aceleaşi concluzii au fost deduse de Lo.132,133 Rey134 a arătat că structura legăturilor de hidrogen în apă pură a fost diferită de cea a unei proceduri succesive de diluare, diluare şi diluare. şi nu a fost identic cum era de aşteptat. Studiile recente privind proprietăţile fizico-chimice ale apei au oferit dovezi că cel mai studiat lichid de departe, apa, prezintă încă proprietăţi neaşteptate.135-141 Lobyshev şi colab.142 au arătat că concentraţiile scăzute şi câmpurile electromagnetice pot produce realiniri la scară largă ale structurii sale, care pot fi fie reversibile, fie ireversibile. Din aceste studii se poate deduce că apa şi soluţiile apoase sunt sisteme complexe, capabile de auto-organizare ca urmare a micilor perturbaţii de diferite feluri.

Întrebarea dacă apa poate menţine „memoria" substanţelor dizolvate în EDS este cel mai bine înţeleasă prin înţelegerea caracteristicilor fizice ale apei şi a capacităţii acesteia de a forma clustere şi cristale stabile. Acest aspect al fizicii nu este studiat pe scară largă, dar este bine documentat.129-132,135,140,143.

Sukal şi colab.144 au subliniat că moleculele de etanol, prin intermediul cărora substanţele homeopate potenţate sunt preparate şi stocate, se crede că promovează sau păstrează structurile apei din substanţa potenţată. Aceşti cercetători au examinat spectrele infraroşu cu transformată Fourier ale diferitelor substanţe homeopate ultra-diluate - Nux vomica 30C, Lycopodium 30C, Santonin, 30C, Cina 30C, Cina 206C şi Cina 1006C - precum şi mediile lor de diluare, 90% etanol şi etanol. Potenţele diferă între ele şi faţă de mediile lor de diluare, în numărul de benzi vibraţionale care se îndoaie oxigen-hidrogen, precum şi numărul de undă, forma şi jumătatea lăţimii benzilor. Acest studiu a ilustrat faptul că globulele de zaharoză medicate utilizate în practica homeopatică pot păstra proprietăţi spectrale specifice şi pot fi

diferenţiate unele de altele prin spectre infraroşu cu transformată Fourier în ceea ce priveşte banda vibraţională de îndoire oxigen-hidrogen.144

Astfel de studii meticulos concepute şi executate ne aduc tot mai aproape de înţelegerea mecanismelor prin care poate funcţiona homeopatia.

P REZUMAT

Homeopatia joacă un rol important în contextul medicinei naturiste moderne. Hahnemann a subliniat importanţa stilului de viaţă în tratamentul pacientului. Unul dintre dictonele sale principale a fost să înlăture mai întâi obstacolele pentru vindecare, după cum a spus el:

Când luaţi un caz de boală cronică, trebuie să examinaţi şi să cântăriţi condiţiile particulare ale activităţilor zilnice ale pacientului, obiceiurile de viaţă, dieta, situaţia domestică şi aşa mai departe. Ar trebui să se stabilească dacă există ceva în ele care poate cauza sau susţine boala şi să o elimine pentru a ajuta la vindecare.

Din păcate, homeopatia este, de asemenea, un sistem extrem de dificil de stăpânit, care necesită atât o înţelegere considerabilă a procesului de luare a cazului şi a materiei medicale, cât şi un timp extins de consultare cu pacientul. Prin urmare, a fost adesea aruncat, chiar şi de către cei conştienţi de eficacitatea sa. Deşi s-au făcut încercări de a-l reduce la sisteme mai simple (de exemplu, desensibilizări alergice, vaccinări, săruri de celule Schuessler şi preparate izopatice din ţesuturi bolnave şi metale grele), acestea nu sunt considerate strict homeopate decât dacă sunt prescrise în funcţie de efectele lor asupra persoanelor sănătoase sau de observaţiile confirmate ale simptomelor vindecate.

Cea mai mare provocare pentru homeopatie nu este modul în care se încadrează în paradigma ştiinţifică actuală, ci modul în care se încadrează în îngrijirea sănătăţii. Aceleaşi părtiniri împotriva homeopatiei au fost folosite împotriva altor abordări nonfarmacologice ale medicinei, inclusiv psihologia şi medicina nutriţională.

Acceptarea largă în comunitatea homeopatică a programelor educaţionale neacreditate a favorizat răspândirea homeopaţilor non-formaţi clinic. Şcolile de medicină naturopată din Statele Unite au rămas una dintre puţinele resurse pentru pregătirea clinică în homeopatie. Şcolile de medicină homeopată din alte ţări au menţinut homeopatia în contextul pregătirii medicale şi clinice.

Au existat multe stiluri individualizate de prescriere introduse în homeopatie care au creat breşe între diferiţi practicieni. În plus, multe medicamente noi sunt introduse fără o verificare clinică adecvată. Din păcate, există puţine forumuri pentru discursul critic în cadrul comunităţii homeopatice.

Diviziunile dintre diferitele şcoli de practică homeopatică sunt încercări de a pune idei noi împotriva unei concepţii ortodoxe care urmăreşte doar să menţină integritatea principiilor dezvoltate de Hahnemann.

Un argument de bază al unora dintre aceste şcoli a fost că, deoarece o reţetă homeopatică nu ar trebui să se bazeze pe o anumită boală, pregătirea extinsă în ştiinţe medicale actuale nu ar fi primară. Cu toate acestea, aceasta ignoră o parte esenţială a instrucţiunilor lui Hahnemann. În cel de-al treilea paragraf din Organon, el a afirmat: „Medicul ar trebui să înţeleagă clar... ce este vindecabil în boli în general şi în fiecare caz în particular; adică recunoaşterea bolii."

Diagnosticul corect este primordial în înţelegerea contextului şi patogenezei unei boli. Deci, nu ar fi posibil să se înţeleagă relaţia dintre multe dintre simptomele dovedirii medicamentelor, aplicarea lor clinică şi evaluarea eficacităţii sau managementul ulterioar al cazului fără a înţelege natura bolii. Homeopatia este dovedită în contextul unei bune îngrijiri de sănătate. Este un sistem de terapie, nu un înlocuitor pentru standardele comune de diagnostic şi îngrijire preventivă.

Homeopatia este reprezentativă pentru un principiu găsit în întreaga natură, iar rolul său în apariţia conceptelor de rezonanţă, constituţie şi holism este împărtăşit în domeniile ştiinţei şi vindecării. Homeopatia reprezintă un sistem holistic integrat de terapie naturală. Capacitatea sa de a aborda boala psihosomatică şi patologia acută ca proces dinamic este unică. A rămas un sistem coerent, cu verificare clinică extinsă, timp de mai bine de 2 secole. Homeopatia este o metodă economică şi eficientă care a fost stabilită ca parte integrantă a sistemului medical în multe ţări. Odată cu renaşterea interesului pentru medicina naturistă, această disciplină va fi, fără îndoială, folosită mai pe scară largă.

Coulter HL. Moştenire divizată: o istorie a schismei în gândirea medicală. Vol. 2. Washington, DC: Wehawken; 1977: 310.

Coulter HL. Moştenire divizată: o istorie a schismei în gândirea medicală. Vol. 2. Washington, DC: Wehawken; 1977:305.

Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Neuropatie senzorială din abuzul de piridoxină. N Engl J Med. 1983;309:445-448.

Hahnemann S. Organon de medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980:par 42-50.

Isaacs A. Interferon. Sci Am. 1961;204:51-57.

Coulter HL. Influenţe homeopate în terapia alopată din secolul al XIX-lea. Washington, DC: Am Inst Hom; 1973:39.

Boyd WA. Manual de patologie. a 8-a ed. Philadelphia: Lea & Febinger; 1970: 3-12.

Ghicitoare JM. Dioscoride despre farmacie şi medicină. Austin, TX: University of Texas Press; 1985.

Pagel W. Paracelsus: o introducere în medicina filozofică în epoca Renaşterii. New York: Karger; 1982.

Menninger K. Schimbarea conceptelor de boală. Ann Intern Med. 1948;29: 318-325.

Hahnemann S. Organon de medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980: alin. 94.

Vithoulkas G. Ştiinţa homeopatiei. New York: Grove Press; 1979.

Scofield AM. Cercetare experimentală în homeopatie - o revizuire critică. Br Hom J. 1984;73:161-180:211-226.

Bellavite P, Signorini A. Homeopatia: o frontieră în ştiinţa medicală. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 1995.

Acţiunea biologică a diluţiilor aspirinei, profesor Doutremepuich (Universitatea din Bordeaux, Franţa). http:// www.boiron.com/en/htm/04-politique/ fondamentale.htm. Accesat la 30.09.2004.

Hahnemann S. Organon de Medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980: alin. 64.

Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, et al. O reevaluare ştiinţifică a „principiului similarităţii". Ipoteze Med. 1997;49:203-212.

Teixeira M. Utilizarea homeopatică a medicamentelor moderne: utilizarea efectului curativ de rebound. Ipoteze Med. 2003;60:276-283.

Lapp C, Wurmser L, Ney J. Mobilization de l'arsenic fixe chez le cobaye, sous l'action de doses infinitesimales d'arseniate de sodium. Terapie. 1955;10:625-638.

Lapp C, Wurmser L, Ney J. Doze infinitezimale de arseniat de sodiu care provoacă mobilizarea arsenicului fix la cobai. Terapie. 1955;10:625-638.

Bildet J, Aubin M, Baronnet S, et al. Resistance de la cellele hepatique du rat apres une intoxication infinitesimale au tetrachlorule de carbone. Homeopat pr. 1984;72:175-181.

Aubin M. Elements de pharmacology homeopathique. Homeopat pr. 1984;72:231-235.

Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Daurat V. Activitatea şi cronofarmacologia dozelor foarte mici de induce imun fiziologic. Immunol Astăzi. 1985;6: 234-235.

Doutremepuich C, de Seze O, Anne MC, et al. Agregarea trombocitelor pe sânge integral după administrarea de acid acetilsalicilic în doze ultra-scăzute la voluntari sănătoşi. Tromb Res. 1987;47:373-377.

Bonamin LV, Martinho KS, Nina AL,

et al. Diluţiile foarte mari de dexametazonă îi inhibă efectele farmacologice in vivo. Br Homeopath J. 2001;90: 198-203.

Guere JM, Saurel J, Aubin M, et al. Etude de l'action de differentes dilutions de phosphor sur l'hepatite toxique du rat. Homeopatie pr. 1984;72:199-204.

Guillemain J, Douylliez C, Bastide M, et al. Pharmacologie de l'infinitesimal. Homeopatie. 1987;4:35-46.

Bastide M. Semnale și imagini: lucrări selectate de la a 7-a și a 8-a întâlnire GIRI. Dordrecht, Țările de Jos: Kluwer Academic Publishers; 1997.

Poitevin B. Revizuirea studiilor experimentale în alergie. Br Homeopath J. 1998;87:89-89.

Leeser O. Sprijinul homeopatiei prin legea Arndt-Schulz. Hipocrate. 1953;24:417-421.

Southam CM, Erlich J. Efectele extractelor de duramen de cedru roșu de vest asupra anumitor ciuperci care se descompun în cultură. Fitopatologie. 1948;33:515-524.

Oberbaum M, Cambar J. Hormesis; efecte inverse dependente de doză ale dozelor mici și foarte mici. În: Endler PC, Schulte J, eds. Diluție ultra mare: fiziologie și fizică. Dordrecht, Țările de Jos: Kluwer Academic Publisher; 1994:5-19.

Bastide M, Lagache A. Este principiul similia legat de Legea Arndt-Schultz și hormesis? Lucrare prezentată la cel de-al 53-lea Congres al Ligii Internaționale de Medicină Homeopatică IHML, Amsterdam, Țările de Jos, aprilie 1998.

Stebbing AR. Hormeza de creștere: un produs secundar al controlului. Sănătate Fiz. 1987;52:543-547.

Stebbing AR. Hormesis: stimularea creșterii prin niveluri scăzute de inhibitori. Sci Total Environ. 1982;22:213-234.

Halm RP. Actualitate și Modernitate de la Recherche Experimentale en Homeopathie. Montpellier, Franța: Aceste doc. Pharm, Univ; 1993.

Van Wijk R, Wiegant FAC. Celulele de mamifere cultivate în cercetarea homeopatiei - principiul similar în auto-recuperarea. Utrecht, Olanda: University Utrecht Publisher; 1994.

Van Wijk R, Ooms H, Wiegant FAC, et al. O bază moleculară pentru înțelegerea beneficiilor de la dozele sub-dăunătoare de substanțe toxice; o abordare experimentală a conceptelor de hormesis și a legii similare homeopatice. Mediul Gestionează sănătatea. 1994;5:13-25.

Arinaga S, Adachi M, Karimine N, et al. Inducerea îmbunătățită a activității ucigașe activate de limfokine după o singură doză de cisplatină la pacienții cu cancer. Int J Imunofarmacol. 1994;16:519-524.

Wagner H, Kreher B, Jurcic K. Stimularea in vitro a granulocitelor și limfocitelor umane prin cantități pico- și femtograme de agenți citostatici. Arz- neimittelforschung. 1988;38:273-275.

Hahnemann S. Organon de medicină. Retipărire. Los Angeles: JP Tarcher; 1980:par 248.

Nash EB. Lideri în terapie homeopatică. a 6-a ed. Reprint New Delhi, India: Jain; 1982:200-206 (publicat prima dată în 1926).

McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopatie pentru astmul cronic. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2004;1:CD000353.

Mollinger H, Schneider R, Walach H. Studiile patogenetice homeopatice produc simptome specifice diferite de placebo. Forsch Komplementmed. 2009;16:105-110.

Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, et al. Terapia homeopatică în artrita reumatoidă: Evaluare prin studiu clinic terapeutic dublu-orb. Br J Clin Pharmacol. 1980;9:453-459.

Walach H, Jonas WB, Ives J, et al. Cercetări în homeopatie: stadiul tehnicii. JAltern Complementar Med. 2005;11:813-829.

Seeley BM, Denton AB, Ahn MS, şi colab. Efectul Arnica montana homeopată asupra vânătăilor la liftinguri faciale. Chirurgie plastică facială cu arc. 2006;8:54-59.

Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ şi colab. Un studiu randomizat, controlat, triplu-orb privind eficacitatea tratamentului homeopatic pentru sindromul de oboseală cronică. J Psychosom Res. 2004;56:189-197.

Brigo B, Serpelloni G. Tratamentul homeopat al migrenelor. Berlin J Res Homeopatie. 1991;1:98-106.

Muscari-Tomaioli G, Allegri F, Miali E, et al. Studiu observaţional al calităţii vieţii la pacienţii cu cefalee, care primesc tratament homeopat. Br Homeopath J. 2001;90:189-197.

Walach H, Haeusler W, Lowes T, et al. Tratamentul homeopat clasic al durerilor de cap cronice. Cefalalgie. 1997;17:119-126.

Ernst E. Profilaxia homeopatică a durerilor de cap şi migrenei? O revizuire sistematică. J Gestionarea simptomelor durerii. 1999;18:353-357.

Walach H, Lowes T, Mussbach D, şi colab. Efectele pe termen lung ale tratamentului homeopatic al durerilor de cap cronice: urmărire pe un an şi analiză a seriilor de timp pentru un singur caz. Br Homeopath J. 2001;90: 63-72.

Frei H, Thurneysen A. Homeopatia în otita medie acută la copii: efect de tratament sau rezoluţie spontană? Br Homeopath J. 2001;90:180-182.

Harrison H, Fixsen A, Vickers A.

O comparaţie randomizată a îngrijirii homeopatice şi standard pentru tratamentul urechii lipici la copii. Complement Ther Med. 1999;7: 132-135.

Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Tratamentul homeopat al otitei medii acute la copii: un studiu preliminar randomizat controlat cu placebo. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:177-183.

Lamont J. Tratamentul homeopatic al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Un studiu controlat. Br Homeopath J. 1997;86:196-200.

Frei H, Thurneysen A. Tratamentul copiilor hiperactivi: homeopatie şi metilfenidat comparate într-un cadru familial. Br Homeopath J. 2001;90:183-188.

Gerhar I, Wallis E. Terapie homeopatică individualizată pentru infertilitatea masculină. Homeopatie. 2002;91:133-144.

Ferley JP, Zmirou D, D'Adhemar D, et al. O evaluare controlată a unui preparat homeopat în tratamentul sindromului asemănător gripei. Br J Clin Pharmacol. 1989;27:329-335.

Schroder D, Weiser M, Klein P. Eficacitatea unui preparat homeopat Crataegus în comparaţie cu terapia obişnuită pentru insuficienţa cardiacă uşoară (NYHA II): rezultatele unui studiu de cohortă observaţional. Eur J Insuficienţă cardiacă. 2003;5:319-326.

Jenaer M, Henry MF, Garcia A, et al. Evaluarea 2LHERP în prevenirea recidivelor herpesului genital. Institutul Internaţional 3IDI. Br Homeopath J. 2000;89:174-177.

Long L, Ernst E. Remedii homeopate pentru tratamentul osteoartritei: o revizuire sistematică. Br Homeopath J. 2001;90:37-43.

Strosser W, Weiser M. Pacienţii cu gonartroză care câştigă mobilitatea spatelui: homeopat într-o comparaţie dublu orb. Biol Med. 2000;29:295-299.

Jonas WB, Linde K, Ramirez G. Homeopatie şi boli reumatice. Rheum Dis Clin North Am. 2000;26:117-123.

Rastogi DP, Singh VP, Singh V, et al. Evaluarea terapiei homeopatice la 129 purtători asimptomatici de HIV. Br Homeopath J. 1993;82:4-8.

Rastogi DP, Singh V, Dey SK, et al. Un profil clinic al purtătorilor HIV. Un studiu de 3 ani (rezumat). A doua Conferinţă Internaţională privind SIDA în Asia şi Pacific, noiembrie 1992.

Rastogi DP, Singh V, Dey SK, et al. Medicamente homeopatice ca imunomodulatori (rezumat). A 10-a Conferinţă Internaţională privind SIDA=STD, august 1995.

Rastogi DP, Singh VP, Singh V. Evaluarea rolului imunorestorator al medicamentelor homeopatice în HIV/SIDA (rezumat). A 3-a Conferinţă Internaţională privind SIDA în Asia şi Pacific, septembrie 1994.

Danninger T, Gallenberger K, Kraeling J. Modificări imunologice la probands sănătoşi şi la pacienţii infectaţi cu HIV după administrarea orală a Staphylococcus aureus 12c: un studiu pilot. Br Homeopath J. 2000;89:106-115.

Wiesenauer M, Ludtke R. Tratamentul polinozei cu galphimia glauca

D4 - un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Fitomedicina. 1995;2:3-6.

Kahn J. Remediu homeopat ameliorează simptomele astmului alergic. Tribuna Medicală. 1995; ianuarie 5:11.

Matusiewicz R, Wasniewuki J, Sterna Bazanska A, et al. Behandlung des chronischen Asthma bronchiale mit einem homoopathischen Komplexmittel. Erfahrungsheilkunde. 1999;48:367-374.

Matusiewicz R. Tratamentul homeopatic al astmului dependent de corticosteroizi: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Biomed Ther. 1997;15:117-122.

Ullman D, Frass M. O revizuire a cercetării homeopatice în tratamentul alergiilor respiratorii. Altern Med Rev. 2010;15:48-56.

Poitevin B. Revizuirea studiilor experimentale în alergie. Br Homeopath J. 1998;87:89-99.

Reilly DT, Taylor MA, McSharry C, et al. Este homeopatia un răspuns placebo? Test controlat al potenţei homeopatice, cu polen în febra fânului ca model. Lancet. 1986;2:881-886.

Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, et al. Studiu controlat randomizat al homeopatiei versus placebo în rinita alergică perenă, cu o prezentare generală a patru serii de studii. BMJ. 2000;321:471-476.

Weiser M, Clasen BPE. Studiu controlat dublu-orb al unui medicament homeopat pentru sinuzită. Biol Ther. 1995;13:4-11.

de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, et al. Efectul medicamentelor homeopatice asupra sarcinii zilnice a simptomelor la copiii cu infecţii recurente ale tractului respirator superior. BMJ. 1994;309:1329-1332.

Taylor MA, Reilly D, Llewellyn-Jones RH, et al. Studiu controlat randomizat al homeopatiei versus placebo în rinita alergică perenă, cu o prezentare generală a patru serii de studii. BMJ. 2000;321:471-476:erra- tum în BMJ 2000;321:733.

Ullman D. Studii clinice controlate care evaluează tratamentul homeopatic al persoanelor cu virusul imunodeficienţei umane sau sindromul imunodeficienţei dobândite. J Altern Complementar Med. 2003;9:133-141.

Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H,

et al. Homeopatie pentru anxietate şi tulburări de anxietate: o revizuire sistematică a literaturii. Homeopatie. 2006;95:151-162.

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Studii clinice de homeopatie. BMJ. 1991;302:316-323.

Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Efectele clinice ale homeopatiei au efecte placebo? O meta-analiză a studiilor controlate cu placebo. Lancet. 1997;350:834-843.

Witt CM, Ludtke R, Mengler şi colab. Cât de sănătoşi sunt bolnavii cronici după opt ani de tratament homeopat? Rezultatele unui studiu observaţional pe termen lung. BMC Sănătate Publică. 2008;8:413-421.

Witt CM, Ludtke R, Baur R, et al. Tratamentul homeopatic al pacienţilor cu dureri lombare cronice. Un studiu observaţional prospectiv cu 2 ani de urmărire. Clin J Pain. 2009;25:334-338.

Witt CM, Ludtke R, Willich SN. Tratamentul homeopatic al pacienţilor cu migrenă: un studiu observaţional prospectiv cu o perioadă de urmărire de 2 ani.

J Altern Complementar Med. 2010;16:347-355.

Ziua CE. Controlul naşterilor morti la porci prin homeopatie. Vet Rec. 1984;114:216.

Choudhury H. Vindecarea cancerului la şoareci experimentali cu anumite săruri biochimice. Br Homeopath J. 1980;69:168-170.

Cazin JC, Cazin M, Gaborit JL, et al. Un studiu al efectului diluţiilor zecimale şi centezimale ale arsenului asupra reţinerii şi mobilizării arsenului la şobolan. Hum Toxicol. 1987;6:315-320.

Banerjee P, Bhattacharyya SS, Pathak S, şi colab. Dovezi ale potenţialelor de protecţie ale microdozelor de trioxid de arsen diluat ultra-înalt la şoarecii care au primit injecţii repetate cu trioxid de arsen. eCAM. 2009:1-10.

Cazin JC, Cazin M, Chaoui A, et al. Influenţa mai multor factori fizici asupra activităţii dozelor ultra mici. În: Doutremepuich C, ed. Doze ultra mici. Londra: Taylor & Francis; 1991:69-80.

Fisher P, House I, Belon P, et al. Influenţa remediului homeopat plumbum metallicum asupra cineticii de excreţie a plumbului la şobolani. Hum Toxicol. 1987;6:321-324.

Cambar J, Desmouliere A, Cal JC, et al. Mise en evidence de l'effet protecteur de dilutions homeopathiques de Mercurius corrosivus vis-a-vis de la mortalite au chlorure mercurique chez la souris. Ann Homeopat pr. 1983;5:6-12.

Guillemain J, Cal JC, Desmouliere A, et al. Efect protecteur de diluţii homeopatice de metal nefrotoxice faţă de o intoxicare cu mercurie. Cahiers Biotherapie. 1984;81(suppl):27-34.

De Gerlache J, Lans M. Modularea experimentală a carcinogenezei hepatice de şobolan prin doze ultra scăzute de agenţi cancerigeni. În: Doutremepuich C, ed. Doze ultra mici. Londra: Taylor & Francis; 1991:17-26.

Doucet-Jaboeuf M, Guillemain G, Piechaczyk M, et al. Evaluarea dozei limite d'activite du facteur thymique serique. CR Acad Sci Paris. 1982;295:283-286.

Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, Cot MC, et al. Variaţii sezoniere ale răspunsului imun umoral la şoareci după administrarea de hormoni timici. Ann Rev de Chronopharmacol. vol. 1. Oxford: Pergamon Press; 1984:231-234.

Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, et al. Activitatea imunomodulatoare a dozelor foarte mici de timulină la şoareci. Int J Immunother. 1987;3:191-200.

Daurat V, Dorfman P, Bastide M. Activitatea imunomodulatoare a dozelor mici de interferon alfa, beta la şoareci. Biomed Pharmacother. 1988;42:197-206.

Weisman Z, Topper R, Oberbaum M şi colab. Imunomodularea răspunsului imun specific la KLH prin diluţia mare a antigenului. (Rezumat 19). Lucrările celei de-a 5-a întâlniri GIRI, Paris, 20-30 noiembrie 1991.

Bentwich Z, Weisman Z, Topper R, şi colab. Răspuns imun specific la diluţii mari de KLH; transferul de informaţii imunologice. Bornoroni C, ed. Omeomed 92. Bologna: Editrice Compositori; 1993:9-14.

Larue F, Cal JC, Guilleman J, et al. Influence du facteur dilution sur l'effet protecteur de Mercurius Corrosivus vis-a-vis de la toxicite induite par le chorure mercurique chez la souris. Homeopatie pr. 1985;73:375-380.

Vischniac I. Influence des doses infinite simales de plomb sur l'evolution de l'intoxication au plomb chez l'animal. Homeopatie pr. 1965;53:21-33.

Jonas WB, Dillner DK. Protecţia şoarecilor de infecţia cu tularemie cu diluţii agitate în serie ultra-scăzute preparate din ţesut infectat cu Francisella tularensis.

J Sci Exploration. 2000;14:35-52.

Magnani P, Conforti A, Zanolin E, et al. Studiu doză-efect al Gelsemium sempervirens în diluţii mari asupra răspunsurilor legate de anxietate la şoareci. Psihofarmacol. 2010;210:533-545.

Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Efectul asupra macrofagelor peritoneale de şoarece ale diluţiilor foarte mari de siliciu administrate oral. Eur J Pharmacol. 1987;135:313-319.

Sainte-Laudy J, Belon P. Analiza activităţii imunosupresoare a diluţiilor în serie ale histaminei asupra activării bazofilelor umane prin citometrie în flux. Inflamm Res. 1996;45(suppl 1): s33-s34.

Bildet J, Guyot M, Bonnini F, et al. [Efectul diluţiilor de virus Apis mellifica şi Apium asupra eritemului indus de lumina ultravioletă la cobai.] Ann Pharmacol Fr. 1989;47:24-32: [franceză].

Oberbaum M, Weisman Z, Kakinkovich A, et al. Vindecarea rănilor cronice efectuată pe urechile şoarecelui folosind silice (Sio2) ca remediu homeopat. Bastide M, ed. Semnale şi imagini. Dordrecht, Ţările de Jos: Kluwer Academic Publishers; 1997:191-199.

Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Inhibarea degranulării bazofilelor umane prin diluţii succesive de histamină: rezultatele unui studiu multicentric european. Inflamm Res. 1999;48(suppl 1):S17-S18.

Ovelgonne JH, Bol AW, Hop WC şi colab. Agitarea mecanică a antiserului foarte diluat împotriva IgE nu are niciun efect asupra proprietăţilor de colorare a bazofilelor. Experienta. 1992;48:504-508.

Hirst SJ, Hayes NA, Burridge J, et al. Degranularea bazofilelor umane nu este declanşată de antiserul foarte diluat împotriva IgE. Natură. 1993;366:525-527.

Brown V, Ennis M. Analiza citometrică în flux a activării bazofilelor: inhibarea de către histamină la concentraţii convenţionale şi homeopate. Inflamm Res. 2001;50:S47-S48.

Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Inhibarea degranulării bazofilelor umane prin diluţii succesive de histamină: rezultatele unui studiu multicentric european. Inflamm Res. 1999;48:S17-S18.

Belon P, Cumps J, Ennis M, et al. Diluţiile histaminei modulează activitatea bazofilelor. Inflamm Res. 2004;53:181-188.

Fisher P. Un reper pentru cercetarea fundamentală în homeopatie. Homeopatie. 2004;93:162-163.

Sainte-Laudy (Franţa), profesorul Mannaionni (Universitatea din Florenţa, Italia), profesorul Ennis (Universitatea Queen, Belfast). Efectul diluţiilor antigenelor şi al diverşilor factori biologici asupra activităţii leucocitelor bazofile. http://www.boiron.com/en/htm/04-politique/fondamentale_03.htm. Accesat la 8.10.2004.

Poitevin B. Studiu experimental al homeopatiei în alergologie. Br Homeopath J. 1998;87:154-164.

Linde K, Jonas WB, Melchart D şi colab. Revizuirea critică şi meta-analiză a diluţiilor agitate în serie în toxicologie experimentală. Hum Exp Toxicol. 1994;13:481-492.

Endler PC, Pongratz W, Kastberger G, et al. Efectul tiroxinei agitate foarte diluate asupra activităţii de căţărare a broaştelor. Vet Hum Toxicol. 1994;36:56-59.

Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Meka-ouche M, et al. Efectele bursectomiei embrionare şi ale administrării in ovo de bursină foarte diluată asupra răspunsurilor adrenocorticotrope şi imune ale puiilor. Int J Immunother. 1993;9:169-180.

Boyd WE, Brit M. Dovezi biochimice şi biologice ale activităţii potenţelor înalte. Br Homeopath J. 1954;44:7-44.

Davenas E, Beauvais F, Amara J, et al. Degranularea bazofilelor umane declanşată de antiser foarte diluat împotriva IgE. Natură. 1988;333:816-818.

Sainte-Laudy J, Belon P. Analiza activităţii imunosupresoare a diluţiilor în serie ale histaminei asupra activării bazofilelor umane prin citometrie în flux. Inflamm Res. 1996;45(suppl 1):S33-S34.

Jonas W, Lin Y, Tortella F. Neuroprotecţie împotriva toxicităţii glutamatului cu doză ultra-scăzută de glutamat. Neuroraport. 2001;12:335-339.

Vickers AJ. Replicarea independentă a cercetării preclinice în homeopatie: o revizuire sistematică. Forsch Komplementa- rmed. 1999;6:311-320.

Elia V, Niccoli M. Termodinamica soluţiilor extrem de diluate. Ann NY Acad Sci. 1999;879:241-248.

Elia V, Niccoli M. Noi proprietăţi fizico-chimice ale apei induse de tratamente mecanice. J Therm Anal Calorim. 2000;61:527-537.

Elia V, Niccoli M. Noi proprietăţi fizico-chimice ale soluţiilor apoase extrem de diluate. J Therm Anal Calorim. 2004;75:815-836.

Lo SY. Stare anormală a gheţii. Mod Phys Lett B. 1996;10:909-919.

Lo SY, Lo A, Chong LW şi colab. Proprietăţile fizice ale apei cu structuri IE. Mod Phys Lett B. 1996;10:921-930.

Rey L. Termoluminiscenţa diluţiilor ultra-înalte de clorură de litiu şi clorură de sodiu. Physica A. 2003;323:67-74.

Mishima O, Stanley HE. Topirea gheţii indusă de decompresie IV şi tranziţia lichid-lichid în apă. Natură. 1998;392:164-168.

Wourtersen S, Emmerichs U, Bakker HJ. Spectroscopie cu pompă-sondă IR cu femtosecundă a apei lichide: dovezi pentru o structură cu două componente. Ştiinţă. 1997;278:658-660.

Robinson GW, Cho CH, Gellene GI. Misterele indicelui de refracţie ale apei. J Phys Chem B. 2000;104:7179-7182.

Woutersen S, Bakker HJ. Transfer intermolecular rezonant al energiei vibraţionale în apa lichidă. Natură. 1999;402:507-509.

Gregory JK, Clary DC, Liu K şi colab. Momentul dipol al apei în grupuri de apă. Ştiinţă. 1997;275:814-817.

Ropp J, Lawrence C, Farrar TC, et al. Mişcarea de rotaţie în apa lichidă este anizotropă: un studiu de rezonanţă magnetică nucleară şi dinamică moleculară. J Am Chem Soc. 2001;123:8047-8052.

Errington JR, Debenedetti PG. Relaţia dintre ordinea structurală şi anomaliile apei lichide. Natură. 2001;409:318-321.

Lobyshev VI, Shikhlinskaya RE, Ryzhikov BD. Dovezi experimentale pentru luminiscenţa intrinsecă a apei. J Mol Liquids. 1999;82:73-81.

Elia V, Baiano S, Duro I, et al. Proprietăţi fizico-chimice permanente ale soluţiilor apoase extrem de diluate de medicamente homeopatice. Homeopatie. 2004;93:144-150.

Sukul NC, Ghosh S, Sukul A, et al. Variaţia spectrelor infraroşu cu transformată Fourier ale unor potenţe homeopate şi mediile lor de diluare. J Altern Complementar Med. 2005;11:807-812.

LITTURĂ A MULTE

Secţiunea de cercetare a acestui capitol este profund îndatorată lucrărilor lui Peter Fisher, editor al British Homeopathic Journal, Madeleine Bastide, Paolo Bellavite şi Andrea Signorini. Pregătirea clinică primită de primul autor de la Alan Sutherland şi Marion Belle Rood a continuat să fie fundamentul practicii sănătoase şi inspiraţia pentru a susţine studiul în filosofia naturii.

Cărţi

Bastide M. Semnale şi imagini. Dordrecht, Olanda: Kluwer Academic Publishers; 1997.

Bellavite P, Signorini A. Homeopatia, o frontieră în ştiinţa medicală. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 1995.

Boerke W. Pocket manual of materia medical with repertory, 1936. Reprint. New Delhi, India: Jain; 1982.

Clark J. Dicţionar de materie medicală practică. Vol. 1-3, 1900. Retipărire. Essex, Anglia: Ştiinţe ale Sănătăţii; 1962.

Edzard E, Hahn EG. Homeopatia, o evaluare critică. Oxford, Anglia: Butterworth Heinemann; 1998.

Hahnemann S. Boli cronice: natura lor specifică şi tratamentul homeopat. New York: Wm Radde; 1845.

Hahnemann S. Organon de medicină. Los Angeles: JP Tharcher; 1982.

Kent JT. Materia medicala. Philadelphia: P Blakiston; 1900.

Lange A. Ajungerea la rădăcină: tratarea celei mai profunde surse de boală. Berkeley: North Atlantic Books; 2002.

Nash EB. Leaders in homeopathic therapeutics, 1898. Reprint. New Delhi, India: Jain; 1983.

Roberts HA. Principiile si arta vindecarii prin homeopatie. Essex, Anglia: Ştiinţe ale Sănătăţii. 1942.

Jurnalele

Homeopatie, anterior British Homeopathic Journal; Jurnalul oficial al Facultăţii de Homeopatie, Londra.

Homeopathic Links, Jurnalul Internaţional de Homeopatie Clasică.

Simillimum, Jurnalul Academiei Homeopatice a Medicilor Naturopati.

The American Homeopath, Journal of the North American Society of Homeopaths.

The Homeopath, Journal of the Society of Homeopaths (Marea Britanie).

Resurse Web

Ad Hom. Departamentele Academice de Homeopatie de la Spitalul Homeopat din Glasgow. Site-ul web www.adhom.com.

British Homeopathic Library este o bibliotecă şi un serviciu de informare dedicat cercetării şi practicii homeopatiei. Site-ul web http://dspace.dial.pipex.com/ hom-inform/index.shtml.

HOMINT Documentaţie Sistem Informaţional VSM. Alkmaar (Olanda)/DHU, Karlsruhe (Germania) care conţine 35.000 de referinţe, articole majore, reviste homeopatice, căutare de literatură la cerere. Arjo Bol, specialist în informaţii VSM/Susanne Rehm, DHU. E-mail vsm@gn.apc.org.

Baza de date de resurse educaţionale homepatice. Compilat de Dr. Russell Malcolm de la Spitalul Homeopat din Glasgow. E-mail ghl@gn.apc.org.

Hidroterapie

Aimee Huyck, ND, PT şi Kate Broderick, JD, ND, LAc

p INTRODUCERE

Hidroterapia poate fi definită ca utilizarea apei, sub oricare dintre formele sale, pentru menţinerea sănătăţii sau pentru tratarea bolilor. Este o piatră de temelie a terapiei naturiste, bazându-se pe rădăcinile vitaliste ale tradiţiei de vindecare a naturii, deoarece stimulează mecanismele inerente de auto-vindecare ale organismului. Puterea hidroterapiei este demonstrată de persistenţa utilizării ei în prezent, la două secole după ce a fost prima dată sistematizată ca modalitate terapeutică în medicina occidentală. Colegiile şi universităţile de naturopatie predau în mod universal hidroterapia ca modalitate terapeutică de bază şi o folosesc în clinicile lor de predare în medicină generală, medicină

fizică şi schimburi specializate de hidroterapie. Medicii naturisti care practică hidroterapie folosesc pe scară largă în practicile lor, cu unii medici noti, cum ar fi Cathy Rogers, ND; Nancy Welliver, ND; şi Letitia Dick-Kronenberg, ND; având practici de lungă durată care pun accent pe hidroterapie ca modalitate terapeutică primară. În plus, mulţi studenţi de la diferitele colegii şi universităţi naturiste caută preceptorat şi educaţie suplimentară specifică hidroterapiei, precum şi organizează cluburi din campus concepute pentru a oferi studenţilor o mai mare expunere şi experienţă cu acest medicament puternic.

În capitolul său original din prima ediţie a Textbook of Naturopathic Medicine, dr. Barry a scris: "Deşi una dintre cele mai vechi terapii cunoscute, ea [hidroterapia] a primit puţină atenţie din partea comunităţii de cercetare, în special recent. O mare parte din informaţiile prezentate aici sunt compilate din lucrări mai vechi care, deşi le lipseşte cuantificarea disponibilă cu tehnologia actuală, arată o atenţie şi un răspuns clinic remarcabil pentru pacient." Ceea ce aceste lucrări mai vechi ne spun despre utilizările şi efectele hidroterapiei şi detaliile specifice ale mijloacelor folosite este de neprețuit, iar medicii care practică hidroterapie îşi vor găsi cea mai mare eficacitate prin extragerea înţelepciunii practicanţilor iniţiali ai hidroterapiei occidentale. De exemplu, individualizarea unui anumit tratament pentru a se potrivi cu vitalitatea, sau lipsa acestuia, la fiecare pacient, trebuie luată în considerare pentru ca tratamentele să aibă cel mai mare impact. Această nevoie de individualizare este cea care, ca şi alte aspecte ale medicinei holistice, încurcă desfăşurarea cercetării moderne în hidroterapie. Cu toate acestea, în ultimii câţiva ani, atenţia a crescut în jurul subiectului cercetării şi practicii hidroterapiei.

p ISTORIE

Fiind una dintre metodele antice de tratament, hidroterapia a fost folosită pentru a trata bolile şi rănile de multe popoare diferite, inclusiv egipteni, asirieni, perşi, greci, evrei, hinduşi şi chinezi. De exemplu, în Riga Veda, în jurul anului 1500 î.Hr., citim că „apa vindecă strălucirea febrei”.

Hipocrate a folosit în mod extensiv hidroterapia în jurul anului 400 î.Hr., iar scrierile sale despre băi conţin unele dintre cele mai vechi dicte despre utilizările terapeutice ale apei1:

În general, se potriveşte mai bine cu cazurile de pneumonie decât în febrele aprinse; pentru ca baia calmeaza durerile in lateral, piept si spate; taie sputa, promoveaza

expectoraţia, îmbunătăţeşte respiraţia şi atenuează lasitudinea; deoarece calmează articulaţiile şi pielea exterioară şi este diuretic, îndepărtează greutatea capului şi umezeşte nasul.

După cum arată aceste scrieri timpurii, efectele vindecătoare ale apei au fost observate şi utilizate terapeutic timp de secole înainte de mişcarea modernă de hidroterapie. Hidroterapia modernă a avut mulţi colaboratori, inclusiv Sir John Floyer, William Winternitz, Johann Schroth, Johann Hahn şi JH Rausse, pentru a numi câţiva.

Naturopatia a apărut din mişcarea hidroterapiei, care îşi are rădăcinile în doi hidroterapeuţi proeminenţi: Vincent Priessnitz din Austria şi părintele Sebastian Kneipp din Bavaria. Nici unul nu avea pregătire medicală formală, dar şi-au învăţat meseria prin experienţă personală şi observaţie inteligentă. Priessnitz a observat animale rănite scăldându-se în apă rece şi a fost inspirat să-şi vindece propriile coaste rupte folosind comprese reci. Părintele Kneipp şi-a vindecat tuberculoza după ce a citit Prelegerile lui Johann Hahn despre puterea minunată de vindecare a apei proaspete.

Priessnitz şi-a deschis prima instituţie de hidroterapie la Grafenburg în 1826 şi a tratat cu succes peste 40.000 de oameni cu pierderi mici de vieţi. Mulţi dintre pacienţii săi erau foarte bolnavi şi nu puteau fi ajutaţi de medici. A fost arestat de multe ori pentru că practica medicina fără o pregătire adecvată, dar în cele din urmă i s-au acordat toate privilegiile unui medic deoarece tratamentele sale erau atât de eficiente.

Părintele Kneipp a devenit preot hirotonit în 1852 şi a fost repartizat ca capelan într-un număr de parohii. A început să folosească cura cu apă pentru a-şi trata enoriaşii care nu au putut fi ajutaţi de medici. Deşi conducătorii bisericii nu au aprobat practicile lui şi i-au interzis să continue, totuşi el a continuat. A fost transferat la Worishofen, unde au devenit cunoscute succesele sale, iar oamenii au venit de aproape şi de departe pentru a primi leacul. Nu a plătit niciodată pentru serviciile sale, crezând că îngrijirea ar trebui să fie disponibilă pentru oricine are nevoie. Prima sa carte, My Water Cure, a fost scrisă pentru oamenii obişnuiţi într-un limbaj clar şi simplu şi este un excelent manual de instruire pentru oricine este interesat de hidroterapie astăzi.

Filosofia lui Priessnitz privind vindecarea apei a fost adusă în Statele Unite la mijlocul secolului al XIX-lea. Joel Shew, un medic din New York, a studiat cu Priessnitz şi s-a întors în Statele Unite pentru a înfiinţa un institut de hidropatie pe baza învăţăturilor sale. Un asociat al lui Shew, Russell Trall, MD, şi-a început propriul institut de hidroterapie în Manhattan în anii 1850 şi mai târziu a publicat Enciclopedia Hidropatică. John Harvey Kellogg a urmat cursurile institutului Trall şi, în 1900, a publicat Rational Hydrotherapy2, în care a analizat efectele fiziologice şi terapeutice ale apei, împreună cu o discuţie extinsă despre tehnicile hidroterapeutice.

Au existat şi alţi indivizi noti care au fost influenţaţi de filozofia de vindecare a apei a lui Priessnitz. Robert şi William Wesselhoeft au studiat cu Priessnitz şi au deschis un sanatoriu în Vermont, după ce au emigrat în Statele Unite din Germania. David Ruggles, un abolţionist de culoare care a fost tratat de familia Wesselhoefts, şi-a deschis propria clinică; Patronii săi au inclus colegii abolţionişti Sojourner Truth şi William Lloyd Garrison. Mary Gove Nichols, o femeie refuzată orice educaţie formală, dar cu un interes puternic pentru ştiinţa medicală şi hotărâre de a învăţa, şi-a deschis propriul institut la New York în 1845. A studiat atât cu Wesselhoeft, cât şi cu Joel Shew.

Benedict Lust, considerat a fi părintele naturistului, a fost tratat cu succes de părintele Kneipp şi a fost însărcinat cu introducerea curei cu apă în Statele Unite. Lust a combinat cu succes cura cu apă cu alte modalităţi de vindecare a naturii, punând bazele medicinei

naturiste. Henry Lindlahr, un bancher bogat din SUA, care suferă de diabet, a vizitat Kneipp după ce medicii lui i-au spus că nu pot face nimic pentru el. I s-a pus o dietă strictă şi un regim zilnic de tratamente cu apă rece. Odată vindecat, s-a întors în Statele Unite, a terminat pregătirea medicală şi a deschis un sanatoriu la Chicago în 1906. El a crezut că vis medicatrix naturae este adevăratul medic şi a scris Nature Cure,3 ghidul definitiv pentru filosofia şi practica medicinei de vindecare a naturii.

Otis G. Carroll, unul dintre strămoşii moderni ai medicinei naturiste, a studiat cu Lindlahr şi Alex Ledoux, un alt student al lui Sebastian Kneipp. El a fost pionierul hidroterapiei constituţionale, combinarea compreselor cu stimularea electrică, crezând că această terapie a schimbat constituţia celulelor corpului. Munca lui Carroll a fost continuată de Harold Dick, medic naturist din Spokane, Washington. Fiica lui, Letitia Dick-Kronenberg, a lucrat cu tatăl ei după ce şi-a terminat studiile la Colegiul Naţional de Medicină Naturopată şi continuă să practice şi să predea practicile de hidroterapie transmise ei.

Hidroterapia are o istorie lungă şi bogată, iar medicina naturistă îşi are rădăcinile în practica sa. Astfel, este încă predat în instituţiile de învăţământ naturiste şi practicat în clinicile lor de predare asociate ca o modalitate naturistă fundamentală extrem de eficientă.

TABELUL 40-1 Comparaţia efectelor caldului şi frigului asupra mai multor sisteme ale corpului

RECE

HCI, clorhidrat.

Modificat din Kellogg JH. Hidroterapia raţională, ed 4, Battle Creek, MI: Modern Medicine, 1923:721-722.

Repetarea aplicaţiilor este o altă variabilă importantă de luat în considerare atunci când se aplică tratamente revulsive. O serie de trei aplicaţii calde/reci par să fie practice. Majoritatea indivizilor prezintă o reacţie în scădere la aplicaţiile repetate de frig.

Efectul revulsiv este ideal pentru tratarea situatiilor care se prezinta in primul rand ca congestie, de exemplu, folosirea alternantei de comprese calde/reci pe fata pentru congestie sinusurilor. Ca un puternic decongestionant, efectul revulsiv acţionează şi ca un analgezic pentru durerea rezultată din congestie. Datorită stimulării marcate a circulaţiei locale, tratamentul revulsiv este o procedură hidroterapeutică excepţional de eficientă şi una dintre cele mai utile în general, având în vedere simplitatea sa.

Efectul derivat

Congestia poate fi tratată şi folosind efectul derivat, care mută sângele dintr-o zonă a corpului în alta. Acest efect se obţine cel mai bine prin utilizarea prelungită fie a frigului, fie a căldurii, în funcţie de dacă doriţi să atrageţi sânge într-o zonă (aplicare la cald) sau să scoateţi sângele dintr-o zonă (aplicare la rece). De exemplu, aplicarea prelungită a căldurii la picioare, ca şi în cazul unei băi fierbinţi pentru picioare, va reduce congestia la nivelul

capului prin creșterea BF la picioare. Alternativ, o compresă rece poate fi aplicată pe frunte sau pe spatele gâtului pentru a limita BF în cap, sau cele două tratamente pot fi combinate pentru un efect şi mai mare. Această formă de tratament este adesea destul de eficientă pentru anumite forme de dureri de cap congestive.

Efect de reflex spinal

O aplicare locală suficient de intensă de cald sau frig nu afectează doar zona imediată a pielii, ci provoacă şi modificări fiziologice la distanță, mediate prin arcurile reflexe spinale (vezi Moor7), oferind astfel un mijloc de afectare a unei zone îndepărtate a corpului printr-o aplicare locală. Aceste efecte au fost observate cu atenție de-a lungul multor ani şi au condus la o cartografiere care corelează fiecare zonă de suprafață cu o zonă internă şi/sau organ corespunzătoare. Majoritatea textelor despre hidroterapie conțin o astfel de diagramă.2,7

Hewlett,8 Stewart,9 şi Briscoe10 au observat toți modificări ale BF la brațul şi mâna opusă atunci când un braț şi o mână au fost introduse în apă caldă sau rece. Poulton11 a demonstrat că funcția esofagiană ar putea fi influențată de iritația pielii peste stern. Bing şi Tobiassen12 au arătat relații reflexe între pielea peretelui abdominal şi colon. Ei au demonstrat, de asemenea, o relație reflexă între plămâni şi pielea peretelui toracic.

Fisher şi Solomon13 au declarat: „căldura aplicată extern nu numai că scade fluxul sanguin intestinal, dar şi motilitatea intestinală şi scade secreția de acid în stomac, în timp ce frigul are efectul opus". Acesta este un exemplu de efect contrar, în care efectul reflex este opusul celui observat în zona reflexă locală a pielii (adică căldura locală crește BF la pielea locală, dar scade BF la organele reflexe).

Tabelele 40-2 până la 40-4 prezintă unele dintre efectele reflexe observate ale procedurilor hidroterapeutice.7

Efect de circulație colaterală

Efectul de circulație colaterală poate fi considerat un caz special al efectului derivat.2 În uz general, efectul derivat implică modificări ale volumului sanguin de la o zonă a corpului la alta, așa cum sa discutat anterior. Efectul de circulație colaterală, în schimb, ia în considerare mai specific efectele circulatorii locale asupra ramurilor colaterale profunde (mai degrabă decât superficiale) ale aceleiaşi artere.

Având în vedere modelele circulatorii ale unei părți mari a corpului, cum ar fi coapsa, este clar că atât zonele superficiale, cât şi cele profunde sunt

TABELUL 40-2 Efectele reflexe ale căldurii prelungite

TABELUL 40-3 Efectele reflexe ale răcelii prelungite

furnizate de aceeaşi arteră. O aplicare fierbinte în această zonă dilată vasele de suprafaţă, atrăgând sânge în zonele superficiale şi concomitent scăzând BF în zonele profunde. O aplicare rece provoacă efectul opus. Compresele şi fomentările locale sunt cele mai frecvent utilizate tehnici pentru a afecta modificările circulatorii colaterale.

Reflexul trunchiului arterial

Efectul reflex al trunchiului arterial este un caz special al efectului reflex general.2 Răceala prelungită aplicată peste trunchiul unei artere produce contracţia arterei şi a ramurilor acesteia distale de aplicare. Aplicaţiile prelungite la cald au efectul opus, producând dilataţie în patul arterial distal. De exemplu, aplicarea rece prelungită peste artera femurală din zona inghinală va scădea BF la un picior sau gleznă cu o leziune acută care implică fie hemoragie internă, fie externă. După faza acută, aplicaţiile prelungite la cald pot fi folosite pentru a creşte circulaţia şi pentru a accelera vindecarea părţii rănite.

Efectele locale şi sistemice ale aplicaţiilor la rece

Aplicaţiile locale la rece produc vasoconstricţie în ţesuturile locale, ducând la scăderea circulaţiei locale. Dacă aplicarea la rece este lungă, intensă şi acoperă o suprafaţă suficient de mare, o încetinire

TABELUL 40-4 Efectele reflexe ale răcelii scurte

a circulaţiei generale poate apărea. Migrarea leucocitelor şi agenţilor inflamatori din sistemul vascular în ţesuturile locale şi activitatea metabolică locală sunt scăzute, ceea ce duce la un răspuns de vindecare mai moderat la leziuni acute. Vitezele de conducere nervoasă sunt diminuate, ducând la scăderea senzaţiei, inclusiv a durerii, precum şi la încetinirea răspunsului motor. Ţesutul muscular tinde să se contracte, iar ţesuturile conjunctive devin mai puţin plastice. Astfel, aplicaţiile la rece pot ajuta la tonificarea ţesutului muscular, ducând la beneficii precum creşterea tonusului sfincterului urinar. Aplicaţiile generale ale frigului sunt hipotermice şi produc o vasoconstricţie periferică cu şuntare a sângelui spre miez.

Temperaturile apei sub 50°F sunt considerate foarte reci şi pot fi epuizate pentru mulţi pacienţi dacă sunt utilizate în general, deşi pachetele de gheaţă pot fi un tratament local eficient pentru umflare şi durere. Temperaturile între 50°F şi 70°F sunt considerate reci şi sunt adesea intervalul mai dorit pentru multe tratamente cu apă rece.

Aplicaţiile la rece sunt adesea prescrise pentru ameliorarea durerii. Saeki5 a descoperit că aplicaţiile reci, dar nu fierbinţi, sunt utile în ameliorarea senzaţiilor de durere înţepătoare induse experimental la subiecţii de studiu. Senzaţiile de durere au fost măsurate pe scara analogă vizuală şi au fost măsurate, de asemenea, nivelul BF al pielii şi al conductanţei pielii (SCL). Aplicaţiile la rece au scăzut durerea, BF şi SCL, în timp ce aplicaţiile calde au crescut durerea, BF şi SCL.

În 2002, a fost publicat un mic studiu (19 pacienţi) intitulat „Pentru a evalua efectul aplicării locale de gheaţă asupra duratei şi severităţii artritei acute cu gută”14. Ambele grupuri de tratament şi de control au primit prednison oral 30 mg redus la 0 mg peste

zile şi colchicină 0,6 mg pe zi. Grupul de tratament a primit zilnic aplicaţii de gheaţă, în timp ce grupul de control nu a primit. După

zile, participanţii la grupul de tratament au avut o reducere semnificativă a durerii în comparaţie cu grupul de control.

Apa rece este foarte eficientă în scăderea temperaturii corpului cauzată de febră cauzată de boală sau de creşterea temperaturii centrale din expunere sau exerciţii fizice. Spingarea la rece a fost adesea recomandată pentru reducerea febrei la copii. Două articole publicate în 199715,16 au comparat utilizarea bureţilor cu antipireticele orale. Ambele studii au concluzionat că buretele a fost mai eficientă decât medicamentele în primele 30 de minute, dar după aceea, medicamentele antipiretice au fost mai eficiente. Acest lucru are sens, deoarece este nevoie de timp pentru ca medicamentele să fie absorbite şi să circule în organism, în timp ce organismul răspunde imediat la aplicarea apei pe piele. Unul dintre preceptele primare ale medicinei naturiste este de a lucra cu vis medicatrix naturae, iar febra este unul dintre răspunsurile organismului la o boală acută, ajutând în procesul de vindecare. Lindlahr a declarat: „Fiecare aşa-numita boală acută este rezultatul unui efort de curăţare şi vindecare al naturii.”3 Beneficiul spongării pentru a reduce febra faţă de utilizarea medicamentelor antipiretice este capacitatea de a controla mai bine cât de mult reducem febra, dacă este deloc.

După o aplicare la rece, apare un efect secundar sau indirect, numit şi „reacţie”. Acest efect este în contrast cu efectele primare, întrucât organismul răspunde în timp la scăderea generală a circulaţiei din aplicarea frigului. Efectele secundare includ vasodilataţia periferică, creşterea circulaţiei globulelor albe şi roşii din sânge, metabolismul crescut, tonusul muscular crescut şi senzaţia de vigoare şi bunăstare. Dacă aplicarea la rece este una scurtă, reacţia urmează rapid, intensitatea acesteia reflectând intensitatea (adică, răceala) aplicării. Reacţia la o aplicare scurtă la rece produce o încetinire a ritmului cardiac cu o creştere uşoară a tensiunii arteriale. Efectele secundare sunt cele utilizate în principal în tratamentele neacute cu apă rece.

Efectele locale şi sistemice ale aplicaţiilor fierbinţi

Căldura poate fi aplicată corpului în diferite moduri, inclusiv pachete fierbinţi, fomentări, aburi, băi şi duşuri. Toate aplicaţiile la cald produc răspunsuri fiziologice care sunt încercări ale corpului de a elimina căldura pentru a preveni o creştere dăunătoare a temperaturilor locale şi sistemice. Efectele produse de aplicaţiile la cald depind de modul, temperatura şi durata aplicării şi de starea pacientului.

Apa la 98 ° F sau mai sus este în general percepută ca fierbinte, iar apa mai mare de 104 ° F este considerată foarte fierbinte. La 120 ° F, o baie de imersie devine insuportabilă, deşi zone mici ale corpului, cum ar fi mâna, pot fi condiţionate să suporte o temperatură cu 10 °

până la 15 ° mai mare pentru perioade scurte. Membranele mucoase, spre deosebire de piele, pot rezista la temperaturi de până la 135 ° F, ceea ce explică capacitatea noastră de a bea lichide foarte fierbinţi sau de a beneficia de tratamentul prin inhalare cu abur. Deşi expunerea la temperaturile ridicate ale căzilor cu hidromasaj şi saunelor a devenit destul de populară în ultimii ani, Kneipp, Preissnitz şi Kellogg credeau cu toţii că utilizarea repetată şi prelungită ar putea slăbi individul dacă nu este contracarată de aplicaţii reci reci, cum ar fi duşurile sau abluţiile.2

Aplicaţiile locale fierbinţi au ca rezultat vasodilataţie, cu creşterea BF capilară, livrarea de oxigen către ţesuturi, activitatea metabolică locală şi migrarea limfocitelor prin pereţii vaselor şi în ţesuturile locale. Transpiraţia locală este crescută şi are loc relaxarea musculară. Căldura umedă intensă aplicată pentru o perioadă lungă de timp (câteva minute) are o adâncime de penetrare care nu depăşeşte aproximativ 3,4 cm. BF crescut prin zonă transportă căldura condusă în ţesuturi de la o aplicare fierbinte şi limitează adâncimea de penetrare. (Acest efect „asemănător unui radiator" poate fi depăşit prin aplicaţii mai intense de căldură şi poate avea loc distrugerea profundă a ţesuturilor.)

Aplicaţiile generale calde pot avea efecte dramatice asupra sistemului cardiovascular. Dilatarea periferică are loc cu o creştere marcată a BF (până la 400%), a frecvenţei pulsului (6 până la 10 bătăi/min la creşterea temperaturii corpului cu 1° F) şi a presiunii pulsului şi o scădere a volumului inimii. Frecvenţa respiratorie creşte cu 5 până la 6 respiraţii/min la o creştere de 1° F a temperaturii corpului. Hiperventilaţia poate apărea şi duce la alcaloză respiratorie. Volumul sanguin creşte ca urmare a captării fluidelor din ţesuturi, ducând la scăderea hematocritului. O leucopenie tranzitorie apare în primele câteva minute după un tratament cu hipertermie, urmată ulterior de leucocitoză. Transpiraţia creşte, ceea ce duce la o pierdere de apă, sare, uree, acid uric, creatinină, sulfaţi, acid lactic şi alţi metaboliţi.

Un studiu din 2009 asupra pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă a arătat îmbunătăţirea funcţiei cardiace biventriculare, creşterea debitului, scăderea ritmului cardiac şi scăderea tensiunii arteriale în timpul terapiei cu apă caldă pe o perioadă de 8 săptămâni. Efectele benefice au fost găsite semnificative statistic în timpul terapiei, dar nu au schimbat funcţia cardiacă în general. Autorii au concluzionat că terapia cu apă caldă este sigură pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.17 În mod similar, un studiu din 2003 a arătat îmbunătăţirea stării de spirit, a capacităţii fizice, a plăcerii şi a simptomelor legate de insuficienţa cardiacă (subiectivă), precum şi scăderi semnificative ale ritmului cardiac şi ale produsului ritm-presiune în repaus la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Acest studiu a folosit băi cu apă caldă şi apă rece, ceea ce ar putea explica efectul terapeutic susţinut.18

Pe lângă aplicaţiile locale calde discutate în secţiunile anterioare, aplicaţiile locale calde sunt comune şi variate. De exemplu, a fost adesea prescrisă inhalarea de abur pentru tratamentul răcelii comune. Patru studii19-22 publicate între 1987 şi 1994 au demonstrat beneficiul inhalării de abur pentru simptomele nazale, unul dintre aceste studii21 demonstrând o scădere a mediatorilor inflamatori în ţesuturile locale.

Un studiu recent al tratamentului hipertrofiei benigne de prostată folosind termoterapie a demonstrat o scădere semnificativă a obstrucției vezicii urinare prin utilizarea apei încălzite într-un sistem de cateter cu buclă închisă.23 O revizuire Cochrane24 a intervențiilor pentru prostatita bacteriană cronică a concluzionat: „Utilizarea de rutină a antibioticelor și a blocantelor alfa pentru prostatitele cronice abacteriene nu sunt dovezile susținute de studiile existente. demonstrează beneficiul semnificației clinice și merită o evaluare suplimentară."

Medicii nu se gândesc în mod normal la aplicații fierbinți în tratamentul leziunilor sportive acute. Cu toate acestea, un studiu recent25 a comparat utilizarea hipertermiei cu ultrasunetele terapeutice. Comparând 21 de pacienți randomizati cu leziuni musculare acute de diferite locuri și severitate cu 19 martori, cercetătorii au descoperit că, după 2 săptămâni de tratament, grupul cu hipertermie a avut durere semnificativ mai mică și rezoluție mai rapidă a hematomului.

Prezența febrei a fost mult timp asociată cu o supraviețuire mai bună și o durată mai scurtă a bolii în cazurile de infecție. Deși conceptul de modulare a febrei în bolile acute folosind buretele mai degrabă decât antipiretice a fost discutat anterior, hidroterapia poate fi folosită și pentru a crește sau induce febra în infecțiile acute sau cronice pentru a imita sau crește capacitatea naturală de luptă împotriva infecțiilor a organismului. Multe studii au demonstrat cauzele acestui răspuns benefic. Patru studii revizuite pentru acest capitol26-29 au demonstrat activarea și mobilizarea celulelor mononucleare din sânge cu tratamente pentru hipertermie. Unul dintre aceste studii26 a demonstrat o creștere semnificativă a cortizolului seric, a norepinefrinei plasmatice și a epinefrinei plasmatice și a emis ipoteza că acești hormoni de stres crescuti sunt responsabili pentru creșterea celulelor mononucleare. Un studiu28 a concluzionat că „expresia Hsp70 indusă de febră poate proteja monocitele atunci când se confruntă cu mediatori inflamatori citotoxici, îmbunătățind astfel cursul bolii".

P GHID GENERAL PENTRU HIDROTERAPIE

Prima regulă a hidroterapiei este aceeași ca pentru orice terapie: tratați întreaga persoană. Aceasta implică luarea în considerare a tuturor aspectelor, inclusiv istoricul medical, starea curentă, medicamentele curente și orice alte informații relevante.

Utilizați tratamentele de hidroterapie într-o manieră coordonată și integrată cu orice tratament sau medicamente pe care persoana le primește.

Pentru a oferi un tratament cât mai precis posibil, clasificați pacientul în funcție de vârstă, severitatea problemelor, vitalitate, stare emoțională, stare circulatorie etc. Temperatura corpului unui pacient, împreună cu senzația generală subiectivă de căldură sau frig, ar trebui să fie folosită ca un ghid pentru cât de intens ar trebui să fie căldura sau frigul utilizat într-un tratament. Fiți deosebit de atenți cu persoanele tinere sau vârstnice și cu persoanele care au frig, au probleme cardiace, sunt slăbite sau debilitate, sunt obezi sau au alte compromisuri fizice severe.

Dacă un pacient devine răcit în timpul unui tratament, poate fi necesar să se oprească tratamentul şi să se încălzească persoana. Uneori poate fi suficient să încălziţi persoana (prin băuturi calde, frecări, pături suplimentare sau o sticlă cu apă fierbinte până la picioare) în timp ce continuaţi tratamentul. Dacă persoana nu reuşeşte să se încălzească după aceste încercări, atunci opriţi tratamentele şi încălziţi-o. Nu permiteţi niciodată unui pacient să se răcească până la punctul de a tremura.

După un tratament de hidroterapie, evitaţi căldura sau frigul excesiv şi/sau curentele de aer. Pacientul trebuie să fie îmbrăcat călduros, dar nu excesiv.

Cel mai bine este să faceţi tratamentul la un moment optim al zilei pentru acel pacient. Cel mai bine este să faceţi tratamente înainte de masă sau cel puţin o oră după masă.

Ca şi în cazul oricărei terapii, este important să practicaţi hidroterapia cu un ochi critic, notând reacţii neobişnuite şi efecte fiziologice. Mulţi parametri fiziologici, cum ar fi chimia urinei şi componentele microscopice, greutatea specifică, temperatura corpului şi nivelurile de zahăr din sânge, pot fi uşor monitorizaţi şi înregistraţi în timpul tratamentului. Aceste informaţii ajută la optimizarea protocoalelor de tratament, stimulează cercetările ulterioare şi validează hidroterapia ca modalitate terapeutică eficientă şi utilă.

Precauţii şi contraindicaţii

Deşi procedurile hidroterapeutice sunt, în general, cu forţă redusă şi tratamente blânde, ele pot produce în unele situaţii efecte neaşteptate sau nedorite. Aceste efecte pot fi rezultatul unor tratamente aplicate necorespunzător, dar pot, în unele cazuri, să rezulte pur şi simplu din reacţia individului la tratament. Ele pot fi, pe termen lung, benefice. Ori de câte ori o persoană experimentează un efect nedorit după un tratament, terapeutul ar trebui să revizuiască durata tratamentului, intensitatea şi caracterul adecvat pentru individ. Dacă sunt luate în considerare mai multe tratamente, este posibil să fie nevoie să fie ajustate pentru a modula efectele.

Unele dintre posibilele efecte secundare ale tratamentelor de hidroterapie sunt dureri de cap, vertij, nervozitate, dureri, insomnie, hiperventilaţie, greaţă, palpitaţii, ameţeli şi frig. În cele mai multe cazuri, aceste efecte sunt autolimitate şi adesea răspund bine la intervenţii simple şi/sau odihnă.

Dacă un pacient are o reacţie adversă, întrerupeţi tratamentul şi evaluaţi nevoile pacientului. Dacă pacienţii sunt răcoriţi, încălziţi-i; dacă aveţi ameţeli sau ameţeli, asiguraţi-vă că sunt bine hidrataţi, evaluaţi pentru scăderea zahărului din sânge şi lăsaţi-le să se odihnească. Dacă se plânge de dureri de cap sau greaţă, pacientul ar putea fi detoxifiant, aşa că încurajează-ţi multă apă şi odihnă. Antrenarea persoanei în exerciţii de respiraţie profundă şi lentă timp de câteva minute o relaxează adesea şi scade reacţia.30 Ca în cazul oricărui tratament, folosiţi raţionamentul profesional cu privire la semnificaţia şi cauza răspunsului pacientului şi folosiţi intervenţia adecvată. Deşi reacţiile nedorite pot apărea în timpul sau imediat după tratamente, ele pot apărea şi după 24 de ore. Prin urmare, este

important ca practicienii să fie disponibili pentru pacienţi în timpul orelor în afara serviciului.

Sarcina

Ce să faci sau să iei în timpul sarcinii este întotdeauna o preocupare. Scăldatul în apă fierbinte nu face excepţie. Ridge şi Budd,31 într-o scrisoare adresată editorului New England Journal of Medicine, au rezumat aceste preocupări şi au concluzionat „că pentru femeile însărcinate (sau potenţial însărcinate) care folosesc o piscină spa la o temperatură a apei de 40 ° C (104 ° F), orice imersie mai lungă de 10 minute poate fi prea lungă.

Hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare

Două studii publicate în 19 9 832,33 nu au demonstrat efecte cardiovasculare adverse de la scăldat în apă peste 40 ° C şi un răspuns la stresul termic nu este diferit de subiecţii normotensivi.

Cancer

Un efect sinergic a fost demonstrat cu hipertermia şi tratamentele cu radiaţii administrate în îngrijirea cancerului. Orice pacient care primeşte radioterapie nu trebuie tratat fără discernământ concomitent cu hipertermie.

Diabet

Pentru persoanele cu diabet zaharat insulinodependent, aplicarea căldurii la extremităţi trebuie abordată cu prudenţă. După cum sa discutat anterior, creşterea BF cu aplicarea la cald serveşte pentru a conduce căldura departe de zona de aplicare. La diabeticii cu circulaţie deficitară la extremităţi, căldura este disipată mai puţin, iar temperatura locală a ţesuturilor creşte mai mult decât în ţesuturile cu circulaţie normală. Este mai sigur să folosiţi temperaturi mai puţin extreme la persoanele cu circulaţie afectată. În plus, aplicarea căldurii creşte metabolismul tisular. În cazul circulaţiei afectate, nevoile metabolice ale ţesuturilor pot depăşi rapid nutrienţii şi oxigenul disponibil din sânge, iar celulele pot muri din cauza epuizării oxigenului.30 Prin urmare, aplicaţiile foarte fierbinţi la extremităţi sunt în general contraindicate la diabetici, în timp ce aplicaţiile uşoare până la moderat calde pot fi destul de eficiente pentru îmbunătăţirea circulaţiei şi creşterea vindecării ulcerului diabetic.

Pentru diabeticii cu afecţiuni în care o aplicare fierbinte la picioare ar fi în mod normal tratamentul de elecţie, dar este contraindicat pentru pacient, o compresă fierbinte mare la nivelul abdomenului inferior, inghinal şi coapse poate fi utilizată în schimb pentru a obţine o reacţie reflexă la extremităţile inferioare.

Diabeticii pot prezenta, de asemenea, neuropatii periferice care le scad capacitatea de a simţi căldura, crescând astfel posibilitatea de a provoca o arsură cu aplicaţii fierbinţi. De asemenea, persoanele cu leziuni sau boli neurologice trebuie, de asemenea, tratate cu

prudenţă în timpul aplicărilor fierbinţi şi să fie ghidate să testeze apa cu o parte a corpului care nu are senzaţie scăzută.

Compresele sunt denumite în mod obişnuit prin zona corpului pe care sunt aplicate, cum ar fi gâtul, capul, articulaţia, trunchiul sau membrul.

Comprese şi pachete reci

O compresă rece constă dintr-o cârpă stoarsă din apă rece sau cu gheaţă şi apoi aplicată pe corp. Unii practicieni pot adăuga substanţe dizolvate în apă, cum ar fi sărurile. Ierburile pot fi, de asemenea, folosite pentru a crea un efect mai specific al compresei. Unele ierburi utilizate în mod obişnuit sunt floarea de fân, paiul de ovăz şi schinduful, preparate sub formă de ceaiuri în care sunt înmuiate cârpele de compresă. Un pachet rece este folosit dacă scopul este de a răci ţesuturile mai agresiv. Pachetele pot fi făcute din gheaţă pisată sau achiziţionate ca pachete de gel disponibile în comerţ, care sunt răcite în congelator.

Compresele reci sunt reînnoite frecvent (la fiecare una până la cinci minute) pentru a menţine efectul de frig primar, în timp ce pachetele rămân reci mai mult timp. Temperatura unei comprese reci depinde de problema specifică tratată, precum şi de starea de sănătate a pacientului. În general, cu cât aplicarea este mai rece, cu atât perioada de aplicare este mai scurtă.

Compresa sau compresa rece are în primul rând un efect vasoconstrictiv, atât local, cât şi distal. Datorită acestui efect, poate fi utilizat pentru a preveni sau ameliora congestia, pentru a reduce BF într-o zonă, pentru a preveni edemul după leziune, pentru a inhiba inflamaţia şi pentru a calma durerea din cauza congestiei. Poate fi folosit şi pentru a reduce temperatura corpului atunci când este aplicat pe o zonă mare a corpului. Compresele reci nu trebuie utilizate local la o persoană care are frig sau care are pleurită, sinuzită sau astm bronşic acut, deoarece aceste afecţiuni pot fi grav agravate.

Comprese fierbinţi şi fomentări

Compresa fierbinte este o aplicare prelungită a căldurii umede pe o zonă locală a corpului. O fomentare este un tip special de compresă fierbinte care asigură expunerea prelungită la o temperatură mai ridicată.

Compresele şi fomentările fierbinţi au mai multe efecte terapeutice. În situaţiile de durere rezultată din spasm, acestea pot crea un efect analgezic, deşi acest lucru nu este valabil pentru durerea rezultată din congestie. Ele creează, de asemenea, un efect derivat, crescând BF la periferie, scăzând astfel congestia internă. Prin aplicarea unor comprese scurte, intens fierbinţi, se poate obţine un efect de stimulare. Aceasta poate fi folosită pentru a creşte BF la o parte, pentru a stimula anumite funcţii ale organelor, pentru a reduce altele şi pentru a produce încălzirea şi relaxarea ţesuturilor. Compresele uşor fierbinţi pot fi benefice pentru efectele lor sedative în tratarea insomniei, a tensiunii nervoase şi a spasmelor musculare uşoare.

Compresele destul de fierbinți pot fi aplicate direct pe suprafața pielii, cu grijă pentru a nu arde sau tresări pacientul. La tratarea persoanelor în vârstă sau a celor cu funcție neurologică afectată, edem sau circulație scăzută, trebuie luată o atenție deosebită. Fomentările sunt de obicei aplicate la temperaturi care nu sunt tolerate direct pe piele și, prin urmare, trebuie aplicate peste un prosop de baie.

Comprese de încălzire

Compresa de încălzire, cunoscută și sub denumirea de compresă dublă rece, constă într-o compresă rece acoperită complet de mai multe straturi de material uscat, cum ar fi flanela sau lâna, care este lăsată să rămână până când este încălzită de corp. Straturile de material uscat previn pierderea de căldură prin evaporare, permițând astfel acumularea de căldură. Compresele de încălzire sunt utilizate cel mai frecvent în infecțiile căilor respiratorii superioare, cum ar fi durerile de gât, bronșita, gripa, pneumonia și glandele limfatice umflate la nivelul gâtului. De asemenea, pot fi aplicate peste trunchi sau abdomen, zona genitală, articulații, membre sau picioare.

Un exemplu clasic de compresă de încălzire este tratamentul cu șosete umede, care este utilizat pentru durerile de cap congestive, sinuzita și otita medie la copiii mici. Șosetele subțiri din bumbac sunt stoarse din apă rece și trase pe picioare. Acestea sunt apoi acoperite cu o pereche de șosete de lână și lăsate peste noapte pentru a fi încălzite de pacient. Frecvent, șosetele sunt uscate dimineața.

Efectul principal al compresei de încălzire este de a crește circulația locală, oferind astfel o nutriție sporită și oxigenare a țesuturilor, precum și o eliminare crescută a deșeurilor metabolice din zonă. În exemplul anterior de șosete umede, efectul derivat al tratamentului este cel dorit. Ca și în cazul compreselor reci, temperatura aplicării inițiale depinde de starea pacientului și de afecțiunea tratată. În general, cu cât aplicarea este mai rece, cu atât reacția secundară la frig este mai puternică. Deoarece pacienții slabi și debilitați nu pot genera o reacție secundară puternică, poate fi indicată o aplicare rece, mai degrabă decât o aplicare rece. Trebuie urmate aceleași precauții generale ca și pentru o singură compresă rece.

Alternarea compreselor calde și reci

Una dintre cele mai bune modalități de a crește fluxul de sânge printr-o zonă este utilizarea proprietății revulsive a apei printr-o alternanță de cald și rece. Un astfel de tratament începe cu o compresă fierbinte timp de 3 până la 5 minute, alternând cu o compresă rece timp de 30 până la 90 de secunde. Această secvență se repetă de trei până la cinci ori, terminându-se întotdeauna cu rece. Acest tratament este foarte eficient pentru a reduce umflarea unei articulații după o accidentare sau o intervenție chirurgicală.

Băi

Băile sunt scufundări complete sau parțiale ale corpului în apă la diferite temperaturi: rece, caldă, neutră sau contrastantă. Apele de baie pot conține substanțe suplimentare, cum ar fi

săruri, minerale, ierburi sau medicamente şi pot fi într-o stare agitată, ca în cazul unui jacuzzi. Pe lângă efectele termice, la scufundarea corpului în apă, se exercită presiune hidrostatică pe suprafaţa corpului, ceea ce are ca efect creşterea fluxului venos şi limfatic de la periferie şi creşterea debitului de urină.

Băi fierbinţi

Băile fierbinţi sunt date într-un interval de temperatură de 100 ° F până la 106 ° F timp de 20 până la 60 de minute sau mai mult. Sunt indicate pentru artrita reumatoidă, pentru a ajuta la ameliorarea spasmelor musculare, pentru curăţarea organismului, pentru a stimula sistemul imunitar, pentru a induce transpiraţia şi în multe alte scopuri şi sunt cele mai utile pentru a produce un răspuns hipertermic în ţesuturi sau pentru a creşte temperatura centrală. După cum sa menţionat anterior, tratamentele cu hipertermie s-au dovedit utile în tratamentul infecţiilor şi afecţiunilor maligne. Imersiile în apă pentru hipertermie au avantajul unui cost redus şi încălzire mai consistentă a ţesuturilor.

Când se efectuează scufundări locale, temperatura apei poate fi atât de ridicată cât este tolerabil. Durata tratamentului este de obicei de 15 până la 20 de minute. Frecvenţa tratamentului depinde de starea pacientului şi de afecţiunea tratată.

Imersia întregului corp acasă ar trebui limitată la o temperatură a apei de aproximativ 104 ° F şi nu mai mult de 30 de minute. Pacienţii ar trebui să aibă asistenţă atunci când efectuează tratamente de hipertermie la domiciliu.

Atunci când tratamentele pentru hipertermie sunt administrate în cabinet, o supraveghere atentă poate permite un tratament mai agresiv. Temperatura apei poate fi crescută la 106 ° F, iar durata tratamentului poate depăşi 60 de minute. Toleranţa pacientului este cheia pentru realizarea hipertermiei sigure şi eficiente.

La efectuarea tratamentelor de hipertermie trebuie respectate următoarele precauţii indiferent dacă tratamentul se efectuează acasă sau la birou:

Hipotensiunea arterială poate rezulta din imersiile fierbinţi. Când se ridică din cadă, pacienţii pot deveni ameţitori şi îşi pot pierde picioarele, aşa că trebuie să aveţi grijă atunci când vă ridicaţi încet şi să aveţi asistenţă în apropiere.

Pacienţii nu trebuie să ia tratamente pentru hipertermie nici pe stomacul gol, nici pe stomacul plin. Prea puţină mâncare poate duce la un episod hipoglicemic, iar prea multă mâncare poate duce la greaţă şi vărsături.

Uneori apare hiperventilaţia. În rare ocazii, pacienţii pot intra în tetanie precoce din cauza alcalozei respiratorii. A fi prezent cu pacientul şi a-i antrena respiraţia poate preveni acest lucru.

Durerile de cap pot apărea şi apar adesea. Acestea pot fi prevenite prin utilizarea precoce şi frecventă a compreselor reci pe cap, faţă şi urechi.

Sauna sau baia de aburi pot fi folosite adesea interschimbabil cu baia de imersie. Imersia, sauna şi aburul sunt cele mai asemănătoare în ceea ce priveşte beneficiile lor de stimulare imunitară şi de detoxifiere.

În cele mai multe cazuri, imersiile fierbinţi sunt urmate cel mai bine de o scurtă baie rece, duş sau pulverizare. Băile prelungite în cada cu hidromasaj nu sunt niciodată potrivite la persoanele foarte bătrâne sau foarte tinere, la persoanele slabe sau anemice, la persoanele cu boli organice severe sau la oricine cu tendinţă la hemoragie.

Administrate pentru perioade scurte, acestea pot ajuta la reducerea febrei prin crearea vasodilataţiei periferice, promovând astfel o pierdere crescută de căldură.

Băi Neutre

Baia neutra este o baie de imersie completa data la temperatura medie a pielii in care destinatarul nu are nici senzatia de incalzire, nici cea de racire. O variaţie minoră a temperaturii de până la 2° F poate crea un efect terapeutic total diferit. Deoarece temperatura ideală depinde de starea pacientului şi de reacţia la apă, este adesea mai bine să folosiţi senzaţia acestuia, mai degrabă decât un termometru, ca ghid pentru reglarea temperaturii. Durata unei băi neutre poate varia de la 15 minute la 4 ore. Dacă baia durează mai mult de 20 de minute, este necesar să adăugaţi apă caldă pentru a menţine temperatura.

Efectul principal al unei băi neutre este de a crea o stare de excitaţie scăzută. Acest efect sedativ, asemănător cu cel produs în rezervoarele de privare, calmează sistemul nervos. Un al doilea efect este activarea rinichilor, creând debitul urinar crescut datorită absorbţiei apei în organism în perioadele de scufundare prelungită.34 Acest lucru este ajutat de temperatura neutră, care nu oferă niciun stimul pentru pierderea de apă prin transpiraţie. Pacienţii nefrotici prezintă o excreţie crescută de fosfat după imersie prelungită; prin urmare, ele merită o îngrijire specială atunci când se fac băi de imersie prelungită.35

În cele din urmă, baia neutră determină o scădere a temperaturii de suprafaţă a corpului din cauza lipsei stimulului normal de producere de căldură de aer rece pe piele. Ca rezultat, suprafaţa poate fi răcită până la 6° F, creând tendinţa de a se răci după baie. Acest efect necesită o atenţie specială în menţinerea caldă a pacientului. Atunci când este prescrisă pentru tratamentul la domiciliu, o baie neutră este cel mai bine să faceţi chiar înainte de a merge în pat, pentru a evita răcirea.

Din punct de vedere terapeutic, băile neutre sunt folosite cel mai frecvent pentru efectele lor calmante în cazuri de insomnie, anxietate, iritabilitate nervoasă, epuizare sau durere cronică. Prin creşterea producţiei renale, aceştia pot fi adecvaţi în programele de detoxifiere pentru substanţe precum alcoolul, tutunul sau cafeaua sau ca tratament adjuvant pentru edemul periferic. Ele au, de asemenea, un rol valoros în controlul febrei la indivizii care nu ar fi capabili să reacţioneze la măsuri mai puternice, cum ar fi cei foarte tineri, foarte bătrâni, slabi sau epuizaţi.

Băi reci şi de contrast

O baie locală cu imersie la rece este un tratament eficient pentru reducerea umflăturilor sau durerii într-o zonă. Mai degrabă decât o compresă rece sau un pachet de gheaţă, imersia într-o baie rece poate fi de preferat. Imersia la rece a întregului corp este folosită cel mai adesea în combinaţie cu imersiunea la cald, deoarece frigul poate fi tolerat doar de cei mai robusti indivizi.

Băile de contrast sunt un tratament excelent pentru facilitarea fluxului sanguin şi scăderea congestiei în orice zonă a corpului. Ca şi în cazul oricărei terapii de contrast, tratamentul începe cu scufundarea în cald şi se termină întotdeauna cu frig. Cu o baie locală la mână, braţ sau picior, 3 până la 5 minute la cald şi 30 până la 90 de secunde la rece funcţionează bine. În cazul scufundării întregului corp, pacientul are adesea nevoie de cel puţin 10 minute de imersie în cald, dar 30 până la 90 de secunde în frig este încă de obicei adecvate. Băile de contrast local pot fi folosite la fel ca şi compresele de contrast, crescând BF şi scăzând umflarea într-o zonă locală. Imersiunea completă a corpului îmbunătăţeşte BF şi ar trebui luată în considerare în orice afecţiune congestionată sau stagnantă, cum ar fi fibroame, dismenoree, amenoree, fibromialgie, hemoroizi, depresie, constipaţie, edem, hipertrofie benignă de prostată şi infertilitate, pentru a numi câteva. Băile de contrast local sunt un tratament simplu la domiciliu, care necesită doar două boluri sau găleţi şi apă. Imersia completă a contrastului se face adesea într-un spa sau într-o clinică, deoarece necesită două căzi mari pentru a găzdui atât apă caldă, cât şi apă rece.

O altă opţiune pentru terapia de contrast este un duş sau afuzie. Faptul ca pacienţii să îşi încheie duşul fierbinte zilnic cu o clătire rece pe tot corpul tonifică circulaţia şi sistemul imunitar. Ernst şi colab.36 au efectuat un studiu prospectiv pe termen lung numit „Prevenirea răcelilor comune prin hidroterapie". Cercetătorii au comparat 25 de voluntari cu 25 de control. Voluntarii au fost rugaţi să lucreze până la un duş fierbinte de 5 minute, urmat de o clătire rece de 2 minute. Studiul a demonstrat o scădere atât a frecvenţei, cât şi a intensităţii răcelilor comune în grupul de tratament, comparativ cu grupul de control.

Baie de şezut

Baia de şezut este o baie de imersie parţială a regiunii pelvine. Se administrează mai uşor într-o cadă special construită, dar poate fi făcut şi eficient într-o cadă obişnuită. Adesea se ia cu picioarele scufundate într-o cadă separată cu apă fierbinte înainte sau în timpul băii. O baie de şezut poate fi luată fierbinte, neutră, rece sau contrastantă fierbinte şi rece.

Efectul principal al băii fierbinţi de şezut este analgezicul. Poate fi de ajutor în crampe ale uterului sau ureterelor, dureri de la hemoroizi, ovare sau testicule, sciatică, retenţie urinară şi după cistoscopie sau hemoroidectomie. Este urmată de spumare rece sau afuzare a zonei. Băile fierbinţi de şezut nu sunt indicate în cazurile de inflamaţie acută, dar pot fi adecvate pentru boala inflamatorie pelvină cronică (BIP). Aplicaţiile fierbinţi pe pelvis sunt, de asemenea, contraindicate în timpul menstruaţiei în majoritatea cazurilor.

Băile neutre de şezut sunt mai potrivite pentru situaţiile de inflamaţie acută, precum cistita şi PID acută, precum şi pentru pruritul anusului sau vulvei. Baia de şezut rece se face imediat după o baie de şezut caldă până la fierbinte, timp de 30 de secunde până la 8 minute. Este important să vă asiguraţi că nivelul apei din baia fierbinte de pe corp este cu cel puţin 1 inch peste nivelul apei rece. Acest lucru asigură încălzirea adecvată a zonei, prevenind astfel răcirea. Frecarea de şolduri în timpul băii de şezut la rece promovează o reacţie crescută. Baia rece de şezut este folosită în principal pentru efectele sale tonifiante. Poate fi utilizat pentru subinvoluţia uterului, metroragie, constipaţie atonică, enurezis, atonie a vezicii urinare şi congestie cronică a prostatei. Deoarece creşte tonusul muşchilor netezi ai uterului, vezicii urinare şi colonului, scade tendinţa de a sângera din uter, intestinul inferior şi rect. Este necesar să se asigure acoperiri adecvate în timpul băilor de şezut neutre şi reci pentru a evita răcirea.

Băile de şezut cu contrast seamănă mult cu băile de contrast cu imersie, dar cu doar regiunea pelviană scufundată în apă. Ca alternativă, aplicarea la rece se poate efectua cu un prosop stors din apă rece, cu pacientul stând în baia fierbinte şi trăgând prosopul rece în inghin, ţinându-l ca pe un scutec pentru timpul prescris. Evident, trebuie să aveţi grijă când staţi într-o cadă cu apă, mai ales când vă ridicaţi dintr-o baie fierbinte. Baia de şezut de contrast creşte circulaţia pelvină şi tonusul muşchilor netezi ai regiunii. Este indicat în PID cronică, prostatita cronică, constipaţie atonică şi alte afecţiuni atone ale pelvisului. Efectul revulsiv puternic creat creşte dramatic BF în regiunea pelviană.

Frecare la rece

Frecarea la rece sau abluţiile constau în frecarea corpului într-o secvenţă predeterminată cu apă rece. Se deosebesc de buretare prin faptul ca sunt mai tonifiante si se fac mai viguros cu materiale mai aspre. O mănuşă de baie din lână funcţionează bine, dar dacă aceasta nu este disponibilă, poate fi folosită şi o cârpă grosieră sau o loofa.

Efectul principal al unei abluţii la rece este tonic. Prin urmare, poate fi utilizat pentru orice condiţie în care se doreşte tonificarea, cum ar fi oboseala după boală sau intervenţii chirurgicale sau după aplicaţii fierbinţi, cum ar fi saune, jacuzzi sau băi fierbinţi. Este o tehnică excelentă de hidroterapie profilactică atunci când este utilizată în mod regulat împreună cu saune, căzi cu hidromasaj şi masaj.

Se efectuează o abluţie a întregului corp cu pacientul în decubit dorsal, acoperit complet şi fără frig. Folosind apă rece până la rece, terapeutul scufundă mănuşa în apă şi provoacă puternic frecare pe o porţiune a corpului. În funcţie de efectul de răcire dorit, mănuşa poate fi fie saturată, fie strânsă uscată înainte ca frecarea să apară. Partea corpului este tratată până când apare înroşirea. Dacă pacientul este slab, cel mai bine este să uscaţi zonele pe măsură ce se procedează folosind un prosop uscat grosier. Dacă pacientul este puternic şi viguros, se poate aştepta şi usca toate zonele la sfârşitul tratamentului.

O secvenţă pentru un tratament de abluţie ar fi să se treacă de la piept la braţe şi apoi la picioare, apoi, întorcând pacientul în declin, să se facă spatele picioarelor şi picioarelor, fesele şi, în final, spatele. Doar partea care este tratată este expusă în orice moment.

Hidroterapie constituţională

Hidroterapia constituţională a fost, aşa cum am menţionat anterior, dezvoltată de OG Carroll ca o aplicare mai întâi caldă, apoi rece, pe trunchi, atât în faţă, cât şi în spate, împreună cu stimularea electrică de joasă tensiune pentru a tonifica organele digestive şi a spori efectele aplicaţiilor de apă. Această terapie utilizează atât hidroterapia de contrast, cât şi efectele compresei de încălzire. În afară de aplicaţiile de hidroterapie de contrast, este cel mai util dintre diferitele tratamente de hidroterapie şi este utilizat în mod obişnuit pentru a echilibra funcţiile corpului, întări sistemul imunitar şi promovează vindecarea, precum şi este un adjuvant util al detoxifierii. Un studiu pilot37 finalizat în 2008 la Centrul Bastyr pentru Sănătate Naturală pe pacienţii pozitivi cu virusul imunodeficienţei umane a arătat o creştere semnificativă statistic a energiei şi scăderea grăsimii corporale şi o tendinţă spre creşterea funcţiei fizice împreună cu scăderea durerii după un curs de tratament cu hidroterapie constituţională. Cincizeci şi opt la sută dintre participanţi au arătat o scădere a tensiunii arteriale sistolice. A existat, de asemenea, o scădere considerabilă a nivelurilor de proteină C-reactivă.

Hidroterapia constituţională poate fi utilizată ca adjuvant la tratamentul oricărei afecţiuni. Poate fi utilizat pentru tratarea afecţiunilor acute, cum ar fi infecţiile respiratorii superioare, bronşita, astmul şi infecţiile gastro-intestinale şi afecţiunile cronice, cum ar fi intestinul iritabil, colita ulcerativă, sindromul premenstrual şi artrita, precum şi afecţiunile legate de dereglarea sistemului nervos, cum ar fi insomnia sau anxietatea. (Ca o regulă generală, „în caz de îndoială, încercaţi hidroterapie constituţională.") Prelegerile lui Boyle şi Saine în hidroterapie naturopatică conţine un articol excelent despre procedura de hidroterapie constituţională.38

Pachet de foi umede

Pachetul cu cearşaf umed este una dintre cele mai utile dintre toate procedurile de hidroterapie. Se poate face fie la birou, fie ca tratament la domiciliu, dacă este furnizată o direcţie adecvată. Este nevoie de 1 până la 3 ore, în funcţie de starea pacientului. Este important să înţelegeţi complet procesul înainte de a utiliza acest tratament. Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică de Boyle şi Saine subliniază în detaliu procedura de ambalare a foilor umede pentru practicieni.38

Pachetul de foi umede trece prin patru etape: tonic sau de răcire, neutru, încălzire şi eliminatorie. În funcţie de efectul dorit, terapeutul poate dori să prelungească orice etapă specifică:

Stadiul tonic. Această etapă poate dura de la 2 la 15 minute şi se termină atunci când pacientul nu mai percepe cearceaful ca fiind rece. Această fază este intens alterativă pentru organism datorită reacţiei termice intense induse. Lungimea acestei etape depinde direct de

cantitatea de apă rămasă în foaie. Pentru pacienții slabi sau epuizați, foaia trebuie stoarsă cât mai complet posibil. Pentru persoanele tinere, puternice, pentru care se dorește un tratament mai tonifiant, poate rămâne mai multă apă în cearșaf.

Stadiul neutru. Odată ce cearceaful ajunge la temperatura corpului, persoana nu mai simte frig. În acest moment, începe faza neutră. Poate dura de la 15 minute la o oră sau mai mult, în funcție de vitalitatea pacientului. În această fază, există un sentiment de calm care este similar cu cel experimentat în timpul unei băi neutre. Adesea pacientul adoarme în această fază. Această etapă este indicată în cazuri de insomnie, anxietate și delir. Pentru a prelungi faza neutră, asigurați doar o acoperire adecvată pentru a preveni pacientul să se simtă rece. Cantități mai mari de pături captează mai multă căldură, iar faza neutră se termină mai repede.

Etapa de încălzire. Pe măsură ce căldura se acumulează sub pături, pacientul simte treptat încălzirea și în cele din urmă începe să arate transpirație ușoară pe frunte. Timpul dintre pacientul care se simte cald și începutul transpirației este cunoscut sub numele de faza de încălzire. Aceasta poate dura de la 15 minute la o oră.

Etapa de eliminare. Etapa finală începe când corpul începe să transpire. La un pacient febril, acest stadiu este atins mai devreme. Această etapă este deosebit de benefică pentru acei pacienți aflați într-un proces de detoxifiere, cum ar fi din alcool, tutun, cafea sau alte toxine. Poate fi folosit și în infecții acute, cum ar fi răceala, gripa sau bronșita. Anumite afecțiuni care afectează pielea, cum ar fi icterul, pot beneficia, de asemenea, de această etapă, precum și afecțiunile inflamatorii acute, cum ar fi artrita.

În timpul fazei de eliminare, este important să se furnizeze lichid adecvat pacientului. Ceaiurile din plante, folosite fie pentru efectele lor diaforetice, fie pentru efectele terapeutice, sunt cele mai potrivite. Această fază poate dura până la o oră. Tratamentul trebuie încheiat rapid dacă pacientul începe să se simtă răcit sau devine inconfortabil.

Tratamentul se încheie prin îndepărtarea rapidă a pacientului din pachet, frecarea puternică a pielii cu un prosop uscat și îmbrăcarea pacientului. Deoarece acesta este adesea un tratament intensiv, acesta trebuie urmat cu odihnă sau activitate adecvată. Starea întinsă într-o cameră caldă timp de o oră este o continuare ideală a acestui tratament. Dacă se face acasă, cel mai bine este făcut seara, chiar înainte de pensionare.

Irigarea colonului

Hidroterapia de colon folosește apa caldă mutată prin colon pentru a ajuta la eliminarea deșeurilor. Colonicul este utilizat în principal în cazurile de constipație cronică atât pentru a elimina deșeurile, cât și pentru a îmbunătăți acțiunea colonului, sau ca parte a unui protocol de detoxifiere care susține excreția toxinelor prin sistemul gastrointestinal. Terapia necesită o unitate de irigare a colonului și o anumită pregătire privind utilizarea corectă. Colita ulcerativă, diverticulita, hemoroizii inflamați, sângerările intestinale, cancerul de colon, sarcina și hipertensiunea arterială sunt contraindicații pentru irigarea colonului.

Sauna

Saunele pot fi umede sau uscate, în funcţie de sursa lor de căldură. Saunele cu aburi folosesc apa ca sursă de căldură şi sunt un excelent tratament general hipertermic. Saunele au demonstrat, de asemenea, eficacitate în protocoalele de detoxifiere care sprijină excreţia toxinelor prin piele. O analiză recentă a beneficiilor şi riscurilor scălării în saună39,40 a concluzionat următoarele:

Este bine tolerat de majoritatea adulţilor şi copiilor sănătoşi.

Este sigur în timpul sarcinii necomplicate.

Poate ajuta la scăderea tensiunii arteriale şi la creşterea ejecţiei ventriculare stângi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.

Produce o îmbunătăţire tranzitorie a funcţiei pulmonare, care poate fi utilă pentru pacienţii cu astm şi bronşită cronică.

Reduce durerea şi creşte mobilitatea la pacienţii cu boli reumatismale.

Poate fi contraindicat la pacienţii cu angină pectorală instabilă, infarct miocardic recent şi stenoză aortică severă.

Este sigur pentru pacienţii cu angină pectorală stabilă şi infarct miocardic vechi.

Krop40 a publicat un studiu de caz în 1998 care demonstrează utilitatea saunei în detoxifierea unui pacient cu sensibilitate chimică de 20 de ani, rezultată din expunerea la solvenţi la un nivel scăzut.

P REZUMAT

Hidroterapia oferă medicilor naturisti şi publicului larg deopotrivă o formă eficientă şi ieftină de tratament pentru multe afecţiuni, precum şi o metodă testată în timp pentru stimularea forţei vitale şi menţinerea sănătăţii. Acest capitol a atins doar câteva dintre numeroasele tehnici dezvoltate de-a lungul anilor. Studenţii naturopaţi, pacienţii şi medicii care doresc să înveţe mai multe despre utilizările şi tehnicile hidroterapiei sunt încurajaţi să citească Cura mea cu apă a părintelui Sebastian Kneipp şi Prelegerile lui Boyle şi Saine în hidroterapie naturopatică. Ambele resurse conţin instrucţiuni despre cum să utilizaţi o mare varietate de tehnici de hidroterapie pentru a recăpăta şi menţine sănătatea.

REFERINȚE

Briscoe G. Observaţii asupra presiunilor venoase şi capilare cu referire specială la Fenomenele Raynaud. inima. 1918;7:35.

Poulton EP. Un studiu experimental al anumitor senzaţii viscerale. Lancet. 1928;ii:1223-1277.

Bing HJ, Tobiassen ES. Reflexe abdominale viscerocutanate şi cutoviscerale. Acta Med Scand Supp. 1936;78: 824-833.

Fisher E, Soloman S. Răspunsuri fiziologice la căldură şi frig. În: Licht S, ed. Căldura şi frigul terapeutic. Ed. a doua, New Haven, CT: Elizabeth Licht; 1965.

Schlesinger N, Detry MA, Holland BK şi colab. Terapia locală cu gheaţă în timpul crizelor de artrită acută gutoasă. J Reumatol. 2002;29:331-334.

Aksoylar S, Aksit S, Caglayan S, et al. Evaluarea medicamentelor cu burete şi antipiretice pentru reducerea temperaturii corpului la copiii febrili. Acta Paediatr Jpn. 1997;39:215-217.

Agbolosu NB, Cuevas LE, Milligan P, et al. Eficacitatea spongingului cald versus paracetamol în reducerea temperaturii la copiii febrili. Ann Trop Pediatr. 1997;17:283-288.

Gruner Svealv B, Cider A, Scharin Tang M, et al. Beneficiul imersiei cu apă caldă asupra funcţiei biventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Ecografie Cardiovasc. 2009;7:33.

Michalsen A, Ludtke R, Buhring M, et al. Hidroterapia termală îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi funcţia hemodinamică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am Heart J. 2003;146(4):728-733.

Hendley JO, Abbott RD, Beasley PP, et al. Efectul inhalării de aer cald umidificat asupra infecţiei experimentale cu rinovirus. JAMA. 1994;271:1112-1113.

Georgita JW. Hipertermie nazală şi irigare simplă pentru rinita perenă. Modificări ale mediatorilor inflamatori. Piept. 1994;106:1487-1492.

Georgita JW. Hipertermie locală şi irigaţii nazale pentru rinita alergică perenă: efect asupra simptomelor şi fluxului de aer nazal. Ann Alergie. 1993;71: 385-389.

Ophir D, Elad Y. Efectele inhalării de abur asupra permeabilităţii nazale şi a simptomelor nazale la pacienţii cu răceală comună. Am J Otolaryngol. 1987;8:149-153.

Cioanta I, Muschter R. Termoterapie indusa de apa pentru hiperplazia benigna de prostata. Tech Urol. 2000;6:294-299.

McNaughton Collins M, MacDonald R, Wilt T. Intervenţii pentru prostatita bacteriană cronică (Cochrane Review). Biblioteca Cochrane, numărul 1. Oxford: Anglia; Actualizaţi software-ul. 2003.

Giombini A, Casciello G, Di Cesare MC, et al. Un studiu controlat asupra efectelor hipertermiei la 434 MHz şi ultrasunetelor convenţionale asupra leziunilor musculare în sport. J Sports Med Phys Fitness. 2001;41:521-527.

Kappel M, Stadeager C, Tvede N, et al. Efectele hipertermiei in vivo asupra activităţii celulelor ucigaşe naturale, a răspunsurilor proliferative in vitro şi a subpopulaţiilor de celule mononucleare din sânge. Clin Exp Immunol. 1991;84:175-180.

Kappel M, Barington T, Gyhrs A, et al. Influenţa temperaturii corporale ridicate asupra celulelor circulante secretoare de imunoglobuline. Int J Hipertermie. 1994;10: 653-658.

Oehler R, Pusch E, Zellner M, et al. Variaţii specifice tipului celular în inducerea hsp7O în leucocitele umane prin hipertermie febrilă a întregului corp. Chaperoni de stres celular. 2001;6:306-315.

Zellner M, Hergovics N, Roth E, et al. Stimularea monocitelor umane prin hipertermie experimentală a întregului corp. Wien Klin Wochenschr. 2002;114:102-107.

Thrash AM, Thrash CL. Remedii la domiciliu. Seale, AL: Thrash; 1981.

Ridge BR, Budd GM. Cât timp este prea mult într-o piscină spa? N Engl J Med. 1990;323:835-836.

Allison TG, Reger WE. Comparaţia răspunsurilor bărbaţilor la scufundarea în apă circulantă la -40,0 şi 41,5 grade C. Aviat Space Environ Med. 1998;69:845-850.

Kellogg Jr DL, Morris SR, Rodriguez SB şi colab. Reflexe termoreglatoare şi vasodilataţie activă cutanată în timpul stresului termic la oamenii hipertensivi. J Appl Physiol. 1998;85:175-180.

Epstein M, Saruta T. Efectul imersiei în apă asupra manevrării reninei, aldosteronului şi sodiului renal la omul normal. J Appl Physiol. 1971;31:368-374.

Brown C, Sutton JV, Adler A, şi colab. Manevrarea renală a calciului şi magneziului în imersie în apă la pacienţii nefrotici. Nefron. 1983;33:17-20.

Ernst E, Wirz P, Pecho I. Prevenirea racelilor comune prin hidroterapie. Fizioterapie. 1990;76:207-210.

Bradley R, Pillsbury C, Huyck A, et al. Pilot clinic de hidroterapie constituţională la adulţii HIV+. Terapii alternative în sănătate şi medicină. Rezumate de la Conferinţa de cercetare nord-americană din 2009 privind medicina complementară şi integrativă. 2009;15:3.

Boyle W, Saine A. Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1988;135-145, 123-128.

Hannuksela ML, Ellahham S. Beneficiile şi riscurile băii în saună. Am J Med. 2001;110:118-126.

Krop J. Sensibilitatea chimică după intoxicaţia la locul de muncă cu solvenţi: răspuns la terapia cu saună. J Complement Altern Med. 1998;4:77-86.

CAPITOLUL 41

Manipulare

Robert M. Martinez, DC, ND

P CHEIE TERAPEUTICE

Manipularea este o manevră manuală pasivă care introduce mişcare dincolo de intervalul pasiv de mişcare (ROM) prin bariera elastică, dar nu depăşeşte bariera anatomică.1 Mobilizările sunt întinderi pasive cu sau fără oscilaţii asupra cărora pacientul poate exercita control.2 Ajustările chiropractice sunt tehnici care variază de la o forţă aproape imperceptibilă până la cavitaţii articulare de mare viteză (cavitaţie zgomotoasă).

Ca punct de plecare prudent, evaluarea iniţială ar trebui să determine dacă manipularea pacientului este adecvată, căutând „steaguri roşii" care contraindica manipularea, cum ar fi

fractura, infecţia, neoplasmul, deficitul neurologic progresiv, presiunea cordonului sau sindromul caudei equina.3,4.

Un diagnostic diferenţial corect este cheia pentru selecţia pacienţilor, iar evaluarea funcţională este cheia pentru selectarea tehnicilor adecvate de medicină manuală.5

Dacă într-o articulaţie sunt prezente semne grosolane de inflamaţie (căldură, umflare, roşeaţă şi durere), iar mişcarea repetată până la capătul intervalului (ER) agravează semnele, manipularea în acea direcţie ar agrava cel mai probabil starea.

La aducerea complexului articular la tensiune, dacă durerea se periferice, este o contraindicaţie relativă la manipulare.

Practicianul ar trebui să fie avertizat că un rezultat advers este probabil de la manipulare atunci când mişcarea repetitivă cu forţă progresivă în direcţia manipulării periferice durerea şi reduce funcţia.

Tehnicile de relaxare (caldura, munca musculara si mediul calmant) sunt utile pacientilor care se plang de anxietate, tensiune musculara, rigiditate si durere inainte de manipulare.6

Dacă durerea este plângerea principală, îngheţarea zonei timp de 5 minute provoacă anestezie de suprafaţă şi 20 de minute provoacă sedarea acţiunilor celulelor fusului muscular. Sedarea unui arc reflex muscular înainte de manipularea unei articulaţii dureroase fixate poate facilita tratamentul.2

Dacă pacientul raportează o creştere a durerii sau a rigidităţii după manipulare, îngheţaţi zona de tratament timp de 10 până la 30 de minute pentru a reduce spasmul şi durerea.

„Scopul manipulării este de a restabili mişcarea maximă fără durere a sistemului musculo-scheletic şi echilibrul postural.”9

Nu trataţi spasmul muscular ca o afecţiune primară. Spasmul muscular este aproape întotdeauna un răspuns al organismului la un stimul nociv. Găsiţi cauza şi trataţi-o.10

Punctele declanşatoare sunt iritaţii miofasciale care sunt cauzate frecvent de fixările articulare subiacente. Manipularea poate irita un punct de declanşare şi poate precipita un spasm muscular mai târziu în acea zi.11

PERSPECTIVĂ PISTORICĂ

Manipulările sunt descrise în desenele preistorice din peşteră şi statuile chinezeşti, în jurul anului 2700 î.Hr.12, dar lui Hipocrate i se atribuie cea mai veche prescripţie scrisă a medicului privind metodele de tratament manipulative, care s-a schimbat puţin până în secolul al VI-lea. El a susţinut principiile cheie ale utilizării judicioase a forţei, direcţiei de împingere şi manevrării adecvate a articulaţiilor.13

În timpul Evului Întunecat, preoții acordau tratament medical la mănăstirile lor. Kessler a declarat: „Friar Moultan, din ordinul Sfântului Augustin, a scris The Complete Bonesetter. Textul, care a fost revizuit de John Turner în 1656, sugerează că

manipularea a fost practicată în medii medicale de-a lungul Evului Mediu și Renașterii."

Trei concepte principale dezvoltate în anii 1700 au încă o influență majoră asupra manipulării și astăzi. Primul a susținut că „luxația vertebrală" (osul deplasat) era responsabilă pentru deformarea coloanei vertebrale. Al doilea, opinia medicală principală, a susținut că „cariile coloanei vertebrale" a cauzat deformarea coloanei vertebrale, care a fost tratată cu sângerare și odihnă, condamnând în același timp extensia și manipularea ca fiind atât inutile, cât și periculoase și invocând îngrijorări cu privire la efectele potențial dezastruoase ale manipulării articulațiilor tuberculoase, neoplazice, reumatice sau fracturate. Cel de-al treilea a susținut că mușchii sunt cauza principală a problemelor, iar tratamentul ar trebui să fie odihnă completă sau exercițiu activ, după cum justifica cazul.13

Mai recent, întrebările legate de hernia de disc vertebrală, precipitarea accidentelor vasculare cerebrale, problemele controversate ale rentabilității și eficacității tratamentului manipulativ și lipsa unui diagnostic diferențial de către mulți manipulatori nonalopati au devenit cauze celebre.

Este interesant de remarcat următoarele:

Hipocrate a criticat abuzul de terapie manipulativă de către medici și alții din vremea lui.

Medicii de la sfârșitul anilor 1700 s-au atacat unul altuia metodele de tratament (de exemplu, în The Lancet, 16 decembrie 1826, bannerul de la pagina 347 scria în mod corespunzător „Jurnalul galben").

Chirurgii i-au disprețuit pe „ososetarii" „atunci când se îngăduiau să vorbească despre toți începători și despre lucrările lor."12

Bonesetters și-au păstrat secretele și le-au transmis de la tată la

fiul.

Concurența financiară a fost observată la începutul literaturii de specialitate. „Este cunoscut de majoritatea practicienilor în chirurgie și a fost făcut cunoscut de mulți cu privire la marele lor cost și pierdere, că o mare parte din cazurile de mobilitate afectată sau utilitatea membrelor după o rănire cad în mâinile unei clase de bărbați numite „ososeteri".

Deși a existat o mare animozitate și pretenții de superioritate făcute de diverșii practicieni ai tratamentului manipulativ chiar și până în ziua de azi, „nu pot fi extrase concluzii specifice din literatura științifică pentru sau împotriva eficacității terapiei manipulative spinale sau a fundamentelor patofiziologice din care aceasta este derivată".

Deşi există mai multe şcoli de gândire în chiropractică, fiecare cu propriile puncte forte şi puncte slabe, literatura susţine necesitatea de a combina exerciţiul terapeutic cu manipularea. Reabilitarea coloanei vertebrale, Manualul unui practician, ed. a 2-a. editată de Craig Liebenson4, este considerată o publicație de reper de mulți în domeniu și abordează acest subiect pe larg.

Naturopat

Toate tehnicile naturiste rezultă din combinarea gândurilor celorlalte şcoli de medicină. Acest lucru este potrivit atunci când cineva realizează că nu există puţine noi în manipulare, doar rafinare şi reetichetare. De asemenea, este indicat ca naturopatia să nu pretindă că înființează o școală de gândire asupra manipulării, ci să folosească această metodă de tratament, atunci când este indicată, nu exclusiv, ci ca parte a unui regim terapeutic.

Mai multe şcoli naturiste în trecut au fost asociate cu şcolile de medicină chiropractică şi eclectică. Geneza profesiei de naturopat este bine documentată în Capitolul 4, Istoria medicinei naturopatice.

Osteopat

Andrew Still a părăsit practica de medicină alopată şi a început o şcoală de osteopatie în Kirksville, Missouri. Este foarte probabil ca primul chiropractician, DD Palmer, să fi mers la această şcoală şi să fi învăţat unele dintre tehnici, dar nu este bine documentat. Celebra mişcare „egale, dar separată" a osteopaților a condus la o rezoluție din 1921, prezentată la convenţia Asociaţiei Americane de Osteopatie, care a permis intrarea chiropracticienilor cu nivel avansat în şcolile lor. Cu toate acestea, înainte de moartea sa, a văzut dezertarea profesiei sale de osteopat în rândurile ortodoxiei medicale.18-20 Interesant, manipularea este acum doar un segment electiv în unele şcoli de osteopatie americane, în timp ce în Anglia, unde osteopatia nu face parte din instituția medicală, manipularea este încă pilonul practicii osteopatice.

Revenirea interesului pentru medicina manuală a fost adusă în prim-plan de către Colegiul Osteopat de la Universitatea de Stat din Michigan. Această şcoală predă medicină manuală terapeuţilor fizici, medicilor în medicină şi medicilor în osteopatie. Greenman's1 Principles of Manual Medicine adaugă un text util domeniului medicinei manuale.

Alopat

James Cyriax, James Mennell şi John Mennell au fost medici străluciți care au lucrat pentru a reintegra manipularea în practica medicală. Au scris texte valoroase despre terapia manipulativă, deşi nu au fost total de acord cu privire la efectele pe care le-au obținut prin manipulare. Mennell a susţinut corectarea jocului articular pierdut şi a negat efectul asupra discului intervertebral, în timp ce Cyriax a susținut reducerea unui disc proeminent.10

„Controverse şi dispute" descriu cel mai bine nivelurile superioare ale şcolilor respective de gândire medicală. Impresia pe care cineva o are citind literatura este intoleranța față de

ideile altora exprimate în atacuri ad hominem. Greşeala pe care o fac manipulatorii „laici" şi „non-medicii" nu este ineficacitatea, ci în disponibilitatea lor de a căuta pregătire în afara ordinii frăţeşti a frăţiei „medicale"; să se adreseze publicului în mod direct, mai degrabă decât să comunice exclusiv în cadrul comenzii; şi, cel mai rău, să concureze deschis, economic şi politic, împotriva ordinii frăţeşti.13,15.

Donald B. Tower, în rezumatul preşedintelui la conferinţa Institutului Naţional de Boli Neurologice şi Comunicative şi AVC din 197522, a remarcat un medic care a primit puţin credit pentru contribuţia sa timpurie în domeniu: J. Evans Riadore, un medic londonez care a scris un tratat despre iritaţia nervilor spinali: „He atribuit multe boli ale coloanei vertebrale în această condiţie. orice organ este alimentat deficitar cu energia nervoasă a sângelui, funcţiile sale imediat, iar mai devreme sau mai târziu structura sa devin deranjate." Acesta a fost un punct de vedere reluat ulterior de osteopati şi chiropracticieni.22

Cea de-a cincea ediţie a Spinal Manipulation de Bourdillion şi colab.23, primii autori care au fost manipulatori medicali, a fost în mare parte reelaborată din ediţiile anterioare şi puternic influenţată de metodele osteopatice.

Conştientizarea medicinei manuale a fost promovată de Calliet, McNabb, Maigne, Maitland, Kaltenborn, Williams, Jirout, Lewit, Janda, Bogduk, McKenzie şi mulţi alţii.

Kinetoterapie

James Cryiax l-a influenţat pe Robin McKenzie, un kinetoterapeut din Noua Zeelandă care a dezvoltat ulterior o abordare sistematică numită diagnostic şi tratament mecanic (MDT) al afecţiunilor musculo-scheletice. Este un proces de evaluare şi tratament al afecţiunilor musculo-scheletice bazat pe un istoric mecanic şi pe răspunsul simptomatic şi mecanic al pacientului la mişcare, poziţii şi încărcare.4 Abordarea lui McKenzie este adesea respinsă în mod prejudiciabil drept „exerciţii de extensie pentru zona lombară". El a propus o nouă abordare în abordarea durerilor de spate, care s-a dovedit a fi foarte eficientă în populaţiile cu dureri de spate acute şi cronice, precum şi cu costuri reduse.24 MDT include observaţiile lui McKenzie că majoritatea afecţiunilor se rezolvă singure şi că accentul ar trebui să fie pe prevenirea şi recuperarea funcţiei prin învăţarea pacienţilor cu o postură adecvată şi autogestionare. După ani în care a studiat, a executat şi a cercetat manipularea, el a simţit că doar 20% dintre pacienţi aveau nevoie de terapie manipulativă şi 80% se puteau autotrata folosind strategiile de încărcare a ER învăţate din cărţi sau practicieni.25

P ESTE MEDICINA MANUALĂ TRATAMENTUL CORECT?

Pacienţii cu durere somatică cauzată de factori psihosociali caută adesea o cauză fizică şi un tratament pentru durerea lor. Dacă plângerile care se prezintă nu par să urmeze un model mecanic şi diagrama durerii este neanatomică, luaţi în considerare posibilitatea unor factori psihosociali. Factorii psihosociali la locul de muncă asociaţi cu riscul de accidentare a coloanei vertebrale includ nemulţumirea la locul de muncă, condiţiile de muncă stresante, aşa cum sunt percepute de angajat, practicile angajatorilor raportate ca fiind inechitabile,

abilităţi slabe de adaptare, lipsa de recunoaştere la locul de muncă, sprijinul scăzut al supraveghetorului, o frecvenţă ridicată a problemelor la locul de muncă şi convingerile sau atitudinile negative faţă de consecinţele unei incidenţe majore a durerii de spate în viitor. percepţia pacientului de a fi invalid.28 Dacă istoricul şi înregistrările pacientului includ o evaluare anterioară de către mai mulţi furnizori cu rapoarte contradictorii şi confuze din partea pacientului, se recomandă prudenţă în abordarea managementului pacientului. Dacă aveţi îndoieli, solicitaţi o consultaţie cu un coleg priceput, fiziatr sau specialist adecvat.

Este sigur să te muţi?

Un clinician trebuie să răspundă la întrebarea „Este sigur să „muţi pacientul" folosind terapii conservatoare, exerciţii fizice, mobilizări şi manipulări?" Semnalele roşii s-au dovedit a avea multe rezultate fals pozitive, ducând la teste suplimentare de diagnosticare inutile. Studii recente au arătat că mai puţin de 1% dintre pacienţi s-au prezentat la medicii generalişti cu afecţiuni care au justificat o evaluare diagnostică ulterioară. Steaguri roşii sunt o sursă de intervenţii medicale inutile. Atunci când istoricul medical şi examinarea indică o boală gravă, un compromis neurologic sau un deficit neurologic progresiv, se justifică o evaluare sau o consultare ulterioară. Deşi întrebarea de siguranţă este de obicei răspunsă de pregătirea clinică a furnizorului, o schiţă generală a triajului este prezentată ca punct de plecare pentru a ajuta la determinarea dacă este indicată o evaluare ulterioară înainte de iniţierea sau continuarea îngrijirii.29

Semne de neoplasm

Combinaţia de vârstă peste 50 de ani, antecedente de cancer, pierderea inexplicabilă în greutate de peste 10 kg în 6 luni, eşecul de a se îmbunătăţi după 1 lună de îngrijire conservatoare şi o rată de sedimentare a eritrocitelor (VSH) crescută au o sensibilitate de 100% în identificarea pacienţilor cu neoplasm. Durerea nocturnă, în special durerea care împiedică pacientul să doarmă sau „îl alungă din pat" generează, de asemenea, un grad ridicat de suspiciune.30,31.

Semne de infecţie/inflamaţie/boală

Căldura, umflarea, durerea, roşeaţa şi pierderea funcţiei sunt semnele cardinale ale inflamaţiei. Inflamaţia acută durează de la 1 la 3 zile, iar inflamaţia cronică este de obicei considerată de la 7 zile la 7 săptămâni, dar poate dura până la 12 luni. Etapele dintre inflamaţia acută şi cea cronică se suprapun şi există un continuum.32 Tabloul clinic poate fi confundat cu durerea cronică.

Testele de laborator pot arăta semne precum o proteină C reactivă crescută, VSH sau alte teste pentru artride inflamatorii. Semnele de infecţie pot fi la fel de simple ca o febră scăzută, frisoane, o schimbare la stânga a numărului de celule albe din sânge, semne de agravare a bolii cronice sau prezentarea sinceră a unei boli acute.

Manipularea este contraindicată pe o zonă cu inflamaţie acută, dar durerea acută poate fi rezultatul durerii mecanice. Tratamentul ţesuturilor ar trebui să fie ghidat de nivelul de

inflamaţie şi de răspunsul ţesutului la testarea mecanică, conform metodologiei MDT, pentru a determina dacă pacientul trebuie să se odihnească sau să urmeze mişcări terapeutice specifice. Observaţi rezultatele post-tratament pentru a vedea dacă semnele de inflamaţie se agravează, indicând aplicarea incorectă sau terapie necorespunzătoare.

Semne de tulburare neurologică sau deficit neurologic progresiv

O pierdere a senzaţiei, scăderea sau absenţa reflexului profund al tendonului, pierderea forţei musculare şi tensiunea pozitivă a rădăcinii nervoase sunt semne ale implicării rădăcinii nervoase. Dacă doar aceste constatări neurologice sunt prezente şi nu se înrăutăţesc progresiv, îngrijirea conservatoare adecvată poate fi eficientă.34 Ameţelile, atacurile de cădere, diplopie, disartrie, disfagie, amorţeală, nistagmus şi greaţă sunt semne mai îngrijorătoare de implicare a sistemului nervos central. Pierderea controlului vezicii urinare sau intestinului sau anestezia cu şa necesită o evaluare urgentă cu imagistica prin rezonanţă magnetică a coloanei lombare. Dacă există deficit neurologic progresiv de slăbiciune, pierderea senzaţiei şi pierderea funcţiei sau semnele şi simptomele menţionate anterior, este indicată consultarea unui coleg competent, fiziatr sau neurochirurg.

Semne de fractură

O fractură are de obicei o cauză traumatică evidentă atunci când pacientul este tânăr sau de vârstă mijlocie. La pacienţii mai în vârstă, fracturile patologice reprezintă o preocupare, mai ales dacă există antecedente de utilizare prelungită sau repetă a steroizilor. Fiţi atenţi la fracturile oculte după accidente de vehicule cu motor sau leziuni sportive şi fracturi netraumatice la vârstnici. Semnele roşii care sugerează o fractură vertebrală sunt vârsta de peste 50 de ani, sexul feminin, traumatismele majore, durerea şi sensibilitatea şi o leziune dureroasă care distrage atenţia. În special, priviţi deasupra şi dedesubtul locului rănirii, deoarece forţa traumei poate fi transmisă şi poate provoca o fractură la o anumită distanţă de locul impactului.35 Într-o fractură de pelvin, există întotdeauna o fractură în două locuri în inel.36

Este cea mai bună mişcare de tratament sau odihnă?

Durerea poate fi confuză şi poate duce la concluzia că este prezentă inflamaţia. Dacă durerea este durere constantă, palpitantă sau arsură, aceasta sugerează că durerea are o cauză chimică şi este inflamaţie. Când durerea dispare, chiar şi pentru 30 de minute într-o zi, sugerează că durerea se datorează presiunii mecanice asupra ţesutului. Pentru a ilustra acest punct, îndoiţi degetul înapoi până când simţiţi o tensiune şi ţineţi-l. La început s-ar putea să simţi doar disconfort, dar după o perioadă lungă de timp, va deveni dureros. Apoi, încercaţi să îndoiţi degetul înapoi, dincolo de efort, până când vă doare. Durerea pe care o simţi se datorează tensiunilor anormale asupra unui ţesut normal; nu este nimic în neregulă cu degetul tău! Nu aveţi nevoie de medicamente, modalităţi sau terapie manuală. Pur şi simplu nu mai suprasolicitaţi ţesuturile moi. Robin McKenzie a folosit acest exemplu aparent simplu pentru a învăţa consecinţele încărcării ER susţinute ca o cauză comună a durerii - durerea mecanică mai degrabă decât durerea cauzată de inflamaţie.25,37.

Dacă durerea este cauzată de inflamaţie, cel mai bine este să vă odihniţi până când inflamaţia a fost redusă. Dacă durerea este mecanică, cel mai bine este adesea să te mişti, dar cât de departe trebuie să te mişti şi în ce direcţie?

În ce direcţie să se mişte?

Abordările comune pentru a determina în ce direcţie să mişte pacientul sunt testele ortopedice, testele selective de tensiune tisulară şi MDT McKenzie. Fiecare poate informa medicul despre ţesuturile implicate şi poate ajuta la formularea unui program de tratament adecvat.

Teste ortopedice

Testele ortopedice sunt concepute pentru a sublinia ţesutul deteriorat şi pentru a reproduce durerea plângerii primare. Examinatorul nu caută doar raportarea durerii ca rezultat al manevrei, ci mai degrabă durerea care este specifică testului şi reproduce durerea plângerii primare. Prin urmare, trebuie reţinut următoarele:

Examinatorul poate înrăutăţi pacientul forţând testele sau efectuându-le incorect.

Cele mai puţin stresante teste ar trebui făcute mai întâi. Dacă primul test provoacă durere severă, majoritatea celorlalte mişcări vor fi dureroase ulterior şi vor încurca rezultatele.

Testul prin definiţie are un răspuns pozitiv, care se corelează cu o afecţiune specifică care trebuie produsă atunci când testul este efectuat pentru ca testul să fie pozitiv (de exemplu, testul Lindner şi testul Soto Hall sunt efectuate în acelaşi mod, dar constatările pentru raportarea unui test pozitiv sunt diferite).

Testul trebuie să reproducă durerea plângerii primare şi să fie pozitiv conform definiţiei testului.

Testele sunt centrate în medicina alopată pentru a diagnostica patologia, fractura, entorsa/tulpina moderată până la severă şi luxaţia. Deşi pacientul simte durere din cauza mişcărilor acestor teste, acestea nu sunt adevărate teste pozitive doar pentru că pacientul raportează că mişcarea o doare.

Atunci când mai multe teste ortopedice sunt efectuate fără discernământ într-o singură vizită, fără a înţelege mecanismul de acţiune al stresului pe care aceste manevre îl pun asupra ţesuturilor, examinatorul involuntar nu face decât să supună pacientul la trauma unei serii de manevre dureroase care nu fac decât să deruteze medicul şi să agraveze starea pacientului. Textele detaliate care acoperă această zonă includ cele ale lui Magee38 sau Evans39; astfel de texte sunt utile şi ar trebui să fie consultate pentru informaţii suplimentare. Este şi mai util să participaţi la programe în care practicieni cu experienţă predau abilităţi şi cunoştinţe practicienilor fără experienţă.

Teste selective de tensiune tisulară

Aceasta este o introducere în diagnosticul diferenţial al leziunilor ţesuturilor moi prin intermediul mişcărilor active şi pasive folosind testele selective de tensiune tisulară ale lui James Cryiax10; acest subiect este tratat în profunzime în Kessler14 şi Magee.38

Mişcări active. În primul rând, intervalele active de mişcare (ROM) sunt efectuate pentru a determina ROM voluntară şi starea pacientului. Măsurarea ROM-urilor active nu poate diferenţia dacă pierderea funcţiei se datorează durerii, slăbiciunii, rigidităţii şi/sau leziunii, dar este util să se determine toleranţa pacientului la mişcare şi cât de păzit este pacientul când se mişcă.

Teste izometrice rezistente. În continuare, se efectuează teste musculare izometrice pentru a testa ţesutul contractil (muşchi şi tendoane) cu articulaţia în neutru pentru a evita implicarea ţesuturilor necontractile. Se pot observa următoarele rezultate:

Normal — nedureroasă şi cu putere deplină

Ruptura minoră - durere cu toată puterea

Lăcrimare moderată - durere cu puţină forţă

Deficit neurologic - fără durere şi puţină forţă

Mişcări pasive. Când articulaţia este pusă printr-o mişcare pasivă, atinge un punct final, care are o „sensare finală" care ajută la determinarea stării ţesutului moale din jurul articulaţiei. Simţul final al unei articulaţii poate fi unul dintre următoarele:

Normal - cantitatea de mişcare şi senzaţie a ţesuturilor sunt adecvate pentru vârstă

Anormale – senzaţii finale normale care nu sunt normale pentru articulaţie şi ROM care sunt testate (de exemplu, senzaţia de os pe os este senzaţia finală normală la cot când este extins, dar este anormală când apare la ER al extensiei genunchiului)

Patologice - aceste senzaţii finale sunt prezente numai în articulaţiile care au suferit modificări patologice

Sentimente normale

Senzaţie capsulară. Acesta este un sentiment ferm, „de piele", simţit, de exemplu, atunci când umărul normal este în rotaţie externă completă. Când este resimţit împreună cu un model capsular de restricţie şi în absenţa unei inflamaţii semnificative sau a efuziunii, indică fibroză capsulară.

Senzaţie finală osoasă. Se simte brusc, ca atunci când mutaţi cotul normal în extensie completă. Atunci când însoţeşte o restricţie a mişcării, poate sugera modificări osoase hipertrofice, cum ar fi cele care apar cu o boală degenerativă a articulaţiilor sau o posibilă uniune defectuoasă a segmentelor osoase după vindecarea unei fracturi.

Simțul final de aproximare a țesutului moale. Aceasta este o senzație moale, ca atunci când flexați complet cotul sau genunchiul normal. Poate însoți restricția articulară în prezența unei hipertrofii musculare semnificative.

Senzație finală musculară. Această senzație mai cauciucoasă seamănă cu ceea ce se simte la extremele ridicării picioarelor drepte (SLR) de la tensiunea de pe ischiogambieri. Este mai puțin bruscă decât o senzație finală capsulară.

Sentimente finale anormale. Țesutul implicat este determinat de răspunsul la ROM-urile pasive și de mutarea articulației în ER și în poziția de pachet închis.

Mușchi sau tendon. Mișcările active și pasive sunt limitate sau dureroase sau ambele. Durerea este cauzată de contracția activă sau întinderea pasivă a unității musculare-tendinoase inflamate sau rupte.

Ligamentele. Atât mișcările active, cât și cele pasive sunt limitate sau dureroase, sau ambele, în aceeași direcție din cauza întinderii ligamentului inflamat sau rupt.

Model capsular. Doar articulațiile care sunt controlate de mușchi au un model capsular. Durerea este cauzată atât de mișcări active, cât și pasive, iar limitarea mișcării este într-o anumită proporție care este enumerată în tabelele din textul lui Kessler.14

Sentimente articulare patologice. Simțurile articulare patologice indică un proces de boală; sunt limitate și nu sunt niciodată normale:

Gol – bursita, leziune ocupanta de spatiu, neoplasm

Boggy — efuziune articulară

Spasm - protejarea de inflamație

Dereglare internă — corp liber/menisc rupt

Diagnosticul și terapia mecanică a lui McKenzie (MDT)

MDT este un sistem de nepreţuit pentru practicienii care efectuează terapie manuală. Mai degrabă decât o tehnică, este o metodă de diagnostic determinată de răspunsul la mișcarea și presiunea repetată asupra articulațiilor și țesuturilor moi care, odată stăpânită, permite evaluarea și selecția rapidă a pacienților pentru tratament. De asemenea, îi identifică pe cei care nu sunt susceptibili de a răspunde la terapia manuală, astfel încât programul de tratament al furnizorului să poată fi modificat sau pacientul poate primi rapid o recomandare adecvată. Resursele disponibile sunt clase de la Institutul McKenzie despre MDT, manualele lui McKenzie40,41 și un capitol din textul lui Liebenson.4 Doar câteva dintre multele concepte utile din metoda McKenzie sunt discutate în cele ce urmează. Reţineţi că McKenzie a afirmat că doar 20% dintre pacienți au avut nevoie de terapie manipulativă, iar prevenirea este cheia succesului în modelul său.

Centralizare și periferizare

O problemă a coloanei vertebrale cervicale poate trimite durerea la omoplat, braţ, antebraţ şi mână. O problemă a spatelui lombar poate referi durerea la articulaţia sacroiliace (SIJ), fese, coapsă, picior şi picior. Când durerea de referinţă de la coloană este adusă mai aproape de linia mediană ca răspuns la mişcări, poziţie sau sarcină şi rămâne redusă, se numeşte „centralizare".24 Când durerea iese din coloană vertebrală ca răspuns la mişcări, poziţie sau sarcină, se numeşte „periferizare". Când o mişcare produce centralizare, este o mişcare de urmat pentru tratament. Când o mişcare provoacă periferizare, este o mişcare de evitat, deoarece probabil va agrava starea. Dacă nicio mişcare sau poziţie nu centralizează durerea, este un prognostic mai prost pentru răspunsul la metoda de tratament utilizată. Deşi acest fenomen este asociat în mod obişnuit cu probleme ale discului vertebral, poate fi observat în multe probleme musculo-scheletice.

Durere de sfârşit şi durere în timpul mişcării

Durerea finală (ERP) este resimţită numai atunci când articulaţia este mutată în ER. Este un semn al ţesuturilor moi deranjate sau scurtate adaptativ din jurul complexului articular. Important este că acesta este un indiciu că tehnicile de întindere şi mobilizare ar trebui utilizate înainte de manipulare. Dacă articulaţia nu este mobilizată în mod repetat la UR, manipularea poate provoca agravarea plângerii. Când articulaţia este complet întinsă, după o progresie a forţelor descrise în secţiunea „Efectuarea manipulării", practicantul poate determina dacă şi în ce direcţie este indicată mobilizarea sau manipularea.

Durerea în timpul mişcării (PDM) este durerea care este resimţită în timpul mişcării articulaţiilor, precum şi în sala de urgenţă. ROM-ul comun poate fi, de asemenea, restricţionat. PDM este un semn al tulburării ţesuturilor moi, adesea considerată ca o problemă a discului vertebral. Trebuie evitate mişcările sau poziţiile care măresc PDM-ul şi provoacă o restricţie crescută a mişcării după efectuarea mişcării. Când o mobilizare sau o manipulare creşte PDM sau restricţie, este important să găsiţi o mişcare sau o poziţie care să reducă PDM şi să restabilească mişcarea cât mai curând posibil pentru a reduce iritaţia ţesuturilor. De asemenea, poate fi indicată aplicarea de gheaţă, analgezice şi/sau medicamente antiinflamatoare.

p EVALUARE PRETRATAMENT

Evaluare funcţională

Adesea, accentul se pune pe răni, patologie şi boală, dar majoritatea durerilor musculo-scheletice sunt cauzate de patomecanica din cauza tensiunii posturale şi repetitive, a neutilizarii, a decondiţionării, a oboselii şi a factorilor nutriţionali care trebuie abordaţi pentru ca tratamentul să aibă succes. Odată ce partea din starea pacientului care este o problemă musculo-scheletică a fost stabilită, ar trebui determinată defecţiunea mecanică. Tratamentul manipulativ fără corectarea defecţiunii mecanice are ca rezultat un tratament prelungit şi recurenţă. Detectarea acestui lucru este uneori uşoară, în timp ce alteori este un mister care necesită o investigaţie atentă, aşa cum se discută în McKenzie,371 Greenman,1 Lewit5 şi Liebenson4.

Observaţi postura pacientului. Dacă el sau ea este înclinat şi antalgic în lateral şi/sau înainte, din cauza unui episod de durere de gât sau spate, indică o masă mare care ocupă spaţiu, care este cel mai adesea discul, dar ar putea fi alt ţesut moale sau patologie. Procedaţi încet şi cu atenţie, evitând orice mişcare care provoacă periferizare, creşte PDM sau măreşte obstrucţia mişcării.

Stabiliţi punctul de referinţă al locaţiei plângerii şi răspunsul acesteia la mişcare şi apoi repetaţi moţiunile către ER. În coloana cervicală, testaţi flexia, extensia, rotaţia şi îndoirea laterală. În coloana lombară, testaţi flexia, extensia şi translaţia laterală. Procedurile de testare sunt descrise în detaliu cu fotografii în textul lui Liebenson.4

Observaţi ROM-ul. Dacă există plângeri la sau sub omoplat sau fesă, este important să testaţi reflexele, forţa musculară, senzaţia şi semnele de tensiune a rădăcinii nervoase pentru a evalua dacă rădăcina nervoasă este afectată. Se pot adăuga teste suplimentare după cum este indicat.

Coloana cervicală

Coloana cervicală prezintă o provocare de diagnostic. Deşi mecanismul testelor la nivelul coloanei lombare este similar, zona este mult mai delicată şi, prin urmare, necesită o aplicare mai atentă.

Există o discuţie considerabilă asupra subiectului accidentului vascular cerebral vertebrobazilar (VBS) după manipularea coloanei cervicale. Testele efectuate în cabinet nu s-au dovedit eficiente, dar istoricul ar trebui să avertizeze practicantul asupra posibilităţii unei insulte VBS, iar manipularea este contraindicată. Prezenţa semnelor enumerate în secţiunea „Semne de tulburare neurologică" sunt semne importante care indică a nu folosi mobilizarea sau manipularea. Cei mai importanţi factori de risc identificaţi de Terrett42 au fost ameţelile, instabilitatea, ameţelile, vertijul şi durerea bruscă severă în partea laterală a capului sau a gâtului, care este diferită de orice durere pe care pacientul a avut-o înainte. Dacă practicantul alege să urmeze modelul progresiei forţei, apariţia acestor simptome în mobilizările timpurii contraindica progresarea forţei şi manipularea. Cu toate acestea, VBS a apărut în timpul unei examinări pur şi simplu prin faptul că pacientul îşi întoarce capul. Incidenţa este mică, dar lipsa acestei prezentări clinice este devastatoare, deşi nu este cauzată în mod clar de evaluare sau de tratamentul manipulativ.43

Dacă există compresie a rădăcinii nervoase sau instabilitate cervicală, pacientul se poate prezenta ţinând capul, ridicându-l cefalic pentru a decomprima coloana vertebrală şi rădăcina, ceea ce este un indiciu clar pentru stabilizare şi transport imediat. Orice astfel de prezentare este cel mai bine gestionată de personalul departamentului de urgenţă, deoarece chiar şi evaluarea pasivă a ROM poate provoca vătămări permanente.

Dacă există iritaţie a plexului brahial sau a unei rădăcini nervoase, pacientul poate sprijini braţul în abducţie şi flexie, sprijinind adesea mâna pe vârful capului. Acesta este un semn de a proceda cu prudenţă. Trebuie evitate orice mişcări care provoacă periferizare, iar mişcările care produc centralizare trebuie urmărite. În cazurile în care nu există deficite şi

toate semnele şi simptomele sunt ameliorate prin ridicarea braţului, acesta poate fi singurul tratament necesar. Dacă sunt prezente semne evidente de compresie a rădăcinii nervoase, mobilizarea şi manipularea trebuie efectuate cu prudenţă.

Distragerea Cervicală

Dacă distragerea capului de la umeri determină agravarea plângerilor pacientului la 12 lbs de tracţiune (greutatea medie a capului), sunt indicate tehnicile de stabilizare şi relaxare. Dacă distracţia capului de la umeri provoacă ameliorarea durerii radiante la 12 lbs de tracţiune, creşteţi încet tracţiunea la 25 lbs. Dacă acest lucru ameliorează plângerea durerii de gât, este un indiciu că mobilizarea şi tracţiunea sunt terapii indicate. Dacă agravează plângerea, este un indiciu de inflamaţie sau instabilitate şi sugerează prudenţă în utilizarea mobilizării sau a tracţiunii.

Compresia cervicală care provoacă durere radiantă la nivelul braţelor este un semn care indică iritaţia rădăcinii nervoase de la disc şi este tratată prin răspunsul la simptom care centralizează plângerea braţului.

Rotaţie maximă a colului uterin, îndoire laterală şi compresie

Dacă rotaţia maximă a colului uterin, îndoirea laterală şi compresia provoacă durere radiantă a braţului, este un semn de compresie a rădăcinii nervoase şi numai un medic calificat ar trebui să încerce manipularea în acea direcţie.

Manevra lui Spurling

Atunci când rotaţia cervicală combinată, îndoirea laterală şi extensia cu suprapresiune (manevra lui Spurling) agravează sau reproduc plângerea sau iradiază durerea la nivelul spatelui mediu sau braţului, aceasta indică iritaţia rădăcinii nervoase, iar manipularea în acea direcţie expune pacientul riscului de agravare a acestei stări. Dacă durerea este locală, este un semn de iritare a faţetelor care adesea răspunde bine la manipulare. Practicianul poate testa răspunsul cu mobilizare repetată la ER; dacă se produce doar ERP, atunci forţa sporită poate fi folosită în mod judicios.

După ce s-a stabilit că leziunea nu este o leziune ortopedică sau neurologică „dură”, se folosesc teste de tensiune diferenţială a ţesutului pentru a determina ţesutul implicat. Mişcările repetate adecvate către ER şi mobilizarea şi/sau manipulările calificate sunt identificate prin centralizarea simptomelor şi îmbunătăţirea funcţiei.

Semne de tensiune a membrelor superioare

Butler44 a descris, în detaliu, identificarea semnelor de tensiune a rădăcinii cervicale utilizând testele de tensiune ale membrelor superioare dezvoltate de Elvy în 1979. Testele sunt utile pentru a ajuta la ghidarea tratamentului.

Coloana vertebrală lombară şi articulaţia sacroiliacă

În timpul SLR în decubit dorsal, rădăcinile nervoase lombare încep să dezvolte tensiune la aproximativ 35 de grade. Dacă SLR provoacă dureri de picioare sub 30 de grade, este probabil din cauza întinderii rădăcinii nervoase lombare în prezența unei leziuni care ocupă spațiu sau a unei patologii semnificative de șold. SLR peste 35 de grade provoacă creșterea tensiunii rădăcinii nervoase ipsilaterale, strângere ipsilaterală a ischiobigiolarelor și poate expune disfuncții sau tulburări lombare pe măsură ce piciorul drept se deplasează spre ER. Odată găsit ER dureroasă, se coboară membrul la intervalul fără durere și apoi se efectuează rotația internă și flexia dorsală a piciorului și a degetului mare. Dacă această manevră provoacă revenirea durerii de picior, există probabil tensiune pe rădăcinile nervoase lombare. Deoarece manevra SLR stresează mai multe țesuturi, testul poate induce în eroare și poate fi oarecum dificil să se determine ce este o constatare pozitivă până când abilitățile practicianului se dezvoltă, dar rezultatul pozitiv ar trebui descris pentru a ajuta la clarificarea constatărilor.

Evaluarea simptomelor piciorului radiant

Urmând principiul „Nu face rău", ar trebui să testați mai întâi reflexele și senzația, apoi să treceți la teste active, cum ar fi manevra Valsalva, pentru a testa presiunea intratecală crescută. Dacă durerea radiantă rezultă din manevra Valsalva, este un semn al unei leziuni ocupante de spațiu. Apoi, practicantul ar trebui să facă SLR, adăugând flexia dorsală a piciorului cu extensia degetului mare pentru a determina dacă tensiunea radiculară reproduce sau agravează simptomele radiante ale piciorului. Evaluarea cu protocoale MDT este recomandată și este superioară protocoalelor ortopedice standard pentru evaluarea funcțională. Testele utilizate în mod obișnuit sunt testele de compresie (ridicarea bilaterală a picioarelor Milgram și testul Lindner [flexarea forțată a trunchiului în timp ce pacientul este în decubit dorsal]); aceasta forțează discul în spate (dacă este hernie) și determină creșterea presiunii intraabdominale, având ca rezultat creșterea presiunii intratecale (efectul Valsalva).

Câteva idei suplimentare pentru găsirea zonei de leziune în coloana lombară sunt următoarele:

Susține Adams (testul centurii) - Cu pacientul în picioare, medicul îl face să se aplece înainte și notează nivelul durerii. Medicul asigură apoi pelvisul pacientului îmbrățișând cu brațele spinele iliace anterioare superioare, apăsând sacrul pacientului în șoldul medicului. Dacă durerea pacientului este scăzută, indică leziunea se află în pelvis (probabil SIJ sau șold); dacă durerea crește, este în coloana lombară.

Testul lui Patrick—Flexia, abducția și rotația externă a șoldului sunt blocate; aceasta provoacă durere peste fosa inghinală și în coapsă atunci când este prezentă o leziune de șold.

Aceasta este doar o introducere la o problemă comună care poate prezenta multe variații. Studiul atent al mecanismului de acțiune al testelor utilizate poate confirma, mai degrabă decât să încurce, o impresie diagnostică.

Evaluarea articulaţiei sacroiliace

SIJ este „terenul de gunoi” pentru durerea de la coloana lombară, la fel cum omoplatul este „depozitul” pentru durerea de la coloana cervicală. Cheia pentru a determina dacă problema se află în SIJ este să excludeţi mai întâi toate problemele lombare. În al doilea rând, Laslett45 a determinat că atunci când două sau mai multe dintre următoarele teste SIJ produc durere concordantă, este foarte probabil ca SIJ să fie generatorul durerii.

Testul de gapping - pacientul este în decubit dorsal. Examinatorul îşi încrucişează braţele, plasând călcâiele mâinilor pe coloana iliacă anterioară superioară, apăsând cu forţă lateral şi în jos în masă pentru a „depărta” SIJ, încercând să întindă ligamentele anterioare SIJ.

Test de compresie—Pacientul este întins pe o parte, cu SIJ dureroasă în sus. Presiunea este direcţionată către creasta iliacă opusă, încercând să comprimaţi SIJ anterioară şi să întindeţi ligamentele SIJ posterioare.

Forfecare posterioară sau „împingere a coapsei”—Pacientul este în decubit dorsal. Mâna medicului, un bloc mic sau un sac de nisip este plasat sub sacrul pacientului. Şoldul este flectat la 90 de grade (perpendicular pe podea), genunchiul este flexat maxim şi se aplică o împingere în jos pe axul femurului. Ar trebui evitată adducţia şoldului, deoarece aceasta va provoca durere la pacienţii normali.

Torsiunea pelviană (testul Gaenslen) - pacientul este în decubit dorsal la marginea mesei, cu o coapsă extinsă peste marginea mesei. Pe de altă parte, şoldul şi genunchiul sunt flectate spre piept. Se aplică suprapresiune pe coapsa extinsă pentru a accentua rotaţia posterioară a părţii opuse. Acest lucru ar trebui să fie efectuat pe ambele părţi.

Împingere sacră - Cu pacientul întins în decubit, examinatorul se împinge în jos pe sacrum.

Forfecare craniană—Cu pacientul înclinat, presiunea craniană este aplicată la vârful sacrului cu mâinile examinatorului, în timp ce glezna laterală dureroasă este plasată între genunchii examinatorului şi este tracţionată caudal.

Tehnicile de corectare a acestor fixări sunt descrise în Maigne,46 Bourdillion23 şi Maitland.2

P CONCEPTE DE TRATAMENT

Note despre arta manipulării

Manipularea este o artă. Presupunând un diagnostic diferenţial adecvat, se dobândeşte un „simţ” care permite recunoaşterea diferenţelor dintre tipurile de fixare a articulaţiilor şi cunoaşterea momentului de manipulare.

Când o mişcare provoacă durere, ea nu trebuie efectuată decât dacă diagnosticul stării pacientului este sigur şi mişcarea nu va cauza niciun rău.46

Mişcare comună

Descrierile mişcărilor articulare pot deveni elaborate, sau se poate spune pur şi simplu că există şase grade de libertate de mişcare (plus extensia pe axa lungă): flexie, extensie, rotaţie la stânga şi la dreapta şi îndoire laterală stânga şi dreapta. Nu toate articulaţiile au toate cele şase grade de mişcare. Gradele şi ROM-urile normale ale articulaţiilor sunt enumerate în textele de anatomie şi kinesiologie. Dacă se pierde sau se blochează un grad de mişcare, trebuie determinat tipul de fixare şi ce formă de medicament manual este indicată.

Concepte de barieră

Mişcarea articulaţiei este descrisă de la neutru la un RE care este în cele din urmă limitat de bariera anatomică, care, dacă este depăşită, provoacă traumatisme tisulare. Extinderea ROM activă poate fi mărită prin mişcare pasivă până la un punct în care toate ţesuturile din jurul articulaţiei au fost aduse la tensiune, numit barieră elastică.1 Dincolo de bariera elastică este un mic ROM denumit spaţiu parafiziologic.47 În spaţiul parafiziologic are loc cavitaţia articulară, sunetul „popping". Când articulaţiile şi ţesuturile moi sunt disfuncţionale, pot apărea modificări ale ROM atât în interiorul ROM, cât şi la sfârşitul acestuia. Dacă ne concentrăm doar pe lucrul în spaţiul parafiziologic, se limitează sever efectele care se pot produce asupra disfuncţiei.

Înainte de a utiliza manipularea, gândiţi-vă la senzaţia finală a articulaţiei (modul în care se simte articulaţia la capătul ROM) şi determinaţi ce model este prezent:

• Senzaţie de capăt edematoasă şi mlaştină – indică revărsare articulară şi posibil inflamaţie. Spasmele musculare nu trebuie tratate ca o afecţiune primară, deoarece sunt aproape întotdeauna răspunsul organismului la un stimul nociv sau o defecţiune patofiziologică. Sunt indicate crioterapia, galvanismul pozitiv, ultrasunetele pulsate şi mişcările blânde, repetate frecvent în cadrul ROM-ului activ.

Sensare elastică şi întinsă la capăt - fixare ligamentară (aşa cum se simte la genunchiul normal în testele de stres la îndoire laterală şi testele cu sertar). Manipularea funcţionează bine pe aceste tipuri de fixare. Creşterea curentului sinusoidal şi interferenţial, ultrasunetele şi pachetele calde umede facilitează tratamentul. Se poate urma cu crioterapia in stadiile subacute.

Simţul final os-pe-os - de obicei indică o boală degenerativă a articulaţiilor (aşa cum se simte în cotul normal în extensie). Dacă există crepitus fin, poate fi prezentă o boală articulară degenerativă uşoară (DJD); crepitarea grosieră indică DJD moderată, iar scârţâitul articulaţiilor poate fi DJD avansat. Diatermia, băile de contrast şi alte terapii naturiste indicate în osteoartrita sunt de ajutor.

Pregătirea pentru manipulare

Camera trebuie să fie la o temperatură ambientală confortabilă, iar medicul nu trebuie să poarte ceasuri sau bijuterii care ar putea prinde părul sau pielea pacientului.

Medicul trebuie să fie confortabil şi relaxat. Manipularea este o artă, dar, în general, manipularea în poziţie laterală a pelvisului şi a coloanei lombare este cea mai uşoară pe o masă care este la înălţimea genunchilor; manipularea toracică în decubit dorsal şi în decubit dorsal este cea mai uşoară la mijlocul coapsei; iar manipularea cervicală este cea mai uşoară atunci când este aşezat, în genunchi sau pe o masă la înălţimea taliei. Se poate schimba înălţimea mesei sau pur şi simplu să se îndoaie la genunchi. Manipularea articulaţiilor extremităţilor poate fi efectuată în orice poziţie care permite medicului controlul asupra articulaţiilor şi părţilor corpului.

Pacientul trebuie să fie confortabil şi relaxat pe o masă fermă, dar bine căptuşită. Pentru un tratament manipulativ, pacientul trebuie să fie într-o poziţie care ameliorează simptomele.

Efectuarea manipulării

Manipularea unei articulaţii este efectuată pentru a corecta fixarea articulaţiei. Odată ce zona de manipulat a fost evaluată corespunzător:

Testaţi direcţia de împingere manipulativă cu mobilizare repetată la ER pentru a vă asigura că durerea nu se perifericizează, mişcarea nu creşte PDM şi mişcarea nu are ca rezultat o obstrucţie crescută a mişcării de la mobilizare, folosind o progresie a forţei pentru a determina efectul direcţiei şi al forţei aplicate.

Aceasta este o progresie logică în trepte a forţei generate mai întâi de pacient, apoi de medic. Avantajele sunt confortul crescut al pacientului, capacitatea de a „testa apele" şi scăderea riscului de vătămare din cadrul procedurii. Paşii sunt următorii:

Forţa generată de pacient — pacientul face toată mişcarea în mod activ.

Suprapresiune generată de pacient — pacientul foloseşte o curea, un punct de sprijin etc., pentru a creşte mişcarea către ER.

Forţa generată de practician - practicantul mobilizează în mod repetat articulaţia către ER.

Practicianul foloseşte impuls manipulativ dacă apar răspunsuri pozitive care includ centralizarea, reducerea posturilor antalgice, creşterea ROM şi scăderea PDM. Este o contraindicaţie relativă pentru a continua cu pasul 4 dacă nu există un răspuns pozitiv la paşii 1 până la 3.

Stabilizaţi zona de manipulat: Un punct de stabilizare este creat de o mână şi greutatea corporală a medicului, în timp ce cealaltă mână efectuează manipularea. Corecţiile minore ale poziţiei părţii stabilizate sau a mâinii, sau ambele, sunt adesea interpretate de către un observator ca mişcări de răsucire sau de strângere. Răsucirea şi strângerea sunt greu de controlat şi pot răni pacientul.

Aduceţi articulaţia la tensiune, îndepărtând slăbiciunea ţesutului periarticular. Mobilizarea cu slăbirea ţesuturilor care nu este absorbită este sigură, dar manipularea atunci când este prezentă slăbirea ţesuturilor provoacă leziuni.

Împingeţi numai atunci când pacientul este relaxat şi se simte fixarea. Împingerea manipulativă poate fi descrisă după următoarele:

Direcţia liniei de împingere — prin spaţiul articular, paralel cu suprafeţele articulare sau tangenţială la punctul de fixare.

Viteză — lentă pentru mobilizări. Viteza mare poate corecta fixările articulare, iar viteza trebuie să fie mai mare decât timpul de reacţie al pacientului, altfel va rezulta o leziune prin deformare dacă rezistenţa musculară a pacientului apare în momentul împingerii manipulative.

Amplitudine - guvernată de calitatea sănătăţii ţesutului, calitatea fixării şi localizarea stării pe spectrul răspunsului la inflamaţie.

După ce bariera elastică a fost întinsă, manipularea repetată în aceeaşi direcţie este complicată deoarece tensiunea simţită în mod normal înainte de manipulare este redusă sau absentă timp de cel puţin 20 de minute. Acelaşi fenomen are loc atunci când cineva „pop" degetele. Riscul de accidentare este mult mai mare şi se recomandă trecerea la tehnici de mobilizare sau de relaxare musculară activă, mai degrabă decât manipularea repetată.

Reevaluează

Starea fixării articulaţiei trebuie reevaluată după fiecare tratament pentru a determina dacă terapia a avut succes.

O singură manipulare rareori corectează complet o problemă. Învăţarea unei tehnici de scanare comună arată unde sunt problemele care necesită o evaluare suplimentară. Scopul este de a atenua afecţiunile acute sau, dacă nu reuşesc, de a le transforma în afecţiuni subacute şi de a rezolva afecţiunile subacute şi cronice înainte ca acestea să provoace un răspuns de oboseală cronică, fixare articulară, degenerare sau miozită cronică.

Tehnica de depanare

Problemele comune care blochează manipularea cu succes pot fi depăşite prin următoarele:

Învăţarea analizei jocului articular asupra articulaţiilor periferice şi exersarea manipulărilor acestor articulaţii înainte de a încerca să manipuleze articulaţiile coloanei vertebrale.

Practicarea procedurii de manipulare cu mişcări oscilatorii uşoare repetate în timp ce modifică direcţia pentru a simţi modificările tensiunii articulare, câştigând astfel experienţă, încredere şi cunoştinţe fără a provoca răni.

Fiind sigur de procedură; în caz contrar, pacientul poate simţi ezitarea şi paza medicului, prevenind manipularea şi crescând riscul unui rezultat slab.

Simţirea fixării articulaţiei pe măsură ce este adusă la tensiune; în caz contrar, manipularea traumatizează ţesuturile în mod inutil sau nu obţine rezultatul dorit.

Învăţarea artrologiei articulaţiei care urmează să fie manipulată pentru a nu pune articulaţia într-o poziţie „blocata” sau blocată care va face ca forţa manipulării să fie dispersată în ţesuturile şi articulaţiile din jur.

Predarea personală este de nepreţuit, dar cu excepţia cazului în care argumentele mecanicii articulare, patomecanicii şi fiziopatologia stau la baza abordării profesorului, poate fi confuză şi poate duce la concluzii eronate. Lista de lecturi suplimentare include texte de Bourdillion, Greenman, Liebenson şi Maitland; acestea sunt surse bune pentru a învăţa elementele de bază ale artei.

REFERINȚE

Greenman P. Principiile medicinei manuale. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; 39-44.

Maitland GD. Manipularea periferică. a 3-a ed. Londra: Butterworth-Heinemann; 1991.

Bigos S, Bowyer O, Braen G, et al. Probleme acute de spate la adulţi. Rockville, MD: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, Agenţia pentru Politici şi Cercetare în domeniul Sănătăţii; 1994.

Liebenson C, ed. Reabilitarea coloanei vertebrale: manualul unui medic. a 2-a ed.

Baltimore: Williams & Wilkins; 2007.

Lewit K. Terapia manipulativă în reabilitarea aparatului locomotor. Boston: Butterworth-Heinemann; 1985.

Arnell P, Beattie S. Căldura şi frigul în tratamentul hipertonicităţii. J Can Phys Asoc. 1972;24:61-67.

Stamford B. Dându-le rănilor tratamentul rece. http://www.physsportsmed.com/ issues/1996/03_96/cold. htm#avoid:Accesat 29.12.2003.

Rizzo TD. Folosind RICE pentru ameliorarea rănilor. http://www.physsportsmed.com/ issues/1996/10_96/rizzo.htm:Accesat 12/29/2003.

Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, eds. Medicina manuala. Heidelberg, Germania: Springer Verlag; 1985.

Cryiax J. Manual de medicină ortopedică, voi. 1. Ed. a 8-a. Londra: Bailliere Tindall; 1982.

Travell JG, Simons DG. Durerea și disfuncția miofascială: manualul punctului de declanșare. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.

Schafer R. Îngrijirea sănătății chiropractice: o abordare conservatoare a restabilirii sănătății, întreținere și rezistență la boli. Des Moines: Fundația pentru Educație și Cercetare Chiropractică; 1976.

Lomax E. Terapie manipulativă. În: Buerger AA, Tobis JS, eds. Abordări ale validării terapiei de manipulare. Springfield, IL: CC Thomas; 1977.

Kessler RM. Managementul tulburărilor musculo-scheletice comune: principii și metode de kinetoterapie. Philadelphia: Harper & Row; 1983.

Capota WP. Despre așa-numita „întărire a oaselor", natura și rezultatele sale. Lancet.

1871;1:304-310:344-349.

Goldstein M, ed. The research status of spinal manipulative therapy: a workshop of the National Institutes of Health, 2-4 februarie 1975. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; 1975.

Palmer DD. Știința, arta și filosofia chiropracticii. Portland, OR: Portland Printing House; 1910.

Gibbons R. Evoluția chiropracticii: protestul medical și social în America. Note despre anii de supraviețuire și după. În: Haldeman S, ed. Evoluții moderne în principiile și practica chiropracticii. New York: Appleton-Century-Crofts; 1980:16-19.

Northup G. Istoria și dezvoltarea conceptelor osteopatice: terminologia osteopatică. În: Goldstein M, ed. The research status of spinal manipulative therapy: a workshop of the National Institutes of Health, 2-4 februarie 1975. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; 1975:43-51.

Wardwell WI. Discuție: impactul terapiei manipulative spinale asupra sistemului de sănătate. În: Goldstein M, ed. Stadiul cercetării terapiei manipulative spinale: un workshop desfășurat la National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, 2-4 februarie,

Bethesda, MD: Departamentul de Sănătate, Educație, Asistență Socială din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, Institutul Național de Sănătate, Institutul Național de Tulburări Neurologice și Comunicative și AVC; 1975:20-21.

Zhon DA, Mennell JM. Dureri musculo-scheletice: diagnostic și tratament fizic. Boston: Little, Brown and Company;

1976.

Turnul DB. Rezumat al preşedintelui: evoluţia şi dezvoltarea conceptelor de terapie manipulativă. În: Goldstein M, ed. The research status of spinal manipulative therapy: a workshop of the National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, 2-4 februarie 1975. Bethesda, MD: US Department of Health, Education, Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; 1975:59.

Bourdillion JF, Day EA, Bookhout MR. Manipularea coloanei vertebrale. a 5-a ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.

McKenzie R. Coloana lombară. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1981.

McKenzie R, Kubey C. Şapte paşi către o viaţă fără durere: cum să ameliorați rapid durerile de spate şi gât folosind metoda McKenzie. New York: Plume; 2000.

Krause N. Factori de muncă psihosociale, volumul de muncă fizic şi incidenţa leziunilor coloanei vertebrale legate de muncă: un studiu prospectiv de 5 ani al operatorilor de tranzit urban. Coloana vertebrală. 1998;23:2507-2516.

Feuerstein M, Berkowitz SM, Huang GD. Predictorii dizabilităţii ocupaţionale ale spatelui lombar: implicaţii pentru prevenirea secundară. J Occup Environ Med. 1999;41:1024-1031.

Estlander AM, Takala EP, Viikari-Juntura E. Factorii psihologici prezic modificări ale durerii musculo-scheletale? Un studiu prospectiv, de doi ani de urmărire a unei populaţii active. J Occup Environ Med. 1998;40:445-453.

Williams CM, Maher CG, Hancock MJ şi colab. Dureri de spate şi cele mai bune practici de îngrijire: un sondaj al medicilor de medicină generală. Arch Intern Med. 2010;170:271-277.

Deyo RA. Evaluarea diagnostică a LBP: atingerea unui diagnostic specific este adesea imposibilă. Arch Intern Med. 2002;162:1444-1447.

Henschke N, Maher GC, Refshauge KM. Screeningul malignităţii la pacienţii cu dureri de spate: o revizuire sistematică. Eur Spine J. 2007;16:1673-1679.

Robbins SL, Cotran RS. Baza patologică a bolii. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1979.

Wasson J, şi colab. Ghidul de simptome comune: un ghid pentru evaluarea a 100 de simptome comune pentru adulţi şi copii. a 2-a ed. New York: McGraw-Hill; 1984.

Beneliyahu DJ. Managementul chiropractic şi terapia manipulativă pentru hernia de disc cervicală documentată prin RMN. J Manipulative Physiol Ther. 1994;17:177-185.

Waddell G. O abordare a durerii de spate. Br J Hosp Med. 1982;28(187):190-191, 193-194.

Henschke N, Maher GC, Refshauge KM. O revizuire sistematică identifică cinci „steaguri roşii” pentru a detecta fractura vertebrală la pacienţii cu dureri de spate. J Clin Epidemiol. 2008;61:110-118.

McKenzie R, Kubey K. Şapte paşi către o viaţă fără durere: cum să ameliorați rapid durerile de spate şi gât folosind metoda McKenzie. New York: Plume; 2000.

37a.McKenzie R. Tratează-ţi spatele. a 7-a ed. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1997.

Magee DJ. Evaluare fizică ortopedică. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.

Evans RC. Elemente esenţiale ilustrate în evaluarea fizică ortopedică. St. Louis: Mosby; 1994.

McKenzie R. Coloana lombară. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1997.

McKenzie R. Coloana vertebrală cervicală şi toracică. Waikanae, Noua Zeelandă: Spinal Publications; 1990.

Terrett AGJ. Accident vascular cerebral vertebrobazilar în urma manipulării. West Des Moines, IA: National Chiropractic Mutual Insurance Company; 1996.

Cassidy JD, Boyle E, Cote P, et al. Risc de accident vascular cerebral vertebrobazilar şi îngrijire chiropractică. Coloana vertebrală. 2008;33:S176-S183.

Butler D. Mobilizarea sistemului nervos. New York: Churchill Livingstone; 1991.

Laslett M, Williams M. Fiabilitatea testelor de provocare a durerii selectate pentru patologia articulaţiei sacroiliace. Coloana vertebrală. 1994;19:1243-1249.

Maigne R. Medicina ortopedică, o nouă abordare a manipulării vertebrale. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Sandoz R. Câteva mecanisme fizice şi efecte ale ajustărilor coloanei vertebrale. Ann Swiss Chirop Asoc. 1976;6:91-141.

LITTURĂ A MULTE

Cărţi

Bourdillion JF, Day EA, Bookhout MR. Manipularea coloanei vertebrale. a 5-a ed. Boston: Butterworth- Heinemann; 1992.

Un text bun care acoperă elementele de bază. Este depăşit în multe domenii de textul lui Greenman.

Greenman P. Principiile medicinei manuale. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Un text grozav care acoperă materialul într-un format clar, uşor de înţeles şi utilizabil.

Haldeman S, ed. Principiile şi practica chiropracticii. a 2-a ed. New York: AppletonCentury-Crofts; 1992.

A doua ediţie are schimbări majore şi noi contribuitori şi este o sursă excelentă de informaţii privind istoricul, cercetarea, diagnosticul şi tratamentul tuturor fazelor de manipulare, cu o atenţie deosebită asupra coloanei vertebrale.

Liebenson C, ed. Reabilitarea coloanei vertebrale: manualul unui medic. a 2-a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Liebenson a reunit mulţi colaboratori buni care abordează metodele de vârf ale medicinei manuale. Acesta acoperă mult din ceea ce este necesar în practica clinică. Foarte util şi lizibil. A doua ediţie este o actualizare majoră şi o mină de aur de informaţii.

Maitland GD. Manipularea vertebrală. a 4-a ed. Londra; Boston: Butterworth-Heinemann;

1977.

Abordarea unui terapeut fizic, cu accent pe selecţia pacientului, evaluarea înainte de tratament, evaluarea în timpul tratamentului, evaluarea după tratament şi abordarea terapeutică pentru fiecare zonă a coloanei vertebrale.

Maitland GD. Manipularea periferică. a 3-a ed. Londra; Boston: Butterworth-Heinemann; 1991.

Aceeaşi abordare ca şi în cartea anterioară, dar pentru extremităţi. Autorul sugerează să înveţe extremităţile înainte de a încerca să înveţe manipularea coloanei vertebrale. La urma urmei, o articulaţie este o articulaţie.

Dagenais S, Haldeman S, eds. Managementul bazat pe dovezi a durerii de spate. St. Louis: Elsevier Mosby; 2007.

Textul medical actualizat, orientat clinic, bazat pe dovezi, al Societăţii Coloanei vertebrale din America de Nord. Acesta detaliază şi face referire la descrierea, teoria, eficacitatea şi efectele negative ale diferitelor intervenţii de tratament pentru durerile de spate, care sunt uşor transferabile la multe afecţiuni musculo-scheletice.

Jurnal

Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al.

Prevalenţa şi screening-ul patologiei grave ale coloanei vertebrale la pacienţii care se prezintă la unităţile de îngrijire primară cu artrită acută de lombalgie. Reumatism. 2009;60:3072-3080. O privire în profunzime asupra prevalenţei semnalelor roşii în practica de asistenţă medicală primară şi asupra modului în care unele semnale roșii sunt pozitive pentru pacienţii fără patologie gravă.

Controlul nonfarmacologic al durerii

Richard Kitaeff, MA, MD, DiplAc, LAc

P INTRODUCERE

Durerea în nenumăratele sale forme este unul dintre cele mai frecvente simptome pentru care pacienţii caută alinare. Durerea acută este o experienţă neplăcută asociată în primul rând cu leziunile tisulare, iar răspunsul protector pe care îl au pacienţii la durere oferă clinicianului informaţii valoroase de diagnostic.

Reacţia la durere este extrem de subiectivă şi, în funcţie de centrii superiori, este extrem de variabilă. Este influenţată de mulţi factori, în funcţie de pacientul individual şi de situaţia acestuia. Când durerea devine cronică, influenţele multifactoriale (de exemplu, anxietatea; depresia; factori sociali, culturali şi economici; câştig secundar) joacă un rol şi mai mare.

Când tratează un pacient pentru durere, clinicianul trebuie să determine mai întâi cauza primară, patogeneza şi factorii secundari sau contributivi. Ameliorarea durerii poate fi apoi obţinută prin îndepărtarea cauzei primare (de exemplu, vindecarea unei infecţii), neutralizarea efectului stimulului (de exemplu, emolienţi pentru un ulcer), ameliorarea disconfortului (de exemplu, biofeedback), suprimarea procesului bolii (de exemplu, agenţi antiinflamatori) şi atenuarea sau eliminarea senzaţiei de durere (de exemplu, analgezice acupuncale).

Deşi profesia medicală a ales să pună accent pe metodele farmacologice de control al durerii, multe opţiuni nonfarmacologice sunt disponibile. Aplicabilitatea şi eficacitatea lor sunt documentate aici. (Deşi acest capitol utilizează liberal controlul durerii la naştere, exemplele şi conceptele pot fi generalizate la orice situaţie care implică durere acută şi/sau cronică.)

P EXPERIENŢA DURERII

Un model psihologic

Durerea este, în general, recunoscută ca fiind un fenomen fiziologic şi/sau psihologic complex. Ea implică componente motivaţionale şi emoţionale şi interpretare conceptuală,

care pot sau nu să-şi aibă baza în nocicepţia reală. Raportările verbale despre durere şi răspunsurile comportamentale asociate sunt controlate, cel puţin parţial, de factori psihologici, culturali şi situaţionali.

Pentru durerea acută, cum ar fi cea a naşterii, în care experienţa dureroasă poate fi direct legată de inputul nociceptiv, poate fi luat în considerare un model de feedback multiproces. Cu toate acestea, trebuie să ţinem cont de complexitatea proceselor psihologice care intervin între evenimentul senzorial şi răspunsul observabil, variind de la aspectele fiziologice la cele sociale ale personalităţii. Acestea includ elemente din următoarele:

Prelucrarea informaţiilor

Capacitate de performanţă

Atenţie

Memorie

Aşteptarea

Atitudini şi credinţe

Câştig secundar

Conceptul de sine

Roluri bolnave desemnate

În modelul psihologic, creierul deduce informaţii din semnele corporale şi le integrează cu variabilele personale şi situaţionale existente pentru a direcţiona comportamentul.

Când trebuie luate în considerare şi interacţiunile cu observatorii interesaţi, cum ar fi medicii, membrii familiei şi însoţitoarele de naştere, care influenţează interpretarea cu propriile experienţe şi atitudini despre durere, complexitatea devine şi mai mare.

Conform acestui model, care nu diferă în esenţă de un model general de stres, o evaluare primară a pericolului sau ameninţării personale reprezentate de stresorul dureros este urmată de o evaluare secundară a capacităţii cuiva de a face faţă, bazată pe feedback emoţional şi contribuţii ale factorilor de răspuns situaţional şi sociocultural. Pe această bază, o femeie în travaliu ar putea alege să considere durerea ca fiind „pozitivă", „funcţională" sau „creativă"; „durere cu un scop"; sau, alternativ, „parte a unui proces care implică vătămare".2 În cursul unui program de management al durerii efectuat la 84 de pacienţi cu dureri de spate, cei care au susţinut mai puternic conceptele „organice" despre natura şi tratamentul durerii au raportat niveluri mai ridicate de dizabilitate, în timp ce reducerea credinţelor raportate asupra durerii „organice" a îmbunătăţit dizabilitatea raportată, iar susţinerea conceptului de „dureri psihologice" nu a fost asociată cu „natura şi tratamentul" psihologic3. Mai multe studii au indicat că „catastrofizarea" a prezis durerea sau a fost asociată cu o toleranţă mai scăzută la durere.4,5 Această conceptualizare a

stresului dureros sugerează că intervenţia ar putea avea succes la mai multe niveluri: modelare cognitivă, excitare fiziologică asociată cu stresul emoţional şi controlul stimulilor de mediu. Exemple de strategii adecvate sunt abilităţile de adaptare cognitivă, cum ar fi restructurarea şi utilizarea informaţiilor pregătitoare şi schimbările de atenţie; relaxare musculară, stimulare fizică sau electrică şi tehnici de biofeedback; şi structurarea mediului într-un mod care să conducă la o adaptare eficientă (cum ar fi făcându-l neamenințător şi confortabil).6

Mecanisme neuropsihologice ale durerii

Conform cercetărilor asupra mecanismelor durerii, durerea poate fi tratată nu numai prin blocuri anestezice, intervenţii chirurgicale şi altele asemenea, ci şi prin influenţarea factorilor motivaţionali, afectivi şi cognitivi.7 Teoria tradiţională a specificităţii durerii, enunţată pentru prima dată de Descartes în secolul al XVII-lea, susţine că mesajele durerii sunt transmise de la receptorii specifici ai durerii la receptorii specifici ai durerii, prin intermediul căilor specifice ale durerii din centrul creierului. Cu toate acestea, există diferenţe individuale în răspunsurile la durere; durerea nu este oprită în mod constant prin tăierea sau blocarea „căii durerii" şi acum se ştie că tipurile de stimulare nedureroase activează fibrele A-8 şi C (vezi paragraful următor) care sunt asociate cu durerea. Prin urmare, modificările ulterioare ale teoriei durerii au luat în considerare modelarea impulsurilor nervoase în timp pentru a reflecta diferenţele de grad şi intensitate a stimulilor şi sumarea semnalelor dintr-o zonă extinsă.8

Viziunea acceptată în prezent asupra durerii este teoria controlului porţii, pe care Melzack şi Wall9 au formulat-o în 1965. Pe baza datelor neurologice şi a unei categorizări a cuvintelor folosite pentru a descrie durerea, această teorie conceptualizează experienţa durerii ca având componente sau modalităţi de evaluare senzoriale discriminative, motivaţionale şi cognitive, corespunzătoare diferitelor modele de impulsuri nervoase. Din punct de vedere neurologic, se crede că un grup specializat de celule nervoase din substanţa gelatinoasă a coloanei vertebrale funcţionează ca o supapă sau o poartă, controlând semnalele nervoase înainte ca acestea să evoce percepţia şi răspunsul la durere. Pe lângă această monitorizare a datelor senzoriale din sistemul nervos central, gating-ul este influenţat şi de cantitatea relativă de activitate în fibrele nervoase mari (A-Ş) şi cu diametrul mic (A-8 şi C). Fibrele mari tind să inhibe transmiterea sau să închidă poarta, prevenind durerea, iar fibrele mici tind să faciliteze transmiterea sau să deschidă poarta, rezultând durere. Faptul că fibrele mari sunt activate prin presiune, atingere, masaj şi vibraţie sugerează un mecanism pentru astfel de tehnici de control al durerii, cum ar fi presopunctura, şi stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS). O astfel de stimulare aparent închide poarta coloanei vertebrale prin intermediul sistemului de fibre mari. Melzack şi Casey7 au extins această teorie propunând posibilitatea unei porţi de nivel superior, în structurile reticulare sau limbice ale creierului, care probabil mediază impulsul de a scăpa de stimuli neplăcuţi. La nivelul sistemului nervos central, mecanismele biochimice de control al porţii pot implica endorfinele, substanţe naturale asemănătoare morfinei care au fost implicate în efectele de control al durerii produse de acupunctură.10

Durerea la naştere

O abordare de învăţare psihologică şi/sau socială a durerii pune accent pe controlul motivaţiei, aşteptărilor, concentrării atenţiei, stresului şi sentimentelor de anxietate, depresie şi neputinţă. Factorii operativi în mod specific în durerea de travaliu îi implică pe aceştia, precum şi pe sprijinul social şi pe factorii fiziologici de foame, odihnă şi tensiune musculară.11 Toţi aceşti factori pot contribui la interpretarea durerii fiind plasată pe mesajul nociceptiv furnizat de contracţiile uterine. Influenţa motivaţiei asupra durerii travaliului a fost demonstrată eficient într-un studiu prospectiv al atitudinilor materne faţă de sarcină la 8000 de femei americane. Unul dintre factorii care s-a dovedit a fi strâns legaţi de atitudinea maternă faţă de naştere a fost nevoia de analgezice în timpul travaliului.12

Condiţionarea culturală poate fi, de asemenea, fundamentală pentru etichetarea naşterii ca fiind dureroasă. În cea mai mare parte a lumii, analgezicele nu sunt necesare pentru travaliu; Un anestezist japonez a sugerat că ideea de „naştere fără durere" este una ciudată pentru cultura sa.13 Femeile americane, în schimb, „traiesc printr-o profeţie care se auto-împlineşte a naşterii ca o încercare dureroasă, terifiantă şi/sau ca un proces medical, drogat, asupra căruia nu au niciun control."11 Această idee se referă la fanteziile corporale de rănire, în care reacţia reflexă este provocată de un mediu spitalicesc.

CONTROLUL DURILOR

Variabile de moderare şi tehnici psihologice

Strategii psihologice

Strategiile psihologice recomandate pentru controlul durerii în travaliu, multe dintre ele parte din programele pregătite de naştere, urmăresc în general să ofere control, comunicare, relaxare, concentrare a atenţiei şi sprijin, precum şi contrastimuli fizici. Cercetări psihologice considerabile susţin utilizarea acestor strategii în dezvoltarea toleranţei la durere.

Semnificaţia diferitelor caracteristici ale profilului psihologic al unui individ a fost studiată prin evaluarea efectelor asupra percepţiei durerii a unor parametri precum următorii:

Introversie-extroversie14-16

Amplificatoare-reductoare17

Dependenţa de câmp18,19

Represie-sensibilizare20-22

De exemplu, pe axa represiune-sensibilizare, represorii pot fi caracterizaţi ca oameni care evită să facă faţă durerii. Sensibilizatorii au însă o nevoie obsesivă de a face faţă; le place să fie informaţi în prealabil despre situaţie şi să aibă control asupra acesteia. Toleranţa iniţială superioară manifestată de represori ca răspuns la stimulii de căldură şi presiune a dispărut

în studii repetate, arătând că predilecţia sensibilizatorilor pentru provocare le-a permis să suporte mai bine durerea pe termen lung.

Importanţa variabilelor diferenţelor individuale este ilustrată şi de observaţia că o treime dintre pacienţii supuşi operaţiilor chirurgicale nu solicită medicamente pentru a calma durerea.23 Această capacitate comună de a suprima durerea indică faptul că nu toţi pacienţii operaţi se consideră victime pasive. În perioada postoperatorie, durerea persistă mai mult pentru cei care acceptă medicamente.

Strategii cognitive

Impulsul elaborării strategiilor cognitive de promovare a toleranţei la durere a fost susţinut în special de investigaţiile care arată că toleranţa la durere creşte cu o mai mare predictibilitate şi percepţie a controlului.24-28 În mod similar, comunicările şi informaţiile pregătitoare primite înainte de debutul durerii experimentale sau chirurgicale scad în mod constant percepţia subiecţilor asupra durerii. nesemnalizat.32 Kanfer şi Seidner33 au descoperit că subiecţii care puteau avansa diapozitivele imaginilor de călătorie în ritmul lor au tolerat imersarea mâinii în apă cu gheaţă mai mult decât subiecţii înjugaţi ale căror diapozitive au fost modificate de experimentator.

Atunci când pacienţilor operaţi li s-a oferit un sentiment de control prin furnizarea de informaţii pregătitoare despre disconforturile postoperatorii şi îngrijirea operatorie, în combinaţie cu antrenamentul în repetiţia aspectelor realiste, pozitive ale experienţei chirurgicale, ei au arătat o reducere semnificativă a anxietăţii postoperatorii (după cum indică observaţiile asistentelor), a cererilor de sedative şi a duratei şederii în spital.34

O procedură cognitiv-comportamentală tipică utilizează „inocularea stresului", începând cu o fază educaţională (în care clientului i se oferă un cadru conceptual pentru înţelegerea naturii reacţiilor sale stresante), urmată de repetiţia abilităţilor comportamentale şi cognitive de coping, bazate pe un set de autoafirmaţii de coping generate de client în colaborare cu terapeutul. Astfel de tehnici cognitiv-comportamentale, uneori în combinaţie cu controlul biofeedback-ului electromiografic, s-au dovedit a fi de succes în tratamentul durerii cronice de spate. fibromialgia46 şi sindromul de durere regională complexă.47 Acest accent pe conceptualizare, informaţii pregătitoare şi transformare cognitivă pare să fi fost încorporat în metoda Read a naşterii naturale, care înlocuieşte frica cu cunoştinţele despre naştere.12 Sheila Kitzinger,2 în metoda ei de naştere pregătită, subliniază în mod similar necesitatea de a „achiziţiona terminologia folosită în munca obţinută şi de a înţelege ceea ce se foloseşte în munca obţinută". şi moaşe şi informaţii despre ceea ce se întâmplă în spitale."

Un studiu realizat de Stevens şi Heide48, realizat la Universitatea din Wisconsin, a folosit apă cu gheaţă pentru a testa percepţia şi rezistenţa durerii la subiecţii cărora li s-au învăţat metode folosite la cursurile de educaţie pentru naştere. Subiecţilor de control pentru acest antrenament şi unui grup de control suplimentar li sa oferit doar distragere a atenţiei în timpul testelor. Cei care au fost predaţi tehnicile au raportat doar aproximativ jumătate din durerea raportată de subiecţii de control şi au îndurat-o de 2,5 ori mai mult. Strategiile de

naştere pregătite s-au îmbunătăţit odată cu practica, au fost eficiente pentru durerea care a durat mai mult decât majoritatea contracţiilor din travaliu şi au fost mai eficiente decât tehnicile de distragere a atenţiei.48

Atenţie-Concentrare

Distracţia sau atenţia concentrată, utilizând în principal ritmurile respiraţiei, este esenţială pentru metoda Lamaze, cel mai popular program de naştere pregătită din America şi este importantă în Bradley şi alte metode. Sheila Kitzinger2 a descris concentrarea controlată a atenţiei ca:

.. .concentrarea asupra a ceea ce se întâmplă, răspunsul cuiva la acesta ca sarcină şi vizualizarea a ceea ce se realizează prin activitatea uterului în timpul contracţiilor. Accentul poate fi pus pe fantezia contracţiilor ca formă oferită de obiectele reale (mobilier, detalii arhitecturale, flori, un tablou) din cameră sau o combinaţie a acestor factori.

Stevens şi Heide48 au descoperit că focalizarea atenţiei funcţionează eficient ca o analgezie pentru durerea travaliului. Astfel de strategii sunt puternic susţinute de multe cercetări psihologice. Copiii spitalizaţi cu boli cronice, cărora li s-a învăţat tehnici de distragere a atenţiei, au fost capabili să reducă măsurile de suferinţă înainte şi în timpul procedurilor medicale, cum ar fi injecţiile intramusculare şi intravenoase.49 Într-un studiu asupra pacienţilor cu dureri de arsuri, tehnicile de focalizare senzorială au avut mai mult succes decât tehnicile de distragere a atenţiei în controlul durerii şi ambele au avut mai mult succes decât îngrijirea standard. când atenţia a fost îndreptată către diapozitive externe autoprezentate, indivizii au putut să-şi crească toleranţa la durerea apei reci. Concentrarea asupra unui răspuns concurent a fost demonstrată şi în utilizarea hipnozei ca analgezic şi în stările meditative ale yoghinilor Raj, care au concentrat atenţia pe vârful nasului sau pe un punct de pe spatele craniului şi apoi nu au reacţionat fiziologic la apă rece, lumini strălucitoare sau sunete bruşte. a menţinut o atitudine nefocalizată, fără evaluare, sau a concentrat atenţia în totalitate asupra durerii, dar fără evaluare.54 În astfel de cazuri, atitudinea de detaşare de durere poate fi reflectată printr-un model de electroencefalografie (EEG) netulburată de unde a- sau Ş pe toată durata executării faptei.

Antrenament de relaxare

Antrenamentul de relaxare, un alt element esenţial al controlului durerii, se regăseşte în toate programele de antrenament la naştere. Un corp considerabil de literatură susţine importanţa sa în controlul durerii, deoarece o stare de excitare autonomă scăzută este incompatibilă cu anxietatea. Deşi relaxarea musculară progresivă, desensibilizarea sistematică şi antrenamentul autogen sunt toate abordări fiziologice bine stabilite ale relaxării musculare, tradiţiile de meditaţie oferă metode mai rapide pentru a obţine ceea ce Benson55 a numit „răspunsul de relaxare”. Una dintre cele mai simple practici de meditaţie – menţinerea conştientizării focale a fluxului respiraţiei – este predată de Rahima Baldwin11 în Special Delivery şi este identică cu vechea practică budistă a vipassana, sau meditaţia insight.

Hipnoza

Hipnoza sau autohipnoza este o altă metodă utilizată pentru a induce relaxare profundă pentru controlul durerii. Încorporează multe dintre elementele terapeutice deja menţionate - atenţie concentrată, aşteptare pozitivă şi o atitudine de susţinere sau permisivă - în formularea de sugestii care atenuează anxietatea. Astfel, succesul său în gestionarea durerii poate fi privit dintr-o perspectivă cognitiv-comportamentală.56 Într-o tehnică, „anestezia cu mănuși" este indusă într-o mână, iar „senzația amorțită și grea de lemn" astfel produsă este transferată pe cealaltă mână, pe față și, eventual, pe abdomen pentru a „alina disconfortul" din contracţiile uterine (cuvântul „durere" nu ar fi folosit niciodată pentru a contracara). modularea la subiecţii „foarte hipnotizabili" a fost confirmată prin măsurarea creierului a potenţialelor legate de evenimente somatosenzoriale la stimuli nocivi, cele mai mari amplitudini pentru aceşti subiecţi fiind înregistrate la nivelul scalpului frontal şi temporal.58

Metode de contrastimul: masaj, acupunctură, stimulare nervoasă electrică transcutanată

Metoda reflexoterapiei mâinii de apucare a pieptenilor în timpul travaliului pentru a activa punctele de pe vârful degetelor şi mingii mâinii care se referă la funcţionarea uterului este un exemplu de strategie de contrastimul.11 Reflexologia piciorului, presopunctura, acupunctura şi TENS pot împărtăşi, de asemenea, un mod comun de operare nervos autonom.

Stimularea nervoasă electrică transcutanată

Într-un studiu controlat al durerii de presiune indusă experimental, efectul stimulării electrice cu electrozi TENS la două puncte de acupuncte tradiţionale la 20 de subiecţi a avut un efect analgezic cu o semnificaţie statistică comparabilă cu cea al morfinei, iar efectul combinat al TENS cu morfina a fost mai puternic decât TENS singur. şi microcurent TENS pe punctele îndepărtate şi locale au scăzut semnificativ scorul McGill Pain Questionnaire, latenţele senzoriale şi motorii şi semnele Phalen şi Tinel, în comparaţie cu tratamentul simulat. distribuţie) a produs un efect hipoalgezic cu debut rapid, care a crescut în timpul perioadei de stimulare şi a fost susţinut timp de 30 de minute după stimulare.61

În general, în TENS, electrozii sunt plasaţi peste zona dureroasă pentru a stimula nervii cutanaţi din acea zonă. Pentru utilizare în travaliu, patru electrozi sunt plasaţi de fiecare parte a liniei mediane a coloanei vertebrale pentru a stimula ramurile primare posterioare ale segmentelor coloanei vertebrale (T11-L1 şi S2-S4) care primesc stimulii dureroşi în timpul travaliului. Este interesant de observat că aceştia sunt locurile punctelor de acupunctură (BL-20, BL-27 şi BL-28) despre care se crede în mod tradiţional că reflectă funcţia reproductivă feminină.

Selectarea acestei zone pentru stimulare se bazează pe relatarea lui Bonica despre mecanismul neurologic al durerii de naştere.62 În timpul primei etape, se presupune că receptorii durerii sunt activaţi de contracţiile uterului şi dilatarea colului uterin. Impulsurile evocate sunt mediate în aferente care circulă în nervii hipogastrici şi ajung la măduva

spinării prin rădăcinile dorsale T10-L1. Durerea se referă la zone mari ale abdomenului şi spatelui. În a doua etapă, durerea este cauzată şi de distensia şi întinderea canalului de livrare, a podelei pelvine, a vulvei şi a perineului. Durerea este localizată, iar impulsurile ajung în măduva spinării în principal prin nervii pudendali şi rădăcinile dorsale S2-S4. Durerea din prima etapă este caracterizată ca o durere considerată a fi mediată în fibre C de diametru mic. În timpul celei de-a doua etape, durerea are caracterul intens mai localizat, de obicei identificat cu fibrele 8-aferente.62,63.

În aplicarea tipică a acestei tehnici pentru controlul durerii în timpul travaliului, stimularea de intensitate scăzută este dată în mod continuu şi o stimulare de intensitate ridicată poate fi iniţiată de către însăşi naşterea ori de câte ori durerea creşte. Stimularea prin intermediul electrozilor toracici este menţinută pe tot parcursul administrării la o amplitudine care este maximă pentru o senzaţie plăcută, în timp ce stimularea sacră este adăugată din partea ulterioară a primei etape. Tabelul 42-1 rezumă rezultatele uniform bune care au fost raportate.

Acei pacienţi care s-au plâns de dureri de spate au apreciat-o în mod deosebit. Un studiu austriac a comparat efectele analgezice ale TENS, petidinei şi placebo asupra durerii de travaliu la 30 de femei care naşte în timpul primei etape a travaliului. Pacienţii cărora li sa administrat petidină şi cei cărora li sa administrat TENS au avut o experienţă considerabilă

TABELUL 42-1 Rezultatele utilizării stimulării nervoase electrice transcutanate pentru controlul durerii în travaliu

ameliorarea durerii.69 O analiză din 1996 a 30 de studii privind stimularea TENS a punctelor de acupunctură în timpul travaliului a fundamentat concluziile cercetărilor anterioare.70

Având în vedere rezultatele relativ bune şi lipsa complicaţiilor, consensul tuturor studiilor anterioare este că metoda TENS este recomandată ca măsură primară de calmare a durerii, la care se pot adăuga metode convenţionale după caz. Robson71 a comentat că TENS este neinvaziv şi se crede că este sigur atât pentru mamă, cât şi pentru copil. Este uşor de aplicat şi poate fi operat pe tot parcursul travaliului de către medic, moaşă, tată sau mamă. Augustinsson şi colab.64 au fost cel mai impresionaţi de lipsa complicaţiilor, deoarece metodele convenţionale, inclusiv analgezice şi sedative, inhalarea de protoxid de azot, anestezia epidurală şi blocaje locale, toate posedă un nivel variabil de risc potenţial.64 Un alt avantaj este că TENS, deoarece nu dă analgezie completă, nu elimină durerea ca instrument de diagnostic; poate fi întrerupt ori de câte ori este nevoie pentru evaluarea clinică. Mai important, poate, din punctul de vedere al femeii în travaliu este faptul că conştiinţa ei nu este modificată până la excluderea propriei ei participări active şi experienţa naşterii.

acupunctura

Sute de studii au investigat eficacitatea şi mecanismele analgeziei prin acupunctură pentru durerea acută şi cronică în operaţiile chirurgicale şi la naştere. Într-un articol de revizuire a 24 de studii, Lewith şi Machin72 au descoperit că studiul clinic tipic a arătat o eficacitate de 70% a acupuncturii în comparaţie cu tratamentul placebo. Reichmanis şi Becker73 au găsit rezultate similare într-o revizuire a 17 studii de analgezie prin acupunctură în durerea indusă experimental. Pe baza unei revizuiri amănunţite a cercetărilor clinice şi experimentale privind controlul durerii prin acupunctură, Stux şi Pomerantz74 au concluzionat că analgezia prin acupunctură a ajutat de la 55% la 85% dintre pacienţii cu durere cronică, comparându-se favorabil cu efectele medicamentelor puternice pentru durere (cum ar fi morfina, care este eficientă în proporţie de 70%) şi efectul placebo, care a ajutat în mod clar 530% la 30%. În acelaşi timp, studiile de potenţial evocat EEG somatosenzorial au oferit dovezi obiective ale efectului analgezic al acupuncturii.75-77.

Studii recente randomizate şi controlate dublu-orb au demonstrat eficacitatea clinică a acupuncturii în tratarea epicondilitei laterale cronice78 şi a durerii cronice de gât.79 În studiul privind durerile de gât, stimularea în puncte îndepărtate ale meridianelor legate de gât a fost mai eficientă decât punctele de acupunctură simulate şi injecţiile cu „ac uscat" prin injecţii cu o treime de puncte declanşate de durere locală, reducând durerea cu o treime. tratament unic. Un studiu controlat randomizat singleorb a arătat că electroacupunctura (EAP) a fost superioară acupuncturii manuale în tratarea pacienţilor cu cot de tenis.80 Un articol de revizuire privind tratamentul durerii fibromialgie pentru pacienţii dintr-un spital din Brazilia a arătat o îmbunătăţire cu acupunctura tradiţională, măsurată pe scale subiective şi numărul de puncte sensibile. (alfentanil şi morfină) la pacienţii care primesc intervenţii chirurgicale ginecologice la nivelul abdomenului inferior.82 Chirurgia care necesită anestezie generală în ţările occidentale este efectuată în mod obişnuit în spitalele chineze cu combinaţia de acupunctură şi anestezie locală pentru controlul durerii, oferind o scădere considerabilă a riscului pentru pacienţii operaţi.

În propriul studiu al analgeziei de acupunctură pentru naştere normală, Hyodo şi Gega13 au testat 32 de pacienţi, împărţiţi în mod egal între primaparas şi multiparas. Curentul electric de joasă frecvenţă a fost introdus prin ace la LI-4, ST-36 şi SP-6, un repertoriu terapeutic standard pentru sedarea organelor de reproducere. Rezultatele au fost evaluate din uşurare observată de pacient (scala subiectivă) precum şi din observaţia obstetricianului (scala obiectivă); dintre primipare, 62,5% au găsit efect bun sau excelent pe scara subiectivă, iar 62,6% bun sau excelent pe scara obiectivă; iar dintre multiparas s-au observat 93,8% uşurare subiectivă şi 93,7% uşurare obiectivă. În general, 90% dintre pacienţi au experimentat ameliorarea durerii în 20 de minute de la iniţierea anesteziei cu acupunctură. Aceşti cercetători au remarcat diferenţa considerabilă în rapoartele privind eficacitatea acupuncturii din Japonia şi America, explicând-o ca un efect de noutate. Este firesc ca în Japonia, unde în mod normal nu se folosesc metode analgezice, scorul în favoarea acupuncturii ar fi mare în comparaţie cu cel din America.

Hyodo şi Gega13 au concluzionat că analgezia prin acupunctură este utilă pentru livrare, în special datorită siguranţei sale, deşi rezultatele sale sunt mai neregulate şi mai puţin

puternice decât cele ale tehnicilor anestezice convenţionale. Mai recent, un studiu controlat randomizat care investighează tratamentul cu acupunctură ca o completare sau o alternativă la analgezia convenţională pentru travaliu într-un spital suedez a constatat că acupunctura a redus semnificativ nevoia de analgezie epidurală, iar parturientele care au primit acupunctură au obţinut un grad mai bun de relaxare decât grupul de control.83

Unul dintre cele mai influente şi controversate studii ale acupuncturii din ultimul deceniu a fost aşa-numitele „Incercări ale Acupuncturii Germane" (GERAC) pentru durerile cronice de spate. Acest studiu dublu-orb, randomizat controlat a implicat 340 de cabinete ambulatoriu şi a inclus 1162 de pacienţi. Tratamentul conform principiilor medicinei tradiţionale chineze a fost comparat cu acupunctura „falsă", constând în acul superficial în punctele non-acupunctură, şi cu terapia convenţională (combinând medicamente, kinetoterapie şi exerciţii fizice). După 6 luni, eficacitatea acupuncturii, fie adevărată (47,6%) sau simulată (44,2%), măsurată pe scale care gradează durerea şi capacitatea funcţională, a fost aproape de două ori mai mare decât cea a terapiei convenţionale (27,4%). Nivelul de semnificaţie statistică a fost P <0,001. Problema controversată în acest studiu a fost dacă metoda de acupunctură „falsă" aplicată a fost un control adecvat, având în vedere că inserarea acelor de acupunctură în puncte netradiţionale a produs aparent efecte de acupunctură, inclusiv posibilul mecanism de stimulare a opiaceelor endogene.84

O cantitate considerabilă de cercetări s-a concentrat pe determinarea unui mecanism pentru analgezia prin acupunctură. O revizuire din 1995 a studiilor privind efectele acupuncturii în durere şi boli a subliniat că, la fel ca exerciţiile fizice, acupunctura produce descărcări ritmice în fibrele nervoase şi provoacă eliberarea de opioide endogene şi oxitocină. În plus, „dovezile experimentale şi clinice sugerează că acupunctura poate afecta sistemul simpatic prin mecanisme ale nivelului hipotalamic şi al trunchiului cerebral."85 Studiile pe animale continuă să demonstreze că analgezia acupuncturii este mediată în sistemele nervoase central şi periferic de peptidele opioide. acţiunea EAP pare să opereze pe această cale.89 Un studiu efectuat pe câini pare să verifice teoria tradiţională a punctelor de tonificare şi sedare, prin producerea diferenţială de efecte simpatomimetice şi parasimpatomimetice asupra sistemului cardiovascular la stimularea diferitelor puncte. Carlsson,88 un cercetător suedez, a concluzionat că un mecanism pentru acupunctura terapeutică trebuie să includă evenimente periferice care eliberează neuropeptide, mecanisme spinale precum controlul porţii şi mecanisme supraspinale prin sistemul de inhibare a durerii descendente, sistemul nervos simpatic şi axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală. El a avertizat că o mare parte din cercetările experimentale ale acupuncturii animale şi umane arată doar hipoalgezie pe termen scurt; că aproape toate aceste cercetări experimentale au fost efectuate mai degrabă cu EAP decât cu stilul manual mai blând al acupuncturii terapeutice; şi că creşterea pragului durerii în cercetarea experimentală umană nu prezice neapărat rezultatul clinic.

Într-un studiu al inducerii şi inhibării travaliului de către EAP, Tsuei şi colab.89 au utilizat punctele SP-6 şi SP-4, care sunt situate pe teritoriul dermatomului L4. Meridianul splinei, căruia îi aparţin aceşti loci, trece prin dermatoamele L4, L5, L2 şi L1 şi apoi în sus de la T12

la T5. Deoarece nervul simpatic care controlează uterul prin plexul pelvin primeşte fibre preganglionare de la T5 la L4, Tsuei şi colab.89 au concluzionat că este foarte posibil ca stimularea locilor electropermeabil din această zonă să modifice funcţia fiziologică a uterului. Punctele LI-4 ale extremităţilor superioare, adesea adăugate la punctele meridianelor splinei în controlul acupunctural al durerii de travaliu, reprezintă poate abordarea centrală a sistemului nervos autonom, deoarece aceşti loci controlează durerea la cap şi gât. Trebuie remarcat, totuşi, că Motoyama,90 care a încercat să verifice anatomia subtilă tradiţională a căilor meridianelor prin teste de rezistenţă electrocutanată la punctele meridiane, a susţinut că aceste efecte nu ar putea fi explicate în mod adecvat în termenii dermatoamelor simpatice convenţionale, ci implică în schimb un sistem alternativ de transmisie bioelectrică.

Descoperirea zonelor senzoriale capului McKenzie a arătat posibila mediere a meridianelor şi punctelor invizibile ale medicinei tradiţionale orientale între organele interne şi zonele corespunzătoare ale pielii. Nakatani91 a fost capabil să detecteze linia electropermeabilă ca un reflex nervos autonom viscerocutanat aparent atunci când au fost implicate boli organice. Hyodo92 a explicat stimularea acupuncturii ca fiind transmisia centrală a impulsurilor din locurile electropermeabile reactive printr-o fibră aferentă simpatică şi că nervul autonom din viscere este stimulat la răspuns de inversul teoriei McKenzie. O dezvoltare recentă interesantă în cercetarea acupuncturii a fost descoperirea prin neuroimagini funcţionale a corelaţiilor neuronale ale stimulării acupuncturii în creierul uman. Într-un studiu controlat al stimulării EAP a GB-34 pe piciorul stâng, EAP real a provocat o activare semnificativ mai mare asupra hipotalamusului şi cortexului motor somatosenzorial primar decât EAP simulat şi minim, arătând că sistemul hipotalamo-limbic a fost modulat semnificativ de EAP la punctele de acupuncte.93

Alte Metode

Scopul acestui capitol nu permite discutarea detaliată a altor metode promiţătoare de control al durerii, dar se pot menţiona masaj, biofeedback şi agenţi nutriţionali şi botanici pentru

tratamentul durerii. O cercetare a literaturii a condus la concluzia că masajul, în special presopunctura, este eficient pentru durerile de spate, mai ales atunci când este combinat cu exerciţii şi educaţie, cu efecte benefice care durează cel puţin 1 an după terminarea tratamentului.94 Este disponibilă o vastă literatură despre antrenamentul cu biofeedback pentru durere. Un articol care sugerează o direcţie viitoare în medicina durerii a descris utilizarea echipamentelor de telemedicină „disponibile", cu costuri reduse şi cu lăţime de bandă redusă pentru a oferi tratament clinic de biofeedback atunci când pacientul şi furnizorul se află în două locaţii diferite.95 Într-un studiu randomizat, dublu-orb, pe 30 de pacienţi cu durere maxilo-facială cronică, reducerea semnificativă a scorurilor durerii şi îmbunătăţirea toleranţei dentare a indusă experimental33 aminoacidul triptofan şi o dietă bogată în carbohidraţi, săracă în grăsimi şi săracă în proteine, în comparaţie cu placebo.96 Dintre agenţii botanici pentru durere, rizomul sau tuberculul corydalis (yanhusuo) este bine cunoscut în materia medica chineză pentru efectul său analgezic, conţinând alcaloizi

combinaţi care s-au dovedit a fi 40% eficienţi ca morfina. Acţionând probabil prin inhibarea sistemului de activare reticular, coridalina a demonstrat într-un studiu clinic că scade sau ameliorează durerea la 32 din 44 de pacienţi cu dismenoree.97

p REZUMAT

Acest capitol a prezentat multe dintre strategiile nefarmacologice actuale pentru controlul durerii. Deoarece mecanismul de percepţie a durerii s-a dovedit că implică atât componente fiziologice, cât şi psihologice, tratamentul optim ar putea combina factori psihologici, cum ar fi informaţia pregătitoare, concentrarea atenţiei, relaxarea şi comunicarea de susţinere, cu stimulii fizici TENS sau acupunctura. O astfel de abordare multidisciplinară a pacienţilor cu dureri de spate cronice a fost evaluată după a

program săptămânal care a inclus şcolarizarea spatelui, intervenţie psihologică şi tratament prin acupunctură, chiropractică, tehnica Alexander şi un specialist în durere. Îmbunătăţirea semnificativă a fost menţinută pe o perioadă de 6 luni.98

Cercetătorii stomatologi ai Programului de Durere Pediatrică al Universităţii din California din Los Angeles, Şcoala de Medicină, au căutat în mai multe baze de date rapoarte ale studiilor clinice controlate, randomizate, ale modalităţilor medicale complementare şi alternative utilizate pentru a trata durerea facială cronică. Trei studii de acupunctură, opt studii de biofeedback şi trei studii de relaxare au îndeplinit criteriile de includere ale cercetătorilor, sugerând că aceste modalităţi sunt comparabile cu tratamentul convenţional, cum ar fi un aparat intraoral.99

Din ce în ce mai mult, echipa multidisciplinară de management al durerii, care încorporează o varietate de modalităţi de tratament nonfarmacologic, este considerată „metoda optimă pentru furnizarea unui tratament cuprinzător pacienţilor care suferă de durere.”100 Încorporarea formelor „alternative” de management al durerii, inclusiv acupunctura, tehnici de relaxare, hipnoză, biofeedback şi imagini ghidate, este recunoscută de Medical Children’s Hospital of Wisconsin Pharmacologic pentru a completa managementul Spitalului Medical Children’s of Wisconsin. durerea copiilor.101 Selectarea, echilibrul şi aplicarea acestor componente ale tratamentului ar trebui să se bazeze pe luarea în considerare a stilurilor de adaptare ale unui individ. Un astfel de program de tratament ar putea fi dezvoltat pentru a oferi o analgezie mai eficientă în mod constant decât componentele individuale pot furniza separat. Ameliorarea durerii de la naştere, de exemplu, fără a diminua sau a distorsiona conştiinţa deplină a experienţei pentru mamă, ar fi în concordanţă cu obiectivele medicului naturist contemporan.

REFERINȚE

Krupp MA, Chatton MJ. Diagnostic medical şi tratament actual. Los Altos, CA: Lange Medical; 1984:1-5.

Kitzinger S. Durerea la naştere. J Med Etica. 1978;4:119-121.

Walsh DA, Radcliffe JC. Credinţele privind durerea şi dizabilitatea fizică percepută a pacienţilor cu dureri lombare cronice. Durere. 2002;97:23-31.

Haythronthwaite JA, Lawrence JW, Fauerbach JA. Intervenţii cognitive scurte pentru durerea de arsuri. Ann Behav Med. 2001;23:42-49.

Piira T, Taplin JE, Goodenough B, et al. Predictorii cognitiv-comportamentali ai toleranţei copiilor la durerea indusă de laborator: implicaţii pentru evaluarea clinică şi direcţia viitoare. Behav Res Ther. 2002;40:571-584.

Kitaeff R. Strategii cognitive pentru controlul stresului dureros. Manuscris nepublicat, 1979.

Melzack R, Casey KC. Controlul senzorial, motivaţional şi central al durerii. În: Kenshalo DR, ed. Simţurile pielii: proceduri. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1968:423-443.

Feurerstein M, Skjei E. Stăpânirea durerii. New York: Bantam; 1979:17-21.

Melzack R, Wall PD. Mecanismele durerii: o nouă teorie. Ştiinţă. 1965;150:971-979.

Cheng RS, Pomeranz B. Analgezia prin electroacupunctură ar putea fi mediată de cel puţin două mecanisme de ameliorare a durerii: sisteme endorfine şi non-endorfine. Life Sci. 1979;25:1957-1962.

Baldwin R. Naştere specială: ghidul complet pentru o naştere informată. Millbrae, CA: Les Femmes; 1979.

Laukaran VH, van den Berg BJ. Relaţia dintre atitudinea maternă a rezultatelor sarcinii şi complicaţiile obstetricale: un studiu de cohortă al sarcinii nedorite. Am J Obstet Gynecol. 1980;136:374-379.

Hyodo M, Gega O. Utilizarea anesteziei de acupunctură pentru livrarea normală. Am J Chin Med. 1977;5:63-69.

Davidson PO, McDougall CE. Generalitatea toleranţei la durere. J Psychosom Res. 1969;13:83-89.

Eysenck S. Evaluarea personalităţii şi a durerii în naşterea mamelor căsătorite şi necăsătorite. J Mental Sci. 1961;107:417-429.

Levine F, Tursky B, Nichols D. Toleranţă pentru durere, extroversiune şi nevroticism: eşecul de a replica rezultatele. Percept Mot Abilităţi. 1966;23:847-850.

Morgan AH, Lezard F, Prytulak S, et al. Amplificatori, reductori şi reacţia lor la durerea de presiune la rece la veghe şi a sugerat analgezie hipnotică. J Pers Soc Psychol. 1970;16:5-11.

Mumford JM, Newton AV, Ley P. Personality, pain perception and pain tolerance. Br J Psychol. 1973;64: 105-107.

Sweeney DR, Fine BJ. Reactivitatea durerii şi dependenţa de câmp. Percept Mot Abilităţi. 1965;21:757-758.

Andrew J. Stilul de coping, învăţarea relevantă pentru stres şi recuperarea după intervenţie chirurgicală. Diss Abstr. 1968;28:1182-1183.

Davidson PO, Bobey MJ. Diferenţele de represorsensibilizator la expunerea repetată la durere. Percept Mot Abilităţi. 1970;31:711-714.

Cohen F, Lazarus R. Procese active de coping, dispoziţii de coping şi recuperare după intervenţie chirurgicală. Psychosom Med. 1973;35:375-389.

Chapman CR. Prelegere, Universitatea din Washington; octombrie 1979.

Bowers K. Efectele incertitudinii temporale UCS asupra ritmului cardiac şi durerii. Psihofiziol. 1971;8:382-389.

Bandler Jr RJ, Madaras GR, Bem DJ. Autoobservarea ca sursă de percepţie a durerii. J Pers Soc Psychol. 1968;9:205-209.

Geer JH, Davison GC, Gatchel RI. Reducerea stresului la oameni prin controlul perceput non-veridic al stimulării aversive. J Pers Soc Psychol. 1970;16:731-738.

Pervin L. Nevoia de a prezice şi de a controla în condiţii de ameninţare. J Pers Soc Psychol. 1963;31:570-585.

Staub E, Tursky B, Schwartz GE. Autocontrol şi predictibilitate: efectele lor asupra reacţiilor la stimularea aversivă. J Pers Soc Psychol. 1971;18:157-162.

Johnson JE. Efectele aşteptărilor exacte despre senzaţii asupra componentelor senzoriale şi de suferinţă ale durerii. J Pers Soc Psychol. 1973;27:261-275.

Neufeld RW, Davidson PO. Efectele repetiției indirecte şi cognitive asupra toleranţei la durere. J Psychosom Res. 1971;15:329-335.

Staub E, Kellett DS. Creşterea toleranţei la durere prin informaţii despre stimuli aversivi. J Pers Soc Psychol. 1972;21:198-203.

Seligman M, Maier S, Solomon R. Evenimente aversive imprevizibile şi incontrolabile. În: Brush F, ed. Condiţionare şi învăţare aversive. New York: Academic Press; 1969.

Kanfer FH, Seidner ML. Autocontrol: factori care sporesc toleranţa la stimularea nocivă. J Pers Soc Psychol. 1973;25:381-389.

Langer E, Janis I, Wolfer J. Efectele dispozitivului cognitiv și informațiile pregătitoare asupra stresului psihologic la pacienții operați. Manuscris nepublicat, 1973.

Newton-John TR, Spence SH, Schotte D. Terapia cognitiv-comportamentală versus biofeedback EMG în tratamentul durerii cronice de spate. Behav Res Ther. 1995;33:691-697.

Vlaeyen JW, Haazen IW, Schuerman JA, et al. Reabilitarea comportamentală a durerii cronice de spate: comparație între un tratament operant, un tratament operant-cognitiv și un tratament operant-respondent. Br J Clin Psychol. 1995;34:95-118.

Turner JA, Jensen MP. Eficacitatea terapiei cognitive pentru durerea lombară cronică. Durere. 1993;52:169-177.

van Dulmen AM, Fennis JF, Bleijenberg G. Terapia de grup cognitiv-comportamentală pentru sindromul colonului iritabil: efecte și urmărire pe termen lung. Psychosom Med. 1996;58:508-514.

Dworkin SF. Modalitati comportamentale si educative. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83:128-133.

Gardea MA, Gatchel RJ, Mishra KD. Eficacitatea pe termen lung a tratamentului biocomportamental al tulburărilor temporomandibulare. J Behav Med. 2001;24:341-359.

Arathuzik D. Efectele strategiilor cognitiv-comportamentale asupra durerii la pacientii cu cancer. Asistente de cancer. 1994;17:207-214.

Osterhaus SO, Passchier J, van der Helm-Hylkema H, et al. Efectele tratamentului psihofiziologic comportamental asupra copiilor de școală cu migrenă într-un cadru nonclinic: predictori și variabile de proces. J Pediatr Psychol. 1993;18:697-715.

Basler HD. Tratament de grup pentru durere și disconfort. Pacient Educ Couns. 1993;20:167-175.

Sinclair VG, Wallston KA. Predictori de îmbunătățire a unei intervenții cognitiv-comportamentale pentru femeile cu poliartrită reumatoidă. Ann Behav Med. 2001;23:291-297.

Astin JA, Beckner W, Soekin K, et al. Intervenții psihologice pentru artrita reumatoidă: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Artrita Rheum. 2002;47:291-302.

Williams DA, Cary MA, Groner KH, et al. Îmbunătățirea statusului funcțional fizic la pacienții cu fibromialgie: o intervenție cognitiv-comportamentală scurtă. J Reumatol. 2002;29:1280-1286.

Lee BH, Scharff L, Sethna NF și colab. Terapie fizică și tratament cognitiv-comportamental pentru sindroamele dureroase regionale complexe. J Pediatr. 2002;141: 135-140.

Stevens RJ, Heide F. Caracteristicile analgezice ale tehnicilor de naştere pregătită: focalizarea atenţiei şi relaxarea sistematică. J Psychosom Res. 1977;21:429-438.

Dahlquist LM, Busby SM, Slifer KJ şi colab. Distragerea atenţiei pentru copiii de diferite vârste care suferă înţepături repetate de ace. J Pediatr Oncol Nurs. 2002;19:22-34.

Haythronthwaite JA, Lawrence JW, Fauerbach JA. Intervenţii cognitive scurte pentru durerea de arsuri. Ann Behav Med. 2001;23:42-49.

Kanfer FH, Goldfoot DA. Autocontrol şi toleranţă la stimularea nocivă. Psychol Rep. 1966;18:79-85.

Evans MB, Paul GL. Efectele analgeziei sugerate hipnotic asupra răspunsurilor fiziologice şi subiective la stresul rece. J Consult Clin Psychol. 1970;35:362-371.

Anand BK, Chhina ES, Singh B. Unele aspecte ale studiilor electroencefalografice la yoghini. EEG Clin Neurophysiol. 1961;13:452-456.

Pelletier K, Peper E. Factorul chutzpah în stările alterate de conştiinţă.

J Humanis Psych. 1977;17:63-73.

Benson H. Răspunsul de relaxare. New York: Avon; 1976.

Chaves JF. Progrese recente în aplicarea hipnozei la managementul durerii. Am J Clin Hypn. 1994;37: 117-129.

Kroger WS. Hipnoza clinică şi experimentală în medicină, stomatologie şi psihologie. Philadelphia: Lippincott; 1963:197-198.

De Pascalis V, Magurano MR, Bellusci A, et al. Potenţialul somatosenzorial legat de evenimente şi activitatea autonomă la diferite strategii cognitive de reducere a durerii în hipnoză. Clin Neurophysiol. 2001;112:1475-1485.

Yuan CS, Attele AS, Dey L, et al. Stimularea acupunctului electric transcutanat potenţează efectul analgezic al morfinei. J Clin Pharmacol. 2002;42:899-903.

Naeser MA, Hahn KA, Lieberman BE, et al. Durerea din sindromul tunelului carpian tratată cu laser de nivel scăzut şi stimulare nervoasă electrică transcutanată cu microamperi: un studiu controlat. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:978-988.

Chesterton LS, Barlas P, Foster NE,

et al. Stimularea senzorială (TENS): efectul manipulării parametrilor asupra pragurilor mecanice de durere la subiecţii umani sănătoşi. Durere. 2002;99:253-262.

Bonica JJ. Consideraţii fundamentale. Vol I, Principiile şi practicarea analgeziei şi anesteziei obstetricale. Philadelphia: FA Davis; 1967.

Bonica JJ. Natura durerii la naştere. Clin Obstet Gynecol. 1975;2:499-516.

Augustinsson LE, Bohlin P, Bundsen P, et al. Ameliorarea durerii în timpul naşterii prin stimularea nervoasă electrică transcutanată. Durere. 1977;4:59-65.

Andersson SA, Block E, Holmgren E. Lagfrekvent transkutan electrisk stimulering for smartlindring vid forlassning. Larktidningen. 1976, 23 iunie;73(26-27):2421-2423.

Stewart P. Stimularea nervoasă transcutanată ca metodă de analgezie în travaliu. Anestezie. 1979;34:361-364.

Kubista E, Kucera H, Riss P. Efectul stimulării nervoase transcutanate asupra durerii travaliului. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1978;38:1079-1084.

Bundsen P, Carlsson CA, Forssman L, et al. Ameliorarea durerii în timpul naşterii prin stimularea nervoasă electrică transcutanată. Prakt Anaesth. 1978;13:20-28.

Neumark J, Pauser G, Scherzer W. Ameliorarea durerii la naştere; o analiză a efectelor analgezice ale stimulării nervoase transcutanate (TNS), petidinei şi placebo. Prakt Anaesth. 1978;13:13-20.

Kemp T. Utilizarea stimulării nervoase electrice transcutanate pe punctele de acupunctură în timpul travaliului. Moasele. 1996;109:318-320.

Robson JE. Stimularea nervoasă transcutanată pentru ameliorarea durerii în timpul travaliului. Anestezie. 1979;34:357-360.

Lewith GT, Machin D. Despre evaluarea efectelor clinice ale acupuncturii. Durere. 1983;16:111-127.

Reichmanis M, Becker RO. Ameliorarea durerii induse experimental prin stimularea locilor de acupunctură: o revizuire. Comp Med East West. 1977;5:281-288.

Stux G, Pomeranz B. Bazele acupuncturii. New York: Springer-Verlag; 1988.

Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, et al. Evaluarea potenţialului evocat al analgeziei acupuncturale: încercare de inversare cu naloxonă. Durere.

1980;9:183-197.

Kumar A, Tandon OP, Bhattarcharya A, şi colab. Somatosenzoriale a evocat modificări potenţiale în urma terapiei cu electro-acupunctură la pacienţii cu dureri cronice. Anestezie. 1995;50:411-414.

Xu X, Shibasaki H, Shindo K. Efectele acupuncturii asupra potenţialelor evocate somatosenzoriale: o revizuire. J Clin Neurophysiol. 1993;10:370-377.

Fink M, Wolkenstein E, Luennemann M, et al. Epicondilita cronică: efectele tratamentului cu acupunctură reală şi simulată: un studiu de lungă durată, randomizat, controlat de pacient şi examinator. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002;9:210-215.

Irnich D, Behrens N, Gleditsch JM, et al. Efectele imediate ale pungii uscate şi ale acupuncturii în punctele îndepărtate în durerile cronice de gât: rezultatele unui studiu încrucişat randomizat, dublu-orb, controlat de simulare. Durere. 2002;99:83-89.

Tsui P, Leung MC. Comparaţia eficacităţii dintre acupunctura manuală şi electro-acupunctura la pacienţii cu cot de tenis. Acupunct Electrother Res. 2002;27:107-117.

Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, et al. Tratamentul durerii cu acupunctura pentru pacientii cu fibromialgie. Curr Pain Headache Rep. 2002;6:379-383.

Sim CK, Xu PC, Pua HL şi colab. Efectele electroacupuncturii asupra necesarului de analgezic intraoperator şi postoperator. Acupunct Med. 2002;20:56-65.

Ramnero A, Hanson U, Kihlgren M. Tratamentul cu acupunctura în timpul travaliului: un studiu randomizat, controlat. Br J Obstet Gynecol. 2002;109:637-644.

Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Studii germane de acupunctură (GERAC) pentru durerea cronică de spate. Arch Intern Med. 2007;167: 1892-1898.

Wu GC, Zhu J, Cao X. Implicarea peptidelor opioide ale zonei preoptice în timpul analgeziei electroacupuncturii. Acupunct Electrother Res. 1995;20:1-6.

Zhu L, Li C, Ji C şi colab. Rolul OLS în analgezia de acupunctură periferică la şobolanii artritici. Zhen Ci Yan Jiu [Acupunct Res]. 1993;18:214-218.

Zhou L, Jiang JW, Wu GC şi colab. Modificări ale conţinutului de peptide opioide endogene în RPGL în timpul analgeziei de acupunctură. Sheng Li Xue Bao. 1993;45:36-43.

Carlsson C. Mecanisme de acupunctură pentru efecte clinice relevante pe termen lung: reconsiderare şi o ipoteză. Acupunct Med. 2002;20:82-99.

Tsuei JJ, Lai Y, Sharma SD. Influenţa stimulării acupuncturii în timpul sarcinii. Obstet Gynecol. 1977;50:479.

Motoyama H. Cum se măsoară şi se diagnostichează funcţiile meridianelor şi ale organelor interne corespunzătoare. Tokyo: Institutul pentru Psihologie Religioasă; 1976.

Nakatani Y. Un ghid pentru aplicarea terapiei de reglare a nervilor autonomi Ryodoraku. Tokyo: Societatea Japoneză a Sistemului Nervos Autonomic Ryodoraku; 1972.

Hyodo M. Noua gestionare a durerii. Tokyo: Chiyugai Igakushiya; 1970.

Wu MT, Sheen JM, Chuang KH şi colab. Specificitatea neuronală a răspunsului la acupunctură: un studiu fMRI cu electroacupunctură. Neuroimagine. 2002;16:1028-1037.

Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, et al. Masaj pentru dureri de spate: o revizuire sistematică în cadrul Cochrane Collaboration Back Review Group. Coloana vertebrală. 2002;27:1896-1910.

Earles J, Folen RA, James LC. Biofeedback folosind telemedicina: aplicaţii clinice şi ilustraţii de caz. Behav Med. 2001;27:77-82.

Seltzer S, Dewart D, Pollack RL, et al. Efectul triptofanului alimentar asupra durerii cronice maxilo-faciale şi toleranţei experimentale la durere. J Psihiatru Res. 1982-83;17:181-186.

Bensky D, Gamble A. Medicina chineză pe bază de plante materia medica. Seattle: Eastland Press; 1986:389.

Elkayam O, Ben Itzhak S, şi colab. Abordare multidisciplinară a durerii cronice de spate: elemente de prognostic ale rezultatului. Clin Exp Rheumatol. 1996;14:281-288.

Myers CD, White BA, Heft MW. O revizuire a utilizării medicinei complementare şi alternative pentru tratarea durerii faciale cronice. J Am Conf. Dentar. 2002;133:1189-1196.

BA de aur. O abordare multidisciplinară a managementului nonfarmacologic al durerii. J Am Osteopat Asoc. 2002;102: S1-S5.

Rusy LM, Weisman SJ. Terapii complementare pentru managementul durerii acute la copii. Pediatr Clin North Am. 2000;47:589-599.

Semnificaţia netransfuziei a polimorfismelor ABO şi ABO-Asociate

Peter J. D'Adamo, ND, MIFHI şi Barbara Siminovich-Blok, ND, LAc

p INTRODUCERE

Conceptele fără percepţii sunt goale; percepţiile fără concepte sunt oarbe.

-Immanuel Kant (1724-1804)

De când Landsteiner a descris pentru prima dată sistemul de tipizare ABO în 1900, rolul clinic preeminent al acestui sistem de anticorpi antigen eritrocitar-ser a fost predicţia reacţiilor care implică sânge transfuzat şi, într-o măsură mai mică, organe transplantate. În ciuda acestui rol extrem de important, totuşi, niciun individ raţional nu ar trebui să tragă concluzia că schimbul adecvat de sânge sau alte ţesuturi constituie rolul lor biologic principal.

Se poate argumenta că influenţa copleşitoare şi revoluţionantă a sistemului ABO asupra istoriei şi practicii medicinei transfuzionale şi reticenţa generală a medicinei alopate de a găsi o nişă funcţională pentru nereductibil au avut ca efect excluderea interesului pentru

semnificaţia nontransfuzională a polimorfismului ABO şi, în consecinţă, lipsa oricăror aplicaţii medicale semnificative.

Acest capitol examinează semnificaţia biologică a grupării sanguine ABO şi a sistemului secretor ABH, cu o atenţie deosebită asupra efectelor exprimării ABO ca „punct de răsturnare" pentru o varietate de manifestări fiziologice şi patologice care pot fi de interes pentru practicianul medicinei naturiste.

p FUNDAL

Deşi o revizuire cuprinzătoare a glicobiologiei sistemului ABO depăşeşte scopul acestei lucrări, scurta prezentare generală oferită aici ar trebui să permită cititorului să înţeleagă mecanica de bază şi nomenclatura sistemului.

Toţi oamenii pot fi clasificaţi pentru grupa sanguină ABO. Există patru tipuri de sânge de bază: A, B, AB şi O. Sistemul este compus din doi antigeni şi doi anticorpi. Combinaţia specifică a acestor patru componente determină tipul individului respectiv. Tabelul 43-1 prezintă posibilele permutări ale antigenelor şi anticorpilor cu tipurile ABO corespunzătoare.

Antigenele ABH

Antigenele grupului sanguin ABO nu sunt produse genice primare, ci produse de reacţie enzimatică catalizate de enzime numite glicoziltransferaze. După cum este descris în Figura 43-1, ele sunt sintetizate dintr-un intermediar oligozaharidic, „substanţa H", care este produsă de fucoza monozaharidă. Activitatea grupei A sau B este produsă prin adăugarea unui singur zahăr la capătul nereducător al lanţului H. Adăugarea glicoproteinei A-acetil galactozamină (GalNAc) la capătul lanţului are ca rezultat antigenicitatea grupului sanguin A. Carbohidratul terminal şi antigenul grupei B este galactoza monozaharidă. Nu există un antigen O adevărat: carbohidratul terminal al antigenului O (H) este fucoza monozaharidă. Identificăm tipurile de sânge ca „ABO", dar de obicei ne referim la sistemul antigen real ca „ABH".

Substanţele ABH se manifestă destul de timpuriu în procesele vieţii.1 Ele sunt detectate în membranele celulare şi secreţiile embrionilor umani la vârsta de aproximativ 5 săptămâni de gestaţie în epiteliu şi practic în tot endoteliul vascular. În celulele endoteliale ale organelor fetale, expresia antigenului ABH este suprareglată în mod omniprezent. Aceasta este considerată o dovadă sugestivă că antigenele grupelor de sânge servesc ca imunomorfologic timpuriu

TABELUL 43-1 Combinaţii posibile de anticorpi şi antigeni în sistemul de grupare sanguină ABO

Ig, imunoglobulina.

FIGURA 43-1 Structuri ale capătului nereducător al determinanţilor antigenului ABH şi ale grupului sanguin Lewis.

markeri ai diferenţierii endoteliale a celulelor mezenchimale, specificând locaţia viitoarelor vase de sânge.2

Toate epiteliile embrionare conţin antigenul ABH, cu excepţia celor ale sistemului nervos, glandelor suprarenale şi ficatului. Ulterior, antigenele dispar din epitelii într-un mod ordonat şi previzibil, pe măsură ce apar dovezi ale diferenţierii morfologice. Pe la sfârşitul celei de-a treia luni intrauterine, modelul de distribuţie la adulţi este atins.

Expresia embrionară a antigenelor ABH poate fi un aspect important în patogeneza anumitor boli: o analiză a 2557 de fişe medicale pentru copii cu diabet zaharat de tip 1 şi controale a arătat incompatibilitatea grupelor sanguine ABO la aproape 90% dintre copiii cu diabet zaharat,3 indicând faptul că incompatibilitatea ABO materno-fetală ar fi putut acţiona pentru a inhiba formarea normală a pancreasului fătului.

Expresia antigenelor ABH la adult este strâns reglată, iar reapariţia lor în ţesutul adult - în mod normal lipsit de ei - este practic întotdeauna un semn de boală. Expresia inadecvată a ABH este una dintre principalele manifestări ale stării aberante de glicozilare care este un semn distinctiv al malignităţii. Au fost observate cazuri care indică faptul că expresia ABH aberantă poate fi paralelă în sisteme de organe complet diferite. A fost demonstrată o legătură între expresia antigenului ABH în epiteliile colonice normale şi neoplazice şi modificările ulterioare ale expresiei ABH în tiroida.4

Secretori şi Nonsecretori ABH

Până în 1930 s-a demonstrat că unii oameni fac, iar alţii nu secretă antigene corespunzătoare grupei lor sanguine ABO în salivă. Persoanele cu aceste substanţe în salivă (secretoare) au mai multe substanţe ABH în ţesuturi decât cele cărora le lipseşte substanţa din salivă (nonsecretoare). Capacitatea de a secreta s-a comportat ca o simplă funcţie mendeliană dominantă la nonsecreţie. Persoanele cu grupele sanguine A, B şi AB care sunt secretori secretă antigenele corespunzătoare grupelor lor sanguine. Persoanele din grupul H secretă substanţa H, la fel ca toţi ceilalţi secretori, într-o măsură ceva mai mică.

Substanţele ABH sunt secretate de glandele mucoase în multe organe, inclusiv tractul respirator superior, tractul gastrointestinal de la esofag prin colon şi colul uterin. Statutul de secretor ABH este un condiţionant major al mucoasei intestinale. Secretorii ABH au cantităţi mai mari de antigeni ABH liberi în componenţa secreţiilor lor intestinale, ceea ce are efecte semnificative asupra aderenţei bacteriene şi a lectinei la microvilozităţile intestinale. Gena secretoare reglează sinteza substanţelor grupului sanguin în glandele superficiale ale mucoasei gastrice şi intestinului subţire. Cantităţi mari de material ABH se găsesc în toţi secretorii,5-8 caracterizate printr-o distribuţie uniformă a antigenelor grupului sanguin în gropile gastrice. Expresia ABH este independentă de statutul secretor:

glandele situate adânc în mucoasa pilorului și intestinului subțire (glandele Brunner) și glandele parietale gastrice produc ambele substanțe A și B fără a ține cont de statutul de secretor.9

Pentru o discuție mai detaliată a consecințelor metabolice ale statutului de secretor ABH, cititorul ar trebui să se refere la articolul autorului în mod specific pe acest subiect.10

Hidrolaze de bordura perie

Grupa sanguină ABO determină o mare parte a activității enzimatice în țesutul (granița perie) a intestinului. Cel puțin șase hidrolaze intestinale au determinanți antigenici ai grupului sanguin ABO direct legați de grupul sanguin ABO. Expresia antigenelor ABH secretate de glicoproteinele intestinale este sub controlul genei secretoare; prin urmare, acești antigeni nu sunt detectați în hidrolazele subiecților nesecretori.11

Activitatea fosfatazei alcaline intestinale

Fosfataza alcalină intestinală (IAP) este implicată atât în descompunerea colesterolului alimentar, cât și în absorbția calciului. Activitatea IAP și a fosfatazei alcaline serice (SAP) este strâns corelată cu fenotipurile secretoare de ABH. S-a estimat că activitatea SAP a nesecretorilor reprezintă doar aproximativ 20% din activitatea grupurilor de secretori.11-15

Polimorfismul ABO este legat de nivelurile și persistența IAP.16 Numeroase studii au asociat indivizii din grupul O cu cea mai mare activitate a fosfatazei alcaline și grupul A cu cea mai scăzută.17 În plus, un studiu a sugerat că antigenul grupului A în sine ar putea inactiva IAP.18

Flora bacteriană

Rolul grupului sanguin ABO în determinarea bacteriilor care formează un ecosistem gastrointestinal sănătos este deosebit de puternic în secretorii ABH. Deoarece statutul de secretor ABH și grupa sanguină ABO dictează prezența și specificitatea antigenelor grupelor sanguine A, B și H în glicoproteinele mucinei intestinale umane, statutul lor poate influența populațiile de bacterii capabile să ocupe reședința locală. Acest lucru se întâmplă deoarece unele dintre bacteriile din tractul digestiv sunt de fapt capabile să producă enzime care le permit să degradeze zahărul terminal al antigenelor grupului sanguin ABH pentru o aprovizionare constantă cu hrană.19 Bacteriile capabile să degradeze antigenul grupului sanguin B pot desprinde aD-galactoza terminală. Grupa A - bacteriile degradante pot desprinde GalNAc. Aceste bacterii au un avantaj competitiv și pot prospera în mediul creat de precondiționarea secreților ABH. Deși populații relativ mici de bacterii produc enzime care degradează grupele sanguine (populațiile estimate sunt de 108 bacterii pe gram), cantitatea acestor bacterii este cu câteva ordine de mărime mai mare în diferite tipuri de sânge și sunt rezidenți mult mai stabili. De exemplu, bacteriile care degradează B au o densitate a populației de aproximativ 50.000 de ori mai mare în secretorii grupei sanguine

B decât la alţi subiecţi. Specificitatea bacteriană şi activitate enzimatică similare se găsesc în alte tipuri de sânge.20

Dovezile sugerează că nonsecretorii ABH au niveluri mai scăzute de imunoglobulină-G (Ig-G)21,22 şi concentraţii secretoare de IgA decât secretorii.23,24 Nesecretorii ABH par să aibă o prevalenţă mai mare a unei varietăţi de boli autoimune, inclusiv spondilita anchilozantă, artrita reactivă, sindromul psoriazic, artropatia multiplă, scleroza si boala Graves.22,25'27

Grupa sanguină ca autodeclarare şi molecule de adeziune

În lumea mai mare a glicoproteinelor, antigenele ABH sunt caracterizate ca glicani O-legaţi (glicozilare la reziduurile de serină sau treonină de către GalNAc). Multe proteine din natură poartă aceste reţele dense şi complexe de lanţuri de zahăr ataşate covalent. Rolurile lor biologice sunt deosebit de importante în construcţia de organisme şi organe multicelulare complexe.

Glicanii sunt de obicei pe suprafeţele exterioare celulare şi în afara macromoleculelor secretate; prin urmare, ele pot media interacţiunile dintre organisme. Ei sunt, de asemenea, implicaţi în interacţiuni celulă-celulă şi celulă-matrice, care sunt cruciale pentru dezvoltarea şi funcţionarea organismelor multicelulare complexe.

Glicanii pot avea un efect semnificativ asupra patogenităţii fungice, virale şi bacteriene.28 Antigenele ABH sunt omniprezente în natură, se găsesc din abundenţă în alimente (unde se crede că joacă un rol în inducerea anticorpilor de grup sanguin opus la începutul vieţii) şi într-o mulţime de microorganisme.

Un studiu din 1995 a arătat că din 833 de ciuperci recoltate din 1977 până în 1994, 422 de extracte (47,8%) au produs aglutinarea globulelor roşii umane (RBC), distribuite în mod egal împotriva celulelor de tip O, A şi B. Aglutininele fungice, în acest caz, doresc să atăşeze şi să infecteze seminţele sau alţi microbi care posedă o activitate proprie de „tip de sânge ABO”.29

Antigenele ABH apar în secreţii la vârsta de 8 până la 9 săptămâni, mai întâi în glandele salivare şi stomac, apoi în tractul gastrointestinal şi vaginal. Variaţia ABH a expresiei antigenului grupului sanguin pe celulele epiteliale vaginale şi mucusul are un rol semnificativ în susceptibilitatea la infecţii ale tractului urinar la femei.30

Infertilitate şi avort spontan

Incompatibilitatea grupului de sânge ABO poate fi un factor critic în infertilitate. Cuplurile de împerechere incompatibile cu ABO (un mascul de tip A care fecundează o femelă de tip O) sunt o întâlnire frecventă în avorturile spontane, mai ales foarte devreme în termenul gestaţional. Un studiu asupra a 288 de avorturi spontane a arătat că a existat un exces de tip de sânge A şi tip B la fetuşii altfel normali. Cercetătorii au concluzionat că incompatibilitatea

ABO dintre mamă şi făt a fost probabil o cauză a avorturilor spontane precoce, dar aproape exclusiv la fetuşii cromozomial normali.31'34

Într-un studiu pe 102 cupluri infertile, Solish35 a descoperit că 87% erau incompatibile cu grupa de sânge. Acest cercetător a sugerat că infertilitatea se datorează prezenţei anticorpilor în secreţiile tractului genital al mamei sau spermatozoizilor incompatibili de la tată. Într-un alt studiu, un total de 589 de cupluri de împerechere compatibile au fost comparate cu 432 de cupluri de împerechere incompatibile. Numărul mediu de copii în viaţă a prezentat o diferenţă semnificativă. A existat o deficienţă de 21% a copiilor de tip A în cele două grupuri. În mod similar, a existat o deficienţă de 16% a copiilor de tip B în cele două grupuri. Se pare că o rată de avort spontan de 31,9% este asociată cu împerecherile incompatibile, comparativ cu 17,15% în împerecherile compatibile. Această descoperire i-a determinat pe unii cercetători să teoretizeze că incompatibilitatea ABO are ca rezultat „ostilitate cervicală" între antigenele grupului sanguin al bărbatului, care sunt prezenţi în sperma lui, şi anticorpii opuşi ai femeii, prezenţi în mucusul ei cervical.36

Pe lângă infertilitate, avortul obişnuit este, de asemenea, legat de statutul de secretor ABH, aşa cum a arătat în 2010. Statutul de secretor a 66 de cupluri cu avort spontan recurent (RSA) a fost obţinut şi comparat cu cupluri cu sarcini la termen de succes. S-a constatat că un fenotip secretor al cuplurilor cu RSA, în special al soţului, ar putea facilita „succesul reproductiv" şi că în cuplurile în care ambii părinţi erau secretori, probabilitatea RSA era extrem de redusă.37 Un studiu anterior a arătat interacţiunea dintre grupele sanguine ABO şi polimorfismul genetic al adenozin deaminazei în timpul vieţii intrauterine, oferind rezultate care nu puteau fi explicate prin mecanisme strict imunologice convenţionale. Autorii au concluzionat că interacţiunile celulă la celulă care implică antigenele ABO ar putea avea un rol important la implantare şi că adenozin deaminaza, prin controlul concentraţiei locale de adenozină, ar putea modula aceste interacţiuni, influenţând probabilitatea de implantare de succes. (secretoare) mamă. Selecţia a fost dependentă de factori care influenţează mediul matern.39

Pentru a măsura fertilitatea femeilor sub 45 de ani, sunt măsurate nivelurile de hormon foliculostimulant (FSH). Femeile cu un nivel de FSH mai mare de 10 sunt considerate a avea rezerva ovariană diminuată. Într-un studiu aflat în curs de desfăşurare la Universitatea Yale şi la Colegiul de Medicină Albert Einstein, s-a observat că femeile cu sânge de tip A sau AB au fost semnificativ mai puţin probabil să aibă un FSH mai mare de 10 decât femeile cu sânge de tip O sau B. Ei au ajuns la concluzia că sângele de tip O ar putea afecta fertilitatea.40

Alte corelaţii imune

În 1991, D'Adamo a raportat că persoanele din grupa O de sânge care raportau urticarie sau anafilaxie anterioară au prezentat titruri reziduale ridicate de izoaglutinine anti-A. O valoare de scor a fost atribuită fiecărei reacţii de aglutinare. Persoanele cu aceste tulburări au prezentat scoruri de titrare remarcabil de mari în comparaţie cu martorii din aceeaşi grupă de sânge, de până la trei ori mai mari. O creştere uşoară a fost observată pentru

subiecţii din grupul O cu eczemă sau astm bronşic sever, dar scorurile totale la aceşti subiecţi au fost doar marginal mai mari decât cele ale martorilor. O asociere izbitoare a fost demonstrată pentru femeile din grupul O care se confruntă cu endometrioză.41

ABO şi Secretor Blood Group Genetics

Sistemul ABO

În 1910, Epstein şi Ottenberg au sugerat că sistemul de grupe sanguine ABO ar putea fi moştenit.42 Determinarea statutului ABO este rezultatul a două alele codominante şi a unei alele recesive găsite pe banda 34 a cromozomului 9q.

Genele grupelor de sânge A şi B sunt dominante faţă de grupa sanguină O, iar genele grupului A şi B sunt ele însele co-dominante. Antigenele ABH nu sunt produse genice primare şi directe; sunt produşii de reacţie catalizaţi de enzime de tip glicoziltransferaze.

Genele ABO constau din cel puţin şapte exoni, iar secvenţa de codificare din cei şapte exoni de codificare se întinde pe mai mult de 18 kb de ADN genomic. Deleţia unică de nucleotidă găsită în majoritatea (dar nu în toate) alelele O care este responsabilă pentru pierderea activităţii enzimei este localizată în exonul 6.43.

Sistemul secretor ABH

Gena secretoare (FUT2 la 19q13.3) codifică activitatea glicoziltransferazelor necesare pentru a asambla (secreta) antigenul ABH liber în fluidele corporale, cum ar fi saliva, sperma, celulele caliciforme ale fluidului vaginal şi celulele glandelor mucoase. Acest lucru este realizat în concert cu gena pentru grupul O sau H (FUT1). Statutul secretor este determinat de două alele pe FUT2, Se (dominant) şi se (recesiv), cu aproximativ 80% din populaţie tipând ca secretori (SeSe sau Sese).

Grupele de sânge Lewis şi asocierea lor cu sistemul secretor ABH

Sistemul secretor ABH este un determinant major al sistemului de grupare a sângelui Lewis (Le). Acest lucru se datorează faptului că, pe lângă ABH, FUT1 şi FUT2 furnizează şi glicanii necesari pentru conversia antigenelor Le.

Există două categorii mari de grupe sanguine Le. Acestea sunt fenotipurile „Lewis pozitiv" (fie Lea+b- sau Le,lbl) şi „Lewis negativ" (Le,lb). În funcţie de rasă, între 1% şi 8% din populaţie este Lewis negativă.

În fenotipurile Lewis-pozitive, Lea se formează iniţial, iar în cazul nonsecretorilor (lipsă de gena Se, FUT2), glicanul Lea este ataşat la celulele roşii şi se tipează ca Lea. În cazul secretorilor, gena Se activează gena H, ceea ce face ca un zahăr suplimentar să fie adăugat la Lea, transformându-l în Leb (vezi Figura 43-1).

Printre indivizii Le-pozitivi, secretorii ABH sunt întotdeauna Le,lbl deoarece îşi convertesc tot antigenul Lea în Leb. În schimb, în rândul persoanelor Lewis-pozitive, nesecretorii ABH

sunt întotdeauna Lea+b- deoarece le lipseşte glicoziltransferaza dependentă de FUT2 pentru a realiza această conversie.

Astfel, este adesea posibil (şi destul de util) să se utilizeze grupurile Lewis pentru a deduce starea secretorului ABH, deoarece tastarea Lewis este destul de rapidă de efectuat şi uşor de stăpânit în comparaţie cu testul de inhibare a salivare utilizat în mod tradiţional. Cu toate acestea, utilizarea tastării Lewis pentru a deduce statutul de secretor ABH funcţionează numai la acei indivizi care sunt Lewis-pozitivi (aproximativ 9 din 10 pacienţi). Indivizii Lewisnegativi pot fi fie secretori, fie nonsecretori. Pacienţii cu Lewis-negativ poartă consecinţe metabolice importante, care merită multă atenţie.10 Tabelul 43-2 prezintă tipurile de sânge Lewis şi relaţia lor cu statutul de secretor şi/sau nonsecretor de ABH.

Formele sialilate ale mai multor variaţii Lewis (sialil Lewis A, sialil Lewis X) sunt liganzi oligozaharizi consideraţi acum cruciali pentru aderenţa iniţială a globulelor albe la un loc de leziune mediat de E-selectine. Cantităţi mari de sialil Lewis X au fost, de asemenea, găsite pe suprafeţele anumitor celule tumorale şi canceroase, iar unul dintre acestea.

TABELUL 43-2 Tipurile de sânge Lewis (Le) şi relaţia lor cu statutul de secretor şi/sau nonsecretor ABH

variantele (sialil 6-sulfo Lewis X) pare să fie implicate în procesele de rutină de homing care implică o varietate de chemokine.

Indivizii cu fenotipul grupului sanguin O prezintă un risc de aproximativ 1,5 până la 2 ori mai mare de a dezvolta boala ulcerului peptic,44 deşi nu există o corelaţie directă între fenotipurile grupului sanguin ABO şi prevalenţa infecţiei cu Helicobacter pylori. Cu toate acestea, pe lângă H de tip 1, antigenul Leb este, de asemenea, un receptor de legare pentru H. pylori şi, în această calitate, poate fi cel mai bine descris ca un „factor de promovare a virulenţei". Pentru tulpinile virulente, activitatea de legare a antigenului Leb vizează microbii către suprafeţele celulelor epiteliale şi potenţează efectul secreţiei factorilor de virulenţă, cum ar fi citotoxina vacuolantă şi/sau factorii de activare-recrutare a neutrofilelor.45

Legătura şi pleiotropismul

Genele legate apar pe acelaşi cromozom şi sunt moştenite ca o singură unitate. Analiza legăturii genelor arată mai multe gene legate de locusul ABO. De exemplu, există indicii puternice că o genă care reglează activitatea dopaminei Ş-hidroxilazei este legată de locusul grupului sanguin ABO.46 Dopamină Ş-hidroxilaza este o enzimă cheie în conversia dopaminei în norepinefrină.

Această legătură poate ajuta la explicarea semnificaţiei continue a grupului ABO ca marker genetic discret şi semnificativ pentru o varietate de tulburări afective, inclusiv comportamentul de tip A la bărbaţi după infarct miocardic47 şi depresie bipolară48,49,

fiecare dintre acestea fiind asociat cu grupa sanguină O. Locusul ABO arată o legătură presunțială cu monoaminooxidazei trombocitelor, nivelul de monoaminooxidază al grupului O50 care nu a fost redus. barbati sanatosi.51

Dovezi suplimentare sugerează că există o legătură între gena ABO şi gena care reglează activitatea enzimei argininosuccinat sintetazei, care reciclează arginina din citrulină în producţia de oxid nitric.52 O scrisoare către editorul revistei Lancet a raportat diferenţe între grupurile ABO în ceea ce priveşte reacţia lor la antigenul inhalat cu tipurile de succes AB şi antiterapie cu oxid B inhalat. cu această terapie.53

Nivelurile crescute ale factorului VIII (FVIII) contribuie la riscul trombotic venos. Nivelurile FVIII sunt determinate în mare măsură de nivelurile factorului von Willebrand (vWF), o proteină care protejează FVIII împotriva proteolizei.54 Polimorfismul ABO este unul dintre modificatorii genetici cel mai bine caracterizaţi ai FVIII plasmatici; reprezintă aproximativ 30% din efectul genetic total.55 Subiecţii cu grupa sanguină non-O au niveluri mai mari de vWF şi FVIII decât indivizii cu grupa de sânge O.56

Raportul cifrelor, un marker al evaluării nivelurilor de expunere prenatală la androgeni, a dat rezultate mixte57,58 ca un predictor al stimulării androgenice la persoanele cu sindrom ovarian polichistic. Cu toate acestea, dovezile preliminare sugerează că genele care contribuie la exprimarea 2D:4D se află în vecinătatea locilor genei (locaţii cromozomiale: 9q34.2 şi 1p36.11) ale grupelor de sânge sau că pot exista efecte pleiotrope asupra raportului cifrelor ca urmare a genelor grupului sanguin. Asociaţiile care utilizează rapoarte de cifre pot necesita încorporarea grupei sanguine ABO în interpretarea lor.59

Corelaţii fiziologice suplimentare

În plus faţă de variaţiile descrise anterior ale IAP şi ale activităţii hidrolazei la marginea periei, au fost raportate câteva circumstanţe suplimentare în care polimorfismul ABO exercită o influenţă semnificativă asupra fiziologiei.

Aciditatea gastrica

Deoarece prevalenţa atât a anemiei pernicioase, cât şi a cancerului gastric este mai mare la indivizii din grupa de sânge A şi cea a ulcerului duodenal mai mare la cei din grupul O, o ipoteză care să raporteze efectele grupului sanguin asupra secreţiei acide a fost inevitabilă.

Gastrin şi Pepsinogen

Într-un studiu, nivelurile serice de pepsinogen A (pepsinogen I) au fost studiate în raport cu grupa sanguină ABO, vârsta şi sexul la 700 de donatori de sânge sănătoşi. Nivelurile serice de pepsinogen A au fost mai mari la bărbaţi decât la femei şi au crescut odată cu vârsta. Persoanele din grupa sanguină O au prezentat niveluri serice de pepsinogen A mai ridicate decât persoanele din grupa sanguină A.63 Există, de asemenea, dovezi că antigenul de tip A din sucul gastric se leagă de pepsină şi, posibil, o inactivează.64 Un studiu folosind nivelurile serice de pepsinogen ca marker pentru atrofia gastrică a arătat o asociere ridicată cu

grupele sanguine A şi B.65 studiul nu a reuşit să găsească vreo diferenţă semnificativă în nivelurile de pepsinogen între grupurile ABO.66

Un alt studiu care analizează polimorfismul ABO şi concentraţia serică de gastrină după stimularea cu o băutură cu glicină nu a putut găsi nicio corelaţie cu grupa sanguină ABO.67 Cu toate acestea, studiul a avut o metodologie simplă preprandială şi postprandială. Într-un studiu separat, concentraţiile de gastrină au fost măsurate în sângele a 121 de voluntari greci sănătoşi, de ambele sexe şi diferite tipuri de sânge ABO, cu vârste cuprinse între 20 şi 70 de ani. Testarea a avut loc imediat după ce o masă de probă a fost consumată de subiecţii care ţineau post timp de 8 ore; măsurarea a fost repetată la 10 şi 40 de minute după masă. Cercetătorii au descoperit că nivelul de gastrină a durat 40 de minute pentru a creşte după masă la subiecţii din grupa sanguină A şi B, dar că o creştere semnificativă a apărut la 10 minute după masă la subiecţii din grupa sanguină O.68

Colesterolul

Deşi mai multe studii pe populaţii foarte selectate au dat rezultate contradictorii69,70, consensul general este că indivizii din grupa de sânge A au un nivel de colesterol bazal semnificativ mai mare decât cei din alte grupe de sânge. Relaţia dintre fenotipul sanguin ABO şi nivelul colesterolului seric total a fost examinată într-o anumită populaţie japoneză. Rezultatele au arătat că nivelurile de colesterol au fost foarte semnificativ crescute în grupa sanguină A în comparaţie cu non-A.71

Grupa sanguină ABO şi nivelurile factorilor de risc coronarian au fost măsurate pe un eşantion la nivel naţional de peste 6000 de adolescenţi alb-negru cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani. Grupa de sânge A a fost asociată cu niveluri serice de colesterol total semnificativ mai ridicate la femelele albe, independent de toţi ceilalţi factori de risc, la bărbaţii albi, independent de vârstă şi greutate, şi la femeile negre din sud, independent de vârstă şi greutate. niveluri chiar mai mari de colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă au fost găsite la adolescenţii de tip A decât la alte tipuri de sânge.73

Stres

Mai multe studii au identificat diferenţe între grupul ABO şi posibilele răspunsuri chimice la stres. În mod interesant, indivizii din grupa de sânge A păreau să aibă o incidenţă mai mică a „personalităţii de tip A.”74

Un studiu a evaluat influenţa tipului de sânge A versus O cuplat cu un factor de stres al desenului în oglindă asupra activităţii de prevenire a toxicităţii lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (TxPA). Nivelurile plasmatice de cortizol au prezentat variaţii semnificative ABO. Expunerea la factorul de stres a scăzut semnificativ TxPA şi a crescut cortizolul pentru grupul total de 25 de bărbaţi în vârstă. Tiparele de răspuns la stres ale celor 15 bărbaţi de tipul sanguin A au fost diferite de cele ale celor 10 subiecţi de tip O. Grupul de sânge A a avut niveluri iniţiale mai mari de TxPA şi cortizol, precum şi rate mai rapide de recuperare a stresului decât grupul de tip O.75 Un alt studiu a arătat că indivizii din grupa sanguină A au

răspuns la o situaţie stresantă (punctură venoasă) cu niveluri mai mari de cortizol şi, posibil, de adrenalină.76

Reologie

În scopul acestei discuţii, reologia este folosită pentru a descrie dinamica dintre coagularea sângelui (deplasarea către o stare solidă) şi subţierea sângelui (deplasarea către o stare lichidă). Ar putea fi tentant să înlocuim cuvântul vâscozitate cu reologie atunci când vorbim despre tipurile de sânge şi coagulare. Vâscozitatea, cu toate acestea, nu acoperă „dinamica" cum, când şi de ce sângele poate schimba textura; distinge doar o stare de textura de alta.

Există dovezi că reologia sângelui poate juca un rol într-o varietate de stări de anxietate cronică. În comparaţie cu subiecţii normali, pacienţii cu depresie cronică şi schizoizi au avut diferenţe foarte semnificative în reologia sângelui şi în capacitatea RBC de a agrega. Când pacienţii cu anxietate schizoidă au fost comparaţi cu cei cu anxietate depresivă, raportul dintre albumină şi globulină a crescut. Atunci când pacienţii au fost împărţiţi în funcţie de grupele lor de sânge ABO, s-au găsit diferenţe semnificative în raportul albumină/fibrinogen şi vâscozitatea sângelui. Acest lucru a fost valabil mai ales pentru femeile care aveau grupa sanguină A şi care aveau anxietate depresivă; sângele lor tindea să fie substanţial „mai gros" şi să aibă cantităţi mai mari de proteine serice în el decât femeile cu depresie similară care aveau grupa sanguină O.77

Asociaţiile dintre fenotipul ABO şi variaţiile reologiei sângelui au fost raportate şi la hipertensiunea arterială78; stres79; diabet80; atac de cord, cancer şi boli tiroidiene81; insuficienta renala82; si melanomul malign.83

Markeri solubili de celule endoteliale

Selectinele sunt molecule de adeziune celulă-celulă care sunt implicate în interacţiunea leucocite-celula endotelială adeziv, care este necesară pentru extravazarea la locurile ţesutului ţintă. Au fost descoperite trei tipuri de selectine: L-selectinele sunt exprimate în general pe aproape toate leucocitele; E-selectinele sunt inductibile pe endoteliul vascular la stimularea cu citokine; iar P-selectinele se găsesc pe trombocitele activate.

Rolul trombomodulinei ca lectină de tip C este mai puţin cunoscut. Are un domeniu care interferează cu adeziunea neutrofilelor la celulele endoteliale. Nivelurile crescute de E-selectină (P <0,001) şi trombomodulină (P <0,001) sunt legate de grupa sanguină A indivizilor.84

P PROCES PATOLOGIC ŞI ABO GRUPE SANGUINE

Boală mintală

Există mai multe rapoarte care explorează relaţia dintre grupurile ABO, tipul de secretor ABH şi Lewis şi bolile mintale precum boala obsesială85, tulburarea bipolară86,87 depresia88 şi schizofrenia.87 O parte semnificativă a acelei cercetări a fost făcută în anii

1970 şi 1980 şi nu pare să fi fost mult actualizată sau explorată. Majoritatea articolelor revizuite şi nediscutate aici nu au fost concludente cu privire la asocierile grupelor de sânge.

Boli Cardiovasculare

Accident vascular cerebral

Un studiu european a comparat 50 de pacienţi cu AVC. Frecvenţa standard aşteptată a grupelor de sânge ABO în populaţia din jur a arătat că frecvenţa grupei sanguine A la pacienţii cu AVC a fost cu 120% mai mare decât s-ar fi aşteptat în mod normal. Procentul de grupa sanguină B a fost chiar mai mare (159% din rata de apariţie aşteptată). Pacienţii cu grupa sanguină O au avut doar 85% şanse de a suferi un accident vascular cerebral.89

Un studiu din 1979 pe 220 de pacienţi cu AVC a analizat vâscozitatea sângelui lor la câteva ore după evenimentul de accident vascular cerebral. Aproximativ 80% dintre pacienţi aveau celule sanguine care se agregau uşor. Ceea ce a fost deosebit de interesant a fost descoperirea cercetătorilor că coagularea sângelui la pacienţii cu grupele sanguine A şi B se datorează în mare parte fibrinogenului, în timp ce în grupele sanguine O şi AB a fost cauzată de alţi factori de coagulare.90

Persoanele cu tipurile de sânge A şi AB au o tendinţă generalizată la probleme asociate cu coagularea sângelui, în timp ce problemele la cei cu tipurile de sânge B şi O par să fie legate de sângerare excesivă şi coagulare slabă. Această observaţie a fost verificată în mai multe studii, cea mai mare fiind efectuată la 1460 de pacienţi cu „accident vascular cerebral" şi raportată în The Lancet. În 329 de cazuri, cauza morţii a fost certificată ca tromboză cerebrală (cheag de creier). În cazurile de tromboză, a existat un exces de pacienţi din grupele sanguine A şi AB şi o deficienţă a celor cu grupele sanguine O şi B. În cele 482 de „accidente vasculare cerebrale" care s-au datorat sângerării craniene, a fost adevărat invers: a existat o proporţie semnificativ mai mare de pacienţi cu grupele sanguine O şi B decât a celor cu grupele sanguine A şi AB.91

O revizuire sistematică din 2009 din Regatul Unit a încercat să evalueze dacă efectele statutului non-O asupra riscului de tromboză au fost de magnitudinea prezisă de efectul acestuia asupra nivelurilor vWF/FVIII. Ei au confirmat impresia istorică a legăturii dintre unele tulburări vasculare şi statutul grupului sanguin non-O. Ei au concluzionat că cotele de şanse au fost similare cu cele prezise de efectul ABO(H) asupra nivelurilor vWF asupra trombozei. Ei au propus lucrări suplimentare pentru a înţelege şi a rafina efectul reducerii exprimării antigenului O(H) şi, prin urmare, o adoptare mai răspândită a tipării ABO(H).92

Boala arterială periferică şi tromboembolismul venos

Boala arterială periferică (PAD) apare la aproximativ 12% din populaţia adultă. Prevalenţa PAD creşte odată cu vârsta: aproape 20% dintre persoanele cu vârsta peste 70 de ani au boala. Nivelurile de E-selectină şi trombomodulină sunt întotdeauna crescute în claudicaţia intermitentă, o tulburare întâlnită aproape întotdeauna cu PAD şi purtând o asociere distinctă cu grupa sanguină A.93

La 125 de pacienţi care se confruntă cu tromboză venoasă într-o populaţie braziliană, s-a observat în rândul pacienţilor o proporţie mai mare decât aşteptată de grupa sanguină A şi o proporţie mai mică decât cea aşteptată din grupa sanguină O.94 Acest lucru este în concordanţă cu influenţa discutată anterior a ABO asupra unui al treilea produs endotelial solubil, wWF, şi cu rolul său în tromboembolism. Un alt studiu din 2007 a confirmat că grupa de sânge non-O a fost asociată în mod independent cu riscul de tromboembolism venos şi s-a adăugat la riscul asociat cu FV Leiden.95 Chiar şi în timpul sarcinii, un studiu de caz-control în cadrul unei cohorte de 71.729 de femei care au dat naştere la 126.783 de copii în Danemarca a arătat că grupele de sânge pot fi asociate cu tromboembolism venos şi estimările riscului crescut de tromboembolism venos. sarcina si puerperiul.96

Boli de inima

Există o asociere clară cu apariţia fenotipurilor A şi AB şi un risc crescut de boli de inimă. Această asociere a fost raportată continuu în literatura ştiinţifică în ultimii 50 de ani. Persoanele care au grupa sanguină A au rate mai mari de atac de cord la toate grupele de vârstă, ambele sexe şi toate grupurile etnice şi naţionale.

În 1962, Framingham Heart Study a tipat sângele celor 4125 de membri supravieţuitori ai grupului de studiu original de 5209 de persoane examinate pentru prima dată în 1948 până în 1951. Cea mai izbitoare observaţie a fost ratele mai scăzute ale bolilor cardiace nonfatale la bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 39 şi 72 de ani cu grupa sanguină O decât la cei cu pacienţi cu grupa sanguină A, sub 1994, polish A cu un studiu coronarian. intervenţia chirurgicală de bypass cu arterioscleroză foarte avansată a arterelor coronare a găsit un număr semnificativ mai mare de cazuri cu grupul AB şi un număr mai mic dintre cei cu grupul O.98 Un studiu german din 1981 pe 13.175 de pacienţi a arătat o prevalenţă a grupului sanguin A în toate tipurile de boli de inimă examinate.99

Într-un studiu pe 191 de candidaţi pentru bypass coronarian, cercetătorii au descoperit în mod paradoxal un exces de tip O faţă de subiecţii de tip A. După ce au examinat datele mai îndeaproape, ei au ajuns la concluzia că tendinţa subiecţilor de tip A de a dezvolta mai rapid cheaguri de sânge („propensiunea trombotică") a condus la un prognostic mai prost. În esenţă, subiecţii de tipul de sânge A lipseau din studiu deoarece muriseră deja în număr mai mare, lăsând un număr disproporţionat de subiecţi de tip O printre supravieţuitorii pe termen lung.100 Într-un studiu asupra supravieţuitorilor bărbaţi ai bolilor de inimă, cercetătorii au descoperit că erau mai puţini pacienţi de tip A şi mai tineri de 55 de ani decât s-ar fi aşteptat altfel.

Un studiu italian din 1975 pe 746 de pacienţi cu hipertensiune arterială, 3258 cu boală cardiacă congenitală şi 4503 cu antecedente de atac de cord a constatat o lipsă semnificativă de pacienţi cu sânge de tip O şi un exces semnificativ de pacienţi cu grupa sanguină A din grupul cu infarct miocardic. Studiul a arătat, de asemenea, un exces de pacienţi de tip sanguin A cu hipertensiune arterială şi o lipsă de pacienţi care aveau grupa sanguină B.102 Un studiu din 1983 pe 255 de femei care investiga iniţial efectele fumatului asupra ratei atacului de cord a găsit, de asemenea, câţiva alţi factori asociaţi semnificativ cu atacurile de

cord în acest grup, inclusiv hipertensiune arterială, angina pectorală, antecedente familiale, diabet zaharat şi tip de sânge A113.

Platt et al104 au examinat grupa de sânge şi atacurile de cord în două grupe de vârstă diferite. Pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri: 65 de ani sau peste şi mai tineri de 65 de ani. Predominanţa grupei sanguine A la pacienţii cu infarct cardiac a fost „foarte semnificativă" în ambele grupe de vârstă (P <0,005). Acest studiu a fost unic prin faptul că a exclus alţi factori de risc, cum ar fi fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul şi nivelurile ridicate de colesterol. Când cercetătorii s-au uitat în mod specific la grupul mai în vârstă, predominanţa grupei de sânge A la cei cu infarct cardiac a fost chiar mai mare (P<0,001). Cercetătorii au concluzionat: „Investigaţia noastră sugerează cu tărie existenţa unui factor genetic asociat cu grupa sanguină A şi independent de ceilalţi factori de risc, care este, de asemenea, responsabil pentru o incidenţă mai mare a infarctului cardiac."104

Un studiu de 8 ani pe 7662 de bărbaţi britanici a constatat că grupa de sânge A era legată de incidenţa bolii cardiace ischemice, precum şi de concentraţii mai mari ale colesterolului seric total.105

Cancer

„Unele tipuri de cancer conţin o substanţă asemănătoare A chiar şi atunci când apar la persoane care nu sunt A sau AB. Aceste observaţii sugerează că în ţesuturile, atât normale, cât şi neoplazice, ale tuturor persoanelor, există antigene asemănătoare grupei sanguine A prezente la nivel biochimic, care sunt de obicei inaccesibile sistemului imunitar." Mourant, AE (Blood Groups and Disease),

Dezvoltarea tumorii este de obicei asociată cu modificări ale carbohidraţilor de suprafaţă celulară. Glicozilarea celulară depinde de expresia şi funcţia diferitelor glicoziltransferaze şi glicozidaze. Aceste enzime modifică structura miezului carbohidraţilor sau structurile carbohidraţilor terminale, rezultând sinteza incompletă sau modificarea carbohidraţilor existenţi. Numeroase date demonstrează că transformarea malignă este asociată cu modificări variate şi complexe ale procesului de glicozilare.

Acestea şi alte modificări oferă un avantaj selectiv pentru celulele tumorale în timpul progresiei lor către forme mai invazive şi metastatice. Unele dintre modificările glicoproteice mai studiate includ:106

Creşterea proceselor de A-glicare şi O-glicare şi fucozilare

Creşterea mucinelor

Modificarea nivelurilor şi specificităţilor galectinei

Creşterea sialilării suprafeţei celulare

Creşterea proteinelor asemănătoare chitinazei şi a proteoglicanilor

Creşterea glicosfingolipidelor

Structurile de carbohidraţi legate de grupa sanguină Le(x), sialil-Le(x), ABH şi Le(y) sunt exemple de structuri de carbohidraţi terminale care sunt legate de prognosticul tumorii. Aceste structuri prezintă un interes din ce în ce mai mare deoarece pot funcţiona ca molecule de adeziune sau factori de motilitate.107

Antigenul Thomsen-Friedenreich (antigenul asociat pancarcinomului)

Multe celule maligne dezvoltă un marker tumoral numit antigen Thomsen-Friedenreich (T) (TFA). Tn şi sialil Tn (STn) par să rezulte din mutaţii somatice în Cosmc (CiGALTiCi'). Diverse leziuni neoplazice, inclusiv cancerul de colon şi liniile celulare derivate din melanom, exprimă atât antigenul Tn, cât şi STn din cauza mutaţiilor cu pierderea funcţiei în Cosmc.108 Acest antigen este criptat în celulele normale sănătoase, la fel ca o rocă este acoperită de apă la valul ridicat. Antigenul T devine „nesuprimat" doar pe măsură ce o celulă se mişcă spre malignitate, la fel ca exemplul rocii acoperite, care este descoperită pe măsură ce valul se mişcă.

S-a estimat că antigenul T (sau precursorul său, antigenul Tn) este exprimat în aproximativ 90% din toate tipurile de cancer, ceea ce ia adus denumirea de „antigen asociat pancarcinomului".109 Ca regulă generală, o exprimare ordonată a antigenelor T pe o celulă canceroasă indică de obicei o perspectivă relativ favorabilă. Cu toate acestea, o prevalenţă a antigenelor Tn pe o celulă canceroasă denotă de obicei un cancer metastatic foarte agresiv, indiferent de forma de cancer sau de organul implicat.110

Antigenul Tn se găseşte rar în ţesutul sănătos; majoritatea oamenilor produc anticorpi de aglutinină TFA împotriva acestuia, probabil ca răspuns la inducţia încrucişată de către flora intestinală. Grupa sanguină ABO pare să influenţeze cantitatea şi activitatea acestor anticorpi împotriva antigenelor T şi Tn. Deşi este derivat din antigenul de tip sanguin MN, antigenul Tn prezintă omologie structurală cu antigenul A deoarece împărtăşeşte GalNAc terminal. Deoarece anticorpii împotriva antigenului Tn reacţionează încrucişat cu glicolipidele A, s-a ajuns la concluzia că antigenul Tn este un antigen asemănător A în sens larg. Pacienţii cu cancer gastric din grupa de sânge A au cea mai mare şi mai uniformă suprimare a nivelurilor de aglutinine TFA, indiferent de vârstă, stadiul cancerului sau morfologia tumorii.

Elaborarea accidentală a antigenelor grupelor de sânge

Deleţia, reducerea sau exprimarea inadecvată a antigenului de grup sanguin A sau B în tumorile indivizilor de tip sanguin A sau B este în mod clar corelată cu nivelul de malignitate şi potenţial metastatic.111 Cele mai semnificative variaţii sunt rezumate în Tabelul 43-3.

Antigenii de grup sanguin A şi B sunt prezenţi pe celulele carcinomului în stadiile incipiente ale carcinogenezei şi tind să dispară în stadiile ulterioare. Antigenul din grupa sanguină A poate face celulele maligne rezistente la apoptoză.112

Grupele sanguine Lewis pot modula expresia mai multor antigene asociate tumorii, inclusiv DU-PAN9 şi CA19-9. Unii cercetători au sugerat că luarea în considerare a statutului de secretor Lewis pentru a stabili intervalele de referinţă pentru măsurătorile antigenului tumoral ar putea fi de fapt o modalitate de a îmbunătăţi utilitatea lor clinică. Această relaţie este prezentată în Tabelul 43-4.

Asocierea grupelor de sânge cu cancerul a fost demonstrată pentru prima dată de Aird şi colab.113 în 1953, indicând grupa A cu carcinom gastric. Un mecanism ipotetic este acela că celulele carcinomului produc un antigen imunologic înrudit cu grupa sanguină A, care poate avea un efect protector, în special la indivizii din grupa sanguină O, prin prevenirea creşterii şi răspândirii tumorii.114 Se pare că progresia celulelor stomacului către cancer de stomac implică o mutaţie necesară la nivelul genei ABO, rezultatul căruia nu este producerea acestui antigen, chiar dacă acest tip de sânge nu este de tipul A. Acest antigen „asemănător A" poate să nu fie adevăratul antigen A, ci mai degrabă ceea ce un cercetător a numit „antigene cu reacţie încrucişată asociate cu tumori, care apar într-o mare varietate de adenocarcinoame umane ale gazdelor aparţinând tuturor grupelor de sânge ABO". Un studiu din 2009 în Italia, care a preluat date despre tumori pe 15.359 de pacienţi, a putut arăta că

TABELUL 43-3 Variaţia antigenului grupului sanguin (BGA)

Exprimarea în ţesuturi normale şi neoplazice

invers corelate.

+BGA-uri mai bune decât toţi ceilalţi markeri tumorali.

4BGA sunt eficiente pentru a prezice transformarea hepatitei în malignitate. § Marea majoritate a BGA secretate sunt antigen H.

TABELUL 43-4 Corelaţia expresiei CA19-9 şi DU-PAN-9 în cancerul colorectal cu tipul Lewis (Le)

indivizii care au alele homozigote Se inactive (sese) şi alele homozigote active Le (LeLe), au prezentat cea mai mare valoare medie CA19-9. Toţi indivizii Lewis negativi (genotip lele) au avut absența completă a CA19-9, indiferent de genotipul Se.10

Malignitatea pancreatică exocrină a fost asociată cu grupa sanguină ABO, dar nu au fost făcute sau eliminate alte corelaţii semnificative din punct de vedere probabilistic cu privire la alte asociaţii de malignităţi.116

Factorul de creştere epidermică

Receptorul factorului de creştere epidermic (EGF-R) poartă un determinant antigenic care este strâns legat de structura carbohidraţilor din grupa sanguină A umană. Un număr mai

mare de situsuri de legare a EGF cu afinitate mare a fost observat la donatorii cu eritrocite din grupa sanguină A1 decât la donatorii cu grupele sanguine O şi B.117

Faptul că antigenul din grupa sanguină A se poate lega şi de EGF-R este acum bine documentat, aşa că nu este puţin probabil ca antigenul A liber la indivizii cu grupele sanguine A şi AB (mai ales dacă sunt secretori) să îşi poată găsi drumul spre aceste exces de EGF-R şi să acţioneze pentru a stimula creşterea celulelor. Ca şi în cazul vWF şi FVIII, activarea excesivă a EGF-R are ca rezultat celulele canceroase care devin mai mobile şi mai capabile să dezvolte surse de sânge noi şi suplimentare (angiogeneză).118

Un motiv pentru care aciditatea stomacală scăzută este legată de sângele de tip A poate avea de-a face cu rolul EGF discutat în secţiunea anterioară despre salivă, „Secretorii şi nonsecretorii ABH". După cum s-a descris, EGF-R are o afinitate mare pentru antigenul de tip A şi, deşi acţiunea majoră a EGF este de a stimula repararea mucoasei digestive, s-a dovedit, de asemenea, că scade producţia de acid în stomac.

Cancerul pancreatic

Stadiul tehnicii în domeniul cercetării cancerului pancreatic continuă să demonstreze relaţia dintre malignitatea şi grupa sanguină ABO. Un studiu clinic pentru adenocarcinomul ductal pancreatic, care a implicat 3000 de persoane din populaţia Han, a arătat că riscul mai mare, starea mai mare de malignitate şi supravieţuirea mai mică după intervenţie chirurgicală au fost asociate cu grupele sanguine non-O.119 Analizând alelele genotipului ABO cu un studiu de asociere la nivelul genomului (PanScan) a identificat riscul de asociere semnificativă a locusului pancreatic cu cancerul pancreatic ABO. O creştere a riscului a fost observată cu adăugarea fiecărei alele non-O. Comparativ cu genotipul OO, AA a prezentat un risc mai mare decât AO la cei 3000 de pacienţi analizaţi.120

Pentru a ajuta la identificarea ce aspect al alelei O este implicat în scăderea riscului de cancer pancreatic în 2009, 558.542 de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) au fost genotipizate la 1900 de pacienţi cu cancer şi un număr egal de pacienţi de control. A fost găsită o legătură între un locus pe 9q34 şi cancerul pancreatic marcat de SNP rs505922. Acest SNP se mapează la primul intron al genei grupului sanguin ABO, coroborând faptul epidemiologic că persoanele cu grupa sanguină O pot avea un risc mai mic de cancer pancreatic decât cei cu grupele A sau B.121

Enzima glicoziltransferaza este asociată cu un impact crescut al riscului de cancer pancreatic, mai degrabă decât cu acţiunile altor gene din apropiere asupra cromozomului 9q34. Activitatea glicoziltransferazei este mai mare pentru varianta A1 versus A2. Într-un studiu de cohortă de cancer din 2010, a fost observat un risc crescut la participanţii cu alele A1, dar nu A2. Acelaşi studiu a arătat că efectul protector al alelei O ar fi echivalent pentru variantele O01 şi O02. Statutul secretor nu a fost un modificator de efect.122

A avea o grupă sanguină non-O ABO şi colonizarea de către Helicobacter pylori sunt factori de risc pentru cancerul pancreatic. Într-un studiu de la Yale School of Medicine în 2010, o asociere între riscul de cancer pancreatic şi seropozitivitatea H. pylori negativă CagA a fost

găsită în rândul persoanelor cu grupa sanguină non-O, dar nu printre cei cu grupa sanguină O, demonstrând că există o asociere între cancerul pancreatic şi colonizarea H. pylori, în special pentru persoanele cu grupe sanguine non-O.123

Cancerul mamar şi alte cancere ginecologice

Următoarele articole reprezintă un eşantion al progreselor în înţelegerea relaţiilor dintre antigenele ABH, statusul secretor şi incidenţa şi prognosticul diferitelor tipuri de cancer legate de ginecologie. În 2009, a fost publicată o corelaţie între cancerul de sân la femeile greceşti şi grupa sanguină ABO. Au fost examinate o sută şaizeci şi şase de femei cu cancer de sân. Ei au dezvăluit că grupa de sânge A este asociată mai des cu cancerul de sân ductal (49,6%), spre deosebire de celelalte grupe de sânge şi în special cu grupa de sânge AB (3,6%). Riscul relativ de metastază la pacienţii cu Rh (-) a fost de 4,2 ori mai mare decât la pacienţii cu Rh (+). În consecinţă, grupa de sânge A şi, în special, A (-) are cel mai prost prognostic dintre toate.124

Cercetătorii în cancerul de sân au dat fragmentului aberant de glicozilare antigen T/Tn numele de „complex asemănător ligandului" (LLC). În virtutea antigenităţii modificate, LLC permite atât ieşirea metastatică din ganglionii limfatici regionali, cât şi detaşarea din matricea extracelulară şi, prin urmare, este asociată cu cancere cu prognostic prost.125 Credem că LLC poate fi antigenul cu reacţie încrucişată „A-like", pancarcinom. Observarea lectinei de legare GalNac de la melcul roman, Helix pomatia aglutinin, pare să identifice această oligozaharidă126; au existat rapoarte separate că „vaccinul lui Springer" (antigen T/Tn derivat din membrana RBC de grup uman O care conţine urme de hiperantigen fosfoglicolipid A) a avut un efect semnificativ ca modulator imunitar în carcinomul mamar chiar şi în stadiu avansat.127

Un studiu al incidenţei cancerului ovarian epitelial şi asocierea acestuia cu grupele sanguine ABO şi riscul a fost efectuat în 2010, la Harvard, care a analizat datele de la 49.153 de femei în cadrul Nurses' Health Study. În comparaţie cu femeile cu grupa de sânge O, femeile cu grupa de sânge AB sau B au avut o creştere nesemnificativă de 38% a incidenţei cancerului ovarian, în timp ce grupa de sânge A nu a fost asociată cu risc. Combinând grupele de sânge AB şi B, ei au observat o asociere pozitivă semnificativă statistic cu prezenţa versus absenţa antigenului B pentru subtipul seros invaziv şi în general. În această cohortă mare, prospectivă de femei, prezenţa antigenului B a fost asociată pozitiv cu incidenţa cancerului ovarian, în timp ce grupa sanguină A nu a fost asociată cu acelaşi risc.128

O altă asociere interesantă, dar nu definitivă, este prezentată între carcinomul cu celule scuamoase invazive (SCC) al vulvei şi grupele sanguine ABO. A fost determinată distribuţia grupei sanguine ABO pentru 33 de femei diagnosticate cu SCC invaziv al vulvei. Grupa sanguină ABO a fost înregistrată şi pentru 100 de femei (martori) care au suferit o procedură ginecologică pentru un proces non-neoplazic în aceeaşi perioadă. A fost identificată o tendinţă pentru femeile cu SCC invaziv al vulvei de a avea grupa sanguină A, dar aceasta nu a determinat o asociere definitivă între grupa sanguină A sau orice altă grupă de sânge şi SCC vulvar.129

TABELUL 43-5 Mecanisme de influenţă ABO asupra bolilor infecţioase10

Alte cancere

În două populaţii mari independente, grupa de sânge non-O a fost asociată cu un risc scăzut de cancer de piele. Asocierea a fost semnificativă statistic pentru cancerul de piele nonmelanomic. Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste asocieri şi pentru a defini mecanismele prin care grupa de sânge ABO sau variantele genetice strâns legate pot influenţa riscul de cancer de piele.130

În cancerul colorectal, nu există o asociere specifică cu grupa sanguină, dar există o diferenţă semnificativă între grupele Rh(+) şi Rh(-). Sunt necesare studii suplimentare asupra antigenelor grupelor de sânge pentru a elucida relaţia dintre aceşti antigeni şi cancerul colorectal.131

Infecţie

În mare măsură, bolile infecţioase, în special bolile epidemice la nivel mondial, au efecte selective. Acest lucru este demonstrat, inter alia, în diferitele „valori de selecţie" din sistemul grupelor sanguine ABO. În timpul eonilor înainte de intervenţia antimicrobiană, variabilitatea selecţiei prin polimorfismul ABO a fost mecanismul natural de supravieţuire preeminent.

Secţiunea anterioară pare să implice un dezavantaj de selecţie pentru indivizii din grupul A şi s-a susţinut că, în condiţiile de viaţă civilizate actuale, purtătorii de grup sanguin O au un avantaj de conservare faţă de purtătorii de grupa sanguină A.132 Acesta poate fi rezultatul ştergerii factorului de selecţie „boală infecţioasă", care poate, totuşi, să-şi recapete importanţă dacă apar schimbări de mediu.133.

Din punct de vedere istoric, unele dintre cele mai catastrofale boli epidemice şi endemice sunt ABO selective şi, în multe cazuri, demonstrează variaţii ABO în morbiditate, mortalitate sau microcaracteristici, cum ar fi preferenţialitatea subtulpinii şi nivelul răspunsului inflamator. Acestea includ holera (O), variola (A), malaria (A) şi gripa (subseturi variabile în funcţie de tulpină).

Influenţa polimorfismului ABO asupra bolilor infecţioase pare să provină dintr-o multitudine de factori unici. Acestea sunt încapsulate în Tabelul 43-5. O variaţie a morbidităţii şi mortalităţii între grupurile ABO şi secretoare este prezentată în Tabelul 43-6. O examinare specială a diferenţelor polimorfe în boala infecţioasă uropatică este prezentată în Tabelul 43-7.

Un studiu interesant efectuat în Sudan despre malaria placentară a arătat că femeile din estul Sudanului sunt expuse riscului de infecție cu malarie placentară, indiferent de vârstă sau paritate, dar că femeile cu grupa sanguină O au avut un risc mai mare de infecție anterioară a malariei placentare. S-a observat o creștere semnificativă a fenotipurilor O, A2 și Leb la pacienții infectați cu H. pylori. Expresia acestor antigene a avut modificări progresive în zonele de leziuni ulceroase și metaplazie intestinală; prin urmare, antigenele grupelor sanguine ABH și Lewis par a fi un bun indicator al modificărilor celulare ale epiteliului gastric.135

Pentru o examinare mai detaliată a anumitor scenarii infecțioase, cititorul este trimis la sondajul cuprinzător al autorului.136

Boala parodontală și malignitatea bucală

Un studiu recent a segregat populațiile (1220 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 20 și 55 de ani) în trei grupuri, conform indicelui de boală parodontală Ramfjord: sănătoși, gingivite și parodontoze. Grupele de sânge au fost confirmate pentru fiecare dintre participanți. Efectiv, grupa de sânge A a prezentat un procent semnificativ mai mare în grupul de gingivite, iar grupa de sânge O a prezentat un procent mai mare în grupul de parodontită. Grupa sanguină AB a prezentat cel mai mic procent de boli parodontale. Distribuția factorului Rh în toate grupurile a arătat o distribuție semnificativ mai mare a Rh-pozitiv.137

În majoritatea carcinoamelor umane, inclusiv carcinomul oral, un eveniment semnificativ este scăderea expresiei antigenelor histo-grupelor de sânge A și B. O relativă reglare în jos a glicoziltransferazei care este implicată în biosinteza antigenelor A și B este observată în carcinoamele orale în asociere cu dezvoltarea tumorii. După cum sa revizuit anterior, evenimentele care conduc la pierderea activității A transferazei sunt legate, în unele cazuri, de pierderea heterozigozității care implică cromozomul 9q34, care este locusul genei ABO și, în alte cazuri, de o hipermetilare a promotorului genei ABO. Modificarea antigenelor de grup de sânge în țesuturile bucale maligne pot indica o migrare crescută a celulelor. Unele studii au arătat că celulele epiteliale orale migratoare normale, cum ar fi celulele maligne, prezintă lipsa de expresie a antigenelor A/B și, prin urmare, lipsa antigenelor ABH la receptorii cheie care controlează aderența și motilitatea, cum ar fi integrinele, cadherinele și CD-44.138.

P GRUPELE SANGUINE SI LECTINE DIETICE

Polimorfismul ABO este unul dintre principalii determinanți ai variabilității de glicozilare a mucinei intestinale. Ca atare, oferă o perspectivă asupra acțiunilor unei clase de proteine dietetice care leagă carbohidrații numite lectine, care sunt din ce în ce mai mult subiect de interes pentru cercetătorii în nutriție.

Perspectivă istorică

Stillmark de la Universitatea din Dorpat din Estonia a identificat pentru prima dată lectinele în 1888. În timp ce investiga efectele toxice asupra sângelui extractului de ricin (Ricinus

communis), el a observat că eritrocitele erau aglutinate. A izolat materialul responsabil de aglutinare şi l-a numit ricină.

IL-6, interleukină-6; NV, norovirus; RBC, globule roşii; TNF, factor de necroză tumorală.

TABELUL 43-7 Influenţa polimorfismului ABO asupra susceptibilităţii la diferiţi agenţi infecţioşi uropatici10

Ca regulă generală, grupa sanguină B este cel mai afectată de infecţii cronice sau recurente ale tractului urinar.

Tipul AB este următorul pe lista de susceptibilitate, urmat de tipul A.

Tipurile Os sunt cele mai protejate.

Nonsecretorii sunt mult mai predispuşi la infecţii repetate şi severe ale tractului urinar.

În 1945, William Boyd de la Şcoala de Medicină a Universităţii din Boston a descoperit că lectinele pot fi specifice grupelor sanguine, fiind capabile să aglutine eritrocitele de un tip, dar nu şi pe cele ale altuia. El a descoperit că lectina de boabe de lima ar aglutina eritrocite din grupa sanguină umană A, dar nu pe cele din O sau B. Seminţele de Lotus tetragonolobus pot aglutina grupa O în mod specific, iar Bandeiraea simplicifolia este specifică grupului B. Specificitatea lectinelor este atât de bine definită încât se pot diferenţia între subgrupele de sânge. Lectina Dolichos biflorens reacţionează mai viguros cu grupa sanguină A1 decât cu A2.

Cuvântul lectină a fost propus de William Boyd în 1954 pentru a descrie o clasă de aglutinine specifice grupului de sânge găsite în anumite plante. Cuvântul este într-o anumită măsură alegoric, deoarece derivă dintr-un cuvânt latin care înseamnă „a alege”.

Acţiunile lectinelor

Epiteliul de suprafaţă al intestinului este extensiv glicozilat139, în principal pentru că majoritatea proteinelor membranare, inclusiv receptorii hormonali şi factorilor de creştere, proteinele de transport şi enzimele de la marginea periei, sunt glicozilate înainte de a fi încorporate în membrana de la marginea periei. Lipidele membranare şi gangliozidele sunt, de asemenea, glicozilate, iar toate mucinele secretate sunt glicoproteine bogate în carbohidraţi. Astfel, domeniul de aplicare al potenţialelor interacţiuni lectină-carbohidraţi este destul de larg. Cu toate acestea, nu toate lectinele reacţionează cu epiteliul şi chiar şi cele care reacţionează variază în ceea ce priveşte capacitatea lor de a recunoaşte şi de a se

lega de anumite tipuri de receptori de carbohidraţi. Deoarece reacţiile lectinei sunt destul de specifice, este imperativ ca pe suprafaţa mucoasei intestinale să fie prezente structurile corecte de carbohidraţi. Factorii despre care se ştie că influenţează activitatea lectinei sunt rezumaţi în Caseta 43-1.

Lectinele pot avea o varietate de efecte biologice, inclusiv inducerea mitozei în limfocite, aglutinarea celulară prin reticulare a zaharurilor membranare, aglutinarea preferenţială a celulelor maligne, precipitarea polizaharidelor şi glicoproteinelor şi activarea căilor complementului. Varietatea efectelor raportate care rezultă din ingestia de lectine alimentare este rezumată în Tabelul 43-8.

Cele mai multe lectine din dieta Statelor Unite sunt rezistente la descompunere în timpul trecerii intestinale, aşa că sunt legate şi endocitate de celulele epiteliale. Lectinele endocitozate acţionează ca o creştere exogenă puternică

factori pentru intestinul subţire şi pot induce schimbări dramatice în flora sa bacteriană şi pot interfera cu secreţia sa de hormoni. În plus, lectinele care sunt transportate prin peretele intestinal în circulaţia sistemică pot modula echilibrul hormonal al organismului, metabolismul şi sănătatea. Spre deosebire de proteinele dietetice, lectinele rezistă degradării în intestinul subţire şi sunt, de asemenea, rezistente la descompunerea de către majoritatea bacteriilor intestinale. Astfel, majoritatea lectinelor supravieţuiesc, cel puţin parţial, trecerii prin tractul digestiv într-o formă intactă din punct de vedere imunologic şi funcţional.140

CASETA 43-1 Factori care influenţează glicozilarea în intestine, prin urmare activitatea lectinelor alimentare

Specii animale

Specificitatea grupului sanguin

Vârstă

Arie specială a intestinului subţire

Poziţie de-a lungul vilozităţilor

Starea de maturare a celulelor

Dieta

Starea bacteriană

Boală sau patologie

Date de la Pusztai A, Bardocz S. Efectele biologice ale lectinelor vegetale asupra tractului gastrointestinal: consecinţe metabolice şi aplicaţii. Trends Glycosci Glycotechnol 1996;8:149-165.

Deşi legarea lectinei este studiată cel mai frecvent în intestinul subţire, o legare similară poate avea loc în întregul tract digestiv, de la stomac până la colonul distal. Cu toate acestea, glicozilarea de suprafaţă variază în diferitele părţi funcţionale ale intestinului, astfel încât legarea lectinei nu este uniformă în tractul digestiv. Legarea lectinelor şi endocitoza acestora de către enterocite este mai extinsă în colon, unde numărul de bacterii este mare. Endocitoza în intestinul subţire devine apreciabilă numai în prezenţa unui număr mare de bacterii comensale.141

Cât de răspândite sunt lectinele în dietă? Un sondaj superficial efectuat la începutul anilor 1980 a sugerat că acestea sunt distribuite destul de extins în aprovizionarea noastră cu alimente.142 În acest studiu, părţile comestibile din 29 din 88 de alimente testate, inclusiv ingrediente comune pentru salate, fructe proaspete, nuci prăjite şi cereale procesate, au fost descoperite că posedă o activitate semnificativă asemănătoare lectinei, evaluată cu aglutinare şi analize de sânge.

Conţinutul de lectină este un domeniu primordial de manipulare pentru producţia de alimente transgenice143, aşa că probabil că acestea vor continua să ocupe atenţia medicilor orientaţi către nutriţie şi în viitor.

Rolul grupelor sanguine ABO

Deoarece grupa sanguină ABO este un determinant principal al glicozilării, nu este surprinzător că un număr substanţial de lectine alimentare prezintă specificitate ABO. Cu toate acestea, la fel de important, dar nu

TABELUL 43-8 Efectele raportate ale lectinelor alimentare

de obicei recunoscută, este observaţia autorului că statutul ABO pare să influenţeze variabilitatea glicozidelor secundare, care nu sunt parte integrantă a tipului ABO al gazdelor. Aceste glicozide secundare par să ofere condiţionare suplimentară a mucinei fabricate de tipul ABO particular, ceea ce poate explica efectele aparente ale panhemaglutininelor şi ale altor lectine specifice non-ABO asupra unui anumit tip ABO faţă de altul. Aceste efecte sunt enumerate în Tabelul 43-9.

Beneficiul utilizării grupurilor ABO ca dispozitiv predictiv în restrângerea potenţialelor reacţii alimentare la subiecţii sensibili constă în costul scăzut pentru pacient şi în capacitatea clinicianului de a discerne interacţiunile care nu sunt uşor de testat prin

metodele standard de izolare a alergiilor alimentare. O resursă utilă pentru clinicienii care caută mai multe informaţii despre lectine este Lectser, cea mai completă bază de date de caracterizare a lectinei din lume, disponibilă pe site-ul principal.144

P APLICAȚII CLINICE ALE ABO

POLIMORFISM

„Dieta grupului de sânge”

Avantajul unei diete cu conţinut scăzut de lectină poate fi exemplificat prin cea mai cunoscută aplicare a polimorfismelor ABO, The Blood Type Diet (BTD), popularizată prin publicarea în 1997 a bestseller-ului autorului New York Times Eat Right 4 Your Type.

Eat Right 4 Your Type a fost prima „carte de dietă” care a privit alimentele ca un medicament adaptat individului, mai degrabă decât doar ca parte a unui mecanism generic cu un singur scop (adică, pierderea în greutate, controlul colesterolului). La fel ca însuşi antigenele pe care îi foloseşte pentru determinarea sa, BTD este „nereducător”, ceea ce înseamnă că sistemul de valori alimentare este în esenţă apatrid: un aliment care ar putea cauza dificultăţi într-un fenotip ABO poate avea valoare terapeutică în altul, un concept care aduce înapoi la observaţia filosofului roman, Lucretius, „Ce este hrana aprigă pentru un om poate fi otrăvitor pentru alţii”.

BTD inventariază o varietate de parametri, inclusiv distincţiile fiziologice şi patologice dintre grupele de sânge, aşa cum sunt raportate în literatură, caracterizările lectinei şi aglutininelor (atât de la autor, cât şi de la alţii) şi variaţii ale titrului de izoaglutinină şi reactivitatea în ceea ce priveşte provocarea alimentară (atât in vitro, cât şi in vivo). De asemenea, oferă recomandări specifice privind alimentele care ar trebui considerate benefice şi ar trebui subliniate şi altele care pot fi problematice şi ar putea fi mai bine evitate.

TABELUL 43-9 Glicozide mucinei primare şi secundare cunoscute a fi asociate cu polimorfismul ABO

GRUPA DE SANG GLICOZID PRIMAR GLICOZID(E) SECUNDAR(E)

A /V-acetil galactozamină

B Galactoză

O Fucose

Un avantaj conferit de teorie este ideea că anumiţi indivizi pot fi mai potriviti pentru dietele paleolitice sau vegetariene. În ciuda anumitor locuţiuni şi circumlocuţii oferite de susţinătorii unui sistem sau altuia, majoritatea clinicienilor au o experienţă vastă cu simplul fapt că anumiţi pacienţi fac vegetarieni sau carnivori mai buni decât alţii. Pe de altă parte, capacitatea de a identifica anumite persoane care prezintă riscul unei reacţii adverse la

dietele bogate în proteine şi/sau sărace în carbohidraţi poate duce la acţiuni care vizează prevenirea unor astfel de consecinţe.

De exemplu, dietele bogate în proteine sunt cunoscute pentru reglarea în creştere a factorilor de adeziune endotelială solubilă,145 în timp ce o dietă pe bază de soia, hipolipemiantă este cunoscută pentru a reduce factorii de adeziune endotelială, inclusiv vWF, E-selectina şi molecula de adeziune intercelulară. şi, probabil, în consecinţă, o incidenţă mai mare a bolilor cardiovasculare, o dietă modificată pe bază de plante asiatice şi/sau mediteraneene ar părea ideală pentru acest fenotip.

Dimpotrivă, în 1998, am examinat nivelurile de colesterol seric la un număr mic de subiecţi din grupul O după cel puţin 1 lună de BTD recomandat pentru acel fenotip. mg/dL cu dieta); la subiecţii cu valori crescute ale trigliceridelor serice, rezultatele au fost mai pronunţate (n = 6; medie 387,1 mg/dL înainte de dietă, 168,8 mg/dL cu dietă).

În 2009, D'Adamo a raportat că nivelurile secvenţiale ale hidrogenului în respiraţie (BHL) după administrarea de lactuloză au variat semnificativ în funcţie de grupa sanguină ABO şi statutul secretorului. Excreţia de hidrogen în respiraţie a fost semnificativ mai mare la subiecţii din grupul A (n = 35) faţă de grupul O (n = 31). Starea secretorului a părut să influenţeze locaţia şi temporalitatea creşterii bacteriene şi a BHL, secretorii având niveluri semnificativ mai mari la loviturile anterioare (B1: P = 0,027) şi non-secretorii având BHL semnificativ crescute la loviturile ulterioare (B3: P = 0,014, B4: P = 0,013). Adoptarea recomandărilor dietetice specifice grupelor de sânge a redus semnificativ BHL medii (n = 40; P = 0,007).150

BTD a produs o bibliotecă extinsă de lucrări, la diferite niveluri de densitate a informaţiei. Eat Right 4 Your Type a fost tradus în peste 60 de limbi şi peste 6 milioane de persoane urmează sistemul.151 Rezultatele auto-raportate colectate prin Internet par să indice o satisfacţie largă a consumatorilor faţă de sistem: în peste 7.000 de rapoarte, sistemul de bază ABO a generat un nivel de satisfacţie de 85%. Cel mai interesant este că acest procent a fost în esenţă neschimbat între grupurile de sânge individuale. Cu alte cuvinte, 85% dintre respondenţii de tipul de sânge A au raportat satisfacţie cu o dietă predominant pe bază de plante, în timp ce acelaşi procent de indivizi de tip O au raportat satisfacţie cu o dietă de tip Paleo bogată în proteine. Rămâne de văzut ce anume aduce aceasta pentru viitorul sistemelor de dietă reducţioniste, unice pentru toate.152

Materia Medica

Polimorfismul ABO şi expresia sa clinică au condus la noi sau redescoperite aplicaţii şi contraindicaţii pentru mai multe modalităţi tradiţionale de tratament naturist. Cele mai semnificative sunt rezumate în Tabelul 43-10.

TABELUL 43-10 Modalităţi cunoscute pentru a exercita efecte cel puţin parţial preferenţiale grupului ABO

epCAM, moleculă de adeziune a celulelor epiteliale; GSA, aglutinină Griffonia simplicifolia; LLC, complex asemănător ligandului; VFA, aglutinină Vicia faba.

P REZUMAT

Sperăm că acest studiu abreviat dovedește informații suficiente pentru a convinge cititorul că polimorfismele ABO și ABO, atât în expresia genotipică, cât și în cea fenotipică, exercită o semnificație biologică mult dincolo de suprafața unui eritrocit și că această expresie merită luată în considerare în algoritmii de zi cu zi ai unei practici nutriționale. Poate că apariția și acceptarea noii științe emergente a „nutrigenomicei" ar putea oferi cadrul conceptual necesar pentru a permite semnificației nontransfuziei a ABO și a polimorfismului secretor să se analizeze într-un dialog științific semnificativ. În acel moment, medicina naturală ar putea fi considerată a avea începuturile raționale pentru a-și îndeplini promisiunea mult așteptată, „Tratarea pacientului, nu a bolii".

REFERINȚE

Szulman AE. Distribuția histologică a substanțelor din grupa sanguină la om, așa cum este dezvăluită prin imunofluorescență. III. Antigenele A, B și H în embrioni și fetuși de la 18 mm lungime. J Exp Med. 1964;119:503-516.

Sarafian V, Dimova P, Georgiev I, et al. Semnificația antigenului grupului sanguin ABH ca markeri ai diferențierii endoteliale a celulelor mezenchimale. Folia Med (Plovdiv). 1997;39:5-9.

Dahlquist G, Kallen B. Incompatibilitatea grupelor sanguine mamă-copil și alte evenimente perinatale cresc riscul de diabet zaharat de tip 1 (dependent de insulină) cu debut precoce. Diabetologia. 1992;35:671-675.

Vowden P, Lowe AD, Lennox ES, et al. Expresia izoantigenului grupului sanguin tiroidian: o paralelă cu expresia izoantigenului ABH în colonul distal. Br J Cancer. 1986;53:721-725.

Glynn LE, Holborow EJ, Johnson GD. Distribuția substanțelor din grupa sanguină în mucoasa gastrică și duodenală umană. Lancet. 1957;273:1083-1088.

Glynn LE, Holborow EJ. Distribuţia substanţelor din grupa sanguină în ţesutul uman. Br Med Bull. 1959;15:150-153.

Holborow EJ, Brown PC, Glynn LE şi colab. Distribuţia antigenului grupei sanguine A în ţesuturile umane. Br J Exp Pathol. 1960;41:430-437.

Szulman AE. Distribuţia histologică a substanţelor din grupele sanguine A şi B la om. J Exp Med. 1960;111:785-800.

Kogure T, Furukawa K. Conversia enzimatică a celulelor roşii din grupa O umană în celule active de grup B prin alfa-o-galactosiltransferaze ale serurilor şi salivei din grupul B şi tipurile sale variante.

J Immunogenet. 1976;3:147-154.

D'Adamo PJ, Kelly GS. Consecinţele metabolice şi imunologice ale statutului secretor ABH şi ale subtipului Lewis. Altern Med Rev. 2001;6:390-405.

Matsushita M, Irino T, Stigbrand T, et al. Modificări ale izoformelor intestinale ale fosfatazei alcaline la subiecţii sănătoşi care poartă grupa sanguină secretor şi non-secretor. Clin Chim Acta. 1998;277: 13-24.

Domar U, Hirano K, Stigbrand T. Nivelurile serice ale izoenzimelor fosfatazei alcaline umane în raport cu grupele sanguine. Clin Chim Acta. 1991;203:305-313.

Mehta NJ, Rege DV, Kulkami MB. Fosfataza alcalină serica totală (SAP) şi colesterolul seric în relaţie cu statusul secretor şi grupele sanguine la pacienţii cu infarct miocardic. Indian Heart J. 1989;41:82-85.

Tibi L, Collier A, Patrick AW, et al. Izoenzimele fosfatazei alcaline plasmatice în diabetul zaharat. Clin Chim Acta. 1988;177:147-155.

Agbedana EO, Yeldu MH. Activităţile fosfatazei alcaline totale serice, stabile la căldură şi uree în raport cu grupele sanguine ABO şi fenotipurile secretoare. Afr J Med Sci. 1996;25:327-329.

Walker BA, Eze LC, Tweedie MC, et al. Influenţa grupelor sanguine ABO, statutul secretorului şi ingestia de grăsimi asupra fosfatazei alcaline serice. Clin Chim Acta. 1971;35:433-444.

Stolbach LL, Krant MJ, Fishman WH. Fosfataza alcalină intestinală în efuziunea chilos: rolul grupului sanguin ABO şi statutul secretorului. Enzimologie. 1972;42:431-438.

Bayer PM, Hotschek H, Knoth E. Fosfataza alcalină intestinală şi sistemul de grupe sanguine ABO — un aspect nou. Clin Chim Acta. 1980;108:81-87.

Hoskins LC, Boulding ET. Degradarea antigenelor grupelor de sânge în ecosistemele colonului uman. II. O interacţiune genică la om care afectează densitatea populaţiei fecale a anumitor bacterii enterice. J Clin Invest. 1976;57:74-82.

Hoskins LC, Boulding ET. Degradarea antigenelor grupelor de sânge în ecosistemele colonului uman. I. Producerea in vitro de enzime care degradează grupele sanguine ABH de către bacteriile enterice. J Clin Invest.

1976;57:63-73.

Al-Agidi SK, Shukri SM. Asocierea dintre nivelurile de imunoglobuline şi markerii genetici cunoscuţi la o populaţie irakiană. Ann Hum Biol. 1982;9: 565-569.

Shinebaum R. Grupa sanguină ABO şi statutul secretor în spondiloartropatii. FEMS Microbiol Immunol. 1989;1:389-395.

Grundbacher FJ. Imunoglobulinele, statutul secretor şi incidenţa febrei reumatice şi a bolii reumatismale de inimă. Hum Hered. 1972;22: 399-404.

Grundbacher FJ. Aspecte genetice ale deficitului selectiv de imunoglobulina A. J Med Genet. 1972;9:344-347.

Pal A, Hill M, Wordsworth P, et al. Statutul secretor şi spondilita anchilozantă.

J Reumatol. 1998;25:318-319.

Manthorpe R, Staub Nielsen L, et al. Frecvenţa grupului sanguin Lewis la pacienţii cu sindrom Sjogren primar. Un studiu prospectiv care include analize pentru grupele sanguine A1A2BO, secretor, MNS, P, Duffy, Kell, lutheran şi rhesus. Scand J Rheumatol. 1985;14: 159-162.

Toft AD, Blackwell CC, Saadi AT, et al. Statutul secretor şi infecţia la pacienţii cu boala Graves. Autoimunitate. 1990;7:279-289.

Tosh FD, Douglas LJ. Caracterizarea unei adezine care leagă fucozidele Candida albicans. Infectează Imun. 1992;60: 4734-4739.

Furukawa K, Ying R, Nakajima T, et al. Hemaglutininele din extractele de ciuperci şi specificitatea grupului lor sanguin. Exp Clin Immunogenet. 1995;12:223-231.

Navas EL, Venegas MF, Duncan JL, et al. Expresia antigenului grupului sanguin pe celulele epiteliale vaginale şi bucale şi mucus la femeile secretoare şi nesecretoare. J Urol. 1993;149:1492-1498.

Godzisz J. Sinteza alohemaglutininelor naturale ale sistemului ABO la copiii sănătoşi cu vârsta cuprinsă între 3 luni şi 3 ani. Rev Fr Transfus Imunohematol. 1979;22:399-412:franceză.

Grundbacher FJ. Genetica nivelurilor anti-A şi anti-B. Transfuzie. 1976;16: 48-55.

Adewuyi JO, Gwanzura C, Mvere D. Caracteristicile anti-A şi anti-B la zimbabweenii negri. Vox Sang. 1994;67:307-309.

Lauritsen JG, Grunnet N, Jensen OM. Incompatibilitatea ABO materno-fetală ca cauză a avortului spontan. Clin Genet. 1975;7:308-316.

Solish GI. Distribuţia izohemaglutininelor ABO la femeile fertile şi infertile. J Reprod Fertil. 1969;18: 459-474.

Cantuaria AA. Incompatibilitatea grupelor sanguine şi ostilitatea cervicală în raport cu sterilitatea. Obstet Gynecol. 1978;51: 193-197.

Gloria-Bottini F, Nicotra M, Ianniello F, et al. Statutul secretor ABH şi succesul reproductiv în cuplurile cu avort spontan recurent primar. J Obstet Ginecol. 2011 ianuarie;37:32-36.

Lucarini N, Nicotra M, Gloria-Bottini F, et al. Interacţiunea dintre grupele sanguine ABO şi polimorfismul genetic ADA în timpul vieţii intrauterine. O analiză comparativă a cuplurilor cu avort obişnuit şi puerperă normală care naşte un copil născut viu. Hum Genet. 1995;96:527-531.

Gloria-Bottini F, Magrini A, Cozzoli E, et al. Polimorfismul genetic secretor ABH: dovezi ale selecţiei intrauterine. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 ian;154(1):20-23.

Locke, Tim. Web MD. http://www.webmd. com/infertility-and-reproduction/ news/20101025/blood-type-o-linked -fertility-problems. Accesat 10/10/2011.

D'Adamo PJ, Zampieron ER. Oare „bias" ABO în imunitatea naturală implică o diferenţă înnăscută în răspunsul celulelor T?

J Naturopat Med. 1991;2:11-17.

Greenwalt TJ. O scurtă istorie a medicinei transfuzionale. Transfuzie. 1997;37:550-563.

Yamamoto F. Baza de date privind mutaţiile genelor antigene ale grupului sanguin. Institutul Burnham. www.bioc.aecom.yu.edu/bgmut/ abo.htm. Accesat 27.03.2004.

Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, et al. Grupele de sânge în relaţie cu ulceraţia peptică şi carcinomul de colon, rect, sân şi bronhie. BMJ. 1954;4883:315-321.

Rad R, Gerhard M, Lang R, et al. Adhesina care leagă antigenul din grupa sanguină Helicobacter pylori facilitează colonizarea bacteriilor şi creşte

un răspuns imun nespecific. J Immunol. 2002;168:63033-63041.

Wilson AF, Elston RC, Siervogel RM, et al. Legătura unei gene care reglează activitatea dopamină-beta-hidroxilazei şi locusul grupului sanguin ABO. Am J Hum Genet. 1988;42:160-166.

Neumann JK, Chi DS, Arbogast BW,

et al. Relația dintre grupele de sânge și modelele de comportament la bărbații care au avut infarct miocardic. South Med J. 1991;84:214-218.

Rinieris PM, Stefanis CN, Lykouras EP, et al. Tulburări afective și tipuri de sânge ABO. Acta Psychiatr Scand. 1979;60:272-278.

Rafaelsen OJ, Shapiro RW. Studii psihofarmacologice în subgrupuri de pacienți psihiatrici determinate genetic. Prog Neuropsihofarmacol. 1979;3:147-154.

Goldin LR, Gershon ES, Lake CR și colab. Studii de segregare și legare a dopamin-beta-hidroxilazei (DBH), a catecol-O-metil-transferazei eritrocitare (COMT) și a monoaminoxidazei plachetare (MAO): posibilă legătură între locusul ABO și o genă care controlează activitatea DBH. Am J Hum Genet. 1982:250-252.

Arato M, Bagdy G, Rihmer Z, et al. Scaderea activitatii plachetare MAO la studentii de sex masculin sanatosi cu grupa sanguina O. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:130-134.

Northrup H, Lathrop M, Lu SY, et al. Analiza legăturii multilocus cu gena argininosuccinat sintetazei umane. Genomica. 1989;5:442-444.

McFadzean J, Tasker RC, Petros AJ. Diferența de grupă sanguină ABO de oxid nitric la copii (litera). Lancet. 1999;353:1414-1415.

Nichols WC, boala Ginsburg D. Von Willebrand. Medicament. 1997;76:1-20.

Nitu-Whalley IC, Lee CA, Griffioen A,

et al. Boala von Willebrand de tip 1 - un studiu clinic retrospectiv al diagnosticului, influența grupului sanguin ABO și rolul istoricului de sângerare. Br J Haematol. 2000;108:259-264.

De Visser MC, Sandkuijl LA, Lensen RP, et al. Analiza legăturii dintre factorul VIII și loci factorului von Willebrand ca loci de trăsătură cantitativă. J Tromb Haemost. 2003;1:1771-1776.

Cattrall FR, Vollenhoven BJ, Weston GC. Dovezi anatomice pentru expunerea in utero la androgeni la femeile cu sindrom de ovar polichistic. Fertil Steril. 2005;84:1689-1692.

Lujan ME, Bloski TG, Chizen DR, et al. Rapoartele cifrelor nu servesc ca dovezi anatomice ale expunerii prenatale la androgeni în fenotipurile clinice ale sindromului ovarului polichistic. Hum Reprod. 2010;25: 204-211.

Voracek M. Raportul cifrelor (2D:4D), grupa sanguină ABO și factorul Rhesus. Percept Mot Abilități. 2008;107:737-746.

Niciun autor listat, (Journal Editorial), Grupele de sânge și intestinul. Lancet. 1966;2(7475):1232-1233.

Sievers ML. Aspecte ereditare ale funcţiei secretorii gastrice; rasa şi grupele sanguine ABO în relaţie cu producţia de acid şi pepsină. Am J Med. 1959;27:246-255.

Koster KH, Sindrup E, Seele V. Grupele sanguine ABO şi aciditatea gastrică. Lancet. 1955;269:52-55.

Pals G, Defize J, Pronk JC, et al. Relaţiile dintre nivelurile serice de pepsinogen, fenotipurile de pepsinogen, grupele sanguine ABO, vârsta şi sexul la donatorii de sânge. Ann Hum Biol. 1985;12:403-411.

Hristova G. Îndepărtarea substanţei sanguine „A" din pepsină prin filtrare pe gel. Z Immunitatsforsch Allerg Klin Immunol. 1968;135:2146-2150.

Shibata A, Hamajima N, Ikehara Y, et al. Grupa sanguină ABO, genotipurile Lewis şi Secretor şi gastrita atrofică cronică: un studiu transversal în Japonia. Cancer gastric. 2003;6:8-16.

Axelsson CK, Szecsi PB, Nielsen MD. Pepsinogeni din grupa I în ser. I. Intervalul normal, relaţia de vârstă şi sex, ritmul diurn, variaţia sezonieră şi distribuţia în grupele sanguine ABO. Scand J Gastroenterol. 1984;19:1114-1118.

Mazacca G, Budillon F, De Marco M, et al. Grupe sanguine ABO şi gastrină serică. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg). 1975;22:44-46.

Melissinos K, Alegakis G, Archimandritis AJ, et al. Concentraţiile serice de gastrină la persoanele sănătoase din diferitele grupe sanguine ABO. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg). 1978;25:482-486.

Contiero E, Chinello GE, Folin M. Asocierea lipidelor şi lipoproteinelor serice cu grupele sanguine ABO. Anthropol Anz. 1994;52:221-230.

Tarjan Z, Tonelli M, Duba J, et al. Corelaţia dintre grupele sanguine ABO şi Rh, colesterolul seric şi cardiopatia ischemică la pacienţii supuşi coronarografiei. Orv Hetil. 1995;136:767-769:Maghiară.

Wong FL, Kodama K, Sasaki H, et al. Studiu longitudinal al asocierii dintre fenotipul ABO şi nivelul colesterolului total seric într-o cohortă japoneză. Genet Epidemiol. 1992;9: 405-418.

Gillum RF. Grupele sanguine, colesterolul seric, acidul uric seric, tensiunea arterială şi obezitatea la adolescenţi. J Natl Med Conf. univ. 1991;83: 682-688.

Fox MH, Webber LS, Thurmon TF şi colab. Asocieri ale grupelor sanguine ABO cu variabile ale factorilor de risc cardiovascular. II. Tensiunea arterială, obezitatea şi covariabilele lor antropometrice. Studiul inimii Bogalusa. Hum Biol. 1986;58:549-584.

Mao X, Xu M, Mu S şi colab. Studiu privind relaţia dintre grupele de sânge ABO umane şi tiparul de comportament de tip A. Hua Xi Yi şi Da Xue Xue Bao.

1991;22:93-96:Chinez.

Neumann JK, Arbogast BW, Chi DS,

et al. Efectele stresului şi ale grupului de sânge asupra activităţii de prevenire a toxicităţii cortizolului şi VLDL. Psychosom Med. 1992;54: 612-619.

Locong AH, Roberge AG. Răspunsul cortizolului şi al catecolaminelor la vânatul de către oameni cu grupe sanguine diferite. Clin Biochem. 1985;18:67-69.

Dintenfass L, Zador I. Reologia sângelui la pacienţii cu anxietate depresivă şi schizoidă. Bioreologie. 1976;13: 33-36.

Dintenfass L, Bauer GE. Coagularea dinamică a sângelui şi vâscozitatea şi degradarea trombilor artificiali la pacienţii cu hipertensiune arterială. Cardiovasc Res. 1970;4:50-60.

Dintenfass L, Zador I. Efectul stresului şi anxietăţii asupra formării trombilor şi a factorilor de vâscozitate a sângelui. Bibl Haematol. 1975;41:133-139.

Dintenfass L, Davis E. Influenţe genetice şi etnice asupra vâscozităţii sângelui şi a capilarelor în diabetul zaharat. Microvasc Res. 1977;14:161-172.

Dintenfass L, CD Forbes. Efectul fibrinogenului asupra agregării eritrocitelor şi asupra vâscozităţii aparente a trombilor artificiali în hemofilie, infarct miocardic, boli tiroidiene, cancer şi sisteme de control: efectul grupelor sanguine ABO. Microvasc Res. 1975;9:107-118.

Dintenfass L, Steward JH. Formarea, consistenţa şi degradarea trombilor artificiali în insuficienţa renală severă: efectul grupelor sanguine ABO. Tromb Diath Hemora. 1968;20:267-284.

Dintenfass L. Unele aspecte ale hemorreologiei metastazelor în melanomul malign. Haematologia (Budap). 1977;11:301-307.

Blann AD, Daly RJ, Amiral J. Influenţa vârstei, sexului şi grupului sanguin ABO asupra markerilor de celule endoteliale solubile şi a moleculelor de adeziune. Br J Haematol. 1996;92:498-500.

McKeon JP, McColl D. Grupele sanguine ABO în boala obsesională - stare şi trăsătură. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1982;65:74-78.

Ertas M, Vahip S, Tuglular I, et al. Sistemele de grupe sanguine Lewis şi ABO-Rh la pacienţii cu tulburare afectivă bipolară. Encefală. 1990;16:203-204.

Mendlewicz J, Massart-Guiot T, Wilmotte J, et al. Grupele sanguine în boli maniaco-depresive şi schizofrenie. Dis Nerv Syst. 1974;35:39-41.

Shapiro RW, Rafaelsen OJ, Ryder LP şi colab. Grupele sanguine ABO la pacienţii maniaco-depresivi unipolari şi bipolari. Am J Psihiatrie. 1977;134:197-200.

Sostaric V, Bozicevic D, Brinar V, et al. Caracteristicile antigenului ereditar ale sângelui în accidentul cerebrovascular ischemic. Neurol Croat. 1991;40:3-11.

Ionescu DA, Ghitescu M, Marcu I, et al. Reologia eritrocitară în tromboza cerebrală acută: efectele grupelor sanguine ABO. Blut. 1979;39:351-357.

Ionescu DA, Marcu I, Bicescu E. Cerebral thrombosis, cerebral hemorrhage, and ABO blood-groups. Lancet. 1976;1:278-280.

Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, et al. Grupele sanguine ABO(H) şi bolile vasculare: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Tromb Haemost. 2008;6:62-69.

Horby J, Gyrtrup HJ, Grande P, et al. Relaţia dintre lipoproteinele şi lipidele serice cu grupele sanguine ABO la pacienţii cu claudicaţie intermitentă. J Cardiovasc Surg (Torino). 1989;30:533-537.

Robinson WM, Roisenberg I. Tromboembolismul venos şi grupele sanguine ABO într-o populaţie braziliană. Hum Genet. 1980;55:129-131.

Ohira T, Cushman M, Tsai MY, et al. Grupa sanguină ABO, alţi factori de risc şi incidenţa tromboembolismului venos: investigaţia longitudinală a etiologiei tromboembolismului (LITE). J Tromb Haemost. 2007;5:1455-1461.

Larsen TB, Johnsen SP, Gislum M, et al. Grupele sanguine ABO şi riscul de tromboembolism venos în timpul sarcinii şi puerperiului. Un studiu de caz-control, bazat pe populaţie. J Tromb Haemost. 2005;3:300-304.

Havlik RJ, Feinleib M, Garrison RJ, et al. Grupele sanguine şi bolile coronariene. Lancet. 1969;2:269-270.

Slipko Z, Latuchowska B, Wojtkowska E. Structura corpului şi grupele sanguine ABO şi Rh la pacienţii cu boală coronariană avansată după operaţia de by-pass aortocoronarian. Pol Arch Med Wewn. 1994;91:55-60: poloneză.

Meshalkin EN, Okuneva GN, Vlasov IuA, Vel'tmander NN. Grupele sanguine ABO şi Rh în patologia cardiovasculară. Kardiologiia. 1981;21:46-50:rusă.

Erikssen J, Thaulow E, Stormorken H, şi colab. Grupe sanguine ABO şi boală coronariană (CHD): un studiu la subiecţi cu CHD severă şi latentă. Tromb Haemost. 1980;43:137-140.

Allan TM. Grupele sanguine ABO, vârsta şi munca în boala cardiacă ischemică. Ateroscleroza. 1975;21:459-461.

Galeazzi L, Gualandri V. ABO fenotipuri ale grupelor sanguine şi patogeneza bolilor cardiovasculare. Boli cardiace congenitale, reumatice şi coronariene şi hipertensiune arterială (trad. autorului). G Ital Cardiol. 1975;5:744-751: italiană.

Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, et al. Infarctul miocardic la femeile sub 50 de ani. JAMA. 1983;250:2801-2806.

Platt D, Muhlberg W, Kiehl L, et al. Sistemul grupelor sanguine ABO, vârstă, sex, factori de risc şi infarct cardiac. Arch Gerontol Geriatr. 1985;4:241-249.

Whincup PH, Cook DG, Phillips AN şi colab. Grupa sanguină ABO şi boala cardiacă ischemică la bărbaţii britanici. BMJ. 1990;300:1679-1682.

D'adamo P. „Fundamentals of generative medicine". Capitolul lectinelor şi glicoconjugaţilor în oncologie. În presă 2011.

Dabelsteen E. Carbohidraţii de suprafaţă celulară ca markeri de prognostic în carcinoamele umane. J Pathol. 1996;179:358-369.

Ju T, Lanneau GS, Gautam T, et al. Antigenele tumorale umane Tn şi sialil Tn provin din mutaţii în Cosmc. Cancer Res. 2008;68:1636-1646.

Springer GF. Markeri de pancarcinom T şi Tn: molecule de adeziune autoantigenă în patogeneză, detectarea carcinomului prebiopsie şi imunoterapia pe termen lung a carcinomului mamar. Crit Rev Oncog. 1995;6:57-85.

Kurtenkov O, Klaamas K, Miljukhina L. Nivelul inferior al aglutininelor naturale anti-Thomsen-Friedenreich (TFA) în serul pacienţilor cu cancer gastric legat de fenotipul grupului sanguin ABO(H). Int J Cancer. 1995;60:781-785.

Ichikawa D, Handa K, Hakomori S. Deleţia/reducerea antigenului Histo-grup de sânge A/B faţă de expresia continuă în celulele tumorale umane, în corelaţie cu malignitatea lor. Int J Cancer. 1998;76:284-249.

Marionneau S, Le Moullac-Vaidye B, Le Pendu J. Exprimarea antigenului histo-grupului de sânge A creşte rezistenţa la apoptoză şi facilitează evadarea din controlul imun al celulelor carcinomului de colon de şobolan. Glicobiologie. 2002;12:851-856.

Aird I, Bentall HH, Roberts JA. O relaţie între cancerul de stomac şi grupele sanguine ABO. BMJ. 1953;1:799-801.

Beckman L, Angqvist KA. Despre mecanismul din spatele asocierii dintre grupele sanguine ABO şi carcinomul gastric. Hum Hered. 1987;37:140-143.

Hirohashi S, Clausen H, Yamada T, et al. Epitop cu reacţie încrucişată a grupului sanguin A definit de anticorpii monoclonali NCC-LU-35 şi -81 exprimaţi în cancerul indivizilor din grupa sanguină O sau B: identificarea sa ca antigen Tn. Proc Natl Acad Sci US A. 1985;82:7039-7043.

Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, et al. Grupa sanguină ABO şi cancer. Eur J Cancer. 2010;46:3345-3350:italiană.

Defize LH, Arndt-Jovin DJ, Jovin TM, et al. Variantele de celule A431 lipsite de antigenul grupului sanguin A au crescut numărul de receptori ai factorului de creştere epidermic cu afinitate mare, activitatea protein-tirozin kinazei şi turnover-ul receptorului. J Cell Biol. 1988;107:939-949.

Engelmann B, Schumacher U, Haen E. Situri de legare a factorului de creştere epidermic pe eritrocite umane la donatori cu diferite grupe sanguine ABO. Am J Hematol. 1992;39:239-241.

Ben Q, Wang K, Yuan Y şi colab. Incidenţa şi rezultatul cancerului pancreatic în relaţie cu grupele de sânge ABO în rândul pacienţilor chinezi Han: un studiu caz-control. Int J Cancer. 2011;128:1179-1186.

Wolpin BM, Kraft P, Gross M, et al. Riscul de cancer pancreatic şi alelele grupului sanguin ABO: rezultate de la Pancreatic Cancer Cohort Consortium. Cancer Res. 2010;70:1015-1023.

Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg- Solomon RZ, et al. Studiul de asociere la nivelul genomului identifică variante în locusul ABO asociate cu susceptibilitatea la cancerul pancreatic. Nat Genet. 2009;41:986-990.

Wolpin BM, Kraft PL, Xu M şi colab. Varianta de alele ale grupului sanguin ABO, statutul secretorului şi riscul de cancer pancreatic: rezultate de la Pancreatic Cancer Cohort Consortium. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2010;19:3140-3149.

Risch HA, Yu H, Lu L. Grupa sanguină ABO, seropozitivitatea Helicobacter pylori şi riscul de cancer pancreatic: un studiu caz-control. J Natl Cancer Inst. 2010;102: 502-505.

Stamatakos M, Kontzoglou K, Safioleas P, et al. Incidenţa cancerului de sân la femeile greceşti în raport cu grupele sanguine ABO şi cu factorul Rh. Int Semin Surg Oncol. 2009;18:14-19.

Brooks SA, Leathem AJ. Predicţia implicării ganglionilor limfatici în cancerul de sân prin detectarea glicozilării alterate în tumora primară. Lancet. 1991;338:71-74.

Brooks SA, Hall DM, Buley I. Expresia glicoproteinei GalNAc de către liniile celulare ale sânului, cancerul de sân primar şi membrana epitelială mamară normală. Br J Cancer. 2001;85:1014-1022.

Springer GF. Epitopi imunoreactivi T şi Tn în diagnosticul cancerului, prognosticul şi imunoterapie. J Mol Med. 1997;75:594-602.

Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW şi colab. Grupa sanguină ABO şi incidenţa cancerului ovarian epitelial. Int J Cancer. 2011;128:482-486.

Redman R, Massell NA, Wilkinson EJ. Asocierea dintre carcinomul scuamos invaziv al vulvei şi grupa sanguină ABO. J Dis. tract genital joasă. 2005;9:89-92.

Xie J, Qureshi AA, Li Y şi colab. Grupa sanguină ABO şi incidenţa cancerului de piele. PLoS One. 2010;5:e11972.

Slater G, Itzkowitz S, Azar S, et al. Corelaţii clinicopatologice ale grupului sanguin ABO şi Rhesus în cancerul colorectal. Dis Colon Rectum. 1993;36:5-7.

Jorgensen G. Grupele sanguine ABO la medici cu vârsta peste 75 de ani: pe ipoteza privind „puţin mai multă fitness a grupei de sânge O". MMW Munch Med Wochenschr. 1974;116:649-652:germană.

Jorgensen G. Genetica umană şi boli infecţioase (trad. autorului). MMW Munch Med Wochenschr. 1981;123:1447-1452:germană.

Adam I, Babiker S, Mohmmed AA, et al. Sistemul de grupe sanguine ABO şi malaria placentară într-o zonă cu transmitere instabilă a malariei din estul Sudanului. Malar J. 2007;6:110.

Martins LC, de Oliveira Corvelo TC, Oti HT, et al. Distribuţia antigenului ABH şi Lewis în sânge, saliva şi mucoasa gastrică şi infecţia cu H pylori la pacienţii cu ulcer gastric. World J Gastroenterol. 2006;12:1120-1124.

D'Adamo P. Enciclopedia completă a grupului de sânge: ghidul de referinţă AZ pentru conexiunea grupului de sânge cu simptome, boli, afecţiuni, vitamine, suplimente, ierburi şi alimente. New York: Riverhead Books; 2002.

Koregol AC, Raghavendra M, Nainegali S, et al. Grupele sanguine ABO şi factorul rhesus: o legătură de explorare cu bolile parodontale. Indian J Dent Res. 2010;21: 364-368.

Dabelsteen E, Gao S. ABO antigene de grup sanguin în cancerul oral. J Cercetare în stomatologie. 2005;84:21-28.

Pusztai A, Bardocz S. Efectele biologice ale lectinelor vegetale asupra tractului gastrointestinal: consecinţe metabolice şi aplicaţii. Trends Glycosci Glycotechnol. 1996;8:149-165.

Pusztai A. Lectinele dietetice sunt semnale metabolice pentru intestin şi modulează funcţiile imunitare şi hormonale. Eur J Clin Nutr. 1993;47:691-699.

DJ eliberat. Lectine alimentare. În: Brostoff J, Challacombe S, eds. Alergie şi intoleranţă alimentară. Philadelphia: Bailliere Tindall Publishers; 1987.

Bardocz S, Grant G, Ewen SW, et al. Efectul reversibil al fitohemaglutininei asupra creşterii şi metabolismului tractului gastrointestinal de şobolan. Intestin. 1995;37:353-360.

Nachbar MS, Oppenheim JD. Lectine în dieta Statelor Unite: un studiu al lectinelor din alimentele consumate în mod obişnuit şi o revizuire a literaturii. Am J Clin Nutr. 1980;33:2338-2345.

D'Adamo P. LECster 2.3. Mănâncă corect 4 tipul tău. www.dadamo.com/lecster2/ lecster.cgi. Accesat 15.11.2010.

Fleming RM. Efectul dietelor bogate în proteine asupra fluxului sanguin coronarian. Angiologie. 2000;51:817-826.

Blann AD, Jackson P, Bath PM şi colab. factorul von Willebrand, un posibil indicator al leziunii celulelor endoteliale, scade în timpul respectării pe termen lung a unei diete hipolipemiante. J Intern Med. 1995;237:557-561.

Yildirir A, Tokgozoglu SL, Oduncu T, et al. Dieta cu proteine din soia îmbunătăţeşte semnificativ funcţia endotelială şi parametrii lipidici. Clin Cardiol. 2001;24:711-716.

Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, et al. Dietele mediteraneene şi cu conţinut scăzut de grăsimi îmbunătăţesc funcţia endotelială la bărbaţii hipercolesterolemici. Ann Intern Med. 2001;134:1115-1119.

D'Adamo P. Rezultate nepublicate. 1998.

D'Adamo PJ. Nivelurile serice de hidrogen în respiraţie după administrarea lactulozei variază în funcţie de grupa sanguină ABO şi statutul de secretor şi se îmbunătăţeşte la adoptarea recomandărilor dietetice specifice grupului de sânge. În Proceedings of the Institute for Human Individuality Conference, 5-7 iunie 2009. Dolce Conference Center, Norwalk Connecticut, Institute for Human Individuality editions, Wilton, CT. 54-60.

Mai multe informaţii, inclusiv o bază extinsă de cunoştinţe, sunt disponibile pe portalul de internet principal al autorului. www. dadamo.com.

Mănâncă potrivit pentru tipul tău. http://www. dadamo.com/survey. Accesat 11.12.2010.

Cooper HS, Marshall C, Ruggiero F şi colab. Polipi hiperplazici ai colonului şi rectului. Un studiu imunohistochimic cu anticorpi monoclonali împotriva antigenelor grupelor sanguine (sialosyl- Lea, Leb, Lex, Ley, A, B, H). Lab Invest. 1987;57:421-428.

Saegusa M. Isoantigens ABH în tumorile vezicii urinare ca indicator al potenţialului malign: un studiu combinat cu CEA, BMG, Leu-M1 şi H-Ag. Hinyokika Kiyo. 1989;35:1311-1321:Japoneză.

Abel PD, Marsh C, Henderson D şi colab. Detectarea antigenelor grupelor de sânge în secţiunile îngheţate ale epiteliului prostatic. Fr. J Urol. 1987;59:430-435.

Lin XS. Expresia şi semnificaţia antigenelor de grup sanguin (BGA) A, B, H, Le(a) şi Le(b) în carcinomul hepatocelular şi hepatita cronică. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1992;21:24-26:chineză/traducere sumară în engleză.

Robey-Cafferty S, El Naggar AK, Sahin AA, et al. Factori de prognostic în carcinomul scuamos esofagian. Un studiu al caracteristicilor histologice, al expresiei grupului de sânge şi al ploidiei ADN. Am J Clin Pathol. 1991;95:844-849.

Inoue M, Sasagawa T, Saito J, et al. Exprimarea antigenelor de grup sanguin A, B, H, Lewis-a şi Lewis-b în ţesuturile fetale, normale şi maligne ale endometrului uterin. Cancer. 1987;60: 2985-2993.

Matias-Guiu X, Giux M. ABO (H) expresia antigenului de grup sanguin în mucoasa gastrică. Pathol Res Pract. 1988;183: 476-480.

Larena A, Vierbuchen M, Fischer R. Expresia antigenului grupului sanguin în tumorile maligne ale tiroidei: o paralelă între carcinoamele medulare şi nonmedulare. Langenbecks Arch Chir. 1995;380:269-272.

Tauchi K, Kakudo K, Machimura T, et al. Studii imunohistochimice ale antigenelor legate de grupa sanguină în carcinoamele esofagiene superficiale umane. Cancer. 1991;67:3042-3050.

Haas H, Falcone FH, Schramm G şi colab. Lectinele alimentare pot induce eliberarea in vitro de IL-4 şi IL-13 din bazofilele umane. Eur J Immunol. 1999;29:918-927.

Cordain L, Toohey L, Smith MJ şi colab. Modularea funcţiei imune de către lectinele dietetice în artrita reumatoidă. Br J Nutr. 2000;83:207-217.

Erickson RH, Kim J, Sleisenger MH,

et al. Efectul lectinelor asupra activităţii enzimelor legate de membrana de la marginea periei ale intestinului subţire de şobolan. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985;4:984-991.

Pusztai A. Lectine de plante. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.

Pusztai A, Ewen SWB, Grant G, et al. Relaţia dintre supravieţuirea şi legarea lectinelor plantelor în timpul trecerii intestinale subţiri şi eficacitatea lor ca factori de creştere. Digestie. 1990;46:308-316.

Weinman MD, Allan CH, Trier JS, et al. Repararea microvilozităţilor din intestinul subţire al şobolanului după lezarea cu lectinele conţinute în fasolea roşie. Gastroenterol. 1989;97:1193-1204.

Greer F, Pusztai A. Toxicitatea fasolei (Phaseolus vulgaris) la şobolani: modificări ale permeabilităţii intestinale. Digestie. 1985;32:42-46.

Jordinson M, Playford RJ, Calam J. Efectele unui panou de lectine dietetice asupra eliberării colecistokininei la şobolani. Am J Physiol. 1997;273:G946-G950.

Ewen SW, Pusztai A. Riscurile pentru sănătate ale alimentelor modificate genetic. Lancet. 1999;354:684.

Czirok E, Marton A, Csik M, et al. Factorii de virulenţă ai Escherichia coli. I. Capacitatea hemaglutinantă rezistentă la manoză este asociată cu serogrupul, dar nu şi cu locul infecţiei. Acta Microbiol Hung. 1984;31:187-195.

Podbielska M, Krotkiewski H. Identificarea antigenelor grupelor de sânge A şi B în glicoforina umană. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2000;48:211-221.

Clausen H, Stroud M, Parker J, et al. Anticorpi monoclonali direcţionaţi către structura asociată grupei sanguine A, galactosil-A: specificitate şi relaţie cu antigenul Thomsen-Friedenreich. Mol Immunol. 1988;25:199-204.

Slomiany BL, Murty VL, Slomiany A. Caracteristici structurale ale lanţurilor de carbohidraţi în mucinele salivare umane. Int J Biochem. 1993;25:259-265.

Kochetkov NK, Derevitskaya VA, Arbatsky NP. Structura pentazaharidelor şi hexazaharidelor din substanţa grupului sanguin H. Eur J Biochem.

1976;67:129-136.

Johansson I, Bratt P, Hay DI, et al. Aderenţa Candida albicans, dar nu a Candida krusei, la statherina salivară şi mimând moleculele gazdă. Microbiol Immunol oral. 2000;15:112-118.

Schulte BA, Poon KC, Rao KP şi colab. Histochimia lectinei a carbohidraţilor complecşi în colul uterin uman. Histochem J. 1985;17:627-654.

Ferreiros CM, Criado MT. Purificarea şi caracterizarea parţială a unei aglutinine Fucus vesiculosus. Rev Esp Fisiol. 1983;39:51-59.

Roberts DD, Ginsburg V. Glicolipidele sulfatate şi adeziunea celulară. Arch Biochem Biophys. 1988;267:405-415.

Criado MT, Ferreiros CM. Interacţiunea selectivă a unei mucopolizaharide asemănătoare lectinei Fucus vesiculosus cu mai multe specii de Candida. Ann Microbiol (Paris). 1983;134A:149-154.

Boericke W. Pocket materia medica. San Francisco, 1927.

Jenkin CR, Jackson GD. Antigeni artificiali şi imunitate la boli infecţioase. Prog Immunobiol Stand. 1970;4:493-504.

Galelli A, Truffa-Bachi P. Urtica dioica aglutinin: a superantigenic lectin from stinging nettle rhizome. J Immunol. 1993;151:1821-1831.

D'Adamo P. Observaţii inedite, 1987-1994.

Grey AM, Flatt PR. Activitatea de eliberare a insulinei şi asemănătoare insulinei a Agaricus campestris (ciuperci). J Endocrinol. 1998;157:259-266.

Yu LG, Fernig DG, White MR şi colab. Lectina de ciuperci comestibile (Agaricus bisporus), care inhibă reversibil proliferarea celulelor epiteliale, blochează importul de proteine nucleare dependent de secvenţa de localizare nucleară. J Biol Chem. 1999;274:4890-4899.

Bird GW, Wingham J. Mai multe lectine specifice Tn din seminţe din genul Labiatae: Hyptis sp. Chan, Salvia lyrata şi Marrubium velutinum. Clin Lab Haematol. 1982;4:403-404.

Ren de C, Du GH, Zhang JT. Efectul inhibitor al extractului solubil în apă de Salvia miltiorrhiza asupra aderenţei neutrofil-endoteliale. Jpn J Pharmacol. 2002;90:276-280.

Jordinson M, El-Hariry I, Calnan D, et al. Aglutinina Vicia faba, lectina prezentă în fasole, stimulează diferenţierea celulelor canceroase de colon nediferenţiate. Intestin. 1999;44:709-714.

Khan F, Khan RH, Sherwani A, şi colab. Lectinele ca markeri pentru gruparea sanguină. Med Sci Monit. 2002;8:RA293-RA300.

Ito N, Nishi K, Kawahara S, et al. Diferenţa în capacitatea lectinelor specifice grupului sanguin şi a anticorpilor monoclonali de a recunoaşte antigenele ABH în ţesuturile umane. Histochem J. 1990;22:604-614.

Vandonselaar M, Delbaere LT, Spohr U, et al. Cristalizarea lectinei IV din Griffonia simplicifolia şi a complexelor sale cu determinanţii grupului sanguin uman Lewis b şi Y. J Biol Chem. 1987;262:10848-10849.

Wu AM, Wu JH, Lin LH şi colab. Profilul de legare al aglutininei Artocarpus integrifolia (Jacalin). Life Sci. 2003;72:2285-2302.

CAPITOLUL 44

Medicina Nutritionala

Michael T. Murray, ND

Lasa-ti mancarea sa fie medicamentul tau si medicina ta sa fie hrana ta.

— Hipocrate

P INTRODUCERE

Medicina nutriţională, aşa cum este descrisă în acest manual, constă în utilizarea dietei şi a suplimentelor nutriţionale ca modalităţi terapeutice. Fundamentul medicinei nutriţionale este o dietă care promovează sănătatea, care se concentrează pe consumul de alimente integrale, naturale. Suplimentele nutritive sunt utilizate în contextul general al medicinei nutriţionale ca agenţi complementari, nu ca medicamente primare unice. Dieta este întotdeauna primară, iar suplimentarea secundară.

P ASPECTE DE EVOLUŢIE ÎN NUTRIŢIA UMĂ

Deşi tractul gastro-intestinal uman este capabil să digere atât alimentele animale, cât şi cele vegetale, o serie de caracteristici fizice indică faptul că Homo sapiens a evoluat pentru a digera în primul rând alimentele vegetale. Mai exact, dinţii noştri sunt alcătuiţi din 20 de molari, care sunt perfecţi pentru zdrobirea şi măcinarea alimentelor din plante, împreună cu opt incisivi frontali, care sunt bine potriviţi pentru a mușca fructe şi legume. Doar cei patru dinţi canini din faţă sunt proiectaţi pentru a mânca carne. Fălcile noastre se leagănă atât vertical pentru a rupe, cât şi lateral pentru a zdrobi, dar fălcile carnivorelor se balansează doar vertical. O dovadă suplimentară care susţine preferinţa organismului pentru alimente vegetale este lungimea mare a tractului intestinal uman. Carnivorele au de obicei un intestin scurt, iar ierbivorele au o lungime a intestinului proporţional comparabilă cu cea a oamenilor. Astfel, lungimea intestinului uman favorizează alimentele vegetale.1

O privire asupra rudelor noastre sălbatice cele mai apropiate

Pentru a răspunde la întrebarea „Ce ar trebui să mănânce oamenii?" mulţi cercetători se uită la alte primate, cum ar fi cimpanzeii, maimuţele şi gorilele. Primatele sălbatice non-umane sunt, de asemenea, omnivore sau, aşa cum este descris adesea, ierbivore şi carnivore oportuniste. Ei mănâncă în principal fructe şi legume, dar pot mânca şi animale mici, şopârle şi ouă dacă au ocazia. Doar 1%, respectiv 2% din totalul caloriilor consumate de gorile şi urangutani sunt alimente de origine animală. Restul dietei lor provine din alimente vegetale. Deoarece oamenii se află între greutăţile gorilei şi urangutanului, s-a sugerat că oamenii sunt proiectaţi să mănânce aproximativ 1,5% din dieta lor ca hrană de origine animală.2 Majoritatea americanilor obţin peste 50% din caloriile lor din alimente de origine animală.

Deşi majoritatea primatelor mănâncă o cantitate considerabilă de fructe, este esenţial să subliniem că fructele cultivate în supermarketurile americane sunt mult diferite de fructele sălbatice extrem de hrănitoare pe care se bazează aceste animale. Fructele sălbatice au un conţinut uşor mai mare de proteine şi un conţinut mai mare de anumite vitamine şi

minerale esenţiale, dar fructele cultivate tind să fie mai mari în zaharuri. Fructele cultivate sunt aşadar foarte gustoase pentru oameni, dar pentru că au o compoziţie mai mare de zahăr şi, de asemenea, le lipseşte pulpa fibroasă şi seminţele multiple găsite în fructele sălbatice care încetinesc digestia şi absorbţia zaharurilor, fructele cultivate ridică nivelul zahărului din sânge mult mai repede decât omologii lor sălbatici.

Primatele sălbatice se umplu nu numai cu fructe, ci şi cu alte alimente vegetale extrem de nutritive. Ca rezultat, primatele sălbatice cântăresc cu o zecime mai mult decât un om tipic

TABELUL 44-1 Aportul de minerale estimat al maimuţelor sălbatice şi al oamenilor

ingeraţi de aproape 10 ori nivelul de vitamina C şi cantităţi mult mai mari de multe alte vitamine şi minerale. Alte diferenţe în dieta primatelor sălbatice sunt, de asemenea, importante de subliniat, cum ar fi un raport mai mare dintre acidul a-linolenic, acidul gras esenţial ro-3, şi acidul linoleic, acidul gras esenţial ro-62 (Tabelul 44-1).

Dietele vânătorilor-culegători

Determinarea alimentelor care sunt cele mai potrivite pentru oameni ar putea să nu fie la fel de simplă ca să se uite la dieta primatelor sălbatice. Există unele diferenţe structurale şi fiziologice între oameni şi maimuţe. Diferenţa cheie poate fi un creier mai mare, mai activ din punct de vedere metabolic. S-a teoretizat că o schimbare a aportului alimentar către mai multe alimente de origine animală ar fi putut produce stimulul pentru creşterea creierului. Schimbarea în sine a fost probabil rezultatul disponibilităţii limitate a hranei care i-a forţat pe primii oameni să vâneze mamifere care păşunau, cum ar fi antilopa şi gazela. Datele arheologice susţin această asociere: creierul oamenilor a început să crească şi să devină mai dezvoltat, aproximativ în acelaşi timp, dovezile arată o creştere a oaselor animalelor măcelărite cu unelte de piatră în locurile din satele timpurii.

Numai că îmbunătăţirea calităţii dietei nu poate explica pe deplin de ce a crescut creierul uman, dar cu siguranţă pare să fi jucat un rol esenţial. Cu un creier mai mare, oamenii timpurii au fost capabili să se angajeze într-un comportament social mai complex, ceea ce a condus la îmbunătăţirea tacticilor de hrană şi vânătoare, ceea ce, la rândul său, a condus la un aport alimentar de calitate şi mai mare, favorizând o evoluţie suplimentară a creierului.

Datele antropologilor care se uită la culturile vânătorilor-culegători oferă multe informaţii despre ceea ce oamenii sunt proiectaţi să mănânce; cu toate acestea, este foarte important de subliniat că aceste grupuri nu au fost în întregime libere să-şi determine dieta. În schimb, dietele lor erau modelate de ceea ce aveau la dispoziţie. De exemplu, dieta eschimosilor inuiţi este mult diferită de cea a aborigenilor australieni. S-ar putea să nu fie potrivit să răspundem la întrebarea „Ce ar trebui să mănânce oamenii?" pur şi simplu privind aceste studii. Cu toate acestea, este important de subliniat că, indiferent dacă comunităţile de vânători-culegători s-au bazat pe alimente de origine animală sau vegetală, rata bolilor

civilizaţiei, cum ar fi bolile de inimă şi cancerul, este extrem de scăzută în astfel de comunităţi.3

De asemenea, trebuie subliniat că carnea pe care o consumau strămoşii noştri era mult diferită de carnea care se găseşte astăzi în supermarketuri. Animalele domestice au avut întotdeauna un nivel mai ridicat de grăsime decât omologii lor sălbatici, dar dorinţa de carne fragedă a dus la creşterea vitelor care produc carne cu un conţinut de grăsime de 25% până la 30% sau mai mult, comparativ cu mai puţin de 4% pentru animalele libere şi vânatul sălbatic. În plus, tipul de grăsime este considerabil diferit. Carnea de vită domestică conţine în principal grăsimi saturate şi cantităţi practic nedetectabile de acizi graşi ro-3. În schimb, grăsimea animalelor sălbatice conţine de cinci ori mai multă grăsime polinesaturată pe gram şi are o cantitate bună de acizi graşi ro-3 benefici (aproximativ 4%).4

Dovezi considerabile indică faptul că un consum mare de carne roşie sau procesată creşte riscul de mortalitate. De exemplu, într-un studiu de cohortă pe jumătate de milion de persoane cu vârsta cuprinsă între 50 şi 71 de ani la momentul iniţial, bărbaţii şi femeile din chintila cea mai mare faţă de cea mai mică de consum de carne roşie şi procesată au avut riscuri crescute de mortalitate generală.5

Într-un alt studiu prospectiv de cohortă, subiecţii au fost urmăriţi din 1980 (femei) sau 1986 (bărbaţi) până în 2006. Dietele cu conţinut scăzut de carbohidraţi, fie pe bază de animale (subliniind sursele animale de grăsimi şi proteine), fie pe bază de legume (subliniind sursele vegetale de grăsimi şi proteine), au fost calculate din mai multe chestionare validate. dieta bazată pe surse animale a fost asociată cu o mortalitate mai mare de toate cauzele atât la bărbaţi, cât şi la femei, în timp ce o dietă pe bază de legume, cu conţinut scăzut de carbohidraţi a fost asociată cu rate mai scăzute de mortalitate pentru toate cauzele şi boli cardiovasculare.

Importanţa unei diete pe bază de plante

Dovezile care susţin rolul dietei în bolile cronice degenerative sunt substanţiale şi copleşitoare. Există două fapte de bază care leagă legătura între boală şi dietă: (1) o dietă bogată în alimente vegetale (de exemplu, cereale integrale, leguminoase, fructe şi legume) protejează împotriva multor boli care sunt extrem de frecvente în aşa-numita societate occidentală şi (2) o dietă care oferă un aport scăzut de alimente vegetale este un factor cauzator în dezvoltarea acestor boli şi oferă condiţii mai active în care alte boli sunt mai active.

Opera de pionierat a lui Burkitt şi Trowell

O mare parte din legătura dintre dietă şi boli cronice provine din munca a doi pionieri medicali, Denis Burkitt, MD şi Hugh Trowell, MD, autori ai lucrării Western Diseases: Their Emergence and Prevention, publicată pentru prima dată în 19817. La începutul anilor 1900, dr. Price a călătorit prin lume observând schimbări în structura dinţilor şi a palatului (ortodontic), pe măsură ce diferite culturi au renunţat la practicile dietetice tradiţionale în favoarea unei diete mai „civilizate”. Price a reuşit să urmărească indivizii, precum şi

culturile de peste 20 până la 40 de ani şi a documentat cu atenţie apariţia bolilor degenerative pe măsură ce dieta lor s-a schimbat. Pe baza unor studii extinse care examinează rata bolilor la diferite populaţii (date epidemiologice) şi a propriilor observaţii ale culturilor primitive, Burkitt a formulat următoarea secvenţă de evenimente:

Prima etapă. În culturile care consumă o dietă tradiţională constând din alimente întregi, neprocesate, rata bolilor cronice precum bolile de inimă, diabetul şi cancerul este destul de scăzută.

Etapa a doua. Începând cu o dietă mai „occidentală", există o creştere bruscă a numărului de persoane cu obezitate şi diabet.

A treia etapă. Pe măsură ce tot mai mulţi oameni îşi abandonează dieta tradiţională, afecţiunile care au fost odată destul de rare devin extrem de comune. Exemple sunt constipaţia, hemoroizii, venele varicoase şi apendicita.

Etapa a patra. În cele din urmă, odată cu occidentalizarea completă a dietei, alte boli cronice degenerative sau potenţial letale, cum ar fi bolile de inimă, cancerul, osteoartrita, artrita reumatoidă şi guta, devin extrem de frecvente.

CASETA 44-1 Boli foarte asociate cu o dietă cu conţinut scăzut de fibre

Metabolic

Obezitate, gută, diabet, pietre la rinichi, litiază biliară

Cardiovascular

Hipertensiune arterială, accidente vasculare cerebrale, boli de inimă, vene varicoase, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară

Colonic

Constipaţie, apendicită, diverticulită, diverticuloză, hemoroizi, cancer de colon, sindrom de colon iritabil, colită ulceroasă, boala Crohn

Alte

Cari dentare, tulburări autoimune, anemie pernicioasă, scleroză multiplă, tireotoxicoză, psoriazis, acnee

De la cercetarea de pionierat a lui Burkitt şi Trowell, o alunecare virtuală de date a verificat continuu rolul dietei occidentale ca factor cheie în aproape orice boală cronică, în special în obezitate şi diabet. Caseta 44-1 enumeră bolile cu legături convingătoare cu o dietă săracă în alimente vegetale. Multe dintre aceste boli comune acum erau extrem de rare înainte de secolul al XX-lea.

p TENDINŢE ÎN CONSUMUL DE ALIMENTE din SUA

Pe parcursul secolului al XX-lea, modelele de consum de alimente s-au schimbat dramatic (Tabelul 44-2). Aportul total de grăsimi din dietă a crescut de la 32% din calorii în 1909 la 43% până la sfârşitul secolului. Aportul total de carbohidraţi a scăzut de la 57% la 46%, iar aportul de proteine a rămas destul de stabil la aproximativ 11%.

Aceste modificări dăunătoare sunt agravate de alegerile alimentare individuale care explică schimbările. Cele mai mari schimbări au fost în creşterea semnificativă a consumului de carne, grăsimi şi uleiuri şi zaharuri şi îndulcitori, împreună cu scăderea consumului de fructe noncitrice, legume şi produse din cereale integrale. Cea mai mare schimbare din ultimii 100 de ani de nutriţie umană este trecerea de la o dietă cu un nivel ridicat de carbohidraţi complecşi, aşa cum se găsesc în mod natural în cereale şi legume, la o creştere extraordinară şi dramatică a numărului de calorii consumate din zaharuri simple. În prezent, mai mult de jumătate din carbohidraţii consumaţi sunt sub formă de zaharuri (zaharoză, sirop de porumb etc.) care sunt adăugate alimentelor ca îndulcitori. Consumul ridicat de zaharuri rafinate este legat de multe boli cronice, inclusiv obezitatea, diabetul, bolile de inima şi cancerul.

p GUVERNUL ŞI EDUCAŢIA NUTRIŢIONALĂ

De-a lungul anilor, diferite organizaţii guvernamentale au publicat ghiduri alimentare, dar recomandările Departamentului pentru Agricultură al Statelor Unite (USDA) au devenit cele mai cunoscute. În 1956, USDA a publicat Food for Fitness—A Daily Food Guide. Acest lucru a devenit cunoscut sub numele de cele patru grupuri alimentare de bază. Cei patru de bază au fost formaţi din următoarele:

Grupul de lapte: lapte, brânză, îngheţată şi alte alimente pe bază de lapte

Grupul de carne: carne, peşte, carne de pasăre, ouă, cu leguminoase uscate şi nuci ca alternative

Grupul Fructe şi Legume

Grupul Pâini şi Cereale

TABELUL 44-2 Tendinţe în cantităţile de alimente consumate pe cap de locuitor (lire pe an)

Modificat de la Departamentul Agriculturii al Statelor Unite. Food Review 2000;23:8-15.

Una dintre problemele majore cu modelul de bază a patru grupe de alimente a fost că sugera grafic că grupele de alimente erau egale ca valoare pentru sănătate. Rezultatul a fost consumul excesiv de produse de origine animală, grăsimi alimentare şi carbohidraţi rafinaţi şi consumul insuficient de alimente bogate în fibre, cum ar fi fructele, legumele şi leguminoasele. Acest lucru a dus la rândul său la dietele fiind responsabile pentru multe decese premature, boli cronice şi costuri crescute de îngrijire a sănătăţii.

Pe măsură ce cele patru grupuri alimentare de bază au devenit învechite, diverse alte organizaţii guvernamentale şi medicale au dezvoltat propriile linii directoare, concepute

pentru a reduce riscul fie a unei anumite boli cronice degenerative, cum ar fi cancerul sau bolile de inimă, fie a tuturor bolilor cronice.

În încercarea de a crea un nou model în educaţia nutriţională, USDA a publicat pentru prima dată „Piramida de a mânca corect" în 1992. A primit critici dure din partea numeroşi experţi şi a altor organizaţii. O mare întrebare care ar trebui pusă este: „Este potrivit ca USDA să facă aceste recomandări?" La urma urmei, USDA serveşte două roluri oarecum conflictuale: (1) reprezintă industria alimentară şi (2) este responsabilă de educarea consumatorilor despre nutriţie. Mulţi oameni cred că piramida a fost ponderată mai mult faţă de produse lactate, carne roşie şi cereale din cauza influenţei industriilor de prelucrare şi prelucrare a produselor lactate, carne de vită şi cereale. Cu alte cuvinte, piramida a fost concepută nu pentru a îmbunătăţi sănătatea americanilor, ci mai degrabă pentru a promova agenda USDA de sprijinire a giganţilor multinaţionali ai agroalimentare (Figura 44-1).

Una dintre principalele critici la adresa piramidei de a mânca corect este că nu subliniază suficient de puternic importanţa alegerilor alimentare de calitate. De exemplu, partea de jos a piramidei reprezintă alimentele despre care USDA consideră că ar trebui să constituie cea mai mare parte a unei diete sănătoase: grupul de pâine, cereale, orez şi paste. Consumul a 6 până la 11 porţii pe zi din acest grup este calea către o viaţă mai sănătoasă. În acest fel, piramida pregăteşte o persoană pentru rezistenţa la insulină, obezitate şi diabet la adulţi, dacă alege în mod constant produse rafinate, mai degrabă decât produse din cereale integrale din această categorie importantă. Acesta este un exemplu al modului în care Piramida Eating Right nu ia în considerare cât de repede creşte nivelul glucozei din sânge după ce aţi consumat un anumit tip de alimente - un efect denumit indice glicemic (IG) al alimentelor. IG este o scară numerică folosită pentru a indica cât de repede şi cât de mult un anumit aliment creşte nivelul de glucoză din sânge (zahăr din sânge). Există două versiuni ale IG, una bazată pe un standard de comparaţie cu glucoza ca 100, iar cealaltă bazată pe pâine albă. Alimentele sunt testate în raport cu rezultatele standardului selectat. Alimentele cu un IG mai scăzut creează o creştere mai lentă

zahăr din sânge, în timp ce alimentele cu un IG mai mare creează o creştere mai rapidă a zahărului din sânge.

Una dintre problemele majore ale piramidei de a mânca corect este că IG ale unora dintre alimentele pe care piramida îi îndrumă pe americani să mănânce mai mult, cum ar fi pâinea, cerealele, orezul şi pastele, pot stresa foarte mult controlul zahărului din sânge, mai ales dacă sunt derivate din cereale rafinate, şi sunt acum legate de un risc crescut de obezitate, diabet şi cancer. Drept urmare, scopul Piramidei Eating Right a fost să îmbunătăţească sănătatea americanilor şi, sperăm, să încetinească tendinţa de creştere către obezitate şi boli legate de dietă, dar din cauza alegerilor individuale slabe de alimente în cadrul categoriilor, piramida nu a făcut decât să agraveze problema.

Pe 2 iunie 2011, USDA a dezvăluit o nouă pictogramă alimentară, MyPlate, pentru a înlocui piramida alimentară (vezi Figura 44-2). Această ilustraţie simplificată este concepută pentru a ajuta americanii să facă alegeri alimentare mai sănătoase. MyPlate este primul pas într-un efort de mai mulţi ani de conştientizare şi educare a consumatorilor pentru a mânca mai sănătos. Lansarea iniţială a venit cu câteva recomandări simple:

Echilibrarea caloriilor

Bucuraţi-vă de mâncare, dar mâncaţi mai puţin.

Evitaţi porţiile supradimensionate.

Alimente de crescut

Faceţi jumătate din farfurie din fructe şi legume.

Faceţi cel puţin jumătate din cereale din cereale integrale.

Treceţi la lapte fără grăsimi sau cu conţinut scăzut de grăsimi (1%).

Alimente de redus

Comparaţi sodiul din alimente precum supa, pâinea şi mesele congelate şi alegeţi alimentele cu numere mai mici.

Bea apă în loc de băuturi dulci.

Sperăm că această nouă campanie va avea mai mult succes decât eforturile anterioare. Şi, sperăm, că programul nu va ceda presiunii politice şi se va concentra pe comunicarea unor îndrumări nutriţionale importante (Figura 44-2).

P PIRAMIDA ALIMENTARĂ A SĂNĂTATE OPTIMALE

Pe baza dovezilor existente, am creat Piramida alimentară optimă pentru sănătate (Figura 44-3). Diferenţa majoră faţă de piramida USDA este că Piramida alimentară optimă pentru sănătate

FIGURA 44-2 Departamentul de Agricultură al SUA, pictograma MyPlate.

încorporează cele mai bune dintre două dintre cele mai sănătoase diete studiate vreodată - dieta tradiţională mediteraneană (vezi mai târziu) şi dieta tradiţională asiatică. În plus, Piramida Alimentară Optimal Health defineşte mai clar care sunt componentele sănătoase din cadrul categoriilor şi subliniază importanţa uleiurilor vegetale şi a consumului regulat de peşte ca parte a unei diete sănătoase. Anexa 8 oferă o fişă pentru pacient care defineşte clar componentele Piramidei Alimentare Optimal Health.

Ne-am bazat Dieta Optimal Health Food pe următoarele nouă principii:

Mănâncă un sortiment „curcubeu” de fructe şi legume.

Reduceţi expunerea la pesticide.

Mâncaţi pentru a susţine controlul zahărului din sânge.

Nu consumaţi excesiv alimente de origine animală.

Mănâncă tipurile potrivite de grăsimi.

Menţineţi aportul de sare scăzut, aportul de potasiu ridicat.

Evitaţi aditivii alimentari.

Luaţi măsuri pentru a reduce bolile de origine alimentară.

Bea cantităţi suficiente de apă în fiecare zi.

Mănâncă un sortiment „curcubeu” de fructe şi legume

O dietă bogată în fructe şi legume este cel mai bun pariu pentru prevenirea aproape a oricărei boli cronice. Acest fapt a fost stabilit de nenumărate ori în studii ştiinţifice pe un număr mare de oameni. Dovezile în sprijinul acestei recomandări sunt atât de puternice încât au fost susţinute de agenţiile de sănătate guvernamentale din SUA şi de aproape fiecare organizaţie medicală majoră, inclusiv Societatea Americană de Cancer. „Curcubeul” înseamnă pur şi simplu că selectarea alimentelor colorate – roşu, portocaliu, galben, verde, albastru şi violet – oferă organismului întregul spectru de pigmenţi cu efecte antioxidante puternice, precum şi nutrienţii de care are nevoie pentru funcţionarea optimă şi protecţie împotriva bolilor (Caseta 44-2).

Fructele şi legumele sunt atât de importante în lupta împotriva cancerului, încât unii experţi au spus şi noi credem că cancerul este rezultatul unei „neadaptari” în timp la un nivel redus de aport de fructe şi legume. După cum spune un studiu publicat în revista medicală Cancer Causes and Control, „Legumele şi fructele conţin

Se poate înlocui cu calciu

- Supliment

FIGURA 44-3 Piramida alimentară optimă pentru sănătate. cocktail anticancerigen la care suntem adaptaţi. Îl abandonăm pe riscul nostru.”8 Se ştie că un număr mare de substanţe găsite în fructe şi legume protejează împotriva cancerului.9-11 Unii experţi le numesc „chemopreventoare”, dar sunt mai bine cunoscute de mulţi ca fitochimice (Tabelul 44-3). Fitochimicele includ pigmenţi precum carotenii, clorofila şi flavonoidele; compuşii dietetici; Deşi funcţionează în armonie cu antioxidanţi precum vitamina C, vitamina E şi seleniul, fitochimicele exercită o protecţie considerabil mai mare împotriva cancerului decât aceşti nutrienţi simpli.

Reduceţi expunerea la pesticide şi aditivi alimentari

În Statele Unite, peste 1,2 miliarde de kilograme de pesticide şi erbicide sunt pulverizate sau adăugate la culturile alimentare în fiecare an. Adică aproximativ 5 kg de pesticide pentru fiecare bărbat, femeie şi

TABELUL 44-3 Exemple de fitochimice anticancerigene

Modificat din Steinmetz KA, Potter JD. J Am Diet Assoc 1996;96:1027-1039.

copil. Există o îngrijorare din ce în ce mai mare că, pe lângă numărul semnificativ de cancere cauzate direct de pesticide, expunerea la aceste substanţe chimice dăunează mecanismelor de detoxifiere ale organismului, crescând astfel riscul de cancer şi alte boli. Pentru a ilustra cât de problematice pot fi pesticidele, se poate arunca o privire rapidă asupra problemelor de sănătate ale fermierului. Stilul de viaţă al fermierilor este în general sănătos: în comparaţie cu locuitorii oraşului, fermierii au acces la o mulţime de alimente proaspete; ei respiră aer curat, muncesc din greu şi au o rată mai mică de fumat şi consum de alcool. Cu toate acestea, studiile arată că fermierii au un risc mai mare de limfoame, leucemii şi cancer de stomac, prostată, creier şi piele.13-15 Expunerea la pesticide poate explica această apariţie.

Poate că cele mai problematice pesticide sunt familia hidrocarburilor halogenate, cum ar fi 1,1-diclor-2,2-bis(4-clorofenil) etilena (DDE), bifenil policlorurat (PCB), pentaclorofenol (PCP), dieldrină şi clordan. Aceste substanţe chimice persistă aproape la nesfârşit în mediu. Un pesticid similar, diclorodifeniltricloretanul (DDT), a fost interzis de aproape 30 de ani, dar încă mai poate fi găsit în sol şi în legumele rădăcinoase, cum ar fi morcovii şi cartofii. Corpul uman are, de asemenea, o perioadă dificilă de detoxifiere şi eliminare a acestor compuşi. În schimb, ajung să fie stocate în celulele adipoase. Mai mult, în interiorul corpului aceste substanţe chimice pot acţiona ca hormonul estrogen. Ele sunt astfel suspectate ca fiind o cauză majoră a epidemiei în creştere a problemelor de sănătate legate de estrogen, inclusiv cancerul de sân.12 Unele dovezi sugerează, de asemenea, că aceste substanţe chimice cresc riscul de apariţie a limfoamelor, leucemiei şi cancerului pancreatic, precum şi joacă un rol în numărul scăzut de spermatozoizi şi fertilitatea redusă la bărbaţi.16

Evitarea pesticidelor este deosebit de importantă la copiii de vârstă preşcolară. Copiii sunt expuşi unui risc mai mare din două motive: ei mănâncă mai multe alimente în raport cu masa corporală şi consumă mai multe alimente cu conţinut ridicat de reziduuri de pesticide - cum ar fi sucuri, fructe proaspete şi legume. Un studiu recent de la Universitatea din Washington17 care a analizat nivelurile de produse de degradare a pesticidelor organofosforice (o clasă de insecticide care perturbă sistemul nervos) în urina a 39 de copii urbani şi suburbani cu vârsta cuprinsă între 2 şi 4 ani a constatat că concentraţiile de metaboliţi ai pesticidelor au fost de şase ori mai mici la copiii care au mâncat fructe şi legume organice decât la cei care au mâncat produse convenţionale.

După ce a efectuat o analiză a datelor USDA privind reziduurile de pesticide pentru toate pesticidele pentru anii 1999 şi 2000, Consumers Union18 a avertizat părinţii copiilor mici să limiteze sau să evite alimentele cultivate în mod convenţional despre care se ştie că au reziduuri mari de pesticide, cum ar fi pepenele galben, fasolea verde (conserve sau congelată), perele, căpşunile, roşiile şi rosiile mexicane. Studiul de la Universitatea din Washington a adăugat mere la această listă.

Recomandări pentru pacienţi să evite pesticidele din dietă

Pacienţii pot evita consumul de pesticide în alimente urmând aceste practici recomandate:

Nu consumaţi excesiv alimente care au tendinţa de a concentra pesticide, cum ar fi grăsimea animală, carnea, ouăle, brânza şi laptele.

Cumpăraţi produse ecologice, care sunt cultivate fără ajutorul pesticidelor şi îngrăşămintelor sintetice. Deşi mai puţin de 3% din totalul produselor din Statele Unite sunt cultivate fără pesticide, produsele ecologice sunt disponibile pe scară largă.

Dezvoltaţi o relaţie bună cu managerul de produse alimentare din magazinul dvs. local. Explicaţi-vă dorinţa de a vă reduce expunerea la pesticide şi ceară. Întrebaţi ce măsuri ia magazinul pentru a se asigura că reziduurile de pesticide sunt în limitele aprobate. Întreabă de unde îşi obţine produsul magazinul; asiguraţi-vă că magazinul este conştient de faptul că produsele străine sunt mult mai probabil să conţină niveluri excesive de pesticide, precum şi pesticide care au fost interzise în Statele Unite.

Încercaţi să cumpăraţi produse locale în sezon.

Decojirea pielii sau îndepărtarea stratului exterior de frunze al unor produse poate fi tot ce trebuie să faceţi pentru a reduce nivelurile de pesticide. Dezavantajul este că multe dintre beneficiile nutriţionale ale fructelor şi legumelor sunt concentrate în piele şi în straturile exterioare. O măsură alternativă este eliminarea reziduurilor de pesticide de suprafaţă, ceară, fungicide şi îngrăşăminte prin înmuierea articolului într-o soluţie blândă de săpun fără aditivi, cum ar fi fildeş sau săpun pur de castilă. Produsele de curăţare complet naturale, biodegradabile sunt, de asemenea, disponibile la majoritatea magazinelor naturiste. Pentru utilizare, pulverizaţi alimentele cu demachiant, frecaţi uşor şi clătiţi.

Mâncaţi pentru a susţine controlul zahărului din sânge

Zaharurile rafinate, produsele din făină albă şi alte surse de zaharuri simple sunt absorbite rapid în fluxul sanguin, determinând o creştere rapidă a zahărului din sânge. Ca răspuns, organismul creşte secreţia de insulină de către pancreas. Dietele bogate în zahăr, „junk food" duc cu siguranţă la o reglare slabă a zahărului din sânge, la obezitate şi, în cele din urmă, la diabet de tip 2 şi la boli de inimă.

După cum sa discutat deja, IG al unui aliment se referă la cât de repede vor creşte nivelul zahărului din sânge după ce este consumat. Cu toate acestea, IG nu spune cât de mult din acel carbohidrat este într-o porţie tipică a unui anumit aliment, aşa că este nevoie de un alt

instrument. Încărcarea glicemică (GL) este o modalitate relativ nouă de a evalua efectul consumului de carbohidraţi, care ia în considerare IG, dar oferă o imagine mai completă a efectului pe care un aliment îl are asupra nivelului de zahăr din sânge decât numai GI. Un GL de 20 sau mai mult este mare, un GL de 11 până la 19 inclusiv este mediu, iar un GL de 10 sau mai puţin este scăzut. De exemplu, sfecla are un IG ridicat, dar un GL scăzut. Deşi carbohidraţii din rădăcina de sfeclă au un IG ridicat, cantitatea de carbohidraţi este scăzută, aşa că o porţie tipică de rădăcină de sfeclă fiartă are un IG relativ scăzut (aproximativ 5). Astfel, atâta timp cât se mănâncă o porţie rezonabilă dintr-un aliment cu GL scăzut, impactul asupra zahărului din sânge este acceptabil, chiar dacă alimentul are un IG ridicat. De exemplu, un diabetic se poate bucura de nişte pepene verde (GI 72) atâta timp cât el sau ea păstrează dimensiunea rezonabilă a porţiei; GL pentru 120 g pepene verde este doar 4.

În esenţă, alimente care sunt în mare parte apă (de exemplu, măr, pepene verde); fibre (de exemplu, rădăcină de sfeclă, morcov); sau aerul (de exemplu, floricele de porumb) nu va provoca o creştere abruptă a zahărului din sânge, chiar dacă IG-urile lor sunt mari, atâta timp cât dimensiunile porţiilor sunt moderate. Pentru a ajuta la proiectarea unei diete sănătoase, oferim o listă cu IG, conţinutul de fibre şi GL al alimentelor comune în Anexa 6.

Reduceţi aportul de carne şi alte alimente de origine animală

Studiu după studiu pare să indice că cu cât este mai mare consumul de carne şi alte produse de origine animală, cu atât este mai mare riscul de boli de inimă şi cancer, în special cancerele majore precum cele de colon, sân, prostată şi plămâni, în timp ce o dietă care se concentrează pe alimente vegetale exercită efectul opus.5,6,22,23.

Există multe motive pentru această asociere. Carnea nu are antioxidanţii şi substanţele fitochimice care protejează împotriva cancerului. În acelaşi timp, conţine o mulţime de grăsimi saturate şi alţi compuşi potenţial cancerigeni, inclusiv reziduuri de pesticide, amine heterociclice şi hidrocarburi aromatice policiclice, care se formează atunci când carnea este prăjită, prăjită sau prăjită la grătar. Cu cât carnea este mai bine făcută, cu atât nivelul de amine este mai mare.24

Unii susţinători ai unei diete bogate în carne susţin că oamenii ar trebui să mănânce aşa cum au făcut-o strămoşii lor „omul cavernelor". Acest argument nu rezistă cu adevărat. După cum sa discutat deja, carnea animalelor sălbatice pe care oamenii timpurii le-au consumat avea un conţinut de grăsime mai mic de 4%. Cererea de carne fragedă a dus la creşterea vitelor a căror carne conţine 25% până la 30% sau mai multă grăsime. Carnea de vită domestică conţine în principal grăsimi saturate şi practic nu există acizi graşi ro-3 benefici (discutaţi mai târziu), în timp ce grăsimea animalelor sălbatice conţine mai mult de cinci ori grăsimile polinesaturate pe gram şi are cantităţi substanţiale (aproximativ 4%) de acizi graşi ro-3.

De asemenea, animalele hrănite în zonă conţin de zece ori mai mult acid linoleic conjugat (CLA) decât animalele hrănite cu cereale. CLA este o formă uşor modificată a acidului gras esenţial acid linoleic. Se găseşte în mod natural în carne şi produse lactate. CLA a fost

descoperit în 1978, când cercetătorii de la Universitatea din Wisconsin căutau compuşi care cauzează cancer care rezultă din gătit. În schimb, au găsit CLA, care pare a fi un compus anticancer. Studiile preliminare arată că CLA ar putea reduce riscul de boli de inimă şi cancer.25

Deosebit de dăunătoare pentru sănătatea umană sunt cărnurile vindecate sau afumate, cum ar fi şunca, hot-dog-urile, baconul şi jerky, care conţin nitrat de sodiu şi/sau nitriţi de sodiu - compuşi care împiedică stricarea alimentelor, dar care cresc dramatic riscul de cancer. Aceste substanţe chimice reacţionează cu aminoacizii din alimentele din stomac pentru a forma compuşi foarte cancerigeni cunoscuţi sub numele de nitrozamine.

Cercetările la adulţi oferă un argument convingător pentru a evita aceste alimente. Şi mai convingătoare sunt dovezile care leagă consumul de nitraţi de un risc semnificativ crescut de cancere majore în copilărie (leucemii, limfoame şi cancere cerebrale), după cum urmează:

Copiii care mănâncă 12 hot dog pe lună au de aproape zece ori mai mult

risc de leucemie comparativ cu copiii care nu mănâncă hot dog.26

Copiii care mănâncă hot-dogs o dată pe săptămână îşi dublează şansele

tumori cerebrale; consumul de hot dog de două ori pe săptămână triplează riscul.26

Femeile însărcinate care mănâncă două porţii pe zi din orice carne curată au un risc de peste dublu de a avea copii care au cancer la creier.27

Copiii care mănâncă cel mai mult şuncă, slănină şi cârnaţi au riscul de limfom de trei ori mai mare.26

În plus, copiii care mănâncă carne măcinată o dată pe săptămână au un risc de două ori mai mare de a face leucemie limfocitară acută în comparaţie cu cei care nu mănâncă; consumul a doi sau mai mulţi hamburgeri săptămânal triplează riscul.26

Din fericire, alternativele vegetariene la aceste componente standard ale dietei americane sunt acum disponibile pe scară largă şi multe dintre ele au de fapt un gust destul de bun. Consumatorii pot găsi hot dog din soia, cârnaţi de soia, slănină din soia şi chiar pastramă din soia la magazinele locale de produse naturiste, precum şi în multe magazine alimentare principale.

Mâncaţi tipul potrivit de grăsimi

Nu există loc de dezbatere: o dietă bogată în grăsimi, în special grăsimi saturate şi colesterol, a fost asociată cu numeroase tipuri de cancer. Atât Societatea Americană de Cancer, cât şi Institutul Naţional al Cancerului recomandă o dietă care furnizează mai puţin de 30% din calorii sub formă de grăsime. Cu toate acestea, la fel de important ca şi cantitatea de grăsime este şi tipul de grăsime consumată. Scopul este de a scădea aportul

total de grăsimi (în special aportul de grăsimi saturate, acizi graşi trans şi grăsimi ro-6) în timp ce creşte aportul de acizi graşi ro-3 şi acizi graşi mononesaturaţi.

Ceea ce face ca o grăsime să fie „rea" sau „bună" are foarte mult de-a face cu funcţia grăsimilor din membranele celulare ale corpului. Membranele sunt formate în mare parte din acizi graşi. Ceea ce determină tipul de acid gras prezent în membrana celulară este tipul de grăsime consumată. O dietă compusă în principal din grăsimi saturate, acizi graşi de origine animală şi acizi graşi trans (din margarină, shortening şi alte surse de uleiuri vegetale hidrogenate) şi bogată în colesterol are ca rezultat membrane care sunt mult mai puţin fluide în natură decât o dietă cu niveluri optime de acizi graşi nesaturaţi. Patologia modernă indică în mod clar că o alterare a funcţiei membranei celulare este factorul central în dezvoltarea practic a oricărei boli. În ceea ce priveşte diabetul, structura anormală a membranei celulare din cauza consumului de tipuri greşite de grăsimi duce la acţiunea afectată a insulinei.

Fără o membrană sănătoasă, celulele îşi pierd capacitatea de a reţine apa, nutrienţii vitali şi electroliţii. De asemenea, îşi pierd capacitatea de a comunica cu alte celule şi de a fi controlaţi prin reglarea hormonilor, inclusiv insulina. Fără tipul potrivit de grăsimi din membranele celulare, celulele pur şi simplu nu funcţionează corect. Dovezi considerabile indică faptul că disfuncţia membranei celulare este un factor critic în dezvoltarea multor boli.

Tipul de profil al grăsimilor dietetice care este legat de multe boli este o abundenţă de grăsimi saturate şi acizi graşi trans (uleiuri vegetale hidrogenate) împreună cu o relativă insuficienţă de acizi graşi mononesaturaţi şi ro-3. Unul dintre motivele cheie pare să fie faptul că, deoarece grăsimea alimentară determină compoziţia membranei celulare, un astfel de model alimentar duce la o fluiditate redusă a membranei, care, la rândul său, determină o legare redusă a insulinei de receptorii de pe membranele celulare şi/sau o acţiune redusă a insulinei. Deosebit de dăunătoare pentru funcţia membranei celulare sunt margarina, scurtarea uleiurilor vegetale şi alte alimente care conţin acizi graşi trans şi uleiuri parţial hidrogenate. Aceste forme „nenaturale" de acizi graşi interferează cu capacitatea organismului de a utiliza acizi graşi esenţiali importanţi şi sunt acum legate de un risc crescut de boli de inimă, diabet şi cancer. Efectul opus a fost demonstrat pentru dietele bogate în grăsimi mononesaturate şi acizi graşi ro-3.28-31

O dietă care pare a fi reprezentativă pentru un mod de alimentaţie care oferă un aport optim al tipurilor potrivite de grăsimi este dieta tradiţională mediteraneană – un termen cu o semnificaţie specifică. Reflectă tiparele alimentare tipice unor regiuni mediteraneene la începutul anilor 1960, cum ar fi Creta, părţi ale Greciei şi sudul Italiei. Dieta tradiţională mediteraneană a demonstrat beneficii extraordinare în combaterea bolilor de inimă şi a cancerului, precum şi a diabetului.32 Are următoarele caracteristici:

Uleiul de măsline este principala sursă de grăsime.

Se concentrează pe o abundenţă de alimente vegetale (fructe, legume, pâine, paste, cartofi, fasole, nuci şi seminţe).

Alimentele sunt procesate minim şi se pune accent pe alimente proaspete sezoniere şi cultivate local.

Fructele proaspete sunt desertul tipic zilnic; dulciurile care conţin zaharuri concentrate sau miere se consumă cel mult de câteva ori pe săptămână.

Produsele lactate (în principal brânză şi iaurt) sunt consumate zilnic în cantităţi mici până la moderate.

Peştele este consumat în mod regulat.

Carnea de pasăre şi ouăle se consumă în cantităţi moderate (1-4 ori pe săptămână) sau deloc.

Carnea roşie se consumă în cantităţi mici.

Vinul se consuma in cantitati mici spre moderate, in mod normal la mese.

Uleiul de măsline constă nu numai din acidul gras mononesaturat acid oleic; conţine, de asemenea, câţiva agenţi antioxidanţi care pot reprezenta, de asemenea, unele dintre beneficiile sale pentru sănătate. Uleiul de măsline este deosebit de apreciat pentru protecţia sa împotriva bolilor de inimă. Scade colesterolul nociv al lipoproteinelor cu densitate joasa (LDL) si creste nivelul de protectie al colesterolului din lipoproteinele cu densitate mare. De asemenea, ajută la deteriorarea colesterolului LDL în circulaţie de către radicalii liberi şi s-a dovedit că contribuie la un control mai bun al trigliceridelor din sânge, care sunt atât de comune în diabet.32

Menţineţi aportul de sare scăzut, aportul de potasiu ridicat

Electroliţii – potasiu, sodiu, clorură şi magneziu – sunt săruri minerale care pot conduce electricitatea atunci când sunt dizolvate în apă. Pentru o sănătate optimă, este important să consumaţi aceşti nutrienţi într-un echilibru adecvat. Prea mult sodiu din dieta din sare (clorura de sodiu) poate perturba acest echilibru. Mulţi oameni ştiu că o dietă bogată în sodiu şi săracă în potasiu poate provoca hipertensiune arterială şi că a face invers poate scădea tensiunea arterială,33,34 dar nu atât de mulţi sunt conştienţi că dieta anterioară creşte şi riscul de cancer.35

În societatea occidentală modernă, doar 5% din aportul de sodiu provine din ingredientele naturale din alimente. Alimentele preparate contribuie cu 45% din aportul nostru de sodiu; 45% se adaugă la gătit, iar încă 5% se adaugă ca condiment.

Pacienţii îşi pot reduce consumul de sare urmând aceste sfaturi:

Luaţi sare de pe masă.

Omiteți sarea adăugată din rețete și din prepararea alimentelor.

Dacă trebuie neapărat să ai gust de sare, încearcă înlocuitorii de sare precum NoSalt și Nu-Salt. Aceste produse sunt fabricate cu clorură de potasiu și au un gust foarte asemănător cu clorura de sodiu.

Învață să te bucuri de aromele alimentelor nesărate.

Încercați să aromați alimentele cu ierburi, condimente și suc de lămâie.

Citiți cu atenție etichetele alimentelor pentru a determina cantitățile de sodiu. Învață să recunoști ingredientele care conțin sodiu: sare, sos de soia, saramură și orice ingredient cu „sodiu" în nume (cum ar fi glutamatul monosodic) sau „bicarbonat de sodiu" (bicarbonat de sodiu).

În citirea etichetelor și meniurilor, căutați cuvinte care semnalează conținut ridicat de sodiu, cum ar fi afumat, la grătar, murat, bulion, sos de soia, teriyaki, sos creol, marinat, sos cocktail, bază de roșii, parmezan și sos de muștar.

Nu mâncați legume sau supe conservate, care sunt adesea extrem de bogate în sodiu.

Alegeți produse cu conținut scăzut de sare (cu conținut redus de sodiu) atunci când sunt disponibile.

Majoritatea americanilor au un raport potasiu/sodiu (K/Na) mai mic de 1:2. Cu alte cuvinte, ei ingerează de două ori mai mult sodiu decât potasiul. Cu toate acestea, experții consideră că raportul optim de potasiu/sodiu din dietă este mai mare de 5:1 — de zece ori mai mare decât aportul mediu. Cu toate acestea, chiar și acest lucru poate să nu fie optim. O dietă naturală bogată în fructe și legume poate produce cu ușurință raporturi K/Na mult mai mari, deoarece majoritatea fructelor și legumelor au un raport K/Na de cel puțin 50:1. Raporturile medii K/Na pentru mai multe fructe și legume proaspete comune sunt următoarele:

Morcovi: 75:1

Cartofi: 110:1

Mere: 90:1

Banane: 440:1

Portocale: 260:1

Evitați aditivii alimentari

Aditivii alimentari sunt folosiți pentru a preveni deteriorarea sau pentru a spori aroma; ele includ substanțe precum conservanți, coloranți artificiali, arome artificiale și acidificanti. Deși guvernul a interzis mulți aditivi alimentari sintetici, nu trebuie să presupunem că toți

aditivii utilizaţi în prezent în aprovizionarea cu alimente din Statele Unite sunt siguri. Un număr mare de aditivi alimentari sintetici rămân în uz, care sunt legaţi de boli precum depresia, astmul sau alte alergii, hiperactivitatea sau dificultăţile de învăţare la copii şi migrenele.36-39.

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a aprobat utilizarea a peste 2800 de aditivi alimentari diferiţi. Se estimează că consumul zilnic pe cap de locuitor al acestor aditivi alimentari este de aproximativ 13 g până la 15 g. Această sumă este uluitoare şi duce la multe întrebări. Ce aditivi alimentari sunt siguri? Care ar trebui evitat? Un extremist ar putea argumenta că niciun aditiv alimentar nu este sigur. Cu toate acestea, mulţi aditivi alimentari îndeplinesc funcţii importante în aprovizionarea modernă cu alimente. Mulţi compuşi aprobaţi ca aditivi sunt de origine naturală şi au proprietăţi de promovare a sănătăţii, în timp ce alţii sunt compuşi sintetici cu efecte cunoscute cauzatoare de cancer. Evident, cea mai sensibilă abordare este să te concentrezi pe alimente integrale, naturale şi să eviţi alimentele care sunt foarte procesate.

O ilustrare a problemei aditivilor alimentari este unul dintre cei mai răspândiţi coloranţi alimentari sintetici: colorantul galben Food, Drug and Cosmetic Act nr. 5 sau tartrazina. Tartrazina se adaugă la aproape fiecare aliment ambalat, precum şi la multe medicamente, inclusiv unele antihistaminice, antibiotice, steroizi şi sedative. În Statele Unite, consumul mediu zilnic pe cap de locuitor de coloranţi certificati este de 15 mg, din care 85% este tartrazină; în rândul copiilor, consumul este de obicei mult mai mare.

Deşi rata generală a reacţiilor alergice la tartrazină este destul de scăzută în populaţia generală, reacţiile alergice la tartrazină sunt extrem de frecvente (20% până la 50%) la persoanele sensibile la aspirină, precum şi la alte persoane alergice. La fel ca aspirina, tartrazina este un inductor cunoscut de astm, urticarie şi alte afecţiuni alergice, în special la copii. În plus, tartrazina, precum şi benzoatul şi aspirina, măresc producţia unui compus care creşte numărul de mastocite din organism. Mastocitele sunt implicate în producerea histaminei şi a altor compuşi alergici. O persoană cu mai multe mastocite în organism este de obicei mai predispusă la alergii. De exemplu, examinarea pacienţilor cu urticarie arată că mai mult de 95% au un număr mai mare decât normal de mastocite.

În studiile care utilizează teste de provocare pentru a determina sensibilitatea la tartrazină şi alţi aditivi alimentari la pacienţii cu urticarie, rezultatele au variat între 5% şi 46%. Dietele care elimină tartrazina precum şi alţi aditivi alimentari la persoanele sensibile s-au dovedit, în multe cazuri, a fi de mare beneficiu la pacienţii cu urticarie şi alte afecţiuni alergice, cum ar fi astmul şi eczema.

Luaţi măsuri pentru a reduce bolile de origine alimentară

Bolile alimentare sunt cauzate de consumul de alimente sau băuturi contaminate. Deşi aprovizionarea cu alimente din Statele Unite este una dintre cele mai sigure din lume, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor estimează că 76 de milioane de oameni se îmbolnăvesc, peste 300.000 sunt internaţi în spital şi 5000 de americani mor în fiecare an

din cauza bolilor transmise prin alimente. crampele şi diareea sunt simptome comune în multe boli alimentare. Majoritatea cazurilor de boli alimentare sunt uşoare, dar pot apărea boli diareice grave sau alte complicaţii.

Mai mult de 250 de organisme diferite au fost documentate ca fiind capabile să provoace boli de origine alimentară.41 Cele mai multe dintre aceste cazuri sunt infecţii cu o varietate de bacterii, viruşi şi paraziţi, dar otrăvirile pot apărea şi ca urmare a ingerării de toxine dăunătoare sau substanţe chimice din organisme care au contaminat alimentele; de exemplu, botulismul apare atunci când bacteria Clostridium botulinum creşte şi produce o toxină paralitică puternică în alimente. Toxina botulismului poate produce boală chiar dacă bacteriile nu mai sunt prezente.

Cele mai multe dintre cauzele comune ale infecţiilor alimentare sunt microorganismele prezente frecvent în tractul intestinal al animalelor sănătoase. Carnea şi păsările de curte se pot contamina în timpul sacrificării prin contactul cu cantităţi mici de conţinut intestinal, iar fructele şi legumele proaspete pot fi contaminate dacă sunt spălate sau irigate cu apă care este contaminată cu gunoi de grajd animal sau ape uzate umane.

Cele mai frecvente cauze ale infecţiilor de origine alimentară sunt bacteriile Campylobacter, Salmonella şi Escherichia coli O157:H7 şi un grup de viruşi numiţi calicivirusuri, cunoscuţi şi ca viruşi Norwalk şi Norwalk-like. Carnea şi carnea de pasăre insuficient gătite, ouăle crude, laptele nepasteurizat şi crustaceele crude sunt cele mai comune surse ale acestor organisme.

Cea mai importantă măsură pentru a reduce riscul de boli de origine alimentară este să gătiţi bine carnea, carnea de pasăre şi ouăle. Utilizarea unui termometru pentru a măsura temperatura internă a cărnii este o modalitate bună de a vă asigura că este gătită suficient pentru a ucide bacteriile. De exemplu, carnea de vită ar trebui să fie gătită la o temperatură internă de 160 ° F, carnea de pasăre ar trebui să atingă o temperatură de 185 ° F şi un ou ar trebui să fie gătit până când gălbenuşul este ferm.

De asemenea, trebuie să aveţi grijă să evitaţi contaminarea alimentelor, asigurându-vă că spălaţi mâinile, ustensilele şi plăcile de tăiat după ce acestea au fost în contact cu carnea crudă sau păsările de curte şi înainte de a atinge un alt aliment. Carnea gătită trebuie servită pe un platou curat, mai degrabă decât înapoi pe unul care conţinea carnea crudă. Pentru a pregăti produsele, trebuie să spălaţi fructele şi legumele proaspete în apă curentă de la robinet. Se poate folosi o perie cu peri moi, cu puţin săpun delicat. Verdeturile pot fi înmuiate în apă rece de câte ori este nevoie pentru a le curăţa.

Bea cantităţi suficiente de apă în fiecare zi

Apa este esenţială pentru viaţă. Cantitatea medie de apă din corpul uman este de aproximativ 10 galoane. Recomandarea de a bea cel puţin 48 oz de apă pe zi pentru a înlocui apa care se pierde prin urinare, transpiraţie şi respiraţie este valabilă. Chiar şi deshidratarea uşoară afectează răspunsurile fiziologice şi de performanţă.42 Mulţi nutrienţi se dizolvă în apă, astfel încât pot fi absorbiţi mai uşor în tractul digestiv. În mod similar,

multe procese metabolice trebuie să aibă loc în apă. Apa este o componentă a sângelui şi, prin urmare, este importantă pentru transportul substanţelor chimice şi nutrienţilor către celule şi ţesuturi. Fiecare celulă este în mod constant scăldat într-un lichid apos. Apa transportă, de asemenea, materiale reziduale de la celule la rinichi pentru filtrare şi eliminare. Apa absoarbe şi transportă căldura. De exemplu, căldura produsă de celulele musculare în timpul efortului este transportată de apa din sânge la suprafaţă, ajutând la menţinerea echilibrului corect al temperaturii. De asemenea, celulele pielii eliberează apă sub formă de transpiraţie, ceea ce ajută la menţinerea temperaturii corpului.

Se crede că mai mulţi factori cresc probabilitatea unei deshidratări uşoare cronice: o „alarma" de sete defectuoasă în creier; nemulţumire faţă de gustul apei; exerciţii fizice regulate care măresc cantitatea de apă pierdută prin transpiraţie; trăind într-un climat cald şi uscat; şi consumul de diuretice naturale cofeină şi alcool.

În prezent, există o mare îngrijorare cu privire la aprovizionarea cu apă din SUA. Devine din ce în ce mai greu să găseşti apă pură. Cea mai mare parte a aprovizionării cu apă este plină de substanţe chimice, inclusiv nu numai clor şi fluor, care sunt adăugate în mod obişnuit, ci şi o gamă largă de compuşi organici toxici şi substanţe chimice, cum ar fi PCB-uri, reziduuri de pesticide şi nitraţi şi metale grele precum plumbul, mercurul şi cadmiul. Se estimează că numai plumbul poate contamina apa a peste 40 de milioane de americani. Pacienţii ar trebui încurajaţi să determine siguranţa apei de la robinet sau puţ, contactând companiile locale de apă; majoritatea oraşelor au programe de asigurare a calităţii care efectuează analize de rutină. Pacienţii pot cere pur şi simplu cea mai recentă analiză.

P SUPLIMENTARE NUTRITIONALA

Suplimentarea nutriţională - utilizarea vitaminelor, mineralelor şi a altor factori alimentari pentru a susţine o sănătate bună, precum şi pentru prevenirea sau tratarea bolilor - este o componentă importantă a medicinei nutriţionale. Funcţiile cheie ale nutrienţilor precum vitaminele şi mineralele din corpul uman se învârt în jurul rolului lor de componente esenţiale în enzime şi coenzime. Unul dintre conceptele cheie în medicina nutriţională este acela de a furniza suportul sau nutrienţii necesari pentru a permite enzimelor unui anumit ţesut să funcţioneze la nivelurile lor optime. Conceptul de „individualitate biochimică" a fost inventat de biochimistul nutriţional Roger Williams în anii 1970 pentru a recunoaşte gama largă de activitate enzimatică şi nevoile nutriţionale ale oamenilor. Aceste observaţii au oferit, de asemenea, baza pentru „medicina ortomoleculară", aşa cum a preconizat de două ori laureatul Nobel, Linus Pauling.

Pe lângă faptul că servesc ca componente necesare în enzime şi coenzime, mulţi nutrienţi par să exercite efecte farmacologice. Cele mai multe dintre aceste efecte par a fi rezultatul inducţiei enzimatice. Cu alte cuvinte, atunci când sunt utilizaţi la niveluri suprafiziologice, nutrienţii pot induce producţia de enzime, pot induce enzimele să devină mai active sau chiar pot inhiba acţiunea enzimelor. De exemplu, vitamina B niacina (acid nicotinic) este bine cunoscută ca agent de scădere a lipidelor atunci când este administrată în doze mari (2 până la 6 g/zi în doze divizate). Mecanismul său de acţiune este destul de divers, dar pare să

apară prin inhibarea enzimelor care produc lipoproteine cu densitate foarte scăzută, stimulând în acelaşi timp producţia sau activitatea enzimelor care preiau LDL în ficat. Avantajul utilizării nutrienţilor la doze farmacologice este că aceştia sunt mai recunoscuţi şi mai bine metabolizaţi de organism, aşa cum demonstrează un indice terapeutic mai larg. Chiar şi aşa, utilizarea nutrienţilor ca agenţi farmacologici este strâns asemănătoare cu terapia medicamentoasă. Aşa fiind, este imperativ ca acestea să fie utilizate şi monitorizate corespunzător.

P REZUMAT

Orientările şi principiile dietetice care sunt detaliate în acest capitol reprezintă răspunsul nostru la întrebarea aprinsă dezbătută, „Care este cea mai bună dietă?" După o trecere în revistă a fiecărei diete populare în detaliu, precum şi a mii de articole ştiinţifice despre rolul dietei în sănătatea umană, oferta noastră de aici se bazează pe înțelegerea evolutivă a ceea ce constituie dieta optimă. Concluzia unei diete care promovează sănătatea este reducerea aportului de substanţe potenţial dăunătoare - alimente încărcate cu calorii goale, aditivi şi îndulcitori artificiali - şi înlocuirea lor cu alimente naturale, de preferinţă cultivate organic.

REFERINȚE

Ryde D. Ce ar trebui să mănânce oamenii? Practicant. 1985;232:415-418.

Milton K. Caracteristicile nutriţionale ale hranei pentru primate sălbatice: dietele rudelor noastre cele mai apropiate în viaţă au lecţii pentru noi? Nutriţie. 1999;15:488-498.

Cordain L, Eaton SB, Miller JB, et al. Natura paradoxală a dietelor vânătorilor-culegători: pe bază de carne, dar neaterogenă. Eur J Clin Nutr. 2002;56 (supliment 1): S42-S52.

Eaton SB, Eaton 3rd SB. Paleolitic vs. diete moderne — implicaţii patofiziologice selectate. Eur J Nutr. 2000;39: 67-70.

Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, et al. Aportul de carne şi mortalitatea: un studiu prospectiv pe peste jumătate de milion de oameni. Arch Intern Med. 2009;169:562-571.

Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, et al. Diete cu conţinut scăzut de carbohidraţi şi mortalitate pentru toate cauzele şi cauza-specifică: două studii de cohortă. Ann Intern Med.

2010;153:289-298.

Trowell H, Burkitt D. Bolile occidentale: apariţia şi prevenirea lor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1981.

Steinmetz KA, Potter JD. Legume, fructe şi cancer. II. Mecanisme. Cancerul cauzează controlul. 1991;2:427-442.

Steinmetz KA, Potter JD. Prevenirea legumelor, fructelor şi cancerului: o revizuire. J Am Dieta Asoc. 1996;96:1027-1039.

La Vecchia C, Tavani A. Fructe şi legume şi cancer uman. Eur J Cancer Prev. 1998;7:3-8.

Van Duyn MA, Pivonka E. Privire de ansamblu asupra beneficiilor pentru sănătate ale consumului de fructe şi legume pentru profesioniştii în dietetică: literatură selectată. J Am Dieta Asoc. 2000;100:1511-1521.

Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, et al. Concentraţiile din ţesutul adipos al sânului de bifenili policloruraţi şi alţi organocloraţi şi riscul de cancer de sân. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2000;9:55-63.

Baris D, Zahm SH. Epidemiologia limfoamelor. Curr Opin Oncol. 2000;12:383-394.

Blair A, Zahm SH. Expuneri agricole şi cancer. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103(suppl 8):205-208.

Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Limfomul NonHodgkin şi expunerea profesională la substanţe chimice în Canada. Grupul de Cercetare Epidemiologie a Registrelor Canadei de Cancer. Ann Oncol. 2000;11(suppl 1):69-73.

Jaga K, Brosius D. Expunerea la pesticide: cancere umane la orizont. Rev Environ Health. 1999;14:39-50.

Lu C, Knutson DE, Fisker-Andersen J, et al. Sondaj de monitorizare biologică a expunerii la pesticide organofosforice în rândul copiilor preşcolari din zona metropolitană Seattle. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109:299-303.

Consumers Union of United States, Inc. Ştiţi ce mâncaţi? O analiză a datelor guvernului SUA privind reziduurile de pesticide din alimente. Washington, DC: Uniunea consumatorilor; februarie 1999.

Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, et al. Indicele glicemic: prezentare generală a implicaţiilor în sănătate şi boală. Am J Clin Nutr. 2002;76:S266-S2673.

Willett W, Manson J, Liu S. Indicele glicemic, sarcina glicemică şi riscul de diabet de tip 2. Am J Clin Nutr. 2002;76: S274-S280.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ şi colab. Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, a aportului de carbohidraţi şi a riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 2000;71:1455-1461.

Bingham SA. Diete bogate în carne şi risc de cancer. Proc Nutr Soc. 1999;58:243-248.

Segasothy M, Phillips PA. Dieta vegetariană: panaceu pentru bolile stilului de viaţă modern? QJM. 1999;92:531-544.

Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, et al. Consumul de carne bine făcut şi riscul de cancer de sân. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1724-1729.

Whigham LD, Cook ME, Atkinson RL. Acid linoleic conjugat: implicaţii pentru sănătatea umană. Pharmacol Res. 2000;42:503-510.

Blot WJ, Henderson BE, Boice Jr JD. Cancerul infantil în legătură cu consumul de carne vindecată: revizuirea dovezilor epidemiologice. Nutr Cancer. 1999;34: 111-118.

Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Consumul matern de mezeluri şi vitamine în relaţie cu tumorile cerebrale pediatrice. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1996;5:599-605.

Bougnoux P. n-3 acizi graşi polinesaturaţi şi cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2:121-126.

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Acizi graşi polinesaturaţi N-3 în boala coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med. 2002;112:298-304.

Fraser GE. Consumul de nuci, lipide şi riscul unui eveniment coronarian. Clin Cardiol. 1999;22(suppl):11-15.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Consumul de nuci şi unt de arahide şi riscul de diabet de tip 2 la femei. JAMA. 2002;288:2554-2560.

Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Dieta mediteraneană şi sănătate: importanţa biologică a uleiului de măsline. Curr Pharm Des. 2001;7: 933-950.

Whelton PK, He J. Potasiu în prevenirea şi tratarea hipertensiunii arteriale. Semin Nefrol. 1999;19: 494-499.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM şi colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu şi ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. N Engl J Med. 2001;344:3-10.

Jansson B. Potasiu, sodiu şi cancer: o revizuire. J Env Pathol Toxicol Oncol. 1996;15:65-73.

Boris M, Mandel FS. Alimentele şi aditivii sunt cauze comune ale tulburării hiperactive cu deficit de atenţie la copii. Ann Alergie. 1994;72: 462-468.

Mai puţin de MH. Reacţii la aditivii alimentari. Clin Exp Alergie. 1995;25(suppl 1): 27-28.

Groten JP, Butler W, Feron VJ şi colab. O analiză a posibilităţii de implicare asupra sănătăţii a acţiunilor comune şi a interacţiunilor dintre aditivii alimentari. Regul Toxicol Pharmacol. 2000;31:77-91.

Simon RA. Reacţii adverse la aditivii alimentari. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3:62-66.

Lasky T. Boală transmisă prin alimente — problemă veche, relevanţă nouă. Epidemiologie. 2002; 13:593-598.

Tauxe RV. Agenti patogeni emergenti de origine alimentara. Int J Food Microbiol. 2002;78:31-41.

Kleiner SM. Apa: un nutrient esenţial, dar trecut cu vederea. J Am Dieta Asoc. 1999;99:200-206.

Terapeutică şi balneoterapie turbă

Mark D. Groven, ND

P INTRODUCERE

Natura a oferit multe daruri de vindecare. Una dintre cele mai remarcabile şi incitante este turba. Utilizarea turbei organice şi a constituenţilor săi este străveche, totuşi persoanele cu durere, răni şi afecţiuni dermatologice, reumatice şi alte afecţiuni beneficiază astăzi de terapia modernă cu turbă. Această descoperire de vindecare plăcută şi sigură a adus alinare şi vindecare pentru mulţi.1-18

Balneologia este studiul artei şi ştiinţei scălării. Balneoterapia este utilizarea apelor minerale termale naturale, a băilor aditive, a peloidelor şi a altor substanţe naturale, precum şi a diferitelor elemente atmosferice sau de mediu, individual sau în combinaţie, pentru prevenirea şi tratarea bolilor. Scopul balneoterapiei este de a schimba reglarea şi funcţiile reactive, ducând la îmbunătăţirea capacităţii, adaptarea şi autovindecarea.19

Peloid se referă la pulpa unei substanţe care este aplicată pe corp. Poate fi sub formă de pachet sau de baie, fie local, fie întregul corp. Concentraţia de soluţii peloidale poate varia şi trebuie aplicată pe piele într-un mod specific pentru o anumită afecţiune pentru a optimiza rezultatele. Peloidele comune sunt pulpa de turbă, noroiurile de lac sau de mare şi substanţele vegetale.

Pentru multe afecţiuni, balneoterapia funcţionează sinergic cu terapia peloidă, iar absorbţia percutanată a constituenţilor acestora împreună cu efectele fiziologice şi psihologice oferă o terapie excelentă pentru persoanele care nu mai pot tolera medicamentele orale sau injectabile şi au boli degenerative cronice. Viaţa este stresantă, iar societatea noastră îmbătrâneşte. Ar fi înţelept să folosim beneficiile pozitive ale balneoterapiei în tratamentul

convenţional al durerii şi bolilor, precum şi în menţinerea sănătăţii şi prevenirea bolilor. Scopul acestui capitol este de a descrie conceptul general de balneoterapie cu accent pe aplicarea terapeutică a turbei. Cu siguranţă există o distincţie între aplicarea turbei şi aplicarea altor namoluri, cum ar fi noroiul de lac sau argila. Caracteristicile constituenţilor specifici de nămol de turbă utilizaţi sunt de o importanţă vitală, precum şi modul de aplicare a acestora.

P BALNEOLOGIE

Istorie

Baia terapeutică este o artă străveche şi probabil cea mai veche dintre proceduri medicale. Hipocrate a scris despre aplicarea băii terapeutice în anul 400 î.Hr. şi despre cum aceasta a calmat durerile laterale, a îmbunătăţit respiraţia, a calmat articulaţiile şi pielea, a fost diuretică şi a îndepărtat greutatea capului. A fost potrivit pentru cei care au beneficiat, dar ar putea fi nepotrivit dacă este aplicat în mod greşit. S-a bucurat de o popularitate extraordinară până în urmă cu aproximativ 75 de ani, când, împreună cu alte tehnici naturale, a căzut în disgraţie, deoarece medicina convenţională şi-a produs succesele moderne. De atunci, corpul mare de înţelepciune empirică a fost extins şi multe dovezi ştiinţifice au contribuit la progresul balneologiei ca ştiinţă. Multe instituţii predau hidroterapie şi tehnici balneologice, iar multe spa-uri au programe minunate pe care oamenii să le folosească. Nu este greu de imaginat că motivul pentru care această artă a supravieţuit şi s-a îmbunătăţit este pentru că poate îmbunătăţi sănătatea oamenilor.

Rădăcinile moderne ale balneoterapiei se află în principal în staţiunile balneare europene, care au unele dintre cele mai lungi istorii de funcţionare continuă a oricărei instituţii medicale. Milioane de pacienţi vin în clinici din întreaga Europă şi din lume în fiecare an pentru tratament în secţiile de hidrologie, sub supravegherea medicilor şi a personalului acestora. Astfel de clinici oferă o varietate de tehnici balneoterapeutice. Terapia balneară este un termen folosit pentru combinaţia de balneoterapie şi alte tehnici furnizate de obicei într-o staţiune. Efectele terapiei balneare sunt influenţate pozitiv de plăcerea de a fi într-un cadru frumos, cu stresul de acasă şi de la muncă îndepărtat. Spa-urile medicale sunt adesea într-o zonă în care sunt prezente elementele pământului. Aerul curat, temperatura ambientală, umiditatea sau cantitatea de lumină, alimentele hrănitoare şi exerciţiile fizice pot produce o schimbare a spiritului, minţii şi corpului.19

Balneoterapia în combinaţie cu alte terapii

Multe terapii funcţionează bine împreună, cum ar fi fototerapia şi terapia cu nămol în tratamentul psoriazisului. Terapia cu nămol, peloidoterapie, masaj, manipularea ţesuturilor moi şi osoase, iontoforeza, fonoforeza şi exerciţiile fizice funcţionează împreună.27 Combinaţia de flotabilitate şi căldură în apă are sens, de exemplu, în baia subacvatică de tracţiune şi masaj, care s-a dovedit că reduc nivelurile consumului de analgezice la pacienţii cu experienţa proprie şi fără hidroterapie.18 tratamentele, cum ar fi manipularea naturistă, pot funcţiona ca nimic altceva pentru a ajuta oamenii să se vindece şi să rămână sănătoşi. O

multitudine de afecţiuni pot fi tratate cu metode balneoterapeutice — durerea, leziunile şi afecţiunile dermatologice şi reumatice au un rang ridicat.2,19,28,29 În condiţiile potrivite şi cu aplicarea corectă, balneoterapia stimulează vindecarea şi accelerează recuperarea.30

Efecte fiziologice

Balneoterapicele induc actiuni directe si indirecte asupra organismului. Acţiunile directe ale balneoterapiei iau în considerare acţiunile fizice ale apei asupra organismului, cum ar fi presiunea hidrostatică, flotabilitatea, vâscozitatea şi rezistenţa la frecare, precum şi efectele termice şi efectele chimice şi farmacologice ale absorbţiei percutanate a substanţei utilizate44. fier, acid şi radon. Apele minerale conţin cationi precum sodiu, potasiu, calciu şi magneziu şi anioni SO4-, Cl- şi HCO3'. Concentraţiile acestor ioni sunt de obicei semnificativ ridicate (1 g/L). În apa de izvor, nivelurile de compuşi ai azotului, cum ar fi nitratul, dioxidul de azot şi oxidul de azot, sunt foarte scăzute, iar apa este lipsită de bacterii sau are un conţinut scăzut de bacterii.17 Sunt, de asemenea, utilizate nămoluri de turbă, preparate din plante şi nămoluri care conţin minerale. În Europa, baia de turbă şi peloidele sunt tradiţionale. Aceste aplicaţii sunt utilizate în combinaţie cu exerciţii fizice, acvatice, baie de aburi, saună, climatoterapie, kinetoterapie şi farmacoterapie, printre altele, având în vedere o atenţie importantă în timpul tratamentului fazelor cronobiologice şi ritmice circadiene ale corpului.1,14,23,25'28.

Acţiunile indirecte ale balneoterapiei apar din aplicarea repetată a stimulării terapeutice, cum ar fi expunerea climatică la elemente, efectele exerciţiilor de antrenament şi efectele sociale şi psihologice care decurg din schimbările mediului. Aceste elemente acţionează ca o stimulare complexă într-o manieră nespecifică a funcţiei fiziologice a sistemului nervos central al organismului, a sistemului nervos autonom, a sistemului endocrin, a sistemului imunitar şi aşa mai departe. Rezultatul acestor stimulări este un răspuns reactiv al organismului, care duce la activarea şi îmbunătăţirea capacităţii, adaptarea şi potenţialul de auto-vindecare. Cu alte cuvinte, balneoterapia are un efect normalizator asupra sistemelor şi ritmurilor organismului.*

Ritmuri circadiene

Bioritmurile sunt importante în exprimarea multor condiţii.40,41 Lumina soarelui, orele de masă şi schimbările sezoniere sunt indicii externe care, împreună cu indicii interne, cum ar fi tensiunea arterială şi respiraţia, afectează hipotalamusul sau ceasul principal. Această parte a creierului semnalează apoi hormoni, enzime şi alte substanţe pentru a facilita vindecarea, pentru a produce celule sau pentru a provoca durere şi simptome. S-a demonstrat că diferite momente ale zilei afectează cantitatea de potenţial de cuplu muscular, temperatura corpului şi expresia ARN-ului mesager al genei ceasului (ARNm).42 O baie de picioare rece sau fierbinte poate induce o creştere a temperaturii mucoasei bucale cu până la 1°C, dar amploarea creşterii temperaturii orale depinde de reacţia organismului la acest stimul, care este influenţat de blocajul intern al corpului.

Afecţiuni precum artrita au dureri cu cicluri diferite.43 Se crede că unele dintre aceste cicluri sunt în sincronie cu luna şi soarele. Atacurile de cord, astmul şi durerile articulare din artrita reumatoidă sunt boli de dimineaţă devreme, aşa că medicamentele şi tratamentul pot fi adaptate pentru diferite momente ale zilei, când sunt mult mai utile şi mai puţin risipitoare atunci când nu sunt necesare. Hormonul adrenocorticotrop seric, prolactina, hormonii luteinizanţi şi parametrii imuni, cum ar fi nivelurile plasmatice ale factorului de necroză tumorală p75 solubilă şi factorului de necroză tumorală-a (TNF-a) variază în ritmuri de 24 de ore în organism. bioritmuri şi este uşor susceptibil la stresul oxidativ. Remisiunea simptomelor în unele afecţiuni coincide cu o normalizare a ritmurilor circadiene promovată de tratamentul balneoterapeutic.45'48 Într-un studiu european, combinaţia dintre baia de dioxid de carbon şi baia de nămol s-a dovedit că reduce presiunea sistolica în hipertensiune arterială, având un efect de echilibrare asupra ceasurilor biologice. axul hipofizo-suprarenal a fost observat, a susţinut teoria că terapia cu nămol funcţionează în sinergie cu tratamentul antidepresiv pentru a scădea durerea şi a ameliora depresia. Balneoterapia poate promova sistemele de răspuns ale organismului, cum ar fi sistemul de răspuns la stres, pentru a atinge homeostazia.46

p TURBA TERAPEUTICA

Istorie

Anticii foloseau băi cu extract de turbă, iar proprietăţile antiseptice ale nămolului de turbă au fost recunoscute în Primul Război Mondial când a fost aplicat direct pe răni pentru a preveni infecţia.50 Nativii foloseau nămol extern şi intern. Turba a fost folosită pe scară largă ca preparat medicinal în băi şi pachete de peloide în Europa în ultimii 200 de ani. Această substanţă unică conţine mulţi constituenţi chimici care pot interacţiona cu compuşi organici şi anorganici.20 Baza ştiinţifică pentru efectele fizice, chimice şi farmacologice ale băilor de turbă este cunoscută de mult timp, iar astfel de băi au fost utilizate pe scară largă în aplicaţii balneoterapeutice în Europa şi în alte părţi ale lumii pentru tratarea bolilor reumatice, afecţiunilor ginecologice, ginecologice, lumologice. sciatică, boli de piele, traumatisme şi sechelele sale şi multe alte afecţiuni şi afecţiuni. Numeroasele substante din turba ofera o mare posibilitate de aplicatii de cura medicinala.51-61

Este important să se ia în considerare regiunea şi originea turbei care este utilizată în scopuri medicinale. S-a demonstrat că turba de moor scăzută conţine concentraţii mai mari de substanţe azotate, despre care se crede că conţin un conţinut mai mare de substanţe biologic active decât turba de moor mare sau turbele luate de la o adâncime mai mică. Nu doar conţinutul ridicat de azot face o anumită turbă mai utilă din punct de vedere medical, ci calitatea, tipul şi cantitatea de substanţe biologic active pe care le conţine sunt factorii determinanţi în efectul său medicinal. În Germania, aceste tipuri de turbă sunt acum o resursă naţională.

Răspunsul pielii

Pielea este un organ reflex, metabolic, imunitar şi excretor. Afectează sistemul autonom, imunitar şi circulator şi participă la biosinteza nu numai a vitaminei D, ci şi a acetilcolinei, histaminei şi serotoninei.2,4,10,15 Concentraţii semnificativ mai mari de minerale şi medicamente pot fi atinse în epidermă cu băi decât cu inundarea sistemică prin sistemul vascular. Există o absorbţie percutanată a multor substanţe de către piele, dar nu în cantităţi mari pentru majoritatea substanţelor naturale. Permeabilitatea în derm are loc în special pentru acizii humici, iar absorbţia dincolo de stratul cornos este exemplificată prin rate măsurabile de excreţie urinară.62,63.

Efectele primare ale componentelor de baie au loc în piele. De exemplu, hidrogenul sulfurat acţionează ca o capcană pentru radicalii de oxigen, funcţionând pentru a reduce inflamaţia. Se crede că acţiunea provine din efectul sulfului asupra celulelor Langerhans, care joacă un rol în prezentarea imunităţii şi modularea inflamaţiei. În acest fel, răspunsurile pielii pot acţiona ca funcţii auxiliare de activare a transmiţătorului. Băile de turbă care conţin sulf demonstrează un efect de reducere a durerii şi de vindecare asupra bolilor reumatice şi degenerative. Un motiv poate fi reducerea activităţii celulelor Langerhans în producerea de citokine, care rezultă din combinarea componentelor din turbă şi radiaţia termică.*

Efecte fiziologice

Turba are o structură care conţine micropori, ceea ce reprezintă capacitatea sa de a transporta apă, asemănătoare unui burete, şi capacitatea sa de a menţine temperaturile calde sau reci. Atunci când este aplicată, turba produce o creştere sau o scădere gradient a temperaturii, ceea ce este de dorit în special într-o baie terapeutică. O baie cu formula de turbă influenţează funcţiile neuromusculare, endocrine şi pulmonare, precum şi hemodinamica rinichilor, în funcţie de consistenţa şi volumul băii parţiale sau complete.4,10 Turba are efecte bine documentate, cum ar fi dilatarea ţesuturilor şi creşterea volumului sistologic, metabolismului şi stimularea imunologică. Baia de turbă poate fi preferabilă băii de apă dacă se ia în considerare creşterea şi scăderea în gradient a temperaturii, flotabilitatea crescută şi prevenirea pierderii de căldură în timpul unei băi şi posibilele efecte chimice şi farmacologice pozitive ale constituenţilor turbei.60,62-65.

Cei care au experimentat o baie terapeutică pot aprecia senzaţiile de euforie şi relaxare profundă induse de o baie care conţine un aditiv precum turba. Răspunsul este afectat de constituenţii din apă, de temperatura băii şi de ora din zi în care este dat stimulul.65

Genetica şi capacitatea fizică a pacientului sunt, de asemenea, importante. O baie de turbă îmbunătăţeşte circulaţia semnificativ mai mult timp decât o baie de apă.21 S-a demonstrat că vasodilataţia microcirculatorii în piele creşte chiar şi fără hipertermie. Arterele periferice şi cele mai profunde, cum ar fi vasele intrauterine, au prezentat debit crescut prelungit după baia de turbă. Efectele constituenţilor de turbă pot apărea fără căldură, dar căldura creşte efectul asupra organismului.

Activitatea antireumatică a nămolurilor termice are un caracter farmacologic precis. Terapia poate fi prescrisă în funcţie de caracteristicile nămolului pentru afecţiuni

specifice.60,62 De exemplu, nămolurile specifice funcţionează mai bine cu fototerapie pentru psoriazis şi dermatită atopică. Perioada de timp în care nămolul de turbă a suferit umidificare şi maturare conferă caracteristici unice. Maturarea nămolurilor de turbă le creşte termoizolarea, hidratarea şi, mai important, caracteristicile biochimice. Conţinutul de sulfoglicolipide al nămolului matur diferenţiază un remediu natural de o aplicaţie specifică cu caracter farmacologic precis. Aceste sulfoglicolipide sunt absorbite prin piele şi stimulează un efect antireumatic.66 Mai multe substanţe de turbă sunt capabile să pătrundă în piele.63 Absorbţia şi acţiunea lor au fost documentate prin comparaţiile dintre placebo, baia de apă şi baia de turbă folosind măsurarea cu ultrasunete Doppler. Un studiu care a măsurat circulaţia în artera uterină după terapia cu baie a arătat că numai baia de turbă a atins efectul fiziologic de vasodilataţie şi circulaţie prelungite. Acest efect a durat câteva ore după tratament. Se crede că absorbţia substanţelor de turbă are loc prin foliculii de păr şi glandele apocrine prin difuzie şi pinocitoză parţială.21,38 Fracţiunile componentelor de turbă care pătrund în piele includ fracţiunile de acid humic, fulvic, ulmic şi volvic. Efectul excitator al fracţiilor de acid humic, cum ar fi acidul fulvic, influenţează reactivitatea receptorilor a2 şi D2 ai celulelor musculare netede.64

Funcţiile turbei în aplicaţii medicinale sunt antimicrobiene, antivirale, antiinflamatorii şi antineoplazice, pentru a numi câteva.65 Multe efecte biochimice au fost demonstrate la oameni şi animale. Efectul antiinflamator al nămolului de turbă a fost atribuit unei sulfoglicolipide asociate cu o scădere a interleukinei-1 serice (IL-1) la pacienţii cu artrită. Activitatea biologică este atribuită ingredientelor din turbă, cum ar fi compuşii de sulf, magneziu, mangan, fier şi acizi humici. Terapia cu nămol scade factorii de proinflamaţie IL-1 şi TNF-a şi peroxidările mediate de radicali, oxidul nitric şi mieloperoxidaza.68 De asemenea, creşte nivelurile serice ale factorului de creştere asemănător insulinei 1, care protejează cartilajul. Substanţele humice răspândite pe scară largă în natură şi, atunci când se găsesc în principal în turba foarte degradată, s-a dovedit a avea un efect proliferativ asupra anumitor leucocite. Oxihumatul solubil în apă, administrat oral sau cutanat, creşte răspunsul proliferativ în leucocitele mononucleare, precum şi producţia şi exprimarea IL-2.2,50,69

Hipertermie

Proprietăţile termice ale aplicaţiilor cu nămol de turbă s-au dovedit a fi mult mai mari decât cele ale băii de apă din cauza vâscozităţii dinamice a primei, a răcirii convective scăzute şi a efectului protector asupra pielii cu aplicaţii fierbinţi.

♦Referinţele 2, 7, 15, 19, 22, 50, 64.

au utilizări în terapia cancerului. Efectele hipertermice includ modificări ale proteinelor de şoc termic (HSP) şi reglarea în creştere a proteinelor de apărare antioxidante ale inimii, cum ar fi superoxid dismutaza de mangan.66. hipertermie infraroşie a întregului corp.

Hipertermia întregului corp (WBH) stimulează o creştere a celulelor T, cum ar fi monocite şi a numărului absolut de globule albe.70 Căldura creşte mobilitatea granulocitelor, proprietăţile fagocitare şi bactericide şi activitatea enzimatică.1 Există o creştere a răspunsului de homing la diferite ţesuturi ale limfocitelor, ceea ce contribuie la activitatea antitumorală. Hipertermia poate creşte migrarea limfocitelor în ţesutul inflamat sau în ţesuturile limfoide, cum ar fi ganglionii limfatici şi plasturii Peyer; acest efect poate ajuta la generarea răspunsului imun celular. TNF-a şi IL-6 sunt reglate de stimulul hipertermiei.71-73 HSP-urile produse de hipertermie pot oferi protecţie împotriva leziunii musculare care apare printr-o creştere patologică a calciului intracelular sau decuplarea lanţului respirator mitocondrial. Hipertermia oferă protecţie împotriva leziunilor tipice din reperfuzie după ischemie sau cu leziuni excesive la efort. Sunt afectate homeostazia calciului, pierderea de energie, reacţiile mediate de radicali liberi crescute şi activarea căilor de apoptoză. Folosesc o aplicare termică a băii parţiale sau complete cu aditiv de turbă pentru tratamentul durerilor de spate, tulburărilor musculo-scheletice, problemelor pielii, bolilor virale şi multe altele. Utilizarea căldurii în cantitatea potrivită este crucială pentru eficacitatea tratamentului.66,73,74

P APLICAŢII CLINICE

Trebuie avută grijă în selecţia pacienţilor pentru orice tip de terapie termică. Este important să acordaţi timp fiecărui pacient să se adapteze, începând cu o temperatură mai scăzută şi cu tratamente de durată mai scurtă. Pacienţii cu boli neurodegenerative precum scleroza multiplă (SM) şi afecţiuni precum diabetul nu sunt candidaţi buni pentru WBH. În SM, efectul excitator asupra nervilor de la căldură duce la crampe musculare şi, în diabet, căldura poate duce la o scădere finală a zahărului din sânge şi ameţeli sau pierderea conştienţei. Turba are multe aplicaţii benefice, totuşi, aşa cum este descris aici.

Discopatie

O serie de tratamente folosind prima baie de turbă urmată de tracţiune manuală şi apoi un pachet de turbă peste zona afectată a coloanei vertebrale a funcţionat minunat pentru mulţi dintre pacienţii mei cu discopatie. Primul lucru care este ajutat este durerea; apoi există o îmbunătăţire a integrităţii structurale şi a funcţiei în timp. Este necesar să se efectueze aceste tratamente combinate de 3 ori pe săptămână timp de 3 până la 12 săptămâni dacă există discopatie semnificativă.

Miopatie

Durerea musculară este uşor de tratat cu o baie termală de turbă sau un pachet de turbă. Creşterea circulaţiei este foarte utilă pentru muşchi şi poate fi valoroasă pentru a ajuta la manipularea osoasă odată ce muşchii sunt mai relaxaţi.

scolioza

Baia de turba urmata de tractiune a coloanei vertebrale poate fi de mare ajutor la pacientii cu scolioza care au dureri de spate. Aplicarea unui pachet de turbă peste zona de durere a coloanei vertebrale poate fi, de asemenea, utilă.

Artrită

Tratamentele cu turba au demonstrat eficacitatea atat pentru osteoartrita, cat si pentru artrita reumatoida. Metaloproteinazele matriceale (MMP-1 sau stromelizină-1) sunt semnificativ reduse la pacienţii cu osteoartrită cu baie cu nămol.75 Trebuie să fiţi atenţi la artrita reumatoidă acută deoarece tratamentul poate provoca iniţial simptomele. În general, în osteoartrită, aceste tratamente s-au dovedit atât în literatura de specialitate, cât şi în experienţa mea a fi foarte benefice. Am observat scăderi semnificative ale umflăturilor şi durerii cu un singur tratament de mai multe ori în osteoartrita genunchiului şi în alte zone. În general, se oferă o serie de combinaţii de baie şi pachet sau de baie sau pachete unice. Tratamentele se fac în fiecare zi sau două.

Durere de cap

Durerile de cap cronice pot răspunde la baia de turbă sau la pachetele de turbă în special pe gât sau peste coloana cervicală. Trebuie sa aveti grija sa nu supraincalziti medularul cu tratamentul de pachet cervical; astfel, aplicaţiile cu noroi sunt de obicei aplicate sub cea de-a doua vertebră cervicală.

Tulpina ischio-jambierului

Una dintre cele mai bune aplicaţii de baie urmată de pachetul cu noroi este în cazul unei încordări musculare ischio-jambierii. Din experienţa mea, sportivii chiar şi de talie profesională au reuşit să „reintră în joc" mai repede şi cu mai multă funcţie decât ar avea cu orice alt tip de tratament.

Entorsa gleznei

Imersia parţială în baie de turbă a piciorului şi piciorului pentru entorsa gleznei este foarte eficientă. La entorsele mai vechi se poate observa reducerea imediată a echimozei după tratament. Pacienţii pot efectua tratamente la domiciliu într-un coş de gunoi din plastic zilnic, timp de trei până la şase tratamente. Această abordare este ieftină şi minunat de eficientă.

Hipertensiune arterială

S-a demonstrat că tensiunea arterială ambulatorie este afectată pozitiv de balneoterapie. După o serie de tratamente, tensiunea arterială în repaus şi în timpul nivelurilor standardizate de exerciţii ergonomice tinde să scadă, la fel ca şi tensiunea arterială nocturnă. Efectul este susţinut uneori permanent49. Nu recomand acest tratament neapărat persoanelor cu hipertensiune arterială, deoarece persoanele cu hipertensiune arterială au

mai multe probleme cardiovasculare care trebuie luate în considerare înainte de a urma terapia termică. În general, persoanele cu hipertensiune uşoară tolerează baia mai bine decât persoanele cu hipotensiune uşoară.

Probleme dermatologice

Psoriazisul şi dermatita atopică sunt afecţiunile dermatologice cel mai frecvent tratate cu baia de turbă. Eu, insa, am avut un succes foarte bun in eczeme si dermatite atat cu aplicarea de baie de turba cat si de crema. Există mai multe posibilităţi cu aplicaţii cutanate.

Sclerodermie

Baia de turbă săptămânal pentru 6 până la 12 tratamente este adesea o metodă bună de tratare a sclerodermiei. Tratamentul trebuie să înceapă cu o temperatură tolerabilă şi să crească lent pe parcursul seriei de băi, astfel încât pacientul să se poată adapta.

Virusul papiloma uman

Efectele antivirale ale aplicării topice a turbei au fost demonstrate asupra mai multor virusuri, inclusiv papilomavirusul uman. Au fost descrise remisia şi prevenirea implantării virusului. Aceasta este o măsură care previne cancerul. Se crede că efectele antivirale şi antineoplazice sunt asociate cu capacitatea constituenţilor turbei, cum ar fi humatul, de a se lega de joncţiunile de legare a lectinei, blocând astfel intrarea virală în celule.21,52.

Virusul Herpesului

Tratamentul topic al bolii de piele cu virus herpes cu fracţiuni humice şi fulvice de turbă a fost eficient. Am avut un succes semnificativ cu focarele de zoster. Cel mai important, aplicarea locală a cremelor cu formula specifică de turbă care includ acizi humici a fost de mare ajutor unora dintre pacienţii mei.

Infertilitate

Un studiu asupra infertilităţii din cauza sindromului de maturare a foliculului imatur a demonstrat rezultate bune cu terapia cu turbă în comparaţie cu farmacoterapia. În grupul de terapie cu turbă, rata sarcinii a fost foarte bună, alături de o rată a avorturilor spontane practic inexistentă, în timp ce în grupul de farmacoterapie, rata avorturilor spontane a fost foarte mare45.

Spondilita anchilozantă

În tratamentul spondilitei anchilozante şi spondilitei asociate cu boli inflamatorii intestinale, terapia cu nămol a arătat o scădere a nivelului de proteină C reactivă şi o creştere a hemoglobinei cu o serie de tratamente. Acest lucru a coincis cu o reducere semnificativă a durerii şi o îmbunătăţire a funcţiei.46,47,76 Baia de turbă şi pachetul şi doar baia sunt opţiuni. Dacă un pacient nu este candidat pentru baia termală, pachetele peste coloana vertebrală pot fi foarte utile.

hematom

Turba organică cu efecte vasodilatatoare intense, antiinflamatoare, interacţiuni ale ionilor şi proprietăţi minerale, sporeşte reducerea hematoamelor. S-a raportat că hematoamele tratate cu aplicare termică de turbă se rezolvă cu 50% mai rapid, fără reziduuri de hemosiderin, decât cele tratate doar cu aplicaţii termice, care lasă adesea reziduuri.77 Se poate observa o scădere a vânătăilor cu aplicarea pachetului imediat după tratament şi o îmbunătăţire a absorbţiei hematomului într-un timp semnificativ mai puţin cu baie şi pachet.

Stimularea imună

Baia de turbă în combinaţie cu hipertermia demonstrează creşterea leucocitelor. Efectele imunostimulatoare ale băii de turbă observate clinic corespund modificărilor hematologice după băi.70 Unele efecte asupra funcţiei imune se datorează căldurii, iar altele se datorează constituenţilor din turbă. Un efect favorabil este observat asupra limfocitelor din sângele periferic în boala aterosclerotică după baia de hidrogen/sulfură, independent de căldură.74 Oxihumatul a demonstrat activitate antivirală plus efect imunostimulator asupra limfocitelor mononucleare, având, de asemenea, o toxicitate foarte scăzută sau deloc, arătând promiţătoare pentru tratamentul pacienţilor imunocompromişi50 sau, de asemenea, din cauza modificărilor sau stimulării creşterii Imm. numărul şi funcţia imunocitelor şi echilibrarea ritmurilor cronobiologice.* Oxihumatul oral, o sare de potasiu a acidului oxihumic, poate prezenta o anumită activitate în blocarea infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1 a celulelor MT-2 şi poate fi util în tratamentul topic al bolilor de piele induse de virusul herpes50.

Există, de asemenea, utilizări interne pentru constituenţii turbei. În mod interesant, electroforeza nămolului de turbă a arătat beneficii la pacienţii cu ulcer duodenal, secundar schimbărilor hormonale şi normalizării metabolismului colagenului în mucoasa duodenală.15 Utilizarea internă a fracţiilor de turbă, precum acidul humic, a crescut şi proliferarea unor celule T50.

P PROCEDURI CLINICE

Următoarele proceduri trebuie aplicate cu atenţie şi cu atenţie în ceea ce priveşte diagnosticul şi administrarea cu pricepere a tratamentului. Aceste proceduri sunt stimulări pentru organism, iar efectele termice nu trebuie luate cu uşurinţă. Pacienţii trebuie să fie examinaţi cu atenţie pentru contraindicaţii la tratament înainte de a fi supuşi hipertermiei de imersiune a întregului corp. Cei foarte tineri şi foarte bătrâni ar trebui, în general, să aibă o stimulare foarte blândă la cald sau la rece, dacă este deloc. În general, se fac până la trei băi termale pe săptămână dacă sunt fierbinţi. Terapia termică poate fi epuizantă pentru unii pacienţi, aşa că luarea în considerare a vitalităţii pacientului este primordială.

Baie de turbă medicinală hipertermică

Indicaţiile şi contraindicaţiile pentru baia de turbă medicinală hipertermică sunt date în Caseta 45-1.

Materiale

Material pentru baie de turbă — Folosesc o formulă de baie de turbă disponibilă în comerţ, care conţine extract de turbă, sulf, verdeaţă şi ulei de pin.

Cadă cu termometru de apă şi elemente de siguranţă, cum ar fi balustrade şi covoraşe antiderapante.

Cameră cu masă pentru timpul de transpiraţie.

Rochie sau costum de baie largi.

Două foi.

Două pături de lână.

Două prosoape mari (unul pentru ca pacientul să se usuce după tratament şi unul pentru înfăşurarea capului).

Lighean cu apă cu gheaţă şi un prosop de mână pentru răcirea feţei pacientului.

Termometru digital sau ototermometru pentru monitorizarea pacientului (fără termometre de sticlă cu mercur). Poate fi utilizat un dispozitiv de achiziţie de date bazat pe microcomputer care înregistrează electrocardiograma (ECG) şi temperatura corpului şi a mediului ambiant în timpul scălării; aceasta este preferată faţă de citirile individuale ale pulsului şi ale temperaturii orale în timpul băii, deoarece ECG-ul arată funcţia inimii şi clinicianul este eliberat de sarcina de a efectua monitorizarea. Acest dispozitiv poate fi un înregistrator în timp real pentru baie.83

Ventilator de evacuare sau filtru de aer din cameră.

Taburet pentru intrarea şi ieşirea din cadă.

Designul zonei de baie ar trebui să ia în considerare introducerea şi ieşirea pacienţilor din cadă şi apoi cât mai direct posibil la o masă de tratament.

♦Referinţele 45, 50, 71, 73, 74, 78-82.

Procedură

Înainte ca un pacient să înceapă tratamentul, riscul cardiovascular şi orice alte afecţiuni care nu răspund la sau sunt agravate de terapia termică trebuie excluse. Odată ce pacientul a fost clasificat ca factori de risc pentru terapia termică, clinicianul trebuie să întrebe despre experienţa anterioară cu căldura în saună, băi de aburi sau alte tipuri de încălzire cu

infraroşu a ţesuturilor. Depinde mult de perspectiva pozitivă a pacientului asupra sănătăţii asupra sinelui şi a procesului de durere sau de boală şi de aşteptările pacientului cu privire la baia sau aplicarea terapeutică.

Asiguraţi-vă că cada este curată fără inel. Verificaţi jurnalul privind ultimul tratament şi curăţare. Dacă se observă vreo dovadă a unui rezervor necurat, acesta trebuie curăţat şi dezinfectat înainte de utilizare: purtând mănuşi de cauciuc, folosiţi un burete de curăţat moale pentru a curăţa rezervorul cu săpun dezinfectant, urmat de o clătire cu apă fierbinte. Apoi pulverizaţi suprafaţa cu soluţie de înălbitor 10% şi aşteptaţi 10 minute înainte de a clăti cu apă foarte fierbinte. Alternativ, poate fi utilizat un produs fără înălbitor care este antimicrobian; există multe opţiuni pentru practicieni din care să aleagă pe piaţă.

Umpleţi cada până la 10 inchi de sus cu apă la o temperatură de 104°F până la 113°F (40°C până la 45°C).

Temperatura de pornire şi durata posibilă a tratamentului sunt determinate de afecţiune.

Baia de apă dreaptă nu trebuie să depăşească 110°F. Cu aditiv de turbă, temperatura nu trebuie să depăşească 113 ° F.

Adăugaţi turbă în baie.

Este necesară o monitorizare atentă în timpul tratamentului, prin înregistrarea periodică a pulsului pacientului, a temperaturii orale, a duratei tratamentului şi a temperaturii rezervorului. O creştere rapidă a pulsului peste pulsul iniţial în primul minut sau minute este o contraindicaţie pentru tratament. Orice reacţie adversă, cum ar fi furnicături ale degetelor de la mâini şi de la picioare, greaţă, dureri de cap, ameţeli sau vertij, trebuie evaluată îndeaproape şi tratamentul întrerupt. Unii pacienţi pot tolera doar o temperatură scăzută şi o durată scurtă pentru primul tratament. Pentru un pacient care are o serie de tratamente, primul tratament este de durată mai scurtă şi temperatură mai scăzută pentru a vedea cum răspunde pacientul. Capacitatea de a tolera tratamentele ar trebui să se îmbunătăţească pe măsură ce pacienţii se aclimatizează prin seria lor de tratamente.

Pacientul trebuie să intre încet în apă extrem de calmă. Nu se va simţi la fel de fierbinte dacă apa este nemişcată.

Rugaţi pacientul să rămână nemişcat în timp ce devine complet scufundat, pentru a ajuta la scăderea senzaţiei de căldură intensă.

Pentru a trata pelvisul, utilizaţi o baie de şezut mai degrabă decât o baie completă pentru a concentra efectele tratamentului. O baie completă după baia de şezut poate fi utilă.

Apa se va răci pe măsură ce trece timpul, deşi materialul de turbă va ajuta la menţinerea temperaturii. Dacă temperatura de pornire a fost de 105°F, poate fi necesară adăugarea de apă fierbinte.

Durata băii este de 8 până la 20 de minute şi nu trebuie să depăşească 20 de minute din cauza efectelor farmacologice aditive şi a tendinţei hipertermiei de a produce metabolism crescut şi mobilizare a substanţelor chimice în organism.

Dacă pacientul devine obosit sau stresat, trebuie să iasă din baie pentru a fi înfăşurat în cearşaf de aşteptare şi pături de lână; nu aşteptaţi mai mult ca pacientul să părăsească baia.

Pacientul trebuie să aibă ajutor la ieşirea din cadă, de la două persoane care asigură suport de ridicare de sub braţe pe ambele părţi. Acesta este un moment pentru a fi foarte atent. Clinicianul ar trebui să asiste pacientul punând un braţ sub braţul pacientului, dar pacientul trebuie să-şi folosească propria capacitate de a merge şi de a ieşi din cadă. Dacă clinicianul încearcă să ridice pacientul mai degrabă decât să ofere sprijinul necesar, tendinţa pacientului este să-şi pună toată greutatea asupra clinicianului, ceea ce nu este scopul. După terapia termică, pacienţii sunt de obicei bine să meargă, dar există o şansă de ameţeală şi, în cazuri rare, de vertij. Pacienţii pot avea nevoie de asistenţă.

Încurajaţi pacientul să se concentreze pe mers pe cont propriu.

Puneţi pacientul să se întindă pe un cearşaf proaspăt şi să înfăşuraţi pacientul în ambele cearşafuri şi două sau trei pături de lână. Acoperiţi capul cu un prosop.

Continuaţi să monitorizaţi pulsul şi temperatura orală pe durata transpiraţiei de 20 de minute.

Clătiţi o cârpă de faţă cu apă rece şi aplicaţi timp de 10 secunde sau mai mult pe faţa pacientului la fiecare 1 sau 2 minute atât în timpul băii cât şi în timpul transpiraţiei. Acest lucru este extrem de important în timpul băii.

Încurajaţi pacientul să se relaxeze şi ajutaţi-l să se concentreze asupra lucrurilor plăcute în timpul băii. Componenta psihologică a băii este uriaşă. Faptul ca pacienţii să se gândească şi să vorbească despre orice îi entuziasmează şi îi mulţumeşte despre viaţa sau viitorul lor în timpul părţii dificile a băii şi tratamentul îi va ajuta să tolereze căldura şi să-şi recadreze procesele bolii.

După ce pacientul a fost înfăşurat din cap până în picioare în cearşaf şi pături de lână (nu este necesar să aveţi pături sub pacient, deoarece masa este un bun izolator care împiedică udarea păturii), permiteţi pacientului să treacă prin reacţia de hidroterapie de creştere şi scădere a temperaturii, pulsului şi diaforezei de trei ori. Apoi scoateţi pacientul de pe cearşaf şi lăsaţi-i să se întoarcă

activitati normale. Această reacţie ciclică este observată cu baia de turbă. Cu baia de apă, pacientul poate sau nu transpira după baie. La baia de turbă, transpiraţia este de ajutor, deoarece există o absorbţie crescută sau efect asupra pielii dacă transpiraţia este lăsată să continue după baie.

Lăsaţi pacientul să se odihnească şi să înlocuiască electroliţii după tratament. Pacientul nu trebuie să facă multă mişcare timp de 12 până la 24 de ore după o baie completă, în special pacienţii cu probleme de spate. Pacientul trebuie să promoveze o postură bună în zona tratată în acest timp.

În timpul transpiraţiei, tracţiunea manuală poate fi aplicată pe coloana vertebrală. Acest lucru se face prin prinderea gleznelor pacientului în decubit dorsal şi trăgând timp de 30 până la 45 de secunde cu suficientă tracţiune încât pacientul aproape să alunece pe masă. Indicaţiile pentru tracţiune manuală sunt probleme ale discului, scolioză şi impact; este un plus frumos pentru orice baie de turbă pentru orice condiţie, deoarece se simte bine pentru pacient.

Sfatuieste pacientul sa nu faca dus cu sapun pana la 12 ore dupa baia de turba, deoarece ratele de absorbtie continua dupa baie daca s-au folosit aditivi de turba.

Pacienţii trebuie să se usuce bine şi să rămână acoperiţi, cald şi fără curent timp de 3 ore după tratament. Această precauţie poate fi uşor trecută cu vederea şi poate provoca agravare dacă se permite stimularea la rece. Este necesar mai mult de un memento pentru pacient, deoarece după baia termală, oamenii sunt în mod natural gata să se răcească.

Curăţaţi bine rezervorul şi încăperea după utilizare. Deconectaţi-vă orele de curăţare a băii şi rezervoarelor.

Peloid de turbă medicinală

Indicaţiile şi contraindicaţiile pentru această procedură sunt date în Caseta 45-2. Trebuie avut grijă atunci când efectuaţi această aplicare pentru a evita arsurile. Este important ca pacientul să aibă o senzaţie puternică de căldură fără o senzaţie de arsură fierbinte. Pentru o aplicare tipică, această senzaţie de căldură ar trebui să dureze între 20 şi 30 de minute şi poate dura câteva minute pentru a începe odată ce nămolul a fost aplicat. Începeţi să cronometraţi din punctul în care pacientul simte mai întâi căldură. Practicianul ar trebui să-şi folosească propria atingere şi senzaţia de căldură în timpul aplicării.

Materiale

Material de cataplasmă de turbă — Folosesc formula de cataplasmă de uz profesional de la Healing Botanical, care conţine pulpă de turbă, extract de turbă, sulf, verdeaţă şi ulei de pin. La acest material uscat trebuie adăugată apă fierbinte cu 3 minute înainte de aplicare, iar soluţia trebuie amestecată astfel încât să devină foarte uşor suprasaturată. Punctul în care devine pur şi simplu strălucitor şi are consistenţa unui aluat amestecat de prăjitură este perfect. În 1 până la 3 minute, va fi timpul să îl aplici pe zona tratată. Va fi încă cald pentru aplicare deoarece a fost folosită apă fierbinte.

Trei prosoape mari.

Prosop mic.

Cârpă de faţă.

Pătură mică pentru a acoperi hidrocolatorul.

Două chiuvete mici din oţel inoxidabil.

O ceaşcă mică de hârtie.

Hidrocolator (alternativ, se poate folosi sticla cu apă caldă).

Procedură

Acesta este un pachet de turbă termică menit să fie aplicat timp de 30 de minute. Procedura este următoarea:

Faceţi un strat pătrat de material de turbă de aproximativ 0,25 inci grosime,

inci bilateral peste coloana vertebrală şi 6 până la 8 inci lungime peste coloana vertebrală. Dacă zona coloanei vertebrale nu este tratată, zona care urmează să fie tratată este acoperită. Zona de aplicare trebuie să fie cât mai plană şi nivelată posibil.

Acoperiţi turba direct cu o cârpă de faţă cu un singur strat, caldă şi umedă. Pentru a vă aminti exact marginile peloidei, întindeţi laveta în jurul marginilor turbei.

Mărginiţi peloidul acoperit cu pânză cu faţa umedă cu un prosop de baie rulat, făcând un sfert de rotire la colţuri în timp ce pliaţi prosopul pentru a se potrivi cu marginea turbei.

Aplicaţi un strat de prosop peste prosoape şi material de turbă. În funcţie de dimensiunea şi masa hidrocolatorului şi de temperatura acestuia, acest strat poate să nu fie necesar.

Puneţi un pachet de hidrocolator proaspăt direct peste prosop. Hidrocolatorul trebuie încălzit la fierbere blând timp de 1 oră înainte de utilizare. Nu lăsaţi pielea expusă să intre în contact cu hidrocolatorul.

Acoperiţi pachetul de hidrocolator cu un prosop sau o pătură mică pentru a-l izola şi a preveni pierderea căldurii.

Luaţi o cană de apă rece gata de turnat pe cârpa umedă pentru faţă – peloidul acoperit dacă devine prea fierbinte. Într-un tratament bun, pachetul de peloide ar trebui să devină suficient de fierbinte pentru a necesita două până la trei stropiri de apă sau mai mult.

De îndată ce pacientul spune că pachetul se încălzeşte prea mult, ridicaţi pachetul hidrocolator şi prosopul şi turnaţi apa direct peste peloidul acoperit cu cârpă pentru faţă până se răceşte. Apoi înlocuiţi hidrocolatorul şi acoperirile.

Nu lăsa niciodată pacientul nesupravegheat cu hidrocolatorul pe noroi!

Timpul de tratament este de aproximativ 25 până la 30 de minute.

Pentru a îndepărta turba de pe piele după tratament, glisați un mic lighean de-a lungul pielii sub turbă, răzuind turba în bol. Ștergeți zona cu o cârpă plină umedă cu apă caldă, într-o mișcare ușoară de răsucire înainte și înapoi pentru a îndepărta reziduurile de turbă de pe piele.

Acoperiți zona tratată după tratament pentru a menține căldura pt

ore. Îmbrăcămintea pacientului este bună, dar o pătură de lână ar face o treabă mai bună.

Baie cu turbă medicinală cu imersie parțială

Indicațiile și contraindicațiile pentru această procedură sunt date în Caseta 45-3.

Materiale

Bazin de puțuri adânci; un coș de gunoi de plastic înalt funcționează bine pentru picior

Baie de turbă medicinală

Termometru de apă

Prosop mic

Procedură

Umpleți bazinul până la trei sferturi cu apă de la 108°F până la 114°F.

Adăugați turbă în baie.

Rugați pacientul să scufunde încet încheietura mâinii, glezna sau cotul în apă. Încercați să scufundați antebrațul și piciorul dacă tratați mâna sau piciorul.

Țineți partea corpului scufundată timp de 25 de minute.

După tratament, acoperiți zona cu o șosetă de lână sau îmbrăcăminte și țineți acoperit timp de 3 ore după tratament.

Adesea, materialul de turbă este trimis acasă împreună cu pacientul pentru a face tratamente la domiciliu.

Curățați bazinul prin spălare cu săpun antimicrobian. Apoi dezinfectați cu soluție de înălbitor 10% și clătiți după 10 minute.

Combinație de baie completă și pachet de turbă

Materiale

Aceleași materiale ca cele descrise pentru cele două aplicații precedente.

Procedură

Acest tratament este utilizat pentru multe afecţiuni. Îmi place în special pentru tratamentul leziunilor discului vertebral sau afecţiunilor degenerative ale articulaţiilor. Această procedură este, de asemenea, foarte bună pentru leziuni, cum ar fi încordarea ischio-coarbei. Se concentrează efectele balneologice în zona în care se aplică pachetul de peloid. Efectuarea mai întâi a băii de turbă şi apoi aplicarea pachetului de turbă este tratamentul suprem pentru cei care pot tolera baia. După ce pacientul iese din baie, el sau ea merge la masă şi se întinde cu faţa în sus pentru secvenţa obişnuită de tracţiune. După trei tracţiuni, este indicat să întoarceţi pacientul cu faţa în jos şi să aplicaţi pachetul de turbă peste coloana vertebrală sau pe zona tratată.

p REZUMAT

Ca medic care foloseşte balneoterapie timp de 15 ani, am obţinut rezultate excelente la un procent mare de pacienţi care urmează terapie cu turbă. Această terapie ajută adesea alte terapii să funcţioneze mai bine. Balneoterapia poate fi primară sau adjuvantă. Efectul potenţial asupra organismului nu trebuie luat cu uşurinţă.

Am observat rezultate excelente pentru următoarele condiţii:

Artrită

Tenosinovita

Tulpini şi entorse

Discopatie

Fascită plantară

Dureri de spate, inclusiv sciatică

Scolioza

Fracturi

Gută

Dureri musculare

Condiţii dermatologice, cum ar fi eczema

Combinaţia dintre sofisticarea medicală în diagnostic şi aplicarea diferitelor metode balneologice oferă medicilor un instrument excelent pentru a trata într-un mod natural în marele beneficiu al pacienţilor lor.

REFERINȚE

Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. Rolul terapiei balneare în diferite boli reumatice. Rheum Dis Clin North Am. 1999;25:883-897.

Matz H, Orion E, Wolf R. Balneoterapia în dermatologie. Dermatol Ther.

2003;16:132-140.

Braverman DL, Ericksen JJ, Shah RV şi colab. Intervenţii în managementul durerii cronice. Noi frontiere în managementul durerii: tehnici complementare. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84:S47-S48.

Dietrich J. Modificări endocrinologice după terapia cu turbă. În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Tishler M, Yaron M, Brostovski Y. Efectul terapiei balneare în Tiberias asupra pacienţilor cu spondilită anchilozantă. Clin Rheumatol. 1995;14:21-25.

Guillemin F, Constant F, Collin JF, et al. Efectul pe termen scurt şi lung al terapiei balneare în durerile cronice de spate. Br J Rheumatol. 1994;33(2):148-151.

Ponikowska I, Przemyslaw A, Nowobilski KV, et al. Principiile clinice ale balneologiei şi medicinei fizice. Massage Ther J. 2003;Winter:90-103.

Storojenko N, Tupikova V, Kibzun V, et al. Tratamentul pacienţilor afectaţi de arsuri cu irigare cu apă minerală hidrosulfurată în staţiunile balneare din Soci (Rusia). Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 1 mai 1994.

Faizullin ZZ. Reabilitarea pacientului cu hepatită cronică persistentă prin băi sulfurate-clorură-sodice la stadiul de sanatoriu. Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 1 mai 1994.

Sukenik S, Buskila D, Neumann L, et al. Baie de sulf şi tratament cu nămol pentru artrita reumatoidă în zona Mării Moarte. Beer-Sheva. Israel: Universitatea Ben-Gurion din Negev; 1989.

Agishi Y, Ohtsuka Y, eds. Progrese recente în balneologia medicală şi climatologie. Seria Bibliotecă Medicală a Universităţii Hokkaido; 1995:34.

Callies R, Kaiser G. Evaluarea leucocitelor RA pentru eficacitatea unei cure de turbă. Fizioterapie. 1978;30:19-26.

Bellometti S, Cecchettin M, Galzigna L. Mud pack therapy in osteoarthrosis: changes in serum levels of chondrocyte markers. Clin Chim Acta. 1997;268:101-106.

Agishi Y, Ohtsuka Y, Watanabe I, et al. Efectele elementelor terapeutice asupra funcţiilor fiziologice la om şi balneoterapia progresele recente în balneologia medicală şi climatologie. Seria Bibliotecă Medicală a Universităţii Hokkaido; 1995;34.

Korepanov AM, Zhukova MA, Chernysheva NG şi colab. SMC-electroforeza namolului de turba in tratamentul pacientilor cu ulcer duodenal in ambulatoriu. Vopr Kurotol Fizioter Lech Fiz Kult. 2003;5:22-25.

Konrad K, Tatrai T, Hunka A, et al. Studiu controlat de balneoterapie în tratamentul durerilor de spate. Ann Rheum Dis. 1992;51:820-822.

Praetzel HG, Aigner UM, Wemert D, şi colab. Efectele terapeutice ale băilor de sulf-turbă asupra pacienţilor cu dureri musculare reumatice. Reabilitare fizică Kur Med. 1992;2:92-97.

Scheffel KZ, Praetzel HG. Efectele analgezice ale băii cu acid humic. În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Bender T, Karagulle Z, Balint P, et al. Hidroterapie, balneoterapie şi tratament balnear în managementul durerii. Reumatologie Investigaţii clinice şi experimentale internaţionale. 15 iulie 2004. http://springerlink.metapress.com/ media/ H82CAPLN2KWW4UP J4P/ Contributions/7/3.

Dat fiind PH, Spackman W, Imbalzano JR, et al. Caracteristici fizico-chimice şi niveluri de activitate microbiană în unele mlaştini de turbă din Florida. Int J Cărbune Geol. 1983;3:77-99.

Goecke C. Eficacitatea terapiei cu turbă: medicina staţiunii balneare. În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Elkayam O, Wigler I, Tishler M, et al. Efectul terapiei balneare în Tiberiade asupra pacienţilor cu artrită reumatoidă şi osteoartrită. J Reumatol. 1991;18:1799-1803.

Bellometti S, Cecchettin M, Lalli L, et al. Tratamentul cu nămol măreşte apărarea antioxidantă serică la pacienţii cu osteoartroză. Biomed Pharmacother. 1996;50:37.

Weislaw O, Turowski G, Turowski ZM. Influenţa balneoterapiei asupra populaţiilor de celule T şi limfocitotoxicitatea directă la pacienţii cu tulburări vasculare ale membrelor inferioare.

În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Praetzel HG, Aigner UM, Weinert D şi colab. Efectele analgezice ale băilor de turbă cu sulf pentru afecţiunile reumatismale nearticulare. Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 4 mai 1994.

Magyarosy KL, Resch KH, Krause W, şi colab. Cercetări electromiografice pentru eficacitatea funcţiei pachetelor de turbă asupra musculaturii spatelui. În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Falch B. Balneofototerapie pentru dermatita atopică: noi descoperiri ştiinţifice în dermatologie. Schweiz Z Ganzheits Medizin. 2002;14:60-63.

Pizzoferrato A, Garzia I, Cenni E, et al. Beta-endorfină şi hormoni de stres la pacienţii afectaţi de osteoartrita supuşi terapiei cu nămol termic. Minerva Med. 2000;91:239-245.

Praetzel HG. Prefaţă. În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, aprilie 1994.

Kasianova IM. Hidroterapia în tratamentul obezităţii. În: Medical resort health: 32nd World Congress of the International Society of Medical Hydrology (and Climatology), Bad Worishofen, Germany: April 4, 1994:131-133.

Praetzel HG. Patruzeci de ani de balneologie medicală şi climatologie: Director Institutul Medical de Balneologie şi Climatologie. Munchen: Universitatea Ludwig Maxmillions; 1990.

Gyarmati. Heviz Ungaria heilbad (baie curativă). Prezentat la Simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 10-12 mai 1990.

Dafinova I, Boncheva DV. Efectul aplicaţiilor cu noroi şi al iradierii cu laser cu heliu-neon asupra pacienţilor cu osteoartroză cu modificări ale articulaţiilor genunchiului. În: Health Resort Medicine: 32th World Congress of the International Society of Medical Hydrology (and Climatology), Bad Worishofen, Germania, 4 aprilie 1994.

Grigor'eva VD, Mamiliaeva DR. Utilizarea peloidelor cu temperatură scăzută în tratarea pacienţilor cu poliartrită reumatoidă (I). Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.

1994;sept/oct(5):17-21.

Grigor'eva VD, Mamiliaeva DR. Utilizarea peloidelor cu temperatură scăzută în tratarea pacienţilor cu poliartrită reumatoidă (II). Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1995;Ian/Feb(1):20-23.

Praetzel HG, Schnizer W. Manual de baie medicală. Heidelberg: Karl F Haug; 1992.

Schmidt KL. Apa cu sulf. În: Compendiu de balneologie şi medicină curativă. Darmstadt: Steinkopff; 1989.

Solovieva VP, Sotnikova EP, Naumova GV, et al. Preparate de turbă biologic active şi posibilele lor aplicaţii în medicină. În: Societatea Internaţională de Turbă. Actele celui de-al 6-lea Congres Internaţional de Turbă. Duluth, Minnesota; 17-23 august 1980.

Artmann C, Pratzel HG. Influenţa asupra sistemului imunitar prin baia de apă cu sulf. Prezentat la Simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 10-12 mai 1990.

Cutolo M, Seriolo B, Craviotto C, et al. Ritmuri circadiene în RA. Ann Rheum Dis. 2003;62:593-596.

Pollmann L, Hildebrandt G. Modificări de temperatură ale mucoasei bucale induse de băi de picioare: efect preventiv împotriva infecţiilor de răceală comună. Marburg, Germania: Institute fur Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung der Universi- tat Marburg; 1993.

Gauthier A, Davenne D, Martin A, et al. Efectele din timpul zilei asupra cuplului izometric şi izocinetic s-au dezvoltat în timpul flexiei cotului la om. Eur J Appl Physiol. 2001;84:249-252.

Când luaţi medicamente, timpul este totul. Tufts Univ Health Nutr Lett; 2003;21:2.

Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, et al. Mecanisme de acţiune ale terapiilor balneare în bolile reumatismale: ce dovezi ştiinţifice există? Rheumatol Int. 2011 ian;31(1):1-8.

Peter A, Flach R. Modificări ale imunoglobulinei G şi proteinelor de fază acută în cure de baie. Fizioterapie. 1974;26:357-364.

Agishi Y, Ohtsuka Y. Aspecte cronobiologice ale tratamentului de vindecare. În: Noi frontiere în medicina staţiunilor balneare, nr. 059-04. Hokkaido, Japonia: Noboribetsu Branch Hospital, Hokkaido University School of Medicine; 1996.

Bellometti S, Galzigna L. Funcţia axei suprarenale hipotalamice la pacienţii cu sindrom de fibromialgie supuşi unui tratament cu nămol. Int J Clin Pharm Res. 1999;24:27-33.

Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, et al. Ritmul circadian al temperaturii centrale a corpului la subiecţii cu sindrom de oboseală cronică. Clin Physiol. 2001;21:184-195.

Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Feyertag J, et al. Efectul balneoterapiei asupra tensiunii arteriale ambulatorii. Altern Ther Health Med. 6 noiembrie 2000;(6):46-53.

Joone GK, Dekker J, Jansen van Rensburg CE. Investigarea proprietăţilor imunostimulatoare ale oxihumatului. Z Natur- forsch [C]. 2003;58:263-267.

Beer AM, Luttig G, Lukanov J. Moorthera- pie 2000: Vortrage des Internationalen Moortherapie-Symposions. Bad Kissingen; octombrie 1999.

Bere M. Indicatii pentru balneoterapie ginecologica. În: Medicină în staţiunile balneare: al 32-lea Congres Mondial al Societăţii Internaţionale de Hidrologie Medicală (şi Climatologie), Bad Worishofen, Germania, aprilie 1994.

Kuhn G, Rohwer J, Buhring M. Balneoterapie pentru scleroza sistemică progresivă. Prezentat la al 2-lea simpozion, Sulphur in Health Resort Medicine, Bad Nenndorf, Germania, 10-12 mai 1990.

Sukenik S, Neumann L, Buskila D, et al. Săruri de baie de la Marea Moartă pentru tratamentul artritei reumatoide. Clin Exp Rheumatol. 1990;8:353-357.

Kotwica S, Split W, Rog-Malinowski M, et al. Tratament balnear al durerilor sciatice la Swieradow. Neurol Neurochir Pol. 1976;10:715-722.

Levitskii EF, Abdoulkina NG, Zaitsev AA, et al. Optimizarea duratei tratamentului sanatoriu-staţiune sanitară a pacienţilor cu manifestări neurologice de osteocondroză spinală (I). Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 1996;sept/oct(5):26-28.

Siderov VD, Mamiliaeva DR. Aspectele actuale ale peloterapiei pacienţilor cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1994;37:1132-1137.

Konrad K, Tatral T, Vereckel E, et al. Studiu controlat de balneoterapie în tratamentul durerilor de spate. Ann Rheum Dis. 1992;51:820-822.

Bellometti S, Galzigna L. Nivelurile serice ale unei prostaglandine şi ale unei leucotriene după terapia cu nămol termic. J Invest Med. 1998;46:140-145.

Beer AM, Grozeva A, Sagorchev P, et al. Studiu comparativ al proprietăţilor termice ale soluţiilor de nămol şi turbă aplicate în practica clinică. Biomed Tech (Berl). 2003;48:301-305.

Odabasi E, Gul H, Macit E, et al. Componente lipofile ale diferitelor specii de namol terapeutic. J Complement Altern Med. 2007;13:1115-1118.

Praetzel HG. Funcţiile pielii activate balneologic şi dovezile lor clinice. J Jpn Assoc Phys Med Balneol Climatol. 1993;57:11-13.

Beer AM, Junginger HE, Lukanov J, et al. Evaluarea pătrunderii substanţelor de turbă prin pielea umană in vitro. Int J Pharm. 2003;253:169-175.

Beer AM, Sagorchev P, Lukanov J. Izolarea fracţiilor biologic active din componentele solubile în apă ale acizilor fulvici şi ulmic din turbă. Fitomedicina. 2002;9:659-666.

Kubota K, Kurabayashi H, Tamura K şi colab. O creştere tranzitorie a B-endorfinei plasmatice după o baie tradiţională de izvoare la 47°C în Kusatsu-Spa, Japonia. Life Sci. 1992;51:1877-1880.

Maglara AA, Vasilaki A, Jackson MJ, et al. Daune la dezvoltarea miotuburilor musculare scheletice de şoarece în cultură: efectul protector al proteinelor de şoc termic. J Physiol. 2003;253:837-846.

Tolomio C, Ceschi-Berrini C, Moschin E, et al. Colonizarea prin diatomee şi activitatea antireumatică a nămolului termic. Funcţia de biochimie celulară. 1999;17:29-33.

Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, et al. Terapia cu baie cu nămol influenţează nivelurile serice de oxid nitric, mieloperoxidază şi glutation peroxidază la pacienţii cu artrită. Int J Clin Pharmacol Res. 2000;20:69-80.

Britschka ZM, Teodoro WR, Velosa AP, et al. Eficacitatea tratamentului cu nămol negru brazilian în artrita experimentală cronică. Rheumatol Int. 2007;28:39-45.

Zellner M, Hergovics N, Roth E, et al. Stimularea monocitelor umane prin hipertermie experimentală a întregului corp. Wien Klin Wochenschr. 2002;114:102-107.

Rhind SG, Gannon GA, Shek PN şi colab. Contribuţia hipertermiei de efort la redistribuirea subgrupului de limfocite mediată de limfocite simpatoadrenale. J Appl Physiol. 1999;87:1178-1185.

Atanackovic D, Pollock K, Corovic A şi colab. Efectele hipertermiei întregului corp (WBH) la 41,8°C asupra moleculelor de origine a celulelor T la pacienţii cu boli maligne avansate (rezumat 3475). Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:864.

Carroll NM, Elaraj DM, Puhlmann M, et al. Modificări ale activităţii procoagulante ale celulelor endoteliale induse de factorul de necroză tumorală prin hipertermie. Int J Cancer. 2004;111:457-462.

Haveman J, Van Der Zee J, Wondergem J, şi colab. Efectele hipertermiei asupra sistemului nervos periferic: o revizuire. Int J Hipertermie. 2004;20:371-391.

Bellomiti S, Richelmi P, Tassoni T, et al. Producerea metaloproteinazelor matriceale şi a inhibitorilor acestora la pacienţii cu osteoartroză supuşi terapiei cu baie cu nămol. Int J Clin Pharm Res. 2005;25:77-94.

Cozzi F, Podswiadek M, Cardinale G, et al. Tratament cu baie de noroi în spondilita asociată cu boala inflamatorie intestinală - un studiu clinic pilot randomizat. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2007;74:436-439.

Olivera AP, Schirmer MH, Olivera VM. Tratamentul hematoamelor cu turbă folosită în balneoterapie. J Med Estetica. 1997;3:1-3.

Petru ACR. Proteine ale afecţiunilor reumatice. Fizioterapie. 1987;39:331-335.

Ohtsuka Y, Yabunaka N, Watanabe I, et al. Sistemul de apărare antioxidativă a trombocitelor este modificat de balneoterapie şi temperatura de scăldat. În: Noi frontiere în medicina

staţiunilor balneare, nr. 059-04. Hokkaido, Japonia: Noboribetsu Branch Hospital, Hokkaido University School of Medicine; 1996.

Ortyl W, Turowski G, Zubel M. Influenţa balneoterapiei asupra populaţiilor de celule T şi limfocitotoxicitatea directă la pacientul cu tulburări vasculare ale membrelor inferioare. Mater Med Pol. 1991 iulie-sept;23(3):175-180.

Poensin D, Carpenter PH, Fechoz C şi colab. Efectele tratamentului cu nămol asupra microcirculaţiei pielii. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2003;70:367-370.

Basili S, Martini F, Ferroni P, et al. Efectele tratamentului cu nămol asupra citokinelor plasmatice şi a nivelurilor moleculei de adeziune solubile la voluntari sănătoşi. Clin Chim Acta. 2001;314:209-214.

Yoshihiro U, Yoshiharu Y, Caldwell WM, et al. Un sistem de achiziţie de date bazat pe microcomputer pentru măsurarea ECG, a temperaturii corporale şi a mediului ambiant în timpul băii. Simpozionul Internaţional de Instrumentare a Ştiinţelor Biomedicale ISA 36, 2000:373-eoa.

Dieta de rotaţie: un instrument de diagnostic şi terapeutic

Sally J. Rockwell, CNN, PhD

P INTRODUCERE

Alergia şi/sau intoleranţa alimentară este o componentă comună a multor boli cronice (vezi capitolul 53). Cu toate acestea, nu este uşor recunoscută ca problematică. Diagnosticul convenţional de laborator nu este orientat pentru testarea alergiilor alimentare şi majoritatea alergologilor resping conceptul de reacţii de hipersensibilitate întârziate la alimente (vezi capitolul 15). O abordare eficientă, cinsată de timp, atât pentru diagnosticarea, cât şi pentru tratamentul sensibilităţilor alimentare este o dietă de eliminare prin rotaţie. Această abordare are avantajul de a fi un cost redus, iar tehnicile trebuie urmate cu asiduitate pentru a asigura eficacitatea clinică. Caseta 46-1 enumeră indicaţiile tipice pentru o dietă de eliminare.

P DIETA DE ELIMINARE

Primul pas în dieta de eliminare este eliminarea din dietă (1) a tuturor alimentelor alergenice cele mai frecvente - şi anume, grâu şi alte cereale lipicioase, produse lactate, ouă, porumb, soia şi tofu, arahide, citrice, drojdie şi zaharuri rafinate - şi (2) alte substanţe adesea problematice, cum ar fi conservanţi, conservanţi, coloranţi artificiali, conservanţi, aditivi alimentari artificiali. arome, cofeină (cafea, ceai, băuturi cola, ciocolată) şi alcool.

Scopul este de a evita consumul tuturor alimentelor şi substanţelor suspecte timp de cel puţin 5 zile sau suficient de mult pentru a elimina toate urmele acestor alimente din tractul

digestiv. Alimentele omise sunt apoi reintroduse în dietă pe rând. Păstrarea unui jurnal exact de alimente şi simptome permite identificarea şi eliminarea alimentelor ofensatoare; în funcţie de severitatea răspunsului iniţial la test, alimentele pot fi reintroduse cu grijă în dietă în decurs de 3 până la 6 luni.

Desi unele autoritati recomanda eliminarea unui singur aliment odata, clinicienii din acest domeniu au descoperit ca alergiile multiple sunt regula, nu exceptia. Eliminarea unui singur alergen poate să nu clarifice simptomele suficient de bine pentru a observa o îmbunătăţire. Avantajele eliminării tuturor alergenilor majori la început sunt curăţarea rapidă, reacţiile adverse minime şi rezultatele testelor precise. De asemenea, atunci când simptomele dispar rapid, pacientul devine inspirat şi dornic să continue cu testarea.

După cum a explicat dr. Doris Rapp1:

Dacă în fundul unui pantof sunt mai multe cleme, doare tot piciorul; înlăturarea doar a unei aderenţe va face o diferenţă mică sau deloc. Îndepărtaţi însă toate adezivele, lăsaţi piciorul să se vindece, apoi adăugaţi înapoi câte o linie şi sursa durerii este izolată şi uşor de identificat. Dacă se îndepărtează doar o singură aderenţă (sau aliment), nu se va observa nicio diferenţă semnificativă.

Variaţiile dietei de eliminare variază de la cel mai riguros plan, care implică eliminarea tuturor alergenilor majori, a alimentelor rafinate şi a substanţelor toxice, până la o abordare mai blândă, care elimină doar grâul, lactatele şi zaharurile rafinate. Luarea în considerare a stilului de viaţă al pacientului, a vârstei, a greutăţii, a sănătăţii generale, a preferinţelor alimentare, a atitudinii şi a sistemului familial determină abordarea. Pentru copii şi femeile însărcinate sau care alăptează, cantitatea de calorii sau carbohidraţi nu trebuie restricţionată; pur şi simplu ar trebui să omiteţi alergenii majori.

Contactaţi autorul la PO Box 60266, Shoreline, WA 98160; e-mail: SR@DrSallyRockwell.

com; site: www.DrSallyRockwell.com.

CASETA 46-1 Indicaţii de utilizare a dietei de eliminare

Alergii şi/sau intoleranţe alimentare documentate sau suspectate

Plângeri cronice care nu s-au diminuat odată cu tratamentul

Pacienţii care prezintă simptome şi ale căror rezultate ale analizelor sunt toate „normale”

Pacienţi la care sunt suspectate probleme de sănătate mintală din cauza lipsei de progres semnificativ

Copii şi adolescenţi care sunt etichetaţi ca având tulburare de deficit de atenţie sau ca fiind hiperactivi, autisti sau care au probleme de comportament

TABELUL 46-1 Variante ale dietei de eliminare

Variaţii ale dietei de eliminare

După cum se poate vedea în Tabelul 46-1, toate dietele de eliminare şi/sau provocare sunt variaţii ale acestei proceduri de patru „R”:

Îndepărtaţi alimentele suspecte timp de cel puţin 5 zile.

Reintroduceţi şi/sau testaţi prin ingestie provocată.

Înregistraţi reacţiile.

Rotiţi alimentele, evitându-le pe cele dovedite a provoca reacţii adverse.

Apa Repede

Apa rapid ar trebui implementat numai sub îndrumarea atentă a unui profesionist din domeniul sănătăţii cu experienţă. O viaţă de toxine acumulate poate fi eliberată într-un timp scurt, creând disconfort nejustificat şi complicaţii care pot copleşi pacientul şi interfera cu testarea (a se vedea capitolul 37 pentru o descriere completă a metodologiilor de post).

The Dilute Juice Fast

Mai puţin sever decât postul cu apă şi mai acceptabil pentru pacienţi, este sucul diluat rapid. Sucurile diluate furnizează o cantitate modestă de calorii, stabilizează nivelul de glucoză din sânge şi scad reacţiile adverse de detoxifiere-sevraj care pot apărea în timpul eliminării tuturor alergenilor obişnuiţi. Procedura de bază este să folosiţi trei părţi de apă distilată sau minerală la o parte de suc proaspăt, fără zahăr. Sucurile diluate sunt sorbite pe tot parcursul zilei. În mod ideal, se foloseşte un suc diferit în fiecare zi: ţelină, morcov, papaya, merişor, fructe de pădure, măr, ananas şi alte fructe sau legume care nu au fost consumate zilnic. Citricele trebuie evitate. Suplimentele proteice cu conţinut scăzut de alergeni, cum ar fi Ultra Clear, MEDIPRO Protein Powder, aminoacizi puri în formă liberă, N Foods şi Vivonex, pot fi adăugate după a treia zi. În plus, cantităţi generoase de apă pură ar trebui consumate pe tot parcursul zilei pentru a dilua şi a elimina substanţele toxice.

Notă: Această abordare funcţionează pentru majoritatea pacienţilor cu infecţii cu drojdie Candida, deoarece sucul este atât de diluat încât rareori creează o problemă. Cu toate acestea, sucurile preparate comercial (în special sucul de roşii şi citrice) conţin adesea mucegaiuri, ceea ce poate fi problematic.

Plan de fructe şi/sau legume

În planul de fructe şi/sau legume, pacientul consumă cantităţi nelimitate de fructe proaspete şi pepeni şi legume crude, aburite sau coapte pe tot parcursul zilei. Dacă creşterea excesivă a Candida este severă sau dacă se doreşte scăderea în greutate, legumele trebuie accentuate şi fructele limitate.

Planul Omului Peșterilor

Planul cavernelor constă din următoarele alimente de bază pe care omul cavernelor le-a consumat, după ce au fost eliminate alimentele alergene majore: legume, fructe, fructe de pădure, miere, nuci, semințe, fasole, mazăre, muguri, rădăcini, tărtăcuțe, păsări de curte, pește, fructe de mare și vânat sălbatic.

Procedură

Începerea dietei de eliminare

O dietă ideală de eliminare începe după cum urmează:

Două zile de sucuri diluate

Fructe și legume pentru următoarele 2 zile

Dieta cavernelor timp de 2 zile sau până la dispariția simptomelor

Oricare dintre planurile de eliminare descrise anterior, sau orice combinație, va curăța pacientul de substanțele alergene. Dacă după 5 zile simptomele pacientului nu s-au diminuat (sau au dispărut), se continuă dieta încă 5 zile. Dacă simptomele nu sunt clare în 10 zile, începeți să schimbați alimentele, deoarece pacientul poate reacționa la un aliment sau o substanță pe care o consumă în fiecare zi. (Alergenii de mediu nebănuiți pot contribui și ei la simptome; consultați „Sfaturi și sugestii utile" mai târziu în acest capitol.)

Testare prin Ingestie provocări

Un aliment suspect este introdus o dată la două zile. Obiectivul este de a oferi pacientului suficiente calorii, de a construi o listă sigură de alimente sigure și de a întârzia reacțiile neplăcute cât mai mult posibil. Provocarea ar trebui să înceapă cu alimente rar ingerate, care sunt cel mai puțin susceptibile de a provoca reacții adverse. Alimentele despre care se știe că provoacă reacții severe nu trebuie testate cu provocare.

Secvență de testare sugerată. Introduceți din nou alimentele în dietă în următoarea ordine ori de câte ori este posibil: legume, fructe, pepeni, fasole, nuci și semințe, drojdii, produse lactate și, în final, cereale. Când se adaugă lactate, produsele de capră trebuie testate mai întâi: iaurt simplu, brânzeturi și apoi lapte. Urmați același proces și cu laptele de vacă. Cerealele sunt testate cel mai bine în următoarea ordine: quinoa, amarant, hrișcă, orez sălbatic, orez brun, mei, orz, speltă, kamut, teff, ovăz, secară, porumb și, în sfârșit, grâu (boabele care conțin gluten sunt scrise cu caractere cursive). Suplimentele alimentare ar trebui, de asemenea, testate pe rând.

Jurnal de alimente și simptome. Pacientul înregistrează, cronologic într-un caiet, toate alimentele, lichidele, suplimentele, stările de spirit, simptomele și reacțiile. Alimentele consumate pe parcursul zilei trebuie notate fie cu creion, fie cu cerneală albastră sau neagră. Simptomele sunt evidențiate sau încercuite cu cerneală colorată, astfel încât

acele reacţii adverse să iasă în evidenţă clar. În 2 până la 3 săptămâni, un model repetitiv de simptome va fi clar vizibil, permiţând identificarea şi eliminarea alimentelor problematice sau a combinaţiilor de alimente care provoacă simptome.

La început, un pacient poate să nu poată descrie în cuvinte exacte cum se simte, aşa că un sistem de numerotare poate fi util pentru notarea stărilor generale de-a lungul zilei. Numerele merg de la 1 (slab) la 10 (excelent); senzaţia de mediu, nici săracă, nici excelentă, ar fi înregistrată ca 5. În general, în funcţie de sănătatea şi motivaţia pacientului, alimentele care provoacă o reacţie uşoară ar trebui evitate timp de 3 luni, iar cele care provoacă o reacţie severă sunt cel mai bine evitate timp de cel puţin 6 luni înainte de a fi reintroduse.

Testarea copiilor. Jucaţi un joc cu copiii pentru a face testarea distractivă. Rugaţi-i să deseneze o imagine a modului în care se simt sau să-şi scrie numele înainte şi după testarea unei substanţe. Notaţi toate diferenţele înainte şi după ce există în desene sau scrieri.

P DIETA DE ROTATIE DIVERSIFICATA

Conceptul de bază al dietei cu rotaţie diversificată este de a realiza următoarele:

Eliminaţi toate substanţele alergene majore

Mănâncă alimentele rămase o dată la 4 zile

Permiteţi 2 până la 4 zile între familiile de alimente

Rotaţia poate fi simplificată prin utilizarea unui şablon – „diagrama principală" – cu alimentele aranjate corect în funcţie de clasificările lor de familie botanică. Distanţa dintre alimente şi familiile de alimente sunt organizate în patru coloane, câte una pentru fiecare zi, astfel încât pacientul alege pur şi simplu alimente din coloana corespunzătoare în fiecare zi. Un sistem de codare prin culori simplifică şi mai mult procesul de alegere a alimentelor corecte.

Consultaţi Anexa 10 pentru un şablon uşor de urmărit. Graficul oferă 4 zile între anumite alimente şi 2 zile între familiile de alimente. O a doua diagramă (Master Chart II) poate fi necesară pentru persoanele extrem de sensibile. Oferă 4 zile între anumite alimente şi 4 zile între familiile de alimente. Dacă este necesar, poate fi uşor adaptat la o rotaţie de 7 zile.

Utilizarea Master Charts

Clinicianul foloseşte un creion pentru a tăia alergenii majori, plus orice alimente cu probleme cunoscute sau suspectate, în fiecare dintre cele patru coloane. Pacientul poate consuma alimentele rămase din coloana corespunzătoare pe parcursul zilei. Alimentele care nu sunt tăiate sunt permise în dietă.

Săgeţile de pe diagrama Th) indică un aliment care este în esenţă singurul aliment al unei familii şi care nu are reacţii încrucişate cu alte alimente. Prin urmare, nu este limitată la o zi

anume şi poate fi mutată într-o altă coloană dacă sunt necesare alegeri alimentare suplimentare.

Pacienţii care vor roti alimente pentru orice perioadă de timp vor saluta beneficiile utilizării sistemului de codare prin culori. Fiecare zi i se atribuie o culoare. Fiecare coloană reprezintă o zi: ziua 1, verde, este coloana 1; ziua 2, galben, coloana 2; ziua 3, albastru, coloana 3; şi ziua 4, roşu, coloana 4. După ziua 4, pacientul revine la ziua 1 şi repetă procesul. Recipientele pentru alimente sunt etichetate şi codate cu culori pentru a se coordona cu culoarea zilei; de exemplu, etichete verzi, legături sau benzi de cauciuc sunt plasate pe toate recipientele cu alimente pentru ziua 1. Sistemul de codare prin culori permite întregii familii să vadă dintr-o privire ce alimente pe care pacientul are voie să mănânce în fiecare zi.

Modificări pentru vegani

Graficele principale pot fi folosite pentru vegani. Pur şi simplu tăiaţi toate alimentele de origine animală. Leguminoasele (fasole şi mazăre) sunt în general o parte importantă a dietei vegane, astfel încât toate leguminoasele trebuie testate, pe rând, începând cu fasolea cea mai puţin alergenă, consumată rar şi trecând la soia şi tofu, cu arahide testate ultimele. În funcţie de răspunsul alergic la leguminoase, pacientul poate fi capabil să tolereze leguminoase zilnic, atâta timp cât mănâncă o leguminoasă diferită în fiecare zi. Cu alte cuvinte, deşi regula de 4 zile între alimente continuă să fie respectată, regula de 1 zi între alimente-familii poate fi ignorată pentru pacienţii mai puţin sensibili.

Prepararea Alimentelor

În scopuri de testare, alimente proaspete, organice ar trebui să fie folosite ori de câte ori este posibil. În caz contrar, alimentele congelate sau deshidratate sunt o alegere mai bună decât conservele. Cele mai multe legume sunt cel mai bine consumate crude, aburite sau coapte. Peştele, carnea de pasăre şi carnea sunt cele mai bine puse în bracon, aburite, sote, coapte sau fierte într-un aragaz lent (de exemplu, crock-pot). Supele şi tocăniţele sunt bune. Folosiţi doar sare de mare pentru condiment; toate condimentele şi aromele trebuie evitate, cu excepţia cazului în care sunt testate individual.

Este posibil ca nivelul de glucoză din sânge să fie stabilizat cu mese mici şi frecvente pe tot parcursul zilei. Rugaţi pacientul să pregătească patru amestecuri de „amestec de traseu" – nuci şi fructe uscate – câte unul pentru fiecare zi (consultaţi tabelul principal pentru alegeri specifice de alimente). O rezervă de gustări sănătoase trebuie menţinută peste tot: acasă, şcoală, birou şi maşină.

Sfaturi şi sugestii utile

Controlul simptomelor de sevraj şi al reacţiilor alergene

Vitamina C tamponată cu calciu, potasiu şi/sau magneziu este sugerată ca sursă zilnică de vitamina C pentru persoanele alergene. Aceste substanţe ajută la echilibrarea unui pH acid

al corpului şi sunt valoroase pentru neutralizarea reacţiilor alergice neplăcute. Stabilizarea pH-ului ameliorează simptomele de sevraj de la alimente alergene şi poftele care apar atunci când pacientul înlătură o dependenţă, fie că este vorba de zahăr, grâu, cafea, ţigări, alcool sau un drog.

Pentru suplimentarea zilnică: începeţi cu 1/8 linguriţă de pulbere de vitamina C tamponată (sau o capsulă de 500 mg) în 1/2 cană de apă de trei ori pe zi (între mese şi la culcare). Creşteţi treptat doza cu 1/8 linguriţă suplimentară (1 capsulă) per doză la fiecare 2 zile până când pacientul atinge toleranţa intestinală - scaun moale, gaze sau diaree - moment în care doza este redusă. Pe măsură ce pacientul se îmbunătăţeşte, necesarul de vitamina C va scădea probabil, iar doza poate fi redusă din nou.

Notă: Vitamina C tamponată nu trebuie luată în timpul meselor, deoarece poate neutraliza acidul gastric, care este de obicei deficitar la pacienţii cu alergie şi/sau intoleranţă alimentară (vezi capitolul 53).

Pentru ameliorarea temporară a simptomelor sau pentru a neutraliza o reacţie adversă, pacientul trebuie să amestece şi să bea 1/2 linguriţă de vitamina C tamponată în 1/2 cană de apă sau suc diluat. Produsele comerciale disponibile includ Klaire Labs Bi-carbs (vezi www.klairelabs.com), Cardiovascular Lab's Tri-salts (vezi www.cardiovascular-labs.com) şi eticheta Alka Seltzer Gold (nu eticheta albastră, vezi www.alkaseltzer.com); dacă niciunul dintre aceste produse nu este disponibil, 1/2 linguriţă de bicarbonat de sodiu în 1/2 cană de apă poate fi utilă.

Alergii de mediu

Dacă pacientul nu răspunde la dietă în timp util şi toate celelalte posibilităţi au fost excluse, medicul trebuie să suspecteze sensibilităţi de mediu şi/sau chimice. Primul pas în acest caz este eliminarea tuturor articolelor de toaletă parfumate, spray-urilor de cameră şi soluţiilor de curăţare în casă şi la locul de muncă.

Asigurarea unui aport adecvat de proteine

Cele mai alergene alimente tind să fie cele mai bogate în proteine, prin urmare, trebuie avut grijă pentru a vă asigura că pacientul consumă cantităţi adecvate de proteine. Pacienţii cu alergii alimentare multiple ar putea avea nevoie să fie îndrumaţi la un nutriţionist cu experienţă pentru a dezvolta o dietă echilibrată.

Răbdare

Clinicianul trebuie să fie deosebit de susţinător şi răbdător cu persoanele care au fost în tratament convenţional pe termen lung. Aţi putea fi primul medic care discută despre recompensele ascultării corpului lor şi explică modul în care simptomele sunt modul în care organismul îşi comunică. A învăţa să acorde atenţie la ceea ce mănâncă şi bea şi la posibilele simptome adverse este o parte vitală a reînnoirii.

REFERINŢĂ

Rapp D. Copilul imposibil la şcoală, acasă. a 2-a ed. Buffalo, NY: Practical Allergy Research Foundation; 1989.

Manipularea ţesuturilor moi: o privire de ansamblu asupra diagnosticelor şi terapiilor

Tim Irving, DC, MS, LMT

P INTRODUCERE

Termenul „ţesut moale" este un termen omniprezent şi, uneori, vag. Fiecare profesie care se ocupă de mobilitatea, stabilitatea şi funcţia dinamică a sistemului neuromusculo-scheletic trebuie să includă proceduri diagnostice şi terapeutice ale ţesuturilor moi. Sistemele medicale şi terapeutice, cum ar fi cele utilizate de medici naturisti, chiropracticieni, osteopati, alopaţi, kinetoterapeuţi, terapeuţi de masaj şi psihoterapeuţi centraţi pe corp au toate propriile proceduri pentru identificarea şi tratarea unei varietăţi de disfuncţii ale ţesuturilor moi. În ciuda diferenţelor, termenilor folosiţi sau teoriilor susţinute de fiecare profesie, toţi sunt de acord într-o anumită măsură că disfuncţia ţesuturilor moi poate provoca şi/sau indica boli, răni, activitate reflexă aberantă şi modele de mişcare aberante, ale căror rezultate pot avea efecte minore sau profunde asupra sănătăţii individului. În plus, majoritatea profesioniştilor care diagnostichează şi tratează disfuncţia ţesuturilor moi par să se refere la un fenomen comun: zone distincte, palpabile, de obicei sensibile, de aberaţii sau leziuni ale ţesuturilor moi, care sunt fie direct, fie reflex legate de disfuncţia locală sau de organ şi/sau boala.1,2.

Gândurile, ideile şi teoriile care stau la baza medicinei fizice evoluează; la fel sunt gândurile, ideile şi teoriile fundamentale pentru diagnosticarea şi terapia ţesuturilor moi. O notă relevantă şi interesantă din punct de vedere clinic este că multe sisteme de furnizare a asistenţei medicale se deplasează către idei mai cuprinzătoare şi holistice despre interrelaţia dintre multe celule, ţesuturi, organe şi sisteme pentru a obţine şi menţine sănătatea şi bunăstarea optime. Practicienii de medicină funcţională sau de stil de viaţă privesc diferitele sisteme ale corpului în mod ierarhic. Tratarea sistemelor „în amonte" sau mai sus pe o listă ierarhică de sisteme permite practicianului să optimizeze sănătatea individului fără a urmări simptomele.3 Terapeuţii de mişcare şi medicii care ajută la îmbunătăţirea şi stabilizarea mişcării se uită la modelele de mişcare în loc de mişcarea unică sau chiar dublă. Ideea că mişcarea se transmite doar de la originea musculară până la inserţie a dispărut de mult, incompletă clinic şi inferioară teoriilor recente, mai funcţionale.4'6 Procedurile terapeutice şi diagnostice ale ţesuturilor moi evoluează în prezent; această evoluţie are loc ca urmare a tratamentului clinic şi a studiilor şi a altor metode empirice.

Deşi definiţia de lucru a ţesuturilor moi a inclus întotdeauna muşchii, ligamentele, tendoanele, fascia şi multe altele, fiecare ţesut individual a fost privit şi adesea tratat ca o entitate separată, nu ca unităţi funcţionale. A existat un impuls recent pentru a analiza grupurile funcţionale de ţesuturi moi. Idei precum „lanţuri", „trenuri" şi unităţi miofasciale

cuceresc lumea ţesuturilor moi şi se dovedesc a fi clinic superioare unora dintre ideile incomplete, mai vechi, mai reducţioniste.7-9 Relaţiile de tensiune sunt acum idei care pătrund în diagnosticul şi terapiile ţesuturilor moi. Coordonarea şi percepţia musculară sunt privite mai degrabă ca funcţii ale acestor relaţii decât ca munca unui grup de muşchi şi a unităţilor mioneurale respective.7'11

Terapia ţesuturilor moi poate fi utilizată pentru a realiza următoarele:

Normalizaţi disfuncţia ţesuturilor moi în pregătirea manipulării articulare.12'14

Restabilirea integrităţii posturale sau funcţionale; aceasta a fost una dintre utilizările primare ale terapiilor pentru ţesuturi moi de secole, iar acum mulţi se gândesc la asta mai mult în

termeni de restabilire a relaţiilor sănătoase de tensiune în toate structurile integrate ale ţesuturilor moi ale corpului.7'9,15.

• Funcţionează ca parte a unei abordări cuprinzătoare a îngrijirii sănătăţii în care relaţiile de tensiune şi activitatea reflexă ulterioară, manifestată în ţesuturile moi, sunt utilizate diagnostic şi terapeutic. Acupuncturii au văzut în mod specific ţesuturile moi, mai precis fascia, ca parte a fundaţiei lor de diagnostic şi tratament. Diverşi autori din lumea acupuncturii au observat că punctele de acupunctură şi planurile de ţesut conjunctiv şi ţesut moale au o relaţie foarte intima şi, uneori, nu se pot distinge.17'19.

p DEFINIŢIE: ŢESUT MOI FUNCŢIONAL

După cum sa menţionat în introducere, gândurile, ideile şi teoriile referitoare la diagnosticarea şi manipularea ţesuturilor moi evoluează. Sintagma „ţesut moale funcţional" a fost folosită de acest autor şi de alţii. Ideea că muşchii, oasele, tendoanele, fascia şi ligamentele sunt entităţi separate este o idee care, deşi adevărată în sens histologic, nu este întregul adevăr în sens funcţional. O idee mai utilă clinic este că toate aceste structuri transmit tensiune. Unii dintre ei se contractă, alţii rezistă tensiunii, alţii fac loc tensiunii; concluzia este că toate răspund şi transmit tensiune. Ceea ce mulţi consideră vârful evoluţiei ţesuturilor moi este că patologiile ţesuturilor moi există atunci când transmiterea acestei tensiuni este alterată. Ca rezultat, diverşi autori au dezvoltat idei care leagă toate ţesuturile conjunctive şi moi împreună din punct de vedere funcţional. Myers a dezvoltat ideea „Trenuri de anatomie", iar Stecco a dezvoltat idei care leagă ţesuturile moi împreună funcţional prin unităţi motorii fasciale, centre de coordonare, centre de percepţie şi centre de fuziune. Ida Rolf era la vârful acestor idei şi privea corpul fizic ca pe un transmiţător de tensiune.7,8,9,32.

Luând ideea ţesuturilor moi funcţionale cu un pas mai departe – profesiile de fitness şi performanţă evoluează îndeaproape cu profesiile de manipulare clinică a ţesuturilor moi pentru a dezvolta terapii de mişcare foarte integratoare şi utile. Aceste terapii de mişcare fac puntea dintre tehnicile mai pasive de manipulare a ţesuturilor moi şi exerciţii fizice. Multe tehnici eficiente de manipulare a ţesuturilor moi includ mişcarea activă şi mobilizarea

din partea pacientului și/sau a clientului. Aceste proceduri terapeutice, combinate cu mai multe intervenții pasive ale țesuturilor moi, se dovedesc a fi mai eficiente decât tehnicile pasive numai.33

p PATOLOGII ȚESUTURILOR MOALE

Multe dintre leziunile și disfuncțiile focale ale țesuturilor moi enumerate pot fi clasificate ca puncte miofasciale; unele sunt mai descriptive, în timp ce altele sunt terminologii folosite atunci când descriu un diagnostic. Acest autor consideră că este necesar să remarcă faptul că aceasta nu este o listă cuprinzătoare a potențialelor puncte și/sau leziuni ale țesuturilor moi, dar că majoritatea, dacă nu toate, leziunile țesuturilor moi se vor încadra în aceste categorii:

Puncte de oferta

Puncte de declanșare

Densificări fasciale

Tulpini/entorse

Fibroză

Aderențe

punctele reflexe ale lui Chapmann

Cercetătorii și clinicienii au folosit terminologie diferită pentru a descrie fenomene similare, ducând la confuzie cu ceea ce este în esență un model necomplicat. În musculatura și țesuturile conjunctive ale corpului, adesea în regiunile de origine și inserții ale mușchilor, punctele de țesut moale sunt adesea întâlnite în punctele motorii și în abdomenul muscular. Caracterul comun, în ciuda opiniilor diferite cu privire la criteriile de diagnostic și la modul în care acestea sunt evaluate, este zone palpabile, sensibile de structură alterată care rezultă din leziuni, anoxie, iritație, stres, activitate reflexă aberantă și/sau tipare de mișcare aberante. O altă caracteristică comună a acestor puncte este dimensiunea lor, care variază de la 0,5 până la 1,0 cm în diametru, și senzația lor, care este descrisă fie ca fiind mai dură sau mai fermă decât țesutul normal din jur, fie ca având o senzație de „edematos”, „mlaștină”, „fibroasă” sau „fibroasă”.34

Se observă adesea că aceste zone localizate de structură și funcție modificate apar în benzi de fibre tensionate, atât fasciale, cât și musculare. În toate cazurile, astfel de zone localizate sunt, într-o măsură mai mare sau mai mică, sensibile sau sensibile disproporționate cu cantitatea de presiune exercitată.35 Toate aceste puncte sunt potențiale „puncte declanșatoare”, dar numai acelea care, la presiune, sunt observate că trimit durerea sau alte simptome către o zonă îndepărtată (țintă) și care sunt recunoscute ca „familiare” individului, sunt clasificate ca astfel de puncte37.36.

Metode de identificare

În ciuda tuturor progreselor în imagistică, cea mai utilizată procedură clinică pentru identificarea patologiei ţesuturilor moi este o combinaţie de mişcare, teste speciale (ortopedice) şi palpare calificată. Utilizarea diagnostică a tiparelor de mişcare va fi discutată în secţiunea următoare; şi ele pot fi folosite pentru a localiza leziunile şi punctele focale ale ţesuturilor moi.16,38-40

Definiţiile patologiilor ţesuturilor moi menţionate anterior pot şi sunt dezbătute. Adesea, clinicienii numesc o leziune focală a ţesuturilor moi un „punct declanşator", când mulţi dintre noi l-ar numi un punct sensibil. De asemenea, densificările fasciale pot fi puncte sensibile, aderenţe la punctele declanşatoare şi/sau fibroză. Apoi există puncte reflexe care pot elucida probleme funcţionale şi patologice în şi în jurul viscerelor; Punctele lui Chapmann sunt exemple de astfel de puncte.

Există o varietate de metode prin care modificările ţesuturilor moi pot fi localizate prin palpare. Acestea includ următoarele:

Metode tradiţionale de masaj — în principal conştientizarea palpativă în timpul diferitelor mişcări de masaj, cum ar fi effleurage, petrissage, tapotement şi vibraţie.

Tehnici specifice de palpare - cum ar fi cele dezvoltate de şcolile de masaj, naturiste, chiropractice, kinetoterapie şi osteopatie. Firul comun este dezvoltarea abilităţilor motorii fine şi a conştientizării palpatorii, a căror bază este o cunoaştere solidă a anatomiei structurale şi funcţionale.

Tehnica neuromusculară — o metodă de evaluare şi terapie combinată dezvoltată în anii 1930 de Stanley Lief, un medic naturist şi chiropractic cu pregătire americană care lucrează în Europa.

Tehnici de distragere a atenţiei pielii, ciupire şi alunecare.

Toate acestea, precum şi alte metode de palpare pot fi utilizate pentru a identifica zonele de disfuncţie locală a ţesuturilor moi care pot fi fie surse, fie rezultate ale activităţii reflexe sau ale altor răspunsuri adaptative locale. Toate aceste tehnici sunt utilizate pentru a evalua şi observa zonele cu anomalii de ton, textură şi temperatură, precum şi asimetria de dezvoltare şi structurală.

Analiza informaţiilor disponibile prezente în zonele localizate ale ţesuturilor moi necesită luarea în considerare a unei varietăţi de clasificări şi sisteme. Este necesar să se examineze unele dintre sistemele care au descris aceleaşi modificări tisulare în moduri diferite, să se compare asemănările şi diferenţele dintre descrierile punctelor (zone discrete, de obicei sensibile, de structură şi funcţie modificată în ţesutul moale) şi semnificaţia diagnostică şi terapeutică atribuită acestora.

Modele de mişcare aberante

După cum sa menţionat în introducere, diagnosticul şi terapia ţesuturilor moi evoluează într-o paradigmă mai funcţională; cu această evoluţie vine o călătorie în ideea că tiparele de mişcare îi vor ajuta pe clinicieni să elucideze disfuncţia ţesuturilor moi şi leziunile focale.4'9,11,36.

Metode de identificare

Cea mai simplă descriere despre detectarea şi diagnosticarea tiparelor de mişcare este că acestea sunt efectuate prin observare şi mişcări ale pacientului (active şi pasive). Toate tehnicile pentru acest tip de evaluare au acest lucru în comun; ce mişcări şi cum ar trebui efectuate sunt discutabile.

Modelele de mişcare plană simple, unice au fost evaluate de mulţi.6,11 Acestea sunt adesea mai uşor de evaluat, dar relevanţa lor a fost pusă sub semnul întrebării în ultimii 10 ani. Modelele de mişcare multiplanare au fost pretins mai bune, mai precise şi mai relevante din punct de vedere clinic în evaluarea ţesuturilor moi şi a altor structuri neuromusculo-scheletale.4'9,36 Nu există nicio dovadă definitivă cu privire la care strategie şi mişcările sunt cele mai relevante clinic. Clinicienii au început să folosească modele descrise ca „primitive" de Gray Cook şi Kyle Kiesel.4,5 Clinicienii şi autorii menţionaţi mai sus au conceput o evaluare succintă şi concisă a şapte mişcări. Aceste mişcări variază de la genuflexiuni adânci, la atingeri ale degetelor de la picioare, la fandari, la flotări şi la ridicări active ale picioarelor drepte. Evaluarea acestor mişcări a primit un sistem de 3 puncte: 0 înseamnă că există durere cu modelul de mişcare; 1 este dificultatea de a o efectua chiar şi după o corecţie compensatorie; 2 este dificultatea de a o efectua fără compensaţia menţionată, dar având capacitatea de a o efectua cu compensaţia menţionată; iar 3 este capacitatea deplină şi stabilitatea în timpul efectuării fiecărui model. Relevanţa fiecărui tipar este speculativă şi discutabilă. Gray36 a conceput o evaluare complexă a tiparelor de mişcare prin mişcări triplanare. Deşi teoria din spatele evaluărilor sale este similară cu cea a lui Cook şi a altora, procedurile sale sunt unice. Aceasta nu este o tehnică concisă şi bine ambalată, dar mulţi clinicieni văd rezultate excelente cu pacienţii lor folosind teoriile şi aplicaţiile lui Gray.

Tehnici de manipulare a ţesuturilor moi

Eforturile şi tehnicile terapeutice pot fi îndreptate spre diagnosticarea şi tratarea aspectelor mecanice ale disfuncţiei (traumă, încordare, tipare de mişcare aberante etc.) şi spre utilizarea informaţiilor disponibile din astfel de zone reflexe într-o abordare mai largă, holistică, a sănătăţii pacientului37.

Tehnicile generale, ritmice, sunt adesea folosite pe ţesuturile moi pentru a ameliora disfuncţia locală şi/sau pentru a se pregăti pentru ajustarea ulterioară a structurii osoase. Există fire comune pentru fiecare tehnică; mulţi folosesc mişcări de balansare şi alte mişcări ritmice, compresie şi compresie ischemică şi o varietate de contacte (mâini, presiune digitală, coate şi diverse dispozitive). În toate tehnicile disponibile pentru ţesuturi moi, obiectivele sunt îmbunătăţirea circulaţiei şi drenajului; eliberarea contracturii, fibrozei

și/sau aderenței; gamă mai mare de mișcare; scăderea durerii și îmbunătățirea mișcării; si stabilitate. Cele mai multe metode ale țesuturilor moi pot fi aplicate într-o manieră stimulatoare, precum și relaxantă sau inhibitoare, dar trebuie avut grijă pentru a preveni ca stimularea să devină iritație. Tabelul 47-1 reprezintă un studiu al diferitelor tehnici ale țesuturilor moi și o scurtă descriere a fiecăreia.

Potențialul manipulării țesuturilor moi

Profesiile care folosesc medicina manuală se confruntă cu o renaștere în tradiția evaluării, tratamentelor și terapiilor „practice". Sistemul musculo-scheletic este atât cel mai mare consumator de energie, cât și cel mai mare organ de intrare senzorială din organism. Această mașinărie primară a vieții a fost mult timp neapreciată în termeni terapeutici. Dezvoltarea unor metode precum încordarea/contrasolicitarea, tehnica energiei musculare, manipularea fascială, terapia punctului de declanșare și tehnica și cercetarea neuromusculară, precum și alte sisteme reflexe, asigură că potențialul diagnostic și terapeutic al țesuturilor moi este din ce în ce mai recunoscut și utilizat.

TABELUL 47-1 Tehnica generală de manipulare a țesuturilor moi

Korr, principalul cercetător osteopat al celei de-a doua jumătate a secolului al XX-lea, a rezumat o altă implicație vitală a disfuncției țesuturilor moi - interferența cu mecanismele de transport axonal - astfel:

"Orice factor care determină dereglarea mecanismului de transport în axon sau care modifică cronic calitatea sau cantitatea substanțelor transportate axonal ar putea determina ca influențele trofice să devină dăunătoare. Această alterare, la rândul său, ar produce aberații de structură, funcție și metabolism, contribuind astfel la disfuncție și boală. Aproape sigur vor fi incluse printre acești factori de deformare și întindere a rădăcinilor, cum ar fi factorii de deformare și întindere a rădăcinilor, cum ar fi deformarea și întinderea rădăcinilor. angularea și torsiunea despre care se știe că apar prea frecvent la ființa umană și care sunt susceptibile de a perturba mecanismele de transport interaxonal, microcirculația intraneurală și bariera sânge-nerv sunt deosebit de vulnerabile în trecerea lor peste articulații foarte mobile, prin canalele osoase, foramenele intervertebrale, straturile fasciale și mușchii contractați tonic sunt, desigur, supuse acestor deformări și manipulări corectare. "41

P REZUMAT

Acest sondaj a atins câteva dintre numeroasele moduri în care disfuncția țesuturilor moi poate afecta economia organismului în ansamblu. Manipularea țesuturilor moi este o modalitate importantă de diagnostic și tratament și ar trebui considerată o parte integrantă a practicii oricărui medic sau practician a cărui intenție este să aibă grijă de întreaga persoană. Deși există o mare varietate de proceduri de evaluare, diagnostic și tratament, există fire comune care transcend diferențele dintre acestea.

REFERINȚE

Lewit K. Terapia manipulativă în reabilitarea sistemului motor. Boston, MA: Butterworths; 1985.

Baldry P. Acupunctură, puncte de declanşare şi dureri musculo-scheletice. Londra: Churchill Livingstone; 1993.

Jones DS, ed. Manual de medicină funcţională. Gig Harbor, WA: Institutul pentru Medicină Funcţională; 2005.

Cook G. Corp atletic în echilibru. Champaign, Il: Cinetica umană; 2003:232.

Cook G, Burton L, Kiesel K şi colab. Mişcare: sisteme funcţionale de mişcare: screening, evaluare, strategii corective. Aptos, Calif: On Target Publications; 2010:407.

Sahrmann S. Sindroame de afectare a sistemului de mişcare ale extremităţilor, coloanei vertebrale cervicale şi toracice. St. Louis; 2010:568.

Stecco L. Manipulare fascială pentru dureri musculo-scheletale. Padova, Italia: Piccin; 2004:251.

Stecco C, Stecco L. Manipularea fascială: parte practică. Padova, Italia: Piccin; 2009:364.

Myers TW. Trenuri de anatomie: meridiane miofasciale pentru terapeuţi manuali şi de mişcare. a 2-a ed. New York: Churchill Livingstone; 2008.

Liebenson C. Reabilitarea coloanei vertebrale. a 2-a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Janda V. Introducere în patologia funcţională a sistemului motor. Proceedings of the VII Commonwealth and International Conference on sport. Fizionomii alte sport. 1982;3:39-41.

Hartman L. Manual de tehnică osteopatică. Londra: Hutchinson; 1985.

DiGiovanna E, ed. O abordare osteopatică a diagnosticului şi tratamentului. Philadelphia: Lippincott; 1991.

Greenman P. Principiile medicinei manuale. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Rolf I. Rolfing: integrarea structurilor umane. New York: Perennial Library, Harper and Row; 1977.

Chaitow L. Tehnica neuromusculară. Rochester, VT: Thorsons; 1980.

Langevin HM, Churchill DL, Fox JR, et al. Dovezi ale implicării ţesutului conjunctiv în acupunctură. Jurnalul FASEB. 2002;16:872-874.

Langevin HM, Yandow JA. Relaţia punctelor şi meridianelor de acupunctură cu planurile ţesutului conjunctiv. Anatom Rec (Anat nou). 2002;269:257-265.

Ma YT, Ma M, Cho ZH. Acupunctura biomedicală pentru managementul durerii: o abordare integrativă. New York: Churchill Livingstone; 2005.

Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, et al. Pacienţii cu cancer de sân au îmbunătăţit funcţiile imune şi neuroendocrine în urma terapiei prin masaj.

J Psychosom Res. 2004;57:45-52.

Field T, Grizzle N, Scafidi F, et al. Efectele terapiilor de masaj şi relaxare asupra mamelor adolescente deprimate. Adolescenţă. 1996;31:903-911.

Field T, Schanberg S, Kuhn C, et al. Adolescenţii bulimici beneficiază de terapie prin masaj. Adolescenţă. 1998;33: 555-563.

Underdown A, Barlow J, Chung V, et al. Intervenţie de masaj pentru promovarea sănătăţii mentale şi fizice la sugarii sub

şase luni. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4:CD002892.

Cannon W. Schimbări corporale în durere, foame, frică şi furie: o relatare a cercetărilor recente privind funcţia excitaţiei emoţionale. Appleton: New York; 1915.

Cannon W. Înţelepciunea trupului. New York: Norton; 1932.

Waersted M, Eken T, Westgaard RH. Activitatea unităţii motorii psihogene: un posibil mecanism de leziune musculară studiat la un subiect sănătos. J Dureri musculo-scheletale. 1993;1:185-190.

Du Ruisseau P, Tache Y, Selye H, et al. Efectele stresului cronic asupra eliberării hormonilor hipofizari induse de hemi-extirparea combinată a tiroidei, suprarenalei şi ovarelor la şobolani. Neuroendocrinol. 1977;24: 169-182.

Field T, Hernandez-Reif M, Diego M, et al. Cortizolul scade, iar serotonina şi dopamina cresc după masaj. Int J Neurosci. 2005;115: 1397-1413.

Nerbass FB, Feltrim MI, Souza SA, et al. Efectele terapiei prin masaj asupra calităţii somnului după operaţia de bypass a arterei coronare. Clinici (Sao Paulo). 2010;65:1105-1110.

Smith MJ, Selye H. Stresul: reducerea efectelor negative ale stresului. Am J Nurs 1979;79:1953-1955. Seyle H. Stresul vieţii. New York: McGraw-Hill; 1976.

Selye H. Stresul şi medicina holistică. Fam Community Health. 1980;3:85-88.

Rolf I. Rolfing: integrarea structurilor umane. New York: Perennial Library, Harper and Row; 1977.

Petersen T, Larsen K, Nordsteen J. Metoda McKenzie în comparaţie cu manipularea atunci când este utilizată ca adjuvant la informaţii şi sfaturi la pacienţii cu dureri de spate care se prezintă cu centralizare sau periferizare. Un studiu randomizat controlat. Coloana vertebrală. Publicat online

27 februarie 2011.

Travell J, Simons D. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual; volumul 1 şi 2. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Mennell JM. Utilizarea terapeutică a frigului. J Am Osteopat Asoc. 1975;74: 1146-1158.

Gray G. Gray Institute - Ştiinţe funcţionale aplicate. http://www.grayinstitute. com. Accesat 3/10/11.

Jones L. Tulpina şi contrasolicitarea. Colorado Springs, CO: Academia Americană de Osteopatie; 1981.

Mitchell Jr FL. Formarea şi măsurarea alfabetizării senzoriale în relaţie cu diagnosticul osteopatic structural şi palpator. J Am Osteopat Asoc. 1976;75:874-884.

Ebner M. Masajul ţesutului conjunctiv: teorie şi aplicare terapeutică. Edinburgh: E&S Livingstone; 1962.

Dvorak J, Dvorak V. Medicină manuală: diagnostic. New York: Thieme-Stratton; 1984.

Korr IM. Măduva spinării ca organizator al proceselor bolii. IV. Transportul axonal şi funcţia neurotrofică în relaţie cu disfuncţia somatică. J Am Osteopat Asoc. 1981;80:451-459.

Spiritualitate şi Vindecare

Lara Pizzorno, MDiv, MA, LMT

puterea, perspicacitatea şi bucuria, dar şi cercetările ştiinţifice recente au făcut, în sine, o poziţie atât de necritică nu numai iraţională, ci iresponsabilă din punct de vedere medical.

P BAMENUL CONCEPTUAL PENTRU EFICACITATEA SPIRITULUI ÎN VINDECAREA

Există dovezi semnificative că, pentru a folosi terminologia descriptivă inventată de Dr. Larry Dossey, trăim într-un univers nonlocal şi suntem, la nivelul nostru cel mai profund, fiinţe nonlocale noi înşine. În aerul rarefiat al fizicii cuantice, precum şi într-o serie de experienţe comune care nu se vor încadra perfect în limitele raţionalismului reducţionist, cum ar fi deja vu, sincronicităţile, premoniţiile şi experienţele apropiate de moarte, dovezile sugerează în mod clar că o Forţă Creativă Inteligentă se manifestă în tot universul, inclusiv

pe noi, şi că această Forţă, la care eu mă refer local, nu este puncte în spaţiu. sau corpuri) sau chiar la momente unice în timp. În ciuda progreselor recente în genomică, abia am început să zgâriem suprafaţa Cine şi ceea ce suntem cu adevărat.

În cărţile sale, Healing Beyond the Body şi Reinventing Medicine, Dr. Dossey oferă un cadru conceptual care integrează trecutul medicinei moderne, oferind în acelaşi timp o perspectivă asupra viitorului acesteia. Dossey împarte istoria medicinei ştiinţifice în trei epoci, pe care le numeşte Era I, Era II şi Era III.

Era I, prima eră medicală ştiinţifică, care a început în jurul anului 1860, este generată de legile clasice ale materiei şi energiei, modelul mecanicist al universului prezentat de Sir Isaac Newton care întemeiază fizica newtoniană. Potrivit acestui punct de vedere, întregul univers este un vast mecanism de ceas care funcţionează conform principiilor deterministe, cauzale. În Era I, realitatea este compusă din energie şi materie, iar mintea este considerată un artefact, o amăgire produsă de reacţiile chimice care au loc în creier.

Era I – medicina materialistă, mecanicistă – continuă să funcţioneze ca fundament conceptual al practic tuturor formelor de medicină modernă de astăzi – medicamente (alopate sau „verzi"), chirurgie, radiaţii, resuscitare cardiopulmonară, chiropractică, nutriţie, vitamine, terapie genetică, manipulare ADN, transplanturi de organe, clonare etc. – orice formă de terapie care se concentrează exclusiv pe efectele corpului. Evident, medicina Epocii I este de natură locală – restrânsă în timp şi spaţiu – şi nu poate explica o gamă largă de fenomene, cum ar fi efectul placebo, boli psihosomatice (de exemplu, tulburare de stres post-traumatic) sau influenţa credinţei (materialism, precum şi credinţe spirituale) asupra corpului.

După cel de-al Doilea Război Mondial, Epoca a II-a, ceea ce numim acum medicină minte-corp (deşi un termen mai precis ar fi medicina creier-corp, deoarece această viziune rămâne localizată şi materialistă) a început să prindă contur. Jean-Martin Charcot, marele neurolog din secolul al XIX-lea, a studiat reacţiile isterice şi efectul sugestiei asupra funcţiei corporale. Freud, un student al lui Charcot, a extins aceste idei şi a subliniat influenţa inconştientului asupra sănătăţii şi comportamentului.

Deşi până la mijlocul secolului al XX-lea, majoritatea autorităţilor au decis că mintea sau conştiinţa nu erau necesare, iar termenii erau pur şi simplu simboluri redundante pentru creier, a devenit evident prin intermediul bolii psihosomatice că creierul afectează într-adevăr corpul. Hans Selye a demonstrat că şobolanii şi şoarecii închişi în spaţii apropiate şi supuşi factorilor de stres din mediu pe care nu i-au putut nici prezice, nici controlaţi (de exemplu, zgomote puternice intermitente sau şocuri electrice) au dezvoltat ulceraţii gastrointestinale, hipertensiune şi boli de inimă şi au murit adesea.

Apoi, cercetările asupra efectului placebo au demonstrat că prin sugestie, aşteptări şi gândire pozitivă, mintea ar putea avea efecte atât benefice, cât şi negative asupra corpului. Deşi este considerat nenorocirea cercetătorilor care au conceput studiul dublu-orb pentru a încerca să-i elimine efectele, placebo nu numai că nu va dispărea, dar unii cercetători

estimează că răspunsul placebo este responsabil pentru 30% până la 50% din efectul multor medicamente și până la 100% din anumite proceduri chirurgicale. 2002, care a comparat sunătoare cu Zoloft și placebo, și o alta, o meta-analiză a studiilor cu antidepresive între 1979 și 1996, publicată în mai 2002. În primul studiu, sunătoarea a vindecat complet 24% dintre persoanele depresive care au primit-o, Zoloft a vindecat și a vindecat pe deplin 222%%, și a vindecat complet. Meta-analiză a fost realizată de psihiatrul din Seattle Arif Khan, care a studiat efectul placebo în 96 de studii depuse la Food and Drug Administration și a constatat că în 52% dintre acestea, efectul antidepresivului, fie el botanic sau farmaceutic, nu a putut fi diferențiat de cel al placebo. Câteva alte recenzii publicate recent în JAMA au remarcat că, în tratamentul depresiei, efectul placebo pare să fie în creștere. Procente mai mari de oameni au avut tendința să se îmbunătățească cu placebo în timpul studiilor cu antidepresive în 2000 decât în 1981.8-14.

Experimentele imagistice, în timpul cărora au fost efectuate scanări imagistice prin rezonanță magnetică pentru a evalua activitatea regională a creierului ca răspuns la stimuli dureroși, după ce subiecții au fost pregătiți să aibă așteptări pozitive sau negative, au arătat că așteptări diferite fac ca rețele cerebrale diferite să fie activate după același stimul. Efectul analgezic care însoțește așteptările pozitive a fost asociat cu activitatea în cortexul cingulat anterior pregenual, o regiune cheie a creierului pentru controlul autonom și stocarea amintirilor emoționale. Așteptarea negativă, care a inversat complet efectul analgezic al medicamentului opioid anti-durere remifentanil, a fost asociată cu o activitate crescută în hipocamp, o zonă a creierului care joacă un rol central în memorie și anxietate legată de durere.15

Un studiu controlat randomizat, single-orb, efectuat cu pacienți care se confruntă cu sindromul colonului iritabil (IBS) a investigat dacă efectele placebo ar putea fi dezagregate în două componente principale - ritualul placebo singur (acupunctura simulată în acest studiu) și ritualul placebo plus o relație de susținere pacient-medic. Constatările cheie au concluzionat că (1) efectele placebo autentice ar putea fi semnificative din punct de vedere statistic și clinic în timp într-o populație clinică și (2) relația pacient-medic a fost cea mai solidă componentă a efectului placebo.16

Cel mai recent, un mic studiu clinic pilot la pacienții cu IBS a demonstrat că chiar și pastilele placebo etichetate deschis drept placebo au condus la o îmbunătățire clinică robustă. Că efectele placebo pot fi obținute fără înșelăciune are implicații enorme pentru îngrijirea clinică. O implicație a acestor studii este că contextul de vindecare oferit de o relație îngrijitoare medic-pacient poate aduna forțe extrem de puternice în creier, forțe cel puțin la fel de puternice ca un medicament opiaceu administrat intravenos.17

Aceste studii sugerează cu tărie că avem multe de învățat din medicina minte-corp (sau medicina Epocii II în cadrul euristic al lui Dossey). Cu toate acestea, deși medicina Epocii a II-a a depășit granițele materialiste ale fizicii newtoniene pentru a include orice terapie care subliniază efectele conștiinței individului, acest medicament, deși recunoaște mintea ca un factor important în vindecare, restrânge activitatea conștiinței în interiorul corpului

individului. Terapiile din era II includ psihoneuroimunologie, consiliere, hipnoză, biofeedback, terapii de relaxare, grupuri de sprijin etc.

Medicina astăzi rămâne o combinaţie a erelor I şi II - de exemplu, pacienţii cu cancer primesc consiliere psihologică împreună cu chimioterapie, intervenţii chirurgicale, vitamine şi consiliere nutriţională. În bolile de inimă, managementul stresului este utilizat împreună cu manipulări alimentare, blocante Ş sau medicamente cu statine şi chirurgie de bypass coronarian. Principala concluzie aici este că atât Epocile I, cât şi Epocile II sunt descriptive ale unui univers în care mintea sau conştiinţa este localizată şi echivalată cu creierul individual. Se presupune că conştiinţa este un produs secundar al chimiei şi fiziologiei creierului – în ciuda faptului că nimeni nu ştie cum „facă" creierul mintea, sau chiar dacă o ştie. După cum au observat un număr de filozofi şi fizicieni moderni, nimeni nu are nici cea mai mică idee cum mintea sau conştiinţa pot apărea din orice material. Nimeni nu ştie măcar cum ar fi să ai cea mai mică idee despre cum orice material ar putea fi conştient. Pentru a-l cita pe fizicianul Niels Bohr, „Desigur, nu putem găsi nimic în fizică sau chimie care să aibă nici măcar o legătură îndepărtată cu conştiinţa."18

Când Descartes a rostit celebrul său dicton „Cred, deci sunt", a văzut creierul ca pe un traductor de semnal, un echipament prin care a fost primită intrarea Minţii, în special în glanda pineală, şi de aici a fost transmisă în planul material. Deşi dualismul descartezian a fost folosit nu numai pentru a bifurca realitatea, ci şi pentru a respinge orice nu este perceptibil prin simţuri, acesta este exact opusul a ceea ce Descartes a susţinut de fapt că este adevărul despre realitate. Pentru Descartes, lumea materială şi simţurile noastre nu sunt de încredere, în timp ce Mintea (nu creierul) pe de altă parte, este singura asigurare de bună credinţă a existenţei noastre.

Pentru a rezuma, Era I a subliniat o abordare complet fizică, bazată pe corp a sănătăţii şi bolii, pe care Era II a extins-o prin recunoaşterea efectelor minţii – deşi mintea este de obicei (şi fără fundaţie ştiinţifică) echivalată cu creierul, iar efectele minţii-corp rămân limitate la interiorul fiecărui individ – propria minte afectând doar propriul corp. Această restricţie este ţinta deschiderii şi extinderii ulterioare care are loc în Era a III-a, unde Dossey crede că dovezile din fizica actuală şi propria noastră experienţă ne împing ferm, deşi lovind şi ţipând, la transformarea paradigmei.

Era a III-a, medicina non-locală, se bazează pe fizica cuantică actuală, care descrie o lume în şi prin care Energia Unică, la care mă voi referi ca Minte, Dumnezeu sau Spirit, se mişcă nelimitată de timp sau spaţiu. În ultimii 50 de ani, fizicienii au stabilit cu fermitate că atomii şi electronii se comportă nonlocal, iar acest lucru sugerează că nonlocalitatea este adevărul care stă la baza lumii vizibile pe care o locuim şi, prin urmare, neapărat şi adevărul nostru.

Debutul ştiinţific al universului non-local a avut loc în 1935, când Albert Einstein, Boris Podolosky şi Nathen Rosen au publicat faimoasa lucrare, „Descrierea mecanică cuantică a realităţii fizice poate fi considerată completă?" Ei au subliniat că, în anumite condiţii, fotonii declanşaţi în direcţii opuse cu viteza luminii ar putea încă să aibă o conexiune între ei, o conexiune pe care Einstein a descris-o ca o „acţiune fantomatică la distanţă" şi care l-a

deranjat foarte mult, deoarece ar permite posibilitatea ca mesajele să fie trimise mai repede decât viteza luminii. Deoarece, conform teoriei relativităţii, este imposibil ca o conexiune informaţională să fie menţinută între două puncte care se retrag unul de celălalt cu viteza luminii, Einstein – în mod eronat aşa cum ştim acum – a concluzionat că ceva nu era fundamental în neregulă cu teoria cuantică.

În 1964, fizicianul John Bell de la Organizaţia Europeană pentru Cercetare Nucleară (CERN) a demonstrat teorema inegalităţii de anvergură cunoscută acum sub numele de Teorema lui Bell şi a descris riguros consecinţele acţiunii lui Einstein la distanţă. Teorema lui Bell a sugerat că, dacă un experiment care implică protoni care se declanşează în direcţii opuse, atunci, potrivit unui alt fizician câştigător al Premiului Nobel, Brian Josephson, „trebuie să existe un mecanism prin care setarea unui dispozitiv de măsurare poate influenţa citirea unui alt instrument, oricât de îndepărtat este."19

Experimentele de fizică adecvate care testează această presupunere au fost efectuate în mai multe laboratoare din întreaga lume: de Freeman şi Clauser la Berkeley în 1972, de Aspect şi colegii săi la Paris în 1982 şi de Gisin de la Universitatea din Geneva în 1997. Ceea ce au arătat toate aceste experimente este că atunci când se măsoară polarizarea unei perechi de fotografii în direcţii diferite, călătorind în aceleaşi direcţii de fotografie, polarizarea unui foton pare a fi alterată prin simplul act de observare a celuilalt, chiar şi atunci când fotonii sunt larg separaţi pe distanţe de câţiva kilometri. În rezumat, experimentele de laborator au confirmat că există o corelaţie non-locală între fotoni, o corelaţie pe care fizicianul David Bohm, în manualul său de fizică, The Undivided Universe, o numeşte „interconexiune cuantică".20

Deşi imaginea noastră „realistă" naivă a realităţii noastre este una în care indivizii separaţi îşi ocupă propriile puncte bine circumscrise în spaţiu-timp, fizica modernă, în ultimii 30 de ani, a afirmat că acest concept este incorect. Viziunea fizicianului cuantic este că trăim într-o realitate non-locală în care putem fi afectaţi de evenimente îndepărtate în spaţiu şi timp de conştientizarea noastră obişnuită.

O avalanşă de date susţine acest punct de vedere. Această cercetare include experimente recent declasificate ale Agenţiei Centrale de Informaţii, desfăşurate în timpul Războiului Rece, care implică vizualizarea de la distanţă, care au fost efectuate la Institutul de Cercetare Stanford, precum şi literalmente milioane de experimente la Princeton Engineering Anomalies Research Facility (PEAR) care demonstrează că indivizii pot afecta mental funcţia dispozitivelor electronice sensibile nu numai indiferent de distanţă, ci şi în viitor. Când sunt aplicate individului, aceste date sugerează în mod clar că suntem în mod fundamental fiinţe nelocale pentru care graniţele acceptate impuse de spaţiu şi timp nu sunt limitările ineluctabile pe care le-am definit ca fiind. După cum a spus David Bohm, "Fiecare persoană înglobează ceva din spiritul celuilalt în conştiinţa sa. În adâncul conştiinţei omenirii este una. Aceasta este o certitudine virtuală... şi dacă nu vedem asta este pentru că ne orbim faţă de ea."21

Studii recente au demonstrat că celulele epiteliale intestinale pot induce un comportament sincron în celulele vecine care au fost separate mecanic şi nu pot comunica prin mecanisme chimice sau electrice. Acest sistem de semnalizare a comunicaţiilor nechimice, neelectrice (nelocale) poate juca nu numai un rol în răspunsurile celulare sincrone, adecvate stimulului la stimuli nocivi, dar poate, de asemenea, să dea sens unui număr de comportamente celulare imposibil de explicat doar pe baza sistemelor convenţionale de semnalizare celulară.22

Dovezile din fizica cuantică indică o Energie Creativă, Inteligenţa sau Mintea Unică ca fiind fundamentale, transcendend mintea fizică sau ego-ul şi prezente peste tot atât în spaţiu, cât şi în timp. Într-un sens foarte real, fizicienii universului descriu acum este harta pe care apare o nouă viziune asupra lumii. Ei sunt cartografii exploratori ai unei noi viziuni asupra conştiinţei, o viziune care forţează o schimbare semnificativă în presupunerile noastre despre natura minţii noastre şi relaţia acesteia cu corpul nostru fizic.

Adevărul este că nicio descriere localizată, mecanicistă, a ceea ce se întâmplă în creier nu poate arunca vreo lumină asupra motivului pentru care există conştiinţa. Potrivit fizicianului şi astronomul David Darling, există un motiv foarte simplu pentru aceasta: "Creierul nu produce deloc conştiinţă, la fel cum un televizor nu creează programele care apar pe ecranul său. Dimpotrivă, creierul filtrează şi restricţionează conştiinţa, la fel cum simţurile noastre limitează totalitatea experienţei la care altfel am putea avea acces relaţia dintre cei doi filosofi Michael Grosso."18 conştiinţa sau mintea şi creierul sunt oarecum analoge cu cea dintre un radio şi undele radio. Radioul nu produce unde radio, ci pur şi simplu le detectează, le transmite şi le filtrează. Dacă radioul tău se defectează, nu rezultă că sunetele pe care le ascultai au încetat să mai existe. Pur şi simplu încetează să fie detectabile.23

În Era a III-a, mintea este recunoscută a fi mai mult decât creierul, deoarece o cantitate copleşitoare de date ştiinţifice demonstrează că mintea poate face lucruri pe care creierul nu le poate face, cum ar fi acţionarea de la distanţă faţă de corp şi în afara timpului prezent. Medicina Epocii a III-a recunoaşte că un aspect al minţii tale nu este limitat la corpul tău, creierul tău sau acest moment în timp, ci este legat de Minte cu un „M" majuscul, aspectul infinit, etern al Conştiinţei, care este o parte naturală a ceea ce suntem în esenţă. Pe lângă cercetările efectuate la Stanford şi Princeton, acest aspect al fiinţei noastre a fost demonstrat în numeroase studii care dezvăluie că vindecarea poate fi realizată la distanţă prin gânduri, intenţii şi rugăciuni directe, iubitoare, pline de compasiune pentru alţii, chiar şi pentru cei care nu sunt conştienţi de aceste eforturi pentru bunăstarea lor.

-S EFECTELE VINDECĂTORII ALE RUGĂCIUNII — DOVĂ A ACTIVITĂŢII NONLOCALE A CONŞTIINŢEI

Un număr mare de dovezi ştiinţifice credibile arată că mintea îndreptată în rugăciune poate funcţiona la distanţă pentru a schimba procesele fizice într-o varietate de organisme. Pe lângă oameni, subiecţii studiului au inclus apă, enzime, bacterii, ciuperci, drojdie, globule roşii, celule canceroase, celule stimulatoare cardiace, seminţe, plante, alge, larve de molii,

șoareci și pui - o gamă largă de entități al căror răspuns este foarte puțin probabil să se datoreze efectului placebo.

Procesele influențate includ activitatea enzimelor, ratele de creștere a globulelor albe leucemice, ratele de mutație ale bacteriilor, germinația și ratele de creștere ale diferitelor semințe, rata de ardere a celulelor stimulatoare cardiace, rata de vindecare a rănilor, scăderea dimensiunii gușilor și a tumorilor, scăderea timpului necesar pentru a se trezi din efectul anesteziei autonome, precum rata de anestezie a pielii, hemoliza celulelor roșii din sânge și nivelul hemoglobinei.24

După cum a menționat Dossey într-un articol publicat în Explore în 2008, intitulat „Cercetarea vindecării: ceea ce știm și ceea ce nu știm", aproximativ opt analize sistematice sau meta-analize ale studiilor care implică intenții de vindecare și rugăciune au fost publicate în reviste revizuite de colegi; toți în afară de unul au ajuns la concluzii pozitive. Cea mai amănunțită analiză până în prezent este o revizuire din 2003 realizată de Jonas și Crawford, în care au analizat datele din 2200 de rapoarte publicate, inclusiv 122 de studii de laborator, 80 de studii randomizate controlate, 128 de rezumate sau recenzii, 95 de rapoarte de studii observaționale și studii nerandomizate și 271 de rapoarte de caz, studii descriptive și conservatoare25. este o dovadă care sugerează că mintea și materia interacționează într-un mod care este în concordanță cu ipotezele vindecării la distanță. Intenția mentală are efecte asupra sistemelor aleatoare nevii (cum ar fi generatorii de numere aleatoare) și pot avea efecte asupra sistemelor vii."26

Dossey se concentrează asupra semnificației cheie a acestei concluzii: dacă intenția mentală poate afecta sisteme aleatoare nevii, aceasta sugerează că conștiința este de natură non-locală, o constatare care are implicații mult dincolo de a fi pur și simplu „un nou instrument în punga neagră a medicului".25

După cum notează Dossey, „Dacă examinăm gama de categorii analizate de Jonas și Crawford, găsim efecte de intenționalitate la nivel macroscopic, ca în studiile de vindecare care implică persoane întregi; la nivel de țesut, ca și în studiile care implică populații de diferite tipuri de celule; la nivel microbian, ca în studiile care implică rate de creștere, la nivel de bacterii și ciuperci, la nivel molecular; cinetica enzimatică și reacțiile biochimice și la nivel subatomic, ca în generatoarele de evenimente aleatoare, în care oamenii încearcă să influențeze distribuția unilor și a zerourilor Faptul că efectele intenționalității sunt demonstrate în acest spectru enorm al naturii, de la macrolume la mezolume la microlume, sugerează că am descoperit un principiu general, omniprezent al intenționalității în natură. Aplicarea ei în domeniul sănătății este evidentă.25

DOMENIILE SPECIFICE ÎN CARE RUGAȚIUNEA ȘI ACTIVITATEA RELIGIOASĂ S-A DEDAT EFICACE LA OM

Boli Cardiovasculare

Epidemiologul social, Jeff Levin, PhD, cercetător senior al National Institutes of Health, este recunoscut ca unul dintre cercetătorii de frunte în domeniul spiritualității și sănătății. În

cartea sa, God, Faith and Health, Levin oferă o privire de ansamblu asupra studiilor publicate care oferă dovezi convingătoare pentru legătura dintre sănătate şi un spectru larg de credinţe şi practici spirituale, inclusiv rugăciunea, participarea la slujbe religioase, meditaţia şi credinţa într-o realitate spirituală (adică Dumnezeu sub orice nume).4

Ca student absolvent în primul an la Şcoala de Sănătate Publică a Universităţii din Carolina de Nord din Chapel Hill, Levin a devenit intrigat de două articole care au găsit o legătură surprinzător de semnificativă între spiritualitate şi bolile de inimă, o legătură care rămâne una dintre cele mai bine cercetate domenii ale efectelor pozitive ale comportamentului religios asupra sănătăţii.

În Dumnezeu, credinţă şi sănătate, Levin a remarcat că în 2001, literatura medicală conţinea mai mult de 50 de studii în care practicile religioase s-au dovedit a fi protectoare pentru o gamă largă de afecţiuni legate de bolile de inimă: moartea din cauza bolilor sistemului circulator; incidenţa bolilor cardiace aterosclerotice şi deces; incidenţa infarctului miocardic şi deces; incidenţa bolilor coronariene, prevalenţa şi decesul; moartea bolilor cardiace reumatice, nereumatice şi hipertensive; incidenţa anginei pectorale; prevalenţa calcificării aortice; deces din cauza endocarditei cronice; şi incidenţa a numeroşi factori de risc, inclusiv colesterolul, lipidele, aportul caloric şi de grăsimi şi trigliceridele.

Efectele protectoare oferite de credinţa şi/sau practica religioasă pe care Levin le citează dintr-o serie de studii sunt departe de a fi nesemnificative:

Oamenii de ştiinţă de la Centrul de Statistică a Sănătăţii din Missouri au descoperit că rata deceselor din cauza bolii cardiace ischemice la membrii Bisericii Reorganizate a lui Isus Hristos a Sfinţilor din Zilele din Urmă a fost cu 20% mai mică decât cea a altor locuitori din Missouri.

Anchetatorii de la Universitatea din Colorado, Universitatea Case Western Reserve şi Universitatea Johns Hopkins au studiat tiparele ratei de deces în poporul Amish din Ordinul Vechi din Indiana, Ohio şi Pennsylvania. Bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 41 şi 69 de ani au avut o rată de deces cu 35% mai mică din cauza bolilor sistemului circulator decât bărbaţii non-Amish de aceeaşi vârstă.

O echipă de la Universitatea din Utah a descoperit că în rândul mormonilor, rata deceselor din cauza bolii cardiace ischemice a fost cu 35% mai mică decât cea a non-mormonii, iar mormonii aveau, de asemenea, un risc mai scăzut de deces din cauza bolilor cardiace hipertensive şi reumatice.

• Cercetătorii de la Institutul de Medicină Socială din Utrecht au descoperit că adventiştii de ziua a şaptea aveau un risc cu 57% mai mic de deces din cauza bolii cardiace ischemice decât neadventiştii.

În plus faţă de aceste studii care se concentrează asupra comunităţilor cu practici de stil de viaţă bine-cunoscute care promovează sănătatea, un studiu care nu se limitează la un anumit grup religios a găsit, de asemenea, o asociere inversă între frecvenţa prezenţei

religioase şi ratele bolii aterosclerotice atât la bărbaţi, cât şi la femei.27 Chiar şi după ce au luat în considerare efectele fumatului, statutul socioeconomic şi duritatea apei, riscul pentru ateroscleroză în rândul bărbaţilor care suferă de ateroscleroză a fost mai puţin frecvent decât 40% în rândul bărbaţilor. bărbaţi care frecventau rar la biserică. Riscul de a muri din cauza bolilor de inimă în rândul femeilor a fost de aproximativ de două ori mai mare în rândul celor care frecventau la biserică puţin frecvent, în comparaţie cu cei care frecventau la biserică săptămânal sau mai mult.

Boala coronariană

Poate că cercetarea care a forţat cel mai decisiv problema recunoaşterii şi încorporării naturii noastre non-locale în practica medicinei a avut loc în 1988 în Unitatea de îngrijire coronariană de la Spitalul General San Francisco, când cardiologul Randolph Byrd a efectuat un studiu privind efectele rugăciunii la distanţă asupra vindecării. studiază efectul rugăciunii asupra tratamentului. Pe o perioadă de 10 luni, un computer i-a repartizat pe cei 393 de pacienţi care au acceptat să participe fie unui grup pentru care s-a rugat de către grupurile de rugăciune la domiciliu (192 de pacienți), fie unui grup de control care nu a primit acest sprijin de rugăciune (201 pacienți).

Studiul a fost randomizat şi dublu-orb, astfel încât nici pacienţii, nici asistentele şi nici medicii nu ştiau care pacienţi se află în ce grup. Byrd a recrutat membri ai mai multor grupuri protestante şi romano-catolice din toată ţara pentru a se ruga. Persoanelor care se roagă li s-a dat prenumele pacienţilor lor şi o scurtă descriere a diagnosticului şi stării lor şi li s-a cerut să se roage în fiecare zi, dar nu li s-au dat instrucţiuni despre cum să facă acest lucru. Fiecare persoană s-a rugat pentru mulţi pacienţi diferiţi, aşa că fiecare pacient avea între cinci şi şapte persoane care se roagă pentru el sau ea.

Zece luni mai târziu, când rezultatele au fost evaluate, Byrd a prezentat o provocare semnificativă pentru status quo-ul medical. Pacienţii care au primit sprijin în rugăciune au fost de cinci ori mai puţin probabil să necesite antibiotice (3 faţă de 16 pacienţi); de trei ori mai puţin probabil să dezvolte edem pulmonar (6 faţă de 18 pacienţi); niciunul din grupul pentru care sa rugat nu a necesitat intubare endotraheală faţă de 12 din grupul pentru care nu sa rugat; şi mai puţini pacienţi din grupul rugat pentru au murit (13 faţă de 17 pacienţi), diferenţă care nu a fost considerată semnificativă statistic. În general, pacienţii rugaţi au obţinut un avantaj de 5% până la 7% faţă de controale, un nivel foarte respectabil de îmbunătăţire în comparaţie cu alte domenii ale medicinei, aşa cum arată Dossey în comparaţia sa din rezultatele studiului Reinventing Medicine of the Byrd cu cele găsite într-o meta-analiză a faptului că aspirina a ajutat la prevenirea atacurilor de cord, publicată în Science în 1990, deşi această aspirina a fost prevenită eficientă în 1990. meta-analiza a constatat că doar 5 din 25 de studii au arătat că aspirina are vreo valoare, în timp ce 80% au descoperit că nu oferă niciun avantaj clinic.

Un studiu din 2001 a fost conceput pentru a investiga dacă scorurile dintr-un chestionar care măsoară bunăstarea spirituală sunt corelate cu progresia sau regresia bolii coronariene, măsurate cu date computerizate de cateterism cardiac. Participanţilor la

Studiul Dr. Dean Ornish pentru stilul de viaţă al inimii li s-a oferit „Inventarul de orientare spirituală". O diferenţă semnificativă a fost găsită în scorurile de spiritualitate între un grup de control şi un grup de cercetare care a practicat meditaţia zilnică. Scorurile de spiritualitate sunt foarte corelate cu gradul de progresie sau regresie a obstrucţiei arterei coronare a unui individ pe o perioadă de 4 ani. Cei cu cele mai mici scoruri de bunăstare spirituală au experimentat cea mai mare progresie a obstrucţiei coronariene, în timp ce cei cu cele mai mari scoruri au prezentat cea mai mare regresie. Autorii au concluzionat că lipsa de bunăstare spirituală ar putea fi un factor important în dezvoltarea bolii coronariene.29

Alte studii recente au avut rezultate mai puţin pozitive, în special studiul foarte mediatizat de la Harvard Medical School of the Therapeutic Effects of Prayer (STEP) publicat în 2006.30 STEP a implicat 1802 pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de bypass coronarian în şase spitale diferite din SUA. Subiecţii au fost repartizaţi în trei grupuri: 604 pacienţi cărora li s-a spus că s-ar putea – sau s-ar putea să nu – să li se roage, dar au fost (Grupul 1); 597 de pacienţi au spus, de asemenea, că s-ar putea – sau s-ar putea să nu – să fie rugaţi şi nu au fost (Grupul 2); şi 601 de pacienţi li s-a spus că vor fi cu siguranţă rugaţi pentru şi au fost (Grupul 3).

Două grupuri catolice şi un grup protestant au fost aleşi să se roage. Li s-a dat prenumele şi iniţiala numelui celor pentru care se rugau şi au fost îndrumaţi să se roage pentru ei folosind o rugăciune prescrisă, după care li s-a permis să se roage aşa cum doreau. Rugăciunile au început în seara sau în ziua operaţiei şi au durat 2 săptămâni.

Rezultatele au fost sumbre. În grupul 1 (cei au spus că s-ar putea ruga pentru ele şi au fost), 52% au avut complicaţii postoperatorii. În grupul 2 (cei li s-a spus că s-ar putea ruga pentru el, dar nu s-au rugat), 51% au avut complicaţii postoperatorii, iar grupul 3 (cei au spus că se vor ruga cu siguranţă şi că au fost) au avut cel mai rău rezultat - 59% au avut complicaţii postoperatorii.

Revizuirea lui Dossey din 2008 a stării cercetării de vindecare, „Cercetarea vindecării: ceea ce ştim şi ceea ce nu ştim", oferă o explorare detaliată a posibilelor explicaţii pentru acest rezultat.25

Problemele cheie pe care le ridică Dossey sunt:

Efectul rugăciunii străine atât a pacientului, cât şi a prietenilor şi familiei acestuia ar fi putut face imposibilă separarea efectelor rugăciunii de studiu.

Grupul 3, în comparaţie cu grupurile 1 şi 2, a avut un risc mai mare de complicaţii postoperatorii, deoarece acest grup a avut o incidenţă mai mare a antecedentelor de fumat, o incidenţă mai mare a emfizemului şi a bronşitei cronice, o rată mai mare de intervenţii chirurgicale de bypass coronarian pe trei vase şi o rată mai mică de utilizare a blocantului Ş (care unii experţi consideră că este protector în timpul operaţiei de bypass coronarian).

A spune Grupurilor 1 şi 2 pentru care s-ar putea să nu se roage ar fi putut determina aceşti pacienţi să se fi rugat mai mult pentru ei înşişi şi să aibă rugăciuni solicitate mai agresiv de

la prieteni şi familie, astfel încât ar fi putut ajunge să primească mai mult, mai degrabă decât mai puţină rugăciune, decât Grupul 3.

A le spune pacienţilor din Grupul 3 că se vor ruga pentru care ar fi putut cauza „anxietate de performanţă" în acest grup, atenuând efectele benefice ale rugăciunii.

Credinţele şi intenţiile experimentatorilor, despre care se ştie că sunt susţinători ai efectelor minte-corp intrapersonale, dar nu a efectelor interpersonale non-locale, ar putea avea un impact negativ asupra rezultatelor.

STEP a atras multă atenţie mass-media cu ani de zile înainte de a fi publicat, mai mulţi oameni de ştiinţă prezicând că va arăta în mod decisiv dacă rugăciunea a fost eficientă, iar criticii prevăzând cu încredere că va eşua. Având în vedere alte dovezi, cum ar fi studiile la non-oameni în care gândurile şi intenţiile negative ale experimentatorilor s-au corelat cu efectele biologice negative într-o varietate de sisteme vii,31 nu este nerezonabil să se ridice posibilitatea ca intenţiile scepticilor să fi afectat rezultatul STEP.

O altă critică, şi poate cea mai importantă, este aceea că metodologia utilizată în STEP (şi până în prezent toate studiile clinice privind intenţia de vindecare la distanţă) nu seamănă cu „viaţa reală". Ne rugăm pentru cei dragi, pe care îi cunoaştem intim, le pasă profund şi pentru care simţim empatie şi compasiune necondiţionată. Ne rugăm din inimă, nu o „rugăciune standardizată" scrisă pentru persoane pe care nu le cunoaştem. În plus, nu ne limităm rugăciunile pentru cei cărora le pasă la doar 2 săptămâni; în comparaţie, în studiul Byrd, subiecţii s-au rugat pentru o perioadă de peste 10 luni. După cum a spus Dossey atât de potrivit, „„Rugăciunea în sălbăticie" la „oamenii în libertate" nu seamănă cu rugăciunea STEP."25

Cercetările care au analizat rezultatele „rugăciunii în sălbăticie", cum ar fi studiul Achterberg care foloseşte vindecători nativi hawaieni, au produs rezultate pozitive puternice.32 După doi ani în care a câştigat încrederea acestei comunităţi de vindecători, Achterberg a recrutat 11, care în medie şi-au urmat tradiţia de vindecare timp de 23 de ani. Fiecare a fost rugat să aleagă o persoană cu care a simţit o legătură profundă. Destinatarii au fost plasati intr-un scaner de rezonanta magnetica functionala si izolati de toate formele de contact senzorial cu vindecatorii, care apoi si-au trimis intentiile de vindecare la distanta la intervale aleatoare de 2 minute care nu puteau fi anticipate de catre destinatari.

S-au găsit diferenţe semnificative între condiţiile experimentale (trimitere) şi de control (fără trimitere) (P = 0,000127); adică a existat mai puţin de aproximativ o şansă din 10.000 ca şansa să poată explica rezultatele. Zonele creierului activate în timpul intervalelor de trimitere includ zona cingulată anterioară şi mijlocie, precuneus şi zona frontală. Acest studiu nu numai că demonstrează că intenţiile de vindecare la distanţă, pline de compasiune pot exercita efecte măsurabile asupra creierului unui receptor izolat senzorial, dar sugerează că o conexiune empatică între vindecător şi primitor este vitală.

Hipertensiune arterială

atât de multe studii în acest domeniu încât Levin şi colab. au simţit nevoia să le rezumă şi au făcut acest lucru într-o revizuire detaliată care a fost publicată în jurnalul britanic, Social Science and Medicine.3 Revizuirea lor a remarcat o corelaţie inversă semnificativă între angajamentul religios puternic şi tensiunea arterială, care era evidentă indiferent de religia pe care o alege un individ să practice, locaţia sa geografică sau strămoşi.

Unele dintre studiile discutate în această revizuire au inclus:

Un studiu din California pe adulţi de origine chineză, filipineză şi japoneză, care a constatat că cei cu afiliere religioasă au o rată de hipertensiune arterială de 15%, aproximativ jumătate faţă de o rată de 29,3% la cei fără afiliere religioasă.

O examinare a Şcolii de Sănătate Publică de la Harvard a incidenţei hipertensiunii la zuluşii din Africa de Sud, care a constatat că, în rândul femeilor din mediul urban, apartenenţa la o biserică creştină era asociată cu tensiunea arterială normală, în timp ce neafiliarea era legată de hipertensiune arterială, în special în rândul femeilor care au declarat că sunt „vrăjite", care au de două ori mai multe şanse de a avea tensiune arterială crescută decât colegii lor care merg la biserică.

Un studiu asupra familiilor evreieşti din Ierusalim, care a constatat că avantajul apartenenţei religioase se extinde chiar şi asupra familiilor celor implicaţi, indiferent de propria lor activitate religioasă. Copiii al căror tată a urmat yeshiva timp de cel puţin 5 ani au avut o tensiune arterială diastolică medie de 65,2 mm Hg, comparativ cu 74,5 mm Hg pentru cei ai căror taţi au avut o pregătire religioasă mai mică de 5 ani şi 71,5 mm Hg pentru cei ai căror taţi nu aveau educaţie evreiască formală. Comentariul lui Levin despre aceste statistici a fost: „Puţină religie poate fi mai rea decât deloc". Sugerez că diferenţa dintre fiicele celor fără educaţie religioasă formală şi cele cu mai puţin de 5 ani de educaţie religioasă poate fi explicată prin faptul că simpla lipsă de pregătire religioasă formală nu înseamnă că nu aveţi viaţă spirituală, în timp ce alegerea de a întrerupe educaţia religioasă poate indica o nemulţumire faţă de toate lucrurile spirituale din cauza unei întâlniri nesatisfăcătoare cu religia. Câţi dintre noi nu numai că au aruncat o formă de religie organizată pe care am considerat-o intolerabilă, dar l-am limitat în mod eronat pe Dumnezeu la conceptul de Ea predat în religia pe care am dezavuat-o?

Un studiu de comparaţie al Universităţii Duke, care a constatat că persoanele care au participat la slujbele religioase cel puţin săptămânal şi s-au rugat sau au studiat Biblia cel puţin zilnic aveau constant tensiune arterială mai scăzută decât cei care au făcut acest lucru mai rar sau deloc.

Un studiu realizat de Institutul Naţional al Cancerului şi Universitatea Georgetown care a comparat ratele de deces la preoţi cu cele din populaţia generală caucaziană şi a constatat că slujitorii baptişti americani aveau aproape 40% mai puţine şanse de a muri de hipertensiune arterială complicată de boli de inimă, slujitorii prezbiteriani cu 29% mai puţini probabili, iar slujitorii episcopali şi luterani cu 41% mai puţin probabil de a muri de hipertensiune la diviziune.

Un studiu japonez în care cercetătorii au descoperit că preoţii budişti zen aveau şanse mai mari de a muri de hipertensiune arterială decât alţi bărbaţi japonezi.

Mai recent, o meta-analiză a cercetării asupra meditaţiei transcendentale în bazele de date PubMed şi Cochrane până în decembrie 2006, care a identificat nouă studii controlate randomizate, a constatat că practica regulată a meditaţiei transcendentale a redus tensiunea arterială sistolica şi diastolică cu cantităţi semnificative clinic: aproximativ 4,7 şi respectiv 3,2 mm Hg.

Un alt studiu recent pe care Levin nu a discutat în această meta-analiză sa concentrat pe femei şi a examinat asocierea dintre tensiunea arterială, comportamentele de sănătate selectate şi activitatea religioasă. Au fost obţinute date pe 112 femei care aveau cel puţin 35 de ani şi de credinţă iudeo-creştină. Măsurile tensiunii arteriale în repaus au fost luate cu un tensiometru automat; înălţimea şi greutatea au fost măsurate pentru a determina indicele de masă corporală (IMC), iar variabilele intermediare de sănătate (de exemplu, activitatea fizică, fumatul, dieta şi consumul de alcool) au fost măsurate prin chestionar. Un chestionar multifactorial a fost utilizat pentru a evalua diferite dimensiuni ale activităţii religioase. Analiza de regresie multiplă a constatat un efect invers direct atât între tensiunea arterială sistolică, cât şi cea diastolică şi nivelul activităţii religioase, nemediat de modificări ale comportamentelor de sănătate.35

Alte două studii care au fost incluse în meta-analiza lui Levin contrazic teza conform căreia religia este benefică din punct de vedere clinic doar pentru că îi ajută pe oameni să evite comportamentele care produc riscuri. Într-unul dintre aceste studii, oamenii care participau frecvent la biserică şi îşi evaluau religia ca fiind foarte importantă s-au dovedit a avea o tensiune arterială diastolică mai scăzută, iar această asociere a fost valabilă chiar şi pentru fumători. Fumătorii care au evaluat religia ca fiind foarte importantă au avut de 7,1 ori mai puţine şanse de a avea o presiune diastolică anormală decât acei fumători care au acordat un rating scăzut pentru importanţa personală a religiei. Cel de-al doilea studiu a constatat că fumătorii care frecventau la biserică săptămânal sau mai mult au avut de patru ori mai puţine şanse de a avea o presiune diastolică anormală decât participanţii sau cei care nu participau la biserică. Chiar şi atunci când analiza a fost ajustată pentru alţi factori de risc pentru tensiunea arterială, cum ar fi vârsta, statutul socioeconomic şi greutatea, cei care au evaluat religia ca fiind foarte importantă pentru ei şi au frecventat biserica săptămânal sau mai mult au avut presiuni diastolice medii cu aproape 5 mm Hg mai mici decât cei care au evaluat religia ca neimportantă şi au frecventat rar sau niciodată la biserică.33

Un studiu recent a constatat că religiozitatea a avut un efect dăunător asupra tensiunii arteriale. Acest studiu a analizat efectul religiozităţii asupra tensiunii arteriale sistolice, tensiunii arteriale diastolice şi hipertensiunii, folosind date preluate din Chicago Community Adult Health Study, un eşantion probabil de adulţi (n=3105) cu vârsta de 18 ani şi peste care trăiesc în Chicago, Illinois. Rugăciunea a fost asociată cu o probabilitate crescută de hipertensiune arterială, iar spiritualitatea a fost asociată cu creşterea tensiunii arteriale diastolice. Cu toate acestea, variabilele pentru semnificaţie şi iertare au fost asociate cu tensiune arterială diastolică mai scăzută şi probabilitate scăzută de

hipertensiune arterială - constatări care au subliniat importanţa analizării religiozităţii ca fenomen multidimensional.36

Cancer

Zeci de studii epidemiologice raportează că unele grupuri religioase au un risc semnificativ mai scăzut de cancer, atât în general, cât şi pentru multe tipuri specifice. Această cercetare, rezumată de Levin în God, Faith and Health, include următoarele4:

Studii de la UCLA, Universitatea din Utah şi Universitatea din Alberta care au constatat o rată generală mai scăzută a mortalităţii la mormonii de ambele sexe din anii 1950 până în anii 1970, în Utah, California şi Canada. S-a demonstrat că mormonii sunt protejaţi nu doar de moartea de cancer, ci şi de dezvoltarea cancerului.

Studii de la Şcoala de Sănătate Publică a Universităţii Loma Linda care au identificat o incidenţă mai mică a cancerului şi rate de deces pentru adventiştii de ziua a şaptea în general şi pentru mai multe locuri de cancer, inclusiv colon, rect, plămân şi gură.

Un studiu de la Danish Cancer Registry care a arătat că bărbaţii adventişti aveau un risc semnificativ mai scăzut de cancer de colon, sistemul respirator şi vezica urinară.

Un studiu al Universităţii din Indiana care a rezumat 30 de ani de date din California şi a constatat că femeile adventiste au rate mai mari de supravieţuire la 1, 3 şi 5 ani după un diagnostic de cancer de sân. Levin citează date din studii care datează din prima jumătate a anului

secolul al XX-lea care documentează că unele grupuri religioase au o incidenţă mult mai mică a cancerelor de reproducere. Levin analizează datele a peste 50 de studii publicate în anii 1990, toate care arată în mod constant că mormonii, adventiştii de ziua a şaptea, hutteriţii, amish, musulmanii, parşii şi evreii, în special femeile evreieşti, au o incidenţă mai mică (cazuri noi), prevalenţă (cazuri totale) şi mortalitate din cauza cancerelor reproductive.

În rândul evreilor, ratele mai scăzute de cancer uterin şi de col uterin şi inexistenţa virtuală a cancerului penisului au fost atribuite beneficiului igienic al circumciziei, totuşi o serie de alte studii au descoperit că evreii au rate considerabil mai mici de alte site-uri de cancer neînrudite, inclusiv4:

Un studiu olandez de acum peste 50 de ani care a găsit mai puţine decese decât se aştepta în rândul evreilor din cauza cancerului de stomac şi a căilor biliare.

Un studiu al Departamentului Medical al Universităţii din Texas, efectuat pe o perioadă de 15 ani, a constatat o rată medie anuală a deceselor din cauza cancerului pulmonar la bărbaţii gentili de 148,6/100.000, comparativ cu 95,5/100.000 la bărbaţii evrei – cu peste 60% mai mică.

O analiză a Institutului Naţional al Cancerului a datelor din studiile efectuate în New York City, care a constatat rate mai scăzute de deces la evrei în comparaţie cu cele neevrei pentru cancerul bucal, faringelui, prostatei şi vezicii urinare.

Cel puţin 10,8 milioane de americani în viaţă au fost diagnosticaţi cu cancer şi aproximativ 1,5 milioane de cazuri noi de cancer au fost diagnosticate în 2008. Un studiu care examinează rugăciunea pentru sănătate şi sănătatea auto-raportată la 2262 de bărbaţi şi femei cu antecedente de cancer a constatat că 68,5% au declarat că s-au rugat pentru propria lor sănătate, iar dintre aceştia, 72% au raportat o stare de sănătate bună sau mai bună.37

La pacienţii cu cancer avansat, s-a descoperit că bunăstarea spirituală îmbunătăţeşte dramatic calitatea vieţii şi capacitatea pacienţilor de a face faţă şi reduce semnificativ stresul, depresia şi anxietatea.38-40.

SIDA

Recunoaşterea unei dimensiuni spirituale în viaţa unui individ şi rugăciunea de mijlocire s-a dovedit că ambele beneficiază pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA):

Un studiu pe 100 de pacienţi cu SIDA a găsit o corelaţie pozitivă semnificativă între sentimentul de bunăstare spirituală şi rezistenţă.41

Un studiu longitudinal a examinat relaţia dintre schimbările în spiritualitate/religiozitate de la înainte şi după diagnosticarea virusului imunodeficienţei umane (HIV) şi progresia bolii (CD4 şi încărcătura virală la fiecare 6 luni) pe parcursul a 4 ani la 100 de persoane cu HIV. Patruzeci şi cinci la sută dintre subiecţi au prezentat o creştere a religiozităţii/spiritualităţii după diagnosticarea HIV; 42% au rămas la fel; iar 13% au scăzut. Cei care au raportat o creştere a spiritualităţii/religiozităţii au avut o conservare semnificativ mai mare a celulelor CD4 în perioada de 4 ani, precum şi un control semnificativ mai bun al încărcăturii virale. Rezultatele au fost păstrate chiar şi după controlul privind frecvenţa la biserică şi starea iniţială a bolii (CD4/încărcare virală), medicaţia la fiecare moment, vârsta, sexul, rasa, educaţia, comportamentele de sănătate (aderenţă, sex riscant, alcool, cocaină), depresie, lipsă de speranţă, optimism, coping (evitant, proactiv) şi sprijin social.42

Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, publicat în Western Journal of Medicine de către cercetătorii de la California Pacific Medical Center, a examinat efectele vindecării la distanţă şi ale rugăciunii asupra a 40 de pacienţi cu SIDA avansat şi a constatat că cei pentru care s-au rugat au avut rezultate semnificativ mai bune decât martorii. În acest studiu, pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu în grupurile de tratament şi de control; tratamentul a fost de 1 oră pe zi, 6 zile pe săptămână timp de 10 săptămâni. Anchetatorii au recrutat 40 de vindecători la distanţă din opt tradiţii, inclusiv creştini, evrei, budişti, nativi americani, studenţi la şamanism şi absolvenţi ai programelor de formare în vindecarea bioenergetică şi meditativă. Vindecătorii, care erau împrăştiaţi în America de Nord şi aveau o medie de 17 ani de experienţă, au fost repartizaţi pe o bază rotativă, fiecare pacient primind tratament

de la un vindecător diferit în fiecare săptămână. Vindecătorilor li sa dat doar prenumele şi o fotografie a pacienţilor lor, pe care nu i-au întâlnit niciodată. La încheierea acesteia

Studiu lunar, o analiză a diagramei medicale, de asemenea, efectuată în mod orbit, a constatat că cei pentru care s-au rugat aveau mai puţine boli noi care definesc SIDA (0,1 vs 0,6 medie per pacient), o boală mai puţin severă (scor de severitate de 0,8 vs 2,65), au necesitat mai puţine vizite la medic (9,2 vs 13,0), mai puţine spitalizări (9,2 vs 13,0), mai puţine spitalizări (0,6,15 zile), mai puţine zile de spitalizare. (0,4 vs 3,4) şi au avut o stare de spirit îmbunătăţită conform scorurilor pe scara Profilul stărilor de dispoziţie (-26 vs 14).43

Abuzul de alcool şi droguri

O analiză PubMed a constatat 688 de studii care au observat o relaţie între spiritualitate şi prevenirea abuzului de substanţe, cu 95 de studii noi publicate în acest domeniu începând cu 1998. Studiile au constatat în mod constant că abuzul de droguri a fost corelat cu absenţa angajamentului religios în viaţa unei persoane şi că angajamentul religios a fost de protecţie împotriva abuzului de alcool şi droguri, a fost de ajutor semnificativ şi a adus un beneficiu semnificativ în prevenirea abuzului de droguri. şi consumul de alcool în rândul tinerilor. O revizuire a datelor empirice în domeniu publicată în 1991 a Jurnalului de Psihologie şi Teologie a rezumat constatările care au fost coroborate în peste o sută de studii de atunci: „Ori de câte ori religia este utilizată într-o analiză, prezice cei care nu au consumat un drog ilicit, indiferent dacă variabila religioasă este definită în termeni de apartenenţă, participare activă, religie sau educaţie religioasă. el însuşi.”44'62

Depresie, anxietate, sinucidere

Într-un studiu clinic randomizat, încrucişat, s-a demonstrat că rugăciunea directă de la persoană la persoană reduce semnificativ depresia şi anxietatea şi creşte optimismul, în ciuda faptului că are un efect redus asupra nivelurilor de cortizol salivar.63

O serie de studii indică faptul că convingerile spirituale ale unei persoane au un impact semnificativ asupra probabilităţii ca acesta să aleagă să se sinucidă, inclusiv următoarele:

Un studiu comunitar a constatat că persoanele care nu au participat la biserică aveau de patru ori mai multe şanse de a se sinucide decât participanţii frecvent la biserică.

O analiză a studiilor privind sinuciderea a constatat că 12 din 12 studii au arătat că persoanele cu un angajament religios puternic sunt mult mai puţin probabil să se sinucidă. Cei implicaţi religios au avut mai puţine gânduri sinucigaşe şi mai multe atitudini negative faţă de a-şi lua viaţa.64

Un studiu care a evaluat o posibilă legătură între activitatea religioasă şi ideea de sinucidere la un eşantion de imigranţi adulţi din America Latină (145 de femei, 56 de bărbaţi) a constatat că auto-percepţia asupra religiozităţii, influenţa religiei şi participarea la biserică au fost asociate în mod semnificativ negativ cu ideea suicidară. Nu a fost găsită nicio relaţie

între apartenenţa religioasă şi ideea suicidară; toată religiozitatea era protectoare împotriva sinuciderii.65

Constatările studiului din zona de referinţă epidemiologică din Baltimore (n = 1091) au arătat că participarea la slujbele religioase şi căutarea confortului spiritual la momentul iniţial au fost asociate cu şanse foarte scăzute de ideaţie suicidară (raţia de şanse ajustată [OR] = 0,55).66

Rezultatul chirurgical

Atât credinţele spirituale ale unui individ, cât şi rugăciunea de mijlocire s-au dovedit că îmbunătăţesc rezultatul chirurgical într-un număr de studii, inclusiv următoarele:

Un studiu al femeilor în vârstă în curs de recuperare după o operaţie la şold a constatat că cele care îl considerau pe Dumnezeu ca o sursă de putere şi confort şi care frecventau frecvent slujbele religioase erau mai puţin deprimate şi puteau parcurge o distanţă mai mare la externare. Autorii au sugerat că capacitatea de a merge mai departe a fost posibil explicată prin faptul că pacienţii mai religioşi erau mai puţin deprimaţi şi, prin urmare, răspundeau mai bine la kinetoterapie.67

Într-un studiu al pacienţilor cu boală hepatică în stadiu terminal care au suferit transplant de ficat, cei care îl căutau activ pe Dumnezeu aveau o probabilitate de supravieţuire de aproape trei ori (2,95) crescută, în timp ce cei care erau pasivi sau fataliști aveau un risc de moarte de trei ori mai mare.68

Rezultatele unui studiu care a evaluat efectele rugăciunii asupra recuperării psihologice postoperatorii la un grup de 151 de pacienţi mai în vârstă după operaţia de bypass coronarian au arătat că la un an după grefarea bypassului coronarian, acei pacienţi care s-au rugat pentru problemele lor postoperatorii au experimentat semnificativ mai puţină depresie şi suferinţă generală decât cei care nu au făcut-o.69

După cum sa menţionat anterior, cardiologul Randolph Byrd a condus un studiu de intervenţie dublu-orb care a măsurat efectul rugăciunii asupra rezultatului intervenţiei chirurgicale cardiace. Într-o unitate de îngrijire coronariană dintr-un spital general mare, 393 de pacienţi care au consimţit să participe au fost repartizaţi aleatoriu, jumătate pentru a primi şi jumătate pentru a nu primi rugăciuni de mijlocire regulate de către un grup interdenominaţional de creştini dedicaţi, necunoscut de ei. Pacienţii înşişi, personalul şi medicii nu ştiau care pacienţi erau repartizaţi în ce grup. Fiecărui mijlocitor a fost rugat să se roage zilnic pentru fiecare dintre următoarele probleme clinice: recuperare rapidă, prevenirea complicaţiilor şi a morţii şi orice alte zone despre care mijlocitorul credea că ar fi benefice pentru pacient. Pacienţii care au primit rugăciune zilnică de mijloc s-au dovedit a avea un avantaj de 5% până la 7% faţă de cei care nu au făcut-o, inclusiv mai puţine evenimente şi complicaţii care pun viaţa în pericol (insuficienţă cardiacă congestivă, stopuri cardiorespiratorii, intubaţii şi pneumonie) în timpul şederii lor în unitatea de îngrijire coronariană a spitalului decât grupul de control, care avea şanse de cinci ori mai mari de a avea nevoie de antibiotice şi de trei ori mai multe complicaţii28.

În schimb, mai multe studii recente nu au arătat niciun beneficiu de pe urma participării religioase (deşi subiecţii religioşi dintr-un studiu au avut mai multe şanse de a fi obezi, ceea ce a influenţat probabil riscul cardiovascular70) sau chiar efecte adverse, de exemplu, STEP (discutat la „Boala coronariană") în care s-a observat o incidenţă mai mare a complicaţiilor după operaţia de bypass coronarian la subiecţii care au suferit intervenţii chirurgicale. Motivele posibile pentru rezultatul negativ din STEP se aplică şi următoarelor două studii negative:

O revizuire Cochrane din 2007 (10 studii care au implicat 7646 de pacienţi) privind efectele rugăciunii de mijlocire faţă de îngrijirea standard a constatat că majoritatea studiilor nu au arătat niciun efect pozitiv.71

Un studiu al efectului rugăciunii de mijlocire asupra rezultatelor la 748 de pacienţi care au suferit intervenţie coronariană percutanată nu a arătat nici un beneficiu.72

Lungimea şi calitatea vieţii

Numeroase studii care implică un număr mare de persoane în vârstă arată că a trăi cu conştientizarea Spiritului se traduce prin a trăi mai mult şi mai fericit. Mecanismele prin care implicarea religioasă pare să influenţeze mortalitatea includ aspecte ale integrării sociale, reglementării sociale şi resurselor psihologice.73

Cinci studii bazate pe comunitate au arătat că persoana angajată religios, în special participantul la biserică, avea o şansă mai mare de a trăi mai mult decât persoanele lipsite de un angajament religios. niveluri de satisfacţie a vieţii, bunăstare existenţială şi fericire generală.76

Unul dintre cele mai mari studii comunitare, care a fost realizat de oamenii de ştiinţă de la Harvard şi Yale şi finanţat de National Institutes of Health, a investigat efectele protectoare ale spiritualităţii asupra ratelor de deces la o populaţie de aproape 400 de adulţi în vârstă care trăiesc în Connecticut. Printre cei sănătoşi la începutul studiului, rata mortalităţii a fost atât de scăzută încât s-a crezut puţin probabil ca vreun factor suplimentar să o scadă şi mai mult. Cu toate acestea, printre cei bolnavi de la începutul studiului, au apărut constatări foarte diferite. Pe parcursul studiului, rata mortalităţii la bărbaţii bolnavi care nu aveau o viaţă spirituală a fost de 42%, comparativ cu 19% la bărbaţii bolnavi ale căror vieţi au inclus o dimensiune spirituală. Rezultate similare au fost găsite pentru femei; cei fără practică spirituală au avut o rată de deces de 20%, comparativ cu 11% pentru femeile ale căror vieţi au inclus conştientizare şi activitate spirituală. Prezenţa efectivă la instituţiile religioase a avut cel mai mic efect, ceea ce i-a determinat pe cercetători la concluzia că este „putin probabil ca beneficiile religiozităţii să se datoreze în principal contactelor sociale asociate cu frecventarea la biserică."77

Un studiu clinic la Dartmouth, care a implicat peste 200 de pacienţi cardiaci postoperatori, a găsit rezultate similare. În timpul unei urmăriri de 6 luni după o intervenţie chirurgicală pe cord deschis, rata mortalităţii a fost de 11% la pacienţii care se considerau „deloc", „puţin"

sau „destul de” religioşi. La cei care se vedeau ca fiind „profund” religioşi, rata mortalităţii a fost zero.78

O revizuire cantitativă sistematică a 69 de studii care investighează asocierea dintre religiozitate/spiritualitate şi mortalitate în populaţiile iniţial sănătoase a constatat că religiozitatea/spiritualitatea a fost asociată cu o mortalitate redusă (raportul de risc combinat [HR] = 0,82). În special, efectul protector a fost independent de factorii comportamentali (fumat, băutură, exerciţii fizice şi statutul socio-economic), afectul negativ şi sprijinul social.79

O revizuire cantitativă a studiilor observaţionale prospective privind asocierea dintre bunăstarea psihologică pozitivă şi mortalitate, care a inclus 35 de studii în populaţii iniţial sănătoase şi 35 de studii în populaţii cu boli, a arătat că bunăstarea psihologică a fost asociată cu o mortalitate redusă atât la populaţia sănătoasă (HR combinat = 0,82) cât şi la populaţia bolnavă (HR = 0,98).

Un studiu de cohortă reprezentativ la nivel naţional din SUA, pe 8450 de bărbaţi şi femei americani cu vârsta de 40 de ani şi peste, a urmărit o medie de 8,5 ani, după ajustarea pentru confuzie în funcţie de datele sociodemografice de bază şi starea de sănătate, a raportat următoarele HR (limite de încredere de 95%): niciodată, 1,00 (referinţă); mai puţin de săptămânal, 0,89; săptămânal, 0,82; şi prezenţă mai mare decât săptămânală, 0,70,81

Delincvenţă

Studiile indică faptul că spiritualitatea îi protejează nu numai pe bătrâni, ci şi pe tineri.

În două recenzii care au rezumat 13 studii, 12 au descoperit că angajamentul religios – în special frecventarea la biserică – a jucat un rol protector împotriva delincvenţei.64 Un studiu suplimentar a constatat că bărbaţii de culoare care au putut să părăsească ghetouul şi să evite să cadă pradă delincvenţei sau abuzului de droguri erau cei care frecventau în mod regulat la biserică.82

Efectele protectoare ale religiei împotriva delincvenţei au fost, de asemenea, coroborate într-o revizuire publicată în 2001 în Jurnalul Internaţional de Psihiatrie şi Medicină, care a evaluat 630 de rapoarte separate, bazate pe date, despre efectele protectoare ale religiei nu numai asupra delincvenţei, ci şi asupra depresiei, sinuciderii, anxietăţii, psihozei, abuzului de alcool şi droguri, efectele sale sexuale şi extramaritale, precum şi asupra comportamentului său sexual, fumat şi fumat. bunăstare, speranţă şi optimism, sens şi scop şi stabilitate conjugală.83

p SPIRITUALITATEA — PROVINCIA MEDICILOR?

Într-un editorial excelent despre spiritualitate şi îngrijire clinică din British Medical Journal (decembrie 2002), psihiatrul Larry Culliford face apel la medici să „amintească, să reinterpreteze şi să revendice dimensiunea sacră a profesiei noastre.”84 Culliford citează cercetări care indică faptul că beneficiile recunoaşterii dimensiunii spirituale a pacientului

sunt trei: prevenirea, accelerarea recuperării şi recuperarea vieţii pacientului tău. ecuanimitate în faţa stării de sănătate.

O referinţă deosebit de impresionantă pe care Culliford o discută în sprijinul necesităţii ca medicii să trateze întreaga persoană este o analiză critică, sistematică şi cuprinzătoare a cercetării empirice privind relaţia dintre spiritualitate şi multe afecţiuni de sănătate, care acoperă mai mult de 1200 de studii şi 400 de recenzii. disfuncţii imunologice, cancer, mortalitate, durere şi dizabilitate, psihoze, depresie, anxietate, sinucidere şi probleme de personalitate. Corelaţia ridicată dintre sănătate şi spiritualitate a fost, de asemenea, evidenţiată în comportamente de sănătate, cum ar fi exerciţiile fizice, fumatul, abuzul de substanţe, burnout, relaţiile de familie şi destrămarea conjugală.

În revizuirea sa asupra evoluţiei medicinei de-a lungul ultimului secol, intitulată „Weaving Medicine Back Together: Mind-Body Medicine in the Twenty-First Century", Mark Gilbert, MD, remarcă că, deşi profesia medicală s-a mândrit cu avansarea rapidă şi adesea eficientă a tehnologiei de diagnosticare, a intervenţiilor chirurgicale şi a legăturii farmaceutice între remediile farmaceutice, a ţesut, de asemenea, conexiunea dintre remediile mintale. trupul şi sufletul uman. Cu toate acestea, un corp substanţial de dovezi de laborator şi de cercetare clinică, construit în ultimele trei decenii, a făcut ca legătura ştiinţifică dintre minte, corp şi sistemele de credinţe să fie incontestabilă. Numeroase studii clinice au arătat că convingerile emoţionale, cognitive şi spirituale afectează în mod direct bunăstarea fizică.86

Acestea includ studii clinice care constată:

Femeile dintr-un grup de sprijin minte-corp pentru femeile cu cancer de sân metastazat au trăit, în medie, cu 18 luni mai mult decât un grup de control, după 10 ani de urmărire.87

După numai 6 săptămâni, bărbaţii dintr-un grup de sprijin minte-corp pentru bărbaţii cu melanom malign au avut rezultate mai bune decât martorii 6 ani mai târziu.88

Femeile din grupurile de sprijin minte-corp pentru infertilitate au conceput 44% din timp (spre deosebire de rata aşteptată de 8% până la 10%).89

Optzeci la sută dintre bărbaţii cu hipertensiune arterială esenţială din grupurile minte-corp au reuşit să-şi scadă medicaţia; 16% au reuşit să-şi oprească complet medicaţia antihipertensivă.90

Datele care evaluează mai mult de 1000 de pacienţi post-infarct miocardic au arătat că introducerea consilierii comportamentale a modificat comportamentul de tip A şi a redus semnificativ morbiditatea şi mortalitatea cardiacă.91

Ostilitatea este în mod semnificativ legată de boala cardiacă, iar pacienţii cu risc cardiac care nu erau căsătoriţi sau fără un confident aveau şanse de trei ori mai mari de a muri.92

Stresul psihologic a fost asociat într-o manieră doză-răspuns cu un risc crescut de boli respiratorii infecţioase acute.93

Vindecarea rănilor a fost mai lentă la soţii stresaţi ai pacienţilor cu boala Alzheimer.94

Imunitatea a fost suprimată la studenţii la medicină înainte de examene95, precum şi la partenerii conjugali aflaţi în conflict.96 Credinţa spirituală ar putea creşte longevitatea şi ar putea proteja împotriva bolilor.97, 97a.

„Lupta religioasă" – a te simţi pedepsit sau părăsit de Dumnezeu sau a crede că boala cuiva a fost cauzată de Diavol – au fost predictori ai mortalităţii crescute în rândul pacienţilor medicali după externarea din spital.98

Pacienţii au indicat în mod clar că doresc o atenţie sporită pentru spiritualitate atunci când se află în spital. Un sondaj din 2003 pe 1.732.562 de pacienţi, care a implicat 33% din toate spitalele din SUA, a arătat că satisfacţia pacienţilor cu aspectele emoţionale şi spirituale ale îngrijirii a avut una dintre cele mai scăzute evaluări dintre toţi indicatorii de îngrijire clinică şi era un domeniu care avea cea mai mare nevoie de îmbunătăţire.99

Comisia mixtă de acreditare cere acum tuturor spitalelor să aibă un vehicul pentru a evalua „sănătatea spirituală" a tuturor pacienţilor care sosesc. Acest lucru se face de obicei prin luarea unui fel de „istorie spirituală".100,101

Două metode populare pentru a lua o istorie spirituală sunt:

SPIRIT,102 un acronim pentru:

S—Sistemul de credinţe spirituale

P — Spiritualitatea personală

I—Integrarea cu o comunitate spirituală R—Practica ritualizată şi restricţii I—Implicaţii pentru îngrijirea medicală T—Planificarea evenimentelor terminale

şi FICA,103 un acronim pentru:

F—Credinţă: De obicei se pune o întrebare largă, deschisă, de exemplu, „În ce crezi care dă sens vieţii tale?"

I—Importanţă şi influenţă: „Cât de importantă este credinţa ta (sau religia sau spiritualitatea) pentru tine?"

C—Comunitate: „Faceţi parte dintr-o comunitate religioasă sau spirituală?"

A—Adresă sau aplicaţie: „Cum aţi dori să abordez aceste probleme în domeniul sănătăţii dumneavoastră?" „Cum s-ar putea aplica aceste lucruri situaţiei tale actuale?" „Cum te putem ajuta în îngrijirea ta spirituală?

Pe scurt, medicina minte-corp este una dintre cele mai cercetate şi bazate pe dovezi ale medicinei complementare. Deşi s-ar putea să nu fim de acord cu privire la factorii care creează de fapt schimbările vindecătoare, care promovează sănătatea, care apar atunci când

dimensiunea spirituală a individului este angajată – sau chiar despre ce este acest „aspect spiritual” al fiinţei noastre, faptul că aceste efecte extrem de benefice au loc nu poate fi negat.

Medicii care ignoră spiritualitatea – chiar şi la pacienţii lor care nu cred în Dumnezeu aşa cum este descris de religiile organizate – resping un nucleu uman central care se străduieşte pentru sens, scop şi vindecare şi care este în mod universal o sursă de reverenţă şi venerație în recunoașterea faptului simplu şi miraculos că Viaţa este şi se manifestă în şi ca fiecare dintre noi.

Este un fapt că rugăciunea este o practică comună în Statele Unite şi o mare parte din această rugăciune este pentru probleme de sănătate. Rezultatele unui sondaj naţional (n = 2055, rata de răspuns ponderată de 60%) publicat în Archives of Internal Medicine (2004) privind utilizarea rugăciunii pentru probleme de sănătate au arătat că 35% dintre respondenţi au folosit rugăciunea pentru probleme de sănătate; 75% dintre aceştia s-au rugat pentru bunăstare, iar 22% s-au rugat pentru anumite afecţiuni medicale. Dintre cei care se roagă pentru anumite afecţiuni medicale, 69% au considerat că rugăciunea este foarte utilă. Factorii asociaţi în mod independent cu utilizarea sporită a rugăciunii au inclus vârsta între 33 şi 53 de ani (OR, 1,6); vârsta mai mare sau egală cu 54 de ani (OR, 1,5); sex feminin (OR, 1,4); şi educaţie dincolo de liceu (SAU, 1,5). Depresia, durerile de cap cronice, durerile de spate şi/sau gât, problemele digestive şi alergiile au fost, de asemenea, asociate cu rugăciunea mai frecventă. Doar 11% dintre respondenţii care au folosit rugăciunea au discutat despre asta cu medicii lor.

Recunoașterea crescândă a faptului că spiritualitatea afectează puternic sănătatea umană se reflectă şi în sondajele recente, conform cărora majoritatea pacienţilor doresc ca medicii să includă credinţa ca parte a unui interviu cuprinzător medic-pacient:

Într-un sondaj efectuat în 1996 pe 1000 de adulţi din SUA, 79% dintre respondenţi credeau că credinţa spirituală ar putea ajuta oamenii să se recupereze de boală, iar 63% credeau că medicii ar trebui să vorbească pacienţilor despre credinţa spirituală.104

Un sondaj telefonic efectuat în 2002 a constatat că 80% dintre respondenţi credeau că Dumnezeu acţionează prin medici pentru a vindeca boli, 40% credeau că voia lui Dumnezeu este cel mai important factor de recuperare şi 69% au spus că ar dori să vorbească cu cineva despre preocupări spirituale dacă sunt grav bolnavi, deşi doar 3% ar iniția o conversaţie despre factorii spirituali. Poate că acest lucru se datorează faptului că medicii lor au văzut doar boala, mai degrabă decât adevărul spiritual al persoanei care a venit la ei pentru îngrijire.105

-S ÎMBUNĂTĂŢIREA CAPACITĂȚII PROFESIONISTILOR ÎN INGRIJEREA SĂNĂTĂȚII DE A INCLUDE SPIRITUALITATEA ÎN ÎNGRIJIREA SĂNĂTĂȚII

Deşi dovezi ale importanţei spiritualităţii atât pentru sănătatea fizică, cât şi pentru cea emoţională continuă să se acumuleze, iar nevoia ca preocupările spirituale să fie abordate de toate disciplinele, nu doar de cele de orientare religioasă, a fost recunoscută, în special în

îngrijirea paliativă şi la sfârşitul vieţii106,107, profesioniştii din domeniul sănătăţii nu abordează de obicei subiectul spiritualităţii. Motivele acestui eşec includ lipsa de încredere în discutarea subiectelor spirituale, varietatea largă de ideologii, filozofii şi crezuri şi lipsa unei spiritualităţi comune în afara limitelor terminologiilor religioase tradiţionale.

Recent, ca răspuns la o nevoie percepută de a include spiritualitatea în îngrijirea paliativă, o echipă multidisciplinară de profesionişti din domeniul sănătăţii şi religioşi de la Universitatea din Queensland, Australia, în consultare cu persoanele cu boli care limitează viaţa, membrii familiei acestora şi cei angajaţi în domeniul clinic, a decis să dezvolte un set de resurse de formare pentru a creşte cunoştinţele şi încrederea personalului în cunoaşterea şi abordarea problemelor spirituale ale pacienţilor.

Resursele pe care le-au creat au fost concepute pentru a atrage în egală măsură profesioniştii din domeniul sănătăţii şi îngrijitorii pastorali cu orientări religioase şi non-religioase şi pentru a fi utilizate fie ca pachet de învăţare independentă, fie ca un atelier de lucru care ar putea fi susţinut de un membru al oricărei profesii.

Au fost desfăşurate patru ateliere pilot care au implicat 120 de angajaţi în îngrijirea paliativă folosind această resursă de instruire Spiritualitate în îngrijirea paliative. Analiza ulterioară a relevat creşteri semnificative ale Spiritualităţii, Îngrijirii Spirituale, Îngrijirii Personalizate şi Încrederii în acest domeniu imediat după ateliere. Îmbunătăţirile în îngrijirea spirituală şi încrederea au fost menţinute 3 luni mai târziu, încrederea continuând să crească. Această resursă de instruire Spirituality in Palliative Care este disponibilă, gratuit, de la Palliative Care Australia pe site-ul lor naţional la www.pallcare.org.au.108

P APLICAŢIA PRACTICĂ: INTEGRAREA SPIRITUALITĂŢII ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Având în vedere dovezile ştiinţifice cumulative ale potenţialelor efecte benefice ale rugăciunii, a nu te ruga sau a medita cu intenţia de a obţine cea mai bună perspectivă sau înţelegere a modului în care să-ţi tratezi pacienţii pentru cel mai bun rezultat posibil este echivalent cu reţinerea în mod deliberat a unei intervenţii terapeutice eficiente.

Cu toate acestea, având în vedere constrângerile de timp ale practicii tipice, împreună cu reticenţa de a aborda subiectul spiritualităţii introdus în medicina occidentală împreună cu „metoda ştiinţifică", folosirea puterii rugăciunii sau a înţelegerii meditative este într-adevăr o provocare formidabilă. Cu toate acestea, recompensele potenţiale, atât pe plan personal, cât şi profesional, fac din proba următoarelor practici simple alegerea raţională:

Înainte de a merge să-ţi vezi primul pacient, fă doar câteva secunde pentru a intra în contact cu Sinele tău: fiinţa vitală, creativă, exuberant iubitoare, fără efort şi profund perspicace, care eşti tu în cea mai bună zi a ta şi, într-adevăr, este întotdeauna cine eşti. Deschideţi-vă inima şi mintea şi acordaţi-vă puterea, compasiunea, bunăvoinţa şi intenţia de vindecare.

Invit la dialog pe tema spiritualităţii. Întrebaţi despre Sinele cel mai interior al pacientului dvs. ca parte a istoricului medical. „Te simţi susţinut de Forţa Vieţii din tine?" „Sunt convingerile tale o sursă de putere?" „Poţi vedea vreo bunătate, ceva de valoare, orice lecţie

de viaţă pe care le câştigi din această experienţă?" „Ce ţi-a devenit clar de la ultima întâlnire?"

Fii plin de compasiune şi validare. Susţine-ţi credinţa pacienţilor în Spiritul lor esenţial ca forţă vindecătoare care dezvăluie sensul şi valoarea vieţii lor, atât în boală, cât şi în sănătate.

Împuterniciţi pacienţii cu informaţii despre cercetările asupra efectelor pozitive ale spiritualităţii asupra sănătăţii. Furnizaţi o fişă cu resurse posibile, cum ar fi cele enumerate în secţiunea Lectură suplimentară. Adăugaţi câteva dintre aceste cărţi în materialele de lectură din sala de aşteptare.

• Obțineți putere și mângâiere din propria credință în dorința de a exprima sănătatea, care este o parte esențială a naturii întregii vieți. Când preocuparea pentru un pacient te copleșește, taci și ascultă-ți inima pentru îndrumare. Când ai dat tot ce ai mai bun, știi că nu ești singur în eforturile tale de vindecare. Recunoașteți că Forța Vieții sub forma vis medicatrix naturae lucrează la pacientul dumneavoastră. Dă drumul și ai încredere în viață.

p RUGACIUNE EFICIENTA

După ce a petrecut mai mult de un deceniu efectuând experimente simple de laborator care au demonstrat că rugăciunea funcționează, organizația Spindrift din Salem, Oregon, a investigat ce tip de strategie de rugăciune funcționează cel mai bine. Distingând în esență două tipuri de rugăciune, rugăciunea îndreptată în care rugăciunile au un scop, o imagine sau un rezultat specific în minte și rugăciunea nedirecționată, în care nu se solicită un rezultat specific, cercetătorii au descoperit că, în timp ce ambele tipuri de rugăciune au produs rezultate, abordarea nedirecționată a fost cantitativ mai eficientă, dând frecvent rezultate de două ori mai mari, sau mai multe, în comparație cu abordarea direcționată19.

O deschidere cu încredere și o acceptare a bunăvoinței esențiale a Vieții conferă propria sa binecuvântare imediată, indiferent de rezultatul fiziologic. O astfel de rugăciune nedirecționată, o renunțare și o afirmare a încrederii în Absolut, este în același timp o sursă de eliberare, pace și speranță.

p EFECTE ADVERSE ŞI CONTRAINDICAŢII

Ca și în cazul oricărei intervenții, utilizarea greșită sau utilizarea inadecvată a naturii noastre non-locale poate cauza probleme. După cum demonstrează colectiv și concludent cercetările menționate anterior, gândurile, intențiile și rugăciunile noastre au efecte, iar intenția negativă sau rugăciunea negativă pot fi dăunătoare. În Fii atent pentru ce te rogi... S-ar putea să o înțelegi, Dossey trece în revistă o cantitate surprinzătoare de cercetări despre rugăciunea negativă și face un argument convingător pentru necesitatea ca fiecare dintre noi să-și asume responsabilitatea pentru gândurile și dorințele noastre negative. Discuția lui perspicace despre efectele nefericite ale nocebo subliniază responsabilitatea dificilă a medicului - de a transmite adevărul cu compasiune și fără a eradica speranța.31

În plus, deşi includerea explicită a credinţei şi rugăciunii în îngrijirea sănătăţii poate avea un impact pozitiv semnificativ asupra rezultatelor clinice, aceasta nu înseamnă că aceste abordări pot lua locul unui tratament eficient. Din păcate, unele credinţe religioase pot fi interpretate ca interzicând multe tipuri de intervenţii medicale convenţionale. Un studiu deconcertant a evaluat decesele copiilor din familii ale căror convingeri interziceau anumite tipuri de intervenţii medicale. Cercetătorii au evaluat înregistrările a 172 dintre aceşti copii care au murit în Statele Unite între 1975 şi 1995 şi pentru care exista documente suficiente pentru a determina cauza morţii. Dintre acestea, intervenţia medicală ar fi dus la o rată tipică de supravieţuire de 90% la 140, mai mult de 50% la 18, iar toate, cu excepţia a 3, ar fi avut probabil unele beneficii.110 Deşi cercetarea a fost greşită din cauza părtinirii de proiectare, adică, cercetătorii nu au căutat rezultate pozitive - doar rezultate negative - studiul este motiv de îngrijorare.

Deşi este uşor pentru clinician şi asistentul social să condamne sistemele de credinţe ale familiilor acestor copii, cât de mult contribuie nedorinţa bine documentată a majorităţii practicienilor de a considera credinţa şi practica religioasă ca factori ai procesului terapeutic la poziţia extremă a acestor familii? Este în mod clar momentul ca medicii să recunoască şi să utilizeze atât ştiinţa, cât şi spiritualitatea ca factori eficienţi în sănătate şi vindecare.

BOALA, DARUL VINDECĂRII SPIRITUALE

Presupunem că boala este inamicul, când, de fapt, este profesorul nostru. Boala oferă întotdeauna o uşă către trezirea spirituală, către o extindere a înţelegerii care este vindecare. În cuvintele lui Paramahansa Yogananda,

„Încercările tale nu au venit pentru a te pedepsi, ci pentru a te trezi – pentru a te face să realizezi că faci parte din Spirit şi că tocmai în spatele scânteii vieţii tale se află Flacăra Infinitului."

După cum a explicat marele poet al Germaniei, Ranier Maria Rilke, boala ne poate învăţa să avem răbdare şi ne poate ajuta să învăţăm să avem încredere în vis medicatrix naturae, puterea de vindecare pe care filosofia naturistă o recunoaşte că este impulsul fundamental al vieţii către sănătate,

"Deci nu trebuie să te sperii. Trebuie să crezi că. viaţa nu te-a uitat, că te ţine în mână; nu te va lăsa să cazi. De ce vrei să închizi din viaţa ta orice agitaţie, orice durere, orice melancolie, din moment ce cu adevărat nu ştii ce acţionează aceste stări asupra ta? De ce vrei să te prigoneşti cu întrebarea când toate acestea pot fi legate de această boală? un organism se eliberează de materii străine, aşa că trebuie doar să-l ajuţi să se îmbolnăvească, să-şi ia toată boala şi să izbucnească, căci acesta este progresul lui

Deşi medicii sunt învăţaţi să alunge durerea cu orice preţ, iar medicii alopaţi sunt instruiţi pentru a elimina simptomele cât mai repede posibil cu medicamente şi intervenţii chirurgicale, eşecul efectuării unei vindecări fiziologice imediate nu înseamnă neapărat eşecul de a asista în procesul de vindecare al pacientului. În special în perioadele de boală

gravă, suntem forţaţi să fim liniştiţi, să ne acordăm cu adevăratul nostru centru. Când liniştea noastră este întemeiată pe credinţă, ceea ce recunoaştem atunci când căutăm în interior este Sursa noastră, energia dătătoare de viaţă, binevoitoare şi creatoare care se numeşte Dumnezeu. Rugăciunea la această intersecţie a liniştei şi a acceptării, unde devenim cu adevărat conştienţi că nu suntem boala noastră, ci în esenţă ceva inviolabil, este tipul de rugăciune cel mai frecvent asociat cu remedii miraculoase, remisiuni spontane radicale şi vindecări. La nivel spiritual, pur şi simplu să recunoaştem această dimensiune a noastră, să cunoaştem numinosul, înseamnă să fim vindecaţi. După cum a spus Jung, „Abordarea numinoasă este terapia reală şi, în măsura în care ajungi la experienţele numinoase, eşti eliberat de blestemul patologiei. Chiar şi boala capătă un caracter numinos.”112

P EXPERIENTA SPIRITULUI

Practicarea medicinei din Epoca III implică o alegere personală, un angajament faţă de deschidere, faţă de o conştientizare şi o aliniere cu Spiritul care este atât cel mai intim, cât şi cel mai universal aspect al fiinţei noastre. Cum să ne acordăm şi să ne atragem din această Sursă interioară a Vieţii noastre în care suntem cu toţii uniţi ca Unul, această Sursă care se manifestă ca impuls către o desfăşurare din ce în ce mai deplină a Vieţii, această Sursă care este Inteligenţa Iubitoare Pervasivă, care este vis medicatrix naturae şi Tiparul Dinamic care cuprinde atât cele mai largi intervale ale gândirii noastre raţionale, cât şi aspectul intuitiv nonraţional al fiinţei noastre?

Cum ne deschidem conştientizarea şi să ne aliniem cu această Putere, care a fost numită Spirit, Mama/Tatăl Dumnezeu sau Abba, Atman, Brahman, Qi, Tao, Hristos – atât de multe nume pentru O Realitate, a cărei Forţa Vieţii este o demonstraţie, această realitate care este Miezul Vindecării, al Sănătăţii? Cum ne acordăm?

Multe tradiţii au încercat să codifice şi să dezvolte Calea şi, în esenţă, toate împărtăşesc conceptul comun: „Fii liniştit şi ştii că EU SUNT”. În tăcere, vouă, care aţi fost aleşi de Viaţă ca vindecători ai Ei, care, printr-un studiu îndelungat şi sârguincios, aţi învăţat să discrimineţi faptele Ştiinţei, vi se va oferi darul unei alte cunoaşteri, acela al perfecţiunii Vieţii care este în voi şi în fiecare dintre pacienţii voştri. Trebuie doar să fii liniştit şi să-ţi deschizi inima şi mintea şi să asculţi bătăile inimii din pământul fiinţei tale, pentru că Ea va vorbi şi vei şti. Pur şi simplu stabiliţi intenţia de a auzi şi recunoaşterea faptului că Puterea care conduce Universul este Dragostea exprimată ca Inteligenţă într-o infinitate de moduri va curge prin voi.

Această Realitate ne este întotdeauna disponibilă; Întotdeauna se exprimă prin noi, ne respiră; suntem cufundaţi în El, dar trebuie să alegem să recunoaştem acest lucru, trebuie să alegem să fim liniştiţi şi receptivi şi să ascultăm, profund în noi înşine, acolo unde acest Adevăr este de netăgăduit. În Biblie, Isus ne spune că Dumnezeu stă la uşă şi bate. Dumnezeu nu ajunge într-un buldozer şi intrarea forţată (deşi dacă este ignorat, am constatat că ciocănirea poate deveni destul de insistentă); realizările noastre spirituale ne

aşteaptă. Avem urechi doar pentru a auzi cea mai fundamentală înţelepciune a Sinelui atunci când alegem să ascultăm.

Instrumentele pentru a deveni conştienţi de vocea călăuzitoare din fiecare dintre noi iau multe forme diferite. Pentru că fiecare dintre noi suntem unici şi poate fi nevoie să încercăm şi să folosim diferite metode de acces, nu numai între noi, ci în momente diferite din viaţa noastră individuală. Încearcă toate apelurile la tine. Caută-i pe cei care lucrează pentru tine acum şi fă cunoştinţă cu alţii care s-ar putea dovedi utile mai târziu.

Reverenda Kathianne Lewis, ministru principal la Centrul pentru Viaţă Spirituală din Seattle, Washington, sugerează trei moduri prin care ne putem dezvolta practica spirituală: rugăciunea, meditaţia şi folosirea gândurilor şi cuvintelor care ni se oferă în lucrările sacre ale numeroaselor tradiţii spirituale ale lumii noastre.

Rugăciunea este activă, directivă, generativă. În rugăciunile noastre, vorbim despre şi către Sursa noastră, manifestând realizarea naturii Spiritului şi, prin urmare, a Vieţii şi a noastră. A aminti, a recunoaşte Cine este Dumnezeu şi că suntem Creaţiile Lui iubite ne dă posibilitatea să găsim credinţa, cunoaşterea acelui Bine care este prezent în orice situaţie.

Meditaţia este pasivă, deschisă, receptivă. În meditaţie, concentrându-ne pe respiraţia noastră, putem experimenta înţelegerea că suntem literalmente inspiraţi de Inteligenţa Creativă care este Sursa Vieţii. Ne putem odihni ştiind că suntem leagănaţi, ţinuţi şi susţinuţi, însăşi fiind reînnoită în fiecare secundă de Viaţa Însăşi, un dar oferit gratuit şi a cărui înţelegere este limitată doar de capacitatea noastră de a-l primi.

Înregistrarea scrisă de Spirit despre istoria omenirii oferă perspective înregistrate în fiecare cultură şi în fiecare epocă. Selecţia este voluminoasă şi include Biblia; Coranul; Tao Te Ching; scrierile vindecătorilor nativi americani, ale budismului, ale misticilor sufi Hafiz şi Rumi; transcendentaliştii precum Wordsworth, Shelly, Thoreau şi Emerson şi descendenţii lor; fondatorii New Thought, Emma Curtis Hopkins, Thomas Troward şi Ernest Holmes, A Course in Miracles; sau lucrări recente precum Conversaţiile cu Dumnezeu a lui Neale Donald Walsh, Călătoria trezirii a lui Ram Dass şi Înţelepciunea mesei de bucătărie a doctorului Naomi Remen. Căutaţi ceea ce vă hrăneşte şi petreceţi ultimele clipe înainte de a adormi sau primele minute ale zilei umplându-vă rezervele spirituale. Consideră-o o investiţie în tine şi în practica ta care va plăti dividende imense nespuse.

Fă-ţi timp să fii în acord cu recunoaşterea faptului că viaţa ta, conştientizarea ta este un dar, cel mai incredibil, revoltător şi minunat cadou! Că eşti Spirit folosind un corp, nu doar o fiinţă fizică, ci o manifestare unică a creativităţii pline de bucurie a Vieţii. Şi că tu şi pacienţii tăi sunteţi la fel, sunteţi Unul în acest fapt esenţial al fiinţei voastre. Aici are loc adevărata interacţiune medic-pacient, nivelul care generează efecte placebo – cel mai profund nivel în care experimentăm că esenţa Vieţii însăşi este Bună, conduce către o expresie din ce în ce mai deplină a Sine, o Sănătate tot mai completă şi că Ea trăieşte în fiecare dintre noi ca nucleul nostru.

Pacienţii tăi vin la tine nu doar pentru analiza disfuncţiei care să fie corectată prin dozarea unui supliment sau a unui medicament verde, ci vin la tine pentru a fi recunoscuţi ca Cine Sunt Ei Cu adevărat. Ei vin la tine pentru credinţa ta în adevărata lor sănătate. Ei vin la tine pentru a recunoaşte că Sănătatea este starea lor naturală, moştenirea lor dată de Dumnezeu. Şi când îi vei vedea, când îi vei vedea cu adevărat, te vei vedea pe tine însuţi.

A vedea cu adevărat Adevărul, Esenţa Sănătăţii, Bunătatea într-o altă fiinţă umană este miezul tuturor interacţiunilor vindecătoare. Când vă salutaţi pacientul, luaţi un moment şi vedeţi manifestarea unică şi frumoasă a Spiritului care este el sau ea. Bucuraţi-vă de recunoaşterea Forţei Vieţii care informează viaţa acestei persoane, viaţa voastră, Viaţa pe care o împărtăşiţi.

Când intri în camera de examinare şi vezi pacientul, vezi-te pe tine însuţi. Vedeţi o expresie unică a realizării abundente şi perfecte a Vieţii şi Sănătăţii care este Dumnezeu. Vezi Dragostea care se exprimă prin Înţelepciune ca Bucurie.

Deschide-te către intuiţie, către îndrumare, înţelegere, sprijin şi pace. Fiţi îndrăzneţi în încrederea voastră, în încrederea voastră, în plăcerea voastră – pentru că calea voastră este cu adevărat întemeiată în Duh, este binecuvântată şi este o binecuvântare pentru tot ce veţi sluji.

Pe calea vindecătorului, este atât de uşor să deveniţi conştienţi că sunteţi în slujba Vieţii, că tot ceea ce faceţi este pentru exprimarea cea mai deplină şi bucuroasă a Spiritului pacientului vostru. Faceţi lucrarea de vindecare pentru bucuria ei, pentru iubirea unii altora şi nu vă veţi pierde niciodată inima, speranţa sau puterea.

Tot ceea ce facem este un serviciu sacru; este doar o chestiune de a deveni conştienţi de acest lucru şi de a lua această conştientizare cu noi ca pe terenul pe care trăim, mergem şi respirăm, în fiecare situaţie, fiecare schimb. Fie ca toate schimburile voastre să fie vindecatoare.

p REZUMAT

Credinţa religioasă, măsurată în primul rând prin participarea regulată la slujbele religioase şi o credinţă personală într-o Forţă de viaţă binevoitoare, este remarcabil de eficientă în promovarea sănătăţii. Un corp substanţial de cercetări publicate în diverse reviste documentează eficacitatea credinţei şi a rugăciunii, atât pentru cei care se roagă, cât şi pentru cei pentru care s-au rugat, în longevitate, recuperare după intervenţii chirurgicale, prevenirea bolilor şi îmbunătăţirea stilului de viaţă şi a comportamentului. Fiecare medic angajat să ofere cea mai bună îngrijire posibilă trebuie să fie conştient şi să folosească acest puternic factor de vindecare – nu numai pentru pacienţii noştri, ci şi pentru noi înşine.

REFERINȚE

Dossey L. Cuvinte vindecătoare. New York: HarperSanFrancisco/HarperCollins; 1993.

Piko B, Kovacs E. Este religiozitatea un factor protector? Studiu epidemiologic social al sănătăţii psihologice a adolescenţilor. Orv Hetil. 2009;150:1903-1908: [maghiară].

Oman D, Reed D. Religia şi mortalitatea în rândul vârstnicilor care locuiesc în comunitate. Am J Pub Health. 1998;88:1469-1475.

Levin J. Dumnezeu, credinţă şi sănătate. New York: John Wiley & Sons; 2001:26-29.

Oman D, Kurata JH, Strawbridge WJ,

et al. Prezenţa religioasă şi cauza morţii peste 31 de ani. Int J Psihiatrie Med. 2002;32:69-89.

Selye H. Un sindrom produs de diverşi agenţi nocivi. 1936. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998;10:230-231.

Lohmander S. Chirurgie „Sham". Un studiu din SUA arată că chirurgia placebo este la fel de bună ca debridarea şi spălarea artroscopică. Lakartidningen. 2002;99:3926- 3929. Citat de Dossey L. The Extraodinary healing power of ordinary things. New York: Harmony Books; 2006:20.

Begley S. Ştirile deprimante despre antidepresive. http://www. thedailybeast.com/newsweek/2010/01/28/ the-depressing-news-about-antidepressants. html.2010. Accesat 10.04.11.

Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, et al. Modificări ale funcţiei cerebrale la subiecţii depresivi în timpul tratamentului cu placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159:122-129.

Khan A, Leventhal RM, Khan SR, et al. Severitatea depresiei şi răspunsul la antidepresive şi placebo: o analiză a bazei de date Food and Drug Administration. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:40-45.

Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, et al. Neuroanatomia funcţională a efectului placebo. Am J Psihiatrie. 2002;159:728-737.

Schneider LS, Small GW. Puterea în creştere a placebolor în studiile cu antidepresive. JAMA. 2002;288:450.

Sapir M. Puterea crescândă a placebolor în studiile cu antidepresive. JAMA. 2002;288:450.

Brandon TH, Irvin JE, Hendricks PS. Puterea în creştere a placebolor în studiile cu antidepresive. JAMA. 2002;288:449-450.

Gollub RL, Kong J. Pentru efectele placebo în medicină, a vedea înseamnă a crede. Sci Transl Med. 2011;3:70ps5.

Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA şi colab. Componentele efectului placebo: studiu randomizat controlat la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. BMJ. 2008;336:999-1003.

Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM şi colab. Placebo fără înşelăciune: un studiu controlat randomizat în sindromul colonului iritabil. PLoS One. 2010;5(12):e15591.

Werner H. Fizica şi dincolo. Trans. AJ Pomerans, NY: Harper & Row, 1971;114-115. Citat de Dossey L. Reinventing medicine. San Francisco: Harper; 1999:79; 80-81.

Targ R, Katra J. Miracole ale minţii. Novato, CA: New World Library; 1999:275-277.

Bohm D, Hiley BJ. Universul nedivizat. New York: Routledge, 1993:282. Citat de Targ R, Katra J. Miracles of mind. Novato, CA: New World Library; 2003:18.120.275-277.

Bohm D. Totalitatea şi ordinea implicată. Londra, Anglia: Routledge şi Kegan Paul; 1980. Citat de Dossey L. A challenge to science. Exploraţi (NY). 2010;6:197-214.

Farhadi A, Forsyth C, Banan A, et al. Dovezi pentru semnalizarea intercelulară non-chimică, non-electrică în celulele epiteliale intestinale. Bioelectrochimie. 2007;71:142-148.

Grosso M. Crearea sufletelor. Charlottesville, VA: Hampton Roads, 1997. Citat de Dossey, L. Reinventing medicine. San Francisco: Harper; 1999:30-31.

Benor DJ. Sondaj de cercetare a vindecării spirituale. Comp Med Res. 1990; 4: 9-33.

Dossey L. Cercetarea vindecării: ceea ce ştim şi ce nu ştim (recenzie). Exploraţi (NY). 2008;4:341-352.

Jonas WB, Crawford CC. Medicina de vindecare, intentie si energie. New York, NY: Churchill Livingstone; 2003.

Craigie FC, Larson DB, Liu IY. Referinţe la religie în The Journal of Family Practice: dimensiunile şi valenţa spiritualităţii. J Medicină de familie. 1990;30:477-480.

Byrd RC. Efectele terapeutice pozitive ale rugăciunii de mijlocire într-o populaţie de unităţi de îngrijire coronariană. South Med J. 1988;81:826-829.

Morris EL. Relaţia dintre spiritualitate şi boala coronariană. Altern Ther Health Med. 2001;7:96-98.

Benson H, Dusek JA, Sherwood JB şi colab. Studiul efectelor terapeutice ale rugăciunii de mijlocire (STEP) la pacienţii cu bypass cardiac: un studiu randomizat multicentric privind incertitudinea şi certitudinea primirii rugăciunii de mijlocire. Am Heart J. 2006;151:934-942.

Dossey L. Fii atent pentru ce te rogi. San Francisco: Harper San Francisco; 1997:165-192.

Achterberg J, Cooke K, Richards T, et al. Dovezi pentru corelaţiile dintre intenţionalitatea la distanţă şi funcţia creierului la destinatari: o analiză a imagistică prin rezonanţă magnetică funcţională. J Complement Altern Med. 2005;11:965-971.

Levin JS, Vanderpool HY. Este religia semnificativă din punct de vedere terapeutic pentru hipertensiune arterială? Soc Sci Med. 1989;29:69-78.

Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Răspunsul tensiunii arteriale la meditația transcendentală: o meta-analiză. Sunt J hipertens. 2008;21:310-316.

Hixson KA, Gruchow HW, Morgan DW. Relația dintre religiozitate, comportamente de sănătate selectate şi tensiunea arterială în rândul femeilor adulte. Prev Med. 1998;27:545-552.

Buck AC, Williams DR, Musick MA şi colab. O examinare a relației dintre multiplele dimensiuni ale religiozității, tensiunii arteriale şi hipertensiunii arteriale. Soc Sci Med. 2009;68:314-322.

Ross LE, Hall IJ, Fairley TL şi colab. Rugăciunea şi sănătatea auto-raportată printre supraviețuitorii de cancer din Statele Unite, National Health Interview Survey, 2002. J Altern Complement Med. 2008;14:931-938.

Kandasamy A, Chaturvedi SK, Desai G. Spiritualitate, suferință, depresie, anxietate şi calitatea vieții la pacienții cu cancer avansat. Indian J Cancer.

2011;ian-martie;48(1):55-59.

Travado L, Grassi L, Gil F, et al. Oare spiritualitatea şi credința fac diferența? Raport de la Grupul de Studiu de Psiho-Oncologie din Europa de Sud. Palliat Support Care. 2010;8:405-413.

McClain CS, Rosenfeld B, Breitbart W. Efectul bunăstării spirituale asupra disperării la sfârşitul vieții la pacienții cu cancer terminal. Lancet. 2003;361:1603-1607.

Carson VB, Green H. Bunăstarea spirituală: un predictor al rezistenței la pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite. J Prof Nurs. 1992;8:209-220.

Ironson G, Stuetzle R, Fletcher MA. O creştere a religiozității/spiritualității apare după diagnosticarea HIV şi prezice o progresie mai lentă a bolii în 4 ani la persoanele cu HIV. J Gen Intern Med. 2006;21(Suppl 5):S62-S68.

Sicher F, Targ E, Moore II D, et al. Un studiu randomizat dublu-orb al efectului vindecării la distanță într-o populație cu SIDA avansat. Raportul unui studiu la scară mică. West J Med. 1998 Dec;169(6):356-363.

Gartner J, Larson DB, Allen G. Angajamentul religios şi sănătatea mintală: o revizuire a literaturii empirice. J Psychol Theol. 1991;19:6-25.

Argyle M, Beit-Hallahmi B. Psihologia socială a religiei. Londra: Routledge & Kegan Paul; 1975.

Walters OS. Contextul religios a 50 de alcoolici. QJ Studiază Alcoolul. 1957;18:405-413.

Larson DB, Wilson WP. Viaţa religioasă a alcoolicilor. South Med J. 1980;73:723-727.

Pullen L, Modrcin-Talbott MA, West WR, et al. Înălţime spirituală vs înaltă pentru spirite: religiozitatea este legată de abuzul de alcool şi droguri la adolescenţi? J Psychiatr Ment Health Nurs. 1999;6:3-8.

Sosire la ER. Teoria primară a socializării. Etape de dezvoltare, spiritualitate, instituţii guvernamentale, căutare de senzaţii şi implicaţii teoretice. V. Utilizare abuzivă. 1999;34:947-982.

Karlsen S, Rogers A, McCarthy M. Mediul social şi abuzul de substanţe: un studiu al variaţiilor etnice în rândul adolescenţilor din interiorul Londrei. Sănătate etnică. 1998;3:265-273.

D'Onofrio BM, Murrelle L, Eaves LJ, et al. Religiozitatea adolescenţilor şi influenţa sa asupra consumului de substanţe: constatări preliminare ale studiului de vârstă şcolară în mijlocul atlanticului. Twin Res. 1999;2:156-168.

Margolis R, Kilpatrick A, Mooney B. O privire retrospectivă asupra recuperării pe termen lung a adolescenţilor: clinicienii vorbesc cu cercetătorii. J Droguri psihoactive. 2000;32:117-125.

Brush BL, McGee EM. Evaluarea perspectivelor spirituale ale bărbaţilor fără adăpost în recuperare. Appl Nurs Res. 2000;13:181-186.

Pardini DA, Plante TG, Sherman A, et al. Credinţa religioasă şi spiritualitatea în recuperarea abuzului de substanţe: determinarea beneficiilor pentru sănătatea mintală. J Subst Abuse Treat. 2000;19:347-354.

Yarnold BM. Consumul de cocaină în rândul studenţilor din şcolile publice din Miami, 1992: religie versus colegi şi disponibilitate. J Health Soc Policy. 1999;11:69-84.

Hillman SB, Haskin JM. Personalitatea şi abţinerea de droguri la adolescenţi. Psychol Rep. 2000;87:1023-1026.

Miller L, Davies M, Greenwald S. Religiozitatea şi consumul de substanţe şi abuzul în rândul adolescenţilor în Sondajul Naţional de Comorbiditate. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2000;39:1190-1197.

Sutherland I, Shepherd JP. Dimensiunile sociale ale consumului de substanţe la adolescenţi.

Dependenta. 2001;96:445-458.

Avants SK, Warburton LA, Margolin A. Sprijin spiritual şi religios în recuperarea de la dependenţă în rândul consumatorilor de droguri injectabile cu HIV. J Droguri psihoactive. 2001;33:39-45.

Miller L, Weissman M, Gur M, et al. Religiozitatea şi consumul de substanţe la copiii dependenţilor de opiacee. J Subst Abuz. 2001;13:323-336.

Stewart C. Influenţa spiritualităţii asupra consumului de substanţe al studenţilor. J Drug Educ. 2001;31:343-351.

Edlund MJ, Harris KM, Koenig HG şi colab. Religiozitatea şi scăderea riscului de tulburări legate de consumul de substanţe: efectul este mediat de sprijinul social sau de starea de sănătate mintală? Soc Psihiatrie Psihiatrie Epidemiol. 2010;45:827-836.

Boelens PA, Reeves RR, Replogle WH, et al. Un studiu randomizat al efectului rugăciunii asupra depresiei şi anxietăţii. Int J Psihiatrie Med. 2009;39:377-392.

Comstock GW, Partridge KB. Frecvenţa bisericii şi sănătatea. J Boală cronică. 1972;25:665-726.

Hovey JD. Religia şi ideea suicidară la un eşantion de imigranţi din America Latină. Psychol Rep. 1999;85: 171-177.

Rasic D, Robinson JA, Bolton J, et al. Relaţii longitudinale ale prezenţei şi spiritualităţii la cult religios cu depresia majoră, tulburările de anxietate şi ideea şi tentativele suicidare: constatări din studiul zonei epidemiologice din Baltimore. J Psihiatru Res. 2011; Jun;45(6):848-854:Epub 2011 Jan 7.

Pressman P, Lyons JS, Larson DB, et al. Credinţa religioasă, depresia şi starea de deplasare la femeile în vârstă cu şoldurile rupte. Am J Psihiatrie. 1990;147:758-760.

Bonaguidi F, Michelassi C, Filipponi F,

et al. Religiozitatea asociată cu supravieţuirea prelungită la primitorii de transplant hepatic. Transpl. hepatică 2010;16:1158-1163.

Ai AL, Dunkle RE, Peerson C şi colab. Rolul rugăciunii private în recuperarea psihologică în rândul pacienţilor de mijloc şi vârstnici după o intervenţie chirurgicală cardiacă. Gerontolog. 1998;38:591-601.

Feinstein M, Liu K, Ning H şi colab. Povara factorilor de risc cardiovascular, ateroscleroza subclinica şi evenimentele cardiovasculare incidente în dimensiunile religiozităţii: studiul multietnic al aterosclerozei. Circulaţie. 2010;121:659-666.

Roberts L, Ahmed I, Hall S, et al. Rugăciunea de mijlocire pentru ameliorarea stării de sănătate. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2:CD000368.

Krucoff MW, Crater SW, Gallup D,

et al. Muzica, imaginile, atingerea şi rugăciunea ca adjuvanti la îngrijirea cardiacă intervenţională: studiul randomizat de monitorizare şi actualizare a antrenamentelor noetice (MANTRA) II. Lancet. 2005;366:211-217.

Hummer RA, Ellison CG, Rogers RG şi colab. Implicarea religioasă şi mortalitatea adulţilor în Statele Unite: revizuire şi perspectivă. South Med J. 2004;97:1223-1230.

Larson DB, Sherrill KA, Lyons JS, et al. Asociaţii între dimensiunile angajamentului religios şi sănătatea mintală raportate în American Journal of Psychiatry and Archives of General Psychiatry: 1978-1989. Am J Psihiatrie. 1992;149:557-559.

Larson D, Swyers J, McCullough M. Revizuire ştiinţifică despre spiritualitate şi sănătate. Rockville, MD: Institutul Naţional de Cercetare în domeniul Sănătăţii; 1998.

Paloma MM, Pendleton BF. Efectele rugăciunii şi ale experienţelor de rugăciune asupra măsurilor de bunăstare generală. J Psychol Theol. 1991;19:71-83.

Zuckerman DM, Kasl SV, Ostfeld AM. Predictorii psihosociali ai mortalităţii în rândul vârstnicilor săraci. Am J Epidemiol. 1984;119:410-423.

Oxman TE, Freeman DH, Mannheimer ED. Lipsa participării sociale sau puterea şi confortul religios ca factori de risc pentru decesul după intervenţia chirurgicală cardiacă la vârstnici. Psihosomatic Med. 1995;57:5-15.

Chida Y, Steptoe A, Powell LH. Religiozitate/spiritualitate şi mortalitate. O revizuire cantitativă sistematică. Pychother Psychosom. 2009;78:81-90.

Chida Y, Steptoe A. Bunăstarea psihologică pozitivă şi mortalitatea: o revizuire cantitativă a studiilor observaţionale prospective. Psychosom Med. 2008;70:741-756.

Gillum RF, King DE, Obisesan TO, et al. Frecvenţa participării la serviciile religioase şi mortalitatea într-o cohortă naţională din SUA. Ann Epidemiol. 2008;18:124-129.

Freeman RB. Cine scapă? Relaţia dintre mersul la biserică şi alţi factori de fond cu performanţa socio-economică a tinerilor de sex masculin de culoare din zonele de sărăcie din interiorul oraşului. Document de lucru nr. 1656. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research; iunie 1985.

Koenig HG. Religie şi medicină II: religie, sănătate mintală şi comportamente conexe. Int J Psihiatrie Med. 2001;31:97-109.

Culliford L. Spiritualitate şi îngrijire clinică. BMJ. 2002;325:1434-1435.

Koenig HK, McCullough ME, Larson DB. Manual de religie şi sănătate. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Gilbert MD. Tesând medicina înapoi împreună: medicina minte-corp în secolul XXI. J Complement Altern Med. 2003;9:563-570.

Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC şi colab. Efectul tratamentului psihosocial asupra supravieţuirii pacienţilor cu cancer de sân metastatic. Lancet. 1989;2:888-891.

Fawzy FI, Fawzy NW, Hyunn CS şi colab. Melanomul malign: efectele unei intervenţii psihiatrice structurate precoce, coping şi stare afectivă asupra reapariţiei supravieţuirii 6 ani mai târziu. Arch Gen Psihiatrie. 1993;50:681-689.

Domar A, Clapp D, Slawsby E, et al. Impactul intervenţiilor psihologice de grup asupra ratelor de sarcină la femeile infertile. Fertil Steril. 2000;73: 805-811.

Friedman R, Stuart EM, Benson H. Hipertensiune arterială esenţială: adjuvanti nonfarmacologici la terapie. În: Cooke JP, Frohlich ED, eds. Managementul actual al bolilor hipertensive şi vasculare. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1992:1-7.

Friedman M, Thorensen C, Gill JJ şi colab. Alterarea comportamentului de tip A şi reducerea recidivelor cardiace la pacienţii cu infarct miocardic. Am Heart J. 1984;108:237-248.

Bosworth HB, Siegler IC, Olsen MK,

et al. Sprijin social şi calitatea vieţii la pacienţii cu boală coronariană. Qual Life Res. 2000;9:829-839.

Cohen S, Tyrrell DAJ, Smith AP. Stresul psihologic şi susceptibilitatea la răceala comună. N Engl J Med. 1991;325:606-612.

Keicolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, et al. Încetinirea vindecării rănilor din cauza stresului psihologic. Lancet. 1995;346:1194-1196.

Glaser R, Pearson GR, Bonneau RH, et al. Stresul şi răspunsul celulelor T de memorie la virusul Epstein-Barr la studenţii sănătoşi la medicină. Sănătate Psih. 1993;12:435-442.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Cacioppo JT, et al. Stresul conjugal: corelaţii imunologice, neuroendocrine şi autonome. Ann NY Acad Sci. 1998;840:656-663.

Helm HM, Hays JC, Flint EP şi colab. Activitatea religioasă privată prelungeşte supravieţuirea? Un studiu de urmărire de şase ani pe 3.851 de adulţi în vârstă. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55:M400-M405.

97a. Larson DB, Koenig HG. Este Dumnezeu bun pentru sănătatea ta? Rolul spiritualităţii în îngrijirea medicală. Cleve Clin J Med. 2000;67(80):83-84.

Pargament KI, Koenig HG, Tarakeshwar N, şi colab. Lupta religioasă ca un predictor al mortalităţii în rândul pacienţilor vârstnici bolnavi: un studiu longitudinal de doi ani. Arch Intern Med. 2001;161:1881-1885.

Clark PA, Drain M, Malone MP. Abordarea nevoilor emoţionale şi spirituale ale pacienţilor. Comisia mixtă J Qual Safety. 2003;29:659-670.

Un şablon pentru evaluare spirituală: o revizuire a cerinţelor JCAHO şi a liniilor directoare pentru implementare. http:// goliath.ecnext.com/coms2/gi_0199- 6058670/A-template-for spiritual assessment.html. Accesat 7.05.10.

Asociația capelanilor profesioniști. Evaluarea procesului de evaluare spirituală. http://www.professionalchaplains.org/uploadedFiles/pdf/JCAHO-evaluating-your-spiritual-assessment-process. pdf. Accesat 3.21.11.

Ambuel B, Weissman DE. Fapt şi concept rapid #19; Luând o istorie spirituală. 1999: Proiect de educație pentru sfârșitul vieții. http://www.mywhatever.com/cifwriter/library/70/4966.html. Accesat 3.21.11.

După cum sa menționat într-un e-mail de la Larry Dossey, MD, primit 3-21-11. http://www.gwumc.edu/gwish/clinical/fica.cfm. Accesat 3.21.11.

McNichol T. Noua credință în medicină. USA Today. 1996;aprilie;7:4.

Mansfield CJ, Mitchell J, King DE. Doctorul ca mecanic al lui Dumnezeu? Credințe în sud-estul Statelor Unite. Soc Sci Med. 2002;54:399-409.

Puchalski CM. Spiritualitatea şi îngrijirea pacienților la sfârşitul vieții: o componentă esențială a îngrijirii. Omega (Westport). 2007-2008;56:33-46.

Larson DB, Larson SS. Potențiala relevanță a spiritualității pentru sănătatea fizică şi emoțională: o scurtă trecere în revistă a cercetării cantitative. J Psihologie Teologie. 2003;31:37-51.

Meredith P, Murray J, Wilson T, et al. Poate fi predată spiritualitatea profesioniştilor din domeniul sănătății? J Relig Sănătate. 1 octombrie 2010.

Owen R. Cercetare calitativă: primii ani. Salem, OR: Grayhaven Books; 1988.

Asser SM, Swan R. Decese de copii din neglijarea medicală motivată de religie. Pediatrie. 1998;101:625-629.

Rilke RM. Scrisori către un tânăr poet, traducere de MD Herter. New York: Norton Press; 1934.

Adler G, Jaffe A, eds. Scrisorile lui Jung. Vol. 1. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1973:377.

LITTURĂ A MULTE

Benor DJ. Vindecarea spirituală, cercetarea vindecării. Vol. 1. Southfield, IL: Vision Publications; 2001.

Dossey L. Ai grijă pentru ce te rogi... s-ar putea să primeşti. New York: HarperSanFrancisco/Harper Collins; 1998.

Dossey L, ed. EXPLORAȚI: Jurnalul de Ştiinţă şi Vindecare. http://www. explorejournal.com.

Dossey L. Puterea extraordinară de vindecare a lucrurilor obişnuite. New York: Random House; 2006.

Dossey L. Vindecarea dincolo de corp. Boston: Shambhala Publications, Inc., 2001.

Dossey L. Cuvinte vindecătoare. New York: Harper- SanFrancisco/HarperCollins; 1993.

Dossey L. Sens şi medicină. New York: Bantam; 1991.

Dossey L. Rugăciunea este un medicament bun. New York: HarperSanFrancisco/HarperCollins; 1996.

Dossey L. Puterea premoniţiilor. Boston: Dutton Adult; 2009.

Dossey L. Reinventarea medicinei: dincolo de minte-corp la o nouă eră a vindecării. New York: Harper Collins; 1999.

Guarneri M. Inima vorbeste. New York: Touchstone; 2007.

Hitchcock J. Vindecarea viziunii noastre asupra lumii. West Chester, PA: Chrysalis Books; 1999.

Holmes E. Minte creativă. Radford, VA: Wilder Publications; 2007.

Holmes E. Ştiinţa minţii. 1-a ed. Radford, VA: Wilder Publications; 2010. New York: Robert M. McBride & Company, 1926. Disponibil şi la http://www.sacred-texts.com/eso/ som/index.htm. Disponibil şi în format tipărit.

Justiţia B. Cine se îmbolnăveşte? New York: GP

Fiii lui Putnam; 1987.

Laskow L. Vindecarea cu dragoste. New York: HarperSanFrancisco/HarperCollins; 1992.

Levin J. Doamne, credinţă şi sănătate. New York: John Wiley & Sons; 2001.

Katra J, Targ R. Inima minţii. Novato, CA: New World Library; 1999.

Katra J, Targ R. Miracole ale minţii. Novato, CA: New World Library; 1999.

Moyers B. Vindecarea şi mintea. New York: Doubleday; 1993.

Remen RN. Înţelepciunea mesei de bucătărie. New York: Riverhead Books; 1996.

Shealy CN, Myss CM. Crearea sănătăţii.

Walpole, NH: Editura Stillpoint; 1993. Walsh ND. Convorbiri cu Dumnezeu. Charlottesville, PA: Hampton Roads Publishing, Inc. 1998.

CAPITOLUL 49

Medicina Unani

Yaser Abdelhamid, ND, LAc, MS, BS, BA

P INTRODUCERE

Medicina Unani: Vindecarea greco-arabă şi geniul islamic

Termenul arab unani derivă din cuvântul „ionian", care este un adjectiv general care înseamnă „lucruri-greacă". Traducerile şi transliteraţiile lingvistice ale acestui cuvânt au avut loc între civilizaţiile greacă, arabă şi persană. Utilizarea specială a acestui termen a fost, totuşi, mai des o aluzie care descrie sistemul compozit de medicină născut din moştenirea lumii arabe – în cadrul mai larg al universului spiritual islamic – a tradiţiei medicale a Greciei antice.

Sursele literare ale medicinei Unani (al-tibb al-yunani, sau denumite uneori simplu „Tibb" sau „Hikmat" în Pakistan şi Afganistan) au fost traduceri în arabă ale textelor medicale antice greceşti, romane, egiptene, arabe, persane, indiene şi chineze. Cu toate acestea, nu există nicio îndoială că sursele textuale iniţiale, primare şi cele mai onorate au fost de origine greacă. Arabii s-au cufundat în cunoştinţele şi înţelepciunea medicală conţinute în scrierile lui Hipocrate (Buqarat) şi Galen (Jalinus), precum şi ale lui Platon (Aflatun), Aristotel (Aristatil), Dioscoride şi Empedocles (Abraqlidis).

Este bine recunoscut de către istoricii contemporani că moştenirea intelectuală antică greacă – şi într-o oarecare măsură romană – a Occidentului ar fi fost aproape total pierdută dacă nu ar fi fost geniul arab de integrare şi sinteză în lumea islamică. că Europa a pierdut."2 Cu toate acestea, „atât de mulţi oameni din Occident cred în mod greşit că islamul a acţionat pur şi simplu ca o punte peste care ideile antichităţii au trecut în Europa medievală, pentru că nicio idee, teorie sau doctrină nu a intrat în cetatea gândirii islamice dacă nu a devenit mai întâi musulmanizată şi integrată în viziunea totală a islamului".

Medicina Unani: comparaţii şi contraste cu altele

Sisteme de îngrijire a sănătăţii

În afară de introducerea medicinei unani pe scena istoriei lumii ca sinteză legitimă – în timp şi spaţiu – a influenţelor civilizaţionale în primul rând greceşti şi islamice, există încă o dimensiune a medicinei unani care este adesea trecută cu vederea şi totuşi de mare importanţă. Alături de marile tradiţii medicale ale altor civilizaţii din trecut, cum ar fi Ayurveda din India hindusă sau medicina tradiţională chineză, medicina unani continuă să fie păstrată şi perseverentă, mai ales în faţa tendinţelor culturale moderne din multe naţiuni care s-au îndreptat către schimbarea vechilor gărzi ale medicinei antice pentru speranţele şi promisiunile strălucitoare ale unui nou sistem de medicamente, instrumente şi maşini de înaltă tehnologie de diagnosticare. Medicina Unani este practicată şi astăzi ca un sistem organic, viu, de respiraţie, întreg de îngrijire a sănătăţii, care ajută milioane de oameni din întreaga lume (în special în subcontinentul indian, Pakistan, Afganistan, Persia [Iran], China, Indonezia,

Malaezia, Bangladesh, Sri Lanka, Africa de Sud şi anumite sectoare din Orientul Mijlociu [cum ar fi Arabia Saudită, Kuweit şi Dubai]).

Mai mult decât atât, medicina Unani a avut din punct de vedere istoric oportunitatea, capacitatea şi satisfacţia de a îmbrăţişa numeroasele medicamente populare care existau în graniţele lumii islamice, de la utilizarea tradiţională a remediilor pe bază de plante în Palestina antică până la terapiile folclorice bazate pe minereu ale oamenilor care trăiesc pe platourile înalte ale munţilor Himalaya Hindu-Kush.

Medicina Unani împărtăşeşte, de asemenea, teorii medicale, filozofii, identitate culturală şi perspective spirituale cu privire la sănătatea umană şi bolile cu sistemele antice de medicină, cum ar fi Ayurveda din India hindusă şi Medicina Tradiţională Chineză, deoarece cunoştinţele şi înţelepciunea sa provin din „Orientul" tradiţional de Est, în timp ce contrastează enorm cu sistemul unic de medicină contemporană despre care s-ar putea spune că aparţine lumii occidentale moderne. Acesta este ceea ce l-a determinat pe Hakim Chishti (un cercetător şi practicant american al ştiinţei şi artei medicinei Unani) să prezinte o comparaţie indexată foarte atent între toate aceste sisteme de vindecare (aşa cum se găseşte pe http:/www.unani.com ale cărui puncte generale sunt în Tabelul 49-1).

Contribuţii şi influenţe din Antichitate

Au existat o varietate de ramuri de medicină care s-au reunit la răscrucea istoriei islamice care s-au dovedit a fi de o importanţă extraordinară pentru naşterea medicinei islamice şi în special pentru medicina unani.4

Mai întâi, a fost sinteza ştiinţelor antice (inclusiv medicina), a civilizaţiilor egiptene şi mesopotamiene în viaţa şi gândirea grecească, centrată în Alexandria. Doar în lumina recentelor descoperiri arheologice şi antropologice am descoperit nivelul ridicat de sofisticare ştiinţifică care era prezent în aceste două regate. Cunoştinţele medicale atribuite acestor civilizaţii anterioare s-au transformat în focul intelectului grec într-un model şi mai sistematic de diagnostic şi terapie.

În al doilea rând, principalele centre ale învăţării greco-elenistice au fost împinse mai spre Est ca urmare a declinului energiilor intelectuale din cauza realităţilor politice şi economice în schimbare cu care se confruntă şi fracturează constant creştinătatea occidentală. Acest lucru a încurajat alte două civilizaţii să preia frâiele transmiterii elementelor esenţiale ale cunoaşterii greceşti: persanul şi harranianul (adică, sabaean). Sabeanii au fost moştenitori independenţi ai moşiilor ştiinţifice babiloniene şi greceşti prin încrederea lor pe înţelepciunea conţinută în hermetism şi neo-pitagorism. De asemenea, în oraşul Jundishapur, perşii au însufleţit ştiinţele venite din India şi China.

*Vă rugăm să vedeţi studiul complet captivant al profesorului Edward Said pe această temă în cartea sa populară, Orientalism (Vintage Books, New York, 1979). Mai mult, este de la sine înţeles că Orientul şi Occidentul sunt termeni care transcend timpul (deşi se poate generaliza şi spune că lumea antichităţii a fost guvernată în primul rând de legile Tradiţiei şi dictatele Cerului) şi spaţiu (deşi se poate rezuma faptul că cea mai mare parte a ceea ce se numeşte lumea occidentală este guvernată de legile secularismului dominat de Om). În ceea ce priveşte un studiu logic, strălucit şi sănătos din punct de vedere intelectual al înţelegerii acestei dihotomii şi a tot ceea ce înseamnă ea, vă rugăm să citiţi Cunoaşterea şi sacrul lui SH Nasr şi Tradiţionalismul: Religia în lumina filosofiei perene a profesorului Harry Oldmeadow.

Pe scurt, „cunoştinţele ştiinţifice care au provenit din India, China şi lumea elenistică au fost căutate de savanţii arabi şi musulmani şi apoi traduse, rafinate, sintetizate şi amplificate în diferite centre de învăţare, începând cu Jundishapur în Persia în jurul secolului al VI-lea - chiar înainte de venirea islamului - şi apoi s-au mutat la Cairo Cordon, Bagdad, şi apoi s-au răspândit* Europa de Vest.”2

Purtătorii de făclii ai medicinei islamice

Odată cu apariţia tradiţiei spirituale islamice, trebuie menţionat puterea intelectuală şi geniul găsite la medicii Islamului. Căci dacă istoria nu a dat naştere acestor giganţi în domeniul medicinei, nu se poate vorbi cu adevărat în timpul prezent de medicina contemporană unani, cu atât mai puţin influenţele sale istorice subtile asupra caracterului medicinei convenţionale moderne.

Ibn Ishaq (Johannitus Onan), 809-873 d.Hr

Hunayn ibn Ishaq al-Mbadi a fost „cel mai mare dintre toţi traducătorii acestei perioade... [şi] un medic remarcabil al vremurilor sale. [El] traducea adesea texte din greacă în siriacă. Alteori traducea direct din greacă în arabă."4 Era „reputat că a fost plătit pentru manuscrisele sale de către o echipă egală de traducători medicali, inclusiv textul său de aur, traducători greci. toate lucrările lui Galen, Oribasius, Paul din Aegin, Hipocrate şi Materia Medica a lui Dioscoride, în arabă, până la sfârşitul secolului al IX-lea. Aceste traduceri au stabilit bazele unei medicine unice arabe."2

Al-Tabari, 810-855d

Ali ibn Rabban al-Tabari a fost profesorul marilor Rhazes. El a fost „autorul primei lucrări majore de medicină islamică... intitulată Kitab Firdaws al-Hikma („Cartea Paradisului înţelepciunii"). În 360 de capitole, el a rezumat diferitele ramuri ale medicinei, consacrând ultimul discurs, care a constat doar din 36 de capitole, unui studiu al medicinei indiene de mare anvergură. de o valoare deosebită în domeniile patologiei, farmacologiei şi dietei şi arată în mod clar natura sintetică a acestei noi şcoli de medicină, care acum ia fiinţă."4

Al-Razi (Rhazes), 841-926 ad

Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Razi s-a născut în oraşul Rayy din Persia, lângă ceea ce este actualul Teheran. Era reputat ca fiind cel mai mare clinician al medicinei islamice. Lucrările sale includ al-Kitdb al-Mansuri (Cartea lui Mansur sau Liber Almansoris în latină, în care Rhazes a delimitat principii de teorie medicală, alimentaţie, farmacologie, dermatologie, igiena orală, epidemiologie, toxicologie şi chiar climatologie şi efectele acesteia asupra corpului uman), al-Judari wa al-Hasbah, care a fost primul tratat scris pe Measmallesl subiectul), şi opusul său magistral al-Kitdb al-Hdwi (Operă cuprinzătoare sau Continentul liber al traducătorilor latini de mai târziu; această colecţie monumentală de 25 de volume conţinea toate cunoştinţele medicale ale epocii, inclusiv observaţia şi experienţa proprie a maestrului).2

TABELUL 49-1 Compararea celor trei mari sisteme tradiţionale de vindecare cu medicina occidentală modernă*

TABEL 49-1 Compararea celor trei mari sisteme tradiţionale de vindecare cu medicina occidentală modernă*—continuare

GI, gastrointestinal; MTC, Medicina Traditionala Chineza; OMS, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

*Modificat de la Institutul American din Unani, Comparaţia sistemelor de vindecare. http://www.unani.com/comparison.htm. Accesat 23 aprilie 2012.

+„O introducere în Panchakarma” de Vasant Lad la
http://www.ayurveda.com/pdf/pk_intro.pdf

Un raport din 1998 a estimat că 106.000 de americani mor în fiecare an ca urmare a reacţiilor adverse la medicamentele eliberate pe bază de reţetă. Această cifră reprezintă de trei ori numărul de persoane ucise de maşini şi este a patra cauză de deces în Statele Unite. Doar bolile de inima, cancerul şi accidentul vascular cerebral ucid mai mulţi americani decât reacţiile adverse la medicamente. Această cifră uluitoare nu include medicamentele administrate din greşeală şi nici cele luate ca gest de sinucidere. Dacă erorile de medicaţie ar fi incluse în această statistică, numărul deceselor ar fi probabil chiar de 140.000 de decese pe an. Ca rezultat al a 39 de studii separate la nivel naţional, s-a constatat că 3,2 din fiecare 1.000 de pacienţi spitalizaţi mor în fiecare an ca urmare a reacţiilor adverse la medicamentele eliberate pe bază de reţetă în fiecare spital din această ţară. Din cele 106.000 de persoane ucise în fiecare an de o reacţie adversă la un medicament eliberat pe bază de reţetă, 43.000, sau 41%, au fost internaţi iniţial la spital din cauza reacţiei adverse la medicament. Ceilalţi 59%, sau 63.000 de pacienţi, au fost internaţi pentru o altă cauză, dar au dezvoltat o reacţie fatală la un medicament pe bază de reţetă primit în timpul spitalizării.” (Montague P, National Writers Union, UAW Local 1981/AFL-CIO. Another kind of drug problem. Rachel's Environment & Health Weekly 1999;632 şi la http://www.drsuzy.com/summaryInterest.html.)

Ibn Sina (Avicenna), 980-1037d

Abu Ali al-Husayn ibn 'abd Allah ibn Sina s-a născut în oraşul Bukhara, în ceea ce este astăzi Uzbekistan. El a fost medicul preeminent al timpului său, câştigând epitetul de „Prinţ al medicilor”. A început să studieze medicina la vârsta precoce de 13 ani, a devenit medic la 16 ani, a urmat regi şi prinţi la 18 ani şi a fost numit medic de curte al conducătorului unei provincii persane la 20 de ani. Corpul său literar include Kitab as-Shifa (Cartea vindecării, care a fost în primul rând un text de proporţii enciclopedice despre medicină şi filozofie) şi al-Qanun fi l-Tibb (Canonul medicinei, un text de un milion de cuvinte care rezumă întreaga tradiţie hipocratică şi galenică şi descrie practica medicală siro-arabă şi în practica medicală a timpului său arab). Canonul a fost rapid, timp de câteva sute de ani, manualul medical standard al lumilor islamice, creştine medievale şi mai târziu indo-pakistaneze. Canonul de Medicină al lui Avicenna a fost „un compendiu în cinci volume de vindecare grecească şi islamică, care a devenit unul dintre principalele manuale din universităţile europene secole mai târziu.”6

Din acest polimat remarcabil, medicina unani îşi trage suflarea de viaţă. Avicena este percepută de unii ca fiind „Părintele Medicinii Unani”, iar Canonul său este Evanghelia acesteia.2

Medicina Post-Avicennan

Egipt şi Siria: Ibn Nafis

Ibn Nafis s-a născut la Damasc şi a murit la Cairo în secolul al XII-lea d.Hr. Ibn Nafis şi-a câştigat faima doar recent ca descoperitorul de drept al circulaţiei pulmonare, despre care s-a crezut în mod eronat că a fost identificat în secolul al XVI-lea de Michael Servetus. Au existat mai multe studii în ultimii ani care au demonstrat incontestabil că Ibn Nafis a descoperit circulaţia mai redusă a sângelui înaintea lui Servet. Vezi lucrarea lui AO Soubani „Descoperirea circulaţiei pulmonare revizuită", în

pe care acest medic şi cercetător le-au pus împreună şi au rezumat o serie de literatură anterioară cu privire la acest semn distinctiv al subiecţilor medicali.4,7

Spania şi Maroc: Al-Zahrăwî (Albucasis) şi Ibn Rushd (Averroes)

Abu al-Qasim al-Zahrawi (976-1013 d.Hr.) este considerată cea mai mare figură chirurgicală din medicina islamică. El a fost, de asemenea, original în această arena medicală în inventarea şi fabricarea instrumentelor chirurgicale necesare care nu existau sau existau anterior doar în formă foarte brută, pentru a efectua operaţii cât mai nedureros şi eficient posibil. Unele dintre aceste instrumente chirurgicale nu s-au schimbat semnificativ în design de peste 1.000 de ani. O schiţă mai cuprinzătoare a semnificaţiei Albucasis în domeniul chirurgiei poate fi găsită în Kasule.8

Abu al-Walid Muhammad ibn Ahmad ibn Muhammad ibn Rushd9 (1126-1198 d.Hr.) s-a născut la Cordoba, unde s-a pregătit în drept şi filozofie, deşi şi-a câştigat existenţa ca medic. Şi-a scris Kitab al-Kulliyyat (Colliget-ul traducătorului latin, Cartea principiilor generale) în care a acoperit întregul domeniu al medicinei în formă prescurtată.

Ţările de Est ale Islamului, Persiei şi Indiei: Al-Jurjăni, Nurbakhski şi Dara Shukuh

Isma'il Sharaf al-Din al-Jurjani a urmat-o pe Avicenna de o generaţie, producând cea mai importantă enciclopedie medicală în limba persană, Zakhira-i Khwarizmshahi (Testiorul dedicat regelui Khwarazm). Dimensiunea, precum şi stilul lucrării, o plasează între Canonul lui Avicenna şi Continentul lui Rhazes.

Muhammad Husayni Nurbakhski a fost un medic din Safavid din secolul al XV-lea, Persia, care a scris o lucrare medicală de amploare intitulată Chintesența experienței. El a fost prima persoană care a identificat şi tratat mai multe boli comune, inclusiv tusea convulsivă.

Secolele al XVI-lea şi al XVII-lea au fost secolele majore în care medicina islamică s-a răspândit în India şi a ajuns să fie cunoscută sub numele de al-Tibb al-Yunani (medicina Unani). Unul dintre principalii patroni ai artelor medicale din India în această perioadă a fost Dara Shukuh, un prinţ mogul care a fost, de asemenea, un sufit şi un student al Vedantei. f-Ayn al-Mulk al-Shirazi a fost responsabil, cel puţin în mare parte, de compunerea The Medicine of Dara Shukuh, care este ultima mare enciclopedie medicală scrisă în lumea islamului.

P FUNDAMENTE METAFIZICE ŞI FILOZOFICE

Fundamentele filozofice ale medicinei unani sunt legate de tradiţia spirituală islamică. Sensul adevărat şi original al cuvântului „filosofie" ca „philo-sophia" (dragoste de înţelepciune) are doar afinităţi accidentale cu ceea ce se numeşte filozofie în lexicul modern de astăzi. Filosofia tradiţională ca philosophia a fost şi este încă legată de o viziune spirituală a umanităţii şi a cosmosului.

Epistemologie şi ontologie

Epistemologia şi ontologia se ocupă direct de natura cunoaşterii – ce „este" ceva, cum este obţinut şi metodele sale de utilizare – şi studiul existenţei sau „fiinţei". Deoarece medicina unani are rădăcinile în tradiţia islamică, tocmai din această sursă spirituală trebuie să se caute răspunsurile la întrebările referitoare la teoriile sale despre cunoaştere şi existenţă.

În interiorul lumii islamice, precum şi în alte lumi religioase tradiţionale, cunoaşterea are o structură ierarhică definită.* Această ierarhie menţine legăturile esenţiale care există între Cer şi Pământ, între Dumnezeu şi oameni. În primul rând, există o recunoaştere a unei Cunoaşteri Divine care prezidează (adică Dumnezeu ca Înţelept şi Atotştiutor). Urmează cunoştinţele găsite în Apocalipsa (adică, o dispensare perfectă din Rai care luminează intelectul uman). Pe măsură ce această cunoaştere revelatoare stârneşte adâncurile inimii, ea începe în mod necesar să implice intelectul-minte în căutarea sa pentru cunoaşterea acestui domeniu pământesc ('ilm al-dunya), această lume fizică.

Ontologic, „fiinţa" umanităţii este strâns legată de Fiinţa lui Dumnezeu. Dumnezeu este văzut ca Fiinţa Supremă Singură, fără de care nimic nu poate pretinde existenţa pentru sine. Astfel, Fiinţa lui Dumnezeu este numită Wajib al-Wujud („Fiinţa necesară"). În această lumină, umanitatea – şi orice altceva din lumea formelor – este văzută ca „împrumutându-şi" existenţa din natura indispensabilă a Fiinţei Divine.

Cosmologia şi microcosmosul uman

Premisa cosmologică de bază în Islam, precum şi în alte tradiţii precum hinduismul, creştinismul şi iudaismul, este că Adevărul Absolut al Divinităţii (al-Haqq) se manifestă în lumea formelor şi în inima umană într-un proces numit „arcul descendenţei". „ciclurile") de coborâre şi ascensiune se referă direct la interdependenţa tuturor lucrurilor pe toate nivelurile existenţei. Totul în creaţie este perceput ca recunoaşterea, într-o formă sau alta, a Prezenţei Divine atotpătrunzătoare. Din perspectiva tradiţională, fiinţa umană este văzută ca cea mai concentrată teofanie (adică, un loc al Prezenţei Divine în lumea formelor), mai ales că se referă la calităţile unui intelect activ şi al liberului arbitru. Potrivit dictonului ermetic, „Aşa cum sus, aşa şi jos", fiinţa umană acţionează ca o oglindă a Divinului. Mai mult, sufiţii (misticii islamului) au o zicală populară care abordează această realitate la scară cosmică: al-insan qawn saghir wa 'l-qawn insan kabir („Omul este un univers mic, iar universul este un om mare").

Principiul călăuzitor al interacţiunii dinamice dintre Ordinea Divină şi restul creaţiei se numeşte Tawhid („principiul Unităţii Divine"). Toate ştiinţele tradiţionale sunt de acord că există o dependenţă a creaţiei de Divin, o interdependenţă între toate formele din cosmos şi

o intradependenţă a tuturor elementelor din fiecare formă specifică. Există o analogie evidentă cu cunoştinţele profunde găsite în acel simbol oriental sacru al Tai Chi-ului Tao („Principiul Suprem al Unităţii") cu forţele complementare şi armonizante ale Yin şi Yang. Acest lucru este, de asemenea, cunoscut în limbajul cosmologic islamic ca al-wahdah fi 'l-kathrah wa 'l-kathrah fi 'l-wahdah („cel în mulţi şi cei mulţi în unul").

Medicina Unani îşi bazează teoriile medicale de diagnostic şi tratament pe această înţelegere specifică a relaţiilor intradependente care există între cele patru umori, în ceea ce priveşte aspectele subtile (lative) ale fiziologiei umane şi ale psihologiei spirituale.

Teleologie şi corespondenţe spirituale

Componenta teleologică a filozofiei medicinei Unani presupune extragerea „sensului" şi „scopului" în legătură cu realităţile creaţiei şi experienţa umană. În ce scop este viaţa umană? Care este scopul întregii creaţii? Există un plan de scop care guvernează ordinea creată şi toate elementele sale particulare?

Coranul afirmă în mod explicit că inna li 'Llahi wa inna ilayhi raji'un („Cu adevărat suntem ai lui Dumnezeu, iar la El este întoarcerea noastră"). Rasa umană se aruncă înainte, în timp şi spaţiu, spre o reuniune inevitabilă cu Creatorul ei. Această înţelegere a naturii lucrurilor le permite hakimilor tradiţionali („medicii" tradiţiei medicale Unani) să găsească alinare în faptul că fiecare pacient este în cele din urmă un pacient la uşile Doctorului Divin.

Noţiunea de a forţa măsuri „eroice" asupra cadrului uman sacru este problematică pentru principiile filozofice pe care se bazează medicina Unani. Acest lucru nu înseamnă că intervenţia chirurgicală şi îngrijirea traumei sunt percepute într-o lumină negativă în medicina Unani. Mai degrabă, întrebarea este de fapt una de proporţii. Tradiţionalul Tabib („omul de medicină" sau medic) are întotdeauna un ochi către Divin în templul uman. Aceasta este într-adevăr o virtute cultivată pe care hakimii o practică ca parte a artei lor de a rămâne fideli doctrinei că „Dumnezeu este pretutindeni prezent"; că, în conformitate cu înţelepciunea lui Platon, „ochiul sufletului" este martorul „lui Agaton" („Binele Suprem"). Prin urmare, orice decizie luată de un hakim trebuie să includă o analiză a riscurilor-beneficii în cadrul etic mai larg al prezenţei Divinului în viaţa umană. Ca o cerere plină de rugăciune a lui t-Ali, ginerele profetului Muhammad şi polul spiritual al islamului şiit, spune: Ya man Ismuka dawa', wa dhikruka shifa' („O, Voi al cărui Nume este un medicament sacru şi în care amintirea de Tine [dhikruka] este un balsam vindecător).

P UNANI TEORIA MEDICALĂ ÎN PRINCIPIUL

Vis Medicatrix Naturae

Doar cu „ochiul inimii" („ayn al-qalb") doctorii din medicina Unani sunt capabili să dobândească o intuiţie adecvată a vederii cu privire la starea jism al-latif („corpul subtil") al pacientului în care se găsesc fluxurile curgătoare, dinamice ale umorilor. La nivelul corpului subtil, hakimul doreşte să însufleţeze puterea de auto-vindecare, forţa vitală sau vis medicatrix naturae pentru a afecta o schimbare a fiinţei pacientului în direcţia sănătăţii şi

bunăstării. Acest „principiu de organizare” particular (al-quwwa al-mudabbirah), ca o componentă a fiziologiei ascunse a corpului subtil, este cel care afectează o reacţie de armonizare în faţa „bolii” sau a bolii. Se poate percepe Vis ca fiind firul care ţine ţesătura corpului uman, mintea şi sufletul împreună, în strânsă legătură cu spiritul. Aceasta este teoria medicală generală a „puterii vindecătoare a naturii” pe care medicina Unani o pune ca principiu călăuzitor pe care se construieşte înţelegeri specifice mai complexe ale sănătăţii şi bolii umane.

Un gând personal asupra Visului Invizibil sau Quwwa

Consider că întâlnim multe oportunităţi în viaţă care ne permit să asistăm la demonstraţii evidente ale vis medicatrix naturae. Un exemplu de zi cu zi al funcţionării evidente a Vis este văzut atunci când cineva primeşte o hârtie tăiată. Mulţi dintre noi am avut această experienţă şi am considerat-o o situaţie foarte iritantă. Cu toate acestea, dacă ne uităm cu atenţie la ceea ce se întâmplă de fapt, nu putem decât să presupunem că „instinctul natural de vindecare” din corpul uman, atunci când suferă răni sau traume, este de a mobiliza mecanisme care să permită autoconservarea şi homeostazia, şi nu tulburare. De ce ar trebui organismul să mobilizeze măcar aceste mecanisme pentru început? Cunoaştem într-o mare măsură ştiinţa din spatele acestor mecanisme, dar ceea ce nu ştim este de ce aceste mecanisme ar trebui să iniţieze un astfel de răspuns non-entropic. Acesta este încă un mister.

Oricât de simplă este o tăietură de hârtie, aceasta este de obicei urmată de o înclinaţie naturală biochimică şi fiziologică spre vindecarea rănilor (reparare homeostatică). De obicei, nu vedem niciodată că o hârtie tăiată la un deget se dezvoltă progresiv într-o rană deschisă, se puroapă cu puroi şi infecţie, devine gangrenoasă sau necrotică, moare şi apoi degetul este amputat; acesta pur şi simplu nu este răspunsul instinctual natural al corpului uman. În realitate, ceea ce vedem că se întâmplă este influenţa acestui principiu de organizare – numiţi-l cum aţi putea: qi, prana, vis, quwwa, ki etc. – conducând biochimia organismului către o homeostazie proliferă, vindecătoare, şi nu un haos sau tulburare „boli” care provoacă moartea.

Există încă un alt exemplu comun care se bazează în mare măsură pe semnalizarea acestei „puteri” sau „quwwa” pentru vindecare, şi anume intervenţia chirurgicală. De câte ori am auzit ce spun chirurgii după operaţie? De obicei spune ceva de genul „Ei bine, acum depinde de pacient să se vindece” sau „Am făcut tot ce am putut, restul depinde de pacient” sau „Aştept cu nerăbdare să te văd peste 1 săptămână pentru a vedea cum se vindecă mâna ta”. Ce înseamnă de fapt astfel de afirmaţii? Eu cred că ceea ce este de fapt invocat este o recunoaştere subconştientă şi încrederea în Vis. Cu toate acestea, deoarece limbajul medicinei convenţionale moderne nu dă un nume acestei puteri de vindecare mereu prezente, este menţionat indirect sub termeni, fraze şi aluzii ambigue. Toate celelalte sisteme tradiţionale de medicină din lume au un nume pentru acest „elefant în cameră”, ca o realitate distinctă.

Doctrina celor şapte naturi

Există o mulţime de sisteme medicale din întreaga lume cu propria lor înţelegere a ceea ce constituie componentele funcţionale primare şi de bază care fac să domnească sănătatea sau să înrădăcineze boala, să progreseze şi, în sfârşit, să se manifeste în constelaţii de semne şi simptome de boală. În medicina chineză, avem concepte fiziologice precum Qi, Sânge, Yin şi Yang. În medicina convenţională, fiziologia este dominată de conceptele cheie ale problemelor organice legate de morfologia ţesuturilor organelor (anatomie) şi dinamica fluidelor (biochimia medicală).

În medicina Unani, aceste concepte se încadrează sub titlul strict de umur al-tabitiyyah („principii ale fiziologiei naturale"), compus din „Cele şapte naturi" care sunt pilonii şi determinanţii sănătăţii. Acestea sunt după cum urmează:

Elemente (arkan)

Temperamente (mizaj)

Umoruri (akhlat)

Organe (la da')

Forţe, impulsuri, facultăţi sau puteri (quwwat)

Acţiuni sau funcţii (după urmă)

Pneuma sau substanţă spirituală (ruh)

Elemente, calităţi, proprietăţi şi stări

Elementele sunt elementele simple ale materiei din natură, inclusiv corpul uman. Ele sunt nedivizibile, dar au calităţi care sunt atât active, cât şi pasive care determină stările materiei. Sunt:

Focul (nar), care este fierbinte şi uscat (har şi yabis): determină starea energetică.

Aerul (hawa'), care este fierbinte şi umed (har şi ratab): determină starea gazoasă.

Apa (ma'), care este rece si umeda (barid si ratab): determina starea lichida.

Pământul (ardh), care este rece şi uscat (barid şi yabis): determină starea solidă.

Aceste elemente nu înseamnă literalmente bulgări de murdărie, găleţi de apă şi aşa mai departe. „La fel, focul care arde pe care îl vedem nu este elementul foc, care este cu adevărat potenţialul focului în interiorul substanţei."11

Temperamentele

Interacţiunea dintre calităţile elementelor duce în cele din urmă la o configuraţie uniformă a unui temperament. „Fiecare [Temperament] poartă numele unui anumit Umor şi se caracterizează prin predominanţa acelui Umor şi a calităţilor sale de bază asociate."12

Temperamentele clasice se corelează bine cu tipurile constituţionale psihologice de astăzi: coleric, melancolic, flegmatic şi sanguin. Dezechilibrele temperamentelor provoacă dizarmonie, mai ales pe fronturile mentale şi emoţionale. Următoarea este o descriere medicală concisă, dar detaliată a temperamentelor (Tabelul 49-2).

Umoruri

Nu există nicio îndoială că principiul umorilor (Akhlat) îşi are originea cu „părintele medicinei", Hipocrate, descriindu-l în cartea sa intitulată Tabis-at al-Insan.13 El a observat, la examinarea sângelui, că porţiunea roşie a sângelui proaspăt este umoarea sângelui (Dam) (corespunzător temperamentului sanguin), materialul alb amestecat cu umorul sangelui (B) temperament flegmatic), spuma de culoare galbenă de deasupra este umoarea biliară galbenă (Safra) (corespunzând temperamentului coleric), iar partea grea care se sedimentează este umorul biliar negru (Sauda) (legată de temperamentul melancolic).11

Este important să ne dăm seama că umorul asociat cu sângele şi numit „sanguin" nu este identic cu sângele extras prin flebotomie. Nici flegma nu este aceeaşi flegmă fizică produsă de plămâni. Cameron Gruner, MD, le-a numit „cvasi-materiale" sau ceea ce unii au numit „vapori semi-gazoşi."11

În mod similar, Qi este dincolo de forma fizică sau corporală. Qi şi cele şapte naturi sunt cu adevărat şi cu adevărat înţelese cel mai bine ca „substanţă fără formă", adesea menţionate în limbajul filozofiei ca o „formă" sau „idee" platonic. În cele din urmă, se înţelege că adevărata „sănătate este o armonie a [aceste] umori."11

Organe

Această componentă a doctrinei celor şapte naturi este de fapt foarte simplă. Există patru organe primare pe care restul organelor le susţin şi a căror activitate le pot înrola. Acestea sunt după cum urmează:

Inima: sediul puterii vitale şi al căldurii

Creierul: sediul senzaţiilor şi al mişcărilor Ficat: sediul tuturor puterilor vegetative, nutritive şi eliminatorii Gonade: sediul capacităţii generatoare de reproducere a

specii

Tradiţiile medicale din antichitate sunt toate de acord că, atunci când se ia în considerare o abordare care se concentrează pe sănătate, bunăstare şi prevenire, cele mai importante două organe de îngrijit sunt ficatul şi colonul. Medicina modernă se concentrează pe inimă şi creier, din motive întemeiate. „Minunile" apar zilnic în sălile de urgenţă, sălile de operaţie, unităţile de îngrijire a traumatismului, unităţile de ardere, serviciile de ambulanţă de primă linie, serviciile de transport în zbor, etc. „De fapt, medicina de urgenţă este una dintre cele mai legitime şi impresionante realizări ale medicinei ortodoxe [moderne]."11

Forţe, energii, facultăţi, impulsuri sau puteri

Energiile de lucru la sol care animă cele şapte naturi sunt numite forţe sau facultăţi (quwwat). Aceste forţe sunt principiile de activare legitime pentru funcţionarea umorilor. Fără quwwat nu ar exista nicio realizare a funcţiei organelor sau a nimic altceva. Există în primul rând trei facultăţi care dau naştere unei varietăţi de funcţii. Aceste facultăţi sunt:

Naturală (ca în „din lumea naturii") sau facultate vegetativă

(quwwah tabitiyyah): guvernează puterea nutritivă a ficatului şi puterile reproductive ale organelor generatoare.

Facultatea vitală sau animală (quwwah haywaniyyah): responsabilă de păstrarea integrităţii forţei vitale.

Facultatea psihică sau sufletească (quwwah nafsaniyyah): controlează creierul şi facultatea raţională. "Este important să remarcăm că în arabă, ca şi în multe alte limbi, cuvintele pentru respiraţie (nafas) şi suflet (nafs) sunt legate. Aici se află un principiu cosmologic profund care este, de asemenea, legat de invocarea Numelui lui Dumnezeu (dhikr) ca tehnică centrală a sufismului pentru realizarea spirituală."3

Acţiuni sau funcţii

Funcţiile sau acţiunile (aft al) sunt activităţile manifestatoare ale puterilor umorale şi de organ menţionate anterior. Funcţiile sunt în cele din urmă produse secundare ale voinţei sau puterii umorilor şi organelor. De exemplu, funcţia inimii este să bată; Funcţia stomacului este de a primi alimente şi băuturi şi de a le pregăti pentru procesarea digestivă ulterioară; Funcţia creierului este de a permite recepţia stimulilor cu o funcţionare mai înaltă care să permită exprimarea raţiunii şi a gândirii.

Pneumate sau Spirite

Spiritul (Ruh) este vehiculul de altă lume pentru transmiterea acelei scântei divine a forţei vieţii, o poruncă cerească „care coboară peste acest amestec de umori şi care este subtilul.

TABELUL 49-2 Cele patru temperamente diferite — continuare

De la Osborn D. Cele patru temperamente. http://www.greekmedicine.net/. Accesat 23 aprilie 2012. Folosit cu permisiune. GI, gastrointestinal.

corp intermediar între corpul fizic compus din umori şi forţa vieţii care vine din lumea de sus. Merită să atragem atenţia asupra asemănării dintre cuvintele ruh (spirit) şi rih (vânt sau aer) în arabă."3

Spiritul sau ruh în sensul său medical este, potrivit fiziologilor musulmani şi după Galen, de trei feluri:

Spirit vital: fierbinte şi uscat, îşi are centrul în ventriculul stâng al inimii, păstrează viaţa, face corpul să crească, să se mişte şi să se reproducă şi călătoreşte în interiorul arterelor.

Spiritul psihic: rece şi umed, îşi are centrul în creier, provoacă senzaţie şi mişcare şi se mişcă în interiorul nervilor.

Spirit natural: fierbinte şi umed, îşi are centrul în ficat, se preocupă de primirea hranei, de creştere şi reproducere şi călătoreşte în vene.3

Astfel, există o asociere între sănătatea fizică şi spiritualitate. „Conform unora dintre scrierile lui Avicenna şi în concordanţă cu Tradiţia ermetică, Avicenna vede aceste legi naturale ca întruchipând o componentă a perfecţiunii creatoare divine, ceea ce explică pentru el tendinţa inerentă sistemelor naturale de a se îndrepta spre un punct de... echilibru."14

Un alt scop pentru înţelegerea fiziologiei şi patologiei doctrinei celor şapte naturi implică răspunsul la întrebarea „în ce scop?" Răspunsul la aceasta are de-a face cu obţinerea unei constituţii sănătoase pentru fiecare pacient prin îndeplinirea obiectivelor celor şase cauze esenţiale (ale sănătăţii) (al-asbab al-sittah al-dharuriyyah)13:

Aer

Mâncare şi băutură

Mişcarea corpului şi odihnă

Mişcarea mentală şi odihna

Obiceiuri de somn

Reţinere şi evacuare

Aceşti piloni cauzali de bază sunt cei care ghidează în cele din urmă hakim spre satisfacerea criteriilor de sănătate, aşa cum sunt stabilite de Avicenna însuşi în Canonul său de Medicină, care sunt după cum urmează:15

Tenul unui individ este plăcut cu nuanţe şi culori care sunt normale pentru mediul biologic respectiv

Construcţia corpului este medie, nici prea slabă, nici prea grea

Părul nu este prea abundent sau prea puţin

Senzaţia corpului este echilibrată în ceea ce priveşte căldura, frigul, umiditatea şi uscăciunea

Somnul şi starea de veghe sunt moderate

Mişcările sunt gratuite şi uşoare

Funcţiile intelectuale şi memoria sunt bune

Obiceiurile şi comportamentul sunt echilibrate între timiditate şi asertivitate, furie şi calm, clemenţă, umor, mândrie şi umilinţă

Creşterea şi repararea sunt rapide, în timp ce deteriorarea este lentă

Visele sunt interesante şi plăcute

Se bucură de mâncare

Digeră şi asimilează în mod normal

Funcţiile excretorii sunt regulate

Tehnici de anchetă şi evaluare

Puls

Diagnosticul pulsului din medicina Unani ca ştiinţă necesită o practică extraordinară şi o sensibilitate extraordinară la caracteristicile a zece criterii fizice ale pulsului radial11:

Calitatea expansiunii (lungime, lăţime, adâncime) Calitatea impactului (puternic, slab, moderat) Durata ciclului (rapid, lent, moderat) Durata pauzei (succesiv, diferit, moderat) Între bătăi (plin, gol, moderat) Compresibilitate (dur, moale, moderat) Transpiraţie puls (plin, gol) Regularitate, moderată

Ordine şi dezordine (ordonat, neregulat, neregulat dezordonat) Ritm (similar, diferit, în afara ritmului)

Diagnosticul de puls al lui Avicenna a fost atât de profund încât el chiar „a recunoscut „psihologia fiziologică" în tratarea bolilor care implică emoţii. Din perspectivă clinică, Ibn Sina a dezvoltat un sistem de asociere a modificărilor ritmului pulsului cu sentimentele interioare, care a fost văzut ca antecedente testului de asociere a cuvintelor lui Jung. de provincii, districte, oraşe, străzi şi oameni Observând cum

pulsul pacientului s-a accelerat când au fost menţionate numele, Ibn Sina a dedus că pacientul era îndrăgostit de o fată a cărei casă Ibn Sina a putut să o localizeze prin examinarea digitală [pulsului]. Bărbatul a urmat sfatul lui Ibn Sina, s-a căsătorit cu fata şi şi-a revenit din boală."16

Uroscopie, „Roata de urină" şi „Descărcare Alvine"

Medicina Unani demonstrează sofisticare în a realiza că există multă perspectivă şi înţelepciune legitimă de dobândit prin studiul macroscopic al urinei (denumită adesea „uroscopie") şi scaunului. Aceste ţesuturi ale corpului dezvăluie indici ai terenului metabolic intern şi a activităţii corpului. De exemplu, „roţile de urină" erau folosite de hakimi pentru a transmite ipoteze despre diagnostic sau prognostic, tratând urina în esenţă ca pe o „fereastră lichidă prin care medicii simţeau că pot vedea funcţionarea interioară a corpului."17

"Medicina de laborator a început acum 6000 de ani cu analiza urinei umane, care a fost numită uroscopie până în secolul al XVII-lea şi astăzi este numită urinanaliză. Din cele mai vechi timpuri şi până în epoca victoriană, urina a fost folosită ca instrument de diagnostic primar. Medicii au vorbit despre urină ca pe un "fluid divin" sau o fereastră către organism. Uroscopia, de la cuvântul „uroscopia", înseamnă „examinarea ştiinţifică a urinei". Cuvântul este derivat din grecescul „ouron" care înseamnă „urină" şi „skopeo", care înseamnă „a privi, a contempla, a examina, a inspecta""17.

Bazându-se pe uroscopia şi medicina lui Galen, „Theophilus Protospatharius, un medic din secolul al şaptelea, a scris De Urinis. Acest manuscris din Bizanţ a fost prima publicaţie exclusiv pe tema urinei."17 A fost folosit mai târziu în sistemul medicinei Unani şi tradus pentru a fi folosit în Evul Mediu european.

În sistemul Avicenna de inspecţie a urinei, „punctele importante care trebuie luate în considerare în utilizarea urinei în diagnostic sunt culoarea, densitatea, turbiditatea, sedimentul, cantitatea, spuma şi mirosul."15 Desigur, se pot vedea rapid aluzii în aceste criterii chiar şi la analiza macroscopică modernă a urinei. Cu toate acestea, chiar şi tehnicile de colectare au fost luate în considerare. "Ismail din Jurjani, un medic din secolul al XI-lea, a recomandat colectarea întregii cantităţi (de urină) timp de 24 de ore într-un vas mare curat şi păstrarea acesteia departe de soare sau căldură, ceea ce ar putea modifica culoarea. Ismail a recunoscut, de asemenea, că mâncarea şi îmbătrânirea urinei modificau urina şi necesită o noapte bună de somn şi stomacul gol înainte de a colecta. timp.

Analiza scaunului şi istoricul pacientului în ceea ce priveşte mişcările intestinale au fost, de asemenea, instrumente folosite de hakims care au permis investigarea responsabilă a posibilelor cauze ale bolii. Scaunul are „anumite caracteristici în ceea ce priveşte culoarea, mirosul, volumul şi consistenţa" 13, în timp ce istoricul mişcărilor intestinale include „timpul, durata şi frecvenţa defecaţiei".

Doar pentru a da un exemplu scurt, culorile diferite ale scaunului aproximează diferite boli şi dezechilibre ale umorilor. Hakim Moinuddin Chishti (Robert Thomson, ND) a rezumat această categorie de investigaţie după ce semnifică culoarea scaunului din punct de vedere al medicinei Unani în secţiunea cărţii sale numită „Scurgerea Alvine"11:

Scaun alb: o obstrucţie a căilor care transportă bilă; se vede cu icter.

Scaun roşu: dezvăluie punctul de criză al unei boli.

Scaun negru: înseamnă oxidare ridicată; maturizarea unei boli cauzate de dezechilibrul umorii bilei negre; semn rău; prezența sângelui în cantități mici sau mari, care este un semn de boli ale ficatului, ulcer intestinal sau ruptură a vaselor interne.

Scaun verde: indică scăderea căldurii interne.

Scaun galben: semn al dezechilibrului umorii bilei galbene (la debutul bolii); este un semn că organismul elimină substanțele nocive (la rezolvarea unei boli).

Scaun lipicios, multicolor, plin de puroi: semn foarte grav al degenerarii organelor interne.11

P UNANI TEORIA MEDICALĂ ÎN PRACTICĂ

Cadrul de practică

Din cauza dificultăților evidente cu care se confruntau călătoriile și îngrijirea personalizate de la medic la pacient, Avicenna a elaborat planuri privind centralizarea și standardizarea operațiunilor medicale pentru masele din spitale. „Aceste spitale au ținut evidența tuturor pacienților lor și a îngrijirii lor medicale, lucru făcut pentru prima dată în istoria medicală."16

„Din impulsul extraordinar de promovare a medicinei furnizat de Avicena, arabii au luat masele înghesuite de bolnavi și le-au stabilit în spitale elegante și elegante. Spitalele lor erau structuri imense cu curți și aveau caracteristici precum săli de curs, biblioteci,* moschei și capele (au tratat oameni de toate credințele religioase, toate instituțiile de caritate, toate dispensele erau frecventate de case de caritate. Asistente medicale și asistente calificate Starea de spirit de la magnificul Spital Mansur din Cairo se reflectă în următorul raport al facilităților amenajate în beneficiul tuturor pacienților:

„Zi și noapte, cincizeci de recitatori au intonat Coranul cu voce tare. La căderea nopții, muzicienii au cântat melodii blânde pentru a induce somnolență la pacienți. Povestitorii profesioniști îi distrau pe bolnavi cu poveștile lor. La plecarea pacienților din spital, li s-au dat suficienți bani pentru a nu fi nevoiți să-și reia imediat munca'."11

Mai mult decât atât, chiar înainte de viața și influența progresivă a lui Avicenna, „a existat un spital separat pentru leproși în Damasc, în timp ce, în Europa, chiar și șase secole mai târziu, leproșii erau condamnați și arși la moarte prin decret regal."16 Bimaristanii (sistemele spitalicești) și „spitalele mobile" mai mici, care puteau fi considerate eventual ca fiind primele timpuri ale comunității civile, dedicate primelor ambulanțe sau a servirii primelor comunități civile. urgență sau urgență16 erau complexe ca structură și funcție.

Modalitati terapeutice

Puntea de terapii, în timp și spațiu, dintre medicina Unani și medicina holistică și naturistă nord-americană a avut mult de-a face cu polenizarea încrucișată a cercetării, a științei, a practicii și a politicii mișcărilor de „înapoi la natură" din Europa (în special ale Germaniei

vechi), care au făcut schimbarea trans-atlantică şi s-au înrădăcinat în mişcările medicale, medicale americane cunoscute sub numele de Medicină, Medicină şi Medicină americană. Şcoala de vitalism (care era opusă filozofic materialismului ştiinţific19) şi Cura Naturii,20 în care, la fel ca medicina Unani, „pacientul este ţinut aproape de natură în timpul bolii."13

* „Biblioteca Spitalului Tulum, care a fost fondată la Cairo în 872 d.Hr. (acum 1100 de ani) avea 100.000 de cărţi. Medicii aveau propriile lor colecţii personale extinse de cărţi, într-o perioadă în care tipărirea era necunoscută, iar editarea cărţilor era făcută de scriitori pricepuţi şi specializaţi, care depuneau ore lungi de muncă manuală. biblioteca Cordovei 600.000 de volume cea a Cairoului 2 milioane, iar cea a Tripolii 3 milioane de cărţi" (vezi Athar16).

Exemple ale acestei legături nord-americane cu medicina Unani au fost găsite în vieţile unor personalităţi precum Nicholas Culpeper*, Benedict Lust, Henry Lindlahr sau William Kellog şi în terapiile lor aplicate. „Până la începutul secolului al XVIII-lea, sistemul Tibb era baza practic a întregii medicinei din lumea civilizată, fiind tradus şi format ca baza lucrării unor oameni precum Părintele Sebastian Kneipp (1821-1897) şi Samuel Hahnemann (1755-1843), fondatorul arabă şi care a cunoscut lucrările homeopatiei."1 În acest sens, este important să ne amintim că din punct de vedere istoric:

„Abordările practice ale grecilor şi romanilor au fost antecedentele pionierilor curei naturii din secolul al XIX-lea. Erau singurele forme de medicină disponibile şi, în această măsură, medicina naturistă şi ortodoxă au avut ceea ce Saks descrie drept „un trecut relativ nediferenţiat." Într-adevăr, ambele şcoli de medicină îl pretind pe Hipocrate ca progenitor. Nu există nicio îndoială că Hipocrate a stabilit multe dintre principiile pe care le ţinem dragi ca medici naturisti; în special, conceptul de putere de vindecare a naturii (... vis medicatrix naturae)... Hipocrate a susţinut ajustări alimentare, post, kinetoterapie, odihnă şi medicamente pe bază de plante, dar nici el şi adepţii săi nu erau mai presus de folosirea medicamentelor chimice.21

Pentru cei care percep că nu există nicio îndoială cu privire la influenţa lui Hipocrate asupra stabilirii standardelor practice şi teoretice pentru medicina naturistă contemporană, atunci trebuie să fie adevărat că, prin relevanţă istorică directă – şi tot ceea ce s-a afirmat anterior în acest capitol cu privire la aceasta – medicina naturopată este fără îndoială un descendent al vieţii şi gândirii „prinţului medicului" medic. Avicenna, cu intelectul său singular, a sintetizat şi extins pe toţi cei care au venit înaintea lui în Canonul său şi în alte lucrări şi care a transmis medicina umorală, împreună cu terapia ei practică, generaţiilor de medici după el.

La sfârşitul anilor 1950, un mic grup de absolvenţi BCNO (Colegiul Britanic de Naturopatie, acum recunoscut oficial ca Colegiul Britanic de Medicină Osteopatică), medici herbalist şi homeopati au format Societatea de Cercetare pentru Naturopatie pentru a explora o gamă mai largă de modalităţi de tratament. Au organizat seminarii pe teme precum terapia umorală.. 21

Terapii pe bază de alimente sau dietetice

Obiectivul terapiei dietetice (tilâj bil ghida) este reglarea adecvată a apetitului pacientului, din punct de vedere calitativ sau cantitativ, menţinerea echilibrului umorilor şi întărirea forţei vitale. Acest lucru se realizează prin prescrierea pacienţilor de protocoale bazate pe alimente, cum ar fi restricţia, postul1' (care este un eficient, *„Culpeper a fost un herborist care a urmat preceptele medicale clasice ale lui Hipocrate şi Galen. Un populist medical, misiunea lui Culpeper a fost să pună înapoi în mâinile oamenilor medicina şi vindecarea naturală. folosit de mulţi medici naturopaţi contemporani în scopuri academice şi de practică clinică], care nu a fost niciodată epuizat de când a fost publicat pentru prima dată, este tratatul şi catalogul alfabetic al plantelor medicinale ale lui Culpeper, inclusiv corespondenţele şi indicaţiile lor astrologice. A se vedea http://www.greekmedicine.net/Nicholas_whoper.html.

/ „Din punct de vedere biologic, postul este un proces eficient, natural de detoxifiere şi vindecare" (vezi Khan15).

proces natural de detoxifiere şi vindecare15), alimentaţie lichidă, alimentaţie în exces, dietă semi-solidă, diete fade etc.13 Trebuie acordată atenţie anotimpurilor şi cerinţelor organismului în relaţie cu mediul înconjurător în ceea ce priveşte alimentele recomandate, în funcţie de „gradul de eficacitate al tipurilor de cereale, al leguminoaselor, al legumelor, al tipurilor de rădăcină, al legumelor, al tipurilor de rădăcină, al legumelor, al fructelor şi al mierii. dulciuri, din apă, din băuturi şi ierburi aromatice [comestibile]."5

În cele din urmă, „hrana este unul dintre cele mai puternice şi totuşi sigure instrumente de stabilire a echilibrului într-un organism tulburat."15 Acest lucru este în conformitate cu proclamaţia hipocratică: „Lasă ca mâncarea să fie medicamentul tău şi medicamentul să fie hrana ta", precum şi respectarea primului principiu al terapiei care stipulează „mai întâi să nu faci rău". „Nu este întâmplător că medicul andaluz Abu Marwan ibn Zuhr a scris în secolul al XII-lea prima lucrare ştiinţifică despre dietă compusă vreodată, Kitab al-Aghdiyah („Cartea dietei")."3

Farmacie, Materia Medică şi Sămânţa Neagră

Din punct de vedere istoric, şi în ceea ce priveşte farmacologie şi materia medicală, printre moştenitorii arabi ai cunoştinţelor şi înţelepciunii greceşti, „este suficient să spunem că Dioscoride a fost indiscutabil cea mai mare autoritate, că opera sa a fost de multe ori tradusă şi elaborată"5 de către savanţi precum al-Biruni, Ibn-Bajjah (Avempace, care a influenţat influenţa al-geographer), şi călătoriile şi aventurile maritime ale lui Cristofor Columb).22

Modalitatea terapeutică predominantă în medicina Unani este fără îndoială s-ilaj bil dawa' (farmacoterapia). Resursele de materie primă medicală pentru această terapie au provenit din regnurile vegetale (90%), minerale (5%) sau animale (5%). După cum a remarcat Khan, „în tratament, principiul că fiecare fiinţă umană este o reflectare a întregii creaţii este urmat de utilizarea unei game întregi de substanţe."15

Câteva exemple de fitoterapie cu medicamentul Unani includ următoarele afecţiuni şi remediile respective (Tabelul 49-3).

Tradiţia spirituală şi medicina seminţelor negre. Nu există nicio îndoială că cea mai cunoscută plantă folosită în medicina unani, şi venerată de culturile din Orientul Mijlociu şi Asia, este sămânţa neagră (al-habba al-sauda, sau al-habba al-barakah [„sămânţa harului" sau „sămânţa binecuvântată"). Se mai poartă şi sub denumirea ştiinţifică Nigella sativa.23

Profetul Islamului a menţionat în mod special sămânţa neagră în timp ce a îndemnat membrii comunităţii sale să „Foloseşte sămânţa neagră, care este o vindecare pentru toate bolile, cu excepţia lui al-Sam, iar al-Sam este moartea."24 Cu o astfel de declaraţie, se poate deduce că Profetul a fost prototipul hakim. Este important de remarcat această observaţie deoarece peste 1,2 miliarde de oameni din lume urmăresc, cât mai îndeaproape posibil, viaţa şi gândirea Profetului Islamului.

Astfel, declaraţia Profetului cu privire la sămânţa neagră înalţă şi înnobilează această plantă dincolo de beneficiile ei ştiinţifice investigate.

Cu toate acestea, s-a postulat că „progresele în metodele chimiei analitice, fiziologiei, farmacologiei şi microbiologiei etc. au condus la descoperirea multor principii active ale N. sativa [sămânţa], cum ar fi nigelicina, nigelidina, nigellimină-N-oxid, timochinona, ditimolona, hidrochinona, nigellinona, nigellinona, nigelilina, nigelilina, nigelilina oxi-cumarină, 6-metoxicumarină şi 7-hidroxi-cumarină, alfa-hedrină, steril-glucozidă, precum şi cantităţi bogate de flavonoide, taninuri, acizi graşi esenţiali, aminoacizi esenţiali, acid ascorbic, fier şi calciu.

„Sămânţa neagră are, de asemenea, o serie de efecte farmacologice de profundă valoare terapeutică precum analgezice, antiinflamatorii, antihistaminice, antialergice, antioxidante, anticancerigene, imunitare.

TABELUL 49-3 Exemple de fitoterapie cu medicina Unani

Date de la Jamal A şi Qadeer HA. Unani: Ştiinţa medicinei greco-arabe. New Delhi, India: Lustre, 1998:25.

efecte de stimulare, antiastmatic, antihipertensiv, hipoglicemiant, antibacterian, antifungic, antiviral şi antiparazitar."

Regimuri de mediu

Există în primul rând trei terapii regimentare13 de care să profitaţi ca parte a abordării medicale Unani:

Activitate (riyadhat), care înseamnă de obicei o formă de mişcare sau exerciţiu voluntar cu scopul de a obţine:

Organe care îşi îndeplinesc funcţiile în mod eficient

O mai bună absorbţie şi asimilare a alimentelor şi a nutriţiei

Curăţarea porilor din piele

Eliminarea deşeurilor prin plămâni

Întărirea fizicului

Masajul (tadlik), care este presiunea fizică şi mişcarea dată de altul prin atingerea, mişcarea sau frecarea blândă sau agresivă a muşchilor şi ţesuturilor moi în scopul de a obţine:

Întărirea corpului

Răspuns de relaxare

Scăderea grăsimii corporale

Circulaţie îmbunătăţită

Bună funcţionare a organelor

Băile Thermarium (hammamat), care se găsesc în întreaga lume. Aceste băi conţin uneori constituenţi minerali (de exemplu, sulf) care ies din bazinul terestru care conţine aceste ape; beneficiile acestor băi fierbinţi includ:

Eliberarea deşeurilor şi a impurităţilor prin piele

Reducerea vâscozităţii umorilor

Reducerea obezităţii

Dintre aceste terapii regimentare, este, fără îndoială, hamamul hidroterapeutic (termarium) de care mulţi oameni au auzit sau poate chiar au experimentat direct. Hammamul este probabil mai familiar urechilor occidentale ca „Baia turcească". (Există astăzi multe facilităţi medicale şi de agrement în întreaga lume, care încorporează băi de aburi tradiţionale în sisteme comune cavernoase, subterane sau în aer liber.)

Ceea ce urmează este o descriere medie a unei experienţe de hamam25:

În mod tradiţional, hamamul este alcătuit dintr-un număr de camere cu acoperişuri albe în formă de cupolă. „Ištirăha" este „salonul de odihnă", unde vizitatorii sunt primiţi şi dezbrăcaţi. Sanctul interior al hamamului este de obicei aşezat din istiraha, cu coborâri ulterioare în diferitele băi de aburi. Pereţii băilor de aburi sunt de obicei fabricaţi din hajar habash (o

piatră neagră) care reține căldura pentru o lungă perioadă de timp. Odată ce ai transpirat bine [tas-rik], mergi apoi către o altă cameră caldă, unde hammami te întâmpină.

Hammami este persoana care vă curăță sau exfoliază corpul și vă oferă un masaj [vigoros]. O persoană a comentat: „Am fost lovit cu pumnii, întins, răsucit ca un covrig și frecat cu o perie asemănătoare podelei timp de aproximativ o oră". Cu toate acestea, ieși strălucitor și strălucitor, cu metabolismul răzvrătit și cu celulele adipoase împușcate și detoxificate. În cele din urmă, ești întors într-una dintre camerele exterioare, înfășurat într-un halat și condus într-o cabină pentru a te odihni și a te relaxa și a savura un ceai sau un suc de mentă.25

Istoria consemnează că cunoştinţele despre „beneficiile medicale ale hamamului datează din anul 200 î.Hr., când Hipocrate a declarat: „Dă-mi puterea să fac febră şi voi vindeca orice boală". În esenţă, baia de aburi induce o hipertermie, care ridică temperatura corpului peste normal, stimulează sistemul imunitar prin creşterea producţiei de anticorpi şi interferon (o proteină anti-virale cu capacităţi de combatere a cancerului) poate ajuta la ameliorarea durerii şi a rigidităţii articulaţiilor şi a muşchilor, tratarea problemelor respiratorii precum sinuzita şi, de asemenea, este excelentă pentru apariţia gripei împreună cu masajul poate reduce celulita prin eliberarea toxinelor din celulele adipoase De asemenea, fluxul sanguin crescut stimulează metabolismul şi întinereşte pielea."25

În Occident, "hidroterapia s-a bucurat de o mare renaştere în Austria şi Germania secolelor al XVIII-lea şi al XIX-lea şi a fost o parte cheie a sistemului de terapie naturală al părintelui Sebastian Kneipp, care a devenit baza pentru naturopatie. De exemplu, în multe ţări europene care au izvoare termale sau staţiuni balneare, tratamentele [hidroterapia] sunt o subspecialitate recunoscută a medicinei".

Chirurgie, cauterizare şi scurgere de sânge

În Islamic Surveys II a lui Manfred Ullmann şi Islamic Science a lui Seyyed Hossein Nasr, există plăci ilustrate care demonstrează o operaţie cezariană5 dintr-un manuscris arab antic; o placă5 care ilustrează diagramele pentru instrumentarea chirurgicală („Au fost dezvoltate numeroase instrumente chirurgicale, în special diferite tipuri de bisturii, unele destul de elaborate şi combinând ca în altă parte utilitatea şi frumuseţea, iar cele mai multe au supravieţuit relativ neschimbate de-a lungul veacurilor, cu doar mici variaţii locale."3) dezvoltată şi folosită de Abu al-Qasim al-Zahrawi (cunoscut de cel mai mare chirurg al antichităţii), care a fost unul dintre cei mai mari chirurgi occidentali. „a luat operaţia [jarh] din mâinile frizerilor şi a pus-o în domeniul medicinei ştiinţifice"5; şi imagini cu intervenţii chirurgicale care implică corecţia hemoroidală, fixarea oaselor, reducerea luxaţiilor articulaţiilor, proceduri dentare („Medicii musulmani chiar făceau dinţi falşi din oasele animalelor3), etc.3 „Chirurgia era folosită şi de arabi pentru a corecta cataracta."27

Mulţi hakims acceptă faptul că astăzi este probabil cel mai bine să trieze opţiunea chirurgicală pentru pacienţi la mediul modern.

chirurgi instruiţi şi instruiţi în şcoală. Acelaşi lucru ar fi valabil şi pentru cauterizare (kay) (vindecarea prin încălzire sau ardere a ţesuturilor), care astăzi se realizează cu ajutorul

laserelor, sângerarea (fasad) (eliberarea sângelui venos pentru a curăţa fiziologia umorală toxică sau tulburată) şi lipitori (tatlik) (folosirea lipitorilor pentru a evacua sângele „corupt").28

Alte terapii, cum ar fi cuppingul (hajamat) şi purgativele colonice catartice (ishal) sunt adesea folosite mână în mână ca terapii de susţinere sau adjuvante la intervenţii chirurgicale.

Pneumatologie, sănătate şi „remediul infailibil"

Hakimii făceau adesea parte din bresle, ordine meşteşugăreşti sau şcoli de gândire filozofice susţinute de lideri politici sau religioşi influenţi ai timpului lor. De asemenea, aceste bresle erau ataşate în mare parte uneia dintre numeroasele frăţii mistice ale islamului, cunoscute sub numele de Tariqah sufi (care erau „Căi" sau „Ordine iniţiatice" orientate spiritual sau ezoteric care duceau la Dumnezeu, realizarea şi iluminarea pentru aspirant).

Un hakim (medic de sex masculin) sau hakima (doctor de sex feminin) a fost de obicei investit în practica mai mult decât doar ştiinţa sa medicală, dar şi în îndreptarea minţii, sufletului, inimii şi spiritului lor către Cer în căutarea perfecţiunii virtuţilor. Însuşi cuvântul hakim are ca bază etimologică cuvinte care desemnează un medic sau un doctor, precum şi un individ care a atins un anumit nivel de hikmah spiritual (înţelepciune, inteligenţă sau sfinţenie) prin practicarea virtuţilor. Aceste virtuţi sunt lucruri precum frumuseţea caracterului, înţelepciunea, respectul şi compasiunea pentru întreaga creaţie, caritatea prin sacrificiu de sine şi altruism şi, cel mai important dintre toate, „amintirea" constantă (dhikr) a lui Dumnezeu ca Atot-Posibilitate Divină.

În această lumină, există o preocupare şi un scop firesc din partea hakimului pentru îmbunătăţirea numărului pacienţilor în ceea ce priveşte bunăstarea lor mentală şi emoţională, nu doar grija şi îngrijirea sănătăţii corpului fizic.

Medicii Unani au ştiut întotdeauna că starea de bine este o stare de întreg, o integralitate care nu poate fi învăţată printr-o investigaţie academică a sănătăţii şi a bolii. Adevărata stare de bine este o stare de satisfacţie şi mulţumire totală, o stare de înţelegere că totul este aşa cum ar trebui să fie (altfel, metafizic vorbind, Dumnezeu nu ar fi Dumnezeu şi noi nu am fi noi).

Hakims învaţă că starea de bine poate fi abordată prin diferite lecţii de viaţă, metode experienţiale şi discipline psihospirituale. Lao Tzu a explicat că „în centrul fiinţei tale ai răspunsul; ştii cine eşti şi ştii ce vrei."28 Hakim-ul va prescrie adesea o varietate de tratamente atunci când îngrijesc sufletul unei persoane cu îndrumare („huda"), precipitând în pacient o dorinţă profundă de a fi mai „echilibrat, stabil emoţional şi mai de succes, care poate lua o decizie mai bună în viaţă16." practica pneumatologiei (consiliere sau vindecare psihospirituală tradiţională), care include unele dintre următoarele subiecte:

Rugăciuni (personale, de rugăciune sau de mijlocire).30 Meditaţie (fikr), cu respiraţie şi sunet sacru.31 Contemplare sau inteligenţă (tasawwur bil f-aql).32

*Pentru mai multe informaţii despre subiectul sufismului tradiţional, vă rugăm să vedeţi lucrări de Martin Lings, cum ar fi What is Sufism?, Seyyed Hossein Nasr's Sufi Essays, Titus Burckhardt" An Introduction to Sufism, William S toddart's Sufism şi una dintre cele mai profunde expoziţii ezoterice despre Sufism, care este disponibilă pentru publicul sufism al Sufismului. şi Quintessence.

Dhikr (amintire prin repetarea unei formule sacre sau a numelui divin): Aceasta ar fi foarte asemănătoare cu „Rugăciunea lui Isus" sau „Ave Maria" din creştinismul ortodox şi occidental, precum şi cu tradiţia Japa Yoga din hinduism.

Recitarea Sfintei Scripturi: „Coranul în totalitatea sa, şi anumite secţiuni şi versete în special, sunt curative de afecţiuni grave care nu pot fi supuse altor forme de tratament. Metodele de utilizare a Coranului sunt multe: Tatwidh („căutând refugiu de rău sau rău" la Dumnezeu), Datwah [„cererea pentru ajutor de la Dumnezeu"] şi Ruqredya sacre5.

Singurătatea în natură: Ar trebui să ne amintim de renaşterea contemporană a puterii de vindecare directă a naturii în mişcarea ecopsihologiei şi a tot ceea ce are de oferit.

Vizualizarea.33

Muziterapie: „Pe lângă băi, medicamente, tratament amabil şi binevoitor dat bolnavilor mintal, s-au folosit şi muzicoterapia şi terapia ocupaţională. Aceste terapii erau foarte dezvoltate. Coruri speciale şi trupe de muzică live cântau zilnic pentru a distra pacienţii prin cânt, muzică şi alte spectacole uşoare."16

Iertarea pentru sine şi pentru alţii.*

Eliminarea atitudinilor, gândurilor şi comportamentelor nesănătoase şi tulburate, cum ar fi „aroganţa, mândria, auto-înşelarea, lipsa de concentrare, ameţeala, frivolitatea, ireverenta, degradarea celorlalţi, uitarea, frica de eşec, ipocrizia, emoţionalitatea excesivă, mânia severă şi neconsiderarea."/

Consiliere filozofică./

Făcând pelerinaje în locuri sfinte locale şi internaţionale sau în oraşe precum Ierusalim, Katba, Benares, Angkor Wat, altarul Maicii Domnului din Guadalupe, Lourdes, Muntele Shasta, Muntele Fuji etc.34

„Remediul infailibil"

„Remediul infailibil" este recitarea, în limba arabă sacră originală, a primului capitol al Nobilului Coran de 41 de ori timp de 40 de zile în intervalul dintre rugăciunea canonică obligatorie a zorilor şi rugăciunea opţională imediat după aceasta. „Profetul a spus: „În Sura al-Fatihah există un balsam pentru toate bolile". El a continuat oferind instrucţiunile specifice pentru utilizarea acestui remediu cel mai preţuit. Experienţa acumulată a sufiţilor confirmă că citirea şi recitarea Suratei al-Fatihah cu adevărată credinţă şi convingere sinceră vindecă toate bolile, fie ele spirituale sau lumeşti, externe sau interne

CASETA 49-1 „Capitolul de deschidere” al Sfântului Coran scris în arabă

1:1 ^ja^l

Bismillăhi r-rahmăni r-rahim

În Numele lui Allah, Cel mai milostiv, cel mai milostiv 1:2 .Vakil AU J—>J QJjlUxII

Al hamdu lillăhi rabin l-'a lamin

Lăudat să fie Allah, Domnul tuturor lumilor

1:3

Ar rahmani r-rahim

Cel mai milostiv, cel mai milostiv

1:4 fji -

Maliki yawmi d-din

Regele Zilei Judecăţii

1:5 sfkhj JLjj

lyyăka na'budu wa iyyaka nasta'in

Numai Ţie Ne închinăm şi Numai în Tine Ne încredem 1:6 tt

Ihdină ş-şiiăţ al-mustaqim

Îndrumă-ne pe calea dreaptă;

1:7 (Jjllll (JjILjall Vj Sr-1^JJC- *4

Şirăţ al-ladina an'amta 'alayhim gayrilmagdubi 'alayhim walăddăllin Calea celor cărora le-ai dăruit favoarea, nu a celor care ţi-au câştigat mânia, nici a celor rătăciţi.

Bismi 'Llăh Al-Rahman Al-Rahim

Traducere: „În Numele lui Dumnezeu, Cel Prea Milostiv, Cel Mai Milostiv.” Această declaraţie, recunoscând natura sacră şi atotcuprinzătoare a Divinului, începe în mod tradiţional orice literatură din lumea islamică. Este o afirmare a doctrinei spirituale de lungă durată că Divinul este pretutindeni şi mereu prezent. Acest autor alege să urmeze tradiţia literară demnă de a respecta Sacrul ca Origine Divină a oricărui adevăr născut în gândirea şi fapta umană.

Profet] obişnuia să-l citească pentru tratamentul bolilor, atât fizice, cât şi psihice.”31 Dacă, din orice motiv, nu se poate atinge acest nivel de intensitate sau precizie în recitarea

capitolului de deschidere al Sfântului Coran, așa cum a fost instituit și practicat metodic de însuși Profetul Islamului, atunci „pur și simplu recitați de 11 ori: Bismi Llah ir-Rahim, „În Numele Cel mai Milostiv al Ir-Rahim, cel mai milostiv al lui Rahman". Compasiv."]."31

Capitolul de deschidere al Coranului este în arabă, tradus și transliterat. Acest lucru le permite celor care nu citesc arabă să pronunțe pur și simplu cuvintele și frazele și astfel să beneficieze de calitatea sonoră sacră a recitării, deoarece înconjoară și pătrunde corpul uman și mediul său imediat cu energie teurgică și influență de Sus.

Note clinice rapide

Funcția acestei secțiuni discută câteva protocoale specifice stării care sunt exemple adevărate ale paradigmelor diagnostice și terapeutice ale medicinei Unani. Aceste cazuri și tabelele aferente vor ilustra mentalitatea clinică și logica unui hakim sau hakima în modul lor tradițional de autoritate prescriptivă.11,31.

Letargie (oboseală cronică)

"Cauza sa este prevalența umidității în creier, cauzată fie de flegmă, fie de sânge. Folosiți o clismă. Faceți persoana să mirosească oțet și hrăniți-l doar cu alimente ușoare, ușor de digerat."11

Melancolie (tristețe, dispoziție scăzută sau depresie)

"Este cauzată de un dezechilibru al umorului flegmei. Folosește o clisma la trezire și la culcare. Mănâncă numai alimente moi. Relațiile sexuale au un efect remarcabil în eliminarea melancoliei."11

Tinitus (țiuit în urechi)

"Detoxifierea sistemului ar trebui realizată mai întâi, împreună cu tehnici de relaxare. Cu toate acestea, s-a stabilit că cei care suferă de un zgomot constant în urechi continuă să „audă" sunetul chiar dacă nervul auditiv este tăiat..."11

Sângerare nazală

"O sângerare nazală poate fi controlată prin cupând partea din spate a capului. Dacă sângele iese doar din nara dreaptă, aplicați și ventoză în zona ficatului. Aplicați ventoză peste splină dacă iese sânge numai din nara stângă."11

Astm

"Dacă cauza este flegmul, atunci remediul este să eliminați mai întâi toate alimentele care produc mucus, cum ar fi laptele, ouăle, brânza, fructele și toate zaharurile de orice fel. După o criză de astm se recomandă sirop de isop cu apă caldă de trei ori pe zi. Frecați pieptul cu ulei de in și ceară de albine. Dacă cauza afectează prea mult plămânii, atunci căldura este afectată de plămâni. urmărit ar trebui să fie cu băuturi reci și o pomadă de castraveți pe piept Se recomandă și gargara cu lapte și scorțișoară cu miere."11

Tusea

Bilă Neagră. La tuse iese o substanţă negricioasă sau verzuie închisă. Daţi tărâţe de grâu fierte cu zahăr sau miere.

Pudra pentru tuse. "Acest remediu ameliorează iritaţia generală a gâtului şi a plămânilor. Folosiţi 1/8-a linguriţă (în total) din fiecare dintre următoarele; varză sconcoasă, calidian, cayenne africane, coajă de dafin, rădăcină de valeriană şi genţiană; amestecaţi cu 3 uncii de melasă şi luaţi 1 linguriţă cu ceai fierbinte."11

Ierburi medicinale Unani folosite pentru a trata diabetul

Speciile de plante şi preparatele din plante medicinale Unani utilizate pentru tratarea diabetului, precum şi utilizări suplimentare, sunt enumerate în Tabelul 49-4.

Ierburi medicinale Unani folosite pentru a trata bolile de piele

Speciile de plante şi preparatele din plante medicinale Unani utilizate pentru tratarea bolilor de piele, precum şi utilizări suplimentare, sunt enumerate în Tabelul 49-5.

TABELUL 49-4 Plante medicinale Unani folosite pentru a trata diabetul

Date de la Azaizeh H, Saad B, Khalil K, Said O. Stadiul artei medicinei tradiţionale arabe pe bază de plante în regiunea de est a Mediteranei: o revizuire. Evid Based Complement Alternat Med 2006;3:229-235.

TABELUL 49-5 Plante medicinale Unani folosite pentru a trata bolile de piele

Date de la Azaizeh H, Saad B, Khalil K, Said O. Stadiul artei medicinei tradiţionale arabe pe bază de plante în regiunea de est a Mediteranei: o revizuire. Evid Based Complement Alternat Med 2006;3:229-235.

Un sistem strict de licenţiere pentru medicii a fost introdus la Bagdad în 931 d.Hr., care includea depunerea jurământului lui Hipocrate şi perioade specifice de pregătire pentru medici.

A existat un sistem de inspecţie a medicamentelor şi a produselor farmaceutice – echivalentul Administraţiei SUA pentru Alimente şi Medicamente – la Bagdad în urmă cu 1.000 de ani.

Sistemul european de medicină s-a bazat pe sistemul arab şi, chiar şi recent, la începutul secolului al XIX-lea, studenţii de la Sorbona trebuiau să citească Canonul de la Avicena ca o condiţie pentru absolvire.

Spitalele Unani-Tibbi au fost, de la început, gratuite pentru toţi, fără discriminare pe bază de religie, sex, etnie sau statut social.

Spitalele Unani-Tibbi au alocat secţii diferite pentru fiecare clasificare a bolii.

Spitalele aveau rezerve nelimitate de apă şi facilităţi de scăldat.

Înainte de apariţia tiparului, existau biblioteci extinse scrise de mână în Bagdad (80.000 de volume), Cordova (600.000 de volume), Cairo (2 milioane de volume) şi Tripoli (3 milioane de volume).

Toate spitalele Unani-Tibbi au ţinut evidenţa pacienţilor.

A fost înfiinţat un spital pentru leproşi. Până la şase secole mai târziu, în Europa, încă mai ardeau leproşi prin decret regal.

În anul 830 d.Hr., asistente au fost aduse din Sudan pentru a lucra în spitalul Qayrawan din Tunisia.

Un sistem de aer răcit cu fântână a fost conceput pentru confortul pacienţilor cu febră.

Avicenna a descris contaminarea corpului cu „corpi străini" înainte de infectare, iar Ibn Khatima a descris, de asemenea, modul în care „corpurile minuscule" au pătruns în corp şi au provocat boli – cu mult înainte de descoperirea microbilor de către Pasteur.

Al Razi a fost primul care a descris variola şi rujeola. A fost atât de precis încât nu s-a mai adăugat nimic de atunci.

Avicenna a descris tuberculoza ca fiind o boală transmisibilă.

Avicenna a conceput conceptul de anestezic. Arabii au dezvoltat un „burete soporific" (impregnat cu aromatice şi narcotice şi ţinut sub nasul pacientului), care a precedat anestezia modernă.

Chirurgul arab, Al Zahrawi, a fost primul care a descris hemofilia.

Al Zahrawi a fost, de asemenea, primul chirurg din istorie care a folosit bumbacul, care este un cuvânt arab, ca pansamente chirurgicale pentru controlul hemoragiei.

Avicenna a descris cu exactitate tratamentul chirurgical al cancerului, spunând că excizia trebuie să fie radicală şi să îndepărteze tot ţesutul bolnav, inclusiv amputarea şi îndepărtarea venelor care merg în direcţia tumorii. El a recomandat, de asemenea, cautarea zonei dacă este necesar.

Avicenna, Al Razi şi alţii au format o asociaţie medicală cu scopul de a organiza conferinţe, astfel încât cele mai recente evoluţii şi progrese în domeniul medicinei să poată fi dezbătute şi transmise altora.

Aşadar, pare ironic că „ceea ce a început ca un sistem medical avansat care stabileşte standarde mondiale a ajuns acum să fie considerat un sistem de medicină populară. Acest declin a coincis cu declinul Imperiului Islamic şi dizolvarea Califatului, deoarece aceştia erau

direct responsabili pentru direcţia şi impulsul savanţilor ştiinţifici islamici din toate domeniile."27

Declinul acestui sistem antic de medicină demonstrează, de asemenea, dacă este nevoie de dovezi, că „realizările practicanţilor Unani-Tibbi de astăzi se aseamănă puţin cu cele ale ilustrilor lor predecesori, iar unii dintre cei care pretind că practică medicina tradiţională sunt îngrozitor de prost echipaţi"27 pentru a face acest lucru. Majoritatea indivizilor care se fac astăzi ca practicanţi Unani ar fi etichetaţi de cei mai mulţi în primul rând drept vindecători populari sau herboristi din ţară, dar nu hakims de tip Avicennan.

Astăzi, în subcontinentul indo-pakistanez sau, mai general vorbind, în regiunile sub-himalayene ale Orientului, medicina Unani continuă să prospere ca o şcoală vie de medicină, concurând cu alte trei sisteme de îngrijire a sănătăţii: Ayurveda, Medicina Tradiţională Chineză şi medicina modernă occidentală. Deşi actualele „antipatii occidentale faţă de lucruri – arabe şi musulmane"* par să fi blocat avansul medicinei Unani pe stadionul terapiilor complementare şi alternative din Occident, ea câştigă încet şi treptat teren ca sistem opţional de îngrijire a sănătăţii pentru mulţi pacienţi.

În India, guvernul a înfiinţat un Consiliu Central pentru Cercetare în Medicina Unani, care are şi un sistem de licenţiere pentru practicienii tradiţionali.27 India are 18 colegii de medicină Unani, aproximativ 100 de spitale Unani şi aproape 1.400 de paturi pentru pacienţi internaţi. În plus, există aproape 900 de dispensare de medicamente Unani şi aproximativ 30.000 de practicieni înregistraţi. Numărul persoanelor deservite de medicina Unani, numai în India, este estimat la cel puţin 23.000.000 din peste 220 de sate.36 Din păcate, detaliile situaţiei medicale generale din Pakistan şi alte ţări nu sunt la fel de cunoscute sau pur şi simplu nu sunt disponibile.37

Un comentator a scris: „Deoarece atât Ayurveda, cât şi Medicina Greacă se bazează pe constituţional, nu este surprinzător că îmbunătăţirea forţei constituţionale de bază, a rezistenţei şi a rezistenţei la boli ar trebui să fie un obiectiv terapeutic foarte important în ambele sisteme. Metodele şi modalităţile folosite sunt, de asemenea, destul de asemănătoare: dieta este în primul rând, urmată de remedii simple pe bază de plante, tratamente de masaj şi purificare corporală, tratament igienic şi tratament corporal. Fiind bazate pe umor, ambele sisteme consideră autointoxicarea sau autointoxicarea cu reziduuri metabolice toxice şi umorile morbide de prisos ca fiind cauza principală a tuturor bolilor şi patologiilor, pentru care prescriu diverse tratamente şi regimuri de purificare igienă. nu au fost integrate în mod corespunzător în organism şi în funcţionarea acestuia şi, prin urmare, îl împiedică.

În opinia umilă a acestui autor, nu există moment mai bun decât prezentul pentru a descoperi frumuseţea şi misterul medicinei unani. Acest cadou din Orient - împreună cu Ayurveda şi Medicina Tradiţională Chineză - se va dezvălui celor care caută serioşi ca o opţiune de îngrijire a sănătăţii foarte reală, oferind abordări naturale, sigure şi eficiente pentru vindecare.

*De la Fundukian LJ. Gale Enciclopedia de Medicină Alternativă. a 3-a ed. Detroit, MI: Gale, o parte a Cengage Learning, Inc; 2008. Reproducere cu permisiune. www.cengage.com/permissions.

REFERINȚE

Venzmer G. Cinci mii de ani de medicină. New York, NY: Taplinger Publishing Company; 1972:107.

Tschanz DW. Rădăcinile arabe ale medicinei europene. Lumea Aramco. 1997;48:20.

Nasr SH. Ştiinţa islamică: un studiu ilustrat. Kent, Marea Britanie: Westerham Press; 1976:9.

Nasr SH. Ştiinţa şi civilizaţia în Islam şi Ştiinţa Islamică: un studiu ilustrat. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1987.

Ullmann M. Sondajele islamice II: Medicina islamică. Edinburgh, Marea Britanie: Edinburgh University Press; 1978:101.

Știința arabă, limba. http:// fatarana.wordpress.com/2008/12/25/ arabic-science-the-language. Accesat la 1/3/2012.

Soubani AO. Descoperirea circulației pulmonare revăzută. 1995. http://www.dankalia.com/sci- ence/0020226.htm. Accesat la 14.01.2012.

Kasule Sr OH. Chirurgia în Islam: o reevaluare istorică şi actuală. 1998. http://omarkasule-01.tripod.com/id289. html. Accesat la 14.01.2012.

Alphen JV, Aris A, eds. Medicina orientala. Boston, MA: Shambhala Press; 1995:48.

9a. Bakar O. Tawhid şi ştiinţa: eseuri despre istoria şi filosofia ştiinţei islamice. Kuala Lumpur, Penang: Secretariatul pentru Filosofie şi Ştiinţă Islamică; 1991.

9b. Bakar O. Clasificarea cunoştinţelor în Islam: un studiu în filozofiile islamice ale ştiinţei. Cambridge, Marea Britanie: Islamic Texts Society; 1998.

Bakhtiar L. Sufi: expresii ale căutării mistice. New York, NY: Thames and Hudson; 1987:12-17.

Chishti HGM. Manualul vindecătorului tradiţional: un ghid clasic pentru medicina lui Avicenna. Rochester, VT: Healing Arts Press; 1991:23.

Osborn D. Cele patru temperamente. http:// www.greekmedicine.net/b_p/Four_ Temperaments.html. Accesat la 1/2/2012.

Ahmad J, Qadeer HA. Unani: ştiinţa medicinei greco-arabe. New Delhi, India: Luster Press; 1998:25.

Canonul medicinei al lui Avicenna. http://www. traditionalmedicine.net.au/canonavi.htm. Accesat la 1/3/2012.

Khan MS. Medicina islamica. Londra, Marea Britanie: Routledge şi Kegan Paul; 1986:59-60.

Athar S, ed. Perspective islamice în medicină: un studiu asupra medicinei islamice. Indianapolis, IN: American Trust Publications; 1993:55-56.

Armstrong JA. Analiza urinei în cultura occidentală: o scurtă istorie. Rinichi Int. 2007;71:384.

Medicină eclectică. http://en.wikipedia.org/ wiki/Eclectic_medicine. Accesat la 1/3/2012.

Johnson PE. Dezlegarea materialismului ştiinţific. http://www.arn.org/ftissues/ft9711/articles/johnson.html. Accesat la 1/3/2012.

Boyle W, Kirchfeld F. Medicii naturii: pionierii medicinii naturiste. Portland, OR: NCNM Press; 1994.

Snider P, Turner RN. Cura naturii în Europa: călătoria transatlantică de la pragmatism la principii. Naturopath Doctor News Rev. 2010:6.

Mai multe despre Al-Idrisi. http://www.clarklabs. org/about/More-About-Al-Idrisi.cfm. Accesat la 1/3/2012.

Baza de date cuprinzătoare a medicamentelor naturiste. Sămânţă neagră. http://faculty.ksu. edu.sa/18856/Medicinal%20Plants/ Black%20seed.pdf. Accesat la 1/3/2012.

Randhawa MA. Departamentul de Farmacologie, Colegiul de Medicină, Universitatea King Faisal, Dammam, KSA. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008;20(1).

Ce este un hamam. http://www. completemorocco.com/morocco-an-introduction/what-is-a-hammam/. Accesat la 14.01.2012.

Osborn D. Cura cu apă. http://www. greekmedicine.net/therapies/The_Water_ Cure.html. Accesat la 1/3/2012.

Fundukian LJ. Gale Enciclopedia de Medicină Alternativă. a 3-a ed. Detroit, MI: Gale, o parte a Cengage Learning, Inc; 2008.

Corespondenţă personală de la Dr. Battata, MD. Dayton, OH: Departamentul de Patologie, Wright State University School of Medicine; 1992.

Osborn D. Consiliere filozofică. http:// www.greekmedicine.net/therapies/ Philosophical_Counseling.html. Accesat la 1/3/2012.

Index de 101 Dua'a. http://www.duas.org/ index.htm. Accesat la 1/3/2012.

Chishti HM. Cartea vindecării sufi. Rochester, VT: Inner Traditions International; 1991:123-129.

Ali SM. Esenta sufismului; esența problemei. http://muslimcanada.org/ tazkiya.pdf. Accesat la 14.01.2012.

Kumar M. Vizualizare creativă; cum să creezi tot ce vrei în viața ta! http://www.leggeattrazione.altervista.org/ visualization.pdf. Accesat la 14.01.2012.

Greenfield SM. Pelerinaj, terapie și relația dintre vindecare și imaginație. http://www4.uwm.edu/clacs/resources/pubs/pdf/greenfield82.pdf. Accesat la 14.01.2012.

http. www.ibiblio.org/herbmed/archives/Best/1995-01/four-humors.html.

Siddiqui MK. Medicina Unani în India. http://www.crism.net/news/pdf/unani_ medicine_overview_dr_khalid_siddiqui. pdf. Accesat la 1/3/2012.

Medicina Dharmananda S. Unani cu referire la Hamdard din Pakistan și India. http://www.itmonline.org/arts/unani. htm. Accesat la 1/3/2012.

Osborn D. Medicina greaca si Ayurveda. http://www.greekmedicine.net/b_p/ Greek_Medicine_and_Ayurveda.html. Accesat la 1/3/2012.

LITTURĂ A MULTE

CĂRȚI

Bakar O. Clasificarea cunoștințelor în Islam. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1998.

Bakar O. Istoria și filosofia științei islamice. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1999.

Beshore G. Știința în culturile islamice timpurii. Danburry, CT: Franklin Watts; 1998.

George LS. Epoca de aur a islamului. New York, NY: Benchmark Books; 1998.

Jackson R. Medici și boli în Imperiul Roman. Norman, OK: University of Oklahoma Press; 1988.

Janabi TH. Agățați-vă de un mit. Indianapolis, IN: American Trust Publications; 1990.

Johnstone P, trad. Medicina Profetului. Cambridge, Marea Britanie: The Islamic Texts Society; 1998.

Krueger HC. Poezia lui Avicenna despre medicină. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1963.

Nasr SH. O introducere în doctrinele cosmologice islamice. Albany, NY: State University of New York Press; 1993.

Nasr SH. Cunoaşterea şi sacrul. Albany, NY: State University of New York Press; 1989.

Nasr SH. Religia şi ordinea naturii. New York, NY: Oxford University Press; 1996.

Needleman J. Păcatul şi ştiinţa. San Francisco, CA: Robert Briggs Associates; 1985.

Rahman F. Sănătate şi medicină în tradiţia islamică. New York, NY: The Crossroad Publishing Company; 1989.

Scarborough J. Medicina romana. Ithaca, NY: Cornell University Press; 1969.

Ullmann M. Sondajele islamice II: Medicina islamică. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1978.

JURALE

French R. Prevestirea viitorului: astrologia arabă şi medicina engleză la sfârşitul secolului al XII-lea. Isis. 1996;87:453-480.

Smith W. Ezoterism şi cosmologie: de la Ptolemeu la Dante şi Cusanus. Sofia. 2002;8:130-152.

Vohora SB. Este corpul uman un microcosmos? Studii Istorie Med. 1981; martie: 61-86.

INTERNET

O scurtă descriere a fundamentelor filozofice ale medicinei greco-arabe. http://www.traditionalmedicine.net.au/chapter2.htm. Accesat la 1/3/2012.

Şcolile medicale arabe în secolele al XII-lea şi al XIII-lea. http://www. levity.com/alchemy/islam06.html. Accesat la 1/3/2012.

Azmi HAA. Conceptul de materie în medicina Unani. http://www.ignca.nic. în/ps_04018.htm. Accesat la 1/3/2012.

Ead HA. Averroes ca medic. Accesat la 1/3/2012. http://www.levity. com/alchemy/islam21.html.

Ead HA; ed. Influenţa arabă (sau islamică) asupra dezvoltării istorice a medicinei. http://www.levity.com/alchemy/islam19.html. Accesat la 1/3/2012.

Institutul Internaţional de Medicină Islamică. http://www.iiim.org/ islamed3.html. Accesat la 1/3/2012.

Ce a contribuit lumea islamică la medicină? http://www.youtube. com/watch?v=99xgXC5uxiI&feature=related. Accesat la 1/3/2012.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenţionat

SECŢIUNEA 4

SINDROME ŞI SUBIECTE SPECIALE

CUPRINSUL SECŢIUNII

Cancer – Suport Naturopatic Integrat, 440

Candidoza cronică, 462

Fibre alimentare, 469

Toxicologie funcţională, 475

Metabolismul homocisteinei: modularea şi impactul nutriţional

despre sănătate şi boală, 488

C

Studiul minuţios al diferitelor boli la care oamenii sunt moştenitori indică faptul că un număr limitat de probleme de bază fie cauzează, fie contribuie semnificativ la majoritatea bolilor. Filosofia reducţionistă care stă la baza majorităţii cercetării şi practicii medicale

moderne are ca rezultat un diagnostic mai bun şi terapii progresiv mai specifice pentru o anumită boală, dar face recunoaşterea modelelor largi de cauzalitate a bolii extrem de dificilă.

Sindromul de hiperventilaţie/Tulburări ale modelului de respiraţie, 505

Sprijin imunitar, 516

Infestarea cu protozoare intestinale şi boli sistemice, 524

Maldigestie, 528

Nutriţie sportivă, 532

Managementul stresului, 547

Credem că cititorul va găsi sindroamele discutate în acest capitol interesante, relevante şi un stimulent convingător pentru dezvoltarea unei abordări mai holistice a pacienţilor. Ideile de modă veche precum „toxemia intestinală" şi „toxicitatea ficatului" nu numai că sunt intuitive rezonabile, dar acum au dovezi ştiinţifice solide care le susţin validitatea. Pe măsură ce citim capitolele din această secţiune, apare un concept convingător de medicină:

Dietă proastă + stil de viaţă nesănătos + expunere la toxine
T

Deficienţe nutriţionale + toxicitate
T

(În contextul susceptibilităţii genetice)
Disfuncţie metabolică + boală subacută
T

Boli recunoscute clinic, care aparent nu au legătură cu cauzele care stau la baza

Cancer – Suport Naturopatic Integrat

Paul Reilly, ND, LAc, FABNO

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Cancerul nu este o singură boală. Este un grup de peste 200 de boli individuale, toate caracterizate prin creşterea necontrolată, proliferarea şi răspândirea celulelor anormale. Diagnosticul şi strategiile de tratament variază în funcţie de tipul de celule canceroase şi de

localizarea acestora, de amploarea poverii totale a tumorii, de starea de sănătate şi de performanţă a pacientului şi de tratamentele administrate anterior, precum şi de luarea în considerare a regimurilor de tratament convenţionale considerate în prezent „standardul de îngrijire".

P CONSIDERAȚII GENERALE

Definirea Problemei

Un milion patru sute treizeci şi şapte de mii de cazuri noi de cancer au fost diagnosticate în Statele Unite în 2008, fără a include cancerele de piele de tip bazal şi spinocelular. Cele mai frecvente cancere sunt pulmonare (214.000 de cazuri), de prostată (186.000 de cazuri), de sân (182.000 de cazuri) şi colorectal (148.000 de cazuri). Peste 562.000 de bolnavi de cancer vor muri de această boală anul acesta.1

Amploarea problemei se reflectă în următoarele statistici serioase:

Cancerul va afecta una din trei persoane în viaţă astăzi.

Cancerul cauzează unul din cinci decese în Statele Unite.

Jumătate dintre cei diagnosticaţi cu cancer vor muri în cele din urmă din cauza bolii lor, chiar şi cu cel mai bun tratament disponibil astăzi.

Rolul medicinei naturopatice

Medicina naturopată are un rol de jucat în fiecare etapă a îngrijirii cancerului. Cea mai simplă descriere a acestor etape poate fi generalizată pentru a include:

Prevenirea primară şi reducerea riscului

Screening şi diagnostic precoce

Co-tratament integrativ în timpul terapiilor active pentru cancer

Suport de recuperare post-tratament

Prevenţie secundară pe termen lung

Evident, prevenirea ar trebui să aibă prioritate faţă de tratament. În general, se crede că apariţia bolii implică doi factori combinatori, susceptibilitatea genetică şi expunerea mediului la agenţi cancerigeni. Studiile de cercetare care au urmat 90.000 de gemeni din Scandinavia au sugerat că stilul de viaţă şi factorii de mediu au contribuit cu mai mult de jumătate din riscul la cele mai frecvente 11 tipuri de cancer.2 Medicina naturopată poate ajuta pacienţii să reducă majoritatea factorilor de risc bazaţi pe stilul de viaţă şi chiar să contracareze unii factori de risc genetici. Cancerul are o perioadă lungă de latenţă şi reducerea factorilor de risc, inclusiv dieta, stilul de viaţă şi toxinele din mediu, poate fie să întârzie sau să prevină progresia de la cancerul preclinic la cancerul clinic. Un exemplu al

capacității de a inversa cancerul precoce este demonstrat de studiile care compară femeile care au primit un screening anual cu mamografie față de screening-uri mai puțin frecvente. Cei care au efectuat screening-uri mai puțin frecvente au avut de fapt cu aproximativ 20% mai puțin cancer de sân, ceea ce i-a determinat pe autori să determine că ratele mai scăzute de diagnostic reflectă o rezoluție spontană de până la 20% din cancere.3 Testele genetice și testele metabolice mai noi pot identifica factorii de risc pentru cancer. Multe dintre acestea reflectă aberații metabolice care reduc repararea ADN-ului sau cresc semnalizarea anormală a celulelor. Identificarea timpurie poate permite corectarea sau ameliorarea

dintre acești factori de risc cu modificări ale dietei, stilului de viață și suplimentare. Un exemplu în acest sens ar fi legătura dintre hiperinsulinemie și cancerul de sân. Identificarea precoce a hiperinsulinemiei poate inversa condiția predispozantă și poate reduce riscul de a dezvolta vreodată cancer de sân. Chiar și factorii genetici sunt cel puțin parțial sensibili la modificare. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu care analizează incidența cancerului de sân la purtătorii genei BRCA. Acele femei care au pierdut 10 sau mai multe kilograme între 18 și 30 de ani au avut un risc cu până la 65% mai mic de a dezvolta cancer de sân între 30 și 40 de ani.

În calitate de furnizori de asistență medicală primară, este necesar să se concentreze pe screening-ul regulat și pe testele de diagnostic sensibile pentru a detecta unele tipuri de cancer în stadiile incipiente, când sunt mai vindecabile. Unele tipuri de cancer, cum ar fi cancerul pancreatic, sunt dificil de depistat cu succes. Odată ce cancerul a fost diagnosticat, trebuie recunoscută necesitatea sprijinului medicinei naturiste atât în timpul tratamentului, cât și după acesta. Rolurile pe care le poate juca medicina naturistă includ, dar nu se limitează la, următoarele:

Ajutați-l pe pacient în alegerea celei mai bune echipe și unități de îngrijire oncologică

Reduceți efectele secundare ale terapiilor convenționale în timpul tratamentului activ

Îmbunătățirea activității tumoricide a terapiilor convenționale pentru a maximiza beneficiul

Schimbați mediul care a permis creșterea tumorii (înlăturați factorii de promovare a tumorii precum hiperinsulinemia, deficiențele de nutrienți, hormonii exogeni, fumatul etc.)

Susține pacientul metabolic în timp ce înfometează tumora

Încetiniți sau opriți diviziunea celulară anormală

Promovează diferențierea celulară normală și apoptoza

Reduce metastazele și angiogeneza

Îmbunătățiți comunicarea de la celulă la celulă și semnalizarea intracelulară

Folosiți agenți naturali antitumorali, proapoptotici

Blocaţi stimularea hormonală a tumorilor prin normalizarea clearance-ului hepatic al hormonilor

Susţine un răspuns imunitar sănătos

Susţine prevenirea secundară pentru pacient după finalizarea tratamentului activ

Faceţi faţă cu moartea şi cu moartea pentru cei care în cele din urmă cedează bolii lor

Încurajează prevenţia primară şi screening-ul agresiv pentru membrii familiei pacientului

Acest capitol abordează toate aceste roluri. Ca în orice specialitate de medicină, există termeni şi limbaj specifici practicii oncologiei. O scurtă trecere în revistă este inclusă pentru a ajuta cititorul să înţeleagă discuţiile din rapoartele clinice, manualele şi cercetările din literatura de specialitate oncologică.

Privire de ansamblu asupra cancerului

Ce este cancerul?

Cancerul este un termen general aplicat unui grup de boli caracterizate prin celule care au suferit o serie de mutaţii, modificându-le faţă de fenotipul lor normal. Celula normală sănătoasă, matură, complet diferenţiată răspunde la o serie de semnale de reglementare care limitează diviziunea celulară şi invazivitatea, în timp ce celulele canceroase sunt marcate de insensibilitate la o mare varietate de semnalizare extracelulară şi intracelulară, ceea ce duce la modificări ale comportamentului.

Transformarea unei celule sănătoase într-una canceroasă este un proces în mai multe etape care implică mutaţii multiple ale ADN-ului celular în timp. Cercetări recente sugerează că modificările epigenetice pot afecta, de asemenea, porţiunile ADN-ului care sunt active sau inactive şi pot avea un impact asupra riscului de cancer fără a necesita de fapt modificarea ADN-ului de bază.

Alterarea unei celule sănătoase într-una malignă începe atunci când mutaţiile conduc la o alterare a raportului dintre creşterea şi moartea celulelor, uneori descrisă ca hiperplazie. Următoarea etapă este dezvoltarea modificărilor în arhitectura celulară, cunoscută sub numele de displazie. Pe măsură ce celula se mută în continuare, devine o celulă premalignă sau un carcinom in situ. Când s-au acumulat suficiente mutaţii, celula traversează o graniţă în tărâmul definit ca cancer. Aceste mutaţii includ în general dezvoltarea autosuficienţei în semnalele de creştere, insensibilitatea la semnalele normale de anticreştere, evadarea proceselor apoptotice normale, potenţial de replicare nelimitat, angiogeneză susţinută şi pierderea nevoii de contact cu membrana bazală. Combinaţia acestor mutaţii produce celule canceroase. Alte mutaţii permit celulelor canceroase să dezvolte capacitatea de a produce invazia tisulară şi metastaze.5

Aceste procese sunt uneori împărţite în trei etape: iniţiere, promovare şi progresie. Iniţierea este etapa de deteriorare a ADN-ului celular, care duce la mutaţii care au ca rezultat

dezvoltarea inițială a unei celule canceroase. Etapa de promovare este etapa în care factorii din mediul celular, cum ar fi radicalii liberi, substanţele chimice xenobiotice şi hormonii „hrănesc" celula canceroasă, permiţându-i să crească într-o tumoare. Etapa de progresie este atunci când o tumoare continuă să crească şi apoi începe să metastazeze şi să se răspândească în alte părţi ale corpului.

Ciclul celular

Diviziunea celulară normală se desfăşoară într-o manieră ordonată printr-o serie de faze. Fiecare fază este caracterizată de anumite procese chimice şi genetice şi fiecare trebuie să procedeze corect pentru ca diviziunea celulară să aibă loc. Succesiunea ordonată în ciclul celular este controlată de un grup de molecule cunoscute sub numele de cicline şi kinaze dependente de ciclin care reglează intrarea în fiecare fază a ciclului. Ciclul celular este de obicei împărţit în patru sau cinci faze, după cum urmează:

Faza G0: Aceasta este starea de repaus, cunoscută şi sub denumirea de faza de gol.

Multe celule îşi petrec cea mai mare parte a timpului în această fază şi sunt fie în repaus, fie îndeplinesc sarcinile care le sunt atribuite în organism. Celulele din această fază sunt în general rezistente la majoritatea tipurilor de chimioterapie. Faza G1: Aceasta este, de asemenea, cunoscută sub denumirea de faza de gol 1 sau interfaza.

În această etapă, celulele încep să sintetizeze ARN-ul şi să se pregătească pentru diviziunea celulară.

Faza S: Aceasta se mai numeşte şi faza de sinteză, deoarece celula începe să dubleze ADN-ul în pregătirea pentru crearea unei celule fiice.

Faza G2: Aceasta se mai numeşte şi faza gap 2. În această fază, sinteza ADN-ului a fost finalizată şi sunt produşi membrii microtubulilor fusurilor mitotice.

Faza M: Această fază, cunoscută şi sub numele de mitoză, este etapa în care tot ADN-ul şi proteinele celulare produse anterior sunt împărţite în două celule fiice. După finalizarea acestei faze, majoritatea celulelor revin la faza G0 sau de repaus (Figura 50-1).

Anumiţi agenţi chimioterapeutici funcţionează cel mai bine în anumite faze ale ciclului celular. O defalcare brută este următoarea:

G1: Asparaginaza

Faza S: antimetaboliţi, procarbazină, topotecan şi inhibitori ai topoizomerazei I

Faza G2: inhibitori de etoposidă, bleomicina, taxol şi topoizomeraza II

Faza M: alcaloizi vinca şi taxani

Tipuri de cancer

Carcinoamele sunt cancere care derivă din celule de origine epitelială. Cele mai frecvente tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, cancerul de prostată, cancerul pulmonar, cancerul de colon şi melanomul, sunt carcinoamele.

G1

Punct de restricţie:
Cell decide dacă
se angajează la
ciclul complet

FIGURA 50-1 Ciclul celular.

Sarcoamele sunt cancere derivate din celule de origine mezenchimală, cum ar fi ţesutul osos, muscular sau fibros. Sarcoamele pot fi împărţite în continuare în cele de origine osoasă şi cele derivate din ţesuturile moi. Exemplele includ osteosarcomul şi leiomiosarcomul.

Leucemiile sunt cancere derivate din ţesuturile producătoare de globule albe, cum ar fi măduva osoasă. Tipurile de leucemie includ leucemia limfocitară cronică, leucemia mielogenă cronică, leucemia limfocitară acută şi leucemia mielogenă acută. Alte subtipuri mai puţin frecvente nu sunt discutate din cauza constrângerilor de spaţiu.

Limfoamele sunt boli maligne care se dezvoltă în sistemul limfatic. Majoritatea apar în ganglionii limfatici. Limfoamele sunt în general împărţite în boala Hodgkin şi limfoamele non-Hodgkin. Limfomul non-Hodgkin poate fi subdivizat în continuare pe tipuri de celule implicate (de exemplu, celule T sau celule B); forma fizica (de exemplu, foliculara, difuza, celula de manta); şi gradul lor de indolenţă sau agresivitate.

Înscenare

Stadializarea este un proces de determinare a gradului de răspândire a bolii. Scopul stadializării este de a oferi informaţii care pot fi utilizate în luarea deciziilor de tratament, evaluarea răspunsurilor şi realizarea de prognoze de supravieţuire.

Majoritatea stadializării se bazează pe răspândirea anatomică a bolii, dar anumite tipuri de cancer au alte caracteristici care afectează stadializarea. De exemplu, în cancerul de colon, adâncimea de penetrare prin peretele colonului este importantă în stadializarea bolii.

O descriere completă a stadializării ar trebui să includă informaţii despre tumoră şi gazdă. Informaţiile necesare pentru stadializare includ originea tumorii, precum şi tipul şi gradul histologic. Trebuie descris amploarea răspândirii tumorii şi localizarea leziunilor metastatice, precum şi starea funcţională a pacientului.6 Primul pas în stadializare este determinarea ratingului TNM. Scorul TNM oferă o descriere relativ precisă a mărimii tumorii (T), a numărului de ganglioni limfatici implicaţi (N) şi a prezenţei sau absenţei bolii metastatice la distanţă (M). Fiecare tip de cancer are criterii uşor diferite pentru fiecare caracteristică, dar în general ne putem aştepta ca o leziune T1 să fie mai mică, de obicei mai

mică de 1 sau 2 cm, în timp ce o leziune T4 este mai mare şi se extinde adesea în ţesuturile locale. Stadializarea ganglionilor limfatici începe în general cu N0, ceea ce înseamnă că nu a fost detectată nicio implicare ganglionară; la N1, ceea ce semnifică implicarea ganglionară limitată; până la N3, ceea ce înseamnă implicarea nodurilor îndepărtate. Evaluarea metastatică este limitată la M0 pentru metastaze nedetectabile sau M1, ceea ce indică constatări pozitive pentru orice boală metastatică. De exemplu, descrierea unui cancer de sân care are o tumoră primară de 2,5 cm, cu ganglioni limfatici pozitivi în axila ipsilaterală şi fără leziuni metastatice detectabile, ar fi T2,N1,M0.

După stabilirea unui scor TNM, informaţiile pot fi simplificate într-o „Etapă", termenul cu care majoritatea pacienţilor sunt familiarizaţi. Din nou, stadializarea variază în funcţie de tipul de cancer, dar în general urmează un model. Stadiul 0 este o boală in situ sau neinvazivă. Stadiul I este o boală mică localizată. Stadiul II este, în general, o boală oarecum mai mare, dar încă localizată, implicând probabil un număr mic de ganglioni limfatici locali. Boala în stadiul III este avansat la nivel regional, iar stadiul IV este o boală metastatică avansată. Reţineţi că punerea în scenă este în general scrisă folosind cifre romane.

Descrierea caracteristicilor gazdei include elemente de bază precum vârsta, condiţia fizică, comorbidităţile etc., dar ar trebui să includă şi factori predispozanţi care pot influenţa prognosticul. Exemplele includ hiperinsulinemia; starea imunitară; funcţia redox; comportamente riscante, cum ar fi fumatul, sau deficienţe sau excese de nutrienţi; si mai mult.

Medicii folosesc TNM şi informaţiile de stadializare pentru a ajuta la luarea deciziilor cu privire la agresivitatea tratamentului pentru a sugera pacientului, precum şi pentru a răspunde la întrebări generale despre prognostic. Cele două tipuri de stadializare sunt (1) stadializarea clinică, care se bazează pe examen fizic, radiografii, ultrasunete şi tomografie computerizată (CT) şi (2) stadializare chirurgicală (cunoscută şi ca stadializare patologică), care poate determina acurateţea finală a stadializării clinice. Adesea, stadializarea este actualizată la nivelul următor în timpul intervenţiei chirurgicale, când se constată că boala s-a extins mai departe sau sunt implicaţi mai mulţi ganglioni limfatici decât au fost detectabili la scanările clinice de stadializare. În unele tipuri de cancer, stadializarea chirurgicală permite determinarea finală. În exemplul cancerului de colon, acest lucru se datorează faptului că determinarea adâncimii de penetrare prin peretele colonului este esenţială pentru analiză.

Detalii complete despre stadializarea tuturor tipurilor de cancer sunt disponibile în manualele de referinţă publicate de Comisia Mixtă Americană pentru Cancer şi de Uniunea Internaţională Împotriva Cancerului. Detalii simplificate sunt disponibile în majoritatea manualelor de oncologie.

Markeri tumorali

Markerii tumorali sunt un grup de proteine care pot fi măsurate în sânge pentru a evalua indirect progresia cancerului. Aceste proteine sunt exprimate în mod normal în ţesutul

sănătos în cantităţi mici, dar cantitatea secretată este frecvent crescută în ţesutul malign. Exemple comune ale acestora ar fi markeri precum antigenul specific de prostată (PSA) pentru cancerul de prostată, antigenul carcinoembrionar pentru cancerul de colon şi CA 125 pentru cancerul ovarian.

Deşi aceşti markeri pot fi utili în gestionarea bolii, există mai multe avertismente în utilizarea lor. În primul rând, majoritatea nu sunt considerate utile ca teste de screening pentru cancer. Acest lucru se datorează faptului că nu toate ţesuturile canceroase exprimă cantităţi mari de proteine şi pentru că linia dintre nivelurile normale şi nivelurile canceroase este încă în dezbatere. De asemenea, ţesutul necanceros poate secreta cantităţi mai mari din aceşti markeri în condiţii precum inflamaţia şi infecţia. De exemplu, mulţi bărbaţi cu un PSA crescut au prostatită sau hipertrofie benignă de prostată, mai degrabă decât cancer de prostată. În acelaşi timp, până la 30% dintre bărbaţii cu cancer de prostată prezintă niveluri normale de PSA în intervalul normal actual.

A doua avertizare este că, deşi tumorile au markeri „clasici", ele pot exprima un marker diferit de cel care este

TABELUL 50-1 Markeri tumorali comuni

HCG, gonadotrofina corionica umana.

se găseşte de obicei într-un tip de tumoră. De exemplu, o tumoare de sân poate exprima ocazional PSA mai degrabă decât CA 27-29 tipic. Acest lucru reflectă faptul că celulele tumorale au devenit mai puţin diferenţiate şi, prin urmare, mai puţin tipice pentru tipul lor de celulă original şi în timpul acestui proces ele pot începe să dezvolte caracteristicile altor celule.

Markerii tumorali sunt cei mai utili în monitorizarea răspunsului la un tratament sau progresia bolii. Direcţia şi rata schimbării permit furnizorului să evalueze eficacitatea tratamentului. Este adesea util să se măsoare markerii tumorali înainte ca pacientul să aibă o tumoare îndepărtată chirurgical pentru a determina dacă există un marker viabil de urmat pentru evaluare ulterioară. Dacă pacientul are o tumoare mare, dar toţi markerii tumorali sunt negativi, există mai puţine motive pentru a urmări aceşti markeri ca semn de recurenţă după tratament. Tabelul 50-1 enumeră markerii tumorali comuni şi diagnosticele.

Numărul brut al unui marker tumoral este, în general, mai puţin important decât direcţia schimbării. O persoană cu un marker tumoral scăzut poate avea o povară de boală mai mare decât un alt pacient cu un marker tumoral mai mare din cauza diferenţelor în biologia cancerului său. Cu toate acestea, dacă markerul tumoral scade, se poate presupune că tratamentul funcţionează. În schimb, dacă markerul creşte, se presupune că planul de tratament actual trebuie modificat.

Indici de performanţă

Oncologii folosesc o serie de indici de performanţă pentru a indica nivelul de sănătate al pacientului. Cei mai des utilizaţi indici sunt scorurile Karnofsky şi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Aceşti indici se bazează pe capacitatea pacientului de a efectua activităţi zilnice, nevoia de asistenţă şi nevoia de tratament medical. Astfel de instrumente sunt utile deoarece reflectă nivelul de vitalitate rămas la un pacient şi sugerează o potenţială capacitate de a rezista şi de a răspunde la un tratament suplimentar. Doi pacienţi cu stadii similare ale bolii, dar cu indici de performanţă radical diferiţi (pe baza unor variabile cum ar fi tratamentele anterioare, organele implicate şi nivelul durerii) pot avea rezultate foarte diferite. Exemple de sisteme Karnofsky şi ECOG sunt comparate în Tabelul 50-2.

Criterii de răspuns tumoral şi terminologie

Criteriile de răspuns tumoral sunt adesea citate în studiile de cercetare şi articolele de reviste. Deşi oferă o anumită înţelegere a potenţialului terapeutic al unui tratament, este important să înţelegem că un răspuns tumoral nu echivalează întotdeauna cu o vindecare sau chiar cu o îmbunătăţire a supravieţuirii. Când o tumoare răspunde iniţial la un tratament, ea reflectă adesea o clonă susceptibilă a celulelor tumorale care este ucisă de tratament. Cu toate acestea, la fel cum tratamentele cu antibiotice selectează în cele din urmă pentru tulpini rezistente de bacterii, terapia citotoxică selectează pentru clone rezistente de celule tumorale, care în timp nu mai

TABELUL 50-2 Comparaţia scorului Karnofsky şi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

KARNOFSKY

Modificat din Murray M, Birdsall T, Pizzorno JE, et al. Cum să preveniţi şi să trataţi cancerul cu medicamente naturiste. New York: Riverhead Books, 2002.

răspunde la un tratament. O teorie mai nouă sugerează că chimioterapia poate ucide celulele stromale tumorale fără a distruge celulele stem tumorale, ceea ce poate declanşa o recidivă.

Când citiţi despre răspunsul complet, răspunsul parţial etc., într-un articol de jurnal, este important să ştiţi exact ce implică aceşti termeni. O vindecare este definită ca un tratament care permite pacientului să trăiască atâta timp cât o cohortă de vârstă egală sau care îi permite pacientului să moară din alte cauze, chiar dacă o boală era încă prezentă. De exemplu, dacă un pacient cu cancer de prostată a suferit o prostatectomie radicală şi ulterior a dezvoltat metastaze la nivelul osului, dar a murit în urma unui accident vascular cerebral, acesta ar putea fi considerat un leac, deoarece pacientul a murit din altă cauză decât cancerul.

Remisiunea este dispariţia completă a tuturor tumorilor detectabile. Chiar şi într-o remisie fără boală detectabilă, este posibil să existe milioane de celule tumorale prezente şi, prin urmare, remisiunea este probabil un termen mai bun decât vindecare, până când există o modalitate mai bună de a identifica celulele tumorale reziduale care ar putea sta latente.

Un răspuns complet este termenul folosit pentru a reflecta dispariţia completă a tuturor dovezilor de boală pentru cel puţin două perioade de măsurare la cel puţin 4 săptămâni una dintre ele.

Un răspuns parţial este o scădere cu 50% sau mai mult a diametrului tuturor leziunilor măsurabile, fără apariţia unor noi leziuni timp de cel puţin 4 săptămâni.

Boala stabilă este o scădere cu mai puţin de 50% până la o creştere cu 25% a leziunilor măsurabile.

Progresia este o creştere cu peste 25% sau apariţia de noi leziuni.

Paliaţia este un tratament care nu vizează vindecarea unui pacient, ci reducerea simptomelor, cum ar fi obstrucţia sau durerea prin reducerea dimensiunii tumorii, sau o prelungire tranzitorie a vieţii pentru o perioadă scurtă, fără speranţa reală de a obţine o vindecare.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Când autorul a început să afle mai multe despre acţiunile agenţilor naturali şi ale celulelor canceroase, a devenit optimist că, cu o combinaţie adecvată de agenţi, majoritatea pacienţilor ar avea nevoie de puţină sau deloc terapie convenţională. Din păcate, în ciuda câtorva succese remarcabile, pentru majoritatea pacienţilor, terapiile naturale nu au reuşit să controleze complet procesul bolii. Combinarea judicioasă a terapiilor naturiste cu tratamentele convenţionale a condus la un succes mai mare şi la îmbunătăţirea semnificativă a supravieţuirii şi a calităţii vieţii. Nu este neobişnuit ca pacienţii să raporteze că se simt de fapt mai bine decât s-au simţit în mulţi ani, chiar şi în mijlocul terapiei integrate pentru cancer. Utilizarea unei abordări integrate reduce, de asemenea, nevoia pacienţilor de a face alegerea dificilă de a face terapie naturală şi de a reduce orice beneficiu potenţial al tratamentelor convenţionale sau invers.

Majoritatea pacienţilor diagnosticaţi cu cancer din această ţară folosesc una sau mai multe forme de terapie convenţională. Acest capitol presupune că pacientul primeşte terapie convenţională pentru boala sa împreună cu sprijin naturist. Tratamentul pacienţilor numai cu terapii naturale este controversat şi evaluarea eficacităţii acestuia este limitată de absenţa cercetărilor de calitate cu rezultate documentate. Atunci când se iau decizii terapeutice, este susţinerea autorului că este necesar să se poată arăta rezultate cel puţin la fel de bune ca cele ale terapiilor convenţionale pentru a justifica declinul acestor terapii. În cele mai multe cazuri, acele statistici pur şi simplu nu sunt disponibile. Cancerul nu este o boală autolimitată şi trebuie amintit că sfaturile noastre pot determina dacă un pacient trăieşte sau moare. Într-o astfel de situaţie, este de datoria medicului naturist (precum şi

tuturor celorlalţi furnizori) să facă recomandări pe baza datelor concrete, nu a teoriei, anecdotei sau opiniei.

Dovezi abundente indică faptul că nutrienţii şi substanţele botanice individuale pot afecta creşterea tumorii atât in vitro, cât şi in vivo. Mulţi agenţi de chimioterapie convenţionali sunt derivaţi din compuşi naturali. Cu toate acestea, pentru a fi citotoxici, majoritatea compuşilor naturali trebuie să fie suficient de puternici pentru a fi toxici şi pentru celulele sănătoase. O modalitate mai bună de a folosi terapiile naturale este de a sprijini procesele normale sănătoase de comunicare celulară, diferenţiere şi apoptoză, schimbând astfel mediul care a permis celulelor canceroase să se dezvolte şi să supravieţuiască în primul rând, mai degrabă decât să se concentreze pe uciderea directă a celulelor canceroase. Această teorie a fost discutată elocvent într-o lucrare intitulată „Schimbarea paradigmei: trebuie să ucidem pentru a vindeca?" în Jurnalul de Oncologie Clinică. Schipper şi colab.7 au susţinut că ipoteza uciderii a avut un oarecare succes, cum ar fi tratamentul cancerului testicular, dar, în general, nu a condus la schimbări dramatice în ratele de supravieţuire ale cancerelor mai frecvente. Autorii au susţinut în schimb un efort concertat de a afecta dezechilibrul de reglementare, mai degrabă decât să încerce să ucidă toate celulele canceroase.7

Exact aici utilizarea terapiilor naturale poate fi cea mai benefică. Nutrienţii şi plantele medicinale pot afecta ciclul celular şi diviziunea celulară, angiogeneza, comunicarea celulă la celulă, procesele metastatice, semnalizarea creşterii (de exemplu, tirozin kinaze) şi multe alte procese aberante în cancer. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, acest lucru nu este suficient în sine pentru a garanta o vindecare. Combinarea acestei abordări cu îngrijirea convenţională selectată raţional poate îmbunătăţi rezultatele, reducând în acelaşi timp efectele secundare, iar această abordare integrată este susţinută aici pentru majoritatea pacienţilor ca oferind cea mai bună oportunitate de remisie şi supravieţuire crescută, împreună cu o bună calitate a vieţii.

În cazurile în care se ştie că terapiile convenţionale nu mai au niciun beneficiu semnificativ sau dacă pacientul alege să refuze categoric orice tratament convenţional, atunci utilizarea terapiilor naturale poate fi justificată. Cu toate acestea, este de datoria practicianului să discute despre lipsa cercetărilor solide care să susţină „leacurile naturale pentru cancer" şi să continue monitorizarea convenţională pentru a evalua succesul tratamentului şi pentru a face modificări după cum este indicat.

Câteva articole mari evaluate de colegi au raportat că două treimi până la trei sferturi din toţi pacienţii cu cancer folosesc una sau mai multe terapii alternative sau complementare în timpul tratamentului pentru cancer.1,2,5 Mulţi dintre aceşti pacienţi iau decizii pe baza informaţiilor de pe Internet sau de la rude bine intenţionate, dar neinformate, sau angajaţi ai magazinelor naturiste. O parte importantă a rolului nostru ca medici naturisti este de a ajuta pacienţii să trimită cantităţile copleşitoare de literatură promoţională pentru a identifica tratamente care nu sunt costuri sau eficiente din punct de vedere clinic din cele cu beneficii bine stabilite.

Obiectivele sprijinului oncologic naturopatic în timpul tratamentului activ

Obiectivele tratamentului activ variază semnificativ în funcţie de dorinţele pacientului, stadiul bolii şi tipul de tratament. Unii pacienţi doresc doar ajutor pentru a controla simptomele tratamentului, în timp ce alţii caută o abordare cuprinzătoare de management. La fel de important este să ajuţi pacientul să aleagă cele mai bune obiective în cazul său. Pacienţii în stadiu avansat pot avea nevoie în primul rând de sprijin pentru ameliorarea durerii sau pentru stimularea apetitului. Punerea pacienţilor în stadiu avansat la o dietă sever restricţionată este mai probabil să le grăbească dispariţia decât să le îmbunătăţească sănătatea. Pacienţii în stadiu incipient sunt cel mai probabil să beneficieze de schimbări dramatice în stilul de viaţă şi de sprijin suplimentar şi botanic agresiv.

Pe scurt, obiectivele co-tratamentului oncologic naturist includ următoarele:

Îmbunătăţiţi alimentaţia

Înfometaţi selectiv tumora

Inhiba metastazele

Reducerea efectelor secundare ale tratamentelor convenţionale

Maximizaţi uciderea tumorii din terapiile convenţionale

Sprijină diviziunea celulară normală şi semnalizarea celulară

Eliminaţi promotorii tumorii, cum ar fi semnalele inflamatorii, hormonii etc.

Utilizaţi ierburi şi substanţe nutritive antitumorale şi/sau proapoptotice pentru a ajuta pacienţii să facă alegeri înţelepte şi să evite achiziţionarea de „remedii" fără valoare de pe internet

Susţine funcţia imunitară sănătoasă şi echilibrată

Susţine atitudinea pozitivă şi stilul de viaţă sănătos

Încurajaţi depistarea regulată a cancerului secundar după terminarea tratamentului

Etapele îngrijirii clinice

Un model clinic tipic apare în majoritatea cazurilor de cancer:

Primul pas este detectarea unei anomalii care sugerează un posibil cancer. Simptomele variază în funcţie de tipul de tumoră, dar pot include o masă, limfadenopatie, durere, sângerare, scădere în greutate inexplicabilă sau alte constatări anormale la examenul fizic sau la rezultatele de laborator.

Următorul pas este evaluarea descoperirii suspecte cu studii imagistice, cum ar fi tomografii, ecografii etc., pentru a determina dacă cancerul este un diagnostic probabil. În

aproape toate cazurile, se face un anumit tip de biopsie pentru a face determinarea finală a malignității față de țesutul benign și pentru a stabili tipul de tumoră și gradul de anomalie. Biopsia permite, de asemenea, gradarea histologică a tumorii și evaluarea receptorilor și a markerilor moleculari care pot afecta diagnosticul și deciziile de tratament.

Odată ce diagnosticul este pus și procesul de stadializare finalizat așa cum s-a descris anterior, majoritatea pacienților cu tumori maligne solide sunt operați pentru a îndepărta tumora sau pentru a-i reduce masa. În unele cazuri, tumora este inoperabilă, iar acest pas este ocolit. În alte cazuri, chimioterapia neoadjuvantă este administrată înainte de intervenția chirurgicală pentru a micșora tumora, făcând astfel posibilă o intervenție chirurgicală mai conservatoare.

Următoarea etapă poate include unul sau mai multe tipuri de chimioterapie
, radiații, hormoni sau modificatori ai răspunsului biologic.

După finalizarea acestor terapii, majoritatea pacienților sunt monitorizați pentru recidivă. Ei pot primi, de asemenea, terapie suplimentară sub formă de modificatori ai răspunsului biologic în funcție de tipul de cancer. Un exemplu ar putea fi utilizarea terapiilor antiestrogenice după intervenții chirurgicale, chimioterapie și radiații pentru a reduce riscul de reapariție a cancerului de sân pozitiv cu receptorul de estrogen (ER).

Specificul fiecărui cancer individual și al oncologiei clinice sunt prea complexe pentru a fi acoperite în mod adecvat în spațiul limitat disponibil aici. Acest capitol acoperă unele dintre problemele legate de fiecare dintre terapiile convenționale menționate anterior și cum se poate îmbunătăți cel mai bine răspunsul la aceste terapii. Pentru detalii mai specifice despre tratamentul convențional, consultați un manual de oncologie. acele celule circulante se pot atasa de un nou loc, patrunde in membrana bazala si incepe sa creasca intr-o noua tumora. Acesta este unul dintre motivele pentru care se administrează chimioterapia adjuvantă, deoarece este imposibil de prezis cu o certitudine de 100% că fiecare celulă tumorală a fost îndepărtată numai prin intervenție chirurgicală.

Pentru a reduce potențialul de răspândire a micrometastazelor, se pot folosi mai mulți agenți naturali, inclusiv pectina de citrice fracționată (FCP), arabinogalactani de zada, uleiuri de pește și enzime proteolitice. FCP, cunoscută și sub numele de pectină de citrice modificată (MCP), este un complex de polizaharide derivate din semințele și coaja fructelor citrice. Fracțiile de pectină sunt bogate în reziduuri de galactoză, având capacitatea de a se lega de receptorii de pe celulele tumorale, cunoscuți ca receptori de galactan 3. Acești receptori permit în mod normal celulelor tumorale să se atașeze între ele și de țesuturile sănătoase, ajutând procesul metastatic. Prin legarea de receptorii galactan 3, MCP s-a dovedit că reduce semnificativ agregarea celulelor canceroase și aderarea celulelor de prostată, sân și melanom la epiteliul sănătos. Pectinele întregi din fructe și legume sunt mai puțin eficiente în acest proces datorită dimensiunii lor moleculare mari. Toți pacienții cu cancer sunt sfătuiți cu insistență să utilizeze FCP preoperator și postoperator pentru a minimiza posibilitatea aderării celulelor tumorale. O situație în care acest lucru este cel mai recomandabil este în timpul procedurilor de biopsie. Perturbarea patului tumoral în timpul

biopsiei poate permite diseminarea unei tumori localizate anterior şi este de dorit să se facă tot posibilul pentru a evita acest lucru.

Ghid general preoperator (începeţi prechirurgia cu 2 săptămâni)

Pacienţii trebuie sfătuiţi să evite următoarele:

Alcool

Droguri recreative

Tutun (femeile care s-au abţinut de la fumat cu cel puţin 3 săptămâni înainte de reconstrucţia sânilor au avut jumătate din complicaţiile fumătorilor)

Zahăr

Alimente prajite

Cafea (se micşorează încet pentru a minimiza durerile de cap de sevraj)

Orice poate provoca sângerare crescută, cum ar fi aspirina, Ginkgo biloba, doze mari de usturoi şi doze mari de ulei de peşte

Aveţi grijă cu orice medicamente sau plante care ar putea reacţiona la anestezie, inclusiv kava, hypericum şi valeriana. Acestea trebuie întrerupte cu cel puţin 5 zile înainte de operaţie, cu excepţia cazului în care există o nevoie imperioasă de continuare. Pacienţii trebuie sfătuiţi să crească următoarele:

Fibră

Proteine (1 până la 2 g/kg greutate corporală)

Legume

Fructe proaspete

Fluide

Agenţi probiotici

Vitamina C cu bioflavonoide

Unele doze specifice sugerate pentru mai mulţi nutrienţi sunt incluse ca exemple (Caseta 50-1). Acest lucru nu înseamnă că alţi nutrienţi ar putea să nu fie la fel de folositori.

Nutriţia postoperatorie

Suportul nutriţional poate fi reluat imediat ce pacientul poate consuma alimente. Pacientul nu trebuie început să ia vitamine sau ierburi dacă nu poate primi nimic pe cale orală, ceea ce înseamnă că pacientul nu trebuie să consume niciun aliment. Odată ce pacienţii pot

consuma lichide, pot fi adăugate ceaiuri din plante şi remedii homeopate şi, odată ce pacienţilor li se permite alimente fără restricţii, pot

Dietă bogată în proteine, fructe şi legume; sărac în alcool, cofeină, grăsimi saturate şi alimente nedorite.

Evitaţi ierburile şi substanţele nutritive care subţiează sângele.

Evitaţi plantele medicinale care pot altera metabolismul hepatic al anesteziei sau medicamentele pre şi postoperatorii.

Renunţaţi la fumat cu 3 săptămâni înainte de operaţie.

Pectină citrice fracţionată 8 g de două ori pe zi (pentru a inhiba micrometastazele).

Gotu kola pentru reducerea aderenţelor, trei căni de ceai pe zi. Multivitamine cu putere mare.

Vitamina C 2000 până la 5000 mg/zi. Vitamina C promovează vindecarea, susţine imunitatea şi ajută la formarea colagenului puternic.

Zincul (60 mg/zi) accelerează vindecarea, se localizează în ţesuturile de vindecare şi este cel mai activ în a doua fază a vindecării.* Un studiu pe 10 tineri sănătoşi la întâmplare care au fost supuşi exciziei chirurgicale a chisturilor pilonidale a arătat că suplimentarea cu zinc a grăbit timpul de vindecare cu aproape 300% în grupul cu zinc faţă de grupul de control.* • mg sunt incluse în general vitaminele B (în general, vitaminele B10020). formula.

Sprijin imun după cum se doreşte pentru a reduce probabilitatea de infecţie, inclusiv infecţiile respiratorii dobândite în spital.

S-a demonstrat că pulberea de proteine sau suplimentele libere cu glutamină şi arginină accelerează recuperarea postoperatorie şi promovează sinteza proteinelor necesare pentru formarea colagenului. Suplimentarea cu glutamină a redus, de asemenea, costurile totale ale spitalelor, ratele de infecţie şi echilibrul de azot la pacienţii cu transplant de măduvă osoasă^

Arnica şi Traumeel sunt două remedii homeopate care au fost folosite în mod tradiţional pentru a accelera recuperarea după răni sau traume. Deşi niciun studiu nu a evaluat eficacitatea acestor remedii, istoricul lor lung de utilizare, costul scăzut şi beneficiul clinic aparent justifică adăugarea lor la un protocol de sprijin postchirurgical.

*Pories WJ, Henzel JH, Rob CG şi colab. Accelerarea vindecării rănilor la om cu sulfat de zinc administrat pe cale orală. Lancet. 1967 21 ianuarie;1(7482):121-4.

t/iegler TR. Suplimentarea cu glutamină la pacienţii cu cancer care primesc transplant de măduvă osoasă şi chimioterapie în doze mari. J Nutr. 2001 septembrie;131(9 Suppl):2578S-84S; discuţie 2590S.

de asemenea, reluaţi toate medicamentele indicate. Medicul naturist trebuie să fie conştient de toate medicamentele pe bază de reţetă pe care pacientul le ia şi să verifice că nu există interacţiuni adverse între medicamentele naturale şi produsele pe bază de reţetă. Sunt disponibile mai multe surse de informaţii despre interacţiunile medicament-nutrient. Mai multe site-uri web au acum liste extinse cu familiile specifice de enzime citocrom p450 şi medicamentele metabolizate prin aceste căi. Un site excelent este http://medicine.iupui.edu/flockhart. Prin compararea căilor de clearance hepatică pentru medicamentele curente, se poate prezice probabilitatea interacţiunilor negative şi se poate evita aceste combinaţii.

Continuaţi toate medicamentele de sprijin prechirurgical timp de cel puţin 6 săptămâni postoperator sau până când pacientul şi-a revenit complet. Deosebit de importantă în acest moment este utilizarea continuă a MCP/FCP pentru a inhiba agregarea şi ataşarea oricăror celule tumorale care ar fi putut fi eliberate în circulaţie în timpul procedurii chirurgicale. Acest produs trebuie continuat timp de 3 până la 6 luni după aceea, ori de câte ori este posibil.

Nutrienţii suplimentari care pot fi adăugaţi în mod benefic postoperator includ următorii:

Vitamina E şi uleiuri de peşte pentru a reduce riscurile de tromboze şi aderenţe

Bromelaina şi alte enzime proteolitice pentru a reduce inflamaţia, durerea şi riscul de tromboflebită

Băuturi proteice sau smoothie-uri pentru a furniza aminoacizii uşor asimilabili necesari pentru repararea ţesuturilor şi formarea colagenului

Pacientul trebuie încurajat să deambuleze cât mai curând posibil pentru a reduce riscul de cheaguri de sânge, constipaţie şi atrofie musculară. De asemenea, pacienţii ar trebui încurajaţi să se întoarcă acasă cât mai curând posibil în siguranţă pentru a reduce riscurile de infecţii dobândite în spital, întreruperi ale somnului şi erori de medicaţie care pot apărea în spitalele aglomerate. În schimb, dacă pacienţii simt că ceva nu este în regulă, nu ar trebui să părăsească spitalul doar pentru că au atins o anumită durată statistică a şederii. Este mai bine să rămâneţi încă 1 sau 2 zile până când toate infecţiile sau problemele sunt rezolvate decât să mergeţi acasă mai devreme, să aveţi o complicaţie şi apoi să petreceţi zile sau săptămâni suplimentare la terapie intensivă pentru a se ocupa de acea problemă. Pacienţii trebuie să raporteze orice simptome neobişnuite, cum ar fi febră, umflare şi durere excesivă.

Deşi şederea în spital este în general limitată în funcţie de codurile de diagnostic, medicii curant pot trece peste aceste linii directoare din motive medicale sau complicaţii.

CHIMIOTERAPIE ŞI AGENŢI BIOLOGICI ŢINTĂ

Chimioterapia este utilizarea agenţilor chimici care afectează celulele cu diviziune rapidă. Din punct de vedere tehnic, această categorie include atât terapiile citotoxice, cât şi modificatorii răspunsului biologic, cum ar fi hormonii, vaccinurile, anticorpii monoclonali şi inhibitorii tirozin kinazei. Pentru claritate, acest grup este împărţit în două secţiuni: agenţi de chimioterapie citotoxică şi agenţi biologici vizaţi.

Agenţi de chimioterapie citotoxică

Agenţii de chimioterapie sunt dezvoltaţi pentru toxicitatea lor pentru celulele cu diviziune rapidă. Această deteriorare duce în cele din urmă la moartea celulelor prin apoptoză (moartea celulară programată). Din păcate, cele mai multe medicamente pentru chimioterapie nu pot face distincţia între celulele canceroase şi celulele normale şi astfel atacă orice celulă care se divide rapid, inclusiv celulele sănătoase din măduva osoasă, foliculii de păr şi căptuşeala tractului gastrointestinal (GI). Această incapacitate de a distinge între cancer şi celulele sănătoase produce majoritatea efectelor secundare asociate chimioterapiei.

Chimioterapia, aşa cum este practicată în prezent, a început la sfârşitul anilor 1940, după al Doilea Război Mondial. Louis S. Goodman a făcut observaţia că gazul muştar a cauzat suprimarea măduvei osoase şi că acest efect ar putea fi utilizat terapeutic într-o boală marcată de măduva osoasă hiperactivă, cum ar fi leucemiile. Prima lucrare ştiinţifică despre utilizarea muştarului cu azot pentru tratamentul cancerului a fost publicată în 1946. De-a lungul timpului, s-au adăugat agenţi mai noi cunoscuţi sub numele de antimetaboliţi şi agenţi de alchilare, iar rolul chimioterapiei a evoluat treptat de la acela de procedură experimentală la un standard de îngrijire. Astăzi, peste 50 de agenţi de chimioterapie sunt utilizaţi în mod obişnuit, iar agenţi noi sunt aprobaţi în mod regulat.

Chimioterapia a permis ratele ridicate de vindecare pentru mai multe tipuri de cancer, inclusiv cancerul testicular, unele forme de leucemie infantilă, boala Hodgkin, unele limfoame non-Hodgkin şi unele cazuri de cancer ovarian. Din păcate, pentru multe dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cum ar fi cancerele de sân, prostată, colon şi plămâni, chimioterapia a avut un succes mai limitat. Acest lucru se datorează frecvenţei mari a efectelor secundare care limitează doza şi faptului că multe tipuri de celule canceroase încep să dezvolte rezistenţă la medicamente după mai multe cure de tratament, în cele din urmă nu mai răspund la agenţii disponibili. Programele de timp mai noi, cum ar fi „chimioterapia metronomică”, folosind doze mai mici de chimioterapie mai frecvent, s-au dovedit a fi mai bine tolerate şi uneori, mai eficiente decât sincronizarea convenţională.

Utilizări clinice ale chimioterapiei

Chimioterapia este utilizată clinic într-o serie de situaţii cu obiective diferite. Acestea includ următoarele:

Tratamentul neoadjuvant este utilizarea chimioterapiei înaintea altor tratamente precum intervenţia chirurgicală sau radiaţia. Scopul în această situaţie este de a micşora o tumoare, făcând-o mai uşor tratabilă cu intervenţii chirurgicale sau radiaţii mai puţin extinse, reducând astfel mutilarea chirurgicală sau complicaţiile post-radiere pe termen lung. Exemple de boli care primesc acest tip de tratament sunt cancerele de sân, unele cancere rectale, cancerul vezicii urinare şi cancerul esofagian.

Tratamentul adjuvant este chimioterapia utilizată după controlul tumorii vizibile cu tratamente precum intervenţii chirurgicale sau radiaţii. Scopul tratamentului adjuvant este de a distruge orice celule canceroase nedetectabile şi de a reduce probabilitatea de reapariţie a bolii. Condiţiile în care acest tip de chimioterapie este utilizat în mod obişnuit includ cancerul de sân şi cancerul de colon. Chimioterapia adjuvantă poate fi împărţită în chimioterapie de inducţie, care este un tratament de primă linie, şi terapia de consolidare, în care o altă combinaţie de agenţi este utilizată pentru a „consolida" în continuare îmbunătăţirile de la primul tratament.

Chimioterapia de linia a doua este tratamentul administrat pe baza dovezilor unei recidive tumorale. Tratamentul în acest moment încearcă în general să pună pacientul în remisie, dar în general utilizează agenţi diferiţi de prima dată când tumora a fost tratată, cu presupunerea că celulele rămase au dezvoltat frecvent rezistenţă la primii agenţi.

Tratamentul paliativ este chimioterapia administrată cu intenţia de a reduce simptomele precum durerea prin micşorarea temporară a unei tumori care apasă asupra unui organ vital sau a unui nerv. Tratamentul paliativ nu are scopul de a vindeca un pacient. În unele cazuri, poate prelungi viaţa pentru o perioadă scurtă, dar scopul principal este îmbunătăţirea calităţii vieţii prin reducerea durerii, obstrucţiei sau a altor simptome.

Chimioterapia cu doze mari, numită şi „chimioterapia mieloablativă", este administrată cu intenţia de a furniza suficientă chimioterapie pentru a ucide toate celulele canceroase. Din păcate, efectul secundar este şi pierderea sau distrugerea completă a capacităţii măduvei osoase, iar pacientul are nevoie de o formă de terapie „de salvare", fie o măduvă osoasă, fie un transplant de celule stem. Chimioterapia cu doze mari este utilizată în general în afecţiunile hematologice maligne, cum ar fi leucemia şi mielomul multiplu. Studiul transplantului de măduvă osoasă şi de celule stem depăşeşte scopul acestui capitol.

Acţiunile medicamentelor chimioterapeutice

Agenţii chimioterapeutici pot fi împărţiţi în diferite subcategorii, dar toţi tind să funcţioneze într-una din două moduri generale. Ele sunt fie citotoxice, adică sunt destinate să omoare toate celulele în diviziune, fie citostatice, ceea ce înseamnă că încetinesc diviziunea celulară, permiţând restabilirea reglementării punctului de control, dar nu provoacă neapărat moartea celulelor. Unii agenţi au alte efecte secundare, cum ar fi antiangiogenic atunci când sunt administraţi în doze metronomice. Chimioterapia este de obicei administrată în

combinaţii de doi sau mai mulţi agenţi pentru a profita de diferenţele de metabolism sau de activităţi specifice împotriva anumitor tipuri de tumori. În general, chimioterapia se administrează şi în cicluri care constau într-un anumit număr de perfuzii urmate de o perioadă de repaus. Numărul şi momentul infuziilor variază foarte mult în funcţie de tipul de agent utilizat, precum şi de tipul de tumoră şi starea de sănătate a pacientului. Specificul este determinat de medicul oncolog în fiecare caz.

Familii de medicamente pentru chimioterapie

Agenţi de alchilare şi compuşi de platină

Agenţii de alchilare înlocuiesc hidrogenul cu o grupare alchil pentru a produce defecte în ADN. Efectele sunt similare în multe privinţe cu daunele ADN-ului cauzate de radiaţii. Membrii acestui grup includ clorambucil şi ciclofosfamidă. Medicamentele cu platină funcţionează în mod similar, provocând legături încrucişate ADN-ului.

Antibiotice antitumorale

Antibioticele antitumorale se leagă între perechile de baze ADN, interferând cu mitoza normală. Mulţi generează şi radicali liberi. Exemple comune ale acestui grup includ Adriamicină, Mitomicina şi Bleomicina.

Antimetaboliţi

Antimetaboliţii înlocuiesc analogii structurali ai metaboliţilor normali, interferând astfel cu replicarea ADN-ului. Exemplele comune includ metotrexat (MTX), fluorouracil (5-FU), gemcitabină şi hidroxiuree.

Microtubuli şi inhibitori ai cromatinei

Inhibitorii microtubulilor şi inhibitorii topoizomerazei acţionează prin interferarea cu mecanismele intracelulare normale necesare mitozei. Ele funcţionează prin blocarea fie a enzimelor topoizomerazei utilizate în replicarea ADN-ului, fie prin legarea de tubulină şi blocând asamblarea sau dezasamblarea microtubulilor necesari mitozei. Exemple de inhibitori de microtubuli includ Vinblastină, Vinorelbină, Taxol şi Taxotere. Exemple de inhibitori de topoizomerază includ Irinotecan şi Etoposide.

Agenţi biologici vizaţi

Agenţii biologici vizaţi cuprind un grup mare şi divers de medicamente cu multe acţiuni. În general, grupul poate fi împărţit în mai multe subgrupe, inclusiv agenţi antiangiogenici, modulatori imunitari, hormoni şi blocanţi hormonali şi agenţi de „noi rase”, cum ar fi anticorpii monoclonali şi inhibitorii tirozin kinazei.

Antiangiogenic

Agenţii antiangiogeni inhibă creşterea noilor vase de sânge. Deoarece tumorile necesită o vascularizare crescută pentru a-şi susţine rata metabolică ridicată, agenţii care împiedică

dezvoltarea vaselor de sânge inhibă teoretic capacitatea tumorilor de a creşte. Mulţi dintre aceşti agenţi blochează semnalele de creştere prin inhibarea receptorilor factorului de creştere epidermic. Exemple dintre acestea includ Thalidomide, Avastin, Tarceva şi inhibitori ai metaloproteinazei matriceale. Mulți alţi agenţi, inclusiv chimioterapia pe bază de taxani în doze mici, pot avea, de asemenea, o acţiune antiangiogenică slabă atunci când sunt administraţi metronomic, deoarece inhibă replicarea celulelor endovasculare.15d'15e.

Modulatori ai răspunsului imun

Modulatorii imunologici, vaccinurile şi anticorpii monoclonali funcţionează cu toţii prin creşterea sau focalizarea răspunsului imun direct sau indirect. Această categorie include agenţi utilizaţi în mod obişnuit, cum ar fi interferonul şi interleukinele. În acest grup, pentru simplitate, sunt diferiţi agenţi de stimulare a măduvei osoase, cum ar fi Neupogen, Epogen şi Leukine, deşi aceştia ar putea fi incluşi şi în grupul de hormoni şi inhibitori de hormoni. Anticorpii monoclonali precum Herceptin şi Rituxan funcţionează, de asemenea, prin ţintirea sistemului imunitar împotriva markerilor specifici de pe suprafaţa celulelor tumorale.

Hormoni şi inhibitori hormonali

Hormonii şi inhibitorii hormonali sunt utilizaţi pentru a manipula semnalele care reglează creşterea celulelor. Un exemplu binecunoscut de inhibitor hormonal este tamoxifenul, care blochează receptorii de estrogen pentru a încetini creşterea cancerului de sân cu receptori de estrogeni pozitivi. Agenţii antiestrogeni mai noi numiţi inhibitori de aromatază acţionează prin blocarea sintezei estrogenului în celulele adipoase, mai degrabă decât prin blocarea receptorilor de estrogen de pe tumori. Agenţi similari precum Casodex inhibă legarea testosteronului în cancerul de prostată.

Hormonii de eliberare a gonadotropinei. Agoniştii precum Lupron sunt utilizaţi în mod obişnuit în cancerul de prostată pentru a inhiba producţia de testosteron. Un exemplu de hormon utilizat terapeutic este prednisonul în combinaţia de chimioterapie de ciclofosfamidă, clorură de hidrogen doxorubicină, oncovin şi prednison utilizat pentru afecţiunile hematologice maligne sau utilizarea Megace pentru a stimula apetitul pacienţilor cu cancer avansat.

Mecanismul de acţiune

Aceşti agenţi mai noi (de exemplu, imatinib [Gleevec], talidomida şi agenţi fotosensibilizanţi16) funcţionează prin diferite metode. Pentru unii, precum Imatinib, puterea lor este specificul acţiunii lor, care limitează majoritatea efectelor lor la celulele tumorale ţintă. Alţii, cum ar fi agenţii fotosensibilizanţi precum psoralenul, au o toxicitate mai mică decât majoritatea agenţilor de chimioterapie sistemică şi permit activarea specifică în zonele dorite cu o sursă de lumină laser (Caseta 50-2).

Moduri de Administrare

Majoritatea agenţilor de chimioterapie sunt administraţi intravenos, deşi câţiva sunt agenţi orali (de exemplu, Xeloda, Tamoxifen) sau agenţi intramusculari (de exemplu, Lupron). Agenţii administraţi intravenos pot fi administraţi în diferite scheme. De obicei, medicamentele sunt administrate în „cicluri"; se face chimioterapia pe mai multe sedinte, iar apoi pacientul isi face o vacanta cu medicamente pentru a se recupera. Cel mai comun protocol este un bolus de chimioterapie intravenos (IV) o dată la 3 săptămâni, dar unii agenţi pot fi, de asemenea, administraţi zilnic timp de până la o săptămână sau administraţi într-o pompă de perfuzie continuă de 24 de ore. Unii oncologi mai progresivi folosesc „chimioterapia fracţionată", cunoscută şi sub numele de chimioterapie metronomică, în care doza totală este „fracţionată" sau împărţită în mai multe doze mai mici, administrate mai frecvent, cum ar fi o dată pe săptămână. Folosind această metodă, pacienţii au, în general, mai puţine efecte secundare şi răspunsuri tumorale egale sau mai bune.17 Durata tratamentului depinde de multe variabile, inclusiv de subtipul tumorii, stadiul şi gradul acesteia în momentul diagnosticării (tumorile mai agresive sunt, în general, tratate mai mult timp şi cu mai mulţi agenţi) şi tipul de chimioterapie utilizat. O altă variabilă importantă este cât de bine tolerează pacientul tratamentul fără efecte secundare excesive, cum ar fi deprimarea măduvei osoase.

O variabilă interesantă este cronoterapia, studiul modului în care sincronizarea dozei de chimioterapie în timpul ritmului circadian de 24 de ore afectează răspunsul şi efectele secundare. De exemplu, chimioterapia administrată la începutul zilei pare să provoace o scădere mai mică a globulelor albe. Deoarece celulele cancerului de sân tind să fie mai active seara, chimioterapia administrată la acel moment s-ar putea dovedi a fi mai eficientă, cu mai puţine efecte secundare decât acelaşi tratament.

dat în altă oră.18 O problemă cu cronoterapia este dificultatea logistică de a administra diferiţi agenţi în diferite momente ale zilei. Acest lucru ar necesita ca centrele de tratament să fie deschise non-stop, cu un însoţitor la un astfel de program. Din acest motiv, şi pentru faptul că domeniul cronoterapiei este încă tânăr, cu multe cercetări suplimentare necesare, este probabil să treacă mult timp până când oncologii convenţionali încorporează aceste informaţii în protocoalele standard de tratament.

Efectele secundare ale chimioterapiei

Acestea variază în funcţie de agentul de chimioterapie utilizat, de momentul şi doza administrată şi de măsurile de protecţie disponibile şi utilizate pentru a reduce efectele secundare. Factorii individuali, inclusiv starea generală de sănătate a pacientului, eficienţa enzimelor hepatice şi cantitatea de tratament anterior (care poate provoca suprimarea măduvei osoase) afectează, de asemenea, gradul de efecte secundare. Fiecare agent de chimioterapie are efecte secundare specifice care apar mai frecvent. De exemplu, paclitaxel provoacă adesea mialgie şi artralgie semnificative, în timp ce un medicament similar, Docetaxel, provoacă mai puţine dintre aceste simptome, dar mai multă depresie a măduvei osoase. Reacţiile adverse frecvente pe termen scurt cauzate de agenţii de chimioterapie sunt

enumerate în Caseta 50-3. Oricine lucrează cu aceşti agenţi ar trebui să obţină mai multe referinţe şi să le revizuiască în mod regulat.

Efectele secundare pe termen lung sunt cele care persistă după terminarea chimioterapiei. Efectele secundare tardive sunt cele care pot apărea luni de zile

CASETA 50-3 Efecte secundare frecvente pe termen scurt cauzate de chimioterapie

Greaţă/vărsături

neuropatie

Mucozită

Pneumonită

Diaree

Nefropatie

Oboseală

Tinitus

Căderea părului

Infecţii

Anemie

„Creierul de chimioterapie”

leucopenie

Sindromul mână-picior

Trombocitopenie

Alterări ale gustului şi mirosului

Vânătăi

anorexie

Leziuni cardiace

CASETA 50-4 Efecte secundare frecvente pe termen lung cauzate de chimioterapie

Dezvoltarea rezistenţei tumorii la chimioterapie

Risc crescut de cancer secundar

Risc crescut de leucemie/limfom

Infertilitate şi menopauză prematură

Oboseală persistentă inexplicabilă

Suprimarea persistentă a măduvei osoase sau mielodisplazie

„Chimioterapie" persistentă sau disfuncţie a memoriei pe termen scurt

la ani după tratament ca urmare a chimioterapiei. Unele probleme potenţiale pe termen lung sunt enumerate în Caseta 50-4.

Testarea rezistenţei la chimioterapie

O opţiune nouă şi intrigantă, care este încă în stadii incipiente de dezvoltare, este testarea ţesutului tumoral pentru rezistenţa la agenţi chimioterapeutici obişnuiţi. În prezent, chimioterapia este administrată pacienţilor pe baza rezultatelor tratamentului unor grupuri mari de pacienţi cu acelaşi tip de tumoră, presupunând că toate tumorile similare sunt susceptibile de a răspunde la aceiaşi agenţi de chimioterapie. Pe baza studiilor anterioare se presupune că tumora unui pacient individual răspunde la un anumit agent este determinat prin măsurarea contracţiei tumorilor vizibile sau dacă nu există nicio tumoare măsurabilă după intervenţie chirurgicală. Din păcate, un procent mare de tumori sunt rezistente la unul sau mai mulţi agenţi de chimioterapie obişnuiţi, ceea ce duce la efecte secundare inutile şi la întârzierea tratamentului cu un agent eficient adecvat.

În testarea rezistenţei, o cantitate mică de ţesut tumoral proaspăt, neconservat prelevat de la pacient în timpul biopsiei sau intervenţiei chirurgicale este trimisă la un laborator de cercetare care creşte culturi celulare din probă şi apoi testează liniile celulare ale pacientului pentru rezistenţa la agenţii chimioterapeutici utilizaţi în mod obişnuit pentru acel tip de tumoră. Ipoteza de bază este că, dacă concentraţiile de chimioterapie mult mai mari decât cele realizabile în organism nu încetinesc creşterea tumorii in vitro, atunci este puţin probabil să facă acest lucru la pacient şi există puţine motive pentru a expune pacientul la riscurile, cheltuielile şi efectele secundare ale tratamentului cu acel agent de chimioterapie special. Acest lucru permite oncologilor să ia decizii cu privire la terapiile cel mai probabil să beneficieze pacientul.

Tehnica de testare a rezistenţei la chimioterapie este încă controversată, dar are sens şi poate ajuta la evitarea costurilor şi a potenţialelor complicaţii medicale ale tratamentului cu un agent toxic care este puţin probabil să ofere vreun beneficiu. Testul, care costă aproximativ 3000 - 4000 USD, nu este în general acoperit de companiile de asigurări în acest moment, dar beneficiul potenţial de a şti că tratamentul cuiva este adecvat pentru cancerul propriu pare să justifice cheltuiala, dacă este posibil. Acest test este cel mai util pentru cazurile ulterioare în care terapiile de primă linie nu au reuşit să ofere rezultatele aşteptate.

O tehnică emergentă este utilizarea testării genetice sau moleculare a amprentelor digitale a ţesutului tumoral pentru a determina caracteristicile specifice care pot indica cei mai buni agenţi terapeutici, precum şi pentru a prezice riscul de recidivă mai precis pentru a ajuta la determinarea cine poate avea nevoie de un anumit tip de tratament şi cine ar putea să nu aibă nevoie deloc de chimioterapie.

Recomandări generale pentru chimioterapie

Pentru a îmbunătăţi eficacitatea

Deşi chimioterapia poate salva uneori vieţi, are multe limitări. Tumorile uneori nu răspund complet sau răspund la început, dar mai târziu devin rezistente la chimioterapie. Unii cercetători se întreabă dacă medicina a făcut într-adevăr vreun progres semnificativ împotriva celor mai frecvente tipuri de cancer care îi afectează pe americani.19 Alte „descoperiri" pot adăuga doar câteva luni la supravieţuirea reală. De exemplu, când a fost introdus medicamentul pentru chimioterapie Gemzar, acesta a fost salutat ca un progres în tratamentul cancerului pancreatic. În realitate, creşterile de supravieţuire au fost modeste, adăugând în general 3 luni sau mai puţin la supravieţuirea globală în comparaţie cu terapiile actuale.20 O meta-analiză a studiilor privind tratamentul cancerului de sân a constatat că, pentru majoritatea pacienţilor în stadiu incipient cu cancere minim agresive, chimioterapia a adăugat 10,3 luni de supravieţuire fără recădere şi 5,4 luni de supravieţuire generală fără recidivă şi 5,4 luni de supravieţuire generală fără recădere a femeilor în premenopauză. Supravieţuirea globală de 2,9 luni pentru femeile aflate în postmenopauză.21 Evident, este nevoie de îmbunătăţirea eficacităţii chimioterapiei, ceea ce duce la schimbări mai semnificative în timpul de supravieţuire. Din fericire, există modalităţi de a îmbunătăţi potenţialele beneficii ale tratamentului standard. Pe lângă calendarul adecvat şi programul de dozare, se pot selecta nutrienţi specifici pentru a îmbunătăţi agenţii de chimioterapie specifici. Aceşti nutrienţi sunt administraţi cel mai bine timp de cel puţin 2 săptămâni înainte de a începe chimioterapia până la finalizarea tratamentului. Ele pot avea diverse acţiuni, inclusiv normalizarea diviziunii celulare, creşterea apoptozei, creşterea absorbţiei chimioterapiei în celule, reducerea dezvoltării rezistenţei la medicamente şi stimularea diferenţierii celulare normale. Este important să se potrivească nutrienţii cu agenţii de chimioterapie planificaţi pentru cele mai bune efecte şi pentru a minimiza interacţiunile negative cu chimioterapia.

Gama largă de agenţi de chimioterapie şi gama şi mai largă de potenţial suport natural fac imposibilă o revizuire exhaustivă a acestui subiect într-un capitol rezumat. Cu toate acestea, câteva exemple pot ilustra beneficiile potenţiale ale utilizării acestei abordări.

Melatonina. Un studiu pe 250 de pacienţi cu cancer în stadiul IV cu diferite tipuri de tumori care au fost trataţi cu terapii convenţionale sau cu aceleaşi terapii şi 20 mg de melatonină pe noapte a constatat că ratele de răspuns la chimioterapie şi supravieţuirea la 1 an s-au dublat. Mai mult, adăugarea melatoninei la regimul de chimioterapie a redus incidenţa simptomelor de toxicitate, cum ar fi trombocitopenia, neurotoxicitatea şi cardiotoxicitatea.22

Ceai verde. Într-un mod similar, simpla adăugare de ceai verde a sporit efectele inhibitoare ale Adriamicinei de 2,5 ori împotriva tumorilor ascitice Ehrlich la şoareci. Interesant este că acest efect a fost observat numai în celulele tumorale şi nu în celulele sănătoase.23

Aceste studii au arătat că, deşi chimioterapia în sine are un anumit beneficiu, adăugarea de nutrienţi adecvaţi la protocol poate creşte semnificativ eficacitatea terapeutică.

Pentru a reduce efectele secundare

Datorită variaţiilor în modul lor de acţiune şi calea de eliminare, fiecare agent de chimioterapie poate provoca leziuni anumitor organe. De exemplu, Adriamicina a fost implicată în cauzarea de leziuni cardiace severe la doze mari, iar dozele chiar mai mici par să afecteze negativ funcţia inimii.24 Taxolul poate provoca neuropatie şi mialgii. Taxotere provoacă mai puţină neuropatie, dar o suprimare mai mare a măduvei. Cisplatina poate provoca neuropatie şi cistită. Fiecare dintre aceste efecte secundare poate fi evitată sau minimizată cu ajutorul nutriţional. Utilizarea suportului adecvat pe tot parcursul tratamentului pacientului este deosebit de importantă, deoarece, în unele cazuri, odată ce a avut loc deteriorarea, aceasta este ireversibilă. La fel de important este faptul că efectele secundare excesive pot determina reducerea dozei de agenţi terapeutici, reducând potenţial eficacitatea terapeutică.

Anumite măsuri generale trebuie subliniate în toate cazurile pentru a reduce efectele secundare ale chimioterapiei. Unele, cum ar fi încurajarea pacientului să se hidrateze adecvat şi să aibă o dietă sănătoasă, sunt de bază şi evidente. Chiar şi o vitamină multiplă simplă, cu o bază largă, cu potenţă ridicată, împreună cu o dietă bună, ajută la reducerea complicaţiilor. Găsirea de oncologi cu minte deschisă, care sprijină pacientul să facă alegeri înţelepte în ceea ce priveşte dieta şi suplimentele, facilitează munca de sprijinire a pacienţilor.

Recomandări specifice pentru chimioterapie

Au fost scrise cărţi întregi despre acţiunile, efectele şi efectele secundare ale agenţilor de chimioterapie. Nu este intenţia de a înlocui o înţelegere şi o cunoaştere aprofundată a acestor informaţii. Mai degrabă, următoarele evidenţiază câţiva dintre agenţii mai des utilizaţi şi demonstrează tipul de informaţii care trebuie înţelese despre orice agent înainte de a trata un pacient care primeşte acel medicament. Este de remarcat faptul că unele medicamente utilizate în combinaţie pot avea cerinţe contradictorii. În aceste cazuri, contraindicaţiile sunt atuul şi trebuie evitate nutrienţii contraindicaţi de oricare dintre agenţii dintr-un protocol de chimioterapie. De exemplu, în combinaţia utilizată în mod obişnuit Cytoxan, MTX şi 5-FU pentru cancerul de sân, utilizarea de folat suplimentar ar putea sprijini acţiunile Cytoxan, dar ar putea interfera cu beneficiile MTX. Prin urmare, dozele mari de acid folic nu sunt recomandate în acest moment.

Selectarea nutrienţilor şi a substanţelor botanice adecvate pentru sprijin în timpul chimioterapiei este o discuţie complexă. Fiecare caz trebuie evaluat pe baza mai multor

factori, iar întreaga complexitate nu poate fi acoperită aici. În schimb, este prezentat un protocol de sprijin de bază adecvat pentru aproape toate tratamentele de chimioterapie ambulatoriu, precum şi o discuţie despre nutrienţi specifici care trebuie luate în considerare adăugarea la cei mai obişnuiţi agenţi de chimioterapie utilizaţi astăzi.

Recomandările generale sigure pentru aproape toate regimurile de chimioterapie includ o multivitamine cu potenţă ridicată (caseta 50-5), capsule cu ulei de peşte, melatonină, ceai verde şi o formă de susţinere imunitară.

BOX 50-5 Program de sprijin de bază pentru chimioterapie

Multivitamine

Melatonină: 20 mg la culcare

Vitamina C: 3000-10.000 mg/zi în doze divizate în funcţie de toleranţa intestinală

Uleiuri de peşte: 2 g total combinat de acid eicosapentaenoic (EPA) şi acid docosahexaenoic (DHA) zilnic

Extracte de ciuperci/Suport imunitar: Folosiţi diverşi modulatori imunitari şi comutaţi-i în mod regulat pentru a evita reglarea în jos a receptorilor. Dozele standard pentru ciupercile polizaharide krestin sunt de 3 g de extract zilnic. Doza recomandată pentru fracţiunile Maitake D sau MD este de 0,5-1 mg de extract per kg greutate corporală. Alţi modulatori imuni botanici pot fi utilizaţi după cum se doreşte.

Enzime: Folosiţi enzime pancreatice cu mese şi enzime amestecate cu acoperire enterică între mese.

Ceai verde: Capsulele şi băuturile ar trebui să totalizeze echivalentul a 5-10 căni de ceai verde pe zi. Forma cofeinizată este preferată dacă este tolerată cofeina, deoarece există o anumită posibilitate de a elimina EGCG de dorit în procesul de decofeinizare.

Shake de proteine din zer cu fructe zilnic: Aceasta este o sursă de proteine şi aminoacizi uşor de asimilat, în special glutamina.

Melatonina

Melatonina este un hormon pineal care este secretat ca răspuns la întuneric. Se crede că serveşte ca sincronizator al ritmurilor biologice. S-a demonstrat că melatonina încetineşte dezvoltarea unei game largi de tipuri de tumori. inclusiv cancerul de sân, endometrial, pulmonar fără celule mici, hepatocelular, renal, de colon şi de prostată. Pentru o discuţie completă a subiectului, a se vedea Melatonina după patru decenii.25 Nivelurile scăzute de melatonină au fost asociate cu riscuri crescute de cancer, inclusiv cancerul de sân.26 Mai multe studii au confirmat acţiunea antiproliferativă a melatoninei atunci când este administrată singură şi atunci când este combinată cu chimioterapie sau radiaţii. Acţiunile

au fost atribuite faptului că melatonina este un antioxidant puternic; poate inhiba acţiunea hormonilor precum prolactina, estrogenul şi testosteronul; şi poate inhiba transformarea acidului linoleic în metaboliţi care promovează creşterea tumorii.27,28 Melatonina utilizată singură la pacienţii în faza avansată refractară la alte tratamente a condus la creşterea supravieţuirii şi la îmbunătăţirea stării de bine la mai mult de o treime dintre subiecţi.29 Adăugarea melatoninei la protocoalele de terapie hormonală a îmbunătăţit răspunsurile, chiar şi în unele cazuri mai lungi, la tratamente hormonale30. Melatonina adăugată la tratamentul convenţional cu Doxorubicină a redus efectele cardiotoxice cunoscute ale medicamentului şi, în acelaşi timp, a produs răspunsuri mai bune, măsurate prin supravieţuirea pe termen lung.31

Un studiu menţionat mai devreme în acest capitol a evaluat eficacitatea chimioterapiei la 250 de pacienţi cu cancer avansat cu diferite tipuri de tumori. Jumătate din grup a primit chimioterapie convenţională adecvată şi jumătate a primit chimioterapie adecvată cu adăugarea a 20 mg de melatonină. Ratele de răspuns tumoral au fost observate la 42 din 124 de pacienţi care au primit melatonină, comparativ cu 19 din 126 care au primit chimioterapie fără melatonină. Răspunsurile de supravieţuire au fost la fel de impresionante: 63 din 124 de pacienţi care au primit melatonină plus chimioterapie erau în viaţă la 1 an faţă de 29 din 126 din grupul de chimioterapie. Melatonina nu a fost un leac pentru toate, dar a dublat în esenţă răspunsurile la tratamentul convenţional şi a dublat supravieţuirea.32

Melatonina este potrivită în aproape toate tipurile de tumori solide, dar există câteva consideraţii de siguranţă de reţinut. Cercetările privind siguranţa sau eficacitatea în afecţiunile maligne hematologice sunt puţine, iar unele dintre cele disponibile sugerează rezultate negative atunci când se utilizează melatonina în afecţiunile maligne precum leucemia, limfomul şi mielomul.33 În acest moment, melatonina nu este recomandată pentru aceste tipuri de tumori. Majoritatea cercetărilor privind melatonina au folosit 20 mg la culcare şi acesta este programul de dozare sugerat până când se vor face cercetări ulterioare cu privire la problema melatoninei administrată în alte momente ale zilei. În cele din urmă, dacă un pacient ia un medicament de tip inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (de exemplu, Zoloft, Paxil, Celexa), trebuie utilizate doze mai mici de melatonină pentru a evita orice interacţiuni potenţiale sau dezvoltarea sindromului serotoninergic, deşi acest lucru este puţin probabil.

Ceai verde

Ceaiul verde, în special componentele polifenolilor, inhibă stadiile de iniţiere, promovare şi progresie ale carcinogenezei. Aspectele de prevenire a cancerului ale ceaiului verde sunt bine documentate şi, prin urmare, nu sunt revizuite aici.34,35 Mai mult interes în această situaţie sunt efectele ceaiului verde în promovarea stopării ciclului celular şi chiar a apoptozei.36 Reamintim că apoptoza este esenţială pentru răspunsul antitumoral adecvat la agenţii chimioterapeutici. Atunci când sunt administrate împreună cu chimioterapie, extractele de ceai verde au demonstrat capacitatea de a reduce rezistenţa la medicamente şi de a creşte concentraţia agenţilor de chimioterapie în celulele tumorale.37,38.

De asemenea, s-a demonstrat că catechinele din ceai verde inhibă angiogeneza, procesul de creştere a vaselor de sânge care este crucial pentru creşterea tumorii şi metastaze.39 Polifenolii din ceaiul verde au un efect profund inhibitor de creştere asupra celulelor canceroase fără a inhiba creşterea celulelor sănătoase. Se crede că acest efect diferenţial se datorează faptului că modularea diferenţială a genelor care reglează semnalizarea celulară poate fi implicată, ducând la moartea celulelor canceroase.40 S-a demonstrat că ceaiul verde în doze mari reduce eficacitatea Bortezomib (Velcade) şi ar trebui evitat atunci când pacienţii utilizează acest agent până când informaţii suplimentare clarifică această problemă.

Vitamine multiple

O vitamină multiplă de mare potenţă este esenţială pentru a oferi un sprijin nutriţional suplimentar în timpul terapiei pentru cancer. Pacienţii au mai multe stresuri fiziologice, inclusiv cerinţele de intervenţie chirurgicală, chimioterapie şi radiaţii, dificultăţi de alimentaţie din cauza greaţă sau oboseală şi susceptibilitate crescută la infecţii cauzate de leucopenie. Menţinerea nivelurilor adecvate de nutrienţi nu numai că îmbunătăţeşte sănătatea generală a pacientului, dar poate îmbunătăţi răspunsurile la chimioterapie. De exemplu, pur şi simplu creşterea nivelurilor de acid folic la şobolani a îmbunătăţit răspunsul la ciclofosfamidă de la 53% la 97%, cu 5-FU de la 46% la 66% şi de la doxorubicină de la 25% la 61%.41

Acid eicosapentaenoic/uleiuri de peşte

Uleiurile de peşte sunt o sursă concentrată de acizi graşi ro-3, cum ar fi acidul eicosapentaenoic (EPA) şi acidul docosahexaenoic (DHA). Aceşti acizi graşi sunt precursori importanţi ai prostaglandinelor protectoare şi sunt asociaţi cu riscuri reduse de apariţie a numeroase tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, de prostată şi de colon. şi Doxorubicină.46

Uleiurile de peşte în unele studii au demonstrat capacitatea de a încetini, sau chiar de a inversa, sindromul de pierdere a cancerului avansat cunoscut sub numele de caşexie. Într-un studiu, 6 g/zi de EPA a oprit pierderea în greutate la pacienţii cu cancer pancreatic care au pierdut anterior o medie de 2 kg lunar, ceea ce a condus la stabilizarea greutăţii pe durata perioadei de studiu de 12 săptămâni.47

Un alt avantaj al uleiurilor de peşte este capacitatea lor bine documentată de a reduce agregarea trombocitelor. Pacienţii cu cancer sunt mai predispuşi la tromboze decât o persoană obişnuită şi, de asemenea, s-a postulat că reducerea trombozelor poate reduce indirect metastazele, deoarece multe micrometastaze sunt înglobate în agregate plachetare, maschând eficient celulele tumorale de sistemul imunitar.48

Uleiul de in este uneori considerat o alternativă vegetariană la uleiurile de peşte, deoarece conţine şi grăsimi ro-3. Deşi uleiul de in este benefic în cancer, majoritatea studiilor au folosit EPA/DHA preformat al uleiurilor de peşte, forma recomandată în prezent, deoarece conversia uleiului de in ro-3 în EPA şi DHA este limitată.

Vitamina C

Vitamina C a fost bine documentată că reduce incidența majorității cancerelor la oameni.49 Ceea ce a fost aprig dezbătut este dacă vitamina C are vreun efect terapeutic în tratamentul cancerului. Pauling și Cameron au raportat în 1976 că acidul ascorbic în doze mari (de obicei 10 g/zi prin perfuzie IV) a crescut supraviețuirea medie a pacienților cu cancer avansat cu un factor mai mare de 4, iar pentru un grup mic de respondenți, supraviețuirea a fost crescută de până la 20 de ori mai mult decât cea a martorilor50. Rezultate similare au fost raportate de Murata și colab. pacienții terminali încă în viață după mai mult de 4 ani.51 Două studii de urmărire nu au găsit rezultate similare52,53, dar diferite diferențe metodologice au pus rezultatele lor sub semnul întrebării. Cel mai semnificativ a fost faptul că studiile pozitive au analizat supraviețuirea la pacienții terminali, în timp ce studiul negativ din 1985 a comparat timpul până la progresia înainte de începerea chimioterapiei, mai degrabă decât supraviețuirea globală.

Celulele tumorale preiau vitamina C și, datorită activității catalazei mai scăzute, produc niveluri ridicate de peroxid de hidrogen intracelular. Unele studii sugerează că acidul ascorbic în doze mari poate avea activitate antitumorală activă54'56, dar trebuie remarcat că este puțin probabil ca administrarea orală să atingă concentrațiile milimolare necesare pentru a produce activitate citotoxică. Perfuziile IV de 30 până la 100 g pot prezenta un anumit beneficiu, dar nu s-a dovedit a fi un înlocuitor pentru terapia convențională. Mai degrabă, poate fi terapeutic în prelungirea perioadelor de remisie și în promovarea vindecării și a recuperării după tratament. (Nota editorului: este în curs de desfășurare un studiu bine conceput cu doze mari de vitamina C IV pentru a determina eficacitatea la pacienții cu cancer în stadiu avansat la care toate tratamentele convenționale au eșuat.57)

Această discuție este îndreptată mai mult spre reducerea toxicității și îmbunătățirea uciderii tumorii atunci când se combină vitamina C cu terapia convențională. Vitamina C s-a dovedit că reduce toxicitatea generală și cardiotoxicitatea Adriamicinei fără nicio reducere a activității antitumorale, producând o prelungire a vieții.58 S-a demonstrat că vitamina C crește acțiunea tumoricidă a Cisplatinei, Dacarbazinei, Adriamicinei și Paclitaxelului.59,60 Administrarea combinată a vitaminelor C și K a potențat simultan efectul a șase agenți chimioterapici diferiți.

Utilizarea combinată a vitaminei C cu chimioterapie este și mai de dorit atunci când se iau în considerare toate acțiunile benefice ale vitaminei C asupra funcției imune, repararea țesuturilor, detoxifierea și faptul că pacienții cu cancer sunt diagnosticați cu scorbut franc într-o rată de peste 10 ori mai mare decât pacienții fără cancer.62

Extracte de ciuperci

Mulți diverși agenți botanici și nutriționali pot fi utili pentru susținerea imunității în timpul tratamentului cu chimioterapie. Unele dintre cele mai bine studiate sunt extractele de ciuperci, inclusiv Maitake și Coriolus. Ambele ciuperci sunt bogate în molecule bogate în Ş-glucan, dovedite că susțin funcția imunitară sănătoasă.

Polysaccharide krestin (PSK) este un extract din ciuperca Coriolus versicolor, care a fost studiată în Japonia încă de la începutul anilor 1970. Când PSK a fost combinat cu intervenţii chirurgicale convenţionale şi radiaţii pentru pacienţii cu cancer pulmonar, cei care au primit extract PSK au avut o supravieţuire de 5 ani de 39% pentru Stadiile I şi II şi 22% pentru Stadiile III, faţă de supravieţuire de 16% pentru Stadiile I şi II şi 5% pentru Stadiul III fără PSK. producând o supravieţuire de 73% faţă de 60% în grupul de control.64 De asemenea, s-au observat îmbunătăţiri în studiile privind cancerul de sân, leucemia şi cancerul colorectal.65 În total, peste 400 de studii au evaluat extractele PSK pentru cancer. Majoritatea studiilor au indicat că beneficiul principal al PSK se datorează activităţii imunomodulatoare, dar există şi dovezi că extractul poate acţiona pentru a suprima metastazele.66 S-a demonstrat, de asemenea, că PSK reduce dezvoltarea cancerului în liniile celulare vulnerabile prin protejarea împotriva stresului oxidativ.67

S-a dovedit, de asemenea, că ciupercile Maitake (Grifola frondosa) sunt bogate în molecule de Ş-glucan şi au activitate imunostimulatoare.68 Extractele de Maitake au avantajul de a fi găsite mai uşor în Statele Unite decât PSK, dar în general au existat mai puţine studii ale acestor produse combinate cu terapia convenţională decât au fost cu PSK. Cele două produse se vor dovedi probabil a fi mai mult sau mai puţin echivalente ca activitate pe măsură ce se vor finaliza studiile ulterioare. S-a demonstrat că extractele de Maitake potenţează activitatea carmustinei împotriva celulelor canceroase de prostată in vitro.69

Enzime

Enzimele pancreatice au fost folosite ca suport pentru cancer de când lucrările lui John Beard au fost publicate la începutul anilor 1900. Cel mai cunoscut susţinător modern al enzimelor pancreatice pentru terapia cancerului este Nicholas Gonzalez, MD. Într-un studiu neorb pe 10 pacienţi cu cancer pancreatic în stadiul II până la IV, 81% au supravieţuit timp de 1 an, 45% au supravieţuit timp de 2 ani, un pacient a supravieţuit mai mult de 3 ani şi unul era în viaţă şi sănătos la 4 ani. Aceasta este comparată cu o supravieţuire tipică de 2 ani de 10% cu chimioterapia convenţională.70

Un studiu publicat recent nu a reuşit să demonstreze beneficiul protocolului Gonzales în comparaţie cu chimioterapia convenţională. Pacienţii care au ales chimioterapia au trăit de aproape trei ori mai mult decât cei care urmau programul Gonzalez.71

Studiile clinice au comparat supravieţuirea pacienţilor atunci când enzimele au fost adăugate chimioterapiei convenţionale, cu rezultate îmbunătăţite în cancerul pulmonar, cancerul gastric, cancerul ovarian, cancerul de colon şi mielomul multiplu. Rezultatele au indicat mai puţine efecte secundare ale tratamentului, iar cele mai multe studii au demonstrat, de asemenea, o supravieţuire crescută la pacienţii care au primit preparate enzimatice.72 Unele studii au indicat că preparatele enzimatice pot produce efecte benefice prin impactul lor asupra producţiei şi eliberării de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală. inclusiv blocarea ciclooxigenazei-2, factorul nuclear-KB şi inhibarea metastazelor.

Pacienţii cu cancer au adesea dificultăţi cu digestia, din cauza efectelor secundare ale tratamentului, precum şi a procesului bolii, şi pentru a asigura asimilarea adecvată a alimentelor şi suplimentelor, este de dorit o formă de suport digestiv. Când se utilizează enzime pentru sprijinul digestiv, acestea trebuie luate cu mese; cu toate acestea, atunci când se utilizează enzime pentru activitatea lor antiinflamatoare, activitatea antimetastatică sau sinergia cu chimioterapia, acestea trebuie luate între mese pe stomacul gol (vezi Caseta 50-5).

Recomandări pentru agenţi de chimioterapie individuali specifici

Fiecare agent chimioterapeutic are un profil tipic de efecte secundare, precum şi anumiţi nutrienţi care pot spori eficacitatea reducând în acelaşi timp efectele secundare nedorite. Agenţii individuali sunt discutaţi după cum urmează, cu note privind nutrienţii care trebuie luaţi în considerare în plus faţă de protocolul de bază menţionat anterior. Cu excepţia cazului în care există motive pentru a administra doze mai mari dintr-un nutrient menţionat deja în Recomandările generale, acest lucru nu este repetat sau discutat în această secţiune. Pentru o resursă mai completă despre agenţii de chimioterapie individuali, acţiunile acestora şi efectele secundare, cititorul este trimis la Manualul de medicamente pentru chimioterapie pentru cancer al medicului Chu şi DeVita 20107.

Antracicline, inclusiv adriamicină, epirubicină şi doxil

Adriamicina (Doxorubicina) este un agent antibiotic antitumoral izolat din specia Streptomyces. Inhibă sinteza ADN şi ARN polimerazele, precum şi o acţiune secundară de inhibare a topoizomerazei II.74 Efectele secundare includ căderea părului, leucopenie, greaţă şi vărsături şi cardiotoxicitate. Dovezile indică faptul că doxorubicina poate creşte riscul de leucemie secundară.

Cea mai mare îngrijorare cu antraciclinele este potenţialul de cardiotoxicitate ireversibilă. Mai multe studii sugerează că această daune se datorează leziunii mitocondriilor de radicali liberi. Până când simptomele se manifestă clinic, daunele pot fi ireversibile.75 Din fericire, mai mulţi nutrienţi pot proteja împotriva acestei daune, inclusiv vitamina C, vitamina E, L-carnitina şi coenzima Q10 (CoQ10).

Când pacienţii primesc antracicline, ar trebui să bea ceai verde suplimentar, care s-a dovedit că creşte de 2,5 ori efectele inhibitoare ale doxorubicinei asupra creşterii tumorii prin creşterea concentraţiei agentului de chimioterapie în celulele tumorale, dar nu şi în celulele sănătoase. a trata.80

Cytoxan

Citoxan (ciclofosfamida) este un agent alchilant care este inactiv până când este transformat de sistemul enzimatic p450 în metaboliţi citotoxici, care sunt activi în toate fazele ciclului celular.81 Se remarcă prin faptul că este activ pe cale orală şi nu necesită administrare IV. Cytoxan este utilizat în mai multe combinaţii comune de chimioterapie pentru tratamentul cancerelor de sân şi ovarian, leucemiilor şi limfoamelor şi mai multor tipuri de sarcom.

Efectele secundare majore ale citoxanului includ mielosupresia, greaţa şi vărsăturile, toxicitatea vezicii urinare şi alopecia. Există, de asemenea, un risc crescut de cancer de vezică urinară şi efecte secundare pe termen lung ale leucemiei acute. Cytoxan are, de asemenea, o anumită toxicitate cardiacă care poate fi sinergică atunci când este combinată cu Adriamycin, deoarece este adesea folosit pentru cancerul de sân.

Produsele naturale care beneficiază de acest agent includ uleiuri de peşte, acid folic, vitamina E, Withania somnifera (ashwagandha) şi extracte de ciuperci. S-a dovedit că uleiurile de peşte îmbunătăţesc eficacitatea antitumorală a citoxanului, în timp ce exercită simultan un efect protector împotriva efectelor secundare, posibil din cauza modificărilor activităţii enzimei p450 hepatice.82 Beneficiile acidului folic cu citoxan au fost menţionate anterior şi au inclus scăderea efectelor secundare, precum şi o creştere a răspunsului antitumoral la animalele cu deficienţă de folat de 97% la 97% din folat. şobolani. Vitamina E combinată cu ciclofosfamidă a produs un răspuns antitumoral mai puternic decât chimioterapia singură la şobolanii cu fibrosarcom şi la şobolanii cu cancer de prostată.83 Extractele de ciuperci din Coriolus versicolor s-au dovedit a fi utile în inversarea parţială a imunosupresiei induse de citoxan.84

Din cauza tendinţei de a provoca cistită, este important să se menţină pacientul bine hidratat atunci când ia cytoxan. Pacienţii trebuie să consume cel puţin 2 litri de lichide pe zi în timp ce iau acest medicament.

Cisplatin, Carboplatin şi Oxaliplatin

Agenţii pe bază de platină provoacă reticulare a ADN-ului care duce la inhibarea sintezei ADN-ului şi a replicării celulare. Cisplatina este utilizată în principal pentru cancerul ovarian şi cancerul testicular. Utilizarea sa este limitată de profilul efectelor secundare şi de gradul mai mare de toxicitate, în special de nefrotoxicitate, neurotoxicitate şi mielosupresie. Carboplatina este utilizată pentru tratamente similare, dar este în general mai bine tolerată, mai ales atunci când este administrată în doze săptămânale mai mici.

Unul dintre cele mai bine studiate suporturi naturale în timpul tratamentului cu agenţi de platină este utilizarea concomitentă a glutationului. Combinarea glutationului IV imediat înainte de administrarea cisplatinei s-a dovedit că reduce efectele secundare, inclusiv nefrotoxicitatea, neurotoxicitatea şi mielosupresia, fără a reduce eficacitatea chimioterapiei împotriva tumorilor. Cele mai multe studii au arătat tendinţe uşoare către răspunsul crescut la chimioterapie. În unele cazuri, acest lucru a fost atribuit faptului că reducerile de doză din cauza efectelor secundare nu au fost necesare şi, prin urmare, pacienţii au primit o doză totală cumulativă mai mare.85-87 Rezultate similare au fost publicate recent, care demonstrează beneficii similare cu un compus mai nou de platină, Oxaliplatin, care a fost recent aprobat pentru utilizare în Statele Unite.

Administrarea concomitentă de seleniu cu cisplatină a permis doze mai mari cu toxicitate mai mică şi un indice terapeutic mai mare.88,89 Extractele de ciulin de lapte pot reduce, de

asemenea, toxicitatea cisplatinei, dar probabil ar trebui evitate în ziua tratamentului pentru a preveni eliminarea prea rapidă a chimioterapiei.

Vitamina A a arătat un efect sinergic atunci când a fost combinată cu cisplatină pentru cancerele capului şi gâtului. Suplimentele de beta-caroten nu sunt recomandate în acest moment, cu excepţia surselor alimentare, din cauza cercetărilor care sugerează că poate creşte de fapt rata de deces la pacienţii cu cancer, în special la fumători. Vitamina C îmbunătăţeşte, de asemenea, activitatea antineoplazică a cisplatinei, la fel ca şi vitamina E.90 Extractele de splină utilizate în combinaţie cu cisplatina au demonstrat un efect stabilizator asupra globulelor albe, greutăţii corporale şi oboselii.85,91 PSK a crescut citotoxicitatea cisplatinei împotriva celulelor canceroase ovariene umane, dar nu a celulelor normale.92

Fluorouracil şi Capecitabină (Xeloda)

Fluorouracilul şi medicamentele înrudite, capecitabina (Xeloda) şi fluorodeoxiuridina, sunt antimetaboliţi analogi de pirimidină. 5-FU este utilizat în principal pentru cancerele colorectale şi ca parte a combinaţiei de cytoxan, MTX şi 5-FU utilizate pentru cancerele de sân. De asemenea, este utilizat pentru a trata cancerul pancreatic, cancerul ovarian, cancerul capului şi gâtului şi cancerul bazocelular al pielii.

Toxicitatea şi efectele secundare includ mucozită (ulceraţii bucale), diaree şi deprimarea măduvei osoase. Un simptom neobişnuit este sindromul mâinii piciorului, care se caracterizează prin roşeaţă, umflare şi amorţeală la nivelul mâinilor şi picioarelor. Simptomele neurologice pot include confuzie şi convulsii. 5-FU poate provoca, de asemenea, inflamaţie şi blocarea canalelor lacrimale şi conjunctivită cronică. Poate provoca modificări cardiace, deşi nu la fel de frecvente sau severe ca cele de la Adriamycin.

S-a demonstrat că vitamina E creşte activitatea antitumorală a 5-FU împotriva cancerului colorectal atât in vitro, cât şi in vivo, determinând o reglare în sus a enzimei proapoptotice p21.93 Alte studii au sugerat o creştere a proteinei proapoptotice „Bax" ca răspuns la vitamina E combinată cu 5-FU.94. sindromul mână-picior.95 Alte studii au utilizat până la 100 mg B6 de trei ori pe zi cu beneficii.

Metotrexat

MTX este un analog antifolat care acţionează prin inhibarea enzimei dihidrofolat reductazei, blocând conversia acidului folic în metabolitul său activ acid folinic. Fără acid folinic adecvat, celulele nu îşi pot duplica ADN-ul. Acidul folic în nivelurile unei multivitamine nu interferează cu acţiunea acestui medicament, dar trebuie evitate dozele mai mari.

Toxicitatea primară a MTX este mielosupresia. Alte simptome toxice includ mucozita, care poate fi suficient de severă pentru a limita doza. Greaţa şi vărsăturile sunt dependente de doză. MTX poate duce la insuficienţă renală acută şi atât enzimele hepatice, cât şi funcţiile rinichilor trebuie monitorizate în mod regulat în timpul tratamentului. Efectele secundare mai puţin frecvente includ inflamaţia pulmonară sau pneumonita şi durerile de cap severe.

Pacienţii pot dezvolta, de asemenea, erupţii cutanate, mâncărime, fotosensibilitate şi hiperpigmentare. O afecţiune neobişnuită cunoscută sub numele de „rechemare a radiaţiilor" poate apărea în cazul în care zonele iradiate anterior dezvoltă din nou roşeaţă şi durere. Atât bărbaţii, cât şi femeile pot prezenta insuficienţă gonadală după tratamentul cu MTX.

Mai multe interacţiuni cu medicamentele comune trebuie evitate în timpul tratamentului cu MTX. Primul este de a evita aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare. Aceste medicamente pot reduce eliminarea renală a MTX, ducând la niveluri mai mari din sânge şi la o toxicitate mai mare. Penicilina poate produce, de asemenea, un efect similar şi trebuie evitată în timpul tratamentului.

S-a demonstrat că aminoacidul glutamina creşte nivelurile intratumorale de MTX la şobolani. Acest lucru se poate datora efectului glutaminei în scăderea nivelurilor intratumorale de glutation, făcând tumorile mai susceptibile la MTX.96 Glutamina este un nutrient principal pentru enterocitele care căptuşesc tractul gastro-intestinal, iar utilizarea glutaminei în timpul chimioterapiei pare să reducă incidenţa mucozitei şi a diareei cauzate de MTX. De asemenea, în studiile pe animale s-a demonstrat că vitamina A limitează afectarea GI de la MTX fără a reduce beneficiul antitumoral al medicamentului.97

Paclitaxel (Taxol), Docetaxel (Taxotere) şi Abraxane

Taxanii sunt izolate semisintetice din speciile de tisa (tisa de Pacific pentru paclitaxel [Taxol] si tisa europeana pentru docetaxel [Taxotere]). Ambele medicamente leagă tubulina, ducând la polimerizarea microtubulilor şi inhibarea mitozei şi a diviziunii celulare. Aprobaţi iniţial pentru cancerul ovarian, taxanii sunt acum utilizaţi pentru o mare varietate de tipuri de tumori, inclusiv cancerul de sân, plămân, gastric, vezică urinară, prostată, esofag şi cancer de cap şi gât. Ambii agenţi pot fi utilizaţi şi ca radiosensibilizatori, făcând tumorile mai sensibile la radioterapii.

Efectele secundare includ reacţii de hipersensibilitate, neuropatie, artralgii şi mialgii, mucozită, onicoliza şi mielosupresie. Taxolul tinde să provoace artralgie şi mialgie mai mari, în timp ce Taxotere provoacă mielosupresie mai mare.

Nutrienţii folositori cu aceşti agenţi includ vitamina C, glutamina şi acizii graşi esenţiali (EFA). S-a demonstrat in vitro că vitamina C îmbunătăţeşte răspunsul la Taxol într-o manieră parţial sinergică.90 Glutamina 10 g de trei ori pe zi este utilă în reducerea mialgiilor şi neuropatiei asociate cu taxanii.98 EFA, inclusiv acidul y-linolenic, acidul a-linolenic, EPA şi DHA, toate au îmbunătăţit activitatea celulelor canceroase de mamă în vitro. Dintre aceşti AGE, acidul y-linolenic a fost cel mai activ şi sa constatat că acidul linoleic nu are niciun beneficiu.99

Mulţi alţi nutrienţi sunt potenţial benefici cu agenţii menţionaţi, precum şi mulţi alţi agenţi de chimioterapie, dar limitările de spaţiu interzic o discuţie mai amplă a acestui subiect.

RADIATIE P

Alături de chirurgie şi chimioterapie, radiaţiile completează triumviratul terapiilor standard pentru majoritatea cancerelor. Radiaţia acţionează provocând daune ionizante ADN-ului celulelor. În cele mai multe cazuri, aceasta nu provoacă moartea imediată a celulei, dar duce la apoptoză data viitoare când celula încearcă să se dividă. Efectele radiaţiilor sunt mai localizate decât cele ale chimioterapiei. Acest lucru poate fi fie un avantaj, fie un dezavantaj, în funcţie de situaţie. Limitează efectele secundare asupra regiunii radiate, dar ratează orice celule maligne din afara domeniului de tratament.

Radiaţiile pot fi utilizate ca terapie primară pentru a micşora tumorile sau postoperator pentru a limita supravieţuirea oricăror celule maligne potenţial ratate de procedura chirurgicală. Radiaţiile pot fi, de asemenea, utilizate pentru gestionarea leziunilor metastatice şi pentru reducerea paliativă a tumorilor care provoacă simptome cum ar fi metastazele osoase.

Tipuri de radioterapie

Terapia cu radiaţii (RT) se referă în general la utilizarea radiaţiilor ionizante de la o sursă de maşină sau un izotop radioactiv, dar în sensul cel mai larg, termenul ar putea fi folosit şi pentru a se referi la alte forme de energie radiantă, cum ar fi terapia fotodinamică şi tratamentele hipertermiei. Această secţiune tratează numai formele de radiaţii ionizante.

Radiaţiile ionizante generate din surse de maşini pot fi împărţite în mai multe tipuri, inclusiv radiaţii fotonice, terapia cu neutroni şi terapia cu protoni. Neutronii au masă, dar nu au sarcină, în timp ce protonii au masă şi o sarcină pozitivă. Radiaţia particulelor are unele avantaje, inclusiv capacitatea de a fi eficientă chiar şi în medii cu oxigen scăzut.

Grinzi generate de maşină

Fasciculele generate de maşină vin în mai multe forme, inclusiv terapia cu fascicul extern bidimensional (2-D), terapia conformală tridimensională (3-D), terapia cu radiaţii cu intensitate modulată (IMRT) şi tomoterapia. Gradul de sofisticare şi control al formei câmpului creşte cu fiecare dintre tipurile enumerate. Fasciculul extern 2-D este cea mai veche formă şi provoacă cele mai multe daune colaterale ţesuturilor sănătoase. Terapia conformală 3-D şi IMRT utilizează mai multe unghiuri de tratament şi colimatoare de modelare a câmpului pentru a reduce expunerea la radiaţii a ţesuturilor sănătoase. Cea mai nouă şi mai sofisticată formă de tratament este tomoterapia, în care câmpul şi doza sunt administrate în funcţie de rezultatele unei scanări CT simultane, permiţând astfel un grad de precizie de ţintire imposibil de atins până de curând. O altă formă precisă de RT este chirurgia gamma-knife, utilizată în principal pentru leziunile neurologice intracraniene.

Brahiterapie

Brahiterapia este utilizarea surselor de radiaţii localizate plasate în interiorul tumorii. Aceasta poate include plasarea permanentă a seminţelor, cum este acum comună în cancerul de prostată sau plasarea temporară a unei surse de mare intensitate într-o tumoare sau loc operator. Exemplele includ brahiterapie cu doze mari pentru prostată, în

care semințele radioactive sunt plasate în prostată pentru perioade scurte, sau procedura mai nouă de brahiterapie într-un loc de lumpectomie imediat după intervenție chirurgicală. În ambele cazuri, avantajul este că o doză precisă poate fi administrată în zonele de cea mai mare îngrijorare, în timp ce mai puține radiații ajung la țesutul sănătos.

Radioimunoterapie

Radioimunoterapia, forma finală de tratament radioactiv, include utilizarea de fragmente radioactive legate de un anticorp monoclonal, formând radioimunoconjugate care sunt apoi injectate în sânge. Anticorpul monoclonal vizează markerul de țesut anormal corespunzător și livrează cea mai mare parte a dozei către țesuturi tumorale specifice, scutând în același timp majoritatea celorlalte țesuturi. Un exemplu al acestei terapii este Bexxar, care utilizează anticorpi monoclonali legați radioactiv pentru a trata limfomul. Un tratament similar, fără anticorpi monoclonali, este utilizarea iodului radioactiv-11, care este utilizat pentru a trata cancerul tiroidian. Deoarece cea mai mare parte a iodului este preluată de tiroida, cea mai mare parte a radioactivității este, de asemenea, livrată în tumoare.

Efectele secundare ale terapiei cu radiații

În general, majoritatea pacienților consideră RT mai tolerabil decât chimioterapia, dar tipul și amploarea efectelor secundare sunt destul de variabile. Factorii care afectează aceasta includ localizarea tumorii, dimensiunea câmpului de tratament (și organele sau țesuturile din câmp), chimioterapia anterioară sau concomitentă (care poate acționa ca un radiosensibilizant) și prezența sau absența agenților radioprotectori.

Efectele secundare ale radiațiilor pot fi împărțite în efecte precoce și efecte tardive. Efectele secundare precoce tipice includ arsura superficială localizată, decolorarea și descuamarea, oboseala, scăderea numărului de sânge și deteriorarea colaterală a nervilor, organelor și țesuturilor adiacente în domeniul de tratament. Efectele secundare tardive sau pe termen lung pot include risc crescut de cancer secundar, cicatrizare permanentă sau fibroză a țesuturilor și afectarea funcției organelor.100 Toate efectele secundare sunt variabile în funcție de locația tratamentului și de țesuturile adiacente care pot suferi leziuni directe sau colaterale. Acesta este motivul pentru care este important să folosiți cele mai noi și mai sofisticate mașini disponibile, datorită capacității sale de a limita expunerea la radiații la țesuturile neimplicate.

Atunci când se proiectează un program de tratament pentru un pacient care urmează RT, este important să se stabilească tipul de radiație planificat, zonele din domeniul de tratament și organele adiacente. De exemplu, numai radiațiile la nivelul abdomenului sunt susceptibile de a provoca greață, în timp ce radiațiile la nivelul prostatei pot duce fie la proctită, fie la cistită dacă oricare dintre țesuturi se află în câmp. Efectele timpurii ale radiațiilor capului și gâtului includ mucozită și durere severă, care adesea duc la deshidratare și incapacitatea de a mânca, dar efectele tardive sunt mai probabil să includă gură uscată din cauza leziunilor glandelor salivare. Este puțin probabil ca radiațiile către

părţile exterioare ale sânului să afecteze inima, plămânii sau esofagul, dar tratamentul la nivelul sânului medial poate afecta aceste ţesuturi.

Suport naturopat în timpul radioterapiei

Sprijinul naturopat în timpul RT are patru obiective:

Ajutaţi pacientul să decidă dacă radiaţia este adecvată, revizuind împreună cu pacientul toate datele relevante de supravieţuire. Un exemplu este revizuirea datelor pentru radiaţii versus chirurgie versus terapia hormonală pentru un pacient cu cancer de prostată. Fiecare alegere are avantaje şi dezavantaje, astfel încât pacienţii apreciază ajutorul în înţelegerea avantajelor şi dezavantajelor fiecăreia.

Dacă un pacient este supus radioterapiei, ajutaţi-l să identifice cel mai avansat echipament disponibil pentru a maximiza distrugerea tumorii, reducând în acelaşi timp daunele colaterale ale ţesuturilor sănătoase.

Luaţi în considerare suportul radiosensibilizant pentru a creşte gradul de deces tumoral după tratament.

Luaţi în considerare dacă agenţii de radioprotecţie sunt adecvaţi şi care să folosiţi.

Primii doi paşi necesită o înţelegere prealabilă de către furnizorul de opţiuni de tratament pentru tipurile de tumori comune şi care centrele locale sau regionale pot oferi aceste opţiuni. De exemplu, la momentul scrierii acestui articol, foarte puţine centre din întreaga SUA oferă tomoterapie sau terapie cu fascicul de protoni.

Radiopotenciarea

Diverse terapii convenţionale şi naturale pot îmbunătăţi beneficiile tumoricide ale RT. Anumiţi agenţi farmaceutici, inclusiv 5-FU, paclitaxel, gemcitabină şi cisplatină sunt uneori administraţi concomitent cu radiaţii pentru a creşte deteriorarea ADN-ului tumoral. Radiaţia este, de asemenea, cunoscută a fi mai puţin eficientă în ţesuturile hipoxice, astfel încât oncologii în radiaţii folosesc diferite metode pentru a creşte oxigenarea, inclusiv hipertermia (creşte circulaţia locală prin vasodilataţie), inhalarea gazului carbogen şi terapiile care induc hemoglobină, inclusiv eritropoietina sau transfuzii.

Terapiile naturale pentru potenţarea beneficiilor radiaţiilor pot acţiona prin două metode: prin îmbunătăţirea directă a acţiunii tumoricide sau prin prevenirea necesităţii reducerii dozei din cauza efectelor secundare excesive. Deoarece a doua acţiune este de fapt una radioprotectivă, se discută mai târziu în secţiunea de radioprotecţie.

Cercetările privind radiopotenţiatorii naturali sunt limitate. Un agent care sa dovedit a avea beneficii este melatonina. Într-un studiu pe 30 de pacienţi cu glioblastom multiform randomizaţi pentru a primi fie RT singur, fie RT plus melatonină, cei care au primit melatonină împreună cu RT au avut o supravieţuire semnificativ mai mare la 1 an. În plus, grupul cu melatonină a avut mai puţine efecte secundare decât cei trataţi numai cu RT.101

S-a demonstrat că flavonoidele, inclusiv genisteina şi quercetina, cresc moartea celulelor tumorale în combinaţie cu RT, genisteina fiind cea mai activă. Deşi numai RT a redus populaţia de celule de hepatom supravieţuitoare cu un factor de 20, RT plus Genisteina continuă în timpul radiaţiei au condus la o reducere cu un factor de 10.000,102

Ashwagandha, menţionată mai devreme, este o plantă medicinală ayurvedică binecunoscută care a demonstrat şi proprietăţi radiosensibilizante. Un mic studiu in vivo la hamsteri a indicat că withaferina A, izolată din Withania, a crescut sensibilitatea la radiaţii cu aproximativ 50%, fără nicio toxicitate nefavorabilă.103

De asemenea, s-a demonstrat că PSK îmbunătăţeşte supravieţuirea într-un număr de tipuri de cancer, cel mai probabil datorită îmbunătăţirii funcţiei imune. Într-un studiu pe 185 de pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici trataţi cu RT şi PSK combinate faţă de RT singur, pacienţii care au primit tratamentul combinat au îmbunătăţit semnificativ supravieţuirea. Pacienţii cu boală în Stadiile I şi II au avut o supravieţuire de 5 ani de 39% cu RT şi PSK combinate faţă de numai 22% în grupul numai RT. Pentru pacienţii cu boală în stadiul III, supravieţuirea la 5 ani a fost de 16% cu RT şi PSK combinate faţă de 5% în grupul numai cu RT.104

Radioprotecţie

Mulţi nutrienţi au demonstrat activitate radioprotectoare şi nu toţi pot fi discutaţi aici din cauza constrângerilor de spaţiu. În cele mai multe cazuri, toţi antioxidanţii par să aibă un anumit grad de activitate radioprotectoare. La doze masive (de exemplu, 1400 până la 2800 mg CoQ10 pe zi), s-au observat reduceri modeste ale uciderilor tumorale induse de RT. Cu toate acestea, la doze normale sau uşor crescute (adică 700 mg CoQ10 pe zi), nu s-a observat nicio reducere a uciderii tumorii.105

S-au observat rezultate similare cu vitaminele E şi C. Dozele tipice administrate în timpul sau imediat înainte de RT au condus la răspunsuri tumorale normale sau îmbunătăţite la RT. realizat la Cancer Treatment Centers of America a analizat efectul suplimentelor nutriționale asupra ratelor de răspuns tumoral la pacienţii cu cancer de prostată care au suferit RT. Răspunsul terapeutic la radiaţii nu a părut a fi inhibat de activitatea antioxidantă.109 Cea mai sigură concluzie care se poate face este că dozele standard de antioxidanţi, cum ar fi cele dintr-un mineral cu vitamine multiple de mare potenţă, nu reduc eficacitatea RT, dar par să aibă activitate protectoare pentru celulele normale. Mai mult, deoarece antioxidanţii sunt un factor crucial în cascada apoptotică, aceştia pot spori răspunsul secundar la RT prin declanşarea ratelor mai mari de apoptoză după tratament.110 Cu toate acestea, până nu ştim în mod concludent că megadozele de antioxidanţi nu interferează cu beneficiile radiaţiilor, pare rezonabil să ne concentrăm mai mult pe alte substanţe botanice cu beneficii cunoscute şi să limităm utilizarea vitaminelor E la dozele de antioxidanţi găsite în multivitamine. Dacă nimic altceva, acest lucru va minimiza conflictele cu oncologii de radiaţii care sfătuiesc în mod obişnuit să evite toţi antioxidanţii în timpul RT.

Glutamina a demonstrat beneficii în protejarea membranelor mucoase în timpul RT şi în vindecarea enteritei şi proctitei induse de radiaţii după RT. Când este administrată în combinaţie cu RT, glutamina protejează pacientul şi creşte selectivitatea terapiei pentru tumoră.111,112.

Alchilglicerelele şi scualena au demonstrat, de asemenea, radioprotecţie, ajutând în special la menţinerea funcţiei măduvei osoase şi a numărului de celule albe din sânge în timpul RT. Squalene a demonstrat, de asemenea, capacitatea de a prelungi supravieţuirea după doze letale de radiaţii pentru întregul corp.113

Diferiţi agenţi topici pot fi aplicaţi pentru a reduce arderea suprafeţei pielii în timpul RT. Acestea includ gel de aloe vera (frunza proaspătă este cea mai eficientă), vitamina E, creme cu metilsulfonilmetan, geluri cu glutation şi creme cu gălbenele.114 Acestea pot fi aplicate seara pe tot parcursul tratamentului, dar trebuie spălate complet în fiecare dimineaţă înainte de tratament, pentru a nu modifica penetrarea sau împrăştierea fasciculelor de radiaţii. Un anumit grad de înroşire şi peeling este obişnuit, în special la persoanele cu pielea deschisă, dar agenţii menţionaţi aici par să ajute la vindecare şi disconfort.

Rezumat

RT este o parte critică a planului de tratament pentru mulţi pacienţi cu cancer la un moment dat în cursul bolii lor. Chiar şi atunci când nu este curativă, RT poate îmbunătăţi calitatea vieţii prin tratamentul local al leziunilor metastatice în ţesutul osos şi cerebral. Dacă pacienţii vor fi supuşi RT, ei pot lua în siguranţă doze obişnuite de vitamine şi minerale, fără îngrijorări cu privire la interferenţe, dar probabil ar trebui să evite megadozele. Agenţii radioprotectori, cum ar fi glutamina şi radiopotenţiatorii precum quercetina, ashwagandha şi PSK pot fi utilizaţi pentru a maximiza beneficiul terapeutic al RT. Pot fi utilizate creme topice pentru arsuri, dar trebuie îndepărtate înainte de a primi fiecare doză de RT.

M ANTIOXIDANŢI ÎN TIMPUL CHIMIOTERAPIEI ŞI RADIAŢIILOR

Utilizarea antioxidanţilor cu chimioterapie este unul dintre cele mai controversate aspecte ale suportului natural în timpul tratamentelor pentru cancer. Gândirea oncologilor convenţionali este că majoritatea agenţilor chimioterapeutici funcţionează prin deteriorarea oxidativă a ADN-ului celulelor canceroase. Prin urmare, orice protejează celulele de deteriorarea oxidativă ar putea interfera cu acţiunea chimioterapiei.115 Cu toate acestea, analizând cercetările publicate pe acest subiect, rezultatele au arătat de obicei că majoritatea antioxidanţilor nu numai că au redus efectele secundare ale chimioterapiei, ci au îmbunătăţit, de fapt, acţiunea tumorală. Această constatare pare să fie consecventă într-o gamă largă de agenţi de chimioterapie şi tipuri de antioxidanţi. Sunt disponibile recenzii ample despre acest subiect.116-121

Cum este posibil să avem o problemă teoretică, dar fără acţiuni negative aparente în realitate? Un articol de recenzie din Scientific American a explicat aparenta contradicţie în felul următor: „[T] de mulţi ani s-a presupus că radioterapia şi multe medicamente chimioterapeutice au ucis celulele maligne în mod direct, făcând ravagii larg răspândite în

ADN-ul lor. Acum ştim că tratamentele dăunează adesea ADN-ului într-o măsură relativ mică. se sinucid în mod activ."122 Acest proces de moarte celulară activă este cunoscut şi sub denumirea de apoptoză. Un articol din revista Cell a afirmat că celulele canceroase nu reuşesc adesea să sufere apoptoză ca răspuns la tratament, iar acei agenţi care stimulează apoptoza ar fi benefice.123 Exact aceasta este acţiunea antioxidanţilor. Această capacitate a antioxidanţilor de a promova apoptoza în celulele canceroase explică probabil contradicţia aparentă.

O altă posibilă explicaţie pentru aparenta contradicţie este că teoria originală este greşită şi că deteriorarea oxidativă nu este mediatorul principal al acţiunilor chimioterapiei. În studiile experimentale, administrarea concomitentă de captatori de radicali liberi nu a redus efectul antitumoral al doxorubicinei şi cisplatinei, iar supravieţuirea animalelor a fost crescută în grupul care a primit antioxidanţi cu tratament în comparaţie cu cei care au primit chimioterapie în monoterapie.124 Un alt experiment recent a demonstrat că agenţii de chimioterapie folosiţi în mod obişnuit cisplatină şi VP-16 detectează orice moarte indusă de oxidare a celulelor tumorale în absenţa lipidă sau a morţii tumorale induse de proteina VP-16. În plus, s-a părut că stresul oxidativ a redus efectiv eficacitatea agenţilor de chimioterapie şi că adăugarea de antioxidanţi a îmbunătăţit acţiunea de distrugere a tumorii.125,126.

Pe lângă deteriorarea organelor şi creşterea riscului de cancer secundar, produsele secundare oxidative ale chimioterapiei pot fi contraproductive, deoarece radicalii liberi şi speciile reactive de oxigen cresc procese precum producţia de factor de creştere endotelial vascular, care a fost implicat ca fiind crucial pentru creşterea şi invazivitatea tumorilor.127

Pe baza tuturor acestor date, opinia acestui autor este că beneficiile antioxidanţilor aleşi şi dozaţi corespunzător depăşesc orice preocupări teoretice. Această concluzie se bazează pe următoarea logică:

Mulţi pacienţi sunt nevoiţi să întrerupă sau să întârzie chimioterapia din cauza efectelor secundare care pot fi reduse semnificativ cu alimentaţia.

Mulţi alţi pacienţi refuză chiar să ia în considerare începerea chimioterapiei din cauza fricii de efecte secundare.

Chimioterapia şi radiaţiile au fost implicate în cauzarea ratelor crescute de cancere secundare şi a complicaţiilor tardive, multe dintre acestea fiind teoretic prevenite cu nutriţie.

S-a descoperit că aproximativ 50% dintre tumori au enzime p53 anormale, făcându-le mai puţin sensibile la chimioterapie. Această anomalie este parţial reversibilă cu antioxidanţi. Creşterea activităţii p53 îmbunătăţeşte răspunsul apoptotic la agenţii chimioterapeutici.

Chimioterapia pentru cancerele comune are o capacitate limitată de a produce îmbunătăţiri semnificative semnificative ale supravieţuirii atunci când este utilizată singură. Combinaţia cu antioxidanţi permite utilizarea unor doze mai mari şi, potenţial, mai eficiente, fără

rezultatele care limitează beneficiile de reduceri ale dozei şi întreruperi ale dozei cauzate de efecte secundare excesive.

Antioxidanţii, atunci când sunt combinaţi cu chimioterapie şi radiaţii, s-a dovedit că reduc efectele secundare negative, măresc răspunsurile tumorale şi cresc timpul de supravieţuire în numeroase studii. Prin urmare, cu câteva excepţii specifice, nu există niciun motiv pentru a sfătui pacienţii împotriva utilizării unui nutrient doar pentru că este un antioxidant atunci când sunt supuşi unui tratament convenţional pentru cancer; ar trebui să fie considerate o parte importantă a oricărui regim de tratament naturist. Cu toate acestea, în acelaşi timp, există, în general, nutrienţi mai buni şi mai specifici pentru aproape toate tratamentele care pot beneficia pacienţii mai mult decât simpla aruncare a unor doze masive de antioxidanţi asupra lor. În acest moment, este mai logic să folosiţi nutrienţii care s-au dovedit a îmbunătăţi răspunsurile la agenţi specifici, indiferent dacă aceştia sunt sau nu antioxidanţi, mai degrabă decât să încărcaţi pacienţii doar cu antioxidanţi.

P INTERACŢII MEDICAMENTE-NUTRIENTE

O zonă care este în mare măsură ignorată şi totuşi are un potenţial substanţial de a interfera cu beneficiile terapeutice ale tratamentului convenţional este posibilitatea interacţiunilor medicament-nutrient. Interferenţa (sau beneficiul) poate apărea la nivelul absorbţiei, la nivelul activării sau clearance-ului hepatic sau la nivelul căilor intracelulare din interiorul tumorii.

Toate medicamentele, atât naturale, cât şi convenţionale, pe care pacientul le utilizează ar trebui să fie evaluate pentru potenţiale interacţiuni. De exemplu, a fost recent acceptat că antidepresivele comune administrate pentru reducerea bufeurilor pot interfera cu beneficiul terapeutic al tamoxifenului prin inhibarea activităţii citocromilor p450, 2C9 şi 2D6, care sunt necesare pentru activarea hepatică a tamoxifenului în metabolitul său activ.128

DIETA P PENTRU PACIENŢI DE CANC

Rolul central al dietei în creşterea riscului şi prevenirea apariţiei cancerului este bine documentat.129 Cercetările indică faptul că 30% până la 40% din toate tipurile de cancer pot fi prevenite prin stilul de viaţă şi măsurile dietetice. Deşi nu s-a demonstrat că nicio dietă poate vindeca cancerul, consumul unei diete cunoscute pentru prevenirea cancerului şi evitarea alimentelor şi comportamentelor dietetice despre care se ştie că cresc riscul de cancer este o componentă extrem de importantă a îngrijirii cuprinzătoare.

În general, dieta ar trebui să fie bogată în fibre, pe bază de alimente integrale (alimentele cultivate organic), bogată în fructe, legume, fasole, seminţe şi peşte de apă rece. Ar trebui să aibă un conţinut scăzut de alimente bogate în calorii şi cu conţinut scăzut de nutrienţi, cum ar fi junk foods, bomboane şi băuturi răcoritoare. Allium şi legumele crucifere, în special germeni de broccoli, sunt benefice. Pentru o discuţie completă şi o resursă utilă pentru pacienţi, consultaţi Cum să preveniţi şi să trataţi cancerul cu NaturalMedicine T1'"

p PREVENIRE SECUNDARĂ

Tratamentul convenţional activ al cancerului poate fi la fel de simplu ca doar o intervenţie chirurgicală, o intervenţie chirurgicală plus 6 săptămâni de radiaţii sau 12 săptămâni de chimioterapie adjuvantă după intervenţie chirurgicală. De asemenea, poate fi un proces prelungit pe mai mulţi ani, cu perioade de tratament urmate de remisiuni şi recidive care sunt apoi tratate din nou cu chimioterapie sau radiaţii.

După cum ar trebui să fie complet clar din discuţia anterioară, autorul nu crede că medicina naturală este un tratament adecvat pentru majoritatea cancerelor. Cu toate acestea, prin înţelegerea conceptelor mai noi ale biologiei cancerului, putem aplica aceste înţelegeri pentru a modifica fiziologia în moduri de a reduce progresia tumorii şi de a îmbunătăţi apărarea naturală împotriva cancerului.

Cele mai recente cercetări ne determină să realizăm că cancerul este mai mult decât doar modificări genetice acumulate. Un alt mod de a gândi despre cancer este ca o defecţiune a semnalizării şi a reglementării celulare. Cercetările au arătat tulburări în unul sau mai multe dintre următoarele în majoritatea cancerelor:

Starea hormonală alterată (creşterea estrogenului, clearance-ul sau raporturile modificate ale estrogenului sau modificări ale testosteronului)

Hiperinsulinemie şi sindrom metabolic

Inflamaţie cronică

Semnalizarea intracelulară alterată

Semnalizare alterată din mediul gazdă. Diferenţele de semnalizare de reglementare din ţesuturile înconjurătoare pot avea chiar impact asupra comportamentului celulelor canceroase

Diviziunea celulară crescută

Scăderea semnalizării apoptotice şi a caspazelor

Stresul oxidativ, factorul inductibil al hipoxiei şi angiogeneza

Disfuncţia mitocondrială

Modificări epigenetice care conduc la o activitate alterată a ADN-ului, indiferent de mutaţii

Deficienţe de nutrienţi (nivel redus de vitamina D, antioxidanţi, acizi graşi esenţiali etc.)

Diferenţele de activitate ale celulelor stem tumorale faţă de celulele stromale tumorale

Recunoaşterea acestor diferenţe şi identificarea modalităţilor de a le modifica în mod benefic cu medicamente naturale şi stilul de viaţă va fi utilă în toate etapele tratamentului cancerului, dar poate este cea mai importantă în extinderea remisiunii sau controlul

creşterii de la boala microscopică la o boală mai activă. În unele cazuri, cum ar fi cancerul de prostată, modificarea acestor factori poate fi singurul tratament necesar. Studiile au arătat că modificarea activă a stilului de viaţă poate controla frecvent sau chiar regresa unele cancere de prostată precoce şi neagresive.131

Elaborarea unui program pe termen lung de prevenire secundară presupune identificarea şi modificarea cât mai multor factori de risc la pacient. Unele pot fi determinate de istoric (utilizarea terapiei de substituţie hormonală, fumatul, alcoolul, expunerea la radiaţii, substanţe chimice xenobiotice etc.). Alţii vor fi observaţi la examenul fizic (obezitate, adipoziţie abdominală, prostată nodulară, limfadenopatie), iar majoritatea factorilor de risc vor fi identificaţi la evaluarea de laborator. Testarea va varia în funcţie de tipul de risc de cancer, antecedentele familiale, sexul pacientului, etc., dar în cele mai multe cazuri ar trebui să includă cel puţin hemoleucograma completă, chimie cuprinzătoare, niveluri de 25-hidroxi vitamina D, markeri pentru inflamaţie (proteina C reactivă, citokine etc.), markeri pentru tulburări hormonale şi metabolice (raportul de estrogen 2:16, riscul individual de hemoglobină, precum şi nivelul de hemoglobină A1, precum şi nivelul de insulină A1). factori, cum ar fi nivelurile de metale grele sau xenobiotice, dacă sunt suspectate ca factori de risc.

Conceptul naturist al corpului ca ecosistem integrat se potriveşte bine cu această parte a terapiei cancerului. Fiecare tulburare a homeostaziei poate duce la alte modificări, iar efectele undă pot deveni cumulativ semnificative din punct de vedere clinic. În schimb, fiecare modificare care îmbunătăţeşte comunicarea celulară, semnalizarea, ciclul celular etc., poate reduce riscul de progresie a cancerului.

Acest autor le spune adesea pacienţilor săi că nu este scopul nostru să distrugem fiecare celulă canceroasă din corpul lor, ci mai degrabă să le facem ecologia internă astfel încât orice celule canceroase rătăcite care sunt prezente să fie dificil sau imposibil să se dezvolte şi să se răspândească.

P REZUMAT

Terapia cancerului poate fi împărţită în mai multe faze mari: prima este prevenirea şi reducerea factorilor de risc cu o dietă şi un stil de viaţă sănătos, împreună cu examinări regulate şi teste de screening. Cu informaţii mai noi despre genomică şi epigenetică, prevenirea poate deveni, de asemenea, mai proactivă în identificarea factorilor de risc individuali şi corectarea acestora înainte de apariţia cancerului. A doua fază ar fi tratamente active, inclusiv chirurgie, chimioterapie şi radiaţii susţinute de terapii naturale. Terapiile naturopatice trebuie selectate cu atenţie pentru a susţine şi a mări beneficiile terapiilor convenţionale, reducând în acelaşi timp efectele secundare. În această fază, este esenţial să se evite orice interacţiune medicament-nutrient care ar putea reduce sau anula beneficiile tratamentului. Următoarea fază ar putea include „terapie de întreţinere”, inclusiv tratamente precum medicamentele antiestrogenice după tratamentul cancerului de sân, dar şi medicamente mai noi, cum ar fi inhibitorii tirozin kinazei, precum şi dietele antiangiogenice. Faza finală este prevenirea secundară după ce pacienţii au terminat

tratamentul activ. În această etapă, terapiile naturiste vor fi adesea cea mai importantă componentă a protecţiei, utilizând toate cele mai noi înţelegeri ale biologiei cancerului, nutrienţii ca modificatori ai răspunsului biologic şi modificarea stilului de viaţă ca o modalitate de a modifica biologia celulară şi funcţia imunitară.

Cei interesaţi să trateze mai mulţi pacienţi cu cancer sunt sfătuiţi să se angajeze într-un plan de studiu în curs de desfăşurare pentru a fi la curent cu înţelegerea în continuă evoluţie a biologiei cancerului şi despre modul în care această înţelegere poate fi filtrată prin cunoştinţele şi formarea naturistă pentru a proiecta tratamente adecvate pentru fiecare etapă a îngrijirii cancerului.

Tratarea cancerului este mai complexă decât multe alte afecţiuni, deoarece situaţia clinică se schimbă rapid, tratamentele se schimbă frecvent, iar volumele de informaţii de digerat continuă să crească exponenţial. Cheia succesului în acest demers este să nu ai „răspunsul din cartea de bucate" despre ce nutrient să se potrivească cu ce boală sau agent de chimioterapie. Mai degrabă, este să înţelegem suficient procesul bolii, tratamentele şi pacientul pentru a gestiona cât mai bine orice eventualitate. Încă o dată, este reconfortant pentru pacient să lucreze cu oncologi care au terapiile şi experienţa pentru a face faţă crizei ocazionale, folosind în acelaşi timp tratamentele naturiste pentru a reduce probabilitatea de apariţie a crizei. În centrul integrat de cancer în care lucrează autorul, este neobişnuit ca pacienţii să aibă nevoie de spitalizare din cauza efectelor secundare ale tratamentelor lor.

Medicina naturopată poate juca un rol important în îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a succesului tratamentelor pentru cancer şi ar trebui să fie o parte critică a oricărui protocol de tratament oncologic.

REFERINŢE

Rezumatul statistic al Societăţii Americane de Cancer pentru 2008. Fapte şi cifre despre cancer. http://www.cancer.org/acs/groups/ content/@nho/documents/document/ 2008cafffinalsecuredpdf.pdf. Accesat 10/12/11.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK şi colab. Factori de mediu şi ereditari în cauzarea cancerului - analiza cohortelor de gemeni din Suedia, Danemarca şi Finlanda. N Engl J Med. 2000;343:78-85.

Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. Istoria naturală a cancerelor de sân invazive detectate prin mamografie de screening. Arch Intern Med. 2008;168:2311-2316.

Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, et al. Modificări ale greutăţii corporale şi riscul de cancer de sân la purtătorii de mutaţii BRCA1 şi BRCA2. Cancer mamar Res. 2005;7:R833-R843.

Hanahan D, Weinberg R. Semnele distinctive ale cancerului. Celulă. 2000;100:57-70.

Casciato D, Lowitz B. Manual de oncologie clinică. a 3-a ed. Boston: Little Brown; 1995:10.

Schipper H, Goh CR, Wang TL. Schimbarea paradigmei cancerului: trebuie să ucidem pentru a vindeca? J Clin Oncol. 1995;13:801-807.

Peach G, Kim C, Zacharakis E, et al. Semnificaţia prognostică a celulelor tumorale circulante după rezecţia chirurgicală a cancerului colorectal: o revizuire sistematică. Br J Cancer. 2010;102:1327- 1334.

Mccoy JL, Rucker R, Petros JA. Imunitatea mediată celular la antigenele asociate tumorii este un predictor mai bun al supravieţuirii în cancerul de sân în stadiu incipient decât stadiul, gradul sau starea ganglionilor limfatici. Tratament pentru cancerul de sân. 2000;60:227-234.

Weitz J, Kienle P, Lacroix J, et al. Diseminarea celulelor tumorale la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale pentru cancer colorectal. Clin Cancer Res. 1998;4:343-348.

Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Chirurgia ca factor de risc pentru recidiva şi metastaza cancerului de sân: mecanisme de mediere şi abordări profilactice clinice. Sân Dis. 2007;26:99-114.

Naik H, Pilat MJ, Donat T, et al.

Inhibarea in vitro a aderenţei celulelor tumorale-endoteliu de către pectina de citrice modificată: un carbohidrat complex natural modificat cu pH (rezumat). Proc Am Assoc Cancer Res. 1995;36:377.

Pienta KJ, Naik H, Akhtar A, et al. Inhibarea metastazelor spontane într-un model de cancer de prostată de şobolan prin administrarea orală de pectină de citrice modificată. J Natl Cancer Inst. 1995;87:348-353.

Moreno JG, O'Hara SM, Long JP şi colab. Biopsia ghidată cu ultrasunete transrectal determină diseminarea hematogenă a celulelor de prostată, aşa cum este determinată prin RT-PCR. Urologie. 1997;49:515-520.

Padubidri AN, Yetman R, Browne E,

et al. Complicaţiile reconstrucţiilor mamare postmastectomie la fumători, foşti fumători şi nefumători. Plast Reconstr Surg. 2001;107:342-349.

15a. Gasparini G. Programarea metronomică: viitorul chimioterapiei? Lancet Oncol. 2001;2:733-740.

15b. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Paclitaxelul săptămânal îmbunătăţeşte remisiunea patologică completă în cancerul de sân operabil în comparaţie cu paclitaxelul o dată la trei săptămâni. J Clinl Oncol. 2005;23(25):5983-5992.

15c. Man S, Bocci G, Francia G, Green SK, et al. Efecte antitumorale la şoareci de ciclofosfamidă în doză mică (metronomică) administrată continuu prin apa de băut. Cancer Res. 2002, 62(10):2731-2735.

15d. Kerbel RS, Kamen BA. Bazele anti-angiogene ale chimioterapiei metronomice. Nat Rev Cancer 2004, 4:423-436.

15e. Wu H Xin Y Zhao, J, şi colab. Chimioterapia cu docetaxel metronomic inhibă angiogeneza şi creşterea tumorii. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68:879-87.

Ghid de prescriere oncologică. a 2-a ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1998.

Loesch D, Robert N, Asmar M, et al. Studiu multicentric de faza II a unui regim saptamanal de paclitaxel si carboplatin la pacientii cu cancer de san avansat. J Clin Oncol. 2002;20:3857-3864.

Hrushesky W. Timing este totul. Ştiinţe. 1994;34:32-37.

Bailar III JC, Gornick HL. Rac neînvins. N Engl J Med. 1997;336:1569-1574.

Burris III HA, Moore MJ, Anderson J, et al. Îmbunătăţiri ale supravieţuirii şi beneficiului clinic cu gemcitabină ca terapie de primă linie pentru pacienţii cu cancer de pancreas avansat: un studiu randomizat. J Clin Oncol. 1997;15:2403-2413.

Cole BF, Gelber RD, Gelber S, şi colab. Polichimioterapia pentru cancerul de sân precoce: o prezentare generală a studiilor clinice randomizate cu analiză de supravieţuire ajustată de calitate. Lancet. 2001;358:277-286.

Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Scăderea toxicităţii şi creşterea eficacităţii chimioterapiei pentru cancer folosind hormonul pineal melatonina la pacienţii cu tumori solide metastatice cu stare clinică slabă. Eur J Cancer. 1999;35:1688-1692.

Sadzuka Y, Sugiyama T, Hirota S. Modularea chimioterapiei cancerului prin ceai verde. Clin Cancer Res. 1998;4:153-156.

Okuma K, Furuta I, Ota K. [Efectul protector al coenzimei Q10 în cardiotoxicitatea indusă de adriamicină.] Gan To Kagaku Ryoho. 1984;11:502-508 [în japoneză].

Olcese J, ed. Melatonina după patru decenii: o evaluare a potenţialului său. New York: Kluwer Academic/Plenum; 1999.

Davis S, Mirick D, Stevens R. Munca în ture de noapte, lumină pe timp de noapte şi risc de cancer de sân. J Natl Cancer Inst. 2001;93:1557-1562.

Lemus-Wilson A, Kelly PA, Blask DE. Melatonina blochează efectele stimulatoare ale prolactinei asupra creşterii celulelor cancerului de sân uman în cultură. Br J Cancer. 1995;72:1435-1440.

Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT şi colab. Inhibarea melatoninei a creşterii cancerului in vivo implică suprimarea metabolismului acizilor graşi tumorali prin intermediul evenimentelor de transducţie a semnalului mediate de receptorul de melatonină. Cancer Res. 1999;59:4693-4701.

Neri B, De Leonardis V, Gemelli M, et al. Melatonina ca modificator al răspunsului biologic la pacienţii cu cancer. Anticancer Res. 1998;18:1329-1332.

Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, et al. Inversarea rezistenţei clinice la analogul LHRH în cancerul de prostată metastatic de către hormonul pineal melatonina: eficacitatea analogului LHRH plus melatonina la pacienţii care progresează numai cu analogul LHRH. Eur Urol. 1997;31:178-181.

Wahab MH, Akoul ES, Abdel-Aziz AA. Efectele modulatoare ale melatoninei şi vitaminei E asupra cardiotoxicităţii induse de doxorubicină la şoarecii purtători de carcinom cu ascita Ehrlich. Tumori. 2000;86:157-162.

Lissoni P, Barni S, Mandala M, et al. Scăderea toxicităţii şi creşterea eficacităţii chimioterapiei pentru cancer folosind hormonul pineal melatonina la pacienţii cu tumori solide metastatice cu stare clinică slabă. Eur J Cancer. 1999;35:1688-1692.

Persengiev SP, Kyurkchiev S. Efectul selectiv al melatoninei asupra proliferării celulelor limfoide. Int J Biochem. 1993;25:441-444.

Kohlmeier L, Weterings KG, Steck S, et al. Ceaiul şi prevenirea cancerului: o evaluare a literaturii epidemiologice. Nutr Cancer. 1997;27:1-13.

Fujiki H, Suganuma M, Okabe S şi colab. Ceaiul verde japonez ca prevenire a cancerului la oameni. Nutr Rev. 1996;54:S67-70.

Ahmad N, Feyes D, Nieminen A, et al. Componenta ceaiului verde epigalocatechina-3-galatul şi inducerea apoptozei şi oprirea ciclului celular în celulele carcinomului uman. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1881-1886.

Sadzuka Y, Sugiyama T, Sonobe T. Eficacitatea componentelor ceaiului asupra activităţii antitumorale induse de doxorubicină şi inversarea rezistenţei la mai multe medicamente. Toxicol Lett. 2000;114:155-162.

Jodoin J, Demeule M, Beliveau R. Inhibarea activităţii p-glicoproteinei cu rezistenţă la multidrog de către polifenolii din ceaiul verde. Biochim Biophys Acta. 2002;1542:149-159.

Sartippour MR, Heber D, Zhang L şi colab. Inhibarea factorilor de creştere a fibroblastelor de către ceaiul verde. Int J Oncol. 2002;21:487-491.

Chen ZP, Schell JB, Ho CT şi colab. Epigalocatechingalatul de ceai verde prezintă un efect pronunţat de inhibiţie a creşterii asupra celulelor canceroase, dar nu şi asupra omologilor lor normali. Rac Lett. 1998;129:173-179.

Branda RF, Nigels E, Lafayette AR, et al. Statutul nutriţional al acidului folic influenţează eficacitatea şi toxicitatea chimioterapiei la şobolani. Sânge. 1998;92:2471-2476.

Noguchi M, Rose DP, Earashi M, et al. Rolul acizilor graşi şi al inhibitorilor sintezei eicosanoidelor în carcinomul mamar. Oncologie. 1995;52:265-271.

Bartram HP, Gostner A, Scheppach W, et al. Efectele uleiului de peşte asupra proliferării celulelor rectale, a acizilor graşi mucoşi şi eliberării de prostaglandine E2 la subiecţii sănătoşi. Gastroenterol. 1993;105: 1317-1322.

Rose DP, Connolly JM. Acizi graşi omega-3 ca agenţi chimiopreventivi ai cancerului. Pharmacol Ther. 1999;83:217-244.

Chiu LC, Wan JM. Inducerea apoptozei în celulele HL-60 de către acidul eicosapentaenoic (EPA) este asociată cu reglarea în jos a expresiei bcl-2. Rac Lett. 1999;145:17-27.

Hardman WE, Moyer MP, Cameron I. Suplimentarea cu ulei de peşte a îmbunătăţit eficacitatea CPT-11 (irinotecan) împotriva xenografelor de carcinom mamar MCF7 şi a ameliorat efectele secundare intestinale. Br J Cancer. 1999;81:440-448.

Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, et al. Efectul acidului eicosapentaenoic oral asupra pierderii în greutate la pacienţii cu cancer pancreatic. Nutr Cancer. 2000;36:177-184.

Rose DP, Connolly JM. Efectele acizilor graşi omega-3 din dietă asupra creşterii cancerului de sân uman şi a metastazelor la şoarecii nuzi. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1743-1747.

Blocul G. Dovezi epidemiologice privind vitamina C şi cancer. Am J Clin Nutr. 1991;54:1310S-1314S.

Cameron E, Pauling L. Ascorbat suplimentar în tratamentul de susţinere al cancerului: prelungirea timpilor de supravieţuire în cancerul uman terminal. Proc Natl Acad Sci US A. 1976;73:3685-3689.

Murata A, Morishige F, Yamaguchi H. Prelungirea timpilor de supravieţuire a pacienţilor cu cancer terminal prin administrarea de doze mari de ascorbat. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1982;23:103-113.

Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Eşecul terapiei cu doze mari de vitamina C (acid ascorbic) de a beneficia de pacienţii cu cancer avansat. N Engl J Med. 1979;301:687-690.

Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET,

et al. Doze mari de vitamina C faţă de placebo în tratamentul pacienţilor cu cancer avansat care nu au avut nicio chimioterapie anterioară. O comparaţie randomizată dublu-orb. N Engl J Med. 1985;312:137-141.

Campbell A, Jack T, Cameron E. Sarcomul celulelor reticulului: două regresii complete „spontane”, ca răspuns la terapia cu acid ascorbic cu doze mari. Un raport despre progresele ulterioare. Oncologie. 1991;48:495-497.

Padayatty SJ, Levine M. Reevaluarea ascorbatului în tratamentul cancerului: dovezi emergente, minți deschise și serendipity. J Am Coll Nutr. 2000;19:423-425.

Maramag C, Menon M, Balaji KC, et al. Efectul vitaminei C asupra celulelor cancerului de prostată in vitro: efectul numărului de celule, viabilității și sintezei ADN-ului. Prostata. 1997;32:188-195.

Poarta de acces pentru cercetarea cancerului. Studiu în curs de desfășurare nepublicat încă.

Shimpo K, Nagatsu T, Yamada K, et al. Toxicitatea acidului ascorbic și adriamicină.

Am J Clin Nutr. 1991;54:1298S-1301S.

Prasad KN, Hernandez C, Edwards- Prasad J, et al. Modificarea efectului tamoxifenului, cis-platinei, DTIC și interferon-alfa 2b asupra celulelor melanomului uman în cultură printr-un amestec de vitamine. Nutr Cancer. 1994;22:233-245.

Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B,

et al. Acidul ascorbic (vitamina C) îmbunătățește activitatea antineoplazică a doxorubicinei, cisplatinei și paclitaxelului în celulele carcinomului mamar uman in vitro. Rac Lett. 1996;103:183-189.

Taper HS, de Gerlache J, Lans M, et al. Potențarea netoxică a chimioterapiei cancerului prin pre-tratament combinat cu vitaminele C și K3. Int J Cancer. 1987;40:575-579.

Fain O, Mathieu E, Thomas M. Scorbut la pacientii cu cancer. BMJ. 1998;316:1661-1662.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al. Efectul krestinului (PSK) ca tratament adjuvant după radioterapia radicală la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici. Anticancer Res. 1993;13:1815-1820.

Nakazato H, Koike A, Saji S, et al. Eficacitatea imunochimioterapiei ca tratament adjuvant după rezecția curativă a cancerului gastric. Lancet. 1994;343:1122-1126.

Torisu M, Hayashi Y, Ishimitsu T, et al. Prelungirea semnificativă a perioadei fără boală obținută prin administrarea orală de polizaharide K (PSK) după operația chirurgicală curativă a cancerului colorectal. Cancer Immunol Immunother. 1990;31:261-268.

Kobayashi H, Matsanuga K, Oguchi Y. Efectele antimetastatice ale PSK (Krestin), o polizaharidă legată de proteine obținute din bazidiomicete: o prezentare generală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1995;4:275-281.

Fisher M, Yang LX. Efecte anticanceroase şi mecanisme ale polizaharidei-K (PSK): implicaţii ale imunoterapiei cancerului. Anticancer Res. 2002;22:1737-1754.

Adachi K, Nanba H, Kuroda H. Potenţarea activităţii antitumorale mediată de gazdă la şoareci de către beta-glucan obţinut din Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull (Tokyo). 1987;35:262-270.

Fullerton SA, Samadi AA, Torterelis DG, et al. Inducerea apoptozei în celulele canceroase de prostată umană cu beta-glucan (polizaharidă de ciuperci maitake). Mol Urol. 2000;4:7-13.

Gonzalez NJ, Isaacs LL. Evaluarea enzimelor proteolitice pancreatice în tratamentul adenocarcinomului pancreatic, cu suport de nutriţie şi detoxifiere. Nutr Cancer. 1999;33:117-124.

Cabot JA, Tsai WY, Fine RL, et al. Terapia cu enzime proteolitice pancreatice în comparaţie cu chimioterapia pe bază de gemcitabină pentru tratamentul cancerului pancreatic. J Clin Oncol. 2010;28:2058-2063.

Leipner J, Saller R. Terapia sistemică cu enzime în oncologie. Droguri. 2000;59:769-780.

Desser L, Rehberger A. Inducerea factorului de necroză tumorală în celulele mononucleare din sângele periferic uman de către enzimele proteolitice. Oncologie. 1990;47:475-477.

Chu E, DeVita V, eds. Manualul medicului cu medicamente pentru chimioterapie pentru cancer 2010.

Boston: Jones & Bartlett; 2001:184-189.

Okada K, Yamada S, Kawashima Y, et al. Leziuni celulare de către agenţi antineoplazici şi influenţa coenzimei Q10 asupra activităţii potasiului celular şi a diferenţei de potenţial de-a lungul membranei în celulele hepatice de şobolan. Cancer Res. 1980;40:1663-1667.

Shimpo K, Nagatsu T, Yamada K, et al. Toxicitatea acidului ascorbic şi adriamicină. Am J Clin Nutr. 1991;54(suppl. 6): 1298S-1301S.

Geetha A. Efectul alfa-tocoferolului asupra modificărilor induse de doxorubicină în enzimele lizozomale ale inimii de şobolan. Indian J Exp Biol. 1993;31:288-290.

Folkers K, Wolaniuk A. Cercetări privind coenzima Q10 în medicina clinică şi în imunomodulare. Drugs Exp Clin Res. 1985;11:539-545.

Sadzuka Y, Sugiyama T, Hirota S. Modularea chimioterapiei cancerului prin ceai verde. Clin Cancer Res. 1998;4:153-156.

Monti E, Sinha BK. Efectul antiproliferativ al genesteinei şi adriamicinei împotriva liniilor celulare de carcinom mamar uman dependente şi independente de estrogen. Anticancer Res. 1994;14:1221-1226.

Chu E, DeVita V, eds. Manualul medicului cu medicamente pentru chimioterapie pentru cancer. Boston: Jones & Bartlett; 2001:136-137.

Shao Y, Pardini L, Pardini RS. Efectele uleiului alimentar de menhaden asupra toxicităţii ciclofosfamidei şi activităţii antitumorale. Proc Am Assoc Cancer Res. 1996;37:283.

Drago JR, Nestbitt JA, Badalament RA, et al. Chimioterapia şi vitamina E în tratamentul tumorilor de prostată la şobolan. In Vivo. 1988;2:399-401.

Qian ZM, Xu MF, Tang PL. Peptida polizaharidă (PSP) restabileşte imunosupresia indusă de ciclofosfamidă la şobolani. Am J Clin Med. 1997;25:27-35.

DiRe F, Bohm S, Oriana S, et al. Doze mari de cisplatină şi ciclofosfamidă cu glutation în tratamentul cancerului ovarian avansat. Ann Oncol. 1993;4:55-61.

Bohm S, Oriana S, Spatti G, et al. Intensificarea dozei de compuşi de platină cu protecţie cu glutation ca chimioterapie de inducţie pentru carcinomul ovarian avansat. Oncologie. 1999;57:115-120.

Smyth J, Bowman A, Perren T, et al. Glutationul reduce toxicitatea şi îmbunătăţeşte calitatea vieţii femeilor diagnosticate cu cancer ovarian tratate cu cisplatină: rezultatele unui studiu dublu orb, randomizat. Ann Oncol. 1997;8:569-573.

Hu Y, Chen Y, Zhang Y, şi colab. Rolul protector al seleniului asupra toxicităţii regimului de chimioterapie care conţine cisplatină la pacienţii cu cancer. Biol Oligoelem Res. 1997;56:331-341.

Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T şi colab. Silibinina protejează împotriva nefrotoxicităţii induse de cisplatină fără a compromite activitatea antitumorală a cisplatinei sau ifosfamidei. Br J Cancer. 1996;74:2036-2041.

Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B,

et al. Acidul ascorbic (vitamina C) îmbunătăţeşte activitatea antineoplazică a doxorubicinei, cisplatinei şi paclitaxelului în celulele carcinomului mamar uman in vitro. Rac Lett. 1996;103:183-189.

Borghardt J, Rosien B, Gortelmeyer R, et al. Efectele unui preparat de peptide splinei ca terapie de susţinere la pacienţii inoperabili cu cancer de cap şi gât. Arzneimittelforschung. 2000;50:178-184.

Kobayashi Y, Kariya K, Saigenji K şi colab. Îmbunătăţirea activităţii anti-cancer a cisdiamindicloroplatinei de către polizaharida legată de proteine a Coriolus versicolor QUEL (PS-K) in vitro. Cancer Biother. 1994;9:351-358.

Chinery R, Brockman J, Peeler M, et al. Antioxidanţii sporesc citotoxicitatea agenţilor chimioterapeutici în cancerul colorectal: o inducţie independentă de p53 a p21WAF1/CIP1 prin C/EBPbeta. Nat Med. 1997;3:1233-1241.

Adeyamo D, Imtiaz F, Toffa S, et al. Antioxidanţii sporesc susceptibilitatea celulelor carcinomului de colon la 5-fluorouracil prin creşterea inducţiei proteinei bax. Rac Lett. 2001;164:77-84.

Molina R, Fabian C, Slavik M, et al. Inversarea eritrodisesteziei palmo-plantare (PPE) de către B6 fără pierderea răspunsului la pacienţii cu cancer de colon care primesc 200 mg/m2/zi continuu 5-FU (rezumat). Proc Am Soc Clin Oncol. 1987;6:90.

Rouse K, Nwokedi E, Woodliff JE, et al. Glutamina măreşte selectivitatea chimioterapiei prin modificări ale metabolismului glutationului. Ann Surg. 1995;221:420-426.

Nagai Y, Horie T, Awazu S. Vitamina A, un modulator biochimic util capabil să prevină afectarea intestinală în timpul tratamentului cu metotrexat. Pharmacol Toxicol. 1993;73:69-74.

Savarese D, Boucher J, Corey B. Tratamentul cu glutamină al mialgiilor şi artralgiilor induse de paclitaxel. J Clin Oncol. 1998;16:3918-3919.

Menendez JA, del Mar Barbacid M, Montero S, et al. Efectele acidului gammalinolenic asupra citotoxicităţii paclitaxelului în celulele cancerului de sân uman. Eur J Cancer. 2001;37:402-413.

Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, et al. Radiaţiile şi factorii genetici în riscul apariţiei unui al doilea neoplasme maligne după un prim cancer în copilărie. Lancet. 1997;350:91-95.

Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, et al. Creşterea timpului de supravieţuire în glioblastoamele cerebrale printr-o strategie radioendocrină cu radioterapie plus melatonină, comparativ cu radioterapia în monoterapie. Oncologie. 1996;53:43-46.

van Rijn J, van den Berg J. Flavonoidele ca potenţiatori ai leziunilor celulare induse de raze X în celulele hepatomului. Clin Cancer Res. 1997;3:1775-1779.

Devi PU. Withania somnifera Dunal (Ashwagandha): sursă potenţială de plante a unui medicament promiţător pentru chimioterapia şi radiosensibilizarea cancerului. Indian J Exp Biol. 1996;34:927-932.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y,

et al. Efectul krestinului (PSK) ca tratament adjuvant asupra prognosticului după radioterapia radicală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Anticancer Res. 1993;13:1815-1820.

Lund EL, Quistorff B, Spang-Thomsen M, et al. Efectul radioterapiei asupra cancerului pulmonar cu celule mici este redus de aportul de ubichinonă. Folia Microbiol (Praha). 1998;43:505-506.

Kagerud A, Peterson HI. Tocferol în iradierea neoplasmelor experimentale. Acta Radiol Oncol. 1981;20:97-100.

Okunieff P, Suit H. Modificarea sensibilităţii la radiaţii la toxicitate şi efectele medicamentului combinate ale acidului ascorbic cu misonidazolul in vivo pe fibrosarcoamele murine FSaII. J Natl Cancer Inst. 1987;79:377-381.

Wanamarta AH, van Rijn J, Blank LE, et al. Efectul N-acetilcisteinei asupra acţiunii antiproliferative a razelor X sau a bleomicinei în celulele tumorale pulmonare umane cultivate. J Cancer Res Clin Oncol. 1989;115:340-344.

Birdsall TC, Cain L, Martin J, et al. Efectul tratamentului naturist şi al suplimentelor nutriţionale asupra răspunsului tumorii, controlului şi supravieţuirii la pacienţii cu cancer de prostată trataţi cu radioterapie (rezumat). J Clin Oncol. 2009;27(suppl):e16088.

Rupnow BA, Murtha AD, Alarcon RM, et al. Dovezi directe că apoptoza îmbunătăţeşte răspunsurile tumorale la radioterapia fracţionată. Cancer Res. 1998;58:1779-1784.

Klimberg V, McClellan J, Organ Jr CH. Lectorat onorific. Glutamina, cancer şi terapia acestuia. Am J Surg.

1996;172:418-424.

Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ,

et al. Glutamina profilactică protejează mucoasa intestinală de leziunile cauzate de radiaţii. Cancer. 1990;66:62-68.

Storm HM, Oh SY, Kimnler BF şi colab. Radioprotecţia şoarecilor prin squalen alimentar. Lipidele. 1993;28:555-559.

Pommier P, Gomez F, Sunyach MP şi colab. Studiu randomizat de fază III cu Calendula officinalis comparativ cu trolamină pentru prevenirea dermatitei acute în timpul iradierii pentru cancerul de sân. J Clin Oncol. 2004;22:1447.

Labriola D, Livingston R. Interacţiuni posibile între antioxidanţii dietetici şi chimioterapie. Oncologie (Huntingt). 1999;13:1003-1008.

Lamson DW, Brignall MS. Antioxidanţi în terapia cancerului; acţiunile şi interacţiunile lor cu terapiile oncologice. Altern Med Rev. 1999;4:304-329.

Lamson DW, Brignall MS. Antioxidanţii şi terapia cancerului II: ghid rapid de referinţă. Altern Med Rev. 2000;5:152-163.

Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V,

et al. Doze mari de vitamine antioxidante: ingrediente esentiale in imbunatatirea eficacitatii chimioterapiei standard. J Am Coll Nut. 1999;18:13-25.

Block K, Koch A, Mead M şi colab. Re: Ar trebui evitată administrarea suplimentară de antioxidanţi în timpul chimioterapiei şi radioterapiei?

J Natl Cancer Inst. 2009;101:124-125: răspunsul autorului 125-126.

Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impactul suplimentării cu antioxidanţi asupra toxicităţii chimioterapeutice: o revizuire sistematică a dovezilor din studiile controlate randomizate. Int J Cancer. 2008;123:1227-1239.

Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impactul suplimentării cu antioxidanţi asupra eficacităţii chimioterapeutice: o revizuire sistematică a dovezilor din studiile controlate randomizate. Cancer Treat Rev. 2007;33:407-418.

Weinberg RA. Cum apare cancerul. Sci Am. 1996;275:62-70.

Lowe SW, Ruley HE, Jacks T şi colab. Apoptoza dependentă modulează citotoxicitatea agenţilor anticancer. Celulă. 1993;74:957-967.

Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Radicalii liberi şi antioxidanţi în toxicitatea indusă de chimioterapie. Cancer Treat Rev. 1997;23:209-240.

Senturker S, Tschirret-Guth R, Morrow J, et al. Inducerea apoptozei de către medicamentele chimioterapeutice fără generarea de specii reactive de oxigen. Arch Biochem Biophys. 2002;397:262-272.

Shacter E, Williams J, Hinson R, et al. Stresul oxidativ interferează cu chimioterapia cancerului: inhibarea apoptozei şi fagocitozei celulelor limfomului. Sânge. 2000;96:307-313.

Beinert T, Binder D, Oehm C, et al. Dovezi suplimentare pentru reglarea în creştere a factorului de creştere endotelial vascular indus de oxidant în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu cancer pulmonar supuşi radio-chimioterapie. J Cancer Res Clin Oncol. 2000;6:352-356.

Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) a 45-a întâlnire anuală: Rezumate CRA508 şi CRA509. Mineralele precum calciul pot interfera cu absorbţia intestinală a medicamentelor precum tiroida şi xeloda. Inhibitorii p-glicoproteinei pot afecta, de asemenea, nivelurile de medicamente în moduri imprevizibile. Prezentat la 30 mai 2009.

Donaldson MS. Nutriţie şi cancer: o revizuire a dovezilor pentru o dietă împotriva cancerului. Nutr J. 2004;3:19-40.

Murray M, Birdsall T, Pizzorno JE, et al. Cum să preveniţi şi să trataţi cancerul cu medicamente naturiste. New York: Riverhead Books; 2002.

Ornish D, Weidner G, Fair WR şi colab. Schimbările intensive ale stilului de viaţă pot afecta progresia cancerului de prostată. J Urol. 2005;174:1065-1069:discuţie 1069-1070.

CAPITOLUL 51

Candidoza cronică

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

În ultimii 30 de ani, creşterea excesivă în tractul gastrointestinal (GI) al drojdiei de obicei benigne Candida albicans a devenit din ce în ce mai recunoscută ca un sindrom medical complex cunoscut sub numele de candidoză cronică sau sindromul de drojdie. nervos, iar sistemul imunitar fiind cel mai susceptibil.3

Deşi candidoza cronică a fost definită clinic de mult timp, publicul şi mulţi medici au devenit conştienţi de amploarea problemei până când Orion Truss a publicat The Missing Diagnosis şi William Crook a publicat The Yeast Connection.1,2

p CONSIDERAŢII GENERALE

În mod normal, C. albicans trăieşte armonios în pliurile şi crăpăturile interioare calde ale tractului digestiv (şi tractului vaginal la femei). Cu toate acestea, atunci când această drojdie creşte excesiv, mecanismele sistemului imunitar sunt epuizate sau când căptuşeala normală a tractului intestinal este deteriorată, organismul poate absorbi celulele de drojdie, particulele de celule de drojdie şi diverse toxine.3 Ca urmare, poate exista o întrerupere semnificativă a proceselor corpului, ducând la dezvoltarea „sindromului de drojdie".

Acest sindrom este, în general, caracterizat de pacienţii care spun că „se simt rău peste tot". Oboseala, alergiile, funcţionarea defectuoasă a sistemului imunitar, depresia, sensibilităţile chimice şi tulburările digestive sunt doar câteva dintre simptomele pe care le pot prezenta pacienţii cu sindrom de drojdie.3

Pacientul tipic cu drojdie este de sex feminin, deoarece femeile au de opt ori mai multe şanse de a experimenta sindromul de drojdie în comparaţie cu bărbaţii din cauza efectelor estrogenului, pilulelor anticoncepţionale şi numărului mai mare de prescripţii pentru antibiotice (Caseta 51-1).4

Factori cauzali

Candidoza cronică este un exemplu clasic de afecţiune „multifactorială", aşa cum se arată în Caseta 51-2. Prin urmare, cel mai eficient tratament presupune abordarea şi corectarea factorilor care predispun la creşterea excesivă a C. albicans. Implică mult mai mult decât uciderea drojdiei cu agenţi antifungici, fie sintetici sau naturali.

Antibiotice

Utilizarea prelungită a antibioticelor este considerată a fi cel mai important factor în dezvoltarea candidozei cronice în majoritatea cazurilor. Antibioticele, prin suprimarea bacteriilor intestinale normale care previn creşterea excesivă a drojdiei şi suprimarea sistemului imunitar, promovează puternic creşterea excesivă a Candida.

Există puţine argumente că, atunci când sunt utilizate în mod corespunzător, antibioticele salvează vieţi. Cu toate acestea, există, de asemenea, puţine argumente conform cărora antibioticele sunt suprautilizate în mod serios. Deşi utilizarea adecvată a antibioticelor are sens medical, ceea ce nu are sens este dependenţa de ele pentru afecţiuni precum acneea, infecţiile recurente ale vezicii urinare, infecţiile cronice ale urechii, sinuzita cronică, bronşita cronică şi durerile de gât nonbacteriene. Bazarea pe antibiotice în tratamentul acestor afecţiuni nu are sens, deoarece fie antibioticele oferă rareori beneficii, fie aceste afecţiuni sunt tratate eficient cu măsuri naturale.

CASETA 51-1 Profilul pacientului cu candidoză cronică tipică

CASETA 51-2 Factori predispozanţi la creşterea excesivă a Candida albicans

Scăderea secreţiilor digestive

Factori dietetici

Imunitatea afectată

Deficienţă de nutrienţi

Medicamente (în special antibiotice)

Funcţie hepatică afectată

Stările de boală subiacente

Flora intestinală alterată

Utilizarea prelungită a antibioticelor

Sindroame legate de sindromul de drojdie

În cele din urmă, „sindromul de drojdie" va fi probabil înlocuit cu un termen mai cuprinzător, care să includă creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire şi sindromul intestinului permeabil. Ambele afecţiuni sunt adesea asociate cu creşterea excesivă a C. albicans şi pot produce simptome identice cu sindromul de drojdie. Pentru o discuţie suplimentară despre creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire şi sindromul intestinului permeabil, a se vedea capitolele 10 şi 20.

p DIAGNOSTIC

Chestionar

Una dintre cele mai utile metode de screening pentru determinarea probabilităţii de apariţie a bolilor legate de drojdie este un chestionar cuprinzător (vezi Anexa 1).

Deşi chestionarul Candida poate ajuta, cea mai bună metodă de diagnosticare a candidozei cronice este evaluarea clinică de către un medic cu cunoştinţe despre bolile legate de drojdie. Mai mult ca sigur, modul în care medicul va diagnostica sindromul de drojdie se va baza pe judecata clinică dintr-un istoric medical detaliat şi un chestionar pentru pacient. El sau ea poate folosi, de asemenea, tehnici de laborator, cum ar fi culturi de scaun pentru C. albicans şi măsurarea nivelurilor de anticorpi la C. albicans sau antigenele C. albicans din sânge. Deşi aceste examinări de laborator sunt instrumente utile de diagnosticare, ele ar trebui folosite pentru a confirma diagnosticul. Cu alte cuvinte, diagnosticul se face cel mai bine prin evaluarea istoricului pacientului şi a tabloului clinic.

Analiza cuprinzătoare a scaunului digestiv

În loc să cultive pur şi simplu o probă de scaun pentru prezenţa C. albicans, analiza cuprinzătoare a scaunului digestiv (CDSA) este mai utilă din punct de vedere clinic (discutată în detaliu în Capitolul 27). Această baterie de teste de laborator de diagnostic integrat evaluează digestia, funcţia intestinală, mediul intestinal şi absorbţia prin examinarea atentă a scaunului. Este un instrument util în determinarea tulburărilor digestive care este probabil să fie factorul de bază responsabil pentru creşterea excesivă a C. albicans. În plus, CDSA poate determina că simptomele nu sunt legate de creşterea excesivă a C. albicans, ci mai degrabă de condiţii precum creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire şi sindromul intestinului permeabil.

Nivelurile de anticorpi şi antigen

O altă metodă de laborator pentru a confirma prezența creșterii excesive a C. albicans este măsurarea nivelului de anticorpi la Candida sau a nivelului de antigene din sânge.3,5 Cu toate acestea, aceste teste sunt rareori necesare, deoarece rezultatele de obicei confirmă doar ceea ce dezvăluie istoricul pacientului, examenul fizic și CDSA. Prin urmare, testul nu schimbă cursul acțiunii. Cu toate acestea, unii pacienți și medici pot dori confirmarea faptului că C. albicans este un factor responsabil în ecuația de sănătate a pacientului. În această situație, studiile de sânge pot fi de ajutor și pot fi folosite și ca modalitate de monitorizare a terapiei.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

O abordare cuprinzătoare este mai eficientă în tratarea candidozei cronice decât simpla încercare de a ucide C. albicans cu un medicament sau un agent natural anti-C. albicans. Medicamente precum nistatina, ketoconazolul și Diflucan, precum și diverși agenți naturali anti-C. albicans, produc rareori rezultate semnificative pe termen lung, deoarece nu reușesc să abordeze factorii care stau la baza care promovează creșterea excesivă a C. albicans. Abordarea farmaceutică este un pic ca a încerca să pliviți o grădină prin simpla tăiere a buruienilor, în loc să le scoateți de la rădăcini. Cu toate acestea, în multe cazuri este util să se încerce eradicarea C. albicans din sistem, de preferință cu ajutorul terapiilor naturale anti- C. albicans, cum ar fi preparatele cu acid caprilic cu eliberare temporizată, preparatele cu ulei volatil acoperite enteric sau preparatele cu usturoi proaspăt. O cultură de scaun ulterioară și determinarea antigenului C. albicans vor confirma dacă C. albicans a fost eliminat. Dacă are și simptomele sunt încă evidente, este probabil ca simptomele pe care le experimentează pacienții să nu aibă legătură cu o creștere excesivă a C. albicans. Simptome similare cu cele atribuite candidozei cronice pot fi cauzate de creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire. În acest scenariu, enzimele pancreatice și plantele care conțin berberină, cum ar fi sigiliu de aur, pot fi de ajutor.

Pe lângă utilizarea agenților naturali pentru eradicarea C. albicans, este important să se abordeze factorii predispozanți, să se recomande o dietă de control al C. albicans și să se susțină diferite sisteme ale corpului în funcție de nevoile individuale ale pacientului.

Dieta

O serie de factori dietetici par să promoveze creșterea excesivă a C. albicans. Cei mai importanți factori sunt un aport ridicat de zahăr, lapte și alte produse lactate; alimente care conțin un conținut ridicat de drojdie sau mucegai; și alergii alimentare.

Zahăr

Zahărul este principalul nutrient al C. albicans. Este bine acceptat că restricția aportului de zahăr este o necesitate absolută în tratamentul candidozei cronice. Majoritatea pacienților se descurcă bine evitând pur și simplu zahărul rafinat și cantitățile mari de miere, sirop de arțar și suc de fructe.1-4

Lapte și alte produse lactate

Mai multe motive pentru a restricţiona sau elimina aportul de lapte la pacienţii cu candidoză cronică sunt următoarele:

Conţinutul ridicat de lactoză promovează creşterea excesivă a Candida.

Laptele este unul dintre cei mai frecventi alergeni alimentari.

Laptele poate conţine urme de antibiotice, care pot perturba şi mai mult flora bacteriană gastro-intestinală şi pot favoriza creşterea excesivă a Candida.1'4

Alimente care conţin mucegai şi drojdie

Mulţi experţi recomandă, în general, persoanelor cu candidoză cronică să evite alimentele cu un conţinut ridicat de drojdie sau mucegai, inclusiv băuturile alcoolice, brânzeturile, fructele uscate şi alunele. Deşi mulţi pacienţi cu candidoză cronică pot tolera aceste alimente, credem că este totuşi o idee bună să le eliminăm din dietă. Cel puţin ar trebui evitate până când situaţia este sub control.1'4

Alergii alimentare

Alergiile alimentare sunt o altă descoperire frecventă la pacienţii cu sindrom de drojdie.3 Testele imunosorbente legate de enzime, care determină atât alergiile alimentare mediate de imunoglobulina-E, cât şi de imunoglobulina-G, sunt adesea utile în identificarea alergiilor alimentare.

hipoclorhidrie

Un pas important în tratarea candidozei cronice în multe cazuri este îmbunătăţirea secreţiilor digestive. Acidul clorhidric gastric, enzimele pancreatice şi bila, toate inhibă creşterea excesivă a C. albicans şi împiedică pătrunderea acestuia în suprafeţele absorbante ale intestinului subţire. Scăderea secreţiei oricăreia dintre aceste componente digestive importante poate duce la creşterea excesivă a C. albicans în tractul gastro-intestinal. Prin urmare, restabilirea secreţiilor digestive normale prin utilizarea suplimentării de acid clorhidric, enzime pancreatice şi substanţe care promovează fluxul biliar este critică în tratamentul candidozei cronice. CDSA poate oferi informaţii valoroase în identificarea factorului cel mai important.

Persoanele care iau medicamente antiulceroase precum Tagamet (cimetidină) şi Zantac (ranitidină) dezvoltă de fapt creşterea excesivă a C. albicans în stomac.6 Această apariţie subliniază importanţa acidului clorhidric în prevenirea creşterii excesive a C. albicans. Restabilirea nivelurilor adecvate de acid gastric prin suplimente de acid clorhidric este adesea destul de utilă în candidoza cronică.

Enzimele pancreatice pot fi, de asemenea, utile în tratamentul candidozei cronice. Pe lângă faptul că sunt necesare pentru digestia proteinelor, proteazele îndeplinesc câteva alte funcţii importante. Proteazele sunt în mare parte responsabile pentru menţinerea intestinului subţire liber de paraziţi (inclusiv bacterii, drojdie, protozoare şi viermi

intestinali).7,8 Lipsa proteazelor sau a altor secreţii digestive creşte foarte mult riscul unei persoane de a avea o infecţie intestinală, inclusiv infecţii cronice cu C. albicans ale tractului gastrointestinal.

Creşterea imunităţii

Infecţiile recurente sau cronice, inclusiv candidoza cronică, sunt caracterizate de un sistem imunitar deprimat. Ceea ce face dificil pentru aceşti oameni să depăşească candidoza cronică este un ciclu repetitiv - un sistem imunitar compromis duce la infecţie, iar infecţia duce la deteriorarea sistemului imunitar, slăbind şi mai mult rezistenţa.

Importanţa unei funcţii imunitare sănătoase care protejează împotriva creşterii excesive a C. albicans este bine cunoscută de orice medic care a văzut un pacient care a dobândit sindromul imunodeficienţei (SIDA) sau ia medicamente care suprimă sistemul imunitar. În ambele cazuri, creşterea excesivă severă a C. albicans este o caracteristică distinctă. Apariţia creşterii excesive a C. albicans în aceste condiţii oferă dovezi considerabile că atingerea unei funcţii imune mai bune este absolut esenţială la pacientul cu candidoză cronică.

În plus, pacienţii cu candidoză cronică au adesea alte infecţii cronice, probabil din cauza unui sistem imunitar deprimat. În mod obişnuit, această deprimare a funcţiei imune este legată de scăderea funcţiei timusului care se prezintă în primul rând ca imunitate mediată celulară deprimată. Deşi testele de laborator costisitoare pot documenta această depresie, este mai bine să ne bazăm pe istoricul infecţiilor virale repetate (inclusiv răceala comună), focare de herpes labial sau herpes genital şi infecţii prostatice (bărbaţi) sau vaginale (femei).

Cauzele funcţiei imune deprimate în candidoză

Pacientul cu candidoză cronică este de obicei blocat într-un cerc vicios (Figura 51-1). În ceea ce priveşte sistemul imunitar, un eveniment declanşator, cum ar fi utilizarea de antibiotice sau deficienţa de nutrienţi (caseta 51-3) poate duce la suprimarea imunităţii, permiţând C. albicans să crească excesiv şi să devină mai ferm înrădăcinat în mucoasa tractului gastro-intestinal. Odată ce organismul se ataşează de celulele intestinale, el concurează cu celula şi, în cele din urmă, cu întregul corp pentru nutriţie - potenţial furând organismul de nutriţia vitală. În plus, C. albicans secretă un număr mare de micotoxine şi antigene.9,10 C. albicans este denumit organism „poliantigenic” deoarece au fost identificaţi mai mult de 79 de antigene distincte. Din cauza

CASETA 51-3 Declanşatoare ale imunităţii afectate în candidoză

Utilizarea antibioticelor

Utilizarea corticosteroizilor

Alte medicamente care suprimă sistemul imunitar

Deficienţă de nutrienţi

Alergii alimentare

Dieta bogata in zahar

Stres

acest număr imens de antigeni, o creştere excesivă a C. albicans taxează foarte mult sistemul imunitar.

Restabilirea funcţiei imune corespunzătoare

Restabilirea funcţiei imune adecvate este unul dintre obiectivele cheie în tratamentul candidozei cronice. Nu există un singur glonţ magic care să restabilească imediat funcţia imunitară la pacienţii cu candidoză cronică. În schimb, se utilizează o abordare cuprinzătoare care implică stilul de viaţă, managementul stresului, exerciţii fizice, dietă, suplimente nutriţionale, terapie glandulară şi utilizarea medicamentelor pe bază de plante.

Poate cea mai eficientă intervenţie în restabilirea unui sistem imunitar sănătos este utilizarea măsurilor menite să îmbunătăţească funcţia timusului. Remisia clinică a candidozei orale s-a dovedit a fi dependentă în mod critic de funcţia celulelor T.11,12 Nu este surprinzător, candidoza orală apare la aproximativ 90% dintre persoanele pozitive cu virusul imunodeficienţei umane. Se presupune că îmbunătăţirea imunităţii mediate de timus este esenţială şi în remisiunea candidozei cronice. Promovarea activităţii optime a glandei timus implică următoarele:

Prevenirea involuţiei sau contracţiei timice prin asigurarea unui aport alimentar adecvat de nutrienţi antioxidanti, cum ar fi caroteni, vitamina C, vitamina E, zinc şi seleniu

Utilizarea nutrienţilor care sunt necesari în fabricarea sau acţiunea hormonilor timici

Promovarea detoxifierii

Pacienţii cu candidoză cronică prezintă, de obicei, multiple sensibilităţi chimice şi alergii, un indicator că reacţiile de detoxifiere sunt stresate. Prin urmare, funcţia lor hepatică trebuie susţinută. Îmbunătăţirea sănătăţii ficatului şi promovarea detoxifierii pot fi unul dintre cei mai critici factori în tratamentul cu succes al candidozei.

Afectarea ficatului este adesea un factor de bază al candidozei cronice, precum şi al oboselii cronice. Atunci când ficatul este chiar uşor deteriorat de toxinele chimice, funcţia imunitară este grav compromisă.

Efectul de suprimare a sistemului imunitar al leziunilor hepatice nevirale a fost demonstrat în mod repetat în studii experimentale pe animale şi studii pe oameni. De exemplu, atunci când ficatul unui şobolan este deteriorat de o toxină chimică, funcţia imunitară este grav împiedicată.13 Leziunile hepatice sunt, de asemenea, legate de creşterea excesivă a C. albicans, aşa cum este evident în studiile cu şoareci care demonstrează că atunci când ficatul este chiar uşor deteriorat, C. albicans străbate corpul14.

O abordare raţională pentru a ajuta la detoxifierea organismului implică următoarele:

O dietă axată pe fructe şi legume proaspete, cereale integrale, leguminoase, nuci şi seminţe

Un stil de viaţă sănătos, inclusiv evitarea alcoolului şi exerciţii fizice regulate

Un supliment multiplu de vitamine şi minerale de mare potenţă

Formule lipotrope şi silimarină pentru a proteja ficatul şi a îmbunătăţi funcţia hepatică

Un post de 3 zile la schimbarea fiecărui anotimp

Dacă oricare dintre factorii din Caseta 51-4 se aplică pacientului, îmbunătăţirea detoxificării este un obiectiv terapeutic major.

Factori lipotropi

Nutrienţii colină, betainăşi metionină sunt adesea benefice în îmbunătăţirea funcţiei hepatice şi a reacţiilor de detoxifiere. Aceşti compuşi, denumiţi agenţi lipotropi, promovează fluxul de grăsime şi bilă către şi dinspre ficat. În esenţă, ele produc un efect „decongestionant" asupra ficatului şi promovează îmbunătăţirea ficatului

CASETA 51-4 Indicaţii ale necesităţii de detoxifiere

Mai mult de 20 lb supraponderali

Diabet

Prezenţa calculilor biliari

Istoricul consumului intens de alcool

Psoriazis

Utilizarea hormonilor steroizi naturali şi sintetici

Steroizi anabolizanţi

Estrogeni

Contraceptive orale

Expunere mare la anumite substanţe chimice sau medicamente

Solvenţi de curăţare

Pesticide

Antibiotice

Diuretice

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Hormonul tiroidian

Istoric de hepatită virală

funcţia şi metabolismul grăsimilor. Formulele care conţin agenţi lipotropi sunt utile în îmbunătăţirea reacţiilor de detoxifiere şi a altor funcţii hepatice. Formulele lipotropice au fost utilizate pentru o mare varietate de afecţiuni de către medicii orientaţi spre nutriţie, inclusiv o serie de afecţiuni hepatice, cum ar fi hepatita, ciroza şi bolile hepatice induse de chimicale. Doza zilnică ar trebui să fie de 1000 mg de colină şi 1000 mg de metionină sau cisteină sau ambele.

Formulele lipotrope par să mărească nivelurile a două substanţe hepatice importante: S-adenosil-metionina, compusul lipotrop major din ficat şi glutation, unul dintre compuşii majori de detoxifiere din ficat.15,16.

Promovarea eliminării

Pe lângă susţinerea directă a funcţiei hepatice, detoxifierea adecvată implică şi promovarea eliminării adecvate. O dietă care se concentrează pe alimente vegetale bogate în fibre ar trebui să fie suficientă pentru a promova o eliminare adecvată prin furnizarea unei cantităţi ample de fibre alimentare. Dacă este nevoie de sprijin suplimentar, pot fi prescrise formule de fibre. Aceste formule sunt compuse din fibre vegetale naturale derivate din seminţe de psyllium, alge, agar, pectină şi gume de plante precum karaya şi guar. Alternativ, ele pot fi polizaharide semisintetice purificate, cum ar fi metilceluloza şi carboximetilceluloza de sodiu. Laxativele care conţin psyllium sunt cele mai populare şi de obicei cele mai eficiente. Formulele cu fibre se apropie cel mai mult de mecanismul natural care promovează mişcarea intestinală. În tratamentul candidozei, trebuie recomandate 3 până la 5 g de fibre solubile la culcare, mai ales dacă se folosesc terapii anti-drojdie, pentru a se asigura că celulele moarte de drojdie sunt excretate şi nu absorbite.

Probioticele

Flora intestinală joacă un rol major în sănătatea gazdei, în special în lupta împotriva infecţiei tractului gastrointestinal.17,18 Flora intestinală este strâns implicată în starea nutriţională a gazdei şi afectează funcţia sistemului imunitar, metabolismul colesterolului, carcinogeneza şi îmbătrânirea. Datorită importanţei Lactobacillus acidophilus şi Bacterium bifidum pentru sănătatea umană, suplimentele probiotice pot fi utilizate pentru a promova o stare generală de sănătate bună. Cu toate acestea, probioticele au mai multe utilizări specifice. Cele patru utilizări principale legate de candidoza cronică sunt promovarea unui mediu intestinal adecvat, terapia postantibiotică, infecţiile vaginale cu drojdie şi infecţiile tractului urinar.

Doza unui supliment comercial probiotic se bazează pe numărul de organisme vii. Ingerarea a 5 până la 10 miliarde de celule viabile de L. acidophilus sau B. bifidum zilnic este o doză

suficientă pentru majoritatea oamenilor. Cantităţile care depăşesc acestea pot induce tulburări uşoare ale GI, în timp ce cantităţi mai mici pot să nu poată coloniza tractul GI.

Consultaţi capitolele 115 şi 116 pentru o discuţie mai cuprinzătoare despre aceşti agenţi utili.

Agenţi naturali anti-drojdie

O serie de agenţi naturali şi-au dovedit activitate împotriva C. albicans. Totuşi, în loc să se bazeze pe aceşti agenţi ca terapie primară, este important să se abordeze factorii care predispun la candidoza cronică, în special lipsa acidului clorhidric sau a enzimelor pancreatice. Cele cinci abordări pe care ne simţim cel mai confortabil să le recomandăm ca agenţi naturali împotriva C. albicans sunt următoarele:

Acid caprilic

Plante care conţin berberină

Usturoi

Preparate de ulei volatil cu acoperire enterică

Propolis

Majoritatea, dar nu toţi, pacienţii pot obţine beneficii din agenţii naturali descrişi aici, mai degrabă decât din abordarea medicamentoasă. Folosirea oricărei terapii anti-drojdie eficace în sine are ca rezultat probabil reacţia Herxheimer („dipariţie") datorită uciderii rapide a organismului şi absorbţiei ulterioare a cantităţilor mari de toxine de drojdie, particule celulare şi antigene. Reacţia Herxheimer se referă la o agravare a simptomelor ca urmare a acestei morţii. Reacţia Herxheimer poate fi minimizată prin următoarele măsuri:

Urmând recomandările dietetice cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a lua un agent anti-drojdie

Sprijinirea ficatului urmând recomandările făcute mai devreme

Începeţi oricare dintre medicamentele anti-drojdie descrise anterior în doze mici şi creşteţi treptat dozele în decurs de 1 lună pentru a obţine doza terapeutică completă

Acid caprilic

Acidul caprilic este un acid gras natural care a fost raportat a fi un compus antifungic eficient în tratamentul candidozei.19,20 Deoarece acidul caprilic este uşor absorbit în intestine, este necesar să se ia formule de acid caprilic cu eliberare temporizată sau acoperite enteric pentru a permite eliberarea treptată în întregul tract intestinal. 2000 mg cu mese.

Plante care conţin berberină

Plantele care conţin berberină includ sigiliu de aur (Hydrastis canadensis), arpaş (Berberis vulgaris), struguri din Oregon (Berberis aquifolium) şi fire de aur (Coptis chinensis). Berberina, un alcaloid, a fost studiat pe larg atât în medii experimentale, cât şi clinice pentru activitatea sa antibiotică. Berberina prezintă un spectru larg de activitate antibiotică, având activitate antibiotică împotriva bacteriilor, protozoarelor şi ciupercilor, inclusiv C. albicans.2 2

Acţiunea antibiotică a Berberinei împotriva unora dintre aceşti agenţi patogeni este de fapt mai puternică decât cea a antibioticelor utilizate în mod obişnuit pentru bolile cauzate de aceşti agenţi patogeni. Plantele care conţin berberină trebuie luate în considerare în procesele infecţioase care implică organismele menţionate anterior. Acţiunea berberinei în inhibarea C. albicans, precum şi a bacteriilor patogene, previne creşterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor.

Diareea este un simptom comun la pacienţii cu candidoză cronică. Berberina a demonstrat o activitate antidiareică remarcabilă chiar şi în cele mai severe cazuri. Rezultate clinice pozitive au fost demonstrate cu berberina în ameliorarea diareei în cazuri de holeră, amebiază, giardioză şi alte cauze de infecţie gastro-intestinală acută (de exemplu, Escherichia coli, Shigella, Salmonella şi Klebsiella) şi pot, de asemenea, ameliora diareea observată la pacienţii cu candidoză cronică.

Doza oricărei plante care conţine berberină ar trebui să se bazeze pe conţinutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, sunt preferate extractele standardizate. Dozele de trei ori pe zi sunt după cum urmează:

Rădăcină uscată sau infuzie (ceai), 2 până la 4 g

Tinctură (1:5), 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe)

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi), 250 până la 500 mg

Reţineţi că dozele recomandate pentru berberină ar fi de 25 până la 50 mg de trei ori pe zi sau o doză zilnică de până la 150 mg. Această doză este în concordanţă cu intervalul de dozare din studiile clinice pozitive la pacienţii cu infecţii gastrointestinale. Pentru copii, este adecvată o doză bazată pe greutatea corporală. Doza zilnică ar fi echivalentul a 5 până la 10 mg de berberină/kg (2,2 lb) greutate corporală.

Berberina şi plantele care conţin berberină sunt, în general, netoxice la dozele recomandate; cu toate acestea, plantele care conţin berberină nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii, iar dozele mai mari pot interfera cu metabolismul vitaminei B.36

Allium Sativum. Usturoiul a demonstrat o activitate antifungică semnificativă. Inhibarea C. albicans atât în studiile pe animale, cât şi în eprubetă (in vitro) au arătat

că este mai puternic decât nistatina, violetul de genţiană şi alţi şase agenţi antifungici reputaţi.

Utilizarea clinică modernă a usturoiului include utilizarea preparatelor comerciale menite să ofere beneficiile usturoiului fără miros. Aceste preparate sunt preparate în aşa fel încât alicina să nu se formeze până când tableta acoperită enteric este eliberată în intestinul subţire şi gros.

Tratamentul candidozei cronice necesită o doză zilnică de cel puţin 10 mg alicină sau un potenţial total al alicinei de 4000 mcg. Această cantitate este egală cu aproximativ un căţel (4 g) de usturoi proaspăt. Depăşind această doză cu aceste preparate, de obicei, mirosul de usturoi este detectabil.

Uleiuri volatile acoperite enteric

Uleiurile volatile din oregano, cimbru, mentă şi rozmarin sunt toţi agenţi antifungici eficienţi. Un studiu a comparat antiC. efectul albicans al uleiului de oregano cu cel al acidului caprilic.40 Deşi concentraţia minimă inhibitorie a uleiului de oregano a fost mai mică de 0,1 mg/mL şi supravieţuirea de 0,1% a C. albicans a avut loc la o concentraţie de 45 mg/mL, concentraţia minimă inhibitoare a acidului caprilic a fost mai mică de 500 mg/mL şi 0,1% a supravieţuit la concentraţie de 0,1% mg/mL. Aceste rezultate indică faptul că anti-C. Activitatea albicans a uleiului de oregano este de peste 100 de ori mai puternică decât acidul caprilic. Deoarece uleiurile volatile sunt absorbite rapid şi asociate cu inducerea arsurilor la stomac, se recomandă o acoperire enterică pentru a asigura livrarea la intestinul subţire şi gros. O doză eficientă pentru un preparat de ulei volatil acoperit enteric este de 0,2 până la 0,4 ml de două ori pe zi între mese.

Melaleuca Alternifolia. Uleiul de arbore de ceai este o altă opţiune, mai ales în tratamentul topic al infecţiilor cu Candida, cum ar fi afte sau infecţie vaginală cu drojdie. Într-un studiu deschis, 27 de pacienţi cu SIDA şi candidoză orală refractari clinic la fluconazol au fost randomizaţi pentru a primi fie o soluţie orală Melaleuca alternifolia pe bază de alcool, fie fără alcool, de 4 ori pe zi, timp de 2 până la 4 săptămâni. În general, 60% dintre pacienţi au demonstrat un răspuns clinic la această soluţie orală (şapte pacienţi au fost vindecaţi şi opt pacienţi s-au îmbunătăţit clinic) la evaluarea de 4 săptămâni.41

Propolis

Propolisul a demonstrat o activitate antimicrobiană considerabilă in vitro împotriva C. albicans, precum şi o capacitate de a spori eficacitatea medicamentelor antifungice convenţionale.42-45 Activitatea sa citotoxică împotriva C. albicans, împreună cu efectele sale de îmbunătăţire a sistemului imunitar, fac din propolis un candidat puternic pentru tratamentul candidozei cronice.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Următoarea este o abordare cuprinzătoare pas cu pas pentru eliminarea cu succes a candidozei cronice.

Pasul 1. Identificaţi şi abordaţi factorii predispozanţi:

Eliminaţi utilizarea antibioticelor, steroizilor, medicamentelor imunosupresoare şi a pilulelor contraceptive (cu excepţia cazului în care există o necesitate medicală absolută)

Efectuaţi un CDSA

Urmaţi recomandările specifice dacă factorul predispozant identificabil este factorii dietetici, imunitatea afectată, funcţia hepatică afectată sau o stare de boală subiacentă

Pasul 2. Recomandaţi dieta de control al C. albicans:

Elimina zaharurile rafinate si simple

Eliminaţi laptele şi alte produse lactate

Eliminaţi alimentele cu un conţinut ridicat de drojdie sau mucegai, inclusiv băuturi alcoolice, brânzeturi, fructe uscate, pepeni şi alune

Eliminaţi toate alergiile alimentare cunoscute sau suspectate

Pasul 3. Oferiţi suport nutriţional:

O formulă multiplă de vitamine şi minerale de mare potenţă

Antioxidanţi suplimentari

1 lingură de ulei de seminţe de in pe zi

Pasul 4. Susţine funcţia imunitară:

Promovaţi o atitudine mentală pozitivă

Ajutaţi pacienţii să facă faţă stresului prin predarea tehnicilor pozitive de stres

Se recomandă evitarea alcoolului, zahărului, fumatului şi a nivelurilor crescute de colesterol, care pot afecta funcţia imunitară

Recomand multă odihnă şi somn bun

Urmaţi recomandările suplimentare oferite în Capitolul 56 despre Suportul imunitar.

Pasul 5. Promovaţi detoxifierea şi eliminarea:

Se recomandă 3 până la 5 g dintr-o sursă de fibre solubile în apă, cum ar fi guma de guar, seminţe de psyllium sau pectină pe timp de noapte

Dacă este necesar, recomandaţi factori lipotropi şi silimarină pentru a îmbunătăţi funcţia hepatică

Pasul 6. Recomandaţi probiotice:

Doză: 5 până la 10 miliarde de celule viabile de L. acidophilus şi B. bifidum zilnic

Pasul 7. Utilizaţi terapia adecvată împotriva drojdiei:

În mod ideal, utilizaţi suplimentele nutriţionale sau pe bază de plante recomandate, sau ambele, pentru a ajuta la controlul împotriva creşterii excesive a drojdiei şi pentru a promova o floră bacteriană sănătoasă.

Dacă este necesar, utilizaţi în mod corespunzător medicamentele prescrise pentru drojdie

Aceşti paşi simpli ar trebui să aibă grijă de candidoza cronică în majoritatea cazurilor. Dacă un pacient urmează aceste linii directoare şi nu reuşeşte să obţină o îmbunătăţire semnificativă sau o rezoluţie completă, este necesară o evaluare suplimentară pentru a determina dacă candidoza cronică este factorul de bază. Repetarea culturilor de scaun şi a nivelurilor de antigen sunt adesea utile în acest scop. Dacă organismul nu a fost eradicat, se pot utiliza antibiotice mai puternice, pe bază de prescripţie medicală, împreună cu celelalte recomandări generale.

REFERINȚE

Truss O. Diagnosticul lipsă. Birmingham, AL: http://www.missingdiagnosis.com, 1983.

Crook WG. Conexiunea cu drojdie. a 2-a ed. Jackson, TN: Cărţi profesionale; 1984.

Kroker GF. Candidoza cronică şi alergie. În: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. Alergie şi intoleranţă alimentară. Philadelphia: WB Saunders; 1987:850872.

Crook WG. Legătura de drojdie şi femeia. Jackson, TN: Cărţi profesionale; 1995.

Bauman DS, Hagglund HE. Corelaţia dintre anumite plângeri cronice polisistem şi un imunotest enzimatic cu antigenele Candida albicans. J Advancement Med. 1991;4:5-19.

Boero M, Pera A, Andriulli A, et al. Creşterea excesivă a Candida în sucul gastric la subiecţii cu ulcer peptic pe termen scurt şi lung tratament cu antagonişti ai receptorilor H2. Digestie. 1983;28:158-163.

Rubinstein E, Mark Z, Haspel J, et al. Activitatea antibacteriană a lichidului pancreatic. Gastroenterol. 1985;88: 927-932.

Sarker SA, Gyr K. Mecanisme de apărare non-imunologice ale intestinului. Intestin. 1992;33:987-993.

Iwata K. Toxine produse de Candida albicans. Contrib Microbiol Immunol. 1977;4:77-85.

Axelsen NH. Analiza precipitinelor umane de Candida prin imunoelectroforeză cantitativă: un model pentru analiza sistemelor complexe antigen-anticorp microbian. Scand J Immunol. 1976;5:177-190.

Farah CS, Elahi S, Drysdale K, et al. Rolul principal pentru limfocitele T CD4(+) în recuperarea din candidoza orofaringiană. Infectează Imun. 2002;70:724-731.

Fidel Jr PL. Imunitatea la Candida. Dis. orală. 2002;8(suppl 2):69-75.

Klein A, Pappas SC, Gordon P, et al. Efectul leziunilor hepatice nevirale asupra raportului ajutor/supresor al limfocitelor T. Clin Immunol Immunopathol. 1988;46:214-220.

Abe F, Nagata S, Hotchi M. Candidoza experimentală în leziunea ficatului. Micopatologie. 1987;100:37-42.

Barak AJ, Beckenhauer HC, Junnila M,

et al. Betaina alimentară promovează generarea hepatică de S-adenosilmetionină şi protejează ficatul de infiltrarea grasă indusă de etanol. Alcool Clin Exp Res. 1993;17:552-555.

Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, et al. Colina, un nutrient esenţial pentru oameni. FASEB J. 1991;5:2093-2098.

Isolauri E. Probiotice în boala umană. Am J Clin Nutr. 2001;73:1142S-116S.

Sullivan A, Nord CE. Locul probioticelor în infecţiile intestinale umane. Int J Agenţi antimicrobi. 2002;20:313-319.

Keeney EL. caprilat de sodiu. Un tratament nou şi eficient al moniliazei pielii şi mucoaselor. Bull Johns Hopkins Hosp. 1946;78:333-339.

Neuhauser I, Gustus EL. Tratament de succes al moniliazei intestinale cu complex de răşini de acizi graşi. Arch Intern Med. 1954;93:53-60.

Schwabe AD, Bennett LR, Bowman LP. Absorbţia şi oxidarea acidului octanoic la om. J Appl Physiol. 1964;19:335-337.

Hahn FE, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină. Activitatea antimicrobiană, biotestul şi modul de acţiune. Can J Microbiol. 1969;15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II. Berberină, fizostigmină şi sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol. 1952;8:71-78.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creşterii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia şi Trichomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85:417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Ghosh AK, Rakshit MM, Ghosh DK. Efectul clorurii de berberină asupra Leishmania donovani. Indian J Med Res. 1983;78:407-416.

Mahajan VM, Sharma A, Rattan A. Activitatea antimicotică a sulfatului de berberină. Un alcaloid dintr-o plantă medicinală indiană. Sabouraudia. 1982;20:79-81.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129:866.

Bhakat MP, Nandi N, Pal HK şi colab. Studiu terapeutic al sulfatului de berberină în gastroenterita nespecifică. Indian Med J. 1974;68:19-23.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberina în tratamentul diareei. Indian Pediatr. 1971;8:462-465.

Sharma R, Joshi CK, Goyal RK. Tanatul de berberină în diareea acută. Indian Pediatr. 1970;7:496-501.

Choudhry VP, Sabir M, Bhide VN. Berberină în giardioză. Indian Pediatr. 1972;9:143-146.

Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al. Studiu controlat randomizat al terapiei cu sulfat de berberină pentru diareea cauzată de Escherichia coli enterotoxigenă şi Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987;155:979-984.

Kowalewski Z, Mrozikiewicz A, Bobkiewicz T, et al. [Toxicitatea sulfatului de berberină.] Acta Pol Pharm. 1975;32:113-120. [în poloneză].

Moore GS, Atkins RD. Efectele fungicide şi fungistatice ale unui extract apos de usturoi asupra ciupercilor asemănătoare drojdiei importante din punct de vedere medical. Micologia. 1977;69:341-348.

Sandhu DK, Warraich MK, Singh S. Sensibilitatea drojdiilor izolate din cazuri de vaginită la extractele apoase de usturoi. Mykosen. 1980;23:691-698.

Prasad G, Sharma VD. Eficacitatea tratamentului cu usturoi (Allium sativum) împotriva candidozei experimentale la pui. Br Vet J. 1980;136:448-451.

Stiles JC, Sparks W, Ronzio RA. Inhibarea Candida albicans de către oregano. J Appl Nutr. 1995;47:96-102.

Vazquez JA, Zawawi AA. Eficacitatea soluţiei orale de melaleuca pe bază de alcool şi fără alcool pentru tratamentul candidozei orofaringiene refractare la fluconazol la pacienţii cu SIDA. Testele HIV Clin. 2002;3:379-385.

Stepanovic S, Antic N, Dakic I, et al.

Activitatea antimicrobiană in vitro a propolisului şi sinergia dintre propolis şi medicamentele antimicrobiene. Microbiol Res. 2003;158:353-357.

Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, et al. Activitatea antifungică a propolisului asupra diferitelor specii de Candida. Micoze. 2001;44:375-378.

D'Auria FD, Tecca M, Scazzocchio F, et al. Efectul propolisului asupra factorilor de virulenţă ai Candida albicans. J Chemother. 2003;15:454-460.

Martins RS, Pereira Jr ES, Lima SM şi colab. Efectul extractului de propolis cu etanol comercial asupra creşterii in vitro a Candida albicans colectată de la pacienţi brazilieni seropozitivi şi HIV seronegativi cu candidoză orală. J Oral Sci. 2002;44:41-48.

CAPITOLUL 52

Fibre alimentare

Michael Lyon, BSc, MD

P INTRODUCERE

Antropologie

Cu posibila excepţie a vânătorilor din era glaciară, majoritatea culturilor primitive consumau cantităţi foarte mari de fibre alimentare. Oamenii timpurii au obţinut fibre în principal sub formă de fibre solubile din fructe, legume şi legume rădăcinoase. Odată cu apariţia cultivării cerealelor, dieta umană s-a mutat mai mult către fibre insolubile, care au efecte metabolice mai puţin benefice, în special în contextul unui aport mai mare de carbohidraţi. Deşi dieta originală a inuiţilor din nordul îndepărtat era, din punct de vedere caloric, foarte bogată în grăsimi animale şi, într-o măsură mai mică, în proteine animale, aceştia şi-au suplimentat în mod extensiv dieta cu fructe de pădure de sezon, rădăcini, diferite plante şi alge marine; astfel, au consumat cantităţi relativ mari de fibre. Mai la sud, popoarele indigene au folosit pe scară largă numeroase alimente vegetale care au contribuit la un aport mare de fibre alimentare.1 În întreaga lume, există puţine exemple de popoare indigene a căror dietă tradiţională nu a furnizat cantităţi foarte mari de fibre. Numai odată cu apariţia prelucrării şi rafinării alimentelor comerciale, dieta umană a fost atât de slabă în fibre alimentare.

Istorie

Deşi trăim o renaştere contemporană a interesului medical în jurul fibrei, referirile la fibrele alimentare au existat de mult timp în literatura medicală în scrierile unor figuri istorice precum Hipocrate, medicul persan din secolul al IX-lea Hakim şi fraţii Kellogg din Statele Unite. a început cu o campanie zeloasă instituită de misionarul chirurg, Denis Burkitt (de asemenea, descoperitorul limfomului Burkitt), începând cu începutul anilor 1970. De-a lungul carierei sale de 20 de ani în Africa, dr. Burkitt a observat o diferenţă dramatică în incidenţa multor boli, cum ar fi boala coronariană, diabetul, diverticuloza şi calculii biliari în rândul membrilor tribului local. El a observat că africanii, în mare măsură agrari, consumau cantităţi foarte mari de fibre alimentare, adesea mai mult de 100 g/zi. El a stabilit că, ca urmare a acestei diete, timpul lor de tranzit al scaunului a fost mult mai rapid decât cel al occidentalilor, iar scaunele lor erau mai frecvente şi mai voluminoase. Pe baza cercetărilor sale, el a lansat o campanie la nivel mondial pentru a creşte gradul de conştientizare a importanţei fibrelor alimentare în rândul profesioniştilor medicali şi al publicului larg. Fără îndoială, zelul doctorului Burkitt a fost un factor important care a catalizat o adevărată revoluţie în cercetarea fibrelor alimentare.3 În timpul campaniei lui Burkitt, contemporani precum Jenkins şi colab.4 au publicat primele studii asupra conceptelor legate de fibre precum indicele glicemic. Astăzi, am început să recunoaştem mecanismele complexe prin care fibrele îşi exercită numeroasele efecte asupra sănătăţii, dincolo de impactul asupra laxării.

P FIBRA

Clasificare

În cea mai simplă definiţie, fibrele alimentare sunt o polizaharidă fără amidon din alimentele vegetale (în cea mai mare parte) care este prost digerată de oameni. Pe baza unui raport recent de consens guvernamental, fibrele pot exista fie ca fibre alimentare (care apar în mod natural în alimente), fie ca fibre funcţionale (adăugate în timpul procesării sau pregătirii alimentelor).5 Fibrele pot fi

fie insolubil, fie solubil în apă. Fibrele insolubile includ celuloză, hemiceluloză şi lignine, în timp ce fibrele solubile includ diverse gume, pectine, [''-glucani, oligozaharide, dextrani rezistenţi şi amidon rezistent. Chitina şi chitosanul sunt amino-polizaharide nedigerabile care se găsesc sau sunt derivate din exoscheletele artropodelor precum crabii şi homarii, precum şi pereţii celulari ai majorităţii ciupercilor şi ar putea fi considerate din punct de vedere funcţional drept fibre, deşi nu sunt recunoscute ca fibre de majoritatea autorităţilor de reglementare. Distincţia dintre fibrele solubile şi cele insolubile se datorează proprietăţilor chimice ale fibrei, rezultând tendinţa acesteia de a absorbi apă. Diferite proprietăţi fizico-chimice ale fibrei (vâscozitatea, capacitatea de reţinere a apei, capacitatea de schimb cationic, adsorbţia materialelor organice şi fermentabilitatea) sunt acum considerate a fi fundamentale pentru efectele sale fiziologice benefice. Institutul de Medicină a propus o nouă definiţie a fibrelor alimentare care va cuprinde atât caracteristicile sale fizice, cât şi efectele fiziologice la om.6 Vâscozitatea fibrei, capacitatea de reţinere a apei şi fermentabilitatea ei sunt determinanţii principali ai efectelor fiziologice ale fibrei.

Clasificarea de reglementare a fibrelor variază considerabil în diferite ţări. În Statele Unite, fibrele alimentare sunt definite mai degrabă pe baza metodelor analitice decât a caracteristicilor sale fizice sau fiziologice.

Surse

Dieta tipic occidentală este în mare parte lipsită de fibre alimentare, fiind compusă în principal din cereale rafinate şi alte surse foarte digerabile de amidon, zahăr, diverse grăsimi şi produse de origine animală. Copiii în special au de obicei deficit de fibre, cu aporturi zilnice deseori sub 5 g şi aproape fără fibre solubile. La fel, mulţi adulţi din societatea occidentală consumă zilnic 5 până la 10 g de fibre, spre deosebire de cele 35 până la 50 g care sunt considerate dezirabile sau cel puţin minime pentru o sănătate optimă. În plus, deoarece majoritatea fibrelor din dieta occidentală sunt derivate din cereale, aportul de fibre vâscoase solubile este de obicei foarte inadecvat.

O dietă bazată pe alimente integrale care se concentrează pe un aport mare de legume şi fructe, precum şi cereale integrale nerafinate şi leguminoase ar trebui să fie fundamentul unui stil de viaţă sănătos. Cu o dietă bazată pe alimente întregi, este sigur că aportul de fibre alimentare va crește substanțial.7 Din păcate, doar o minoritate a populației, în special copiii, este probabil să adopte o dietă cu alimente integrale oricând în viitorul apropiat. Din acest motiv, se depun eforturi pentru a stabili mijloace eficiente de fortificare a dietei occidentale cu fibre alimentare prin utilizarea diferitelor fibre ca aditivi sau ingrediente alimentare, precum și utilizarea suplimentelor de fibre ușor acceptate.

Efecte asupra sănătăţii

Există date epidemiologice şi experimentale convingătoare care asociază numeroase tulburări, cel puţin parţial, cu lipsa de fibre alimentare. Boala cardiacă ischemică, accidentul vascular cerebral, ateroscleroza, diabetul de tip 2, supraponderalitatea şi obezitatea, rezistenţa la insulină, hipertensiunea arterială, dislipidemia, precum şi tulburările gastro-intestinale precum diverticuloza, boala colonului iritabil, cancerul de colon şi colelitiaza, sunt doar câteva dintre multele afecţiuni care par a fi influenţate de adecvarea fibrelor alimentare8.

Numeroase studii au demonstrat că anumite fibre scad răspunsul glicemic la alimente, favorizează saţietatea, scad colesterolul seric, promovează regularitatea intestinului, influenţează pozitiv microflora colonică, oferă substraturi nutritive pentru celulele mucoasei colonice, îmbunătăţesc funcţia de barieră mucoasei, precum şi sechestrează şi elimină compuşii dietetici şi de mediu toxici şi cancerigeni. Acestea şi alte efecte interacţionează în mod constant pentru a creşte sau a reduce dezvoltarea unei game largi de condiţii de sănătate.

Fibrele dietetice vâscoase sunt acum în mod clar corelate cu moderarea concentraţiilor de glucoză şi colesterol din sânge, golirea gastrică prelungită şi timp de tranzit mai lent prin intestinul subţire.9 Dintre fibrele vâscoase, fermentabilitatea este asociată în principal cu funcţia intestinului gros. Sursele de fibre fermentate rapid furnizează substraturi pentru producţia de acizi graşi cu lanţ scurt (SCFA) de către microflora din intestinul gros, în timp ce sursele de fibre fermentate lent sau incomplet îmbunătăţesc sănătatea intestinului prin promovarea laxării, reducerea timpului de tranzit colonic şi creşterea greutăţii scaunului.10

P MECANISME DE ACŢIUNE A FIBRELOR DIETICE

Fibrele alimentare îşi exercită efectele printr-o interacţiune între proprietăţile fizice pe care le conferă alimentelor, însoţite de o serie complexă de influenţe microbiologice, biochimice şi neurohormonale. Fibrele alimentare au o influenţă puternică asupra palatabilităţii alimentelor, influenţând astfel comportamentul ingestiv. În stomac, fibrele afectează volumul şi vâscozitatea alimentelor, ceea ce are un efect foarte semnificativ asupra saţietăţii. Acest efect „volumetric" asupra alimentelor promovează un sentiment de saţietate şi o întârziere a golirii gastrice, care tinde să aibă ca rezultat în mod natural o scădere a aportului caloric. Diverse fibre diferă dramatic în capacitatea lor de a conferi volum şi vâscozitate alimentelor. Familiarizarea cu utilizarea fibrelor solubile foarte vâscoase permite furnizorilor de servicii medicale să înveţe pacienţii să aleagă o strategie alimentară care promovează şi menţine saţietatea în timp ce consumă o dietă cu densitate calorică mai scăzută.

Vâscozitatea fibrei

Vâscozitatea legată de fibrele alimentare se referă la capacitatea unor polizaharide de a se îngroşa sau de a forma geluri atunci când sunt amestecate cu fluide, rezultată din încurcături fizice şi interacţiuni hidrofile între constituenţii polizaharidelor din lichid sau

soluţie.11 Gumele, pectinele şi '-glucanii alcătuiesc majoritatea fibrelor dietetice vâscoase. Vâscozitatea pe care o fibră o conferă conţinutului gastric şi intestinal subţire este direct corelată cu capacitatea fibrei de a reduce răspunsul glicemic postprandial, de a promova saţietatea, de a scădea colesterolul seric şi de a scădea acidul uric seric. În plus, acele fibre vâscoase care sunt în mare parte fermentate de microflora colonică exercită o gamă largă de efecte fiziologice prin producerea de SCFA (principalele substraturi energetice ale colonocitelor), promovarea populaţiilor microbiene colonice benefice şi creşterea hormonilor peptidici importanţi derivaţi din intestin.

Vâscozitatea fibrei se măsoară cel mai bine prin metode care cuantifică frecarea internă a fibrei hidratate şi capacitatea acesteia de a rezista curgerii. Vâscozitatea este de obicei exprimată în unităţi de milipascal secunde sau centipoise.14 Alţi factori, cum ar fi stresul de forfecare (de exemplu, masticaţia, peristaltismul), pH-ul acid, diluţia şi componentele chimice ale alimentelor determină vâscozitatea reală pe care o fibră o va conferi alimentelor mai degrabă decât doar vâscozitatea sa in vitro.

Conceptul de indice glicemic a apărut prin lucrările lui Jenkins şi colab., deoarece au examinat impactul ingestiei de fibre vâscoase asupra toleranţei la glucoză.15 Acum este general acceptat că indicele glicemic al unui aliment care conţine carbohidraţi este direct corelat cu vâscozitatea acelui aliment după ingestie.

Mai recent, un grup de cercetare a fost implicat în mai multe studii care au analizat efectele adăugării unei noi fibre funcţionale foarte vâscoase (Polyglycoplex [PGX]) la diferite alimente asupra indicelui glicemic, colesterolului seric, foamete şi saţietate la oamenii sănătoşi. Noutatea acestei fibre se referă la vâscozitatea acesteia, care este mai mare decât cea a oricărei alte fibre astfel studiate. Spre deosebire de unele fibre vâscoase, cum ar fi psyllium, care nu sunt fermentate, PGX este foarte fermentabil şi prebiotic.16 Această compoziţie, făcută din glucomanan, alginat de sodiu şi gumă xantan, este luată prin mai multe etape de procesare, iar fibra modificată rezultată este de aproximativ trei ori mai mare decât vâscozitatea glucomannanului, o vâscozitate naturală mai mare a rădăcinii de konjac care poate avea cea mai mare vâscozitate din rădăcina de konjac. orice fibră naturală. În plus, s-a demonstrat că PGX este o entitate moleculară nouă şi stabilă, cu vâscozitate de câteva ori mai mare decât ingredientele sale constitutive, printr-o gamă largă de pH şi condiţii de stres pur şi atunci când este adăugată la o varietate de alimente şi băuturi. Vâscozitatea sa evoluează la câteva minute după hidratarea iniţială, ceea ce face foarte uşor să consumi cantităţile mici necesare pentru a crea un mediu gastric foarte vâscos, ducând la efectele sale fiziologice rezultate.

Acest studiu a demonstrat că reduceri substanţiale ale glicemiei postprandiale împreună cu foamea redusă şi saţietatea crescută pot fi obţinute cu o cantitate foarte modestă din această fibră foarte vâscoasă. Aceste constatări susţin afirmaţia că vâscozitatea pe care o fibră o conferă conţinutului gastric este mai importantă decât pur şi simplu gramele de fibre consumate.19-23 Într-un studiu efectuat la şobolani Zucker Diabetic Fatty (ZDF), efectele dietelor suplimentate cu fibre nevâscoase, insolubile (celuloză); fibre prebiotice nevâscoase (inulină, oligofructoză); şi cu o fibră prebiotică foarte vâscoasă (PGX) au fost comparate. În

acest studiu, doar dieta suplimentată cu fibre foarte vâscoase a scăzut substanţial glicemia postprandială şi secreţia de insulină, a scăzut infiltrarea grasă hepatică şi a păstrat masa celulelor Ş pancreatice. Aceste efecte au fost însoţite de o creştere a producţiei de important hormon glucoreglator incretină, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) şi, într-un studiu clinic uman, de peptida hormonală de reducere a apetitului YY (PYY). efectele modificatoare au fost bine confirmate în studiile la om.18'20

Capacitatea de reţinere a apei

Capacitatea unei fibre de a absorbi şi de a reţine apa pe măsură ce tranzitează intestinul este un alt factor care contribuie la efectele sale funcţionale. Fibrele solubile au capacitatea de a crea un gel stabil care are ca rezultat ocuparea volumului stomacului şi crearea unei senzaţii de saţietate fără adăugarea de calorii semnificative. Proprietăţile „volumice" ale unui aliment constau în volumul şi vâscozitatea unui aliment pe cantitate netă de calorii. Cei care lucrează în domeniul managementului obezităţii consideră că învăţarea pacienţilor cu strategii care promovează un consum ridicat de alimente cu densitate scăzută de calorii, foarte volumetrice, reprezintă pilonii în managementul alimentar al supraponderalităţii şi obezităţii.25'27

Laxarea

Cea mai frecventă aplicaţie clinică a fibrelor este în menţinerea regularităţii intestinului. Fibrele insolubile, probabil în combinaţie cu fibrele solubile, sunt cele mai eficiente în creşterea volumului scaunului, reducerea timpului de tranzit intestinal şi creşterea frecvenţei defecaţiei.28 Efectele de promovare a sănătăţii ale fibrelor insolubile din tărâţe de cereale sunt bine documentate şi cu siguranţă se extind dincolo de efectele sale laxative,29 dar beneficiile reducerii timpului de tranzit fecal pot avea pur şi simplu beneficii mai profunde ale timpului de tranzit fecal îndelungat. confort care însoţeşte regularitatea intestinului.30'32

Prebiotice

Este din ce în ce mai recunoscut că anumite forme de fibre sunt fermentabile, oferind un substrat important în metabolismul florei intestinale. Prin definiţie, oamenilor le lipsesc enzimele specifice pentru a digera fibrele. În cazul fibrelor insolubile, majoritatea microbilor intestinali nu le pot utiliza ca sursă de energie şi, prin urmare, este de obicei excretată fără nicio modificare moleculară, alta decât prin formarea unei suprafeţe pentru adsorbţia materiei organice şi a cationilor. Fibrele solubile variază în ceea ce priveşte fermentabilitatea şi microbii specifici care le pot utiliza ca substrat. Termenul „prebiotic" a fost inventat de Gibson şi Roberfroid în 1995 şi a fost definit ca un carbohidrat indigerabil care este fermentabil în tractul gastrointestinal inferior care promovează selectiv creşterea microflorei dorite (prebiotice) şi este asociat cu un rezultat pozitiv asupra sănătăţii. comensali precum Bifidobacteria.

Dovezi recente au sugerat că acest efect ar putea juca un rol important atât în reducerea adipozităţii, cât şi în reducerea contribuţiei adipocitelor la inflamaţie. S-a demonstrat că

suplimentarea cu prebiotice ar putea reduce dezvoltarea adipocitelor mari (cele care predomină în compartimentul visceral), care sunt foarte implicate în supraactivarea unei game largi de procese inflamatorii care pot contribui la supraalimentare, obezitate, diabet, boli cardiovasculare şi durere.35,36.

Căile de inflamaţie asociate cu boala atopică sunt, de asemenea, strâns asociate cu flora intestinală. Se crede că atât prebioticele, cât şi probioticele sunt promiţătoare în prevenirea şi tratarea alergiilor şi a tulburărilor atopice, cum ar fi eczema.37'40

Lipsa unui aport suficient de prebiotice la începutul vieţii are efecte negative de durată asupra reglării glucozei, ceea ce poate duce la o predilecţie substanţială faţă de obezitate, diabet şi boli cardiovasculare mai târziu în viaţă.41 Din păcate, se depun eforturi reduse pentru a creşte aportul de fibre solubile fermentabile la sugari şi copii. Acest lucru poate avea consecinţe grave şi poate fi unul dintre motivele actualei epidemii de obezitate. Industria alimentară tocmai a început să răspundă la aceasta prin introducerea formulelor pentru sugari fortificate cu prebiotice. Deoarece laptele matern conţine cantităţi semnificative de oligozaharide prebiotice, adăugarea de agenţi analogi la formulele pentru sugari ar ajuta ca acestea să imite mai îndeaproape dieta naturală. Această strategie are ca rezultat o floră intestinală predominată de Bifidobacterii, mai degrabă decât de potenţiali agenţi patogeni, cum ar fi Clostridia şi Enterobacter, care tind să predomine la sugarii hrăniţi cu lapte praf.42

Prebioticele, şi anume lactuloza, au fost folosite de mulţi ani în gestionarea encefalopatiei hepatice.43 A fost de multă vreme o minune pentru modificarea florei colonice, iar administrarea de lactuloză poate restabili sănătatea mentală unui pacient delirant cu insuficienţă hepatică. Acum este recunoscut că efectele prebiotice ale acestui tratament au ca rezultat o reducere a metaboliţilor bacterieni neurotoxici care pot fi în mod normal eliminaţi de către ficatul sănătos. În mod similar, prebioticele au început să-şi găsească locul în tratamentul pacienţilor cu HIV44 şi în prevenirea şi tratamentul alergiilor.45

Prebioticele pot juca un rol important în modificarea agenţilor cancerigeni şi în promovarea substanţelor care reduc riscul de cancer cel puţin la nivelul tractului gastrointestinal.46 Fibrele alimentare au capacitatea de a sechestra şi de a creşte eliminarea unei game largi de molecule organice precum şi a ionilor metalici. Acest efect, împreună cu scăderea rezultată a timpului de tranzit colonic, are ca rezultat o expunere redusă a colonocitelor la xenobiotice potenţial dăunătoare şi compuşi produşi endogen, dar potenţial dăunători. Fibrele solubile fermentabile sunt metabolizate anaerob în SCFA, cum ar fi butirat, acetat şi propionat. Aceste molecule simple sunt principalele substraturi energetice ale colonocitelor, iar o aprovizionare adecvată şi continuă a acestora poate reduce riscul de cancer de colon şi alte tulburări ale colonului, cum ar fi diverticuloza şi boala inflamatorie intestinală.47,48.

Efectele neuroendocrine ale fibrelor

Cea mai intrigantă descoperire din ultima vreme este legată de rolul jucat de fibrele alimentare în modularea fiziologiei neuroendocrine importante, care poate fi legată

fundamental de etiologia unui număr de tulburări grave. Un interes deosebit este impactul fibrelor asupra densității și activității unei celule enteroendocrine specializate, cunoscută sub denumirea de celulă L.49 Celula L este localizată în întregul ileon terminal și colon și este responsabilă pentru secreția hormonilor peptidici GLP-1, PYY și oxintomodulină. ambele acționează ca anorexigene puternice. Creșterea rapidă a nivelurilor de hormoni circulanți semnalează o schimbare a stării energetice a creierului și, de asemenea, acționează la nivel local pentru a îmbunătăți procesele digestive. GLP-1 este un hormon incretinic care este, de asemenea, secretat de celula L și, pe lângă faptul că este un anorexigen, joacă un rol esențial în glucoreglarea prin stimularea secreției de insulină sincronizate cu precizie și suprimarea secreției de glucagon din pancreas. S-a stabilit că producția redusă de GLP-1 joacă un rol central în etiologia diabetului, o descoperire care a condus la dezvoltarea celei mai importante clase de medicamente pentru diabet (analogii incretinei) de la descoperirea insulinei.

S-a demonstrat recent că operația de bypass gastric (bariatric) are ca rezultat ameliorarea rapidă a diabetului care este disproporționat cu și precedă pierderea semnificativă în greutate.51 Dovezile actuale indică o creștere rapidă și susținută a GLP-1 și PYY circulant după această procedură care are efecte profunde asupra apetitului și glucoreglarii. Acum se crede că malabsorbția carbohidraților și tranzitul gastrointestinal rapid după bypass gastric are ca rezultat o livrare crescută de produse de fermentare a carbohidraților (SCFA) și acizi biliari, ambii activând celulele L prin receptorii pentru acizi grași liberi (FFA) și receptorii pentru acizi biliari.52-56.

Cel mai interesant este faptul că fibra solubilă fermentabilă are potențialul de a genera o aprovizionare semnificativă de SCFA care ar putea imita, la o scară mai mică, mecanismul operației de bypass gastric prin stimularea receptorilor FFA cu o creștere rezultată a GLP-1 și PYY. Fibrele vâscoase solubile care sunt, de asemenea, fermentabile pot exercita un efect de reducere a apetitului și de glucoreglare prin activarea celulelor L atât prin receptorii FFA, cât și prin receptorii acizilor biliari, precum și prin suprimarea hormonului orexigen (stimulator al apetitului), grelina.58,59.

Sechestrarea acizilor biliari de către fibre vâscoase solubile este, de asemenea, cunoscută a fi un mecanism principal prin care fibrele vâscoase scad colesterolul seric, deoarece sechestrarea acizilor biliari scade reciclarea enterohepatică a acizilor biliari, un rezervor major de colesterol pentru om.60

P APLICAȚII CLINICE

Cu dovezile abundente și din ce în ce mai mari care au ridicat rolul fibrelor cu mult peste locul său în promovarea regularității intestinului, fibrele alimentare ar trebui să fie respectate acum de furnizorii de servicii medicale ca un agent profilactic și terapeutic important. Importanța fibrelor solubile vâscoase, fermentabile în prevenirea și gestionarea obezității și diabetului este de o importanță deosebită pentru clinicienii care se află în prima linie în fața epidemiei de obezitate.

Este clar că fibrele, în special fibrele solubile vâscoase şi (prebiotice) fermentabile, joacă un rol cheie în riscul de obezitate, diabet, boli cardiovasculare, cancere, boli atopice şi o gamă largă de tulburări gastrointestinale. Este, de asemenea, clar că lipsa fibrelor alimentare adecvate, în special a fibrelor prebiotice şi vâscoase în copilărie şi copilărie, poate pregăti un risc mai mare pentru aceeaşi serie de tulburări şi că o parte din acest risc crescut poate persista pentru restul vieţii. Clinicienii trebuie să dezvolte strategii eficiente pentru a-şi educa pacienţii şi a-i ajuta în încorporarea unor niveluri mult mai mari de fibre în dieta lor zilnică. În special, deoarece cele mai mari beneficii ale fibrelor sunt derivate din fibrele prebiotice foarte vâscoase, clinicienii ar trebui să devină cunoscători în mod special în utilizarea eficientă a acestor agenţi, în special atunci când se tratează pacienţii care sunt obezi sau prezintă disglicemie.

Dozare şi administrare

Aportul de fibre dietetice pentru americanii obişnuiţi este de obicei mai puţin de dorit, aporturile tipice fiind în medie doar de 14 până la 15 g/zi şi copiii consumând mai puţin de 5 g/zi. acea fibre insolubile, nefermentabile şi cu vâscozitate scăzută sunt consumate în principal pentru a promova laxarea şi alte aspecte ale sănătăţii colonului, în timp ce fibrele vâscoase solubile sunt necesare pentru a reduce colesterolul seric, răspunsul glicemic postprandial contondent şi pentru a promova saţietatea. O masă bogată în fibre, în special o masă bogată în fibre vâscoase, solubile, este procesată mai lent, promovând saţietatea mai timpurie şi este adesea mai puţin densă din punct de vedere caloric şi mai scăzut în grăsimi şi zaharuri adăugate. Toate aceste caracteristici sunt tipice unui profil alimentar optimizat pentru tratarea şi prevenirea obezităţii. Din păcate, fibrele vâscoase solubile nu sunt uşor încorporate în dieta obişnuită, dar suplimentele de fibre pot oferi un mijloc practic de a se asigura că majoritatea meselor conţin cantităţi optime de fibre vâscoase. Pal et al63 de la Universitatea Curtin din Australia au demonstrat utilitatea unei doze mari de psyllium, administrată ca supliment înainte de masă, ca adjuvant la un program de scădere în greutate cu calorii reduse. Cu toate acestea, doza de psyllium utilizată în această aplicaţie a fost foarte mare (12 g la fiecare masă) şi ar putea reprezenta o problemă de conformitate pentru mulţi subiecţi. Utilizarea fibrelor cu vâscozitate foarte mare (cum ar fi PGX) poate depăşi această limitare, deoarece dozele necesare pentru a obţine o reducere a glicemiei postprandiale şi o creştere a saţietăţii pot fi mult mai mici decât fibrele cu vâscozitate mai mică.19,64.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Medicii care prescriu doze mai mari de fibre suplimentare ar trebui să fie conştienţi de potenţialele interacţiuni medicament-aliment la acei pacienţi care necesită medicamente. Majoritatea fibrelor, în special fibrele vâscoase, au potenţialul de a modifica rata sau absorbţia totală a diferitelor medicamente.65 În majoritatea cazurilor, administrarea medicamentelor cu 1 oră înainte sau 2 ore după consumul de fibre suplimentare va reduce impactul acestui fenomen.

REFERINŢE

Kuhnlein HV, Taylor NK. Alimente vegetale tradiţionale ale popoarelor indigene canadiene: nutriţie. Botanică şi utilizare (Hrană şi nutriţie în istorie şi antropologie). 1991:26-29.

Kritchevsky D. Fibre alimentare. Annu Rev Nutr. 1988;8:301-328.

Burkett DP, Trowell HC. Alimente cu carbohidraţi rafinaţi şi boli: unele implicaţii ale fibrelor alimentare. Londra: Academic Press; 1975.

Jenkins DJ, Ghafari H, Wolever TM şi colab. Relaţia dintre rata de digestie a alimentelor şi glicemia postprandială. Diabetologia. 1982;22:450-455.

Panel privind definiţia fibrelor dietetice, Comitetul permanent pentru evaluarea ştiinţifică a aporturilor de referinţă dietetice, Consiliul pentru alimente şi nutriţie. Capitolul 7. Fibre alimentare, funcţionale şi totale. În: Aportul alimentar de referinţă pentru energie, carbohidraţi, fibre, grăsimi, acizi graşi, colesterol, proteine şi aminoacizi (macronutrienţi). Washington, DC: Departamentul de Agricultură al SUA, Biblioteca Naţională de Agricultură şi Academia Naţională de Ştiinţe, Institutul de Medicină, Consiliul pentru Alimentaţie şi Nutriţie; 2005:321-439.

Panel privind definiţia fibrelor dietetice, Comitetul permanent pentru evaluarea ştiinţifică a aporturilor de referinţă dietetice, Consiliul pentru alimente şi nutriţie. Aporturi dietetice de referinţă: definiţii propuse ale fibrelor alimentare. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Lindberg S. Alimentaţia şi boala occidentală; Sănătate şi nutriţie dintr-o perspectivă evolutivă. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2010.

Timm D, Slavin J. Fibrele alimentare şi relaţia cu bolile cronice. Am J Lifestyle Med. 2008;2:233-240.

Malkki A. Proprietăţile fizice ale fibrelor alimentare ca chei ale funcţiilor fiziologice. Lumea alimentelor cu cereale. 2001;46:196-199.

Edwards CA. Efectele fiziologice ale fibrelor alimentare. În: Kritchevsky D, Bonfield C, eds. Fibre alimentare în sănătate şi boli. St. Paul, MN: Eagan Press; 1995:58-71.

Dikeman C, Fahey G. Vâscozitatea legată de fibrele alimentare: o revizuire. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46:649-663.

Koguchi T, Nakajima H, Koguchi H, et al. Efectul supresor al fibrelor alimentare vâscoase asupra creşterii acidului uric în ser şi urină induse de ARN alimentar la şobolani este asociat cu puterea vâscozităţii. Int J Vitam Nutr Res. 2003;73:369-376.

Ito H, Satsukawa M, Arai E, et al. Vâscozitatea fibrelor solubile afectează atât numărul de celule caliciforme, cât şi secreţia de mucină din intestinul subţire la şobolani. J Nutr. 2009;139:1640-1647.

Bourne M. Textura şi vâscozitatea alimentelor: concept şi măsurare. a 2-a ed. San Diego, CA: Academic Press; 2002.

Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, et al. Fibrele alimentare, analogii de fibre şi toleranţa la glucoză: importanţa vâscozității. BMJ. 1978;1:1392-1394.

Reimer RA, Pelletier X, Carabin IG, et al. Acizi graşi fecali cu lanţ scurt la subiecţi sănătoşi care participă la un studiu controlat randomizat care examinează o polizaharidă solubilă foarte vâscoasă faţă de control. Dieta J Hum Nutr. 2012 Feb 9. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01230.x.

Harding SE, Smith IH, Lawson CJ, et al. Studii privind interacţiunile macromoleculare în amestecuri ternare de konjac glucomanan, gumă xantan şi alginat de sodiu. Polimeri carbohidraţi. 2011;83:329-338.

Abdelhameed AS, Ang S, Morris GA, et al. Un studiu analitic cu centrifugă pe amestecuri ternare de konjac glucomann suplimentat cu alginat de sodiu şi gumă xantan. Polimeri carbohidraţi. 2010;81: 145-148.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ şi colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcţională, asupra glicemiei postprandiale acute şi întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010;64:1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon M şi colab. Efectul adăugării noii fibre, PGX, la alimentele consumate în mod obişnuit asupra răspunsului glicemic, indicelui glicemic şi GRIP: o strategie simplă şi eficientă pentru reducerea nivelului de glucoză din sânge post prandial - un studiu randomizat, controlat. Nutr J. 2010;9:58.

doi: 10.1186/1475-2891-9-58.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon M şi colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX, într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010;29: 92-98.

Kacinik V, Lyon M, Purnama M, et al. Efectul PGX®, un nou supliment de fibre funcţionale, asupra evaluărilor subiective ale apetitului la femeile supraponderale şi obeze care consumă o dietă structurată, cu conţinut scăzut de calorii. Un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Nutriţie şi Diabet. 2011;1:e22. doi:10.1038/nutd.2011.18.

Vuksan V, Panahi S, Lyon M, et al. Vâscozitatea preîncărcărilor de fibre afectează aportul alimentar la adolescenţi. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19:498-503.

Pelletier X, Carabin IG, Lyon M, et al. Niveluri plasmatice crescute de PYY după suplimentarea cu fibre funcţionale PolyGlycopleX la adulţii sănătoşi. Eur J Clin Nutr. 2010;64:1186-1191.

Rolls BJ. Lecţia plenară 1: Strategii alimentare pentru prevenirea şi tratamentul obezităţii. Proc Nutr Soc. 2010;69:70-79.

Ello-Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, et al. Densitatea energetică a dietei în tratamentul obezităţii: un studiu de un an care compară 2 diete de slăbit. Am J Clin Nutr. 2007;85:1465-1477.

Rolls BJ. Relaţia dintre densitatea energetică alimentară şi aportul de energie. Physiol Behav. 2009;97:609-615.

Vuksan V, Jenkins AL, Jenkins DJ şi colab. Utilizarea cerealelor pentru a creşte aportul de fibre alimentare la nivelul recomandat şi efectul fibrelor asupra funcţiei intestinale la persoanele sănătoase care consumă diete nord-americane. Am J Clin Nutr. 2008;88:1256-1262.

Fardet A. Noi ipoteze pentru mecanismele de protecţie a sănătăţii ale cerealelor integrale: ce este dincolo de fibre? (recenzie). Nutr Res Rev. 2010;23:65-134.

McDonald J, Pirhonen D, Rangam MA. Dietele bogate în fibre: rolul lor în tulburările gastrointestinale. Can Fam Phys. 1983;29:1632-1638.

Uccheddu A, Murgia C, Licheri S, et al. Incidenţa neoplasmelor colonice induse de 1,2-dimetilhidrazină la şobolan: efectul constipaţiei. Giornale di Chirurgia. 1991;12:572-574: [italiană].

Huang YG, Ji JD, Hou QN. Un studiu asupra carcinogenezei nitriţilor endogeni şi a nitrozaminei şi prevenirea cancerului. Mutat Res. 1996;358:7-14.

Gibson GR, Roberfroid MB. Modularea alimentară a microbiotei colonice umane: introducerea conceptului de prebiotice. J Nutr. 1995;125:1401-1412.

Roberfroid M. Prebiotice: concept, definiţie, criterii, metodologii şi produse. În: Manual de prebiotice. Gibson GR, Roberfroid M, eds. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:39-69.

Dewulf EM, Cani PD, Neyrink AM şi colab. Fructanii de tip inulină cu proprietăţi prebiotice contracarează supraexprimarea GPR43 şi adipogeneza legată de PPARgamma în ţesutul adipos alb al şoarecilor hrăniţi cu dietă bogată în grăsimi. J Nutr Biochem. 2011;22:712-722.

Delzenne NM, Cani PD. Interacţiunea dintre obezitate şi microbiota intestinală: relevanţă în nutriţie. Annu Rev Nutr. 2011;31:15-31.

Gruber C. Prevenirea alergiei prin pro- şi prebiotice. Exp Rev Clin Immunol. 2009;5:1-3.

Eiwegger T, Stahl B, Haidl P. Oligozaharide prebiotice: dovezi in vitro pentru transferul epitelial gastrointestinal şi proprietăţile imunomodulatoare. Pediatr Alergy Immunol. 2010;21:1179-1188.

Van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS şi colab. Grupul de studiu Synbad. Sibioticele previn simptomele asemănătoare astmului la sugarii cu dermatită atopică. Alergie. 2011;66:170-177.

Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Grupul de lucru MIPS 1. Apariţia redusă a dermatitei atopice precoce din cauza prebioticelor imunoactive la sugarii cu risc scăzut de atopie. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:791-797, 2010 oct.

Maurer AD, Eller LK, Hallam MC, et al. Consumul de diete bogate în fibre prebiotice sau proteine în timpul creşterii influenţează răspunsul la o dietă bogată în grăsimi şi zaharoză la vârsta adultă la şobolani. Nutr Metab. 2010;7:77. doi: 10.1186/1743-70757-77.

Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broek H, et al. Efectele fiziologice şi bifidogenice ale suplimentelor prebiotice în formulele pentru sugari. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52:763-771.

Shuka S, Shukla A, Mehboob S, et al. Meta-analiză: efectele modulării florei intestinale folosind prebiotice, probiotice şi simbiotice asupra encefalopatiei hepatice minime. Alimen Pharmacol Therap. 2011;33:662-671.

Hummelen R, Vos AP, van't Land B, et al. Interacţiunea gazdă-microb modificată în HIV: o ţintă pentru intervenţia cu pro- şi prebiotice. Int Rev Immunol. 2010;29:485-513.

Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotice şi prebiotice: efecte clinice în boala alergică (recenzie). Curr Opin Pediatr. 2010;22:626-634.

Komiyama Y, Mitsuyama K, Masuda J,

et al. Tratamentul prebiotic în colita experimentală reduce riscul de cancer colic. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26: 1298-1308.

Liong MT. Rolul probioticelor şi prebioticelor în prevenirea cancerului de colon: mecanisme postulate şi dovezi in vivo. Int J Mol Sci. 2008;9: 854-863.

Jouet P, Sabate JM, Coffin B, et al. Fermentarea amidonului stimulează contracţiile propagate în colonul uman. Neurogastroenterol Motil. 2011;23:450-456.

Kaji I, Karaki S, Tanaka R, et al. Distribuţia densităţii celulelor L enteroendocrine care exprimă receptorul 2 al acizilor graşi liberi (FFA2) şi producătoare de GLP-1 în intestinul inferior uman şi de şobolan şi a crescut numărul de celule după ingestia de fructo-oligozaharide. J Histol molecular. 2011;42:27-38.

Strader AD, Woods SC. Hormoni gastrointestinali şi aportul alimentar. Gastroenterol. 2005;128:175-191.

Cummings DE. Mecanisme endocrine care mediază remisiunea diabetului după operaţia de bypass gastric. Int J Obes. 2009;33(suppl 1):S33-40.

Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Acizii biliari promovează secreţia de peptidă asemănătoare glucagonului-1 prin TGR5 într-o linie de celule enteroendocrine murine STC-1. Biochem Biophys Res Commun. 2005;329:386-390.

Reimann F, Ward PS, Gribble FM. Mecanisme de semnalizare care stau la baza eliberării peptidei asemănătoare glucagonului-1. Diabet. 2006;55(suppl 2):S78-S85.

Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Acizii graşi liberi reglează secreţia intestinală de peptidă-1 asemănătoare glucagonului prin GPR120. Nat Med. 2005;11:90-94.

Tolhurst G, Reimann F, Gribble FM. Reglarea nutriţională a secreţiei de peptidă asemănătoare glucagonului-1. J Physiol. 2009;587:27-32.

Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Acizii biliari serici sunt mai mari la oameni cu bypass gastric anterior: contribuţie potenţială la îmbunătăţirea metabolismului glucozei şi lipidelor. Obezitatea. 2009;17: 1671-1677.

Ichimura A, Hirasawa A, Hara T, et al. Receptorii acizilor graşi liberi acţionează ca senzori de nutrienţi pentru a regla homeostazia energetică. Prostaglandine Alţi mediatori lipidici. 2009;89:82-88.

Roberts RE, Glicksman C, Alaghband- Zadeh J, et al. Relaţia dintre concentraţia de acid biliar postprandial, GLP-1, PYY şi grelină. Clin Endocrinol. 2011;74:67-72.

Knop FK. Secreţia indusă de bilă a peptidei asemănătoare glucagonului-1: implicaţii patofiziologice în diabetul de tip 2? Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2011;299:E10-13.

Jones PJ. Agenţi dietetici care vizează manipularea gastrointestinală şi hepatică a acizilor biliari şi a colesterolului. J Clin Lipid. 2008;2:S4-S10.

61 Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, et al. Aportul alimentar de vitamine, minerale şi fibre al persoanelor cu vârsta de 2 luni şi peste în Statele Unite: al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei, faza 1, 1988-91. Adv Date. 14 noiembrie 1994 (258): 1-28.

Poziţia Asociaţiei Americane de Dietetică. Implicaţiile fibrelor alimentare asupra sănătăţii. J Am Dieta Asoc. 2002;102: 993-1000.

Pal S, Khossousi A, Binns C, et al. Efectul unui supliment de fibre în comparaţie cu o dietă sănătoasă asupra compoziţiei corporale, lipidelor, glucozei, insulinei şi alţi factori de risc ai sindromului metabolic la persoanele supraponderale şi obeze. Br J Nutr.

2011;105:90-100.

Lyon M, Wood S, Pelletier X, et al. Efectele unei suplimente de 3 luni cu o nouă polizaharidă solubilă foarte vâscoasă asupra antropometriei şi lipidelor din sânge la adulţii supraponderali sau obezi care nu ţin dieta. J Dieta cu nuci umane. 2011;24:351-359.

Gonzalez Canga A, Fernandez Martinez N, Sahagun Prieto AM, et al. Fibrele alimentare şi interacţiunea lor cu medicamentele. Nutr Hosp. 2010;25:535-539.

CAPITOLUL 53

Toxicologie funcţională

Michael Lyon, BSc, MD

P INTRODUCERE

Gama largă de substanţe toxice persistente din mediul nostru a cauzat, fără îndoială, sau a contribuit la o mare diversitate de ameninţări pentru sănătate. Biologi proeminenţi Colborn şi Myers1 au documentat starea precară a omului ca specie în cea mai bine vândută carte Our Stolen Future. Deşi legătura mediu-cancer a fost recunoscută de mulţi ani, această carte a documentat dovezile tot mai mari că poluanţii chimici reprezintă o ameninţare semnificativă pentru fertilitatea noastră, inteligenţa noastră şi pentru multe alte aspecte ale sănătăţii. Mai mult, literatura ştiinţifică începe să reflecte o conştientizare tot mai mare a faptului că tulburările polisimptomatice, cum ar fi sindromul de sensibilitate chimică multiplă, sindromul clădirii bolnave, sindromul oboselii cronice şi sindromul Războiului din

Golf, sunt toate puternic asociate cu expunerile la substanţe chimice toxice. educatori şi alţii cu preocupări comune cu privire la impactul mediului asupra sănătăţii umane. Această iniţiativă, cu peste 6000 de membri individuali şi organizaţionali, devine un catalizator pentru a creşte gradul de conştientizare a dovezilor tot mai mari care leagă influenţele chimice ale mediului cu o gamă largă de condiţii de sănătate umană.4 Această organizaţie menţine o bază de date cu substanţe chimice şi condiţiile de sănătate asociate. De asemenea, a înfiinţat numeroase grupuri de lucru pentru a reuni cercetători şi alţi profesionişti pentru a se concentra pe relaţia dintre mediu şi condiţiile de sănătate specifice, împreună cu soluţii pentru a aborda aceste probleme.

Oamenii locuiesc în vârful lanţului trofic şi sunt supuşi fenomenului de bioconcentrare sau bioamplificare, la fel ca şi alte specii în apropierea sau în vârful lanţului trofic.5 În plus, viaţa lungă, expunerile profesionale, substanţele chimice de uz casnic, medicamentele eliberate pe bază de prescripţie medicală şi amalgamele dentare sunt câteva dintre numeroasele motive pentru care oamenii se află într-o clasă de expunere chimică proprie şi diversitatea lor.

Ameninţările chimice la adresa sănătăţii umane există atât sub formă organică, cât şi sub formă anorganică. Numărul real de substanţe chimice xenobiotice care sunt întâlnite zilnic este mare. Devine din ce în ce clar că puţini dintre aceşti toxici acţionează singuri, dar, în schimb, acţionează în general în sinergie cu alte substanţe chimice.6 Sinergia chimică poate creşte toxicitatea unei substanţe chimice de câteva sute de ori, rezultând în „superinteracţiuni" care depăşesc cu mult chiar şi pe cele de natură aditivă. evaluarea toxicologică chiar mai departe.8 În plus, multe toxine sunt acum cunoscute că exercită efecte toxice la niveluri mult mai mici decât se presupunea iniţial. De exemplu, s-a demonstrat că cadmiul are efecte de imitare a estrogenului în ţesuturi la un nivel de 100.000 parte pe miliard.9

P TOXINE COMUNE CARE AFECTĂ SĂNĂTATEA UMĂ

Organohalogeni

Organohalogenii sunt substanţe chimice care sunt în general foarte persistente în mediul natural, precum şi în corpul uman. Categoriile majore de organohalogeni sunt pesticidele organoclorurate, bifenili policloruraţi (PCB), eteri difenilici polibromuraţi (PBDE), reziduuri de plastic, dioxine şi produse secundare organice ale clorării apei. Toţi aceşti agenţi sunt supuşi bioacumulării în lanţul trofic şi sunt foarte persistenti în corpul uman.10,11

Unul dintre primele substanţe chimice artificiale care a fost recunoscută ca un contaminant persistent al lanţului alimentar cu o prezenţă distinctă în ţesuturile umane a fost diclorodifeniltricloretanul organoclorat (DDT). Câteva alte pesticide organoclorurate, precum şi familia de PCB şi ignifuge (PBDE), au fost stabilite a fi foarte persistente şi distribuite pe scară largă ca contaminanţi umani. Aceşti agenţi au fost introduşi şi puternic promovaţi, în parte, pentru că au o toxicitate minimă pe termen scurt. Cu toate acestea, s-au

stabilit că sunt foarte perturbatoare pentru sistemul endocrin şi au fost legate de probleme precum cancerul de sân, infertilitatea şi debutul prematur al pubertăţii.

Organofosfaţi

În anii 1930, oamenii de ştiinţă nazişti au sintetizat agenţii nervoşi organofosforici Tabun şi Sarin în timp ce căutau pesticide mai eficiente. Deşi Sarin şi Tabun sunt acum clasificate drept arme de distrugere în masă şi sunt interzise oficial de majoritatea naţiunilor, ele au format prototipurile pentru pesticidele organofosforate utilizate în prezent. Pesticidele utilizate astăzi sunt mult mai puţin toxice decât agenţii lor de război chimic părinte. Cu toate acestea, ei folosesc acelaşi mecanism de bază pentru exercitarea toxicităţii şi nu au nicio doză sigură cunoscută la care să nu apară efecte neurologice. Deşi timpul lor de înjumătăţire este scurt în mediul înconjurător, deoarece sunt atât de omniprezenti în dietele noastre şi sunt folosiţi atât de frecvent în case, pe animale de companie şi în mediul înconjurător, ele prezintă un risc semnificativ pentru oameni.16 Simptomele toxicităţii pe termen lung ale pesticidelor organofosforate pot fi subtile şi cumulative. Disfuncţia mentală şi emoţională se poate dezvolta atât de gradual încât poate trece neobservată ani de zile sau poate fi atribuită îmbătrânirii.17

Solvenţi organici

Numeroşi solvenţi sunt utilizaţi profesional şi în casă pentru o multitudine de scopuri. Benzenul, toluenul şi diverşi solvenţi petrochimici (de exemplu, benzina) sunt toţi semnificativ neurotoxici la expunerea pe termen lung, la nivel scăzut şi sunt de îngrijorare în special pentru femeile însărcinate şi copii.18,19 S-a demonstrat, de asemenea, că solvenţii au un potenţial cancerigen semnificativ.

Metale grele

Numeroase metale periculoase fac parte din viaţa de zi cu zi. Efectele potenţiale ale metalelor toxice asupra funcţiei umane sunt atât de vaste încât toxicitatea se poate manifesta ca aproape orice simptom pe care oamenii îl pot experimenta. Deşi otrăvirea acută cu metale grele este relativ rară, toxicitatea pe termen lung cu metale grele de grad scăzut poate fi de fapt unul dintre cele mai răspândite antecedente care contribuie la boala cronică.

Cu excepţia ultimilor 100 de ani, metalele toxice erau practic absente din populaţia generală. Mecanismele fiziologice adaptive sunt nepregătite filogenetic pentru mai mult decât urme mici de metale toxice. Metalele nu sunt biodegradabile şi astfel se acumulează în mediu şi intră în lanţul alimentar. Recunoaşterea toxicităţii metalelor grele ca o cauză principală a bolilor cronice poate fi afectată de importanţa economică vastă a metalelor pentru economia tuturor naţiunilor. Cei 30 de ani de lupte intense dintre oamenii de ştiinţă şi lobbyiştii industriali pentru plumbul din benzină ilustrează efortul necesar pentru a aduce schimbări în politica de sănătate publică atunci când vine vorba de metale.21 Dezbaterea fierbinte asupra mercurului din amalgamele dentare devine un război şi mai intens al intereselor.22 Reclasificarea nămolului de canalizare într-o sursă acceptabilă de

bani pentru azotul este o sursă toxică de azot. conduce la practici de mediu nesustenabile care duc la o acumulare rapidă de metale toxice în mediu.23 Datorită distribuţiei lor omniprezente şi toxicităţii lor bine documentate, plumbul, mercurul, arsenul, aluminiul şi cadmiul sunt de o importanţă deosebită pentru populaţia generală. Discuţia despre metalele toxice din acest capitol se limitează la plumb şi mercur.

Duce

Se ştie că plumbul afectează lucrătorii de cel puţin 1000 de ani, iar pericolele sale asupra procesului de reproducere sunt cunoscute de cel puţin un secol. Otrăvirea cu plumb din copilărie a fost descrisă pentru prima dată în Australia în urmă cu 100 de ani, iar timp de 50 de ani s-a crezut că, dacă plumbul nu ucide copilul, el sau ea nu ar fi afectat de nicio problemă reziduală.16 Cu toate acestea, urmărirea atentă a copiilor care s-au recuperat de la otrăvirea cu plumb a arătat că majoritatea nu au reuşit la şcoală şi au avut probleme de comportament. Dovezi mai recente au confirmat că nivelurile subclinice de plumb cauzează deficite măsurabile în funcţia neuropsihologică.

În ciuda utilizării reduse a vopselelor pe bază de plumb şi a benzinei, plumbul continuă să fie un pericol pentru sănătatea publică la nivel mondial. Efectele marcate ale toxicităţii plumbului asupra sistemului nervos central (SNC) – scăderea IQ şi afectarea memoriei, a timpului de reacţie şi a capacităţii de concentrare – sunt bine cunoscute.24,25.

De asemenea, plumbul este o ameninţare semnificativă pentru sănătatea adulţilor. Mai multe studii au descoperit că oasele oamenilor moderni conţin plumb de ordinul de 1000 de ori mai mare decât oasele oamenilor preindustriali.26 În afară de efectul său asupra creierului, plumbul afectează funcţia rinichilor şi a sistemului cardiovascular.27 Plumbul, la niveluri scăzute, poate acţiona în sinergie cu alţi toxici obişnuiţi pentru a suprima subtil sistemul imunitar28 şi a afecta sistemul imunitar.

Mercur

Mercurul este unul dintre cele mai toxice dintre toate elementele, mult mai toxic decât plumbul.29 Mercurul este cel mai mortal şi mai răspândit poluant din ecosistemele acvatice, iar prezenţa sa creşte constant în majoritatea regiunilor din America de Nord, în primul rând datorită centralelor electrice care arde cărbune şi activităţilor miniere. Oamenii sunt expuşi la mercur prin consumul de peşte (metilmercur), ocupaţie (mercur ionic şi vapori de mercur), vaccinări (etilmercur) şi amalgame dentare (vapori de mercur). Cu excepţia populaţiilor care consumă cantităţi mari de fructe de mare sau a lucrătorilor din industriile în care mercurul există ca pericol profesional, majoritatea populaţiei este expusă la mercur prin amalgame dentare.30

Premisa de bază pentru a considera umplutura cu amalgam ca sigură a fost presupunerea că procesul de amalgamare a dus la o stabilizare a mercurului, în mod normal, volatil. De atunci, această premisă s-a dovedit complet falsă. Din anii 1980, a fost bine stabilit că vaporii de mercur sunt eliberaţi continuu din obturaţiile de amalgam. Eliberarea acestor vapori în gură creşte imediat după mestecare31 sau spălarea dinţilor32 şi poate avea ca

rezultat o doză zilnică absorbită de mercur care depăşeşte capacitatea de excreţie prin urină şi scaun. În prezent, a fost bine stabilit şi publicat de mai multe autorităţi, inclusiv de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), că obturaţiile dentare cu amalgam sunt, de departe, principala sursă de expunere la mercur pentru populaţia generală.30 Potrivit comitetului de experţi al OMS, expunerea zilnică a omului la vaporii de mercur din obturaţiile cu amalgam variază de la 3 la 17 mg, comparativ cu un maxim de 6 mg din toate celelalte surse2.

Vaporii de mercur eliberaţi din amalgamele dentare sunt absorbiţi eficient prin alveole. După absorbţia prin plămâni, vaporii de mercur elementar (Hg0) se găsesc doar tranzitoriu în sânge. Datorită solubilităţii sale ridicate în lipide, mercurul elementar este transportat rapid prin membranele celulare (inclusiv membranele celulelor care cuprind bariera hemato-encefalică). Odată în interiorul celulelor active metabolic, Hg0 este apoi oxidat de catalază pentru a forma mercur ionic (Hg2+). Hg2+ nu este solubil în lipide şi, prin urmare, are ca rezultat un grad ridicat de retenţie a mercurului absorbit şi un timp de înjumătăţire al ţesutului variind de la zile la decenii, în funcţie de organul respectiv.33,34.

Acest fenomen clarifică de ce studiile au demonstrat în mod repetat că, după plasarea obturaţiilor cu amalgam, nivelurile de mercur din sânge, păr şi urinare rămân relativ scăzute, deşi multe organe dezvoltă concentraţii de mercur de multe ori mai mari decât cele din sânge.

Odată ce mercurul intră în celulă, acesta devine în cele din urmă legat covalent de grupările sulfhidril găsite în glutation şi, într-o măsură mai mică, de cisteină, biotină, acid lipoic şi coenzima A, precum şi de alte grupări sulfhidril proteine. Principalul compus sulfhidril intracelular la mamifere este glutationul tripeptidic. Glutationul şi enzima glutation peroxidaza sunt probabil cea mai importantă apărare antioxidantă la om.37 S-a demonstrat că mercurul provoacă o reducere marcată a producţiei de glutation şi a activităţii glutation peroxidază şi, astfel, ar putea duce la o creştere semnificativă a stresului oxidativ în creier şi alte organe. Pe lângă pierderea protecţiei antioxidante de la inhibarea glutationului şi a glutation peroxidazei indusă de mercur, mercurul are ca rezultat o creştere semnificativă a generării de radicali liberi prin reacţiile Fenton şi alte mecanisme.38

Pe lângă rolul său cheie în apărarea antioxidantă, glutationul este, de asemenea, o componentă critică în mecanismele de detoxifiere ale ficatului. Enzimele din ficat trebuie să formeze conjugate între glutation şi anumiţi metaboliţi toxici, xenobiotice organice şi metale grele pentru a permite eliminarea acestor toxine din organism. Acest proces de conjugare a glutationului face moleculele toxice mai solubile în apă şi permite excreţia lor prin bilă sau prin rinichi. Dacă producţia hepatică de glutation este inhibată semnificativ, aşa cum se întâmplă atunci când mercurul se acumulează în hepatocite, mercurul şi numeroase alte substanţe toxice se pot acumula mai uşor în organism, deoarece excreţia acestor substanţe este semnificativ afectată. producţia epuizată de glutation) poate să nu demonstreze niveluri crescute de mercur în urină, sânge sau scaun atunci când probele sunt colectate în absenţa unei provocări cu un agent de chelare a metalelor adecvat. Astfel, biopsia tisulară a organelor ţintă sau un test de provocare care măsoară mercurul urinar după administrarea

unui agent de chelare poate fi în prezent singurul mijloc valid de evaluare a sarcinii corporale de mercur pe termen lung.40

Numeroase studii au demonstrat absorbţia şi distribuţia mercurului din ţesutul organismului din amalgamele dentare. Studiile care utilizează imagistica întregului corp la primate cu amalgame dentare au demonstrat în mod clar că amalgamele au dus la niveluri ridicate de mercur în rinichi, tractul intestinal, creier, ficat şi alte organe.41

Impactul expunerii pe termen lung la mercur la nivel scăzut este acum cunoscut că afectează negativ numeroase alte procese ale sistemului celular şi al organelor. Mercurul ionic poate contribui în mod semnificativ la procesele autoimune.42 De o preocupare deosebită pentru practicianul de medicină naturistă este impactul pe care nivelurile scăzute de mercur anorganic îl au asupra florei intestinale. Cercetările au demonstrat că mai multe tulpini de bacterii rezistente la antibiotice s-au dezvoltat rapid în intestinul şi cavitatea bucală atât a oamenilor, cât şi a primatelor non-umane după plasarea obturaţiilor cu amalgam.43 În plus, s-a demonstrat că nivelurile subclinice de mercur anorganic afectează semnificativ capacitatea sistemului imunitar de a suprima creşterea Candida albicans.44

S-a demonstrat că obturaţiile cu amalgam contribuie la acumularea de mercur în rinichii umani şi animale, iar acest lucru a fost asociat cu o scădere semnificativă a funcţiei renale.45 S-a demonstrat, de asemenea, că fertilitatea umană este afectată semnificativ de expunerea la nivel scăzut la vapori de mercur. Un studiu recent care a examinat 7000 de asistenţi dentari a demonstrat că acest grup a experimentat o rată de fertilitate cu aproximativ 40% mai mică decât cea a femeilor care nu au fost expuse profesionale la mercur.46

Poate cea mai mare îngrijorare este rolul potenţial al expunerii pe termen lung la mercur la nivel scăzut asupra funcţiei SNC. Acum este bine stabilit că mercurul derivat din amalgam se acumulează în ţesuturile creierului uman.47 S-a demonstrat că mercurul se concentrează selectiv în regiunile creierului uman implicate cu funcţia de memorie şi ar putea juca un rol semnificativ în etiologia bolii Alzheimer.48 Alte rapoarte au arătat deficite motorii şi neuropsihologice subclinice în rândul stomatologilor şi lucrătorilor stomatologici, în comparaţie cu cercetătorii de la subiecţii de control, care sugerează că unii cercetători de la subiecţi de control au arătat că mercurul la subiecţii de control. amalgamele ar putea juca un rol foarte semnificativ în etiologia numeroaselor boli mintale şi tulburări neuropsihologice (Tabelul 53-1).50"52.

P MECANISME DE LEZIUNE TOXICĂ

Ţintele de toxicitate

Leziunile iniţiate de xenobiotice pot fi descrise în mare măsură ca afectând trei ţinte posibile53:

Agenţii toxici pot altera, îndepărta sau afecta sinteza unor molecule specifice (de exemplu, fosfolipide, acizi graşi, proteine, nucleotide sau glutation).

Toxicanţii pot altera entităţile structurale (de exemplu, mitocondriile, citoscheletul, membrana plasmatică sau nucleul).

Toxicanţii pot crea tulburări în semnalizarea celulară (de exemplu, citokine, eicosanoide, hormoni, canale de calciu sau neurotransmiţători).

Biotransformare

Cele mai multe medicamente, metale şi xenobiotice suferă biotransformare înainte de a fi excretate prin scaun, urină sau transpiraţie. Deşi nu fiecare moleculă este procesată în acest mod, biotransformarea implică de obicei modificări de faza 1 şi 2 în ficat. Majoritatea modificărilor din faza 1 implică oxidare, dar pot implica demetilare, hidroxilare sau dehalogenare. Modificările de fază 2 au ca rezultat conjugarea ionilor xenobiotici sau metalici cu o moleculă purtător, cum ar fi glutation, cisteină, sulfat sau glicină. Enzimele citocromului P450 sunt molecule esenţiale implicate în metabolismul medicamentelor, substanţelor chimice străine, acidul arahidonic, colesterolul, steroizii şi alte lipide importante. Cu toate acestea, biotransformarea xenobiotică de către oxidazele cu funcţie mixtă a citocromului P450 este o sabie cu două tăişuri.54 Pe de o parte, multe xenobiotice sunt foarte toxice atunci când intră în organism, iar oxidarea în faza 1 poate schimba „identitatea moleculară" a moleculei, făcând-o mai puţin toxică (detoxificarea faza 1, detoxificarea în apă, P450 poate face mai puţină soluţie xenobiotică). (se excretă mai uşor şi mai puţin predispus să pătrundă în membranele celulare). Deoarece o proporţie semnificativă de xenobiotice sunt liposolubile, acestea trec uşor prin membranele celulare (şi bariera hemato-encefalică) şi se pot acumula în ţesuturile adipoase, provocând efecte toxice prelungite. Astfel, activitatea adecvată a fazei 1 de detoxifiere a ficatului este critică în protejarea oamenilor de stresul toxic.

Cu toate acestea, biotransformarea de către enzimele citocromului P450 poate juca un rol semnificativ în stabilirea sau creşterea naturii toxice a unui xenobiotic. Enzimele citocromului P450 oxidează entitatea xenobiotică şi o transformă într-un electrofil reactiv. Acest intermediar reactiv, dacă nu este transformat imediat în continuare de una dintre mai multe enzime de conjugare (detoxifiere de fază 2), poate exercita efecte toxice în ficat sau sistemic, dacă scapă din hepatocit. Aceste efecte pot include una sau mai multe dintre următoarele reacţii53:

Legarea covalentă a metabolitului reactiv de:

Proteine (de exemplu, legarea încrucişată a proteinelor structurale; modificarea conformaţiei receptorilor, pompelor membranare, proteinele purtătoare a enzimelor sau hormonii peptidici)

Lipide (de exemplu, fosfolipidele membranei celulare se leagă de xenobiotice reactive, formatoare intermediare, solubile în lipide, iniţiind peroxidarea lipidelor)

Acizi nucleici (de exemplu, legarea ireversibilă de ADN, iniţierea carcinogenezei)

Crearea stresului oxidativ prin unul dintre cele trei mecanisme:

Enzimele citocromului P450 sunt oxidaze care, în procesul de biotransformare xenobiotică, generează specii reactive de oxigen (radicali superoxid, peroxid sau hidroxil) depășind fluxul normal al speciilor reactive de oxigen generate de activitatea respiratorie mitocondrială.

• Xenobioticele, odată biotransformate, sunt electrofili reactivi care sunt stinși de apărarea antioxidantă celulară (superoxid dismutază, catalază, glutation peroxidază). Acest stres oxidativ poate duce la epuizarea apărării antioxidante celulare.

Perturbarea hormonilor

Echilibrul homeodinamic al oricărui sistem hormonal al organismului poate fi perturbat prin stres toxic. Astfel de perturbări pot apărea prin efecte asupra axei hipotalamice, pituitare, glandei endocrine sau periferic asupra producţiei de hormoni sau a receptorilor hormonali. Efectul estrogenic al agenţilor de mediu a constituit un accent major în cercetarea toxicologiei.56 De ceva timp a fost recunoscut că o serie de substanţe chimice din mediu posedă activitate estrogenică în diferite sisteme biologice. Acești compuși includ produse vegetale și fungice, pesticide, plastifianți, agenți estrogenici administrați animalelor și diverse alte substanţe chimice. Inițial s-a postulat că agenţii estrogenici au interacţionat cu receptorul de estrogen într-un mod „pornire-oprire”. Acest lucru este acum considerat a fi prea simplist sau chiar incorect.57

Diferiţi agenţi estrogenici se leagă la o mare varietate de receptori de estrogeni și creează complexe hormoni-receptori cu durate de viaţă variabile și conformaţie moleculară. Complexul hormon-receptor se leagă apoi de unul dintre câteva zeci de elemente de răspuns estrogen nucleotid. Acest complex trimolecular se leagă de diverse gene ţintă din nucleu și fie activează, fie suprimă transcripţia. În funcţie de „aroma” complexului de elemente de răspuns hormon-receptor-estrogen, pot apărea o mare varietate de efecte specifice mediate hormonal. Acest fenomen ajută la explicarea modului în care anumiţi agenţi estrogeni pot fi cancerigeni (pesticide organoclorurate), în timp ce alţii pot fi anticancerigeni (fitoestrogeni). Varietatea largă de răspunsuri ale diferitelor ţesuturi la influenţele estrogenice ajută, de asemenea, la înţelegerea modului în care unii agenţi, de exemplu, afectează riscul de cancer, în timp ce alţii afectează comportamentul sau receptivitatea sexuală.58

În prezent, se știe că contaminanţii chimici joacă un rol semnificativ în etiologia obezităţii. Perturbarea hormonală poate afecta adipogeneza, sensibilitatea la insulină, starea de spirit și apetitul și poate fi una dintre cele mai semnificative influenţe din spatele epidemilor de obezitate și diabet.59 Deosebit de surprinzătoare este relaţia foarte puternică doză-răspuns care a fost observată între concentraţiile de poluanţi organici persistenti și diabet.60

Toxicitatea metalelor grele

Metalele toxice au multe dintre efectele dăunătoare ale xenobioticelor organice, în special metalele legate organic (de exemplu, metilmercur, tetraetil plumb şi metilciclopentadienil mangan tricarbonil). Cu toate acestea, metalele toxice au unele particularităţi care nu sunt prezentate de xenobioticele organice. De exemplu, metalele toxice acţionează ca „concurenţi chimici" cu urme de metale nutritive similare din punct de vedere chimic şi fizic (de exemplu, cadmiul concurează cu zincul, plumbul concurează cu calciul, mercurul concurează cu seleniul).61 Acest fenomen poate duce la rate mari de pierdere a metalului nutritiv competitiv sau, alternativ, la inhibarea (sau supraactivarea) sistemelor dependente de metale, cum ar fi enzimele.

Leziuni oxidative catalizate de metal

În plus, metalele nenutritive se pot lega de regiuni moleculare în care desfăşoară activităţi catalitice inadecvate, inclusiv generarea de radicali liberi.38,62 Daunele oxidative rezultate la pompele cu membrană de înaltă energie şi alte mecanisme de transport necesare pentru reglarea homeodinamică a urmelor minerale şi echilibrului electrolitic poate apoi exacerba şi mai mult pierderea de minerale nutritive. Dacă pompele cu membrană sunt deteriorate, gradienţii de concentraţie ascuţiţi de minerale şi electroliţi pot deveni tociţi, ceea ce duce la modificări marcante ale activităţii de reglare a celulei.53 De exemplu, nivelurile citosolului de calciu sunt în mod normal 1/10.000 din concentraţia găsită în afara celulei sau în interiorul reticulului endoplasmatic sau mitocondriilor. Leziunile oxidative ale pompelor cu membrană sau canalelor de calciu pot duce la pierderea acestui gradient abrupt. Această creştere a calciului citosol poate duce la supraactivarea sistemelor dependente de calciu, cum ar fi familia de enzime calmodulină. Acest lucru poate duce, la rândul său, la diverse evenimente, cum ar fi hipertonia muşchilor scheletici sau activarea fosfolipazelor membranare cu degradarea ulterioară a fosfolipidelor membranare şi inflamaţia crescută.

Perturbare mitocondrială

Metalele toxice şi o mare varietate de xenobiotice vizează, de asemenea, membranele mitocondriilor şi au ca rezultat modificări marcate ale metabolismului energetic.63 Leziunile mitocondriale toxice pot duce la îmbătrânire celulară rapidă, moarte celulară sau acidoză intracelulară. În mod paradoxal, acidoza intracelulară poate plasa apoi celula într-o stare parţial „hibernativă" în care este protejată de leziuni letale.64 Acest lucru poate ajuta la explicarea gradului ridicat de afectare funcţională şi a riscului minim de letalitate la pacienţii cu afecţiuni precum sindromul de oboseală cronică sau fibromialgia. În acest model, leziunea mitocondrială toxică are ca rezultat epuizarea energiei, epuizarea clinică şi dovezi de acidoză intracelulară.

P INDIVIDUALITATE BIOCHIMICĂ ŞI RĂSPUNS TOXIC

Enzime de detoxifiere şi polimorfism genetic

O cantitate semnificativă de date cumulative demonstrează că polimorfismul genetic larg răspândit pentru expresia enzimelor citocromului P450 există în specia umană.65 Semnificaţia acestui fenomen nu a fost complet descrisă, dar mai multe studii au sugerat o

corelaţie puternică între deficienţa genetică a anumitor enzime citocrom P450, cum ar fi sensibilitatea la bolile de mediu şi sensibilitatea Park66. cancer pulmonar.67 În plus, variaţia individuală a metabolismului medicamentului sau xenobiotic datorată variaţiei genetice a fost investigată pe larg. Studiile asupra populaţiei au arătat o gamă largă de capacităţi de metabolizare pentru toate căile de detoxifiere, incluzând atât sistemele citocromului P450, cât şi căile de conjugare.68 Cel mai bine descris polimorfism din această categorie sa datorat absenţei citocromului P4502D6. Astfel de indivizi, cuprinzând 5% până la 10% din populaţiile caucaziene, sunt denumiţi metabolizatori săraci. Aceşti indivizi au o capacitate sever afectată de a metaboliza mai mult de 25 de medicamente terapeutice şi o gamă largă de xenobiotice.69 La celălalt capăt al spectrului se află indivizii descrişi ca metabolizatori extensivi. Astfel de indivizi necesită o doză mai mare de mai multe medicamente pentru a obţine efecte terapeutice şi pot avea o capacitate mai robustă de a trata anumite toxine din mediu. Polimorfismele ereditare sunt, de asemenea, cunoscute pentru mai multe enzime de conjugare (detoxifiere de fază 2) care sunt implicate extensiv în metabolismul substanţelor chimice exogene.70 De exemplu, polimorfismul genetic al familiei de enzime glutation-S-transferaze (faza 2, conjugarea glutationului) este cunoscut că apare. Semnificaţia acestor variante genotipice pentru incidenţa bolilor funcţionale, cum ar fi sindromul de oboseală cronică sau fibromialgia, este probabilă, dar nu a fost studiată.

Metalotioneine şi polimorfism genetic

Unul dintre cele mai importante sisteme de detoxifiere la toate speciile, de la bacterii la oameni, depinde de producerea unei familii de patru proteine diferite cunoscute sub numele de metalotioneine (MT). MT-urile sunt proteine extrem de neobişnuite compuse din aproximativ 30% cisteină şi sunt responsabile de stocarea, transferul şi detoxifierea ionilor metalici intracelulari.72 Rolul principal al MT-urilor în absenţa metalelor toxice este transportul şi depozitarea pe termen scurt a zincului şi cuprului. Totuşi, a fost bine descrisă importanţa MT în protecţia împotriva şi eliminarea metalelor toxice. Se ştie că MT leagă eficient mai multe metale toxice (în special cadmiul şi mercurul) şi acţionează ca un transportator al metalului toxic către ficat sau rinichi, unde poate avea loc apoi conjugarea glutationului şi excreţia ulterioară a metalului toxic. Deoarece MT formează complexe de mare afinitate cu mai multe metale, poate împiedica metalele toxice să reacţioneze cu alte biomolecule sau să acţioneze ca catalizatori de radicali liberi, atenuându-le astfel toxicitatea.73

Există o mare variaţie în concentraţia de MT între specii. Oamenii, de exemplu, au concentraţia de MT în organele lor de aproximativ 10 ori mai mare decât şobolanii sau şoarecii. În plus, a fost demonstrat polimorfismul genotipic pentru exprimarea anumitor MT în cadrul unei specii. Modelele de şoareci şi şobolani mutanţi au fost identificate cu absenţa completă a genelor pentru una dintre cele patru izoforme MT. La aceste animale cu deficit de MT, susceptibilitatea la efectele toxice ale metalelor grele este crescută de 60 de ori până la 100 de ori. În schimb, s-a demonstrat în modelele animale că rezistenţa la toxicitatea metalelor grele ar putea fi conferită mutanţilor care posedă mai multe copii ale genelor MT în cromozomii lor. Aceste animale ar putea fi capabile de o reglare mai prolifică a producţiei

de MT.74 Polimorfismul genetic pentru expresia MT există şi la om.75 Liniile de celule canceroase umane sunt cunoscute a fi foarte polimorfe în capacitatea lor de a exprima genele MT. Acesta este motivul principal pentru care pacienţii cu cancer variază în ceea ce priveşte rezistenţa la medicamentele chimioterapice metalice pentru cancer.76 Unele laboratoare oferă panouri de testare care evaluează funcţia MT. Aceste teste pot oferi mijloace semnificative din punct de vedere clinic pentru a verifica susceptibilitatea unui individ la intoxicaţia cu metale. Important, expresia genelor pentru producerea de MT este foarte inductibilă (de exemplu, prin suplimentarea cu zinc şi exerciţii fizice).77-79 Din acest motiv, lucrul cu factorii care induc producţia optimă de MT poate fi important în timpul unui regim de detoxifiere cu metale grele.

Factori nutriţionali şi de mediu care modifică susceptibilitatea la toxici de mediu

Deşi predispoziţia genetică poate conferi anumite riscuri absolute în răspunsul unui individ la stresul toxic, majoritatea aspectelor de detoxifiere şi rezistenţă la agenţi toxici implică factori nutriţionali, de mediu şi de stil de viaţă extrem de modificabili. Enzimele citocromului P450 sunt localizate în principal în ficat. Cu toate acestea, câteva alte organe, inclusiv intestinul subţire, plămânii, creierul şi rinichii, contribuie într-un mod mai mic la oxidarea xenobioticelor mediată de P450, precum şi a endobioticelor, cum ar fi hormonii şi neurotransmiţătorii. Numeroşi factori pot influenţa semnificativ expresia fenotipică a acestor enzime critice. Deşi au existat mai mult de 30 de P450 caracterizaţi în detaliu la om, se pare că majoritatea activităţii P450 este realizată de aproximativ şase izoforme.80 Impactul diferiţilor agenţi fizici, chimici şi microbiologici asupra activităţii P450 este foarte complex şi poate invoca fie reglarea în sus, reglarea în jos, inhibarea sau stimularea activităţii enzimatice.

Efecte monofuncţionale şi multifuncţionale

Unii agenţi acţionează într-o manieră monofuncţională, reglând doar un singur P450, în timp ce alţii sunt multifuncţionali, cu un model larg de inducţie sau inhibare, sau ambele, a mai multor sisteme enzimatice de fază 1 şi 2. Impactul oricărui factor asupra stării de detoxifiere rezultă din suma tuturor efectelor asupra sistemelor enzimatice din faza 1 şi faza 2. De exemplu, dietele moderat bogate în proteine determină o reglare în creştere a P450 într-un model care scade susceptibilitatea la pesticide şi alte xenobiotice, în timp ce dietele cu conţinut scăzut de proteine cresc toxicitatea pesticidelor din cauza reglării în jos a P450. În schimb, fumatul efectuează o inducere monofuncţională a P450, ducând la biotransformarea anumitor xenobiotice în agenţi cancerigeni puternici, crescând simultan stresul oxidativ.81

Se ştie că numeroase substanţe fitochimice exercită efecte puternice asupra activităţilor enzimelor din faza 1 şi faza 2. Cu câteva excepţii (cum ar fi grepfrutul care încetineşte metabolismul medicamentelor sau sunatoarea care accelerează metabolismul medicamentelor), s-a dovedit că alimentele vegetale comune în dieta umană au efecte extrem de benefice asupra sistemelor de detoxifiere. Ceapa şi usturoiul, legumele crucifere, clorofila, terpenoidele (de exemplu, citrice, ginkgo biloba, mentol, camfor), bioflavonoide

(de exemplu, citrice, coajă de pin, seminţe de struguri, ceai verde) şi altele, toate acţionează într-o manieră complexă, dar extrem de benefică pentru îmbunătăţirea capacităţii de detoxifiere.82

post

O consideraţie semnificativă pentru clinicianul de medicină naturistă este impactul postului asupra funcţiei enzimelor de detoxifiere. În cea mai mare parte, enzimele P450 sunt relativ rezistente la epuizare în timpul postului şi pot fi chiar induse în mod semnificativ de produşii înfometării, cum ar fi cetone şi xenobioticele eliberate din grăsimea depozitată.80 În schimb, enzimele de conjugare sunt foarte dependente de furnizarea alimentară a cantităţilor adecvate de substrat şi sunt consumate rapid în stări de stres xenobiotic ridicat3 sau stres oxidativ ridicat3.

Deoarece nu oferă un substrat adecvat pentru faza 2 de detoxifiere, postul complet, posturile cu sucuri sau alte regimuri de post nutriţional marginale pot duce, prin urmare, la o creştere marcată a intermediarilor bioactivi foarte toxici şi a radicalilor liberi, cu o scădere concomitentă a activităţii de detoxifiere în faza 2. Această stare de detoxifiere dezechilibrată poate duce la un stres oxidativ marcat şi poate fi deosebit de dăunătoare pentru pacienţii cu boli cronice ale căror rezerve de antioxidanţi sunt deja epuizate sau slăbite semnificativ. Poate că în trecut, când încărcătura tisulară de xenobiotice şi metale grele era scăzută, regimurile de post erau de beneficii semnificative. Cu toate acestea, omul modern este probabil prost sfătuit să urmeze astfel de metode tradiţionale de detoxifiere, mai ales pentru perioade lungi de timp.

Faza 2

Sistemele de detoxifiere de faza 2 sunt dependente în mod special şi răspund la adecvarea substraturilor necesare pentru a efectua conjugarea intermediarilor oxidaţi. Cantităţi adecvate de proteine, cu o atenţie specială pentru adecvarea glicinei, L-glutaminei, metioninei, L-cisteinei şi ^-acetilcisteinei, împreună cu sulfatul anorganic, seleniul şi taurină suplimentară sunt toate exemple de nutrienţi care sunt foarte importanţi în sprijinul activităţii fazei 2.84-87. Aportul de aminoacizi.88 Proteina din zer nedenaturată, bogată în precursori de glutation, a fost demonstrată în mai multe studii pentru creşterea glutationului celular şi plasmatic.89 Legumele crucifere reglează semnificativ activitatea enzimatică de faza 2.90 Antioxidanţii au, de asemenea, un rol de susţinere în detoxifierea ficatului prin reducerea stresului oxidativ rezultat din activitatea glutationului reactiv de fază1 prin consumul de faza1. Ciulinul de lapte, curcuminul şi extractele de ceai verde sunt antioxidanţi deosebit de utili pentru ficat.91-93

Alţi factori nutriţionali

Alţi factori nutriţionali afectează detoxifierea. Dietele bogate în carbohidraţi determină o reglare descendentă a P450 într-un model care are ca rezultat o reducere nedorită a metabolismului mai multor medicamente şi hormoni.54 Disbioza intestinală inhibă activitatea P450 printr-o creştere a producţiei de oxid nitric.94 În contrast, suplimentarea

cu bacterii probiotice poate reduce semnificativ efectele adverse ale decretării bacteriene şi ale intestinului. permeabilitatea.95 Anumite tipuri de fibre alimentare îmbunătăţesc semnificativ activitatea sistemelor de detoxifiere din faza 1 şi faza 2 în ficat.96 De asemenea, fibrele reduc timpul de tranzit al scaunului, acţionează pentru a sechestra xenobioticele şi endobioticele conjugate localizate în bilă şi reduc nivelul enzimelor de deconjugare bacteriene din scaun. Toate aceste efecte reduc reciclarea xenobioticelor şi endobioticelor prin circulaţia enterohepatică.97,98.

Exercita

Exerciţiile fizice, dacă sunt însoţite de calorii şi proteine adecvate, s-au dovedit a duce la hipertrofie hepatică şi o inducere multifuncţională a sistemelor enzimatice de detoxifiere, precum şi o creştere marcată a enzimelor antioxidante şi reducerea glutationului în mai multe organe. mecanisme. În plus, transpiraţia măreşte mecanismele de detoxifiere ale ficatului; s-a dovedit a fi o cale foarte importantă de eliminare atât pentru substanţele toxice organice102,103, cât şi pentru cele metalice104,105.

Reglementarea nutriţională şi de mediu a metalelor toxice

Adecvarea nutriţională are o influenţă marcată asupra absorbţiei, retenţiei, toxicităţii şi excreţiei metalelor toxice.106 Absorbţia plumbului, precum şi a cadmiului, este crescută în stările de deficit de fier sau calciu. În plus, deficienţa de fier este unul dintre mulţi factori care duc la creşterea permeabilităţii intestinale. Aceasta, la rândul său, îmbunătăţeşte considerabil absorbţia de aluminiu, un constituent alimentar abundent care nu este bine absorbit prin mucoasa enterică intactă.107 Absorbţia altor metale toxice poate fi îmbunătăţită prin creşterea permeabilităţii intestinale. Inadecvarea anumitor minerale duce, de asemenea, la reţinerea sporită a metalelor toxice. De exemplu, deficienţa de calciu creşte atât sarcina corporală de plumb, cât şi cadmiu, iar deficienţa de seleniu creşte retenţia de mercur.

După cum s-a descris anterior, metalele toxice concurează cu mineralele nutriţionale şi conduc la deplasarea mineralelor nutritive din locurile de legare a proteinelor, precum şi la pierderea excesivă de minerale din organism.108 Prin urmare, necesarul pentru mai multe minerale nutritive poate creşte semnificativ peste doza zilnică recomandată la pacientul cu metale toxice. De asemenea, clinicianul trebuie să fie conştient de faptul că anumite metale necesare din punct de vedere nutriţional (de exemplu, fier, cupru) pot deveni toxice condiţionat şi, probabil, ar trebui să fie suplimentate numai dacă se determină o deficienţă. Cel mai bun exemplu în acest sens este depozitele excesive de fier la pacienţii care sunt homozigoţi sau heterozigoţi pentru o mutaţie de hemocromatoză, cea mai frecventă tulburare genetică. Deşi homozigoţii sunt relativ mai puţin obişnuiţi, heterozigoţii pentru această tulburare pot fi până la unul din cinci în anumite populaţii; aceşti indivizi pot fi expuşi riscului de manifestări de toxicitate a fierului, în special dacă se administrează suplimente cu fier.109 Alte metale nutritive (de exemplu, mangan) pot fi netoxice, cu excepţia cazului în care controlul absorbţiei este ocolit prin inhalare sau injectare.110.

Excreţia metalelor toxice este guvernată de un lanţ complex de activităţi întreţesute. Dacă vreo verigă din acest lanţ este ruptă, este posibil să nu aibă loc eliminarea corectă a metalului toxic. Metalele toxice trebuie eliberate din celulă; mutat din lichidul extracelular în sânge; transportat din sânge la ficat sau rinichi; şi apoi transportat de la rinichi la urină sau la ficat în bilă. Odată ce metalul este în bilă, acesta trebuie apoi transportat în afara corpului în scaun înainte de a fi reabsorbit în circulaţie.

De exemplu, primul pas în excreţia mercurului implică legarea mercurului la MT sau glutation în interiorul celulei. Producţia de MT, la rândul său, este foarte inductibilă prin exerciţii fizice şi suplimentarea cu zinc, în timp ce deficienţa de zinc duce la epuizarea MT. Producţia de MT este, de asemenea, indusă de L-cisteină suplimentară sau de perioade scurte de stres oxidativ (cum se întâmplă în cazul exerciţiilor aerobe).111 MT lucrează în cooperare cu glutationul în mobilizarea iniţială a mercurului din celule şi, de asemenea, împărtăşeşte activitatea antioxidantă intracelulară cu glutationul (MT este de 50 de ori mai puternic decât un antioxidant ca glutationul).112. complex transportabil. Prin urmare, suplimentarea cu seleniu a fost recomandată în tratamentul toxicităţii mercurului.113

Odată ce mercurul este mobilizat de MT sau glutation, acesta este transportat prin membrana celulară (probabil prin exocitoză). Mercurul trebuie apoi transportat departe de celulă pentru a limita toxicitatea pe membrana celulară şi pentru a transporta mercur la ficat. Exerciţiul este probabil util în accelerarea mişcării mercurului din lichidul extracelular, prin limfă şi în sânge. Pe lângă exerciţii fizice, terapia hipertermică, cum ar fi o saună, poate fi de ajutor în mobilizarea mercurului direct din lichidul extracelular.104 Odată ce mercurul ajunge la ficat, de obicei suferă conjugarea cu glutation şi este transformat într-un mercapturat. Mercurul mercapturat este apoi eliberat în bilă.114 Atât ficatul, cât şi rinichii sunt foarte sensibili la epuizarea glutationului de către mercur. Producţia hepatică şi renală de glutation poate fi îmbunătăţită prin suplimentarea dietei cu L-cisteină, ^-acetilcisteină, glutation, legume crucifere, fibre alimentare, proteine din zer nenaturate, acid lipoic, ceapă şi usturoi. Acidul lipoic poate ajuta, de asemenea, în acest proces, legând direct mercurul anorganic în ficat şi accelerând excreţia acestuia în bilă, în timp ce induce simultan formarea de glutation.115

Odată ce mercurul a intrat în intestin prin eliberarea bilei, acesta trebuie să părăsească corpul prin scaun. Funcţia gastrointestinală optimă este importantă pentru a preveni reciclarea mercurului prin circulaţia enterohepatică. S-a demonstrat că fibrele au un efect semnificativ în scăderea poverii totale de mercur a corpului prin sechestrarea mercurului intestinal şi reducerea timpului de tranzit al scaunului.116 Alţi factori, inclusiv creşterea permeabilităţii intestinale sau disbioza intestinală care duce la deconjugarea enzimelor bacteriene, sunt toţi factori cheie care determină cât de eficient poate părăsi mercurul din organism odată ce a trecut din intestinul subţire. Deoarece aproximativ 90% din mercurul excretat părăseşte organismul pe cale enterică, eliminarea colonului este o componentă vitală în menţinerea unui lanţ neîntrerupt şi eficient de excreţie de la celulă la exteriorul corpului pentru mercur, precum şi pentru o mulţime de alte substanţe toxice.

EVALUAREA PACIENTULUI DETERMINAT TOXICOLOGIC

Un istoric de expunere la toxicitate adunat cu grijă este o parte vitală a evaluării clinice. Mnemonicul C(H2) OP(D4) ajută la amintirea elementelor importante din istoricul expunerii la toxice, aşa cum se arată în Caseta 53-1.

Desigur, este posibil ca pacienţii să nu fie conştienţi de surse importante de expunere toxică. Ei pot avea, de asemenea, factori genetici, nutriţionali sau de stil de viaţă care îi lasă la risc crescut pentru probleme de sănătate mediate toxicologic. Domeniul toxicogenomicii este la început, dar mai multe laboratoare oferă teste toxicogenomice pentru a ajuta la evaluarea riscului genetic al pacientului de apariţie a bolii mediate de toxine. Evaluările polimorfismelor de un singur nucleotide pentru a evalua variabilitatea citocromului P450, tehnicile de amplificare a ADN-ului sau ARN (în primul rând reacţia în lanţ a polimerazei) pentru a evalua caracterul adecvat al activităţii MT sau glutation S-transferazei sunt exemple de teste toxicogenomice care sunt sau devin disponibile comercial pentru clinician.

Unele laboratoare au dezvoltat panouri care includ evaluarea mai multor factori referitori la un anumit sistem toxicologic. De exemplu, un profil MT disponibil constă în măsurători ale zincului seric, cuprului seric, ceruloplasminei serice, cuprului ceruloplasminei serice, cuprului nonceruloplasmină („liber”), glutation redus din sânge integral, MT din sânge integral, raportul cupru/zinc, raportul redus glutation/MT şi raportul zinc/MT. Alte exemple includ profilurile funcţionale de detoxifiere hepatică oferite prin mai multe laboratoare comerciale. În aceste teste, pacienţilor li se administrează medicamente (adesea acetaminofen, aspirină şi cofeină) ca o singură doză orală. Urina este adunată după ingestia testului şi se măsoară nivelurile metaboliţilor procesaţi prin detoxifierea fazei 1 şi 2. Deşi nu există un profil care să analizeze funcţia a mai mult de câteva dintre cele câteva zeci de enzime posibile de detoxifiere în prezent, aceste teste oferă adesea informaţii utile pentru clinician.

CASETA 53-1 C(H2) OP(D4) — Istoricul expunerii la toxice

Comunitate: Calitatea aerului din oraş şi cartier, zgomot, câmpuri electromagnetice
Acasă: Încălzire şi ventilaţie a locuinţei, produse chimice de curăţare, pesticide, vopsele, covoare, materiale de construcţie, mucegaiuri, alergeni, apă
Hobby-uri: Produse chimice toxice, vopsele, solvenţi, fum metalic

Ocupaţie: calitatea aerului la locul de muncă, substanţe chimice toxice

Obiceiuri personale: fumatul, băutul, consumul de droguri, expunerea la soare, exerciţiile fizice, gestionarea stresului

Dieta: calitatea generală a dietei, supraalimentare sau subalimentare, consumator de carne sau vegetarian, fast-food, gustări, prăjite, peşte şi fructe de mare, alimente organice sau neorganice, alergii sau intoleranţe alimentare, sindromul intestinului permeabil, ecologie microbiană anormală a tractului digestiv

Medicamente: cu prescripţie medicală şi fără prescripţie medicală

Dentare: amalgame plasate şi îndepărtate, extracţii, canale radiculare Dezvoltare: istoricul sarcinii mamei (de exemplu, fumat, droguri, băutură, expuneri toxice, lucrări dentare), expuneri din copilărie (de exemplu, vopsele cu plumb, pesticide, fumat pasiv)

Toxicanţi organici

În unele cazuri, un istoric profesional oferă indicii pentru care anumiţi toxici ar trebui căutaţi. Unele laboratoare de toxicologie oferă panouri extinse pentru a cuantifica nivelul de toxine organice din sânge, urină sau ţesutul adipos. Panourile disponibile includ PCB-uri, pesticide organoclorurate, ignifuge PBDE, furani şi dioxine. Poverile corporale pentru aceşti agenţi sunt evaluate cu acurateţe prin furnizarea unui eşantion mic de ţesut adipos (deseori prelevat printr-o mică incizie sub ombilic). De exemplu, un muncitor de energie electrică cu sindrom de oboseală cronică poate avea o sarcină corporală mare de PCB, măsurată într-o biopsie de grăsime furnizată. În acest caz, nivelurile de ţesut PCB pot fi urmărite în serie după eforturile de detoxifiere. O astfel de evaluare poate ajuta, de asemenea, un pacient să susţină o cerere de despăgubire a unui handicap sau a lucrătorului. Cu toate acestea, cu excepţia cazului în care o anumită substanţă chimică sau o familie de substanţe chimice poate fi sugerată printr-un istoric de expunere, gama posibililor toxici organici este mult prea mare pentru a fi determinată practic şi financiar în majoritatea cazurilor. În general, este mai realist să presupunem că toţi pacienţii cu deficienţe funcţionale poartă o gamă largă de substanţe toxice organice active sinergic la diferite niveluri şi se concentrează în schimb pe angajarea pacientului într-un program cuprinzător de detoxifiere folosind măsuri bazate pe rezultate şi teste funcţionale pentru a evalua succesul.

Toxicaţii metalice

În schimb, evaluarea definitivă a sarcinii cu metale grele a unui pacient este relativ simplă şi, probabil, ar trebui efectuată la începutul evaluării majorităţii pacienţilor cu boală cronică polisimptomatică. Pacienţii cu metale toxice prezintă o provocare clinică unică şi, dacă este prezentă o încărcătură semnificativă de metale toxice, rezultatul intervenţiei clinice poate fi dezamăgitor, cu excepţia cazului în care sarcina de metal este redusă efectiv. Odată ce sarcinile cu metale sunt diminuate, pacienţii răspund adesea mult mai eficient la alte intervenţii clinice.

Doar un număr limitat de metale toxice se găsesc în mod obişnuit la oameni, iar majoritatea laboratoarelor furnizează panouri care includ majoritatea acestor metale. Analiza părului este simplă şi ieftin de efectuat şi poate oferi un mijloc rezonabil de a verifica pacienţii pentru nivelurile anumitor metale, cum ar fi plumbul sau metilmercurul (din fructe de mare). Cu toate acestea, precizia acestei metodologii în determinarea sarcinilor corporale de lungă durată a majorităţii celorlalte metale este probabil prea scăzută pentru a putea baza decizii clinice încrezătoare, iar unele autorităţi de toxicologie sugerează ca analiza părului să fie limitată la screeningul populaţiei.117

Toxicologii convenţionali se bazează, în general, pe alte metodologii de evaluare a sarcinii metalice pentru a evalua luarea deciziilor clinice. Nivelurile „acceptabile” de plumb în sânge la copii şi adulţi, precum şi nivelurile din sânge şi urină ale mai multor alte metale în medii industriale au fost sugerate pe scară largă în literatura publicată. Cu toate acestea, limitarea testelor de sânge sau de urină este că acestea reflectă în mare măsură doar nivelul de expunere continuă la metal şi pot avea o relaţie mică cu nivelul ţesuturilor. Deoarece biopsia tisulară pentru nivelurile de metale grele este nepractică, testarea postprovocativă a urinei este probabil cel mai fiabil mijloc de a evalua sarcina corporală a metalelor dobândite prin expunere de lungă durată, la nivel scăzut, în special în evaluarea mercurialismului anorganic la nivel scăzut.118

Deşi au fost efectuate multe variaţii ale testului de provocare cu diverşi agenţi de chelare a metalelor, o metodologie utilizată de toxicologul german Daunderer este simplă, relativ ieftină şi se corelează cu răspunsul clinic la un tratament suplimentar. Utilizarea

CASETA 53-2 Metodologia testului de provocare cu dimercapto-propan sulfonat (DMPS)

Pacientul îşi goleşte complet vezica urinară, bea un pahar mare cu apă şi apoi i se introduce un IV. Pacientul este plasat în decubit dorsal, iar DMPS este administrat nediluat într-o doză de 3 până la 4 mg/kg (mai mult sau egală cu 250 mg) timp de 20 de minute.

După injectarea cu DMPS, pacientul este instruit să meargă aproximativ 1-1/2 ore şi apoi se recoltează o probă de urină aleatorie. Volumul de urină nu trebuie măsurat în acest caz. Valorile metalelor urinare sunt raportate în micrograme de metal per gram de creatinina urinară. Această metodă de raportare normalizează proba pentru nivelul de concentraţie urinară. Un nivel postprovocator de mercur în urină mai mare de 50 mg de mercur per gram de creatinină urinară indică o creştere semnificativă a sarcinii corporale de mercur.

Deoarece nu se utilizează o colectare de 24 de ore, testul este mult mai uşor de efectuat de către pacienţi şi are ca rezultat o conformitate mult mai mare decât metodele de eşantionare de 24 de ore. Pacienţilor nu li se cere să colecteze mai multe probe şi să înregistreze volumele de urină, astfel încât acurateţea poate fi îmbunătăţită şi pe parcursul metodelor de 24 de ore. Timpul de înjumătăţire al DMPS este scurt, iar intervalul scurt de prelevare este o bună reflectare a cantităţilor de metale toxice excretate cu o singură injecţie.

Lipsa unei probe de urină de bază sau preinjectare este o abatere de la metodologiile obişnuite. Cu toate acestea, scopul colectării urinei în prealabil şi după aceea este de a compara nivelul de expunere curentă la metal (preproşantion) cu sarcina corporală (posteşantion). Deoarece majoritatea pacienţilor nu sunt expuşi industrial şi probabil au o expunere continuă redusă, nivelul de metale găsit pe proba de preinjectare este de obicei extrem de scăzut, iar aceste date nu adaugă informaţii pentru a ghida deciziile clinice.

Modificat de la referinţele 119 şi 120.

nu a fost stabilit chelatorul oral acid dimercaptosuccinic (DMSA sau succimer) pentru testul diagnostic postprovocator de provocare, iar unele date sugerează că nu reflectă sarcina corporală cu mercur.121 Deşi nu a fost acceptat niciun test de provocare pentru mercur folosind chelatorii DMSA sau acidul etilendiaminotetraacetic, ambii agenţi pot fi utili pentru evaluarea poverii cu plumb.125-2.

Nu fiecare clinician are pregătirea sau capacitatea legală de a utiliza în siguranţă agenţi de chelare a medicamentelor pentru a evalua încărcăturile cu metale sau pentru a oferi terapii de detoxifiere a metalelor. În Statele Unite, DMSA este în prezent clasificat ca supliment nutritiv. În mai multe regiuni din Statele Unite şi Canada, medicii naturisti pot administra atât medicamente chelatoare orale, cât şi intravenoase.

P DETOXIFICARE

Stilul de viaţă de detoxifiere

Atunci când lucrează cu pacienţi cu boli cronice a căror sănătate este afectată de stresul toxicologic, clinicienii trebuie să ofere educaţie pentru a-i ajuta pe aceşti indivizi să dezvolte obiceiuri de viaţă care le vor reduce expunerea la factorii toxicologici şi vor îmbunătăţi eficienţa mecanismelor lor de detoxifiere. Mnemonicul A NERD (vezi următoarele) îl poate ajuta pe clinician să-şi amintească elementele importante ale unui stil de viaţă de detoxifiere. Pacienţii care învaţă să urmeze aceste obiceiuri de viaţă creează o bază pentru o sănătate mai bună pe termen lung, iar răspunsul lor la intervenţii clinice mai extinse va avea mai mult succes.

Evitaţi expunerea la toate sursele cunoscute de toxicitate. Dependenţa chimică, fumatul, alcoolul excesiv, medicamentele eliberate pe bază de reţetă inutile, mediile de lucru toxice, casele cu vopsea cu plumb, poluarea severă a aerului, apa potabilă poluată, dietele standard nord-americane (în special băuturi dulci, junk foods, carne procesată, fast-food şi alimente prăjite) şi sursele dentare de amalgam care trebuie eliminate sau toxice sunt toate exemplele care trebuie eliminate.

Nutriţia trebuie optimizată pentru o detoxifiere eficientă. Dieta trebuie să se bazeze pe alimente integrale (multe legume, fructe şi fibre) şi ar trebui să pună accent pe alimentele cu un impact net alcalinizant cu cantităţi mai mici de alimente care formează acid. Porţii generoase de legume crucifere trebuie consumate zilnic cu cantităţi modeste de ulei de măsline, precum şi ceapă, usturoi şi cantităţi modeste de proteine slabe, neprocesate. Suplimentele ar trebui să includă minerale alcalinizante (calciu, magneziu, potasiu, zinc) împreună cu multivitamine şi/sau oligoelemente, acizi graşi esenţiali (acid docosahexaenoic/acid eicosapentaenoic), A-acetilcisteină, acid lipoic şi suport antioxidant (vitamina C, vitamina E, extract din seminţe de struguri, ceai verde). Proteina din zer nedenaturată susţine sinteza glutationului. Produsele alimentare medicale de detoxifiere sunt disponibile cu o bază de proteine nenaturale din zer, orez sau mazăre, împreună cu o gamă largă de nutrienţi pentru a sprijini detoxifierea. Acestea pot fi folosite ca supliment la

sau în înlocuirea unei mese pe zi pentru a simplifica programul zilnic de suplimente de detoxifiere.

Exercițiile fizice accelerează fluxul limfatic, induce transpirația și crește eficiența metabolismului și detoxifierii. Exercițiile fizice ar trebui să fie o parte zilnică a stilului de viață de detoxifiere.

Odihna, inclusiv somnul adecvat, relaxarea și gestionarea stresului, este un element esențial în stilul de viață de detoxifiere.

Detoxifierea ca activitate terapeutică specifică ar trebui considerată ca un mijloc periodic de îmbunătățire a vitalității și de reducere a sarcinilor toxice ale corpului. Tradițiile de post și purificare au fost încorporate în modul de viață și sistemele de îngrijire a sănătății ale majorității culturilor tradiționale, iar variațiile postului sunt esențiale pentru practicile medicinei naturale, integrative și funcționale. A lua câteva zile pentru a vă odihni și a întineri tractul gastrointestinal și pentru a stimula excreția de xenobiotice este un obicei de viață care poate îmbunătăți vitalitatea unui pacient. Postul controlat din punct de vedere nutrițional timp de 5 până la 7 zile cu fiecare schimbare de sezon este o recomandare rezonabilă pe care medicii o pot face pacienților. O altă alternativă este ca pacienții să fie supuși unui post alimentar controlat 1 zi pe săptămână în mod continuu. În plus, furnizorii de servicii medicale naturale pot utiliza programe de detoxifiere mai intensive sau mai lungi pentru afecțiuni specifice care răspund la aceste intervenții.

Post controlat nutrițional

Practicile tradiționale de post sau purificare sunt de obicei de natură religioasă și implică, de obicei, o abținere de la mâncare sau anumite tipuri de alimente și un accent pe disciplinele spirituale de rugăciune sau meditație. Practicienii medicinei naturiste au folosit, de asemenea, diferite forme de post pentru a trata diverse boli cronice și pentru a reduce stresul toxic. În unele țări, folosirea postului cu apă ca parte a unui tratament în sanatoriu de spitalizare rămâne un mijloc popular și acceptat de tratament pentru sindroamele durerii și oboselii, precum și pentru anumite tulburări autoimune.123 Formele de post extrem de scăzut de calorii sau zero calorii duc la pierderea țesutului adipos, glucoza fiind eliberată din depozitele hepatice și musculare de glicogen. În 2 zile de înfometare sau aproape de foame, glucoza necesară este furnizată din apoptoză celulară și autofagie (degradarea programată a organitelor celulare și a proteinei musculare),124 iar creierul se adaptează din ce în ce mai mult la utilizarea corpului cetonic, Ş-hidroxibutirat.125 (Vezi capitolul 37 pentru o discuție mai completă despre metabolismul a jeun).

În timpul postului, xenobioticele depozitate și metalele grele sunt eliberate și pot fi în mare parte redistribuite și acumulate în ficat, rinichi și creier, deoarece mecanismele de excreție a acestor toxine necesită un suport nutrițional complex, care lipsește în foame. xenobioticele din celule susțin și protejează în același timp mecanismele de detoxifiere și excreție.

Rigden130 a descris „programul de resuscitare enterohepatică pentru sindromul de oboseală cronică” și a raportat îmbunătățiri semnificative la majoritatea pacienților studiați.

În acest studiu necontrolat, subiecţii au consumat o dietă limitată, cu conţinut scăzut de calorii, suplimentată cu un produs alimentar medical conceput pentru a oferi suport nutriţional al detoxificării hepatice, inclusiv faza 1 (antioxidanţi) şi faza 2 detoxifiere (substraturi de conjugare de faza 2). Bland,131, într-un alt studiu necontrolat, a folosit un program similar cu un grad ridicat de succes la 106 pacienţi cu diferite boli cronice. Folosind o abordare mult diferită, clinicienii care au prescris exerciţii şi saune combinate cu suplimente de niacină, calciu, magneziu şi ulei polinesaturat au raportat o reducere semnificativă a PCB-urilor tisulare şi a altor xenobiotice solubile în grăsimi la pacienţii toxici.

Studii recente au raportat că înlocuitorul de grăsime poliester zaharoză olestra are ca rezultat o pierdere marcată de xenobiotice lipofile şi scăderea nivelului creierului acestor agenţi în timpul restricţiei calorice, secundar sechestrării xenobioticelor excretate biliar şi întreruperii reciclării enterohepatice. secundar olstrei, precum şi nevoia de a o consuma ca parte a unei gustări, limitează utilizarea olstrei ca agent detoxifiant. Un alt instrument practic care poate determina eliminarea accelerată a xenobioticelor lipofile este inhibitorul de lipază Orlistat (prescripţie, Xenical; fără reţetă, Alli). Acest agent este un derivat al inhibitorului de lipază natural, lipstatina, un metabolit al unei bacterii Streptomyces. Prin inducerea malabsorbţiei grăsimilor, Orlistat permite xenobioticelor excretate biliare să se dizolve în conţinutul intestinal şi să fie eliminate cu fecale încărcate de grăsime, mai degrabă decât să fie reabsorbite. Dacă se administrează în timpul scăderii în greutate sau a postului parţial, împreună cu cantităţi modeste de grăsimi dietetice, Orlistat funcţionează prin acelaşi mecanism ca şi olestra în reducerea xenobioticelor lipofile.139 Avantajul Orlistat este că este uşor disponibil ca medicament fără prescripţie medicală, dar pacienţii trebuie avertizaţi să evite mesele bogate în grăsimi şi să fie conştienţi de faptul că va apărea scurgeri de grăsimi sau de excremente anale. incontinenţă.

Scăderea timpului de tranzit al scaunului şi creşterea fibrelor solubile alimentare pot reduce, de asemenea, reciclarea enterohepatică a xenobioticelor, dar sunt necesare cercetări suplimentare. Mulţi clinicieni care practică medicina naturală sau funcţională prescriu, de asemenea, terapii de detoxifiere a metalelor folosind medicamente chelatoare, cum ar fi DMSA sau DMPS.140 Clinicienii trebuie să fie complet familiarizaţi cu utilizarea acestor agenţi înainte de a le prescrie şi ar trebui să fie conştienţi, aşa cum este adevărat cu toate medicamentele, că pot apărea efecte secundare grave cu aceşti agenţi. DMSA este clasificat ca supliment nutriţional în Statele Unite, dar este un medicament cu potenţiale efecte secundare. Protocoalele de dozare pentru DMSA variază în funcţie de preferinţa medicului şi de nevoia individuală a pacientului, dar în prezent sunt cele mai des utilizate două protocoale. Într-un protocol, se administrează 10 până la 20 mg/kg pe zi în trei doze divizate, folosind un ciclu de 3 zile, 11 zile, cu un minim de opt cicluri. Un al doilea protocol presupune administrarea a 500 mg/zi (în două sau trei prize divizate) la două zile, timp de minim 5 săptămâni. DMSA se administrează cel mai bine între mese (caseta 53-3).141

CASETA 53-3 Post controlat din punct de vedere nutriţional

Mulţi clinicieni au prescris cu succes un program de post controlat nutriţional care urmează această abordare generală:

Restricţie calorică uşoară până la moderată pentru a promova pierderea de grăsime

Fără fast-food, junk foods, prăjite

Cantităţi mari de legume proaspete şi adesea suc de legume proaspete

Alimente simple, slab procesate, oligoantigenice (potenţial alergic scăzut); proteine (de exemplu, pui, peşte, leguminoase); şi cereale integrale (de exemplu, orez brun, mei, quinoa)

Produse alimentare medicale concepute pentru a susţine detoxifierea (de 1 până la 3 ori pe zi, în funcţie de cantităţile de alte alimente consumate)

Exerciţii uşoare zilnic

Sauna de 3 până la 5 ori pe săptămână

Postul controlat nutriţional este continuat timp de 5 până la 21 de zile sau mai mult, în funcţie de starea pacientului şi de experienţa clinicianului.

Reabilitare gastrointestinală

Reabilitarea gastrointestinală este un concept familiar practicienilor de medicină naturistă. Mulţi clinicieni consideră că reabilitarea gastrointestinală este o parte esenţială a oricărui program de detoxifiere care ar trebui să aibă loc chiar înainte de începerea intervenţiilor de detoxifiere. Aceasta implică paşi terapeutici pentru a reduce permeabilitatea intestinală, a îmbunătăţi absorbţia nutrienţilor şi a creşte răspunsul imun la agenţii patogeni intestinali, diminuând în acelaşi timp hipersensibilităţile. O abordare utilă urmează mnemonicul „Plăcinta cu furnici" (Abţine, Hrăneşte, Toxine/detoxifiere, Probiotice, Identifică, Elimina).

Abţineţi-vă de la alimente nedorite, prăjite, băuturi dulci şi alte alimente care dăunează sau irită intestinul, precum şi droguri inutile sau alcool în exces.

Hrăneşte tractul digestiv cu nutrienţi care susţin vindecarea intestinului. Alimentele medicale care combină proteine cu potenţial alergic scăzut cu o serie de nutrienţi utile pentru vindecarea gastrointestinală sunt uşor disponibile.

Toxine/detoxifiere: Postul controlat din punct de vedere nutriţional, aşa cum este descris mai devreme, începe după dovezi că permeabilitatea intestinală a scăzut şi procesele digestive s-au îmbunătăţit. Eforturile de detoxifiere continuă simultan cu reabilitarea gastrointestinală în curs. În plus, terapia de chelare este adesea începută odată ce reabilitarea gastrointestinală a progresat şi pacientul a prezentat o oarecare îmbunătăţire.

Probioticele sunt bacterii terapeutice (şi unele drojdii), care pot îmbunătăţi microecologia gastrointestinală, pot îmbunătăţi răspunsul imun faţă de agenţii patogeni intestinali, pot reduce hipersensibilităţile imune şi pot stimula repararea intestinului.

Identificați alimentele alergene sau intolerante și agenții patogeni intestinali. Alergiile alimentare (tipul 1 sau reacții alimentare de hipersensibilitate imediată) pot fi identificate prin testarea cutanată, testarea radioalergosorbanților sau testarea imunoabsorbantă legată de enzime pentru anticorpii antialimenti imunoglobulinei E. Pacienții cu dovezi de alergii alimentare cu hipersensibilitate de tip 1 (de exemplu, umflarea postprandială a buzelor, urticarie, respirație șuierătoare) ar trebui să fie îndrumați la un alergolog pentru testare definitivă, deoarece anafilaxia gravă ar putea apărea fără o evitare adecvată. Reacțiile de hipersensibilitate întârziate (de obicei mediate de tipul 3) sunt cel mai bine identificate cu o dietă de testare de eliminare efectuată în mod corespunzător, urmată de reintroducerile observate cu atenție ale alimentelor individuale eliminate în dieta de testare. Anticorpii antialimentari imunoglobulină-G pot fi, de asemenea, testați, dar numai înainte de a avea loc orice manipulare alimentară.

Paraziții intestinali, drojdiile și bacteriile patogene pot fi, de asemenea, identificați prin testarea scaunului, serologia C. albicans și Helicobacter pylori, testarea respirației și acizii organici urinari.

Eliminați alimentele considerate a fi alergice sau intolerante cu dieta de eliminare sau teste de laborator. Pot fi tratați agenți patogeni intestinali, paraziți și creșterea excesivă a C. albicans.

REFERINȚE

Colborn T, Dumanoski D, Myers P. Viitorul nostru furat — ne amenințăm fertilitatea, inteligența și supraviețuirea? O poveste de detectiv științific. New York: Dutton; 1996:1-306.

Weiss B. Proprietăți neurocomportamentale ale sindroamelor de sensibilitate chimică. Neurotoxicologie. 1998;19:259-268.

Dunstan R, Donohoe M, Taylor W și colab.

O investigație preliminară a hidrocarburilor clorurate și a sindromului de oboseală cronică. Med J Aust. 1995;163: 294-297.

Colaborarea pentru sănătate și mediu. www.healthandmediu. org. Accesat la 21.02.2012.

McLachlan MS, Czub G, MacLeod M, şi colab. Bioacumularea contaminanţilor organici la om: o perspectivă multimedia şi importanţa biotransformării. Environ Sci Technol. 2011;45:197-202.

Yang R. Câteva abordări curente pentru studierea toxicologiei combinate în amestecuri chimice. Food Chem Toxicol. 1996;34:1037-1044.

Calabrese E. Consecinţele toxicologice ale interacţiunilor chimice multiple: un primer. Toxicologie. 1995;105:121-135.

Oehme F, Coppock R, Mostrom M, et al. O revizuire a toxicologiei poluanţilor atmosferici: toxicologia amestecurilor chimice. Vet Hum Toxicol.

1996;38:371-377.

Johnson MD, Kenney N, Stoica A, et al. Cadmiul imită efectele in vivo ale estrogenului în uter şi glanda mamară. Nat Med. 2003;9:1081-1084.

Clarkson T. Contaminanţii de mediu în lanţul alimentar. Am J Clin Nutr. 1995;61(suppl):S682-S686.

Cap A. Controversa clorului. Int Arch Occup Environ Health. 1996;68:455-458.

Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE şi colab. Vârsta la menarha şi stadiul Tanner la fetele expuse in utero şi postnatal la bifenil polibromurat. Epidemiologie. 2000;11:641-647.

Cheek A, Vonier P, Oberdorster E, et al. Semnalizarea mediului: un context biologic pentru perturbarea sistemului endocrin. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1998;106(suppl 1):5-10.

Vreugdenhil HJI, Slijper FME, Mulder PGH şi colab. Efectele expunerii perinatale la PCB şi dioxine asupra comportamentului de joacă la copiii olandezi la vârsta şcolară. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2002;110:A593-A598.

Eriksson P, Viberg H, Jakobsson E şi colab. Un ignifug bromurat, 2,2',4,4',5-pentabromodifenil eter: absorbţia, retenţia şi inducerea modificărilor neurocomportamentale la şoareci în timpul unei faze critice a dezvoltării creierului neonatal. Toxicol Sci. 2002;67: 98-108.

Needleman H. Toxicologie comportamentală. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103 (suppl 6):77-79.

Singer R. Ghid de neurotoxicitate. New York: Von Nostrand Reinhold; 1990:1-210.

White R, Proctor S. Solvenţi şi neurotoxicitate. Lancet. 1997;349: 1239-1243.

Laslo-Baker D, Barrera M, Knittel-Keren D, et al. Rezultatul neurodezvoltării copilului şi expunerea profesională a mamei la solvenţi. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:956-961.

Brody JG, Rudel RA. Poluanţii de mediu şi cancerul de sân. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:1007-1119.

Needleman H. Ameninţarea persistentă a plumbului: probleme medicale şi sociologice. Curr Probl Pediatr. 1988;18:697-744.

Flanders R. Mercur în amalgam dentar – o problemă de sănătate publică? J Sănătate Publică Dent. 1992;52:303-311.

McBride MB. Acumularea de metale toxice din utilizarea nămolului în agricultură – sunt reglementările USEPA de protecţie? J Environ Qual. 1995;24:5-18.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Prevenirea intoxicaţiei cu plumb la copiii mici. www.cdc.gov/nceh/lead/publications/prevleadpoisoning.pdf. Accesat la 21.02.2012.

Huseman C, Varma M, Angle C. Efectele neuroendocrine ale nivelurilor toxice şi scăzute de plumb din sânge la copii. Pediatrie. 1992;90:186-189.

Patterson C, Ericson J, Manea KM, et al. Nivelurile scheletice naturale de plumb la Homo sapiens necontaminate de plumb tehnologic. Sci Total Environ. 1991;107: 205-236.

Schwartz J. Plumb, tensiune arterială şi boli cardiovasculare la bărbaţi. Arch Environ Health. 1995;50:31-37.

Koller L. Câteva efecte imunologice ale plumbului, cadmiului şi metilmercurului. Drug Chem Toxicol. 1979;2:99-110.

Clarkson T. Toxicologia mercurului. Crit Rev Clin Lab Sci. 1997;34: 369-403.

Friberg L. Mercur anorganic. În: Organizaţia Mondială a Sănătăţii, ed. Criterii de sănătate a mediului 118. Geneva: OMS; 1991.

Vimy MJ, Lorscheider FL. Mercur din aerul intraoral eliberat din amalgamul dentar. J Dent Res. 1985;64:1069-1071.

Patterson JE, Weissgerg B, Dennison PJ. Mercur în respiraţia umană din amalgam dentar. Bull Environ Contam Toxicol. 1985;34:459-468.

Goering PL, Galloway DW, Clarkson TW, et al. Evaluarea toxicităţii vaporilor de mercur din amalgame dentare. Fundam Appl Toxicol. 1992;19:319-329.

Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Expunerea la mercur din obturaţiile dentare „argintii": dovezile emergente pun în discuţie o paradigmă dentară tradiţională. FASEB J. 1995;9:504-508.

Hargreaves RJ, Evans JG, Janota I. Mercur persistent în celulele nervoase la 16 ani după otrăvirea cu mercur metalic. Neuropathol Appl Neurobiol. 1988;14: 443-452.

Friberg L, Kullman I, Lind B. Mercur în sistemul nervos central şi relaţia sa cu obturaţiile de amalgam. Lakartidningen. 1986;83:519-522.

Dickinson DA, Moellering DR, Iles KE,

et al. Citoprotecţia împotriva stresului oxidativ şi reglarea sintezei glutationului. Biol Chem. 2003;384(4):527-537.

Stohs S, Bagchi D. Mecanisme oxidative în toxicitatea ionilor metalici. Free Radic Biol Med. 1995;18:321-336.

Gregus Z, Varga F. Rolul glutationului şi al glutationului S-transferazei hepatice în excreţia biliară a metilmercurului, cadmiului şi zincului: un studiu cu inductori de enzime şi depletori de glutation. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1985;56:398-403.

Aposhian H, Bruce D, Alter W şi colab. Mercur urinar după administrarea acidului 2,3-dimercaptopropan-1-sulfonic: corelaţie cu scorul amalgamului dentar. FASEB J. 1992;6:2472-2476.

Hahn LJ, Kloiber R, Leininger RW, et al. Imagistica întregului corp a distribuţiei mercurului eliberat din obturaţiile dentare în ţesuturile maimuţelor. FASEB J. 1990;4:3256-3260.

Hirsch F, Kuhn J, Ventura M, et al. Autoimunitate indusă de HgCl2 la şobolanii Brown-Norvegia. J Immunol. 1986;136:3272-3276.

Summers AO, Wireman J, Vimy MJ şi colab. Mercurul eliberat din obturaţiile dentare „argintie" provoacă o creştere a bacteriilor rezistente la mercur şi la antibiotice în flora orală şi intestinală a primatelor. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1993;37:825-834.

Perlingeiro R, Queiroz M. Fagocitoza polimorfonucleară şi uciderea lucrătorilor expuşi la mercur anorganic. Int J Imunofarmacol. 1994;16:1011-1017.

Boyd N, Benediktsson H, Vimy M şi colab. Mercurul din obturaţiile dentare „argintii" afectează funcţia rinichilor de oaie. Am J Physiol. 1991;261:R1010-1014.

Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR,

et al. Efectul expunerii profesionale la vapori de mercur asupra fertilităţii femeilor asistente dentare. Occup Environ Med. 1994;51:28-34.

Nylander M, Friberg L, Lind B. Concentraţiile de mercur în creierul uman şi rinichii în relaţie cu expunerea de la obturaţiile dentare cu amalgam. Swed Dent J. 1987;11:179-187.

Pendergrass J, Haley B, Vimy M, şi colab. Inhalarea vaporilor de mercur inhibă legarea GTP de tubulină în creierul de şobolan: asemănare cu o leziune moleculară din creierul bolnav de Alzheimer. Neurotoxicologie. 1997;18:315-324.

Echeverria D, Heyer N, Martin M, et al. Efectele comportamentale ale expunerii la nivel scăzut la Hg elementar în rândul stomatologilor. Neurotoxicol Teratol. 1995;17:161-168.

Siblerud R. Relaţia dintre mercurul din amalgam dentar şi sănătatea mintală. Sunt J Psychother. 1989;43:575-587.

O'Carroll R, Masterton G, Dougall N,

et al. Sechelele neuropsihiatrice ale intoxicaţiei cu mercur. Boala Pălărierului Nebun revăzută. Br J Psihiatrie. 1995;167:95-98.

Siblerud R, Motl J, Kienholz E. Dovezi psihometrice că mercurul din obturaţiile dentare de argint poate fi un factor etiologic în depresie, furie excesivă şi anxietate. Psychol Rep. 1994;74: 67-80.

Snyder J. Mecanismele leziunii celulare toxice. Clin Lab Med. 1990;10: 311-321.

Guengerich F. Rolul enzimelor citocromului P450 în interacţiunile medicament-medicament. Adv Pharmacol. 1997;43:7-35.

Schuetz EG. Inducerea citocromilor P450. Curr Drug Metab. 2001;2: 139-147.

Singleton DW, Khan SA. Expunerea la xenoestrogen şi mecanismele perturbării endocrine. Front Biosci. 2003;8: s110-118.

Stancel G, Boettger TH, Chiappetta C, et al. Toxicitatea estrogenilor endogeni şi de mediu: care este rolul interacţiunilor elementare? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1995;103(suppl 7):29-33.

Parmigiani S, Palanza P, vom Saal SF. Etotoxicologie: o abordare evolutivă a studiului substanţelor chimice care perturbă sistemul endocrin de mediu. Toxicol Ind Sănătate. 1998;14:333-339.

Grun F, Blumberg B. Obezogeni de mediu: organostani şi perturbări endocrine prin semnalizarea receptorilor nucleari. Endocrinologie. 2006;147(6 Suppl): S50-S55.

Lee D, Lee I, Jacobs D şi colab. O relaţie puternică doză-răspuns între concentraţiile serice ale poluanţilor organici persistenti şi diabet: rezultate din Sondajul Naţional de Sănătate şi Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006;29:1638-1644.

Clarkson TW. Mimica moleculară şi ionică a metalelor toxice. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1993;33:545-571.

Jennette K. Rolul metalelor în carcinogeneză: biochimie şi metabolism. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1981;40:233-252.

Wallace K, Eells J, Madeira V, et al. Leziuni celulare mediate de mitocondrii. Prezentare generală a simpozionului. Fundam Appl Toxicol. 1997;38:23-37.

Nishimura Y, Romer L, Lemasters J. Disfuncţia mitocondrială şi perturbarea citoscheletală în timpul hipoxiei chimice la celulele endoteliale sinusoidale hepatice de şobolan cultivate: paradoxul pH-ului şi citoprotecţia prin glucoză, pH acidotic şi glicină. hepatologie. 1998;27: 1039-1049.

Gonzalez F, Gelboin H. Rolul citocromului uman P-450 în evaluarea riscurilor şi susceptibilitatea la bolile bazate pe mediu. J Toxicol Environ Health. 1993;40:289-308.

Kurth M, Kurth J. Varianta citocromului P450 CYP2D6 frecvenţe alelice în boala Parkinson. Am J Med Genet. 1993;48:166-168.

Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. Identificarea indivizilor cu risc crescut de cancer pulmonar prin polimorfismele ADN ale genei citocromului P450IA1. FEBS Lett. 1990;263:131-133.

Waring R, Emery P. Originea genetică a răspunsurilor la medicamente. Br Med Bull. 1995;51: 449-461.

Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, et al. Deleţia întregii gene CYP2D6 a citocromului P450 ca cauză a metabolismului afectat al medicamentelor la metabolizatorii lenţi ai polimorfismului debrizochină/sparteină. Am J Hum Genet. 1991;48:943-950.

Weber WW. Influenţa eredităţii asupra sensibilităţii umane la substanţele chimice din mediu. Environ Mol Mutagen. 1995;25(suppl 26):102-114.

Hayes JD, Strange RC. Polimorfismele glutation S-transferazei şi consecinţele lor biologice. Farmacologie. 2000;61:154-166.

Vallee B. Funcţia metalotioneinei. Neurochem Int. 1995;27:23-33.

Aschner M, Cherian M, Klaassen C, et al. Metalotioneinele în creier - rolul în fiziologie şi patologie. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;142:229-242.

Chopra A, Thibodeau J, Tam Y, et al.

Noi mutanţi de celule somatice de şoarece, rezistenţi la cadmiu, au fost afectaţi de expresia genelor lor de metalotioneină. J Cell Physiol. 1990;142: 316-324.

Sato M, Kondoh M. Studii recente asupra metalotioneinei: protecţie împotriva toxicităţii metalelor grele şi a radicalilor liberi de oxigen. Tohoku J Exp Med. 2002;196: 9-22.

Kondo Y, Woo E, Michalska A, et al. Celulele nule de metalotioneină au o sensibilitate crescută la medicamentele anticanceroase. Cancer Res. 1995;55:2021-2023.

Berărie GJ. Terapia cu zinc inducerea metalotioneinei intestinale în boala Wilson. Am J Gastroenterol. 1999;94:301-302.

Sullivan VK, Burnett FR, Cousins RJ. Expresia metalotioneinei este crescută în monocite şi eritrocite ale bărbaţilor tineri în timpul suplimentării cu zinc. J Nutr. 1998;128:707-713.

Bobillier Chaumont S, Maupoil V, Jacques Lahet J, et al. Efectul antrenamentului fizic asupra nivelurilor de metalotioneină la şobolanii hipertensivi. Med Sci Sports Exercice. 2001;33:724-728.

Guengerich F. Influenţa nutrienţilor şi a altor materiale alimentare asupra enzimelor citocromului P-450. Am J Clin Nutr. 1995;61: S651-S658.

Mori Y, Iimura K, Furukawa F, et al. Efectul fumului de ţigară asupra activării mutagene a diverşilor agenţi cancerigeni la hamster. Mutat Res. 1995;346:1-8.

Kitts D. Substanţe bioactive din alimente: identificare şi utilizări potenţiale. Can J Physiol Pharmacol. 1994;72:423-434.

Bray T, Taylor C. Glutation tisular, nutriţie şi stres oxidativ. Can J Physiol Pharmacol. 1993;71:746-751.

Birdsall T. Aplicaţii terapeutice ale taurinei. Altern Med Rev. 1998;3:128-136.

Kelly G. Aplicaţii clinice ale N-acetilcisteinei. Altern Med Rev. 1998;3:114-127.

Gregus Z, Fekete T, Varga F, et al. Dependenţa conjugării glicinei de disponibilitatea glicinei: rolul sistemului de scindare a glicinei. Xenobiotica. 1993;23: 141-153.

Hong R, Rounds J, Helton W, şi colab. Glutamina păstrează glutationul hepatic după leziuni hepatice letale. Ann Surg. 1992;215:114-119.

Han D, Handelman G, Marcocci L, et al. Acidul lipoic creşte sinteza de novo a glutationului celular prin îmbunătăţirea utilizării cistinei. Biofactori. 1997;6:321-338.

Micke P, Beeh KM, Buhl R. Efectele suplimentării pe termen lung cu proteine din zer asupra nivelurilor plasmatice de glutation la pacienţii infectaţi cu HIV. Eur J Nutr. 2002;41: 12-18.

Nho CW, Jeffery E. Reglarea sinergică a enzimelor de detoxifiere de faza II de către produsele de descompunere a glucozinolaţilor din legumele crucifere. Toxicol Appl Pharmacol. 2001;174:146-152.

Zhao J, Agarwal R. Distribuţia tisulară a silibininei, constituentul activ major al silimarinei, la şoareci şi asocierea acesteia cu îmbunătăţirea enzimelor de fază II: implicaţii în chimioprevenţia cancerului. Carcinogeneza. 1999;20:2101-2108.

Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, et al. Efectele comparative ale curcuminei şi ale unui analog al curcuminei asupra stresului oxidativ indus de alcool şi PUFA. J Pharm Pharm Sci. 2004;7:274-283.

Cai YJ, Ma LP, Hou LF, et al. Efectele antioxidante ale polifenolilor de ceai verde asupra peroxidării inițiate de radicali liberi a microzomilor ficatului de șobolan. Chem Phys Lipide. 2002;120:109-117.

Veihelmann A, Brill T, Blobner M, et al. Inhibarea sintezei de oxid nitric îmbunătățește detoxicarea în disfuncția inflamatorie a ficatului in vivo. Am J Physiol. 1997;273:G530-536.

Nanji A, Khettry U, Sadrzadeh S. Hrănirea cu Lactobacillus reduce endotoxemia și severitatea ficatului alcoolic experimental (boală). Proc Soc Exp Biol Med. 1994;205:243-247.

Roland N, Nugon BL, Flinois J, et al. Citocromul P-450 hepatic și intestinal, glutation-S-transferaza și UDP-glucuronozil transferaza sunt afectate de șase tipuri de fibre alimentare la șobolani inoculați cu flora fecală umană întreagă. J Nutr. 1994;124:1581-1587.

Reddy B, Engle A, Simi B, et al. Efectul fibrelor alimentare asupra enzimelor bacteriene colonice și a acizilor biliari în relație cu cancerul de colon. Gastroenterologie. 1992;102:1475-1482.

Story J, Furumoto E, Buhman K. Fibre alimentare și metabolismul acidului biliar — o actualizare. Adv Exp Med Biol. 1997;427: 259-266.

Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, et al. Adaptările sistemului antioxidant glutation la antrenamentul de anduranță sunt specifice țesutului și fibrelor musculare. A.m

J Physiol. 1997;272:R363-369.

Yiamouyiannis C, Sanders R, Watkins JD, et al. Activitate fizică cronică: hipertrofie hepatică și creștere a activității totale a enzimelor de biotransformare. Biochem Pharmacol. 1992;44:121-127.

Duncan K, Harris S, Ardies C. Exercițiile de alergare pot reduce riscul de cancer pulmonar și hepatic prin inducerea activității antioxidante și a enzimelor de fază II. Rac Lett. 1997;116:151-158.

Schnare D, Robinson P. Reducerea sarcinilor corpului uman de hexaclorobenzen și bifenili policloruraţi. IARC Sci Pub. 1986;77:596-603.

Schnare D, Denk G, Shields M și colab. Evaluarea unui regim de detoxifiere pentru xenobioticele depozitate în grăsimi. Ipoteze Med. 1982;9:265-282.

Lovejoy H, Bell ZJ, Vizena T. Evaluările expunerii la mercur și corelarea lor cu excreţiile de mercur din urină. 4. Eliminarea mercurului prin transpiraţie. J Ocupa Med. 1973;15:590-591.

Fuzailov I. Rolul glandelor sudoripare în excretarea antimoniului din organism la oamenii care trăiesc în provinciile biogeochimice ale Văii Fergana. Gig Tr Prof Zabol (RUSIA). 1992;5:13-15.

Goyer R. Nutriţia şi toxicitatea metalelor. Am J Clin Nutr. 1995;61:S646-S650.

Ittel T, Kinzel S, Ortmanns A, et al. Efectul statusului fierului asupra absorbţiei intestinale a aluminiului: o reevaluare. Rinichi Int. 1996;50:1879-1888.

Goyer R. Interacţiuni toxice şi metale esenţiale. Annu Rev Nutr. 1997;17: 37-50.

Sham R, Ou C, Cappuccio J, et al. Corelaţia dintre genotip şi fenotip în hemocromatoza ereditară: analiza a 61 de cazuri. Celule sanguine Mol Dis. 1997;23:314-320.

Fell J, Reynolds A, Meadows N, şi colab. Toxicitatea manganului la copiii care primesc nutriţie parenterală pe termen lung. Lancet. 1996;347:1218-1221.

Dalton T, Li Q, Bittel D, et al. Stresul oxidativ activează activitatea de legare a factorului de transcripţie 1 sensibil la metal. Ocuparea in vivo a elementelor de răspuns metalice în promotorul genei metalotioneinei-I. J Biol Chem. 1996;271: 26233-26241.

Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Activitatea antioxidantă a metalotioneinei în comparaţie cu glutationul redus. Life Sci. 1997;60: PL301-309.

Cuvin AM, Furness R. Interacţiunea cu mercur şi seleniu: o revizuire. Ecotoxicol Environ Saf. 1991;21:348-364.

Foulkes E. Metalotioneina şi glutationul ca factori determinanţi ai retenţiei celulare şi extrudarii cadmiului şi mercurului. Life Sci. 1993;52:1617-1620.

Gregus Z, Stein A, Varga F, et al. Efectul acidului lipoic asupra excreţiei biliare a glutationului şi a metalelor. Toxicol Appl Pharmacol. 1992;114:88-96.

Rowland I, Mallett A, Flynn J, et al. Efectul diferitelor fibre alimentare asupra concentraţiei tisulare şi a formei chimice a mercurului după expunerea la metilmercur la şoareci. Arch Toxicol. 1986;59:94-98.

Bencko V. Utilizarea părului uman ca biomarker în evaluarea expunerii la poluanţi în medii profesionale şi de mediu. Toxicologie. 1995;101:29-39.

Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez- Ramirez D, et al. Mobilizarea metalelor grele cu agenţi de chelare mai noi, utili din punct de vedere terapeutic. Toxicologie. 1995;97: 23-38.

Daunderer M. Test de mobilizare pentru otrăviri cu metale din mediu. Forum des praktischen und allgemdn-artztes. 1989;28:88-94.

Ruprecht J. Monografie ştiinţifică, Dimaval (DMPS). Houston: Heyltex Corporation; 1997.

Frumkin H, Manning CC, Williams PL,

et al. Provocare de chelare diagnostică cu DMSA: un biomarker al expunerii pe termen lung la mercur? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2001;109:167-171.

Lee B, Schwartz B, Stewart W, şi colab. Chelarea provocatoare cu DMSA şi EDTA: dovezi pentru accesul diferenţial la locurile de depozitare a plumbului. Occup Environ Med. 1995;52:13-19.

Michalsen A, Weidenhammer W, Melchart D, et al. Kurzzeitiges therapeutisches Fasten in der Behandlung von chronischen Schmerz- und Erschopfungssyndromen - Vertraglichkeit und Nebenwirkungen mit und ohne begleitende Mineralstoffergan- zung. [Postul terapeutic pe termen scurt în tratamentul durerii cronice şi sindroamelor de oboseală — bunăstare şi efecte secundare cu şi fără suplimente minerale.] Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002;9:221-227.

Yoshimori T. Autophagy: un proces de degradare în vrac reglementat în interiorul celulelor. Biochem Biophys Res Commun. 2004;313: 453-458.

Cahill Jr GF, Veech RL. Cetoacizi? Un medicament bun? Trans Am Clin Climatol Asoc. 2003;114:149-161:discuţie 162-163.

Beaufrand MJ, Poullain B, Klein D şi colab. Liberation de pesticides organochlores lors de pertes ponderales aigues. [Eliberarea pesticidelor organoclorurate în timpul pierderilor acute în greutate (trad. autorului).] Toxicol Eur Res. 1978;1:39-43.

Imbeault P, Chevrier J, Dewailly E, et al. Creşterea nivelurilor de poluanţi plasmatici ca răspuns la pierderea în greutate la om este legată de lipoliza bazală a adipocitelor subcutanate in vitro. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:1585-1591.

Han S, Qiao X, Simpson S, şi colab. Pierderea în greutate modifică concentraţiile organelor şi conţinutul de plumb şi unele metale bivalente esenţiale la şobolanii expuşi anterior la plumb. J Nutr. 1996;126:317-323.

Han S, Li W, Jamil U, et al. Efectele pierderii în greutate şi ale exerciţiilor fizice asupra distribuţiei plumbului şi oligoelementelor esenţiale la şobolani cu expunere anterioară la plumb. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107: 657-662.

Rigden S. Program de resuscitare entero-hepatică pentru CFIDS. Cronica CFIDS. Primăvara 1995.

Bland J, Barrager E, Reedy R, et al. Un program medical de detoxifiere cu suplimente alimentare în managementul problemelor cronice de sănătate. Altern Ther Health Med. 1995;1:67-71.

Kilburn K, Varşovia R, Shields M. Disfuncţie neurocomportamentală la pompierii expuşi la bifenili policloruraţi (PCB): posibilă îmbunătăţire după detoxifiere (vezi comentariile). Arch Environ Health. 1989;44:345-350.

Schnare D, Robinson P. Reducerea sarcinilor corpului uman de hexaclorobenzen şi bifenili policloruraţi. IARC Sci Pub. 1986;77:596-603.

Schnare D, Denk G, Shields M şi colab. Evaluarea unui regim de detoxifiere pentru xenobioticele depozitate în grăsimi. Ipoteze Med. 1982;9:265-282.

Arguin H, Sanchez M, Bray GA, et al. Impactul adoptării unei diete vegane sau a unei suplimente de olestra asupra concentraţiilor plasmatice de organoclor: rezultate din două studii pilot. Br J Nutr. 2010 mai;103(10):1433-1441.

Jandacek R, Anderson N, Liu M, et al. Efectele dietei yo-yo, restricţia calorică şi olestra asupra distribuţiei tisulare a hexaclorbenzenului. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2005;288: G292-G299.

Mutter LC, Blanke RV, Jandacek RJ, et al. Reducerea conţinutului corporal de DDE la gerbilul mongol tratat cu poliester de zaharoză şi restricţie calorică. Toxicol Appl Pharmacol. 1988;92: 428-435.

Moser GA, McLachlan MS. Un substitut alimentar de grăsime neabsorbabil îmbunătăţeşte eliminarea contaminanţilor lipofili persistenti la oameni. chimioferă. 1999;39:1513-1521.

Jandacek R, Tso P. Circulaţia enterohepatică a compuşilor organocloraţi: un loc pentru intervenţia nutriţională. J Nutr Biochem. 2007;18:163-167.

Kokayi K, Altman C, Callely R, et al. Descoperiri şi tratament pentru niveluri ridicate de toxicitate cu mercur şi plumb la lucrătorii de salvare şi recuperare de la punctul zero şi locuitorii din Manhattanul de jos. Explore (New York, NY) 2006;2:400-407.

Anonim. DMSA. Altern Med Rev. 2000;5:264-267.

Metabolismul homocisteinei: modularea nutriţională şi impactul asupra sănătăţii şi bolii

Alan L. Miller, ND, Gregory S. Kelly, ND şi Jessica Tran, ND

P INTRODUCERE

Homocisteina este un intermediar în conversia aminoacidului metionină în cisteină. Nivelurile crescute de homocisteină sunt un factor de risc independent pentru boala coronariană, accident vascular cerebral şi alte afecţiuni vasculare. Homocisteina şi relaţia sa cu bolile cardiovasculare au apărut la sfârşitul anilor 1960, când Kilmer McCully, MD, a întâlnit doi copii cu homocistinurie (o afecţiune rară autosomal recesivă) care aveau ateroscleroză avansată, deşi plăcile coronare nu conţineau lipide. Nivelurile crescute de homocisteină au fost implicate în mai multe alte afecţiuni clinice, inclusiv defecte ale tubului neural, avort spontan, desprindere a placentei, insuficienţă renală, diabet non-insulino-dependent şi complicaţii ale diabetului, artrita reumatoidă, alcoolism, osteoporoză şi tulburări neuropsihiatrice.

p METABOLISMUL HOMOCISTINEI

Homocisteina este metabolizată pe două căi: remetilarea la metionină (care necesită metionin sintază împreună cu vitamina B]2 şi acid folic sau betainã) sau transsulfurarea la cisteină (care necesită vitamina B6). Un defect în oricare dintre aceste căi duce la acumularea de homocisteină. Aportul alimentar insuficient de vitamina B6, vitamina B]2 şi acid folic poate duce la creşterea nivelului de homocisteină.

Gen şi genetică

Studiile efectuate pe bărbaţi şi femei sănătoase indică faptul că anumiţi determinanţi dobândiţi şi genetici pot afecta homocisteina totală din plasmă. Femeile tind să aibă niveluri bazale mai scăzute decât bărbaţii1 şi nici contraceptivele, nici terapia de substituţie hormonală nu par să le modifice în mod semnificativ nivelurile.2 Cu toate acestea, la femeile aflate în postmenopauză, terapia de substituţie hormonală ar putea scădea uşor concentraţiile crescute de homocisteină. Nu s-a observat niciun efect semnificativ de scădere la femeile cu niveluri scăzute de homocisteină.3 În general, concentraţiile de homocisteină sunt semnificativ mai mari la femeile aflate în postmenopauză decât la femeile aflate în premenopauză; cu toate acestea, diferenţele de sex menţionate anterior în concentraţiile de homocisteină persistă chiar şi la populaţiile în vârstă.4-6 Medicamentul antiestrogen tamoxifen, utilizat în tratamentul pe termen lung al pacientelor cu cancer de sân, s-a raportat că scădea nivelurile de homocisteină la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân.7

O serie de rapoarte au demonstrat, de asemenea, că nivelul crescut al homocisteinei totale în plasmă la copii a fost corelat fie cu boli cardiovasculare, fie cu decesul părinţilor sau rudelor apropiate. Această relaţie a fost observată atât la copiii albi, cât şi la cei negri, şi la copiii albi cu hipercolesterolemie. În ultimul grup de studiu, genotipul 5,10-metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR) TT a avut tendinţa de a fi cel mai frecvent la copiii cu antecedente parentale de boală cardiacă.

Gena MTHFR are două alele diferite în care alela „T" este asociată cu scăderea activităţii enzimatice, hiperhomocisteinemie şi risc crescut de tromboembolism în boala coronariană. Prezenţa alelei „C" este corelată cu niveluri mai scăzute de homocisteină şi, nu este surprinzător, poate oferi chiar protecţie împotriva ocluziei arterelor coronare. Un studiu maghiar a concluzionat că

purtătorii alelei T cu boală coronariană au murit mai devreme din cauza infarctului miocardic.10

Stil de viaţă

A fost raportată o asociere între consumul de cafea şi ceai negru şi concentraţia totală de homocisteină în plasmă.11 A fost observată o relaţie pozitivă marcată doză-răspuns între consumul de cafea şi nivelurile plasmatice de homocisteină. Relaţia a fost cea mai marcată la bărbaţi şi femei care consumau mai mult de opt căni de cafea pe zi. Combinaţia dintre

fumatul de ţigară şi consumul mare de cafea a fost asociată cu concentraţii deosebit de mari de homocisteină.12 Ingestia pe termen lung de alcool a fost, de asemenea, asociată cu niveluri crescute de homocisteină.13,14 Homocisteina totală în plasmă este invers inversă cu exerciţiul.15

Relaţii nutriţionale

Nutriţia afectează concentraţiile de homocisteină atât la bărbaţi, cât şi la femei. De exemplu, indivizii din cele mai joase cuartile pentru folat seric şi vitamina B12 au concentraţii semnificativ mai mari de homocisteină, iar bărbaţii din cea mai joasă cuartilă de piridoxal 5'-fosfat seric (P5P; forma bioactivă a vitaminei B^) au, de asemenea, concentraţii crescute de homocisteină.2

Metionină

Metabolizarea aminoacidului metionină, un aminoacid limitator în sinteza multor proteine, afectează mai multe căi biochimice care implică producerea de nutrienţi care sunt esenţiali pentru funcţionarea optimă a sistemului cardiovascular, scheletic şi nervos.

Homocisteina este un produs intermediar al metabolismului metioninei şi este metabolizată prin două căi: calea de remetilare, care regenerează metionina, şi calea de transsulfurare, care degradează homocisteina în cisteină şi apoi taurină. În esenţă, metabolitul intermediar homocisteină este situat la o răscruce metabolică, astfel încât afectează direct şi indirect întregul metabolism al grupurilor de metil şi sulf care are loc în organism. Experimentele au demonstrat că nivelurile ridicate de L-homocisteină şi adenozină în celulă inhibă toate reacţiile de metilare.16

Calea de remetilare (Figura 54-1) cuprinde două căi biochimice care se intersectează şi are ca rezultat transferul unei grupări metil (CH3) la homocisteină fie prin metilcobalamină, fie prin betaină (trimetilglicină). Metilcobalamina primeşte iniţial gruparea sa metil de la S-adenosilmetionină (SAMe) sau 5-metiltetrahidrofolat (5-metilTHF), o formă activă a acidului folic. După remetilare, metionina poate fi refolosită pentru a produce SAMe, „donatorul universal de metil" al organismului, care participă la mai multe căi metabolice cheie, inclusiv metilarea ADN-ului şi mielinei, sinteza carnitinei, coenzimei Qj0 (CoQj0), creatina, epinefrina, melatonina, metilcobalatidina şi faza de metilcolina (PC), precum şi faza de metilcolina (PC). reacţii de detoxifiere.

Calea de transsulfurare a degradării metioninei/homocisteinei (vezi Figura 54-1) produce aminoacizii cisteină şi taurină, care sunt nutrienţi importanţi pentru sănătatea cardiacă, detoxifierea hepatică, excreţia colesterolului, formarea sărurilor biliare şi producţia de glutation (GSH). Această cale depinde de

aportul alimentar adecvat şi conversia hepatică a vitaminei B6 în forma sa activă, P5P. Aminoacidul serină, un metabolit descendent generat din betaină prin calea de remetilare a homocisteinei, este de asemenea necesar.

În plus față de 5-metilTHF, metilcobalamină, betainăși P5P, s-a raportat că ^-acetilcisteina (NAC) scade semnificativ nivelurile de homocisteină.17

S-adenosilomocisteină

Precursorul metabolic al homocisteinei în toate țesuturile este S-adenosilhomocisteina, care este mai greu de măsurat decât homocisteina, dar a fost recent indicat ca un marker mai sensibil pentru bolile cardiovasculare și boala Alzheimer. S-adenosilhomocisteina se formează prin demetilarea SAMe (Figura 54-2). S-adenozilhomocisteină hidrolază catalizează hidroliza S-adenozilhomocisteinei la adenozină și homocisteină. Deficitul de S-adenosilhomocisteină hidrolază este o tulburare genetică a metabolismului metioninei care are ca rezultat o dezvoltare psihomotorie lentă.

Nivelurile crescute de S-adenosilomocisteină pot apărea atunci când concentrația intracelulară de homocisteină crește.18-20

Metiltetrahidrofolat

Folații funcționează ca donatori de carbon în sinteza serinei din glicină, direct în sinteza purinelor și bazelor pirimidinice și indirect în sinteza ARN-ului de transfer. Folații funcționează și ca donatori de metil pentru a crea metilcobalamină, care este utilizată pentru remetilarea homocisteinei în metionină. Acidul folic alimentar este un amestec de folați sub formă de poliglutamați, care sunt ușor distruși prin gătit.

Sinteza formelor active de acid folic este un proces complex care necesită mai multe enzime, precum și surse adecvate de niacină, P5P și serină ca cofactori (Figura 54-3). La plante, acidul folic este format dintr-un inel pteridin hetero-biciclic, acid para-aminobenzoic și acid glutamic. Folatul este inițial deconjugat în celulele peretelui intestinal la forma monoglutamat. Acesta este apoi redus la dihidrofolat și apoi la tetrahidrofolat (THF) prin folat și dihidrofolat reductază. Ambele enzime necesită fosfat dinucleotidic redus de nicotinamidă adenină (dependent de niacină) ca cofactor. Serina se combină cu P5P pentru a transfera o grupare hidroximetil la THF. Aceasta are ca rezultat formarea de 5,10-metilentetrahidrofolat (5,10-metilenTHF) și glicină. Această moleculă are o importanță centrală, fiind precursorul 5-metilTHF-ului activ metabolic, care este implicat în metabolismul homocisteinei, și al 10-formiltetrahidrofolatului (implicat în sinteza purinelor), precum și funcționând de la sine în generarea catenelor laterale de timină pentru încorporarea în ADN.

Următoarele pot contribui la o deficiență de acid folic:

O rezerva alimentară deficitară

Un defect de utilizare, ca la alcoolici

malabsorbție

Nevoi crescute la femeile însărcinate și la bolnavii de cancer

Interferenţa metabolică a medicamentelor

Pierderile de folati în hemodializă

• Deficitul de enzimă sau cofactor necesar pentru generarea acidului folic activ

Persoanele care folosesc suplimente sau care consumă fie cereale pentru micul dejun, fie legume cu frunze verzi au acid folic în plasmă semnificativ mai mari şi niveluri mai scăzute de homocisteină decât cei care nu au.1

Acidul folinic (5-formylTHF), disponibil suplimentar ca folinat de calciu (cunoscut şi sub numele de leucovorin calciu), este un precursor imediat al 5,10-metilenTHF şi 5-metilTHF. Acidul folinic poate corecta deficienţele formelor active ale acidului folic, este mai stabil decât acidul folic şi are un timp de înjumătăţire mai lung în organism. De asemenea, acidul folinic traversează cu uşurinţă bariera hematoencefalică şi este îndepărtat lent, în comparaţie cu acidul folic, care este slab transportat în creier şi, odată ajuns în sistemul nervos central (SNC), este curăţat rapid.21

Metilcobalamina

Forma coenzimă a vitaminei B]2 este o moleculă complexă care conţine cobalt legat la cinci azoţi şi un carbon. Legătura metal-carbon găsită pe această coenzimă este singurul exemplu biologic cunoscut al acestui tip de legătură. Utilizarea cobaltului în cele două forme biologic active de cobalamină, adenozilcobalamina şi metilcobalamina, este singura funcţie cunoscută a acestui metal în sistemele biologice.

La om, cobaltul din cobalamină există într-o stare de oxidare univalentă, denumită cob(I)alamină. Compusul denumit în mod obişnuit vitamina B12 are o moleculă de cianură în poziţia metal-carbon, iar starea de oxidare a cobaltului este +3 în loc de +1 biologic activ. Pentru a fi folosită în organism, molecula de cianură trebuie îndepărtată. Se crede că compusul GSH poate îndeplini această funcţie. Alte forme disponibile de vitamina B]2 includ hidroxocobalamina şi cele două forme active, adenozilcobalamina (cobamamidă) şi metilcobalamina.

Absorbţia cobalaminei alimentare necesită formarea unui complex între vitamina B12 alimentară şi proteinele R şi secreţia, de către mucoasa stomacului, a factorului intrinsec. Complexul de vitamina B12 este divizat de proteazele pancreatice, iar vitamina B12 eliberată se ataşează de factorul intrinsec şi este absorbită în ileonul distal. Cantitatea de cobalamină necesară în dietă este scăzută şi chiar şi persoanele cu anemie pernicioasă pot absorbi în general cantităţi suficiente dacă coenzima este suplimentată într-o doză suficient de mare.

Deşi molecula de bază de cobalamină este sintetizată doar de microorganisme, toate celulele de mamifere o pot transforma în coenzimele adenozilcobalamină şi metilcobalamină. Adenosilcobalamina este forma majoră în ţesuturile celulare, unde este

reţinută în mitocondrii. Metilcobalamina predomină în plasma sanguină şi în anumite alte fluide corporale şi în celulele găsite în citosol.

Adenozilcobalamina funcţionează în reacţii în care grupele de hidrogen şi grupările organice fac schimb de locuri. La om, adenozilcobalamina este necesară doar în două reacţii: izomerizarea catabolică a metimalonil coenzima A (CoA) la succinil CoA şi interconversia a-şi j'-lcucinc. După formarea sa din metilmalonil CoA, succinil CoA fie este implicat în sinteza moleculelor de porfirină (împreună cu glicină), fie îşi transferă CoA pentru a forma acetil CoA. Ultima reacţie este dependentă de magneziu, iar succinatul rămas este introdus în ciclul acidului citric. Deficienţele în această formă de coenzimă a vitaminei B]2 au ca rezultat cantităţi crescute de metilmalonil CoA şi, în general, o creştere a nivelurilor de glicină.

Singura funcţie biologică cunoscută a metilcobalaminei la om este în remetilarea homocisteinei la metionină prin enzima metionin sintază, cunoscută şi sub denumirea de 5-metiltetrahidrofolat-homocistein metiltransferaza. Pentru a forma iniţial metilcobalamină din cianocobalamină sau alţi precursori Cob(III)alamin sau Cob(II)alamin, SAMe trebuie să fie disponibil pentru a furniza o grupare metil. Odată ce metilcobalamina este formată, aceasta funcţionează în regenerarea metioninei prin transferul grupării sale metil la homocisteină. Metil-cobalamina poate fi apoi regenerată de 5-metilTHF (Figura 54-4). Capacitatea celulei de a metila compuşi importanţi, cum ar fi proteinele, lipidele şi mielina este compromisă de o deficienţă fie de folat, fie de vitamina B12.22 Lipsa de acid folic activ, SAMe sau o deficienţă alimentară de cobalamină duce la o scădere a generării de metilcobalamină şi o deteriorare ulterioară a metabolismului homocisteinei. Deoarece lipsa de metilcobalamină duce la deprimarea sintezei ADN-ului, celulele care se divid rapid din creier şi din alte părţi sunt afectate.

Sunt cunoscute cel puţin 12 erori înnăscute moştenite diferite ale metabolismului legate de cobalamină. Anomaliile sunt detectabile prin analize de urină şi plasmă ale acidului metimalonic şi homocisteinei; si plasma

FIGURA 54-4 Metabolismul cobalaminei.

şi analiza eritrocitară a coenzimelor de cobalamină, care poate evidenţia deficienţe de metilcobalamină sau adenozilcobalamină.23

Betainã

Căile metabolice ale betaininei, metioninei, metilcobalaminei şi metilTHF sunt interconectate, intersectându-se la regenerarea metioninei din homocisteină. Această regenerare se realizează în unul din două moduri. Unul implică generarea în citosol a 5-metilTHF din metilen THF şi transferul grupării sale metil pentru a regenera metilcobalamina, care acţionează apoi ca o coenzimă în regenerarea metioninei. Deoarece THF şi derivaţii săi pot traversa membrana mitocondrială doar lent, în interior, regenerarea mitocondriilor a metioninei se bazează pe recuperarea unei grupări metil din betainã.

Betaina donează una dintre cele trei grupări metil ale sale prin intermediul enzimei betain-homocisteină metiltransferaza homocisteinei, rezultând în regenerarea metioninei. După donarea grupării metil, rămâne o moleculă de dimetilglicină. Această moleculă este oxidată la glicină şi la două molecule de formaldehidă de către enzimele dependente de riboflavină. Formaldehida se poate combina cu THF în mitocondrii pentru a genera una dintre formele active de acid folic, metilentetrahidrofolat, care poate fi transformat în 5-metilTHF şi ulterior utilizat ca donor de metil (Figura 54-5).

În studiile pe animale, o perturbare a metabolismului oricăreia dintre cele două căi donatoare de metil, datorită disponibilităţii limitate fie a betainei, fie a folaţilor şi a vitaminei B12, afectează nivelurile de nutrienţi din calea coexistentă, deoarece este plasat mai mult un dren pe cealaltă cale ca sursă de grupări metil. Şobolanii hrăniţi cu diete cu

deficit de colină şi metionină au avut concentraţii hepatice de folat la jumătate faţă de cele de control după 5 săptămâni.24 În timpul deficienţei de colină, concentraţiile hepatice SAMe s-au dovedit, de asemenea, că scad cu până la 50%.25 În mod similar, deficienţa de THF a dus la scăderea nivelului hepatic de colină totală.26

Pacienţii cu deficienţă congenitală a enzimei MTHFR, care este necesară pentru formarea 5-metilTHF, au niveluri reduse atât de metionină, cât şi de SAMe în lichidul cefalorahidian.

FIGURA 54-6 Sinteza taurinei.

şi prezintă demielinizare în creier şi degenerare a măduvei spinării. Metionina este eficientă în tratamentul unora dintre aceşti pacienţi; cu toate acestea, s-a demonstrat că betaina restabileşte nivelul SAMe din lichidul cefalorahidian la normal şi previne progresul simptomelor neurologice la toţi pacienţii la care a fost încercată.27

Suplimentarea cu betainăs-a dovedit că reduce nivelurile de homocisteină28, ducând în acelaşi timp la creşteri modeste ale nivelurilor plasmatice de serină şi cisteină.29 Stimularea remetilării homocisteinei dependente de betainăo scădere proporţională a homocisteinei plasmatice care poate fi menţinută atâta timp cât se administrează betainăsuplimentară.30

Nivelurile de serină sunt scăzute la unii indivizi cu exces de homocisteină care sunt trataţi cu acid folic, cobalamină şi vitamina B6.31 Deoarece serina este necesară (1) pentru conversia acidului folic în forma sa activă, (2) ca navetă pentru grupările metil între citosol şi mitocondrii şi (3) ca un cofactor de metabolizare/supliment al metabolismului transsulfuroinei în calea transsulfuroinei. cu betainăar trebui să fie incluse cu acid folic, cobalamină şi P5P pentru a optimiza căile interdependente ale metabolismului homocisteinei.

Piridoxal 5 -Fosfat

P5P este forma activă de coenzimă a vitaminei B6. Acest cofactor este implicat în nenumărate procese biologice, inclusiv calea de transsulfurare a homocisteinei. Această cale de degradare implică un proces în două etape, care are ca rezultat formarea cistationinei şi scindarea sa ulterioară în cisteină. Cistationin sintetaza şi cistationinaza necesită P5P ca cofactor, iar primul pas angajat în degradarea homocisteinei, cistationin sintaza, necesită, de asemenea, serină, un metabolit în aval al betainei (Figura 54-6). Unele studii sugerează că cistationina ar putea fi un marker util pentru a evalua efectul vitaminei B6 şi ar trebui monitorizată cu homocisteină pentru a elucida mai bine rezultatele clinice.32

Odată ce cisteina este generată, aceasta poate fi direcţionată în mai multe căi diferite, inclusiv sinteza GSH, acetil CoA şi taurină. Sunt cunoscute trei căi de la cisteină la taurină; toate necesită P5P.

p FUNCȚIA RENALĂ

Insuficienţa rinichilor pare a fi un factor în creşterea concentraţiilor de homocisteină.33 S-a demonstrat că o rată scăzută de filtrare glomerulară poate fi un factor care contribuie, iar unii cercetători sugerează că hiperhomocisteinemia poate reflecta de fapt nefroscleroza precoce8, deşi alte studii demonstrează doar o influenţă renală minoră. (vezi „Efectele medicamentelor farmaceutice asupra homocisteinei").35 Cistatina C, un indicator independent de creatinină al ratei de filtrare glomerulară, s-a dovedit, de asemenea, a fi bine asociată cu nivelurile de homocisteină la pacienţii cu transplant de rinichi, precum şi la cei cu boală coronariană.35,36.

eu

- EFECTELE MEDICAMENTELOR FARMACEUTICE

PE HOMOCISTINE

Fibraţii precum gemfibrozilul sunt o clasă de medicamente utilizate pentru scăderea trigliceridelor şi creşterea nivelurilor de lipoproteine de înaltă densitate. Într-un efect paradoxal care lucrează împotriva unui profil de risc cardiac mai sigur, s-a observat că aceste medicamente ridică nivelul homocisteinei cu până la 40%.35,37,38 Mecanismul acestei observaţii este necunoscut, deşi se pare că mecanismele renale pot fi implicate (vezi „Funcţia renală").

Tiazidele şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt adesea un tratament convenţional de primă linie pentru scăderea tensiunii arteriale crescute. Un studiu preliminar, randomizat, prospectiv de tratament a investigat 40 de pacienţi hipertensivi după tratament cu hidroclorotiazidă sau captopril. În acest studiu, vitaminele B6, B12, acidul folic, creatinina şi cistatina C au fost utilizate ca parametri ai funcţiei renale. Timp de 3 1 şi, respectiv, 29 de zile, la 21 de pacienţi li sa prescris hidroclorotiazidă şi la 19 li s-a prescris captopril. Sa constatat că hidroclorotiazida, dar nu captoprilul, a crescut semnificativ homocisteina cu 16%, precum şi creatinina şi cistatina C.39

P IMPACTUL HOMOCISTINEEI ASUPRA NUTRIENTELOR CHEIE

Datorită rolului său central în metabolismul grupurilor de sulf şi metil, este de aşteptat ca nivelurile crescute de homocisteină să afecteze negativ biosinteza tuturor următoarelor: SAMe, carnitină, sulfati de condroitină, CoA, CoQ10, creatină, cisteină, dimetilglicină, epinefrină, sulfat de glucozamină, GSH, glicină, fosfatidin melatonă, fosfatidilserina, serină şi taurină.

S-adenosilmetionină

SAMe se formează prin transferul unei grupări adenozil de la adenozin trifosfat la atomul de sulf al metioninei. Această reacţie necesită magneziu ca cofactor. Când grupările metil sunt transferate din SAMe, se formează S-adenosilomocisteină. Aceasta este apoi hidrolizată pentru a elibera adenozina şi are ca rezultat formarea homocisteinei.

Se ştie că SAMe este utilizat în sinteza următorilor compuşi: carnitină, CoQ10, creatină, metilcobalamină din cob(III)alamină, 1-metilnicotinamidă, A-metiltriptamina, PC şi poliamine. De asemenea, este utilizat în reacţiile de metilare ca parte a detoxificării hepatice de faza 2.

Carnitina

Un aminoacid trimetilat aproximativ asemănător ca structură cu colina, carnitina este un cofactor pentru transformarea acizilor graşi liberi cu lanţ lung în acil-carnitine şi transportul lor într-o matrice mitocondrială, unde sunt supuşi ^-oxidării pentru producerea de energie celulară. Sinteza carnitinei începe cu metilarea

Fe2+, acid ascorbic

N6-trimetil-3-hidroxilizină

Piridoxal 5'-fosfat

Glicina

4-trimetilaminobutiraldehida

Aldehida de betaină

dehidrogenază w

4-trimetilaminobutirat

FIGURA 54-7 Sinteza carnitinei.

aminoacidul L-lizină de către SAMe. Metionina, magneziul, vitamina C, fierul, P5P şi niacina, împreună cu cofactorii responsabili pentru regenerarea SAMe din homocisteină (5-metilTHF, metilcobalamină şi betaină), sunt necesari pentru sinteza optimă a carnitinei (Figura 54-7).

O enzimă esenţială în sinteza carnitinei, betain aldehida dehidrogenaza, este aceeaşi enzimă responsabilă pentru sinteza betainei din colină. Studiile sugerează că această enzimă are o preferinţă pentru conversia colină-betaină şi că suplimentarea cu colină poate scădea sinteza carnitinei; prin urmare, poate fi un beneficiu mai mare să se suplimenteze cu betaină, mai degrabă decât cu precursorul său, colina.40,41.

Sulfaţi de condroitină, sulfat de glucozamină şi alţi proteoglicani sulfataţi

Proteoglicanii sunt aminozaharuri care se găsesc în toate ţesuturile, cea mai mare fiind în cartilaj, tendoane, ligamente, lichid sinovial, piele, degete, unghii de la picioare, valve cardiace şi membrana bazală a tuturor vaselor de sânge. Poate că cele mai cunoscute dintre

aminozaharurile sunt sulfaţii de condroitină şi sulfatul de glucozamină (a se vedea capitolul 94 pentru discuţii suplimentare).

Sulfaţii de condroitină sunt în principal compuşi din reziduuri alternante de ^-acetil-D-galactozamină şi D-glucuronat. Resturile de sulfat sunt prezente pe C-4 al reziduurilor de galactozamină într-un tip de condroitină şi pe C-6 în altul. Sulfatul de glucozamină este o moleculă simplă compusă din glucoză, aminoacidul glutamină şi o grupă sulfat. Alţi proteoglicani sulfataţi includ sulfaţii de dermatan, sulfaţii de keratan şi sulfaţii de heparan.

Nivelurile ridicate de homocisteină pot afecta negativ formarea aminozaharurilor sulfatate, deoarece, deşi unii sulfaţi sunt prezenţi în dietă, sulfoxidarea cisteinei este o sursă importantă de molecule de sulfat. Calea de sulfoxidare trece prin sulfitul intermediar toxic şi necesită molibden ca cofactor.

- O - CH2 - C(CH3)2 - CH(OH) - CO - NH - CH2 - CH2 - CO - NH - CH2 - CH2 - SH

O

[HO - CH2 - C(CH3)2 - CH(OH) - CO - NH - CH2 - CH2 - CO -NH - CH2 - CH2 - S -]2

B

- O - CH2 - C(CH3)2 - CH(OH) - CO - NH - CH2 - CH2 - CO

C

- NH - CH2 - CH2 - SH

D

FIGURA 54-8 A, Pantotheine. B, Pantothine. C, acid pantotenic. D, cisteamină.

Coenzima A

CoA constă dintr-o nucleotidă de adenină şi fosfopanteină. Conţinut în structura acestei coenzime este acidul pantotenic; cu toate acestea, componenta reactivă a moleculei este o grupare sulfhidril care nu este conţinută în vitamina. Pentru a forma molecula care conţine sulfhidril (pantoteina), acidul pantotenic trebuie să se combine cu cisteamină. Cisteamina se formează prin reacţiile de conjugare şi decarboxilare ale cisteinei. Forma disulfat a panteteinei, cunoscută sub numele de pantetină, spre deosebire de acidul pantotenic, ocoleşte conjugarea şi decarboxilarea cisteinei. Acest lucru ar putea explica unele dintre beneficiile clinice observate cu suplimentarea cu pantetină care nu au fost reproduse cu suplimentarea cu acid pantotenic (Figura 54-8, de la A la D, pentru structurile chimice ale pantoteinei, pantotinei, acidului pantotenic şi cisteaminei).

Coenzima Q10

CoQ10 este o chinonă liposolubilă care apare în mitocondriile fiecărei celule (a se vedea capitolul 79 pentru o discuţie completă). Acţiunea biochimică primară a CoQ10 este ca un cofactor în lanţul de transport de electroni, calea biochimică care generează adenozin trifosfat. Deoarece majoritatea funcţiilor celulare depind de un aport adecvat de adenozin trifosfat, CoQ10 este esenţial pentru sănătatea practic a tuturor ţesuturilor şi organelor umane. CoQ10 funcţionează şi ca un antioxidant, ajutând la reciclarea vitaminei E.42,43

Biosinteza CoQ10 începe cu aminoacidul tirozină. Acidul pantotenic, P5P şi vitamina C sunt toate necesare pentru etapele iniţiale ale sintezei sale. Se adaugă apoi un lanţ lateral izoprenil din farnesil difosfat, un intermediar în sinteza colesterolului între 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) şi squalen. O aprovizionare inadecvată a acestui intermediar, care poate fi cauzată de inhibitorii HMG-CoA reductazei (medicamente care scad colesterolul din familia statinelor), are ca rezultat scăderea nivelului de CoQ10.44

În două dintre etapele finale ale sintezei CoQ10, grupările metil sunt furnizate de SAMe (Figura 54-9). Pentru a genera suficient SAMe, sunt necesare metionină alimentară adecvată şi un aport suficient de nutrienţi necesari pentru remetilarea homocisteinei în metionină (5-metilTHF, metilcobalamină şi betaină). Cantităţile suboptime de SAMe pot afecta negativ capacitatea organismului de a sintetiza suficient CoQ10. Această relaţie între SAMe şi CoQ10 a fost sugerată în diferite studii pe animale.45,46

Creatina

La om, mai mult de 95% din conţinutul total de creatină este localizat în muşchii scheletici, din care aproximativ o treime este în forma sa liberă ca creatină, cunoscută şi sub numele de acid metil-guanidinoacetic,

Acetil CoA

3 HMG-CoA

tirozină

pantotenic i

acid, B6 j

Acid ascorbic

Mevalonat

4-hidroxibenzoat

Poliprenil difosfat

Farnesil difosfat

4-hidroxi-5-poliprenilbenzoat

Ubichinona-n (CoQ10)

acid folic

Metionină

Squalene

i

i

Colesterolul

FIGURA 54-9 Sinteza coenzimei Q10.

FIGURA 54-10 Sinteza creatinei, creatinfosfatului şi creatininei.

în timp ce restul este prezent într-o formă fosforilată ca fosfat de creatină (numit şi fosfocreatină). Fosfatul de creatină este utilizat în mușchiul scheletic ca mijloc de stocare a legăturilor de fosfat de mare energie.

Creatina se formează în ficat, rinichi şi pancreas, începând cu combinaţia de arginină şi glicină pentru a produce guanidinoacetat. O grupare metil din SAMe este apoi transferată, rezultând formarea de creatină. Produsul secundar al acestei reacţii, S-adenosilhomocisteina, este ulterior hidrolizat în homocisteină şi adenozină. Pentru a optimiza producţia endogenă de creatină, aminoacizii arginină, glicină şi metionină trebuie să fie disponibili ca substraturi. În plus, cofactorii necesari pentru a optimiza remetilarea homocisteinei pentru a forma metionină sunt necesari pentru a recicla homocisteina în metionină pentru reutilizare ca SAMe (Figura 54-10). Nivelurile serice de creatină au fost corelate pozitiv cu nivelurile plasmatice de homocisteină (adică, pe măsură ce nivelurile de creatină cresc, la fel creşte şi nivelurile de homocisteină).47

Epinefrină şi Melatonina

Derivaţii aminoacizilor aromatici, L-tirozină şi l-triptofan, necesită metilare pentru biosinteza metaboliţilor lor din linia descendentă.

Biosinteza catecolaminelor începe cu aminoacidul L-tirozină şi trece prin dopa şi dopamină, rezultând formarea norepinefrinei, substanţa neurotransmiţătoare care se găseşte în majoritatea terminalelor nervoase simpatice, precum şi în unele sinapse ale SNC. În celulele cromafine ale medulei suprarenale, o grupare metil este furnizată de SAMe, rezultând formarea epinefrinei din norepinefrină. Un număr de metaboliţi se formează din degradarea atât a norepinefrinei, cât şi a epinefrinei. Degradarea catecolaminei are loc independent şi împreună cu monoaminoxidaza, de către catecol-O-metiltransferaza. Această enzimă catalizează transferul unei grupări metil donate de SAMe şi, în funcţie de substrat, are ca rezultat formarea acidului homovanilic, normetanefrinei şi metanefrinei.

Formarea melatoninei din L-triptofan are loc prin 5-hidroxitriptofan, serotonină şi ^-acetilserotonină. Melatonina se formează apoi în glanda pineală prin donarea unei grupări metil. 5-Metoxitriptamina, un metabolit alternativ al serotoninei, necesită, de asemenea, adăugarea unei grupări metil.

Fosfatidilcolina

Fosfatidilcolina (PC) este o componentă principală a lecitinei. Este fosfolipidul cel mai frecvent întâlnit la animale şi este înrudit structural cu fosfatidilserina şi fosfatidiletanolamină. PC este alcătuit dintr-un schelet de glicerol care este esterificat cu acizi graşi pe atomii de carbon 1 şi 2 şi cu un complex acid fosforic/colină în poziţia 3. Deşi PC este de obicei menţionat ca şi cum ar fi un singur compus, este de fapt un grup de compuşi înrudiţi care variază în funcţie de compoziţia acizilor graşi din poziţiile C-1 şi C-2.

Colina alimentară este derivată în primul rând din PC, care, după absorbţia de către mucoasa intestinală, este metabolizată în colină în ficat de către enzima fosfolipaza D. Cea mai mare parte a colinei este refosforilată în PC; cu toate acestea, o cantitate mică este transportată la creier prin fluxul sanguin, unde este convertită în neurotransmiţătorul acetilcolină. Dacă PC sau colina lipsesc în dietă, aceasta poate fi sintetizată din fosfatidilserina şi fosfatidiletanolamină (vezi Figura 54-5). Sinteza PC depinde de

disponibilitatea SAMe ca donor de metil, deoarece sinteza implică transferul grupărilor metil de la trei molecule SAMe la fosfatidiletanolamină pentru a genera o moleculă de PC.

Căile metabolice ale PC, metioninei, metilcobalaminei şi 5-metilTHF sunt interconectate, intersectându-se la regenerarea metioninei din homocisteină de către betaină (vezi Figura 54-1). Utilizarea moleculelor de colină ca donatori de metil în acest proces este probabil principalul factor care determină cât de repede o dietă deficitară în colină induce modificări patologice.25

taurină

Taurina este un aminoacid unic deoarece poartă o grupare de acid sulfonic (-SO3H) în loc de o grupare carboxil (-CO2H). Taurina este biosintetizată din metionină sau din cisteină prin calea de transsulfurare (vezi Figura 54-6). Odată ce cisteina este generată, aceasta poate fi direcţionată în mai multe căi diferite, inclusiv sinteza GSH, acetil CoA, 3'-fosfat 5'-fosfosulfat (PAPS) şi taurină. Primul pas angajat în degradarea homocisteinei necesită cistationin sintază, P5P şi serină. P5P este, de asemenea, necesar ca cofactor în scindarea cistationinei în cisteină. Homocistinuria, rezultată din absenţa cistationinei sintetazei, poate duce la retard mintal. Nivelurile scăzute de cistationin sintază poate duce, de asemenea, la niveluri anormal de ridicate de homocisteină, mai ales atunci când cofactorii de remetilare sunt, de asemenea, deficienţi.

p APLICAȚII CLINICE

Faza 2 Detoxifiere

Deoarece homocisteina este un intermediar critic atât în metabolismul grupului metil, cât şi al grupului de sulf, nivelurile crescute ar putea indica deficienţe de nutrienţi care ar putea compromite funcţia în aproape toate reacţiile hepatice de detoxifiere de faza 2.

Reacţiile de conjugare a aminoacizilor necesită fie glicină, glutamină, fie taurină. Glicina funcţionează în conjugarea acizilor aromatici (de exemplu, acidul benzoic cu acidul hipuric). Niveluri crescute de homocisteină ar putea indica niveluri nutriţionale reduse de betaină şi, ulterior, metabolitul său descendent, glicina. Taurina funcţionează în acilări (de exemplu, conjugarea bilă).

Conjugarea cu sulf necesită NAC, GSH, PAPS sau metionină/cisteină. NAC este utilizat pentru sinteza acidului mercapturic şi este implicat în detoxifierea unei game largi de compuşi, inclusiv hidrocarburi aromatice, unii fenoli, halogenuri, esteri, epoxizi şi cofeină. GSH este implicat în reacţiile de dismutare ale nitraţilor organici (de exemplu, nitroglicerina). PAPS este utilizat în sinteza esterilor de sulfat, în principal cu fenoli şi unii alcooli alifatici (de exemplu, etanol) şi amine aromatice. Metionina şi cisteina sunt folosite în detoxifierea cu cianuri-tiocianat. O parte din sulful anorganic necesar pentru formarea tuturor acestor compuşi trece prin ciclul homocisteinei.

Reacţiile de alchilare necesită SAMe, metilcobalamină sau 5-metilTHF. Aceşti compuşi furnizează grupări metil pentru a detoxifica compuşii care conţin grupări hidroxid, SH sau NH2. Exemple de aceste reacţii includ norepinefrină la epinefrină, epinefrină la metanefrină, acid guanidoacetic la creatină şi A-acetilserotonină la melatonină.

Alte reacţii de detoxifiere de fază 2 care ar putea fi afectate de homocisteină crescută ca marker biologic al formării reduse de nutrienţi includ acetilarea cu acetil CoA, care necesită cisteină ca sursă a componentei sale cisteamină şi utilizarea carnitinei pentru conversia acidului valproic în valpropilcarnitină.

Boli de inima

Nivelurile crescute de homocisteină din sânge sunt corelate cu un risc semnificativ crescut de boală coronariană (CAD),48'54 infarct miocardic,55,56 boală ocluzivă periferică,57'60

CASETA 54-1 Ce fac homocisteina şi homocisteina tiolactona arterelor

Generaţi superoxid şi peroxid de hidrogen, care au fost legate de deteriorarea endoteliului arterial

Modificaţi nivelul factorului de coagulare pentru a încuraja formarea cheagurilor

Preveniţi dilatarea arterelor mici, astfel încât acestea să fie mai vulnerabile la obstrucţie

Determină multiplicarea celulelor musculare netede din peretele arterial

Interacţionează cu lipoproteinele cu densitate scăzută, determinându-le să precipite şi să deterioreze ţesutul endotelial

Determină agregarea trombocitelor

boala ocluzivă cerebrală57,60 şi ocluzia vasculară a retinei (caseta 54-1).61

Erorile înnăscute ale metabolismului homocisteinei au ca rezultat niveluri ridicate de homocisteină în sânge şi boală aterosclerotică severă; chiar şi în intervalul considerat normal (4 până la 16 pmol/L), există o creştere gradată a riscului de CAD. Într-un studiu pe 304 de pacienţi cu CAD faţă de martori, cota de şanse pentru CAD a crescut pe măsură ce homocisteina plasmatică a crescut, chiar şi în intervalul normal. O creştere de 5 pmol/L a homocisteinei plasmatice a fost corelată cu o creştere a cotelor de 2,4 (P <0,001), fără „efect de prag."51

O trecere în revistă a numeroaselor studii a constatat că hiperhomocisteinemia uşoară după un test de încărcare cu metionină a apărut la 21%, 24% şi, respectiv, 32% dintre pacienţii cu CAD, boală cerebrovasculară şi boală vasculară periferică.46 Un alt grup de cercetători a constatat o incidenţă de 29,3% a hiperhomocisteinemiei la o grupă de vârstă mai mare de 14 ani. 67 până la 96 de ani) indivizi din Framingham Heart Study. Studiul a mai indicat că nivelurile plasmatice de homocisteină au crescut odată cu vârsta.57

Se crede că o serie de mecanisme aterogene interdependente sunt implicate cu hiperhomocisteinemia. Acestea includ îngroşarea avansată şi proliferarea celulelor musculare netede a peretelui intime al vaselor endoteliale, depunerea îmbunătăţită de lipide în peretele vasului, detaşarea forţată a celulelor endoteliale, activarea leucocitelor şi trombocitelor, creşterea oxidării lipoproteinelor de joasă densitate, iniţierea tromboxanului tromboxan, indusă de sinteza de peroxid de homooxid şi de oxidare în timpul sintezei de peroxid oxidativ. interferenţa coagularii protrombotice.62,63 O modalitate prin care homocisteina ajută acest proces este prin generarea de peroxid de hidrogen.64 Prin crearea daunelor oxidative ale colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă şi membranelor celulelor endoteliale, peroxidul de hidrogen poate cataliza apoi leziunile endoteliului vascular.64,65.

Oxidul nitric şi alţi oxizi de azot eliberaţi de celulele endoteliale (cunoscut şi ca factor de relaxare derivat din endoteliu) protejează celulele endoteliale de deteriorare prin reacţia cu homocisteina, formând S-nitrozohomocisteină, care inhibă formarea peroxidului de hidrogen. Cu toate acestea, pe măsură ce nivelurile de homocisteină cresc, acest mecanism de protecţie poate deveni supraîncărcat, permiţând deteriorarea celulelor endoteliale.65'67 Datorită rolului compuşilor sulfati în formarea aminozaharurilor necesare formării membranei bazale a vaselor de sânge, nivelurile ridicate de homocisteină sunt susceptibile de a contribui la formarea vaselor de sânge care sunt mai susceptibile la stres oxidativ şi oxidativ. instabilitatea colagenului endotelial poate fi formarea plăcilor aterosclerotice.

Nivelurile scăzute de acid folic în plasmă sunt corelate cu niveluri crescute de homocisteină, precum şi cu o incidenţă crescută ulterioară a CAD. Într-un studiu canadian de 15 ani privind mortalitatea CAD la 5056 bărbaţi şi femei cu vârsta cuprinsă între 35 şi 79 de ani, nivelurile serice mai scăzute de acid folic au fost corelate cu un risc semnificativ crescut de CAD fatal. P5P şi vitamina B12 scăzută au fost, de asemenea, asociate cu hiperhomocisteinemia şi cu un risc semnificativ crescut de CAD.51 Un alt studiu pe 160 de pacienţi cu transplant cardiac, urmăriţi în medie timp de 28 de zile, a constatat că nivelurile ridicate de homocisteină observate la 99 dintre aceşti pacienţi nu au demonstrat în mod surprinzător niciun rol cauzal în complicaţiile vasculare aterotrombotice ale transplantului. Deficitul de vitamina B6 a fost observat la 21% dintre primitorii cu şi la 9% fără complicaţii cardiovasculare sau deces sau ambele. În comparaţie cu pacienţii cu niveluri normale de B6, a existat o creştere de 2,7 ori a evenimentelor cardiace nefavorabile pentru acei pacienţi cu niveluri B6 mai mici sau egale cu 20 nmol/L.69

Remetilarea homocisteinei şi formarea ulterioară a SAMe sunt critice pentru biosinteza L-carnitinei, CoQ10l şi creatinei. În mod similar, calea de transsulfurare trebuie să funcţioneze corespunzător pentru biosinteza optimă a cisteinei, GSH, pantetinei şi taurinei. Toţi aceşti nutrienţi sunt utilizaţi clinic pentru a reduce stresul oxidativ, pentru a îmbunătăţi markerii factorilor de risc sau pentru a trata bolile de inimă.

S-adenosilomocisteina plasmatică este un indicator mai sensibil al bolilor cardiovasculare decât homocisteina plasmatică.18

Boala vasculară periferică

Nivelurile crescute de homocisteină au fost stabilite ca un factor de risc independent pentru claudicaţia intermitentă şi tromboza venoasă profundă. Nivelurile crescute de homocisteină au corespuns cu o incidenţă crescută a claudicaţiei intermitente şi scăderea nivelurilor serice de folat într-un studiu pe 78 de pacienţi cu claudicaţie intermitentă.70 O creştere de patru ori a riscului de boală vasculară periferică a fost observată la persoanele cu hiperhomocisteinemie, comparativ cu cei cu niveluri normale de homocisteină. factor de risc pentru tromboza venoasă profundă, cu o relaţie mai puternică între femei decât bărbaţi.72

Un risc crescut de ocluzie vasculară periferică a fost observat la femeile care iau contraceptive orale, care ar putea fi legat de creşterea semnificativă a nivelurilor de homocisteină la femeile astfel afectate. Se ştie deja că contraceptivele orale pot provoca scăderi sau deficienţe ale vitaminelor B6, B12 şi folat, nutrienţi integranţi în procesarea homocisteinei. Evaluarea de laborator a nivelurilor plasmatice de homocisteină poate fi utilă pentru a detecta femeile care pot fi predispuse la ocluzie vasculară periferică în timp ce iau contraceptive orale.73

Accident vascular cerebral

Pacienţii cu AVC au niveluri semnificativ crescute de homocisteină în comparaţie cu controalele de vârstă,74 cu o relaţie liniară între riscul de accident vascular cerebral şi nivelurile de homocisteină75 şi o scădere semnificativă a concentraţiilor de acid folic în sânge la cei cu homocisteină crescută. 13%, respectiv, comparativ cu cei care consumau mai puţin de 136 mcg de acid folic pe zi.77

Sarcina

Deficienţele biochimice ale enzimelor şi deficienţele nutriţionale primesc o atenţie din ce în ce mai mare pentru rolul lor în cauzarea defectelor tubului neural (NTD), precum şi a altor rezultate negative ale sarcinii, inclusiv avortul spontan, abrupţia placentară (infarct), naşterea prematură şi greutatea mică la naştere a sugarului. Dovezile au sugerat că dereglarea metabolismului metionină-homocisteină ar putea fi mecanismul de bază al patogenezei NTD şi ar putea fi mecanismul de prevenire observat cu suplimentarea cu acid folic.78,79 S-a stabilit ferm că un aport alimentar scăzut de acid folic creşte riscul de naştere a unui copil cu NTD şi că apariţia suplimentelor de acid folic în periconcepţie. NTDs.80'-86 Cercetările indică, de asemenea, că aportul suplimentar de acid folic are ca rezultat creşterea greutăţii la naştere a sugarului şi scoruri Apgar îmbunătăţite, împreună cu o incidenţă scăzută concomitentă a întârzierii creşterii fetale şi a infecţiilor materne.87'90. Dereglarea metabolismului metioninhomocisteinei a fost, de asemenea, corelată cu avorturile spontane recurente (91).

Aminoacidul homocisteină, atunci când este crescut, ar putea fi un agent teratogen care contribuie la defecte congenitale ale inimii şi tubului neural. Dovezile de la animalele experimentale sprijină această credinţă. Când embrionii de păsări au fost hrăniţi cu

homocisteină pentru a creşte homocisteina serică la peste 150 nmol/mL, a fost observată dismorfogeneza inimii şi tubului neural, precum şi a peretelui ventral.92

Deoarece metabolismul homocisteinei, prin căile de remetilare şi transsulfurare, afectează mai multe căi biochimice care implică producerea de nutrienţi care sunt esenţiali pentru funcţionarea optimă a sistemelor cardiovascular, scheletic şi nervos, nu este surprinzător că aceşti alţi nutrienţi au fost legaţi de complicaţii ale sarcinii la modelele animale şi la oameni. Nivelurile scăzute de vitamina B12 în plasmă s-au dovedit a fi un factor de risc independent pentru NTD.93,94 S-a demonstrat că metionina reduce incidenţa NTD cu 41% la un model animal atunci când este administrată în zilele 8 şi 9 de sarcină.95,96 Aceste dovezi indică faptul că o perturbare a căii de remetilare cu o scădere ulterioară a factorului de sarcină poate contribui la o scădere a factorului de sarcină.

PC, datorită rolului său de precursor al acetilcolinei şi colinei, este recunoscut ca un nutrient esenţial pentru dezvoltarea şi funcţionarea creierului şi a nervilor.97'99 Deoarece căile metabolice ale colinei (prin betaină), metioninei, metilcobalaminei şi 5-metilTHF sunt interconectate, prin perturbarea intersectării meteinei şi a intersectării meteinei. metabolismul oricăreia dintre aceste două căi de donator de metil, din cauza disponibilităţii limitate a nutrienţilor cheie sau a scăderii activităţii enzimatice, afectează în mod direct capacitatea organismului de a optimiza nivelurile de SAMe.

Dovezile sugerează că femeile cu antecedente de sarcini afectate de NTD au alterat metabolismul acidului folic.100'103 Pacienţii cu o deficienţă congenitală severă a enzimei MTHFR, care este necesară pentru formarea 5-metilTHF, au niveluri reduse atât de metionină, cât şi de adenozilmetionină în degenerarea degenerativă a cerebro-spinală şi a fluidului de spinare cerebrală. cord.2,104 Datorită impactului său direct în activarea acidului folic la derivatul său metil, o versiune mai uşoară a acestui defect enzimatic este, de asemenea, puternic suspectată că creşte incidenţa NTD.105

S-a stabilit că aportul ridicat de vitamina A în primele 2 luni de sarcină este asociat cu o incidenţă de câteva ori mai mare a malformaţiilor congenitale.106,107 Deşi mecanismul de acţiune rămâne de determinat, într-un model animal, activitatea MTHFR hepatică a fost suprimată cu niveluri ridicate de vitamina A, sugerând că efectul său teratogen ar putea fi asociat cu dereglarea precoce a sarcinii sub-remanente. homocisteină.108

Deoarece s-a găsit o corelaţie mai semnificativă între nivelurile ridicate de homocisteină la femeile care se confruntă cu desprindere placentară, infarct şi avort spontan decât la femeile martor, iar sinteza homocisteinei şi CoQio depind de calea metio-n-SAMe-homocisteină, este posibil ca CoQ10 scăzut şi creşterea nivelului de homocisteină să se găsească în mod independent în pregnanţa complicată. condiţii.109.110

Intervenţia nutriţională cu cofactorii necesari pentru metabolismul optim al căilor metionină-homocisteină oferă o nouă posibilitate integrată pentru prevenirea primară a NTD şi a altor câteva complicaţii ale sarcinii. Suplimentarea cu betaină şi formele active de cobalamină şi acid folic, cum ar fi metilcobalamina şi acidul folinic, împreună cu riboflavin-

5'-fosfat (din cauza rolului său de cofactor pentru enzima MTHFR), poate juca un rol semnificativ în reducerea sau prevenirea acestor rezultate devastatoare emoţional.

Tulburări neurologice şi mentale

Pe lângă impactul cunoscut al homocisteinei asupra sistemului cardiovascular şi a căilor biochimice ale micronutrienţilor, numeroase boli ale sistemului nervos sunt corelate cu niveluri ridicate de homocisteină şi modificări ale metabolismului vitaminei Bn, folaţilor sau vitaminei B6, inclusiv depresia, schizofrenia, scleroza multiplă, boala Parkinson, boala Alzheimer şi declinul cognitiv în vârstă.

Reacţiile de metilare prin SAMe, inclusiv metilarea ADN-ului şi a mielinei, sunt de o importanţă vitală în SNC. Complicaţiile neurologice ale deficitului de vitamina Bn se datorează probabil unei reduceri a activităţii enzimei metionin sintazei dependente de vitamina Bi2 şi reducerii ulterioare a producţiei de SAMe. SNC îi lipseşte calea alternativă a betainei de remetilare a homocisteinei; prin urmare, dacă metionin sintetaza este inactivată, SNC are o capacitate de metilare mult redusă.111 Alte cauze ale activităţii reduse a metionin sintetazei includ deficienţa de acid folic şi expunerea la anestezie la protoxid de azot.112.

Homocisteina s-a dovedit, de asemenea, a fi o neurotoxină, mai ales în condiţiile în care nivelurile de glicină sunt crescute, inclusiv traumatisme craniene, accident vascular cerebral şi deficienţă de vitamina B12.113 Homocisteina interacţionează cu receptorul A-metil-D-aspartat, provocând un aflux excesiv de calciu şi producţie de radicali liberi, ducând la neurotoxicitatea sau la reducerea efectelor neurotoxicităţii sau reacţiei homocisteinei.94 ambele, în SNC contribuie la simptomatologia mentală observată în vitamina B12 şi deficienţa de folat. Nivelurile crescute de homocisteină pot fi observate şi la schizofrenici.114

Deficienţe semnificative în vitamina B]2 şi folat sunt frecvente la populaţia în vârstă şi pot contribui la o scădere a funcţiei cognitive.115'117 O investigaţie a capacităţii cognitive la bărbaţii în vârstă (54 până la 81 de ani) a constatat abilităţi mai slabe de copiere spaţială la cei cu niveluri mai ridicate de homocisteină. Performanţa mai bună a memoriei a fost corelată cu niveluri mai mari de vitamina B6.118

Deficienţa de vitamina B]2 şi creşterea severităţii deficienţei cognitive au fost observate la pacienţii cu AD în comparaţie cu martorii şi pacienţii cu alte demenţe.119 Într-un studiu pe 52 de pacienţi cu AD, 50 de controale nedemenţi spitalizaţi şi 49 de subiecţi vârstnici care locuiesc acasă, pacienţii cu AD s-au dovedit a avea cele mai ridicate niveluri de homocisteină şi cel mai mare indicator al acidului metilic al deficienţei de vitamina B2. niveluri.120

Într-un alt studiu de cohortă Framingham, cu o medie de urmărire de 8 ani, demenţa s-a dezvoltat la 111 din 1092 de subiecţi fără demenţă, inclusiv 83 care au fost diagnosticaţi cu AD. Riscul relativ ajustat de demenţă a fost de 1,4 pentru fiecare creştere cu 1 abatere standard a valorii homocisteinei ajustată logaritmic. Riscul relativ de AD a fost de 1,8 per creştere a unei abateri standard la momentul iniţial şi de 1,6 per creştere a unei abateri

standard cu 8 ani înainte de momentul inițial. În plus, la cei cu un nivel plasmatic de homocisteină mai mare de 14 pmol/L, riscul de AD aproape sa dublat.121

Într-un studiu pe 741 de pacienți psihogeriatrici, s-au găsit niveluri plasmatice ridicate de homocisteină la pacienții dementați și nedemenți; cu toate acestea, numai pacienții cu dement au avut, de asemenea, concentrații mai scăzute de acid folic în sânge în comparație cu martorii. Pacienții cu boală vasculară concomitentă au avut o homocisteină plasmatică semnificativ mai mare decât cei fără boală vasculară diagnosticată. Niveluri semnificativ mai mari de homocisteină, în comparație cu martorii, au fost găsite și la pacienții cu boala Parkinson.122

Efectele homocisteinei asupra metabolismului neurotransmițătorilor, împreună cu reducerea potențială a reacțiilor de metilare, ar putea fi un factor care contribuie la etiologia depresiei. Deficitul de folat și vitamina B12 poate provoca simptome neuropsihiatrice, inclusiv demență și depresie. SAMe este utilizat terapeutic ca antidepresiv în Europa și a fost al treilea cel mai popular tratament antidepresiv în Italia în 19 9 5.123.124 Tratamentul pe termen lung al supraviețuitorilor post-accident vascular cerebral cu acid folic (2 mg), vitamina B6 (25 mg) și vitamina B]2 (0,5 mg) a fost asociat cu o reducere a depresiei majore, ale populației cu pacienți dublu, randomizat și dublu. studiu controlat cu placebo.125

Metilarea proteinei de bază a mielinei este vitală pentru menținerea tecii de mielină. Cel mai rău scenariu al deficienței de folat și vitamina B12 include demielinizarea coloanelor posterioare și laterale ale măduvei spinării, un proces de boală numit degenerare combinată subacută a măduvei spinării (SCD). inhibarea activității metioninei sintetazei, o scădere a remetilării homocisteinei și scăderea producției de SAMe.112 Acest lucru a fost tratat folosind metionină suplimentară, care susține în continuare teoria blocului biochimic indus de protoxid de azot la metionin sintetaza.

Metabolismul anormal al metilcobalaminei este unul dintre mecanismele propuse pentru patofiziologia bolii demielinizante, scleroza multiplă (SM). Deficiența vitaminei B]2 a fost legată de unele cazuri de SM și s-a sugerat că deficiența alimentară sau, mai probabil, un defect în absorbția sau metilarea vitaminei B12 mediată de proteina R ar putea contribui semnificativ la patogeneza SM.128

Persoanele cu variații genetice în gena 5,10-MTHFR sunt mai susceptibile de a avea o tulburare psihiatrică. Variația genetică MTHFR C677T a fost asociată semnificativ cu schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă unipolară.129

Diabet zaharat

Nivelurile de homocisteină par să fie mai scăzute la persoanele cu diabet zaharat de tip 1. Patruzeci și unu de subiecți cu diabet de tip 1 (vârsta 34,8 ± 12 ani; durata bolii: 10,7 ± 11,1 ani) au fost comparați cu 40 de subiecți de control de vârstă (vârsta 34,2 ± 9,1 ani). După un post de peste noapte, homocisteina a fost semnificativ mai mică (P = 0,0001) la grupul cu diabet zaharat (6,8 ± 2,2) decât la martor (9,5 ± 2,9). Această diferență a fost evidentă în

subgrupurile de bărbaţi şi femei.130 Cu toate acestea, au fost raportate niveluri crescute de homocisteină la diabeticii de tip 1 cu retinopatie proliferativă131 şi nefropatie.131,132.

Dovezile până în prezent sugerează că metabolismul homocisteinei este afectat la pacienţii cu diabet zaharat non-insulino-dependent (NIDDM). După o încărcare cu metionină, hiperhomocisteinemia a apărut cu o frecvenţă semnificativ mai mare la pacienţii cu NIDDM (39%), comparativ cu martorii potriviţi în funcţie de vârstă (7%). Aria de sub curbă peste 24 de ore, reflectând perioada totală de expunere la homocisteină crescută, a fost, de asemenea, crescută cu o frecvenţă mai mare la pacienţii cu NIDDM şi boală macrovasculară (33%) comparativ cu martorii (0%). Autorii au concluzionat că hiperhomocisteinemia a fost asociată cu boala macrovasculară la o proporţie semnificativă de pacienţi cu NIDDM.133 Alţi cercetători au raportat o corelaţie între creşterea nivelului de homocisteină şi apariţia macroangiopatiei la pacienţii cu NIDDM. Injectarea intramusculară a 1000 pg de metilcobalamină pe zi timp de 3 săptămâni a redus nivelurile plasmatice crescute de homocisteină la aceşti indivizi.134

Nivelurile crescute de homocisteină par a fi un factor de risc pentru retinopatia diabetică la persoanele cu NIDDM. Acest lucru s-ar putea datora unei mutaţii punctuale a genei pentru enzima MTHFR.135,136 Un procent semnificativ mai mare de diabetici cu retinopatie prezintă această mutaţie.137 Nivelurile crescute de homocisteină provoacă leziuni celulare ale vaselor mici, ceea ce poate contribui la dezvoltarea retinopatiei, precum şi a macroangiopatiei în sistemul cardiovascular135.

Artrita reumatoidă

Au fost raportate niveluri crescute de homocisteină totală la pacienţii cu artrită reumatoidă (AR) şi psoriazis. Douăzeci şi opt de pacienţi cu RA şi 20 de subiecţi de control sănătoşi de vârstă potriviţi au fost evaluaţi pentru nivelurile de homocisteină în timpul postului şi ca răspuns la o provocare cu metionină. Nivelurile de jeun au fost cu 33% mai mari la pacienţii cu RA decât la martorii. La patru ore după provocarea cu metionină, creşterea concentraţiei plasmatice de homocisteină a fost de asemenea mai mare la pacienţii cu RA.137 Un alt studiu a constatat creşteri semnificative statistic ale homocisteinei la pacienţii cu PR (P = 0,003), 20% dintre pacienţi având niveluri de homocisteină peste intervalul de referinţă.138 Un mecanism pentru această creştere a homocisteinei la pacienţii cu PR nu a fost elucidat. Penicilamina, un tratament comun al artritei care conţine sulfhidril, s-a descoperit că scade nivelurile crescute de homocisteină in vivo.139

Psoriazis

Un studiu pe 30 de pacienţi cu psoriazis şi martorii lor potriviţi a fost evaluat pentru concentraţiile sanguine de lipide, lipoproteine, reactanţi de fază acută, homocisteină şi markeri aterotrombotici. Acest studiu a observat că mai mult de 50% dintre pacienţii cu psoriazis au avut niveluri de homocisteină mai mari de 15 mmol/L, în timp ce doar 20% dintre indivizii de control au fost peste acest punct limită. S-a ajuns la concluzia că nivelurile medii de homocisteină seric, fibrinogen, fibronectină, molecule de adeziune intercelulară,

inhibitor al activatorului de plasminogen şi autoanticorpi împotriva lipoproteinei oxidate cu densitate joasă au fost crescute la pacienţii cu psoriazis, în timp ce nivelurile de factor de plasminogen tisular, vitamina B12 şi folat au scăzut semnificativ.

Sunt necesare investigaţii suplimentare atât asupra prevalenţei hiperhomocisteinemiei, cât şi asupra mecanismului de acţiune care afectează RA şi psoriazisul.

Insuficienţă renală

Deoarece homocisteina este eliminată de rinichi, insuficienţa renală cronică, precum şi deficienţele absolute sau relative de 5-metilTHF, metilcobalamină, P5P sau betaină au ca rezultat creşterea nivelului de homocisteină. La 176 de pacienţi cu boală renală în stadiu terminal, aflaţi pe peritoneală sau hemodializă, concentraţiile de homocisteină au fost în medie de 26,6 ± 1,5 pmol/L la pacienţii cu insuficienţă renală, comparativ cu 10,1 ± 1,7 pmol/L la subiecţii normali. Valorile anormale au depăşit percentila 95 pentru controalele normale la 149 dintre pacienţii cu insuficienţă renală.140 Datele au indicat, de asemenea, că valorile plasmatice ale homocisteinei au reprezentat un factor de risc independent pentru evenimente vasculare la pacienţii aflaţi în peritoneală şi hemodializă. Pacienţii cu o concentraţie de homocisteină în cele două chintile superioare (>27,8 pmol/L) au avut o cotă independentă de 2,9 (interval de încredere, 1,4 până la 5,8; P = 0,007) de complicaţii vasculare. Nivelurile de vitamina B au fost de asemenea mai scăzute la pacienţii cu complicaţii vasculare decât la cei fără astfel de complicaţii.141

Alcoolismul şi ingestia de etanol

Se ştie că alcoolismul cronic interferează cu metabolismul cu un singur carbon. Din această cauză, nu este surprinzător să constatăm că nivelurile medii de homocisteină serice sunt de două ori mai mari la alcoolicii cronici decât la cei nebăutori (P <0,001). Consumatorii de bere au concentraţii mai mici de homocisteină în comparaţie cu cei care beau vin sau băuturi spirtoase (P = 0,05). La alcoolicii cronici, concentraţiile serice de P5P şi folat de celule roşii din sânge s-au dovedit a fi semnificativ mai mici decât la subiecţii de control.13 Homocisteina plasmatică a fost semnificativ mai mare, comparativ cu martorii, la 42 de alcoolici activi internaţi pentru detoxifiere. Într-un alt grup de 16 alcoolici care s-au abţinut de la ingestia de etanol, homocisteina plasmatică nu s-a abătut de la cea a martorilor.14

Hrănirea cu etanol la şobolani produce inhibarea rapidă a metionin sintetazei, precum şi o creştere ulterioară a activităţii betain homocistein metiltransferazei. În ciuda inhibării metioninei sintetazei, calea îmbunătăţită a betainei homocisteină metiltransferazei foloseşte bazine hepatice de betaină pentru a menţine nivelurile de SAMe.142 Rezultatele indică faptul că hrănirea cu etanol produce o pierdere semnificativă a SAMe în prima săptămână, cu o revenire la nivelurile normale de SAMe în a doua săptămână. Hrănirea cu betaină îmbunătăţeşte rezervoarele hepatice de betaină la animalele de control, precum şi la animalele hrănite cu etanol; atenuează pierderea timpurie a SAMe la animalele hrănite cu etanol; produce o creştere precoce a activităţii betain-homocisteinei metiltransferazei; şi generează niveluri crescute de SAMe atât la grupurile de control, cât şi la cele hrănite cu

etanol.143 S-a demonstrat că betaina alimentară suplimentară minimă la un nivel de 0,5% creşte SAMe de două ori la animalele martor şi de cinci ori la şobolanii hrăniţi cu etanol. Concomitent cu SAMe generat de betainã, infiltrarea grasă hepatică indusă de etanol a fost ameliorată.142 Suplimentarea cu betainã reduce, de asemenea, acumularea de trigliceride hepatice produse după ingestia de etanol.143.

Gută

Deşi nivelurile de homocisteinã au fost corelate pozitiv cu nivelurile crescute de acid uric2,144,145, niciun studiu nu a investigat nivelurile de homocisteinã la pacienţii cu gută. Este posibil ca nivelurile crescute de acid uric în gută să se datoreze scăderii producţiei de SAMe din cauza reducerii reciclării homocisteinei. Excesul de adenozinã, care reacţionează cu metionina pentru a forma SAMe, este degradat pentru a forma acid uric ca produs final.

Niacina este contraindicată în gută, deoarece concurează cu acidul uric pentru excreţie.146 Studiile pe animale au arătat că nivelurile crescute de S-adenosilhomocisteinã şi, prin urmare, homocisteinã, determinã reduceri semnificative ale reacţiilor de metilare dependente de SAMe.16 Prin urmare, deoarece degradarea coenzimei care conţine niacinã este dependentă de nicotinamida SA, dinucleomida şi SAMetidenină. activitatea este redusă sever în hiperhomocisteinemie, nivelurile de niacinã ar putea fi mai ridicate la aceşti oameni, ceea ce duce la o excreţie mai mică de acid uric, niveluri mai mari de acid uric şi simptome crescute de gută la persoanele susceptibile. Această posibilitate şi mecanismul ei necesită investigaţii suplimentare.

Osteoporoza

Osteoporoza este un simptom de prezentare frecvent la copiii cu homocistinurie din cauza deficitului de cistationin sintază, ca urmare a unei erori autosomale recesive a metabolismului amino sulf-ului. Datorită rolului compuşilor cu sulf în formarea aminozaharurilor sulfatate, a fost propusă ca un posibil mecanism de acţiune reticulare perturbată a colagenului. Un grup de cercetători care a studiat 10 pacienţi cu homocistinurie a constatat sinteza normală de colagen, dar o reducere semnificativă a legăturilor încrucişate.149

Din cauza corelaţiei dintre homocistinurie şi osteoporoză la copiii cu această aminoacidopatie şi creşterea concentraţiilor de homocisteinã la femeile aflate în postmenopauză, mai mulţi autori au sugerat că nivelurile crescute de homocisteinã contribuie la osteoporoza postmenopauză. Studiul Framingham pe 825 de bărbaţi şi 1174 de femei, cu vârste cuprinse între 59 şi 91 de ani, a afirmat această suspiciune prin evaluarea nivelurilor plasmatice de homocisteinã şi a incidentului relativ de fractură de şold pe o perioadă de 16 până la 19 ani. Concentraţia plasmatică totală medie a homocisteinei a fost de 13,4 ± 9,1 pmol/L cu 41 de fracturi de şold la bărbaţi şi 12,1 ± 5,3 pmol/L şi 146 de fracturi de şold la femei. S-a demonstrat că atât bărbaţii, cât şi femeile din cel mai înalt quartila al homocisteinei plasmatice au avut un risc mai mare de fractură de şold decât cei din cel mai mic cuartil, unde riscul a fost de aproape 4 ori mai mare pentru bărbaţi şi de 1,9

ori mai mare pentru femei150. ca terapii suplimentare adecvate pentru femei şi bărbaţi cu homocisteină ridicată şi osteopenie/osteoporoză.

Autism

Copiii cu autism au niveluri mai mari de homocisteină urinară decât copiii fără autism, ceea ce poate reflecta deficienţe nutriţionale de acid folic, vitamina B6 şi vitamina Bn.151

În plus, copiii cu autism au niveluri crescute de S-adenosilhomocisteină (SAH) şi adenozină, în timp ce nivelurile de metionină, S-adenosilmetionină (SAM) şi raportul SAM/SAH sunt semnificativ scăzute în comparaţie cu martorii potrivite în funcţie de vârstă.152

Hiperhomocisteinemia indusă de medicamente

Deoarece se ştie că medicamentele cu fibraţi măresc nivelurile de homocisteină (vezi „Efectele medicamentelor farmaceutice asupra homocisteinei"), un studiu randomizat, dublu-orb, a investigat efectul utilizării fenofibratului adjuvant cu 650 mcg de acid folic, 5 mg de vitamina B6 şi 50 mcg de vitamina Bn hiperlipidem fenofibrat sau doar menfibrat hiperlipidemic. Subiecţii care au primit fenofibrat plus placebo au avut o creştere medie a concentraţiei de homocisteină de 44%. Ulterior tratamentului cu fenofibrat plus vitamine, acesta a fost de 13%. În acest studiu, vitaminele au prevenit în mod semnificativ cea mai mare parte a creşterii homocisteinei observate după fenofibrat plus placebo. Autorii acestui studiu au sugerat că utilizarea de rutină a acestor nutrienţi ar putea fi benefică cu această terapie farmaceutică.35

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Multe studii citate aici au folosit un interval de referinţă, cu 12 până la 16 pmol/L fiind limita superioară a normalului pentru homocisteină. Cercetătorii au descoperit o creştere foarte semnificativă a riscului relativ de apariţie a bolilor cardiovasculare aterosclerotice şi a altor procese ale bolii, pe măsură ce nivelurile de homocisteină au crescut, chiar şi în intervalul „normal". Nivelurile optime de homocisteină şi vitamina Bn sunt necesare pentru a menţine ciclul de metilare, împreună cu niveluri adecvate de vitamina B6 pentru a se transforma în cisteină, care este un precursor pentru formarea GSH. Un număr de laboratoare clinice efectuează în prezent determinări ale homocisteinei plasmatice, singure sau în cadrul unui panel cardiovascular.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Deşi suplimentarea cu acid folic (400 mcg/zi) poate reduce nivelul de homocisteină la mulţi subiecţi, având în vedere importanţa vitaminelor B12 şi B6 pentru metabolismul corect al homocisteinei, toate trei ar trebui utilizate împreună. Într-un studiu, prevalenţa nivelurilor suboptime ale acestor nutrienţi la bărbaţii cu niveluri crescute de homocisteină a fost de 56,8%, 59,1% şi 25% pentru acid folic, vitamina B12 şi, respectiv, vitamina B6, indicând faptul că suplimentarea cu acid folic în sine nu ar scădea nivelurile de homocisteină în multe cazuri. de vitamina B12 şi B6. Acest fapt ar putea reduce efectul de fortificare a alimentelor

cu acid folic. În 1998, Food and Drug Administration a mandatat fortificarea produselor alimentare cu acid folic. Deşi nivelurile de homocisteină au scăzut modest după fortificarea alimentelor cu acid folic, efectul asupra mortalităţii a fost în cel mai bun caz minor.22 Acest lucru indică importanţa unor măsuri suplimentare mai agresive pentru a reduce riscul cardiovascular asociat homocisteinei. Într-un studiu pe 100 de bărbaţi cu hiperhomocisteinemie, terapia orală cu 650 mcg acid folic, 400 mcg vitamina B12, 10 mg vitamina B6 sau o combinaţie a celor trei nutrienţi a fost administrată zilnic timp de 6 săptămâni. Homocisteina plasmatică a fost redusă cu 41,7% în timpul terapiei cu folaţi şi cu 14,8% în timpul terapiei cu vitamina B12, în timp ce 10 mg de vitamina B6 nu au redus semnificativ homocisteina plasmatică. Combinaţia a funcţionat sinergic pentru a reduce nivelul de homocisteină cu 49,8%.154

Mai multe studii care utilizează acid folic, vitamina B6, vitamina B12 şi betaină, fie singure, fie în combinaţie, au demonstrat capacitatea acestor nutrienţi de a normaliza nivelurile de homocisteină. Alte studii au confirmat că doar suplimentarea orală cu folat ar scădea aproape întotdeauna un nivel ridicat de homocisteină, în timp ce B6 şi B12 ar scădea homocisteina numai la cei cu un defect metabolic genetic sau o deficienţă alimentară a acelor nutrienţi, sau ambele. boală, 50% dintre aceştia au avut niveluri anormal de ridicate de homocisteină plasmatică a jeun, în timp ce 100% au avut homocisteină plasmatică anormală după o încărcare cu metionină.

În ciuda eficacităţii demonstrate a studiilor individuale de scădere a nivelului de homocisteină cu acid folic şi vitamine B, o metaanaliză a opt studii randomizate de suplimentare cu acid folic şi vitamina B pentru a scădea nivelurile de homocisteină s-a dovedit că nu are efecte semnificative în decurs de 5 ani asupra evenimentelor cardiovasculare, cancerului sau mortalităţii.157

Dacă există o deficienţă alimentară sau o cerere crescută care rezultă din individualitatea biochimică genetică pentru 5-metilTHF, metilcobalamină, P5P sau betaină, tratamentul cu aceste forme active de micronutrienţi ar trebui să reducă nivelurile de homocisteină mai bine decât formele neactive (de exemplu, acid folic, cianocobalamină, piridoxină, betaină). În plus, betaina este importantă atunci când există o deficienţă a enzimei cistationin sintetazei dependente de P5P - cea mai frecventă anomalie genetică care afectează calea de transsulfurare a defalcării homocisteinei. Suplimentarea cu betaină în combinaţie cu vitamina B6 corectează hiperhomocisteinemia la aceşti indivizi.28,155.

Abordare terapeutică

Suplimente

Acid folic: 800 mcg/zi

Vitamina B12: 800 mcg/zi

Piridoxină: 25 până la 50 mg/zi

Dacă nu răspund la dozele anterioare, pacienţii pot lua următoarele:

Acid folinic: 800 mcg/zi

Metilcobalamină: 800 mcg/zi

P5P: 20 mg/zi

Betainã (trimetilglicinã): 1200 mg/zi

NAC: 500 mg/zi

5-metilTHF: 1 până la 5 mg/zi

REFERINȚE

Tucker KL, Selhub J, Wilson PW şi colab. Modelul de aport alimentar se referă la concentraţiile plasmatice de folat şi homocisteină în Studiul Framingham Heart Study. J Nutr. 1996;126:3025-3031.

Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, et al. Homocisteina totală în plasmă la subiecţii sănătoşi: relaţia specifică sexului cu trăsăturile biologice. Am J Clin Nutr. 1996;64:587-593.

van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, et al. Terapia de substituţie hormonală poate reduce nivelul ridicat de homocisteină seric la femeile aflate în postmenopauză. Eur J Clin Invest. 1994;24:733-736.

Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, et al. Homocisteina plasmatică şi starea de menopauză. Eur J Clin Invest. 1995;25:801-805.

Brattstrom L, Lindgren A, Isrealsson B, et al. Homocisteină şi cisteină: determinanţi ai nivelurilor plasmatice la subiecţii de vârstă mijlocie şi vârstnici. J Intern Med. 1994;236:633-641.

Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Homocisteina totală în plasmă şi profilul de risc cardiovascular. Studiul Hordaland asupra Homocisteinei. JAMA. 1995;274:1526-1533.

Anker G, Lonning PE, Ueland PM şi colab. Nivelurile plasmatice ale aminoacidului aterogen homocisteină la femeile în postmenopauză cu cancer de sân tratate cu tamoxifen. Int J Cancer. 1995;60:365-368.

Ueland PM, Refsum H, Beresford SA,

et al. Controversa asupra homocisteinei şi a riscului cardiovascular. Am J Clin Nutr. 2000;72:324-332.

Vermaak WJ, Ubbink JB, Delport R, et al. Imunitatea etnică la bolile coronariene? Ateroscleroza. 1991;89:155-162.

Kalina Â, Czeizel AE. Polimorfismul genei metilentetrahidrofolat reductazei (C677T) este asociat cu o mortalitate cardiovasculară crescută în Ungaria. Int J Cardiol. 2004;97:333-334.

Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, et al. Consumul de doze mari de acid clorogenic, prezent în cafea, sau de ceai negru creşte concentraţia plasmatică totală de homocisteină la om. Am J Clin Nutr. 2001;73:532-538.

Nygard O, Refsum H, Ueland PM şi colab. Consumul de cafea şi homocisteină totală în plasmă. Studiul Hordaland asupra homocisteinei. Am J Clin Nutr. 1997;65:136-143.

Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, et al. Hiperhomocisteinemia în alcoolismul cronic: corelaţie cu statutul de acid folic, vitamina B-12 şi vitamina B-6. Am J Clin Nutr. 1996;63:220-224.

Hultberg B, Berglund M, Andersson A, et al. Homocisteină plasmatică crescută la alcoolici. Alcool Clin Exp Res. 1993;17:687-689.

Auer J, Lamm G, Eber B, et al. Homocisteina ca factor predictiv pentru fractura de şold la persoanele în vârstă. N Engl J Med. 2004;351:1027-1030.

Duerre JA, Briske-Anderson M. Efectul metaboliţilor adenozinei asupra reacţiilor metiltransferazei în ficatul izolat de şobolan. Biochim Biophys Acta. 1981;678:275-282.

Wiklund O, Fager G, Andersson A, et al. Tratamentul cu N-acetilcisteină scade nivelurile de homocisteină plasmatică, dar nu şi de lipoproteinele serice (a). Ateroscleroza. 1996;119:99-106.

Kerins DM, Koury MJ, Capdevila A, et al. S-adenosilomocisteina plasmatică este un indicator mai sensibil al bolilor cardiovasculare decât homocisteina plasmatică. Am J Clin Nutr. 2001;74:723-729.

Popp J, Lewczuk P, Linnebank M, et al. Metabolismul homocisteinei şi markerii lichidului cefalorahidian pentru boala Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2009;18:819-828.

Wagner C, Koury MJ. S-adenosilhomocisteina: un indicator mai bun al bolii vasculare decât homocisteina? Am J Clin Nutr. 2007;86:1581-1585.

Spector R. Folatul lichidului cefalorahidian şi bariera hematoencefalică. În: Botez MI, Reynolds EH, eds. Acidul folic în neurologie, psihiatrie şi medicină internă. New York: Raven Press; 1979:187.

Scott JM, Weir DG, Molloy A, şi colab. Metabolismul acidului folic şi mecanismele defectelor tubului neural. Ciba a găsit Symp. 1994;181:180-187.

Linnell JC, Bhatt HR. Erorile moştenite ale metabolismului cobalaminei şi gestionarea acestora. Bailliere's Clin Haematol. 1995;8:567-601.

Horne DW, Cook RJ, Wagner C. Efectul deficienţei grupului metil dietetic asupra metabolismului folat la şobolani. J Nutr. 1989;119:618-621.

Zeisel SH, Zola T, daCosta KA, et al. Efectul deficienţei de colină asupra concentraţiilor de S-adenosilmetionină şi metionină în ficatul de şobolan. Biochem J. 1989;259:725-729.

Zeisel SH, Epstein MF, Wurtman RJ. Concentraţie crescută de colină în plasma neonatală. Life Sci. 1980;26:1827-1831.

Hyland K, Smith I, Bottiglieri T, et al. Demielinizarea şi scăderea S-adenozilmetioninei în deficitul de 5, 10-metilentetrahidrofolat reductază. Neurologie. 1988;38:459-462.

Olthof MR, van Vliet T, Boelsma E, et al. Suplimentarea cu doze mici de betaină duce la scăderea imediată şi pe termen lung a homocisteinei plasmatice la bărbaţi şi femei sănătoşi. J Nutr. 2003;133:4135-4138.

Wilcken DE, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocistinurie datorată deficitului de cistationină beta-sintază - efectele tratamentului cu betaină la pacienţii sensibili la piridoxină. Metabolism. 1985;34:1115-1121.

Dudman NP, Guo XW, Gordon RB şi colab. Catabolismul homocisteinei umane: trei căi majore şi relevanţa lor pentru dezvoltarea bolii ocluzive arteriale. J Nutr. 1996;126:1295S-1300S.

Dudman NP, Tyrrell PA, Wilcken DE. Homocisteinemie: niveluri scăzute de serină plasmatică. Metabolism. 1987;36:198-201.

Bleie O, Refsum H, Ueland PM, et al. Modificări ale concentraţiilor de încărcare bazală şi postmetionină a homocisteinei totale şi a cistationinei după intervenţia cu vitamina B. Am J Clin Nutr. 2004;80:641-648.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Rolul funcţiei renale afectate ca cauză a concentraţiei crescute de homocisteină plasmatică la pacienţii psihogeriatrici. Scand J Clin Lab Invest. 2002;62:385-389.

Jonasson T, Ohlin H, Andersson A şi colab. Funcţia renală exercită doar o influenţă minoră asupra concentraţiilor plasmatice mari de homocisteină la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Clin Chem Lab Med. 2002;40:137-142.

Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S, et al. Suplimentarea cu vitamine poate reduce semnificativ creşterea homocisteinei indusă de fenofibrat. Ateroscleroza. 2001;158:161-164.

Bostom AG, Bausserman L, Jacques PF, et al. Cistatina C ca determinant al nivelurilor plasmatice de homocisteină totală a jeun la pacienţii cu boală coronariană cu creatinine serice normale. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1999;19:2241-2244.

Dierkes J, Westphal S, Luley C. Homocisteina serică creşte după terapia cu fenofibrat sau bezafibrat. Lancet. 1999;354:219-220.

Jonkers IJ, de Man FH, Onkenhout W, et al. Implicaţii pentru terapia cu fibraţi pentru homocisteină. Lancet. 1999;354:1208.

Westphal S, Rading A, Luley C, et al. Tratament antihipertensiv şi concentraţii de homocisteină. Metabolism. 2003;52:261-263.

Daily III JW, Sachan DS. Suplimentarea cu colină modifică homeostazia carnitinei la oameni şi la cobai. J Nutr. 1995;125:1938-1944.

Dodson WL, Sachan DS. Suplimentarea cu colină reduce excreţia urinară de carnitină la om. Am J Clin Nutr. 1996;63:904-910.

Thomas S, Neuzil J, Stocker R. Cosuplimentarea cu coenzima Q previne efectul prooxidant al alfa-tocoferolului şi creşte rezistenţa LDL la iniţierea oxidării dependente de metalul de tranziţie. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1996;16:687-696.

Weber C, Sejersgard Jakobsen T, Mortensen S, et al. Efectul antioxidant al coenzimei alimentare Q10 în plasma sanguină umană. Int J Vitam Nutr Res. 1994;64:311-315.

Bargossi AM, Grossi G, Fiorella PL, et al. Suplimentarea exogenă de CoQ10 previne reducerea ubichinonei plasmatice indusă de inhibitorii HMG-CoA reductazei. Mol Aspecte Med. 1994;15:S187-S193.

Kang D, Fujiwara T, Takeshige K. Biosinteza ubiquinonei prin mitocondrii, mitocondrii sonicate şi mitoplaste ale ficatului de şobolan. J Biochem (Tokio). 1992;111:371-375.

Donchenko GV, Kruglikova AA, Shavchko LP şi colab. Rolul vitaminei E în biosinteza ubichinonei (Q) şi ubichromenolului (QC) în ficatul de şobolan. Biokhi- miia. 1991;56:354-360:[rusă].

Silberberg J, Crooks R, Fryer J, şi colab. Niveluri de homochist(e) în post-metionină şi post-metionină la o populaţie australiană sănătoasă. Aust NZJ Med. 1997;27:35-39.

Hopkins P, Wu L, Wu J şi colab. Homochist(e)ină plasmatică mai mare şi susceptibilitate crescută la efectele adverse ale acidului folic scăzut în boala coronariană familială precoce. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1995;15:1314-1320.

Loehrer F, Angst C, Haefeli W, et al.

S-adenosilmetionină din sânge total scăzut şi corelaţia între

5-metiltetrahidrofolat şi homocisteină în boala coronariană. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1996;16:727-733.

Boushey C, Beresford S, Omenn G, et al. O evaluare cantitativă a homocisteinei plasmatice ca factor de risc pentru boala vasculară. Beneficiile probabile ale creşterii aportului de acid folic. JAMA.

1995;274:1049-1057.

Robinson K, Mayer E, Miller D şi colab. Hiperhomocisteinemie şi fosfat de piridoxal scăzut. Factori de risc reversibile comuni şi independenţi pentru boala coronariană. Circulaţie. 1995;92:2825-2830.

Refsum H, Ueland PM, Nygârd O, et al. Homocisteină şi boli cardiovasculare. Annu Rev Med. 1998;49:31-62.

Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. Asocierea homocisteinei cu boala coronariană. Clin Cardiol. 2003;26:563-568.

Bozkurt E, Keles S, Acikel M, et al. Nivelul de homocisteină în plasmă şi extinderea angiografică a bolii coronariene. Angiologie. 2004;55:265-270.

Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, et al. Homocisteina plasmatică în infarctul miocardic acut: efectul de scădere a homocisteinei al acidului folic. J Intern Med. 1995;237:381-388.

Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg I, et al. Un studiu prospectiv al acidului folic şi al vitaminei B6 şi riscul de infarct miocardic la medicii din SUA. J Am Coll Nutr. 1996;15:136-143.

Selhub J, Jacques P, Bostom A, et al. Asocierea dintre concentraţiile plasmatice de homocisteină şi stenoza arterei carotide extracraniene. N Engl J Med. 1995;332:286-291.

Van den Berg M, Boers G, Franken D, et al. Hiperhomocisteinemia şi disfuncţia endotelială la pacienţii tineri cu boală ocluzivă arterială periferică. Eur J Clin Invest. 1995;25:176-181.

Van den Berg M, Stehouwer C, Bierdrager E, et al. Homocisteina plasmatică şi severitatea aterosclerozei la pacienţii tineri cu boală aterosclerotică a membrelor inferioare. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1996;16:165-171.

Franken D, Boers G, Blom H, et al. Tratamentul hiperhomocisteinemiei uşoare la pacienţii cu boli vasculare. Trombul arterioscler. 1994;14:465-470.

Wenzler E, Rademakers A, Boers G, et al. Hiperhomocisteinemia în ocluzia arterelor şi venelor retiniene. Am J Oftalmol. 1993;115:162-167.

Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, et al. Homocisteina plasmatică şi relaţiile sale cu markerii aterotrombotici la pacienţii cu psoriazis. Clin Chim Acta. 2003;332:23-30.

Herrmann W, Quast S, Ullrich M, et al. Hiperhomocisteinemia la subiecţii de vârstă înaltă: relaţia dintre vitaminele B, acidul folic, funcţia renală şi mutaţia metilentetrahidrofolat reductază. Ateroscleroza.

1999;144:91-101.

Starkebaum G, Harlan JM. Leziuni ale celulelor endoteliale din cauza generării de peroxid de hidrogen catalizat cu cupru din homocisteină. J Clin Invest. 1986;77:1370-1376.

Stamler J, Osborne J, Jaraki O, et al. Efectele adverse vasculare ale homocisteinei sunt modulate de factorul de relaxare derivat din endoteliu şi de oxizii de azot înrudiţi. J Clin Invest. 1993;91:308-318.

Stamler J, Loscalzo J. Factorul de relaxare derivat din endoteliu modulează efectele aterotromogene ale homocisteinei. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(suppl 12):S202-S204.

Stamler J, Slivka A. Chimia biologică a tiolilor în vasculatură şi în bolile legate de vasculatură. Nutr Rev. 1996;54:1-30.

Morrison H, Schaubel D, Desmeules M, et al. Folat seric şi risc de boală coronariană fatală. JAMA. 1996;275:1893-1896.

Nahlawi M, Seshadri N, Boparai N, et al. Utilitatea vitaminei plasmatice B (6), B (12), folat, homocisteină şi creatinine în prezicerea rezultatelor la primitorii de transplant de inimă. Sunt J Cardiol. 2002;89:834-837.

Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C şi colab. Hiperhomocisteinemia: un factor de risc independent pentru claudicaţia intermitentă. J Intern Med. 1992;231:273-279.

Cheng SW, Ting AC, Wong J. Homocisteină plasmatică totală a jeun şi boală vasculară periferică aterosclerotică. Ann Vasc Surg. 1997;11:217-223.

den Heijer M, Koster T, Blom HJ şi colab. Hiperhomocisteinemia ca factor de risc pentru tromboza venoasă profundă. N Engl J Med. 1996;334:759-762.

Beaumont V, Malinow MR, Sexton G şi colab. Hiperhomocisteinemia, anticorpii anti-estrogeni şi alţi factori de risc pentru tromboză la femeile care utilizează contraceptive orale. Ateroscleroza. 1992;94:147-152.

Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, et al. Hiperhomocisteinemia în accidentul vascular cerebral: prevalenţa, cauza şi relaţiile cu tipul de accident vascular cerebral şi factorii de risc de accident vascular cerebral. Eur J Clin Invest. 1992;22:214-221.

Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Studiu prospectiv al concentraţiei serice de homocisteină totală şi al riscului de accident vascular cerebral la bărbaţii britanici de vârstă mijlocie. Lancet. 1995;346:1395-1398.

Hultberg B, Andersson A, Lindgren A. Deficienţa marginală de folat ca posibilă cauză a hiperhomocistinemiei la pacienţii cu AVC. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:25-28.

Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Aportul alimentar de folaţi şi riscul de accident vascular cerebral la bărbaţi şi femei din SUA: Studiu de urmărire epidemiologică NHANES I. Sondajul National de Sanatate si Nutritie. Accident vascular cerebral. 2002;33:1183-1188.

Eskes TK. Baza posibilă pentru prevenirea primară a malformaţiilor congenitale cu acid folic. Diagnostic fetal Ther. 1994;9:149-154.

Steegers-Theunissen R, Boers G, Trijbels FJ şi colab. Defecte ale tubului neural şi tulburări ale metabolismului homocisteinei. N Engl J Med. 1991;324:199-200.

Grupul de Cercetare pentru Studiul Vitaminelor MRC. Prevenirea defectelor tubului neural. Rezultatele studiului privind vitaminele Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet. 1991;338:131-137.

Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, et al. Prevenirea primară a defectelor tubului neural cu suplimentarea cu acid folic: experienţa cubaneză. Prenat Diagn. 1990;10:149-152.

Milunsky A, Jick H, Jick SS şi colab. Suplimentarea cu multivitamine/acid folic la începutul sarcinii reduce prevalenţa defectelor tubului neural. JAMA. 1989;262:2847-2852.

Czeizel AE, Dudas I. Prevenirea primei apariţii a defectelor de tub neural prin suplimentarea vitaminelor periconcepţionale. N Engl J Med. 1992;327:1832-1835.

Bower C, Stanley FJ. Folatul alimentar ca factor de risc pentru defectele tubului neural: dovezi dintr-un studiu caz-control din Australia de Vest. Med J Aust. 1989;150:613-619.

Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Expunerea periconcepţională la acid folic şi riscul apariţiei defectelor tubului neural. JAMA. 1993;269:257-261.

Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, et al. Utilizarea periconcepţională a vitaminelor, acid folic alimentar şi apariţia defectelor tubului neural. Epidemiologie. 1995;6:219-226.

Tamura T, Goldenberg R, Freeberg L, et al. Concentraţiile serice de acid folic şi zinc matern şi relaţiile lor cu rezultatul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1992;56:365-370.

Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, et al. Folatul alimentar şi seric: influenţa lor asupra rezultatului sarcinii. Am J Clin Nutr. 1996;63:520-525.

Frelut ML, de Coucy GP, Christides JP, et al. Relaţia dintre statutul de acid folic matern şi hipotrofia fetală într-o populaţie cu un nivel socio-economic bun. Int J Vitam Nutr Res.

1995;65:267-271.

Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP şi colab. Folatul seric şi întârzierea creşterii fetale: o chestiune de conformitate? Obstet Gynecol. 1992;79:719-722.

Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al. Hiperhomocisteinemia: un factor de risc pentru desprinderea placentară sau infarct. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;66:23-29.

Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocisteina induce defecte congenitale ale inimii şi tubului neural: efectul acidului folic. Proc Natl Acad Sci US A. 1996;93:15227-15232.

Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Folatul plasmatic matern şi vitamina B12 sunt factori de risc independenţi pentru defectele tubului neural. QJ Med. 1993;86:703-708.

Mills JL, Scott JM, Kirke PN şi colab. Homocisteină şi defecte ale tubului neural. J Nutr. 1996;126:756S-760S.

Essien FB, Wannberg SL. Metionina, dar nu acidul folinic sau vitamina B-12, modifică frecvenţa defectelor tubului neural la şoarecii mutanţi Axd. J Nutr. 1993;123:973-974.

Potier de Courcy G, Bujoli J. Efectele dietelor cu sau fără acid folic, cu sau fără metionină, asupra dezvoltării fătului, a depozitelor de folaţi şi a activităţilor enzimatice dependente de acid folic la şobolan. Biol Nou-născut. 1981;39:132-140.

Zeisel SH, Blusztajn JK. Colina şi nutriţia umană. Annu Rev Nutr. 1994;14:269-296.

Garner SC, Mar MH, Zeisel SH. Distribuţia şi metabolismul colinei la şobolanii şi fetuşii gestante sunt influenţate de conţinutul de colină din dieta mamei. J Nutr. 1995;125:2851-2858.

Meck WH, Smith RA, Williams CL.

Suplimentarea cu colină pre şi postnatală facilitează pe termen lung memoria spaţială. Dev Psychobiol. 1988;21:339-353.

Wild J, Seller MJ, Schorah CJ şi colab. Investigarea aportului de folat şi a metabolismului la femeile care au avut două sarcini complicate de defecte ale tubului neural. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101:197-202.

Wild J, Schorah CJ, Sheldon TA şi colab. Investigarea factorilor care influenţează statutul de acid folic la femeile care au avut un copil afectat de defecte ale tubului neural. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:546-549.

Yates JR, Ferguson-Smith MA, Shenkin A, et al. Este metabolismul dezordonat al folaţilor baza pentru predispoziţia genetică la defecte ale tubului neural? Clin Genet. 1987;31:279-287.

Lucock MD, Wild J, Schorah CJ şi colab. Axa metilfolatului în defecte de tub neural: caracterizare in vitro şi investigaţie clinică. Biochem Med Metab Biol. 1994;52:101-114.

Kluijtmans LA, Van den Heuvel LP, Boers GH, et al. Analiza genetică moleculară în hiperhomocisteinemia uşoară: o mutaţie comună a genei metilentetrahidrofolat reductazei este un factor de risc genetic în bolile cardiovasculare. Am J Hum Genet. 1996;58:35-41.

Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, et al. Un defect genetic în 5,10 metilentetrahidrofolat reductază în defectele tubului neural. QJM. 1995;88:763-766.

Kubler W. Deficienţe nutriţionale în sarcină. Bibl Nutr Dieta. 1981;30:17-29.

Martinez-Frias ML, Salvador J. Aspecte epidemiologice ale expunerii prenatale la doze mari de vitamina A în Spania. Eur J Epidemiol. 1990;6:118-123.

Fell D, Steele RD. Modificarea metabolismului hepatic al acidului folic la şobolanii hrăniţi cu exces de retinol. Life Sci. 1986;38:1959-1965.

Noia G, Littarru GP, De Santis M, et al. Coenzima Q10 în sarcină. Diagnostic fetal Ther. 1996;11:264-270.

Noia G, Lippa S, Di Maio A, et al. Nivelurile sanguine ale coenzimei Q10 în faza incipientă a sarcinilor normale sau complicate. În: Folkers K, Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier; 1991:209-213.

Weir DG, Scott JM. Baza biochimică a neuropatiei în deficitul de cobalamină. Bailliere's Clin Haematol. 1995;8:479-497.

Flippo TS, Holder Jr WD. Degenerescenta neurologica asociata cu anestezia cu protoxid de azot la pacientii cu deficit de vitamina B12. Arch Surg. 1993;128:1391-1395.

Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicitate asociată cu acţiuni duale ale homocisteinei la receptorul N-metil-D-aspartat. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94:5923-5928.

Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B, et al. Homocisteinemia este o caracteristică comună a schizofreniei. J Transm. Neural Gen Sect. 1995;100:165-169.

Metz J, Bell AH, Flicker L, şi colab. Semnificaţia concentraţiei subnormale a vitaminei B12 serice la persoanele în vârstă: un studiu de caz şi control. J Am Geriatr Soc. 1996;44:1355-1361.

Quinn K, Basu TK. Statutul de acid folic şi vitamina B12 al vârstnicilor. Eur J Clin Nutr. 1996;50:340-342.

Fine EJ, Soria ED. Mituri despre deficitul de vitamina B12. South Med J. 1991;84:1475-1481.

Riggs KM, Spiro III A, Tucker K şi colab. Relaţiile dintre vitamina B-12, vitamina B-6, folat şi homocisteină cu performanţa cognitivă în Studiul Normative Aging. Am J Clin Nutr. 1996;63:306-314.

Levitt AJ, Karlinsky H. Folate, vitamina B12 şi tulburări cognitive la pacienţii cu boala Alzheimer. Acta Psychiatr Scand. 1992;86:301-305.

Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, et al. Dovezile metabolice pentru deficienţa de vitamina B-12 şi folat sunt mai frecvente la pacienţii vârstnici cu boala Alzheimer?

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1997;52:M76-M79.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Homocisteina plasmatică ca factor de risc pentru demenţă şi boala Alzheimer. N Engl J Med. 2002;346:476-483.

Allain P, Le Bouil A, Cordillet E, et al. Nivelurile de sulfat şi cisteină în plasma pacienţilor cu boala Parkinson. Neurotoxicol. 1995;16:527-529.

Reynolds EH, Carney MW, Toone BK. Metilarea şi starea de spirit. Lancet. 1984;2:196-198.

Arpino C, Da Cas R, Donini G, et al. Utilizarea şi utilizarea abuzivă a medicamentelor antidepresive într-un eşantion aleatoriu al populaţiei din Roma, Italia. Acta Psychiatr Scand. 1995;92:7-9.

Osvaldo P, Marsh K, Helman A, et al. Vitaminele B reduc riscul pe termen lung de depresie după accident vascular cerebral: studiul VITATOPS -DEP. Ann Neurol. 2010;68(4):503-510.

Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Metionina în tratamentul neuropatiei induse de protoxid de azot şi mieloneuropatiei. J Neurol. 1992;239:401-403.

Schilling RF. Este protoxidul de azot un anestezic periculos pentru subiecţii cu deficit de vitamina B12? JAMA. 1986;28(255):1605-1606.

Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundy M, et al. Metabolismul vitaminei B12 în scleroza multiplă. Arch Neurol. 1992;49:649-652.

Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, et al. Meta-analiză a variantelor genei MTHFR în schizofrenie, tulburare bipolară şi tulburare depresivă unipolară: dovezi pentru o vulnerabilitate genetică comună? Comportamentul creierului Immunol. 2010;25(8):1530-1543.

Robillon JF, Canivet B, Candito M, et al. Diabet zaharat de tip 1 şi homocisteină. Diabet Metab. 1994;20:494-496.

Hultberg B, Agardh E, Andersson A, et al. Nivelurile crescute de homocisteină plasmatică sunt asociate cu nefropatie, dar nu cu retinopatie severă în diabetul zaharat de tip 1. Scand J Clin Lab Invest. 1991;51:277-282.

Agardh CD, Agardh E, Andersson A, et al. Lipsa asocierii dintre nivelurile plasmatice de homocisteină şi microangiopatie în diabetul zaharat de tip 1. Scand J Clin Lab Invest. 1994;54:637-641.

Munshi MN, Stone A, Fink L, et al. Hiperhomocisteinemia în urma unei încărcări cu metionină la pacienţii cu diabet zaharat non-insulino-dependent şi boală macrovasculară. Metabolism. 1996;45:133-135.

Araki A, Sako Y, Ito H. Concentraţiile plasmatice de homocisteină la pacienţii japonezi cu diabet zaharat non-insulino-dependent: efectul tratamentului parenteral cu metilcobalamină. Ateroscleroza. 1993;103:149-157.

Vaccaro O, Ingrosso D, Rivellese A, et al. Hiperhomocisteinemie moderată şi retinopatie în diabetul insulino-dependent. Lancet. 1997;349:1102-1103.

Neugebauer S, Baba T, Kurokawa K, et al. Metabolismul defect al homocisteinei ca factor de risc pentru retinopatia diabetică. Lancet. 1997;349:473-474.

Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, et al. Metabolismul anormal al homocisteinei în artrita reumatoidă. Artrita Rheum. 1997;40:718-722.

Krogh Jensen M, Ekelund S, şi colab. Statutul folat şi homocisteină şi hemoliză la pacienţii trataţi cu sulfasalazină pentru artrită. Scand J Clin Lab Invest. 1996;56:421-429.

Kang SS, Wong PW, Glickman PB şi colab. Homochist(e)ină legată de proteine la pacienţii cu poliartrită reumatoidă care urmează tratament cu D-penicilamină. J Clin Pharmacol. 1986;26:712-715.

Dennis VW, Robinson K. Homocisteinemia şi boala vasculară în boala renală în stadiu terminal. Kidney Int Suppl. 1996;57:S11-S17.

Robinson K, Gupta A, Dennis V, et al. Hiperhomocisteinemia conferă un risc independent crescut de ateroscleroză în stadiul terminal al bolii renale şi este strâns legată de concentraţiile plasmatice de folat şi piridoxină. Circulaţie. 1996;94:2743-2748.

Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. Betainã, etanol şi ficatul: o revizuire. Alcool. 1996;13:395-398.

Barak AJ, Beckenhauer HC, Tuma DJ. Efectele betainei asupra metabolismului hepatic al metioninei determinate de hrănirea pe termen scurt cu etanol. Alcool. 1996;13:483-486.

Malinow MR, Levenson J, Giral P, et al. Rolul tensiunii arteriale, acidului uric şi parametrilor hemoreologici asupra concentraţiei plasmatice de homocisteină. Ateroscleroza. 1995;114:175-183.

Coull BM, Malinow MR, Beamer N, şi colab. Concentraţia plasmatică crescută de homocisteină ca posibil factor de risc independent pentru accident vascular cerebral. Accident vascular cerebral. 1990;21:572-576.

Gershon SL, Fox IH. Efectele farmacologice ale acidului nicotinic asupra metabolismului purinelor umane. J Lab Clin Med.

1974;84:179-186.

Tamburrini O, Bartolomeo-De Iuri A, Andria G, et al. Modificări osoase în homocistinurie în copilărie. Radiol Med (Torino). 1984;70:937-942:[italiană].

Kaur M, Kabra M, Das GP, et al. Studii clinice şi biochimice în homocistinurie. Indian Pediatr. 1995;32:1067-1075.

Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, et al. Dovezi pentru ipoteza lui McKusick de reticulare deficitară a colagenului la pacienţii cu homocistinurie. Biochim Biophys Acta. 1996;1315:159-162.

McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocisteina ca factor predictiv pentru fractura de şold la persoanele în vârstă. N Engl J Med. 2004;350:2042-2049.

Katuzna-Czaplinska J, Michalska M, Rynkowski J. Nivelul homocisteinei în urina copiilor cu autism şi sănătoşi. Acta Biochim Pol. 2011;58:31-34.

James S, Melnyk S, Jernigan S, et al. Endofenotipul metabolic şi genotipurile înrudite sunt asociate cu stresul oxidativ la copiii cu autism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006;141B:947-956.

Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, şi colab. Vitamina B-12, vitamina B-6 şi starea nutriţională a folaţilor la bărbaţii cu hiperhomocisteinemie. Am J Clin Nutr. 1993;57:47-53.

Ubbink J, Vermaak W, van der Merwe A, et al. Necesarul de vitamine pentru tratamentul hiperhomocisteinemiei la om. J Nutr. 1994;124:1927-1933.

Dudman N, Wilcken D, Wang J, et al. Metabolismul dereglat al metioninei/homocisteinei în boala vasculară prematură. Apariţia sa, terapia cu cofactori şi enzimologia. Trombul arterioscler. 1993;13:1253-1260.

Mason JB, Miller JW. Efectele vitaminelor B12, B6 şi folat asupra nivelului de homocisteină din sânge. Ann NY Acad Sci. 1992;669:197-203:Porţiuni retipărite cu permisiunea de la Alternative Medicine Review. 1997 2:234-254.

Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Efectele scăderii nivelului de homocisteină cu vitaminele B asupra bolilor cardiovasculare, cancerului şi mortalităţii specifice cauzei: Meta-analiză a 8 studii randomizate care au implicat 37 485 de persoane. Arch Intern Med. 2010;170:1622-1631.

Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, et al. Homocistinurie - efectele betainei în tratamentul pacienţilor care nu răspund la piridoxină. N Engl J Med. 1983;309:448-453.

Sindromul de hiperventilaţie/Tulburări ale modelului de respiraţie

Angela Sadlon, ND şi Leon Chaitow, ND, DO

P INTRODUCERE

Definite sindromul de hiperventilaţie/tulburări ale modelului de respiraţie

Sindromul de hiperventilaţie/tulburările tipului de respiraţie (HVS/BPD) sunt descrise după cum urmează:

Hiperventilaţia este un tipar de suprarespiraţie în care profunzimea şi viteza depăşesc nevoile metabolice ale organismului în acel moment. Acest lucru se vede de obicei la 30 de respiraţii/min sau mai mult.

Respiraţia apare de obicei în repaus sau doar cu exerciţii uşoare.

Stimulii fizici, de mediu sau psihologici prevalează asupra activităţii automate a centrilor respiratori, care sunt reglaţi pentru a menţine nivelurile de dioxid de carbon arterial (PaCO2) într-un interval îngust.

Deşi în orice moment, producţia de dioxid de carbon (CO2) a organismului este setată la un anumit nivel, adâncimea şi viteza exagerată a respiraţiei asociate cu HVS/BPD elimină CO2 într-un ritm mai rapid, rezultând hipocapnie arterială (CO2 scăzut în sânge).

Ionul de hidrogen arterial (pH) (echilibrul acid/alcalin) se ridică în regiunea alcalină, inducând astfel alcaloză respiratorie.1

Ca rezultat direct al HVS/BPD, mulţi pacienţi prezintă simptome multiple, dintre care unele imită boala gravă. Cu toate acestea, testele de sânge, electrocardiogramele (ECG) şi examinările fizice amănunţite nu pot dezvălui nimic ieşit din comun. Până la 10% dintre pacienţii din practica de medicină internă generală se confruntă cu HVS/BPD ca diagnostic primar.2 Mulţi indivizi cu HVS/BPD experimentează simptome severe şi cu adevărat supărătoare şi sunt suportate cheltuieli medicale considerabile pentru a exclude o patologie mai gravă.

Gen

Mai multe femei decât bărbaţi au HVS/BPD, variind de la un raport de 2:1 la 7:1. Vârsta maximă de incidenţă este de 15 până la 55 de ani, deşi alte vârste pot fi afectate.2 Femeile pot fi mai expuse riscului din cauza influenţelor hormonale, deoarece progesteronul stimulează ritmul respirator, iar în faza luteală (postvulaţie/premenstruală), nivelul CO2 scade în medie cu 25%. Stresul suplimentar poate „creşte ventilaţia într-un moment în care nivelurile de CO2 sunt deja scăzute.”3 Un raport de caz a asociat terapia cu progesteron (medroxiprogesteron) ca o cauză a hiperventilaţiei la o femeie la menopauză de 52 de ani.4

Model normal de respiraţie

Pentru a recunoaşte HVS/BPD, trebuie să fiţi conştienţi de caracteristicile unui tipar de respiraţie normal.

Frecvenţa respiraţiei ar trebui să fie de 10 până la 14 respiraţii/min, mişcând 3 până la 5 L de aer pe minut prin căile respiratorii ale pieptului.

În timpul fazei de inhalare activă, aerul curge prin nas unde este încălzit, filtrat şi umidificat înainte de a fi atras în plămâni prin mişcarea în jos a diafragmei şi mişcarea spre exterior a peretelui abdominal şi a structurilor toracice inferioare.

Partea superioară a pieptului şi muşchii de respiraţie accesorii trebuie să rămână relaxaţi.

Faza de expiraţie este în mod ideal fără efort, deoarece peretele abdominal şi intercostalii inferiori se relaxează în jos, iar diafragma urcă înapoi în poziţia sa iniţială bombată, ajutată de recul elastic al plămânului.

O pauză relaxată la sfârşitul expiraţiei eliberează diafragma pentru scurt timp de presiunile negative şi pozitive exercitate peste ea în timpul respiraţiei.

În circumstanţe normale, oamenii sunt destul de inconştienţi de respiraţia lor.

Frecvenţa şi volumele respiratorii cresc sau fluctuează ca răspuns la solicitările fizice sau emoţionale, dar la subiecţii normali ele revin la modele relaxate joase ale pieptului după ce stimulii încetează. Pacienţii, în special cei a căror prezentare simptomatică include

oboseala cronică sau anxietatea, sau ambele, şi care prezintă sau raportează un număr dintre următoarele semne sau simptome, ar putea fi considerate candidaţi potriviţi pentru tratamentul respirator (vezi şi Consideraţii de diagnostic).

Beneficiile funcţiei respiratorii normale

Schimbul de gaze care implică achiziţia de oxigen (O2) şi eliminarea CO2 duce la îmbunătăţirea funcţiei celulare şi facilitează următoarele:

Performanţa normală a creierului, organelor şi ţesuturilor corpului

Vorbirea normală şi expresia umană nonverbală (de exemplu, oftat)

Mişcarea fluidelor (limfă, sânge)

Mobilitatea coloanei vertebrale prin mişcări regulate, mobilizatoare, cuşti toracice

Funcţia digestivă prin fluctuaţii ritmice de presiune pozitivă şi negativă, prin funcţie diafragmatică normală

Orice modificare cronică a funcţiei respiratorii modifică automat aceste funcţii în mod negativ.

Impactul BPD obişnuite, cum ar fi hiperventilaţia, asupra fiziologiei unui individ poate fi profund, ducând sau exacerbând o gamă largă de probleme de sănătate, uneori severe, de la anxietate şi atacuri de panică până la oboseală şi durere cronică.

Legea de echilibrare a dioxidului de carbon şi a oxigenului

Chaitow et al10 au abordat concepţia greşită că oxigenul este „bun" şi dioxidul de carbon este „rău", afirmând:

„Totuşi, dacă se consideră că oxigenul care dă viaţă poate fi, de asemenea, coroziv şi toxic şi că o deficienţă a gazului rezidual dioxid de carbon (COfl poate provoca leşin, convulsii sau deces, atunci distincţia „bun/rău" trebuie reformulată ca „bun în anumite limite" şi „rău în anumite limite". gazul fluctuează cu fiecare respiraţie."

Homeostazia respiratorie

Jennett5 a descris actul delicat de echilibrare homeostatică în care pH-ul şi CO2 sunt caracteristici cheie:

Atunci când nu există alte impulsuri care să afecteze respiraţia, sistemul de control neuronal acţionează pentru a menţine o PCO2 arterială constantă. Aceasta trebuie să însemne că volumul de CO2 expirat echilibrează continuu volumul produs de metabolismul tisular. Măsurătorile arată că concentraţiile alveolare şi arteriale de CO2 rămân constante, ceea ce înseamnă că volumul de gaz expirat din volumul funcţional (alveolar) al plămânilor trebuie să varieze exact cu rata de producţie metabolică de CO2. În odihnă şi activitate, atunci când sistemul este lăsat singur, este atât de eficient încât potrivirea are loc practic respiraţie cu respiraţie, chiar şi atunci când activitatea metabolică este în continuă schimbare.

Fiziopatologia

Cauzele fiziologice şi fiziopatologice ale modelelor modificate de respiraţie

Hiperventilaţia poate fi un răspuns fiziologic adecvat la nevoile metabolice ale organismului; de exemplu, pot apărea tahipnee (respiraţie rapidă) sau hiperpnee (creştere a frecvenţei respiratorii proporţională cu creşterea metabolismului) deoarece centrii respiratori răspund automat şi adecvat la creşterea producţiei de CO2 din cauza exerciţiilor fizice sau a bolilor organice care pot crea acidoză. Prin urmare, este important să se excludă cauzele organice care diminuează PaO2 sau cresc nivelul PaCO2.6

Cauzele organice ale HVS/BPD care ar trebui excluse şi/sau identificate înainte de a începe reabilitarea respiratorie includ următoarele:

Respiratorie: astm, boală respiratorie obstructivă cronică, pneumonie, embolă pulmonară, pneumotorax şi revărsat pleural. A fost raportat un caz de intoxicaţie cu monoxid de carbon prezentând ca HVS.7

Cardiovasculare: insuficienta cardiaca stanga acuta si cronica, insuficienta cardiaca dreapta, tahiaritmii

Hematopoietice: anemie

Renale: sindrom nefrotic, insuficienţă renală acută şi cronică

Endocrin: diabet cu cetoacidoză, sarcină

Metabolice: insuficienţă hepatică

Farmaceutice: aspirina, cofeina, amfetamina, nicotina, terapia cu progesteron

BPD pot apărea, de asemenea, dintr-un fundal de patologie stabilită (de exemplu, astm, boli cardiovasculare, insuficienţă renală, durere cronică). Chiar şi infiltrarea tumorii în centrii respiratori ai creierului şi în chemoreceptorii centrali au provocat hiperventilaţie.8 Acolo unde este cazul, scopul acestui capitol nu este de a explora aceste stări, deoarece ele sunt discutate în altă parte în acest manual.

Fluctuaţia nivelului de glucoză din sânge poate declanşa simptome HVS/BPD la pacienţii cu diete bogate în carbohidraţi, care produc creşteri rapide, urmate de scăderi bruşte la niveluri de post sau mai mici.6,9

Chaitow şi colab.10 au remarcat că următorii factori ar putea duce la modele de respiraţie modificate prin modificări ale pH-ului:

Cetoacidoza promovează o respiraţie mai profundă şi mai rapidă, deoarece centrii respiratori răspund la conţinutul mai mare de CO2.

Diareea duce la pierderea ionilor de bicarbonat alcalini din plasmă, care, dacă este prelungită, duce la acidoză. Acest lucru stimulează suprarespiraţia corectivă pentru a elimina CO2 (sub formă de acid carbonic [H2CO3]) şi normalizează pH-ul.

Vărsăturile excesive cauzează pierderea acidului clorhidric, deplasând organismul către alcaloză, încetinind respiraţia pentru a permite acumularea CO2 şi restabilirea pH-ului. Hipoventilaţia este rezultatul.

Utilizarea de steroizi şi diuretice poate duce la alcaloză.

Categorizarea cauzelor

Este posibil să plasăm caracteristicile etiologice comune ale HVS/BPD în categorii biomecanice, biochimice, psihologice, de mediu, patologice şi obişnuite.

Motivele pentru care un individ respiră inadecvat pot deriva direct din cauze structurale, biomecanice, cum ar fi o coloană toracică restrânsă, imobilitatea coastelor sau scurtarea muşchilor respiratori primari şi accesorii cheie.

Cauzele disfuncţiei respiratorii pot avea şi o etiologie mai biochimică, posibil implicând alergie sau infecţie, care declanşează îngustarea căilor respiratorii şi răspunsuri ulterioare de tip astmatic. Acidoza, care rezultă din afecţiuni precum insuficienţa renală, modifică, de asemenea, în mod direct funcţia de respiraţie, deoarece organismul încearcă să reducă nivelurile de acid prin eliminarea CO2 prin hiperventilaţie.

Legătura dintre suferința psihologică și respirație face din aceasta o altă cauză primară a multor manifestări ale respirației disfuncționale. Examinarea unei persoane cu anxietate sau depresie fără a fi observată disfuncția respiratorie este dificil de imaginat.

Alți catalizatori care pot afecta funcția respiratorie includ factorii de mediu (de exemplu, altitudinea, umiditatea).11

Etiologia HVS/BPD poate implica combinații ale factorilor enumerați anterior; cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, modelele de respirație modificate, indiferent de originea lor, par a fi menținute de nimic mai sinistru decât obișnuința pură.6,12.

Factorul ionic de hidrogen

Chaitow et al10 au declarat următoarele:

Povestea [HVS/BPD] ar putea începe cel mai bine cu pH-ul, deoarece acest factor influențează fiecare organ al corpului. Variabila acidității relative facilitează multe schimburi metabolice și trebuie menținută în echilibru atent. Deoarece pH-ul descrie proporția de ioni de hidrogen disponibili pentru combinare, iar pH-ul este pe o scară logaritmică, o mică modificare a pH-ului, cum ar fi 7,4 până la 7,2, înseamnă aproximativ o dublare a numărului de ioni de hidrogen prezenți. Legarea hidrogenului de situsurile negative ajută la reglarea acțiunii enzimatice, a secreției endocrine, a integrității moleculelor proteice și a metabolismului celular, inclusiv a absorbției și eliberării oxigenului. Un pH de 7,2 ar compromite serios multe funcții fiziologice. pH-ul fiziologic normal în sângele arterial este în jur de 7,4, cu un interval acceptabil de la 7,35 la 7,45. În afara acestor limite se află efectele nocive de multe feluri. Organismul va sacrifica multe alte lucruri pentru a menține pH-ul adecvat.

Conexiunea dioxid de carbon-ion de hidrogen

Aciditatea sângelui este determinată în principal de CO2.

CO2 este produsul final al metabolismului aerob, care provine în principal din mitocondrii. CO2 este inodor, mai greu decât aerul și, dacă este inhalat în forma sa pură, provoacă sufocare.

CO2 este prezent în atmosferă la o concentrație de aproximativ două sutimi de 1% și este inofensiv pentru oameni, dar adecvat pentru a susține viața plantelor.

Transportul CO2 are loc din țesuturi în sânge și apoi în plămâni pentru expirare. Organismul transformă CO2 în H2CO3, din care există un surplus perpetuu.

Plămânii expiră în jur de 12.000 mEq de H2CO3 pe zi, în comparație cu mai puțin de 100 mEq de acizi fixați excretați de rinichi. Intervalul normal al presiunii CO2 la sfârșitul mareei este de 35 până la 45 mm Hg.13

Orice creștere a activității corporale produce CO2, acidificând sângele, cu excepția cazului în care mai mult CO2 este excretat și/sau expirat.

Prin urmare, este evident că modificările volumului de respiraţie în raport cu producţia de CO2 reglează concentraţia momentă la moment a pH-ului din fluxul sanguin (reglarea pe termen mai lung a pH-ului este împărtăşită cu rinichii).

Concentraţia de CO2 din sânge, nu oxigenul, este principalul regulator al impulsului respirator.

Nivelurile mai ridicate de CO2 stimulează imediat mai multă respiraţie, aparent, presupunând că abundenţa de CO2 înseamnă că aerul sărac în oxigen este respirat, respiraţia s-a oprit sau se întâmplă altceva care este un antecedent al sufocării.

Tamponul de bicarbonat

Chaitow et al10 au explicat următoarele:

Există un alt mecanism de echilibrare, tamponul cu bicarbonat. Ionul de bicarbonat (HCO3—) este derivat din CO2 în timpul călătoriei sale în fluxul sanguin; CO2 se disociază în ioni de hidrogen (H+) şi (HCO3—). Această rezervă de bicarbonat este reglabilă după necesităţi, până la un punct, şi constituie un sistem tampon alcalin major care se opune creşterilor de aciditate. Rinichii reglează regulatorii ajustând cantitatea de bicarbonat returnată în fluxul sanguin. Dacă rinichii detectează excesul de aciditate (un surplus de ioni de hidrogen încărcaţi pozitiv) ei vor încerca să reţină mai mult bicarbonat pentru a echilibra acidul, dar acesta nu este un proces rapid; ajustarea caracteristicilor lor de filtrare durează de la ore la zile. Între timp, pe termen scurt, dacă tamponarea cu bicarbonat de acid în exces nu este suficientă sau dacă bicarbonatul este epuizat, este disponibil un sistem de tamponare de rezervă mai rapid: hiperventilaţia. Respiraţia excesivă expiră mai mult CO2 (acid), aducând astfel pH-ul mai aproape de normal.

Livrarea de oxigen şi constricţia muşchilor netezi

Sângele transportă oxigen în principal în moleculele de hemoglobină, care sunt conţinute în celulele roşii din sânge. Într-un mediu adecvat, hemoglobina se combină uşor cu oxigenul (pentru a forma oxihemoglobina). Acest proces variază în funcţie de pH-ul local, precum şi de PO2. Această capacitate de combinare este importantă atât pentru absorbţia oxigenului prin alveole, cât şi pentru eliberarea oxigenului prin pereţii capilari, unde oxigenul difuzează în ţesuturi.

Aceste două proprietăţi sunt în mare măsură determinate de condiţiile locale, astfel încât atunci când pH-ul este scăzut (adică, sângele este mai acid), hemoglobina din acea zonă este stimulată să elibereze oxigen suplimentar. Acest lucru este valabil pentru ţesuturile active metabolic în general, dar mai ales pentru muşchi. Un muşchi care se antrenează are nevoie de tot oxigenul pe care îl poate obţine, iar acest lucru este ajutat de natura sa chimică, explicată de West după cum urmează:

Un muşchi care se antrenează este acid, hipercarbic şi fierbinte şi beneficiază de descărcarea crescută a oxigenului din capilarele sale.11

Efectul pH-ului asupra disocierii oxihemoglobinei se numeşte efect Bohr.

În plămâni necesitatea este de a lega oxigenul de hemoglobină, nu de a o elibera. Nu este surprinzător că plămânii au un mediu mai alcalin.

Faptul că o schimbare a sângelui către aciditate favorizează disocierea şi eliberarea de oxigen din hemoglobină este deosebit de important atunci când se ia în considerare hiperventilaţia, deoarece alcalinitatea rezultată face ca molecula de hemoglobină să reţină mai mult oxigen decât de obicei. Cu alcalinitatea crescută care încurajează contracţia muşchilor netezi şi, prin urmare, diametrul redus al vaselor de sânge, precum şi reticenţa hemoglobinei de a-şi elibera oxigenul, este probabil un deficit relativ de oxigen în ţesuturi şi creier, ceea ce duce la simptome precum oboseală, durere, crampe şi probleme cognitive.

Psihologie şi sindrom de hiperventilaţie/tulburări de tip de respiraţie

La nivel psihologic, Bradley14 a descris o „cascadă de simptome" (vezi Figura 55-1) în care o cauză iniţială (emoţională sau fizică) duce la tensiune şi anxietate care duc la hiperventilaţie, posibil un atac de hiperventilaţie acut, care (cu repetare) în timp, are ca rezultat anticipare, anxietate şi comportamente de evitare sau ambele fobie.

Chaitow et al10 au descris aspecte ale influenţei emoţiei asupra respiraţiei15-17:

Se ştie că variabilitatea crescută de la respiraţie la respiraţie se corelează cu stările de anxietate. PCO2 scăzută şi frecvenţa crescută a oftatului sunt tipice pentru cei cu tulburare de panică, chiar şi atunci când nu intră în panică. Aceste generalizări lipsesc indivizii care nu au un BPD cronic, dar care suferă de respiraţie întreruptă în anumite condiţii. Aceste „condiţii" pot provoca fie o descărcare de „alarma" amigdalei, fie un răspuns respirator specific, învăţat, precum şi o panică ocazională.

Conway şi colab.18 au folosit hipnoza pentru a investiga sursele episoadelor de hiperventilaţie şi au descoperit că evenimentele emoţionale, cum ar fi pierderea, separarea şi furia impotentă, au fost factori precipitanţi comuni care au început tendinţa de hiperventilaţie. Ei au ajuns la concluzia că hipnoza ar putea fi utilă în descoperirea cauzei de bază a hiperventilaţiei.

Freeman şi colab.19 au arătat, de asemenea, că indivizii care au raportat mai multe simptome care indică hiperventilaţie (inclusiv dureri în piept/palpitaţii şi ameţeli – nu exclusiv simptome respiratorii) au prezentat o hiperventilaţie destul de puternică ca răspuns la amintirea evenimentelor tulburătoare emoţionale, în timp ce subiecţii de control nu au făcut-o. Doliul, pierderea controlului, durerea şi furia au fost subiecte comune asociate cu simptomele.

Chaitow et al10 au concluzionat (Figura 55-2):

"În afară de problemele medicale, există încă mulţi factori în domeniul psihologic şi comportamental care concurează pentru controlul respiraţiei. Reglarea de succes trebuie să ia în considerare toţi factorii, cu o atenţie specială pentru priorităţile de supravieţuire. Creierul

uman adaugă un strat de complicaţii cu puterea sa de a imagina, proiecta şi reaminti, stimulând adesea reflexele respiratorii fără un motiv aparent."

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Simptome

Hiperventilaţia acută reprezintă aproximativ 1% din toate cazurile de hiperventilaţie, care este mult depăşită numeric de hiperventilaţia cronică.20 Simptomele şi semnele HVS sunt extrem de variabile şi niciunul nu este absolut diagnostic. Următoarele simptome sunt indicii ale unei posibile disfuncţii ale tipului de respiraţie:

O senzaţie de constricţie în piept

Dificultăţi de respiraţie

Respiraţie accelerată sau profundă

Incapacitatea de a respira profund

Senzaţie de tensiune (chestionarul Nijmegen evită utilizarea cuvântului anxietate)

Strângerea în jurul gurii

Rigiditate la degete sau braţe

Mâinile sau picioarele reci

INTRARE

Nevoia de a vocaliza — Pregătirea pentru efort Sentirea pericolului Uşurare, relaxare Reacţie la îngheţ Anxietate, emoţie Chemoreceptori

(O2, CO2, pH)

FIGURA 55-2 Modularea finală a actului de respiraţie include input din mai multe surse posibile: nevoia de vocalizare (un strigăt de ajutor, un avertisment strigat, poate un mârâit); pregătirea pentru efort; nevoia de a îngheţa şi de a deveni mai puţin vizibilă; nevoia de a maximiza acuitatea senzorială prin menţinerea corpului nemişcat; şi nevoia fie de a rămâne calm, fie de a reveni la o stare de bază de calm. Aceste intrări sunt adesea în conflict între ele, dar dacă există un indiciu de ameninţare la supravieţuire, ele par să aibă prioritate faţă de toate celelalte considerente. (De la Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. Multidisciplinary approaches to breathing pattern disorders. Londra: Churchill Livingstone, 2002:122.)

TABELUL 55-1 Cele mai frecvente simptome şi semne ale sindromului de hiperventilaţie/tulburări ale modelului de respiraţie

AV, atrioventricular; ECG, electrocardiogramă; SA, sinoatrial.

Degete furnicături

Senzaţie de umflare abdominală

Vrăji de ameţeală

Vedere înceţoşată

Senzaţie de confuzie sau pierderea contactului cu mediul

Tabelul 55-1 nu este complet cuprinzător, dar reprezintă cele mai frecvente simptome şi semne de HVS/BPD. Pentru o mai mare profunzime, a se vedea Timmons şi Ley,6 Gardner,21 Nixon,22 şi Chaitow et al.10

Tulburări metabolice şi sindrom de hiperventilaţie

Două teste de hiperexcitabilitate nervoasă produsă de hipocalcemia indusă de hipocapnie sunt semnele lui Trousseau şi Chvostek.

Durerea toracică asociată cu HVS/BPD necesită excluderea bolii de inimă ca diagnostic. Modificările electrocardiografice induse de adrenalină pot apărea în hiperventilaţie, necomplicate de boala coronariană. Un studiu a sugerat că până la 90% din durerile toracice non-cardiace sunt considerate a fi induse de HVS/BPD.23

La pacienţii în vârstă, boala coronariană stabilită poate fi exacerbată de vasoconstricţia rezultată din hipocapnie, ceea ce îi expune riscului de ocluzie coronariană şi leziuni miocardice.

În mod alternativ, hiperventilaţia poate declanşa spasme ale arterelor coronare de calibru normal.

Respiraţia rapidă sau respiraţia pe gură provoacă aerofagie de la înghiţirea aerului, provocând balonare, eructare şi disconfort epigastric extrem. Sindromul intestinului iritabil este enumerat ca un simptom comun al suprarespiraţiei cronice. Frica şi anxietatea pot induce crampe abdominale şi diaree.1 Rata medie de deglutiţie la controalele sănătoase, nondispeptice este de 3 sau 4 înghiţiri pe 15 minute. În absenţa alimentelor, până la 5 ml de aer însoţesc saliva în tractul gastrointestinal la fiecare înghiţire.24

Hiperventilaţia care duce la hipocapnie determină contracţia arteriolelor cerebrale, crescând rezistenţa vasculară şi reducând fluxul sanguin cerebral. Acesta este un răspuns natural la modificările CO2 pentru a regla furnizarea de oxigen către creier.25

Progresia hiperventilatiei acute

Pacientul care se prezintă cu un episod acut de hiperventilaţie pare stresat.

Modelul de respiraţie este de respiraţii profunde, rapide, folosind muşchii accesorii vizibili în gât şi partea superioară a pieptului.

Respiraţia şuierătoare poate fi auzită ca urmare a bronhospasmului declanşat de hipocapnie.

Un eveniment stresant precipitant este de obicei raportat.

Hipocapnia reduce fluxul de sânge către creier (scăderea cu 2% a debitului la reducerea cu 1 mm Hg a CO2 arterial), provocând simptome înspăimântătoare ale sistemului nervos central. Oxigenarea redusă a creierului şi a ţesuturilor corpului rezultă din contracţia muşchilor netezi din jurul vaselor de sânge şi o reticenţă a moleculei purtătoare a hemoglobinei de a elibera oxigen în mediul din ce în ce mai alcalin, cauzată de pierderea excesivă de CO2.

Ca rezultat, pot apărea pierderi de concentrare şi memorie slabe, cu vedere în tunel şi debut la cei susceptibili la dureri de cap de tip migrenă sau tinitus.

Dominanţa simpatică provoacă tremurături, transpiraţie, mâini umede, palpitaţii şi instabilitate autonomă a vaselor de sânge care provoacă tensiuni arteriale labile.26

Pot fi raportate parestezii bilaterale periorale şi ale extremităţilor superioare şi amorţeală. Furniturile unilaterale se limitează cel mai adesea la partea stângă.

Ameţeli, slăbiciune, tulburări de vedere, tremor şi confuzie - uneori leşin sau chiar convulsii - sunt simptome tipice.

Reflexele spinale devin exagerate prin creşterea activităţii neuronale cauzate de pierderea ionilor de CO2 din neuroni.

Tetania şi crampele pot apărea în crize severe.27

Hiperventilaţia cronică

Diagnosticul hiperventilaţiei cronice şi intermitente este mai dificil decât hiperventilaţia acută. O anamneză atentă şi o anchetă sistemică, verificând toate celelalte simptome din celelalte sisteme ale corpului, evidenţiază de obicei un model suspect, în special pentru clinicianul cu experienţă care poate gândi dincolo de propria sa zonă de specialitate. Examinarea trebuie să excludă bolile organice ale creierului şi ale sistemului nervos; inima,

în special angina şi insuficienţa cardiacă; boli respiratorii; şi afecţiuni gastrointestinale, mai ales dacă există simptome suspecte în aceste sisteme.

Cercetările atente cu privire la cauzele care declanşează atacurile ajută atât la diagnostic, cât şi la alegerea tratamentului. Nixon22 a sugerat că există adesea atacuri în care nu există un eveniment stresant anterior. De exemplu, în hiperventilatoarele cronice, centrul respirator poate fi resetat pentru a tolera o presiune parţială mai mică decât cea normală a nivelurilor de PaCO2 din sânge. La astfel de pacienţi, un singur oftat sau o respiraţie adâncă pot reduce PaCO2 suficient pentru a declanşa simptomele.

Teste de laborator şi de birou pentru sindromul de hiperventilaţie/tulburări ale modelului de respiraţie

Există multe teste posibile pentru funcţia respiratorie. Unele sunt dificil de efectuat (de exemplu, rezistenţa căilor respiratorii), iar altele sunt invazive (de exemplu, gazele din sânge).14 O selecţie de teste sunt enumerate după cum urmează:

Teste preliminare pentru a exclude bolile respiratorii şi cardiace, inclusiv debitul expirator maxim, radiografie toracică, ECG şi un ECG de efort, dacă este prezentă durere toracică.

Palparea şi observarea pot demonstra un model respirator paradoxal în care abdomenul se retrage şi partea superioară a toracelui se extinde la inhalare (spre deosebire de proeminenţa abdominală normală şi expansiunea inferioară a toracelui).

Testul timpului de reţinere a respiraţiei nu necesită măsurători sau echipamente suplimentare. Timpul pe care un pacient cu hiperventilaţie îşi poate ţine respiraţia este de obicei mult redus, adesea nu mai mult de 10 până la 12 secunde. Treizeci de secunde au fost folosite ca linie de divizare aproximativă între hiperventilatoare şi normali de către unii clinicieni. Este de remarcat faptul că pacienţii fără respiraţie fără hiperventilaţie pot avea dificultăţi egale în ţinerea respiraţiei.21

O măsurare a debitului expirator de vârf, în comparaţie cu tabelele de vârstă, sex şi înălţime, oferă o excludere simplă şi rapidă a restricţiei respiratorii semnificative în camera clinică.

Dacă se efectuează un test de provocare a hiperventilaţiei (HVPT) (în timpul căruia pacientului i se cere să respire în mod voluntar pentru a provoca simptome), ECG trebuie monitorizat (vezi „Atenţie” mai târziu).

Anhidraza carbonică eritrocitară (ECA) crescută a fost recent (2009) sugerată ca marker clinic pentru hiperventilaţie. Valorile ECA au fost semnificativ crescute (~31 U/g hemoglobină) la pacienţii care au hiperventilat în comparaţie cu martorii (24,7 U/g hemoglobină). Cu toate acestea, sensibilitatea şi specificitatea hiperventilaţiei au fost de numai 52,1% şi, respectiv, 76,7%. Există şi alte afecţiuni care ar putea creşte ECA, cum ar fi deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază şi diferite anemii (aplastică, deficienţă de fier, hemolitică autoimună, Ş-talasemie).28

Determinarea gazelor din sângele arterial este invazivă şi dureroasă (puncţie arterială) dar adecvată în serviciul de urgenţă, unde se impune diagnosticul de hiperventilaţie acută. Pentru pacienţii la care se suspectează hiperventilaţia cronică, presiunea dioxidului de carbon (PET CO2) poate fi măsurată neinvaziv dintr-o prelevare continuă prin dinti nazale sau canulă cu gura oclusă, sau tubul poate fi amplasat într-o cale respiratorie orală pentru cei cu obstrucţie nazală pentru a monitoriza deficitele de CO2. CO2 PET este nivelul de CO2 eliberat la sfârşitul expirării.

Capnografie: CO2 PET poate fi evaluat după o perioadă de odihnă liniştită de 4 minute, urmată de exerciţiu şi recuperare, sau poate fi efectuat un HVPT în perioada de recuperare. Majoritatea pacienţilor cu hiperventilaţie cronică au un CO2 PET la sau mai mic de 30 mm Hg şi o recuperare semnificativ întârziată din hipocapnie după respiraţie excesivă, uneori durând 30 de minute după testare.29,30 Prin măsurarea nivelurilor de CO2 PET sau CO2 transcutanat în timp ce se efectuează o activitate provocatoare de hiperventilaţie, se poate face o potenţială legătură între simptome şi nivelul de CO2.

Testul de gândire32 poate fi iniţiat la 3 până la 4 minute în perioada de recuperare. Pacientului i se cere să-şi amintească o experienţă emoţională dureroasă în timpul căreia s-au dezvoltat simptomele. Dacă CO2 PET scade cu 10 mm Hg, testul sprijină hiperventilaţia. Bradley14 a remarcat: "La unii pacienţi cu hiperventilaţie, PaCO2 şi CO2 PET pot fi în intervalul normal. La cei care sunt asimptomatici în momentul testării, această constatare ar putea fi acceptată. Cu toate acestea, un nivel normal în timp ce se confruntă cu simptome infirmă hipocapnia ca cauză a simptomelor. Determină căutarea unei explicaţii alternative."

Buteyko a efectuat studii comparative cu o tehnică simplă de reţinere a respiraţiei pentru a testa nivelurile de CO2 şi a constatat că o tehnică simplă de ţinere a respiraţiei după expirare ar putea prezice procentul de CO2 alveolar şi, prin urmare, gradul de hiperventilaţie cu un grad ridicat de acurateţe. Conform calculelor sale,

FIGURA 55-3 Chestionarul Nijmegen. (De la Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. Abordări multidisciplinare ale tulburărilor de tip de respiraţie. Londra: Churchill Livingstone; 2002:176.)

nivelurile optime de PCO2 alveolară sunt corelate cu timpul de reţinere a respiraţiei post-expiratorie de 40 până la 60 de secunde. Mulţi astmatici şi hiperventilatori sunt capabili să ţină respiraţia pentru mai puţin de 10 secunde.33-35.

Atenţie

Bradley14 a avertizat următoarele:

"Testul de provocare a hiperventilației se face cel mai bine înainte de explicațiile simptomelor, pentru a preveni sugestiile și părtinirile. Pacienții trebuie avertizați numai despre uscăciunea gurii. Pacientul este rugat să se concentreze asupra modului în care se simte în perioada de 1-2 minute când respira exagerat la o rată de 30-40 pe minut. Rata este stabilită de examinatorul de către examinator. determinarea gazelor la sfârșitul testului poate fi de folos pentru a stabili profunzimea hipocapniei. Unii clinicieni se bazează pe doar 12 respirații profunde din care pacientul se poate recupera cu ușurință, iar simptomele subiective produse sunt înregistrate atât în testele de reținere a respirației, cât și în testele de suprarespirație voluntară, abilitățile clinicianului sunt importante pentru a menține încrederea și cooperarea.

Chestionarul Nijmegen

Bradley14 a subliniat că nu există „standard de aur" pentru HVS cronică, dar Chestionarul Nijmegen este neinvaziv, cu un nivel ridicat de sensibilitate (până la 91%)36 și specificitate (până la 95%).37 Este, de asemenea, o modalitate de a monitoriza progresul tratamentului prin reevaluarea simptomelor. Bradley a remarcat că rezultatele acestui test simplu au ajutat, de asemenea, să indice dacă declanșatorul inițial care provoacă HVS/BPD s-a rezolvat, sugerând că pacientul a trebuit să facă față doar obiceiului de „respirație urâtă" și schimbărilor de tip musculo-scheletic și motor, sau dacă declanșatorii inițiatori au fost în curs sau nerezolvați și ar putea avea nevoie de ajutor cognitiv suplimentar (Figura 55-3).

Warburton și Jack30 au afirmat că Chestionarul Nijmegen nu a fost nici sensibil, nici specific pentru hiperventilația cronică idiopatică fără teste fiziologice, deoarece multe dintre simptomele de pe chestionar erau comune unei boli respiratorii organice.

Mușchii Respirației

Mușchii asociați cu funcția de respirație pot fi grupați fie ca inspiratori sau expiratori. Ele sunt fie primare în această calitate, fie oferă suport accesoriu.

Deoarece expirația este în primul rând un răspuns elastic al plămânilor, pleurei și elementelor „tijei de torsiune" ale coastelor, toți mușchii expirației ar putea fi considerați mușchi accesorii, deoarece sunt recrutați doar în timpul cererii crescute. Acestea includ intercostali interni, mușchii abdominali, torace transversale și subcostali. Cu o cerere crescută, iliocostalis lumborum, quadratus lumborum, serratus posterior inferior și latissimus dorsi pot sprijini expirația, inclusiv în timpul solicitărilor mari de vorbire, tuse, strănut, cânt și alte funcții speciale asociate cu respirația.

Spațiul nu permite o discuție aprofundată despre mușchii respirației, despre care detalii suplimentare pot fi găsite în Chaitow et al.10

Reglarea neuronală a respirației

Centrii respiratori din trunchiul cerebral influențează și ajustează în mod inconștient ventilația alveolară pentru a menține oxigenul din sângele arterial și presiunea CO2 la niveluri relativ constante, pentru a susține viața în condiții și cerințe diferite.10

Cele trei grupuri principale sunt după cum urmează:

• Grupul respirator dorsal, situat în porţiunea distală a medularei, primeşte input de la chemoreceptorii periferici şi alte tipuri de receptori prin nervii vagi şi glosofaringieni. Aceste impulsuri generează mişcări inspiratorii şi sunt responsabile pentru ritmul de bază al respiraţiei.

Centrul pneumotaxic din partea superioară a puţului transmite semnale inhibitoare către centrul respirator dorsal, controlând faza de umplere a respiraţiei.

Grupul respirator ventral, situat în medular, provoacă fie inspiraţie, fie expiraţie. Este inactiv în respiraţia liniştită, dar este important în stimularea muşchilor expiratori abdominali în timpul unor niveluri de solicitare respiratorie ridicată.

Reflexul Hering-Breuer previne umflarea excesivă a plămânilor şi este iniţiat de receptorii nervoşi din pereţii bronhiilor şi bronhiolelor, trimiţând mesaje către centrul respirator dorsal, prin nervul vag. Reflexul „opreşte" umflarea excesivă în timpul inspiraţiei, precum şi deflaţia excesivă în timpul expiraţiei.

Sistemul nervos autonom permite menţinerea automată inconştientă a mediului intern al corpului într-o eficienţă ideală şi se adaptează la diferitele cerinţe ale mediului extern, fie că este vorba de somn cu reparare şi creştere, activitate fizică liniştită sau extremă, sau stres (Figura 55-4).

A fost recunoscut un „al treilea" sistem nervos care reglează căile respiratorii, numit sistem nonadrenergic noncolinergic (NANC). Conţinând fibre inhibitoare şi stimulatoare, oxidul nitric a fost identificat ca neurotransmiţător NANC.39

Nervii inhibitori ai NANC determină intrarea ionilor de calciu în neuron, mediand relaxarea muşchilor netezi şi bronhodilataţia.

Fibrele stimulatoare NANC – numite şi fibre C – se găsesc în ţesutul de susţinere a plămânilor, căile respiratorii şi vasele de sânge pulmonare şi par a fi implicate în bronhoconstricţia după astmul indus de efort.40

Controlul chimic al respiraţiei

Rolul central al respiraţiei este de a menţine concentraţii echilibrate de oxigen şi CO_2 în ţesuturi. Nivelurile crescute de CO_2 acţionează asupra zonelor centrale chimiosensibile ale centrilor respiratori înşişi, crescând semnalele inspiratorii şi expiratorii către muşchii respiratori. În schimb, oxigenul acţionează asupra chemoreceptorilor periferici localizaţi în corpul carotidian (în bifurcaţia arterelor carotide comune) prin intermediul nervilor glosofaringieni şi asupra corpului aortic (pe arcul aortic), care trimite mesajele corespunzătoare prin nervii vagi către centrul respirator dorsal.

Controlul voluntar al respiraţiei

Respiraţia automată poate fi depăşită de aportul conştient cortical mai mare (direct prin intermediul neuronilor spinali, care conduc muşchii respiratori) ca răspuns la, de exemplu, frică sau surpriză bruscă. Vorbirea necesită control voluntar pentru a întrerupe ritmicitatea normală a respiraţiei, la fel ca şi cântarea şi cântatul la instrument de suflat. Dovezile indică faptul că cortexul cerebral şi talamusul furnizează, de asemenea, o parte a impulsului pentru ritmul respirator normal în timpul stării de veghe. (Influenţele cerebrale asupra centrilor medulari sunt retrase în timpul somnului.) BPD obişnuite şi HVS provin probabil din unii dintre aceşti centri superiori.6

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE ŞI ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul şi reabilitarea sindromului de hiperventilaţie/tulburări de tip de respiraţie

Sunt disponibile diferite modele de îngrijire în gestionarea HVS/BPD.

Se presupune că toate cauzele organice ale modificărilor tiparelor de respiraţie au fost excluse şi că problemele coexistente cum ar fi astmul, boala obstructivă cronică a căilor respiratorii, durerea cronică şi dezechilibrele hormonale primesc o atenţie specializată corespunzătoare. De asemenea, se presupune că abordările de terapie manuală ar fi încorporate ca element esenţial al reabilitării.

Reabilitarea terapiei fizice a lui Bradley14,41 urmează etape care sunt rezumate în acronimul BETTER: Reantrenamentul respiraţiei, Stima/imaginea de sine, Relaxarea totală a corpului, Convorbirea/controlul respiraţiei, Reţeta de exerciţii, Odihna/somn.

Recalificarea respiraţiei încorporează o serie de elemente:

Conştientizarea tiparelor de respiraţie defecte

Relaxarea pieptului superior, a umerilor şi a muşchilor accesorii

Reantrenarea tiparului de respiraţie abdominală/toracică joasă

Conştientizarea ratelor şi ritmurilor respiratorii normale atât în repaus, cât şi în timpul activităţii

Elementele protocolului de terapie fizică care implică relaxare, exerciţii fizice, controlul vorbirii/respiraţiei şi somnul sunt toate individualizate şi nu sunt descrise aici.

Un protocol osteopatic/naturopatic pentru îngrijirea sindromului de hiperventilaţie/tulburărilor tipului de respiraţie

Evaluarea iniţială (şi continuă sau periodică) a funcţiei respiratorii bazată pe dovezi funcţionale şi palpare determină ce trebuie făcut pentru a îmbunătăţi funcţia respiratorie.

Educaţia şi informarea sunt vitale pentru a crea motivaţie şi conştientizare cu privire la motivul pentru care temele pentru acasă sunt esenţiale în normalizarea BPD.

Pacientul trebuie să înţeleagă clar că practicianul sau terapeutul nu poate face altceva decât să creeze un mediu, o posibilitate, pentru restabilirea unei funcţii mai normale, dar munca de respiraţie în sine este la latitudinea pacientului.

Tratamentul singur al muşchilor şi articulaţiilor, indiferent cât de adecvat, nu poate restabili niciodată tiparele normale de respiraţie fără efort de cooperare.

În schimb, recalificarea respiraţiei fără eliberarea structurilor restricţionate este mult mai dificil de realizat.

De asemenea, este puţin probabil ca psihoterapia şi consilierea să aibă succes dacă nu se introduce recalificarea şi nu se tratează factorii structurali.

De obicei, este necesară atenţia manuală la fixatorii superiori şi/sau la muşchii respiratori accesorii (trapezii superiori, ridicătorul omoplatului, scalene, sternocleidomastoid, pectorali şi dorsal mare).

Zona diafragmei necesită, de regulă, o atenţie directă (intercostali inferioare anterioare, stern, marginea costală, sub marginea costală, ataşamentele abdominale, quadratus lomborum şi psoas).

Punctele de declanşare active din aceşti muşchi pot necesita dezactivare manuală sau prin acupunctură.

Acupunctura administrată timp de 30 de minute, de două ori pe săptămână, timp de 4 săptămâni, a arătat o reducere a scorului Nijmegen de la 31 la 24. Accentul a fost pe reducerea anxietăţii, reducând astfel hiperventilaţia. Punctele utilizate au fost colonul 4, ficatul 3 şi stomacul 36 bilateral.42

Coloana vertebrală toracală şi coastele pot necesita mobilizare (ajustări osteopatice sau chiropractice).

Pot fi necesare metode osteopatice de pompare limfatică dacă există dovezi de stază.

Reantrenament: ar trebui introduse diverse exerciţii de respiraţie, individualizate la nevoile specifice ale pacientului, de obicei pe baza metodelor de respiraţie cu buze strânse şi pranayama yoga (vezi Caseta 55-1).43'47

Metodele de relaxare, inclusiv antrenamentul autogen sau relaxarea musculară progresivă, sau ambele, ar putea fi introduse în mod util.

Tulburările tiparului de somn ar putea necesita atenţie.

Exerciţiile de natură aerobă trebuie introduse cu atenţie.

Sfaturile şi consilierea dietetică ar trebui introduse după caz.

Exerciţii de reabilitare a respiraţiei

Caseta 55-1 descrie trei exerciţii de reabilitare a respiraţiei.

HVS/BPD cronice sunt de obicei tratate cu succes; cu toate acestea, poate fi necesar un interval de timp de 12 până la 26 de săptămâni, cu participarea activă a pacientului pentru a rupe obiceiurile bine stabilite.

Lum1 a raportat că mai mult de 1000 de pacienţi anxioşi şi fobi au fost trataţi folosind reeducarea respiraţiei, terapie fizică şi relaxare. Rezultatele au indicat următoarele:

Simptomele au fost de obicei eliminate în 1 până la 6 luni, unii pacienţi mai tineri necesitând doar câteva săptămâni.

La 12 luni, 75% nu prezentau toate simptomele, 20% prezentau doar simptome uşoare şi aproximativ 1 din 20 de pacienţi prezentau simptome insolubile.

Terapia de reabilitare a respiraţiei a fost evaluată la pacienţii cu HVS; diagnosticul sa bazat pe prezenţa mai multor plângeri legate de stres şi reprodus prin hiperventilaţie voluntară.48 Pacienţii cu boli organice au fost excluşi, iar majoritatea pacienţilor îndeplineau criteriile pentru o tulburare de anxietate.

Terapia a fost efectuată în următoarea secvenţă:

Scurtă, hiperventilaţie voluntară pentru a reproduce plângerile raportate

Reatribuirea cauzei simptomelor la hiperventilaţie

CASETA 55-1 Exerciţii de reabilitare a respiraţiei

Respiraţie cu buza strânsă44-45

Respiraţia cu buze strânse, combinată cu respiraţia diafragmatică, îmbunătăţeşte eficienţa pulmonară.

Pacientul este asezat sau in decubit dorsal cu mana dominanta pe abdomen si cealalta mana pe piept.

Pacientul este rugat să inspire pe nas şi să expire pe gură, cu buzele strânse, asigurând implicarea diafragmatică prin mişcarea abdomenului împotriva mâinii la inhalare.

Expiraţia prin buzele strânse se efectuează lent şi s-a dovedit că ameliorează dispneea, încetineşte ritmul respirator, creşte volumul curent şi ajută la restabilirea funcţiei diafragmatice.

Nota autorului: Suflarea fermă şi lent printr-o deschidere îngustă, cum ar fi buzele strânse, tonifică eficient diafragma prin activitate izotonică excentrică.

Respirație antiexcitație43,46

Pacientului i se cere să se așeze sau să se încline confortabil și să expire încet și complet prin buzele strânse și i se oferă următoarele îndrumări:

Imaginați-vă o flacără de lumânare la aproximativ 6 inci de gură și suflați un flux subțire de aer în ea (respirație cu buza strânsă).

Pe măsură ce expirați, numărați în tăcere pentru a stabili durata „respirației expirate".

După ce ați expirat complet, fără efort, faceți o pauză pentru a număra „1", apoi inspirați pe nas.

Expirația completă creează un „arc spiralat", ușurând inhalarea.

Numără singur pentru a stabili cât durează „respirația" ta.

Fără să vă opriți pentru a vă ține respirația, expirați încet și complet, prin buzele strânse, suflând aerul într-un flux subțire, apoi faceți o pauză pentru a număra până la 1.

Repetați inhalarea și expirația timp de cel puțin 30 de cicluri de două ori pe zi.

După câteva săptămâni de practică zilnică, ar trebui să realizați o fază de inhalare care durează 2 până la 3 secunde și o fază de expirare de 6 până la 7 secunde, fără efort.

Expirația trebuie să fie întotdeauna lentă și continuă; este puțină valoare să respiri aerul în 2 secunde și apoi să aștepți pur și simplu până când numărul ajunge la 8 înainte de a inspira din nou!

Sentimentele de anxietate ar trebui să se reducă cu acest exercițiu.

Practicați de două ori pe zi și repetați exercițiul timp de câteva minute (6 cicluri durează aproximativ 1 minut) la fiecare oră dacă sunteți anxios sau când stresul crește.

Practica la trezire; înainte de culcare; și, dacă este posibil, înainte de mese.

Recitarea mantrei sau a rugăciunii

Au fost evaluate efectele respiratorii (și cardiovasculare) ale rugăciunii rozariului („Ave Maria" în latină) și ale recitării unei mantre de yoga.47

Rezultatele au fost similare, arătând o încetinire a respirației la aproximativ 6 numărători pe minut și sincronizarea tuturor ritmurilor cardiovasculare (oscilații Traube-Hering-Mayer), reprezentând tensiunea arterială, frecvența cardiacă, contractilitatea cardiacă, fluxul sanguin pulmonar, fluxul sanguin cerebral și mișcarea lichidului cefalorahidian.

Această influență asupra activității autonome, reprezentată de oscilațiile Traube-Hering-Mayer, îmbunătățește în mod clar sănătatea, deoarece încetinește frecvența respiratorie la nivelul considerat optim în reabilitarea respiratorie. , ,12

Explicarea raţiunii terapiei care implică reducerea hiperventilaţiei prin dobândirea unui model de respiraţie abdominală, cu încetinirea expiraţiei

Recalificarea respiraţiei timp de 2 până la 3 luni lucrând cu un kinetoterapeut

După terapia respiratorie, suma scorurilor din Chestionarul Nijmegen a fost semnificativ redusă. O analiză canonică a corelaţiei care leagă modificările diferitelor plângeri cu modificările variabilelor de respiraţie a arătat că îmbunătăţirea plângerilor a fost corelată în principal cu încetinirea frecvenţei respiraţiei.

P REZUMAT

HVS/BPD sunt o tulburare comună care afectează până la 10% dintre pacienţii dintr-un cabinet de medicină internă generală. Cu toate acestea, este rareori recunoscută sau tratată corespunzător. Recalificarea respiraţiei este eficientă din punct de vedere clinic şi economic, atâta timp cât se exercită suficientă răbdare pentru a implica în mod activ pacientul într-un program care necesită săptămâni până la luni de schimbare a comportamentului. S-a demonstrat, de asemenea, că acupunctura îmbunătăţeşte simptomele HVS, în special cu anxietatea ca etiologie.

REFERINŢE

Timmons BH, Ley R. Abordări comportamentale şi psihologice ale tulburărilor de respiraţie. New York: Plenum Press; 1994.

Ong JR, Hou SW, Shu HT şi colab. Capcană de diagnostic: otrăvirea cu monoxid de carbon mimând sindromul de hiperventilaţie. Am J Emerg Med. 2005;23:903-904.

Tarulli AW, Lim C, Bui JD, et al. Hiperventilaţia neurogenă centrală: raport de caz şi discuţie despre fiziopatologie. Arch Neurol. 2005;62:1632-1634.

Brostoff J. Ghid complet de alergie alimentară. Londra: Bloomsbury; 1993.

Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. Abordări multidisciplinare ale tulburărilor de tip de respiraţie. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.

West J. Fiziologie respiratorie. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

Lum LC. Stare de hiperventilaţie şi anxietate. JR Soc Med. 1981;74:1-4.

Farmand M. Analiza gazelor din sânge şi elementele fundamentale ale echilibrului acido-bazic. Reţeaua neonatală 2009;28:125-128.

Bradley D. Fizioterapie strategii de reabilitare a respiraţiei. În: Chaitow L, Bradley D, Gilbert C, eds. Abordări multidisciplinare ale tulburărilor de tip de respiraţie. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.

Han JN, Stegen K, Simkens K şi colab. Instabilitatea respiraţiei la pacienţii cu sindrom de hiperventilaţie şi tulburări de anxietate. Eur Respir J. 1997;10: 167-176.

Beck JG, Shipherd JC, Ohtake P. Profilurile simptomelor de panică influenţează răspunsul la o provocare hipoxică la pacienţii cu tulburare de panică? Un raport preliminar. Psychosom Med. 2000;62:678-683.

Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT. Caracteristicile oftatului în tulburarea de panică. Biol Psihiatrie. 2001;49: 606-614.

Conway AV, Freeman LJ, Nixon PG. Examinarea hipnotică a factorilor declanşatori în sindromul de hiperventilaţie. Am J Clin Hyper. 1988;30:296-304.

Freeman LJ, Conway A, Nixon PG. Răspunsuri fiziologice la provocarea psihologică sub hipnoză la pacienţii consideraţi a avea sindrom de hiperventilaţie: implicaţii pentru diagnostic şi terapie. JR Soc Med. 1986;79:76-83.

Lum LC. Hiperventilaţia: vârful şi aisbergul. J Psychosom Res. 1975;19: 375-383.

Gardner WN. Fiziopatologia tulburărilor de hiperventilaţie. Piept. 1996;109:516-534.

Nixon PG. Zona gri a sindromului de efort şi hiperventilaţie: de la Thomas Lewis până astăzi. JR Coll Physicians Lond. 1993;27:377-383.

DeGuire S, Gevirtz R, Kawahara Y, et al. Sindromul de hiperventilaţie şi evaluarea tratamentului pentru simptomele cardiace funcţionale. Sunt J Cardiol. 1992;70:673-677.

Calloway SP, Fonagy P. Aerofagia şi sindromul colonului iritabil. Lancet. 1985;2:1368.

Kucewicz JC, Dunmire B, Giardino ND,

et al. Imagistica pulsatilităţii tisulare a vasoreactivităţii cerebrale în timpul hiperventilaţiei. Ultrasunete Med Biol. 2008;34: 1200-1208.

Magarian GJ. Sindroame de hiperventilaţie: expresii comune rar recunoscute de anxietate şi stres. Medicină (Baltimore). 1982;61:219-236.

Fried R, Grimaldi J. Psihologia şi fiziologia respiraţiei. New York: Plenum Press; 1993.

Teng YH, Tsai HT, Hsieh YS şi colab. Activitatea crescută a anhidrazei carbonice a eritrocitelor este un nou marker clinic în sindromul de hiperventilaţie. Clin Chem Lab Med. 2009;47:441-445.

Chambers JB, Kiff PJ, Gardner WN şi colab. Valoarea măsurării presiunii parţiale de maree la sfârşit a dioxidului de carbon ca adjuvant la testarea la efort pe banda de alergare. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296:1281-1285.

Warburton CJ, Jack S. Poţi diagnostica hiperventilaţia? Chron Respir Dis. 2006;3:113-115.

White KM, Quinn JM, Hagan LL şi colab. Hiperventilaţia indusă de efort. Ann Alergy Astm Immunol. 2008;100:171-172.

Nixon PG, Freeman LJ. „Testul gândirii": o tehnică suplimentară pentru a provoca hiperventilaţia. JR Soc Med. 1988;81:277-279.

Courteney R. Metoda Buteyko - o abordare osteopatică a astmului? Osteopatia azi. august 2002:16-19.

Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Tehnici de respiraţie Buteyko în astm: un studiu controlat randomizat orb. Med J Aust. 1998;169:575-578.

Buteyko K. Metoda Buteyko; experienţă de aplicare în practica medicală. Moscova: Patriot; 1990.

Vansteenkiste J, Rochette F, Demedts M. Teste diagnostice ale sindromului de hiperventilaţie. Eur Respir J. 1991;4:393-399.

van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Eficacitatea Chestionarului Nijmegen în recunoaşterea sindromului de hiperventilaţie. J Psychosom Res. 1985;29: 199-206.

Garland W. Modificări somatice la subiectul hiperventilant. Saint Flour, Franţa: Congresul Societăţii Internaţionale pentru Avansarea Psihofiziologiei Respiratorii; 1994 25-28 septembrie 1994.

Snyder SH. Oxidul nitric: primul dintr-o nouă clasă de neurotransmiţători. Ştiinţă.

1992;257:494-496.

Beachey W. Respiratory care anatomie & physiology. St. Louis: Mosby; 1998.

Bradley D. Sindrom de hiperventilaţie/ tulburări de tip de respiraţie. Auckland, NZ: Tandem Press; 1998.

Gibson D, Bruton A, Lewith GT, et al. Efectele acupuncturii ca tratament pentru sindromul de hiperventilaţie: un studiu pilot, randomizat încrucişat. J Complement Altern Med. 2007;13:39-46.

Cappo BM, Holmes DS. Utilitatea expiraţiei respiratorii prelungite pentru reducerea excitaţiei fiziologice şi psihologice în situaţii neamenințătoare şi amenințătoare. J Psychosom Res. 1984;28: 265-273.

Faling L. Tehnici de respiraţie controlată şi kinetoterapie toracică în boala pulmonară obstructivă cronică. În: Casaburi R, ed. Principii şi practici ale terapiei pulmonare. Philadelphia: WB Saunders; 1993.

Tiep BL, Burns M, Kao D şi colab. Antrenamentul de respiraţie cu buze strânse folosind oximetria urechii. Piept. 1986;90:218-221.

Grossman P, de Swart JC, Defares PB. Un studiu controlat al unei terapii respiratorii pentru tratamentul sindromului de hiperventilaţie.

J Psychosom Res. 1985;29:49-58.

Bernardi L, Sleight P, Bandinelli G, et al. Efectul rugăciunii rozariului şi al mantrelor yoga asupra ritmurilor cardiovasculare autonome: studiu comparativ. BMJ. 2001;323: 1446-1449.

Han JN, Stegen K, De Valck C şi colab. Influenţa terapiei respiratorii asupra plângerilor, anxietăţii şi modelului de respiraţie la pacienţii cu sindrom de hiperventilaţie şi tulburări de anxietate. J Psychosom Res. 1996;41:481-493.

CAPITOLUL 56

Suport imunitar

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Sistemul imunitar este o integrare complexă a segmentelor sinergice care sunt continuu bombardate de stimuli din surse interne şi externe. Imunologia continuă să fie un domeniu în dezvoltare rapidă în care mecanismele sunt în mod constant conceptualizate şi revizuite. Pentru medicul interesat de evaluarea şi menţinerea sănătăţii unui pacient, dezvoltarea unei înţelegeri aprofundate a aspectelor clinice ale sistemului imunitar şi a numeroşilor factori care îmbunătăţesc şi/sau inhibă funcţia normală este esenţială. Sistemul imunitar este cu adevărat „holistic", aşa cum demonstrează asocierea strânsă a factorilor psihologici, neurologici, nutriţionali, de mediu şi hormonali cu funcţia imunitară.

Sprijinirea sistemului imunitar este esenţială pentru o sănătate bună. În schimb, o sănătate bună este esenţială pentru susţinerea sistemului imunitar. Cea mai bună abordare pentru susţinerea funcţiei imunitare este un plan cuprinzător care implică stilul de viaţă, managementul stresului, exerciţii fizice, dietă, suplimente nutriţionale şi utilizarea medicamentelor pe bază de plante.

P SISTEMUL IMMUN: O PREZENTARE DE GENERALĂ

Sistemul imunitar are două componente fundamentale şi complementare: sistemul imunitar înnăscut şi adaptativ, cu diviziunea definită în mare măsură de viteza şi specificitatea răspunsului. Ramura înnăscută a sistemului imunitar este în general definită printr-un răspuns consistent; cu toate acestea, atunci când este întâlnit un antigen, răspunsul imun include celule fagocitare cum ar fi neutrofilele, monocitele şi macrofagele, precum şi diferitele bariere fizice şi chimice ale infecţiei. Totuşi, sistemul imunitar adaptiv se îmbunătăţeşte la expunerea repetată la o anumită infecţie, deoarece aceste celule dezvoltă o amintire a întâlnirilor din trecut. Sistemul imunitar adaptiv este format din celule B (umorale) şi T (mediate de celule) care lucrează împreună pentru a crea anticorpi specifici unui organism invadator.

p PSIHONEROIMUNOLOGIE

Primul pas în susţinerea funcţiei imunitare este folosirea puterii de vindecare a minţii şi a atitudinii. Psihoneuroimunologia este termenul folosit pentru a descrie interacţiunile dintre starea emoţională, funcţia sistemului nervos şi sistemul imunitar.1 Ceea ce au documentat investigaţiile asupra acestor interacţiuni este că mintea şi atitudinea joacă un rol semnificativ în funcţionarea sistemului imunitar. Cu toate acestea, o prezentare completă şi detaliată a numeroaselor faţete ale psihoneuroimunologiei sau imunologiei comportamentale depăşeşte scopul acestui capitol. O privire de ansamblu asupra rolului atitudinii şi emoţiilor în funcţia imună este discutată în Capitolul 7, iar importanţa

managementului stresului pentru un sistem imunitar sănătos este discutată în Capitolul 60. Ne concentrăm aici asupra efectelor stresului asupra răspunsului imun.

Stres

Multe studii clinice şi experimentale au demonstrat în mod clar că stresul, personalitatea, atitudinea şi emoţia sunt etiologice sau contribuie la suprimarea sistemului imunitar, precum şi la dezvoltarea multor boli diverse.1 Reacţia la stimuli stresanţi este în întregime individuală, întărind faptul că oamenii

diferă semnificativ în percepţiile şi răspunsurile lor la diverse evenimente de viaţă. Variaţiile de răspuns ajută la explicarea diversităţii mari a bolilor induse de stres. Creşterile induse de stres ale nivelurilor de corticosteroizi şi catecolamine conduc la o stare imunodeprimată, lăsând gazda susceptibilă la boli infecţioase şi carcinogene. Această imunosupresie este proporţională cu nivelul de stres şi, deşi efectele sunt numeroase, ele par să implice un mecanism comun: o creştere a glucocorticoizilor, citokinelor proinflamatorii şi catecolaminelor având ca rezultat alterări semnificative ale axelor hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi simpatico-suprarenale medulare, suprimare şi suprimare a axelor medulare, involucotimice, suprimate. limfopoieza. Peste 150 de studii clinice au arătat acum că stresul poate altera funcţia imunitară şi poate contribui la dezvoltarea unor boli semnificative şi a unei stări de sănătate precare.1-3

Limfocitele, monocitele sau macrofagele şi granulocitele au situsuri receptor pentru numeroşii hormoni de reglare şi neurotransmiţători ai axelor medulare hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi simpatico-suprarenale. Modificările acestor compuşi duc la întreruperea traficului celular, proliferării, secreţiei de citokine, producţiei de anticorpi şi activităţii citolitice. De exemplu, glucocorticoizii inhibă producţia de interleukină-12 (IL-12), interferon-Y (IFN-y), IFN-a şi factor de necroză tumorală-a (TNF-a) de către celulele prezentatoare de antigen şi celulele T helper de tip 1 (Th1), dar reglează în creştere producţia de IL-4, IL-130, IL-4 şi IL-130. Acest mecanism provoacă sistemic o suprimare selectivă a axei imunităţii celulare Th1 şi o schimbare către imunitatea umorală mediată de Th2, mai degrabă decât imunodepresia generalizată. În timpul unui răspuns imunitar şi a unei inflamaţii, activarea sistemului de stres şi, prin urmare, nivelurile crescute de glucocorticoizi sistemici prin inducerea unei schimbări Th2, poate proteja de fapt organismul de „depăşirea" sistemică cu citokinele proinflamatorii Th1 şi alţi produşi ai macrofagelor activate cu potenţial de dăunare a ţesuturilor. Cu toate acestea, afecţiunile asociate cu modificări semnificative ale glucocorticoizilor, cum ar fi stresul acut sau cronic sau încetarea stresului cronic, exerciţiul sever, sarcina şi starea postpartum, prin modularea echilibrului Th1-Th2 pot afecta susceptibilitatea sau cursul infecţiilor, precum şi bolile autoimune şi atopice şi/sau alergice.4,5. echilibrul citokinelor către un profil Th2.6 Datele au arătat o scădere a sintezei citokinelor Th1, inclusiv IFN-Y, şi creşterea producţiei de citokine Th2, inclusiv IL-10. Acest studiu şi altele au indicat că scăderea indusă de stres a citokinelor Th1 a dus la dereglarea răspunsurilor imune mediate de celule.

Pentru a ajuta la demonstrarea relaţiilor cauzale dintre factorii de stres psihosocial şi dezvoltarea bolilor infecţioase, anchetatorii au inoculat subiecţilor mai multe tipuri diferite de vaccinuri pentru a demonstra modificări relevante clinic ale unui răspuns imunologic la provocare în condiţii bine controlate. De exemplu, stresul cronic asociat cu îngrijirea unui soţ cu boala Alzheimer sau, pentru persoanele mai tinere, care se confruntă cu evenimente de viaţă stresante a fost asociat cu un răspuns mai slab al anticorpilor la un vaccin cu virus gripal decât la subiecţii de control bine potriviţi. agenţi patogeni. În concordanţă cu acest concept, subiecţii care au prezentat răspunsuri mai slabe la vaccinuri au experimentat, de asemenea, rate mai mari de îmbolnăvire clinică, precum şi episoade infecţioase de durată mai lungă.

Din fericire, efectele stresului asupra sistemului imunitar pot fi atenuate sau chiar depăşite cu o dispoziţie pozitivă, tehnici eficiente de reducere a stresului, umor, râs şi imagini ghidate.1,9

P STILUL DE VIAŢĂ

Un stil de viaţă sănătos contribuie în mare măsură la stabilirea unui sistem imunitar sănătos. Acest beneficiu este poate cel mai evident atunci când ne uităm la efectele stilului de viaţă asupra activităţii celulelor ucigaşe naturale. Un anumit factor de stil de viaţă care este absolut esenţial pentru o funcţie imunitară sănătoasă este somnul adecvat. La oamenii sănătoşi, s-a demonstrat în mod constant că privarea de somn afectează diferiţi parametri ai funcţiei imunitare şi a dispoziţiei. În mod interesant, deteriorarea funcţiei imunitare precede scăderea stării de bine subiective şi a performanţei psihosociale la subiecţii lipsiţi de somn.13

P FACTORI NUTRITIONALI

Sănătatea sistemului imunitar este foarte afectată de starea nutriţională a unei persoane. Factorii dietetici care deprimă funcţia imunitară includ deficienţa de nutrienţi, consumul în exces de zahăr, consumul de alimente alergene şi niveluri ridicate de colesterol în sânge. Factorii dietetici care îmbunătăţesc funcţia imunitară includ toţi nutrienţii esenţiali, antioxidanţii, carotenii şi flavonoidele.

În conformitate cu starea de sănătate bună, funcţia imunitară optimă necesită o dietă sănătoasă care:

Este bogat în alimente integrale, naturale, cum ar fi fructele, legumele, cerealele, fasolea, seminţele şi nucile.

Are un conţinut scăzut de grăsimi şi zaharuri rafinate.

Conţine cantităţi adecvate, dar nu excesive, de proteine.

În plus, persoanele sunt încurajate să bea cinci sau şase pahare de apă de 8 uncii (de preferinţă pură) pe zi. Aceste recomandări dietetice împreună cu o atitudine mentală pozitivă, un supliment bun de multivitamine şi minerale de mare potenţă, un program

regulat de exerciţii fizice, exerciţii zilnice de respiraţie profundă şi de relaxare (meditaţie, rugăciune etc.) şi cel puţin 7 ore de somn zilnic vor ajuta în mare măsură sistemul imunitar să funcţioneze la un nivel optim.

Deficienţă de nutrienţi

Deficienţa de nutrienţi este cea mai frecventă cauză a unui sistem imunitar deprimat. Deşi cercetările legate de starea nutriţională de funcţia imunitară s-au preocupat istoric de stările de malnutriţie severă (adică kwashiorkor şi marasmus), atenţia se îndreaptă acum către deficienţele marginale ale nutrienţilor uni sau multipli şi efectele supranutriţiei. Multitudinea de date clinice şi experimentale a făcut inevitabilă concluzia că o singură deficienţă de nutrienţi poate afecta profund sistemul imunitar.

CASETA 56-1 Practici ale stilului de viaţă asociate cu o activitate mai mare a celulelor ucigaşe naturale

Nu fumeaza

Consum crescut de legume verzi

Mese regulate

Greutatea corporală adecvată

Mai mult de 7 ore de somn pe noapte

Exerciţii regulate

O dietă vegetariană

Având în vedere problema larg răspândită a deficienţei subclinice de nutrienţi la americani, se poate concluziona că mulţi au imunitate afectată susceptibilă de suplimente nutriţionale. Această afirmaţie este valabilă mai ales la vârstnici. Numeroase studii au arătat că majoritatea americanilor în vârstă au deficit de cel puţin un nutrient. De asemenea, numeroase studii arată că administrarea unui supliment de multivitamine şi minerale îmbunătăţeşte funcţia imunitară la subiecţii vârstnici (fie că au deficienţă nutriţională evidentă sau nu).14-16 Aceste constatări au o semnificaţie fundamentală, clinică şi de sănătate publică considerabilă.

Proteină

Importanţa aportului adecvat de proteine pentru funcţia imunitară adecvată a fost studiată pe larg.9 Cele mai severe efecte ale malnutriţiei proteine-calorii (PCM) sunt asupra imunităţii mediate celular, deşi toate faţetele funcţiei imune sunt în cele din urmă afectate. Totuşi, PCM nu se datorează de obicei unei deficienţe de un singur nutrient. În mod normal, este asociat cu deficienţe multiple de nutrienţi, iar unele disfuncţii imunitare atribuite PCM sunt cel mai probabil din cauza acestor alţi factori. Deficienţele parţiale ale vitaminelor alimentare produc o depresie comparativ mai mare a nivelurilor naturale şi inductibile ale

activităţilor citotoxice decât deficienţele parţiale de proteine. Cu toate acestea, proteinele adecvate sunt esenţiale pentru o funcţie imunitară optimă.

Zahăr

Administrarea orală a porţiilor de 100 g de carbohidraţi sub formă de glucoză, fructoză, zaharoză, miere sau suc de portocale reduce semnificativ fagocitoza neutrofilelor, dar amidonul nu are niciun efect. După cum se poate observa în Figura 56-1, efectele încep în decurs de 30 de minute, durează mai mult de 5 ore şi arată de obicei o reducere cu 50% a activităţii fagocitare la vârful inhibiţiei (de obicei, la 2 ore după ingestie). mecanism de apărare, afectarea activităţii fagocitare duce la o stare imunocompromisă. Administrarea orală a cantităţilor crescânde de glucoză scade progresiv fagocitoza neutrofilelor, cu inhibarea maximă corespunzătoare nivelurilor maxime de glucoză din sânge.

În plus, sa demonstrat că ingestia orală a 75 g de glucoză deprimă răspunsul limfocitelor la mitogeni, aparent prin creşterea nivelului de insulină.19 Alţi parametri ai funcţiei imunitare sunt, de asemenea, fără îndoială afectaţi de consumul de zahăr.

S-a emis ipoteza că efectele negative ale nivelurilor ridicate de glucoză sunt rezultatul creşterii valorilor insulinei şi al competiţiei cu vitamina C pentru locurile de transport membranar.20,21 Această ipoteză se bazează pe dovezi că vitamina C şi glucoza par să aibă efecte opuse asupra funcţiei imunologice şi faptul că ambele substanţe necesită insulină pentru transportul membranar în multe ţesuturi.

Având în vedere că americanul mediu consumă 125 g de zaharoză, plus 50 g de alte zaharuri simple rafinate în fiecare zi, concluzia că majoritatea americanilor au un sistem imunitar deprimat cronic este inevitabilă. Este clar, în special în timpul unei infecţii, că consumul de zaharuri simple, chiar şi sub formă de suc de fructe, este dăunător pentru starea imunitară a gazdei.

Postul de scurtă durată ar putea fi încurajat, în special în primele 24 până la 48 de ore ale unei boli infecţioase acute, deoarece are ca rezultat o creştere semnificativă (până la 50%) a indicelui fagocitar.17 Postul nu trebuie continuat pentru o perioadă lungă de timp, deoarece în cele din urmă sursele de energie ale leucocitelor se vor epuiza.

FIGURA 56-1 Efectele zahărului asupra activităţii fagocitare a celulelor albe.

Obezitatea

Obezitatea este asociată cu scăderea stării imunitare, după cum se evidenţiază prin activitatea bactericidă redusă a leucocitelor şi prin morbiditatea şi mortalitatea mai mare din infecţii, precum şi din anumite tipuri de cancer la persoanele obeze. adiponectină) şi citokine (de exemplu, IL-6 şi TNF-a) secretate de ţesutul adipos alb.23 În plus, valorile

colesterolului şi lipidelor sunt de obicei crescute la persoanele obeze, ceea ce poate explica afectarea funcţiei imune a acestora.

Lipidele din sânge

Nivelurile crescute ale colesterolului în sânge, acizii graşi liberi, trigliceridele şi acizii biliari inhibă diferite funcţii ale sistemului imunitar, inclusiv24,25:

Limfoproliferare

Răspuns la mitogeni

Răspunsul anticorpilor

Chemotaxia PMN

Fagocitoză

Prin urmare, funcţia imună optimă depinde de controlul acestor componente ale serului. Interesant, s-a dovedit că L-carnitina, chiar şi la concentraţii minime, neutralizează imunosupresia indusă de lipide.26 Acest efect se datorează probabil rolului carnitinei ca factor limitator al vitezei în îndepărtarea emulsiei de grăsime din sânge.27

Alcool

Alcoolul creşte susceptibilitatea la infecţii experimentale la animale, iar alcoolicii sunt cunoscuţi a fi mai sensibili la infecţii, în special la pneumonie. Studiile privind funcţia imună în alcoolism au arătat o depresie profundă a majorităţii parametrilor imunităţii.28

Vitamine

Vitamina A şi caroteni

Vitamina A joacă un rol esenţial în menţinerea integrităţii suprafeţelor epiteliale şi mucoase şi a secreţiilor acestora. Aceste sisteme constituie un mecanism primar de apărare nespecific al gazdei. S-a demonstrat că vitamina A stimulează şi/sau îmbunătăţeşte numeroase procese imunitare, inclusiv următoarele:

Inducerea citotoxicităţii mediate celular împotriva tumorilor

Activitatea celulelor ucigaşe naturale

Blastogeneza limfocitelor

Fagocitoză mononucleară

Răspunsul anticorpilor

Aceste efecte nu se datorează pur şi simplu inversării deficienţei de vitamina A, deoarece multe dintre ele sunt îmbunătăţite şi mai mult prin administrarea de (se presupune)

niveluri excesive de vitamina A.16,29 În plus, vitamina A previne şi inversează involuţia timică indusă de stres, iar vitamina A suplimentară poate promova de fapt creşterea timusului.30

Carotenii au demonstrat, de asemenea, o serie de efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar. Pe lângă faptul că sunt transformaţi în vitamina A, carotenii funcţionează ca antioxidanţi. Deoarece glanda timus este atât de susceptibilă la deteriorarea radicalilor liberi, Ş-carotenul poate fi mai avantajos în întărirea sistemului imunitar decât retinolul. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 135.

Vitamina C

Vitamina C (acidul ascorbic) joacă un rol important în abordarea naturală a îmbunătăţirii sistemului imunitar. Deşi vitamina C s-a dovedit a fi antiviral şi antibacterian, efectul ei principal este prin îmbunătăţirea rezistenţei gazdei. Au fost demonstrate multe efecte imunostimulatoare diferite, inclusiv creşterea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni şi a activităţii limfotrofice şi creşterea nivelurilor de INF, răspunsurile anticorpilor, nivelurile de imunoglobuline, secreţia de hormoni timici şi integritatea substanţei fundamentale.16,31 Vitamina C are, de asemenea, efecte biochimice directe similare cu cele ale INF.

Numeroase studii clinice susţin utilizarea vitaminei C în tratamentul stărilor infecţioase. Pe lângă efectele sale asupra răcelii comune, vitamina C s-a dovedit a fi utilă şi în alte afecţiuni infecţioase.33 Nivelurile de vitamina C sunt epuizate rapid în timpul stresului unei infecţii, precum şi în cazul bolilor cronice.34

Este util să se suplimenteze vitamina C concomitent cu flavonoide, care cresc concentraţia de vitamina C în unele ţesuturi şi îi potenţează efectele, precum şi îşi exercită propriile efecte.35

Vitamina D

Importanţa vitaminei D în reglarea celulelor sistemului imunitar a câştigat o apreciere sporită în ultimul deceniu odată cu descoperirea receptorului de vitamina D şi a enzimelor cheie de metabolizare a vitaminei D exprimate de celulele sistemului imunitar. Eficientă în sprijinirea imunităţii înnăscute şi adaptative, s-a demonstrat că vitamina D 36-40:

Reglaţi peptidele antimicrobiene, şi anume catelicidina, pentru a îmbunătăţi eliminarea bacteriilor la diferite locuri de barieră şi în celulele imune.

Modulaţi sistemul imunitar adaptiv prin efecte directe asupra activării celulelor T şi asupra fenotipului şi funcţiei celulelor prezentatoare de antigen.

Protejaţi împotriva dezvoltării bolilor autoimune (de exemplu, boala Crohn, diabetul zaharat juvenil, scleroza multiplă, astmul şi artrita reumatoidă).

Reduceţi frecvenţa infecţiilor virale ale căilor respiratorii superioare.

Vitamina D pare a fi deosebit de importantă în protecţia împotriva infecţiilor virale sau bacteriene ale căilor respiratorii superioare.41

Vitamina E

Vitamina E sporeşte atât imunitatea umorală, cât şi imunitatea mediată celular. O deficienţă de vitamina E are ca rezultat atrofia limfoidă şi scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni, coloniile formatoare de plăci splenice, răspunsul anticorpilor şi funcţia monocitelor. Sa demonstrat că suplimentarea cu vitamina E (30 până la 150 de unităţi internaţionale [UI])42:

Creşterea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni.

Preveniţi atrofia timusului indusă de radicali liberi.

Îmbunătăţiţi activitatea celulelor T helper.

Creşterea coloniilor formatoare de plăci splenice, imunoglobulinele serice, răspunsul anticorpilor, fagocitoza PMN şi activitatea sistemului reticuloendotelial.

Subiecţii vârstnici pot beneficia de doze şi mai mari de vitamina E. Un studiu recent a încercat să determine efectul suplimentării cu vitamina E la diferite doze asupra funcţiei imune la 88 de pacienţi cu vârsta peste 65 de ani.16,43 Pentru a determina efectul vitaminei E asupra funcţiei imune, cercetătorii au măsurat funcţia celulelor T prin evaluarea răspunsului cutanat de hipersensibilitate de tip întârziat; răspunsul anticorpilor la vaccinurile împotriva hepatitei B, tetanosului, difteriei şi pneumococic; şi autoanticorpi la ADN şi tiroglobulină. Vitamina E a fost administrată la 60, 200 sau 800 UI timp de 235 de zile. Deşi grupul placebo a înregistrat o creştere de doar 8% a hipersensibilităţii de tip întârziat, grupul de 60 UI a avut o creştere de 20%, grupul de 200 UI o creştere de 58%, iar grupul de 800 UI o creştere de 65%. În ceea ce priveşte producţia de anticorpi, cele mai bune rezultate au fost observate la pacienţii care au primit 200 UI zilnic. Nu a fost observat niciun efect asupra anticorpilor autoimuni. Nu au fost observate efecte adverse la niciuna dintre cele trei scheme de dozare a vitaminei E.

Într-un alt studiu dublu-orb pe 451 de participanţi în vârstă dintr-un azil de bătrâni, suplimentarea cu vitamina E (200 UI/zi) a demonstrat un efect protector împotriva infecţiilor tractului respirator superior, în special a răcelii comune.44

Piridoxina

Un deficit de piridoxină are ca rezultat deprimarea imunităţii celulare şi umorale, atrofia ţesutului limfoid, leucopenie, reducerea cantităţii şi calităţii producţiei de anticorpi, scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni şi scăderea activităţii hormonului timic. coloranţi hidralazini (galbeni) şi utilizarea alcoolului şi a contracepţiei orale.

Acid folic şi vitamina B12

Starea megaloblastică indusă de o deficienţă de vitamina B12 şi/sau folat are ca rezultat producţia necorespunzătoare de leucocite şi răspunsuri anormale ale limfocitelor. S-a demonstrat că deficitul de acid folic (cea mai comună deficienţă de vitamine din Statele Unite) are ca rezultat atrofia limfoidă şi scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni, coloniile formatoare de plăci splenice şi producţia de anticorpi. Un deficit de B12, pe lângă producerea unei deficienţe în conversia folatului în forma sa activă de tetrahidrofolat, duce la afectarea fagocitozei PMN şi a acţiunii bactericide.16

Alte vitamine B

Deficienţele de tiamină, riboflavină şi acid pantotenic duc la scăderea răspunsului anticorpilor, scăderea coloniilor formatoare de plăci splenice şi atrofie limfoidă.

Minerale

Fier

Deficienţa de fier este o deficienţă nutriţională izolată frecvent întâlnită, care provoacă disfuncţie imunitară la un număr mare de pacienţi. Deficitul marginal de fier, chiar şi la niveluri care nu scad valorile hemoglobinei, poate influenţa sistemul imunitar. Atrofia ţesutului limfoid, scăderea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni, funcţia defectuoasă a macrofagelor şi neutrofilelor şi scăderea raportului celulelor T/celule B sunt constatări clinice şi experimentale comune.16

Fierul este un nutrient important pentru bacterii, precum şi pentru oameni. În timpul infecţiei, unul dintre mecanismele de apărare nespecifice ale organismului pentru limitarea creşterii bacteriene este reducerea fierului plasmatic, iar studiile in vitro au arătat că efectele bacteriostatice şi unele dintre efectele bactericide ale serului sunt eliminate prin adăugarea de fier în ser.45 Pe măsură ce temperatura creşte, nivelul fierului în plasmă scade, iar când temperatura este ridicată la niveluri febrile, creşterea bacteriilor nu este inhibată, dar concentraţia bacteriană nu este inhibată.

Aceste observaţii ne-au condus la concluzia că suplimentarea cu fier este probabil contraindicată în timpul infecţiei acute, în special la pacienţii cu niveluri scăzute de transferină. Cu toate acestea, la pacienţii cu funcţie imunitară afectată, infecţii cronice şi niveluri subnormale de fier, suplimentarea adecvată este esenţială.

Urme minerale

Urmele minerale funcţionează în primul rând ca activatori ai complexelor enzimă-metal-substrat în care sunt cofactori legaţi lex. Rolul acestor elemente în aceste metaloenzime este fie structural, în care influenţează reactivitatea proteinei prin stabilizarea configuraţiilor tensionate ale liganzilor de legare în jurul atomului de metal, fie catalitic, în care acţionează ca centre de sarcină pozitivă.

Zinc

Boala ereditară prin deficit de zinc, acrodermatita enteropatică, oferă un model excelent pentru înţelegerea rolului zincului în imunitate. În acrodermatita enteropatică, numărul de celule T este redus, răspunsul limfoproliferativ la mitogeni este diminuat, nivelurile hormonilor timici sunt mai scăzute, hipersensibilitatea cutanată întârziată este scăzută şi fagocitoza PMN, chemotaxia şi activităţile citotoxice sunt afectate. Toate aceste efecte sunt reversibile la administrarea şi absorbţia adecvată a zincului.46

Zincul are un rol vital în multe reacţii ale sistemului imunitar; de exemplu, promovează legarea complementului (C1q) de complexul imunitar, acţionează ca un protector împotriva daunelor catalizate de fier de către radicalii liberi, acţionează sinergic cu vitamina A, este necesar pentru transformarea limfocitelor, acţionează independent asupra limfocitelor ca mitogen şi este un cofactor necesar în activarea factorului timic seric. In vitro, zincul inhibă creşterea mai multor virusuri, inclusiv rinovirusuri, picornavirusuri, togavirusuri, virusul herpes simplex şi virusul vaccinia.47

Nutriţia adecvată cu zinc este deosebit de importantă la vârstnici, iar suplimentarea cu zinc la subiecţii vârstnici are ca rezultat un număr crescut de celule T şi răspunsuri imune mediate celular îmbunătăţite.47

Pastilele pentru gât care conţin zinc au devenit populare în tratamentul răcelii comune, ca urmare a unui studiu clinic dublu-orb în 1984, care a demonstrat că pastilele care conţin zinc au redus semnificativ durata medie a răcelilor obişnuite cu 7 zile. După 7 zile, 86% dintre cei 37 de subiecţi trataţi cu zinc nu au avut simptome, comparativ cu 46% dintre cei 28 de subiecţi trataţi cu placebo. Studii suplimentare au confirmat aceste rezultate.49 Deoarece dozele mari de zinc pot afecta efectiv funcţia imunitară, nu se poate recomanda un aport zilnic mai mare de 150 mg de zinc pentru mai mult de 1 săptămână.

Seleniu

Seleniul, în rolul său vital în glutation peroxidază, afectează toate componentele sistemului imunitar, inclusiv dezvoltarea şi exprimarea tuturor leucocitelor. Deficienţa de seleniu duce la deprimarea funcţiei imune, în timp ce suplimentarea cu seleniu are ca rezultat creşterea şi/sau restabilirea funcţiilor imune. S-a descoperit că deficitul de seleniu inhibă rezistenţa la infecţii prin afectarea leucocitelor şi a funcţiei timusului, în timp ce suplimentarea cu seleniu (100 până la 200 mcg/zi) s-a dovedit că stimulează leucocite şi funcţia timusului.50-53

Capacitatea suplimentării cu seleniu de a îmbunătăţi funcţia imunitară depăşeşte cu mult restabilirea nivelurilor de seleniu la persoanele cu deficit de seleniu. De exemplu, într-un studiu, suplimentarea cu seleniu (200 mcg/zi) la indivizi cu concentraţii normale de seleniu în sânge a dus la o îmbunătăţire cu 118% a capacităţii limfocitelor de a ucide celulele tumorale şi o creştere cu 82,3% a activităţii celulelor natural killer. în consecinţă, rata proliferării leucocitelor şi diferenţierii în forme capabile să omoare celulele tumorale şi microorganismele. Regimul de suplimentare nu a produs modificări semnificative ale nivelurilor de seleniu din sânge ale participanţilor. Rezultatele au indicat că efectele de

îmbunătăţire a sistemului imunitar ale seleniului la oameni necesită suplimente peste aportul alimentar normal.

p ÎMBUNĂTĂREA FUNCŢIA TIMUSULUI

Poate cea mai eficientă metodă de restabilire a unui sistem imunitar sănătos este utilizarea măsurilor pentru îmbunătăţirea funcţiei timusului. Promovarea activităţii optime a glandei timus implică următoarele:

Prevenirea involuţiei sau contracţiei timice prin asigurarea unui aport alimentar adecvat de nutrienţi antioxidanti

Utilizarea nutrienţilor care sunt necesari în fabricarea sau acţiunea hormonilor timici

Antioxidanţi

Glanda timus prezintă o dezvoltare maximă imediat după naştere. În timpul procesului de îmbătrânire, glanda timus suferă un proces de contracţie sau involuţie. Motivul acestei involuţii este că glanda timus este extrem de susceptibilă la daunele radicalilor liberi şi oxidative cauzate de stres, radiaţii, infecţii şi boli cronice.

Mulţi pacienţi cu funcţie imunitară afectată, precum şi afecţiuni asociate cu imunitate afectată (de exemplu, sindromul de oboseală cronică, cancer, sindromul imunodeficienţei dobândite) experimentează o stare de dezechilibru oxidativ caracterizată printr-un număr mai mare de prooxidanţi decât de antioxidanţi în sistemele lor. Această situaţie este destul de dăunătoare funcţiei timusului. Unul dintre modalităţile principale prin care antioxidanţii afectează sistemul imunitar, în special imunitatea mediată de celule, poate fi protejarea glandei timus de deteriorare. Nutrienţii antioxidanti cei mai importanţi pentru protejarea timusului includ carotenii, vitamina C, vitamina E, zincul şi seleniul.

Nutrienţi

Mulţi nutrienţi funcţionează ca cofactori importanţi în fabricarea, secreţia şi funcţionarea hormonilor timici. O deficienţă a oricăruia dintre aceşti nutrienţi are ca rezultat scăderea acţiunii hormonului timic şi afectarea funcţiei imunitare. Zincul, vitamina B6 şi vitamina C sunt probabil cele mai importante. S-a demonstrat că suplimentarea cu aceşti nutrienţi îmbunătăţeşte funcţia hormonilor timici şi imunitatea mediată de celule.

Zincul este probabil mineralul critic implicat în funcţia glandei timus şi în acţiunea hormonului timusului. Zincul este implicat în aproape fiecare aspect al imunităţii. Când nivelurile de zinc sunt scăzute, numărul de

Celulele T sunt reduse, nivelurile hormonilor timici sunt mai scăzute şi multe funcţii WBC critice pentru răspunsul imunitar lipsesc grav. Toate aceste efecte sunt reversibile cu administrarea şi absorbţia adecvată a zincului.54,55

P BOTANICE

S-a demonstrat că multe plante medicinale au efecte antibacteriene, antivirale şi imunostimulatoare. O discuţie completă este în afara domeniului de aplicare al acestui capitol, dar, din fericire, mai multe substanţe botanice care îmbunătăţesc imunitatea (de exemplu, Echinacea, Hydrastis canadensis şi Panax ginseng), sunt discutate în profunzime în Secţiunea 5. O plantă care va fi descrisă în această secţiune este rădăcina Astragalus membranaceus, un medicament tradiţional chinezesc utilizat pentru infecţiile virale. Studiile clinice din China au arătat că este eficient atunci când este utilizat profilactic împotriva răcelii comune.56 De asemenea, sa demonstrat că reduce durata şi severitatea simptomelor în tratamentul acut al răcelii comune, precum şi că creşte numărul de leucocite la persoanele cu leucopenie cronică.

Cercetările la animale au arătat că Astragalus funcţionează aparent prin stimularea mai multor factori ai sistemului imunitar, inclusiv creşterea activităţii fagocitare a monocitelor şi macrofagelor, creşterea producţiei de INF şi a activităţii celulelor ucigaşe naturale, îmbunătăţirea activităţii celulelor T şi potenţarea altor mecanisme antivirale. La şoarecii imunodepresivi, sa descoperit că Astragalus inversează anomaliile celulelor T cauzate de ciclofosfamidă, radiaţii şi îmbătrânire.58 Ca şi în cazul echinaceei, polizaharidele conţinute în rădăcina Astragalus membranaceus contribuie la efectele de îmbunătăţire a sistemului imunitar.

Drojdie beta-glucani şi ciuperci medicinale

Extractele şi preparatele din drojdie de panificaţie şi ciuperci medicinale precum maitake (Grifola frondosa), shiitake (Lentinus edodes), reishi (Ganoderma lucidum) şi Cordyceps sinensis au efecte semnificative de îmbunătăţire a sistemului imunitar. O mare parte din această activitate se datorează prezenţei Ş-glucanilor. Numeroase studii in vitro, in vivo şi clinice au arătat că drojdia şi Ş-glucanii fungici activează leucocite prin legarea de receptori precum dectina-1 de pe membranele exterioare ale neutrofilelor, macrofagelor, celulelor ucigaşe naturale şi celulelor T citotoxice. reacţie în lanţ care duce la creşterea activităţii imune. Pe lângă creşterea capacităţii neutrofilelor şi macrofagelor de a înghiţi şi distruge microbii, celulele canceroase şi alte celule străine, legarea stimulează producţia de proteine de semnalizare importante ale sistemului imunitar, cum ar fi IL-1, IL-2 şi limfokinele. Aceşti activatori imunitari sporesc apărarea prin activarea celulelor imune.

Una dintre cele mai bine cercetate surse de Ş-glucan este Wellmune WGP, o particulă întreagă de glucan compusă din 1,3-1,6-Ş-glucan derivat din pereţii celulari ai unei drojdii de panificaţie (Saccharomyces cerevisiae). Odată absorbit, Wellmune este preluat de macrofage şi digerat în fragmente mai mici şi eliberat lent în câteva zile. Fragmentele se leagă de neutrofile, prin receptorul 3 al complementului, şi le sporesc activitatea. Începând cu 2011, au fost efectuate şase studii clinice dublu-orb cu Wellmune WGP, care demonstrează rezultate pozitive în reducerea semnelor, simptomelor, frecvenţei şi duratei infecţiilor respiratorii superioare. Într-un studiu efectuat pe alergători de maraton, Wellmune WGP a redus semnificativ simptomele infecţiei tractului respirator superior (de exemplu, durere în gât, nas înfundat etc.) la subiecţii de testare. În plus, grupul Wellmune a

raportat scoruri cu 22% mai mari în vigoare, reducerea cu 48% a oboselii, reducerea cu 38% a tensiunii şi o reducere cu 38% a confuziei faţă de grupurile de control.61

Într-un studiu dublu-orb în timpul sezonului de răceală şi gripă, comparativ cu grupul placebo, grupul Wellmune WGP a raportat: (1) nicio incidenţă a febrei în comparaţie cu 3,5 incidenţe pe o perioadă de 90 de zile; (2) nu este nevoie să luaţi o „zi de boală" de la serviciu sau de la şcoală, comparativ cu 1,38 zile de muncă/şcoală ratate pentru grupul placebo; şi (3) o creştere a sănătăţii generale, inclusiv a energiei fizice şi a bunăstării emoţionale.62

În cel mai recent studiu efectuat pe 122 de voluntari sănătoşi, participanţii care au luat zilnic 250 mg de Wellmune WGP timp de 12 săptămâni au raportat o reducere cu 58% a simptomelor infecţiei tractului respirator superior, în comparaţie cu persoanele care au luat un placebo. Aceşti subiecţi au experimentat, de asemenea, îmbunătăţiri ale nivelurilor de energie în comparaţie cu grupul placebo.63

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

O provocare majoră pentru clinicianul cu discernământ este să determine care dintre factorii precedenţi este cheia pentru reactivarea sau susţinerea sistemului imunitar al pacientului. Regimul prezentat aici este conceput ca o abordare generală şi trebuie adaptat nevoilor specifice ale pacientului pentru a maximiza efectele dorite şi a limita tratamentul inutil.

Măsuri generale

Odihnă (odihnă la pat mai bine).

Beţi cantităţi mari de lichide (de preferinţă sucuri de legume diluate, supe şi ceaiuri de plante).

Limitaţi consumul de zahăr simplu (inclusiv zaharuri din fructe) la mai puţin de 50 g/zi.

Suplimente

Formula multivitamine si minerale de mare potenta

Vitamina C, 500 până la 1000 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide, 1000 mg/zi

Vitamina A, 2500 UI/zi, sau Ş-caroten 25.000 UI/zi

Vitamina D, 2000 UI/zi

Zinc, 30 mg/zi

Botanice

Toate dozele de substanţe botanice trebuie administrate de trei ori pe zi.

Echinacea spp.

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai), 0,5 până la 1 g

Plantă liofilizată, 325 până la 650 mg

Suc din porţiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%, 2 până la 3 ml

Tinctură (1:5), 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă),

150 până la 300 mg

Astragalus membranaceus

Rădăcină uscată (sau ca decoct), 1 până la 2 g

Tinctură (1:5), 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (0,5% 4-hidroxi-3-metoxi izoflavonă), 100 până la 150 mg

Drojdie şi ciuperci medicinale

Doza de Wellmune WGP utilizată în studiile clinice a fost de 250 mg de 1,3-1,6-Ş-glucan pe zi. Pentru maitake, doza se bazează pe greutatea corporală şi conţinutul de Ş-glucan exprimat ca fracţie MD sau D (de obicei 0,5 până la 1,0 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală pe zi). Doza pentru shiitake şi reishi se bazează pe nivelurile de dozare istorice ale ciupercilor uscate de 6 până la 9 g/zi.

REFERINȚE

Campeau S, Day HE, Helmreich DL, et al. Principiile psihoneuroendocrinologiei. Psihiatru Clin North Am. 1998;21: 259-276.

Olff M. Stresul, depresia şi imunitatea: rolul stilurilor de apărare şi de coping. Psihiatrie Res. 1999;85:7-15.

Padgett DA, Glaser R. Cum influenţează stresul răspunsul imunitar. Trends Immunol. 2003;24:444-448.

Mulla A, Buckingham JC. Reglarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal de către citokine. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1999;13: 503-521.

Matalka KZ. Răspunsuri induse de neuroendocrine şi citokine la minute, ore şi zile de stres mental. Neuro Endocrinol Lett. 2003;24: 283-292.

Elenkov IJ. Glucocorticoizii şi echilibrul Th1/ Th2. Ann NY Acad Sci. 2004;1024:138-146.

Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, et al. Stresul cronic modifică răspunsul imun la vaccinul cu virusul gripal la adulţii în vârstă. Proc Natl Acad Sci US A. 1996;93:3043-3047.

Burns VE, Carroll D, Drayson M, et al. Evenimentele de viaţă, stresul perceput şi răspunsul anticorpilor la vaccinarea antigripală la adulţii tineri şi sănătoşi. J Psychosom Res. 2003;55:569-572.

MacDonald CM. Un chicot pe zi îl ţine pe doctor departe: umor terapeutic şi râs. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2004;42:18-25.

Kusaka Y, Kondou H, Morimoto K. Stilul de viaţă sănătos este asociat cu o activitate mai mare a celulelor ucigaşe naturale. Prev Med. 1992;21:602-615.

Nakachi K, Imai K. Influenţe de mediu şi fiziologice asupra activităţii celulelor ucigaşe naturale umane în relaţie cu bunele practici de sănătate. Jpn J Cancer Res. 1992;83:789-805.

Morimoto K, Takeshita T, Inoue-Sakurai C, et al. Stilul de viaţă şi starea de sănătate mintală sunt asociate cu activităţile celulelor ucigaşe naturale şi activate de limfokine. Sci Total Environ. 2001;270:3-11.

Heiser P, Dickhaus B, Opper C şi colab. Modificările sistemului de apărare ale gazdei după privarea de somn sunt urmate de tulburări de dispoziţie şi de funcţionare psihosocială. World J Biol Psihiatrie. 2001;2:89-94.

Marcos A, Nova E, Montero A. Modificările sistemului imunitar sunt condiţionate de nutriţie. Eur J Clin Nutr. 2003;57 (supliment 1):S66-S69.

Chandra RK. Nutriţia şi sistemul imunitar de la naştere până la bătrâneţe. Eur J Clin Nutr. 2002;56(suppl 3):

S73-S76.

Chandra RK. Impactul stării nutriţionale şi al suplimentelor nutritive asupra răspunsurilor imune şi a incidenţei infecţiilor la persoanele în vârstă. Aging Res Rev. 2004;3:91-104.

Sanchez A, Reeser J, Lau H, et al. Rolul zaharurilor în fagocitoza neutrofilă umană. Am J Clin Nutr. 1973;26: 1180-1184.

Ringsdorf Jr WM, Cheraskin E, Ramsay Jr RR. Zaharoza, fagocitoza neutrofila si rezistenta la boli. Dent Surv. 1976;52:46-48.

Nauss K, Bernstein J, Alpert S şi colab. Transformare deprimată a limfocitelor într-un sistem de cultură a sângelui întreg după ingestia orală de glucoză. Cercetare în nutriţie. 1984;4:819-822.

Mann G. Ipoteza: rolul vitaminei C în angiopatia diabetică. Perspect Biol Med. 1974;17:210-217.

Mann G, Newton P. Transportul membranar al acidului ascorbic. Ann NY Acad Sci. 1975;258:243-252.

Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obezitate şi relaţii cu funcţia imună. Obes Rev. 2001;2:131-134.

Hersoug LG, Linneberg A. Legătura dintre epidemiile de obezitate şi bolile alergice: obezitatea induce scăderea toleranţei imune? Alergie. 2007;62:1205-1211.

Waddell CC, Taunton OD, Twomey JJ. Inhibarea limfoproliferării prin plasmă hiperlipoproteinemică. J Clin Invest. 1976;58:950-954.

Dianzani M, Torrielli M, Canuto R, et al. Influenţa îmbogăţirii cu colesterol asupra activităţii fagocitare a macrofagelor de şobolan. J Pathol. 1976;118:193-199.

De Simone C, Ferrari M, Lozzi A, et al. Vitamine şi imunitate. II. Influenţa l-carnitinei asupra sistemului imunitar. Enzimol Acta Vitaminol. 1982;4: 135-140.

De Simone C, Ferrari M, Meli D, et al. Reversibilitatea de către l-carnitină a imunosupresiei induse de o emulsie de ulei de soia, glicerol şi lecitină din ou. Arzneimittelforschung. 1982;32: 1485-1488.

Frank J, Witte K, Schrodl W, şi colab. Alcoolismul cronic determină condiţionarea dăunătoare a imunităţii înnăscute. Alcool Alcool. 2004;39:386-392.

Semba RD. Vitamina A, imunitate şi infecţie. Clin Infect Dis. 1994;19: 489-499.

Seifter E, Rettura G, Seiter J, et al. Acţiunea timotrofică a vitaminei A. Fed Proc. 1973;32:947.

Bendich A. Vitamina C şi răspunsurile imune. Tehnologia alimentară. 1987;41: 112-114.

Scott J. Despre asemănările biochimice ale acidului ascorbic şi interferonului. J Theor Biol. 1982;98:235-238.

Bendich A, Langseth L. Efectele asupra sănătăţii ale suplimentării cu vitamina C: o revizuire.

J Am Coll Nutr. 1995;14:124-136.

Jacob RA, Sotoudeh G. Funcţia şi statutul vitaminei C în bolile cronice. Nutr Clin Care. 2002;5:66-74.

Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, et al. Flavonoide: aspecte vechi şi noi ale unei clase de medicamente terapeutice naturale. Life Sci. 1999;65:337-353.

Kamen DL, Tangpricha V. Vitamina D şi acţiuni moleculare asupra sistemului imunitar: modularea înnăscută şi a autoimunităţii (recenzie). J Mol Med. 2010;88:441-450.

Hewison M. Vitamina D şi sistemul imunitar: noi perspective asupra unei teme vechi. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39:365-379.

Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, et al. Funcţiile imunologice ale sistemului endocrin al vitaminei D. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2003;49:277-300.

Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamina D: modulator al sistemului imunitar. Curr Opin Pharmacol. 2010;10:482-496.

Maruotti N, Cantatore FP. Vitamina D şi sistemul imunitar. J Reumatol. 2010;37:491-495.

Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM şi colab. Vitamina D pentru tratamentul şi prevenirea bolilor infecţioase: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. Endocr Pract. 2009;15: 438-449.

Kelleher J. Vitamina E şi răspunsul imun. Proc Nutr Soc. 1991;50: 245-249.

Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Suplimentarea cu vitamina E şi

Răspunsul imun in vivo la subiecţii vârstnici sănătoşi: un studiu controlat randomizat. JAMA. 1997;277:1380-1386.

Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamina E şi infecţiile tractului respirator la rezidenţii în vârstă de azil de bătrâni: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2004;292:828-836.

Stockman J. Infecţii şi fier: prea mult lucru bun? Am J Dis Copil. 1981;135:18-20.

Hadden JW. Tratamentul deficitului de zinc este o imunoterapie. Int J Imunofarmacol. 1995;17:697-701.

Walker CF, Black RE. Zincul şi riscul de boli infecţioase. Annu Rev Nutr. 2004;24:255-275.

Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reducerea duratei răcelilor obişnuite cu pastile de gluconat de zinc într-un studiu dublu-orb. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1984;25:20-24.

Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV şi colab. Pastile de gluconat de zinc pentru tratarea răcelii: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med. 1996;125:81-88.

Kiremidjian-Schumacher L, Stotzky G. Seleniul şi răspunsurile imune. Mediu Res. 1987;42:277-303.

Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. Suplimentarea cu seleniu şi funcţiile celulelor imune umane. II. Efect asupra limfocitelor citotoxice şi a celulelor ucigaşe naturale. Biol Oligoelem Res. 1994;41:115-127.

Roy M, Kiremidjian-Schumacher L, Wishe 60. HI, et al. Suplimentare cu seleniu

şi funcţiile celulelor imune umane. eu.

Efectul asupra proliferării limfocitelor şi asupra expresiei receptorului de interleukină 2. Biol 61. Oligoelem Res. 1994;41:103-114.

Broome CS, McArdle F, Kyle JA, et al. O creştere a aportului de seleniu îmbunătăţeşte funcţia imunitară şi manipularea poliovirusului

la adulti cu statut marginal de seleniu. 62. Am J Clin Nutr. 2004;80:154-162.

Dardenne M, Pleau JM, Nabarra B, et al.

Contribuţia zincului şi a altor metale la activitatea biologică a factorului timic seric. Proc Natl Acad Sci US A. 63.

1982;9:5370-5373.

Bogden JD, Oleske JM, Munves EM, et al.

Zinc şi imunocompetenţă la vârstnici: date de bază privind nutriţia şi imunitatea zincului la subiecţii nesuplimentaţi. Am J Clin Nutr. 1987;46: 101-109.

Chang HM, dar PPH. Farmacologia şi aplicaţiile materiei medicale chinezeşti. Singapore: World Scientific; 1986: 1041-1046.

Zhao KS, Mancini C, Doria G. Îmbunătăţirea răspunsului imun la şoareci prin extracte de Astragalus membranaceus. Imunofarmacologie. 1990;20: 225-233.

Chu DT, Wong WL, Mavligit GM. Imunoterapie cu plante medicinale chinezeşti. I. Restaurarea imună a reacţiei locale xenogene grefă-versus-gazdă la pacienţii cu cancer prin Astragalus membranaceus fracţionat in vitro. J Clin Lab Immunol. 1988;25:119-123.

Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM. Recunoaşterea beta-glucanilor de către sistemul imunitar înnăscut. Immunol Rev. 2009;230:38-50.

Infestarea cu protozoare intestinale şi boli sistemice

Leo Galland, MD, FACP, FACN

P INTRODUCERE

Tractul gastrointestinal este cel mai mare organ de supraveghere imună din organism, găzduind două treimi din populaţia totală de limfocite.1 Celulele T reglatoare joacă un rol crucial în rândul limfocitelor care răspund la infestarea cu protozoare, astfel încât infestarea parazitară poate modifica mediul răspunsului imun, exercitând un impact major asupra răspunsurilor sistemice, inclusiv reactivitatea sistemului digestiv şi reactivitatea imunologică în absenţa autoimunităţii. reclamaţii.3-7

p PROTOZOARE

Giardia spp.

Giardioza umană poate provoca astm bronşic,8,9 urticarie,10-14 artrită,5,14-17 şi uveită18, probabil prin inducerea hipersensibilităţii imunologice. Urticaria indusă de Giardia a fost asociată cu imunoglobulina E (IgE) specifică anti-Giardia, care nu se găseşte numai la pacienţii cu simptome intestinale. Producţia de IgE este asociată cu o activitate crescută a moleculelor de adeziune vasculară şi intercelulară.19 Giardia poate provoca, de asemenea, boli sistemice prin malabsorbţie sau pierdere de proteine, care pot apărea fără diaree.20 Deficit de fier,21,22 niveluri scăzute de caroten şi folat23 şi absorbţia anormală a acidului folic şi a vitaminei B,224-2 rezultă din acidul folic şi vitamina A,224-2. giardioza şi se adaugă la povara bolii, chiar şi la pacienţii care par bine hrăniţi.25 Giardioza poate induce, de asemenea, creşterea excesivă a bacteriilor intestinale subţiri20,27 şi candidoza jejunală28, fiecare dintre acestea putând cauza în mod independent simptome sistemice. G. lamblia poate acţiona şi ca vector pentru virusurile ARN dublu catenar.29

Giardioza a fost identificată la 61 din 218 pacienţi consecutivi care s-au prezentat la clinica medicală a autorului cu o plângere principală de oboseală cronică.30 Simptomele pacienţilor cu şi fără giardioză sunt prezentate în Tabelul 57-1. Giardioza a fost puternic asociată cu mialgie, slăbiciune musculară, sentimente asemănătoare gripei, transpiraţii, adenopatie şi un diagnostic anterior de sindrom de disfuncţie imunitară oboseală cronică (CFIDS). Vindecarea giardiozei a dus la eliminarea oboselii şi a simptomelor „virale” asociate (mialgie, transpiraţii, senzaţii asemănătoare gripei) în 70% din cazuri şi într-o anumită atenuare a oboselii în 18%. Asocierea dintre protozoarele intestinale şi oboseala cronică la pacienţii fără tulburări digestive proeminente poate să nu se limiteze la giardioză. Într-o prezentare nepublicată, autorul a raportat că 80% dintre pacienţii cu diagnostic de CFIDS care au fost infectaţi cu protozoarul Blastocystis hominis au prezentat o îmbunătăţire semnificativă a oboselii asociată cu tratamentul care a îndepărtat protozoarele din probele de scaun. indusă de presiune.32-34

Entamoeba histolytica

Infestarea cronică cu Entamoeba histolytica a fost asociată cu fenomene autoimune, inclusiv apariţia de anticorpi la celulele epiteliale colonice35 şi dezvoltarea colitei ulcerative după vindecarea colitei amibiene.36 Reacţiile autoimune extraintestinale la amibiaza intestinală includ un caz de dezvoltare a anticorpilor antifosfolipide şi sindrom deepvembol7 cu anticorpi antifosfolipide şi sindromul vetrombol77. de poliartrită simetrică mimând reumatoida

TABELUL 57-1 Simptome sistemice ale pacienţilor cu sindrom de disfuncţie imună de oboseală cronică

Modificat din Galland L, Lee M, Bueno H, et al. Infecţia cu Giardia lamblia ca cauză a oboselii cronice. J Nutr Med 1990;2:27-32.

artrita.5,38'41 Diareea, poliartrita si anticorpii antinucleari circulanti s-au dezvoltat la un militar din Statele Unite puternic infestat cu Endolimax nana, o amiba presupusa nepatogena.42 Metronidazolul a inversat rapid toate anomaliile. Artrita amebiană poate fi un exemplu de reumatism parazitar, o poliartropatie inflamatorie produsă de complexe antigen-anticorp circulant.43,44 Sindromul Reiter (artrita, uveită şi uretrită) a fost raportat ca o complicaţie a infecţiei cu alte două protozoare intestinale, Crypto'Cyclosporidium şi 44'Cyclosporidium484'. cayetanensis a provocat, de asemenea, sindromul Guillain-Barre, o neuropatie autoimună severă.49

E. histolytica conţine o lectină solubilă care este mitogenă pentru limfocitele T.50,51 Activarea celulelor T helper de către această lectină poate induce replicarea virusului imunodeficienţei umane (HIV) in vivo. Într-un raport, proteina solubilă E. histolytica, deşi nu este mitogenă în sine, a indus replicarea HIV în cultura de ţesut a limfocitelor obţinute de la trei din şapte bărbaţi cu infecţie cronică cu HIV.52 Infecţia cu E. histolytica şi alţi paraziţi poate promova dezvoltarea sindromului de imunodeficienţă dobândită la indivizii infectaţi cu HIV, asociate cu apariţia epidemiologică preexistentă a infecţiei intestinale54. de sarcomul Kaposi în rândul bărbaţilor homosexuali din Statele Unite.55 Deşi influenţa tratării infecţiei intestinale cu protozoare asupra evoluţiei infecţiei cu HIV nu a fost studiată sistematic, tratamentul infestării cu helminţi intestinali a scăzut încărcătura virală HIV în rândul pacienţilor africani cu SIDA.56 Sinergismul dintre paraziţii intestinali şi alţi limfotrofii a fost considerat o explicaţie patologică a burticiei limfotrofice7. leucemie şi/sau limfom cu celule T la adulţi.58

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Infecţia cu protozoare este de obicei diagnosticată cu examinarea scaunului; totuşi, compararea rezultatelor microscopiei scaunului şi a aspiraţiei duodenale a arătat în mod constant că scaunul nu poate conţine paraziţi identificabili chiar şi la apogeul giardiozei acute. abordare pe o bază rentabilă, având în vedere siguranţa terapiilor medicale actuale.61 Un caz similar ar putea fi făcut pentru tratarea pacienţilor cu boli cronice cu risc

crescut de infecţie parazitară din cauza rezidenţei, călătoriilor, practicilor sexuale sau contextului în care a apărut boala.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Artemisia annua

Numeroase substanţe naturale au activitate antiprotozoare. Cea mai studiată este Artemisia annua (dulce Annie sau qinghao), o plantă care dă lactona artemisinină (qinghaosu), care stă la baza unei noi clase de compuşi antimalarici larg utilizaţi în Asia şi Africa. Activitatea sa, cel puţin în tratamentul malariei simiene, este sporită prin administrarea concomitentă de ulei de ficat de cod şi diminuată prin administrarea concomitentă de vitamina E. Artemisinina are toxicitate scăzută. Pe lângă activitatea sa antibiotică, stimulează macrofagele, o componentă importantă a răspunsului imun la infestarea cu protozoare.63 Artemisinina poate induce avortul dacă este administrată în timpul sarcinii.

Berberina

Alcaloidul berberina poate fi extras din rădăcinile mai multor specii de plante, în special Berberis aquifolium (struguri Oregon), rădăcină Hydrastis canadensis (goldenseal) şi Coptis chinensis (fire de aur). Berberina are activitate protostatică şi protocidă împotriva E. histolytica, G. lamblia şi B. hominis.64'66 A demonstrat beneficii în tratamentul giardiozei la copii.67

Allium sativum şi Juglans nigra

Allium sativum (usturoi) și Juglans nigra (nuc negru) au o istorie lungă de utilizare ca antimicrobiene. Alicina inhibă creșterea E. histolytica în cultură68 și poate fi responsabilă pentru activitatea antimicrobiană a usturoiului.69 Lipsesc studiile umane privind eficacitatea usturoiului și a nucii negre în tratamentul infecțiilor cu protozoare.

Mijlocul bacterian intestinal

Mediul bacterian intestinal poate fi important în tratamentul infestării cu protozoare, în special pentru organismele colonice precum E. histolytica. Tulpinile patogene de E. histolytica sunt capabile să evite liza atât prin căile clasice, cât şi pe cele alternative ale complementului. Bacteriile intestinale, în special Escherichia coli, sunt necesare pentru rezistenţa la complement şi pentru virulenţa amebiană.70 Gitler şi Mirelman71 au sugerat că bacteriile ingerate au scăzut potenţialul redox din parazit şi au permis amibelor să scape de distrugerea de către enzimele oxidative. nepatogen până la invaziv prin cultivarea amebelor cu flora intestinală a pacienţilor care au fie boală invazivă, fie fără simptome. Tratamentul optim al infecţiei cu protozoare necesită nu numai administrarea de substanţe antimicrobiene, ci şi strategii care vizează îmbunătăţirea funcţiei factorilor de rezistenţă intestinală, cum ar fi IgA secretoare şi funcţia fagocitelor şi crearea unui mediu bacterian care nu este prietenos cu paraziţii.

P CONCLUZIE

Infestarea cu protozoare intestinale este o cauză semnificativ subrecunoscută a bolilor sistemice. Infestările nediagnosticate cu Giardia spp., E. histolytica şi alte organisme au fost asociate cu diverse boli, cum ar fi artrita, astmul, sindromul Reiter, urticaria şi uveita, CFIDS, rata crescută de progresie a infecţiei cu HIV şi o gamă largă de disfuncţii sistemice, cum ar fi oboseala, malabsorbţia musculară şi deficienţa musculară. Eradicarea eficientă a protozoarelor poate avea ca rezultat un răspuns clinic surprinzător de rapid şi complet.

REFERINȚE

Targan SR, Kagnoff MF, Brogan MD, et al. Mecanisme imunologice în bolile intestinale. Ann Intern Med. 1987;106: 854-870.

Belkaid Y, Liesenfeld O, Maizels RM. A 99-a conferinţă Dahlem despre infecţie, inflamaţie şi tulburări inflamatorii cronice: inducerea şi controlul celulelor T reglatoare în tractul gastrointestinal: consecinţe pentru răspunsurile imune locale şi periferice. Clin Exp Immunol. 2010;160:35-41.

Wilhelm RE. Urticarie asociată cu giardioza lamblia. J Alergie. 1958;28: 351-353.

Kennou MF, Jenayah S, Rekhis M, et al. Manifestarea cutanată a giardiozei: unele cazuri clinice. Arch Inst Pasteur Tunis. 1980;57:257-260: [franceză].

Galland L. Infecţia cu protozoare intestinale este o cauză comună nebănuită a bolii cronice. J Advancement Med. 1989; 2: 529-552.

Pasqui AL, Savini E, Saletti M, et al. Urticarie cronică şi infecţie cu blastocystis hominis: raport de caz. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8:117-120.

Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, et al. Prevalenţa paraziţilor intestinali în rândul persoanelor cu boli alergice de piele. J Parasitol. 2003;89:490-492.

Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, et al. Relaţie posibilă între boala alergică şi infecţia cu Giardia lamblia. Ann Alergie. 1993;70:210-213.

Lopez-Brea M, Sainz T, Camarero C, et al. Giardia lamblia asociată cu astm bronşic şi anticorpi serici şi diaree cronică la un copil cu giardioză. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1979;73:600.

Harris RH, Mitchell JH. Urticarie cronică datorată Giardia lamblia. Arch Dermatol Syphilol. 1949;59:587-589.

Webster BH. Infecţia umană cu Giardia lamblia. Am J Dig Dis. 1958;3:64-71.

Dellamonica P, Le Fichoux Y, Monnier B, et al. Sindrom dizenteric şi urticarie în giardioză. Nouv Presse Med. 1976;5:1913: [franceză].

Weisman BL. Infecţia cu urticarie şi Giardia lamblia. Ann Alergie. 1979;42:91.

Farthing MJ, Chong SK, Walker-Smith JA. Fenomene alergice acute în giardioză. Lancet. 1983;2:1428.

Goobar JP. Simptome articulare în giardioză. Lancet. 1977;1:1010-1011.

Woo P, Panayi GS. Artrita reactiva datorita infestarii cu Giardia lamblia.

J Reumatol. 1984;11:719.

Shaw RA, Stevens MB. Artrita reactivă a giardiozei: raport de caz. JAMA. 1987;258:2734-2735.

Carroll ME, Anast BP, Birch CL. Giardioza si uveita. Arch Oftalmol. 1961;65: 775-778.

Mahmoud MS, Salem AA, Rifaat MM. Giardioza umană ca etiologie a alergiei cutanate: rolul moleculelor de adeziune şi interleukina-6. J Egipt Soc Parasitol. 2004;34:723-737.

Sherman P, Liebman WM. Enteropatie aparentă cu pierdere de proteine asociată cu giardioză. Am J Dis Copil. 1980;134: 893-894.

Gonen C, Yilmaz N, Yalcin M, et al. Randamentul diagnostic al biopsiilor duodenale de rutină în anemie cu deficit de fier: un studiu din Anatolia de Vest. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:37-41.

Kasirga E, Gulen H, Simşek A, et al. Coexistenţa anemiei feriprive simptomatice şi a hiperplaziei limfoide nodulare duodenale datorate giardiozei: raport de caz. Pediatr Hematol Oncol. 2009;26:57-61.

Brasitus TA. Paraziţi şi malabsorbţie. Clin Gastroenterol. 1983;12:495-510.

Quihui-Cota L, Astiazărăn-Garcia H, Valencia ME, et al. Impactul Giardia intestinalis asupra statusului vitaminei A la şcolari din nord-vestul Mexicului. Int J Vitam Nutr Res. 2008;78:51-56.

Astiazaran-Garcia H, Lopez-Teros V, Valencia ME, et al. Infecţia cu Giardia lamblia şi implicaţiile ei pentru depozitele de vitamina A din ficat la şcolari. Ann Nutr Metab. 2010;57:228-233.

Girard C, Dereure O, Blatiere V, et al. Deficit de vitamina A frinodermie asociată cu giardioza cronică. Pediatr Dermatol. 2006;23:346-349.

Tompkins AM, Wright SG, Drasar BS şi colab. Colonizarea bacteriană a mucoasei jejunale în giardioză. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1978;72:33-36.

Naik SR, Rau NR, Vinayak VK, et al. Prezenţa Candida albicans în jejunul uman normal şi Giardia lamblia infectat. Ann Trop Med Parasitol. 1978;72:493-494.

Den Hollander N, Riley D, Befus D. Imunologia Giardiei. Parasitol astăzi. 1988;4:124-133.

Galland L, Lee M, Bueno H, et al. Infecţia cu Giardia lamblia ca cauză a oboselii cronice. J Nutr Med. 1990;2:27-32.

Galland L. Diagnostic şi tratament centrat pe pacient pentru sindromul de oboseală cronică. Prezentat la sesiunea ştiinţifică anuală a Academiei Americane de Medicină a Mediului, Virginia Beach, VA, 7 octombrie 1994.

Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, et al. Urticaria acută asociată cu forme amiboide ale Blastocystis sp. subtipul 3. Acta Derm Venereol. 2008;88:80-81.

Gupta R, Parsi K. Urticaria cronică datorată Blastocystis hominis. Australi

J Dermatol. 2006;47:117-119.

Cassano N, Scoppio BM, Loviglio MC, et al. Remisiunea urticariei de presiune întârziată după eradicarea Blastocystis hominis. Acta Derm Venereol. 2005;85: 357-358.

Salem E, Zaki SA, Moneim WA, et al. Autoanticorpi în colita amibiană. J Egipt Med Asoc. 1973;56:113-118.

Sturgess I, Greenfield SM, Teare J, et al. Colita ulcerativă care se dezvoltă după dizenteria amibiană la un pacient hemofilic cu SIDA. Intestin. 1992;33:408-410.

Korkmaz C, Harmanci E, Metintas I, et al. Sindromul antifosfolipidic asociat cu amibiaza intestinală. Scand J Infect Dis. 2001;33:938-940.

Zinneman HH. Zece cazuri de amebiază cu plângeri artritice. Am J Dig Dis. 1950;17:343-344.

Rappaport EM, Rossieu AX, Rosenblum LA. Artrita datorata amibiazei intestinale.

Ann Intern Med. 1951;34:1224-1231.

Kasliwal RM. Colon şi boală. J Assoc Physicians India. 1970;18:739-744.

Singh IP, Das SK, Sharma P, et al. Anticorpi la Entamoeba histolytica la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Trop Gastroenterol. 1985;6:141-144.

Burnstein SL, Liakos S. Reumatismul parazitar care se prezintă ca artrită reumatoidă. J Reumatol. 1983;10:514-515.

Bocanegra TS, Espinoza LR, Bridgeford PH şi colab. Artrita reactivă indusă de infestarea parazită. Ann Intern Med. 1981;94:207-209.

Solomons NW. Giardioza: implicaţii nutriţionale. Rev Infect Dis. 1982;4: 859-869.

Cron RQ, Sherry DD. Sindromul Reiter asociat cu gastroenterita criptosporidală. J Reumatol. 1995;22:1962-1963.

Collings S, Highton J. Artrita reactivă cu criptosporidium. NZ Med J. 2004;117:1.

Sing A, Bechtold S, Heesemann J, et al. Sindromul Reiter în urma simptomelor prelungite ale infecţiei cu Cyclospora. Emerg Infect Dis. 2001;7:453-454.

Connor BA, Johnson EJ, Soave R. Sindromul Reiter în urma simptomelor prelungite ale infecţiei cu Cyclospora. Emerg Infect Dis. 2001;7:453-454.

Richardson Jr RF, Remler BF, Katirji B, et al. Sindromul Guillain-Barre după infecţia cu Cyclospora. Nervul muscular. 1998;21:669-671.

Chen ZC, Herrmann F, Koleski F şi colab. Factorul mitogenic pentru celulele T inductor/helper din extractele de Entamoeba histolytica. Acta Acad Med Wuhan. 1985;5:213-216.

Petri Jr WA, Ravdin JI. Tratamentul bărbaţilor homosexuali infectaţi cu Entamoeba histolytica. N Engl J Med. 1986;315:393.

Croxson S, Mildvan D, Mathews H, et al. Inducerea specifică antigenului Entamoeba histolytica a replicării virusului imunodeficienţei umane. J Clin Microbiol. 1988;26:1304-1308.

Pearce RB, Abrams DI. Entamoeba histolytica la bărbaţii homosexuali. N Engl J Med. 1987;316:690-692.

Archer DL, Glinsman WH. Infecţii enterice şi alţi cofactori în SIDA. Immunol Astăzi. 1985;6:292-294.

Abrams DI. Relaţia dintre sarcomul Kaposi şi paraziţii intestinali în rândul bărbaţilor homosexuali din Statele Unite. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1990;3:S44-S46.

Wolday D, Mayaan S, Mariam ZG, et al. Tratamentul viermilor intestinali este asociat cu scăderea încărcăturii virale plasmatice HIV. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 2002;31: 56-62.

Burkitt DP. Descoperirea limfomului Burkitt. Cancer. 1983;51:1777-1786.

Tajima K, Tominaga S, Shimizu H, et al. O ipoteză privind etiologia leucemiei/limfomului cu celule T la adulţi. Gann. 1981;72: 684-691.

Rosenthal P, Liebman WM. Studiu comparativ al examinărilor scaunelor, aspirației duodenale și Entero-Test pediatric pentru giardioză la copii. J Pediatr. 1980;96: 278-279.

Kamath KR, Murugasu R. Un studiu comparativ al patru metode de detectare a Giardia lamblia la copiii cu boală diareică și malabsorbție. Gastroenterol. 1974;66:16-21.

Muennig P, Pallin D, Sell RL și colab. Eficiența costurilor a strategiilor de tratare a paraziților intestinali la imigranți. N Engl J Med. 1999;340: 773-779.

Hien TT, White NJ. Qinghaosu. Lancet. 1993;341:603-608.

Tang W, Eisenbrand G. Medicamente chinezești de origine vegetală. Berlin: Springer-Verlag; 1992:159-174.

Kaneda Y, Torii N, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creșterii și structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia și Trichomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85: 417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Yang LQ, Singh M, Yap EH și colab. Răspunsul in vitro al Blastocystis hominis împotriva medicinei tradiționale chineze. J Etnofarma- macol. 1996;55:35-42.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129: 866.

Mirelman D, Monheit D, Varon S. Inhibarea creșterii Entamoeba histolytica de către alicină, principiul activ din extractul de usturoi (Allium sativum). J Infect Dis. 1987;156:243-244.

Wright CW, Phillipson JD. Produse naturale și dezvoltarea de medicamente antiprotozoare selective. Phytother Res. 1990;4:127-139.

Wittner M, Rosenbaum RM. Rolul bacteriilor în modificarea virulenței

E. histolytica: studii ale amibelor din culturi axenice. Am J Trop Med Hyg. 1970;19:755-761.

Gitler C, Mirelman D. Factori care contribuie la comportamentul patogen al Entamoeba histolytica. Annu Rev Microbiol. 1986; 40:237-261.

Mirelman D, Bracha R, Chayen A, et al. Entamoeba histolytica: efectul condițiilor de creștere și al asociaților bacterieni asupra modelelor izoenzimelor și virulenței. Exp Parasitol. 1986;62:142-148.

CAPITOLUL 58

Maldigestia

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Digestia, absorbţia şi eliminarea adecvate sunt necesare pentru a obţine beneficiile nutriţionale din alimente. Orice întrerupere a acestor procese cauzează probleme de sănătate substanţiale şi de obicei progresive în întregul corp. Acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra disfuncţiei digestive şi modalităţi de îmbunătăţire a digestiei. Pentru tulburări specifice ale tractului digestiv (de exemplu, sindromul colonului iritabil, ulcere peptice, boală inflamatorie a intestinului, boala celiacă), vezi Secţiunea 6. Pentru informaţii despre diferitele proceduri de laborator pentru evaluarea funcţiei digestive (de exemplu, analiză cuprinzătoare a scaunului digestiv, evaluarea permeabilităţii intestinale, testul respiraţiei pentru creşterea excesivă a bacteriilor intestinale subţiri), vezi Secţiunea 2.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Indigestie

Termenul de indigestie este adesea folosit de pacienti pentru a descrie o senzatie de gaz sau de plenitudine in abdomen. Poate fi folosit şi pentru a descrie „arsuri la stomac". Într-un sondaj efectuat pe peste 20.000 de adulţi din Statele Unite, prevalenţa globală a cel puţin 1 simptom gastrointestinal superior a fost raportată la 45% dintre cei chestionaţi (pe baza perioadei precedente de 3 luni); simptomele au inclus arsuri la stomac, saţietate precoce, pierderea poftei de mâncare şi plenitudine postprandială (balonare).1 Aceste simptome de indigestie pot fi atribuite unui număr foarte mare de cauze, inclusiv nu numai creşterea secreţiei de acid, ci şi scăderea secreţiei de acid şi alţi factori digestivi şi enzime.

Indigestia este de obicei tratată cu antiacide sau medicamente care blochează acidul, fie alese de pacienţi fără prescripţie medicală, fie prescrise de medici. Utilizarea acestor agenţi

va creşte în mod obişnuit pH-ul gastric peste 3,5, inhibând efectiv acţiunea pepsinei, enzima implicată în digestia proteinelor care poate fi iritante pentru stomac. Deşi creşterea pH-ului poate reduce simptomele, de asemenea, afectează substanţial digestia proteinelor şi disocierea mineralelor. În plus, modificarea pH-ului poate afecta negativ flora microbiană intestinală, inclusiv promovarea unei creşteri excesive a Helicobacter pylori. În cele din urmă, majoritatea medicilor orientaţi către nutriţie consideră că lipsa de acid, nu excesul, este adevăratul vinovat la majoritatea pacienţilor cu indigestie.

Conform sondajelor, majoritatea oamenilor folosesc antiacide pentru a ameliora simptomele esofagitei de reflux.2 Cu toate acestea, esofagita de reflux este cauzată cel mai adesea de supraalimentare, nu de producţia excesivă de acid. Alte cauze comune sunt următoarele:

Obezitatea

Fumatul de tigari

Ciocolată

Alimente prajite

Băuturi carbogazoase

Alcool

Cafea

Aceşti factori fie cresc presiunea intraabdominală, fie scad tonusul sfincterului esofagian.

Arsurile cronice la stomac pot fi, de asemenea, un semn al unei hernie hiatale. Cu toate acestea, deşi 50% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani au hernii hiatale, doar 5% dintre pacienţii cu hernii hiatale suferă de fapt de esofagită de reflux. Poate cel mai eficient tratament al esofagitei cronice de reflux şi al herniilor hiatale simptomatice este de a

CASETA 58-1 Semne şi simptome comune ale acidităţii gastrice scăzute

Balonare, eructaţii, arsuri şi flatulenţă imediat după masă Un sentiment de „plinătate” după masă

Indigestie, diaree sau constipaţie

Alergii alimentare multiple

Greaţă după administrarea de suplimente

Mâncărime în jurul rectului

Unghii slabe, decojite şi crăpate

Vase de sânge dilatate în obraji şi nas

Acnee

Deficit de fier

Paraziţi intestinali cronici sau floră anormală

Alimente nedigerate în scaun

Infecţii cronice cu Candida

Gazoarea tractului digestiv superior

utilizaţi gravitaţia. Recomandarea standard este de a plasa pur şi simplu blocuri de 4 inci sub stâlpii patului la capul patului pacientului. Această ridicare a capului este foarte eficientă în multe cazuri. O altă recomandare pentru vindecarea esofagului este folosirea lemnului dulce glicirizat.

Uleiul de mentă cu acoperire enterică s-a dovedit a fi foarte util în cazurile de dispepsie nonulceroasă şi esofagită de reflux. Pentru mai multe informaţii, vezi Capitolul 105, Mentha piperita (Menta).

hipoclorhidrie

La pacientul cu indigestie cronică, mai degrabă decât să se concentreze pe blocarea procesului digestiv cu antiacide, abordarea naturală se concentrează pe sprijinirea digestiei. Deşi se vorbeşte multe despre condiţiile de hiperaciditate, o cauză mai frecventă a indigestiei este lipsa secreţiei de acid gastric. Multe simptome şi semne sugerează afectarea secreţiei de acid gastric şi o serie de boli specifice au fost asociate cu debit insuficient de acid gastric.3-13 Sunt enumerate în Casetele 58-1 şi 58-2.

Mai multe studii au arătat că capacitatea de a secreta acid gastric scade odată cu vârsta.14-16 Unele studii au constatat o aciditate scăzută a stomacului la mai mult de jumătate dintre subiecţii cu vârsta peste 60 de ani. Cea mai bună metodă de diagnosticare a lipsei de acid gastric este analiza gastrică Heidelberg (vezi capitolul 18).17 Wright18 a sugerat că răspunsul la o provocare cu bicarbonat în timpul analizei gastrice Heidelberg, nu doar pH-ul de repaus, a fost adevăratul test al capacităţii funcţionale a stomacului de a secreta acid.

Deoarece analiza acidului gastric Heidelberg nu este disponibilă pe scară largă, un studiu clinic cu suplimente de acid clorhidric (HCl) poate fi utilizat aşa cum este descris în Anexa 7.

Etiologie

Ca şi boala ulcerului peptic, aclorhidria şi hipoclorhidria au fost legate de creşterea excesivă a bacteriei H. pylori. Aproximativ 90% până la 100% dintre pacienţii cu ulcer duodenal,

70% dintre pacienţii cu ulcer gastric şi aproximativ 50% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani sunt pozitivi pentru H. pylori.19 Prezenţa H. pylori este determinată prin măsurarea nivelului de anticorpi împotriva H. pylori, precum şi prin materialul de cultură sau saliva recoltat în sânge sau în saliva. ca măsurarea respiraţiei pentru uree. Un test de respiraţie este, de asemenea, disponibil pentru evaluarea activităţii curente a H. pylori.

Se crede că debitul gastric scăzut predispune la colonizarea cu H. pylori, iar colonizarea cu H. pylori creşte pH-ul gastric, creând astfel un scenariu de feedback pozitiv şi crescând probabilitatea de colonizare a stomacului şi a duodenului de către alte organisme. Pacienţii cu H. pylori experimentează un răspuns exagerat la creşterea pH-ului cu terapia antisecretorie.21 Eradicarea H. pylori este asociată cu o revenire la aciditatea gastrică normală şi raportul pepsinogenului.22

Deşi abordarea tipică a medicinei convenţionale este să se concentreze numai pe agentul infecţios, factorii obişnuiţi de apărare a gazdei sunt la fel sau mai importanţi. Din păcate, cercetările s-au concentrat pe eradicarea organismului şi există puţine informaţii despre factorii de protecţie împotriva infecţioşii. Factorii de protecţie propuşi împotriva daunelor intestinale induse de H. pylori sunt menţinerea unui pH scăzut şi asigurarea unor mecanisme adecvate de apărare antioxidantă.23-25 Nivelurile scăzute de vitamina C şi vitamina E şi alţi factori antioxidanti din sucul gastric par să ducă nu numai la progresia colonizării H. pylori, ci şi să contribuie la formarea ulcerului, deoarece mecanismul prin care H. pylori este mai oxidativ, oxidativ şi intestinal26. starea şi producţia de acid gastric par să explice observaţia că majoritatea persoanelor infectate cu H. pylori nu suferă de ulcer peptic sau cancer gastric; pentru mai multe informaţii despre abordările naturale pentru eradicarea H. pylori, vezi capitolul 198.

Un medicament natural care poate fi util împotriva H. pylori care nu este discutat în capitolul 198 este lactoferina bovină. Lactoferina exercită acţiune antimicrobiană cu spectru larg, deoarece s-a dovedit a fi eficientă în inhibarea creşterii protozoarelor, drojdiilor, bacteriilor şi viruşilor care cauzează boli. Mai importantă decât capacitatea sa de a ucide efectiv organismele este descoperirea că lactoferina previne ataşarea organismelor cauzatoare de boli de celulele care căptuşesc gura şi întregul tract gastrointestinal. În acelaşi timp, lactoferina este un stimulent puternic al bacteriilor care promovează sănătatea, cum ar fi speciile Bifidobacteria şi Lactobacillus. Prin prevenirea creşterii bacteriilor dăunătoare, promovând în acelaşi timp creşterea Bifidobacteriilor benefice, lactoferina ajută la dezvoltarea florei intestinale adecvate.

Tratamentul medical standard al infecţiei cu H. pylori este un curs de tratament de 1 sau 2 săptămâni numit terapie triplă. Aceasta implică administrarea a două antibiotice pentru a ucide bacteriile şi a unui medicament supresor de acid. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, lactoferina în monoterapie sau în combinaţie cu terapia triplă poate fi în curând tratamentul de elecţie. Într-un studiu, 151 de pacienţi testaţi pozitiv pentru H. pylori cu simptome de indigestie au primit fie terapie triplă în monoterapie, fie cu lactoferină. Starea H. pylori evaluată la 8 săptămâni după terminarea tratamentului a indicat o rată de eradicare de

95,9% pentru grupul care a primit lactoferină; celălalt grup a avut doar o rată de eradicare de 72,5%.27 Doza eficientă de lactoferină în această aplicaţie este de 300 mg/zi.

Insuficienţă pancreatică

Cel mai sever nivel al insuficienţei pancreatice exocrine (EPI) este observat în fibroza chistică. Următorul ca severitate este EPI asociat cu stadiile târzii ale pancreatitei. Aceste cauze mai severe ale EPI sunt cel mai adesea uşor de recunoscut, dar cauzele EPI uşoare sunt mai insidioase şi dificil de diagnosticat. Atât simptomele fizice, cât şi testele de laborator pot fi utilizate pentru a evalua funcţia pancreatică la pacienţii la care se suspectează EPI uşor. Simptomele comune ale EPI sunt balonarea şi disconfortul abdominal, gazele, indigestia şi trecerea alimentelor nedigerate în scaun. Pentru diagnosticul de laborator, o analiză cuprinzătoare a scaunului şi a digestive (discutate în capitolul 27) este destul de utilă. În plus, măsurarea concentraţiilor de elastază 1 fecală folosind un test imunosorbent legat de enzime este un test indirect acceptat al funcţiei pancreatice exocrine. Prezintă sensibilitate şi specificitate mai mare pentru EPI decât determinarea chimotripsinei fecale şi este comparabilă cu testele orale ale funcţiei pancreatice, cum ar fi testul pancreolauril.28

Suplimente cu enzime pancreatice

Produsele cu enzime pancreatice sunt un tratament eficient pentru EPI şi sunt utilizate pe scară largă. Cele mai multe preparate comerciale sunt preparate din pancreas de porc proaspăt (adică pancreatină) (vezi capitolul 111 pentru o discuţie completă).

Dozajul enzimelor pancreatice se bazează pe nivelul activităţii enzimatice a unui anumit produs, aşa cum este definit de Farmacopeea Statelor Unite (USP). Un produs de enzimă pancreatică (pancreatină) 1x are în fiecare miligram nu mai puţin de 25 de unităţi USP de activitate amilază, nu mai puţin de 2,0 unităţi USP de activitate lipază şi nu mai puţin de 25 de unităţi USP de activitate protează. Pancreatinei cu potenţă mai mare i se dă un număr întreg care indică puterea sa. De exemplu, un extract pancreatic nediluat cu putere completă care este de 10 ori mai puternic decât standardul USP ar fi denumit 10x USP. Produsele cu putere completă sunt preferate produselor cu pancreatină cu potenţă scăzută, deoarece produsele cu potenţă mai mică sunt adesea diluate cu sare, lactoză sau galactoză pentru a obţine puterea dorită (de exemplu, 4x sau 1x). Doza recomandată pentru un produs cu enzime pancreatice 10x USP este de obicei de 350 până la 1000 mg de trei ori pe zi, imediat înainte de mese, când este utilizat ca ajutor digestiv şi cu 10 până la 20 de minute înainte de masă sau pe stomacul gol când sunt dorite efecte antiinflamatorii.

Produsele enzimatice sunt adesea acoperite enteric, în primul rând pentru a proteja lipaza porcină mai fragilă. Cu toate acestea, unele studii au arătat că preparatele enzimatice fără acoperire enterică depăşesc de fapt produsele cu acoperire enterică dacă sunt administrate înainte de masă (în scopuri digestive) sau pe stomacul gol (pentru efecte antiinflamatorii). În general, nu există o diferenţă semnificativă în răspunsul clinic la diferite forme de livrare a pancreatinei.29

Alternativele la pancreatina porcină includ plante (de exemplu, bromelainăpapainăetc.) şi enzime extrase din diverşi microbi sau drojdie (de exemplu, Aspergillus oryzae). Aceste enzime sunt mai rezistente la secreţiile digestive şi au o gamă mai largă de activitate, inclusiv intervalul de pH (vezi Capitolul 71, Bromelainăşi Capitolul 106, Preparate de enzime microbiene). Un studiu dublu-orb, încrucişat, la 17 pacienţi cu EPI sever şi steatoree, a comparat efectele unui preparat de enzime pancreatice neacoperite cu acoperire enterică (360.000 lipază U/zi), un preparat cu enzimă pancreatică acoperită enteric (100.000 lipază U/zi) şi a unui preparat de enzimă pancreatică lipază/zi zi).30 Toate cele trei preparate de tratament din ambele grupuri au produs o reducere semnificativă a greutăţii totale zilnice a scaunului şi a excreţiei totale zilnice de grăsime fecală în comparaţie cu martorii. Este interesant de subliniat, totuşi, că preparatul de enzime fungice a produs beneficii similare la trei sferturi din doza de enzimă pancreatică acoperită enteric şi o cincime din doza preparatului de enzimă pancreatică neacoperită cu acoperire enterică.

REFERINȚE

Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalenţa şi impactul socioeconomic al tulburărilor gastrointestinale superioare în Statele Unite: rezultatele studiului US Upper Gastrointestinal. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:543-552.

Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. De ce oamenii aparent sănătoşi folosesc tablete antiacide? Am J Gastroenterol.

1983;78:257-260.

Bray GW. Hipoclorhidria astmului în copilărie. QJ Med. 1931;24: 181-197.

Rabinowitch IM. Aclorhidria şi semnificaţia sa clinică în diabetul zaharat. Am J Dig Dis. 1949;18:322-333.

Capper WM, Butler TJ, Kilby JO, et al. Litiază biliară, secreţie gastrică şi dispepsie flatulentă. Lancet. 1967;1:413-415.

Rawls WB, Ancona VC. Urticarie cronică asociată cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Rev Gastroenterol. 1951;18:267-271.

Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influenţa aciditățiigastrice asupra infecţiilor enterice bacteriene şi parazitare: o perspectivă. Ann Intern Med. 1973;78:271-276.

De Witte TJ, Geerdink PJ, Lamers CB,

et al. Hipoclorhidrie şi hipergastrinemie în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1979;38:14-17.

Ryle JA, Barber HW. Analiza gastrică în acnee rozacee. Lancet. 1920;2: 1195-1196.

Ayres S. Secretia gastrica in psoriazis, eczeme si dermatite herpetiforme. Arch Dermatol. 1929; iulie: 854-859.

Dotevall G, Walan A. Secreţia gastrică de acid şi factor intrinsec la pacienţii cu hiper şi hipotiroidism. Acta Med Scand. 1969;186:529-533.

Howitz J, Schwartz M. Vitiligo, aclorhidrie şi anemie pernicioasă. Lancet. 1971;1:1331-1334.

Howden CW, Hunt RH. Relaţia dintre secreţia gastrică şi infecţie. Intestin. 1987;28:96-107.

Rafsky HA, Weingarten M. Un studiu al răspunsului secretor gastric la vârstnici. Gastroenterol. 1947; mai: 348-352.

Davies D, James TG. O investigaţie asupra secreţiei gastrice a o sută de persoane normale de peste şaizeci de ani. BJM. 1930;i:1-14.

Baronul JH. Studii ale producţiei de acid bazal şi de vârf cu un test de histamină crescut. Intestin. 1963;4:136-144.

Mojaverian P, Ferguson RK, Vlasses PH şi colab. Estimarea timpului de rezidenţă gastrică a capsulei Heidelberg la om: efectul variaţiei compoziţiei alimentelor. Gastroenterol. 1985;89:392-397.

Wright J. O propunere pentru testarea standardizată de provocare a capacităţii de secreţie a acidului gastric folosind sistemul de radiotelemetrie al capsulei Heidelberg. J John Bastyr Col Nat Med. 1979;1:3-11.

Berstad K, Berstad A. Infecţia cu Helicobacter pylori în boala ulcerului peptic. Scand J Gastroenterol. 1993;28:561-567.

Sarker SA, Gyr K. Mecanisme de apărare non-imunologice ale intestinului. Intestin. 1992;33:987-993.

Verdu EF, Armstrong D, Fraser R, et al. Efectul statusului Helicobacter pylori asupra pH-ului intragastric în timpul tratamentului cu omeprazol. Intestin. 1995;36:539-543.

Kato S, Matsukura N, Matsuda N, et al. Normalizarea nivelului pH-ului şi a mucoasei gastrice după eradicarea H. pylori în restul stomacului. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(suppl 2):S258-S261.

Shibata T, Imoto I, Taguchi Y, et al. Secreţia acidă ridicată poate proteja mucoasa gastrică de leziunile cauzate de amoniacul produs de Helicobacter pylori la pacienţii cu ulcer duodenal. J Gastroenterol Hepatol. 1996;11:674-680.

Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, et al. Infecţia cu Helicobacter pylori şi nivelurile de vitamina C ale sucului gastric: impactul eradicării. Dig Dis Sci. 1995;40:615-621.

Phull PS, Price AB, Thorniley MS şi colab. Concentraţiile de vitamina E în stomacul şi duodenul uman: corelaţie cu infecţia cu Helicobacter pylori. Intestin. 1996;39:31-35.

Baik SC, Youn HS, Chung MH şi colab. Creşterea leziunilor oxidative ale ADN-ului în mucoasa gastrică umană infectată cu Helicobacter pylori. Cancer Res. 1996;56:1279-1282.

Di Mario F, Aragona G, Dal Bo N, et al. Utilizarea lactoferinei bovine pentru eradicarea Helicobacter pylori. Dig Liver Dis. 2003;35:706-710.

Dominici R, Franzini C. Fecal elastaza-1 ca test pentru funcţia pancreatică: o revizuire. Clin Chem Lab Med. 2002;40:325-332.

Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK şi colab. Revizuire sistematică: eficacitatea şi siguranţa suplimentelor de enzime pancreatice pentru insuficienţa pancreatică exocrină. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:57-72.

Schneider MU, Knoll-Ruzicka ML, Domschke S, et al. Terapia de substituţie a enzimelor pancreatice: efecte comparative ale pancreatinei microsferice convenţionale şi acoperite enteric şi preparatelor de enzime fungice stabile la acid asupra steatorreei în pancreatita cronică. Hepatogas-troenterol. 1985;32:97-102.

Nutriţie sportivă

Jade Teta, ND, CSCS şi Keoni Teta, ND, LAc, CSCS

A deveni mai slab, mai rapid, mai puternic şi a avea performanţe mai bune pentru mai mult timp, în timp ce rămâneţi sănătoşi, este speranţa fiecărui atlet, de la războinicul de weekend până la profesioniştii de elită. Nutriţia sportivă se referă la stimularea performanţei, recuperarea de la stres, dezvoltarea rapidă a abilităţilor şi menţinerea compoziţiei corporale optime pentru sport. În acest capitol vom acoperi problemele pertinente legate de nutriţia sportivă, inclusiv suplimentarea pentru performanţă, fitness şi pierderea grăsimilor.

P NUTRIȚIE ȘI PERFORMANȚĂ

Nutriţie de performanţă şi pierdere de grăsime

Înainte de a începe discuţia despre nutriţia sportivă, este util să acoperim subiectul compoziţiei corporale. Excelenţa şi participarea la sport au mult de-a face cu atingerea şi menţinerea unei compoziţii corporale ideale. Sportivii caută să optimizeze raportul corect dintre ţesutul muscular şi greutatea grăsimii care să permită cel mai bun avantaj de performanţă în sportul lor. De multe ori, simpla participare la sport îmbunătăţeşte compoziţia corporală. Cu toate acestea, atunci când nu o face, un atlet poate, uneori, să caute

să crească masa musculară sau să-şi scadă greutatea grăsimilor. În plus, pasionatul mediu de sport recreaţional, care nu este implicat în partea competitivă a atletismului, va adopta adesea obiceiurile alimentare ale sportivilor de elită în sportul la care participă. Acesta poate fi un punct de confuzie.

„Paradigma glicogenului" este un mod de a gândi la performanţa sportivă care urmăreşte să maximizeze stocarea zahărului muscular. Acesta, se crede, este cel mai bun mod de a creşte intensitatea antrenamentului, de a accelera recuperarea şi de a îmbunătăţi performanţa. Această dogmă a glicogenului a dus la confuzie pentru sportivi şi pasionaţii de exerciţii fizice în ceea ce priveşte exerciţiile optime pentru îmbunătăţirea compoziţiei corporale. Se ştie de ceva timp că maximizarea stocării de glicogen creşte performanţa sportivilor de anduranţă. Într-un studiu din 1991, Wagenmakers et al1 au arătat acest efect în mod concludent. Cu toate acestea, acest studiu a arătat, de asemenea, o asociere negativă directă între stocarea glicogenului şi arderea grăsimilor. Alte studii au arătat că exerciţiile fizice efectuate într-o stare de epuizare în glicogen pot avea beneficii pentru creşterea pierderii de grăsime.2-4

Această informaţie are consecinţe pentru sportivi şi războinici de weekend. Uneori, pierderea de grăsime este scopul cheie al unui atlet. Când acest lucru devine cazul, poate fi important să modificaţi filosofia centrată pe glicogen de a maximiza performanţa la o abordare care se concentrează în schimb pe pierderea de grăsime. Practicienii din domeniul sănătăţii care lucrează cu sportivii şi populaţia generală ar fi înţelept să-şi amintească asocierea pozitivă a glicogenului cu performanţa şi asocierea negativă cu pierderea de grăsime.

Preocupări legate de dietă pentru sportivi

Nutriţia pentru performanţa la exerciţii implică alimentarea organismului pentru performanţă. Acest lucru necesită resurse energetice optime pentru a compensa cheltuiala calorică în timpul exerciţiilor fizice. Activităţile sportive pot folosi resurse semnificative. Exerciţiile de mare intensitate zilnică pot arde de la 600 la 1200 de calorii/zi.5-8 Sportivii de elită, cum ar fi cicliştii profesionişti, pot arde până la 12.000 de calorii/zi, necesitând un aport caloric compensator mare. Nevoile calorice atât de ridicate pot fi extrem de greu de obţinut prin alimente.5-12 Acest lucru face necesară suplimentarea sportivilor care urmează un antrenament intens.

Furnizorii de servicii medicale care consiliază sportivii cu privire la nutriţie trebuie să ţină cont de multe lucruri. Pe lângă problemele calorice descrise, există şi alte probleme.

Mulţi sportivi care suferă stresul intens de antrenament pot experimenta pierderea poftei de mâncare, mai ales după exerciţii intense.13 Sportivii sunt adesea sub constrângerile unor programe strânse de competiţie şi cerinţe de călătorie care pot întrerupe mesele programate. Având în vedere programele de antrenament deja strânse, sportivii pot deveni rapid copleşiţi de considerentele legate de mâncare.

Pentru a ţine seama de aceste probleme, sportivii implicaţi în antrenamente intense ar trebui să depună eforturi pentru a se asigura că muşchiul nu este pierdut şi greutatea este menţinută. Aceasta înseamnă să consumaţi mese bogate în calorii şi gustări care sunt convenabile pentru stilul de viaţă al unui sportiv. Deşi trebuie subliniate alimentele reale şi integrale, va fi adesea necesară utilizarea de batoane proteice, shake-uri înlocuitoare de masă, băuturi cu electroliţi şi suplimente nutritive cu vitamine şi minerale. Sportivii ar trebui să mănânce între patru şi şase mese pe zi şi ar trebui să mănânce la intervale de timp constant. Timpul mesei şi gustare în jurul antrenamentului este, de asemenea, un aspect important pentru a reumple energia şi pentru a ajuta la refacere.13 Este important de înţeles că, fără echilibrul caloric, multe ajutoare de antrenament de susţinere nu vor oferi prea multe avantaje.

Proporţii de macronutrienţi

Pe lângă consideraţiile calorice ale sportivilor, echilibrarea raportului de proteine, grăsimi şi carbohidraţi este de asemenea importantă. Indivizii activi din punct de vedere recreativ sunt de obicei sfătuiţi să consume de la 45% până la 55% carbohidraţi, 10% până la 15% proteine şi 25% până la 35% grăsimi.5-8 Nevoile de macronutrienţi ale sportivilor pot depăşi cu mult aceste cifre. Necesarul de carbohidraţi pentru sportivi poate creşte cu până la 10% pentru a reumple şi a maximiza stocarea glicogenului hepatic şi muscular. Deoarece nivelurile mai mari de carbohidraţi pot fi greu de consumat, pot fi luate în considerare sucurile de fructe, batoanele energetice şi alte alimente comode.

Cercetările legate de aportul de carbohidraţi la sportivi arată că ar putea exista ceea ce numim un „punct de vârf al carbohidraţilor.”7 Acesta este un nivel de carbohidraţi dincolo de care încetează să mai existe un avantaj de performanţă. Cercetările sugerează că organismul poate arde 1 până la 1,1 g de carbohidraţi pe minut, în valoare de aproximativ 60 g de carbohidraţi pe oră de exerciţiu.7 Harger-Domitrovich şi colab.14 au arătat că aproximativ 50 g de carbohidraţi pentru un individ de 165 lb este aportul optim de carbohidraţi pentru sportivi. Aceasta înseamnă 0,27 g de carbohidraţi necesari pe kilogram de greutate corporală în fiecare oră în timpul exerciţiilor fizice.

De asemenea, este interesant de observat că nu toţi carbohidraţii sunt creaţi la fel. Cercetările sugerează că zaharurile compuse în principal din glucoză (maltoză, maltodextrină şi alte polizaharide) sunt arse cu o rată mai mare în comparaţie cu zahărul neglucozat (fructoză, galactoză etc.). Combinaţiile acestor zaharuri par a fi cele mai avantajoase.7 Evaluarea surselor de carbohidraţi cu privire la raporturile relative ale acestor zaharuri poate fi înţeleaptă. Raportul glucoză/fructoză de aproape 1:1 pare optim.

Proteină

Proteinele reprezintă aproximativ jumătate din greutatea uscată a corpului uman şi sunt al doilea cel mai abundent compus din organism după apă. Cercetări recente privind aportul de proteine au arătat că sportivii necesită de două ori sau mai mult din aportul zilnic de referinţă.7,15-20 Acum se recomandă ca sportivii implicaţi în antrenament de volum foarte

mare să consume între 0,7 şi 0,9 g de proteine pe kilogram de greutate corporală pe zi. Aceasta înseamnă între 115 şi 150 g de proteine pe zi pentru un atlet de 165 lb. Aceasta ar fi echivalentul a aproximativ cinci până la şapte porţii de 3 oz de pui, peşte sau alte proteine slabe pe zi. Consideraţiile legate de proteine sunt deosebit de importante pentru sportivii de anduranţă care sunt mai susceptibili la malnutriţia proteică din cauza mediului hormonal catabolic creat de sportul lor.20"22.

Nu toate proteinele sunt la fel. Conţinutul de aminoacizi al surselor de proteine poate varia şi are o influenţă directă asupra calităţii. Diferite tipuri de proteine pot fi descrise ca proteine rapide sau proteine lente.23, 24 Proteinele lente sunt digerate mai uniform şi durează mai mult pentru procesare. Proteinele rapide sunt digerate mai rapid şi permit aminoacizilor să fie rapid disponibili pentru organism. Sursele tipice de proteine rapide şi lente sunt zerul şi, respectiv, cazeina. Furnizorii de asistenţă medicală care lucrează cu sportivi ar putea dori să se uite la proteinele lente ca opţiuni bune de masă, în timp ce proteinele rapide pot fi opţiuni excelente pentru a ajuta performanţa şi recuperarea, sincronizându-le pentru aportul înainte şi după exerciţiu. Cele mai bune surse de proteine sunt grăsimile scăzute şi au o valoare biologică ridicată cu proporţii optime de aminoacizi. Aceste surse includ carnea de pui fără piele, carnea slabă de vită, peştele, albuşurile de ou, laptele degresat, carnea slabă de porc şi proteinele suplimentare din lapte cazeină şi zer.

Societatea Internaţională de Nutriţie Sportivă şi-a publicat poziţia privind aportul de proteine în 2007, subliniind următoarele puncte25: (1) persoanele foarte active ar trebui să consume între 1,4 şi 2 g de proteine pe kilogram de greutate corporală; (2) îngrijorarea că aportul de proteine din acest interval este nesănătos este nefondată;

ar trebui făcute încercări de a obţine proteine din alimente integrale, dar proteinele suplimentare sunt o metodă sigură şi viabilă de aport de proteine;

sincronizarea aportului de proteine înainte şi după exerciţiu poate avea beneficii, inclusiv recuperarea îmbunătăţită şi dezvoltarea masei musculare; şi (5) anumite proteine, cum ar fi aminoacizii cu lanţ ramificat (BCAA) s-au dovedit a fi benefice pentru creşterea ratei sintezei proteinelor, scăderea descompunerii proteinelor şi creşterea recuperării în urma exerciţiilor fizice.6 Indivizii care fac exerciţii necesită mai multe proteine decât omologii lor sedentari.

Grăsime

Aportul de grăsimi pentru sportivi are câteva consideraţii importante şi depinde de obiectivele sportivului şi de starea de antrenament. În general, recomandările atleţilor în ceea ce priveşte grăsimile ar trebui să fie la sau puţin mai mari decât omologii lor non-atleţi sedentari.7 S-a demonstrat că antrenamentul atletic cu volum mare scade concentraţiile de testosteron, iar scăderea aportului de grăsimi poate exacerba acest efect.26-28 Cele mai multe cercetări sugerează că sportivii ar trebui să-şi menţină aportul de grăsimi din alimentaţie la aproximativ 30% din calorii. Cu toate acestea, sportivii de ultra-anduranţă, în special, pot merge mult mai sus. S-a demonstrat că sportivii care urmează regimuri de

antrenament foarte intense tolerează în siguranţă şi beneficiază de dietele care conţin până la 50% din totalul de calorii din grăsimi.29 După cum sa menţionat anterior, pierderea în greutate este ocazional o preocupare pentru sportivi. În aceste cazuri, o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi poate fi recomandabilă, cercetările sugerând o dietă de 0,25 până la 0,5 g de grăsime pe kilogram pe zi.30 Calitatea grăsimilor este, de asemenea, o preocupare. Raportul de acizi graşi polinesaturaţi W-6/W-3 poate fi o preocupare în funcţia sistemului imunitar şi răspunsurile inflamatorii. Aportul de grăsimi saturate poate fi, de asemenea, asociat cu răspunsuri mai optime de testosteron.28 Având în vedere aceste consideraţii despre grăsimi şi înţelegerea emergentă a funcţiei diferite a grăsimilor, este înţelept ca sportivii să consume o gamă largă de grăsimi alimentare, cu un ochi special către echilibrarea raportului W-3/W-6.

Performanţă, recuperare şi sincronizare a nutrienţilor

Sportivii şi cei care lucrează cu ei pot beneficia foarte mult de înţelegerea modului de a programa mesele pentru performanţă şi recuperare. Când vine vorba de nutriţia de performanţă, este util să ne gândim mai întâi la maximizarea capacităţii de stocare (adică, umplerea rezervelor de glicogen hepatice şi musculare) şi la antrenamentul alimentat (adică, a avea nutrienţi consumaţi mai recent pentru a alimenta exerciţiile). iar concurenţa ar trebui să ţină cont de acest lucru. Antrenamentele de dimineaţă sau competiţia vor beneficia de strategiile de încărcare pe timp de noapte, în timp ce competiţiile şi antrenamentele de după-amiază vor beneficia de strategiile de încărcare dimineaţa. S-a demonstrat că un agitat uşor de carbohidraţi şi proteine cu aproximativ 45 de minute (30 până la 60 de minute) înainte de activitate s-a dovedit că îmbunătăţeşte performanţa către sfârşitul activităţii de intensitate ridicată. Includerea proteinelor serveşte, de asemenea, la economisirea ţesutului muscular prin scăderea nevoii organismului de a-şi canibaliza propriul ţesut muscular.32,166.

Deşi sesiunile de exerciţii de mai puţin de o oră nu necesită strategii speciale de nutriţie sau hidratare, sesiunile de exerciţii care durează mai mult sunt necesare. Strategiile care gestionează cerinţele nutriţionale pre, post şi în cadrul antrenamentului pot ajuta în mod dramatic performanţa şi recuperarea. Aici este locul în care soluţiile electrolitice şi băuturile pentru sport consumate înainte şi în timpul efortului au un rol important. Aceste băuturi pot ajuta la prevenirea scăderii zahărului din sânge, la optimizarea hidratării, la înlocuirea mineralelor pierdute şi la reducerea suprimării imunitare care apare după un exerciţiu intens de lungă durată.33,34 Se recomandă o băutură de carbohidraţi de 6% până la 8% cu un amestec egal de glucoză şi fructoză luată la fiecare 20 de minute în timpul exerciţiilor fizice. de stocare de glicogen după exerciţiu.13,33,36,37 Cercetările sugerează că consumul a aproximativ 20 g dintr-o sursă bogată de aminoacizi esenţiali (de exemplu, proteina din zer) combinat cu 40 g dintr-o sursă bună de glucoză (de exemplu, suc de struguri) luate cu 40 de minute înainte de exerciţiu poate fi util şi în decurs de 3 ore după exerciţiu poate îmbunătăţi performanţa şi ajuta la recuperarea. Adăugarea unei cantităţi mici de grăsime poate fi de asemenea utilă în stabilizarea nivelului de glucoză din sânge.36

După exerciţii fizice există o oportunitate unică de a alimenta organismul pentru recuperare. În această „fază de recuperare” strategiile nutriţionale trebuie instituite cât mai curând posibil şi cel puţin în primele 30 de minute de la încetarea exerciţiului. O băutură combinată cu proteine carbohidraţi care conţine aproape un raport de 3:1 carbohidraţi/proteine în decurs de 3 ore după antrenament pare să ofere beneficii de recuperare mai mari decât cantităţi mai mici de carbohidraţi.

Majoritatea sportivilor îşi vor reduce antrenamentul cu o treime până la jumătate cu 2 până la 5 zile înainte de eveniment. În acest timp, poate fi benefic să consumaţi zilnic 200 până la 300 de grame de carbohidraţi în plus. S-a demonstrat că această tehnică maximizează stocarea glicogenului înainte de eveniment şi îmbunătăţeşte performanţa.36

Apă

Cu uşurinţă cel mai benefic ajutor ergogenic este apa. Lucrul pentru a preveni deshidratarea în timpul exerciţiilor este unul dintre cele mai utile eforturi pentru îmbunătăţirea performanţei la efort. Exerciţiile fizice intense pot duce la pierderi semnificative de apă prin transpiraţie. Când acest lichid nu este înlocuit, performanţa atletică va avea de suferit. O pierdere de 2% apă prin transpiraţie poate afecta capacitatea de a concura, iar o pierdere de 4% poate duce la incapacitatea corpului de a se răci în timpul exerciţiului39. Sportivii pot pierde 1 până la 2 L de transpiraţie prin exerciţii fizice pe oră. Din păcate, sportivii nu se pot baza pe percepţia setei pentru a regla echilibrul fluidelor.39 Există mai multe modalităţi obiective prin care sportivii pot măsura pierderile de lichide.39 O modalitate de a asigura o recuperare adecvată a hidratării este ca atleţii să se cântărească înainte şi după exerciţiu şi să bea 3 căni de lichide pe kilogram de greutate pierdută prin exerciţiu. În timpul exerciţiilor intense, sportivii ar trebui să consume 1 până la 2 L de apă sau glucoză şi/sau băutură cu electroliţi pe oră.39,40

Vitamine şi minerale

Acum este recomandat de majoritatea organizaţiilor medicale ca o doză mică de multivitamine să fie consumată zilnic pentru a asigura o stare optimă a vitaminei.7,41 Puţine, dacă există, vitamine şi minerale s-a demonstrat în mod concludent în cercetare că au vreun beneficiu de performanţă. Cu toate acestea, starea nutriţională a unui atlet poate afecta calitatea performanţei, antrenamentului şi recuperării.7,41-44 Atunci când iau în considerare suplimentarea cu vitamine şi minerale pentru sportivi, practicienii din domeniul sănătăţii ar trebui să îşi vadă recomandările în contextul adecvării nutrienţilor. Sportivii pot fi mai sensibili la insuficienţe de vitamine şi minerale, având în vedere problemele menţionate anterior privind nutriţia şi potenţialele deficite calorice. Deşi este posibil să nu existe beneficii directe asupra performanţei, multe vitamine şi minerale ajută la recuperare şi sprijin.7,41-44

Vitamina C şi zincul, în special, au cercetări bune care sugerează o îmbunătăţire a sistemului imunitar în timpul perioadelor intense de antrenament.7 Vitaminele C şi E, împreună cu alţi

nutrienţi antioxidanti, pot, de asemenea, proteja sportivii de daune oxidative excesive, care ar putea duce şi la suprimarea imunităţii.7

Deficienţele minerale sunt deosebit de problematice pentru sportivi. Restabilirea oricăror deficienţe de minerale poate ajuta la performanţă.7 Anumite minerale pot oferi, de asemenea, beneficii pentru optimizarea performanţei. Calciul este un mineral care poate ajuta sportivii. Deşi nu există dovezi că suplimentarea cu calciu îmbunătăţeşte performanţa, la niveluri de supliment de aproximativ 1000 mg/zi s-a demonstrat că ajută sportivii susceptibili la osteoporoză, precum şi îmbunătăţeşte compoziţia corporală.45,46 Suplimentarea cu fosfor poate avea efecte ergogenice atunci când este suplimentată sub formă de fosfat de sodiu, dar nu şi alte forme (fosfat de calciu, fosfat de potasiu etc.47). sunt 4000 mg/zi (1 gram fosfat de sodiu dodecahidrat tribazic de 4 ori/zi) timp de 3 zile pentru îmbunătăţirea rezistenţei. Aportul de sodiu are beneficii pentru antrenamentul la căldură şi reduce riscul de hiponatremie.48 Cu majoritatea mineralelor, ca şi în cazul vitaminelor, beneficiul real pentru sportivi vine atunci când deficienţele identificate sunt corectate. Restabilirea stării de vitamine şi minerale la niveluri optime poate ajuta la performanţa exerciţiului.7,41-44

În acest sens, vitamina D este o consideraţie specială. Deficitul de vitamina D este acum epidemic, iar sportivii au aceleaşi rate de deficienţă ca şi restul publicului.49, 50 Într-un studiu al gimnastelor de elită, 77% s-au dovedit a avea niveluri de vitamina D mai mici de 35 ng/mL, iar o treime completă avea niveluri mai mici de 10 ng/mL. alergători), această constatare a fost deosebit de îngrijorătoare şi subliniază nevoia sportivilor de a asigura un statut adecvat de vitamina D.

Deşi suplimentarea cu vitamina D la cei cu suficientă vitamina D nu pare să mărească performanţa, terapia cu vitamina D administrată sportivilor cu deficit poate îmbunătăţi performanţa.51, 52, 53 Vitamina D este cunoscută pentru rolul său în metabolismul osos. Faptul că muşchiul scheletic are receptori de vitamina D nu este cunoscut în mod obişnuit. Încă din anii 1930, au existat numeroase rapoarte despre efectele benefice ale terapiei cu ultraviolete asupra performanţei atletice.53,54 Există, de asemenea, studii care sugerează că sezonul antrenamentului face diferenţa. Unul dintre aceste studii a arătat că antrenamentul în lunile de vară creează câştiguri mai mari decât acelaşi volum de antrenament toamna sau iarna, în ciuda aceluiaşi stimul.54

Atât la persoanele în vârstă, cât şi la persoanele mai tinere, starea adecvată a vitaminei D afectează funcţia neuromusculară şi poate avea o relaţie specifică cu menţinerea fibrelor musculare de tip 2 cu contracţie rapidă.49,51,53,55,56 într-un studiu efectuat pe sportivii adolescenţi, deficienţa de vitamina D a scăzut puterea şi forţa musculară.57 Nivelurile de vitamina D sunt, de asemenea, legate de oboseală, mialgie şi motivaţie redusă. Studiile la adulţii în vârstă au arătat că nivelurile de vitamina D au fost corelate cu tendinţa de a cădea.58 O meta-analiză a nivelurilor de vitamina D a arătat o reducere cu 20% a riscului de a scădea la cei cu niveluri mai mari.59 Acest lucru s-a datorat probabil capacităţii vitaminei D de a îmbunătăţi viteza de reacţie, echilibrul şi performanţa neuromusculară. O mare parte

din aceasta poate fi explicată prin capacitatea vitaminei D de a ajuta la menţinerea şi chiar la construirea fibrelor musculare de tip 2.

Sportivii trebuie testaţi pentru nivelurile de vitamina D cu un test de laborator cu 25-hidroxi vitamina D seric cu o ţintă între 50 şi 100 ng/mL. Dacă se constată că acestea sunt insuficiente, este recomandabilă o combinaţie de suplimente şi expunere la soare. Pentru restabilirea rapidă a nivelurilor adecvate de vitamina D, s-a demonstrat că 50.000 UI de vitamina D pe săptămână timp de 12 săptămâni ameliorează simptomele deficienţei de vitamina D. Dozele de întreţinere cuprinse între 1000 şi 10.000 UI/zi, în funcţie de expunerea la soare şi de latitudinea de viaţă, ar trebui, de asemenea, luate în considerare pentru a preveni deficienţele.

p EVALUARE

Evaluări de laborator pentru nutriţia sportivă

Deficienţele de nutrienţi pot afecta multe aspecte ale performanţei fizice, refacerii şi funcţiei imunitare. Sportivii, din cauza creşterilor impuse de metabolism, pot prezenta un risc crescut de deficienţe de nutrienţi. Testarea serului este un instrument de încredere şi util pentru diagnosticarea deficienţelor severe de nutrienţi, dar poate fi inadecvat pentru anumite vitamine şi minerale.60 Prin urmare, este util pentru cei care lucrează cu sportivii să aibă instrumente mai funcţionale pentru evaluarea nevoilor metabolice şi nutriţionale.

Testarea sângelui pentru niveluri nutriţionale poate induce în eroare. Concentraţiile serice de nutrienţi sunt strâns reglate de organism şi pot fluctua în funcţie de aportul recent. În plus, unele vitamine şi minerale se găsesc aproape în întregime intracelular. După cum au afirmat Lord şi Bralley în manualul lor Laboratory Evaluations for Integrative and Functional Medicine, „din diferite motive specifice fiecărei vitamine, este posibil ca un individ să aibă niveluri normale serice ale unei vitamine în timp ce prezintă semne de insuficienţă pentru acea vitamină din cauza lipsei unei concentraţii intracelulare adecvate pentru a satisface cerinţele metabolice ale celulelor, 60 este posibil ca serul să nu fie cel mai bun pentru starea nutriţională a acestor factori.”60 toţi nutrienţii. Există acum o serie de analize de laborator care pot oferi mai multe evaluări funcţionale ale stării de nutriţie.60 Cele care pot fi cele mai benefice sunt profilurile hormonilor suprarenali (cortizol şi dehidroepiandrosteron [DHEA]), testarea acidului organic şi analiza nutrienţilor intracelulari.

Testarea hormonilor suprarenalieni

Analiza hormonilor suprarenalii cortizol şi DHEA poate oferi o perspectivă asupra stării de antrenament şi dacă un atlet poate fi supraantrenat sau supra-ajuns.61-63 Cortizolul şi DHEA oferă o bună indicaţie a echilibrului catabolic versus anabolic în organism, precum şi adaptarea neuroendocrină la stres. Testul este simplu şi neinvaziv, implicând colectarea salivară în patru momente în timpul zilei (dimineaţa, prânzul, seara şi noaptea). În funcţie de laborator, testul de cortizol şi DHEA poate oferi şi markeri ai funcţiei imune, cum ar fi

imunoglobulina-A. Toate aceste măsuri sunt importante pentru sportivii care doresc să concureze la niveluri înalte pentru perioade prelungite.

Organismul trece prin patru etape ca răspuns la stres. Etapa 1 apare ca răspuns la stresul acut şi implică creşteri ale cortizolului fără modificări ale DHEA. Etapa 2 implică stres continuu şi este marcată de un vârf susţinut de cortizol cu o creştere corespunzătoare a DHEA. În stadiul 3, când stresul continuă şi devine cronic, nivelul de cortizol scade, în timp ce DHEA rămâne ridicat. În cele din urmă, atât cortizolul, cât şi DHEA cad, o etapă denumită adesea epuizare suprarenală sau stadiul 4.

Testarea sportivilor pentru nivelurile de hormoni suprarenalii oferă îndrumări importante cu privire la terapia nutriţională şi suplimente. Cortizolul este un agent extrem de catabolic, iar nivelurile crescute de cortizol cu DHEA normală până la scăzută indică stres excesiv şi potenţial pierdere musculară.60 Acest lucru necesită un aport crescut de proteine, în special glutamina crescută.64 Nivelurile ridicate de cortizol indică, de asemenea, o nevoie crescută de alţi nutrienţi care sunt uşor epuizaţi prin creşterea activităţii metabolice (de exemplu, magneziu, zinc şi suplimente de vitamina B6, cum ar fi suplimentele de fosfatizol, sertizol, cum ar fi suprimarea cortizolului, sertizolul, pot fi suprimate). poate fi indicat65, la fel ca şi potenţialul pentru suplimentarea cu DHEA şi/sau susţinerea imunităţii.66 Modificări ale hormonilor suprarenalii pot apărea cu mult înainte de apariţia simptomelor clinice şi pot fi utilizate pentru a monitoriza starea antrenamentului şi recuperarea.

Testarea acidului organic

Testarea acidului organic este o analiză utilă care analizează subproduşii metabolici din urină.60 Testul nu măsoară vitaminele şi mineralele reale, ci le evaluează indirect prin măsurarea subproduselor metabolice excretate. Deşi testul nu este diagnostic, poate fi utilizat pentru a analiza consecinţele metabolice ale aportului insuficient de nutrienţi. De asemenea, poate oferi informaţii despre expunerile toxice, nevoia de aminoacizi şi funcţia neuroendocrină.

Grăsimile, proteinele şi carbohidraţii devin acizi carboxilici înainte de a fi arse complet în dioxid de carbon. Aceşti acizi, formaţi de procesele metabolice ale organismului, sunt de obicei scăzuti sau inexistenţi în urină. Când apar perturbări în metabolism din cauza enzimelor ineficiente ca urmare a polimorfismelor genetice şi/sau a lipsei unui cofactor de vitamine sau minerale, subproduşii metabolici se pot acumula în celulă, pot fi eliberaţi în sânge şi apoi încep să apară în urină. Acizii organici care apar pot fi apoi urmăriţi înapoi la căile biochimice cunoscute, indicând o anumită nevoie de nutrienţi.

Având în vedere faptul că aproape toţi nutrienţii devin ergogeni atunci când există o deficienţă sau o nevoie crescută, testarea acidului organic poate fi utilă pentru a înţelege ce nutrienţi pot fi indicaţi pentru un anumit sportiv şi dacă suplimentele pe care le iau în prezent fac treaba. Utilizarea testării acidului organic poate oferi practicienilor din domeniul sănătăţii care lucrează cu sportivii o modalitate de a identifica potenţialele probleme de nutrienţi şi de a consolida căile metabolice cheie.

Analiza nutrienţilor intracelulari

Deoarece mulţi nutrienţi, cum ar fi magneziul, nu sunt bine măsuraţi în ser, o altă analiză funcţională utilă pentru sportivi este analiza nutrienţilor intracelulari.60 Această testare implică extragerea sângelui şi izolarea globulelor albe şi creşterea lor într-un mediu bogat în nutrienţi. Concentraţiile individuale de nutrienţi sunt apoi manipulate una câte una în timp ce se măsoară ratele de creştere a celulelor. Creşterea celulară de la un atlet cu niveluri insuficiente de nutrient va fi mai lentă decât de la un atlet cu niveluri suficiente.67 Acest lucru permite suplimentarea personalizată cu nutrienţi pentru a optimiza nivelurile intracelulare ale tuturor nutrienţilor.

Testarea aminoacizilor

Datorită rotaţiei mari a aminoacizilor necesare în participarea şi recuperarea după exerciţii intense, analiza aminoacizilor poate fi utilă pentru sportivi.60,68 Când se testează sportivii pentru aminoacizi, poate fi utilă măsurarea nivelurilor plasmatice, a urinei şi a acizilor organici. Nivelurile plasmatice oferă cea mai bună indicaţie a utilizării proteinelor şi sunt cele mai validate ştiinţific. Cu toate acestea, aminoacizii urinari pot oferi o mai bună perspectivă asupra defalcării proteinelor din factorii care interferează cu utilizarea aminoacizilor (adică, deficienţa de micronutrienţi sau expunerile toxice). Aceste două măsuri, împreună cu capacitatea de a mapa căile biochimice prin testarea acidului organic, pot oferi unui atlet informaţii aprofundate cu privire la utilizarea proteinelor, defalcarea şi nevoile metabolice.

P EVALUARE CRITICA A AJUTORULUI ERGOGENIC

Este important ca practicianul din domeniul sănătăţii să fie conştient de decalajul mare care există adesea între marketingul suplimentelor şi cercetare. Având în vedere că suplimentele nutriţionale nu sunt reglementate în aceeaşi măsură ca şi produsele farmaceutice şi că există puţine stimulente financiare pentru cercetarea compuşilor naturali, este important să se caute resurse valide şi obiective privind suplimentele nutritive. Când se evaluează dacă un nutraceutic ar putea fi util, este important să se ţină cont de câteva lucruri.7

O primă întrebare bună de pus este „are ştiinţa de bază sens?" Practicienii sănătăţii naturale trebuie să fie buni studenţi la biochimie şi fiziologie. Cunoaşterea compusului şi implicarea acestuia în căile biochimice este un prim pas necesar. Dacă mecanismul de acţiune „are sens" din perspectivă biochimică, ajutorul suplimentar poate avea merit. Un bun exemplu aici este utilizarea nutrientului L-carnitină. Înţelegerea biochimiei acestui nutrient ca cheie în livrarea grăsimii către mitocondrii care urmează să fie arse pentru energie permite bănuiala că ar putea avea pierderi de grăsime şi beneficii de performanţă.

Următoarea întrebare este „este posibil să se livreze nutrienţii într-o formă care poate fi de fapt absorbită şi utilizată de organism?" Deşi un nutrient poate părea un candidat perfect pentru proprietăţile de îmbunătăţire a performanţei, dacă nu poate fi livrat organismului într-o formă sigură, fezabilă şi utilizabilă, nu va avea prea multă utilizare. În cazul L-carnitinei, există mai multe probleme care merită luate în considerare. În primul rând, L-

carnitina nu este bine absorbită; prin urmare, înţelegerea diferitelor forme de livrare este esenţială. L-carnitina legată de tartrat, fumarat sau altă moleculă ar fi cea mai fezabilă pentru livrare? De asemenea, în cazul aminoacizilor precum carnitina, există două forme, L-carnitina şi D-carnitina. L-carnitina este activă în organism, în timp ce D-carnitina nu este şi poate bloca de fapt acţiunea L-carnitinei. Prin urmare, încrederea ar fi mai mică în studiile care utilizează amestecul racemic al acestui nutrient faţă de cele care utilizează L-carnitină pură.

Un alt aspect important este „există vreo cercetare bună asupra substanţei?" Studiile sunt studii in vitro sau in vivo? Au fost studii pe animale sau pe oameni? Mărimea eşantionului a fost suficient de mare? Studiul a fost conceput corespunzător? A fost bine controlat? Studiile clinice pe oameni cu o dimensiune mare a eşantionului care sunt dublu orb şi controlate cu placebo sunt, în mod evident, standardul de aur şi ar trebui să fie ponderate mai greu. Cu toate acestea, aceste tipuri de studii nu există adesea pentru suplimentele de performanţă sportivă, ceea ce reprezintă o mare parte din scepticismul cu privire la ajutoarele de performanţă sportivă. O mare parte din acest scepticism este justificată, deşi reducerea unui supliment doar pe baza lipsei acestor tipuri de studii nu este probabil înţeleaptă.

Unele consideraţii finale ar fi dacă produsul este sigur, legal şi adecvat. În 2006, cel de-al 109-lea Congres a adoptat Legea consumatorului de suplimente alimentare şi medicamente fără prescripţie medicală. Această lege impune companiilor suplimentare să dezvăluie toate plângerile cu privire la produsele lor şi să le pună la dispoziţie publicului. Pentru problemele legate de suplimente de natură mai grave, companiile trebuie să notifice Administraţia pentru Alimente şi Medicamente într-un interval de 2 săptămâni. Există, de asemenea, organismele de consumatori care ajută la poliţişti în industrie. Aceste organizaţii testează în mod independent produsele suplimente împotriva afirmaţiilor de eficacitate şi probleme de contaminare şi pot fi resurse utile pentru cei care sfătuiesc utilizarea suplimentelor. În cele din urmă, există întotdeauna produse care sunt complet sigure care pot prezenta probleme la anumite populaţii. Toate aceste consideraţii trebuie evaluate atunci când se utilizează suplimente nutriţionale.

P PREOCUPĂRI GENERALE DE SĂNĂTATE PENTRU ATLETI

Asociaţia Medicală Americană a sugerat că americanii folosesc vitamine suplimentare pentru a menţine sănătatea; aceste recomandări par deosebit de prudente în lumea atletică. Deşi nu există niciun beneficiu de performanţă pentru utilizarea mai multor vitamine şi minerale, aşa cum sa discutat anterior, sportivii pot fi susceptibili la deficienţe şi/sau necesită mai mult sprijin în zone din cauza vulnerabilităţii crescute la stres sau leziuni întâlnite în timpul sportului. Glucozamina poate ajuta la vindecarea cartilajului deteriorat şi poate reduce durerile articulare.69 Suplimentele precum zinc, glutamina, vitamina C, acid lipoic, seleniu şi alţi nutrienţi pot susţine funcţia imunitară şi capacitatea antioxidantă.5'7,70'72 Aminoacizii sunt deosebit de utili. S-a demonstrat că creatina, proteina din zer, BCAA şi tartratul de L-carnitină ajută atleţii să treacă prin stresul perioadelor intense de antrenament.5'7 În cele din urmă, grăsimile ro-3 pot ajuta la echilibrarea reacţiilor inflamatorii şi antiinflamatorii din organism.

P SUPLIMENTE NUTRITIONALE

Evident, un tratament complet al tuturor nutraceuticelor care se pretinde a avea efecte benefice în exerciţii fizice şi compoziţie corporală ar putea umple o carte întreagă. Am selectat compuşii discutaţi aici care au demonstrat cele mai multe cercetări care susţin utilizarea lor ca ajutoare ergogenice. Am încercat să evităm să ne uităm la compuşi care au un sprijin teoretic puternic pentru utilizarea lor, dar nu au fost încă studiati. Am acordat o atenţie specială compuşilor care au fost studiaţi la oameni şi au fost evaluaţi în condiţii dublu-orb şi controlate cu placebo. Compuşii mai noi care nu au îndeplinit aceste criterii pot să nu fie acoperiţi. În anumite cazuri, am acoperit compuşi care sunt noi în utilizarea raportată ca substanţe ergogenice.

Arginina

Arginina are mai multe beneficii potenţiale pentru sportivi, inclusiv creşterea producţiei umane de hormon de creştere, creşterea fluxului sanguin, creşterea biogenezei mitocondriale şi creşterea pierderii de grăsime şi a creşterii musculare. Multe dintre aceste efecte sunt legate de oxidul nitric, pentru care arginina este un precursor. Cu toate acestea, câteva dintre aceste beneficii sunt descoperiri relativ noi în ceea ce priveşte suplimentarea cu arginină. Studiile pe animale şi studiile pe oameni au arătat că arginina ar putea avea un beneficiu deosebit în îmbunătăţirea capacităţii de efort şi a compoziţiei corporale.

Arginina poate juca un rol în performanţa de anduranţă. Un studiu din 2010 a arătat că un supliment patentat de arginină administrat cicliştilor bărbaţi în vârstă a putut avea un impact pozitiv asupra performanţei. Suplimentul de arginină a crescut semnificativ pragul anaerob în decurs de 1 săptămână de la începerea suplimentării, efectul durand pe parcursul studiului de 3 săptămâni.73 Nu a existat nicio modificare a consumului maxim de oxigen (VO2max) în acest studiu special. Cu toate acestea, într-un alt studiu, de data aceasta pe bicicliști mai tineri, cinetica oxigenului a fost accelerată în legătură cu suplimentarea cu L-arginine.74 Un alt studiu din 2010 a arătat rolul potenţial al argininei în bolile asociate cu capacitatea cardiovasculară redusă.75 În această analiză, suplimentarea cu arginina a îmbunătăţit capacitatea de exerciţiu la pacienţii cu transplant de inimă, ceea ce a dus la întârzierea distanţei ventilatoare şi la întârzierea minutelor de mers pe jos.

Pe lângă beneficiile de anduranţă, arginina poate avea şi un rol de jucat în antrenamentul de forţă. Un studiu din aprilie 2010 a arătat o eliberare crescută a hormonului de creştere şi a factorului de creştere asemănător insulinei 1 ca răspuns la antrenamentul de rezistenţă intens.76 Acest studiu mai nou conferă credibilitate rapoartelor mai vechi.

Cercetările efectuate pe şobolani, porci şi oameni au arătat că arginina este un potenţial ajutor împotriva obezităţii prin mai multe mecanisme unice.78 Suplimentarea argininei pare să aibă activitate care creşte oxidarea glucozei şi a acizilor graşi cu lanţ lung, în timp ce suprimă gluconeogeneza şi lipogeneza. La şobolani, s-a demonstrat că L-arginina creşte masa musculară cu 12% şi creşte metabolismul glucozei cu 14% fără a afecta insulina. Cel mai interesant, sa demonstrat că arginina atrage ţesutul adipos alb să devină ţesut adipos

maro și, ca rezultat, a crescut semnificativ rata metabolică. Arginina pare să acționeze parțial prin conversia sa în oxid nitric. Poate acționa prin mecanisme dependente de guanozin monofosfat ciclic și adenozin monofosfat ciclic. S-a descoperit că crește biogeneza mitocondrială, reglează receptorii GLUT-4 și îmbunătățește masa musculară.

Un studiu randomizat și dublu-orb, controlat cu placebo, de 21 de zile, asupra argininei la bărbați obezi a fost realizat în 2006 de către Lucotti și colab.79 Treizeci și trei de bărbați obezi au fost supuși unei diete cu calorii scăzute (1000 kcal/zi) și un program de exerciții (45 de minute de exerciții fizice de două ori pe zi timp de 5 zile/săptămână). Apoi au fost randomizați pentru a primi 8,3 g/zi de arginină sau placebo. După cum era de așteptat, intervenția în stilul de viață a dus la pierderea în greutate, reducerea circumferinței taliei, scăderea glicemiei a jeun și reducerea insulinei în ambele grupuri. Cu toate acestea, grupul cu arginină a avut răspunsuri mai bune din punct de vedere statistic în majoritatea măsurătorilor, comparativ cu grupul placebo (P <0,0001). Cel mai interesant este că grupul cu arginină a reușit să-și mențină masa musculară, în timp ce grupul placebo a avut o reducere semnificativă a masei corporale slabe. Patruzeci și trei la sută din greutatea pierdută în grupul placebo a fost grăsime, comparativ cu 100% pentru grupul cu arginină.

Dozare

Doza adecvată de arginină pe baza studiilor la animale și la oameni pare să fie de 80 mg/kg greutate corporală pe zi sau 3 g de trei ori pe zi pentru un adult de 155 lb. Rezultatele Sondajului National de Sănătate și Nutriție au indicat că aportul de arginină în Statele Unite este în medie de aproximativ 4,4 g/zi, 25% din populație primind niveluri suboptime.78

Alte considerații

Atât studiile pe animale, cât și pe oameni sugerează că nu există probleme de siguranță legate de suplimentarea cu arginină atunci când este administrată în doze adecvate și într-o formă adecvată. Există o preocupare teoretică că suplimentarea crescută cu arginină va modifica raportul arginină/lizină și, eventual, va crește activitatea virusului herpes. Arginina este, de asemenea, cunoscută pentru creșterea formei inductibile de oxid nitric sintetazei, rezultând o potențială activitate negativă a citokinelor și consecințe imune. Aceasta este o preocupare specială pentru cei care suferă de autoimunitate.

Beta-Alanina

Beta-alanina este un precursor, împreună cu histidina, al carnozinei și se găsește în concentrație mare în mușchii scheletici. Se presupune pe scară largă că carnozina are beneficii de performanță datorită capacității sale de a rezista schimbărilor de pH în mușchi. Într-un studiu, sa demonstrat că aportul oral de (-alanină timp de 4 săptămâni crește nivelul de carnozină.80 Un alt studiu a arătat că suplimentarea cu (-alanină timp de 10 săptămâni a crescut semnificativ nivelurile de carnozină în săptămânile 4 și 10.81) Subiecții care iau (-alanina s-a dovedit că efectuează un număr mai mare de repetări în timpul exercițiilor de rezistență, rezistă oboseală, 1>183'82 forță cu picioarele,84 optimizează răspunsul hormonal la exerciții,84,85 și chiar îmbunătățește compoziția corporală.82

Dozare

Dozele tipice din studii variază între 400 şi 800 mg administrate de mai multe ori pe parcursul zilei pentru a obţine între 4 şi 8 g. Dozele peste 800 mg la un moment dat pot provoca parestezii tranzitorii. (-alanina pare să aibă un profil toxic scăzut şi este, în general, considerată un nutraceutic sigur.

Beta-hidroxi Beta-metilbutirat

Beta-hidroxi beta-metilbutiratul (HMB) este derivat din leucina BCAA. Utilizarea HMB la niveluri de la 1 la 3 g/zi în timpul antrenamentului cu greutăţi poate creşte rezultatele de forţă şi poate avea un impact pozitiv asupra câştigurilor musculare slabe.86'88 Cele mai mari şi mai benefice răspunsuri provin din studiile efectuate pe cei neantrenaţi. Persoanele mai în vârstă se pot bucura, de asemenea, de beneficiile suplimentare. Volkovich şi colab., în 2001, au arătat că 3 g de HMB zilnic, timp de 8 săptămâni, administrate bărbaţilor şi femeilor în vârstă au dus la o pierdere semnificativ mai mare de grăsime în comparaţie cu un grup placebo.89 Câştigurile de masă musculară au variat de obicei între 1 şi 2,2 lbs pe parcursul a 3 până la 6 săptămâni de antrenament pentru cei care au luat HMB faţă de placebo.7

Beneficiile performanţei la sportivi sau la persoanele bine antrenate nu sunt la fel de convingătoare ca rezultatele la subiecţii neantrenaţi. Cu toate acestea, cel puţin un studiu de calitate realizat de Knitter şi colab., în 2000, a arătat că HMB ar putea proteja împotriva leziunilor musculare cauzate de exerciţii fizice.90 Alergătorii bine antrenaţi au fost suplimentaţi cu 3 g/zi timp de 6 săptămâni. În comparaţie cu placebo, alergătorii cu HMB au avut markeri mai mici de leziuni musculare.

Dozare

Doza de HMB demonstrată a fi eficientă este de 1 până la 3 g/zi.

Alte consideraţii

Suplimentarea cu HMB împreună cu creatina se poate comporta într-un mod sinergic.91 HMB este în general considerat sigur de utilizat.

Aminoacizi cu lanţ ramificat

BCAA sunt poate cel mai benefic aspect al aportului crescut de proteine. S-a demonstrat că acestea cresc sinteza proteinelor, scad descompunerea proteinelor şi accelerează recuperarea după exerciţii fizice.92,93,94 Cercetări mai noi sugerează că pot avea unele efecte acute de îmbunătăţire a performanţei şi pot juca un rol cheie în compoziţia corpului.95,96,97.

BCAA includ leucina, izoleucina şi valina. Organismul nu este capabil să sintetizeze aceşti aminoacizi, făcând esenţial aportul lor alimentar. BCAA-urile sunt necesare pentru producerea altor aminoacizi, în special alanina şi glutamina, doi dintre cei mai importanţi

aminoacizi utilizaţi în gluconeogeneză. Dietele sărace în calorii şi stresul pot creşte foarte mult nevoia de precursori de aminoacizi pentru gluconeogeneză. Un număr mare de BCAA prin aportul alimentar scuteşte descompunerea proteinelor musculare şi, probabil, promovează sinteza proteinelor musculare.98,99, 165

Suplimentarea cu BCAA a arătat un anumit impact asupra performanţei la exerciţii fizice, a efortului perceput şi a recuperării. Matsumoto şi colab.97 au avut subiecţii să bea fie o băutură BCAA, fie un placebo cu 6 zile înainte de a efectua ciclism de mare intensitate până la epuizare. Studiul a fost un studiu dublu-orb, încrucişat, controlat cu placebo, cu o perioadă de eliminare de 1 săptămână între sesiunile de exerciţii. BCAA a crescut nivelurile plasmatice de leucină, izoleucină şi valină în timpul testului de efort. Contribuţia grăsimilor arse în timpul sesiunii de exerciţiu a fost semnificativ mai mare pentru BCAA în comparaţie cu placebo, la fel ca aportul de oxigen şi pragurile de lactat la niveluri de lucru echivalente. VO2max a fost, de asemenea, mai mare în suplimentarea cu BCAA. Luate împreună, aceste rezultate sugerează că suplimentarea cu BCAA poate îmbunătăţi performanţa exerciţiilor de anduranţă.

Un alt studiu realizat de Greer et al94 a analizat BCAA pentru îmbunătăţirea exerciţiilor de anduranţă. Acest studiu nu a arătat un avantaj acut de performanţă pentru BCAA în timpul exerciţiului, dar a arătat o daune redusă. Suplimentarea cu BCAA a fost semnificativ mai bună decât o băutură cu carbohidraţi sau placebo la reducerea markerilor leziunii musculare. Un studiu anterior efectuat de acelaşi grup a arătat constatări comparabile.96 Există constatări similare privind recuperarea îmbunătăţită după exerciţii fizice folosind BCAA ca răspuns la ridicarea greutăţilor de mare intensitate.93

Unul dintre cele mai interesante aspecte ale suplimentării cu BCAA poate fi rolul său în optimizarea compoziţiei corporale. Dietele sărace în calorii şi exerciţiile aerobe sunt cunoscute pentru a reduce ţesutul muscular slab. Suplimentarea cu BCAA atenuează acest răspuns şi ajută la menţinerea masei musculare.95 În plus, BCAA-urile, în special leucina, au acţiuni unice ca molecule de semnalizare metabolică care pot fi capabile să crească consumul de energie100, suprima pofta de mâncare103 şi să scadă insulină.102. oameni.101 Cincizeci şi nouă de subiecţi sănătoşi au participat la studiu şi au fost împărţiţi într-un grup placebo (fibre) şi apoi au primit fie o concentraţie mare (12 g/zi) fie o concentraţie scăzută (6 g/zi) supliment de BCAA. Subiecţii au fost suplimentaţi timp de 14 zile şi au fost încurajaţi să nu modifice nici comportamentul alimentar, nici obiceiurile de exerciţii fizice.

Gradul de pierdere în greutate a fost direct corelat cu doza de BCAA administrată, cea mai mare pierdere în greutate fiind realizată la cei care au primit doza de 12 g/zi. Având în vedere timpul scurt al studiului, semnificaţia statistică nu a fost atinsă. Autorii au remarcat că „Designul acestui studiu pilot are mai multe efecte decât pot fi analizate în mod satisfăcător cu dimensiunile eşantioanelor disponibile. O analiză cu „cel mai bun rezultat posibil" a arătat că semnificaţia ar fi fost posibilă cu diferenţa maximă de pierdere în greutate de la un grup la altul." Pe baza acestui studiu, nu este încă posibil să se facă o determinare cu privire la suplimentarea cu BCAA în pierderea în greutate. Cu toate acestea,

având în vedere noua înţelegere a semnalizării BCAA, rezultatele promiţătoare la animale şi concluziile interesante, deşi nu semnificative, ale acestui studiu, un studiu suplimentar pare cu siguranţă justificat.

Dozare

Majoritatea cercetărilor sugerează o doză între 6 şi 12 g/zi de BCAA.

Alte consideraţii

Având în vedere că dozele de BCAA sunt atât de mari, poate fi imposibil să se recomande acest supliment sub formă de capsule. Pudrele de BCAA sunt disponibile pe scară largă şi pot oferi confort. Amestecarea pudrei de BCAA într-o cantitate mică de suc de fructe cu conţinut ridicat de glucoză, cum ar fi sucul de struguri, poate ajuta la creşterea conformităţii prin mascarea gustului amar şi creşterea absorbţiei şi utilizării.

Cofeină

Poate cel mai cunoscut ajutor pentru îmbunătăţirea performanţei este cofeina. Consensul studiilor arată că cofeina are valoare în performanţa exerciţiilor de anduranţă, rezultatele exerciţiilor anaerobe, recuperarea exerciţiului şi pierderea în greutate.105-107 În organism, absorbţia cofeinei are loc rapid şi este apoi metabolizată în ficat în teofilină, teobromină şi paraxantină. Cofeina este solubilă în lipide, oferindu-i acces rapid la creier şi la alte ţesuturi. Cofeina este detectabilă în sânge în 15 minute de la aport, atingând nivelurile maxime la 1 oră. Cofeina este eliminată din sistem în 1 până la 12 ore, în funcţie de activitatea CYP1A2 a individului.

Cofeina exercită o influenţă puternică asupra sistemului nervos, impactând atât sistemul nervos central, cât şi sistemul nervos periferic. Mai multe recenzii despre cofeină sugerează că aceasta este cea mai benefică acţiune a cofeinei legată de îmbunătăţirea performanţei.105-107 Acţionează pentru a creşte concentrarea mentală şi abilităţile motorii fine. Concentraţiile de beta-endorfină cresc, de asemenea, odată cu consumul de cofeină, ceea ce poate duce la scăderea percepţiei durerii în timpul activităţii intense. De asemenea, activarea sistemului nervos joacă un rol puternic în sport, necesitând explozii de viteză şi intensitate.

Cofeina economiseşte glicogenul muscular şi schimbă metabolismul către utilizarea crescută a grăsimii atât din compartimentele subcutanate, cât şi din cele intramusculare.107-109 Având în vedere că oxidarea grăsimilor este o componentă cheie a sporturilor de anduranţă, cofeina poate îmbunătăţi rezultatele la evenimentele la distanţă lungă. De asemenea, are un impact interesant atunci când este dozat împreună cu carbohidraţi. O băutură de carbohidraţi cu electroliţi (6% glucoză) adăugată cu cofeină (5 mg/kg greutate corporală) a reuşit să sporească performanţa de anduranţă cu 9%.109

În exerciţiile de mare intensitate, cofeina creşte producţia de catecolamine, crescând atât lipoliza, cât şi glicogenoliza.105-107 Aceasta, împreună cu activarea crescută a sistemului

nervos central, poate fi mecanismul responsabil pentru o performanţă mai bună în eforturile de intensitate ridicată. În 2006, Schneiker şi colab.110 au comparat 6 mg/kg de cofeină în greutate corporală cu placebo la sportivii de sex masculin amatori. În acest studiu, fie cofeină, fie placebo a fost luată cu 60 de minute înainte de două sesiuni de exerciţii de 36 de minute constând din mai multe sprinturi scurte separate de 2 minute de recuperare. Consumul de cofeină a crescut performanţa la sprint cu 8,5% şi 7,6% faţă de placebo în prima şi, respectiv, a doua. Cofeina a crescut, de asemenea, puterea de ieşire în comparaţie cu placebo.

Aceeaşi combinaţie, carbohidraţi şi cofeină, poate avea, de asemenea, un rol de jucat în recuperarea după activitate. Într-un studiu care compară o băutură de recuperare a carbohidraţilor în monoterapie cu una cu cofeină, sinteza glicogenului a crescut cu 66% în grupul carbohidraţi plus cafeină.111 Acest lucru se poate datora în mare parte capacităţii cofeinei de a creşte absorbţia glucozei din tractul digestiv în sânge.

Activitatea suspectată a cofeinei ca ajutor pentru pierderea grăsimilor provine din efectele sale inductoare de epinefrină. Studiile din 1990 au arătat că doar 100 mg de cofeină, echivalentul unei cani de cafea, ar putea creşte termogeneza chiar şi la cei care beau cafea obişnuiţi.112 Alte studii asupra cofeinei au arătat o oxidare crescută a grăsimilor, un studiu mai vechi arătând un nivel de acizi graşi liberi din sânge cu 30% mai mare la 2 ore după antrenament, comparativ cu placebo.

Dozare

Aportul de cofeină pare să fie diferit de consumul de cafea. Deşi cercetările privind consumul de cafeină suplimentară pură sunt destul de clare cu privire la beneficiile performanţei, consumul de cafea este mai puţin clar. Consumul de cofeină are impact atunci când este luată cu 15 până la 60 de minute înainte de exerciţiu, la o doză de 6 mg/kg greutate corporală. Pentru o persoană de 160 lb, acesta este echivalentul a aproximativ 430 mg de cofeină. O ceaşcă de cafea de 8 oz are aproximativ 150 mg de cofeină la vârf. Aceasta înseamnă aproape 3 căni de cafea prin picurare ca doză pentru un individ de 160 lb.105-107.

Alte consideraţii

Preocupările legate de consumul de cafea şi riscul de deshidratare sunt nefondate. Nu există dovezi bune care să sugereze că aportul de cofeină duce la un risc crescut de deshidratare. Utilizatorii de cofeină vor dezvolta o oarecare toleranţă. Utilizatorii neobişnuiţi au beneficii puţin mai bune de pe urma consumului de cafea faţă de utilizatorii obişnuiţi. Consumul de cafea poate avea şi un impact negativ asupra funcţiei digestive.105-107

Coleus Forskohlii (Forskolin)

Coleus forskohllii este o plantă nativă din India şi a fost folosită în medicina ayurvedică de secole ca ajutor pentru piele şi tonic respirator. A văzut un interes reînnoit în vest ca un potenţial ajutor pentru pierderea grăsimilor. Forskolina este un compus interesant care pare

să aibă acţiune asemănătoare catecolaminei prin creşterea adenozinei monofosfatului ciclic fără efectul stimulator asupra sistemului cardiovascular.113 Acest lucru, teoretic, ar putea creşte pierderea de grăsime.

Henderson et al114 au analizat un grup de 23 de femele suplimentate cu plantă. Subiecţii au fost randomizaţi într-un mod dublu-orb şi au primit 250 mg Coleus forskolhlii standardizat la 10% forskolin pentru o perioadă de 12 săptămâni. Suplimentul nu a ajutat la pierderea de grăsime, dar a atenuat creşterea în greutate în timpul studiului. Un studiu realizat de Krieder şi colab.115 a arătat că forskolina a redus pierderea de ţesut muscular slab care apare în dietele cu calorii scăzute.

Un articol din 2005 al lui Godard et al116 poate fi cel mai promiţător studiu privind potenţialul forskolinei. Studiul a urmărit 30 de bărbaţi care au consumat 250 mg extract standardizat de coleus sau un placebo timp de 12 săptămâni. Studiul nu a menţionat schimbări în dietă sau exerciţii fizice. Înainte de suplimentare, subiecţilor li s-au analizat grăsimea corporală, masa musculară, masa osoasă şi nivelul de testosteron. La sfârşitul celor 12 săptămâni, cei 15 bărbaţi care au primit forskolin au avut îmbunătăţiri în toate măsurile. Ei şi-au redus greutatea de grăsime cu 4,5 kg (9,9 lbs) în medie, iar greutatea musculară a crescut în medie cu 3,7 kg (8,1 lbs). Masa osoasă a fost afectată pozitiv, iar nivelul de testosteron a crescut cu 16%. Deşi câştigurile marcate de masă slabă ridică multe întrebări (câştigurile de această amploare într-un timp atât de scurt sunt foarte puţin probabile), acest studiu oferă interes pentru rezultatele studiilor viitoare şi mai bine controlate asupra acestui compus.

Dozare

Cele mai multe studii au folosit extracte de Coleus forskohlii între 100 şi 250 mg standardizate între 10% şi 20% forskolin.

Creatina monohidrat

Societatea Internaţională de Nutriţie Sportivă a numit creatina „cel mai eficient supliment nutriţional disponibil sportivilor pentru a creşte capacitatea de exerciţii de mare intensitate şi masa musculară în timpul antrenamentului.”7 Se presupune că toate beneficiile de îmbunătăţire a performanţei se reduc la doi factori, creşterea cantităţii de energie disponibilă sub formă de adenozin trifosfat şi creşterea hidratării celulare.

Creatina a fost investigată de peste 60 de ani. Este foarte concentrat în ţesutul muscular, cu excepţia 4% până la 5% din creatina corpului rezidând în muşchi. Cea mai mare parte a creatinei din organism se află într-o formă fosforilată numită fosfocreatină. Funcţia principală a acestui supliment este de a oferi o sursă rapidă de energie.

Deşi creatina poate fi produsă în organism, ea necesită resurse semnificative, inclusiv aminoacizii arginină şi glicină, magneziu, metionină, vitamina B12 şi folat, printre altele. Creatina este, de asemenea, prezentă în aprovizionarea cu alimente şi este deosebit de bogată în proteine animale. Cele mai mari concentraţii se găsesc în bucăţile slabe de carne

roşie, carne de vânat şi peşte, inclusiv somon şi ton. Două kilograme de carne roşie slabă conţin aproape 5 g de creatină. Gătitul alimentelor poate avea un impact negativ asupra disponibilităţii creatinei.

Fosfocreatina este capabilă să furnizeze adenozin trifosfat pentru energia necesară pentru exploziile rapide de activitate care durează aproximativ 10 secunde. Odată ce aceşti fosfaţi cu energie ridicată sunt epuizaţi, organismul se bazează mai mult pe metabolismul anaerob. Suplimentarea cu creatină se crede că „suprasatura muşchii" şi permite o performanţă mai mare a exerciţiilor explozive scurte.

Un alt beneficiu al creatinei care poate fi cheie este hidratarea celulară. Se crede că stocarea de creatină în mușchi crește conținutul de apă musculară. Cercetările au arătat că țesutul muscular hidratat poate fi mai capabil atât de a sintetiza țesut muscular nou, cât și de a rezista la descompunerea proteinelor.5,7,8,116.

Studiile privind antrenamentul cu greutăţi şi exerciţiile cu intervale de intensitate mare au arătat creatina ca un ajutor de antrenament de încredere şi benefic. Rawson şi colab.117, într-un studiu din aprilie 2011, au arătat că, în comparaţie cu placebo, o doză mică de supliment de creatină (aproximativ 2 g pe zi) luat timp de 6 săptămâni îmbunătăţeşte semnificativ capacitatea muşchilor de a rezista la oboseală.117 Kerksick şi colab.118 au arătat că 4 săptămâni de suplimentare cu creatină au îmbunătăţit semnificativ atât puterea, cât şi sarcina slabă, după 25 de zile pe zi, la 25 de zile de masă corporală. g/zi. Într-un alt studiu privind creatina, 23 de bărbaţi tineri au fost împărţiţi într-un grup cu creatină sau un grup placebo.119 Doza de creatină a fost de 5 g de patru ori pe zi timp de 6 zile. Atât înainte, cât şi la 7 zile după suplimentare, participanţii au făcut 30 de secunde de sprint maxim pe o bicicletă ergometru. Acest lucru a fost repetat de cinci ori cu 2 minute de odihnă între ele. Grupul cu creatină s-a bucurat de o putere mai mare şi de mai puţină oboseală în comparaţie cu grupul placebo. A existat o creştere a puterii cu 7,6% în grupul cu creatină de la primul până la al doilea test, în timp ce grupul placebo nu a observat nicio îmbunătăţire.

Creatina poate, de asemenea, să mărească recuperarea după exerciţii intense şi să crească masa corporală slabă.77,101-103 Creşterea masei corporale slabe poate fi semnificativ mai mare cu creatina decât cu controale în timpul antrenamentului cu greutăţi. O analiză efectuată de Krieder şi colab.77,120 a determinat că suplimentarea cu creatină ar putea genera un câştig muscular mai mare cu 2 până la 5 lb pe parcursul a 4 până la 12 săptămâni de antrenament în comparaţie cu lipsa suplimentelor.

Dozare

Creatina monohidrat este cea mai studiată formă de creatină. Doza de creatină este de obicei prescrisă în două moduri, o doză de încărcare „doză rapidă" sau o doză de întreţinere „doză lentă". Încărcarea cu creatină sau „dozarea rapidă" este cel mai studiat protocol şi saturează în mod fiabil depozitele de creatină musculară. Această doză implică 0,3 mg/kg greutate corporală zilnic luate în doze divizate la fiecare 2 până la 4 ore timp de 3 până la 5 zile. Aceasta înseamnă, în esenţă, 20 până la 30 g de creatină monohidrat zilnic pentru un

individ de 160 şi, respectiv, 220 lb. După aceea, se utilizează doza de întreţinere şi constă în 3 până la 5 g de creatină zilnic. Dozarea de la început a dozei de întreţinere sau „dozarea lentă" presupune consumarea a 2 până la 5 g/zi timp de 3 până la 4 săptămâni. Dozarea creatinei cu o cantitate mică de suc bogat în glucoză, cum ar fi sucul de struguri, poate îmbunătăţi saturaţia musculară, dar nu s-a demonstrat că creşte beneficiile performanţei.7,116.

Alte consideraţii

Creatina a fost acum studiată pe larg în mai multe recenzii, iar studiile pe termen lung privind siguranţa au arătat că este sigură la adulţi şi adolescenţi. Singurul dezavantaj potenţial al consumului de creatină poate fi la cei predispuşi la creşterea în grăsime.116,121-123 Pot exista, de asemenea, implicaţii pentru metabolismul testosteronului cu creatină, deoarece un studiu a arătat o creştere a conversiei testosteronului în dihidrotestosteron cu aportul de creatină.124

Extract de ceai verde

Catechinele de ceai din ceaiul verde au fost consumate în ţările asiatice de secole. S-a demonstrat că consumul obişnuit de ceai verde este corelat cu o greutate corporală mai mică şi cu mai puţină grăsime corporală.125 Studiile au arătat că extractele de catechine din ceaiul verde pot creşte oxidarea grăsimilor atât în repaus126, cât şi în timpul exerciţiilor fizice.127

Dulloo şi colab.126 au arătat că consumul de ceai verde a crescut consumul de energie de repaus timp de 24 de ore, cu o oxidare crescută a acizilor graşi, comparativ cu o cantitate egală de cofeină administrată singură. Un studiu clinic de 90 de zile care combină extractul de ceai verde (GTE) cu o dietă săracă în calorii a dus la o pierdere în greutate semnificativ mai mare în comparaţie cu un grup fără tratament (30 vs 11 lbs).125 Interesant, activitatea GTE poate avea o utilizare specială împotriva grăsimii abdominale.128

Ichnose et al129 au condus un studiu dublu-orb controlat cu placebo al aportului de GTE pe o perioadă de 10 săptămâni. Testarea de efort s-a făcut înainte şi după suplimentarea de 10 săptămâni. Subiecţii au primit fie un placebo, fie GTE (573 mg total de catechine din ceai verde). Atât placebo, cât şi GTE au conţinut egal de cofeină. Pe langa supliment, ambele grupe s-au antrenat pe bicicleta la 60% VO2max 60 min/zi, 3 zile/saptamana. La sfârşitul celor 10 săptămâni, nu s-au observat modificări ale parametrilor de performanţă între grupuri. Cu toate acestea, a existat o creştere semnificativă statistic a utilizării grăsimilor pentru grupul GTE, dar nicio schimbare în grupul placebo.

Dozare

Doza de GTE este de obicei de 300 până la 500 mg dintr-un extract standardizat zilnic.

Alte consideraţii

GTE poate provoca greață la populațiile susceptibile. De asemenea, este frecvent combinat cu cofeina.

Suc de murături

Antrenorii de sport au folosit acidul acetic sub formă de suc de murături (PJ) în mod anecdotic de câțiva ani. Mai multe studii din ultimii câțiva ani au sugerat că ar putea exista unele beneficii. Crampele cauzate de perturbațiile electroliților sunt ceva ce atleții și antrenorii lor încearcă să atenueze. PJ, în comparație cu alte băuturi electrolitice, conține cantități mari de sodiu, completând astfel concentrațiile de sodiu cu volume foarte mici.

PJ tinde să fie bogat în sodiu, necesitând o diluare semnificativă pentru a îndeplini recomandările pentru organismul de reglementare al Asociației Naționale a Antrenorilor Atletici (NATA). Dale et al,130 în 2003, au arătat că analiza a două mărci de PJ a depășit cu mult recomandările NATA pentru sodiu și ar necesita volume semnificative de lichid pentru diluare. Iată o declarație din acel articol care explică criteriile de diluare cu PJ: „Orientările NATA pentru înlocuirea fluidelor sugerează că concentrația de Na+ în băuturile de rehidratare ar trebui să varieze de la 0,3 la 0,7 g Na+/L. O doză de încărcare ipotetică de 0,06-L (2 fl oz) de 390 mg PJ conține 1,026 g Na+ (aproximativ 1,027 g de apă) fl oz) pentru a dilua PJ până la limita superioară de 0,7 g Na+/L Dacă unii sportivi ar ingera această cantitate mare de apă înainte sau în timpul exercițiului este discutabil și dacă sunt ingerate mai multe doze de PJ, ar trebui să crească volumul de apă necesar pentru a dilua PJ la concentrații rezonabile de Na+.

Preocupările ridicate în studiul Dale și colab. par a fi lipsite de importanță conform a două studii mai noi realizate de Miller și colab. în 2009 și 2010. În primul studiu, 1 ml/kg de masă corporală de PJ a fost ingerat de nouă bărbați bine hidratați.131 Acest lucru a fost comparat în designul încrucișat cu apă de la robinet și un carbohidrat electroly. Probele de sânge în repaus au fost apoi prelevate în trepte de 5 minute până la 45 de minute și apoi din nou la 60 de minute. Electroliții plasmatici au fost analizați, precum și volumul de sânge și alte măsuri. S-a stabilit că volumele testate ale băuturii PJ sau carbohidraților nu au creat modificări substanțiale ale electroliților din plasmă. Concluzia studiului a fost: „Îngrijorarea că ingerarea acestor volume de suc de murături ar putea exacerba riscul unui atlet de hipertonicitate indusă de deshidratare poate fi nejustificată”.

Un al doilea studiu al lui Miller și colab.132 a arătat că PJ a fost eficient în ameliorarea crampelor musculare la sportivi, dar că mecanismul ar putea fi neural și nu mediat de electroliți. În acest studiu, subiecții deshidratați au avut crampe induse folosind stimularea electrică la durata determinată a crampei. Au fost apoi stimulați a doua oară după ingestia de apă sau PJ. PJ a indus timpi de reducere a crampelor semnificative statistic. Cercetătorii au stabilit că acest mecanism nu provenea din modificări ale volumului fluidului sau din restabilirea electroliților, ci mai degrabă prin semnale mediate neuronal care provin din gură și care inhibau declanșarea neuronilor motori.

Dozare

Doza eficientă de PJ pentru a reduce crampele este de 1 ml/kg sau aproximativ o treime dintr-o cană pentru un individ de 160 lb.

Quercetină

Quercetina este un bioflavonoid prezent într-o varietate de alimente, inclusiv ceai negru şi verde, capere, mere, ceapă, struguri, citrice, roşii, broccoli, legume cu frunze verzi şi o serie de fructe de pădure. Davis şi colab.133 au efectuat un mic studiu încrucişat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind impactul quercetinei asupra capacităţii de anduranţă. VO2max iniţial şi timpul până la epuizare au fost determinate pentru 12 participanţi înainte de 7 zile de suplimentare cu quercetină (500 mg de două ori pe zi) sau placebo. La testele de urmărire, grupul cu quercetină a observat creşteri semnificative statistic în timpul până la oboseală (13,2%) şi VO2max (3,9%) în comparaţie cu placebo. Rezultate similare, dar mai modeste au fost observate de Nieman et al134 la subiecţii neantrenaţi. Dumke şi colab.135 nu au arătat niciun efect al quercetinei asupra subiecţilor antrenaţi.

Dozare

Doza de quercetină pe baza studiilor menţionate anterior este de 1000 mg/zi în doze divizate.

Rhodiola

Rhodiola rosea este considerată pe scară largă ca un „adaptogen". Adaptogenii sunt definiţi ca substanţe care ajută fiziologia în adaptarea corectă la stres, crescând funcţia acolo unde acesta poate fi scăzut şi scăzând-o atunci când poate fi ridicat. Cercetări anecdotice, animale şi unele umane au sugerat că Rhodiola poate avea proprietăţi ergogenice.136"139 Mai multe studii despre Rhodiola sugerează că poate avea beneficii pentru performanţă, dar consensul se înclină mai mult către o capacitate crescută de adaptare şi de recuperare.137'139.

Cel mai recent studiu asupra Rhodiola a fost finalizat de Parisi şi colab.140, în care 14 bărbaţi activi competitiv, cu vârste cuprinse între 20 şi 35 de ani, au fost suplimentaţi zilnic timp de 4 săptămâni cu 170 mg de extract de Rhodiola rosea. Toţi subiecţii au finalizat testarea VO2max înainte de suplimentare. La sfârşitul a 4 săptămâni, s-au încheiat 30 de minute de ciclism la 75% din VO2max. Subiecţii au avut apoi o perioadă de eliminare de 2 săptămâni în care nu a fost luată nicio suplimentare. Aceasta a fost urmată de încă 4 săptămâni de suplimentare cu placebo. În acest moment, testul a fost repetat.

În timpul testelor înainte de încercare, precum şi a testării post suplimente cu Rhodiola şi placebo, participanţilor li sa prelevat sânge înainte, în timpul şi după testare. Evaluarea efortului lor a fost monitorizată şi prin intermediul scalei de efort Borg. Nu au existat diferenţe în acest test în ceea ce priveşte parametrii de performanţă, inclusiv efortul perceput. Atât nivelurile de lactat, cât şi de creatinkinaza au fost reduse după exerciţiu în grupul Rhodiola. Grupul Rhodiola a avut, de asemenea, niveluri crescute de antioxidanţi totali în comparaţie cu placebo.

Dozare

Intervalele de doză tipice sunt între 100 şi 600 mg/zi de extract de Rhodiola rosea standardizat la 3% rosavin + 1% salidrozidă. Rhodiola pare să aibă o apariţie foarte scăzută de efecte secundare, iar dovezile clinice sugerează că are o toxicitate scăzută.

Bicarbonat de sodiu

Datorită acumulării rapide de protoni (hidrogen [H+]) şi dioxid de carbon (CO2) în timpul activităţii anaerobe de mare intensitate, capacitatea de tamponare în muşchi şi sânge este esenţială. Principalul compus tampon este ionul bicarbonat (HCO3-). HCO3- tamponează prin următoarea reacţie: H+ + HCO3- <—> H2CO3 <—> H2O + CO2. CO2 poate fi apoi descărcat în plămâni.

Bicarbonatul de sodiu oferă un rezervor de HCO3 - teoretic oferind o capacitate mai mare de a rezista la schimbările de pH induse de oboseală la nivelul celulei musculare. Mai multe studii au arătat că bicarbonatul de sodiu suplimentar poate stabiliza modificările pH-ului pentru exerciţii care durează de la 60 de secunde la câteva minute şi poate îmbunătăţi performanţa.141-144

Dozare

Bicarbonatul de sodiu poate fi luat într-o doză de performanţă înainte de exerciţiu sau o doză de încărcare cu câteva zile înainte de un eveniment. Doza înainte de exerciţiu este de 0,3 g/kg greutate corporală de bicarbonat de sodiu luată în apă între 60 şi 90 de minute înainte de un antrenament. Doza de încărcare de bicarbonat se ia pe o perioadă de 5 zile şi constă în 5 g luate de două ori pe zi timp de 5 zile.

Alte consideraţii

Se pare că nu există probleme de siguranţă cu aportul de bicarbonat de sodiu în afară de tulburările digestive.

Spirulina

Consumul de alge binecunoscute Spirulina a fost o practică în rândul sportivilor din diverse culturi precum India, China şi Cuba.145 Spirulina este considerată un membru al „familiei algelor albastre-verzi" împreună cu o altă alge populare, Chlorella. Spirulina diferă de Chlorella pe baza lipsei unui perete celular, făcând-o mai digerabilă. Există puţine cercetări cu privire la acest compus, cu excepţia utilizării anecdotice şi a beneficiilor raportate de la sportivi din ţările menţionate şi a unor rezultate pozitive la şoareci.146 Deşi există foarte puţine dovezi de susţinere pentru utilizarea sa, îl includem aici în acest capitol ca un compus nou care arată unele promiţători şi poate avea unele efecte benefice.

Un studiu din 2006 al lui Lu şi colab.145 a urmărit rapoartele anecdotice ale sportivilor şi rezultatele pozitive la animale conform cărora Spirulina poate ajuta la scăderea stresului oxidativ din exerciţiu. Şaisprezece studenţi voluntari au fost împărţiţi în două grupuri. Un

grup a adăugat aproximativ 7 g Spirulina la dieta lor obişnuită, în timp ce grupului de control a primit aceeaşi cantitate de proteină din soia. Suplimentarea a durat 3 săptămâni. Sângele a fost recoltat înainte şi după suplimentarea în ambele grupuri. Ambele grupuri au participat, de asemenea, la o alergare pe bandă de alergare până la epuizare cu o zi înainte şi o zi după suplimentare. După 3 săptămâni, grupul cu Spirulina a observat modificări pozitive în chimia sângelui, precum şi o îmbunătăţire semnificativă a timpului de alergare până la epuizare pe banda de alergare (713 faţă de 765 de secunde). Nu s-au observat schimbări semnificative în grupul cu soia.

Un studiu din 2010 al lui Kalafati et al147 a analizat suplimentarea cu Spirulina într-un studiu mic, dublu-orb, controlat cu placebo şi contrabalansat. Fiecare subiect a primit 6 g Spirulina sau placebo timp de 4 săptămâni şi apoi a fost supus testelor de efort. Provocarea exerciţiului a implicat o alergare de intensitate moderată la 70% până la 75% din VO2max timp de 120 de minute, urmată de o alergare de 95% din VO2max până la epuizare. Suplimentarea cu spirulina a scăzut oxidarea carbohidraţilor cu 10,3%, în timp ce a îmbunătăţit arderea grăsimilor cu 10,9% în timpul cursului de 2 ore. Timpul până la oboseală a fost, de asemenea, îmbunătăţit semnificativ în grupul cu Spirulina. Aceste îmbunătăţiri ale performanţei au fost, de asemenea, completate de multiple modificări pozitive ale statusului antioxidant la exerciţiu până la 24 de ore după exerciţiu.

Dozare

Doza de spirulina, pe baza acestor studii limitate, pare a fi de 6 până la 7 g/zi.

Alte consideraţii

Calitatea algelor din produse este o preocupare, deoarece aceşti compuşi pot acumula cu uşurinţă metalele grele prezente în mediu. Trebuie căutate surse curate de Spirulina.

Proteine din zer

Proteina din zer este una dintre cele mai populare înlocuitoare de masă şi surse de proteine pentru sportivi. Proteina prezentă în zer imită multe dintre proteinele prezente în laptele matern uman. Zerul este foarte bogat în aminoacizi esenţiali şi are o valoare biologică excepţional de mare. Este o sursă bogată de aminoacizi care conţin sulf (metionină şi cisteină), bogate în glutamina şi conţine cantităţi mari de BCAA leucină, izoleucină şi valină. Cantitatea mare de BCAA prezentă în proteina din zer poate fi unul dintre beneficiile sale cheie (vezi secţiunea „Aminoacizi cu lanţ ramificat”).148

Zerul se deplasează rapid prin stomac şi este absorbit rapid. Din acest motiv, a fost desemnată drept „proteină rapidă”. Cazeina, pe de altă parte, tranzitează lent stomacul şi este denumită „proteină lentă”.149 Viteza diferită de absorbţie dintre fracţiile proteice din zer şi cazeină poate fi valorificată atunci când este utilizată în protocoalele de construcţie musculară, aşa cum este descris în secţiunea „Proteine”.

Nu există studii care să compare impactul diferitelor surse de proteine asupra echilibrului de azot, compoziţiei corporale sau performanţei la sportivii antrenaţi. Cu toate acestea, s-a demonstrat că zerul promovează creşterea şi îmbunătăţeşte echilibrul de azot la animalele de experiment şi la victimele arsurilor.150,151.

Proteina din zer furnizează mulţi precursori legaţi de sinteza glutationului.152 Are una dintre cele mai mari concentraţii de cisteină, care este un precursor necesar în producţia de glutation. Orice supliment care poate ajuta la producerea endogenă a organismului de antioxidanţi poate juca un rol în reducerea daunelor şi accelerarea recuperării după exerciţii fizice. Deşi s-a dovedit că generarea de radicali liberi în timpul exerciţiilor fizice este o consecinţă normală,153 şi antrenamentul, în sine, creşte sistemele antioxidante din organism, suplimentarea poate ajuta în continuare sistemele antioxidante endogene. Deşi acest lucru poate ajuta la recuperare, nu s-a demonstrat că ajută la performanţă.154

Nivelurile de glutation sunt reduse în timpul exerciţiului.155,156 Evenimentele de ultrarezistenţă, cum ar fi maratoanele şi triatlonurile, pot creşte nivelul de glutation oxidat cu 189%.157 Deoarece proteina din zer furnizează factori care cresc producţia de glutation, un aport mai mare ar putea juca un rol în protejarea împotriva daunelor în timpul exerciţiului şi în recuperarea după efort.158.

Un alt beneficiu al proteinei din zer poate fi capacitatea sa de a spori conţinutul altor aminoacizi importanţi. Zerul măreşte nivelul corpului de cisteină, taurină, glutamină şi BCAA, printre altele.159 Acest lucru ar putea avea consecinţe în mai multe domenii, inclusiv funcţia imunitară.160, 161 Nimic nu întrerupe antrenamentul mai mult decât boala.

Proteina din zer are, de asemenea, merite ca un ajutor pentru pierderea grăsimilor şi pentru construirea muşchilor. Douăzeci de grame de proteine din zer luate cu 20 de minute înainte de exerciţiu au crescut cu o sută de calorii arse după exerciţiu, comparativ cu lipsa suplimentelor.162 Aceasta poate face din aceasta o masă utilă înainte de antrenament în comparaţie cu carbohidraţii, care pot încetini pierderea de grăsime.

Proteina din zer arată, de asemenea, o capacitate puternică de a regla foamea şi mâncatul excesiv pentru controlul greutăţii. Pal şi colab.163 au efectuat un studiu încrucişat randomizat pe 22 de bărbaţi cărora li sa administrat doze echivalente în grame de patru mese de proteine lichide. Cele patru mese cu proteine au fost zer, ton, curcan şi albumină. La patru ore după mesele cu proteine lichide, participanţilor li s-a oferit acces la o masă tip bufet. Grupul de proteine din zer a avut un răspuns mult mai mare la saţietate şi a consumat mult mai puţine alimente decât orice alt grup, arătând că proteinele din zer au un rol potenţial în reglarea apetitului. Un studiu similar al lui Akhavan şi colab.164 a arătat că proteinele din zer luate înainte de o masă de pizza cu tot ce poţi mânca au scăzut semnificativ aportul de alimente, glucoza după masă şi nivelurile de insulină ca răspuns la masă.

Dozare

După cum sa discutat în această secţiune, precum şi în secţiunile despre proteine şi orarul mesei, proteinele din zer pot oferi beneficii atunci când sunt cronometrate corespunzător cu exerciţii fizice. Proteina din zer după antrenament poate fi unul dintre cele mai benefice lucruri pe care le poate face un atlet pentru a maximiza masa corporală slabă. Proteina din zer are o glicemie scăzută, dar în acelaşi timp insulinogenă.161,163 Imediat după un antrenament până la aproximativ 2 ore după antrenament, organismul este sensibilizat în mod unic la insulină. Acest lucru poate crea o oportunitate unică de creştere a muşchilor fără creşterea grăsimilor, mai ales într-un cadru post-antrenament.161

Adăugarea unei cantităţi mici de carbohidraţi poate fi mai benefică în ceea ce priveşte câştigul muscular. În studiile care analizează numai aportul de proteine după antrenament, numai carbohidraţi sau o combinaţie a ambelor, proteinele şi carbohidraţii împreună au generat cel mai mare răspuns la insulină.127'130 Acest lucru îmbunătăţeşte sinteza şi stocarea glicogenului muscular şi are beneficii pentru sportivi în ceea ce priveşte recuperarea.

Combinarea proteinelor din zer cu creatina poate avea, de asemenea, beneficii sinergice. Bărbaţii care îşi suplimentau dieta cu o combinaţie de proteine din zer şi creatină împreună (1,2 g/kg pe zi de zer cu 0,1 g/kg pe zi creatină) s-au bucurat de îmbunătăţiri mai mari ale forţei şi masei musculare în comparaţie cu placebo.169

Alte consideraţii

Desi multe persoane sunt intolerante la lactate, proteinele din zer pare sa fie bine manevrate de majoritatea oamenilor. Acest lucru se datorează probabil faptului că proteina pură din zer are un nivel scăzut de lactoză şi este uşor de digerat. Cu toate acestea, persoanele cu sensibilităţi sau alergii cunoscute la lactate ar trebui să fie precaute cu aportul lor de zer.

Proteina albumină serică bovină (BSA) din zer a fost sugerată ca o cauză potențială sau un posibil factor care contribuie la diabetul zaharat insulinodependent.170,171 S-au găsit anticorpi anti-BSA la cei cu diabet zaharat insulino-dependent. Proteinele de pe celulele p ale pancreasului pot „imita” proteinele BSA din zer, provocând reactivitate imună atât împotriva proteinei din zer, cât şi împotriva celulelor Ș.170 Teoretic, aceasta este „mimetismul proteinelor” la lucru şi o dezbatere în curs care nu a fost încă rezolvată.

REFERINȚE

Kreider RB, Fry AC, O'Toole ML. Supraantrenament în sport. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1998.

Kreider RB. Consideraţii fiziologice ale performanţei ultrarezistenței. Int J Sport Nutr. 1991;1:3-27.

Brouns F, Saris WH, Stroecken J, et al. Mănâncă, bea şi mergi cu bicicleta. Un studiu de simulare controlat al Turului Franței, Partea I. Int J Sports Med. 1989;10(Suppl 1):S32-S40.

Brouns F, Saris WH, Beckers E, et al. Modificări metabolice induse de ciclism exhaustiv susţinut şi manipularea dietei. Int J Sports Med. 1989;10(Suppl 1):S49-S62.

Brouns F, Saris WH, Stroecken J, et al. Mănâncă, bea şi mergi cu bicicleta. Un studiu de simulare controlat al Turului Franţei Partea a II-a. Efectul manipulării dietei. Int J Sports Med. 1989;10 (Suppl 1): S41-S48.

Cockburn E, Stevenson E, Hayes PR şi colab. Efectul suplimentului de carbohidraţi-proteine pe bază de lapte asupra atenuării leziunilor musculare induse de efort. Appl Physiol Nutr Metab. 2010;35: 270-277.

Harger-Domitrovich SG, McClaughry AE, Gaskill SE, et al. Carbohidraţii exogeni economisesc glicogenul muscular la bărbaţi şi femei pe parcursul a 10 ore de efort. Med Sci Sports Exercice. 2007;39(12):2171-2179.

Lemon PW, Tarnopolsky ME, Macdougall JD, et al. Necesarul de proteine şi modificarea masei/forţei musculare în timpul antrenamentului intensiv la culturistii începători. J Appl Physiol. 1992;73:767-775.

Tarnopolsky MA, Macdougall JD, Atkinson SA. Influenţa aportului de proteine şi a stării de antrenament asupra echilibrului de azot şi a masei corporale slabe. J Appl Physiol. 1988;64:187-193.

Tarnopolsky MA, Atkinson SA, Macdougall JD, et al. Evaluarea necesarului de proteine pentru sportivii de forţă antrenaţi. J Appl Physiol. 1992;73: 1986-1995.

Tarnopolsky MA. Proteine şi performanţă fizică. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2:533-537.

Kreider RB. Suplimente alimentare şi promovarea creşterii musculare cu exerciţii de rezistenţă. Sports Med. 1999;27:97-110.

Driskell J, Wolinsky I. Macronutrienţi care produc energie şi metabolismul energetic în nutriţia sportivă. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000.

Kreider RB. Efectele suplimentelor de proteine şi aminoacizi asupra performanţei atletice. Ştiinţa sportivă. 1999:3.

Kreider RB. Suplimente de proteine pentru sportivi: nevoie vs. comoditate. Fitness-ul pacientului dvs. 2000;14:12-18.

Boirie Y, Dangin M, Gachon P, et al. Proteinele dietetice lente şi rapide modulează în mod diferit acumularea de proteine postprandială. Proc Nat Acad Sci. 1997;94:14930-14935.

Boirie Y, Beaufrere B, Ritz P, et al. Costul energetic al rotaţiei proteinelor la oamenii vârstnici sănătoşi. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:601-605.

Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T, et al. Standul de poziţie al Societăţii Internaţionale de Nutriţie Sportivă: proteine şi exerciţii fizice. J Int Soc Sport Nutr. 2007;4:8-15.

Hamalainen EK, Adlercreutz H, Puska P, et al. Scăderea testosteronului total şi liber seric în timpul unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi bogată în fibre. J Steroid Biochim. 1983;18:369-370.

Lambert CP, Frank LL, Evans WJ, et al. Consideraţii privind macronutrienţii pentru sportul culturismului. Sports Med. 2004;34:317-327.

Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT. Răspunsurile pituitare-suprarenale-gonadale la supraantrenamentul la exerciţii de rezistenţă de mare intensitate. J Appl Physiol. 1998;85:2352-2359.

Venkatraman JT, Leddy J, Pendergast D. Grăsimile dietetice şi statutul imunitar la sportivi: implicaţii clinice. Med Sci Sports Exercice. 2000;32(Suppl 7):S389-S395.

WC Miller. Dieta eficienta si tratamente de exercitii fizice pentru supraponderali si recomandari de interventie. Sports Med. 2001;31:717-724.

Leutholtz B, Kreider R. Sănătate nutriţională. Totowa, NJ: Humana Press; 2001.

Carli G, Bonifazi M, Lodi L, et al. Modificări ale răspunsului hormonal indus de efort la administrarea de aminoacizi cu lanţ ramificat. Eur J Applied Physiol Occup Physiol. 1992;64:272-277.

Burke şi colab. Nutriţie pentru recuperarea după exerciţiu. Austral J Sci Med Sport. 1997;29:3-10.

Maughan RJ, Noakes TD. Înlocuirea lichidelor şi stresul exerciţiului fizic. O scurtă trecere în revistă a studiilor privind înlocuirea lichidelor şi câteva linii directoare pentru sportiv. Sports Med. 1991;12:16-31.

Zawadzki KM, Yaspelkis al 3-lea BB, Ivy JL. Complexul carbohidraţi-proteine creşte rata de stocare a glicogenului muscular după efort. J Appl Physiol. 1992;72:1854-1859.

Kerksick C, Harvey T, Stout J, et al. Standul de poziţie al Societăţii Internaţionale de Nutriţie Sportivă: sincronizarea nutrienţilor. J Int Soc Sport Nutr. 2008;5:17-29.

Tarnopolsky MA, Bosman M, Macdonald JR, et al. După exerciţiu, suplimentele de proteine - carbohidraţi şi carbohidraţi cresc glicogenul muscular la bărbaţi şi femei. J Appl Phys. 1997;83:1877-1883.

Kraemer WJ, Volek JS, Bush JA, et al. Răspunsuri hormonale la zile consecutive de exerciţii de rezistenţă grea, cu sau fără suplimente nutriţionale.

J Appl Physiol. 1998;85:1544-1555.

Maughan RJ, Noakes TD. Înlocuirea lichidelor şi stresul exerciţiului fizic. O scurtă trecere în revistă a studiilor privind înlocuirea lichidelor şi câteva linii directoare pentru sportiv. Sports Med. 1991;12:16-31.

Kovacs EM, Schmahl RM, Senden JM, et al. Efectul ratelor ridicate şi scăzute de aport de lichide asupra rehidratării post-exerciţiu.

Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002;12: 14-23.

Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine stand stand. Nutriţie şi performanţă atletică. Med Sci Sports Exercice. 2009;41:709-731.

Applegate E. Ajutoare nutriţionale ergogenice eficiente. Int J Sports Nutr. 1999;9:229-239.

Machefer G, Groussard C, Vincent S,

et al. Suplimentarea multivitaminică-minerale previne peroxidarea lipidelor în timpul „Marathonului des Sables". J Am Coll Nutr. 2007;26:111-120.

Woolf K, Manore MM. Vitaminele B şi exerciţiile fizice: exerciţiul modifică cerinţele? Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006;16:453-484.

Zemel MB. Rolul calciului alimentar şi al produselor lactate în modularea adipozităţii. Lipidele. 2003;38:139-146.

46 Zemel MB. Mecanisme de modulare a adipozităţii lactate. J Nutr. 2003;133:252S-256S.

Folland JP, Stern R, Brickley G. Încărcarea cu fosfat de sodiu îmbunătăţeşte performanţa de încercare a cronometrului ciclism de laborator la bicicliştii antrenaţi. J Sci Med Sport. 2008;11:464-468.

Sawka MN, Montain SJ. Suplimente de lichide şi electroliţi pentru stresul termic la exerciţiu. Am J Clin Nutr. 2000;72 (Suppl 2):564S-572S.

Hamilton B, Grantham J, Chalabi H. Deficitul de vitamina D este endemic la sportivii din Orientul Mijlociu. Sănătate Publică Nutr. 2010;15:1-7.

Lovell G. Statutul de vitamina D al femeilor într-un program de gimnastică de elită. Clin J Sport Med. 2008;18:159-161.

Bartoszewska M, Kamboj M, Patel DR. Vitamina D, funcţia musculară şi performanţa la efort. Pediatr Clin North Am. 2010;57:849-861.

Larson-Meyer DE, Willis KS. Vitamina D şi sportivi. Curr Sports Med Rep. 2010;9:220-226.

Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB şi colab. Performanţă atletică şi vitamina D. Med Sci Sports Exerc. 2009;41:1102-1010.

Erikssen J, Rodahl K. Variaţia sezonieră a performanţei la locul de muncă şi răspunsul ritmului cardiac la exerciţii: un studiu pe 1.835 de bărbaţi de vârstă mijlocie. Eur J Appl Physiol. 1979;42:133-140.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Vitamina D in doze mici previne atrofia musculara si reduce caderile si fracturile de sold la femei dupa accident vascular cerebral: un studiu controlat randomizat. Cerebrovasc Dis. 2005;20:187-192.

S0rensen OH, Lund B, Saltin B, et al. Miopatie în pierderea osoasă a îmbătrânirii: ameliorarea prin tratament cu 1 alfa-hidroxicolecalciferol şi calciu. Clin Sci. 1979;56:157-161.

Ward KA, Das G, Roberts SA, et al. Statutul vitaminei D şi funcţia musculară la adolescentele postmenarhale. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:559-563.

58 Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, et al. Suplimentarea cu vitamina D îmbunătăţeşte funcţia neuromusculară la persoanele în vârstă care cad. Vârsta Îmbătrânirea. 2004;33:589-595.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Efectul vitaminei D asupra căderilor: o meta-analiză. JAMA. 2004;291:1999-2006.

Lord RS, Bralley JA. Analize de laborator pentru medicina integrativa si functionala. a 2-a ed. Duluth, GA: Institutul Metametrix; 2008.

Filaire E, Duche P, Lac G. Efectele cantităţii de antrenament asupra concentraţiilor salivare de cortizol, dehidroepiandrosteron şi asupra raportului dehidroepiandrosteron: concentraţie de cortizol la femeile de peste 16 săptămâni de antrenament. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1998;78:466-471.

Chatard JC, Atlaoui D, Lac G, et al. Cortizol, DHEA şi performanţă la înotători. Int J Sports Med. 2002;23:510-515.

Bouget M, Rouveix M, Michaux O, et al. Relaţiile dintre stresul de antrenament, starea de spirit şi raportul sulfat de dehidroepiandrosteron/cortizol la ciclistele de sex feminin. J Sports Sci. 2006;24:1297-1302.

Hickson RC, Oehler DT, Byerly RJ, et al. Efectul protector al glutaminei de la atrofia musculară indusă de glucocorticoizi are loc fără modificări ale factorului de creştere

asemănător insulinei (IGF)-I circulant şi nivelurilor de proteine de legare a IGF. Proc Soc Exp Biol Med. 1997;216:65-71.

Monteleone P, Beinat L, Tanzillo C, et al. Efectele fosfatidilserinei asupra răspunsului neuroendocrin la stresul fizic la om. Neuroendocrină. 1990;52:243-248.

Kroboth PD, Amico JA, Stone RA şi colab. Influenţa administrării DHEA asupra concentraţiilor de cortizol pe 24 de ore. J Clin Psychopharmacol. 2003;23:96-99.

Shive W, Matthews KS. Cerinţe nutriţionale pentru creşterea limfocitelor umane. Ann Rev Nutr. 1988;8:81-87.

Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Nutriţie avansată şi metabolism uman. a 4-a ed. Belmont, CA: Thomson Wadsworth; 2005: Capitolul 8.

Vad V, Hong HM, Zazzali M, et al. Recomandări de exerciţii fizice la sportivii cu osteoartrită precoce a genunchiului. Sports Med. 2002;32:729-739.

Nieman DC. Imunologia efortului: contramăsuri nutriţionale. Can J Appl Physiol. 2001;26:S45-S55.

Lowery T. Antioxidanţi. În: Antonio J, Stout J, eds. Suplimente sportive. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:260-278.

Nieman DC. Nutriţie, exerciţii fizice şi funcţia sistemului imunitar. Clin Sports Med. 1999;18:537-548.

Chen şi colab. Supliment cu arginină şi antioxidanti asupra performanţei la cicliştii bărbaţi în vârstă: un studiu controlat randomizat. J Int Soc Sport Nutr. 2010;23:13-20.

McConell GK. Efectele suplimentelor cu L-arginina asupra metabolismului exerciţiului fizic. Cur Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:46-51.

Doutreleau S, Rouyer O, Di Marco P, et al. Suplimentarea cu L-arginina imbunatateste capacitatea de exercitiu dupa un transplant de inima. Am J Clin Nutr. 2010;91:1261-1267.

Zajac A, Poprzecki S, Zebrowska A, et al. Suplimentarea cu arginină şi ornitină creşte nivelul seric al hormonului de creştere şi al factorului de creştere asemănător insulinei-1 după exerciţii de rezistenţă grea la sportivii antrenaţi cu forţă. J Forţă Condiţionare Res. 2010;24:1082-1090.

Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, et al. Adaptări de performanţă şi fibre musculare la 12 săptămâni de suplimentare cu creatină şi antrenament de rezistenţă grea. Med Sci Sports Exercice. 1999;31:1147-1156.

McKnight JR, Satterfield MC, Jobgen WS, et al. Efectele benefice ale L-argininei asupra reducerii obezităţii: mecanisme potenţiale şi implicaţii importante pentru sănătatea umană. Aminoacizi. 2010;39: 349-357.

Lucotti P, Setola E, Monti LD, et al. Efectele benefice ale unei l-arginine orale pe termen lung adăugate la o dietă hipocalorică şi la un program de antrenament fizic la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 obezi, rezistenţi la insulină. Am J Physiol Endocrinol Metabol. 2006;291:E906-E912.

Hill CA, Harris RC, Kim HJ, et al.

Influenţa suplimentelor cu beta-alanină asupra concentraţiilor de carnozină în muşchii scheletici şi asupra capacităţii de ciclism de mare intensitate. Aminoacizi. 2007;32:225-233.

Derave W, Ozdemir MS, Harris RC şi colab. Suplimentarea cu beta-alanină măreşte conţinutul de carnozină musculară şi atenuează oboseala în timpul perioadelor repetate de contracţie izocinetică la sprinterii antrenaţi. J Appl Physiol. 2007;103:1736-1743.

Smith AE, Walter AA, Graef JL şi colab. Efectele suplimentelor cu beta-alanina şi antrenamentul pe intervale de mare intensitate asupra performanţei de anduranţă şi a compoziţiei corporale la bărbaţi; un proces dublu-orb. J Int Soc Sport Nutr. 2009;6:5-14.

Hoffman JR, Ratamess NA, Faigenbaum AD, et al. Suplimentarea de scurtă durată cu beta-alanină creşte volumul de antrenament şi reduce sentimentele subiective de oboseală la jucătorii de fotbal din facultate. Nutr Res. 2008;28:31-35.

Hoffman J, Ratamess N, Kang J, et al. Efectul suplimentelor cu creatină şi beta-alanină asupra performanţei şi răspunsurilor endocrine la sportivii de forţă/putere. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006;16:430-446.

Hoffman J, Ratamess NA, Ross R, et al. Beta-alanina şi răspunsul hormonal la efort. Int J Sports Med. 2008;29:952-958.

Nissen S, Sharp R, Ray M şi colab. Efectul metabolitului leucinei beta-hidroxi-beta-metilbutiratului asupra metabolismului muscular în timpul testelor de efort de rezistenţă. J Am Physiol. 1996;81:2095-2104.

Panton LB, Rarthmacher JA, Baier S,

et al. Suplimentarea nutriţională a metabolitului leucinei beta-hidroxi-beta-metilbutirat (hmb) în timpul antrenamentului de rezistenţă. Nutriţie. 2000;16:734-739.

Slater GJ, Jenkins D. Suplimentarea beta-hidroxi-beta-metilbutirat (HMB) şi promovarea creşterii şi a forţei musculare. Sports Med. 2000;30:105-116.

Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Compoziţia corporală la adulţii de 70 de ani răspunde la beta-hidroxi-beta-metilbutiratul alimentar în mod similar cu cea a adulţilor tineri. J Nutr. 2001;131:2049-2052.

Knitter AE, Panton L, Rathmacher JA, et al. Efectele beta-hidroxi-beta-metilbutiratului asupra leziunilor musculare după o alergare prelungită. J Appl Physiol. 2000;89:1340-1344.

O'Connor DM, Crowe MJ. Efectele beta-hidroxi-beta-metilbutiratului şi suplimentelor cu creatină monohidrat asupra capacităţii aerobe şi anaerobe a sportivilor înalt antrenaţi. J Sports Med Fitness fizic. 2003;43:64-68.

Nygren J, Nair KS. Reglarea diferenţială a dinamicii proteinelor în paturile musculare splanhnice şi scheletice de către insulină şi aminoacizi la subiecţii umani sănătoşi.

J Clin Investig Diabet. 2003;52:1377-1385.

Sharp CP, Pearson DR. Suplimente de aminoacizi şi recuperare după antrenamentul de rezistenţă de mare intensitate.

J Forţă Condiţionare Res. 2010;24:1125-1130.

Greer BK, Woodard JL, White JP şi colab. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanţ ramificat şi indicatori ai leziunilor musculare după exerciţiul de anduranţă. Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2007;17:595-607.

Jitomir J, Willoughby DS, et al. Leucină pentru reţinerea masei slabe într-o dietă hipocalorică. J Med Food. 2008;11:606-609.

Greer BK, White JP, Arguello EM, et al. Suplimentarea cu BCAA scade efortul perceput, dar nu afectează performanţa la bărbaţii neantrenaţi. J Forţă Cond. Rez. 2011 Feb;25(2):539-544.

Matsumoto K, Koba T, Hamada K, et al. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanţ ramificat creşte pragul de lactat în timpul unui test de efort incremental la persoane antrenate. J Nutr Sci Vitaminol. 2009;55:52-58.

She P, Reid TM, Bronson SK, et al. Întreruperea BCAT la şoareci duce la o creştere a cheltuielilor de energie asociată cu activarea unui ciclu inutil de schimbare a proteinelor. Cell Metab. 2007;6:181-194.

Zhang Y, Guo K, LeBlanc RE, et al. Creşterea aportului alimentar de leucină reduce obezitatea indusă de dietă şi îmbunătăţeşte metabolismul glucozei şi colesterolului la şoareci prin intermediul multimecanismelor. Diabet. 2007;56:1647-1654.

Gualano AB, Bozza T, Lopes De Campos P, et al. Suplimentarea cu aminoacizi cu lanţ ramificat îmbunătăţeşte capacitatea de efort şi oxidarea lipidelor în timpul exerciţiilor de anduranţă după epuizarea glicogenului muscular. J Sports Med Phys Fit. 2011;51:82-88.

Ordman AB. Studiu pilot pentru un sistem de semnalizare a nutrienţilor bazat pe vârstă şi sex pentru controlul greutăţii. Vârstă. 2008;30:201-208.

Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M şi colab. Absorbţia beta-alaninei administrată oral şi efectul acesteia asupra sintezei musculare a carnozinei în vastul lateral uman. Aminoacizi. 2006;30:279-289.

Cota D, Prouix K, Smith KA, et al. Semnalizarea mTOR hipotalamică reglează aportul de alimente. Ştiinţă. 2006;312:927-930.

Stout JR, Cramer JT, Miekle M, et al. Efectele suplimentelor de betaalanină şi creatină monohidrat a douăzeci şi opt de zile asupra capacităţii fizice de lucru la pragul de oboseală neuromusculară. J Forţă Condiţionare Res. 2006;20:928-931.

Davis JK, Green JM. Cofeina şi performanţa anaerobă: valoare ergogenă şi mecanisme de acţiune. Sports Med. 2009;39:813-832.

Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, et al. Efectul cofeinei asupra performanţei de rezistenţă specifice sportului; o revizuire sistematică.

J Forţă Condiţionare Res. 2009;23:315-324.

Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D şi colab. Societatea internaţională de nutriţie sportivă poziţie stand: cofeină şi performanţă. J Int Soc Sport Nutr. 2010;7:5-20.

Ivy JL, Costill Dl, Fink WJ şi colab.

Influenţa hranei cu cofeină şi carbohidraţi asupra performanţei de anduranţă. Med Sci Sports Exercice. 1979;11:6-11.

Yeo SE, Jentjens RL, Wallis GA, et al. Cofeina creşte oxidarea carbohidraţilor exogeni în timpul exerciţiilor fizice. J Appl Physiol. 2005;99:844-850.

Schneiker KT, Bishop D, Dawson B, et al. Efectele cofeinei asupra capacităţii prelungite de sprint intermitent la sportivii de echipă. Med Sci Sports Exercice. 2006;38:578-585.

Pedersen DJ, Lessard SJ, Coffey VG,

et al. Rată ridicată de resinteză a glicogenului muscular după exerciţii fizice exhaustive, atunci când carbohidraţii sunt coingeraţi cu cofeină. J Appl Physiol. 2008;105:7-13.

Astrup A, Toubro S, Cannon S, et al. Cofeina: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al efectelor sale termogenice, metabolice şi cardiovasculare la voluntari sănătoşi. Am J Clin Nutr. 1990;51:759-767.

Litosch I, Hudson TH, Mills I, et al. Forskolina ca activator al acumulării de AMP ciclic şi al lipolizei în adipocitele de şobolan. Mol Pharmacol. 1982;22:109-115.

Henderson S, Magu B, Rasmussen C, et al. Efectele suplimentării cu coleus forskohlii asupra compoziţiei corporale şi a profilurilor hematologice la femeile uşor supraponderale. J Int Soc Sport Nutr. 2005;2:54-62.

Henderson S, Magu B, Rasmussen C, et al. Efectele suplimentării cu coleus forskohlii asupra compoziţiei corporale şi a profilurilor hematologice la femeile uşor supraponderale. J Int Soc Sport Nutr. 2005 Dec 9;2:54-62.

Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Compoziţia corporală şi adaptările hormonale asociate cu consumul de forskolină la bărbaţii supraponderali şi obezi. Obes Res. 2005;13:1335-1343.

Rawson ES, Stec MJ, Frederickson SJ, et al. Suplimentarea cu creatină în doze mici sporeşte rezistenţa la oboseală în absenţa creşterii în greutate. Nutr. 2011 Apr;27(4):451-455.

Kerksick CM, Wilborn CD, Campbell WI, et al. Efectele suplimentării cu creatină monohidrat cu şi fără D-pinitol asupra adaptărilor antrenamentului de rezistenţă. J Forţă Condiţionare Res. 2009;23:2673-2682.

Okudan N, Gokbel H. Efectele suplimentării cu creatină asupra performanţei în timpul perioadelor repetate de exerciţiu supramaximal. J Sports Med Phys Fitness. 2005;45:507-511.

Kreider RB. Efectele suplimentării cu creatină asupra performanţei şi adaptărilor la antrenament. Mol Cell Biochim. 2003;244:89-94.

Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, et al. Suplimentarea cu creatină nu afectează funcţia rinichilor la un model animal cu insuficienţă renală preexistentă. Transplant de dializă cu nefrol. 2003;18:258-264.

Schilling BK, Steine MH, Utter A, et al. Suplimentarea cu creatină şi variabilele de sănătate: un studiu retrospectiv. Med Sci Sports Exercice. 2001;33: 183-188.

Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ şi colab. Suplimentarea pe termen lung cu creatină nu afectează semnificativ markerii clinici ai sănătăţii la sportivi. Mol Cell Biochim. 2003;244:95-104.

Van der Merwe J, Brooks NE, Myburgh KH. Suplimentarea cu creatină monohidrat de trei săptămâni afectează raportul dihidrotestosteron şi testosteron la jucătorii de rugby de vârstă universitară. Clin J Sports Med. 2009;19:399-404.

Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, et al. Fitozomul Greenselect ca adjuvant la o dietă săracă în calorii pentru tratamentul obezităţii: un studiu clinic. Alter Med Rev. 2009;14:154-160.

Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, et al. Eficacitatea unui extract de ceai verde bogat în polifenoli catechine şi cafeină în creşterea consumului de energie în 24 de ore şi a oxidării grăsimilor la om. Am J Clin Nutr. 1999;70:1040-1045.

Venables MC, Hulston CJ, Cox HR şi colab. Ingestia extractului de ceai verde, oxidarea grăsimilor şi toleranţa la glucoză la oamenii sănătoşi. Am J Clin Nutri. 2008;87:778-784.

Maki KC, Reeves MS, Farmer M şi colab. Consumul de catechine de ceai verde sporeşte pierderea de grăsime abdominală indusă de exerciţii fizice la adulţii supraponderali şi obezi. J Nutr. 2009;139:264-270.

Ichinose T, Nomura S, Someya Y, et al. Efectul antrenamentului de anduranţă suplimentat cu extract de ceai verde asupra metabolismului substratului în timpul exerciţiilor fizice la oameni. Scand J Med, Sci Exerc. 2011 Aug;21(4):598-605.

Dale şi colab. O analiză compoziţională a unei soluţii comune de acid acetic cu implicaţii practice pentru ingestie.

J Antrenament atletic. 2003;38:57-61.

Miller KC, Mack G, Knight KL. Electroliţii şi plasma se modifică după ingestia de suc de murături, apă şi o soluţie comună de carbohidraţi-electroliţi. J Antrenament atletic. 2009;44:454-461.

Miller KC, Mack GW, Knight KL şi colab. Inhibarea reflexă a crampelor musculare induse electric la oamenii hipohidrataţi. Med Sci Sports Exer. 2010;42:953-961.

Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S, şi colab. Quercetina flavonoide din dietă creşte VO2max şi capacitatea de anduranţă. Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2010;20:56-62.

Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, et al. Influenţa quercetinei asupra performanţei la efort şi a biogenezei mitocondriale musculare. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:338-345.

Dumke CL, Nieman DC, Utter AC şi colab. Efectul quercetinei asupra eficienţei ciclării şi utilizării substratului. Appl Physiol Nutr Metab. 2009;34:993-1000.

Walker TB, Robergs RA. Rhodiola rosea are proprietăţi ergogenice?

Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2006;16: 305-315.

Abidov M, Crendal F, Grachev S, et al. Efectul extractelor din Rhodiola rosea şi rădăcina Rhodiola crenulata asupra conţinutului de ATP din mitocondriile muşchilor scheletici. Bull Exp Biol Med. 2003;136:585-587.

De Bock K, Eijnde BO, Ramaekers M,

et al. Aportul acut de Rhodiola poate îmbunătăţi performanţa exerciţiilor de anduranţă. Int J Sports Nutr Exerc Metab. 2004;14:298-307.

Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grupuri paralele, al extractului standardizat shr-5 din rădăcinile de Rhodiola rosea în tratamentul subiecţilor cu oboseală legată de stres. Planta Medica. 2009;75:105-112.

Parisi A, Tranchita E, Duranti G, et al. Efectele suplimentelor cronice cu rhodiola rosea asupra performanţei sportive şi a capacităţii antioxidante la bărbaţii antrenaţi: rezultate preliminare. J Sports Med Phys Fitness. 2010;50:57-63.

McNaughton L, Thompson D. Efectele ingestiei cronice de bicarbonat asupra performanţei muncii de mare intensitate. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1999;80:333-336.

Kraemer WJ, Gordon SE, Lynch JM,

et al. Efectele suplimentării multitampon asupra echilibrului acido-bazic şi 2,3-difosfogliceratului în urma exerciţiilor anaerobe repetitive. Int J Sport Nutr. 1995;5:300-314.

Matson LG, Tran ZV. Efectele ingerării bicarbonatului de sodiu asupra performanţei anaerobe: o revizuire meta-analitică. Int J Sports Nutr. 1993;3:2-28.

Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, et al. Bicarbonatul de sodiu îmbunătăţeşte performanţa la înot. Int J Sports Med. 2008;29:519-523.

Lu HK, Hsieh CC, Hsu JJ şi colab. Efectele preventive ale Spirulinei platensis asupra leziunilor musculare scheletice sub stres oxidativ indus de efort. Eur J Appl Physiol. 2006;98:220-226.

Huang şi colab. Efectele spirulinei platensis asupra leziunilor musculare induse de efort la şoareci. Sport Sci. 2000;20:58-59.

Kalafati M, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, et al. Efectele ergogenice şi antioxidante ale suplimentării cu spirulina la om.

Med Sci Sports Exercice. 2010;42:142-151.

Morifuji M, Koga J, Kawanaka K, et al.

Dipeptidele care conţin aminoacizi cu lanţ ramificat, identificate din hidrolizate de proteine din zer, stimulează rata de absorbţie a glucozei în miotuburile L6 şi muşchii scheletici izolaţi. J Sci Vitaminol. 2009;55:81-86.

Mahe S, Roos N, Benamouzig R, et al. Cinetica gastro-jejunală şi digestia [15N] beta-lactoglobulinei şi cazeiinei la om: influenţa naturii şi calităţii proteinei. Am J Clin Nutr. 1996;63:546-552.

Mahan DC. Eficacitatea zerului uscat şi a componentelor sale lactalbumină şi lactoză la două niveluri de lizină alimentară asupra performanţei porcilor după înţărcare şi a echilibrului de azot.

J Anim Sci. 1992;70:2182-2187.

Alexander JW, Gottschlich MM. Imunomodularea nutriţională la pacienţii cu arsuri. Crit Care Med. 1990;18(Suppl):S149-S153.

Bounous G, Gervais F, Amer V, et al. Influenţa proteinelor din zer asupra glutationului tisular şi a bolilor îmbătrânirii. Clin Invest Med. 1989;12:343-349.

Kanter MM. Radicali liberi, exerciţii fizice şi suplimente cu antioxidanţi. Int J Sport Nutr. 1994;4:205-220.

Clarkson PM. Antioxidanţi şi performanţă fizică. Crit Rev Food Sci Nutr. 1995;35:131-141.

Leeuwenburgh C, Leichtweis S, Hollander J, et al. Efectul exerciţiilor acute asupra inimii cu deficit de glutation. Mol Cell Biochim. 1996;156:17-24.

Shephard RJ, Shek PN. Exerciţii intense, nutriţie şi funcţie imunitară: există o legătură? Int J Sports Med. 1995;16:491-497.

Cooper MB, Jones DA, Edwards RH,

et al. Efectul alergării maraton asupra metabolismului carnitinei şi asupra unor aspecte ale activităţilor mitocondriale musculare şi mecanismelor antioxidante. J Sports Sci. 1986;4:79-87.

Bounous G, Batist G, Gold P. Proprietatea de îmbunătăţire a imunităţii a proteinei din zer la şoareci; rolul glutationului. Clin Invest Med. 1989;12:154-161.

Kashyap S, Okamoto E, Kanaya S, et al. Calitatea proteinelor în hrănirea sugarilor cu greutate mică la naştere: o comparaţie a formulelor predominante din zer faţă de cele predominante de cazeină. Pediatrie. 1987;79:748-755.

Bounous G, Baruchel S, Falutz J, et al. Proteinele din zer ca supliment alimentar la persoanele seropozitive HIV. Clin Invest Med. 1993;16:204-209.

Wong CW, Watson DL. Efectele imunomodulatoare ale proteinelor din zer la şoareci. J Lactate Res. 1995;62:359-368.

Hackney KJ, Bruenger AJ, Lemmer JT. Timpul aportului de proteine creşte consumul de energie la 24 de ore după antrenamentul de rezistenţă. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:998-1003.

Pal S, Ellis V. Efectele acute ale a patru mese cu proteine asupra insulinei, glucozei, apetitului şi aportului de energie la bărbaţii slabi. Br J Nutr. 2010;11:1-8.

Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH şi colab. Efectul consumului de proteine din zer şi hidrolizat înainte de masă asupra aportului de alimente şi a glicemiei şi a răspunsurilor la insulină după masă la adulţii tineri. Am J Clin Nutr. 2010;91:966-975.

May ME, Buse MG. Efectele aminoacizilor cu lanţ ramificat asupra turnover-ului proteinelor. Diabetes Metab Rev. 1989;5:227-245.

Zawadzki KM, Yaspelkis III BB, Ivy JL. Complexul carbohidraţi-proteine creşte rata de stocare a glicogenului muscular după efort. J Appl Physiol. 1992;72:1854-1859.

Ivy JL, Goforth Jr HW, Damon BM şi colab. Recuperarea timpurie a glicogenului muscular după efort este îmbunătăţită cu un supliment de carbohidraţi-proteine. J Appl Physiol. 2002;93:1337-1344.

Roy BD, Tarnopolsky MA. Influenţa aporturilor diferite de macronutrienţi asupra resintezei glicogenului muscular după exerciţiul de rezistenţă. J Appl Physiol. 1998;84:890-896.

Burke DG, Chilibeck PD, Davidson KS şi colab. Efectul suplimentării cu proteine din zer cu şi fără creatină monohidrat combinată cu antrenamentul de rezistenţă asupra masei ţesuturilor slabe şi a forţei musculare. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2001;11:349-364.

Karjalainen J, Martin JM, Knip M şi colab. O peptidă de albumină bovină ca posibil declanşator al diabetului zaharat insulino-dependent. N Engl J Med. 1992;327:302-307.

Ivarsson SA, Mansson MU, Jakobsson IL. Anticorpii IgG la albumina serică bovină nu sunt crescute la copiii cu IDDM. Diabet. 1995;44:1349-1350.

CAPITOLUL 60

Managementul stresului

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Stresul este definit ca orice tulburare – de exemplu, căldură sau frig, toxină chimică, microorganisme, traume fizice, reacţie emoţională puternică – care poate declanşa „răspunsul la stres”. Modul în care o persoană gestionează stresul joacă un rol major în

determinarea nivelului său de sănătate. Managementul cuprinzător al stresului implică o abordare cu adevărat holistică menită să contracareze stresul cotidian al vieţii. Cel mai adesea răspunsul la stres este atât de uşor încât trece complet neobservat. Cu toate acestea, dacă stresul este extrem, neobişnuit sau de lungă durată, răspunsul la stres poate fi copleşitor şi destul de dăunător pentru aproape orice sistem al corpului.

Înainte de a putea discuta despre metode pentru a ajuta pacienţii să facă faţă eficient stresului, este important să înţelegem răspunsul la stres. În cele din urmă, succesul oricărui program de management al stresului depinde de capacitatea acestuia de a îmbunătăţi răspunsurile imediate şi pe termen lung ale unui individ la stres.

P SINDROMUL GENERAL DE ADAPTARE

Răspunsul la stres face de fapt parte dintr-un răspuns mai amplu cunoscut sub numele de sindromul general de adaptare, un termen inventat de cercetătorul de pionier în stres, Hans Selye. Pentru a înţelege pe deplin cum să combatem stresul, trebuie să înţelegem sindromul general de adaptare. Sindromul este compus din trei faze: alarmă, rezistenţă şi epuizare.1 Aceste faze sunt în mare măsură controlate şi reglate de glandele suprarenale.

Răspunsul iniţial la stres este reacţia de alarmă, care este adesea denumită răspuns de luptă sau fugi. Răspunsul de luptă sau fugi este declanşat de activarea sistemului nervos simpatic şi, în cele din urmă, a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), care determină suprarenalele să secrete adrenalină şi alţi hormoni legaţi de stres.

Răspunsul luptă sau fugi este conceput pentru a contracara pericolul prin mobilizarea resurselor organismului pentru o activitate fizică imediată. Ca urmare, ritmul cardiac şi forţa de contracţie a inimii cresc pentru a furniza sânge în zonele necesare pentru a răspunde la situaţia stresantă. Sângele este îndepărtat de piele şi organele interne, cu excepţia inimii şi plămânilor, în timp ce cantitatea de sânge care furnizează oxigen şi glucoză necesare muşchilor şi creierului este crescută. Ritmul respiraţiei creşte pentru a furniza oxigenul necesar inimii, creierului şi muşchilor care se antrenează. Producţia de transpiraţie creşte pentru a elimina compuşii toxici produşi de organism şi pentru a scădea temperatura corpului. Producţia de secreţii digestive este redusă sever deoarece activitatea digestivă nu este critică pentru contracararea stresului. Nivelurile de zahăr din sânge cresc dramatic pe măsură ce ficatul transformă glicogenul stocat în glucoză pentru a fi eliberat în sânge.

Deşi faza de alarmă este de obicei de scurtă durată, următoarea fază - reacţia de rezistenţă - permite organismului să continue să lupte cu un factor de stres mult timp după ce efectele răspunsului de luptă sau de fugă au dispărut. Alţi hormoni, cum ar fi cortizolul şi alţi corticosteroizi secretaţi de cortexul suprarenal, sunt în mare măsură responsabili pentru reacţia de rezistenţă. De exemplu, aceşti hormoni stimulează conversia proteinelor în energie, astfel încât organismul să aibă o cantitate mare de energie mult timp după ce depozitele de glucoză sunt epuizate şi promovează retenţia de sodiu pentru a menţine tensiunea arterială ridicată.

Pe lângă faptul că furnizează energia necesară şi schimbările circulatorii necesare pentru a face faţă eficient stresului, reacţia de rezistenţă oferă modificările necesare pentru a face faţă crizei emoţionale, a îndeplini sarcini grele şi a lupta împotriva infecţiei. Efectele hormonilor cortexului suprarenal sunt destul de necesare atunci când organismul se confruntă cu pericole, dar prelungirea reacţiei de rezistenţă sau stresul continuu creşte riscul de apariţie semnificativă.

CASETA 60-1 Boli strâns legate de stres

angina pectorală

Astm

Boală autoimună

Cancer Boală cardiovasculară

Răceală comună

Depresie

Diabet (debut la adulţi – tip 2) Cefalee

Hipertensiune arterială

Suprimarea imunităţii Sindromul intestinului iritabil

Nereguli menstruale Sindrom de tensiune premenstruală Artrita reumatoidă

Colita ulcerativă

Ulcere

Date de la Benson H. Răspunsul de relaxare. New York: William Morrow, 1975.

boala (inclusiv diabet, hipertensiune arterială şi cancer) şi are ca rezultat stadiul final al sindromului de adaptare generală, epuizare.

Epuizarea se poate manifesta ca o prăbuşire parţială sau totală a unei funcţii corporale sau a unui anumit organ. Două dintre cauzele majore ale epuizării sunt pierderea ionilor de potasiu şi epuizarea hormonilor glucocorticoizi suprarenali, cum ar fi cortizonul. Pierderea de potasiu are ca rezultat disfuncţia celulară şi, dacă este gravă, moartea celulară. Epuizarea depozitului de glucocorticoizi suprarenale diminuează controlul glucozei, ducând la hipoglicemie.

O altă cauză a epuizării este slăbirea organelor. Stresul prelungit pune o sarcină enormă asupra multor sisteme de organe, în special asupra inimii, vaselor de sânge, suprarenalelor şi sistemului imunitar şi este asociat cu multe boli comune, aşa cum sunt enumerate în Caseta 60-1. a acumulat metodologii de delimitare pentru a ajuta pacienţii să dezvolte

răspunsuri sănătoase, mai degrabă decât cele care facilitează boala, la stresul atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung.

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Evaluarea impactului stresului asupra stării de sănătate a pacientului necesită o evaluare clinică completă (de exemplu, revizuirea sistemelor, istoricul medical, examenul fizic, istoricul somnului etc.). Mulţi oameni care sunt „stresaţi" ar putea să nu reuşească să identifice exact ceea ce îi face să se simtă stresaţi. Simptomele de prezentare tipice sunt insomnia, depresia, oboseala, durerile de cap, stomacul deranjat, tulburările digestive şi iritabilitatea.

Un instrument util pentru a evalua rolul pe care îl poate juca stresul este „scala de evaluare a reajustării sociale" dezvoltată de Holmes şi Rahe (Tabelul 60-1). Scala a fost concepută iniţial pentru a prezice riscul unei boli grave din cauza stresului. Diverse evenimente care schimbă viaţa sunt evaluate numeric în funcţie de potenţialul lor de a provoca boli. Observaţi că chiar şi evenimentele considerate în mod obişnuit ca pozitive, cum ar fi o realizare personală remarcabilă, poartă stres.

Dacă o persoană este supusă unui stres imediat sau a suportat o cantitate destul de mare de stres timp de câteva luni sau mai mult, este adecvat să se evalueze mai precis disfuncţia suprarenală prin metode de laborator.

Interpretarea standard a scalei de evaluare a reajustării sociale este că un total de 200 sau mai multe unităţi într-un an sunt considerate a fi predictive pentru o probabilitate mare de a suferi o boală gravă. Cu toate acestea, mai degrabă decât să folosească scala doar pentru a prezice probabilitatea unei boli grave, clinicianul poate folosi scala pentru a evalua nivelul pacientului de expunere la factorii de stres, deoarece fiecare reacţionează diferit la evenimentele stresante.

Evaluarea de laborator implică în general evaluarea unor aspecte ale axei HPA. Standardul de aur pentru diagnosticarea disfuncţiei axei HPA este testul combinat de dexametazonă/hormon eliberator de corticotropină. Acest test este adesea folosit în studiile de cercetare pentru a monitoriza evoluţia clinică a depresiei. Mai populare în mediul clinic sunt instrumentele de evaluare bazate pe nivelurile de cortizol salivar.4,5 Nivelurile hormonilor salivari sunt reproductibile, comparabile cu nivelurile plasmatice şi uşor de evaluat.21,22.

Un test simplu care este un predictor rezonabil de bun al dereglării HPA este răspunsul la trezirea cortizolului. Nivelurile salivare arată în general o creştere bruscă la trezire şi în prima oră după trezire. În general, un răspuns HPA iniţial hiperactiv are ca rezultat niveluri crescute de cortizol, în timp ce stresul cronic, insomnia sau depresia pot reduce acest efect6,7,23,24.

Un alt test popular este măsurarea nivelului de cortizol salivar la trezire şi seara, de obicei, împreună cu dehidroepiandrosteronul (DHEA). Modelul clasic asociat cu stresul cronic este

cortizolul crescut combinat cu DHEA redus, indicând o schimbare către producţia de glucocorticoizi şi îndepărtarea de producţia de steroizi ai hormonilor sexuali. Acest model este adesea asociat cu anxietatea şi depresia. Epuizarea suprarenală este caracterizată de cortizol scăzut şi DHEA scăzut. Epuizarea suprarenală este un efect secundar comun al stresului ridicat continuu, precum şi al medicamentelor steroizi, cum ar fi prednisonul, care sunt utilizate în tratamentul bolilor alergice sau inflamatorii.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Indiferent dacă este conştient sau nu în prezent, pacientul a dezvoltat un model pentru a face faţă stresului. Din păcate, majoritatea oamenilor au găsit modele şi metode care, în cele din urmă, nu susţin sănătatea bună. Modelele de adaptare negative trebuie să fie identice

TABELUL 60-1 Scala de evaluare a reajustării sociale

Date de la Holmes TH, Rahe RH. Scala de evaluare a reajustării sociale. J Psychosom Res 1967;11:213-218.

introduse şi înlocuite cu modalităţi pozitive de a face faţă. Clinicianul ar trebui să încerce să identifice orice tipare de adaptare negative sau distructive, enumerate în Caseta 60-2, pe care pacientul le-ar fi putut dezvolta şi să încerce să înlocuiască acel tipar cu măsuri mai pozitive pentru a face faţă stresului.

CASETA 60-2 Modele de adaptare negative

Dependenţa de substanţe chimice: droguri legale şi ilicite, alcool, fumat

Prea multă televiziune

Izbucniri emoţionale

Sentimente de neputinţă

Cheltuieli excesive

Comportament excesiv

CASETA 60-3 Răspunsul la stres

Ritmul cardiac şi forţa de contracţie a inimii cresc pentru a furniza sânge în zonele necesare pentru a răspunde la situaţia stresantă.

Sângele este îndepărtat de piele şi organele interne, cu excepţia inimii şi plămânilor, în timp ce cantitatea de sânge care furnizează oxigen şi glucoză necesare muşchilor şi creierului este crescută.

Ritmul respiraţiei creşte pentru a furniza oxigenul necesar inimii, creierului şi muşchilor care se antrenează.

Producţia de transpiraţie creşte pentru a elimina compuşii toxici produşi de organism şi pentru a scădea temperatura corpului.

Producţia de secreţii digestive este redusă sever deoarece activitatea digestivă nu este esenţială pentru contracararea stresului.

Nivelurile de zahăr din sânge sunt crescute dramatic pe măsură ce ficatul aruncă glucoza stocată în fluxul sanguin.

Managementul stresului poate fi îmbunătăţit substanţial prin asistarea pacientului în următoarele şase domenii la fel de importante:

Tehnici pentru calmarea minţii, promovarea tonusului parasimpatic şi promovarea unei atitudini mentale pozitive

Factorii stilului de viaţă

Exercita

O dietă sănătoasă menită să hrănească organismul şi să susţină procesele fiziologice

Suplimente alimentare şi botanice menite să susţină organismul în ansamblu, dar mai ales glandele suprarenale

Program de management al stresului supravegheat

Calmând mintea şi corpul

Învăţarea să calmeze mintea şi corpul este extrem de importantă în ameliorarea stresului. Printre cele mai uşoare metode de învăţat de către pacient se numără exerciţiile de relaxare. Scopul tehnicilor de relaxare este de a produce un răspuns fiziologic cunoscut sub numele de răspuns de relaxare - un răspuns care este exact opus răspunsului la stres care reflectă activarea sistemului nervos parasimpatic. Deşi o persoană se poate relaxa pur şi simplu dormind, uitându-se la televizor sau citind o carte, tehnicile de relaxare sunt concepute special pentru a produce răspunsul de relaxare.

Răspunsul de relaxare a fost un termen inventat de profesorul şi cardiologul de la Harvard Herbert Benson la începutul anilor 1970 pentru a descrie un răspuns fiziologic care este exact opusul răspunsului la stres.1 Cu răspunsul la stres (caseta 60-3), sistemul nervos simpatic domină. Odată cu răspunsul de relaxare (caseta 60-4), sistemul nervos parasimpatic domină. Sistemul nervos parasimpatic controlează funcţiile corpului, cum ar fi digestia, respiraţia şi ritmul cardiac în perioadele de odihnă, relaxare, vizualizare, meditaţie şi somn. Deşi simpaticul nervos

CASETA 60-4 Răspunsul de relaxare

CASETA 60-6 Sfaturi pentru pacient pentru o gestionare îmbunătăţită a timpului

Ritmul cardiac este redus şi inima bate mai eficient. Tensiunea arterială este redusă.

Sângele este condus către organele interne, în special către acele organe implicate în digestie.

Ritmul de respiraţie scade pe măsură ce cererea de oxigen este redusă în perioadele de repaus.

Producţia de sudoare scade, deoarece o persoană care este calmă şi relaxată nu experimentează transpiraţie nervoasă.

Producţia de secreţii digestive este crescută, îmbunătăţind foarte mult digestia.

Nivelurile de zahăr din sânge sunt menţinute în intervalul fiziologic normal.

CASETA 60-5 Instrucţiuni pentru a ajuta pacienţii să înveţe respiraţia diafragmatică

Găsiţi un loc confortabil şi liniştit unde să vă culcaţi sau să vă aşezaţi.

Aşezaţi picioarele uşor depărtate. Pune o mână pe abdomen lângă buric. Pune cealaltă mână pe piept.

Veţi inspira pe nas şi veţi expira pe gură.

Concentrează-te pe respiraţia ta. Observaţi ce mână se ridică şi coboară cu fiecare respiraţie.

Expiraţi uşor cea mai mare parte a aerului din plămâni.

Inspiraţi în timp ce număraţi încet până la patru. Pe măsură ce inhalaţi, extindeţi uşor abdomenul, făcându-l să se ridice cu aproximativ 1 inch. Asiguraţi-vă că nu vă mişcaţi pieptul sau umerii.

În timp ce inspiraţi, imaginaţi-vă că aerul încălzit curge înăuntru. Imaginează-ţi această căldură care curge în toate părţile corpului tău.

Faceţi o pauză de 1 secundă, apoi expiraţi încet, numărând până la patru. Pe măsură ce expiraţi, abdomenul ar trebui să se mişte spre interior.

Pe măsură ce aerul curge afară, imaginează-ţi toată tensiunea şi stresul părăsind corpul tău.

Repetaţi procesul până când se obţine un sentiment de relaxare profundă.

sistemul este conceput pentru a proteja împotriva pericolului imediat, sistemul parasimpatic este conceput pentru repararea, întreţinerea şi restaurarea corpului.

Răspunsul de relaxare poate fi obţinut printr-o varietate de tehnici. Metodologia ar trebui să fie determinată de interesul pacientului, deoarece toate tehnicile au acelaşi efect fiziologic - o stare de relaxare profundă. Cele mai populare tehnici sunt meditaţia, rugăciunea, relaxarea progresivă, autohipnoza şi biofeedback-ul. Pentru a produce beneficiile dorite pentru sănătate pe termen lung, pacientul trebuie să folosească tehnica de relaxare timp de cel puţin 5 până la 10 minute în fiecare zi.

Respiraţie

Producerea unei relaxări profunde cu orice tehnică necesită învăţarea cum să respiraţi. Una dintre cele mai puternice metode de a produce mai puţin stres şi mai multă energie în organism este respiraţia cu diafragma. Respiraţia cu diafragmă activează centrii de relaxare din creier şi sistemul nervos parasimpatic. Caseta 60-5 enumeră o tehnică în 10 paşi pentru predarea respiraţiei diafragmatice.

Relaxare progresivă

Una dintre cele mai populare tehnici de producere a răspunsului de relaxare este relaxarea progresivă. Tehnica se bazează pe o procedură foarte simplă de comparare a tensiunii cu relaxarea. Multe Setaţi priorităţi. Realizează că poţi realiza atât de multe într-o zi. Decide ce este important şi limitează-ţi eforturile la acest scop.

Organizează-ţi ziua. Există întotdeauna întreruperi şi solicitări neplanificate cu privire la timpul tău, dar creează un plan definit pentru zi, pe baza priorităţilor tale. Evitaţi capcana de a lăsa întotdeauna „cererile imediate" să vă controleze viaţa.

Delegaţi autoritatea. Delegaţi cât mai multă autoritate şi lucraţi. Nu poţi să faci totul singur. Învaţă să te antrenezi şi să depinzi de ceilalţi.

Abordaţi mai întâi locurile de muncă grele. Ocupaţi-vă mai întâi de cele mai importante sarcini, atunci când nivelul de energie este ridicat. Lăsaţi munca ocupată sau alergatul pentru mai târziu în cursul zilei.

Minimizaţi timpul de întâlnire. Programaţi întâlniri pentru a vă confrunta cu ora de prânz sau cu ora de renunţare; în felul acesta nu pot dura pentru totdeauna.

Evitaţi să amânaţi lucrurile. Munca făcută sub presiunea unui termen nerezonabil trebuie adesea refăcută. Acest lucru creează mai mult stres decât dacă ar fi fost făcut corect prima dată. Planificaţi dinainte.

Nu fi perfecţionist. Oricum, niciodată nu poţi atinge perfecţiunea. Faceţi tot posibilul într-un timp rezonabil, apoi treceţi la alte sarcini importante. Dacă găseşti timp, poţi oricând să te întorci mai târziu şi să mai şlefuieşti sarcina.

oamenii nu sunt conştienţi de senzaţia de relaxare. În relaxarea progresivă, un individ este învăţat cum se simte când se relaxează, comparând relaxarea cu tensiunea musculară.

Tehnica de bază este ca pacientul să contracteze cu forţă un mușchi pentru o perioadă de 1 până la 2 secunde şi apoi să lase loc unei senzaţii de relaxare în acel mușchi. Procedura trece sistematic prin toți mușchii corpului, producând progresiv o stare profundă de relaxare. Procedura începe cu contractarea mușchilor feţei şi gâtului, apoi a braţelor şi a pieptului, urmată de braţele şi mâinile inferioare. Procesul se repetă progresiv pe corp, de la abdomen prin fese, coapse şi gambe până la picioare. Tot acest proces se repetă de două sau de trei ori. Această tehnică este adesea folosită în tratamentul anxietăţii şi insomniei.

Relaxarea progresivă, exerciţiile de respiraţie profundă sau alte tehnici de reducere a stresului sunt o componentă importantă a unui program cuprinzător de gestionare a stresului.

Factorii stilului de viaţă

Stilul de viaţă al pacientului este un factor determinant major al nivelului său de stres. Cele două domenii principale de îngrijorare (altele decât abordarea tiparelor de adaptare negative) sunt gestionarea timpului şi problemele relaţionale.

Unul dintre cei mai mari factori de stres pentru majoritatea oamenilor este timpul. Pur şi simplu nu simt că au suficient. Caseta 60-6 oferă sfaturi privind gestionarea timpului pentru pacienţi.

O altă cauză majoră de stres pentru mulţi oameni sunt relaţiile interpersonale. Relaţiile interpersonale pot fi împărţite în trei mari categorii: maritale, familiale şi legate de locul de muncă. Calitatea oricărei relaţii se rezumă în cele din urmă la calitatea comunicării. Învăţarea de a comunica eficient reduce stresul şi conflictele ocazionale (sau frecvente) ale relaţiilor interpersonale. Caseta 60-7 enumeră şapte sfaturi pentru o comunicare eficientă, indiferent de tipul de relaţie interpersonală.

CASETA 60-7 Chei pentru a ajuta pacienţii să îmbunătăţească comunicarea

Prima cheie pentru o comunicare de succes este cea mai importantă: învaţă să fii un bun ascultător. Permiteţi persoanei cu care comunicaţi să-şi împărtăşească cu adevărat sentimentele şi gândurile fără întrerupere. Empatizaţi cu persoana; pune-te în pielea lui. Dacă cauţi mai întâi să înţelegi, te vei trezi că eşti mai bine înţeles.

Fii un ascultător activ. Aceasta înseamnă că trebuie să fii cu adevărat interesat de ceea ce comunică cealaltă persoană. Ascultă ce spune el sau ea în loc să te gândeşti la răspunsul tău. Pune întrebări pentru a obţine mai multe informaţii sau pentru a clarifica ceea ce el sau ea îţi spune. Întrebările bune deschid linii de comunicare.

• Fii un ascultător reflexiv. Reafirmaţi sau reflectaţi-i celeilalte persoane interpretarea dvs. a ceea ce vă spune. Această tehnică simplă îi arată celeilalte persoane că atât ascultaţi, cât şi

înţelegeţi ceea ce spune. Reafirmarea a ceea ce credeţi că se spune poate provoca un conflict pe termen scurt în unele situaţii, dar cu siguranţă merită riscul.

Aşteptaţi să vorbiţi până când persoana cu care doriţi să comunicaţi ascultă. Dacă persoana nu este pregătită să asculte, mesajul tău nu va fi auzit, indiferent cât de bine ai comunica.

Nu încerca să vorbeşti peste cineva. Dacă te trezeşti întrerupt, relaxează-te; nu încerca să-i depăşeşti pe cealaltă persoană. Dacă sunteţi politicos şi îi permiteţi să vorbească, în cele din urmă (cu excepţia cazului în care este extrem de nepoliticos) el sau ea va răspunde la fel. Dacă acest lucru nu se întâmplă, subliniază că cealaltă persoană întrerupe procesul de comunicare. Poţi face asta doar dacă ai fost un bun ascultător. Standardele duble în relaţii funcţionează rar.

Ajută-l pe celălalt să devină un ascultător activ. Acest lucru se poate face întrebând dacă el sau ea a înţeles ceea ce comunicaţi. Rugaţi-i să vă spună ce a auzit. Dacă cealaltă persoană pare să nu înţeleagă ceea ce spui, continuă să încerci până când o face.

Nu vă fie frică de tăceri lungi. Comunicarea umană implică mult mai mult decât cuvintele umane. Multe pot fi comunicate în timpul tăcerilor; din păcate, în multe situaţii tăcerea ne poate face să ne simţim inconfortabil. Relaxaţi-vă. Unii oameni au nevoie de tăcere pentru a-şi aduna gândurile şi pentru a se simţi în siguranţă în comunicare. Lucrul important de reţinut în timpul tăcerilor este că trebuie să rămâneţi un ascultător activ.

Exercita

Efectul imediat al exerciţiilor fizice este stresul asupra organismului. Cu toate acestea, cu un program regulat de exerciţii, corpul se adaptează, iar exerciţiul devine o tehnică eficientă de reducere a stresului. Cu exerciţii fizice regulate, corpul devine mai puternic, funcţionează mai eficient şi are o rezistenţă mai mare. Exerciţiile fizice sunt o componentă vitală a unui program cuprinzător de gestionare a stresului şi a unei stări generale de sănătate bună.

Persoanele care fac sport în mod regulat sunt mult mai puţin predispuse la oboseală şi depresie. Tensiunea, depresia, sentimentele de inadecvare si grijile se diminueaza foarte mult cu exercitiile fizice regulate.

S-a demonstrat că doar exerciţiile fizice au un efect extraordinar în ceea ce priveşte îmbunătăţirea stării de spirit şi capacitatea de a face faţă situaţiilor de viaţă stresante. Acest efect este observat atât la adolescenţi, cât şi la adulţi. Într-un studiu, 2223 de băieţi şi 2838 de fete (vârsta medie, 16,3 ani) din 10 echipe şi 25 de sporturi individuale diferite au fost studiate pentru relaţia dintre bunăstarea emoţională şi bunăstarea psihologică. Indicele sportului şi activităţii recreative viguroase a fost asociat pozitiv cu bunăstarea emoţională independent de alte variabile.8

Ghid alimentar

Un individ cu stres sau anxietate trebuie să susţină biochimia organismului urmând câteva recomandări alimentare importante. Mai exact, pacientul trebuie:

Eliminaţi sau restricţionaţi aportul de cofeină.

Eliminaţi sau restricţionaţi consumul de alcool.

Elimina carbohidratii rafinati din dieta.

Mănâncă o gamă variată de alimente întregi.

Creşteţi raportul potasiu-sodiu (K/Na).

Mâncaţi mese regulate planificate într-un mediu relaxat.

Controlaţi alergiile alimentare.

Potrivit lui Selye2, dacă stresul este dăunător sau nu se bazează pe puterea sistemului. Dintr-o perspectivă pur fiziologică, se poate susţine cu tărie că furnizarea de nutriţie de înaltă calitate la celulele corpului este factorul critic în determinarea puterii sistemului.

Când obiceiurile alimentare ale americanilor sunt examinate în ansamblu, nu este de mirare că atât de mulţi oameni au stres, anxietate şi oboseală. Majoritatea americanilor nu oferă organismului lor nutriţia de înaltă calitate de care au nevoie. În loc să mănânce alimente bogate în nutrienţi vitali, majoritatea americanilor se concentrează pe alimente rafinate, bogate în calorii, zahăr, grăsimi şi colesterol.

Cofeină

Americanul mediu consumă zilnic 150 până la 225 mg de cofeină, sau aproximativ cantitatea de cofeină din două căni de cafea. Deşi majoritatea oamenilor pot face faţă acestei cantităţi, unii oameni sunt mai sensibili la efectele cofeinei decât alţii, datorită activităţii scăzute a enzimelor de detoxifiere de fază I. Chiar şi cantităţile mici de cofeină pot afecta persoanele sensibile, în timp ce cei cu sensibilitate normală răspund la cantităţi mari. Consumul excesiv de cofeină poate produce „cofeinism caracterizat prin simptome de depresie, nervozitate, iritabilitate, dureri de cap recurente, palpitaţii şi insomnie". Persoanele predispuse la stres şi anxietate tind să fie deosebit de sensibile la cofeină.9,10

Alcool

Alcoolul produce stres chimic asupra organismului. De asemenea, creşte producţia de hormoni suprarenali şi interferează atât cu chimia normală a creierului, cât şi cu ciclurile normale de somn. Deşi mulţi oameni cred că alcoolul are un efect calmant, un studiu pe 90 de voluntari bărbaţi sănătoşi cărora li sa administrat fie un placebo, fie alcool a demonstrat creşteri semnificative ale scorurilor de anxietate după consumul de alcool.10

Carbohidraţi rafinaţi şi volatilitate glicemică

Una dintre consecinţele răspunsului la stres este creşterea celulelor adipoase abdominale şi pierderea masei musculare, scenariu care duce, evident, la rezistenţa la insulină şi la obezitate. Este un set complex de evenimente orchestrate de cortizol eliberat ca urmare a

răspunsului la stres care este responsabil în cele din urmă pentru faptul că stresul promovează creşterea în greutate. Cortizolul este, de asemenea, un factor care contribuie la un grad ridicat de volatilitate glicemică. Fluctuarea rapidă a nivelurilor de zahăr din sânge sunt în general legate de un anumit grad de rezistenţă la insulină şi agravate de consumul mai mult decât moderat de alimente cu un impact glicemic ridicat. Carbohidraţii rafinaţi (de exemplu, zahăr şi făină albă) sunt cunoscuţi că contribuie la problemele de control al zahărului din sânge, în special la hipoglicemie, precum şi la volatilitatea glicemică. Asocierea dintre hipoglicemie şi afectarea funcţiei mentale este bine cunoscută. Numeroase studii au arătat un procent ridicat de hipoglicemie la pacienţii depresivi.11,12 Deoarece depresia este una dintre cele mai frecvente cauze de anxietate, această constatare oferă o legătură între hipoglicemie şi sentimentele de stres. Pur şi simplu eliminarea carbohidraţilor rafinaţi din dietă este ocazional tot ceea ce este necesar pentru o terapie eficientă la pacienţii care suferă de depresie sau anxietate din cauza hipoglicemiei.

Raportul potasiu-sodiu

Una dintre recomandările dietetice cheie pentru a susţine glandele suprarenale este asigurarea unui nivel adecvat de potasiu în organism. Acest lucru se poate face cel mai bine consumând alimente bogate în potasiu şi evitând alimentele bogate în sodiu. Majoritatea americanilor au un raport K/Na alimentar mai mic de 1:2. În schimb, majoritatea cercetătorilor recomandă un raport K/Na alimentar mai mare de 5:1 pentru sănătate. Cu toate acestea, chiar şi această recomandare poate să nu fie optimă. O dietă naturală bogată în fructe şi legume poate produce un raport K/Na mai mare de 50:1, deoarece majoritatea fructelor şi legumelor au un raport K/Na mai mare de 100:1.

Planificarea mesei

Orele de masă ar trebui să fie petrecute într-un mediu relaxat. După cum sa menţionat anterior, digestia este un proces controlat în mare măsură de sistemul nervos parasimpatic. Mâncatul în grabă sau într-un mediu zgomotos sau grăbit nu este propice pentru o digestie bună sau o sănătate bună.

Alergii alimentare

Persoanele cu simptome de anxietate sau oboseală cronică trebuie să fie îngrijorate de alergiile alimentare. Încă din 1930, pionierul alergolog Albert Rowe a început să observe că anxietatea şi oboseala erau caracteristicile cheie ale alergiilor alimentare. Iniţial, Rowe a descris un sindrom cunoscut sub numele de „toxemie alergică" pentru a descrie un sindrom care includea simptomele anxietate, oboseală, dureri musculare şi articulare, somnolenţă, dificultate de concentrare şi depresie. În jurul anilor 1950, acest sindrom a început să fie denumit „sindromul de oboseală al tensiunii alergice". Datorită popularităţii sindromului de oboseală cronică, mulţi medici şi alţi oameni uită că alergiile alimentare pot duce la anxietate, precum şi la oboseală cronică. pentru a menţine sistemul imunitar să funcţioneze corect în perioadele de stres.

La fel de important în perioadele mari de stres sau la persoanele care au nevoie de sprijin suprarenal este acidul pantotenic (vitamina B5). Deficitul de acid pantotenic duce la atrofie suprarenală, caracterizată prin oboseală, dureri de cap, tulburări de somn, greaţă şi disconfort abdominal. Acidul pantotenic se găseşte în cereale integrale, leguminoase, conopidă, broccoli, somon, ficat, cartofi dulci şi roşii. La pacienţii cu stres cronic sau cu antecedente de utilizare a corticosteroizilor (prednison), nivelul tipic de suplimentare este de 100 până la 500 mg/zi.

Doza zilnică adecvată de vitamina B6 este de 50 până la 100 mg; de zinc, 20 până la 30 mg; şi de magneziu, 250 până la 500 mg.

Acid gamma-aminobutiric

Acidul gamma-aminobutiric (GABA) este un neurotransmiţător major care este distribuit abundent şi larg în sistemul nervos central. Nivelurile scăzute sau scăderea funcţiei GABA în creier sunt asociate cu mai multe tulburări psihiatrice şi neurologice, dar în primul rând anxietate, depresie, insomnie şi epilepsie. În prezent, multe medicamente populare antianxietate - sedative-hipnotice - interacţionează în primul rând cu receptorii GABA. Aceste medicamente includ benzodiazepine precum alprazolam (Alprazolam, Xanax) şi diazepam (Valium), precum şi medicamente precum flurazepam (Dalmane), quazepam (Doral), temazepam (Restoril), triazolam (Halcion), tartrat de zolpidem (Ambienem) şi baclofenal (K).

Studiile clinice cu PharmaGABA, un supliment fabricat în mod natural printr-un proces de fermentaţie care utilizează Lactobacillus hilgardii, au arătat că produce efecte antistres semnificative.14,15 Mai exact, PharmaGABA s-a dovedit că produce relaxare, evidenţiată de modificările tiparelor undelor cerebrale, diametrul pupilei şi frecvenţa cardiacă, precum şi reducerea markerilor de stres, inclusiv a nivelului de cromograna salivă. Aceste efecte sunt considerate a fi rezultatul activării sistemului nervos parasimpatic, mai degrabă decât să traverseze PharmaGABA bariera hemato-encefalică. Doza tipică este de 100 până la 200 mg de până la trei ori pe zi. Ca un ghid general, se recomandă să nu luaţi mai mult de 1000 mg într-o perioadă de 4 ore şi nu mai mult de 3000 mg într-o perioadă de 24 de ore.

Medicamente botanice

Mai multe medicamente botanice susţin funcţia suprarenală. Cele mai notabile sunt ginsengii; Ginsengul chinezesc (Panaxginseng) şi ginsengul siberian (Eleutherococcus senticosus), rhodiola (Rhodiola rosea) şi ashwagandha (Withania somnifera). Toate aceste plante exercită efecte benefice asupra funcţiei suprarenale, sporesc rezistenţa la stres şi sunt adesea denumite „adaptogene”. Aceste plante au fost folosite istoric pentru:

Restabiliţi vitalitatea persoanelor debilitate şi slabe

Creşteţi sentimentele de energie

Îmbunătăţiţi performanţa mentală şi fizică

Preveniţi efectele negative ale stresului şi îmbunătăţiţi răspunsul organismului la stres

Atât ginsengul siberian, cât şi cel chinezesc posedă acest tip de acţiune echilibrantă, tonifică, antistres, aşa că termenul adaptogen este destul de potrivit pentru a descrie efectele lor generale.

S-a demonstrat că ginsengii sporesc capacitatea de a face faţă diverşilor factori de stres, atât fizici, cât şi psihici.16-18 Probabil că această acţiune antistres este mediată de mecanisme care controlează glandele suprarenale. Ginsengul întârzie debutul şi reduce severitatea răspunsului fazei de alarmă a sindromului general de adaptare.

Persoanele care iau oricare dintre ginsengi raportează de obicei un sentiment crescut de bunăstare. Studiile clinice au confirmat că atât ginsengul siberian, cât şi cel chinezesc reduc semnificativ sentimentele de stres şi anxietate. De exemplu, într-un studiu clinic dublu-orb, asistentele care au trecut de la serviciul de zi la cea de noapte s-au evaluat pentru competenţă, dispoziţie şi bunăstare generală şi au primit un test pentru performanţa mentală şi fizică împreună cu numărul de celule sanguine şi evaluarea chimiei sanguine. Asistentele care luau ginseng s-au simţit mai alerte, dar mai liniştite şi au avut rezultate mai bune decât asistentele care nu luau ginseng.

Pe lângă aceste studii pe oameni, mai multe studii pe animale au arătat că ginsengii exercită efecte antianxietate semnificative. În mai multe dintre aceste studii, efectele de ameliorare a stresului au fost comparabile cu cele ale diazepamului (Valium); cu toate acestea, diazepamul provoacă modificări de comportament, efecte sedative şi activitate motrică afectată, dar ginsengul nu are niciunul dintre aceste efecte negative.20

Pe baza studiilor clinice şi pe animale, ginsengul pare să ofere beneficii semnificative persoanelor care se confruntă cu stres şi anxietate. P ginseng este în general considerat ca fiind mai puternic decât E. senticosus. Ginsengul P este probabil mai bun pentru pacientul care a suferit o cantitate mare de stres, se recuperează după o boală de lungă durată sau a luat corticosteroizi, cum ar fi prednison, de mult timp. Pentru pacientul care se află sub stres uşor până la moderat şi care se confruntă cu o afectare mai puţin evidentă a funcţiei suprarenale, E. senticosus poate fi alegerea mai bună.

Un alt medicament botanic util pentru susţinerea managementului stresului este R. rosea (rădăcină artică), o plantă populară în sistemele medicale tradiţionale din Europa de Est şi Asia, unde a fost recomandată în mod tradiţional pentru a ajuta la combaterea oboselii şi la restabilirea energiei. Cercetările moderne au confirmat aceste efecte şi calităţile sale ca adaptogen. Cu toate acestea, acţiunile adaptogene ale R. rosea sunt diferite de cele ale ginsengilor chinezesc şi siberian, care acţionează în primul rând pe axa HPA. R. rosea pare să-şi exercite efectele adaptogene lucrând asupra neurotransmiţătorilor şi endorfinelor. R. rosea pare să ofere un avantaj faţă de alţi adaptogeni în circumstanţe de stres acut deoarece produce un sentiment mai mare de relaxare şi efecte antianxietate. S-a demonstrat că o singură doză de extract de Rhodiola înainte de evenimentele stresante acute previne tulburările de funcţionare şi performanţă induse de stres, dar la fel ca şi ginsengii, R. rosea a

arătat și rezultate pozitive cu utilizarea pe termen lung. concentrat, precum și a scăzut răspunsul cortizolului la trezirea stresului.25

Pe baza rezultatelor studiilor clinice cu un extract standardizat de R. rosea, doza terapeutică variază în funcție de conținutul de rosavină. Pentru o doză țintă de 3,6 până la 7,2 mg de rosavină, doza zilnică ar fi de 360 până la 600 mg pentru un extract standardizat pentru 1% rosavin, 180 până la 300 mg pentru 2% rosavin și 100 până la 200 mg pentru 3,6% rosavin. Când R. rosea este utilizat ca adaptogen, administrarea pe termen lung este începută în mod normal cu câteva săptămâni înainte de o perioadă de creștere preconizată a tulpinii fiziologice, chimice sau biologice și continuă pe toată durata evenimentului sau activității provocatoare. Când R. rosea este utilizat ca doză unică pentru stres acut (de exemplu, pentru o examinare sau o competiție sportivă), doza sugerată este de trei ori mai mare decât doza utilizată pentru suplimentarea pe termen lung. Nu au fost raportate efecte secundare în studiile clinice, dar la doze mai mari, unii indivizi pot prezenta iritabilitate și insomnie mai mari.

În cele din urmă, studiile clinice cu Sensoril, un extract brevetat de rădăcini și frunze din Withania somnifera (ashwa- gandha), au arătat efecte antistres și adaptogene considerabile. Într-un studiu uman dublu-orb, subiecții stresați cronic care au luat Sensoril au avut reduceri semnificative ale scalei modificate de anxietate Hamilton, cortizol seric, proteină C reactivă, puls și tensiune arterială și creșteri semnificative ale DHEA-S seric și ale hemoglobinei, în comparație cu grupul placebo. În plus, au existat răspunsuri dependente de doză în scăderea glicemiei a jeun și îmbunătățirea nivelurilor lipidelor serice. Doza este de 125 până la 250 mg/zi.26

Programe de management al stresului

Se crede că programele de management al stresului supravegheate oferă o conformitate mai mare și rezultate mai bune decât programele nesupravegheate, direcționate către pacient. Într-un studiu, experții în managementul stresului au evaluat șase intervenții de gestionare a stresului ocupațional utilizate pe scară largă (relaxare, condiție fizică, restructurare cognitivă, meditație, antrenament de asertivitate și inoculare a stresului) pe baza a zece criterii practice și a șapte obiective de eficacitate. Ei au descoperit că relaxarea a fost cea mai practică intervenție și că meditația și inocularea stresului au fost cele mai puțin practice. Condiția fizică a fost aleasă pentru a fi cea mai eficientă intervenție, iar atât meditația, cât și antrenamentul de asertivitate au fost evaluate în general drept cele mai puțin eficiente. Ceea ce sugerează aceste rezultate este că, deși antrenamentul de relaxare poate fi cea mai practică intervenție, exercițiul fizic a fost cea mai eficientă intervenție.27

Meditația s-a dovedit a fi cea mai puțin practică și cea mai puțin eficientă metodă în această evaluare, dar atunci când face parte din programul supravegheat, poate fi foarte eficientă. Într-un studiu de 103 adulți, 59% și, respectiv, 61% din grupurile de meditație și, respectiv, de control, au finalizat studiul.28 Programul de intervenție a constat într-un program de grup de 8 săptămâni de reducere a stresului în care subiecții au învățat, exersat și aplicat „meditația mindfulness” în situațiile din viața de zi cu zi. Grupul de control a primit

materiale educaţionale şi a fost încurajat să folosească resursele comunităţii pentru gestionarea stresului. În comparaţie cu grupul de control, subiecţii cu intervenţie au raportat scăderi semnificative faţă de valoarea iniţială a efectului necazurilor zilnice (24%), suferinţei psihologice (44%) şi simptomelor medicale (46%) care au fost menţinute la 3 luni de urmărire.

REFERINȚE

Benson H. Răspunsul de relaxare. New York: William Morrow; 1975.

Selye H. Stresul vieţii. New York: McGraw Hill; 1978.

Holmes TH, Rahe RH. Scala de evaluare a reajustării sociale. J Psychosom Res. 1967;11:213-218.

Tornhage CJ. Cortizolul salivar pentru evaluarea funcţiei axei hipotalamo-hipofizosuprarenale. Neuroimunomodularea. 2009;16:284-289.

Lewis JG. Analiza steroizilor în salivă: o prezentare generală. Clin Biochem Rev.

2006;27:139-146.

Stetler C, Miller GE. Răspunsul tocit al cortizolului la trezirea în depresie uşoară până la moderată: influenţe reglatoare ale tiparelor de somn şi ale contactelor sociale. J Abnorm Psychol. 2005;114:697-705.

Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Tulburările de somn sunt corelate cu scăderea cortizolului salivar la trezirea dimineţii. Psihoneuroendocrinologie. 2004;29:1184-1191.

Steptoe A, Butler N. Participarea la sport şi bunăstarea emoţională la adolescenţi. Lancet. 1996;347:1789-1792.

Chou T. Trezește-te și miroși cafeaua: cofeină, cafea și consecințele medicale. West J Med. 1992;157:544-553.

Monteiro MG, Schuckit MA, Irwin M. Sentimente subiective de anxietate la bărbaţi tineri după perfuzii cu etanol şi diazepam. J Clin Psihiatrie. 1990;51:12-16.

Winokur A, Maislin G, Phillips JL şi colab. Rezistenţa la insulină după testarea orală a toleranţei la glucoză la pacienţii cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145:325-330.

Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS şi colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132:386-393.

Rowe AH, Rowe Jr A. Alergia alimentară: manifestările sale şi controlul şi dietele de eliminare: un compendiu. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Abdoua AM, Higashiguchia S, Horiea K, et al. Efectele de relaxare şi de îmbunătăţire a imunităţii ale administrării acidului gamma-aminobutiric (GABA) la om. BioFactors. 2006;26:201-208.

Date nepublicate furnizate de Pharma Foods International LTD., Kyoto, Japonia.

Davydov M, Krikorian AD. Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) ca adaptogen: o privire mai atentă. J Etnofarmacol. 2000;72:345-393.

Coleman CI, Hebert JH, Reddy P. Efectele ginsengului Panax asupra calităţii vieţii. J Clin Pharm Ther. 2003;28:5-15.

Ong YC, Yong EL. Panax (ginseng) - panaceu sau placebo? Baza moleculară şi celulară a activităţii sale farmacologice. Ann Acad Med Singapore. 2000;29:42-46.

Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Efectul ginseng-ului asupra performanţei asistentelor la serviciul de noapte. Comp Med East West. 1982;6:277-282.

Bhattacharya SK, Mitra SK. Activitatea anxiolitică a rădăcinilor de ginseng Panax: un studiu experimental. J Etnofarmacol. 1991;34:87-92.

Kelly GS. Rhodiola rosea: un posibil adaptogen al plantelor. Altern Med Rev. 2001;6:293-302.

Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI,

et al. Un studiu randomizat cu două doze diferite de extract de Rhodiola rosea SHR-5 versus placebo şi controlul capacităţii de muncă mentală. Fitomedicina. 2003;10:95-105.

Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A şi colab. Rhodiola rosea în oboseala indusă de stres — un studiu dublu-orb încrucişat al unui extract standardizat SHR-5 cu un regim repetat de doze mici asupra performanţei mentale a medicilor sănătoşi în timpul serviciului de noapte. Fitomedicina. 2000;7:365-371.

Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, et al. Un studiu pilot dublu-orb, controlat cu placebo, al efectului stimulant şi adaptogen al extractului de Rhodiola rosea SHR-5 asupra oboselii studenţilor cauzată de stres în timpul unei perioade de examen cu un regim repetat de doze mici. Fitomedicina. 2000;7:85-89.

Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grupuri paralele, al extractului standardizat shr-5 din rădăcinile de Rhodiola rosea în tratamentul subiecţilor cu oboseală legată de stres. Planta Med. 2009;75:105-112.

Auddy B, Hazra J, Mitra A, et al. Un extract standardizat de Withania somnifera reduce semnificativ parametrii legaţi de stres la oamenii stresaţi cronic: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. JANA. 2008;11:50-56.

Bellarosa C, Chen PY. Eficacitatea şi caracterul practic al intervenţiilor de gestionare a stresului ocupaţional: un studiu al opiniilor experţilor în materie. J Occup Health Psychol. 1997;2:247-262.

Williams KA, Kolar MM, Reger BE, et al. Evaluarea unei intervenţii de reducere a stresului de mindfulness bazată pe sănătate: un studiu controlat. Am J Health Promot. 2001;15:422-432.

SECȚIUNEA 5

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR NATURALE

CUPRINSUL SECȚIUNII

Alchilgliceroli 558

Allium cepa (ceapa) 565

Allium sativum (Usturoi) 569

Aloe vera (Cape Aloe) 577

Specia Angelica 587

Artemisia absinthium (Pelin) 591

Artemisia annua (Pelin dulce) 595

Produse apicole – polen, propolis și lăptișor de matcă 599

Beta-caroten şi alţi carotenoizi 602

Bor 611

Bromelainã 620

Camellia sinensis (ceai verde) 627

Capsicum frutescens (Piper Cayenne) 633

Carnitina 638

Centella asiatica (Gotu Kola) 649

Medicamente chinezeşti preparate 655

Cimicifuga racemosa (Cohosh negru) 660

Citicolina (CDP-Colina) 665

Coenzima Q10 675

Coleus forskohlii 685

Commiphora mukul (Mukul Myrrh Tree) 690

Crataegus oxyacantha (Paducel) 694

Croton lechleri (Sângele Dragonului) 698

Curcuma longa (turmeric) 702

Dehidroepiandrosteron (DHEA) 709

Specie de Echinacea (Coneflower violet cu frunze înguste) 718

Eleutherococcussenticosus (ginseng siberian) 727

Specia Ephedra 731

Specia Epilobium (Ierba de foc) 735

Metabolismul acizilor graşi 738

Uleiuri de peşte (acizi graşi Omega-3, acid docosahexaenoic, acid eicosapentaenoic, peşte dietetic şi uleiuri de peşte) 745

Flavonoide - quercetina, flavonoide citrice şi hidroxietilrutozide 772

Ginkgo biloba (Arborele de Ginkgo) 780

Glucozamină 790

Glutamina 796

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce) 804

Hydrastis canadensis (Goldenseal) şi alte plante botanice care conţin berberină 813

5-hidroxitriptofan 820

Hypericum perforatum (sunătoare) 833

Lobelia inflata (tutun indian) 842

Ciupercă medicinală 844

Melaleuca alternifolia (Arbore de ceai) 852

Melatonina 857

Melissa officinalis (Melisa) 868

Mentha piperita (Menta) 872

Terapia cu enzime microbiene: aplicaţii clinice ale enzimelor fungice 876

Controlul calităţii produselor naturale 882

Antioxidanţi naturali 891

Specia Opuntia (Părele) 915

Panax ginseng (ginseng coreean) 919

Enzimele pancreatice 930

Terapia cu fagi: bacteriofagii ca antibiotice naturale, autolimitante 945

Fosfatidilserina 957

Piper methysticum (Kava) 960

Prebiotice, sibiotice şi alimente colonice 966

Probiotice 979

Oligomeri procianidolici 995

Pygeum africanum (migdale amare) 1001

Ruscus aculeatus (Mătura de măcelar) 1006

SAMe (S-adenosilmetionină) 1012

Sarsaparilla Specia 1018

Serenoa repens (Saw Palmetto) 1021

Silybum marianum (Culinul de lapte) 1026

Izoflavone de soia şi alţi constituenţi 1032

Tabebuia avellanedae (sin. T. impetiginosa, Lapacho, Pau D'Arco, Ipe Roxo) 1045

Tanacetum parthenium (Feverfew) 1052

Taraxacum officinale (Păpădie) 1055

Taxus brevifolia (Tisa Pacificului) 1059

Urtica dioica 1063

Uva ursi (Musruş) 1068

Vaccinium macrocarpon (merişor american) 1071

Vaccinium myrtillus (Afine) 1080

Valeriana offcinalis (Valerian) 1086

Viscum album (Vâscul european) 1090

Vitamina A 1095

Vitamina K 1102

Toxicităţi vitaminice şi monitorizare terapeutică 1128

Vitex agnus castus (Arborele cast) 1135

Apa: Cel mai de bază nutrient şi agent terapeutic 1140

Zingiber officinale (ghimbir) 1147

C

O revizuire atentă a literaturii ştiinţifice relevă o cantitate considerabilă de cercetări care documentează eficacitatea clinică, activitatea farmacologică şi toxicologia a numeroase medicamente „naturale”. Un scop important al acestei secţiuni este evaluarea critică, din

punct de vedere ştiinţific, a utilizării istorice a medicamentelor botanice. Deşi plantele au fost folosite ca medicamente încă din antichitate, aprecierea lor ca agenţi medicinali eficienţi a fost mult diminuată până de curând. Sperăm că această secţiune va reînvia şi mai mult aprecierea şi utilizarea sigură şi eficientă a medicamentelor botanice.

Deşi unii constituenţi ai plantelor sunt discutaţi ca entităţi separate şi în multe situaţii pot fi cele mai potrivite substanţe terapeutice, credem că întreaga plantă ar trebui folosită ori de câte ori este posibil. S-a demonstrat amplu că, în multe cazuri, efectele fiziologice şi farmacologice ale unui anumit constituent al plantei sunt diminuate atunci când este administrat ca component izolat, mai degrabă decât în mediul său natural. În plus, pe lângă efectele sinergice şi de îmbunătăţire, se pare că există factori în multe plante care previn multe dintre efectele secundare ale constituenţilor izolaţi ai plantelor. În înţelegerea farmacologiei, farmacognoziei şi utilizării istorice a plantelor, studentul la medicină naturală este din nou inspirat de miracolul naturii, precum şi de intuiţia şi empirismul pe care le posedau herboriştii antici.

Sperăm că această secţiune va ajuta la o mai bună informare a cititorilor noştri despre utilizările impresionante şi potenţialele pericole ale acestor medicamente naturale. De asemenea, dorim să subliniem că medicina botanică nu trebuie utilizată pur şi simplu ca un substitut pentru medicamentele utilizate în mod obişnuit pentru tratarea bolilor. Adevăratul medic de medicină naturistă le va folosi ca parte a tratamentului întregii persoane şi în contextul înlăturării cauzelor bolii şi al promovării sănătăţii, nu pur şi simplu tratând simptomele.

În cele din urmă, având în vedere tendinţa nefericită şi continuă de utilizare în continuă creştere a medicamentelor prescrise – şi în prea multe cazuri polifarmacia cu rezultate imprevizibile – medicul priceput al medicamentelor naturiste trebuie să fie expert în potenţialul de interacţiune dintre medicamentele naturale şi cele convenţionale. Aceste interacţiuni pot lua multe forme, cum ar fi creşterea sau inhibarea ratei de absorbţie a unui medicament, efectul farmaceutic dorit şi rata de detoxifiere.

Glosar al unor termeni folosiţi în secţiunea 5

Abortiv: o substanţă care induce avortul.

Acru: un gust înţepător, muşcător, care provoacă iritaţii.

Adaptogen: o substanţă care este sigură, creşte rezistenţa la stres şi are un efect de echilibrare asupra funcţiilor corpului.

Adjuvant: o substanţă care sporeşte efectul agentului medicinal sau creşte antigenitatea unei celule canceroase.

Alcaloizi: amine care apar în mod natural, care provin din structuri heterociclice şi adesea complexe, care prezintă activitate farmacologică. Numele lor banale se termină de obicei în -ine. Ele sunt de obicei clasificate în funcţie de structura chimică

a nucleului lor principal: fenilalchilamine (de exemplu, efedrina), piridină (de exemplu, nicotină), tropină (de exemplu, atropină, cocaină), chinolină (de exemplu, chinină), izochinolonă (de exemplu, papaverină), fenantren (de exemplu, morfină), purină (de exemplu, imidalecardolefeină), (de exemplu, imidalecardofeină), (de exemplu, fizostigmină, yohimbină).

Alternativ: o substanţă care are un efect de echilibrare asupra unei anumite funcţii ale corpului.

Analgezic: o substanţă care reduce senzaţia de durere.

Androgeni: hormoni care stimulează caracteristicile masculine.

Antihelmintic: o substanţă care provoacă eliminarea viermilor intestinali.

Antocianidină: o clasă specială de flavonoide care conferă plantelor, fructelor şi florilor culori de la roşu la albastru.

Antidot: o substanţă care neutralizează sau contracarează efectele unei otravi.

Afrodisiac: o substanţă care creşte dorinţa sexuală.

Astringent: un agent care provoacă contracţia ţesutului. Balsam: un medicament calmant sau vindecator aplicat pe piele. Beta-caroten provitamina A: un caroten vegetal care poate fi transformat în două molecule de vitamina A.

Carminativ: o substanţă care favorizează eliminarea gazelor intestinale.

Caroteni: pigmenţi vegetali solubili în grăsimi, dintre care unii pot fi transformaţi în vitamina A de către organism.

Cathartic: o substanţă care stimulează mişcarea intestinelor, mai puternică decât un laxativ.

Colagog: un compus care stimulează contracţia vezicii biliare.

Coleretic: un compus care promovează fluxul bilei. Colestază: stagnarea bilei în ficat.

Colinergic: se referă la porţiunea parasimpatică a sistemului nervos autonom şi eliberarea de acetilcolină ca substanţă transmiţătoare.

Coenzimă: o componentă neproteică necesară a unei enzime, de obicei o vitamină sau un mineral.

Compresa: un tampon de in aplicat sub presiune pe o zonă a pielii şi ţinut în loc.

Decocturi: extracte apoase diluate preparate prin fierberea materialului botanic cu apă pentru o perioadă determinată, urmată de strecurare sau filtrare.

Demulcent: o substanţă care calmează mucoasele iritate. Emulsionare: pentru a dispersa globule mari de grăsime în particule mai mici distribuite uniform care pot rămâne în suspensie în apă.

Învelit enteric: un mod special de acoperire a unei tablete sau capsule pentru a se asigura că nu se dizolvă în stomac, astfel încât să poată ajunge în tractul intestinal.

Enzimă: un catalizator organic care accelerează reacţiile chimice.

Uleiuri esenţiale: cunoscute şi sub numele de uleiuri volatile, uleiuri eterice sau esenţe. Sunt de obicei amestecuri complexe de o mare varietate de compuşi organici (de exemplu, alcooli, cetone, fenoli, acizi, eteri, esteri, aldehide, oxizi) care se evaporă atunci când sunt expuse la aer. Ele reprezintă în general principiile odorifere ale plantelor.

Extracte: forme concentrate de produse naturale obţinute prin tratarea materialelor brute care conţin aceste substanţe cu un solvent şi apoi îndepărtarea completă sau parţială a solventului din preparat. Cele mai frecvent utilizate extracte sunt extractele fluide, extractele solide, extractele sub formă de pulbere, tincturile şi extractele native.

Flavonoid: un termen generic pentru un grup de compuşi care conţin flavone care se găsesc pe scară largă în natură. Acestea includ mulţi dintre compuşii care reprezintă pigmenţii vegetali (antocianine, antoxantine, apigenine, flavone, flavonoli, bioflavonoli etc.). Aceşti pigmenţi vegetali exercită o mare varietate de efecte fiziologice în corpul uman.

Extracte fluide: aceste extracte sunt de obicei soluţii hidroalcoolice cu o putere de o parte de solvent la o parte de plantă. Conţinutul de alcool variază în funcţie de fiecare produs. Ele sunt, în esenţă, tincturi concentrate, construite pentru a reprezenta 1 bob de medicament brut la 1 minim de extract fluid.

Glicozide: compuşi care conţin zahăr alcătuiţi dintr-o gliconă (componentă de zahăr) şi o agliconă (componentă care nu conţine zahăr) care pot fi scindate la hidroliză. Porţiunea de glicon poate fi glucoză, ramnoză, xiloză, fructoză, arabinoză sau orice alt zahăr. Porţiunea de aglicon poate fi orice fel de compus organic (de exemplu, steroli, triterpene, antrachinone, hidrochinone, taninuri, carotenoide, antocianidine).

Infuzie; ceai produs prin înmuierea unei plante botanice în apă fierbinte. Laxativ: substanţă care favorizează evacuarea intestinelor. DL50: doza care va ucide 50% dintre animalele care iau substanţa.

Lipotropic: promovează fluxul de lipide către şi dinspre ficat. Menstrua: solvenţi utilizaţi pentru extracţie (de exemplu, apă, alcool, acetonă).

Metaloenzimă: o enzimă care conține un metal la locul său activ. Extracte native: extracte cu potență ridicată preparate prin concentrare sub presiune redusă la temperaturi scăzute până când tot solventul este îndepărtat.

Oleorășini: în principal amestecuri de rășini și uleiuri volatile. Acestea fie apar în mod natural, fie sunt obținute prin extragerea materialelor uleioase și rășinoase din substanțe botanice cu solvenți organici (de exemplu, hexan, acetonă, eter, alcool). Solventul este apoi îndepărtat

sub vid, lăsând în urmă un extract vâscos, semisolid, care este oleorezina. Exemple de oleorășini preparate sunt boia de ardei, ghimbir și ardei capia.

Extract sub formă de pulbere: un extract solid care a fost uscat până la o pulbere. Putrefacția: procesul de descompunere a compușilor proteici prin putrezire.

Aport alimentar recomandat (RDA): doza alimentară recomandată.

Rășini: produși oxidativi complecși ai terpenelor care apar în mod natural sub formă de exsudate vegetale sau sunt preparate prin extracția cu alcool de substanțe botanice care conțin principii rășinoase.

Saponine: glicozide neazotate, de obicei cu sterol sau o triterpenă ca aglicon, care au proprietatea comună de a spuma sau de a face spumă, atunci când sunt puternic agitate în soluție apoasă.

Extracte solide: lichide sau semisolide vâscoase, subțiri până la groase, preparate din extracte native prin ajustarea acestora din urmă la concentrația specifică cu diluanți corespunzători. De obicei, aceste extracte sunt 4:1, adică o parte de extract este echivalentă cu sau este derivată din patru părți de plantă brută.

Putere: potența unui extract sau puterea unui extract botanic este, în general, exprimată în două moduri. Dacă conțin principii active cunoscute, puterea lor este exprimată în mod obișnuit în ceea ce privește conținutul lor de principii active. În caz contrar, puterea lor este exprimată în termeni de concentrație a medicamentului brut. Astfel, o putere de 4:1 înseamnă că o parte de extract este echivalentă cu, sau derivată din, patru părți de medicament brut. O concentrație de 1:5 reprezintă o parte de extract comparabilă cu 0,2 părți de medicament brut. Această metodă a raportului de exprimare a puterii medicamentului nu măsoară cu exactitate potența, deoarece pot exista variații mari între producători.

Tincturi: soluții alcoolice sau hidroalcoolice care conțin de obicei principiile active ale plantelor botanice în concentrații scăzute. Acestea sunt de obicei preparate prin macerare sau percolare sau prin diluarea extractelor lor fluide sau native corespunzătoare. Concentrațiile tincturilor sunt de obicei 1:10 sau 1:5. Conținutul de alcool variază.

Tonic: o substanță care exercită un efect blând de întărire asupra organismului.

Alchilgliceroli

Michael T. Murray, ND, şi Peter T. Pugliese, MD

P INTRODUCERE

Rechinii există, practic neschimbaţi, de aproximativ 450 de milioane de ani. Unii oameni de ştiinţă atribuie această putere de lungă durată sistemului imunitar bine dezvoltat al rechinului, un sistem imunitar care este destul de asemănător cu al nostru. Acest capitol explorează utilizarea alchilglicerolilor de la rechini, atât ca stimulente imunitare, cât şi ca agenţi puternici în tratamentul tulburărilor neoplazice.

P ISTORIE

Alchilglicerolii sunt compuşi biologici legaţi de eter care au o istorie lungă şi fascinantă. O mare parte din istoria lor timpurie se găseşte în literatura de histochimie şi este legată de metodele de colorare a componentelor celulare specifice. Unul dintre cei mai mari histologi a fost Robert Feulgen (1884-1955), un chimist fiziologic german care a conceput reacţia Feulgen. (Reacţia Feulgen, sau testul, este o metodă de detectare a acizilor nucleici animale. Ea implică hidroliza acidă cu acid clorhidric urmată de o soluţie 1% de rosanilină decolorată, care dă o culoare roşie în prezenţa acizilor nucleici.) Feulgen şi Voit au descoperit plasmalogenii în 1924,1, pe care o credeau plasmă pe care o numeau aldehidă. Se credea că originea plasmalului este o substanţă necunoscută, pe care au numit-o plasmalogen. Ei au demonstrat prezenţa acestui compus în multe ţesuturi, de la protozoare la oameni.

Plasmalogenii, s-a aflat mai târziu, erau compuşi lipidici eterici care se formează în calea metabolică a fosfogliceridelor. Ele diferă de fosfogliceride prin faptul că conţin o legătură eterică pe C-1 a moleculei de glicerol. Lucrările intense asupra structurii şi formării plasmalogenilor au continuat în următorii 35 de ani. Au trecut mulţi ani până când o formulă pentru plasmalogeni a fost în sfârşit convenită; funcţia biologică a plasmalogenilor şi rolul lor în organisme au fost descoperite în cele din urmă după 1960.

P CHIMIA DE BAZĂ A ETERULUI ALCHILGLICEROLI DIN ULEIUL DE FICAT DE RECHIN

Câteva definiţii

Termenul alcoxil se referă la o grupare organică RO, care face parte dintr-o grupare eterică ROR. Termenul a fost scurtat la alchil, aşa că desemnăm lipidă eterică drept alchilgliceridă. Legătura eterică este cheia pentru înţelegerea funcţionării unice a alchilglicerolului faţă de legătura esterică comună a trigliceridelor. Figurile 61-1 şi 61-2 ilustrează trigliceridele tipice şi respectiv alchilglicerolii.

Una dintre sursele majore de alchilgliceroli naturali este obţinută de la rechinul din Groenlanda, Somniosus microcephalus, care conţine până la 50% alchilgliceroli. Alte surse includ peştele elasmobranhic, cum ar fi rechinul mic, Chimaera monstrosa, şi câinele, Squalus acanthias. Uleiul de ficat de cod şi anumite moluşte sunt surse suplimentare de alchilgliceroli. Aceşti compuşi au fost găsiţi în diferite organe ale animalelor, inclusiv în grăsimea măduvei osoase, splină, ficat, plasmă şi eritrocite şi în lapte. Aceşti compuşi se găsesc în fracţia nesaponificabilă a uleiurilor obţinute de la aceste animale. Trei alchilgliceroli naturali majori obţinuţi de la rechinul din Groenlanda sunt alcoolul batilic, alcoolul chimil şi alcoolul selachilic. Figura 61-3 ilustrează structura chimică a acestor compuşi. Deşi chimil şi batil

Legătura eterică

O H2C—O—R

II I

R'—C—O — CH O

I II

H2C —O — C — R”

Legătura esterică

FIGURA 61-2 Alchilglicerol.

Alcool chimil

Alcool batilic

H2C—OH

eu

HO— CH

eu

H2C—O—CH2—(CH2)7—CH = CH —(CH2)7—CH3

Alcool selachilic

FIGURA 61-3 Alcool chimil, batilic şi selachilic.

alcoolul sunt lanţuri saturate, alcoolul selachilic conţine o legătură nesaturată. Toate legăturile eterice sunt pe carbonul numărul 3 al glicerolului. În stare naturală, aceşti compuşi sunt de obicei prezenţi ca compuşi esteri, cu atomii de carbon 1 şi 2 esterificati cu acizi graşi saturaţi C16 sau C18. Un al patrulea compus natural este un alchilglicerol substituit cu metoxi, prezentat în Figura 61-4. Acest compus activ cuprinde doar un mic procent de alchilgliceroli naturali derivaţi din ficat de rechin (aproximativ 3%).2-4.

Absorbţia, soarta şi excreţia

Aproximativ 95% din alcoolul chimil radioactiv (marcat cu Cl4) administrat pe cale orală este absorbit în intestin, 5% fiind excretat în fecale într-un studiu.5 În tractul gastrointestinal, o mare parte din lipidele eter ingerate sub formă de 1-O-alchilglicerine este scindată cu alchil-glicerele, dând restul eterului la fragmentele eterului. acizi. Restul este încorporat în 1-O-alchil, 2,3-diacil-sn-gliceroli, 1-O-alchil-2-acil-sn-gliceroli şi 1-O-alchil-2-acil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamine. organismul este sintetizat în organism. Absorbţia lipidei eterice intacte este regula, deoarece lipidele eterice nu sunt supuse acţiunii lipazei, care este specifică legăturii esterice. După hrănirea şobolanilor cu alcool chimil, analiza lichidului limfatic a arătat că 2% până la 4% din lipidele eterice se găsesc ca acizi graşi combinaţi în fosfolipide. Aproximativ 50% se găseşte în fracţia de trigliceride, în timp ce alte 40% se găsesc ca alcool chimil liber sau un alcool esterificat. În fracţia de trigliceride, cea mai mare parte a compusului original se găseşte sub formă de acid palmitic, ceea ce indică faptul că eterul legat în alcoolul chimil este divizat în timpul absorbţiei.

Grupa metoxi

H2C—OH CH3

eu eu

HO — CH O

eu eu

H2C-O-CH2-CH-(CH2)13-CH3

FIGURA 61-4 Alchilglicerol substituit cu metoxi.

proces. Alcoolul cetilic (un alcool gras C15) al alcoolului chimilic este oxidat la acid palmitic (un acid gras C16) în timpul trecerii sale prin mucoasa intestinală.

p EFECTE BIOLOGICE

Efecte hemopoietice

Activităţile stimulatoare eritropoietice, trombopoietice şi granulopoietice ale eterului de 1-octadecilglicerol au fost demonstrate în mai multe studii pe animale.6,7 Interesant, alcoolul chimilic poate stimula hemopoieza, dar alcoolul selachilic nu.

Protecţie împotriva daunelor cauzate de radiaţii

Efectele 1-alchilglicerolilor în tratamentul leucopeniei induse de radiaţii au fost studiate pe larg. Unii cercetători au confirmat aceste efecte benefice,9 în timp ce alţii nu au confirmat.10,11 Lucrările lui Lorenz şi colab.12 au constatat că iradierea letală la şoareci şi cobai a fost contracarată prin injectarea după iradiere a măduvei osoase. Sandler10 credea că alcoolul batilic ar putea fi factorul activ din măduva osoasă care a prevenit leucopenia prin iradiere. Cu toate acestea, observaţiile sale au remarcat o creştere în principal a eritropoiezei. Studii suplimentare ale lui Arturson şi Linback,13 folosind injecţii intraperitoneale de alcool batilic la şoareci, au arătat o creştere a producţiei atât de eritrocite, cât şi de reticulocite.

Alte studii au confirmat efectul pozitiv al alcoxiglicerolilor asupra daunelor post-iradiere. Lucrările lui Brohult şi Homberg6 au arătat că iradierea letală a fost contracarată prin injecţii post-iradiere cu alcool batilic. În 1963, Brohult14 a publicat o teză despre utilizarea alchilglicerolilor în tratamentul cu radiaţii. Urmează un rezumat al principalelor constatări din această lucrare:

Scăderea post-iradiere a trombocitelor şi celulelor albe a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu alchilgliceroli decât la cei cărora nu li sa administrat alchilgliceroli.

Pacienţii cu număr scăzut de trombocite din cauza tratamentului cu radiaţii sau chimioterapiei au avut un număr crescut după tratamentul cu alchilgliceroli.

La şobolanii iradiaţi pretrataţi cu alchilgliceroli, a existat o scădere mai mică a megacariocitelor şi a celulelor nucleate în măduva osoasă, comparativ cu martorii iradiaţi netrataţi.

Alcoolul selachilic a fost mai eficient decât alcoolul batilic în prevenirea scăderii megacariocitelor.

A apărut un răspuns legat de doză cu un răspuns maxim la un anumit nivel, iar apoi a avut loc un răspuns scăzut atunci când acel nivel a fost depăşit.

Alchilglicerolii au crescut rata de creştere a şobolanilor după tratament şi iradiere în comparaţie cu şobolanii iradiaţi netrataţi.

Alcoolul batilic a avut un efect mai mare decât alcoolul selachilic asupra creşterii ratei de creştere la şobolani.

Într-o serie de 350 de pacienţi cu cancer de col uterin trataţi cu alchilglicerol şi cărora li sa administrat radioterapie, a existat o rată de supravieţuire mai mare timp de 1 şi 5 ani decât la martorii iradiaţi netratate (a se vedea „Utilizări clinice ale alchilglicerolilor" pentru o discuţie mai detaliată).

P ASPECTE IMUNOLOGICE ALE ALCHILGLICEROLLOR

La începutul cercetării şi studiului lipidelor eterice, a fost evidentă o creştere a sistemului imunitar observată la animalele care au ingerat aceşti compuşi. Aparent, macrofagul a fost celula cheie în această reacţie. Ţesutul canceros inflamat eliberează alchil-lizofosfolipide şi alţi alchilgliceroli, care sunt produşi de degradare ai alchilfosfolipidelor şi ai lipidelor alchil neutre. Aceşti compuşi se găsesc în ţesutul canceros în concentraţie mare, dar sunt în concentraţie scăzută în ţesuturile normale. Unul dintre aceste produse, dodecilglicerolul, se numără printre cei mai puternici activatori macrofagi cunoscuţi.15-18 Utilizarea sn-3-octilglicerolului natural sau alcoolului batilic, găsit în uleiul de ficat de rechin, a produs acelaşi efect ca şi dodecilglicerol.19 Mecanismul de activare a macrofagelor de către alchilglicerolii naturali este cel mai probabil cu acţiunea alchilglicerolilor identici cu cel mai probabil al fosfolipilor. Ţinând cont de faptul că macrofagele activate prezintă fagocitoză crescută, o metodă de testare a substanţelor pentru potenţa de activare este măsurarea ingerării diferitelor particule. Eritrocitele acoperite cu imunoglobulină-G (IgG) sunt particule ţintă comune utilizate în acest test.

Lizofosfatidilcolina s-a dovedit a fi eficientă în creşterea ingestiei macrofagelor de eritrocite acoperite cu IgG.15,16 Şoarecii au fost trataţi cu injecţii intraperitoneale de alcool batilic în soluţie salină, iar macrofagele au fost recoltate 4 până la 5 zile mai târziu. Eritrocitul de oaie acoperit cu IgG a arătat o ingerare mult crescută de eritrocite. Nu a existat o ingerare crescută atunci când celulele au fost acoperite cu IgM sau complement, ceea ce sugerează că alcoolul batilic activează macrofagele numai pentru ingestia mediată de Fc. A fost interesant că alcoolul batilic a fost mai eficient la o doză mai mică decât compusul sintetic.17

Dovezile indică faptul că aportul oral de alchilgliceroli naturali are ca rezultat niveluri mai mari de plasmalogeni în eritrocite la subiecţii umani. (Plasmalogenii sunt compuşi eterici care se formează în calea metabolică a fosfogliceridelor. Ele diferă de fosfogliceride prin faptul că conţin o legătură eterică pe C-1 a moleculei de glicerol.) Plasmalogenii protejează membranele celulelor animale împotriva stresului oxidativ. În studiile la şobolani, alcoolul batilic a fost încorporat în toate ţesuturile, cu excepţia ţesutului cerebral, iar această acţiune a fost o încorporare stereospecifică. nou-născut.24 Într-un studiu, şobolanii care alăptează au fost hrăniţi cu alchilglicerine dizolvaţi în ulei de porumb; compoziţia alchilglicerolilor a fost similară cu cea găsită în uleiul de ficat de rechin, în care alcoolul batilic, alcoolul chimil şi alcoolul selachilic erau constituenţii majori.24 Constatările din acest studiu au arătat că, deşi granulocitele din sângele periferic erau crescute, nu a existat o creştere a limfocitelor periferice. Nivelurile plasmatice de Ig au fost crescute la puii ale căror mame au fost hrănite cu alchilglicerine, dar nu şi la martori. Atât IgG cât şi IgM au fost crescute într-un grad semnificativ.

P UTILIZĂRI CLINICE ALE ALCHILGLICEROLLOR

Cancer

Alchilglicerolii au fost utilizaţi în primul rând pentru a trata diferite tipuri de cancer, de obicei ca terapie adjuvantă combinată cu radiaţii. De asemenea, se adresează unui nou

alchilglicerol, un alchilglicerol substituit cu metoxi care apare în mod natural la numai 3% în uleiul de ficat de rechin, dar poate fi disponibil ca compus sintetic.

Regresia tumorii cu tratament cu alchilglicerol

Selectarea pacientului a fost determinată de etapele care au fost definite de Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică, după cum urmează:

Stadiul I - carcinom limitat strict la colul uterin (stadiul incipient)

Stadiul IA – cazuri de invazie stromală precoce

Stadiul IB - toate celelalte cazuri din stadiul I

Stadiul IIA — carcinomul se extinde dincolo de colul uterin, dar nu sa extins pe peretele pelvin; carcinomul implică vaginul cu excepţia treimii inferioare; fără implicare parametrială

Stadiul IIB — carcinomul se extinde dincolo de colul uterin, dar nu sa extins pe peretele pelvin; carcinomul implică vaginul cu excepţia treimii inferioare; se remarcă implicarea parametrilor

Stadiul III - carcinomul s-a extins pe peretele pelvin; la examenul rectal nu există spaţiu liber de cancer între tumoră şi peretele pelvin; tumora implică treimea inferioară a vaginului

Stadiul IV - carcinomul s-a extins dincolo de pelvisul adevărat sau a implicat mucoasa vezicii urinare sau a rectului

Pacienţii au fost trataţi cu alchilglicerol derivat din ulei de ficat de rechin care conţine 100 mg alchilglicerol, administrat sub formă de două capsule de trei ori pe zi pentru o doză totală de 600 mg/zi. Grupul tratat a primit 600 mg/zi timp de 7 zile înainte de iradiere şi timp de 1 până la 3 luni după radioterapie. Studiul a acoperit trei perioade de timp: perioada 1, de la 1 septembrie 1964, până la 15 februarie 1964, cuprinzând 458 de pacienţi; perioada 2, din 1970 până în 1973, cuprinzând 137 de pacienţi într-un studiu dublu-orb; şi perioada 3, de la sfârşitul anului 1973 până în 1975, cuprinzând 245 de pacienţi care au fost trataţi cu alchilgliceroli la „fiecare al doilea pacient".

Grupul de control a fost format din toţi pacienţii care au primit radioterapie pentru cancerul de col uterin, dar nu au primit alchilgliceroli.

Grupul de control din acest studiu a fost format din 4404 pacienţi trataţi în aceleaşi perioade, în timp ce grupul total tratat a fost de 841 pacienţi. Mortalitatea după 5 ani a fost de 31% pentru grupul tratat cu alchilgliceroli şi de 39,6% pentru grupul de control. Diferenţa a fost semnificativă statistic ($P < 0,001$).25

Protecţie împotriva leziunilor cauzate de radiaţii

Studiile pacienţilor trataţi din 1963 până în 1966 şi 1970 până în 1972 de către Brohult şi colab.26 au avut ca scop evaluarea în continuare a efectelor protectoare ale lipidelor eterice împotriva leziunilor iradiate la pacienţii cu cancer de col uterin. Alchilgliceroliii derivaţi din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda au fost administraţi unui grup de pacienţi la 600 mg/zi în timpul tratamentului cu radiaţii şi 300 mg/zi timp de 1 până la 3 luni după tratament. Un alt grup de pacienţi a fost tratat în acelaşi mod în timpul şi după radiaţie, dar a fost, de asemenea, tratat profilactic cu 8 zile înainte de radiaţie cu 600 mg/zi de alchilgliceroli. Sistemul propus de Kottmeier şi Gray27 a fost folosit pentru a evalua leziunile cauzate de radiaţii care au avut loc în vezică, rect, uter şi intestin. Au fost excluse leziunile radioactive de gradul I, cu modificări obiective minime ale mucoasei. Pacienţii cu leziuni prin radiaţii de gradele II până la IV au fost trataţi ca un singur grup: „pacienţi cu leziuni prin radiaţii".

Gradul II a fost caracterizat prin modificări moderate până la severe, cum ar fi necroze, ulceraţii, stenoze moderate şi reacţii cu sângerare prelungită. Complicaţiile radiaţiilor de gradul III au inclus leziuni ale vezicii urinare, fistule de radiaţii de la uretere şi stenoze rectale şi intestinale de o asemenea severitate încât a fost necesară colostomia sau rezecţia. Gradul IV a fost caracterizat prin fistule rectale şi intestinale. Complicaţiile au inclus pacienţi cu trăsături clinice ale leziunilor cauzate de radiaţii, la care simptomele s-au dovedit a fi cauzate de creşterea tumorii sau de o combinaţie de creştere a tumorii şi leziuni prin radiaţii. Aceste complicaţii au fost denumite leziuni complexe şi au reprezentat o situaţie gravă. Toţi pacienţii cu leziuni complexe au murit după 5 ani.

Incidenţa leziunilor cauzate de radiaţii variază în funcţie de răspândirea cancerului şi a tehnicii de radiaţie. Incidenţa este mai mare în stadiile tumorale mai avansate decât în cele mai puţin avansate. Este, de asemenea, mai mare după tratamentul cu trei fascicule de cobalt de 60 de cobalt al tratamentului combinat de înaltă tensiune şi raze X decât după radiografiile convenţionale sau numai cu radiu. Atunci când se compară grupurile din punct de vedere statistic, proporţiile standardizate au fost utilizate pentru a anula diferenţele în ceea ce priveşte distribuţia etapelor şi tehnica radiaţiei.

Incidenţa totală a leziunilor a fost mai mică la grupurile care au primit alchilgliceroli (18,1% în grupul profilactic şi 24,4% în grupul neprofilactic) decât la controlul (37,1%). Grupul profilactic a avut o incidenţă considerabil mai mică de leziuni complexe şi leziuni multiple decât grupurile de control şi neprofilactic. Diferenţele au fost foarte semnificative (P <0,001). Analiza pacienţilor împărţiţi în grupuri în funcţie de stadiul tumoral sau de tehnica de radiaţie a arătat că incidenţa leziunilor complexe a fost mai mică în toate subgrupele de pacienţi trataţi profilactic decât în grupurile de control corespunzătoare. Un studiu dublu-orb din 1970 până în 1972 a arătat un efect protector pronunţat al tratamentului profilactic împotriva leziunilor după radioterapie.26 Utilizarea dozelor crescute de radiu în iradierea intracavitară a fost urmată de o incidenţă ridicată a leziunilor prin radiaţii, care a fost redusă considerabil prin tratamentul cu alchilgliceroli, în special atunci când aceşti compuşi profilactic au fost administraţi28.

Alchilgliceroli în alte afecţiuni medicale

Deşi puţine studii susţin utilizarea alchilglicerolilor naturali în alte stări de boală decât cancerul, pare oportun să se ia în considerare aceşti agenţi în orice stare care ar beneficia de stimularea unei componente imune. În prezent, alchilglicerolii sunt priviţi ca terapie adjuvantă mai degrabă decât agenţi terapeutici primari, cu excepţia alchilglicerolilor substituiţi cu metoxi. Forme mai noi de alchilgliceroli au fost sintetizate şi sunt testate cu succes cu o gamă largă de tipuri de tumori. Afecţiunile care se caracterizează printr-o stare hiperproliferativă pot beneficia de tratamentul cu alchilglicerol.

Având în vedere că un efect posibil al alchilglicerolilor este inhibarea competitivă a diacilglicerolului, este plauzibil ca protein kinaza C să fie, de asemenea, inhibată prin aceeaşi acţiune, deoarece diacilglicerolul este un stimulator al protein kinazei C. Protein kinaza C este esenţială pentru explozia oxidativă a neutrofilelor, iar agenţii care inhibă protein kinazei C prin inhibarea acestei acţiuni29. 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetat (TPA) - eliberare mediată de acid arahidonic, studiile care examinează efectele alchilglicerolilor sintetici asupra eliberării de metaboliţi ai acidului arahidonic şi arahidonat din celulele renale canine Madin Darby ca răspuns la TPA au sugerat acelaşi mecanism de inhibare a proteinei kinazei C şi colaboratorii Yama30. analogi eterici ca activatori ai macrofagelor şi ca agenţi citotoxici primari. Acest rol dublu ar sugera o aplicare mai largă a alchilglicerolului ca terapie adjuvantă. Oth şi Jadhav31 au observat că alchilglicerolii administraţi şoarecilor care alăptează au crescut numărul de granulocite periferice, precum şi imunoglobulinele serice la pui. Această acţiune sugerează posibila utilizare a alchilglicerolilor în majoritatea tulburărilor infecţioase.

Antiangiogeneza

Deşi sunt necesare mai multe studii clinice şi in vitro pentru a examina pe deplin utilitatea alchilglicerolilor, se adună un corp puternic de cercetare. Într-un proiect de cercetare, efectele antitumorale ale uleiului de ficat de rechin şi alchilglicerolilor mai rafinaţi au fost analizate la şoareci cu tumori ale carcinomului pulmonar Lewis. S-a constatat că alchilglicerolii purificaţi scad semnificativ conţinutul de plasmalogen în tumori, deşi uleiul de ficat de rechin nu a avut un astfel de efect. La şoarecii trataţi cu alchilglicerol, diseminarea metastazelor a fost redusă cu 64 ± 8%, în timp ce uleiul de ficat de rechin a demonstrat un efect de 30 ± 9% sub control. În cele din urmă, după un tratament de 5 zile cu alchilgliceroli, a existat o prezenţă atenuată în tumori a factorului von Willebrand, un marker al celulelor endoteliale.34 Autorii acestui studiu au considerat că aceste date ar putea sugera un efect antiangiogenic al alchilglicerolilor. Un alt studiu al uleiului de ficat de rechin, ca concentraţie standardizată de alchilgliceroli şi derivaţii lor metoxi, a constatat că celulele canceroase de prostată au demonstrat o inhibare marcată a coloniilor după doze relativ mici de 0,5 şi 0,1 mg/mL de mediu. Folosind citometria în flux pentru a elucida modul de moarte celulară, carcinomul ovarian şi de prostată a prezentat un procent crescut de celule apoptotice. Interesant este că celulele de carcinom mamar au prezentat un efect predominant necrotic.35

Permeabilitatea barierei hematoencefalice

Tratamentul cancerului sistemului nervos central cu medicamente chimioterapeutice este plin de dificultăţi, deoarece metodele cu toxicitate scăzută care traversează eficient bariera hemato-encefalică nu sunt bine caracterizate. Alchilglicerolii au demonstrat activităţi biologice multiple cu un efect proeminent asupra permeabilităţii barierei hematoencefalice,36 inclusiv creşterea permeabilităţii joncţiunilor strânse.37 Clinic, acest efect se poate dovedi util pentru a îmbunătăţi absorbţia creierului de agenţi cancerostatici. Testând capacitatea de a transfera metotrexat la şobolani normali, alchilglicerolii intracarotidieni cu lanţ scurt s-au dovedit a constitui o strategie eficientă şi cu toxicitate scăzută pentru deschiderea tranzitorie a barierei hematoencefalice38.

O-pentilglicerol la şoarecii nuzi a dus la o creştere semnificativă a eliberării de compuşi mici şi mari la creierul şi tumorile cerebrale normale, inclusiv concentraţiile de metotrexat. Aceste creşteri au fost găsite în creierul ipsilateral, în comparaţie cu martorii fără 1-O-pentilglicerol (P <0,005).37

Activitate antitumorală experimentală cu alchilglicerol metoxi-substituit

Aproximativ 3% dintre alchilglicerolii din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda constau din alchilgliceroli substituiţi cu metoxi, care s-au dovedit că inhibă creşterea tumorii în celulele cultivate. Au fost utilizate două linii celulare, un sarcom murin indus de metilcolantren (MCGI-SS) şi un sarcom osteogen juvenil. S-a observat o inhibare marcată a creşterii pentru amestecul de 2-metoxi alchilgliceroli din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda, diferite componente unice derivate din acest ulei (2-metoxi hexadecil glicerol, 2-metoxi hexadecenil glicerol şi 2-metoxi octadecenil glicerol) şi diferiţi compuşi sintetici, de exemplu hexadecyl, de exemplu. glicerol,

metoxi hexadecenil glicerol şi 3-metoxi hexadecil glicerol.39

În mai multe sisteme gazdă tumorală, inclusiv tumori solide, leucemii şi limfoame, alchilglicerolii substituiţi cu metoxi au fost încorporaţi în hrană în diferite concentraţii (0,1% până la 2%, greutate/greutate). Inhibarea creşterii a fost observată pentru melanomul B16, pentru un sarcom indus de metilcolantren şi pentru o tumoare pulmonară Lewis la şoarecii C57BL/6J, pentru antigenul asociat limfomului la şoarecii A/Sn cu 2-metoxi hexadecil glicerol sintetic şi pentru un carcinom mamar spontan cu substituenţi al metoxi-glicerol C3H din Green. ulei de ficat de rechin. Timpul de supravieţuire al şoarecilor DBA/2J transplantaţi cu leucemie limfatică P1534 a fost crescut de 2-metoxi hexedecil glicerol sintetic.39,40 Metastazele induse de injectarea celulelor MCGI-SS într-o venă a cozii sau în vena portă au fost inhibate în ficat de către metoxi-glicerolii-substituiţi din Greenland. formarea metastazelor spontane dintr-un sarcom indus de metilcolantren (MCGI-SS) în ganglionii limfatici şi plămânii şoarecilor CBA a fost inhibată de alchilglicerolii substituiţi cu metoxi derivaţi din uleiul de ficat de rechin din Groenlanda, precum şi de 2-metoxi hexadecil formarea sintetică de 2-metoxi hexadecil B. inhibat de 2-metoxi hexadecil glicerol sintetic.40

Aceeaşi substanţă poate stimula atât sistemul imunitar, cât şi poate inhiba tumorile. Acest lucru a fost dovedit şi pentru alchil-lizofosfolipidele sintetizate cu o grupare metoxi în poziţia 2 a părţii glicerol a moleculei. Aceste substanţe au fost studiate la Institutul Max-Planck pentru Imunobiologie din Freiburg şi la Departamentul de Hematologie şi Oncologie al Universităţii din München.

Grupurile de cercetare germane au arătat că chiar şi alchil-lisofosfolipidele fără gruparea 2-metoxi din partea de glicerol pot activa macrofagele din măduva osoasă. Aceasta arată că eterii de glicerol obişnuiţi, după încorporarea în fosfolipide, pot activa sistemul imunitar de apărare al organismului. Aceşti cercetători au considerat că efectele de stimulare a macrofagelor ale alchil-lizofosfolipidelor au explicat efectele acestor substanţe asupra tumorilor şi a răspândirii tumorii. Celulele tumorale au doar o activitate scăzută a enzimelor care pot descompune eterii. Aceasta înseamnă că eteri alchilici sunt încorporaţi în fosfolipidele membranei celulare, care sunt apoi recunoscute şi atacate de macrofage, care au o activitate ridicată a enzimelor catabolice eterice.

Interacţiunile dintre diferitele tipuri de alchilgliceroli şi granulocite neutrofile umane au fost studiate de Palmblad şi colab.41 Factorul de activare a trombocitelor (PAF) a fost cel mai puternic în ceea ce priveşte capacitatea de a produce un răspuns oxidativ, urmat de alchilglicerolii substituiţi cu metoxi. Studiul a arătat că a existat o disociere între capacitatea unui alchilglicerol de a iniţia răspunsuri oxidative şi de calciu, indicând relaţii stricte de activitate structurală pentru diferiţii alchilgliceroli studiati.

Infertilitate masculină

În viitorul apropiat, alchilglicerinele pot fi, de asemenea, cunoscute că ajută în cazurile de motilitate şi fertilitate slabă a spermei. Se ştie că alchilglicerolii amplifică biosinteza PAF.32 PAF produs de spermatozoizii de mamifere este un activator important al motilităţii spermatozoizilor. Într-un studiu in vitro al spermatozoizilor de mistreţ, tratamentul cu alchilglicerol a îmbunătăţit procentul de motilitate, precum şi parametrii de viteză după 24 de ore şi numărul de vieri produşi. Virei trataţi cu antagonist al receptorului PAF nu au prezentat aceste efecte.33

P INDICAŢII ŞI DOZE

În prezent, alchilglicerolii derivaţi din ulei de ficat de rechin nu sunt utilizaţi ca terapie specifică pentru nicio afecţiune medicală. Cu toate acestea, ei pot fi utilizaţi ca agenţi auxiliari, auxiliari sau augmentativi în multe tulburări. În chimioterapia cancerului sau terapia cu iradiere, acestea sunt nu numai protectoare, ci şi aditive în efectul terapeutic general. Orice tulburare care are o componentă proliferativă, care include majoritatea tulburărilor inflamatorii, răspunde la alchilgliceroli. Tulburările imune în special pot fi tratate eficient cu alchilgliceroli. În prevenirea infecţiilor sau a bolilor neoplazice, se recomandă 50 mg de alchilglicerol de trei ori pe zi. Pentru tulburările tratate agresiv, pot fi necesare 300 mg/zi sau mai mult. Utilizarea alchilglicerolilor metoxi-derivaţi trebuie să aştepte cercetări suplimentare şi disponibilitatea acestui puternic alchilglicerol.

p TOXICOLOGIA ALCHILGLICEROLLOR

Toxicitate la animale

Au fost efectuate studii de toxicitate orală cu alchilgliceroli la şobolani, şoareci şi câini. Alexander şi colab.42 au raportat că şoarecii cărora li s-a administrat o dietă care conţine 18% alchildiacilgliceroli nu au prezentat efecte negative după 2 ani. Lucrările lui Brohult,14 Peifer şi colab.43 Carlson,44 şi Bandi45 privind hrănirea orală cu alchilgliceroli la şobolani au arătat că aceştia sunt relativ netoxici. Carlson44 a testat câini cu alcooli chimil, batil şi selachilic la niveluri de hrănire de 2,4 g/kg de greutate corporală şi nu a găsit efecte negative.

Toxicitate la oameni

Brohult14 a observat că o fiinţă umană sănătoasă consumă aproximativ 10 până la 100 mg/zi de alchilgliceroli într-o dietă medie şi chiar mai mult la persoanele care mănâncă carne de rechin şi produse secundare de rechin. Doar consumul de ficat de rechin a fost raportat că produce efecte nefaste, în principal diaree, din cauza conţinutului ridicat de squalen. Alchilglicerolii de la rechinul din Groenlanda au fost utilizaţi de mai bine de 30 de ani fără efecte secundare nedorite.

P CONCLUZII

Lipidele eterice sunt bine cunoscute ca o nouă clasă de compuşi tumoricizi, producând semnale biologice puternice. Deşi au fost sintetizaţi mulţi compuşi noi, compuşii naturali sunt cunoscuţi de mult timp, începând cu munca lui Hanahan asupra PAF, un 1-O-alchilglicerol. Această clasă de compuşi, cunoscută sub denumirea de plasmalogeni, este cunoscută pentru a inhiba reacţiile de fosforilare, în special cele catalizate de protein kinaza C. Acţiunea dual a alchilglicerinelor atât asupra structurii fizice a celulei, cum ar fi membrana celulară, cât şi a căilor biochimice complexe le face extrem de interesante ca modulatori ai funcţiilor celulare.

Acţiunea biologică a alchilglicerolilor sugerează că aceştia pot avea atât proprietăţi profilactice, cât şi proprietăţi inhibitorii împotriva tumorilor. Această acţiune este foarte selectivă şi pare să fie legată în principal de structura chimică a alchilglicerolului. Cele mai multe studii clinice cu alchilgliceroli au fost cu cazuri avansate, dar aceste rezultate sunt încurajatoare. Mecanismele implicate în activitatea antitumorală sunt multe şi includ activarea macrofagelor, citotoxicitatea imună, activarea celulelor ucigaşe naturale, inhibarea şi activarea enzimelor şi tulburările membranei celulare. Alte acţiuni includ proprietăţile antiinfecţioase, precum şi proprietăţile de protecţie împotriva radiaţiilor ale acestor agenţi.

REFERINȚE

Nagan N, Zoeller RA. Plasmalogeni: biosinteză şi funcţii. Progrese în cercetarea lipidelor. 2001;40(3):199-229.

Iannitti T, Palmieri B. O actualizare asupra rolului terapeutic al alchilglicerolilor. Mar Droguri. 2010 august 5;8(8):2267-2300.

Deniau AL, Mosset P, Pedrono F, et al. Multiple efecte benefice asupra sănătăţii ale alchilglicerolilor naturali din uleiul de ficat de rechin. Mar Droguri. 2010 Iul 19;8(7):2175-2184.

Hallgren B, Larsson S. Eteri de gliceril din uleiurile de ficat ale peştilor elasmobranhi. Lipid Res. 1962;3:31-38.

Bergstrom S, Blomstrand R. Absorbția intestinală şi metabolismul alcoolului chimil la şobolan. Acta Physiol Scand. 1956;38:166-172.

Brohult A, Holmberg J. Alkylglycerols în tratamentul leucopeniei cauzate de iradiere. Natură. 1954;174: 1102-1103.

Osmond DG, Roylance PJ, Webb AJ, et al. Acţiunea alcoolului batilic şi a alcoolului selachilic asupra măduvei osoase a cobaiului. Acta Haematol. 1963;29:180-186.

Suki WN, Grollman A. Efectul alcoolului batilic şi al alchilglicerinelor înrudite asupra hemopoiezei la şobolan. Tex Rep Biol Med. 1960;18:662.

Alexander P, Connel DI, Brohult A, et al. Reducerea radiaţiilor a determinat scurtarea duratei de viaţă printr-o dietă sporită cu esteri de alcoxi glicerol şi acizi graşi esenţiali. Gerontologia. 1959;3:147.

Ghys H. Effets des alkoxyglycerols (Kaby 700) sur la leucopenie consecutive a la radiotherapie. Laval Med. 1962;33:331.

Snyder F, Piantadosi C, Malone B. Participarea izomerilor 1 şi 2 ai O-alchilglicerolw ca acceptori de acil în sistemele fără celule. Biochim Biophys Acta. 1970;202:244-249.

Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. Modificarea leziunii acute prin iradiere la şoareci şi cobai prin injecţii de măduvă osoasă. Radiologie. 1952;8:863-877.

Arturson G, Lindback M. Experimente privind efectul alcoolului batilic asupra numărului de eritrocite şi reticulocite la şoarecii albi. Acta Soc Med Upsal. 1951;56:19.

Brohult A. Alchilglicerolii şi utilizarea lor în tratamentul cu radiaţii. Acta Radiol. 1963;223(suppl):7-99.

Ngwenya BZ, Yamamoto N. Activarea macrofagelor peritoneale de către lizofosfatidilcolină. Biochim Biophs Acta. 1985; 839:9-15.

Ngwenya BZ, Yamamoto N. Efectele produselor de inflamaţie asupra sistemului imunitar: lizofosfatidilcolina stimulează macrofagele. Cancer Immunol Immunother. 1986;21:174-182.

Yamamoto N, St Clair Jr DA, Homma S,

et al. Activarea macrofagelor de şoarece de către alchilgliceroli, produşi de inflamaţie ai ţesuturilor canceroase. Cancer Res. 1988; 48:6044-6049.

Adams DO, Hamilton TA. Biologia celulară a activării macrofagelor. Annu Rev Immunol. 1984;2:283-318.

Hallgren B, Niklasson A, Stallberg G, et al. La apariţia 1-O-alchilglicerinelor şi a 1-O-(2-metoxialchil) glicerinelor în colostrul uman, laptele uman, laptele de vacă, laptele de oaie, măduva osoasă roşie umană, globulele roşii, plasma sanguină şi un carcinom uterin. Acta Chem Scand B. 1974;28:1029-1034.

Das AK, Holmes RD, Wilson GN, et al. Încorporarea lipidelor etere alimentare în plasmogenii tisulari ai oamenilor şi rozătoarelor. Lipidele. 1992;27:401-405.

Hallgren B, Larsson S. Eteri de gliceril la om şi vacă. J Lipid Res. 1962;3: 39-43.

Orga SS, Weintraub D, Orga PL. Aspecte imunologice ale colostrului uman şi laptelui. J Immunol. 1977;119:245-248.

Taci PG. Apărarea antimicrobiană la nou-născut. Semin Perinatol. 1990;14:2-9.

Migliore-Samour D, Jolles P. Casein, un prohormon cu rol imunomodulator pentru nou-născut? Experienta. 1988;44:188-193.

Brohult A, Brohult J, Brohult S, et al. Reducerea mortalităţii la pacienţii cu cancer după administrarea de alcoxigliceroli. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65: 779-785.

Brohult A, Brohult J, Brohult S, et al. Efectul alcoxiglicerolilor asupra frecvenţei fistulelor în urma radioterapiei pentru carcinomul colului uterin. Acta Obs Gynecol Scand. 1979;58:203-207.

Kottmier HL, Gray MJ. Leziuni rectale şi ale vezicii urinare în raport cu doza de radiaţii în carcinomul colului uterin. Am J Obs Ginecol. 1961;82:74-82.

Brohult A, Brohult J, Brohult S, et al. Efectul alcoxiglicerolilor asupra frecvenţei leziunilor în urma radioterapiei pentru carcinomul colului uterin. Acta Obs Gynecol Scand. 1977;56:441-448.

Wilson E, Olcott MC, Bell RM, et al. Inhibarea exploziei oxidative în neutrofilele umane de către bazele sfingoide cu lanţ lung. Rolul protein kinazei C în activarea exploziei. J Biol Chem. 1986;261: 12616-12623.

Robinson M, Burdine R, Warne TR. Inhibarea eliberării acidului arahidonic stimulat de esteri de forbol de către alchilglicerine. Biochem Biophys Acta. 1995;1254: 361-367.

Oh SY, Jadhav LS. Efectele alchilglicerolilor dietetici la şobolanii care alăptează asupra răspunsului imun la pui. Pediatr Res. 1994;36: 300-305.

Pedrono F, Cheminade C, Legrand AB. 1-O-alchilglicerolii naturali reduc eliberarea indusă de factorul de activare a trombocitelor a [3H]-serotoninei în trombocitele de iepure. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2004;71:19-23.

Cheminade C, Gautier V, Hichami A. 1-O-alchilglicerolii îmbunătăţesc motilitatea şi fertilitatea spermei de mistret. Biol Reprod. 2002;66:421-428.

Pedrono F, Martin B, Leduc C, et al. Alchilglicerolii naturali limitează creşterea şi metastaza tumorilor grefate la şoareci. Nutr Cancer. 2004;48:64-69.

Krotkiewski M, Przybyszewska M, Janik P. Efectele citostatice şi citotoxice ale alchilglicerinelor (Ecomer). Med Sci Monit. 2003;9:PI131-PI135.

Gopinath D, Ravi D, Rao BR şi colab. Vezicule de 1-O-alchilglicerol (Algozomi): formarea şi caracterizarea lor. Int J Pharm. 2002;246:187-197.

Erdlenbruch B, Alipour M, Fricker G, et al. Deschiderea cu alchilglicerol a barierei hematoencefalice la markeri de fluorescenţă mici şi mari la şobolani normali şi purtători de gliom C6 şi capilare izolate ale creierului de şobolan. Br J Pharmacol. 2003;140:1201-1210.

Erdlenbruch B, Schinkhof C, Kugler W, et al. Administrarea intracarotidiană de alchilgliceroli cu lanţ scurt pentru livrarea crescută de metotrexat la creierul şobolanului. Br J Pharmacol. 2003;139:685-694.

Hallgren B, Stallberg G. Apariţia, sinteza şi efectele biologice ale eterii de glicerol substituiţi. Prog Chem Fats Alte lipide. 1978;16:45-58.

Boeryd B, Hallgren B. Influenţa compoziţiei lipidice a hranei administrate şoarecilor asupra imunocompetenţei şi rezistenţei tumorale a descendenţei. Int J Cancer. 1980;26:241-246.

Palmblad J, Samuelsson J, Brohult J. Interacţiuni între alchilgliceroli şi granulocite neutrofile umane. Scand J Clin Lab Invest. 1990;50:363-370.

Alexander P, Connell DI, Brohult A, et al. Reducerea radiaţiilor a determinat scurtarea duratei de viaţă printr-o dietă sporită cu esteri de alchil glicerol şi acizi graşi esenţiali. Gerontologia. 1959;3:147-152.

Peifer JJ, Lundberg WO, Ishio S, et al. Studii ale distribuţiei lipidelor la şobolanii hipercolesterolemici. 3. Modificări ale hipercolesterolemiei şi ale acizilor graşi tisulari induse de grăsimile alimentare şi fracţiunile de uleiuri marine. Arch Biochem Biophys. 1965;110:270.

Carlson WE. Teză de master. Vancouver, Canada: Universitatea British Columbia; 1966.

Bandi ZL, Mangold HK, Holmer G şi colab. Alchil şi alk-1-enil glicerinele din ficatul şobolanilor hrăniţi cu alcooli cu lanţ lung sau alchil glicerine. FEBS Lett. 1971;12: 217-220.

CAPITOLUL 62

Allium cepa (ceapa)

Michael T. Murray, ND

Allium cepa (familia: Amarilidacee sau Liliacee)

Nume comun: ceapa

P DESCRIERE GENERALĂ

Există numeroase forme şi soiuri de ceapă, deoarece această plantă perenă sau bienală este cultivată în întreaga lume. Partea folosită este bulbul cărnos. Soiurile comune sunt globul alb, globul galben şi globul roşu.

Ceapa variază în mărime, culoare şi gust în funcţie de varietatea lor. Cele două tipuri generale de ceapă mare, în formă de glob, sunt clasificate ca ceapă de primăvară/vară sau

ceapă de depozitare. Prima clasă le include pe cele cultivate în climă caldă şi cu aromă blândă sau dulce. În acest grup sunt incluse ceapa Walla Walla, Vidalia şi Maui Sweet. Ceapa de depozitare este cultivată în climă mai rece. După recoltare, acestea sunt uscate timp de câteva luni pentru a obţine piele uscată şi crocantă. În general, au o aromă mai înţepătoare şi sunt denumite de obicei după culoarea lor: alb, galben sau roşu. Ceapa spaniolă se încadrează în această clasificare. Pe lângă aceste cepe mari, există soiuri mai mici, cum ar fi ceapa verde, sau ceapa verde şi ceapa perla.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Ceapa, precum usturoiul, conţine diverşi compuşi organici de sulf:

S-metilcisteină sulfoxid

Trans-S-(1-propenil)cisteină sulfoxid

S-propilcisteină sulfoxid

Disulfură de dipropil

Ceapa conţine, de asemenea, enzima aliinaza, care este eliberată atunci când ceapa este tăiată sau zdrobită, determinând conversia sulfoxidului de trans-S-(1-propenil) cisteină în aşa-numitul factor lacrimogen (S-oxid propanetial). Alţi constituenţi includ următorii1,2:

Flavonoide (în primul rând quercetină)

Acizi fenolici (de exemplu, cafeic, sinapic şi p-cumaric)

Steroli

Saponine

Pectină

Uleiuri volatile

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Deşi nu este un agent medicinal la fel de apreciat ca usturoiul, ceapa a fost folosită aproape la fel de larg. La fel ca usturoiul (Allium sativum), ceapa a fost folosită ca agent antispastic, carminativ, diuretic, expectorant, stomachic, antihelmintic şi antiinfecţios. Extern, a fost folosit ca rubefacient si cataplasma, oferind ameliorarea bolilor de piele si intepaturi de insecte.1-3

Ceapa îşi are originea în partea centrală a Asiei, din Iran până în Pakistan şi spre nord în partea de sud a Rusiei. Ceapa a fost venerată de-a lungul timpului nu numai pentru utilizarea culinară, ci şi pentru proprietăţile sale terapeutice. Încă din secolul al VI-lea, ceapa era folosită ca medicament în India. Deşi erau populare printre grecii şi romanii antici, erau adesea îmbrăcaţi cu condimente suplimentare, deoarece mulţi oameni nu le găseau suficient

de picante. Cu toate acestea, picătura lor a făcut ceapa populară printre oamenii săraci din întreaga lume, pentru că asta

legumele ieftine ar putea stârni mesele. Ceapa a fost o legumă indispensabilă în bucătăriile multor ţări europene în timpul Evului Mediu şi mai târziu a servit chiar şi ca aliment sănătos pentru micul dejun. Cristofor Columb a adus ceapa în Indiile de Vest, iar apoi cultivarea lor s-a răspândit în toată emisfera vestică. Astăzi, China, India, Statele Unite, Rusia şi Spania sunt printre principalii producători de ceapă.

Producţia mondială de ceapă a crescut dramatic, producţia actuală fiind de aproximativ 44 de milioane de tone pe an, făcând ceapa a doua cea mai importantă cultură horticolă după tomate. Datorită caracteristicilor lor de depozitare şi durabilitate pentru transport maritim, ceapa a fost întotdeauna comercializată mai pe scară largă decât majoritatea legumelor. Ceapa este versatilă, adesea folosită în multe feluri de mâncare şi acceptată de aproape toate tradiţiile şi culturile.4

p FARMACOLOGIE

Ceapa şi usturoiul, datorită constituenţilor lor similari, au multe dintre aceleaşi efecte farmacologice. Cu toate acestea, diferenţele semnificative îl fac pe unul mai avantajos decât pe celălalt în anumite condiţii.

Una dintre calităţile nutriţionale cheie ale cepei este conţinutul ridicat de quercetină. Pentru a determina absorbţia, precum şi efectele antioxidante in vivo ale quercetinei din ceapă, şase voluntare sănătoase, nonobeze, normocolesterolemice, au participat la un studiu randomizat de suplimentare încrucişată în două faze pentru a compara efectele antioxidante asociate cu (1) o masă de ceapă prăjită şi (2) o masă de ceapă prăjită şi roşii cireşe proaspete, roşii cireşe proaspete, muble limfocite, leziuni ale ADN-ului limfocide. acid ascorbic, tocoferoli şi carotenoizi, malondialdehida urinară şi 8-hidroxi-2-deoxiguanozină au fost determinate pentru a evalua absorbţia flavonoizilor şi eficacitatea antioxidantă. Rezultatele au indicat că glucozidele flavonoide (quercetin-3-glucozidă şi izorhamnetin-4-glucozidă) au fost semnificativ crescute în plasmă după ingestia făinii de ceapă, iar creşterile au fost asociate cu o rezistenţă crescută a ADN-ului limfocitelor la ruperea catenei de ADN.

O scădere semnificativă a nivelului urinar de 8-hidroxi-2-deoxiguanozină a fost evidentă la 4 ore după ingestia făinii de ceapă. După făina combinată de roşii şi ceapă, doar quercetină a fost detectată în plasmă. Oxidarea bazelor endogene a fost scăzută, dar rezistenţa la rupere a firelor a fost neschimbată. După nicio masă nu s-a produs nicio modificare semnificativă a excreţiei de malondialdehidă urinară. Concluziile studiului au fost că ambele mese - ceapa şi ceapa cu roşii - au condus la scăderi tranzitorii ale biomarkerilor stresului oxidativ, deşi biomarkerii specifici afectaţi diferă. Este posibil ca diferenţele de tipare de răspuns să reflecte absorbţiile diferite de flavonoide, dar mecanismul de bază nu este încă înţeles.

Activitate antimicrobiană

Deşi ceapa prezintă activitate antibacteriană, antifungică şi antihelmintică, nu este la fel de puternică ca cea a usturoiului. Acest lucru sugerează că usturoiul poate fi mai bine indicat în cazuri de infecţie,2,3,6, dar ceapa poate fi consumată de obicei în cantităţi mai mari decât usturoiul, ceea ce poate creşte concentraţia de constituenţi antimicrobieni in vivo pentru a se apropia de cele ale usturoiului.

Efecte cardiovasculare

La fel ca usturoiul, s-a dovedit că ceapa şi extractele de ceapă scad nivelul lipidelor din sânge, cresc fibrinoliza, scad agregarea trombocitelor şi scad tensiunea arterială în mai multe studii clinice.7-9 Uleiul de ceapă, în comparaţie cu uleiul de usturoi, a fost un inhibitor mai puternic al enzimelor ciclooxigenază şi lipoxigenază, care mediază eicosanoide, letroxanoide, metabolismul şi metabolismul. enes).10 Acest lucru sugerează că ceapa ar avea, de asemenea, un efect mai mare asupra inhibării agregării trombocitelor şi a altor evenimente mediate de eicosanoizi. Consumul de usturoi şi ceapă a fost asociat cu niveluri mai scăzute de colesterol şi trigliceride, precum şi cu o creştere a activităţii fibrinolitice11 (a se vedea capitolul 63 pentru detalii). Deoarece cantitatea de ceapă consumată în studiul citat a fost mult mai mare decât cea a usturoiului (600 g ceapă pe săptămână comparativ cu 50 g usturoi), s-ar putea argumenta că consumul de ceapă a fost determinantul major.

Consumul de ceapă poate reduce, de asemenea, riscul de boli cardiovasculare datorită conţinutului de quercetină. Datele epidemiologice au sugerat că cei care au consumat o dietă bogată în alimente care conţin quercetină ar putea avea un risc redus de boli cardiovasculare. Într-un studiu dublu-orb randomizat încrucişat, subiecţii au ingerat o supă de ceapă care conţinea o cantitate mare sau mică de quercetină. Concentraţiile plasmatice de quercetină şi agregarea trombocitară şi semnalizarea au fost evaluate după ingestia de supă. Supa cu conţinut ridicat de quercetină conţinea 69 mg de quercetină totală, comparativ cu supa cu conţinut scăzut de quercetină, care conţinea 5 mg de quercetină totală. Concentraţiile plasmatice de quercetină au fost semnificativ mai mari după ingestia de supă cu conţinut ridicat de quercetină decât după ingestia de supă cu conţinut scăzut de quercetină, iar supa de quercetină ridicată a influenţat, de asemenea, unele aspecte ale agregării trombocitelor şi semnalizării.12

Diabet

Ceapa s-a dovedit a avea o acţiune hipoglicemiantă orală semnificativă, comparabilă cu cea a agenţilor hipoglicemianţi orali pe bază de prescripţie medicală tolbutamidă şi fenformină.13,14 Principiul hipoglicemiant activ din ceapă se crede a fi disulfura de alil propil, deşi alţi constituenţi precum quercetina şi antocianidina pot juca un rol semnificativ. Dovezile experimentale şi clinice au sugerat că disulfura de alil propil a scăzut glucoza concurând cu insulina (de asemenea, o disulfură) pentru locurile de degradare, crescând astfel timpul de înjumătăţire al insulinei. Au fost propuse şi alte mecanisme, cum ar fi creşterea metabolismului hepatic al glucozei sau creşterea secreţiei de insulină.

Într-o evaluare a activităţii hipoglicemiante a consumului de ceapă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi tip 2, ingestia a 100 g de ceapă a determinat o reducere considerabilă a glicemiei cu aproximativ 89 mg/dL în raport cu insulină (145 mg/dL) la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi a redus glicemia cu 40 mg/dL în comparaţie cu glicemia a jeun (40 mg/dL). mg/dL) la pacienţii cu diabet de tip 2, 4 ore mai târziu. Aceeaşi doză de ceapă a produs o reducere semnificativă a hiperglicemiei induse (testul de toleranţă la glucoză) cu aproximativ 120 mg/dl comparativ cu apa (77 mg/dl) şi insulina (153 mg/dl) la pacienţii cu diabet de tip 1 şi a redus considerabil testul de toleranţă la glucoză cu 159 mg/dl în raport cu apă (51 mg/dl) şi gliben (514 mg/dl) bolnavi de diabet de tip 2, dupa 4 ore.15

Acţiune antiastmatică

Ceapa a fost folosită istoric ca agenţi antiastmatici.2,3 Acţiunea lor în astm, precum şi în alte afecţiuni asociate cu creşterea derivaţilor lipoxigenazei (leucotriene), precum psoriazisul şi dermatita atopică, pare a fi mai mare decât cea a usturoiului. (Aşa cum am menţionat anterior, uleiul de ceapă este un inhibitor mult mai mare al ciclooxigenazei şi lipoxigenazei.10) Efectul net este similar cu cel al cortizolului, care inhibă întreg metabolismul eicosanoid prin inhibarea fosfolipazei. Inhibarea formării leucotrienelor şi conţinutul de quercetină şi izotiocianat al cepei sunt probabil factorii principali responsabili pentru efectele antiastmatice ale cepei. Aceste efecte au fost confirmate în studii experimentale.16,17

Efecte antitumorale

S-a constatat că un extract de ceapă este citotoxic pentru celulele tumorale in vitro şi stopează creşterea tumorii atunci când celulele tumorale au fost implantate la şobolani.18 Extractul de ceapă s-a dovedit a fi neobişnuit de netoxic, deoarece o doză de 40 de ori mai mare decât doza citotoxică pentru celulele tumorale nu a avut niciun efect advers asupra gazdei. S-a demonstrat că o altă specie, Allium ascalonicum (şalotă), prezintă activitate antileucemică semnificativă la şoareci.19

Un studiu uman a evaluat consumul de ceapă şi cancerul de stomac la peste 120.000 de bărbaţi şi femei cu vârsta cuprinsă între 55 şi 69 de ani. După o urmărire de 3,3 ani, au fost diagnosticate 139 de cancere de stomac. Cercetătorii au descoperit o asociere inversă puternică între consumul de ceapă şi incidenţa cancerului de stomac, dar nicio asociere cu utilizarea prazului sau usturoiului.20

Efecte tonice pentru păr

S-a demonstrat că aplicarea topică a cepei ajută la alopecia areata - o afecţiune a căderii părului necicatrice, necicatrice. Orice suprafaţă de păr poate fi implicată în alopecia areata şi au fost folosite diferite modalităţi de tratament pentru a induce recreşterea părului. Un studiu a comparat eficacitatea sucului topic de ceapă brută în tratamentul alopeciei areate neregulate în comparaţie cu apa de la robinet.5 Pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri. Grupul tratat cu suc de ceapă a fost format din 23 de pacienţi (16 bărbaţi şi 7 femei) cu vârste cuprinse între 5 şi 42 de ani (în medie, 22,7 ani). Grupul de control a fost format din

15 pacienți (8 bărbați și 7 femei) cu vârsta cuprinsă între 3 și 35 de ani (în medie, 18,3 ani). Cele două grupuri au fost sfătuite să aplice tratamentul de două ori pe zi timp de 2 luni. Recreşterea firelor de păr aspre terminale a început după 2 săptămâni de tratament cu suc brut de ceapă. La 4 săptămâni, recreşterea părului a fost observată la 17 pacienţi (73,9%). La 6 săptămâni, recreşterea părului a fost observată la un total de 20 de pacienți (86,9%) și a fost semnificativ mai mare în rândul bărbaților (93,7%) comparativ cu femeile (71,4%). În schimb, cu apa de la robinet, recreşterea părului a fost evidentă la doar doi pacienți la 8 săptămâni de tratament, fără diferențe de sex. Aceste rezultate indică faptul că sucul de ceapă brut poate fi o terapie topică eficientă pentru alopecia areata.

P APLICARE CLINICĂ ŞI DOZARE

Acest capitol evidențiază valoarea medicinală a cepei, în special în bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și afecțiunile inflamatorii. Ceapa poate fi consumată generos, ca parte a unei diete hrănitoare. Dozele terapeutice în diferite forme sunt de obicei egale cu 50 până la 150 g/zi de ceapă crudă.

p TOXICOLOGIE

Practic nu au fost documentate rapoarte de toxicitate. Cu toate acestea, persoanele cu arsuri la stomac pot observa o agravare a simptomelor. Un studiu a evaluat simptomele refluxului acid la 16 subiecți normali și 16 pacienți cu arsuri la stomac. Subiecţii au fost studiaţi cu o sondă de pH esofagian timp de 2 ore după ce au mâncat un hamburger simplu şi un pahar de apă cu gheață, apoi într-o altă zi după o masă identică plus o felie de ceapă crudă. La pacienții normali, ingestia de ceapă nu a crescut nici una dintre variabilele măsurate (numărul de episoade de reflux, pH mai mic de 4, timpul de pH mai mic de 4, episoade de arsuri la stomac și eructații). În schimb, subiecții arsuri la stomac au înregistrat o creștere semnificativă a tuturor variabilelor. Deşi autorii studiului au concluzionat că ceapa ar putea fi un agent reflexogen puternic şi de lungă durată la pacienții cu arsuri la stomac,21 o explicaţie alternativă ar putea fi aceea că ceapa pur şi simplu a îmbunătăţit secreția acidă digestivă, făcând simptomele de reflux mai vizibile.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacţiuni medicamentoase confirmate cu consumul de ceapă. Teoretic, deoarece consumul de ceapă poate îmbunătăți controlul zahărului din sânge, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care iau medicamente hipoglicemiante orale trebuie să monitorizeze nivelurile de glucoză, deoarece nivelurile de dozare ale medicamentului ar putea trebui modificate.

REFERINȚE

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: John Wiley; 1980:246-247.

Raj KP, Patel NN. Ceapa - medicamentul vegetal. Droguri indiene. 1977;14:156-160.

Vahora SB, Rizwan M, Khan JA. Utilizări medicinale ale legumelor indiene comune. Planta Med. 1973;23:381-393.

Griffiths G, Trueman L, Crowther T, et al. Ceapa – un beneficiu global pentru sănătate. Phytother Res. 2002;16:603-615.

Sharquie KE, Al-Obaidi HK. Sucul de ceapă (Allium cepa L.), un nou tratament topic pentru alopecia areata. J Dermatol. 2002;29:343-346.

Elnima EI, Ahmed SA, Mekkawi AG, et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor de usturoi și ceapă. Pharmazie. 1983;38:747-748.

Louria DB, McAnally JF, Lasser N, et al. Extract de ceapă în tratamentul hipertensiunii arteriale și hiperlipidemiei: o comunicare preliminară. Curr Ther Res. 1985;37:127-131.

Mittal MM, Mittal S, Sarin JC, et al. Efectele hrănirii cepei asupra fibrinolizei, colesterolului seric, agregării trombocitelor și aderenței. Indian J Med Sci. 1974;28:144-148.

Menon IS. Ceapa proaspata si fibrinoliza sanguina. BMJ. 1969;1:845.

Norwell DY, Tarr RS. Usturoi, vampiri și CHD. Osteopat Ann. 1983;11:546-549.

Sainani GS, Desai DB, Gohre NH, et al. Efectul usturoiului alimentar și al cepei asupra profilului lipidic seric în comunitatea Jain. Indian J Med Res. 1979;69:776-780.

Hubbard GP, Wolffram S, de Vos R, et al. Ingestia de supă de ceapă bogată în quercetină inhibă agregarea trombocitelor și componentele esențiale ale căii de activare a trombocitelor stimulate de colagen la om: un studiu pilot. Br J Nutr. 2006;96:482-488.

Bever BO, Zahnd GR. Plante cu acțiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Sharma KK, Gupta RK, Gupta S, et al. Efectul antihiperglicemic al cepei — efect asupra glicemiei a jeun și hiperglicemie indusă la om. Indian J Med Res. 1977;65:422-429.

Taj Eldin IM, Ahmed EM, Elwahab HM. Un studiu preliminar al efectelor hipoglicemiante clinice ale Allium cepa (ceapa roșie) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2.

Environ Health Insights. 2010;14:71-77:4.

Dorsch W, Adam O, Weber J, et al.

Efectele antiastmatice ale extractelor de ceapă - detectarea benzii şi a altor izotiocianaţi (uleiuri de muştar) ca compuşi antiastmatici de origine vegetală. Eur J Pharmacol. 1984;107:17-24.

Dorsch W, Weber J. Prevenirea obstrucţiei bronşice induse de alergen la cobai sensibilizaţi prin extract de ceapă alcoolică brută. Acţiunile agenţilor. 1984;14:626-630.

Nepkar DP, Chander R, Bandekar JR,

et al. Efectul citotoxic al extractului de ceapă asupra celulelor fibrosarcomului de şoarece 180 A. Indian J Exp Biol. 1981;19:598-600.

Caldes G, Prescott B. O substanţă antileucemică potențială prezentă în Allium ascalonicum. Planta Med. 1973;23:99-100.

Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Consumul de ceapă şi un risc redus de carcinom gastric. Gastroenterol. 1996;110:12-20.

Allen ML, Mellow MH, Robinson MG şi colab. Efectul cepei crude asupra refluxului acid şi simptomelor de reflux. Am J Gastroenterol. 1990;85:377-380.

CAPITOLUL 63

Allium sativum (usturoi)

Michael T. Murray, ND

Allium sativum (familia: Amarilidacee sau Liliacee)

Denumiri comune: usturoi, allium

P DESCRIERE GENERALĂ

Usturoiul, un membru al familiei crinilor, este o plantă perenă care este cultivată în întreaga lume. Bulbul de usturoi este compus din catei individuali inchisi intr-o coaja alba. Este bulbul, fie proaspăt, fie deshidratat, care este folosit ca condiment sau plantă medicinală.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Usturoiul conţine 0,1% până la 0,36% dintr-un ulei volatil compus din compuşi care conţin sulf, inclusiv următorii:

Alicina

Disulfură de dialil

Trisulfură de dialil

Uleiul de usturoi este obţinut prin distilarea la abur a bulbilor proaspeţi zdrobiţi.1 Aceşti compuşi volatili sunt în general consideraţi responsabili pentru majoritatea proprietăţilor farmacologice ale usturoiului. Alţi constituenţi ai usturoiului includ următorii 1,2:

Aliina (S-alil-L-cisteină sulfoxid)

S-metil-L-cisteină sulfoxid

Proteine (16,8%, baza de greutate uscată)

Concentraţii mari de oligominerale (în special seleniu)

Vitamine

Glucozinolaţii

Enzime (aliinaza, peroxidaza si mirozinaza)

Alicina este în principal responsabilă pentru mirosul înţepător al usturoiului. Se formează prin acţiunea enzimei aliinazei asupra compusului aliină. Uleiul esenţial de usturoi produce aproximativ 60% din greutatea sa în alicină după expunerea la aliinază. Enzima este inactivată de căldură, ceea ce explică faptul că usturoiul fiert nu produce nici un miros la fel de puternic ca usturoiul crud şi nici efecte fiziologice aproape la fel de puternice.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Usturoiul a fost folosit de-a lungul istoriei pentru tratamentul unei game largi de afecţiuni. Utilizarea sa este anterioară istoriei scrise. Înregistrările în sanscrită documentează utilizarea remediilor cu usturoi în urmă cu aproximativ 5000 de ani, în timp ce chinezii îl folosesc de cel puţin 3000 de ani. Codex Ebers, un papirus medical egiptean datând din aproximativ 1550 î.Hr., menţionează usturoiul ca un remediu eficient pentru diferite afecţiuni, inclusiv hipertensiune arterială, dureri de cap, muşcături, viermi şi tumori. Hipocrate, Aristotel şi Pliniu au citat numeroase utilizări terapeutice pentru usturoi. În general, usturoiul a fost folosit în întreaga lume pentru a trata tuse, dureri de dinţi, dureri de urechi, mătreaţă, hipertensiune arterială, ateroscleroză, isterie, diaree, dizenterie, difterie, vaginită şi multe alte afecţiuni.1-3

Poveştile, versurile şi folclorul (cum ar fi presupusa sa capacitate de a alunga vampirii) oferă documentaţie istorică asupra puterii usturoiului. Sir John Harrington, scriind The Englishman's Doctor în 1609, a rezumat virtuţile şi defectele usturoiului3:

Usturoiul are apoi puterea de a salva de la moarte

Îndurați-l, deși face o suflare neplăcută,

Şi nu disprețuiți usturoiul cum cred unii care cred

Îi face pe oameni să facă doar cu ochiul, să bea şi să impute.

În 1721, în timpul unei ciume larg răspândite în Marsilia, Franţa, patru criminali condamnaţi au fost recrutaţi pentru a îngropa morţii. Groparii s-au dovedit a fi imuni la boală. Secretul lor era un amestec pe care l-au băut, constând din usturoi macerat în vin. Acesta a devenit cunoscut sub numele de vinaigre des quatre voleurs (oţet „patru hoţi") şi este încă disponibil în Franţa astăzi.

Activitatea antibiotică a usturoiului a fost observată de Pasteur în 1858. Usturoiul a fost folosit de Albert Schweitzer în Africa pentru a trata dizenteria amibiană şi ca antiseptic în prevenirea gangrenei în timpul Primului şi al Doilea Război Mondial.

FARMACOLOGIE

Deşi usturoiul are o gamă largă de efecte bine documentate, cele mai importante utilizări clinice ale sale sunt în domeniile infecţiilor, prevenirii cancerului şi bolilor cardiovasculare.

Activitate antimicrobiană

Usturoiul are activitate antimicrobiană cu spectru larg împotriva multor genuri de bacterii, viruşi, viermi şi ciuperci, aşa cum este rezumat în mai multe lucrări.4-7 Aceste constatări susţin utilizarea istorică a usturoiului în tratamentul diferitelor stări infecţioase.

Efecte antimicrobiene

Activitate antibacteriană

Datend din 1944, studiile au demonstrat că atât sucul de usturoi, cât şi alicina au inhibat creşterea speciilor Staphylococcus, Streptococcus, Bacillus, Brucella şi Vibrio la concentraţii scăzute.7-9 În studii mai recente, folosind tehnici de diluare în serie şi hârtie de filtru, s-au găsit preparate proaspete şi uscate în vid împotriva bacteriilor sub formă de pudră de usturoi eficienţi. 63-1.4-7,10,11 În aceste studii, efectele antimicrobiene ale usturoiului au fost comparate cu antibioticele utilizate în mod obişnuit, inclusiv penicilină, streptomicina, cloramfenicol, eritromicină şi tetracicline. Pe lângă confirmarea efectelor antibacteriene binecunoscute ale usturoiului, studiile au demonstrat eficacitatea acestuia în inhibarea creşterii bacteriilor care deveniseră rezistente la unul sau mai multe dintre aceste antibiotice.7

De asemenea, sa demonstrat că administrarea usturoiului reduce semnificativ numărul de coliformi şi anaerobi din fecale.12 O aplicare clinică a activităţii antibacteriene a usturoiului poate fi în tratamentul Helicobacter pylori, deoarece

Date de la referinţele 4-7, 10, 11.

investigaţia a indicat că consumul de usturoi pe perioade lungi (ani) a fost asociat cu un titr mediu de anticorpi semnificativ mai scăzut. Acest lucru sugerează un efect inhibitor indirect asupra reproducerii H. pylori şi posibil progresia către boli mai grave de ulcer peptic.13

Activitate antifungică

Usturoiul a demonstrat activitate antifungică semnificativă în multe studii in vitro şi in vivo.4,14-19 Din punct de vedere clinic, inhibarea Candida albicans are cea mai importantă, deoarece atât studiile la animale, cât şi cele in vitro au arătat că usturoiul este mai puternic decât nistatina, violeta de genţiană şi alţi şase agenţi antifungici reputaţi. componente,20,21 extractele apoase de usturoi s-au dovedit a fi eficiente in vivo, chiar şi la o diluţie de 1:100, împotriva infecţiilor cutanate fungice comune Tinea corporis, capitis şi cruris.15

Într-un studiu la un spital important din China, terapia cu usturoi a fost utilizată în mod eficient în tratamentul meningitei criptococice, una dintre cele mai grave infecţii fungice imaginabile.18

Efecte antihelmintice

Extractele de usturoi au activitate antihelmintică împotriva paraziţilor intestinali obişnuiţi, inclusiv Ascaris lumbricoides (viermi rotunzi) şi viermi anchilostomatici.12,22.

Efecte antivirale

Efectele antivirale ale usturoiului au fost demonstrate prin protecţia şoarecilor împotriva infecţiei cu virusul gripal inoculat intranazal şi prin creşterea producţiei de anticorpi neutralizanţi atunci când este administrat împreună cu vaccinul antigripal.23

Efectele de ucidere a virusului in vitro ale usturoiului proaspăt, alicinei şi altor componente cu sulf ale usturoiului au fost determinate împotriva herpesului simplex de tip 1 şi 2,

virusului parainfluenza tip 3, virusul vaccinia, virusul stomatitei veziculoase şi rinovirusul uman tip 2. Ordinea activităţii virucide a fost următoarea:

ajoen > alicină > alil metil tiosulfinat > metil alil tiosulfinat

Ajoene a fost găsit în maceratele de ulei de usturoi, dar nu şi în extractele de usturoi proaspăt. Nu a fost găsită activitate antivirală pentru aliină, deoxialiină, disulfură de dialil sau trisulfură de dialil. Extractul de usturoi proaspăt a fost virucid împotriva tuturor virusurilor testate. Activitatea virucidă a produselor comerciale a fost dependentă de procesele de preparare ale acestora. Cei care produc cel mai mare nivel de alicină şi alţi tiosulfinaţi au avut cea mai bună activitate virucidă.24 Activitatea antivirală a unui supliment de usturoi care conţine alicină a fost investigată la 146 de subiecţi randomizaţi să primească un placebo sau un supliment de usturoi care conţine alicină, o capsulă pe zi, pe o perioadă de 12 săptămâni.25 (24 faţă de 65 de pacienţi). Grupul placebo, în schimb, a înregistrat semnificativ mai multe zile provocate viral (366 faţă de 111 pacienţi) şi o durată semnificativ mai lungă a simptomelor (5,01 faţă de 1,52 zile). Acest studiu indică faptul că suplimentele de usturoi care conţin alicină pot preveni virusul răcelii comune.

Efecte de îmbunătăţire a imunităţii

Cercetări ample au arătat că usturoiul are multe proprietăţi de potenţare a imunităţii, dintre care se crede că se datorează factorilor volatili compuşi din compuşi care conţin sulf: alicină, disulfură de dialil, trisulfură de dialil şi altele. De exemplu, studiile in vitro cu alicină au arătat că aceasta a stimulat citotoxicitatea crescută mediată de celule în celulele mononucleare periferice umane. La modelele animale, administrarea multiplă de alicină a provocat efecte antitumorale marcate prin mecanisme imunostimulatoare.26 Usturoiul proaspăt, produsele comerciale care conţin alicină şi preparatele de usturoi învechit au demonstrat toate aceste proprietăţi de îmbunătăţire a sistemului imunitar. S-a demonstrat că usturoiul îmbunătăţeşte activitatea de atac al patogenilor a celulelor T, neutrofilelor şi macrofagelor, care măresc secreţia de interleukine şi activitatea celulelor natural killer (NK).27-30.

Efecte anticancerigene

Celebrul medic grec Hipocrate a prescris consumul de usturoi ca tratament pentru cancer. Cercetările pe animale şi unele studii pe oameni sugerează că acesta ar fi putut fi un sfat bine întemeiat. Trebuie reţinut că o mare parte din efectul anticancerigen al usturoiului este probabil un efect indirect prin impactul său asupra sistemului imunitar. Cu toate acestea, mai multe componente ale usturoiului au prezentat efecte anticancer semnificative, inclusiv îmbunătăţirea enzimelor de metabolizare a fazei II, proprietăţi antioxidante, inhibarea formării nitrozaminelor, inhibarea directă a creşterii tumorii şi capacitatea de a induce apoptoza.31"49. şi consumul de usturoi. Studiile umane au arătat, de asemenea, că usturoiul inhibă formarea nitrozaminelor (compuşi puternici cauzatori de cancer formaţi în timpul digestiei).45,46.

Efecte cardiovasculare

Usturoiul pare a fi un factor de protecţie important împotriva bolilor de inimă şi a accidentelor vasculare cerebrale prin capacitatea sa de a afecta procesul de ateroscleroză în mai multe etape. Deoarece există informaţii clinice substanţiale cu privire la efectele benefice ale usturoiului asupra sistemului cardiovascular, farmacologia este discutată mai târziu în secţiunea „Aplicaţii clinice".

Alte Efecte

Efecte antiinflamatorii

Extractul de usturoi a demonstrat activitate antiinflamatoare semnificativă în modelele experimentale de inflamaţie.2,12 Această activitate este probabil un rezultat al inhibării de către usturoi a formării compuşilor inflamatori.

Acţiune hipoglicemiantă

Usturoiul şi ceapa au fost adesea folosite în tratamentul diabetului. S-a demonstrat că alicina are o acţiune hipoglicemiantă semnificativă. Se crede că acest efect se datorează metabolismului hepatic crescut, eliberării crescute de insulină şi efectului de economisire a insulinei.50 Cel din urmă mecanism pare a fi factorul major, deoarece alicina şi alţi compuşi sulfhidril din usturoi şi ceapă concurează cu insulina (de asemenea, o proteină disulfură) pentru compuşii de inactivare a insulinei, ceea ce are ca rezultat o creştere a insulinei libere.

Interesant este că atunci când alicină a fost administrată la grupuri de şobolani hrăniţi cu o dietă bogată în fructoză, grupul de control care a fost hrănit cu o dietă îmbogăţită numai cu fructoză a continuat să câştige în greutate, în timp ce grupurile hrănite cu alicină nu au făcut-o.51 Acest studiu indică faptul că usturoiul poate avea o anumită utilizare practică în controlul greutăţii.

Efecte diverse

Usturoiul are acţiune diuretică, diaforetică, emenagogă şi expectorantă.1,10 Este, de asemenea, carminativ, antispastic şi digerant, făcându-l util în cazuri de flatulenţă, greaţă, vărsături, colici şi indigestie.12,52.

P PREGĂTIRI COMERCIALE

Utilizarea modernă a usturoiului implică în primul rând utilizarea preparatelor comerciale menite să ofere beneficiile usturoiului fără miros. Piaţa este plină de produse cu usturoi şi fiecare producător susţine că produsul său este cel mai bun. Cu toate acestea, există consideraţii vitale atunci când alegeţi un produs cu usturoi pe care să îl prescrieţi. În primul rând, dacă scopul principal este de a reduce colesterolul sau tensiunea arterială, precum şi de a exercita un efect de îmbunătăţire a sistemului imunitar sau antimicrobian, este important să ne asigurăm că produsul oferă un nivel suficient de alicină. Deoarece alicina nu este de fapt în produs la niveluri semnificative, producătorii se referă adesea la potenţialul de alicină sau la randamentul alicinei. Aceşti termeni semnifică cantitatea de alicină produsă atunci când allinaza este activată în tableta sau pulbere de usturoi.

Următoarea problemă nu este atât de simplu de spus dintr-o etichetă. Aceasta implică calitatea şi caracterul învelişului enteric al tabletei. Pentru ca alicina să fie eliberată în tractul intestinal, tableta nu trebuie să fie doar rezistentă la acidul stomacului, ci trebuie să se dezintegreze rapid când ajunge în intestinul subţire. Conform cercetărilor efectuate de renumiţii experţi în usturoi Lawson şi colab.53, când 24 de mărci de usturoi acoperit enteric au fost analizate pentru dizolvarea tabletelor folosind o metodă aprobată (metoda de dizolvare din Farmacopeea SUA 724A), doar o singură marcă a eliberat cantitatea de alicină menţionată pe etichetă. Al doilea cel mai bun brand a lansat doar 44% din revendicarea etichetei sale, iar 75% dintre mărci au lansat mai puţin de 10% din revendicarea etichetei lor. Eşecul de a furniza o doză eficientă de alicină, cu siguranţă, nu scade colesterolul sau tensiunea arterială.

De ce atât de multe produse cu usturoi nu reuşesc să livreze alicina se datorează în esenţă două probleme majore. În primul rând, multe dintre produsele cu usturoi au conţinut puţină activitate de aliinază. Alliina a fost din belşug, dar pentru că activitatea aliinazei a fost scăzută, nivelul de alicină format a fost, de asemenea, scăzut. Apoi, multe tablete au conţinut excipienţi (de exemplu, lianţi şi materiale de umplutură) care inhibă de fapt activitatea aliinazei. Activitatea aliinazei la 63% dintre mărci a fost mai mică de 10% din activitatea aşteptată. Incapacitatea de a elibera o doză eficientă de alicină ar explica de ce atât de multe studii despre suplimentele de usturoi nu reuşesc să arate beneficii în scăderea colesterolului sau a tensiunii arteriale.54 De exemplu, studiile efectuate pe un anumit supliment de usturoi înainte de 1993 au fost în mare parte pozitive. Rezultatele acestor studii pozitive au fost principalul motiv pentru care suplimentele de usturoi au fost permise să se refere la activitatea de scădere a colesterolului în Germania şi Statele Unite. Cu toate acestea, majoritatea studiilor publicate din 1995 nu au reuşit să arate un efect consistent în scăderea colesterolului.55'57

Deşi autorii studiilor negative asupra usturoiului credeau că motivul de bază al rezultatelor a fost un studiu mai bine conceput, o explicaţie mai probabilă este că acestea s-au datorat unei tablete de calitate mai proastă. Mai exact, cercetările efectuate de Lawson au arătat că tabletele fabricate înainte de 1993 au fost de două ori mai rezistente la dezintegrare în acid decât tabletele fabricate după 1993 şi că tabletele mai vechi au eliberat de trei ori mai multă cantitate de alicină decât tabletele fabricate mai recent53. Din nou, se crede că aceşti excipienţi blochează activitatea allinazei.

Foarte important, cele mai multe studii care arată un efect pozitiv al usturoiului şi preparatelor de usturoi în reducerea colesterolului şi a tensiunii arteriale sunt cele care utilizează produse care oferă o doză suficientă de alicină, alte componente ale usturoiului, cum ar fi S-alilcisteina şi extracte de usturoi (de exemplu, extract de usturoi învechit [AGE]) care protejează împotriva aterosclerozei prin mecanisme suplimentare, inclusiv protecţia împotriva densităţii scăzute a lipoproteinei şi îmbunătăţirea lipoproteinei celulare (LDL). funcţia.

Kyolic, AGE produs de Wakunaga Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd. (Osaka, Japonia), este un AGE foarte standardizat produs prin extracţia şi învechirea usturoiului proaspăt organic,

la temperatura camerei, timp de 20 de luni. Procesul creşte nivelurile de antioxidanţi şi transformă alicina în compuşi organosulfuraţi solubili în apă în mare parte stabili, cum ar fi S-alilmercaptocisteina şi S-alilcisteina. Aceşti compuşi au o biodisponibilitate ridicată şi efecte antioxidante considerabile.58,59 AGE are efecte minime de scădere a colesterolului şi antimicrobiene, dar pe baza unor date clinice bune, are efecte antiaterosclerotice, antiîmbătrânire şi anticancerigene.

S-a demonstrat că efectele antioxidante ale AGE previn oxidarea LDL96, precum şi îmbunătăţesc vasodilataţia dependentă de endoteliu prin creşterea producţiei de oxid nitric şi scăderea producţiei de citokine inflamatorii. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat la 15 bărbaţi cu boală coronariană dovedită angiografic, suplimentarea cu AGE timp de 2 săptămâni a îmbunătăţit semnificativ dilataţia dependentă de endoteliu mediată de fluxul arterei brahiale cu 44%. inhibarea agregării trombocitelor şi a aderenţei.60 Într-un studiu de 1 an, s-a demonstrat că AGE produce o reducere modestă a scorului de calciu de 7,5, determinată prin tomografie cu fascicul de electroni, în timp ce grupul placebo a demonstrat o creştere medie a scorului de calciu de 22,2,61,62.

Studiile epidemiologice şi pe animale sugerează că AGE şi constituenţii săi organosulfuri, cum ar fi S-alilcisteina şi S-alilmercaptocisteina, au efecte anticancerigene. Mai multe studii clinice au validat un efect anticancer pentru AGE. Într-un studiu dublu-orb la pacienţii cu polipi colorectali care au utilizat doze cu AGE mare (AGE 2,4 ml/zi) şi cu AGE scăzut (AGE 0,16 ml/zi), la 37 de pacienţi aleşi ca subiecţi evaluaţi eficacitatea, 47,4% (9/19 pacienţi) din grupul cu AGE înalt şi 66,7% (12 pacienţi cu AGE cu 18 ani) au avut cel puţin 12/18 pacienţi cu AGE scăzut. şi al doilea interval (de la 0 la 12 luni după administrare). Rata de scădere a cel puţin unui adenom a fost de 50,0% (7/14 pacienţi) în grupul cu AGE înalt pentru al doilea interval (6 până la 12 luni după administrare), în timp ce nu a existat o scădere la subiecţii din grupul cu AGE scăzut.63 Diferenţa faţă de valoarea iniţială pentru dimensiunea totală a adenoamelor a crescut în grupul cu AGE scăzut, în timp ce o creştere în grupul cu AGE ridicat a fost suprimată pentru grupul cu AGE scăzut. Diferenţa faţă de valoarea iniţială pentru dimensiunea totală a adenoamelor la subiecţii care au avut adenoame la momentul iniţial a crescut în grupul cu AGE scăzut şi a scăzut în grupul cu AGE ridicat pentru al doilea interval. Rezultatele acestui studiu sugerează posibilitatea efectelor preventive şi terapeutice ale AGE asupra adenoamelor colorectale, deşi ar fi necesar să se investigheze aceste rezultate în studii la scară mai mare şi pe termen lung.

Într-un studiu dublu-orb la pacienţii cu cancer avansat, obiectivul principal utilizat a fost un chestionar privind calitatea vieţii (QOL) bazat pe evaluarea funcţională a terapiei cancerului. Punctele secundare au fost modificări ale activităţii celulelor NK şi ale nivelurilor de cortizol salivar înainte şi după administrarea AGE. Grupul a fost format din 42 de pacienţi cu cancer hepatic (84%), 7 pacienţi cu cancer pancreatic (14%) şi 1 pacient cu cancer de colon (2%). Conformitatea la medicamente a fost relativ bună atât în grupul AGE, cât şi în grupul placebo. Deşi nu a fost observată nicio diferenţă în QOL, atât numărul de celule NK, cât şi activitatea celulelor NK au crescut semnificativ în grupul AGE.64

P APLICAŢII CLINICE

Deşi usturoiul a fost folosit mult timp în condiţii infecţioase, o utilizare susţinută de proprietăţile sale antimicrobiene şi de îmbunătăţire a sistemului imunitar, utilizarea clinică primară a usturoiului s-a concentrat pe rolul său în bolile cardiovasculare. Mai exact, usturoiul este recomandat în primul rând pentru capacitatea sa de a scădea colesterolul şi tensiunea arterială în încercarea de a reduce riscul de a muri prematur din cauza unui infarct miocardic sau a unui accident vascular cerebral.

Pe lângă utilizarea preparatelor cu usturoi, consumul de usturoi ca aliment ar trebui încurajat la pacienţii cu niveluri ridicate de colesterol, hipertensiune arterială şi diabet.

Activitate de scădere a colesterolului

Unul dintre principalele domenii de atenţie în capacitatea usturoiului de a oferi protecţie semnificativă împotriva bolilor de inimă şi a accidentelor vasculare cerebrale a fost evaluarea capacităţii sale de a scădea nivelul colesterolului din sânge. sau un potenţial total al alicinei de 4000 mcg, a demonstrat o capacitate de a scădea nivelul de colesterol total seric cu aproximativ 10% până la 12%. studiile care nu au folosit produse care au furnizat această doză de alicină nu au reuşit să producă un efect de scădere a lipidelor.

Un studiu demn de menţionat a evaluat efectul usturoiului crud şi a două suplimente de usturoi utilizate în mod obişnuit faţă de un placebo asupra concentraţiilor de colesterol la adulţii cu hipercolesterolemie moderată. În studiu, 192 de adulţi cu concentraţii de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) de 130 până la 190 mg/dL au fost repartizaţi aleatoriu într-unul dintre următoarele patru braţe de tratament: usturoi crud, supliment de usturoi pudră, supliment AGE sau placebo. Doze de produs cu usturoi echivalente cu patru căţei de usturoi de mărime medie pe zi au fost administrate 6 zile/săptămână timp de 6 luni. Niciuna dintre formele de usturoi utilizate, inclusiv usturoiul crud, nu a avut efecte semnificative statistic sau clinic asupra LDL-C sau a altor concentraţii de lipide plasmatice la adulţii cu hipercolesterolemie moderată.80

În prezent se poate concluziona că efectele de scădere a colesterolului ale preparatelor suplimentare de usturoi asupra nivelului de colesterol sunt extrem de variabile şi în cel mai bun caz modeste. Cu toate acestea, combinaţia dintre scăderea LDL şi creşterea HDL poate îmbunătăţi considerabil raportul HDL/LDL, un obiectiv semnificativ în prevenirea bolilor de inimă şi a accidentelor vasculare cerebrale. Preparatele de usturoi exercită alte câteva efecte benefice în prevenirea bolilor de inimă şi a accidentelor vasculare cerebrale (discutate în „Inhibarea agregării trombocitelor") şi, de asemenea, s-a dovedit că îmbunătăţeşte controlul zahărului din sânge la diabeticii cu hiperlipidemie.81

Pe lângă consumul de supliment de usturoi, persoanele cu niveluri ridicate de colesterol ar trebui să mănânce mai mult usturoi şi ceapă, deoarece un aport alimentar crescut de usturoi şi ceapă poate, de asemenea, să scadă nivelul de colesterol. în Tabelul 63-1, au fost observate la grupul care a consumat cea mai mare cantitate. Nivelurile de fibrinogen din sânge (discutate în „Activitatea fibrinolitică") au fost cele mai ridicate în grupul care nu a

consumat ceapă sau usturoi. Studiul a fost destul de semnificativ deoarece subiecţii aveau diete aproape identice, cu excepţia consumului de usturoi şi ceapă.

TABELUL 63-1 Efectele consumului de usturoi şi ceapă asupra

Lipide serice sub diete atent asortate

Hipertensiune arterială

Usturoiul a demonstrat acţiune hipotensivă atât la modelele experimentale animale, cât şi la oameni cu hipertensiune arterială.65'68,85'89 O meta-analiză timpurie a studiilor controlate randomizate publicate şi nepublicate cu preparate de usturoi a fost efectuată pentru a determina efectul usturoiului asupra tensiunii arteriale comparativ cu placebo. Un total de 415 subiecţi au fost incluşi în analiză. Toate studiile au folosit o pudră de usturoi uscat standardizată pentru a conţine 1,3% aliină la o doză de 600 până la 900 mg/zi (corespunzând la 7,8 şi 11,7 mg de aliină sau echivalentul a aproximativ 1,8 până la 2,7 g de usturoi proaspăt zilnic). presiuni pe o perioadă de 1 până la 3 luni. Scăderea tipică din datele cumulate a fost de 11 mm Hg în sistolic şi 5 mm Hg în diastolic. Acest grad de reducere a tensiunii arteriale la hipertensivi poate fi destul de semnificativ. Dacă efectele de scădere a tensiunii arteriale ale usturoiului pot fi menţinute, riscul de accident vascular cerebral poate fi redus cu aproximativ 30% până la 40% şi riscul de atac de cord cu 20% până la 25%.

Inhibarea agregării trombocitelor

Agregarea excesivă a trombocitelor este strâns legată de ateroscleroză, boli de inimă şi accident vascular cerebral. Preparatele de usturoi standardizate pentru conţinutul de aliină, precum şi uleiul de usturoi şi AGE au demonstrat toate o inhibare semnificativă a agregării trombocitelor.60,65-68,90,91 Într-un studiu, la 120 de pacienţi cu agregare trombocitară crescută li sa administrat fie 900 mg/zi dintr-un preparat de usturoi uscat care conţinea 1,3% usturoi în total904, pentru grupul de usturoi. agregarea trombocitară spontană a dispărut, microcirculaţia pielii a crescut cu 47,6%, vâscozitatea plasmatică a scăzut cu 3,2%, tensiunea arterială diastolică a scăzut de la o medie de 74 la 67 mm Hg, iar concentraţia de glucoză din sânge a jeun a scăzut de la o medie de 90 la 79 mg/dL.

Activitate fibrinolitică

Studiile epidemiologice au sugerat că formarea excesivă de fibrinogen este un factor de risc primar major pentru bolile cardiovasculare.92 Preparatele de usturoi standardizate pentru conţinutul de aliină şi uleiul de usturoi şi usturoiul prajit şi crud s-au dovedit a creşte semnificativ activitatea fibrinolitică serică la om.93,94 Această creştere apare în primele 6 ore după ingestie şi continuă12.

Prevenirea oxidării lipoproteinelor cu densitate scăzută şi a altor efecte vasculare

Dovezile tot mai mari indică faptul că oxidarea LDL joacă un rol semnificativ în dezvoltarea aterosclerozei. În consecinţă, substanţele care previn oxidarea LDL pot încetini ateroscleroza.

O NH2 O

II I II

CH2=CH-CH2-S-CH2-CH-C-OH

Alliinase

v

pe nh2

II I

ch2=ch—ch2— — ch2—ch — ch = ch2

FIGURA 63-1 Conversia aliinei în alicină.

Se ştie că usturoiul exercită activitate antioxidantă şi s-a demonstrat recent că exercită efecte semnificative în prevenirea oxidării LDL.95-100 Într-un studiu, voluntari umani sănătoşi cărora li sa administrat 600 mg/zi dintr-un preparat de usturoi care furnizează 7,8 mg aliină timp de 2 săptămâni au avut o susceptibilitate cu 34% mai mică la oxidarea lipoproteinelor, comparativ cu o cantitate scurtă de control, care au fost date în timp. cuplată cu importanţa reducerii oxidării lipoproteinelor.

Un alt studiu a fost un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 23 de subiecţi cu boală coronariană care aveau una până la trei artere coronariene majore care au fost blocate în proporţie de cel puţin 75%. După ce subiecţii au ingerat 300 mg de pudră de usturoi, la 2 şi 4 ore după o singură doză, aterogenitatea serurilor lor a scăzut semnificativ. S-a acumulat mai puţin colesterol şi au existat niveluri mai scăzute de LDL oxidat în celulele musculare netede aortice umane cultivate cu serurile pacienţilor după tratament, comparativ cu cele cultivate cu seruri obţinute înainte de administrarea de usturoi. După 3 săptămâni de terapie cu 300 mg, de trei ori pe zi, aterogenitatea serului sanguin a scăzut de două ori în comparaţie cu nivelurile iniţiale.101

Deoarece AGE a demonstrat, de asemenea, o capacitate de a preveni oxidarea LDL99, este probabil ca S-alilcisteina şi alte componente nonalicinice ale usturoiului să joace un rol major în protecţia împotriva oxidării LDL.

Studiile au arătat, de asemenea, că usturoiul sau componentele usturoiului exercită efecte pozitive asupra funcţiei endoteliale, reactivităţii vasculare şi fluxului sanguin periferic.102-104.

P DOZARE

Pe baza unor cercetări clinice ample, un produs comercial cu usturoi ar trebui să furnizeze o doză zilnică egală cu cel puţin 4000 mg de usturoi proaspăt. Această doză se traduce la cel puţin 10 mg aliină sau un potenţial total al alicinei de 4000 pg (Figura 63-1). Alternativ, se poate utiliza AGE la o doză de 2,4 până la 7,2 g/zi.

P TOXICITATE

Pentru marea majoritate a persoanelor, usturoiul este netoxic la dozele utilizate în mod obişnuit. Pentru unii, însă, poate irita tractul digestiv şi poate provoca arsuri la stomac. Alţii sunt aparent incapabili să detoxifice eficient alicina şi alte componente care conţin sulf. Hrănirea prelungită a şobolanilor cu cantităţi mari de usturoi crud a dus la anemie, scădere în greutate şi eşecul creşterii.105 Deşi toxicitatea exactă a usturoiului nu a fost încă determinată definitiv, efectele secundare sunt rare la doza recomandată. Se crede că usturoiul este sigur în timpul sarcinii şi alăptării. Două studii au arătat că bebeluşilor le plăcea mai mult laptele matern de la mamele care mâncau usturoi.106,107.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

În general, suplimentele de usturoi nu trebuie utilizate la pacienţii care iau medicamente anticoagulante (de exemplu, Coumadin) sau la cei programaţi pentru o intervenţie chirurgicală electivă din cauza efectelor usturoiului asupra agregării trombocitelor. Excepţia de la acest avertisment este AGE, deoarece pare sigur pentru utilizare la pacienţii sub tratament cu warfarină.108

Deşi componentele usturoiului au demonstrat capacitatea de a afecta enzimele citocromului P450, ele nu par să interfereze cu metabolismul medicamentelor.109,110.

REFERINŢE

Koch H, Lawson L, eds. Usturoiul: ştiinţa şi aplicarea terapeutică a Allium sativum L. şi a speciilor înrudite. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.

Raj KP, Parmar RM. Usturoiul - condiment şi medicamente. Droguri indiene. 1977;15: 205-210.

Bloc E. Chimia usturoiului şi a cepei. Sci Am. 1985;252:114-119.

Adetumbi MA, Lau BH. Allium sativum (usturoi) - un antibiotic natural. Ipoteze Med. 1983;12:227-237.

Koch HP. Garlicin - realitate sau ficţiune? Phytother Res. 1993;7:278-280.

Hughes BG, Lawson L. Efectele antimicrobiene ale Allium sativum L. (usturoi), Allium ampeloprasum L. (usturoi elefant şi Allium cepa L. (ceapă), compuşi de usturoi şi produse comerciale suplimentare cu usturoi Phytother Res. 1991;5:154-158.

Harris JC, Cottrell SL, Plummer S, et al. Proprietăţile antimicrobiene ale Allium sativum (usturoi). Appl Microbiol Biotechnol. 2001;57:282-286.

Huddleston IF, DuFrain J, Barrons K,

et al. Substanţe antibacteriene din plante. J Am Vet Med Asoc. 1944;105: 394-397.

Cavallito CJ, Bailey JH. Alicina, principiul antibacterian al Allium sativum. I. Izolare, proprietăţi fizice şi acţiune antibacteriană. J Am Chem Soc. 1944;66:1950-1951.

Sharma VD, Sethi MS, Kumar A, et al. Proprietatea antibacteriană a Allium sativum Linn: studii in vivo şi in vitro. Indian J Exp Biol. 1977;15:466-468.

Elnima EI, Ahmed SA, Mekkawi AG,

et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor de usturoi şi ceapă. Pharmazie. 1983;38:747-748.

Vohora SB, Rizwan M, Khan JA. Utilizări medicinale ale legumelor indiene comune. Planta Med. 1973;23: 381-393.

Salih BA, Abasiyanik FM. Aportul regulat de usturoi afectează prevalenţa Helicobacter pylori la subiecţii asimptomatici? Saudi Med J. 2003;24: 842-845.

Amer M, Taha M, Tosson Z. Efectul extractului apos de usturoi asupra creşterii dermatofitelor. Int J Dermatol. 1980;19:285-287.

Venugopal PV, Venugopal TV. Activitatea antidermatofitică a usturoiului (Allium sativum) in vitro. Int J Dermatol. 1995;34: 278-279.

Sandhu DK, Warraich MK, Singh S. Sensibilitatea drojdiilor izolate din cazuri de vaginită la extractele apoase de usturoi. Mykosen. 1980;23:691-698.

Prasad G, Sharma VD. Eficacitatea tratamentului cu usturoi (Allium sativum) împotriva candidozei experimentale la pui. Br Vet J. 1980;136:448-451.

Anonim. Usturoiul în meningita criptococică: un raport preliminar de 21 de cazuri. Chin Med J. 1980;93:123-126.

Fromtling RA, Bulmer GS. Efectul in vitro al extractului apos de usturoi (Allium sativum) asupra creşterii şi viabilităţii Cryptococcus neoformans. Micologia. 1978;70:397-405.

Lemar KM, Turner MP, Lloyd D. Usturoiul (Allium sativum) ca agent anti-Candida: O comparaţie a eficacităţii usturoiului proaspăt şi a extractelor liofilizate. J Appl Microbiol. 2002;93:398-405.

Kim JW, Kim YS, Kyung KH. Activitatea inhibitoare a uleiurilor esenţiale de usturoi şi ceapă împotriva bacteriilor şi drojdiilor. J Food Prot. 2004;67:499-504.

Bastidas GJ. Efectul usturoiului ingerat asupra Necator americanus şi Ancylostoma caninum. Am J Trop Med Hyg. 1969;18:920-923.

Nagai K. Studii experimentale privind efectul preventiv al extractului de usturoi împotriva infecţiei cu virusul gripal. Jpn J Infect Dis. 1973;47:321-325.

Weber ND, Andersen DO, North JA, şi colab. Efectele virucide in vitro ale extractului şi compuşilor de Allium sativum (usturoi). Planta Med. 1992;58:417-423.

Josling P. Prevenirea răcelii comune cu un supliment de usturoi: un sondaj dublu-orb, controlat cu placebo. Adv Ther. 2001;18:189-193.

Patya M, Zahalka MA, Vanichkin A, şi colab. Alicina stimulează limfocitele şi provoacă un efect antitumoral: un posibil rol al p21ras. Int Immunol. 2004;16:275-281.

Morioka N, Sze LL, Morton DL, et al. O fracţie proteică din extractul de usturoi îmbătrânit creşte citotoxicitatea şi proliferarea limfocitelor umane mediate de interleukina-2 şi concanavalina A. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:316-322.

Lau BH, Yamasaki T, Gridley DS. Compuşii usturoiului modulează funcţiile macrofagelor şi limfocitelor T. Mol Biother. 1991;3:103-107.

Kandil OM, Abdullah TH, Elkadi A. Usturoiul şi sistemul imunitar la om. Efectul său asupra celulelor ucigaşe naturale. Fed Proc. 1987;46:441.

Hirao Y, Sumioka I, Nakagami S, et al. Activarea celulelor imunorespondente de către fracţia proteică din extractul de usturoi îmbătrânit. Phytother Res. 1987;1:161-164.

Lau BH, Tadi P, Tosk J. Allium sativum (usturoi) şi prevenirea cancerului. Nutr Res. 1990;10:937-948.

Dorant E, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Usturoiul şi semnificaţia sa pentru prevenirea cancerului la om: o revizuire critică. Br J Cancer. 1993;67: 424-429.

Dausch JG, Nixon DW. Usturoiul: o revizuire a relaţiei sale cu boala malignă. Prev Med. 1990;19:346-361.

Thomson M, Ali M. Usturoi [Allium sativum]: o revizuire a utilizării sale potenţiale ca agent anti-cancer. Curr ţinte de medicamente pentru cancer. 2003;3:67-81.

Khanum F, Anilakumar KR, Viswanathan KR. Proprietăţile anticancerigene ale usturoiului: o revizuire. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004;44:479-488.

Choy YM, Kwok TT, Fund KP şi colab. Efectul usturoiului, medicamentelor chinezeşti şi aminoacizilor asupra creşterii celulelor tumorale ascitice Erlich la şoareci. Am J Chin Med. 1983;11:69-73.

Lin X, Liu J, Milner J. Pudra de usturoi dietetică suprimă formarea in vivo a aducţilor ADN induşi de compuşii N-nitrozo în ficat şi ţesuturile mamare. FASEB J. 1992;6:A1392.

Nagabhushan M, Line D, Polverini PJ şi colab. Acţiunea anticancerigenă a sulfurei de dialil în punga bucală şi preventomacul de hamster. Rac Lett. 1992;66:207-216.

Meng CL, Shyu KW. Inhibarea carcinogenezei experimentale prin vopsire cu extract de usturoi. Nutr Cancer. 1990;14: 207-217.

Niukian K, Schwartz J, Shklar G. Efectele extractului de ceapă asupra dezvoltării carcinoamelor de pungă bucală de hamster, exprimate în sarcina tumorală. Nutr Cancer. 1987;9:171-176.

Wargovici MJ. Sulfura de dialil, o componentă aromatică a usturoiului (Allium sativum), inhibă cancerul de colon indus de dimetilhidrazină. Carcinogeneza. 1987;3: 487-489.

Belman S. Uleiurile de ceapă şi usturoi inhibă promovarea tumorii. Carcinogeneza. 1983;4:1063-1065.

Weisberger AS, Pensky J. Inhibarea tumorii de către un agent de blocare sulfhidril legat de un principiu activ al usturoiului (Allium sativum). Cancer Res. 1958;18:1301-1308.

Kroening F. Usturoiul ca inhibitor pentru tumorile spontane la şoareci. Acta Unio Int Contra Cancrum. 1964;20:855-856.

Mei X, Lin X, Liu JZ, şi colab. Efectul de blocare al usturoiului asupra formării N-nitrosoprolinei în corpul uman. Acta Nutrimenta Sinica. 1989;11:144-145.

Xing M, Wang ML, Xu HX şi colab. Usturoiul şi cancerul gastric - efectul usturoiului asupra nitriţilor şi nitraţilor din sucul gastric. Acta Nutrimenta Sinica. 1982;4:53-55.

Sundaresan S, Subramanian P. S-alilcisteina inhibă peroxidarea lipidelor circulatorii şi promovează antioxidanţii în carcinogeneza indusă de N-nitrodietilamină. Pol J Pharmacol. 2003;55:37-42.

Ledezma E, Apitz-Castro R, Cardier J. Efectul apoptotic şi anti-aderenţă al ajoenei, un compus derivat de usturoi, asupra celulelor melanomului murin B16F10: posibil rol al caspazei-3 şi al integrinei alfa(4)beta(1). Rac Lett. 2004;206:35-41.

Munday R, Munday CM. Inducerea enzimelor de faza II de către sulfuri alifatice derivate din usturoi şi ceapă: o prezentare generală. Metode Enzimol. 2004;382: 449-456.

Bever BO, Zahnd GR. Plante cu acţiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, et al. Efectele alicinei asupra greutăţii la şobolanii hiperinsulinemici, hiperlipidemici şi hipertensivi induşi de fructoză. Sunt J hipertens. 2003;16:1053-1056.

Barowsky H, Boyd LJ. Utilizarea usturoiului (Allistan) în tulburările gastro-intestinale. Rev Gastroenterol. 1944;11:22-26.

Lawson LD, Wang ZJ, Papadimitriou D. Eliberarea de alicină în condiţii gastrointestinale simulate din tabletele de pudră de usturoi utilizate în studiile clinice asupra colesterolului seric. Planta Medica. 2001;67:13-18.

Lawson LD, Wang ZJ. Calitatea tabletelor: o problemă majoră în studiile clinice cu suplimente de usturoi. Forsch Komplement- tarmed Klass Naturheilkd. 2000;7:45.

Banerjee SK, Maulik SK. Efectul usturoiului asupra tulburărilor cardiovasculare: o revizuire.

Nutr J. 2002;1:4. Publicat online 2002 noiembrie 19. doi: 10.1186/14752891-1-4.

Alder R, Lookinland S, Berry JA, et al. O revizuire sistematică a eficacităţii usturoiului ca agent anti-hiperlipidemic. J Am Acad Nurse Pract. 2003;15:120-129.

Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Usturoi pentru tratarea hipercolesterolemiei: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Ann Intern Med. 2000;133: 420-429.

Park JH, Park YK, Park E. Efecte antioxidante şi antigenotoxice ale usturoiului (Allium sativum L.) preparat prin diferite metode de prelucrare. Alimente vegetale Hum Nutr. 2009;64:244-249.

Kodera Y, Suzuki A, Imada O, et al. Proprietăţile fizice, chimice şi biologice ale s-alilcisteinei, un aminoacid derivat din usturoi. J Agric Food Chim. 2002;50:622-632.

Steiner M, Li W. Extract de usturoi învechit, un modulator al factorilor de risc cardiovascular: un studiu de determinare a dozei asupra efectelor AGE asupra funcţiilor trombocitelor. J Nutr. 2001;131:S980-S984.

Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP şi colab. Extractul de usturoi îmbătrânit îmbunătăţeşte funcţia endotelială la bărbaţii cu boală coronariană. Phytother Res. 2005;19:314-319.

Budoff M. Extractul de usturoi învechit întârzie progresia calcificării arterei coronare. J Nutr. 2006;136(suppl 3):S741-S744.

Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, et al. Extractul de usturoi îmbătrânit are un potenţial efect supresor asupra adenoamelor colorectale la om. J Nutr. 2006;136(supliment 3):S821-S826.

Ishikawa H, Saeki T, Otani T, et al. Extractul de usturoi îmbătrânit previne scăderea numărului şi activităţii celulelor NK la pacienţii cu cancer avansat. J Nutr.

2006;136(suppl 3):S816-S820.

Ali M, Thomson M. Consumul unui catel de usturoi pe zi ar putea fi benefic in prevenirea trombozei. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 1995;53:211-212.

Lau BH, Adetumbi MA, Sanchez A. Allium sativum (usturoi) şi ateroscleroza. O recenzie. Nutr Res. 1983;3:119-128.

Kendler BS. Usturoiul (Allium sativum) şi ceapa (Allium cepa): o revizuire a relaţiei lor cu bolile cardiovasculare. Prev Med. 1987;16:670-685.

Ernst E. Efectele cardiovasculare ale usturoiului (Allium sativum): o revizuire. Farmaterapeutică. 1987;5:83-89.

Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Usturoi, ceapă şi factori de risc cardiovascular. O revizuire a dovezilor din experimentele umane, cu accent pe preparatele disponibile comercial. Br J Clin Pharmacol. 1989;28:535-544.

Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Efectul usturoiului asupra colesterolului seric total. O meta-analiză. Ann Intern Med. 1993;119:599-605.

Jain AK, Vargas R, Gotzkowsky S, şi colab. Poate usturoiul să reducă nivelul lipidelor serice? Un studiu clinic controlat. Am J Med. 1993;94:632-635.

Rotzsch W, Richter V, Rassoul F, et al. Lipemie postprandială sub tratament cu Allium sativum. Studiu controlat dublu-orb al subiecţilor cu colesterol HDL2 redus. Arzneimittelforschung. 1992;42:1223-1227:[germană].

Mader FH. Tratamentul hiperlipidemiei cu tablete de praf de usturoi. Dovezi din studiul multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, al Asociaţiei Germane a Medicilor Generalişti. Arzneimit- telforschung. 1990;40:1111-1116.

Chernyad'eva IF, Shil'nikova SV, Rogoza AN, et al. Dinamica interrelaţiilor dintre conţinutul de particule de lipoproteine, fibrinogen şi numărul de leucocite din plasmă de la pacienţii cu boală coronariană trataţi cu Kwai. Bull Exp Biol Med. 2003;135:436-439.

Sobenin IA, Andrianova IV, Demidova ON, et al. Efectele de scădere a lipidelor ale tabletelor cu pudră de usturoi cu eliberare în timp într-un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo. J Trombul ateroscler. 2008;15:334-338.

Ashraf R, Aamir K, Shaikh AR şi colab. Efectele usturoiului asupra dislipidemiei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005;17:60-64.

Van Doorn MB, Espirito Santo SM, et al. Efectul pudrei de usturoi asupra proteinei C-reactive şi a lipidelor plasmatice la subiecţii supraponderali şi fumători. Am J Clin Nutr. 2006;84:1324-1329.

Peleg A, Hershcovici T, Lipa R, et al. Efectul usturoiului asupra profilului lipidic şi a parametrilor psihopatologici la persoanele cu hipercolesterolemie uşoară până la moderată. Isr Med Assoc J. 2003;5:637-640.

Turner B, Mplgaard C, Marckmann P. Efectul comprimatelor de pudră de usturoi (Allium sativum) asupra lipidelor serice, tensiunii arteriale şi rigidităţii arteriale la voluntarii normo-lipidemici: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Br J Nutr. 2004;92:701-706.

Gardner CD, Lawson LD, Block E, et al. Efectul usturoiului crud faţă de suplimentele comerciale de usturoi asupra concentraţiilor de lipide plasmatice la adulţii cu hipercolesterolemie moderată: un studiu clinic randomizat. Arch Intern Med. 2007;167:346-353.

Sobenin IA, Nedosugova LV, Filatova LV, et al. Efectele metabolice ale tabletelor cu pudră de usturoi cu eliberare în timp în diabetul zaharat de tip 2: rezultatele studiului dublu-orb controlat cu placebo. Acta Diabetol. 2008;45:1-6.

Bordia A. Efectul usturoiului asupra lipidelor din sânge la pacienţii cu boală coronariană. Am J Clin Nutr. 1981;34:2100-2103.

Sainani GS, Desai DB, Gorhe NH, et al. Efectul usturoiului alimentar şi al cepei asupra profilului lipidic seric în comunitatea Jain. Indian J Med Res. 1979;69:776-780.

Sainani GS, Desai DB, Gorhe NH, et al. Usturoiul alimentar, ceapa şi unii parametri de coagulare în comunitatea Jain. J Assoc Physicians India. 1979;27: 707-712.

Silagy CA, Neil HA. O meta-analiză a efectului usturoiului asupra tensiunii arteriale. J Hipertens. 1994;12:463-468.

Petkov V. Plante şi acţiune hipotensivă, antiateromatoasă şi coronarodilatatoare. Am J Chin Med. 1979;7: 197-236.

Foushee DB, Ruffin J, Banerjee U. Usturoiul ca agent natural pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: un raport preliminar. Citobios. 1982;34:145-152.

Al-Qattan KK, Khan I, Alnaqeeb MA, et al. Mecanismul usturoiului (Allium sativum) a indus reducerea hipertensiunii la şobolanii 2K-1C: o posibilă mediere a izoformei-1 a schimbătorului Na/H. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2003;69: 217-222.

Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N. Investigarea mecanismului antihipertensiv al usturoiului la şobolan hipertensiv 2K1C. J Etnofarmacol. 2003;86: 219-224.

Kiesewetter H, Jung F, Pindur G şi colab. Efectul usturoiului asupra agregării trombocitelor, microcirculaţiei şi alţi factori de risc. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1991;29:151-155.

Rahman K, Billington D. Suplimentarea alimentară cu extract de usturoi îmbătrânit inhibă agregarea trombocitelor indusă de ADP la oameni. J Nutr. 2000;130:2662-2665.

Ernst E. Fibrinogen: un factor de risc important pentru bolile aterotrombotice. Ann Med. 1994;26:15-22.

Chutani SK, Bordia A. Efectul usturoiului prăjit versus crud asupra activităţii fibrinolitice la om. Ateroscleroza. 1981;38:417-421.

Legnani C, Frascaro M, Guazzaloca G, et al. Efectele preparatului de usturoi uscat asupra fibrinolizei şi agregării trombocitelor la subiecţii sănătoşi. Arzneimittelforschung. 1993;43:119-122.

Phelps S, Harris WS. Suplimentarea cu usturoi şi susceptibilitatea la oxidarea lipoproteinelor. Lipidele. 1993;28:475-477.

Huang CN, Horng JS, Yin MC. Efectele antioxidante şi antiglicative ale a şase compuşi organosulfuraţi în lipoproteinele cu densitate scăzută şi plasmă. J Agric Food Chim. 2004;52:3674-3678.

Durak I, Kavutcu M, Aytac B, et al. Efectele consumului de extract de usturoi asupra lipidelor din sânge şi a parametrilor oxidanţi/antioxidanţi la oamenii cu colesterol crescut în sânge. J Nutr Biochem. 2004;15:373-377.

Banerjee SK, Mukherjee PK, Maulik SK. Usturoiul ca antioxidant: cel bun, cel rău şi cel urât. Phytother Res. 2003;17:97-106.

Dillon SA, Burmi RS, Lowe GM, et al. Proprietăţile antioxidante ale extractului de usturoi îmbătrânit: un studiu in vitro care încorporează lipoproteinele umane de joasă densitate. Life Sci. 2003;72:1583-1594.

Avci A, Atli T, Erguder IB, et al. Efectele consumului de usturoi asupra parametrilor antioxidanţi plasmatici şi eritrocitari la subiecţii vârstnici. Gerontologie. 2008;54:173-176.

Orehov AN, Tertov VV, Sobenin IA, et al. Tabletele cu pudră de usturoi reduc aterogenitatea lipoproteinelor cu densitate joasă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 1996;6:21-31.

Ganado P, Sanz M, Padilla E, et al. Un studiu in vitro al diferitelor extracte şi fracţiuni de Allium sativum (usturoi): reactivitate vasculară. J Pharmacol Sci. 2004;94:434-442.

Anim-Nyame N, Sooranna SR, Johnson MR, et al. Suplimentarea cu usturoi creşte fluxul sanguin periferic: un rol pentru interleukina-6? J Nutr Biochem. 2004;15:30-36.

Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Efectul dependent de endoteliu şi independent al extractului apos de usturoi asupra reactivităţii vasculare la şobolani diabetici. Fitoterapia. 2003;74:630-637.

Nakagawa S, Masamoto K, Sumiyoshi H, et al. Efectul sucului de usturoi crud şi extras în vârstă asupra creşterii şobolanilor tineri şi a organelor acestora după administrarea orală (traducerea autorului). J Toxicol Sci. 1980;5:91-112:[Japoneză].

Mennella JA, Beauchamp GK. Dieta maternă modifică calităţile senzoriale ale laptelui uman şi comportamentul alăptului. Pediatrie. 1991;88:737-744.

Mennella JA, Beauchamp GK. Efectele expunerii repetate la lapte cu aromă de usturoi asupra comportamentului alăptelor. Pediatr Res. 1993;34:805-808.

Macan H, Uykimpang R, Alconcel M,

et al. Extractul de usturoi îmbătrânit poate fi sigur pentru pacienţii sub tratament cu warfarină. J Nutr. 2006;136(supliment 3):S793-S795.

Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Efectul administrării pe termen scurt a suplimentelor de usturoi asupra farmacocineticii de ritonavir în doză unică la voluntari sănătoşi. Br J Clin Pharmacol. 2003;55:199-202.

Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD,

et al. Efectele suplimentării cu usturoi (Allium sativum L.) asupra activităţii citocromului P450 2D6 şi 3A4 la voluntari sănătoşi. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:170-177.

CAPITOLUL 64

Aloe vera (Cape Aloe)

Michael T. Murray, ND

Aloe vera (familia: Liliacee)

Nume comun: aloe pelerina

P DESCRIERE GENERALĂ

Există peste 300 de specii de plante de aloe, dar cea mai populară varietate medicinală este în prezent Aloe vera. Nomenclatura A. vera este oarecum confuză, deoarece planta a fost cunoscută sub diferite denumiri, în special A. barbadensis şi A. vulgari. Originea geografică a plantei este neclară. Înregistrările istorice indică faptul că ar putea fi originar din Egipt sau Orientul Mijlociu. Aloe a fost introdus şi naturalizat în majoritatea regiunilor tropicale şi mai calde ale lumii, inclusiv în Caraibe, sudul Statelor Unite, Mexic, America Latină, Orientul Mijlociu, India şi Asia.1

A. vera este o plantă perenă cu flori galbene şi frunze triunghiulare dure, cărnoase sau în formă de suliţă, care apar într-o configuraţie de rozetă. Frunzele au până la 20 de inci lungime şi 5 inci în diametru la bază, înclinându-se până la un punct. Pot exista până la 30 de frunze per plantă. Marginile frunzei sunt caracterizate de dinţi ca un ferăstrău. În interior, frunza cărnoasă este umplută cu gel care provine dintr-o pulpă mucilaginoasă centrală limpede. Aloe matur măsoară 1,5 până la 4 picioare lungime şi are o bază de 3 inci sau mai mare în diametru.

Frunza este compusă din trei straturi distincte: un strat exterior de ţesut dur; o căptuşeală ondulată chiar sub stratul exterior; şi porţiunea majoră a frunzei, stratul interior constând din celule parenchimatoase conţinând vacuole mari dintr-un gel semisolid, gelatinos, transparent. Latexul amar al stratului ondulat protejează plantele de prădători. Dacă un animal muşcă frunza, seva provoacă iritaţii. Latexul uscat (sucul) derivat din stratul ondulat este sursa proprietăţilor laxative ale aloe. Ţesutul sau gelul parenchimatos este porţiunea de aloe folosită în alte aplicaţii.2

Aloe vera Terminologie

A. vera gel - ţesut parenchimatos nediluat natural, obţinut din frunzele decorticate de A. vera

A. concentrat vera—A. gel de vera din care a fost îndepărtată apa

Suc de A. vera—un produs ingestibil care conţine cel puţin 50% gel de A. vera

Latexul de A. vera — lichidul galben amar derivat din tubii periciclici ai cojii de A. vera, aloina al cărei constituent principal este.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Caracteristica principală a tuturor porţiunilor de plante de aloe este conţinutul ridicat de apă. Gelul de aloe conţine 99% apă, în timp ce fracţiile de piele şi file conţin 90% şi, respectiv, 98% apă. A. vera conţine numeroşi compuşi cu activitate biologică. Deşi multe medicamente botanice au variaţii geografice substanţiale în conţinut, aloe comercială este destul de consistentă. Un studiu a constatat că compoziţia compuşilor majori a fost remarcabil de invariabilă, cu aloeresina A, aloesina şi aloina (ambele epimeri A şi B) contribuind între 70% şi 97% din greutatea totală uscată într-un raport de aproximativ 4:3:2, respectiv. Compuşii minori au fost distribuiţi mai puţin uniform, aloinozida A şi aloinozida B găsite în concentraţii mai mari în ţările occidentale. Conţinutul de aloină al exsudatului a variat, dar nu au existat discontinuităţi geografice distincte.3

FIGURA 64-1 Aloină şi aloe-emodină.

Antrachinone

În 1851, s-a descoperit că acţiunea cathartică a aloei se datorează aloinei, o pulbere galbenă lămâie formată din uscarea latexului amar (Figura 64-1). Din acest material au fost izolate mai multe antracene, principala antrachinonă fiind barbaloina. Barbaloina şi aloina sunt adesea menţionate ca sinonime. Deşi aloe conţine alţi derivaţi de antrachinonă, inclusiv antracenul cunoscut sub numele de aloe-emodin, barbaloina este considerată cel mai puternic cathartic. În ansamblu, compuşii antrachinonici sunt glicozide solubile în apă uşor de separat de materialul răşinos insolubil în apă.1-5

Zaharidele

Cercetările recente asupra A. vera s-au concentrat pe componentele glicoproteinei, mucopolizaharidei şi polizaharidei. Aloe conţine polizaharide galactoză, xiloză, arabinoză şi manoză acetilată. Acesta din urmă, similar cu guar şi roşcove, a primit o atenţie considerabilă în cercetarea clinică ca agent antiviral şi imunopotenţiator, în special în tratamentul sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA). Acemannanul este un polimer de manan polidispersoid cu catenă lungă, solubil în apă, legat de P(1,4), intercalate cu grupări O-acetil găsite în principal în gelul de aloe6.

Prostanoizi

În extractele de A. vera au fost descoperiţi mai mulţi compuşi prostanoizi.7 Conversia acizilor graşi esenţiali în prostanoizi de către enzima ciclooxigenază într-o plantă precum A. vera este rară. Principalul acid gras nesaturat din plantă este acidul y-linolenic (C18:3), care poate fi transformat în acid icosatrienoic, precursorul prostaglandinelor din seria 1. Se ştie că prostaglandinele din seria 1 exercită efecte mai favorabile asupra inflamaţiei, alergiei, agregării trombocitelor şi vindecării rănilor. Prezenţa acidului y-linoleic sau a

prostaglandinelor, sau a ambelor, într-un mediu stabil, împreună cu inhibitori ai sintezei tromboxanului, poate fi o altă caracteristică chimică importantă a aloe responsabilă de efectele sale antiinflamatorii şi de vindecare a rănilor.

Superoxid Dismutaza

S-a demonstrat că extractele din gelul de frunze parenchimatoase şi coaja de aloe (A. barbadensis Miller) conţin şapte superoxid dismutaze (SOD) identificabile electroforetic. Două dintre aceste şapte sunt SOD mangano, în timp ce celelalte cinci activităţi sunt SOD cupro-zinc.8

CASETA 64-1 Compoziţia chimică a Aloe Vera

Antrachinone: aloină, barbaloină, izobarbaloină, antranol, acid aloetic, antracen, ester al acidului cinamic, aloe-emodină, emodin, acid crisofanic, ulei eteric, resistannol

Zaharide: celuloză, glucoză, manoză, L-ramnoză, aldopentoză Prostanoizi: acid gamma-linolenic

Enzime: Oxidaza, amilaza, catalaza, lipaza, fosfataza alcalina Aminoacizi: lizina, treonina, valina, metionina, leucina, izoleucina, fenilalanina

Vitamine: Vitaminele B1, B2, B6, C şi E; acid folic; colină; p-caroten Minerale: calciu, sodiu, mangan, magneziu, zinc, cupru, crom

Diverse: colesterol, trigliceride, steroizi, acid uric, lignine, p-sitosterol, giberelina, acid salicilic

Date de la Shelton RM. Int J Dermatol 1991;30:679-683.

Alţi constituenţi

Alţi compuşi biologic activi găsiţi în A. vera includ următorii:

O serin carboxipeptidază

Salicilati

Minerale

Vitamine

Steroli

Aminoacizi

Caseta 64-1 oferă o listă parţială a gamei remarcabil de diversă de compuşi izolaţi din A. vera.2'5

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

A. vera are o istorie de utilizare. Tabletele de argilă mesopotamiene datate 1750 î.Hr. indică faptul că A. vera a fost folosită în scopuri medicinale. Înregistrările egiptene din 550 î.Hr. au menționat și aloe pentru infecțiile pielii. Grecii antici erau conștienți și de efectele medicinale ale aloe, deoarece atât Pliniu (23-79 d.Hr.), cât și Dioscoride (secolul I d.Hr.) au scris despre capacitatea aloei de a trata rănile și de a vindeca infecțiile pielii. A. vera este încă utilizat pe scară largă în multe sisteme tradiționale de medicină. În India, de exemplu, pe lângă aplicațiile externe, aloe (frunze întregi, exudatul și gelul proaspăt) este folosit ca catartic, stomachic și antihelmintic. A. vera a fost adoptată în materia lor medicală de multe culturi ale lumii.1

În Statele Unite, istoria aloei poate fi urmărită încă din Farmacopeea Statelor Unite din 1820, unde au fost descrise o serie de preparate cu aloe. Majoritatea acestor preparate au fost concepute pentru a profita de efectele laxative ale aloe. La începutul anilor 1900, peste 27 de preparate diferite de aloe erau în uz popular. În 1920, aloe a început să fie cultivată pentru uz farmaceutic.4

O dezvoltare majoră în utilizarea modernă a aloe a avut loc în 1935, când un grup de medici a folosit cu succes sucul proaspăt pentru a trata un pacient cu arsuri faciale datorate radiografiilor.9 Ușurarea oferită de aloe în tratamentul topic al arsurilor, iritațiilor minore, ulcerelor pielii și a altor afecțiuni ale pielii este un motiv major pentru care companiile furnizează multe produse dermatologice și cosmetice în formulele lor dermatologice și cosmetice.

Deși din ce în ce mai multe dintre efectele medicinale ale aloelui sunt confirmate, aceasta este în continuare administrată predominant fără supraveghere medicală directă. Prin urmare, istoria și utilizarea populară a aloelui continuă să evolueze.

FARMACOLOGIE

Farmacologia aloe este surprinzător de diversă – activitățile sale laxative, de potențare a imunității, antimicrobiene și de vindecare a rănilor ajută la explicarea aplicațiilor sale folclorice și clinice.

Efecte gastrointestinale

Efecte laxative

Desi medicii au prescris intreaga frunza de aloe ca cathartic de mai bine de 2000 de ani, abia in 1851 a fost descoperit principiul activ aloina.1 In doze mici, aloina actioneaza ca un tonic al sistemului digestiv, conferind tonus muschiului intestinal. La doze mai mari, devine un purgativ puternic. Acțiunile sale sunt cele mai evidente pe intestinul gros, unde crește secrețiile colonice și contracțiile peristaltice. În combinație cu stricnina și belladona, aloina a devenit timp de mulți ani unul dintre cele mai populare laxative pentru constipația cronică. Deoarece aloina provoacă adesea contracții dureroase, alte laxative antrachinonice precum cascara și senna sunt acum mult mai populare.10,11.

O cantitate substanţială de activitate de cercetare continuă într-un efort de a înţelege efectele laxative ale aloe. Cercetările folosind intestinul gros de şobolan au arătat că creşterea conţinutului de apă al intestinului gros indusă de barbaloină a precedat stimularea peristaltismului, însoţită de diaree. Prin urmare, s-a sugerat că creşterea conţinutului de apă a fost un factor mai important decât stimularea peristaltismului în diareea indusă de barbaloină.12 Studii ulterioare ale aceloraşi cercetători au sugerat că aloe-emodin-9-anthrone (AE-anthrone) produsă din barbaloină în intestinul gros la şobolan ar putea fi mediatorul chimic real al acestui efect. AE-anthrone nu numai că a provocat o creştere a conţinutului de apă intestinală, dar a stimulat şi secreţia de mucus.13

Detoxifiere intestinală

În 1985, Bland14 a raportat efectul sucului de A. vera consumat pe cale orală asupra indicanului urinar, pH-ului gastrointestinal, cultura scaunului şi greutatea specifică a scaunului într-un studiu semi-controlat pe 10 subiecţi umani sănătoşi (5 bărbaţi şi 5 femei). proceselor. După o săptămână întreagă de băut 6 oz. de suc de A. vera de trei ori pe zi, nivelul indicanului urinar a scăzut cu o unitate completă. Acest lucru sugerează că consumul regulat de suc de A. vera poate duce la îmbunătăţirea digestiei şi asimilarii proteinelor sau la reducerea putrefacţiei bacteriene sau la ambele.

Inhibarea secreţiei de acid gastric

Cu analiza gastrică Heidelberg, s-a demonstrat că sucul de A. vera creşte pH-ul gastric cu o medie de 1,88 U. Acest lucru susţine concluziile altor cercetători conform cărora gelul A. vera poate inhiba secreţia de acid clorhidric. Testul Heidelberg a demonstrat, de asemenea, că sucul de A. vera poate încetini golirea gastrică, ceea ce poate duce la o digestie îmbunătăţită.

Şase dintre cei 10 subiecţi au prezentat modificări marcate în culturile de scaun după studiul de o săptămână. Aceasta înseamnă că sucul de A. vera poate exercita o activitate bacteriostatică sau fungistatică. La cei patru subiecţi cu culturi pozitive pentru drojdie, a existat o reducere a numărului de colonii de drojdie.

Greutatea specifică a scaunului a fost redusă după săptămâna de băut suc de A. vera. Acest lucru implică o retenţie de apă îmbunătăţită, dar niciunul dintre subiecţi nu s-a plâns de diaree sau scaune moale.

TABELUL 64-1 Efectele antimicrobiene ale extractului de Aloe Vera în bază de cremă în comparaţie cu sulfadiazina de argint în agar (AgSD) Difuzie cu godeu (6 mm)

Date de la Robson MC, Heggers JP, Hagstrom WJ. J Burn Care Rehabil 1982;3:157-162. Zone de inhibiţie măsurate în milimetri.

P ACTIVITATE ANTIMICROBIANĂ ŞI IMUNĂ

Efecte imunologice

Activitate antibacteriană şi antifungică

Aloe a demonstrat activitate împotriva multor bacterii şi ciuperci comune în mai multe studii. Într-o revizuire detaliată a acestor studii, cercetătorii au testat proprietăţile antimicrobiene ale unui extract de A. vera şi au trecut în revistă munca altora.15-17 Au fost determinate atât concentraţiile medii inhibitoare, cât şi cele letale, care au fost comparate cu sulfadiazina de argint (SSD), un antiseptic puternic utilizat în tratamentul arsurilor extinse. După cum se arată în Tabelul 64-1,19, efectele antimicrobiene ale A. vera se compară destul de favorabil cu cele ale SSD. Un extract de A. vera 60% sa dovedit a fi bactericid împotriva Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Citrobacter spp., Enterobacter cloacae, Streptococcus pyogenes şi S. agalactiae. Concentraţiile de 70% aloe au fost bactericide pentru Staphylococcus aureus, 80% pentru E. coli şi 90% pentru S. faecalis şi Candida albicans. Organismele inhibate în alte studii includ Mycobacterium tuberculosis, Trichophyton spp. şi Bacillus subtilis.2,4,5 Activitatea antimicrobiană împotriva agenţilor patogeni obişnuiţi ai pielii a gelului de A. vera într-o bază de cremă s-a dovedit a fi puţin mai bună decât SSD în studiile de difuzie în pui de agar.19

Efecte antivirale

Acemannan (manoză acetilată) în formă injectabilă a fost aprobat pentru uz veterinar în fibrosarcoame şi leucemie feline. Acţiunea sa în leucemia felină este destul de impresionantă. Leucemia felină, ca şi SIDA, este cauzată de un retrovirus (virusul leucemiei feline). Virusul este atât de letal încât, odată ce pisicile dezvoltă simptome clinice, sunt de obicei eutanasiate. De obicei, mai mult de 70% dintre pisici mor în decurs de 8 săptămâni de la debutul semnelor clinice. Într-un studiu pe 44 de pisici cu leucemie feline confirmată clinic, acemannan a fost injectat (2 mg/kg) săptămânal timp de 6 săptămâni, iar pisicile au fost reexaminate la 6 săptămâni după terminarea tratamentului.18 La sfârşitul studiului de 12 săptămâni, 71% dintre pisici erau în viaţă şi erau în stare bună de sănătate.

Acemannan a demonstrat activitate antivirală semnificativă împotriva mai multor virusuri, inclusiv SIDA felină, virusul imunodeficienţei umane tip 1 (HIV-1), virusul gripal şi virusul rujeolei.20'22

Creşterea imunităţii

Acemannanul este un imunostimulant puternic.18,23-25 Printre efectele observate pentru acemannan se numără îmbunătăţirea eliberării macrofagelor de interleukine (IL)-1-a, citokine, factor de necroză tumorală şi eliberare de oxid nitric, precum şi fagocitoză şi citotoxicitate nespecifică. Acemannanul îmbunătăţeşte, de asemenea, funcţia celulelor T şi producţia de interferon, deşi aceste acţiuni se pot datora şi funcţiei macrofagelor îmbunătăţite. Producţia macrofagelor de citokine IL-6 şi factorul de necroză tumorală-a au fost dependente de doza de acemannan furnizată. Aceste efecte pot fi substanţiale. De exemplu, într-un studiu, s-a demonstrat că acemannanul îmbunătăţeşte explozia

respiratorie a macrofagelor (creştere de două ori peste martorii medii), fagocitoza (45% faţă de 25% la martori) şi uciderea C. albicans (38% uciderea C. albicans comparativ cu 0% până la 5% uciderea la martori).26

Efecte hematopoietice

S-a descoperit că mai mulţi carbohidraţi complecşi stimulează semnificativ hematopoieza. CARN 750, un manan acetilat polidispers legat de Ş-(1,4)- izolat din planta A. vera, s-a dovedit a avea proprietăţi de creştere a hemato-ului. Injecţiile subcutanate de 1 mg/şoarece de CARN 750 au crescut în mod optim progenitorii hematopoietici, măsuraţi ca unităţi formatoare de colonii susţinute de IL-3, teste de cultură (CFU-C) şi teste de celule formatoare de colonii cu potenţial proliferativ ridicat (HPP-CFC) în splină. Furnizarea a 2 mg/animal de CARN 750 a crescut în mod optim celulitatea măduvei osoase, frecvenţa şi numărul absolut de HPP-CFC şi CFU-C-uri. Activitatea hematopoietică a CARN 750 a crescut odată cu frecvenţa administrării. Cea mai mare creştere a activităţii a avut loc la şoarecii mielosuprimaţi cu radiaţii.27

Activitate antiinflamatoare

S-a demonstrat că A. vera exercită o serie de acţiuni antiinflamatorii, inclusiv blocarea generării de mediatori inflamatori precum tromboxanii şi bradikinina, reducerea infiltraţiei de neutrofile în timpul inflamaţiei şi reducerea edemului. Mai mulţi compuşi din aloe sunt responsabili pentru aceste acţiuni. Cele mai importante sunt glicoproteinele, care inhibă şi chiar descompun bradikinina, un mediator major al durerii şi inflamaţiei; diverse antrachinone; şi salicilaţi. Aceste substanţe antiinflamatoare pot fi importante atât în aplicaţii topice, cât şi pe cale orală.

Un studiu cuprinzător a evaluat efectele extractelor apoase, cloroformului şi etanolic ale gelului de A. vera asupra edemului indus de caragenan la labea de şobolan şi migrarea neutrofilelor în cavitatea peritoneală stimulată de caragenan. A fost de asemenea evaluată capacitatea extractului apos de a inhiba activitatea ciclooxigenazei. Extractele apoase şi cloroformice au scăzut edemul indus în laba din spate şi numărul de neutrofile care migrează în cavitatea peritoneală, în timp ce extractul cu etanol a redus doar numărul de neutrofile. S-a descoperit că extractul apos inhibă producţia de prostaglandină E2 din acidul arahidonic, demonstrând o acţiune inhibitoare asupra ciclooxigenazei. Extractul apos conţinea antraglicozide, zaharuri reducătoare şi glicozide cardiotonice, în timp ce extractul de etanol conţinea saponine, carbohidraţi, naftochinonă, steroli, triterpenoide şi antrachinone. Extractul cu cloroform conţinea steroli şi antrachinone.32

Un alt aspect util al aloelui este capacitatea sa de a inhiba peroxidarea lipidelor şi de a elimina radicalii liberi. Un studiu a măsurat activitatea a şapte antrachinone şi a patru antrone împotriva peroxidării lipidelor non-enzimatice şi enzimatice in vitro şi capacitatea lor de a elimina radicalii liberi. Utilizarea hepatocitelor de şobolan expuse la agenţi oxidanţi puternici, ditranolul şi antronul au furnizat cea mai puternică inhibare a peroxidării neenzimatice. Rhein anthrone şi aloe-emodin au prezentat cea mai mare activitate

inhibitoare împotriva peroxidării acidului linoleic catalizat de lipoxigenază. Anthrone, ditranol şi rhein anthrone au fost cei mai eficienţi captatori de radicali liberi.33

Alte Efecte

Vindecarea rănilor

Efectele topice ale A. vera par să se datoreze unei combinaţii de îmbunătăţire a vindecării rănilor împreună cu acţiuni antiinflamatorii, hidratante, emoliente şi antimicrobiene.* A. vera conţine o serie de compuşi necesari pentru vindecarea rănilor, inclusiv vitamina C, vitamina E şi zinc. Spre deosebire de multe alte substanţe antiinflamatoare, s-a demonstrat că A. vera stimulează formarea fibroblastelor şi a ţesutului conjunctiv, promovând astfel repararea rănilor. În cele din urmă, aloe pare să stimuleze procesul de creştere şi reparare a epidermei, inclusiv creşterea producţiei de glicozaminoglicani de susţinere, probabil datorită polizaharidelor sale.41 Manoza-6-fosfat, zahărul major din gelul de A. vera, poate fi cea mai activă substanţă de creştere.42

Un alt efect interesant al aloelui în vindecarea rănilor este capacitatea sa de a contracara efectele cortizonului de suprimare a vindecării rănilor. Într-un studiu, A. vera în doze de 100 şi 300 mg/kg zilnic timp de 4 zile a blocat suprimarea vindecării rănilor acetatului de hidrocortizon până la 100% utilizând testul de rezistenţă la tracţiune a plăgii. Autorii au sugerat că acest răspuns se datorează factorilor de creştere prezenţi în A. vera care maschează inhibitorii de vindecare a rănilor.43

Detoxifiere cu alcool

Administrarea orală de aloină (300 mg/kg) administrată cu 12 ore înainte de administrarea de alcool (3 g/kg) scade semnificativ aria alcoolemiei sub curbă cu un remarcabil 40%. Acest lucru sugerează o creştere a ratei de eliminare a alcoolului din sânge din organism cu 45% până la 50%. Analiza nivelurilor de trigliceride hepatice a arătat că atât etanolul cât şi aloina administrate singure au crescut semnificativ nivelurile de trigliceride într-un mod comparabil. Cu toate acestea, nivelul obţinut prin tratamentul combinat cu aloină şi etanol nu a fost diferit din punct de vedere statistic de cel produs de oricare dintre tratamente în monoterapie. Nivelurile serice ale activităţilor L-aspartat:2-oxoglutarat aminotransferazei şi L-alanin:2-oxoglutarat aminotransferazei nu au fost crescute de intoxicaţia acută cu alcool, numai cu aloină, sau de tratamentul combinat cu alcool şi aloină.44

p APLICAŢII CLINICE

Arsuri, degerături şi alte leziuni tisulare

În ciuda conştientizării crescânde a consumatorilor cu privire la efectele liniştitoare ale A. vera asupra arsurilor şi vindecării rănilor în ultimii 40 de ani, au fost efectuate puţine studii pe oameni. Practic, toate studiile susţin utilizarea topică a gelului A. vera, în special în arsurile minore sau inflamaţiile pielii.6 Cercetări recente au susţinut utilizarea acestuia pentru leziuni şi mai severe ale ţesuturilor.

Referințele 2, 4, 5, 19, 28-31.

Deşi limitată, cercetarea umană a fost promiţătoare. De exemplu, un studiu a constatat că gelul A. vera a avut succes la trei pacienţi cu ulcere cronice ale picioarelor de 5, 7 şi 15 ani.45 Gelul a fost aplicat pe ulcere pe bandaje de tifon. Reducerea rapidă a dimensiunii ulcerului a fost observată la toţi cei trei subiecţi, iar rezoluţia completă a avut loc la doi. Au fost raportate rezultate încurajatoare şi pentru acnee şi seboree.

Într-un studiu efectuat pe 27 de pacienţi cu arsuri de grosime parţială, tratamentul cu gel de A. vera a fost comparat cu tifon de vaselină. Timpul mediu de vindecare în zona gelului de aloe a fost semnificativ statistic şi dramatic cu 1 săptămână mai scurt: 11,9 zile, comparativ cu 18,2 zile pentru rana tratată cu tifon de vaselină. Evaluarea histologică a arătat epitelizare precoce în zona tratată cu A. vera gel.46

Într-un alt studiu dublu-orb, a fost studiată eficacitatea cremei A. vera pentru arsuri cu grosime parţială şi a fost comparată cu cea a SSD. În acest studiu au fost incluşi treizeci de pacienţi cu tipuri similare de arsuri de gradul doi la două locuri din părţi diferite ale corpului. Fiecare pacient a avut o arsură tratată cu SSD topic şi una tratată cu cremă de aloe, aleatoriu. Rata de reepitelizare şi vindecare a arsurilor de grosime parţială a fost semnificativ mai rapidă în locul tratat cu aloe decât în locul tratat cu SSD (15,9 faţă de 18,73 zile, respectiv; P <0,0001).47

Un alt studiu a comparat efectele terapeutice ale pentoxifilinei sistemice cu crema topică A. vera în tratamentul degerăturilor. Urechile degerate a 10 iepuri albi din Noua Zeelandă au fost repartizate într-unul din cele patru grupuri de tratament: martori netratate, cei trataţi cu cremă A. vera, cei trataţi cu pentoxifilină şi cei trataţi cu cremă A. vera şi pentoxifilină. Grupul de control a avut o supravieţuire a ţesuturilor de 6%. Supravieţuirea ţesuturilor a fost îmbunătăţită considerabil cu pentoxifilină (20%), a fost mai bună cu crema A. vera (24%) şi a fost cea mai bună cu terapia combinată (30%).48

Aloe pare să fie eficient chiar şi în leziunile tisulare deosebit de severe, cum ar fi cele observate în fasciita necrozantă. Fasciita necrozantă se manifestă de obicei ca o celulită de grad scăzut care se deteriorează rapid la o infecţie a ţesuturilor moi care pune viaţa în pericol la nivelul membrelor. Debridarea chirurgicală imediată este esenţială, urmată de gestionarea agresivă a plăgii. Un raport interesant a descris rezultate excelente în două cazuri. Cazul 1 a fost o femeie în vârstă de 72 de ani care, după ce s-a prezentat la departamentul de urgenţă cu „dureri la fund", a fost diagnosticată cu cinci probleme:

Abces anal-rectal

gangrena lui Fournier

Enterocolită ulceroasă

Pierderi cronice de sânge/anemie

Malnutriție calorică proteică

După debridare, rana ei anal-rectală s-a extins de la labii la fesa stângă. Îngrijirea a fost multidisciplinară și a inclus aplicarea unui gel de aloe pe bază de apă și a unui tifon îmbibat cu soluție salină de două ori pe zi. După 45 de zile, rana a prezentat o bază roz cu țesut de granulație și contracția marginilor plăgii.

Cazul 2 a fost un bărbat de 48 de ani cu serom la piciorul stâng secundar unei leziuni prin zdrobire. În 3 zile, a dezvoltat tromboză venoasă profundă în acel picior, precum și două cavități mari de serom de fiecare parte a coapsei. Îngrijirea a inclus ambalarea cu gel de aloe și bureți înmuiați cu soluție salină. La două săptămâni de la internare, rana anterioară a fost acoperită cu o grefă de piele cu grosime despicată, în timp ce închiderea parțială a cavității laterale a fost încercată fără succes cu suturi de retenție. După 5 săptămâni, vindecarea a fost completă pentru rana anterioară și 95% completă pentru rana posterioară.49

Un studiu dublu-orb a arătat că pacienții cu răni de decubit au răspuns în mod egal la un pansament cu hidrogel de acemannan sau un pansament salin umed pentru rană.50

Arsuri prin radiații

Cercetările privind aplicațiile topice ale gelului A. vera au început în anii 1930 pentru tratamentul arsurilor prin radiații. În anii 1930, radiografiile au fost folosite terapeutic pentru cancer, eczeme și alte afecțiuni ale pielii și ca agent depilator. În 1935, Collins și Collins9 au raportat succesul gelului A. vera într-un singur caz, o femeie cu un plasture de dermatită severă cu raze X pe frunte. Femeia încercase diverse tratamente medicale timp de 8 luni, doar ca starea sa s-a agravat. Familia Collins urma să efectueze o grefă de piele, dar ca măsură temporară au aplicat un preparat din frunze întregi proaspete de A. vera pentru a reduce mâncărimea. Rezultatul a fost că „Douăzeci și patru de ore mai târziu, ea a raportat că senzația de mâncărime și arsură a dispărut complet", iar la 5 săptămâni „a existat o regenerare completă a pielii frunții și a scalpului, o nouă creștere a părului, restabilirea completă a senzației și absența cicatricii". La cinci luni de la începutul tratamentului, a avut loc o vindecare completă. Următoarele rapoarte de caz, deși nu sunt la fel de pozitive ca acest studiu inițial, au indicat în mod clar că A. vera a fost eficientă în unele cazuri.

Până în anii 1940, majoritatea studiilor despre aloe au fost raportate în cazuri istorice.4 Pentru a fundamenta aceste studii de caz, studiile pe animale au început să apară în literatură. Rowe și colegii39 au efectuat mai multe studii pe șobolani cu ulcere induse de radiații și au stabilit că pulpa proaspătă de aloe este eficientă, în timp ce pulberea de aloe uscată nu a fost4,38.

În 1953, Lushbaugh și Hale40, care lucrează pentru Comisia pentru Energie Atomică din SUA, au produs unul dintre cele mai convingătoare studii privind eficacitatea gelului A. vera.

Douăzeci de șobolani albinoși au fost expuși la radiații Ș și au fost utilizate diferite tratamente pe cadranele zonei afectate ale fiecărui animal. Tratamentele utilizate au fost frunze proaspete de A. vera, un unguent comercial A. vera, aplicarea unui bandaj uscat de tifon și un martor netratat. Atât A. vera proaspăt, cât și unguentul A. vera au produs îmbunătățiri clare. La sfârșitul a 2 luni, zonele tratate cu A. vera s-au vindecat complet, în timp ce celelalte două zone nu s-au vindecat încă la sfârșitul a 4 luni.

Un studiu amplu, controlat cu placebo, dublu-orb a pus la îndoială eficacitatea aloelui pentru arsurile severe de radiații. În acest studiu au fost raportate trei studii randomizate de fază III. Prima a fost dublu-orb, a folosit un gel placebo și a implicat 194 de femei care au primit iradiere la sân sau la peretele toracic. Al doilea studiu a randomizat 108 astfel de pacienți la A. vera gel versus niciun tratament. Dermatita cutanată a fost evaluată săptămânal în timpul ambelor studii, atât de către pacienți, cât și de către furnizorii de servicii medicale. Scorurile dermatitei cutanate au fost practic identice la ambele brațe de tratament în timpul ambelor studii.51 Scopul studiului a fost de a vedea dacă gelul topic de A. vera ar fi benefic în reducerea efectelor secundare ale terapiei cu radiații ale pielii identificate, inclusiv eritem, durere, mâncărime, descuamare uscată și descuamare umedă în comparație cu crema apoasă. Scopul secundar a fost de a evalua efectul altor factori cunoscuți pentru a prezice severitatea reacției cutanate la radiații (de exemplu, dimensiunea sânilor, obiceiul de a fuma și unul sau mai multe drenaje ale limfocelului după intervenție chirurgicală) asupra altor efecte secundare ale pielii. Al treilea studiu a implicat mai mult de 225 de pacienți cu cancer de sân după lumpectomie sau mastectomie parțială care au necesitat un curs de radioterapie folosind câmpuri tangențiale. Ca și celelalte două studii, gelul A. vera nu a redus semnificativ efectele secundare ale pielii induse de radiații.52

Aceste rezultate surprinzătoare ar putea fi explicate printr-un alt studiu care a comparat eficacitatea gelurilor disponibile comercial cu un extract bogat în acemanan din frunze de aloe în tratamentul șoarecilor iradiați. Șoarecii masculi C3H au primit doze unice gradate de radiații y variind de la 30 la 47,5 Gy la piciorul drept. În majoritatea experimentelor,

gelul a fost aplicat zilnic, începând imediat după iradiere. Pentru a determina momentul aplicării pentru cel mai bun efect, gelul a fost aplicat începând cu zilele -7, 0 sau +7 față de ziua iradierii (ziua 0) și continuând timp de 1, 2, 3, 4 sau 5 săptămâni. Coapsa interioară dreaptă a fiecărui șoarece a fost marcată pe o scară de la 0 la 3,5 pentru severitatea reacției de radiație din a șaptea până la a treizeci și cincia zi după iradiere. Curbele doză-răspuns au fost obținute prin reprezentarea grafică a procentului de șoareci care au atins sau au depășit o anumită reacție cutanată de vârf în funcție de doză. Cercetătorii au descoperit că, deși gelul cu extract bogat în acemannan a fost extrem de eficient, gelul disponibil comercial nu a arătat nicio îmbunătățire față de control. De asemenea, au descoperit că gelul de aloe trebuie aplicat imediat după iradiere și a continuat cel puțin 2 săptămâni. Nu a existat niciun efect dacă gelul de aloe a fost aplicat numai înainte de iradiere sau începând cu 1 săptămână după iradiere. În mod clar, calitatea și concentrația constituenților de aloe sunt cruciale dacă se dorește obținerea de rezultate clinice.53

Psoriazis

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează eficacitatea clinică şi tolerabilitatea extractului topic de A. vera 0,5% într-o cremă hidrofilă a obţinut rezultate impresionante. Şaizeci de pacienţi (36 de bărbaţi şi 24 de femei) cu vârsta cuprinsă între 18 şi 50 de ani (media 25,6 ani) cu psoriazis în plăci cronice uşoare până la moderate şi zonă de psoriazis şi scoruri ale indicelui de severitate (PASI) între 4,8 şi 16,7 (media 9,3) au fost înrolaţi în două grupuri şi randomizati. Durata medie a bolii înainte de înscriere a fost de 8,5 ani (interval de la 1 la 21 de ani). Pacienţii şi-au auto-administrat medicamentul de probă local, la domiciliu, de trei ori pe zi, timp de 5 zile consecutive/săptămână (maximum 4 săptămâni de tratament activ). Pacienţii au fost examinaţi săptămânal, iar cei care prezintă o reducere progresivă a leziunilor, descuamare urmată de scăderea eritemului, infiltrare şi scorul PASI scăzut, au fost consideraţi vindecaţi. Studiul a fost programat pentru 16 săptămâni cu 12 luni de urmărire lunară. Tratamentul a fost bine tolerat de toţi pacienţii, fără simptome adverse legate de medicament şi fără abandonuri. Până la sfârşitul studiului, crema cu extract de A. vera a vindecat 25 din 30 de pacienţi (83,3%), comparativ cu rata de vindecare placebo de numai 2 din 30 de pacienţi (6,6%), ceea ce a dus la curăţarea semnificativă a plăcilor psoriazice (328 din 396 sau 82,8%) faţă de placebo (28 din 3 sau scăderea scorului PASI la 3%). din 2.2.54

Într-un alt studiu, eficacitatea A. vera locală a fost comparată cu 0,1% acetonidă de triamcinolonă (TA) în psoriazisul în plăci uşor până la moderat. După 8 săptămâni de tratament, scorul PASI mediu a scăzut de la 11,6 la 3,9 în grupul A. vera şi de la 10,9 la 4,3 în grupul TA. Scorurile medii ale Indicelui Calităţii Vieţii Dermatologiei au scăzut de la 8,6 la 2,5 în grupul A. vera şi de la 8,1 la 2,3 în grupul AT. Aceste rezultate au indicat că ambele tratamente au avut o eficacitate similară în îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu psoriazis uşor până la moderat.55

Gelul inhibă eliberarea acidului clorhidric prin interferenţa cu legarea histaminei de celulele parietale.

Gelul A. vera este un demulcent extrem de bun care vindecă şi împiedică iritanţii agravanţi să ajungă la ulcerul sensibil.

Un studiu dublu-orb a găsit, de asemenea, gelul A. vera util pentru colita ulceroasă. În cadrul studiului, 44 de pacienţi au primit aleatoriu gel A. vera oral sau placebo, 100 ml de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Remisiunea clinică, îmbunătăţirea şi răspunsul au avut loc la 9 (30%), 11 (37%) şi, respectiv, 14 (47%) din 30 de pacienţi cărora li sa administrat aloe vera, comparativ cu 1 (7%), 1 (7%) şi, respectiv, 2 (14%) din 14 pacienţi cărora li sa administrat placebo. Indicele de activitate al colitei clinice simple şi scorurile histologice au scăzut semnificativ în timpul tratamentului cu A. vera (P = 0,01 şi, respectiv, P = 0,03), dar nu şi cu placebo.57

Sindromul imunodeficienţei dobândite

Deşi acemannanul a demonstrat o anumită activitate antivirală directă împotriva HIV-1 prin inhibarea glicozilării glicoproteinelor virale, principala sa promisiune în tratarea SIDA şi

HIV poate fi intensificarea acţiunii azidotimidinei (AZT), medicamentul antiviral utilizat în tratamentul SIDA. Studiile in vitro au arătat că acemannanul combinat cu concentraţii necitotoxice suboptime de AZT sau aciclovir acţionează sinergic pentru a inhiba replicarea HIV şi a herpesului simplex de tip 1 (HSV-1).22 Pe baza acestor studii, precum şi a studiilor preliminare pe oameni, cercetătorii consideră că utilizarea acemannanului poate reduce cantitatea de AZT90% semnificativă,58 cât şi AZT90. Pe lângă costul AZT, utilizarea sa este adesea asociată cu reacţii adverse severe, inclusiv anemie şi granulocitopenie din cauza suprimării măduvei osoase.

Studiile clinice preliminare sugerează că acemannanul şi A. vera pot fi benefice atunci când sunt administrate oral la indivizi HIV pozitivi.59,60 Într-un studiu, 14 pacienţi cu HIV au prescris acemannan oral (800 mg/zi) au demonstrat creşteri semnificative ale monocitelor/macrofagelor circulante. În special, au existat creşteri semnificative ale numărului de monocite mari circulante, indicând o îmbunătăţire a fagocitării, procesării şi prezentării celulelor în sânge.60 Într-un alt studiu pe 15 pacienţi cu SIDA cărora li s-a administrat o doză orală de acemannan (800 mg/zi), scorurile medii ale Walter Reed (MWR) Modificat (MWR) Clinical Evaluation, absolute T-84 antigen, scoring T-84 absolut, T-84. toate nivelurile s-au îmbunătăţit la cei care au supravieţuit (Tabelul 64-2) la sfârşitul a 900 de zile. Doi pacienţi au murit de SIDA, iar un altul s-a sinucis. Din acest studiu, precum şi din altele, s-a sugerat că criteriile de prognostic pentru a determina cei mai receptivi pacienţi sunt cei cu un număr absolut de T-4 mai mare de 150/mm3 şi niveluri p24 mai mici de 300,59.

Ulcerele gastrice şi colita ulceroasă

Utilizarea internă a gelului A. vera pentru tratarea ulcerelor peptice a fost studiată în 1963.56 Doisprezece pacienţi cu ulcere duodenale confirmate cu raze X au primit 1 lingură dintr-o emulsie de gel A. vera în ulei mineral o dată pe zi. La sfârşitul unui an, toţi pacienţii au demonstrat o recuperare completă şi nicio recidivă. Pe baza dovezilor experimentale, următorii factori au fost consideraţi responsabili pentru eficacitate:

• Gelul A. vera inactivează pepsina într-un mod reversibil. Când stomacul este lipsit de hrană, pepsina este inhibată de gelul A. vera; cu toate acestea, în prezenţa alimentelor, pepsina este eliberată şi lăsată să digere alimentele.

TABELUL 64-2 Acemannan în tratamentul sindromului de imunodeficienţă dobândită

Date de la McDaniel HR, Carpenter RH, Kemp M, et al. Antiviral Res 1990;13(suppl 1):117.

Într-un alt studiu, sucul de A. vera (0,6 L/zi) a fost folosit împreună cu acizi graşi esenţiali şi un supliment multiplu de vitamine, minerale şi aminoacizi pentru a trata 30 de pacienţi. Cei 15 pacienţi cu SIDA, 12 complex legat de SIDA şi doi pacienţi seropozitivi au continuat cu

medicamente regulate, inclusiv AZT. După 180 de zile, toţi pacienţii au prezentat o îmbunătăţire clinică în conformitate cu scorurile modificate de evaluare a calităţii vieţii Karnofsky şi Evaluarea clinică MWR; 25% dintre cei pozitivi pentru antigenul de miez p24 s-au transformat în nereactiv; iar anemia indusă de AZT a arătat o ameliorare la toţi pacienţii.

Din păcate, un studiu de urmărire nu a reprodus aceste rezultate timpurii, promiţătoare. Un studiu cuprinzător a evaluat siguranţa şi eficacitatea acemannanului ca adjuvant al terapiei antiretrovirale în rândul a 63 de pacienţi de sex masculin (vârsta medie, 39 de ani) cu boală HIV avansată care au primit zidovudină (ZDV) sau didanozină (ddI). Pacienţii eligibili au avut un număr de CD4 de 50 până la 300/uL de două ori în decurs de 1 lună de la intrarea în studiu şi au primit 26 de luni de tratament antiretroviral (ZDV sau ddI) la o doză stabilă cu o lună înainte de intrarea în studiu. Numărările CD4 au fost făcute la fiecare 4 săptămâni timp de 48 de săptămâni. Antigenul p24 a fost măsurat la intrare şi la fiecare 12 săptămâni după aceea. Culturi de limfocite cantitative secvenţiale pentru farmacocinetica HIV şi ZDV au fost efectuate la un subgrup de pacienţi.

Numărul mediu de CD4 iniţial a fost de 165 şi 147/uL în grupurile placebo şi respectiv acemannan; 90% dintre pacienţi au primit ZDV la intrare. Şase pacienţi din grupul acemannan şi cinci din grupul placebo au dezvoltat boli care definesc SIDA. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă statistic între grupuri la 48 de săptămâni în ceea ce priveşte modificarea absolută sau rata de scădere a numărului de CD4. Printre pacienţii trataţi cu ZDV, ratele mediane ale modificării CD4 (ACD4) în primele 16 săptămâni au fost -121 şi -120 celule/an în grupurile placebo şi respectiv acemannan; Scăderea ACD4 din săptămâna 16 până în săptămâna 48 a fost de 0 şi -61 celule/an în grupurile cu acemannan şi, respectiv, placebo (P = 0,11). Nu a apărut nicio diferenţă statistică între grupuri în ceea ce priveşte evenimentele adverse, antigenul p24, virologia cantitativă sau farmacocinetica. Douăzeci şi patru de pacienţi, 11 care au primit placebo şi 13 au primit acemannan, au întrerupt prematur terapia de studiu, niciunul din cauza reacţiilor adverse grave. Rata scăzută, dar nu semnificativă statistic, de pierdere a celulelor CD4 în grupul acemannan din săptămânile 16 şi 48 oferă o posibilă rază de speranţă că utilizarea pe termen lung, aşa cum a raportat anterior, poate fi de valoare şi ar trebui investigată.

Astm

Sa demonstrat că administrarea orală a unui extract de A. vera timp de 6 luni produce rezultate bune în tratamentul astmului la unii indivizi de diferite vârste.62 Excepţia a fost faptul că extractul de A. vera nu a fost eficient la pacienţii dependenţi de corticosteroizi. Se crede că mecanismul de acţiune este prin restaurarea mecanismelor de protecţie, urmată de creşterea sistemului imunitar.

Extractul utilizat în studiu a fost produs din supernatantul frunzelor proaspete păstrate la întuneric timp de 7 zile la 4°C. Doza a fost de 5 ml dintr-o soluţie 20% de extract de aloe în soluţie salină de două ori pe zi timp de 24 de săptămâni. Unsprezece din 27 de pacienţi (40%) fără dependenţă de corticosteroizi au raportat o îmbunătăţire semnificativă la concluzia studiului.

Studiile indică faptul că supunerea frunzelor la întuneric şi la frig are ca rezultat o creştere a fracţiei de polizaharide. Un gram de extract brut obţinut din frunze depozitate la rece şi întuneric a produs 400 mg de polizaharidă neutră, în comparaţie cu doar 30 mg produse din frunze care nu sunt supuse frigului sau întunericului.

Diabet

A. vera prezintă, de asemenea, un efect hipoglicemiant atât la şoarecii diabetici normali, cât şi induşi de alloxan.63 Un mic studiu uman a arătat beneficii la diabetici. Cinci pacienţi cu diabet zaharat non-insulino-dependent au ingerat o jumătate de linguriţă de aloe de patru ori pe zi timp de 14 săptămâni. Glicemia a jeun la fiecare pacient a scăzut de la o medie de 273 la 151 mg/dL fără nicio modificare a greutăţii corporale. Autorii au concluzionat că aloe a scăzut nivelul de glucoză din sânge printr-un mecanism necunoscut.64 Un studiu mai recent şi mai amplu (49 de bărbaţi şi 23 de femei) a oferit mai mult sprijin pentru eficacitatea aloelui în combinaţie cu glibenclamida în diabet. Deşi nu a existat niciun răspuns la glibenclamidă în monoterapie, combinaţia a fost eficientă.65 Pacienţilor li sa oferit 1 lingură de gel de aloe şi 5 mg de glibenclamidă de două ori pe zi, cu 5 mg de două ori pe zi de glibenclamidă servind drept control. După 2 săptămâni, glicemia a jeun a scăzut semnificativ în grupul tratat, iar până în ziua 42 a scăzut de la o medie de 289 mg/dL la un remarcabil 148 mg/dL. Deşi scăderea colesterolului seric a fost nesemnificativă, trigliceridele serice au scăzut de la 223 mg/dL la (din nou remarcabil) 128 mg/dL până în ziua 42. Nu au fost observate efecte adverse utilizând chimiile standard ale sângelui.

Contracepţia

O nouă aplicaţie interesantă a aloe este ca spermicid. Douăzeci de mostre de ejaculat proaspăt de la voluntari umani sănătoşi cu vârsta cuprinsă între 20 şi 30 de ani au fost tratate in vitro cu o concentraţie de 1% acetat de zinc combinat cu A. barbadensis liofilizat (la concentraţii de 7,5% până la 10%). Combinaţia de acetat de zinc cu A. barbadensis liofilizat s-a dovedit că posedă efecte spermicide şi antivirale puternice. Acest lucru a fost atribuit concentraţiei lor de minerale (bor, bariu, calciu, crom, cupru, fier, potasiu, magneziu, mangan, fosfor şi zinc), care erau toxice pentru coada spermatozoizilor, provocând imobilizarea instantanee. Studiile cu epiteliul vaginal de iepure nu au arătat nicio iritare. Acest lucru este important deoarece nonoxinol-9, ingredientul spermicid activ folosit în contracepţia vaginală de mai bine de 30 de ani, pare să provoace leziuni ale membranei celulare în epiteliul vaginal şi cervical şi poate avea efecte teratogene.66

Prevenirea cancerului

Efectul antigenotoxic şi chimiopreventiv al A. barbadensis asupra aducţilor de benzo[a]piren (B[a]P)-ADN a fost investigat in vitro şi in vivo pe un model animal. Aloe a arătat o inhibare dependentă de timp şi de doză a formării aductului [3H]B[a]P-ADN în hepatocitele primare de şobolan, a inhibat absorbţia celulară a [3H]B[a]P într-o manieră dependentă de doză şi a inhibat semnificativ formarea aductului în diferite organe (ficat, rinichi, abdomen şi plămân). Când şoarecii au fost pretrataţi cu aloe timp de 16 zile înainte

de tratamentul cu B[a]P, inhibarea formării aductului BPDE-I-ADN şi persistenţa a fost îmbunătăţită. Activitatea glutation-S-transferazei de fază II a fost uşor crescută în ficat, dar activitatea citocromului P450 de fază I nu a fost afectată.67

Acest lucru se traduce prin studii de cancer la animale ca protecţie împotriva sarcomului murin normand la şoareci68 şi eficacitate în tratamentul neoplasmelor spontane la câini şi pisici.69

A. vera poate juca, de asemenea, un rol în terapia cancerului. Un studiu clinic a încercat să evalueze dacă administrarea concomitentă de aloe ar putea îmbunătăţi rezultatele terapeutice ale melatoninei la pacienţii cu tumori solide avansate pentru care nu erau disponibile terapii anticancer standard eficiente. Studiul a inclus 50 de pacienţi cu cancer pulmonar, tumori ale tractului gastrointestinal, cancer de sân sau glioblastom cerebral care au fost trataţi cu melatonină în monoterapie (20 mg/zi pe cale orală în perioada întunecată) sau melatonină plus tinctură de A. vera (1 ml de două ori pe zi). Un răspuns parţial a fost obţinut la 2 din 24 de pacienţi trataţi cu melatonină plus aloe şi la niciunul dintre pacienţii trataţi cu melatonină în monoterapie. Boala stabilă a fost obţinută la 12 din 24 şi la 7 din 26 de pacienţi trataţi cu melatonină plus aloe sau, respectiv, melatonină în monoterapie. Prin urmare, procentul de pacienţi care nu progresează a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu melatonină plus aloe decât în grupul cu melatonină (14 din 24 vs 7 din 26; P <0,05). Procentul de supravieţuire la un an a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu melatonină plus aloe (9 din 24 faţă de 4 din 26; P <0,05).70

P DOZARE

A. gelul vera poate fi aplicat generos pentru aplicaţii topice. Pe piaţă sunt disponibile o gamă largă de produse; cu toate acestea, este suficient un simplu gel pur de A. vera.

Sucul de A. vera poate fi consumat pe cale orală ca băutură sau tonic. Deşi în prezent lipsesc informaţii detaliate cu privire la doza optimă pentru aceste tipuri de produse, se recomandă să nu se consume mai mult de 1 litru zilnic.

Doza de acemannan utilizată la pacienţii cu HIV/SIDA este de 800 până la 1600 mg/zi. Aceasta corespunde unei doze de aproximativ 0,5 până la 1 L/zi pentru majoritatea produselor din suc de A. vera. Cu toate acestea, pot exista variaţii mari în cantitatea de acemannan din diferite produse.

p TOXICOLOGIE

Deşi rare, au fost raportate reacţii de hipersensibilitate care se manifestă ca dermatită generalizată, numulară, eczematoasă şi papulară ca urmare a preparatelor de A. vera aplicate local. Sa demonstrat că gelul A. vera întârzie vindecarea rănilor în cazurile de răni chirurgicale, cum ar fi cele produse în timpul laparotomiei sau naşterii prin cezariană.71 Prin urmare, preparatele topice de aloe nu sunt utile pentru tratarea rănilor verticale profunde.

Preparatele orale de aloe sunt extrem de bine tolerate. Există câteva rapoarte despre preparatele de aloe care induc creşteri ale enzimelor hepatice.72 Astfel, poate fi adecvat să se efectueze o evaluare anuală a enzimelor funcţiei hepatice. Există, de asemenea, un raport de caz de ingestia de aloe care duce la disfuncţie tiroidiană (triiodotironină seric redusă).

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Utilizarea excesivă a sucului/latexului uscat de aloe poate interacţiona cu mai multe medicamente.73-75 Dozele mari de aloe pot creşte riscul de toxicitate al medicamentelor antiaritmice. Teoretic, utilizarea excesivă a sucului/latexului uscat de aloe poate creşte riscul de toxicitate cardiacă a glicozidelor. Potenţialul de efecte adverse există atunci când suc/latexul uscat de aloe este utilizat în mod excesiv împreună cu ierburi care conţin glicozide cardiace (de exemplu, elebor negru, rădăcini de cânepă canadiană, frunze de digitalică, plantă de ochi de fazan, rădăcină de pleurezie, solzi de frunze de bulb de scoici, medicamente de Strophanthus (de exemplu, glicozide) sau medicamente cardiace (de exemplu, glicozide). Utilizarea excesivă a sucului/latexului uscat de aloe poate exacerba pierderea de potasiu cauzată de corticosteroizi, diuretice, coada-calului şi rădăcină de lemn dulce.

Datorită efectelor hipoglicemiante ale gelului de A. vera consumat intern, persoanele care utilizează medicamente cu gliburide pentru a controla zahărul din sânge (de exemplu, Diabeta, Micronase, Glynase) trebuie să monitorizeze îndeaproape nivelurile de glucoză din sânge.

Sucul/latexul uscat de aloe determină un timp de tranzit gastrointestinal mai scurt, astfel încât poate reduce absorbţia unor medicamente.

Teoretic, utilizarea concomitentă de aloe cu alte ierburi laxative stimulatoare ar putea creşte riscul de epuizare a potasiului. Pe lângă frunzele şi păstăile de senna şi scoarţa de cascară, cele două ierburi cele mai utilizate în acest scop, ierburile laxative stimulatoare includ şi fructele de castraveţi sălbatici (Ecbolium elaterium), rizomul steag albastru, cătină de arin, cătină europeană, coajă de nuc, ulei de ricin, pulpa de fructe de colocynth, rădăcină de gamboge, scoarţă de rădăcină neagră de jalana exudat, rădăcină de podophyllum, rădăcină de rubarbă şi rădăcină galbenă de doc.

REFERINŢE

Haller Jr JS. Un medicament pentru toate anotimpurile, istoricul medical şi farmacologic de aloe. Bull NY Acad Sci. 1990;66:647-659.

Klein AD, Penneys NS. Aloe vera. J Am Acad Dermatol. 1988;18:714-720.

van Wyk BE, van Rheede, van Oudtshoorn MC, et al. Variaţia geografică a compuşilor majori ai exudatului de frunze de Aloe ferox. Planta Med. 1995;61:250-253.

Grindlay D, Reynolds T. Fenomenele de Aloe vera: o trecere în revistă a proprietăţilor şi a utilizării moderne a gelului de parenchim de frunze.

J Etnofarmacol. 1986;16:117-151.

Shelton RM. Aloe vera. Proprietăţile sale chimice şi terapeutice. Int J Dermatol. 1991;30:679-683.

West DP, Zhu YF. Evaluarea mănuşilor cu gel de aloe vera în tratamentul pielii uscate asociate cu expunerea profesională. Am J Infect Control. 2003;31:40-42.

Afzal M, Ali M, Hassan RAH, et al. Identificarea unor prostanoizi din extractele de Aloe vera. Planta Med. 1991;57:38-40.

Sabeh F, Wright T, Norton SJ. Izozime de superoxid dismutază din Aloe vera. Proteine enzimatice. 1996;49:212-221.

Collins CE, Collins C. Dermatită Roentgen tratată cu frunze întregi proaspete de Aloe vera. Am J Roentenol. 1935;33:396-397.

Godding EW. Terapeutică a agenţilor laxative cu referire specială la antrachinone. Pharmacol. 1976;14(suppl 1):78-101.

Anton R, Haag-Berrurier MH. Utilizarea terapeutică a antrachinonelor naturale pentru alte acţiuni decât laxative. Pharmacol. 1976;20(suppl 1):104-112.

Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. IV. Mecanismul efectului catartic. Biol Pharm Bull. 1994;17:495-497.

Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. V. Mecanismul efectului catartic. Biol Pharm Bull. 1994;17:651-653.

Bland J. Efectul sucului de aloe vera consumat pe cale orală asupra funcţiei gastrointestinale umane. Medicină Veterinară Preventivă. 1985;14:152-154.

Fly LB, Keim I. Teste de Aloe vera pentru activitatea antibiotică. Eco Bot. 1963;17: 46-48.

Lorenzetti LJ, Salisburg R, Beal J, et al. Proprietatea bacteriostatică a Aloe vera. J Pharm Sci. 1964;53:1287.

Heggers JP, Pineless GR, Robson MC. Dermaide Aloe/Aloe vera gel: comparaţie a efectelor antimicrobiene. J Am Med Technol. 1979;41:293-294.

Foi MA, Unger BA, Giggleman GF,

et al. Studii ale efectului acemannanului asupra infecţiilor cu retrovirus: stabilizarea clinică a pisicilor infectate cu virusul leucemiei feline. Mol Biother. 1991;3:41-45.

Robson MC, Heggers JP, Hagstrom WJ. Mit, magie, vrăjitorie sau fapt? Aloe vera revăzută. J Burn Care Rehabil. 1982;3:157-162.

Kemp MC, Kahlon JB, Chinnah AD, şi colab. Evaluarea in vitro a efectelor antivirale ale acemannanului asupra replicării şi patogenezei HIV-1 şi a altor virusuri încapsulate: modificarea procesării precursorilor de glicoproteine. Antiviral Res. 1990;13(suppl 1):83.

Kahlon JB, Kemp MC, Carpenter RH,

et al. Inhibarea replicării virusului SIDA de către acemannan in vitro. Mol Biother. 1991;3:127-135.

Kahlon JB, Kemp MC, Yawei N, et al. evaluarea in vitro a efectelor antivirale sinergice ale acemannanului în combinaţie cu azidotimidină şi aciclovir.

Mol Biother. 1991;3:214-223.

't Hart LA, Nibbering PH, van den Barselaar MT, et al. Efectele constituenţilor cu molecularitate scăzută din gelul de Aloe vera asupra metabolismului oxidativ şi activităţilor citotoxice şi bactericide ale neutrofilelor umane. Int J Imunofarmacol. 1990;12:427-434.

Womble D, Helderman JH. Îmbunătăţirea alo-sensibilităţii limfocitelor umane prin acemannan (Carrisyn). Int J Imunofarmacol. 1988;10:967-974.

Zhang L, Tizard IR. Activarea unei linii celulare de macrofage de şoarece de către acemannan: fracţiunea principală de carbohidraţi din gelul de Aloe vera. Imunofarmacologie. 1996;35:119-128.

Stuart RW, Lefkowitz DL, Lincoln JA, et al. Supreglarea fagocitozei şi a activităţii candidozice a macrofagelor expuse la imunostimulantul acemannan. Int J Imunofarmacol. 1997;19:75-82.

Egger SF, Brown GS, Kelsey LS şi colab. Studii asupra dozei optime şi a programului de administrare a unui manan stimulator hematopoietic legat de beta-(1,4). Int J Imunofarmacol. 1996;18:113-126.

Davis RH, Shapiro E, Agnew PS. Efectul topic al aloelui cu acid ribonucleic şi vitamina C asupra artritei adjuvante. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1985;75:229-237.

Yagi A, Harada N, Yamada H, et al. Material activ antibradikinină din Aloe saponaria. J Pharm Sci. 1982;71:1172-1174.

Davis RH, Parker WL, Samson RT şi colab. Izolarea unui sistem stimulator într-un extract de Aloe. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1991;81:473-478.

Davis RH, Leitner MG, Russo JM, et al. Activitatea antiinflamatoare a Aloe vera împotriva unui spectru de iritanţi. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1989;79:263-276.

Vazquez B, Avila G, Segura D, et al. Activitatea antiinflamatoare a extractelor din gel de Aloe vera. J Etnofarmacol. 1996;55:69-75.

Malterud KE, Farbrot TL, Huse AE, et al. Efectele antioxidante şi de captare a radicalilor ale antrachinonelor şi antronelor. Farmacologie. 1993;47(suppl 1):77-85.

Henry R. O revizuire actualizată a Aloe vera. Toaletă cosmetică. 1979;94:42-50.

Shida T, Yagi A, Nishimura H, et al. Efectul extractului de aloe asupra fagocitozei periferice în astmul bronşic adult. Planta Med. 1985;51:273-275.

Davis RH, Kabbani JM, Maro NP. Aloe vera şi vindecarea rănilor. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1987;77:165-169.

Davis RH, Leitner MG, Russo JM. Aloe vera. O abordare naturală pentru tratarea rănilor, edemului şi durerii în diabet. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1988;78:60-68.

Rowe TD. Efectul gelului proaspăt de Aloe vera în tratamentul reacţiilor roentgen de gradul trei la şobolanii albi. J Am Pharm Asoc. 1940;29:348-350.

Rowe TD, Lovell BK, Parks LM. Observaţii suplimentare privind utilizarea frunzei de Aloe vera în tratamentul reacţiilor cu raze X de gradul trei. J Am Pharm Asoc. 1941;30:266-269.

Lushbaugh CC, Hale DB. Radiodermatită acută experimentală în urma iradierii beta. V. Studiu histopatologic al modului de acţiune al terapiei cu Aloe vera. Cancer. 1953;6:690-698.

Chithra P, Sajithlal GB, Chandrakasan G. Influenţa Aloe vera asupra glicozaminoglicanilor din matricea de vindecare a rănilor dermice la şobolani. J Etnofarmacol. 1998;59:179-186.

Davis RH, Donato JJ, Hartman GM şi colab. Activitatea antiinflamatoare şi de vindecare a rănilor a unei substanţe de creştere din Aloe vera. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1994;84:77-81.

Davis RH, DiDonato JJ, Johnson RW, et al. Aloe vera, hidrocortizonul şi sterolul influenţează rezistenţa la tracţiune a rănilor şi antiinflamaţie. J Am Podiatr Med Conf. univ. 1994;84:614-621.

Chung JH, Cheong JC, Lee JY şi colab. Accelerarea vitezei de oxidare a alcoolului la şobolani cu aloină, un derivat de chinonă al Aloe. Biochem Pharmacol. 1996;52:1461-1468.

Zawahry M, Hegazy MR, Helal M. Utilizarea aloe în tratarea ulcerelor şi dermatozelor de picioare. Int J Dermatol. 1973;12:68-73.

Visuthikosol V, Chowchuen B, Sukwanarat Y, şi colab. Efectul gelului de aloe vera asupra vindecării rănilor de arsuri. Un studiu clinic şi histologic. J Med Asoc Thai. 1995;78:403-409.

Khorasani G, Hosseiimehr SJ, Azadbakht M, et al. Aloe versus creme cu sulfadiazină de argint pentru arsuri de gradul doi: un studiu controlat randomizat. Surg azi. 2009;39:587-591.

Miller MB, Koltai PJ. Tratamentul degerăturilor experimentale cu pentoxifilină şi cremă de aloe vera. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 1995;121:678-680.

Ardire L. Fasciita necrozantă: studiu de caz al unei dileme de nursing. Controlul plăgilor de ostomie. 1997;43:30-34, 36, 38-40.

Thomas DR, Goode PS, LaMaster K, et al. Pansament cu hidrogel acemannan versus pansament salin pentru ulcere de presiune. Un studiu randomizat, controlat. Adv Îngrijirea rănilor. 1998;11:273-276.

Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. Evaluarea dublu-orb de faza III a unui gel de Aloe vera ca agent profilactic pentru toxicitatea pielii indusă de radiaţii. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36:345-349.

Heggie S, Bryant GP, Tripcony L şi colab. Un studiu de fază III privind eficacitatea gelului topic de aloe vera asupra ţesutului mamar iradiat. Asistente de cancer. 2002;25:442-451.

Roberts DB, Travis EL. Gelul de pansament care conţine acemannan reduce reacţiile cutanate induse de radiaţii la şoarecii C3H. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:1047-1052.

Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, et al. Managementul psoriazisului cu extract de Aloe vera într-o cremă hidrofilă: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Trop Med Int Health. 1996;1:505-509.

Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanid- kulchai B, et al. Un studiu clinic prospectiv, randomizat, care compară aloe vera topică cu 0,1% acetonidă de triamcinolonă în psoriazisul în plăci uşor până la moderat. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:168-172.

Blitz JJ, Smith JW, Gerard JR. Gel de aloe vera în terapia ulcerului peptic: raport preliminar. J Am Osteopat Asoc. 1963;62:731-735.

Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al gelului oral de aloe vera pentru colita ulceroasă activă. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:739-747.

Anonim. Aloe vera poate stimula AZT.

Med Tribune. 1991;22:4.

McDaniel HR, Carpenter RH, Kemp M, et al. Supravieţuire extinsă şi criterii de prognostic pentru pacienţii cu HIV-1 trataţi cu acemannan (ACE-M). Antiviral Res. 1990;13(suppl 1):117.

McDaniel HR, Combs C, McDaniel R,

et al. O creștere a monocitelor/macrofagelor circulante (MM) este indusă de acemannanul oral (ACE-M) la pacienţii cu HIV-1. Am J Clin Pathol. 1990;94:516-517.

Montaner JS, Gill J, Singer J şi colab. Test pilot dublu-orb controlat cu placebo al acemannanului în boala avansată a virusului imunodeficienţei umane. J Acquir Imune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996;12:153-157.

Shida T, Yagi A, Nishirnura H, et al. Efectul extractului de aloe asupra fagocitozei periferice în astmul bronşic adult. Planta Medica. 1985;51:273-275.

Ajabnoor MA. Efectul aloesului asupra nivelului de glucoză din sânge la şoarecii diabetici normali şi aloxan. J Etnofarmacol. 1990;28:215-220.

Gnhannam N, Kingston M, Al-Meshaal IA, şi colab. Activitatea antidiabetică a Aloesului. Horm Res. 1986;24:288-294.

Bunyapraphatsara N, Yongchaiyudha A, Rungpitarang S şi colab. Activitatea antidiabetică a sucului de aloe vera II. Studiu clinic la pacienţii cu diabet zaharat în asociere cu glibenclamidă. Fitomedicina. 1996;3:245-248.

Fahim MS, Wang M. Acetat de zinc şi Aloe barbadensis liofilizat ca contraceptiv vaginal. Contracepţia. 1996;53:231-236.

Kim HS, Lee BM. Inhibarea formării aductului benzo[a]piren-ADN de către Aloe barbadensis Miller. Carcinogeneza. 1997;18:771-776.

Peng SY, Norman J, Curtin G şi colab. Scăderea mortalităţii sarcomului murin normand la şoarecii trataţi cu imunomodulator, acemannan. Mol Biother. 1991;3:79-87.

Harris C, Pierce K, King G şi colab. Eficacitatea acemannanului în tratamentul neoplasmelor spontane canine şi feline. Mol Biother. 1991;3:207-213.

Lissoni P, Giani L, Zerbini S, et al. Bioterapia cu hormonul imunomodulator pineal melatonina versus melatonina plus aloe vera in neoplasmele solide avansate netratabile. Nat Immun. 1998;16:27-33.

Schmidt JM, Greenspoon JS. Gelul dermic pentru răni de Aloe vera este asociat cu o întârziere în vindecarea rănilor. Obstet Gynecol. 1991;78:115-117.

Yang HN, Kim DJ, Kim YM şi colab. Hepatita toxică indusă de aloe. J Korean Med Sci. 2010;25:492-495.

Brinker F. Contraindicaţii şi interacţiuni medicamentoase. a 2-a ed. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1998.

Klein AD, Penneys NS. Aloe vera. J Am Acad Dermatol. 1988;18:714-720.

Blumenthal M. Herb şi posibilele interacţiuni convenţionale cu medicamente. Austin TX: Consiliul botanic american; 1997.

Specia Angelica

Michael T. Murray, ND

Angelica sinensis sau polymorpha (familia: Umbelliferae sau Apiaceae) Denumiri comune: angelica chinezească, tang-kuei (dong quai)

Angelica acutiloba (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica japoneză

Angelica archangelica (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica europeana

Angelica atropurpurea (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica americană

Angelica silvestris (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Nume comun: angelica salbatica

P DESCRIERE GENERALĂ

Angelica spp. sunt plante bienale sau perene cu tulpini goale canelate care se ridică la o înălţime de 3 până la 7 picioare. Umbelele sau ciorchinii de flori alb-verzui înfloresc din mai până în august. Plantele se găsesc în ravenele şi pajiştile montane umede, pe malurile râurilor şi în zonele de coastă; angelica este, de asemenea, o specie larg cultivată. În Asia este cultivat în principal pentru acţiunea sa medicinală, în timp ce în Statele Unite şi Europa este cultivat pentru a fi utilizat ca agent de aromatizare în majoritatea categoriilor majore de produse alimentare, inclusiv alcool (de exemplu, bitter, lichioruri, vermuturi) şi băuturi nealcoolice, îngheţată, bomboane, gelatine şi budinci. Cu toate speciile, rădăcinile şi rizomii sunt porţiunile cele mai utilizate pe scară largă ale plantei.

Angelica sinensis şi Angelica acutiloba

În Asia, angelica medicinală autentică şi originală este Angelica sinensis (dong quai), originară din China. Deşi cel puţin alte nouă specii de angelice sunt folosite în China, dong quai este de departe cea mai apreciată. Timp de câteva mii de ani, dong quai a fost cultivat pentru uz medicinal în tratamentul unei game largi de tulburări, în special tulburări „feminine". Cu câteva sute de ani în urmă, când aprovizionarea cu angelica chineză era limitată, japonezii au început să cultive ca înlocuitor A. acutiloba, o specie de angelica originară din Japonia.1 Cele două specii par să aibă efecte terapeutice similare, în ciuda

următoarelor opinii: în China se crede că angelica japoneză nu are valoare terapeutică, în timp ce în Japonia se crede că chineza nu are nici un efect. Experimental, ambele specii prezintă efecte terapeutice similare, aşa că pretenţia fiecărei ţări de a produce un dong quai superior se bazează aparent mai mult pe emoţie decât pe investigaţie ştiinţifică.

Angelica archangelica şi Angelica atropurpurea

Utilizarea istorică sugerează că angelica europeană (A. archangelica) şi angelica americană (A. atropurpurea) au proprietăţi diferite faţă de speciile asiatice. Cu toate acestea, această diferenţă nu a fost evaluată prin analiză chimică.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Angelica sinensis şi Angelica acutiloba

Deşi s-a presupus că angelica chineză şi japoneză sunt compuse în mod similar din diferite cumarine şi flavonoide care sunt responsabile pentru acţiunile lor medicinale, o analiză recentă a arătat că A. sinensis conţinea aproximativ zece ori.

niveluri mai ridicate ale componentelor cheie de acid ferulic şi Z-ligustilid în comparaţie cu rădăcinile de A. acutiloba.2

Se crede că mulţi compuşi medicinali sunt prezenţi în uleiul esenţial, inclusiv următorii3:

3n-butilftalidă

Cadinene

Carvacrol

n-Dodecanal

Izoafrol

Acid linoleic

Acidul palmitic

Safrol

Sequiterpenă

n-tetradecanoil

Angelica archangelica

A. archangelica este, de asemenea, bogată în cumarine şi este deosebit de fototoxică. Cumarinele, inclusiv osthole, angelicin, osthenol, umbeliferonă, archangelicină, bergapten şi ostrutol se găsesc în concentraţii semnificative, osthole compunând aproape 0,2% din rădăcină. Rădăcina este, de asemenea, o sursă bună de flavonoide, inclusiv arhan-gelenonă şi

acizi cafeici. Rădăcina conține 0,3% până la 1% ulei volatil compus în principal din ['-felandren, a-pinen, borneol, limonen și patru lactone macrociclice.3,4.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Angelica sinensis şi Angelica acutiloba

În Asia, reputaţia angelicei este poate a doua după ginseng. Privită în mod predominant ca un remediu „feminin", angelica a fost folosită pentru a trata dismenoreea, amenoreea, metroragia şi simptomele menopauzei şi pentru a asigura o sarcină sănătoasă şi o naştere uşoară. Angelica este, de asemenea, utilizată în tratamentul durerilor abdominale, anemiei, leziunilor, artritei, migrenei şi multe alte afecţiuni.3,5

Angelica archangelica

Una dintre cele mai apreciate ierburi din textele vechi pe bază de plante, A. archangelica a fost folosită de toate ţările nord-europene ca protecţie împotriva contagiunii, pentru purificarea sângelui şi pentru vindecarea oricărei boli imaginabile; a fost considerat un remediu suveran pentru otrăvuri, boli şi toate bolile infecţioase. Potrivit unei legende, A. archangelica a fost dezvăluită în vis ca un remediu pentru ciumă. O explicaţie a numelui este legată de înflorirea lui în apropiere de 8 mai, ziua sărbătorii Arhanghelului Mihail. Prin urmare, a fost văzut ca un „protector împotriva spiritelor rele şi a vrăjitoriei."6

A. archangelica a fost utilizat pentru o mare varietate de afecţiuni, inclusiv dispepsie flatulentă, pleurezie, catar respirator şi bronşită. Se credea că planta posedă activitate carminativă, spasmolitică, diaforetică, expectorantă şi diuretică.

Angelica atropurpurea

Utilizarea terapeutică a angelicei americane o oglindeşte pe cea a angelicei europene. Utilizarea sa cea mai frecventă este pentru arsuri la stomac şi colici flatulente.7

p FARMACOLOGIE

Farmacologia Angelica spp. se referă în primul rând la conţinutul ridicat de cumarină. Cu toate acestea, spre deosebire de alte investigaţii ştiinţifice ale medicamentelor botanice, majoritatea cercetărilor asupra Angelica spp. a fost făcut pe extracte de plante, mai degrabă decât pe constituenţi izolaţi. Majoritatea covârşitoare a studiilor au fost făcute pe specii asiatice. Unele dintre activităţile farmacologice demonstrate includ următoarele:

Activitatea fitoestrogenului

Efecte cardiovasculare

Efecte de relaxare a muşchilor netezi

Activitate analgezica

Activitate antialergică, imunomodulatoare şi antitumorală directă

Activitate antimicrobiană

Efectele fitoestrogenului

Substanţele estrogenice din plante sau fitoestrogenii sunt componente ale multor plante medicinale cu utilizare istorică în condiţii care sunt acum tratate cu estrogeni sintetici. Angelica chineză şi japoneză conţin fitoestrogeni slab activi cu activitate mult mai scăzută decât alţi fitoestrogeni şi aproximativ 1:400 sunt activi ca estrogeni.8 Acest lucru ajută la explicarea de ce angelica a fost folosită atât în condiţii de estrogen excesiv, cât şi de deficit. Fitoestrogenii demonstrează un efect alterativ prin concurenţa cu estrogenul pentru locurile de legare. Când nivelurile de estrogen sunt scăzute, aceştia pot exercita o activitate estrogenică slabă; când nivelurile de estrogen sunt ridicate, acestea reduc activitatea estrogenică generală prin ocuparea locurilor receptorilor de estrogen. Această acţiune alterativă aparentă a fitoestrogenilor angelicei este probabil baza unei mari utilizări a plantei în amenoree şi menopauză.

Angelica japoneză a demonstrat activitate tonifică uterină, determinând o creştere iniţială a contracţiei uterine, urmată de relaxare.9,10 În plus, administrarea de angelica japoneză la şoareci a dus la o creştere a greutăţii uterine, creşterea conţinutului de ADN al uterului şi ficatului şi creşterea consumului de glucoză de către ficat şi uter.1,9 tonic.

Administrarea unui extract standardizat de etanol la şobolani ovariectomizaţi a prezentat stimularea histoarhitecturii uterine, o cornificare semnificativă a epiteliului vaginal şi o reducere a concentraţiei serice de hormon luteinizant, arătând natura estrogenică a extractului. În plus, administrarea extractului la femelele de şobolan intacte a provocat o modificare semnificativă a frotiului vaginal la 67% dintre şobolanii trataţi.3,11.

Efecte cardiovasculare

Deşi nu este folosită istoric în aceste scopuri, angelica posedă o acţiune hipotensivă semnificativă.1,9 Acest lucru se datorează în mare parte activităţii sale vasodilatatoare. S-a demonstrat că dihidropiranocumarinele şi dihidrofuranocumarinele din plantele ombellifere posedă proprietăţi coronariene vasodilatatoare, spasmolitice şi inhibitoare ciclice de adenozin monofosfat fosfodiesterazei.12 Mecanismul de acţiune pare să fie în mare măsură rezultatul antagonismului canalelor de calciu. Agenţii care interacţionează cu canalele de calciu (blocantele canalelor de calciu) devin rapid proeminente în tratamentul afecţiunilor cu gamă largă, inclusiv hipertensiunea arterială şi angina pectorală. Plantele umbelfere precum angelica pot oferi efecte similare.

Alte efecte cardiovasculare remarcate pentru angelica sunt actiunea inotropa si antiaritmica negativa.1

Activitate de relaxare a muşchilor netezi

Compuşii care blochează canalele de calciu sunt, de asemenea, capabili să relaxeze muşchii netezi ai organelor viscerale. Angelica (ulei esenţial) a demonstrat acţiune relaxantă asupra muşchilor netezi ai intestinelor şi uterului, în timp ce extractul de apă produce o contracţie iniţială şi apoi o relaxare prelungită.1,9,10 Aceasta confirmă utilizarea sa istorică în tratamentul spasmului intestinal şi al crampelor uterine. Acţiunea sa asupra altor muşchi netezi ar putea explica acţiunea sa hipotensivă (muşchi neted vascular) şi utilizarea istorică în astm (mușchi neted bronșic).

Activitate analgezica

Atât angelica chineză, cât şi cea japoneză au demonstrat efecte calmante şi uşoare tranchilizante în studii experimentale la animale.1,9,13,14.

Activitate antialergică, imunomodulatoare şi antitumorală directă

Angelica are o istorie lungă de utilizare de către herboriştii chinezi şi japonezi în prevenirea şi tratarea simptomelor alergice la indivizii sensibili la diverse substanţe (de exemplu, polen, praf, păr de animale, alimente).1,15 Acţiunea sa este legată de capacitatea sa de a inhiba producţia de imunoglobuline-E într-o manieră selectivă. Deoarece nivelurile imunoglobulinei E la pacienţii cu afecţiuni atopice sunt de obicei de 3 până la 10 ori mai mari decât limita superioară a normalului, angelica poate oferi un anumit beneficiu prin reducerea acestor anticorpi crescuti.

Compuşii cumarinici au demonstrat activitate de îmbunătăţire a sistemului imunitar atât la pacienţii sănătoşi, cât şi la pacienţii cu cancer. La administrarea cumarinei, se spune că macrofagele sunt „activate" şi astfel sunt capabile să intre în tumoră, unde poate apărea o distrugere specifică a celulelor tumorale.16,17.

Compuşii cumarinici ai angelicei şi polizaharidele extractului apos de angelica japoneză au demonstrat activitate imunomodulatoare şi antitumorală. S-a dovedit că au activitate mitogenă asupra limfocitelor B, activitate producătoare de interferon, activitate antitumorală şi activitate de activare a complementului (atât calea clasică, cât şi cea alternativă). componente polizaharide, deoarece s-a demonstrat că aceşti compuşi exercită efecte antitumorale asupra modelelor experimentale de tumori in vivo şi efecte inhibitoare asupra invaziei şi metastazelor celulelor canceroase in vitro.26'28 Relaţia timp-efect a răspunsului citokinei sugerează, de asemenea, că macrofagele şi celulele natural killer implicate în imunitatea nespecifică au fost activate în primul rând de către celulele T auxiliare afectate de polichárides T helper29. În total, aceste efecte ale cumarinelor, polizaharidelor şi extractelor de Angelica sp. ar părea să susţină utilizarea istorică a angelicei ca adjuvant în terapia cancerului.

Activitate antimicrobiană

S-a demonstrat că extractele de angelica chineză au activitate antibacteriană atât împotriva bacteriilor gram-negative, cât şi împotriva bacteriilor gram-pozitive, în timp ce extractele de angelica japoneză nu au prezentat acţiune antibacteriană.8 Incoerenţa s-ar putea datora

diferitelor concentraţii de ulei esenţial ale extractelor utilizate în studii. Uleiul de A. archangelica a prezentat, de asemenea, proprietăţi antifungice şi antihelmintice semnificative, dar practic nicio activitate antibacteriană.4,30,31 Deoarece alte plante medicinale au o activitate antimicrobiană mult mai mare, Angelica spp. ar fi considerat un agent mai puţin decât optim dacă se doreşte acest efect.

P APLICAŢIE CLINICĂ

Angelica spp. au fost utilizate în întreaga lume pentru a trata afecţiuni ample. În prezent, se pare că A. archangelica şi A. atropurpurea sunt cele mai indicate ca expectorante, antispastice şi carminative în tratamentul afecţiunilor respiratorii, gazelor şi spasmului abdominal. Angelica chineză (A. sinensis sau polymorpha) şi angelica japoneză (A. acutiloba) par cele mai utile în tratamentul tulburărilor menstruaţiei, menopauzei (în special bufeurile), afecţiunilor atopice, spasmului muscular netezi (de exemplu, crampe uterine, migrene, spasm abdominal) şi, eventual, ca adjuvant imunostimulator în terapia cancerului.

Menopauza

De departe cea mai populară utilizare a Angelica spp. a fost folosirea A. sinensis în tratamentul tulburărilor de menopauză. Deşi un studiu dublu-orb, controlat cu placebo la femei nu a arătat niciun beneficiu semnificativ, utilizarea tradiţională a angelica a fost în combinaţie cu alte plante. Preparatul folosit (un extract apos uscat) lipsea în mod clar de unii dintre compuşii volatili importanţi, deşi era standardizat pentru conţinutul de acid ferulic.32 Un studiu efectuat în China a arătat că o combinaţie de A. sinensis, Paeonia lactiflora, Ligusticum monnieri, Atractylodes chinensis, Sclerotium poriae şi Alicylodes orientalis a fost eficientă în experienţa feminină%20. simptome de menopauză.33 Deşi nu este dublu-orb, acest studiu arată promiţător pentru utilizarea angelica în gestionarea simptomelor menopauzei. Interesant este că într-un studiu in vitro cu os uman, extractul apos de A. sinensis stimulează direct proliferarea, activitatea fosfatazei alcaline, secreţia de proteine şi sinteza colagenului de tip I într-o manieră dependentă de doză.34

De asemenea, într-un studiu dublu-orb, combinaţia de 100 mg angelica, 60 mg izoflavone de soia şi 50 mg extract de cohosh negru a redus semnificativ migrenele menstruale.35

Recent, aspectul estrogenic al dong quai a fost pus sub semnul întrebării pentru femeile cu cancer de sân dependent de estrogen. Studiile in vitro au arătat că extractul apos de dong quai a stimulat creşterea celulelor canceroase de sân, ducând la precauţie faţă de utilizarea sa în preparatele din plante pentru tratamentul simptomelor peri- sau postmenopauzei, în special la femeile cu cancer de sân, în aşteptarea studiului ulterioar.36

P DOZARE

Rădăcină sau rizom uscat: 1 până la 2 g pe cale orală sau prin perfuzie, de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 2,5 până la 5 ml, de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 0,5 până la 2 ml, de trei ori pe zi

p TOXICOLOGIE

Angelica este în general considerată a fi cu toxicitate scăzută. Cu toate acestea, conține multe substanțe fotoreactive care pot induce fotosensibilitate. Acest lucru trebuie reținut atunci când utilizați orice plantă umbeliferă. Această activitate fotoreactivă poate fi utilizată terapeutic în tratamentul vitiligoului și psoriazisului.

Utilizarea Angelica spp., în special A. sinensis, la bărbați poate duce la ginecomastie.37

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Specia Angelica poate interfera cu anticoagulantele. Deși studiile la animale nu au arătat nicio variație semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai warfarinei după tratamentul cu dong quai fie pentru administrarea în doză unică, fie pentru concentrații de warfarină la starea de echilibru, a existat un singur caz în care dong quai ar putea fi responsabil pentru creșterea raportului internațional normalizat la femeile aflate pe termen lung cu coumadin, ceea ce indică faptul că este necesară monitorizarea pacienților cu anticoagulant. terapie.38

REFERINȚE

Hikino H. Cercetări recente asupra plantelor medicinale orientale. Eco Med Plant Res. 1985;1:53-85.

Zhao KJ, Dong TT, Tu PF și colab. Evaluarea genetică moleculară și chimică a radix Angelica (Danggui) în China. J Agric Food Chim. 2003;51:2576-2583.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:43-44.

Leung AY. Enciclopedie a ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente și produse cosmetice. New York: Wiley; 1980:28-29.

Duke JA, Ayensu ES. Plante medicinale din China. Algonac, MI: Publicații de referință; 1985:74-77.

Îndurerați MA. pe bază de plante modernă. New York: Dover Publications; 1971:35-40.

Lust J. Cartea cu plante medicinale. New York: Bantam Books; 1974:97-99.

Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. Evaluarea activității estrogenice a extractelor de plante pentru tratamentul potențial al simptomelor menopauzei. J Agric Food Chim. 2001;49:2472-2479.

Yoshiro K. Acţiunile fiziologice ale tang-kuei şi conidiumului. Bull Oriental Healing Arts Inst SUA. 1985;10: 269-278.

Harada M, Suzuki M, Ozaki Y. Efectul rădăcinii de angelica japoneză şi al rădăcinii de bujor asupra contracţiei uterine la iepure in situ.

J Pharmacobiodyn. 1984;7:304-311.

Circosta C, Pasquale RD, Palumbo DR, et al. Activitatea estrogenică a extractului standardizat de Angelica sinensis. Phytother Res. 2006;20:665-669.

Thastrup O, Fjalland B, Lemmich J. Proprietăţi vasodilatatoare coronariene, spasmolitice şi inhibitoare ale cAMP-fosfodiesterazei dihidropiranocumarinelor şi dihidrofuranocumarinelor. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1983;52:246-253.

Tanaka S, Ikeshiro Y, Tabata M, et al. Substanţe antinociceptive din rădăcinile Angelica acutiloba. Arzneimittelforschung. 1977;27:2039-2045.

Tanaka S, Kano Y, Tabata M, et al. [Efectele extractelor „Toki" (Angelica acutiloba Kitawaga) asupra contorsionării şi permeabilităţii capilare la şoareci (efecte analgezice şi antiinflamatorii).] Yakugaku Zasshi. 1971;91:1098-1104:

[în japoneză].

Sung CP, Baker AP, Holden DA, et al. Efectul extractelor de Angelica polymorpha asupra producţiei de anticorpi reaginici. J Nat Prod. 1982;45:398-406.

Casley-Smith JR. Acţiunile benzopirenelor asupra sistemului sanguin-ţesut-limfatic. Folia Angiol. 1976;24:7-22.

Berkarda B, Bouffard-Eyuboglu H, Derman U. Efectul derivaţilor de cumarină asupra sistemului imunologic al omului. Acţiunile agenţilor. 1983;13:50-52.

Ohno N, Matsumoto S, Suzuki I, et al. Caracterizarea biochimică şi fizico-chimică a unui mitogen obţinut dintr-un medicament brut oriental, Tohki (Angelica actiloba Kitagawa). J Pharmacobiodyn. 1983;6:903-912.

Yamada H, Kiyohara H, Cyong JC şi colab. Studii asupra polizaharidelor din Angelica acutiloba. Partea 1. Fracţionarea şi proprietăţile biologice ale polizaharidelor. Planta Med. 1984;50:163-167.

Yamada H, Kiyohara H, Cyong JC şi colab. Studii asupra polizaharidelor din Angelica acutiloba-IV. Caracterizare

a unui arabinogalactan anti-complementar din rădăcinile Angelica acutiloba Kitagawa. Mol Immunol. 1985;22: 295-304.

Kumazawa Y, Mizunoe K, Otsuka Y. Polizaharidă imunostimulatoare separată din extract de apă fierbinte de Angelica acutiloba Kitagawa (Yamato Tohki). Imunologie. 1982;47:75-83.

Lu S, Huang H, Wu S. [Efectele de reglare ale Angelica sinensis asupra funcţiei imune eritrocitare şi IL-2 la şoareci. Zhong Yao Cai.] 1997;20:301-303:[în chineză].

Weng XC, Zhang P, Gong SS şi colab. Efectul agenţilor de imuno-modulaţie asupra producţiei de IL-2 murină. Immunol Invest. 1987;16:79-86.

Haranaka K, Satomi N, Sakurai A, et al. Activităţile antitumorale şi producţia factorului de necroză tumorală a medicamentelor tradiţionale chinezeşti şi a medicamentelor brute. Cancer Immunol Immunother. 1985;20:1-5.

Shan JJ, Wang Y, Wang SC şi colab. Efectul polizaharidelor Angelica sinensis asupra proliferării limfocitelor şi inducerii IFN-gamma. Yao Xue Xue Bao. 2002;37:497-500:[în chineză].

Shang P, Qian AR, Yang TH şi colab. Studiu experimental al efectelor antitumorale ale polizaharidelor din Angelica sinensis. World J Gastroenterol. 2003;9:1963-1967.

Zheng M, Wang YP. [Studiu experimental asupra efectului polizaharidei Angelica în proliferarea inhibitorie şi inducerea diferenţierii celulelor K562.] Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2002;22:54-57:[în chineză].

Sun Y, Tang J, Gu X şi colab. Polizaharide solubile în apă din Angelica sinensis (Oliv.) Diele: preparare, caracterizare şi bioactivitate. Int J Biol Macromol. 2005;36:283-289.

Yang T, Jia M, Meng J şi colab. Activitatea imunomodulatoare a polizaharidei izolate din Angelica sinensis. Int J Biol Macromol. 2006;39:179-184.

Rhee JK, Woo KJ, Baek BK şi colab. Screeningul medicamentelor brute chinezeşti wormicide pe Clonorchis sinensis. Am J Chin Med. 1981;9:277-284.

Opdyke DL. Ulei de rădăcină de angelica. Food Cosmet Toxicol. 1975;13:713-714.

Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Are dong quai efecte estrogenice la femeile aflate în postmenopauză? Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril. 1997;68:981-986.

Chang HM, Dar PPH, eds. Farmacologie şi aplicaţii ale materiei medicale chinezeşti. Vol. 1. Singapore: World Scientific; 1987:489-505.

Yang Q, Populo SM, Zhang J, et al. Efectul Angelica sinensis asupra proliferării celulelor osoase umane. Clin Chim Acta. 2002;324:89-97.

Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Studiu randomizat, controlat al fitoestrogenului în tratamentul profilactic al migrenei menstruale. Biomed Pharmaco- ther. 2002;56:283-288.

Lau CB, Ho TC, Chan TW, et al. Utilizarea dong quai (Angelica sinensis) pentru a trata simptomele peri- sau postmenopauză la femeile cu cancer de sân: este adecvată? Menopauza. 2005;12:734-740.

Goh SY, Loh KC. Ginecomastie şi tonic pe bază de plante „Dong Quai". Singapore Med J. 2001;42:115-116.

Pagina 2 RL, Lawrence JD. Potenţarea warfarinei de către dong quai. Farmacoterapia. 1999;19:870-876.

Artemisia absinthium (Pelin)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) şi Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Artemisia absinthium (familia: Asteraceae)

Denumiri comune: pelin

P DESCRIERE GENERALĂ

Artemisia absinthium apare în general ca un subarbust peren aromat, semi-lemnos, care ajunge până la 1 m înălţime, în special în habitatul său nativ mediteranean. Frunzele şi florile sunt folosite ca medicament.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Părţile aeriene ale pelinului conţin două componente considerate cele mai importante pentru activitatea sa medicinală: 0,15% până la 0,4% ulei volatil şi 0,2% până la 1,5% lactone sesquiterpenice.1 Uleiul volatil este cel mai notoriu pentru conţinutul său de terpenoizi a- şi IThhujonc, având în vedere potenţiala neurotoxicitate a acestor compuşi. Se crede că alfa-tuiona este mult mai toxică şi este prezentă ca 0,53% până la 1,22% din uleiul volatil, comparativ cu 17,5% până la 42,3% din |-tuyonă.2 Mai multe chemotipuri de pelin depind de mediul de creştere, iar doar unele conţin tuyonă - altele au trans-oxisabină, cis-abină sau oxiepacetat. în schimb, acetat de crizantenil.1 Lactonele sesquiterpenice majore prezente sunt absintina, artabsina, matricina şi anabsintina (Figurile 66-1 până la 66-3).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Pelinul a fost folosit istoric ca amar digestiv în sistemele tradiţionale de plante ale diferitelor societăţi din jurul habitatului său nativ mediteranean. Papirusul Ebers, un tratat de medicină egiptean şi una dintre cele mai vechi scrieri existente (circa 1550 î.Hr.), menţionează pelinul. Pliniu cel Bătrân a discutat despre utilizarea pelinului pentru a elimina paraziţii, aşa cum se reflectă în numele comun al plantei, în secolul I d.Hr.

Aspectele medicinale ale majorităţii istoriei pelinului sunt, din păcate, umbrite de dezvoltarea absintului la sfârşitul secolului al XVIII-lea. Relatarea standard a creşterii absintului, o lichior derivată parţial din pelin, începe cu expatriatul francez Pierre Ordinaire, care se presupune că a dezvoltat prima reţetă de absint în 1792 în Elveţia. înainte. Se pare că absintul a fost făcut prin infuzarea de pelin, rădăcină de angelica de grădină, fructe de anason şi plantă de maghiran în etanol; distilarea lor; şi adăugarea altor arome, inclusiv uleiuri volatile.3 Produsul rezultat a fost verde strălucitor şi intens amar, a format un precipitat alb şi a avut un conţinut ridicat de alcool (50% până la 80%).4

Henri Dubied şi ginerele său Henri Louis Pernod au cumpărat formula lui Ordinaire şi au început să producă cantităţi mari de absint la distileria Pernod Fils.4 Un client pentru produsul lor a fost armata franceză, care a invadat Algeria între 1844 şi 1847 şi a eliberat în mod regulat absint trupelor pentru a ajuta la prevenirea şi tratarea dizenteriei. Aceste trupe se pare că s-au întors în Franţa cu un gust pentru absint şi au crescut popularitatea băuturii.

Deşi iniţial absintul a fost cel mai popular în rândul oamenilor din clasele de jos, a prins în rândul intelectualităţii în anii 1860 şi 1870, o perioadă de ferment cultural, în special la Paris. Parizienii se adunau în cafenele pentru a sorbi absint, adesea diluat turnând apă rece peste un cub de zahăr ţinut într-o lingură perforată într-un pahar.

FIGURA 66-1 Alfa-tuyonă.

FIGURA 66-2 Beta-tuyonă.

conţinând o doză de absint.5 Numeroşi artişti celebri ai vremii au băut în mod regulat absint, inclusiv Vincent van Gogh, a cărui nebunie a fost pusă (fără dovezi) pe seama obiceiului său de absint.

Popularitatea tot mai mare a absintului, combinată cu un incendiu la distileria Pernod Fils în 1901, a dus la o creştere a produselor asemănătoare absintului pe piaţă. Din păcate, aceste produse de imitaţie au fost adesea făcute cât mai ieftin prin simpla amestecare a uleiurilor volatile cu alcool, adăugând diferiţi agenţi de colorare pentru a da nuanţa verde adecvată (inclusiv sulfat de cupru) şi clorură de antimoniu pentru a crea aspectul precipitatului alb format în absint adevărat. Acest sindrom a fost rezultatul excesului de absint cronic şi a

inclus explozii de agresivitate violentă urmate de depresie prelungită, tremur, halucinaţii, convulsii şi deces.5 Cu toate acestea, prezenţa pe piaţă a produselor de absint adulterate, de calitate scăzută, cu conţinut ridicat de etanol şi incapacitatea de a distinge efectele abuzului de etanol de anumite amestecuri a făcut dificil să fie exact abuzul de etanol în amestec. provocând absintism. Nivelurile pretinsei neurotoxină tuyonă din absintul adevărat au fost de 2 până la 4 mg per băutură, cu mult sub nivelurile de 10 mg/kg necesare pentru a induce leziuni neurologice în numeroase experimente pe animale.6 La începutul secolului al XX-lea, absintul a fost interzis în cea mai mare parte a Europei şi a Statelor Unite. Absintul, de obicei cu limite privind conţinutul de tuyonă, este acum legal din nou în multe locuri, inclusiv în Europa şi Statele Unite.

Eclecticii considerau pelinul ca un tonic digestiv util în dispepsia atonică, ca un tratament potenţial pentru viermi rotunzi şi pentru aplicare topică pe entorse şi vânătăi.7 Pericolele absinthemului erau bine cunoscute acestor medici naturisti americani de la începutul secolului, dar nu păreau clare cu privire la diferitele elemente problematice discutate în istoria anterioară a absinthei.

FARMACOLOGIE

Acţiunile pelinului au fost studiate în trei domenii majore: efecte digestive, efecte antiparazitare şi efecte asupra sistemului nervos central. Dovezile tot mai mari sugerează că este, de asemenea, un inhibitor puternic al factorului de necroză tumorală. Diverse efecte raportate ale a- şi Ş-tujonei izolate pot fi, de asemenea, relevante pentru efectele pelinului.

Efecte digestive

Într-un studiu clinic controlat, s-a demonstrat că tinctura de pelin şi tinctura de pelin fără tuyonă cresc semnificativ secreţia bilei şi a enzimelor pancreatice la oameni în comparaţie cu apa.8 Nivelurile de secreţie au fost evaluate intraduodenal. Aceste efecte par a fi comune multor ierburi amare care conţin lactone sesquiterpenice. Extractul de pelin a avut un efect antidiareic modest la un model de şobolan fără legătură cu infecţia.8a

Efecte hepatice

Pretratarea şoarecilor cu 500 mg/kg de extract de pelin a scăzut letalitatea 100% a 1 g/kg acetaminofen la 20%.9 Toxicitatea tetraclorurii de carbon a fost redusă şi prin pretratarea şobolanilor cu pelin. Administrarea a 500 mg/kg extract de pelin la şobolani la 6 ore după doze toxice, dar subletale de acetaminofen (dar nu tetraclorura de carbon) a redus semnificativ afectarea hepatică. Un extract apos de pelin a protejat şoarecii împotriva leziunilor hepatice mediate de tetraclorură de carbon şi imun, parţial prin reducerea oxidării şi parţial prin inhibarea factorului de necroză tumorală-a şi a interleukina-1.9a.

Efecte antiparazitare

Pelinul nu pare să conţină aceiaşi constituenţi activi ca şi Annie dulce, în special artemisinina, totuşi extractele apoase de pelin au arătat efecte antimalarice in vitro.10 La

şoareci, administrarea orală de extracte folosind etanol de pelin 95% s-a dovedit a avea un efect schizonticid puternic împotriva Plasmodium berghei, deşi nu la fel de puternică ca şi activitatea multidrumului pelin. P falciparum rezistent a fost demonstrat in vitro.11a

S-a raportat că extractele brute de pelin inhibă alte organisme in vitro sau la animale, inclusiv Trypanosoma brucei, Trichinella spiralis şi nematozii.116 Cu toate acestea, extractul brut de pelin a fost ineficient în tratarea infecţiei cu nematodul Haemonchus contortus.11c-11e.

Extractele in vitro, apoase şi etanolice de pelin au inhibat puternic creşterea amebei Naegleria fowleri.12 Cea mai mică concentraţie a unui extract de lactonă sesquiterpenică din pelin care a inhibat creşterea amebelor până la 50% sau mai puţin decât cea a martorilor a fost de 31,9 mg/mL, comparativ cu B amphoterim. Aparent, cercetările din India au arătat un efect pentru pelin împotriva Entamoeba histolytica, dar detaliile acestei publicaţii nu au putut fi obținute.13

Efecte neurologice

Asemănări structurale şi biosintetice au fost observate de multă vreme între a- şi Ş-tuyonă şi tetrahidrocannabinol din Cannabis sativa (marijuana).14 Deşi tuyona leagă slab receptorii canabinoizi la animale şi receptorii umani in vitro, nu pare să-i activeze.15 De asemenea, uleiul de pelin nu a reuşit să aibă activitate semnificativă în această analiză. Pretinsele efecte halucinogene şi epileptogene ale Thujone au fost infirmate.15a Un extract de pelin cu etanol de 80% a fost un agonist puternic al receptorilor colinergici muscarinic şi nicotinic in vitro.16 Extracte metanolice de pelin la concentraţii de 100 până la 200 mg/kg după pierderi semnificative de memorie arterială cerebrală şi reducerea semnificativă a pierderilor de memorie arterială motorie. sobolani.16a

P APLICAȚII CLINICE

Pelinul a fost aprobat oficial de Comisia Germană E pentru tratamentul pacienţilor cu dispepsie, pierderea poftei de mâncare şi dischinezie biliară.17 Articolul8 discutat în secţiunea „Farmacologie” care arată că pelinul ar putea creşte secreţiile digestive sprijină utilizarea pelinului pentru pierderea poftei de mâncare, deşi este necesară o muncă mult mai specifică pentru o dovadă definitivă a eficacităţii.

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, în boala Crohn, a constatat că extractul de pelin, standardizat la 0,2% până la 0,38% absintină şi 0,25% până la 0,52% ulei volatil total (fără tuionă), într-o bază de petale de trandafir, cardamom şi gumă de mastic sau ghimbir, previne recăderea mai eficientă (500 mg pe zi)3. săptămâni.17a Toţi pacienţii au fost renunţaţi la corticosteroizi după 2 săptămâni de tratament. La o doză de 750 mg de 3 ori pe zi, s-a demonstrat că acelaşi extract scade nivelul de TNF-a la pacienţii cu boala Crohn pe parcursul a 6 săptămâni.176

Într-un studiu necontrolat, acelaşi extract menţionat mai devreme, în doză de 600 mg de 3 ori pe zi la 10 pacienţi cu nefropatie imunoglobulină A care nu răspunde la medicamentele imunosupresoare, a fost eficient în scăderea proteinuriei şi a tensiunii arteriale peste 6 luni.

p DOZAJE

Pelinul este folosit în principal în trei forme - ceai, tinctură şi capsule. Uleiul volatil nu trebuie folosit. O doză tipică de ceai este de 1 g (1 până la 2 linguriţe) frunză şi floare uscate per cană de apă, înmuiate timp de 10 până la 15 minute.18 Ceaiul trebuie acoperit în timpul înmuiării pentru a reţine cât mai mulţi constituenţi volatili posibil. O ceaşcă de ceai se sorbeşte înainte de masă de trei ori pe zi. Thujona nu este solubilă în apă, astfel încât extractele apoase din plantă sunt în general sărace în tuyonă. O doză tipică de tinctură este de 0,5 până la 1 ml de 3 ori pe zi amestecată cu

la 4 oz apă, sorbită înainte de mese. O doză tipică de capsulă este de 2 to

g/zi în doze divizate.19

p TOXICITATE

Deşi pelinul este atribuit multă toxicitate, acum se pare că acesta este în mare parte rezultatul unei metodologii slabe de cercetare la începutul secolului al XX-lea şi al confundării inadecvate a uleiului volatil de pelin şi absintului.15a Orice toxicitate atribuită utilizării diferitelor forme de băutură absint nu trebuie confundată cu utilizarea de ceaiuri sau tincturi medicinale. Alfa-tujona este considerată o neurotoxină şi un compus convulsivant.20 Beta-tujona, prezentă în cantităţi mult mai mari în pelin, este în general considerată mult mai puţin toxică.21 La şoareci, a- şi Ş-tujona au antagonizat receptorii A acidului y-aminobutiric şi au indus convulsii.22 Alfa-tujona a fost un convulsiv mult mai mare în acest studiu. Acest studiu a confirmat descoperirile anterioare conform cărora Thujona este rapid metabolizată de ficat şi îndepărtată din organism la animale.23

Un bărbat de 31 de ani care a băut 10 ml de ulei volatil de pelin, crezând în mod eronat că este identic cu absintul, a devenit agitat, belicos şi incoerent şi a dezvoltat crize tonico-clonice. Insuficienţa cardiacă congestivă s-a dezvoltat, în parte din cauza alcalinizării agresive. La şaptesprezece zile de la externare din spital şi-a revenit complet.

Aceste efecte nu au fost niciodată documentate să apară la pacienţii trataţi cu doze rezonabile de extracte medicinale sau de pelin brut. Într-o practică medicală naturistă, au fost identificaţi nouă pacienţi pe o perioadă de 3 ani care au fost trataţi cu o formulă amară, inclusiv tinctură de pelin 11%, în general ca tratament pentru dispepsie sau malabsorbţie.25 Administraţi în doză de 1 linguriţă (5 ml) de 3 ori pe zi, pacienţii ar fi fost expuşi la tinctură de pelin de aproximativ 3 ori pe zi timp de aproximativ 3 luni pe zi, timp de 500 ml de tinctură de pelin. Pentru cei opt pacienţi cu date de laborator disponibile, nu au existat dovezi de afectare renală, hepatică sau de altă natură. Un pacient a arătat o îmbunătăţire a nivelului seric al enzimelor hepatice în timp ce a luat formula bitter. Niciunul dintre pacienţi nu a dezvoltat convulsii sau alte semne sau simptome de neurotoxicitate.

Deşi retrospectiv, acest studiu a susţinut ideea că pelinul în această formă şi la această doză este sigur pentru utilizare la adulţi ca ajutor digestiv.

Thujona stimulează 5-aminolevulinat sintetaza in vitro, ducând la creşteri mari ale nivelurilor de porfirine.26 Deşi pare probabil că nivelurile porfirogene de tuyonă ar putea fi atinse prin consumul unor volume mari de absint, nivelurile de aport de tinctură de pelin sunt mult mai scăzute şi este puţin probabil să conducă la astfel de niveluri ridicate. Efectele porfirogene nu au fost documentate clar ca fiind induse de pelin la om, deşi tuyona şi ierburile care conţin tuyonă, cum ar fi pelinul, ar trebui evitate de către persoanele cu porfirie până când sunt disponibile mai multe informaţii.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu există interacţiuni medicamentoase confirmate pentru pelin. Ar trebui evitată în combinaţie cu abuzul cronic de etanol din cauza rapoartelor istorice referitoare la absint. Având în vedere dozele mici de tincturi utilizate, aceasta nu ar trebui să reprezinte nicio ameninţare pentru sănătate legată de ingestia de etanol. Pelinul poate avea efecte porfirogene sinergice cu alte medicamente care pot induce atacuri porfirice, inclusiv barbituricele, hidantoinele şi carbamazepina.

REFERINŢE

Bisset NG, Wichtl M, eds. Medicamente din plante şi fitofarmaceutice. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994:45-48.

Lawrence BM, ed. Parfumier şi aromatizant. Uleiuri esenţiale 1992-1994. Arome naturale şi materiale parfumate. Carol Stream, IL: Allured Publishing Corporation; 1995:11-14.

Vogt DD. Absinthium: un drog de abuz din secolul al XIX-lea. J Etnofarma- col. 1981;4:337-342.

Vogt DD, Montagne M. Absinthe: în spatele măştii de smarald. Int J Addict. 1982;17:1015-1029.

Haines JD. Absinthe — întoarcerea zânei verzi. J Okla State Med Asoc. 1998;91:406-407.

Tisserand R, Balacs T. Siguranţa uleiurilor esenţiale: un ghid pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995.

Felter HW. Materia eclectică medicală, farmacologie şi terapie. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1922, retipărit 1998.

Baumann IC, Glatzel H, Muth HW. Studii privind efectele pelinului (Artemisia absinthium L.) asupra secretiei de bila si suc pancreatic la om. Z Allgemeinmed. 1975;51:784-791.

8a. Calzada F, Arista R, Perez H. Efectul plantelor utilizate în Mexic pentru a trata tulburările gastrointestinale asupra hiperperistalismului indus de cărbune-gumă de salcâm la şobolani. J Etnofarmacol. 2010;128:49-51.

Gilani AH, Janbaz KH. Efectele preventive şi curative ale Artemisia absinthium asupra acetaminofenului şi hepatotoxicităţii induse de CCl4. Gen Pharmacol. 1995;26:309-315.

9a. Amat N, Upur H, Blazekovic B. Activitatea hepatoprotectoare in vivo a extractului apos de Artemisia absinthium L. împotriva leziunilor hepatice induse chimic şi imunologic la şoareci. J Etnofarmacol. 2010;131:478-484.

Hernandez H, Mendiola J, Torres D şi colab. Efectul extractelor apoase de Artemisia asupra culturii in vitro de Plasmodium falciparum. Fitoterapia. 1990;61: 540-541.

Zafar MM, Hamdard ME, Hameed A. Screening-ul Artemisia absinthium pentru efectele antimalarice asupra Plasmodium berghei la şoareci: un raport preliminar. J Etnofarmacol. 1990;30:223-226.

lla. Ramazani A, Sardari S, Zakeri S, et al.

Studiu antiplasmodial şi fitochimic in vitro a cinci specii de Artemisia din Iran şi activitatea in vivo a două specii. Parazitol Res. 2010;107:593-599.

llb. Nibret E, Wink M. Componente volatile ale a patru extracte din specii de Artemisia etiopiene şi activităţile lor antitripanosomale şi citotoxice in vitro. Fitomedicina. 2010;17:369-374.

llc. Squires JM, Ferreira JF, Lindsay DS şi colab. Efectele extractelor de artemisinina şi Artemisia asupra Haemonchus contortus la gerbili (Meriones unguiculatus). Vet Parasitol. 2011;175:103-108.

lld. Caner A, Doskaya M, Degirmenci A, et al. Comparaţia efectelor Artemisia vulgaris şi Artemisia absinthium în creştere în vestul Anatoliei împotriva trichinelozei (Trichinella spiralis) la şobolani. Exp Parasitol. 2008;119:173-179.

11e. Tariq KA, Chishti MZ, Ahmad F, et al. Activitatea antihelmintică a extractelor de Artemisia absinthium împotriva nematodelor ovine. Vet Parasitol. 2009;160: 83-88.

Mendiola J, Bosa M, Perez N, et al. Extractele de Artemisia abrotanum şi Artemisia absinthium inhibă creşterea Naegleria fowleri in vitro. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1991;85:78-79.

Tahir M, Khan AB, Siddiqui MMH. Efectul Artemisia absinthium Linn în amebiaza intestinală acută. Prezentat la Conferința de Farmacologie și Simpozionul pe medicamente din plante. New Delhi, India. 15 martie 1991.

del Castillo J, Anderson M, Rubottom GM. Marijuana, absint și sistemul nervos central. Natură. 1975;253: 365-366.

Meschler JP, Howlett AC. Thujona prezintă o afinitate scăzută pentru receptorii canabinoizi, dar nu reușește să evoce răspunsuri canabimimetice. Pharmacol Biochem Behav. 1999;62:473-480.

15a. Padosch SA, Lachenmeier DW, Kroner LU. Absintism: un sindrom fictiv din secolul al XIX-lea cu impact actual. Politica de prevenire a abuzului de substanțe. 2006;1:14.

Wake G, Court J, Pickering A, et al. Activitatea receptorilor de acetilcolină SNC în plantele medicinale europene utilizate în mod tradiţional pentru a îmbunătăţi memoria defectuoasă.

J Etnofarmacol. 2000;69:105-114.

16a. Bora KS, Sharma A. Efectul neuroprotector al Artemisia absinthium L. asupra ischemiei focale și leziunii cerebrale induse de reperfuzie. J Etnofarmacol. 2010;129:403-409.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, eds. Monografiile complete ale Comisiei E germane: ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Austin, TX: Consiliul botanic american; 1998: 232-233.

17a. Omer B, Krebs S, Omer H, et al. Efectul de economisire a steroizilor al pelinului (Artemisia absinthium) în boala Crohn: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Fitomedicina. 2007;14:87-95.

17b. Krebs S, Omer TN, Omer B. Pelin (Artemisia absinthium) suprimă factorul de necroză tumorală alfa și accelerează vindecarea la pacienţii cu boala Crohn - un studiu clinic controlat. Fitomedicina. 2010;17:305-309.

17c. Krebs S, Omer B, Omer TN, et al. Pelin (Artemisia absinthium) pentru nefropatia IgA în stadiu incipient cu răspuns slab: un studiu pilot necontrolat. Am J Rinichi Dis. 2010;56:1095-1099.

Windholz M, Budavari S, Blumetti RF,

et al, eds. Indicele Merck. Rahway, NJ: Merck & Co; 1983.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. a 2-a ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002:798-799.

Rezumatul datelor pentru selecţia chimică alfa-tujona 546-80-5. Programul Național de Toxicologie. Disponibil online la http://ntp.niehs.nih. gov/?objectid=03DB8C36-E7A1-9889- 3BDF8436F2A8C51F. Accesat 13.10.2011.

Arnold WN. Vincent van Gogh şi legătura tujonă. JAMA. 1988;260:3042-3044.

Hold KM, Sirisoma NS, Ikeda T, et al. Alfa-tuyonă (componenta activă a absintului): modularea receptorului de tip A acid gamma-aminobutiric şi detoxifiere metabolică. Proc Natl Acad Sci US A. 2000;97:3826-3831.

Hold KM, Sirisoma NS, Casida JE. Detoxifierea alfa- şi beta-thujonelor (ingredientele active ale absintului): specificitatea locului şi diferenţele de specie în oxidarea citocromului p450 in vitro şi in vivo. Chem Res Toxicol.

2001;14:589-595.

Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Otravă on-line — insuficienţă renală acută cauzată de uleiul de pelin achiziţionat prin internet. N Engl J Med. 1997;337:825-827.

Heron S, Yarnell E. Analiza retrospectivă a siguranţei ierburilor amare cu accent pe Artemisia absinthium L (pelin). J Naturopat Med. 2000;9:32-39.

Bonkovsky HL, Cable EE, Cable JW şi colab. Proprietăţi porfirogene ale terpenelor camfor, pinen şi tuyonă. Biochem Pharmacol. 1992;43:2359-2368.

Artemisia annua (Pelin dulce)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) şi Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Artemisia annua (familia: Asteraceae)

Nume comune: pelin dulce, dulce Annie, qing hao

P DESCRIERE GENERALĂ

Genul Artemisia este numit după zeiţa greacă Artemis, care se pare că a folosit o plantă din gen şi i-a dat numele.

p COMPOZIŢIA CHIMĂ

Pelinul dulce conţine mai multe lactone sesquiterpene trioxan, în special artemisinina (cunoscută şi sub numele de qinghaosu), dar şi deoxiartemisinina, acidul artemisinic şi arteannuin-B.1 Aceşti compuşi dau plantei un gust amar distinctiv. O punte de peroxid în artemisinina este vitală în efectele antimalarice ale compusului (Figura 67-1).2 Artemisinina este rapid şi uşor redusă la dihidroartemisinină în organism. Dihidroartemisinina pare a fi metabolitul activ al artemisininei şi al tuturor derivaţilor sintetici de artemisinină dezvoltaţi până în prezent (Figura 67-2).3

Pelinul dulce conţine, de asemenea, o serie de flavonoide.1 Cercetările in vitro sugerează că aceste flavonoide potenţează activitatea antimalarică a lactonelor sesquiterpenice.4

Trei derivaţi semisintetici ai artemisininei sunt disponibili pe scară largă pentru utilizare: artemeter, artesunat şi arteeter.3 Artemether este un Ş-epimer lipofil al dihidroartemisininei şi se administrează intramuscular. Artesunatul este un compus hemisuccinat hidrofil administrat oral sau prin injecţie. Arteeterul este un derivat de eter etilic al dihidroartemisininei şi este lipofil (Figura 67-3).

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Planta, cunoscută de chinezii antici ca qing hao, a fost recomandată pentru tratamentul febrei încă din anul 341 d.Hr., aşa cum este scris în manualul de prescripţie pentru urgenţe, Zhou Hou Bei Ji Fang de Ge Heng.3 Qing hao a fost prescris în medicina tradiţională chineză pentru alte probleme cu cel puţin 500 de ani înainte, pe baza înregistrărilor scrise existente.

Qinghaosu, cunoscut sub numele de artemisinin în Occident, a fost izolat şi identificat în qing hao în anii 1970 în China.5 A fost investigat în detaliu şi a fost determinat că are o activitate antimalarică excelentă.

FARMACOLOGIE

Efecte antimalarice

Dihidroartemisinina se acumulează de preferinţă în eritrocite, iar eritrocitele infectate cu malarie se acumulează de 300 de ori mai mult decât eritrocitele neinfectate.6 Deoarece compuşii artemisininei activi par să fie transformaţi toţi în dihidroartemisinină in vitro şi apoi acţionează aşa cum sa menţionat anterior, toţi aceşti compuşi ajung în cele din urmă în eritrocite.

Artemisinina şi moleculele înrudite par să acţioneze parţial prin generarea de radicali liberi, ducând la deteriorarea membranelor mai multor organisme parazite.7 Acest lucru duce la moartea rapidă a tuturor stadiilor paraziţilor malariei.8 Deoarece prezenţa unei punţi de peroxid oxidant pare esenţială pentru activitatea compuşilor artemisininei,

FIGURA 67-1 Artemisinina.

FIGURA 67-2 Dihidroartemisinina.

Artemeter: R=CH3

Arteeter: R=C2H5

Artesunat de sodiu: R=COCH2CH2CO2Na

FIGURA 67-3 Derivaţi de artemisinină (artesunat, artemeter şi arteeter).

ipoteza oxidativă este susţinută în continuare. Importanţa fierului pentru acest proces este neclară. Unii cercetători sugerează că chelatorii de fier, cum ar fi deferioxamina, cresc de fapt activitatea artemisininei in vitro.9

Compuşii artemisininei sunt sinergici cu multe alte medicamente antimalarice, dar nu cu toate. Dozele mici de meflochină şi artemisinină au arătat un sinergism clar in vitro faţă de Plasmodium falciparum, în timp ce dozele mai mari au arătat efecte aditive.10 Meflochina, clorochina, primachina şi tetraciclina au fost toate potenţate de artemisinină la şoarecii cu malarie; efectele pirimetaminei, cicloguanilului şi antibioticelor sulfonamide au fost toate scăzute.11

Efecte antiparazitare

Pe lângă distrugerea spp. Plasmodium, compuşii artemisininei au demonstrat activitate împotriva Schistosoma spp. şi Clonorchis sinensis. Numeroase studii pe animale arată că artemeterul şi artesunatul pot preveni şi vindeca infecţiile cu Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni şi Schistosoma haematobium)1'1 Nu este clar dacă artemisinina sau dihidroartemisinina sunt eficiente. Cu toate acestea, artemisinina şi diferitele variante semisintetice disponibile au fost toate eficiente în tratarea infecţiilor cu Clonorchis la şobolani fără semne de toxicitate.16

Efecte antineoplazice

Creşterea dovezilor sugerează că compuşii artemisininei au o activitate anticanceroasă puternică. Artemisinina şi quercetagetina 6,7,3',4'-tetrametil eter, un flavonoid găsit în pelin dulce, ambele au prezentat activitate împotriva mai multor tipuri de tumori in vitro. celulele să devină rezistente la compuşii artemisininei.18,20

O combinaţie de sulfat feros şi dihidroartemisinină sa dovedit eficientă în limitarea creşterii fibrosarcoamelor implantate la şobolani.21 Combinaţia nu pare să provoace efecte adverse. Sulfatul feros sau dihidroartemisinina administrate singure nu au fost eficiente în acest model.

p APLICAŢII CLINICE

Malarie

O meta-analiză a confirmat că artemisinina, dihidroartemisinina, artemeterul, artesunatul şi arteeterul sunt puternice, eficiente şi sigure la pacienţii cu malarie necomplicată, în comparaţie cu alţi agenţi antimalaric.22 În cazurile de malarie severă sau cerebrală, aceşti agenţi păreau a fi cel puţin la fel de eficienţi ca chinina. întrebare. Trebuie remarcat faptul că

cele mai multe studii au fost efectuate în Asia de Sud-Est, o zonă cu o incidenţă ridicată a malariei multidrogante. Utilizarea abuzivă a artemisininei şi a derivaţilor în sine (în loc să fie cuplată cu alte medicamente şi măsuri după cum ar trebui) este asociată cu creşterea rezistenţei la aceşti agenţi.24

Două studii necontrolate au investigat eficacitatea unei infuzii de frunze de pelin dulce la pacienţi împotriva malariei P. falciparum sau P malariae la două centre din Republica Democratică Congo.25 Pelinul dulce a fost cultivat local în ambele cazuri pentru a încerca să determine eficacitatea şi rentabilitatea acestei abordări în Africa. La primul studiu, au participat 22 de voluntari neînsarcinate cu vârsta peste 11 ani, cu febră mai mare de 38°C, dovezi de parazitemie şi simptome de malarie. Fiecare a primit câte 1 L dintr-o infuzie de 5 g frunze de pelin dulce în patru doze divizate timp de 5 zile. Cromatografia a arătat că aceasta a furnizat 12 mg de artemisinină total pe zi. Artemisinina are o solubilitate scăzută în apă şi acest grad ridicat de extracţie poate fi explicat cel mai bine prin prezenţa compuşilor nonartemisinin care îmbunătăţesc solubilitatea în apă a artemisininei sau sporind eficacitatea acesteia. Toţi pacienţii, cu excepţia a doi, au raportat eliminarea completă a simptomelor. Cinci dintre aceşti pacienţi au fost de acord să li se verifice zilnic frotiuri de sânge în timpul procesului. Toţi cei cinci au prezentat scăderi rapide ale numărului de paraziţi din sânge, iar în ziua a patra toţi cei cinci pacienţi au prezentat eliminarea completă a parazitemiei.

În cel de-al doilea studiu, 48 de paciente neînsarcinate cu vârsta mai mare de 11 ani, toate cu P. falciparum şi simptome de malarie, s-au oferit voluntar pentru studiu. Ceaiul a fost preparat prin fierberea a 5 g de frunze de pelin dulce în 1 L de apă timp de 5 minute, rezultând un total de 7,2 mg de artemisinină fiind livrate zilnic timp de 4 zile. În acest grup, 92% au avut eliminarea completă a parazitemiei până la sfârşitul studiului, iar 77% nu au avut simptome. Din cei 11 pacienţi (23%) care mai aveau paraziţi, doar 2 au prezentat semne de parazitemie. Doisprezece pacienţi s-au plâns de greaţă sau vărsături, sau ambele, în timpul procesului. Doza de artemisinină eliberată în acest studiu a fost substanţial mai mică decât doza zilnică tipică de artemisinină, care este de 500 până la 1.000 mg. Acest lucru sugerează cu tărie că compuşii din pelin dulce, în afară de artemisinina, au activitate antimalarică sinergică, îmbunătăţesc absorbţia artemisininei sau în alte moduri măresc eficacitatea artemisininei.

Nu se ştie dacă artemisinina ar funcţiona în acelaşi mod la persoanele care nu sunt expuse cronic la malarie. Nu există niciun motiv logic pentru care artemisinina ar preveni infecţia cu malarie, deoarece atacă o formă a parazitului care se formează după ce apare infecţia, deşi acest lucru nu pare să fi fost studiat.

Schistosomiaza

Mai multe studii dublu-orb efectuate în China şi în Coasta de Fildeş au demonstrat că artemeterul este eficient în reducerea riscului de apariţie a schistosomiazei în comparaţie cu placebo.26,27 Nu este clar dacă artemisinina sau pelinul dulce întreg ar fi, de asemenea, eficace în acest scop, dar studiile sunt justificate.

P DOZARE

Doza istorică de ceai de pelin dulce este de 5 g/1 L apă în trei până la patru doze divizate.20 Doza unei tincturi 1:5 de frunze uscate este dificil de extrapolat deoarece ar putea fi utilizată o concentraţie mai mare de etanol (60% până la 70%), ceea ce ar îmbunătăţi foarte mult capacitatea solventului de a atrage artemisinina în produsul final. O estimare aproximativă ar fi de 1 până la 3 ml de trei ori pe zi pentru un adult sănătos. Doza obişnuită de artemisinină izolată ca medicament pe bază de prescripţie medicală pentru malarie necomplicată este de 500 până la 1000 mg/zi timp de 5 zile.20,28 Alimentele nu pare să afecteze în mod semnificativ absorbţia artemisininei.29 Artemisinina şi pelinul dulce nu ar trebui să fie utilizate mai mult de 5 până la 7 zile continuu, deoarece nu mai funcţionează în acel moment.

P TOXICITATE

Singurele efecte adverse comune ale utilizării pelinului dulce sunt greaţa, pierderea poftei de mâncare şi amețelile.28 Vărsăturile sunt rare.

Efecte neurotoxice au fost observate la animalele experimentale tratate cu derivaţi de artemisinină şi la un pumn mic de oameni.30 Aceste efecte nu au fost observate în timpul utilizării pelinului dulce întreg sau a extractelor sale. Pelinul dulce trebuie evitat în timpul sarcinii şi alăptării până când sunt disponibile mai multe date privind siguranţa lui în aceste situaţii. Derivaţii de artemisinină au fost frecvent utilizaţi în siguranţă la copii, în special atunci când sunt administraţi prin supozitoare.31

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Compuşii artemisininei prezintă în general o eliminare mai rapidă a paraziţilor şi o reducere a febrei atunci când sunt combinaţi cu meflochina decât oricare dintre medicamentele administrate singure, conform unei meta-analize a studiilor clinice.18 Toxicitatea neurologică a meflochinei nu pare să fie modificată prin combinarea cu compuşii artemisininei, deşi tendinţa de a induce vărsături severe poate fi uşor diminuată.

Compuşii de artemisinină pot fi combinaţi în siguranţă cu doxiciclină şi tetraciclină, conform rezultatelor a două studii clinice, deşi cel puţin unul dintre aceste studii a sugerat că combinaţia a fost mai puţin eficientă decât artemeterul combinat cu meflochina.

Artemisinina poate interfera uşor cu sulfadoxină-pirimetamina. Într-un studiu, artemisinina prin ea însăşi a condus la eliminarea paraziţilor nesemnificativ mai rapidă decât artemisinina combinată cu sulfadoxină-pirimetamina.35 Ameliorarea febrei a fost obţinută la fel de rapid, iar efectele adverse au fost absente în ambele grupuri. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina cu siguranţă dacă există vreun efect negativ din combinarea acestor doi agenţi.

Sucul de grepfrut creşte iniţial biodisponibilitatea artemeterului oral, deşi nu opreşte scăderea inevitabilă a biodisponibilităţii acestui compus, care apare la administrarea repetată de câteva zile.36

REFERINȚE

Zheng GQ. Terpenoide şi flavonoide citotoxice din Artemisia annua. Planta Med. 1994;60:54-57.

Grupul de cercetare cooperativă din China. Studii chimice asupra qinghaosu (artemisină). Pe qinghaosu şi derivaţii săi ca antimalarice. J Tradit Chin Med. 1982;2:3-8.

Hien TT, White NJ. Qinghaosu. Lancet. 1993;341:603-608.

Elford BC, Roberts MF, Phillipson JD, et al. Potenţarea activităţii antimalarice a qinghaosu de către flavonele metoxilate. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81:434-436.

Grupul Coordonator pentru Cercetare privind Structura Qinghaosu. Un nou tip de sesquiterpenă lactonă-qinghaosu. Kexue Tongbao. 1977;22:142.

Gu HM, Warhurst DC, Peters W. Absorbţia 3H-dihidroartemisininei de către eritrocitele infectate cu Plasmodium falciparum

in vitro. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984;78:265-270.

Krungkrai SR, Yuthavong Y. Acţiunea antimalarică asupra Plasmodium falciparum a qinghaosu şi artesunat în combinaţie cu agenţi care modulează stresul oxidant. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81:710-714.

Meshnick SR. Antimalaricele artemisinine: mecanisme de acţiune şi rezistenţă. Med Trop (Marte). 1998;58:13-17.

Sibmooh N, Pipitaporn B, Wilairatana P, et al. Efectul artemisininei asupra peroxidării lipidelor şi fluidităţii membranei eritrocitelor în malarie. Biol Pharm Bull. 2000;23:1275-1280.

Bwijo B, Alin MH, Abbas N, et al. Eficacitatea combinaţiilor de artemisinină şi meflochină împotriva Plasmodium falciparum. Simularea in vitro a farmacocineticii in vivo. Trop Med Int Health. 1997;2:461-467.

Chawira AN, Warhurst DC, Robinson BL, et al. Efectul combinaţiilor de qinghaosu (artemisinină) cu medicamente antimalarice standard în tratamentul supresor al malariei la şoareci. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81:554-558.

Le WJ, You JQ, Yang YQ şi colab. Studii privind eficacitatea artemeterului în schistosomiaza experimentală. Yao Xue Xue Bao. 1982;17:187-193: [chineză].

Le WJ, You JQ, Mei JY. Efectul chimioterapeutic al artesunatului în schistosomiaza experimentală. Yao Xue Xue Bao. 1983;18:619-621: [chineză].

Xiao S, Tanner M, N'Goran EK şi colab. Investigaţii recente ale artemeterului, un agent nou pentru prevenirea schistosomiazei japonice, mansoni şi hematobie. Acta Trop. 2002;82:175-181.

Yang Y, Xiao S, Tanner M şi colab. Modificări histopatologice la Schistosoma haematobium juvenil găzduit la hamsterii trataţi cu artemeter. Acta Trop. 2001;79:135-141.

Chen RX, Qu ZQ, Zeng MA şi colab. Efectul quinhaosu şi al derivaţilor săi asupra Clonorchis sinensis la şobolani. Chin Pharm Bull. 1983;18:410-411.

Zheng GQ. Terpenoide şi flavonoide citotoxice din Artemisia annua. Planta Med. 1994;60:54-57.

Singh NP, Lai H. Toxicitatea selectivă a dihidroartemisininei şi holotransferrinei faţă de celulele cancerului de sân uman. Life Sci. 2001;70:49-56.

Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, et al. Artesunatul anti-malaria este activ şi împotriva cancerului. Int J Oncol. 2001;18:767-773.

Sadava D, Phillips T, Lin C, et al. Transferrina învinge rezistenţa la medicamente la artemisinină în celulele umane de carcinom pulmonar cu celule mici. Rac Lett. 2002;179:151-156.

Moore JC, Lai H, Li JR şi colab. Administrarea orală de dihidro-artemisinină şi sulfat feros a retardat creşterea fibrosarcomului implantat la şobolan. Rac Lett. 1995;98:83-87.

McIntosh HM, Olliaro P. Derivaţi de artemisinin pentru tratarea malariei necomplicate (Cochrane Review). Biblioteca Cochrane, numărul 3. Oxford, Marea Britanie: Actualizare software; 2002.

McIntosh HM, Olliaro P. Derivaţi de artemisinin pentru tratarea malariei severe (Revista Cochrane). Biblioteca Cochrane, numărul 3. Oxford, Marea Britanie: Actualizare software; 2003.

Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al. Rezistenţa la artemisinină în malaria cu Plasmodium falciparum. N Engl J Med. 2009;361:455-467.

Mueller MS, Karhagomba IB, Hirt HM,

et al. Potenţialul Artemisia annua L. ca remediu produs local pentru malarie la tropice: aspecte agricole, chimice şi clinice. J Etnofarmacol. 2000;73:487-493.

Xiao SH, Booth M, Tanner M. Efectele profilactice ale artemeterului împotriva infecţiilor cu Schistosoma japonicum. Parasitol astăzi. 2000;16:122-126.

Utzinger J, N'Goran EK, N'Dri A, et al. Artemeter oral pentru prevenirea infecţiei cu Schistosoma mansoni: studiu controlat randomizat. Lancet. 2000;355:1320-1325.

Balint GA. Artemisinina şi derivaţii săi: o nouă clasă importantă de agenţi antimalarici. Pharmacol Ther. 2001;90:261-265.

Dien TK, de Vries PJ, Khanh NX şi colab. Efectul consumului de alimente asupra farmacocineticii artemisininei orale la subiecţii vietnamezi sănătoşi. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1997;41:1069-1072.

Miller LG, Panosian CB. Ataxie şi vorbire tulbure după tratamentul cu artesunat pentru malaria falciparum. N Engl J Med. 1997;336:1328.

Krishna S, Planche T, Agbenyega T, et al. Biodisponibilitatea şi eficacitatea clinică preliminară a artesunatului intrarectal la copiii din Ghana cu malarie moderată. Agenţi antimicrobieni Chemother. 2001;45:509-516.

Looareesuwan S, Viravan C, Vanijanonta S, et al. Studiu randomizat cu meflochină-doxiciclină şi artesunat-doxiciclină pentru tratamentul malariei falciparum acute necomplicate. Am J Trop Med Hyg. 1994;50:784-789.

Than M. Date nepublicate obţinute de la anchetator, Spitalul General al Serviciilor de Apărare, Myanmar. Citat în McIntosh HM, Olliaro P. Derivaţi de artemisinin pentru tratarea malariei necomplicate (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, UK: Update Software; 2002.

Duarte EC, Fontes CJ, Gyorkos TW, et al. Studiu controlat randomizat de artesunat plus tetraciclină versus tratamentul standard (chinină plus tetraciclină) pentru malaria necomplicată cu Plasmodium falciparum în Brazilia. Am J Trop Med Hyg. 1996;54:197-202.

Tran TH, Arnold K, Nguyen TH şi colab. Tratament cu doză unică de artemisinină-meflochină pentru malaria falciparum acută necomplicată. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1994;88:688-691.

van Agtmael MA, Gupta V, van der Graaf CA, et al. Efectul sucului de grepfrut asupra scăderii în funcţie de timp a nivelurilor plasmatice de artemeter la subiecţii sănătoşi. Clin Pharmacol Ther. 1999;66:408-414.

w

Produse apicole - polen, propolis şi lăptişor de matcă

Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Din punct de vedere istoric, unul dintre cele mai apreciate grupuri de medicamente naturale este cel al polenului de albine, al propolisului şi al lăptişorului de matcă.

Polenul de albine provine din celula germinativă masculină a plantelor cu flori. Pe măsură ce albina călătoreşte din floare în floare, ea fertiliză celula germinativă feminină. Albinele permit reproducerea a peste 80% din cerealele, fructele, legumele şi leguminoasele din lume. Polenul este colectat şi adus în stup, unde albinele adaugă enzime şi nectar la polen.

Propolisul este substanţa răşinoasă colectată de albine din mugurii frunzelor şi scoarţele copacilor, în special plopi şi conifere. Albinele folosesc propolisul, împreună cu ceara de albine, pentru a construi stupul. Propolisul are activităţi antimicrobiene care ajută stupul să blocheze viruşii, bacteriile şi alte organisme.

Laptisorul de matca este o substanta groasa, laptoasa, produsa de albinele lucratoare pentru a hrani matca. Albinele lucrătoare amestecă mierea şi polenul de albine cu enzime în glandele gâtului lor pentru a produce lăptişor de matcă. Se crede că lăptişorul de matcă este un supliment nutritiv util datorită dimensiunii, rezistenţei, rezistenţei şi longevităţii superioare a reginei în comparaţie cu alte albine.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Mierea este compusă în principal (aproximativ 70%) din zaharuri simple (în principal fructoză, glucoză şi maltoză), dar conţine şi minerale, inclusiv mangan, calciu, fier şi sodiu; acizi organici; aminoacizi; vitamine; si enzime.

Polenul de albine este adesea numit „cel mai perfect aliment al naturii” deoarece este o proteină completă (conţinând de obicei 10% până la 35% proteine totale), ceea ce înseamnă că conţine toţi cei opt aminoacizi esenţiali şi oferă, de asemenea, vitamine B, vitamina C, caroteni, minerale, ADN, ARN, numeroase molecule de flavonoide şi hormoni vegetali.

Propolisul şi lăptişorul de matcă au calităţi nutriţionale similare cu polenul, dar niveluri considerabil mai mari de diferiţi compuşi biologic activi.1,2 Lăptişorul de matcă conţine aproximativ 12% proteine, 5% până la 6% lipide şi 12% până la 15% carbohidraţi.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea produselor apicole în scopuri medicinale este la fel de veche ca şi apicultura în sine. Textele chineze vechi de peste 2000 de ani includ multe menţiuni despre produse apicole. Despre ei a scris şi Hipocrate. Mierea era atât de apreciată în timpul romanilor încât era adesea folosită în locul aurului pentru plata impozitelor.

Dintre produsele apicole, propolisul a fost cel mai apreciat ca agent medicinal. Hipocrate a prescris propolis pentru a ajuta la vindecarea rănilor, precum şi a ulcerelor externe şi interne. Albinele producătoare de propolis erau, de asemenea, înfăţişate pe vaze din Egiptul antic, unde semnul albinei era adesea împletit cu titlurile regilor şi folosit ca motiv pe ornamentele prezentate ca recompense pentru vitejie. Vechii egipteni considerau albinele şi propolisul lor ca sursă a sănătăţii şi vieţii eterne. În secolul al XVII-lea, propolisul era un ingredient major al unguentelor vindecătoare în farmacopeea europeană.

FARMACOLOGIE ŞI APLICAŢII CLINICE

Beneficiile pentru sănătate ale produselor apicole sunt mult vestite, dar insuficient cercetate. Există unele suprapuneri în utilizările clinice ale polenului, propolisului şi regalului

jeleu. Mai jos este o listă a principalelor utilizări pentru fiecare dintre aceste produse apicole, aşa cum este prezentat în Caseta 68-1. Această listă este probabil să crească odată cu cercetarea continuă.

Polenul de albine

S-au făcut puține cercetări asupra polenului de albine, probabil pentru că lipsesc recompense financiare care să justifice o astfel de investiție. Cercetarea care există este limitată, dar impresionantă. De exemplu, studiile la animale arată că polenul poate promova creşterea şi dezvoltarea; protejează împotriva radicalilor liberi şi a daunelor oxidative; şi protejează împotriva efectelor radiaţiilor dăunătoare, precum şi a expunerii toxice la solvenţi chimici.3-5 S-a demonstrat, de asemenea, că un extract de polen produce o îmbunătățire semnificativă a simptomelor menopauzei (dureri de cap, incontinenţă urinară, uscăciune vaginală care scădea vitalitatea) în studiile dublu-orb.

Propolis

Utilizarea principală a propolisului a fost în îmbunătăţirea sistemului imunitar şi infecţii. Propolisul are activitate antimicrobiană inerentă care protejează blocul stupului de viruşi, bacterii şi alte organisme. Propolisul a demonstrat o activitate antimicrobiană considerabilă în studiile in vitro.8'10 Propolisul stimulează, de asemenea, sistemul imunitar, conform studiilor preliminare la om.11,12 Studiile in vitro şi pe animale au arătat, de asemenea, că propolisul exercită unele proprietăţi antioxidante, de protecţie hepatică, antiinflamatoare şi anticancerigene.13'17.

O utilizare cheie a propolisului este protecţia împotriva şi scurtarea duratei răcelii comune. Un studiu preliminar uman a raportat că extractul de propolis (PE) a redus infecţiile respiratorii superioare la copii.11 Într-un studiu dublu-orb pe 50 de pacienţi cu răceală comună, grupul care a luat PE a devenit lipsit de simptome mult mai repede decât grupul placebo.18

O altă posibilă aplicare a propolisului este în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale precum boala Crohn şi colita ulceroasă. Un articol anecdotic a descris un caz interesant de colită ulceroasă care a răspuns la terapia cu propolis.19 Autorul a sugerat că proprietăţile antimicrobiene şi antiinflamatorii ale

CASETA 68-1 Aplicaţii clinice pentru produse apicole

Polenul de albine

Alergiile

Suport antioxidant

Îmbunătăţirea energiei

Simptomele menopauzei

Sprijin pentru chimioterapie şi radioterapie

Propolis

Răceală comună

Infecţii gastrointestinale

Creşterea imunităţii

Antiinflamator local

Infecţii ale tractului respirator superior

Vaginită

Laptisor de matca

Niveluri crescute de colesterol

Propolisul pentru creşterea energiei ar putea fi de valoare în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale.

Proprietăţile antimicrobiene ale propolisului pot ajuta, de asemenea, la protejarea împotriva infecţiilor parazitare din tractul gastrointestinal. Un studiu preliminar la copii şi adulţi cu giardioză a arătat o rată de 52% a eliminării cu succes a paraziţilor la copii şi o rată de 60% la adulţi la cei cărora li s-a administrat PE (cantitate neindicată).20 Cu toate acestea, aceste rezultate nu sunt la fel de impresionante ca cele obţinute cu medicamentele convenţionale utilizate împotriva giardiozei, aşa că propolisul nu trebuie utilizat singur pentru această afecţiune fără consultarea prealabilă a unui medic.

Propolisul poate avea efect şi în infecţiile vaginale. Într-un studiu, 97 de tulpini de drojdie vaginală au fost evaluate pentru susceptibilitatea la nistatină şi PE. Toate drojdiile testate au

fost inhibate de concentraţii scăzute de PE (maxim 393,19 mcg/mL din conţinutul total de flavonoide), inclusiv un izolat rezistent la nistatin, indiferent de condiţiile clinice ale femeilor şi speciile de drojdie izolate21.

În cele din urmă, una dintre componentele cheie ale propolisului, esterul fenetilic al acidului cafeic s-a dovedit că exercită modularea selectivă a receptorului de estrogen.22 Această acţiune, împreună cu inhibarea semnalizării activate de factorul nuclear activator al receptorului-ligand KB (RANKL), a implicat că ar putea fi un agent eficient împotriva osteoporozei. RANKL este esenţial pentru diferenţierea, activarea şi supravieţuirea osteoclastelor. Concentraţiile scăzute de ester fenetilic al acidului cafeic (<1 mcM) au inhibat dependent de doză osteoclastogeneza indusă de RANKL în culturile de macrofage de celule şi măduvă osoasă, precum şi scăderea capacităţii osteoclastelor umane de a resorbi osul.23

Laptisor de matca

Unele cercetări asupra lăptişorului de matcă au descoperit un efect de scădere a colesterolului. Mai exact, au fost publicate 11 studii umane, dintre care 8 au fost dublu-orb.24,25 Din cele şapte studii dublu-orb, doar trei au folosit un preparat oral. În celelalte patru studii a fost utilizată o formă injectabilă. Rezultatele unei analize detaliate a studiilor dublu-orb au indicat că, în cazul preparatelor orale, în ciuda deficienţelor în proiectarea studiilor şi a lipsei de standardizare cu preparatele comerciale utilizate, lăptişorul de matcă a scăzut nivelul colesterolului total cu aproximativ 14% la pacienţii cu creşteri moderate până la severe ale nivelului de colesterol din sânge (valori iniţiale variind de la 210 la 325 mg/dL). Rezultate chiar mai bune pot fi observate atunci când utilizaţi produse cu lăptişor de matcă de calitate superioară.

p DOZAJE

Polen de albine: de obicei 1 până la 3 linguri pe zi

Propolis: 100 până la 500 mg de trei ori pe zi

Laptisor de matca: 50 pana la 250 mg de laptisor de matca de una sau doua ori pe zi

p TOXICITATE

Reacţiile alergice sunt cele mai frecvente efecte secundare. Dacă există o alergie cunoscută la conifere şi plopi, trebuie evitată utilizarea produselor apicole. Reacţiile alergice pot varia de la uşoare (de exemplu, tulburări gastrointestinale uşoare) la severe (de exemplu, astm, anafilaxie [şoc], sângerare intestinală, chiar deces la persoanele care sunt extrem de alergice la produsele apicole).26

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu se cunosc interacţiuni medicamentoase.

REFERINȚE

Brusture GA. Revizuirea proprietăţilor biologice şi a toxicităţii propolisului de albine (propolis). Food Chem Toxicol. 1998;36:347-363.

Hove SR, Dimick PS, Benton AW. Compoziţie de lăptişor de matcă proaspăt recoltat şi comercial. J Apic Res. 1985;24:52-61.

Qian B, Zang X, Liu X. Efectele polenului de albine asupra peroxizilor lipidici şi a răspunsului imun la şoarecii îmbătrâniţi şi malnutriţi. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 1990;15: 301-303:319: [chineză].

Xie Y, Wan B, Li W. Efectul polenului de albine asupra nutriţiei materne şi a creşterii fetale. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.

1994;25:434-437: [chineză].

Ceglecka M, Wojcicki J, Gonet B, et al. Efectul extractelor de polen asupra otrăvirii prelungite a şobolanilor cu solvenţi organici. Phytother Res. 1991;5:245-249.

Szanto E, Gruber D, Sator M, et al. Studiu controlat cu placebo al melbroziei în tratamentul simptomelor climaterice. Wien Med Wochenschr. 1994;144:130-133: [germană].

Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, et al. Cimicifuga şi Melbrosia nu au efecte estrogenice la şoareci şi şobolani. Maturitas. 1996;25:149-153.

Tosi B, Donini A, Romagnoli C, et al. Activitatea antimicrobiană a unor extracte comerciale de propolis preparate cu diferiţi solvenţi. Phytother Res. 1996;10:335-336.

Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K şi colab. Studii antibacteriene, antifungice, antiamibice, antiinflamatorii şi antipiretice asupra produselor apicole cu propolis.

J Etnofarmacol. 1991;35:77-82.

Tichy J, Novak J. Detectarea antimicrobienelor în produsele apicole cu activitate împotriva streptococilor viridans. J Complement Altern Med. 2000;6:383-389.

Bratter C, Tregel M, Liebenthal C, et al. Eficacitatea profilactică a propolisului pentru imunostimulare: un studiu pilot clinic. Forsch completat. 1999;6: 256-260: [germană].

Crisan I, Zaharia CN, Popovici F, et al. Extract natural de propolis NIVCRISOL în tratamentul rinofaringitei acute şi cronice la copii. Rom J Virol. 1995;46:115-133.

Pascual C, Gonzalez R, Torricella RG. Acţiunea de captare a extractului de propolis împotriva radicalilor de oxigen. J Etnofarma- col. 1994;41:9-13.

Lin SC, Lin YH, Chen CF, şi colab. Efectele hepatoprotectoare şi terapeutice ale extractului de propolis etanol asupra leziunilor hepatice cronice induse de alcool. Am J Chin Med. 1997;25:325-332.

Khayyal MT, El-Ghazaly MA, El-Khatib AS. Mecanisme implicate în efectul antiinflamator al extractului de propolis. Drugs Exp Clin Res. 1993;19:197-203.

Mirzoeva OK, Calder PC. Efectul propolisului şi al componentelor sale asupra producţiei de eicosanoid în timpul răspunsului inflamator. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 1996;55:441-449.

Choi YH, Lee WY, Nam SY, et al. Apoptoza indusă de propolis în linia celulară de carcinom hepatocelular uman. Int J Mol Med. 1999;4:29-32.

Szmeja Z, Kulczynski B, Sosnowski Z, et al. Valoarea terapeutică a flavonoidelor în infecţiile cu rinovirus. Otolaringol Pol. 1989;43:180-184: [poloneză].

Golan R. Propolis. Scrisoare Townsend pentru medici. Vol. 215, 66-8, iunie 2001.

Miyares C, Hollands I, Castaneda C, et al. Studiu clinic cu un preparat pe bază de propolis „propolisina" în giardioza umană. Acta Gastroenterol Latinoam. 1988;18:195-201: [spaniolă].

Dalben-Dota KF, Faria MG, Bruschi ML,

et al. Activitatea antifungică a extractului de propolis împotriva drojdiilor izolate din exsudatele vaginale. J Complement Altern Med. 2010;16:285-290.

Jung BI, Kim MS, Kim HA, et al. Esterul fenetilic al acidului cafeic, o componentă a propolisului de stup, este un nou modulator selectiv al receptorilor de estrogen. Phytother Res. Februarie 2010;24(2):295-300.

Ang ES, Pavlos NJ, Chai LY, et al. Esterul fenetilic al acidului cafeic, o componentă activă a propolisului de albine, atenuează osteoclastogeneza şi resorbţia osoasă prin suprimarea activităţii NF-kappaB şi NFAT induse de RANKL. J Cell Physiol. 2009;221:642-649.

Vittek J. Efectul lăptişorului de matcă asupra lipidelor serice la animalele experimentale şi oamenii cu ateroscleroză. Experienta. 1995;51:927-935.

Guo H, Saiga A, Sato M, et al. Suplimentarea cu lăptişor de matcă îmbunătăţeşte metabolismul lipoproteinelor la om. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53:345-348.

Greenberger PA, Flais MJ. Reacţie anafilactică indusă de polen de albine la un subiect sensibilizat fără să ştie. Ann Alergy Astm Immunol. 2001;86: 239-242.

Beta-caroten şi alţi carotenoizi

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Carotenoizii reprezintă cel mai răspândit grup de pigmenţi naturali din natură. Sunt un grup foarte colorat (roşu şi galben) de compuşi liposolubili, compus din hidrocarburi (caroteni) şi derivaţii lor oxigenaţi (oxicarotenoide sau xantofile). Structura carotenoidală de bază constă din opt unităţi izoprenoide cu o serie de legături duble conjugate. Toate organismele fotosintetice, fie că sunt bacterii sau plante, conţin pigmenţi carotenoizi. Aceşti compuşi nu numai că funcţionează ca pigmenţi auxiliari în fotosinteză, dar joacă şi un rol crucial în protejarea organismului sau a plantei împotriva fotosensibilizării de către propria sa clorofilă.

Au fost caracterizaţi peste 600 de carotenoizi, dar se crede că doar aproximativ 30 până la 50 au activitate de vitamina A, iar aproximativ 20 se găsesc în plasma şi ţesuturile umane. Activitatea biologică a unui carotenoid a fost considerată istoric sinonim cu activitatea corespunzătoare a vitaminei A. Beta-carotenul a fost numit cel mai activ dintre carotenoizi datorită activităţii sale mai mari a provitaminei A (Figura 69-1). Cu toate acestea, cercetările recente sugerează că această funcţie a carotenoizilor a fost supraaccentuată, deoarece s-a descoperit că aceştia prezintă multe alte activităţi fiziologice importante. Pentru ca un carotenoid să aibă activitate de vitamina A, trebuie să aibă un inel Ş-ionon nealterat cu un lanţ lateral de polienă ataşat care conţine 11 atomi de carbon. În schimb, apocarotenoidele sunt compuşi care au fost scurtaţi prin îndepărtarea a cel puţin unui capăt al moleculei dincolo de o locaţie desemnată (de exemplu, Ş-Apo-8'-carotenal a fost scindat la carbonul 8'). Apocarotenele şi xantofilele au activitate redusă sau nu au vitamina A, dar multe s-au dovedit a avea beneficii antioxidante şi fiziologice semnificative.1-3 De asemenea, aproximativ 25% dintre albii nu convertesc Ş-carotenul în vitamina A.

p SURSE ALIMENTARE

Printre cele mai bogate surse de caroteni se numără legumele cu frunze verzi. Carotenoizii din plantele verzi se găsesc în cloroplastele cu clorofilă, de obicei în complexe cu o proteină sau lipidă. Beta-carotenul este forma predominantă în majoritatea frunzelor verzi. În general, cu cât este mai mare intensitatea culorii verzi, cu atât este mai mare concentraţia de Ş-caroten. Fructele şi legumele de culoare portocalie (de exemplu, morcovi, caise, mango, igname, dovleac) au de obicei concentraţii mai mari de carotenoide de provitamina A, conţinutul de provitamina A fiind din nou paralel cu intensitatea culorii. Legumele galbene au concentraţii mai mari de xantofile şi, prin urmare, o activitate mai scăzută a provitaminei A. În fructele şi legumele portocalii şi galbene, concentraţiile de Ş-caroten sunt mari, dar de obicei predomină alţi carotenoizi de provitamina A. Legumele şi fructele roşii şi violete, cum ar fi roşiile, varza roşie, fructele de pădure şi prunele conţin porţii mari de pigmenţi inactivi cu vitamina A, inclusiv flavonoide. Leguminoasele, cerealele şi seminţele sunt, de asemenea, surse importante de carotenoizi. Carotenoizii se găsesc, de asemenea, în diverse alimente de origine animală, cum ar fi somonul şi alţi peşti, gălbenuşurile de ou, crustacee, lapte şi carne de pasăre. Carotenoizii sunt, de asemenea, frecvent adăugaţi în alimente ca coloranţi.

Tabelul 69-1 enumeră carotenoizii cu activitate a provitaminei A găsite în sursele alimentare comune, în timp ce tabelul 69-2 enumeră câţiva carotenoizi importanţi care nu au activitate de vitamina A. Structurile a două dintre acestea, licopenul şi zeaxantina, sunt ilustrate în figurile 69-2 şi 69-3.

Conform unei analize detaliate a nivelurilor de carotenoizi din 120 de fructe şi legume, licopenul se găseşte în puţine.4 Tabelul 69-3 enumeră alimentele care au conţinut licopen. Aceste valori indică faptul că nivelurile de licopen sunt reţinute în procesarea alimentelor.

FIGURA 69-1 Beta-caroten.

TABELUL 69-1 Provitamina A Carotenoide şi surse alimentare

TABELUL 69-2 Carotenoizi non-provitamina A şi surse alimentare

FIGURA 69-2 Licopen.

FIGURA 69-3 Zeaxantina.

TABELUL 69-3 Conţinutul de licopen al alimentelor obişnuite

P METABOLISMUL

Absorbţie

Se ştie că diverşi factori influenţează eficacitatea de absorbţie a vitaminei A şi a carotenoizilor. Deşi retinolul nu necesită acizi biliari pentru a ajuta absorbţia, carotenoizii o fac. Alţi factori care afectează absorbţia vitaminei A şi a carotenoizilor includ următorii:

Prezenţa grăsimilor, proteinelor şi antioxidanţilor în alimente

Prezenţa bilei şi a unui complement normal de enzime pancreatice în lumenul intestinal

Integritatea celulelor mucoasei

Eficienţa de absorbţie a vitaminei A dietetice este de obicei destul de mare (80% până la 90%), cu doar o uşoară reducere a eficienţei la doze mari. În schimb, eficienţa de absorbţie a Ş-carotenului este mult mai scăzută (40% până la 60%) şi scade rapid odată cu creşterea dozelor.1-3 Suplimentele de caroten sunt absorbite mai bine decât carotenii din alimente.5 Furnizarea numai de Ş-caroten, fie natural sau sintetic, poate exercita un efect dăunător asupra absorbţiei altor caroten. De exemplu, s-a demonstrat că suplimentarea cu Ş-caroten inhibă absorbţia luteinei.6 Studiile la oameni au arătat că, cu suplimentarea cu Ş-caroten, absorbţia luteinei poate scădea cu mai mult de 50%.7 Interesant este că absorbţia luteinei din legume este de cinci ori mai mare decât cea a Ş-carotenului88.

Transformarea mucoasei intestinale

După cum sa menţionat mai devreme, dintre cei peste 600 de carotenoizi care au fost destul de bine caracterizaţi, se crede că doar aproximativ 30 până la 50 au activitate provitamina A. Cu toate acestea, carotenoizii furnizează cea mai mare parte a vitaminei A din dietă. Conversia carotenului de provitamina A în vitamina A depinde de diverşi factori9:

Statutul proteic

Hormonii tiroidieni

Zinc

Vitamina C

Conversia scade pe măsură ce aportul de caroten creşte şi când nivelurile serice de retinol sunt adecvate.10 Iniţial se credea că beta-carotenul şi alţi caroteni de provitamina A sunt scindaţi de caroten dioxigenaza la dubla legătură 15,15', care ar produce două molecule de aW-trans retinian. Cu toate acestea, credinţa actuală este că enzima dioxigenază atacă nespecific oricare dintre legăturile duble ale Ş-carotenului, ducând la formarea unui

TABELUL 69-4 Distribuţia carotenoidelor la unii oameni

Ţesuturi (miligrame pe kilogram)

apo-Ş-carotenal sau retinian corespunzător.11 Apocarotenalul format poate fi fie degradat la retinian, fie absorbit. Retina formată este apoi transformată în retinol de către retinaldehida reductază.

Carotenoidele de provitamina A neclivate, apocarotenoidele şi carotenoidele care nu sunt provitamina A, cum ar fi retinolul, sunt transportate în chilomicră.

Transport, depozitare şi excreţie

Nu există proteină purtătoare specifică în plasmă pentru carotenoizi. Aceşti compuşi sunt transportaţi în mod obişnuit în plasma umană în asociere cu lipoproteinele plasmatice, în special de către lipoproteinele de joasă densitate (LDL). În consecinţă, pacienţii cu niveluri ridicate de colesterol seric sau LDL tind să aibă niveluri ridicate de caroten seric. Concentraţiile găsite în plasmă reflectă de obicei concentraţia alimentară, Ş-carotenul cuprinzând de obicei doar 20% până la 25% din nivelul total de caroten seric.12

Licopenul este cel mai predominant carotenoid din plasma umană, reprezentând mai mult de 50% din carotenoizii din serul uman. Datorită naturii sale lipofile, licopenul se concentrează în fracţiile LDL şi lipoproteine cu densitate foarte scăzută şi nu în fracţiile lipoproteice cu densitate mare (HDL) ale colesterolului seric. Interesant este că, deşi trans-licopenul constituie izomerul predominant în sursele alimentare, în plasma umană 50% din totalul licopenului a fost găsit ca izomeri cis. Nu este încă clar dacă acest lucru se datorează izomerizării in vivo sau absorbţiei preferenţiale a cis-licopenului. Se cunosc puţine lucruri despre metabolismul in vivo al licopenului.

Carotenii pot fi stocaţi în ţesutul adipos, ficat, alte organe (suprarenalele, testiculele şi ovarele au cele mai mari concentraţii) şi piele (Tabelul 69-4). Depunerea în piele duce la carotenodermie. Aceasta este o stare benignă (şi probabil benefică). Cu toate acestea, carotenodermia care nu este direct atribuită aportului alimentar sau suplimentării poate indica o deficienţă a unui factor de conversie necesar (de exemplu, zinc, hormon tiroidian, vitamina C sau proteine).

F ROLURI FIZIOLOGICE

Activitate antioxidantă

În general, carotenii exercită o activitate antioxidantă semnificativă, în timp ce activitatea antioxidantă a vitaminei A este relativ minoră.13 Cu toate acestea, acţiunile sale antioxidante sunt specifice prin faptul că sunt implicaţi în principal în captarea oxigenului molecular singlet şi într-o măsură mult mai mică a radicalilor peroxil. Eficacitatea diferiţilor carotenoizi pentru stingerea fizică este legată de numărul de duble legături conjugate prezente în moleculă care determină cel mai scăzut nivel de energie triplet al acestora. Cel mai eficient carotenoid de stingere a oxigenului singlet este licopenul carotenoid cu inel deschis.

Se crede că activitatea antioxidantă a carotenilor este responsabilă pentru efectele lor anticancerigene. Deoarece îmbătrânirea este asociată cu deteriorarea radicalilor liberi, s-a dezvoltat o ipoteză conform căreia carotenii pot proteja şi împotriva îmbătrânirii. Dovezile par să susţină această ipoteză. Se pare că conţinutul de carotenoizi din ţesut este factorul cel mai semnificativ în determinarea potenţialului maxim de durată de viaţă (MLSP) al speciilor

de mamifere (r = 0,835 pentru 12 specii de mamifere şi numai pentru primate, r = 0,939).14 De exemplu, MLSP uman de aproximativ 90 de ani se corelează cu un nivel seric/caroten de 30 mg, cum ar fi alte primate/caroten L3005. maimuţa rhesus, au un MLSP de aproximativ 34 de ani, corelând cu un nivel de caroten seric de 6 până la 12 mg/dL.

Deşi Ş-carotenul a primit cea mai mare atenţie, mulţi caroteni care au o activitate scăzută sau nu au vitamina A exercită o protecţie mult mai mare în comparaţie cu Ş-carotenul. De exemplu, Ş-carotenul generează vitamina A mult mai eficient decât a-carotenul, dar a-carotenul este cu aproximativ 38% mai puternic ca antioxidant şi de 10 ori mai eficient în suprimarea cancerului de ficat, piele şi plămâni la animale în comparaţie cu Ş-caroten.15 Chiar mai puternice sunt licopenul, luteina şi astaxantină. stingerea cu oxigen singlet a carotenoidelor studiate până acum.22 Activitatea sa este aproximativ dublă faţă de Ş-carotenul. În plus, licopenul exercită efecte anticancer şi mai impresionante.17,18

Pentru a evalua rolul licopenului ca factor de protecţie în cancerele tractului digestiv, a fost efectuat un studiu caz-control în nordul Italiei, unde consumul de roşii este mare, dar şi eterogen, deoarece unii oameni mănâncă multe roşii, în timp ce alţii mănâncă puţine, dacă nu există. Roşiile sunt un aliment perfect de studiat, deoarece sunt destul de bogate în licopen, dar au un conţinut scăzut de caroten.

Datele au fost obţinute dintr-o serie de studii efectuate în spitale asupra diferitelor tipuri de cancer ale tractului digestiv din 1985 până în 1991.23 Frecvenţa consumului de roşii crude a fost împărţită în patru niveluri: mai puţin de două; trei până la patru; patru; cinci până la şase; şi mai mult de şapte porţii pe săptămână. Rezultatele au arătat un model consistent de protecţie prin consumul ridicat de roşii crude în toate locurile canceroase examinate ale tractului digestiv. Gradul de protecţie a fost similar, dar ceva mai marcat decât cel oferit de studiile de legume şi fructe verzi efectuate în aceleaşi zone. Rezultatele au susţinut concluziile altor cercetători care au descoperit, de exemplu, o reducere cu 40% a riscului de cancer esofagian prin simpla consumare a unei porţii de roşii crude pe săptămână şi o rată redusă cu 50% pentru cancerele de toate localităţile în rândul americanilor în vârstă care raportează un aport ridicat de roşii. Aceste rezultate sugerează că creşterea nivelului alimentar de licopen poate fi un protector semnificativ împotriva cancerului.17,18

Sistemul imunitar

Carotenii au demonstrat efecte semnificative în creşterea funcţiei imunitare. Unele dintre aceste efecte sunt probabil legate de capacitatea de a preveni involuţia timică indusă de stres, precum şi de a promova creşterea şi funcţionarea timusului şi de a creşte acţiunea stimulatoare a interferonului asupra sistemului imunitar.24 Interferonul este un compus puternic de îmbunătăţire a sistemului imunitar care joacă un rol central în protecţia împotriva infecţiilor virale.

Reproducere

Se pare că beta-carotenul are un efect specific asupra fertilităţii, diferit de rolul său ca precursor al vitaminei A.25'27 În studiile nutriţionale bovine, vacile hrănite cu Ş-caroten —

dietele cu deficit de Ş-caroten au prezentat întârziere şi o creştere a numărului de chisturi foliculare şi luteale.25,26. activitatea de clivaj se modifică odată cu ciclul ovulaţiei, cea mai mare activitate având loc în etapa de midovulaţie. S-a speculat că trebuie menţinut un raport adecvat dintre caroten şi retinol pentru a asigura funcţionarea corectă a corpului galben.

Deoarece corpul galben produce progesteron, funcţia inadecvată a corpului galben ar putea avea efecte dăunătoare semnificative. Funcţia secretorie inadecvată a corpului galben este una dintre trăsăturile caracteristice ale ciclurilor menstruale infertile sau neregulate, sau ambele.28 În plus, un raport crescut estrogen-progesteron a fost implicat în diferite afecţiuni clinice, inclusiv chisturi ovariene, sindromul de tensiune premenstruală, boala fibrochistică a sânului şi cancerul de sân administrat în mod semnificativ la reducerea semnificativă a incidenţei co-sânului. chisturile ovariene (42% în grupul martor faţă de 3% în grupul Ş-caroten), poate avea un efect similar la om.26,27 O altă afecţiune bovină care a beneficiat de creşterea nivelului alimentar de Ş-caroten a fost mastita chistică.28 Aparent crescătorii de lactate au o apreciere mai mare a Ş-carotenului decât mulţi nutriţişti. Desigur, există motive financiare semnificative, deoarece pierderea monetară anuală din mastita bovină în Statele Unite a fost estimată la 1,5 până la 2 miliarde de dolari, iar chisturile ovariene reprezintă cauza majoră a infertilităţii la bovine.

Fotoprotecţie

Procesele foto-oxidative joacă un rol în patologia ţesuturilor expuse la lumină, inclusiv a ochiului şi a pielii. Degenerescenta maculara legata de varsta afecteaza macula lutea a retinei, zona cu acuitate vizuala maxima. Este o cauză majoră a orbirii ireversibile în rândul vârstnicilor din Statele Unite. Pigmenţii maculari protejează împotriva proceselor foto-oxidative, care pot fi legate de activităţile antioxidante ale carotenoizilor maculari sau de efectele lor de filtrare a luminii. Deşi luteina şi zeaxantina sunt responsabile de colorarea maculei galbene, nici licopenul, a-carotenul sau Ş-carotenul nu se găsesc în acest ţesut. Suplimentarea cu luteină s-a dovedit deosebit de benefică în oferirea de protecţie împotriva degenerescentei maculare, precum şi în îmbunătăţirea acuităţii vizuale în stadiile incipiente ale bolii.18,19 În ceea ce priveşte protejarea pielii împotriva daunelor oxidative, deşi aplicaţiile clinice s-au concentrat pe Ş-caroten, licopenul pare deosebit de potrivit pentru această aplicaţie.17

Forme comerciale

Pe piaţă sunt şase surse primare de caroteni:

Sintetic aW-trans Ş-caroten

Beta- şi a-caroten din algele Dunaliella

Mix de caroteni din ulei de palmier

luteină

Licopen

Astaxantina

Dintre cele trei surse de Ş-caroten, carotenii amestecaţi din carotenii din ulei de palmier par a fi cea mai bună formă (Tabelul 69-5).

Carotenii din uleiul de palmier par să ofere o protecţie antioxidantă mult mai bună. Complexul de caroten din uleiul de palmier oglindeşte îndeaproape modelul din alimentele bogate în caroten. În special, spre deosebire de versiunea sintetică, care oferă doar configuraţia trans a Ş-carotenului, sursele naturale de caroten furnizează Ş-caroten atât în configuraţie trans cât şi cis:

60% Ş-caroten (atât izomeri trans şi cis)

34% a-caroten

3% y-caroten

3% licopen

Carotenii din uleiul de palmier sunt absorbiţi de aproximativ 4 până la 10 ori mai bine decât Ş-carotenii sintetici all-trans.30'33 S-a dovedit, de asemenea, că carotenii din Dunaliella sunt bine absorbiţi.34 Preocupările larg răspândite de sănătate cu privire la utilizarea „uleiuri tropicale" precum palmierul şi nuca de cocos nu se aplică produselor cu caroten extrase din uleiul de palmier, deoarece conţinutul de grăsime este minim. În plus, adevărata problemă cu uleiul de palmier apare atunci când este procesat (adică, parţial hidrogenat).

Luteina este utilizată în principal pentru degenerescenta maculară19,20 (vezi capitolul 187), în timp ce licopenul se conturează ca un caroten apreciat pentru protecţia împotriva cancerului şi a bolilor cardiovasculare. Astaxantina este promovată pentru capacitatea sa de a preveni deteriorarea oxidativă a sistemului cardiovascular, precum şi pentru capacitatea sa de a se transfera prin bariera hematoencefalică pentru a ajuta la protejarea împotriva neurodegenerării şi degenerescenţei maculare.21,35.

P APLICAŢII CLINICE

Prevenirea cancerului

Cele mai multe studii epidemiologice au demonstrat o corelaţie inversă puternică între aportul alimentar de caroten şi diferite tipuri de cancer, în special cele care implică ţesuturi epiteliale (de exemplu, plămâni, piele, colul uterin, tractul gastrointestinal).

activitate anticancerigenă.39

Deşi nu există niciun argument că o dietă bogată în caroteni protejează împotriva cancerului, marea întrebare este: „Poate suplimentarea cu Ş-caroten să reducă riscul de cancer?" Răspunsul pare să fie că suplimentarea sintetică cu Ş-caroten nu. Trei rapoarte foarte mediatizate despre studiile de prevenire a cancerului care includ Ş-caroten sintetic all-trans în grupuri cu risc ridicat au produs rezultate negative. Aruncaţi o privire atentă la fiecare dintre aceste studii este importantă pentru a vă ajuta să puneţi lucrurile în perspectivă.

Prevenirea cancerului cu alfa-tocoferol, beta-caroten

Grupul de studiu

Populaţia acestui studiu a fost de 29.000 de bărbaţi din Finlanda care au fumat şi au băut alcool.40 Bărbaţilor li s-a administrat Ş-caroten (20 mg/zi) sau vitamina E, sau ambele. Rezultatele acestui studiu au indicat o creştere cu 18% a cancerului pulmonar în grupul Ş-caroten. Acest rezultat nu a fost total neaşteptat, deoarece studiile la primate au demonstrat că atunci când animalele au fost hrănite cu alcool şi Ş-caroten, acestea au experimentat o creştere a leziunilor hepatice ca urmare a daunelor oxidative.41 Alţi cercetători au subliniat că Ş-carotenul este susceptibil la daune oxidative. compuşi care cauzează cancer, subliniind importanţa de a se baza pe alimente şi pe un spectru mai larg de sprijin nutriţional antioxidant. Adăugând un sprijin acestei afirmaţii este faptul că grupul care a primit atât Ş-caroten, cât şi vitamina E nu a prezentat o creştere a cancerului. În grupul care nu a primit suplimente de Ş-caroten, a existat un efect protector puternic al nivelurilor alimentare ridicate de Ş-caroten şi caroten din sânge împotriva cancerului pulmonar. În total, aceste date sugerează cu tărie că protecţia oferită de Ş-caroten este evidentă numai atunci când sunt furnizaţi alţi nutrienţi antioxidanti importanţi şi este posibil să nu fie furnizate de formele sintetice.

Studiu de eficacitate a carotenului şi retinolului

Al doilea studiu care raportează rolul Ş-carotenului într-un grup cu risc ridicat este Caroten and Retinol Efficacy Trial (CARET).44 Acest studiu a inclus peste 18.000 de bărbaţi şi femei fumători din SUA şi lucrători cu azbest. A fost oprită cu 21 de luni prematur în ianuarie 1996, după ce 4 ani de intervenţie au indicat că suplimentarea cu Ş-caroten (30 mg/zi) a crescut cancerul pulmonar cu 28% şi decesele totale cu 17%. Deşi acest lucru pare dramatic, o privire mai atentă asupra numerelor şi procentelor le pune într-o perspectivă adecvată. În rândul fumătorilor activi, riscul de cancer pulmonar în timpul studiului CARET a fost de 5 la 1000. Creşterea de 28% constatată cu suplimentarea cu Ş-caroten a crescut acest număr la aproximativ 6 la 1000.44

Interesant este că, din nou, în grupul care nu a luat Ş-caroten, cea mai scăzută rată de cancer a fost găsită în rândul persoanelor cu cele mai mari niveluri de Ş-caroten în sânge, iar la foştii fumători, suplimentarea cu Ş-caroten a redus riscul de cancer cu 20%.

Studiul de sănătate a medicului

Physician's Health Study a fost compus din 22.071 de medici de sex masculin din SUA care au luat fie 50 mg de Ş-caroten, fie un placebo la două zile timp de 12 ani. Rezultatele nu au demonstrat niciun efect semnificativ – pozitiv sau negativ – asupra cancerului sau bolilor cardiovasculare, chiar şi în grupul (11%) care a fumat.45

Comentarii generale asupra studiilor „negative".

Deşi cercetările ştiinţifice sunt clare că dietele bogate în antioxidanţi protejează împotriva multor tipuri de cancer, datele nu sunt la fel de solide cu suplimentele cu antioxidanţi. Trei puncte principale trebuie reţinute atunci când discutăm despre cercetarea cu antioxidanţi:

Sistemul antioxidant al organismului se bazează pe o interacţiune complexă a multor antioxidanţi dietetici diferiţi.

Luarea oricărui nutrient antioxidant nu este suficient. Protecţia totală necesită un program strategic cuprinzător de dietă şi suplimente.

Deşi suplimentele alimentare sunt importante, ele nu pot înlocui importanţa consumului unei diete bogate în antioxidanţi.

Un neajuns al multor studii alimentare este că cercetătorii se concentrează adesea pe efectele unui singur factor. Într-un fel, este ca şi cum ai judeca o întreagă simfonie ascultând un singur trombon. O astfel de cercetare are valoarea ei, dar nu este completă şi ridică adesea mai multe întrebări decât răspunde.

O altă problemă este că nu toţi antioxidanţii sunt creaţi la fel. Când vine vorba de stingerea radicalilor liberi, fiecare poate avea o gamă de activitate oarecum diferită (şi de obicei îngustă). De exemplu, Ş-carotenul este un stingător eficient al unui radical liber cunoscut sub numele de oxigen singlet, dar este practic neputincios împotriva a zeci de alte tipuri de radicali liberi. Ca rezultat, are o gamă restrânsă de beneficii şi este susceptibil de a fi deteriorat în sine şi de a forma un radical liber fără suport antioxidant suplimentar. Majoritatea antioxidanţilor necesită un fel de antioxidant „partener" care să le permită să funcţioneze mai eficient. În plus, cercetările au arătat că Ş-carotenul în sine poate fi deteriorat dacă este utilizat singur (adică, fără antioxidanţii parteneri, vitamina C, vitamina E şi seleniu). De exemplu, deşi studiile au arătat că suplimentele sintetice de Ş-caroten administrate singure au crescut de fapt riscul de cancer la fumători, atunci când Ş-carotenul a fost administrat împreună cu vitamina E şi seleniu, a redus decesele cauzate de cancer cu 13%.40 Ş-carotenul deteriorat este extrem de toxic pentru ficat, mucoasa arterelor şi plămâni. Numai acest fapt poate explica unele dintre rezultatele dezamăgitoare din studiile recente cu Ş-caroten.

Rezultatele acestor trei studii indică faptul că suplimentarea sintetică cu Ş-caroten poate avea efecte adverse în grupurile cu risc crescut de cancer şi boli cardiovasculare. Aceste studii nu invalidează sutele de studii care arată efectul preventiv al unei diete bogate în caroteni şi antioxidanţi nutritivi împotriva cancerului şi a bolilor cardiovasculare. Aceste rezultate par să indice necesitatea unei diete bogate în caroteni şi, dacă se dorește

suplimentarea cu caroten, oamenii nu ar trebui să fumeze, trebuie folosite forme naturale, iar Ş-carotenul trebuie protejat împotriva formării derivaţilor toxici prin luarea suplimentară de vitamine C şi E şi seleniu. Acestea fiind spuse, chiar şi studiile cu suplimentarea cu Ş-caroten care au folosit şi vitamine suplimentare C şi E nu au reuşit să arate un efect protector nici împotriva cancerului, fie împotriva bolilor cardiovasculare.46,47

Alte studii prospective

Pe lângă aceste trei studii foarte mediatizate, mai multe studii prospective şi dublu-orb au arătat rezultate promiţătoare. În special, suplimentarea cu Ş-caroten este eficientă în special în tratamentul leziunilor canceroase precoce ale cavităţii bucale şi ale esofagului.48,49 Deşi s-a demonstrat că Ş-carotenul exercită aceste beneficii de unul singur (în doze cuprinse între 15 şi 180 mg/zi), unul dintre cele mai pozitive studii care arată o reducere a riscului de cancer cu programul suplimentar de Ş-caroten este suplimentat până în prezent. Studiul Linxian Cancer Chemoprevention a fost un studiu prospectiv pe 30.000 de adulţi chinezi din mediul rural. Într-un substudiu, subiecţii au primit unul dintre cele patru programe suplimentare:

Retinol şi zinc

Riboflavină şi niacină

Vitamina C şi molibden

Beta-caroten, vitamina E şi seleniu (doze de una până la trei ori mai mari decât doza zilnică recomandată în SUA)

Cel din urmă grup a demonstrat cu 13% mai puţine decese prin cancer şi o reducere cu 9% a deceselor totale.50,51 Aceste rezultate susţin din nou ideea că o combinaţie de antioxidanţi este superioară nivelurilor ridicate ale oricărui singur antioxidant.

Licopenul în tratamentul cancerului de prostată

Într-unul dintre primele studii detaliate privind protecţia cu licopen împotriva cancerului, cercetătorii de la Harvard au descoperit că bărbaţii care au consumat cele mai mari niveluri de licopen (6,5 mg/zi) în dieta lor au prezentat un risc scăzut de cancer de prostată cu 21% în comparaţie cu cei care mănâncă cele mai scăzute niveluri. din studiu decât bărbaţii care au mâncat mai puţin de o porţie de sos de roşii în fiecare lună. Pe lângă efectul protector, licopenul poate exercita şi un efect terapeutic. Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu cancer de prostată existent, s-a demonstrat că suplimentarea cu licopen (15 mg/zi) încetineşte creşterea tumorii, micşorează tumora şi scade nivelul antigenului specific de prostată (PSA), un marker al activităţii cancerului, cu 18%.53

Într-un alt studiu, eficacitatea licopenului (4 mg/zi) plus orhiectomie a fost comparată cu orhiectomia în monoterapie în managementul cancerului de prostată avansat.54 Au fost incluşi în studiu cincizeci şi patru de pacienţi cu cancer de prostată metastatic confirmat

histologic şi o stare de performanţă de 0 la 2 (Organizaţia Mondială a Sănătăţii). La 6 luni a existat o reducere semnificativă a nivelului PSA în ambele tratamente, dar a fost mai marcată în grupul cu licopen (medie 9,1 şi 26,4 ng/mL). După 2 ani, aceste modificări au fost mai consistente în grupul cu licopen (în medie 3,01 şi 9,02 ng/mL). Unsprezece (40%) pacienţi din grupul cu orhiectomie şi 21 (78%) din grupul cu licopen au avut un răspuns PSA complet, cu un răspuns parţial la 9 (33%) şi 4 (15%) şi progresie la 7 (25%) şi, respectiv, 2 (7%). Scanările osoase au arătat că în braţul cu orhiectomie doar 4 (15%) pacienţi au avut un răspuns complet faţă de 8 (30%) în grupul cu licopen, cu un răspuns parţial la 19 (70%) şi 17 (63%) şi progresie la 4 (15%) şi, respectiv, 2 (7%). Din cei 54 de pacienţi care au intrat în studiu, 19 (35%) au murit: 12 (22%) în grupul cu orhiectomie şi 7 (13%) în grupul cu licopen. Cercetătorii au ajuns la concluzia că adăugarea de licopen la orhiectomie a produs o scădere mai sigură şi mai consistentă a nivelului seric de PSA; nu numai că a micşorat tumora primară, dar a diminuat şi tumorile secundare, oferind o mai bună ameliorare a durerii osoase şi a simptomelor tractului urinar inferior şi îmbunătăţind supravieţuirea în comparaţie cu orhiectomia în monoterapie. Licopenul pare a fi cel mai util în stadiile incipiente ale cancerului de prostată, deoarece nu au fost demonstrate beneficii relevante clinic pentru pacienţii cu stadii avansate ale bolii într-un studiu clinic. De asemenea, licopenul nu pare a fi eficient pentru cancerul de prostată independent de androgeni. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, un total de 40 de pacienţi cu HBP dovedit histologic fără cancer de prostată au fost randomizaţi pentru a primi fie licopen în doză de 15 mg/zi, fie placebo timp de 6 luni. Obiectivul principal al studiului a fost inhibarea sau reducerea nivelurilor crescute de PSA seric. Simptomele bolii, aşa cum au fost evaluate prin chestionarul International Prostate Symptom Score, au fost îmbunătăţite în ambele grupuri, cu un efect semnificativ mai mare la bărbaţii care iau suplimente cu licopen.

Prevenirea Bolilor Cardiovasculare

La fel ca şi în cazul prevenirii cancerului, deşi un aport ridicat de alimente bogate în caroten pare a fi protector, acelaşi lucru poate să nu fie valabil şi pentru suplimentarea cu Ş-caroten sintetic. Studiile dublu-orb în care oamenii au fost suplimentaţi cu Ş-caroten în monoterapie sau placebo nu au găsit beneficii pentru suplimentarea sintetică cu Ş-caroten.56 Trei din patru studii au raportat un risc mai mare de boală cardiovasculară în grupurile cu Ş-caroten în comparaţie cu cei cărora li s-a administrat placebo. Cercetarea a implicat că un spectru complet de caroteni sau caroteni mai semnificativi precum licopenul sau luteina ar oferi cel mai mare grad de protecţie.1'3,19,20,56'59.

La fel ca şi în cazul cancerului, o problemă potenţială cu multe cercetări privind carotenii în protecţia bolilor cardiovasculare a fost concentrarea pe Ş-caroten. Este posibil să nu fie cel mai important indicator de protecţie. Un studiu clinic amplu care evaluează relaţia dintre starea carotenului şi atacul de cord (infarct miocardic acut) a constatat că licopenul, dar nu Ş-carotenul, a fost protector.59 Licopenul şi astaxantina exercită o activitate antioxidantă mai mare în comparaţie cu Ş-carotenul în general, dar în special împotriva oxidării LDL.21,35,57'60.

Beta-carotenul este probabil de mai puţină importanţă în comparaţie cu mulţi alţi caroteni, în special licopenul, astaxantina şi luteina, deoarece nu este încorporat în mod eficient în LDL, deşi poate ajuta la protejarea endoteliului.50 Luteina se poate dovedi a fi cel mai important caroten în lupta împotriva aterosclerozei. Pe baza analizei diferitelor subtipuri de LDL, s-a constatat că licopenul, Ş-carotenul şi criptoxantina au fost localizate în principal în particulele LDL mai mari şi mai puţin dense, în timp ce luteina şi zeaxantina au fost găsite preferabil în particulele LDL mai mici, mai dense. sunt deosebit de importante în protejarea împotriva deteriorarii colesterolului LDL.

În ciuda concentrării pe protejarea colesterolului LDL de deteriorare, se pare că efectul protector al carotenilor împotriva dezvoltării aterosclerozei nu are loc la începutul progresiei (adică exercită un efect redus asupra protecţiei împotriva daunelor oxidative ale colesterolului LDL), ci mai degrabă mai târziu printr-un mecanism nedeterminat. Această concluzie se bazează pe studii care indică faptul că dietele îmbogăţite cu carotenoizi sunt asociate cu formarea mai puţină a plăcii aterosclerotice.

Creşterea imunităţii

Carotenii au demonstrat o serie de efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar în studii recente.24 Cu toate acestea, aceste efecte au fost demonstrate încă din 1931, când s-a descoperit că o dietă bogată în caroteni, determinată de nivelurile de caroten din sânge, era invers legată de numărul de zile de şcoală ratate de copii. se ştie că carotenii exercită multe efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar, independent de orice activitate a vitaminei A.24

Într-un studiu recent, a fost determinată relaţia dintre concentraţiile plasmatice a şase carotenoizi majori (Ş-caroten, a-caroten, Ş-criptoxantina, licopen, luteină şi zeaxantina) cu incidenţa şi severitatea infecţiilor respiratorii acute. [CI] 0,54 până la 0,92) în comparaţie cu grupul cu concentraţie scăzută de Ş-caroten. În mod interesant, a-carotenul, Ş-criptoxantina, licopenul, luteina şi zeaxantina nu au fost legate de incidenţa sau severitatea infecţiilor, ceea ce indică faptul că Ş-carotenul poate exercita cele mai semnificative efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar.52

Unul dintre cele mai impresionante studii cu Ş-caroten suplimentar a fost efectuat pe voluntari umani normali.64 Rezultatele au demonstrat că Ş-carotenul oral (180 mg/zi, aproximativ 300.000 unităţi internaţionale [UI]) a crescut semnificativ frecvenţa OKT4+ (celule T helper/inductore) cu aproximativ 30% după 7 zile şi după 144 zile. Limfocitele T4+ joacă un rol critic în determinarea stării imune a gazdei, acest studiu indică faptul că Ş-carotenul oral poate fi eficient în creşterea competenţei imunologice a gazdei în condiţii caracterizate printr-o diminuare selectivă a subsetului T4 de celule T, cum ar fi sindromul imunodeficienţei dobândite şi cancerul.

Cu toate acestea, în loc să suplimentezi dieta cu Ş-caroten sintetic, poate fi mai avantajos să foloseşti surse naturale de caroten sau să creşti aportul de alimente bogate în caroten. Într-

un alt studiu, 126 de studenţi sănătoşi au fost repartizaţi aleatoriu într-unul dintre următoarele grupuri:

Grupa A, grupul de control

Grupa B, un grup care a folosit zilnic un supliment de 15 mg (25.000 UI) de Ş-caroten

Grupa C, un grup care consuma aproximativ 15 mg Ş-caroten pe zi din morcovi

Rezultate mai bune (adică creşterea numărului şi funcţiei globulelor albe) au fost obţinute în grupul care a consumat morcovi.65

Deoarece studiile de absorbţie au arătat că Ş-carotenul suplimentar este mult mai bine absorbit decât carotenii din morcovi şi alte legume, diferenţele sunt probabil rezultatul formei (adică, naturalul este mai bun decât sinteticul).5

Candidoza vaginala

Este un fapt bine stabilit că femeile sunt mai susceptibile la candidoza vaginală atunci când sistemul imunitar este deprimat, ceea ce se poate datora nivelului scăzut de caroten. Nivelurile de beta-caroten au fost determinate în celulele vaginale exfoliate la 22 de femei cu candidoză vaginală şi au fost comparate cu celulele vaginale de la 20 de martori. Nivelul de Ş-caroten la 1 milion de celule la femeile cu candidoză vaginală a fost de 1,46 ng, comparativ cu 8,99 ng în grupul de control (adică, o şesime din cel normal).66

Aceste rezultate, împreună cu efectele cunoscute ale Ş-carotenului asupra îmbunătăţirii sistemului imunitar, sugerează că un nivel scăzut de Ş-caroten în ţesut este asociat cu candidoza vaginală, iar un aport alimentar sau suplimentar de Ş-caroten poate fi protector împotriva candidozei vaginale.

Tulburări de fotosensibilitate

Beta-carotenul a devenit tratamentul de elecţie pentru tulburările de fotosensibilitate. Este cel mai eficient în tratamentul protoporfiriei eritropoetice (EPP). Eficacitatea sa în alte tulburări de fotosensibilitate, cum ar fi erupţia luminoasă polimorfă, urticaria solară şi lupusul eritematos discoid, este semnificativă, dar nu la fel de mare.67-76 Beta-carotenul are, de asemenea, un efect mic, dar semnificativ în creşterea expunerii la care încep manifestările de arsuri solare, permiţând astfel unor subiecţi posibilitatea de a rămâne la soare suficient de mult pentru a se „bronza” pentru prima dată.

Pacienţii cu EPP sunt caracterizaţi prin niveluri crescute de porfirine în sânge, fecale şi piele şi prin sensibilitate la lumina vizibilă. Această sensibilitate se manifestă după expunerea la lumina soarelui ca o senzaţie de arsură urmată de umflare şi roşeaţă. Cremele de protecţie solară topice nu au nicio valoare. Fotosensibilitatea se datorează excitării moleculei de porfirină de către radiaţiile ultraviolete, ceea ce duce la producerea de radicali liberi care sunt dăunători pentru piele. Deteriorarea directă a celulelor are ca rezultat eliberarea de

mediatori chimici, care, la rândul lor, dăunează altor celule, ducând la manifestări de mâncărime, arsuri, roşeaţă şi umflare.

În EPP, se pare că nivelurile de caroten trebuie menţinute în sânge la 600 până la 800 mg/dL pentru efecte optime şi că efectul protector nu este de obicei observat decât după 4 până la 6 săptămâni de terapie. Acţiunile Ş-carotenului şi ale altor caroteni în ţesutul uman sunt similare cu acţiunea lor în celulele vegetale (adică funcţionează ca un ecran celular împotriva daunelor radicalilor liberi induse de lumina solară).

p DOZAJE

Pentru caroteni, o doză zilnică de 25.000 UI (15 mg de Ş-caroten) pare a fi rezonabilă pentru sănătatea generală. Preparatele mixte de caroten sunt preferate suplimentelor izolate de Ş-caroten pentru a oferi întreaga gamă de caroteni într-o formă naturală. Pentru tratamentul leziunilor precanceroase şi îmbunătăţirea sistemului imunitar, intervalul de dozare este de la 25.000 la 300.000 UI. În tratamentul EPP, doza se bazează pe menţinerea nivelului de caroten din sânge între 600 şi 800 mg/dL. Din nou, pentru cel mai bun impact clinic, se pare că formele naturale mixte de caroten ar trebui utilizate împreună cu o gamă largă de alţi antioxidanţi naturali (vezi capitolul 108).

p TOXICITATE

Suplimentarea dietei cu Ş-caroten nu s-a dovedit a avea vreo toxicitate semnificativă, în ciuda utilizării sale în doze mari în tratamentul numeroaselor tulburări de fotosensibilitate (vezi discuţia despre „Tulburările de fotosensibilitate”). Ocazional, pacienţii se plâng de scaune moale, care de obicei dispar spontan şi nu necesită întreruperea tratamentului. Nivelurile crescute de caroten din sânge nu conduc la toxicitatea vitaminei A şi nici nu duc la alte tulburări semnificative în afară de îngălbenirea pielii (carotenodermie).

Totuşi, s-a demonstrat că ingestia de cantităţi mari de morcovi sau suc de morcovi (0,45 până la 1 kg/zi de morcovi proaspeţi timp de câţiva ani) provoacă neutropenie, precum şi tulburări menstruale. mg/dL), tulburările se datorează unui alt factor din morcovi, deoarece niciunul dintre aceste efecte şi nici alţii nu au fost observate la subiecţii care consumă doze mari de Ş-caroten pur (de exemplu, 300.000 până la 600.000 UI/zi [180 până la 360 mg Ş-caroten], ceea ce este echivalent cu morcov crud cu o perioadă lungă de 88 lb) timp.79'83 Doze de până la 1000 mg/kg au fost administrate şobolanilor şi iepurilor pentru perioade lungi de timp fără semne de embriotoxicitate, toxicitate, tumorigenicitate sau interferenţă în funcţiile de reproducere.84

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Un studiu a arătat că Ş-carotenul în combinaţie cu seleniu, vitamina C şi vitamina E pare să scadă eficacitatea combinaţiei de simvastatină (Zocor) şi niacină. Cercetătorii au propus că această inhibare a inhibitorilor hidroximetilglutaril coenzimei-A reductază ar putea reduce eficacitatea unor medicamente similare, cum ar fi atorvastatina (Lipitor), fluvastatina (Lescol), lovastatina (Mevacor) şi pravastatina (Pravachol).85

REFERINȚE

Krinsky NI. Proprietăţile antioxidante şi biologice ale carotenoizilor. Ann NY Acad Sci. 1998;854:443-447.

Russell RM. Semnificaţia fiziologică şi clinică a carotenoizilor. Int J Vitam Nutr Res. 1998;68:349-353.

Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Rolul carotenoizilor în prevenirea patologiilor umane. Biomed Pharmaco- ther. 2004;58:100-110.

Mangels AR, Holden JM, Beecher GR şi colab. Conţinutul de carotenoizi al fructelor şi legumelor: o evaluare a datelor analitice. J Am Dieta Asoc. 1993;93:284-296.

Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, et al. Carotenoizii plasmatici la bărbaţii normali după o singură ingestie de legume sau beta-caroten purificat. Am J Clin Nutr. 1989;49:1258-1265.

Nierenberg DW, Dain BJ, Mott LA, et al. Efectele suplimentării orale de 4 ani cu beta-caroten asupra concentraţiilor serice de retinol, tocoferol şi cinci carotenoizi. Am J Clin Nutr. 1997;66:315-319.

Kostic D, White WS, Olson JA. Absorbţia intestinală, clearance-ul seric şi interacţiunile dintre luteină şi betacaroten atunci când sunt administrate la adulţi umani în doze orale separate sau combinate. Am J Clin Nutr. 1995;62:604-610.

Van het Hof KH, Brouwer IA, West CE, et al. Biodisponibilitatea luteinei din legume este de 5 ori mai mare decât cea a beta-carotenului. Am J Clin Nutr. 1999;70:261-268.

Brubacher GB, Weiser H. Activitatea vitaminei A a beta-carotenului. Int J Vitam Nutr Res. 1984;55:5-15.

Selhorst JB, Waybright EA, Jennings S,

et al. Cefaleea iubitorului de ficat: pseudotumor cerebri şi intoxicaţie cu vitamina A. JAMA. 1984;252:3365.

Ganguly J, Sastry PS. Mecanismul de conversie a beta-carotenului în vitamina A - clivaj central versus clivaj aleatoriu. Dieta World Rev Nutr. 1985;45:198-220.

Olson JA. Nivelurile serice ale vitaminei A şi carotenoidelor ca reflectori ai stării nutriţionale. J Natl Cancer Inst. 1984;73: 1439-1444.

Krinsky NI. Funcţia antioxidantă a carotenoizilor. Free Radic Biol Med. 1989;7:617-635.

Cutler RG. Carotenoizi şi retinol: posibila lor importanţă în determinarea longevităţii speciilor de primate. Proc Natl Acad Sci US A. 1984;81:7627-7631.

Murakoshi M, Nishino H, Satomi Y, et al. Acţiune preventivă puternică a alfa-carotenului împotriva carcinogenezei: carcinogeneza hepatică spontană şi etapa de promovare a carcinogenezei pulmonare şi cutanate la şoareci sunt suprimate mai eficient de alfacaroten decât de beta-catonen. Cancer Res. 1992;52:6583-6587.

Hwang ES, Bowen PE. Consumul de roşii sau licopen poate reduce riscul de cancer? Integr Cancer Ther. 2002;1:121-132.

Weisburger JH. Licopen şi produse din tomate în promovarea sănătăţii. Exp Biol Med. 2002;227:924-927.

Alves-Rodrigues A, Shao A. Ştiinţa din spatele luteinei. Toxicol Lett. 2004;150: 57-83.

Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Relevanţa nutriţională şi clinică a luteinei în sănătatea umană. Br J Nutr. 2003;90:487-502.

Mares-Perlman JA, Millen AE, Ficek TL, et al. Corpul de dovezi care susţin rolul protector al luteinei şi zeaxantinei în întârzierea bolilor cronice. J Nutr. 2002;132:S518-S524.

Karppi J, Rissanen TH, Nyyssonen K,

et al. Efectele suplimentelor cu astaxantina asupra peroxidării lipidelor. Int J Vitam Nutr Res. 2007;77:3-11.

Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene ca cel mai eficient lichid de stingere a oxigenului carotenoid biologic. Arch Biochim Biofizica. 1989;274:532-538.

Franceschi S, Bidoli E, LaVecchia C, et al. Roşiile şi riscul de cancer al tractului digestiv. Int J Cancer. 1994;59:181-184.

Bendich A. Beta-carotenul şi răspunsul imun. Proc Nutr Soc. 1991;50: 263-274.

Folman Y, Rosenberg M, Ascarelli I, et al. Efectul factorilor dietetici şi climatici asupra fertilităţii şi asupra nivelurilor plasmatice de progesteron şi estradiol-17 beta la vacile de lapte. J Steroid Biochim. 1983;19:863-868.

Anonim. Metabolizarea beta-carotenului de către corpul galben bovin. Nutr Rev. 1983;41:357-358.

Lotthammer KH. Importanţa betacarotenului pentru fertilitatea bovinelor de lapte. Furaje. 1979;51:16-19.

O'Fallon JV, Chew BP. Distribuţia subcelulară a beta-carotenului în corpul galben bovin. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:406-411.

Sherman BM, Korenman SG. Funcţia inadecvată a corpului galben: o interpretare patofiziologică a epidemiologiei cancerului de sân uman. Cancer. 1974;33:1306-1312.

Ben-Amotz A, Mokady S, Edelstein S, et al. Biodisponibilitatea unui amestec de izomeri naturali în comparaţie cu tot-trans-beta-carotenul sintetic la şobolani şi pui. J Nutr. 1989;119:1013-1019.

Mokady S, Avron M, Ben-Amotz A. Acumularea în ficatul de pui de 9-cis versus beta-carotenul all-trans. J Nutr. 1990;120:889-892.

Carughi A, Hooper FG. Concentraţiile plasmatice de carotenoizi înainte şi după suplimentarea cu un amestec de carotenoizi. Am J Clin Nutr. 1994;59:896-899.

Zhang J, Wang CR, Xue AN şi colab. Efectele uleiului de palmier roşu asupra nivelului lipidelor serice şi al carotenoidelor plasmatice la adulţii de sex masculin chinezi. Biomed Environ Sci. 2003;16:348-354.

Morinobu T, Tamai H, Murata T, et al. Modificări ale nivelurilor de beta-caroten prin administrarea pe termen lung a beta-carotenului natural derivat din Dunaliella bardawil la om. J Nutr Sci Vitaminol. 1994;40:421-430.

Fassett RG, Coombes JS. Astaxantina, stresul oxidativ, inflamaţia şi bolile cardiovasculare. Viitorul Cardiol. 2009;4:333-342.

Ziegler RG. O revizuire a dovezilor epidemiologice că carotenoizii reduc riscul de cancer. J Nutr. 1989;119:116-122.

Consiliul Naţional de Cercetare. Dieta şi sănătatea: implicaţii pentru reducerea riscului de boli cronice. Washington, DC: National Academy Press; 1989:313-314.

Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Carotenoizii dietetici şi riscul de cancer pulmonar într-o analiză comună a şapte studii de cohortă. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:40-48.

Gerster H. Efectul anticancerigen al carotenoidelor comune. Int J Vitam Nutr Res. 1993;63:93-121.

Grupul de studiu pentru prevenirea cancerului alfa-tocoferol, beta-caroten. Efectul vitaminei E şi al beta-carotenului asupra incidenţei cancerului pulmonar şi a altor tipuri de cancer la bărbaţi care fumează. N Engl J Med. 1994;330:1029-1035.

Leo MA, Kim C, Lowe N, et al. Interacţiunea etanolului cu beta-carotenul: eliminarea sângelui întârziată şi hepatotoxicitate crescută. hepatologie. 1992;15:883-891.

Krinsky NI. Proprietăţile biologice ale carotenoidelor. Pure Appl Chem. 1994;66:1003-1010.

Krinsky NI. Funcţiile antioxidante ale carotenoizilor. Free Radic Biol Med. 1989;7:617-635.

Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, et al. Studiul privind eficacitatea beta-carotenului şi retinolului (CARET) pentru chimioprevenţia cancerului pulmonar la populaţiile cu risc ridicat: fumători şi lucrători expuşi la azbest. Cancer Res. 1994;54:2038s-2043s.

Rowe PM. Beta-carotenul primeşte o bătaie colectivă. Lancet. 1996;347:249.

Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Suplimentarea cu vitamine C şi E şi beta-caroten şi riscul de cancer: un studiu controlat randomizat. J Natl Cancer Inst. 2009;101:14-23.

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. Un studiu factorial randomizat de vitamine C şi E şi beta caroten în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare la femei: rezultate din Studiul Cardiovascular asupra Antioxidanţilor pentru Femei. Arch Intern Med. 2007;167:1610-1618.

Garewal H, Shamdas GJ. Studii de intervenţie cu beta-caroten în condiţii precanceroase ale tractului aerodigestiv superior. În: Bendich A, Butterworth CE, eds. Micronutrienţii în sănătate şi în prevenirea bolilor. New York: Marcel Dekker; 1991:127-140.

Toma S, Benso S, Albanese E, et al. Tratamentul leucoplaziei orale cu beta-caroten. Oncologie. 1992;49:77-81.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR şi colab. Studiile Linxian: rate de mortalitate pe grupul de intervenţie vitamine-minerale. Am J Clin Nutr. 1995;62:S1424-S1426.

Blot WJ, Li JY, Taylor PR şi colab. Studii de intervenţie nutriţională în Linxian, China: suplimentarea cu combinaţii specifice de vitamine/minerale, incidenţa cancerului şi mortalitatea specifică bolii în populaţia generală. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1483-1492.

Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Risc mai mic de cancer de prostată la bărbaţii cu niveluri plasmatice crescute de licopen: rezultatele unei analize prospective. Cancer Res. 1999;59:1225-1230.

Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, et al. Studiu clinic randomizat de fază II privind suplimentarea cu licopen înainte de prostatectomia radicală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2001;10:861-868.

Ansari MS, Gupta NP. O comparaţie între licopen şi orhiectomie faţă de orhiectomia singură în managementul cancerului de prostată avansat. BJU Int. 2003;92:375-378.

Jatoi A, Burch P, Hillman D, et al. O intervenţie pe bază de roşii, care conţine licopen pentru cancerul de prostată independent de androgeni: rezultatele unui studiu de fază II de la North Central Cancer Treatment Group. Urologie. 2007;69:289-294.

Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, et al. Antioxidanţi serici şi infarct miocardic. Sunt nivelurile scăzute de carotenoizi şi factori de risc alfatocoferici pentru infarctul miocardic? Circulaţie. 1994;90:1154-1161.

Kohlmeier L, Kark JD, Gomez-Gracia E, et al. Riscul de licopen şi infarct miocardic în studiul EURAMIC. Am J Epidemiol. 1997;146:618-626.

Rao AV, Agarwal S. Rolul licopenului antioxidant în cancer şi boli de inimă. J Am Coll Nutr. 2000;19:563-569.

Agarwal S, Rao AV. Licopenul de tomate şi oxidarea lipoproteinelor de joasă densitate: un studiu de intervenţie alimentară umană. Lipidele. 1998;33:981-984.

Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, et al. Doza fiziologică de licopen a suprimat stresul oxidativ şi a crescut nivelul seric al imunoglobulinei M la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: un posibil rol în prevenirea complicaţiilor pe termen lung. J Endocrinol Invest. 2007;30:833-838.

Lowe GM, Bilton RF, Davies IG, et al. Compoziţia carotenoidelor şi potenţialul antioxidant în subfracţii ale lipoproteinei umane de joasă densitate. Ann Clin Biochim. 1999;36:323-332.

Clausen SW. Carotenemia şi rezistenţa la infecţii. Trans Am Pediatr Soc. 1931;43:27-30.

van der Horst-Graat JM, Kok FJ, Schouten EG. Concentraţiile plasmatice de carotenoizi în raport cu infecţiile respiratorii acute la persoanele în vârstă. Br J Nutr. 2004;92:113-118.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate creşte numărul de celule OKT4+ din sângele uman. Immunol Lett. 1985;9:221-224.

Brevard PB. Beta-carotenul afectează celulele albe din sângele periferic uman. Nutr Rep Int. 1989;40:139-150.

Mikhail MS, Palan PR, Basu J, et al. Scăderea nivelului de beta-caroten în celulele epiteliale vaginale exfoliate la femeile cu candidoză vaginală. Am J Reprod Immunol. 1994;32:221-225.

Mathews-Roth MM, Pathak UA, Fitzpatrick TB, et al. Beta-carotenul ca agent fotoprotector oral în protoporfiria eritropoetică. JAMA. 1974;228: 1004-1008.

Mathews-Roth MM, Pathak UA, Fitzpatrick TB, et al. Terapia cu beta-caroten pentru protoporfiria eritropoetică şi alte boli de fotosensibilitate. Arch Dermatol. 1977;113:1229-1232.

Mathews-Roth MM. Fotosensibilizarea prin porfirine şi prevenirea fotosensibilizării prin carotenoizi. J Natl Cancer Inst. 1982;69:279-285.

Mathews-Roth MM. Tratamentul protoporfiriei eritropoetice cu beta-caroten. Fotodermatologie. 1984;1:318-321.

Wennersten G. Tratament cu carotenoizi pentru sensibilitatea la lumină: o reevaluare şi şase ani de experienţă. Acta Derm Vernereol. 1980;60:251-255.

Swanbeck G, Wennersten G. Tratamentul erupţiilor luminoase polimorfe cu beta-caroten. Acta Derm Venereol. 1972;52:462-466.

PC Newbold. Beta-carotenul în tratamentul lupusului eritematos discoid.

Br J Dermatol. 1976;95:100-101.

Fusaro RM, Johnson JA. Erupţie luminoasă polimorfă ereditară la indienii americani - fotoprotecţia şi prevenirea piodermei streptococice şi a glomerulonefritei. JAMA. 1980;244:1456-1459.

Mathews-Roth MM, Pathak MA, Parrish J, et al. Un studiu clinic al efectelor beta-carotenului oral asupra răspunsurilor pielii umane la radiaţia solară. J Invest Dermatol. 1972;59:349-353.

Shoenfeld Y, Shaklai M, Ben-Baruch N, et al. Neutropenie indusă de hipercarotenemie. Lancet. 1982;1:1245.

Kemmann E, Pasquale SA, Skaf R. Amenoree asociată cu carotenemia. JAMA. 1983;249:926-929.

Mathews-Roth MM. Neutropenie şi beta-caroten. Lancet. 1982;2:222.

Stampfer MJ, Willett W, Hennekens CH. Caroten, morcovi şi globule albe. Lancet. 1982;2:615.

Mathews-Roth MM, Abraham AA, Gabuzda TG. Conţinutul de beta-caroten al anumitor organe de la doi pacienţi care primesc doze mari de beta-caroten. Clin Chem. 1976;22:922-924.

Mathews-Roth MM. Amenoree asociată cu carotenemie. JAMA. 1983;250:731.

Poh-Fitzpatrick MB, Barbera LG. Absenţa retinopatiei cristaline după terapia de lungă durată cu beta-caroten. J Am Acad Dermatol. 1984;11:111-113.

Heywood R, Palmer AK, Gregson RL şi colab. Toxicitatea beta-carotenului. Toxicologie. 1985;36:91-100.

Brown BG, Zhao XQ, Chait A. Simvastatin şi niacină, vitamine antioxidante, sau combinaţia pentru prevenirea bolilor coronariene. N Engl J Med. 2001;345: 1583-1593.

CAPITOLUL 70

Bor*

Joseph E. Pizzorno, ND

P INTRODUCERE

Borul este un constituent omniprezent al mediului, prezent de obicei în natură sub formă de boraţi anorganici. În ţesuturile umane, borul se găseşte ca anion borat şi acid boric, predominant cea din urmă formă, cu o concentraţie care reflectă în primul rând aportul alimentar.1,2 Borul este esenţial pentru creşterea multor plante şi, deşi nu a fost încă recunoscut ca un nutrient esenţial pentru oameni, datele din studiile pe animale şi pe oameni continuă să sugereze că borul este important pentru multe procese de viaţă. Aceasta include embriogeneza; creşterea şi întreţinerea oaselor; funcţia imunitară; reglarea inflamaţiei; abilitate psihomotorie; metabolismul mineral; funcţia şi performanţa creierului; şi prevenirea osteoporozei, osteoartritei şi cancerului de prostată, plămâni şi col uterin.3 De asemenea, s-a demonstrat că afectează metabolismul sau acţiunea multor compuşi biologici, inclusiv glucoza, S-adenosilmetionina, aminoacizii, trigliceridele, macrominerale şi o serie de hormoni, inclusiv vitamina D, insulina, estrogenul4, testosteronul4.

P SURSE

Deoarece borul din plante depinde de disponibilitatea borului în sol, aceeaşi cultură alimentară poate varia foarte mult în conţinutul de bor, în funcţie de locul şi modul în care este cultivată. În general, solurile expuse la grade ridicate de precipitaţii au niveluri scăzute de bor.6 Precipitaţiile abundente scot din sol acidul boric foarte solubil, în timp ce în regiunile mai aride, evaporarea apelor subterane are ca rezultat concentraţii mai mari de soluţi de bor. Prelucrarea alimentelor are ca rezultat pierderea suplimentară de bor, iar utilizarea superfosfatului şi a îngrăşămintelor cu potasiu reduce absorbţia acestuia de către plante. aportul de apă poate fi, de asemenea, o sursă semnificativă de aport total.10 O dietă care conţine o mulţime de aceste articole ar furniza 2 până la 6 mg/zi de bor.9,11

Aportul zilnic de bor depinde de mai multe variabile. Concentraţia de bor în apă variază considerabil în funcţie de sursa geografică. În unele zone, borul din apa de băut şi băuturile pe bază de apă pot reprezenta cea mai mare parte a aportului total de bor alimentar. Preferinţa alimentară individuală influenţează foarte mult aportul zilnic de bor. Fructele, legumele, tuberculii şi leguminoasele au concentraţii mai mari de bor decât cerealele sau ţesuturile animale. Pentru adulţi şi vârstnici, totuşi, cea mai mare sursă de bor se dovedeşte a fi cafeaua instant obişnuită.12 Având în vedere consumul redus de produse alimentare din Statele Unite, primii doi contributori de bor la aportul de bor pentru adulţi, cafeaua şi laptele, sunt de fapt deficitare în acest nutrient (Tabelul 70-1)13 în comparaţie cu alte alimente mai hrănitoare. Cu toate acestea, acestea reprezintă 12% din aportul total de bor în virtutea volumului consumat.13 Borul a fost, de asemenea, determinat a fi un contaminant notabil sau un ingredient major al multor produse de îngrijire personală, iar acesta (acidul boric) este folosit ocazional ca conservant alimentar.14

În Sydney, Australia, 32 de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 20 şi 53 de ani au fost evaluaţi pe parcursul unui

perioada de zi pentru aportul lor alimentar de bor. Aportul mediu de bor la bărbaţi

TABELUL 70-1 Principalii contributori ai borului alimentar în dieta americană

Date de la Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, et al. Aportul zilnic de bor din dieta americană. J Am Dieta Asoc. 1999;99:335-340.

iar subiecţii de sex feminin s-au dovedit a fi 2,28 ± 1,3 şi, respectiv, 2,16 ± 1,1 mg/zi.10 S-a constatat că conţinutul de bor al alimentelor selectate australiene se corelează cu valorile din tabelele Administraţiei pentru Alimente şi Medicamente din Finlanda şi SUA şi este prezentat în Tabelul 70-2 (de reţineţi, totuşi, variaţiile mari între ţări şi chiar regiune). O analiză a aproape 300 de alimente care sunt consumate în mod obişnuit în Coreea a găsit discrepanţe considerabile cu valorile raportate în altă parte. De exemplu, conţinutul de bor din merele coreene s-a dovedit a fi o doisprezece parte faţă de cel găsit în merele germane. Alimentele care s-au dovedit a fi cele mai bogate în bor (în micrograme/100 g) au inclus făina de hrişcă (828), soia (1642), fasole mung (818), migdale (917), cacao (2026), pudră de cafea (aproximativ 1530) şi oolong şi, respectiv, ceaiul verde (1136, respectiv 1136).

TABELUL 70-2 Concentraţia de bor în alimente selectate din Australia*

*Reţineţi că există o mare variaţie între ţări.

Biochimie

Borul din alimente, boratul de sodiu şi acidul boric sunt bine absorbite din tractul digestiv.21 Cu toate acestea, există mecanisme homeostatice pentru menţinerea nivelurilor

serice de bor, cu nivelurile urinare oglindind aportul.8 A fost identificat un transportor de bor (NaBCl), iar suplimentele alimentare cu bor s-au dovedit că îi modifică expresia genetică4,22. cu toate acestea, ele nu pătrund uşor în pielea intactă.23

Nu s-a observat nicio acumulare de bor în ţesuturile moi ale animalelor hrănite pe termen lung cu doze mici de bor; cu toate acestea, în incidentele de otrăvire acută, s-a raportat că cantitatea de acid boric din creier şi ţesutul hepatic este de până la 2000 ppm. În câteva zile de la consumul unor cantităţi mari de bor, nivelurile din sânge şi din cele mai multe ţesuturi moi ajung rapid la un platou.24 Homeostazia tisulară este menţinută prin eliminarea rapidă a excesului de bor, în principal în urină, bila, transpiraţia şi respiraţia contribuind şi ele ca căi de eliminare.18

Dovezile sugerează că borul suplimentar se acumulează în os; cu toate acestea, încetarea expunerii la bor alimentar are ca rezultat o scădere rapidă a nivelului de bor din oase. Timpul de înjumătăţire al acidului boric la animale este estimat la aproximativ 1 zi.24

Funcţii biologice

Borul contribuie la sistemele vii acţionând indirect ca un donator de protoni şi exercitând o influenţă asupra structurii şi funcţiei membranei celulare.25 Deşi esenţialitatea absolută a borului pentru plante, precum şi pentru două specii de animale (peşte zebra şi broaşte) este bine documentată, studiile de până acum nu au arătat că este esenţial fără echivoc pentru alte specii sau oameni. Cu toate acestea, s-a demonstrat că suplimentarea cu bor afectează anumite aspecte ale funcţiei fiziologice ale animalelor. În general, borul alimentar suplimentar are efectele sale cele mai marcate atunci când dieta este deficitară în nutrienţi cunoscuţi.26

Datele recente pe bază de animale sugerează că borul poate afecta într-un fel utilizarea sau producţia de S-adenosilmetionină, care la rândul său influenţează metabolismul homocisteinei, precum şi alte molecule implicate în semnalizarea şi diferenţierea celulară. Şobolanii lipsiţi de bor au avut creşteri ale cisteinei şi homocisteinei plasmatice, precum şi scăderii S-adenosilmetioninei hepatice şi a compuşilor înrudiţi S-adenosilhomocisteină şi spermidină. Este posibil ca multe dintre efectele biologice ale borului să fie mediate prin acest mecanism, deoarece S-adenozilmetioniona este implicată în multe reacţii de metilare, inclusiv metilarea ADN-ului, precum şi metilarea altor neurotransmiţători, fosfolipide şi molecule de semnalizare şi este, de asemenea, folosită frecvent ca substrat enzimatic.27

Dovezile sugerează că borul ar putea avea, de asemenea, un efect asupra scăderii concentraţiilor de glucoză serice a jeun la femeile aflate în postmenopauză.28

Maturarea embrionului

Cercetările au arătat că borul este un jucător important în primele etape ale vieţii.3 Deficienţa de bor afectează negativ capacitatea de reproducere, precum şi dezvoltarea embrionului atât la broasca africană cu gheare (Xenopus laevis) cât şi la peştele-zebră. Experimentarea cu Xenopus a remarcat că privarea de bor alimentar a provocat creşteri

necrotice de ouă combinată cu o frecvenţă ridicată de gastrulare anormală, provocând efecte adverse în timpul gametogenezei, maturării gameţilor, dezvoltării embrionare şi maturării larvelor. În schimb, doar 2% dintre embrionii suplimentaţi cu bor au murit. Alte studii cu şobolani şi şoareci au coroborat că statutul scăzut de bor ar putea afecta reproducerea la mamifere, deşi concluziile acestor studii nu au fost la fel de clare.

Durată de viaţă

S-a demonstrat că borul într-un model animal afectează durata de viaţă, deşi procesul este nedefinit. Extremele din borul alimentar, atât o deficienţă, cât şi un exces, par să afecteze durata medie de viaţă a Drosophila. Adăugarea de exces în etapa adultă a redus durata de viaţă cu până la 69%, în timp ce suplimentarea dietei cu niveluri scăzute de bor a crescut durata de viaţă cu 9,5%.29 Nu există cercetări pentru alte specii.

Funcţia şi performanţa creierului

Deşi există date limitate pentru influenţa borului asupra funcţiei creierului, cercetările existente sunt „printre cele mai susţinătoare în demonstrarea faptului că borul este un element bioactiv benefic pentru oameni."30 Electrofiziologia creierului şi performanţa cognitivă au fost evaluate ca răspuns la manipularea alimentară a borului (aproximativ 0,25 faţă de aproximativ 3,25 mg bor/zi la trei studii bătrâne şi 200 mg bor/zi). S-a demonstrat că un aport scăzut de bor are ca rezultat o scădere a proporţiei de putere în banda a şi o creştere a proporţiei de putere în banda 8, efecte similare cu cele induse de metalele grele şi malnutriţia nespecifică, precum şi somnolenţă mentală şi vigilenţă redusă. Alte modificări în simetria stânga-dreapta şi coerenţa undelor cerebrale au fost observate în diferite locuri, indicând o influenţă asupra funcţiei creierului. În comparaţie cu aportul ridicat de bor, borul alimentar scăzut a dus la o performanţă semnificativ mai slabă ($P < 0,05$) la sarcinile care pun accent pe dexteritatea manuală, coordonarea ochi-mână, atenţia, percepţia, codificarea şi memoria pe termen scurt şi lung. În mod colectiv, datele din aceste studii indică faptul că borul poate juca un rol în funcţia creierului uman, vigilenţă şi performanţa cognitivă.31

Interesant, aşa cum sa menţionat anterior, compoziţia acizilor graşi esenţiali poate interacţiona cu statutul de bor pentru a influenţa funcţia creierului. Un număr de biomarkeri pentru activitate scăzută au fost observaţi la şobolanii cu deficit de bor atunci când au primit ulei de şofrănel, dar uleiul de peşte a anulat aceste deficite.20

hematologic

Suplimentarea cu bor la subiecţii umani care au urmat anterior un regim alimentar cu deficit de bor a crescut concentraţia de hemoglobină în sânge, hemoglobina corpusculară medie şi concentraţia medie de hemoglobină corpusculară. A scăzut hematocritul, numărul de celule roşii şi numărul de trombocite.32 După cum sa discutat în secţiunea „Toxicologie", borul poate inhiba enzima acidului 8-aminolevulinic dehidratază.

hepatoprotecţie

Studiile privind insuficienţa hepatică fulminată la modelele de şobolani Wistar au arătat că pretratamentul cu bor a redus semnificativ peroxidarea lipidelor, precum şi scăderea enzimelor hepatice serice la aceste animale. Pretratamentul cu bor a crescut, de asemenea, nivelurile de glutation peroxidază şi catalază ale enzimelor care metabolizează peroxidul, precum şi glutationul în sine.33,34.

Metabolismul mineralelor

Borul afectează, de asemenea, metabolismul mineral, precum şi hormonii înrudiţi la subiecţii umani. În primul studiu nutriţional cu oameni care implică bor, 23 femei în postmenopauză au primit mai întâi o dietă care a furnizat 0,25 mg bor/2000 kcal timp de 119 zile şi apoi au fost hrănite cu aceeaşi dietă cu un supliment de bor de 3 mg bor/zi timp de 48 de zile. Suplimentarea cu bor a redus excreţia urinară de calciu şi magneziu şi a crescut concentraţiile serice de 17 Ş-estradiol şi testosteron.9

Într-un studiu conceput pentru a determina efectele suplimentării cu bor asupra sângelui şi a mineralelor urinare la subiecţii sportivi din dietele occidentale, constatările au sugerat că suplimentarea cu bor a afectat modest starea minerală.35 înseamnă că azotul este patognomonic pentru o deficienţă de bor, s-a descoperit că este uşor crescut în timpul epuizării borului.39

p INTERACŢIUNI DE NUTRIENTE

Vitamina D

Dovezi considerabile indică faptul că borul alimentar atenuează perturbările metabolismului mineral care sunt caracteristice deficienţei de vitamina D3.40 Într-un studiu, puii hrăniţi cu o dietă inadecvată în vitamina D au prezentat o scădere a consumului de alimente şi a concentraţiilor plasmatice de calciu şi concentraţii plasmatice crescute de glucoză, Ş-hidroxibutirat, trigliceride, triiodotironină şi alină, după zile de activitate a colesterolului 26, alinaz. Borul suplimentar a readus glucoza plasmatică şi trigliceridele la concentraţiile prezentate de puii hrăniţi cu o dietă adecvată în vitamina D.41

La puii rahitici, borul a crescut numărul de osteoclaste şi a atenuat distorsiunea germenilor de măduvă ai plăcii epifiziale tibiale proximale, o distorsiune caracteristică deficienţei de vitamina D3.40,42 Valori mai mari de echilibru aparent de calciu, magneziu şi fosfor au fost observate la şobolanii care au fost administraţi supliment de vitamina D cu distracţie de vitamina D. bor.26

După suplimentarea cu 3,25 mg bor pe zi, nivelurile plasmatice de vitamina D2 au crescut la bărbaţii cu vârsta peste 45 de ani şi la femeile aflate în postmenopauză cu diete sărace în magneziu şi cupru.43 Într-un studiu foarte mic pe oameni (n = 8), voluntarilor de sex masculin sănătoşi li s-au administrat 10 mg bor pe zi timp de 1 săptămână, ceea ce a dus la o creştere nesemnificativă de 7% a nivelului de vitamina D. enzima care cataboliza vitamina D, s-a speculat ca fiind posibilul mecanism de actiune, desi acest lucru nu a fost demonstrat.44

Calciu

Suplimentarea cu bor poate avea un impact favorabil asupra metabolismului calciului. Un supliment de bor de 3 mg/zi a afectat mai mulţi indici ai metabolismului mineral a şapte femei care consumau o dietă săracă în magneziu şi a cinci femei care consumă o dietă adecvată în magneziu; femeile au consumat o dietă convenţională care furnizează aproximativ 0,25 mg bor pe zi timp de 119 zile. Suplimentarea cu bor a redus modest excreţia urinară de calciu atunci când magneziul alimentar era scăzut.9

La bărbaţii cu vârsta peste 45 de ani şi la femeile aflate în postmenopauză, modificările cauzate de suplimentarea cu bor au inclus creşterea concentraţiei plasmatice ionizate şi a calciului total, precum şi scăderea concentraţiei serice de calcitonine şi excreţia urinară a calciului.43 Un studiu din 1993 a demonstrat că o dietă cu conţinut scăzut de bor creşte excreţia urinară de calciu. Nivelul ridicat de excreţie de calciu a fost menţinut pe parcursul studiului de 6 săptămâni; cu toate acestea, a rămas crescut chiar şi după ce a început suplimentarea cu bor.45

Studiile pe animale sugerează că privarea de bor nu afectează în mod semnificativ concentraţia de calciu (şi fosfor) în os, ci mai degrabă afectează concentraţia altor nutrienţi asociaţi cu funcţia osteoblastelor şi osteoclastelor, cum ar fi magneziul, potasiul, cuprul şi zincul.30

Cupru

Borul suplimentar acţionează pentru a creşte nivelurile serice ale enzimelor atât cupru, cât şi dependente de cupru la oameni. Suplimentarea cu bor (3 mg/zi) la cinci bărbaţi cu vârsta peste 45 de ani, patru femei aflate în postmenopauză şi cinci femei în postmenopauză sub terapie cu estrogeni, care au fost hrănite cu o dietă săracă în bor (0,23 mg/2000 kcal) timp de 63 de zile, a dus la o creştere a superoxid dismutazei eritrocitelor, a acestor variabile enzimatice serice şi a copuloperminei3. s-au dovedit din nou a fi mai mari în timpul alimentării cu bor decât atunci când subiecţii erau hrăniţi cu o dietă săracă în bor.46

Magneziu

Când deprivarea de magneziu este suficient de gravă pentru a provoca semne tipice de deficienţă, se constată o interacţiune semnificativă între bor şi magneziu.16 O deficienţă combinată de bor şi magneziu provoacă modificări dăunătoare în oasele animalelor. Borul suplimentar creşte concentraţiile plasmatice de magneziu şi îmbunătăţeşte creşterea.42

Suplimentarea cu bor a dus la creşterea concentraţiilor serice de magneziu la subiecţii de sex feminin.24 Suplimentarea cu bor a crescut concentraţiile de magneziu din celulele roşii din sânge.47 S-a demonstrat că concentraţiile serice de magneziu sunt mai mari la femeile sedentare ale căror diete sunt suplimentate cu bor decât la sportivele care sunt suplimentate cu bor48. exerciţiu.

Fosfor

Borul suplimentar părea să scadă concentraţiile serice de fosfor la subiecţii de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 20 şi 27 de ani.48 Cu toate acestea, antrenamentul fizic a diminuat aceste modificări,24 indicând din nou posibil pierderi crescute sau o nevoie crescută de bor ca rezultat al exerciţiului. Un statut scăzut de magneziu, împreună cu suplimentarea cu bor, poate deprima excreţia urinară de fosfor. Acest lucru nu apare la femeile cu un aport adecvat de magneziu.9

Metionina si Arginina

La animalele de experiment, un impact benefic este observat în mod constant după suplimentarea cu bor atunci când dieta conţine metionină marginală şi arginină în exces. Printre semnele prezentate de şobolanii hrăniţi cu o dietă marginală în metionină şi magneziu se numără creşterea scăzută şi concentraţia de magneziu osoase şi raporturile crescute greutatea splinei/greutatea corporală şi greutatea rinichilor/greutatea corporală. Constatările indică faptul că severitatea acestor simptome este atenuată prin suplimentarea cu bor.49

Acizi graşi esenţiali

Au apărut mai multe studii care sugerează o anumită interacţiune între acizii graşi esenţiali şi bor. După cum sa menţionat anterior, s-a dovedit că privarea de bor scade activitatea şobolanilor şi le modifică compoziţia creierului, dar suplimentarea cu ulei de peşte (comparativ cu uleiul de şofrăn) a minimizat aceste efecte.20 În mod similar, s-a demonstrat că privarea de bor la şobolani afectează atât microarhitectura trabeculară a osului, cât şi rezistenţa osului cortical. Interesant este că utilizarea uleiului de peşte în locul uleiului de şofrănel a fost, de asemenea, demonstrat că beneficiază de ambii markeri structurali printr-un mecanism distinct, dar beneficiul uleiului de peşte a fost limitat doar la grupul care a primit bor adecvat. Cu alte cuvinte, o deficienţă de bor a prevenit beneficiul normal al uleiului de peşte la nivelul oaselor.50 În sfârşit, aşa cum sa menţionat anterior, s-a demonstrat că privarea de bor scade nivelul de S-adenosilmetionină la şobolani. Hrănirea lor cu ulei de porumb în loc de ulei de peşte a avut efecte similare, deşi probabil că au fost mediate de un mecanism diferit.50

INTERACŢIUNI PHORMONELOR

La şobolani, borul alimentar suplimentar a redus substanţial insulina plasmatică, concentraţiile plasmatice de piruvat şi activitatea creatinkinazei şi a crescut concentraţiile plasmatice de tiroxină (T4). Suplimentarea cu bor a scăzut, de asemenea, activitatea aspartat-transaminazei plasmatice.51 În experimentele pe animale, suplimentarea cu bor a compensat creşterea fosfatazei alcaline plasmatice cauzată de deficitul de vitamina D.39 S-a demonstrat, de asemenea, că suplimentarea cu bor la şobolani reduce nivelul de insulină în plasmă, probabil prin creşterea sensibilităţii la insulină.52

O creştere a aportului alimentar de bor de la 0,25 la 3,25 mg/zi a fost raportată pentru a creşte 17 Ş-estradiol plasmatic cu mai mult de 50% şi la mai mult de dublu nivelurile plasmatice de testosteron la femeile aflate în postmenopauză. Creşterea părea mai marcată

atunci când magneziul alimentar era scăzut.9 Într-un studiu ulterior asupra bărbaţilor sănătoşi, suplimentarea cu bor a dus la o creştere a concentraţiilor atât de estrogen plasmatic, cât şi de testosteron; cu toate acestea, nu toate studiile publicate susţin aceste observaţii.10

Zece culturisti de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 20 şi 26 de ani, au primit un supliment de 2,5 mg de bor, în timp ce nouă culturişti de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 21 şi 27 de ani, au primit un placebo timp de 7 săptămâni. Deoarece ambele grupuri au demonstrat creşteri semnificative ale testosteronului total (P <0,01), al masei corporale slabe (P <0,01), al unei repetări de genuflexiuni maxime (P <0,001) şi al pressingului pe bancă (P <0,01), autorii au ajuns la concluzia că câştigurile au fost rezultatul a 7 săptămâni de culturism, nu al suplimentării cu bor voluntar într-un studiu de 1 mg pe zi. a fost asociată cu o creştere a testosteronului liber în plasmă şi o scădere a nivelurilor medii de estradiol în plasmă. S-a observat, de asemenea, o scădere a markerilor inflamatori ai proteinei C reactive, a factorului de necroză tumorală-a şi a globulinei care leagă hormonii sexuali.5

Un cercetător a emis ipoteza că borul ar putea fi necesar pentru sinteza hormonilor steroizi, precum şi a vitaminei D. Deoarece biosinteza steroizilor, cum ar fi vitamina D, testosteronul şi 17 Ş-estradiol implică una sau mai multe etape de hidroxilare şi, datorită capacităţii borului ca acid Lewis de a complexa cu grupările hidroxil, boronul are structura hidroxil9. de asemenea, sa sugerat că borul poate acţiona într-o manieră nespecificată pentru a proteja hormonii de inactivarea rapidă.9 Ipoteza actuală sugerează că borul poate inhiba o serie de enzime microzomale care inserează grupări hidroxil în apropierea hidroxililor existenţi în steroizi. Aceste enzime le includ pe cele care cataboliză 25-hidroxivitamina D.54

Tabelul 70-3 enumeră impactul borului asupra hormonilor selectaţi fie la animale, fie la oameni. Unele dintre aceste interacţiuni au fost demonstrate doar pe modele animale, în timp ce altele nu au fost demonstrate fără echivoc până în prezent la toate segmentele de vârstă şi sex ale unei populaţii umane.

TABELUL 70-3 Impactul observat al borului asupra hormonilor selectaţi

*Aceste interacţiuni au fost demonstrate numai pe modele animale.

4 Aceste interacţiuni nu au fost demonstrate fără echivoc până în prezent în toate segmentele de vârstă şi gen ale unei populaţii umane.

au fost îmbunătăţite de o dietă săracă în magneziu.9,39 Autorul a concluzionat că borul şi magneziul sunt aparent necesare pentru metabolismul optim al calciului şi, prin urmare, sunt necesare pentru a preveni pierderea osoasă excesivă care apare adesea la femeile aflate în postmenopauză şi la bărbaţii în vârstă.39

La nivel celular, studiile in vitro au arătat că borul poate juca un rol în reglarea proteinelor în morfogeneza osului, inclusiv BMP-4, -6 şi -7, precum şi în expresia ARNm a mai multor proteine din matricea extracelulară.

Osteoartrita, artrita reumatoidă şi reglarea inflamaţiei

Deficitul alimentar de bor poate fi un factor care contribuie la unele cazuri de artrită.59 În zonele lumii în care aportul de bor este în mod obişnuit de 1 mg/zi sau mai puţin, incidenţa estimată a artritei variază de la 20% la 70%, în timp ce în zonele în care aportul de bor variază de la 3 la 10 mg/zi, incidenţa estimată a artritei variază de la 3 la 10 mg/zi. 10%.59

Dovezile analitice indică faptul că persoanele cu artrită au concentraţii mai scăzute de bor în capetele femurului, oase şi lichidul sinovial în comparaţie cu persoanele fără această tulburare.7

În 1961, primele dovezi anecdotice care sugerează că borul poate fi benefic pentru osteoartrita a fost prezentată atunci când un pacient a avut umflarea şi rigiditatea reduse şi a rămas fără simptom timp de 1 an după suplimentarea cu 3 mg de bor elementar de două ori pe zi timp de 3 săptămâni. Un studiu uman a oferit, de asemenea, dovezi că suplimentarea cu bor ar putea fi benefică în tratamentul acestei afecţiuni. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 20 de subiecţi cu osteoartrită, 50% dintre subiecţii care au primit un supliment zilnic care conţine 6 mg de bor au observat o îmbunătăţire subiectivă a stării lor. Doar 10% dintre cei care au primit placebo s-au îmbunătăţit în acelaşi interval de timp. S-a observat o îmbunătăţire mai mare a stării tuturor articulaţiilor (P <0,01), precum şi mai puţină durere la mişcare (P <0,001) la subiecţii care au primit supliment de bor.60

Observaţiile clinice indică faptul că copiii cu artrită juvenilă (boala Still) se îmbunătăţesc cu suplimentarea cu bor (6 până la 9 mg/zi) în 2 până la 3 săptămâni, în timp ce adulţii cu osteoartrită pot necesita 2 până la 4 luni de suplimentare înainte de detectarea beneficiilor. Persoanele cu poliartrită reumatoidă pot prezenta o agravare a simptomelor (răspunsul Herxheimer) timp de 1 până la 3 săptămâni, dar în general observă o îmbunătăţire în 4 săptămâni de la începerea suplimentării cu bor.7

Borul a fost, de asemenea, implicat ca un potenţial regulator al răspunsurilor inflamatorii şi imune, explicând posibil beneficiile sale pentru afecţiunile artritice. De exemplu, sa demonstrat că acidul boric inhibă formarea factorului de necroză tumorală a indusă de lipopolizaharide.61 Alte studii pe animale susţin rolul antiinflamator al borului.62,63

Cancerul de prostată, pulmonar şi de col uterin

Având în vedere că borul poate acţiona ca un posibil modificator al hormonilor testosteron şi estrogen, unele studii au analizat posibilul său rol în cancerul de prostată. Un studiu de caz controlat a comparat aportul de bor a 95 de cazuri de cancer de prostată cu cel a 8720 de bărbaţi martori. După ce a controlat vârsta, rasa, educaţia, fumatul, indicele de masă corporală, aportul caloric alimentar şi consumul de alcool, acest screening epidemiologic a

constatat că riscul de cancer de prostată este invers proporţional cu aportul alimentar de bor într-o manieră sensibilă la doză64. au găsit o prevalenţă mai scăzută a antigenelor specifice de prostată (PSA) crescute. Autorii au concluzionat că borul poate interfera cu procesele legate de hiperplazie şi carcinogeneză.65 Acest lucru este în concordanţă cu cercetările anterioare care pretindeau că borul poate acţiona ca un inhibitor al PSA. Se crede că PSA neinhibat scindează proteina-3 de legare a factorului de creştere asemănător insulinei, oferind niveluri locale crescute de factor de creştere asemănător insulinei 1, care apoi duce la creşterea tumorii. Majoritatea studiilor epidemiologice susţin un efect preventiv al borului alimentar mai mare, deşi nu toate o fac (singura excepţie a folosit o bază de date diferită pentru conţinutul de bor al alimentelor).66-68

Unele cercetări in vitro au observat că acidul boric a inhibat proliferarea atât a liniilor celulare de cancer de prostată uman dependente de hormoni cât şi a celor independente într-o manieră dependentă de doză.69 Un studiu pe 3 grupuri de 10 şoareci au fost implantate subcutanat cu celule umane de adenocarcinom de prostată. Două dintre grupurile murine au primit soluţii de acid boric (la 1,7 sau 9 mg/kg de bor pe zi) prin gavaj, în timp ce grupul de control a primit doar apă. După 8 săptămâni, dimensiunile tumorilor în grupele cu acid boric au scăzut cu 38%, respectiv 25%, iar nivelurile serice de PSA au scăzut cu 88,6% şi, respectiv, 86,4%, comparativ cu grupul de control. În plus, s-au observat semnificativ mai puţine cifre mitotice în grupele cu acid boric. Studiile imunohistochimice au demonstrat o expresie semnificativ mai redusă a nivelurilor factorului de creştere asemănător insulinei 1, deşi nivelurile circulante au fost neschimbate între grupuri.70

Au fost sugerate mai multe mecanisme în plus faţă de inhibarea PSA pentru proprietăţile chemopreventive ale borului, inclusiv inhibarea eliberării de calciu stocat din situsurile agoniste ale receptorilor de rianodină şi inducerea apoptozei.71,72.

Acest lucru poate explica beneficiul raportat şi pentru alte tipuri de cancer, deoarece, pe lângă cancerul de prostată, dietele cu cantităţi mai mari de bor au fost asociate cu riscuri reduse de cancer de col uterin (descoperiri citopatologice) şi cancer pulmonar în rândul femeilor. În plus, o dietă săracă în bor a crescut riscul de cancer pulmonar în rândul celor care utilizează terapia de substituţie hormonală.74

Din acest motiv, compuşii care conţin bor sunt din ce în ce mai folosiţi pentru chimioterapie specifică, bazată pe o varietate de mecanisme.75

P DOZARE

Doza optimă de bor pentru prevenirea osteoporozei şi funcţia fiziologică adecvată pare să fie între 1 şi 6 mg/zi. Cel mai bine este să obţineţi bor printr-o dietă bogată în fructe, legume, leguminoase şi nuci, dar persoanele ale căror diete sunt limitate pot avea nevoie de un supliment care conţine 1 până la 3 mg de bor elementar. La pacienţii fie cu osteoartrită, fie cu poliartrită reumatoidă, pare să fie indicată o perioadă de probă de 2 până la 4 luni cu o doză de 3 mg de bor de două până la trei ori pe zi. depresie a sistemului nervos central, convulsii, hiperpirexie, leziuni tubulare renale, funcţie hepatică anormală şi icter.21 S-a

raportat, de asemenea, creşterea excreţiei urinare de riboflavine după ingestia acută de acid boric.86 Simptomele intoxicaţiei pe termen lung includ anorexie, tulburări gastro-intestinale, debilitate, dermatită, confuzie, confuzie, dermatită, confuzie, şi alopecie.21 În trei cazuri de expunere la locul de muncă, semnele de alopecie s-au inversat atunci când expunerea la acid boric a fost redusă sau eliminată.87 Deoarece este excretat în principal prin urină, trebuie avută prudenţă pentru cei cu funcţie renală afectată.

Datorită capacităţii sale de a creşte excreţia de bor, în cazurile de toxicitate, ^-acetilcisteina este intervenţia preferată.88

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Suplimentarea cu bor poate creşte nivelul seric de magneziu, testosteron şi estrogen. Cu toate acestea, nu au fost raportate efecte clinice adverse.

p REZUMAT

Deşi răspunsul scheletic la bor este modificat de alte variabile nutriţionale, cum ar fi calciul, magneziul, vitamina D, metionina, aportul de acizi graşi esenţiali şi arginina, dovezi considerabile indică faptul că atât proprietăţile compoziţionale, cât şi funcţionale ale oaselor sunt afectate de statutul borului, cel puţin oarecum independent de alte variabile.

Descoperirile sugerează că borul este un nutrient important nu numai pentru metabolismul mineral, ci şi pentru diverse aspecte ale sănătăţii optime la oameni, inclusiv influenţele asupra integrităţii membranei lipidice şi a căilor de semnalizare celulară. Deşi toate studiile publicate nu sunt de acord cu privire la impactul suplimentării cu bor asupra nivelurilor de 17 Ş-estradiol şi testosteron, dovezile sugerează cu tărie că deficitul de bor are ca rezultat scăderea nivelului la femeile aflate în postmenopauză, în timp ce suplimentarea tinde să normalizeze nivelurile la aceleaşi femei. Impactul borului asupra hormonilor sexuali în alte segmente ale populaţiei este încă echivoc, deşi dovezile recente sugerează că poate creşte nivelul de testosteron liber cel puţin la bărbaţi. Local a demonstrat beneficii clinice pentru tratarea unor forme de vaginită (vezi capitolul 213, Vaginită şi vulvovaginită). Pe măsură ce mecanismele acţiunii sale sunt mai bine înţelese, care includ acum influenţarea metabolismului S-adenosilmetioninei şi reglarea osteogenezei şi a căilor de semnalizare celulară, terapia cu bor poate deveni mai ţintită şi mai specifică.

Pe baza informaţiilor disponibile, borul pare să ofere beneficii în prevenirea osteoporozei şi a artritei, precum şi în prevenirea cancerului. Este, de asemenea, un mineral sigur şi potenţial eficient de luat în considerare în orice regim de tratament atât pentru reumatoidă, cât şi pentru osteoartrita, precum şi pentru mai multe tipuri de cancer.

REFERINŢE

Naghii MR, Samman S. Rolul borului în nutriţie şi metabolism. Prog Food Nutr Sci. 1993;17:331-349.

Woods WG. O introducere în bor: istorie, surse, utilizări şi chimie. Env Health Perspect. 1994;102(suppl 7):5-11.

Nielsen FH. Apariţia borului ca fiind important din punct de vedere nutriţional pe tot parcursul ciclului de viaţă. Nutriţie. 2000;16:512-514.

Liao SF, Monegue JS, Lindemann MD, et al. Suplimentarea alimentară cu bor modifică diferenţial expresia ARNm a transportorului de borat (NaBCl) de către jejun şi rinichi la porcii în creştere. Biol Oligoelem Res. 2011 noiembrie;143(2):901-912. [Epub înainte de tipărire].

Naghii MR, Mofid M, Asgari AR. Efectele comparative ale suplimentării zilnice şi săptămânale cu bor asupra hormonilor steroizi din plasmă şi citokinelor proinflamatorii. J Trace Elem Med Biol. 2011;25:54-58.

Houng KH. Fiziologia borului şi molibdenului în plante. În: Okajima H, Uritani I, Houng HK, eds. Semnificaţia elementelor minore asupra fiziologiei plantelor. Taipei: ASPAC, Food & Fertilizer Technology Center; 1975:61-66.

Newnham RE. Rolul borului în alimentaţia umană. J Appl Nutr. 1994;46:81-85.

McBride J. Alungarea oaselor fragile cu bor? Agric Res. 1987;35(10)Nov/Dec: 12-13.

Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, et al. Efectul borului alimentar asupra metabolismului mineralelor, estrogenului şi testosteronului la femeile aflate în postmenopauză. FASEB J. 1987;1:394-397.

Naghii MR, Wall PM, Samman S. Conţinutul de bor al alimentelor selectate şi estimarea aportului său zilnic la subiecţii care trăiesc liber. J Am Col Nutr. 1996;15:614-619.

McBride J. Alungarea oaselor fragile cu bor? Agric Res. 1987; noiembrie/dec: 12-13.

Hunt CD, Meacham SL. Aluminiu, bor, calciu, cupru, fier, magneziu, mangan, molibden, fosfor, potasiu, sodiu şi zinc: concentraţii în alimentele occidentale comune şi aporturile zilnice estimate de către sugari; copii mici; şi adolescenţi de sex masculin şi feminin, adulţi şi vârstnici din Statele Unite. J Am Dieta Asoc. 2001;101:1058-1060.

Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, et al. Aportul zilnic de bor din dieta americană. J Am Dieta Asoc. 1999;99:335-340.

Hunt CD, Shuler TR, Mullen LM. Concentraţia de bor şi alte elemente în alimentele umane şi produsele de îngrijire personală. J Am Dieta Asoc. 1991;91:558-568.

Choi MK, Jun YS. Analiza conţinutului de bor în alimentele consumate frecvent în Coreea. Biol Oligoelem Res. 2008;126:13-26.

Nielsen FH. Bor - un element trecut cu vederea de importanţă nutriţională potenţială. Nutr Astăzi. 1988;23:4-77.

Loomis WD, Durst RW. Chimia şi biologia borului. Biofactori. 1992;3: 229-239.

Zittle CA. Reacţia boratului cu substanţe de interes biologic. Adv Enzymol Relat Subj Biochim. 1951;12:493-527.

Fort DJ, Rogers RL, McLaughlin DW şi colab. Impactul deficienţei de bor asupra Xenopus laevis. Un rezumat al efectelor biologice şi al potenţialelor roluri biochimice. Biol Oligoelem Res. 2002;90:117-142.

Nielsen FH, Penland JG. Deprivarea de bor modifică comportamentul şobolanului şi compoziţia minerală a creierului în mod diferit atunci când uleiul de peşte în loc de uleiul de şofrănel este sursa de grăsime din dietă. Nutr Neurosci. 2006;9:105-112.

Nielsen FH. Minerale ultraurme: bor. În: Shils ME, Young VR, eds. Alimentaţia modernă în sănătate şi boală. a 7-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988:281-283.

Park M, Li Q, Shcheynikov N, şi colab. NaBC1 este un transportor de borat cuplat Na+ electrogen omniprezent, esenţial pentru homeostazia borului celular şi creşterea şi proliferarea celulelor. Celula Mol. 2004;16: 331-341.

Reynolds JE, ed. Martindale: farmacopeea suplimentară. Londra: Royal Pharmaceutical Society; 1996:1680.

Moseman RF. Dispoziţia chimică a borului la animale şi la oameni. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102:113-117.

Barr RD, Barton SA, Schull WJ. Nivelurile de bor la om: dovezi preliminare ale reglării genetice şi unele implicaţii pentru biologia umană. Ipoteze Med. 1996;46:286-289.

Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M şi colab. Efectele borului alimentar la şobolanii hrăniţi cu o dietă cu deficit de vitamina D. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102:55-58.

Nielsen FH. Deprivarea de bor scade S-adenosilmetionina şi spermidina hepatice şi creşte homocisteina şi cisteina plasmatică la şobolani. J Trace Elem Med Biol. 2009;23:204-213.

CD de vânătoare. Efectele biochimice ale cantităţilor fiziologice de bor alimentar. J Trace Elem Exp Med. 1996;9:185-213.

Massie HR, Whitney SJ, Aiello VR şi colab. Modificări ale concentraţiei de bor în timpul dezvoltării şi îmbătrânirii Drosophila şi efectul borului alimentar asupra duratei de viaţă. Mech Aging Dev. 1990;53:1-7.

Nielsen FH. Este borul relevant din punct de vedere nutriţional? Nutr Rev. 2008;66:183-191.

Penland JG. Bor alimentar, funcţia creierului şi performanţa cognitivă. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):65-72.

Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ. Borul alimentar afectează numărul de celule sanguine şi concentraţiile de hemoglobină la oameni. J Trace Elem Exp Med. 1991;4:211-223.

Ali S, Pawa S, Abdulla M. Insuficienţă hepatică fulminantă şi protecţia sa prin bor. J Hepatol. 2003;38(suppl 2):190.

Pawa S, Ali S. Borul ameliorează insuficienţa hepatică fulminantă prin contracararea modificărilor asociate stresului oxidativ. Chem Biol Interact. 2006;160:89-98.

Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Efectul suplimentării cu bor asupra calciului, magneziului şi fosforului din sânge şi urinar, precum şi asupra borului urinar la femeile atletice şi sedentare. Am J Clin Nutr. 1995;61:341-345.

Nielsen FH. Noi oligoelemente esenţiale pentru ştiinţele vieţii. Biol Oligoelem Res. 1990;26-27:599-611.

Nielsen FH. Fapte şi erori despre bor. Nutr Astăzi. 1992;27:6-12.

Usuda K, Kono K, Iguchi K, et al. Efectul hemodializei asupra nivelului de bor seric la pacienţii cu hemodializă pe termen lung. Sci Total Environ. 1996;191:283-290.

Nielsen FH. Studii privind relaţia dintre bor şi magneziu, care poate afecta formarea şi întreţinerea oaselor. Magnes Trace Elem. 1990;9:61-69.

CD de vânătoare. Efectele biochimice ale cantităţilor fiziologice de bor alimentar în modelele de nutriţie animală. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):35-43.

Hunt CD, Herbel JL, Idso JP. Borul alimentar modifică efectele nutriţiei cu vitamina D3 asupra indicilor de utilizare a substratului energetic şi a metabolismului mineral la pui. J Bone Miner Res. 1994;9:171-182.

CD de vânătoare. Borul alimentar a modificat efectele magneziului şi molibdenului asupra metabolismului mineral la puiul cu deficit de colecalciferol. Biol Oligoelem Res. 1989;22:201-220.

Nielsen FH, Shuler TR, Gallagher SK. Efectele epuizării şi alimentării cu bor asupra indicatorilor sanguini ai stării de calciu la oamenii hrăniţi cu o dietă săracă în magneziu. J Trace Elem Exp Med. 1990;3:45-54.

Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Impactul de reglare în sus al borului asupra funcţiei vitaminei D - reflectă inhibarea 24-hidroxilazei? Ipoteze Med. 2004;63:1054-1056.

Beattie JH, Peace HS. Influenţa unei diete cu conţinut scăzut de bor şi a suplimentelor cu bor asupra metabolismului osos, mineralelor majore şi a steroizilor sexuali la femeile aflate în postmenopauză. Br J Nutr. 1993;69:871-884.

Nielsen FH. Consecinţele biochimice şi fiziologice ale privării de bor la oameni. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):59-63.

Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH.

Răspunsurile metabolice ale femeilor aflate în postmenopauză la suplimentele alimentare de bor şi aluminiu în timpul aportului obişnuit şi scăzut de magneziu: absorbţia şi retenţia de bor, calciu şi magneziu şi concentraţiile de minerale din sânge. Am J Clin Nutr. 1997;65:803-813.

Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Efectele suplimentării cu bor asupra densităţii minerale osoase şi a calciului, fosforului, magneziului şi borului dietetic, sanguin şi urinar la sportivele de sex feminin. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102:79-82.

Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ şi colab. Deprivarea de magneziu şi metionină afectează răspunsul şobolanilor la privarea de bor. Biol Oligoelem Res. 1988;17:91-107.

Nielsen FH, Stoecker BJ. Borul şi uleiul de peşte au efecte benefice diferite asupra rezistenţei şi microarhitecturii trabeculare a oaselor. J Trace Elem Med Biol. 2009;23:195-203.

Hunt CD, Herbel JL. Borul afectează metabolismul energetic la şobolanul injectat cu streptozotocină, lipsit de vitamina D3. Magnes Trace Elem. 1992;10:374-386.

Bakken NA, Hunt CD. Borul alimentar scade eliberarea maximă de insulină pancreatică in situ la pui şi concentraţiile plasmatice de insulină la şobolani, indiferent de starea vitaminei D sau a magneziului. J Nutr. 2003;133:3577-3583.

Ferrando AA, Green NR. Efectul suplimentării cu bor asupra masei corporale slabe, a nivelului de testosteron din plasmă şi a puterii la culturistii de sex masculin. Int J Sport Nutr. 1993;3:140-149.

Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. Impactul de reglare în sus al borului asupra funcţiei vitaminei D - reflectă inhibarea 24-hidroxilazei? Ipoteze Med. 2004;63:1054-1056.

McCoy H, Kenney MA, Montgomery C,

et al. Relaţia borului cu compoziţia şi proprietăţile mecanice ale osului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102: 49-53.

Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Borul reglează proteinele mineralizate asociate ţesuturilor din osteoblaste (MC3T3-E1). J Trace Elem Med Biol. 2010;24:243-250.

Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH şi colab. Un studiu histomorfometric al modelării şi remodelării osului alveolar la şoarecii hrăniţi cu o dietă cu deficit de bor. Arch Oral Biol. 2008;53:677-682.

Gorustovich AA, Steimetz T, Nielsen FH şi colab. Studiu histomorfometric al vindecării osului alveolar la şobolanii hrăniţi cu o dietă cu deficit de bor. Anat Rec (Hoboken). 2008;291:441-447.

Newnham RE. Practicile agricole afectează artrita. Nutr Health. 1991;7:89-100.

Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Bor şi artrita: rezultatul unui studiu pilot dublu-orb. J Nutr Med. 1990;1:127-132.

Cao J, Jiang L, Zhang X şi colab. Acidul boric inhibă formarea TNF-alfa indusă de LPS printr-un mecanism dependent de tiol în celulele THP-1. J Trace Elem Med Biol. 2008;22:189-195.

Bourgeois AC, Scott ME, Sabally K, et al. Borul alimentar scăzut reduce supravieţuirea paraziţilor (nematode) şi modifică profilurile citokinelor, dar infecţia modifică mineralele hepatice la şoareci. J Nutr. 2007;137: 2080-2086.

Armstrong TA, Spears JW. Efectul suplimentării cu bor a dietelor porcilor asupra producţiei de factor de necroză tumorală-alfa şi interferon-gamma. J Anim Sci. 2003;81:2552-2561.

Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Aportul alimentar de bor şi riscul de cancer de prostată. Oncol Rep. 2004;11:887-892.

Muezzinoglu T, Korkmaz M, Neşe N, et al. Prevalenţa cancerului de prostată în populaţia cu expunere ridicată la bor: un studiu comunitar. Biol Oligoelem Res. 2011 Dec;144(1-3):49-57.

Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluarea efectelor ecologice şi in vitro ale borului asupra riscului de cancer de prostată (Statele Unite). Cancerul cauzează controlul. 2007;18:71-77.

Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Aportul alimentar de bor şi riscul de cancer de prostată. Oncol Rep. 2004;11:887-892.

Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, et al. Aportul de bor şi riscul de cancer de prostată. Cancerul cauzează controlul. 2007;18: 1131-1140.

Barranco WT, CD Eckhert. Acidul boric inhibă proliferarea celulelor canceroase de prostată umană. Rac Lett. 2004;216: 21-29.

Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE şi colab. Suplimentarea cu bor inhibă creşterea şi expresia locală a IGF-1 în tumorile de adenocarcinom de prostată uman (LNCaP) la şoarecii nuzi. Toxicol Pathol. 2004;32:73-78.

Henderson K, Stella SL, Kobylewski S,

et al. Eliberarea de Ca(2+) activată de receptor este inhibată de acidul boric din celulele canceroase de prostată. PLoS One. 2009;4:e6009.

Scorei IR. Fructoborat de calciu: bor alimentar pe bază de plante ca medicament potenţial pentru terapia cancerului. Front Biosci (Ed. şcolară). 2011;3:205-215.

Korkmaz M, Uzgoren E, Bakirdere S, et al. Efectele borului alimentar asupra citopatologiei cervicale şi asupra frecvenţei micronucleelor în celulele bucale exfoliate. Environ Toxicol. 2007;22:17-25.

Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, et al. Borul alimentar şi terapia de substituţie hormonală ca factori de risc pentru cancerul pulmonar la femei. Am J Epidemiol. 2008;167: 1070-1080.

Scorei RI, Popa Jr R. Compuşi care conţin bor ca agenţi preventivi şi chimioterapeutici pentru cancer. Agenţi anticancer Med Chem. 2010;10:346-351.

Locatelli C, Minoia C, Tonini M, et al. Toxicologia umană a borului cu referire specială la intoxicaţia cu acid boric. G Ital Med Lav. 1987;9:141-146.

Minoia C, Gregotti C, Di Nucci A, et al. Toxicologia şi impactul asupra sănătăţii al expunerii mediului la bor. O recenzie. G Ital Med Lav. 1987;9:119-124.

Chapin RE, Ku WW. Toxicitatea reproductivă a acidului boric. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1994;102(suppl 7):87-91.

Jansen JA, Anderson J, Schou JS. Farmacocinetica unei doze unice de acid boric după administrarea intravenoasă la om. Arch Toxicol. 1984;55:64-67.

Jansen JA, Schou JS, Aggerbeck B. Absorbţia gastro-intestinală şi eliberarea in vitro a acidului boric din unguente emulsionante de apă. Food Chem Toxicol. 1984;22:49-53.

Sayli BS, Tuccar E, Elhan AH. O evaluare a fertilităţii în subpopulaţiile turceşti expuse la bor. Reprod Toxicol. 1998;12:297-304.

Garabrant DH, Bernstein L, Peters JM şi colab. Iritarea căilor respiratorii şi a ochilor din oxid de bor şi praf de acid boric. J Ocupa Med. 1984;26:584-586.

Von Burg R. Bor, acid boric şi oxid de bor. J Appl Toxicol. 1992;12:149-152.

Consiliul pentru Alimentaţie şi Nutriţie, Institutul de Medicină. Aportul alimentar de referinţă pentru vitamina A, vitamina K, arsen, bor, crom, cupru, iod, fier, mangan, molibden, nichel, siliciu, vanadiu şi zinc. Washington, DC: National Academies Press; 2001.

Huel G, Yazbeck C, Burnel D şi colab. Expunerea la bor în mediu şi activitatea acidului delta-aminolevulinic dehidratază (ALA-D) la o populaţie nou-născută. Toxicol Sci. 2004;80:304-309.

Pinto J, Huang YP, McConnell RJ şi colab. Creşterea excreţiei urinare de riboflavină rezultată din ingestia acidului boric. J Lab Clin Med. 1978;92:126-134.

Beckett WS, Oskvig R, Gaynor ME, et al. Asocierea alopeciei reversibile cu expunerea topică profesională la soluţii comune care conţin borax. J Am Acad Dermatol. 2001;44:599-602.

Banner Jr W, Koch M, Capin DM, et al. Terapie experimentală de chelare în intoxicaţia cu crom, plumb şi bor cu N-acetilcisteină şi alţi compuşi. Toxicol Appl Pharmacol. 1986;83:142-147.

Bromelainăă

Anthony J. Cichoke, Jr. MA, DC, DACBN, PhD

Enzima proteolitică a Ananas comosus (familia: Bromeliaceae)

Sinonime: bromelin, concentrat de protează vegetală

P INTRODUCERE

Planta de ananas (Ananas comosus) produce mai multe enzime proteolitice, inclusiv bromelaina (din tulpină şi fruct), ananaina şi comosainăă1, precum şi câteva enzime neproteolitice, cum ar fi amilaza, peroxidaza şi fosfataza acidă. enzime, inclusiv bromelaina A şi B).3 Bromelaina este utilizată pe scară largă în procesarea alimentelor pentru prepararea cerealelor prefierte, producerea hidrolizatelor proteice, berea rezistentă la frig, fragezirea cărnii etc.; în cosmetică; în laboratoare de diagnostic; şi în produse farmaceutice.

Bromelaina este o enzimă care conţine sulf, cu o activitate optimă a pH-ului între 3,0 şi 8,0,4 Bromelaina are activitate endoproteolitică şi catalitică şi desparte predominant peptidele, amidele, precum şi legăturile esterice care implică lizină, alanină, tirozină, glicină şi alţi4 aminoacizi bazici.

Extracţia bromelainei se realizează de obicei prin ultrafiltrare fracţionată şi liofilizarea ulterioară a sucului presat din tulpina de ananas copt (frecvent din Ananas comosus din soiul Cayenne). Greutatea moleculară variază între 17.800 şi 33.000 kDa.

Activitatea bromelainei din tulpina ananasului poate varia mult în funcţie de vârsta plantei, precum şi de durata şi condiţiile de depozitare. Un studiu thailandez a constatat că tulpinile de ananas decojite de 3 ani au conţinut substanţial mai multă activitate decât tulpinile din al doilea şi din primul an, măsurate în unităţile de digerare a cazeiinei (CDU) — 48,76%, comparativ cu 32,0% şi, respectiv, 19,3%. 5°C (41°F).5

Unităţile farmaceutice şi CDU-urile sunt, de asemenea, utilizate pe scară largă. Cu toate acestea, aceste metode de măsurare nu sunt nici interschimbabile, nici comparabile. Pe baza unităţilor lor de enzime respective, sunt disponibile diferite grade de bromelainã. Prin urmare, atunci când cumpăraţi bromelainã, fiţi conştienţi de acest fapt.

ABSORBȚIA P ENTERALĂ (SAU RESORȚIA)

Pentru ca enzimele să fie utilizate sistemic, acestea trebuie să ajungă în sistemul circulator şi să fie transportate către celulele şi organele nevoiaşe. Aceasta înseamnă că enzimele orale trebuie să treacă prin sistemul digestiv, în intestinul subţire şi să treacă prin marginea periei în sistemul circulator. Mai mult, acesta este o justificare pentru acoperirea enterică a tabletelor cu enzimă, astfel încât acestea să nu fie descompuse în tractul digestiv înainte de a ajunge în intestinul subţire pentru a trece în sânge. Acesta este şi motivul pentru consumul de enzime între mese. Aceste enzime pot trece cu uşurinţă prin intestin fără a fi implicate în digestia alimentelor, permiţând mai multor molecule de enzime să ajungă în intestinul subţire, să treacă prin marginea periei şi în sistemul circulator şi să fie utilizate sistemic de organele şi celulele nevoiaşe din organism.

În trecut, se presupunea că moleculele mari de proteine, cum ar fi enzimele, nu puteau supravieţui procesului digestiv şi nu puteau fi reabsorbite intacte. Cu toate acestea, numeroase studii au demonstrat că bromelaina - şi alte enzime proteolitice - pot fi absorbite de intestinul subţire printr-o serie de căi, pot trece în fluxul sanguin şi, în cele din urmă, pot circula în tot organismul. Administrarea orală este eficientă, la fel ca administrarea parenterală.8-11

Cercetările efectuate pe câini au indicat că nivelurile de bromelainã (după administrarea orală) au atins vârful la 10 ore şi au fost încă detectabile după 48 de ore, în timp ce perfuzia intravenoasă a atins un vârf în 50 de minute şi a fost detectabilă timp de 5 ore.10

Un studiu randomizat, controlat, dublu-orb pe oameni a demonstrat că cea mai mare concentraţie plasmatică de bromelainã a fost atinsă la aproximativ 48 de ore.12,13 Un studiu pe 19 bărbaţi cărora li sa administrat zilnic 3 grame de bromelainã orală a indicat că enzima a avut un timp de înjumătăţire plasmatică de 6 până la 9 ore. Cercetătorii au estimat că în intervalul de 3 până la 50 de ore, o medie de 10,8 mcg de bromelainã a fost prezentă în plasmă.13 Atât la animale, cât şi la oameni, studiile au indicat că până la 40% din bromelaina absorbită administrată oral a fost absorbită intactă. Enzimele din această carte.

p FACTORI CARE AFECTEAZĂ ACTIVITATEA BROMELINULUI

Bromelaina, papaina (din papaya) şi ficina (din smochine) sunt toate sulfhidril proteaze şi acţionează în mod similar. Bromelaina (din tulpină şi fructe) este inhibată de ionii metalici (inclusiv cadmiu, cupru, fier, plumb şi mercur), agenţi oxidanţi (cum ar fi iodoacetat, bromură de metil şi peroxid de hidrogen) şi ser uman (atât in vivo, cât şi in vitro). Cisteina şi magneziul activează bromelaina comercială.8

Ca şi în cazul tuturor enzimelor, activitatea bromelainei poate fi inhibată de frig sau crescută de căldură. Bromelaina este o enzimă hidrolitică, aşa că suplimentele trebuie luate cu multă apă pentru a pune enzima în soluţie.

Debridarea arderii

Remisiunea şi prevenirea cancerului

Ajutor la digestie

Stimularea imună

Vindecarea îmbunătăţită a rănilor

Prevenirea edemului pulmonar indus

Absorbţie îmbunătăţită a antibioticelor

Inhibarea agregării trombocitelor din sânge

Reducerea durerii

Scurtarea travaliului

Ameliorarea sinuzitei

Relaxarea muşchilor netezi

Umflare redusă

Prevenirea ulcerului

În timpul procesului de îmbătrânire, boli sau răni, producţia organismului de enzime pancreatice scade în cantitate, concentraţie şi potenţă, permiţând astfel creşterea celulelor patogene (cum ar fi celulele canceroase). Celulele patogene sunt produse în mod constant de organism; cu toate acestea, enzimele produse de şi care circulă în sânge lizează celulele patogene anormale, descompunându-le şi eliminându-le din organism. Din păcate, atunci când este slăbit prin îmbătrânire, boală sau rănire, capacitatea organismului de a depăşi agenţii patogeni este diminuată, ducând la îmbolnăvire.

Bromelaina a fost folosită de multă vreme pentru a îmbunătăţi digestia. Cu toate acestea, atunci când este administrată sistemic, bromelaina poate accelera în mod eficient vindecarea de boli şi afecţiuni inflamatorii; inhiba creşterea cancerului şi metastazele; previne agregarea trombocitelor din sânge şi, prin urmare, ajută la prevenirea atacurilor de cord, a accidentelor vasculare cerebrale şi a altor afecţiuni cardiovasculare; previne ataşarea intestinală a Escherichia coli; ameliorează simptomele dismenoreei; combate sinuzita; îmbunătăţeşte escarele arsurilor şi accelerează vindecarea; îmbunătăţi aspectul pielii; şi îmbunătăţeşte absorbţia antibioticelor şi vitaminelor.

Prin urmare, terapia cu enzime sistemice este esenţială pentru recuperarea normală a unui individ bolnav sau rănit, pentru a creşte producţia proprie de enzime pancreatice a organismului şi pentru a stimula producţia de enzime proteolitice în pancreas.

Terapia sistemică cu enzime

Atunci când sunt luate între mese, enzimele - cum ar fi bromelaina - se deplasează prin sistemul digestiv şi direct în intestinul subţire, trecând prin marginea periei în sistemul circulator şi călătorind în zonele afectate. În acest fel, enzima acţionează sistemic. Pentru a fi cel mai eficient, sistemic, este esenţial să luaţi enzimele pe stomacul gol (aproximativ 1-1/2 ore înainte sau după masă). Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate pentru terapia digestivă, enzimele trebuie ingerate înainte de mese (aproximativ 30 de minute înainte). Consultaţi secţiunea „Dozare" din acest capitol.

Îmbătrânire

Din păcate, procesul de îmbătrânire este însoţit de o varietate din ce în ce mai mare de probleme de sănătate, cum ar fi tulburările cronice, cancerul, bolile cardiovasculare şi artrita. În plus, numărul celor peste 65 de ani este în creştere. Potrivit Biroului de Recensământ al SUA, peste 20% din populaţia americană va avea 65 de ani sau mai mult până în anul 2050. Această cifră era de numai 12% în 2008.14

Cel mai frecvent, pe măsură ce îmbătrâneşte, organismul îşi pierde rezistenţa şi se manifestă diferite boli degenerative, în special după vârsta de 50 de ani. Acest lucru este însoţit de o scădere a secreţiei de hormoni, a funcţiei sistemului imunitar şi a producţiei de enzime, reducând astfel eficacitatea organismului în lupta împotriva invadatorilor străini. Odată cu înaintarea în vârstă, aportul de enzime din organism scade, de asemenea, ca activitate. Simptomele îmbătrânirii ar putea fi, cel puţin parţial, consecinţa acestor reduceri enzimatice. De exemplu, albirea părului a fost atribuită lipsei de tirozinază sau pierderii nivelului său de activitate.

Spre deosebire de efectele secundare grave cunoscute ale majorităţii medicamentelor eliberate pe bază de reţetă, s-a dovedit că bromelaina luptă eficient împotriva artritei, hipertensiunii arteriale, cancerului şi a multor alte tulburări asociate cu îmbătrânirea, dar fără efectele secundare grave şi pe termen lung ale multor medicamente.

Bromelaina este, de asemenea, eficientă în combaterea semnelor vizuale ale îmbătrânirii, inclusiv a ridurilor. Bromelaina este încorporată pe scară largă în loţiuni, creme, scrub-uri, măşti faciale şi alte produse de îngrijire a pielii, unde se crede că îmbunătăţeşte aspectul pielii prin îndepărtarea celulelor moarte ale pielii.

Cancer

Bromelaina întârzie considerabil metastazele, întârzie cancerul de piele şi este utilizată eficient în terapia tumorală adjuvantă. Există, de asemenea, unele indicii că are un efect direct asupra celulelor canceroase.15

Înțelegerea sporită a imunologiei face evident că soluția pentru cancer nu se găsește în chimioterapie sau radioterapie, ci în utilizarea imunoterapiei (cum ar fi terapia cu enzime sistemice). Studiile farmacologice și preclinice indică faptul că bromelaina acționează ca un imunomodulator prin inducerea producției de citokine distincte (cum ar fi interleukina-1| [IL-1 |Th IL-6 și IL-8, precum și factorul de necroză tumorală-y) și prin creșterea imunocitotoxicității afectate a monocitelor, care au fost parțial împotriva celulelor tumorale. confirmat la pacienții cu tumori mamare.16 Deosebit de încurajatoare sunt studiile pe animale care sugerează proprietăți antimetastatice și inhibarea agregării trombocitelor asociate cu metastazele, precum și inhibarea invazivității și creșterii celulelor tumorale. Este interesant de observat că activitatea antiinvazivă ar putea să nu depindă de activitatea proteolitică a bromelainei.8,15,16.

Un studiu in vitro asupra celulelor bromelainei și gliomului (tumoare cerebrală primară) a constatat că bromelaina a redus semnificativ și reversibil aderența, migrarea și invazia celulelor gliomului. Mai mult, viabilitatea celulară nu a fost afectată, nici după tratament până la 3 luni.20

În Statele Unite, cancerul de piele este cea mai comună formă de cancer.21 Este, în general, de acord că expunerea la razele ultraviolete crește riscul individului de cancer de piele. Pentru a determina dacă bromelaina ar putea preveni cancerul de piele, cercetătorii au dat șoarecilor fără păr 20 mg de bromelainã pe kilogram de greutate corporală pe zi timp de 1 an și apoi i-au supus la lumină ultravioletă timp de 15 minute de trei ori pe săptămână pentru aceeași perioadă.22 După 1 an, doar 40% din grupul cu bromelainã a dezvoltat cancer de piele (spre deosebire de grupul de control). În plus, grupul cu bromelainã a avut nevoie de două ori mai mult pentru a dezvolta leziuni. Un studiu anterior, de 6 luni, a constatat că șoarecii care au primit 80 mg de bromelainã per kilogram de greutate corporală nu au dezvoltat nicio abraziune după 2 luni.23

Bromelaina (și alte enzime proteolitice) pare utilă în tratamentul cancerului. O serie de mecanisme par să fie responsabile. Bromelaina a avut un impact semnificativ asupra monocitelor, celulelor natural killer și limfocitelor într-un studiu clinic pe 16 femei cu cancer de sân.16 În ceea ce privește citotoxicitatea monocitară, aproximativ 40% dintre pacienți au răspuns la bromelainã cu o creștere a citotoxicității de la 7,8% la 54% (activitatea celulelor bMAK).

Tulburări circulatorii

Agregarea trombocitară este un factor major în aterogeneză și poate duce la infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboflebită acută, atac ischemic tranzitoriu, crampe nocturne ale picioarelor, edem, tromboză venoasă profundă, echimoză și celulită. Cercetările arată că bromelaina este un inhibitor puternic al agregării trombocitelor, atât in vivo, cât și in vitro.23'30 Acest lucru s-ar putea datora efectelor sale de creștere a plasminei (plasmina este o enzimă proteolitică produsă de organism a cărei sarcină este de a dizolva fibrina, o proteină implicată în formarea cheagurilor de sânge). angina pectorală.27

Cercetătorii au folosit bromelaina ca adjuvant la analgezice într-un studiu dublu-orb care a implicat 73 de pacienţi cu tromboflebită acută. Toate simptomele de inflamaţie, inclusiv durere, umflare, sensibilitate, înroşire, dizabilitate şi temperatură crescută a pielii au scăzut.26 Doza zilnică obişnuită de bromelainã (în acest studiu şi în altele) a fost de 60 până la 160 mg de 1200 MCU bromelainã. Mai mulţi cercetători cred că dozele de 400 până la 800 mg sunt necesare în tratarea pacienţilor cu tromboflebită (şi multe alte afecţiuni, de asemenea).

Tulburări digestive

Bromelaina poate regla digestia, atenua simptomele ulcerelor gastrice şi duodenale şi ileitei şi poate fi utilizată ca terapie de substituţie enzimatică după pancreatectomie.

Bromelaina are o istorie lungă ca ajutor digestiv. Până când Columb şi oamenii săi au „descoperit" America, nativii din America Centrală şi de Sud foloseau deja suc de ananas bogat în bromelină pentru a vindeca durerile de burtă şi pentru a îmbunătăţi digestia. Ca enzimă proteolitică, bromelaina ajută la digestia alimentelor proteice. Datorită activităţii mari a pH-ului bromelainei, este eficientă pe substraturile din stomacul acid, precum şi pe intestinul subţire alcalin. Deşi bromelaina singură este eficientă în tratarea insuficienţei pancreatice (şi este un înlocuitor dovedit al tripsinei sau pepsinei în cazurile de insuficienţă pancreatică şi postpancreatectomie),6 studii dublu-orb au determinat că este deosebit de eficientă atunci când este combinată cu bilă de bou şi pancreatină.32,33.

Dismenoree

Bromelaina în combinaţie cu papaina este un tratament eficient pentru dismenoree.34 Deoarece bromelaina scade spasmele unui col uterin contractat la pacienţii testaţi, se crede că este un relaxant al muşchilor netezi. Substanţele încă neidentificate din bromelainã pot fi mai benefice în acest sens decât bromelain proteaza, deoarece atunci când izolată şi purificată, proteaza nu a reuşit să producă un efect similar. Bromelaina creşte nivelurile de prostaglandină-E (compuşi asemănător PGEJ, în timp ce scade prostaglandinele din seria 2 (cum ar fi PGE2 şi PGF 2a); aceasta este ipoteza a fi baza pentru capacitatea de relaxare a muşchilor a bromelainei.7

Tulburări ale sistemului imunitar

Înţelegerea şi tratamentul tulburărilor imune devine din ce în ce mai importantă în societatea actuală. În plus, sistemul imunitar şi cel inflamator sunt cei doi factori majori ai tulburărilor cronice.

Organele limfoide ale sistemului imunitar sunt localizate în întregul corp şi sunt preocupate de creşterea, dezvoltarea şi distribuţia limfocitelor (celule albe, care sunt agenţii cheie ai sistemului imunitar). Aceste organe includ timusul, măduva osoasă, amigdalele, ganglionii limfatici, splina, apendicele, adenoidele şi plasturii Peyer.

Complexele imune circulante par un factor major în toate tulburările imune şi autoimune. Diferiţi factori inhibă imunitatea celulară, dar cele mai importante elemente par să fie aceşti „factori de blocare" (adică complexele imune) care provoacă suprimarea imunităţii.

Tulburările autoimune apar atunci când sistemul imunitar al organismului atacă în mod greşit celulele sănătoase. Există zeci de astfel de afecţiuni, inclusiv artrita reumatoidă şi alte afecţiuni reumatice, miastenia gravis, diabetul zaharat de tip 1, astmul, lupusul eritematos sistemic, glomerulonefrita şi scleroza multiplă. Din fericire, un număr tot mai mare de studii au indicat că terapia cu enzime sistemice poate reduce severitatea simptomelor, rezolvând mai rapid afecţiunea, deoarece stimulează propria apărare a organismului, accelerează procesul inflamator şi descompune complexele imune patogenice din ţesuturi, aducându-le în fluxul sanguin pentru eliminare. Complexele imune sunt create atunci când antigenele şi anticorpii se leagă, formând un grup care se poate adăposti în ţesuturi sau poate circula în tot corpul, ducând la inflamaţie şi leziuni tisulare. Este important de menţionat că, deoarece utilizarea sistemică a enzimelor eliberează complexe imune din ţesuturi, crescând prezenţa acestora în fluxul sanguin, simptomele pot creşte de fapt în severitate; cu toate acestea, acest lucru este doar temporar. Atunci când sunt utilizate în cantităţi suficiente, enzimele pot degrada apoi complexele imune din sânge (uneori în câteva ore), iar simptomele bolii ar trebui să dispară.

Infecţii

Infecţiile cauzate de bacterii, viruşi, ciuperci şi paraziţi pot fi adesea cele mai dificile condiţii de tratat. Bromelaina sa dovedit eficientă în combaterea a numeroase infecţii, de la E. coli până la bronşită (vezi secţiunea „Boli ale tractului respirator" mai târziu în acest capitol).

Tulpina O157:H7 de E. coli este o infecţie bacteriană deosebit de gravă şi care poate pune viaţa în pericol, care provoacă diaree cu sânge la oameni. Enterotoxinele E. coli capătă un punct de sprijin prin aderarea la receptorii de pe mucoasa intestinală. Prevenirea ataşamentului ar putea preveni şi diareea rezultată. Cercetătorii au administrat o singură doză de granule de protează acoperite enteric (conţinând bromelainą) la iepuri şi apoi au inoculat animalele cu diferite tulpini de E. coli. Dintre acei iepuri cărora li sa administrat amestecul de enzime şi tulpina H10407, doar un animal a murit şi niciunul dintre iepurii rămaşi nu a dezvoltat diaree. În grupul care nu a fost inoculat cu amestecul de enzime, 87% fie au dezvoltat diaree severă, fie au murit.35 Rezultate comparabile au fost obţinute cu alte tulpini de E. coli.

Studii similare cu bromelaina au fost efectuate pe purcei inoculati cu E. coli K88 pozitiv.6 Un studiu in vitro asupra ileonului de iepure a constatat ca bromelaina a fost de asemenea eficienta cu 51% impotriva toxinei holerica.37

Bromelaina este deosebit de benefică dacă devine necesar tratamentul cu antibiotice. Numeroase studii clinice arată că bromelaina poate creşte nivelurile serice ale mai multor antibiotice (inclusiv tetraciclină, amoxicilină şi penicilină) în diferite fluide corporale (inclusiv sânge, lichid cefalorahidian, mucus, spută şi urină) şi ţesuturi (inclusiv apendice,

vezica biliară, ovar, epiteliu şi cercetătorii însuşi cred că în plus, 38-40). are efecte terapeutice semnificative. Studiile tind să indice că bromelaina este la fel de eficientă ca şi antibioticele în tratarea bronşitei, abcesului perirectal, pielonefritei, infecţiei cu stafilococ cutanat şi a diferitelor procese infecţioase.8,38

Boli şi afecţiuni inflamatorii

Afecţiunile inflamatorii precum edemul, artrita reumatoidă, tulpinile, entorsele, vânătăile, fracturile şi intervenţiile chirurgicale (orale, cosmetice şi generale), toate răspund favorabil la bromelaina administrată pe cale orală. Numeroase studii au observat, de asemenea, capacitatea bromelainei de a reduce durerea, umflarea şi vânătăile şi de a îmbunătăţi rata de vindecare după diferite proceduri chirurgicale.

Unele dintre cele mai timpurii studii asupra bromelainei au implicat leziuni atletice. Un studiu din 1960 asupra boxerilor a evidenţiat efectele de reabilitare ale bromelainei.43 În decurs de 4 zile de la iniţierea tratamentului cu bromelainã, 58 din 74 de boxeri au experimentat rezolvarea completă a tuturor semnelor de vânătăi. Eliminarea completă a vânătăilor a avut loc în 8 până la 10 zile la restul de 16 boxeri care au primit bromelainã. La sfârşitul a 4 zile, doar 10 boxeri din grupul de control au demonstrat eliminarea completă a vânătăilor, în timp ce eliminarea în restul de 62 din grupul de control a necesitat 7 până la 14 zile. Este important de menţionat că efectul bromelainei asupra reducerii durerii nu se datorează, probabil, vreun efect analgezic direct, ci mai degrabă capacităţii sale de a reduce edemul şi inflamaţia tisulară.

Cincizeci şi nouă de pacienţi cu încordări musculare, contuzii, rupturi de ligamente şi alte leziuni ale sistemului musculo-scheletic au primit 500 mg de bromelainã de trei ori pe zi, cu 30 de minute înainte de mese.45 Rezultatele acestui studiu şi altele au indicat că utilizarea bromelainei a condus la o ameliorare rapidă a durerii în repaus şi în timpul mişcării, umflare, palpare şi sensibilitate46.

Şaptezeci şi şapte de subiecţi altfel sănătoşi au finalizat un studiu care investighează efectul bromelainei asupra durerii acute uşoare de genunchi, cu o durată mai mică de 3 luni.48 Două chestionare validate (Indicele de bunăstare psihologică şi Indicele de sănătate a genunchiului de Western Ontario şi McMaster Universities [WOMAC]) au fost completate ca bază de tratament de 200 mg/zi sau 140 de luni. alocate aleatoriu voluntarilor). În ambele grupuri cu bromelainã, toate scorurile simptomelor WOMAC au scăzut semnificativ în comparaţie cu valoarea iniţială. Reducerile scorului total de simptome au fost de 41% pentru grupul cu doză mică de primitori de bromelainã şi 59% în grupul cu doză mare. În plus, cei care au primit 400 mg/zi de bromelainã au înregistrat o îmbunătăţire semnificativ mai mare a scorului total al simptomelor plus rigiditatea şi dimensiunile funcţiei fizice, comparativ cu cei care au primit bromelainã în doză mică (200 mg/zi). Ambele grupuri cu bromelainã au înregistrat o îmbunătăţire semnificativă a bunăstării psihologice generale în comparaţie cu valoarea iniţială (cercetătorii au observat o relaţie dependentă de doză).

Chirurgie

Numeroase studii indică eficacitatea bromelainei în reducerea inflamaţiei postoperatorii. În studiile efectuate asupra pacienţilor care au suferit o intervenţie chirurgicală orală, Tassman şi colab.41,42 au concluzionat că, deşi numai medicaţia postoperatorie a fost eficientă, a fost recomandat un regim de bromelainã prechirurgicală şi postchirurgicală pentru a îmbunătăţi procesul de vindecare.

Un studiu dublu-orb al pacienţilor care au suferit o intervenţie chirurgicală orală a constatat că bromelaina a fost semnificativ superioară placebo în reducerea umflăturii (3,8 zile comparativ cu 7 zile pentru placebo). În plus, durata durerii a scăzut la 5,1 zile în grupul cu bromelainã, comparativ cu 8,1 zile pentru grupul placebo.42 Observaţii similare au fost făcute în studiile cazurilor de epiziotomie. Bromelaina a redus inflamaţia, durerea şi edemul. În plus, administrarea preoperatorie a bromelainei a îmbunătăţit potenţialele efecte pozitive.44,49

Acţiunea antiinflamatoare a bromelainei

Bromelaina poate funcţiona ca antiinflamator prin (1) activarea activităţii proteolitice la locul inflamaţiei; (2) lizarea fibrinei la situs; (3) epuizarea kininogenului; şi (4) inhibarea biosintezei prostaglandinelor şi inducerea acumulării PGE1.7,17,50.

Ca enzimă proteolitică, bromelaina demonstrează un efect analgezic întârziat care implică acţiunea a două mecanisme. Bromelaina scindează astfel de mediatori inflamatori precum kininele şi prostaglandinele, care stimulează direct receptorii durerii. În plus, bromelaina sprijină descompunerea proteinei plasminei şi a complexelor imune care provin din ţesuturi prin scindarea lor directă şi prin stimularea fagocitozei lor. Reducerea edemului care urmează ulterior duce la o ameliorare a presiunii şi, în al doilea rând, la o reducere a durerii, inhibând astfel formarea bradikininei (un mediator chimic al inflamaţiei) la locul inflamaţiei.

Dintre aceste procese, efectele farmacologice primare ale bromelainei sunt cel mai probabil activarea plasminei şi scăderea nivelurilor de kinină. Capacitatea bromelainei de a reduce inflamaţia a fost documentată în diverse studii clinice şi modele experimentale.8,41'45,48,50'56 Procesul inflamator este implicat în numeroase afecţiuni, inclusiv infecţii şi boli ale tractului respirator. Aceste condiţii sunt acoperite separat în cadrul acestui capitol.

După cum s-a menţionat în secţiunea „Cancer", bromelaina funcţionează ca un imunomodulator şi este capabilă să crească nivelurile unor citokine, reducând în acelaşi timp nivelul altora, ducând astfel la homeostazia citokinelor şi la reducerea inflamaţiei.

Boli ale tractului respirator

Eficacitatea bromelinei în tratarea bolilor tractului respirator pare să se datoreze activităţii sale mucolitice.57 Bromelaina pare să reducă vâscozitatea sputei şi posedă un efect antitusiv la pacienţii cu bronşită cronică. Examinarea spirometrică a pacienţilor înainte şi după tratamentul cu bromelină a indicat creşterea FEVi (o măsurătoare a cantităţii de aer

expirat într-o expirație forțată) și a capacității vitale, în timp ce volumul rezidual a fost redus. Se credea că aceste rezultate favorabile se datorează capacității bromelainei de a funcționa ca mucolitic și de a reduce secrețiile bronșice, reducând astfel congestia respiratorie.

Un studiu dublu-orb pe pacienții cu sinuzită acută a constatat că 87% dintre cei care au primit bromelaină au avut rezultate bune până la excelente, comparativ cu 68% din grupul placebo.58 Tratamentul cu bromelaină pare să conducă, de asemenea, la un timp de recuperare semnificativ mai rapid.59

S-a descoperit că bromelaina exercită efecte antiinflamatorii în bolile alergice ale căilor respiratorii la modelele murine.60,61 Cercetătorii emit ipoteza că poate fi benefică în tratarea astmului uman.60,61.

Debridarea pielii

Arsurile severe lasă țesut mort și deteriorat care poate interfera cu vindecarea și poate contamina rana. Îndepărtarea țesutului deteriorat sau mort („debridarea" rănii) expune țesutul sănătos, promovează vindecarea și oferă o bază clară pentru grefarea pielii. Debridarea poate fi realizată chirurgical, chimic sau prin utilizarea enzimelor, care funcționează fără a distruge țesutul de bază, sănătos. Studiile asupra unui nou gel de bromelaină confirmă siguranța și eficacitatea acestuia în debridarea arsurilor.62,63.

Bromelaina este, de asemenea, eficientă în debridarea țesutului contaminat, precum și a țesutului devitalizat de cicatrici, răni și ulcere.

P DOZARE

Când este folosită ca ajutor digestiv, bromelaina trebuie luată chiar înainte de masă (nu mai mult de 30 de minute înainte de masă). Când este utilizată sistemic, bromelaina trebuie luată între mese, pe stomacul gol (aproximativ 1-1/2 ore înainte sau după masă). Potenta preparatului va dicta doza. Cea mai mare parte a bromelainei comercializate în prezent în Statele Unite este între 600 și 2400 GDU. O doză bună cu care să începeți ar putea fi de 230 până la 250 mg luate de trei până la patru ori pe zi.

P EFECTE ADVERSE ȘI CONTRAINDICAȚII

Doze mari (aproape 2 g) de bromelaină au fost administrate fără efecte secundare aparente.64 Nu există nicio doză letală 50 (DL50) până la 10 g/kg, deci este considerată a fi practic netoxică. Utilizarea pe termen lung pare a fi bine tolerată. Ca și în cazul majorității agenților terapeutici, pot apărea reacții alergice la expunerea profesională prelungită sau la persoanele sensibile; cu toate acestea, nu s-au observat efecte secundare semnificative.65,66 Nu au fost efectuate studii teratogene la om, de aceea bromelaina nu trebuie utilizată de femeile însărcinate. În plus, nu au fost efectuate studii privind siguranța utilizării bromelainei la mamele care alăptează.

Deşi nu au fost raportate reacţii anafilactice, bromelaina poate induce reacţii respiratorii alergice şi imunoglobuline gastrointestinale mediate de E, precum şi reacţii încrucişate cu papainã, fãinã de secarã, fãinã de grâu, polen de mesteacăn şi polen de iarbă65,66. Alte reacţii posibile, dar neconfirmate, includ vărsături, greaţă, metroragie, menoragie şi diaree. Cercetătorii presupun că capacitatea bromelainei de a inhiba agregarea trombocitelor poate creşte riscul de sângerare67; cu toate acestea, nu există studii care să susţină această afirmaţie.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Există puţine interacţiuni cunoscute între bromelainã şi alte medicamente. Cu toate acestea, deoarece bromelaina este un inhibitor puternic al agregării plachetare (atât in vivo, cât şi in vitro, 23'30 trebuie luată cu precauţie atunci când este utilizată cu anticoagulante (diluanţi ai sângelui), inclusiv Jantoven, Lovenox şi warfarinã, precum şi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene fără prescripţie medicală, inclusiv aspirina şi ibulic, în plus, ibulic, botanic. biloba şi ginsengul pot creşte riscul de sângerare, aşa că pacienţii trebuie monitorizaţi atunci când acestea sunt utilizate în asociere cu bromelainã.

Studiile clinice arată că bromelaina poate creşte nivelurile serice ale mai multor antibiotice (inclusiv tetraciclinã, amoxicilinã şi penicilinã) în fluidele şi ţesuturile corpului.38'40 Acest lucru poate fi util atunci când se încearcă îmbunătăţirea eficacităţii unui antibiotic; cu toate acestea, este posibil să existe cazuri în care nivelurile serice crescute de antibiotice ar fi dăunătoare.

Orice alimente care conţin inhibitori de protează au potenţialul de a scădea activitatea proteolitică a bromelainei. Cu toate acestea, majoritatea acestor alimente (cum ar fi cartofii şi boabele de soia) sunt rareori consumate crude (căldura inactivează inhibitorii de protează). În plus, mulţi dintre inhibitorii de protează găsiţi în aceste alimente (şi în alte) sunt inhibitori de tripsinã; cu toate acestea, bromelaina nu conţine tripsinã.

p CONCLUZIE

Viitorul terapiei cu enzime orale este deja aici; cu toate acestea, rata la care aceste cunoştinţe sunt utilizate pentru a restabili sănătatea a milioane de oameni este deplorabil de lentă. Acest lucru se referă la acei oameni de ştiinţă, medici, biochimişti şi farmacişti care recunosc potenţialul terapiei cu enzime. Acest capitol despre bromelainã şi Capitolul 111 despre enzimele pancreatice au fost scrise în speranţa de a grăbi ziua în care terapia enzimatică va fi folosită în mod normal pentru fiecare tulburare în care poate fi de ajutor.

Bromelaina s-a dovedit a fi eficientă în tratarea următoarelor boli şi afecţiuni:

angina pectorală

Artrită

Leziuni sportive

Bronşită

Debridarea arderii

Cancer

Celulita

Tulburări circulatorii

Afecţiuni dermatologice

Tulburări digestive

Dismenoree

echimoza

Edem

Infecţii

Insuficienţă pancreatică

Fitobezoar

Pneumonie

Sclerodermie

Sinuzita

Infecţie cu staflococ

Traumatism chirurgical

Tromboflebita

REFERINŢE

Rowan AD, Buttle DJ, Barrett AJ. Cisteina proteinazele plantei de ananas. Biochem J. 1990;266:869-875.

Biologia Ananas comosus var. comosus (Ananas). Biroul Guvernului Australian al Autorităţii de Reglementare a Tehnologiei Genetice. http://www.ogtr.gov.au/internet/ ogtr/publishing.nsf/content/pineapple- 3/$FILE/biologypineapple08-2.pdf. Accesat 29.05.2010.

Ota S, Muta E, Katahira Y, et al. Reinvestigarea fracţionării şi a unor proprietăţi ale componentelor active proteolitic ale bromelainelor de tulpină şi fructe. J Biochim. 1985;98:219-228.

Cichoke AJ. Bromelaina: enzima activă care ne ajută să profităm la maximum de ceea ce mâncăm. New York: Keats Publishing; 1998:15.

Pukrushpan T. Rolul condiţiilor materiilor prime şi extracţiei în producţia de bromelainã. Raport de cercetare. Bangkok, Thailanda: Universitatea Kasetsart, Facultatea de Agro-Industrie, Departamentul de Ştiinţa şi Tehnologia Alimentaţiei; 1984.

Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, complexul enzimatic al ananasului (Ananas comosus) şi aplicarea sa clinică. O actualizare. J Etnofarmacol. 1988;22: 191-203.

Felton GE. Kinina eliberată de bromelaina din tulpina de ananas stimulează producţia de compuşi asemănător prostaglandinei E1? Hawaii Med J. 1977;36: 39-47.

Maurer HR. Bromelainã: biochimie, farmacologie şi uz medical. Cell Mol Life Sci. 2001;58:1234-1245.

Miller JM, Opher AW. Activitatea proteolitică crescută a serului sanguin uman după administrarea orală de bromelainã. Exp Med Surg. 1964;22:277-280.

Izaka KI, Yamada M, Kawano T, et al. Absorbţia gastrointestinală şi efectul antiinflamator al bromelainei. Jpn J Pharmacol. 1972;22:519-534.

Seifert J, Ganser R, Brendel W. Absorbţia unei enzime proteolitice provenind din plante din tractul gastro-intestinal în sângele şi limfa şobolanilor.

Z Gastroenterol. 1979;17:1-8: [germană].

Castell JV. Absorbţia intestinală a bromelainei nedegradate la om. În: Gardner MLG, Steffens KJ, eds. Absorbţia enzimelor administrate oral. Berlin: Springer Verlag; 1995:47-60.

Castell JV, Friedrich G, Kuhn CS, et al. Absorbţia intestinală a proteinelor nedegradate la bărbaţi: prezenţa bromelainei în plasmă după administrarea orală. Am J Physiol. 1997;273:G139-G146.

Kinsella K, Wan He. US Census Bureau, International Population Reports, P95/09-1, An aging world: 2008. Washington DC: US Government Printing Office; 2009:iv.

Chovotova K, Vernallis AB, Majid FA. Activitatea şi potenţialul bromelinei ca agent anti-cancer: dovezi şi perspective actuale. Rac Lett. 2010;290: 148-156.

Eckert K, Grabowska E, Stange R, et al. Efectele administrării orale de bromelainã asupra imunocitotoxicităţii afectate a celulelor mononucleare de la pacienţii cu tumoră mamară. Oncol Rep. 1999;6:1191-1199.

Lotz-Winter H. Despre farmacologia bromelainei: o actualizare cu o atenţie specială la studiile pe animale privind efectele dependente de doză. Planta Med. 1990;56:249-253.

Desser L, Holomanova D, Zavadova E, et al. Terapia orală cu enzime proteolitice scade nivelurile excesive de TGF-beta din sângele uman. Cancer Chemother Pharmacol. 2001;47(suppl):S10-S15.

Zavadova E, Desser L, Mohr T. Stimularea producţiei de specii reactive la oxigen şi citotoxicitatea în neutrofilele umane in vitro şi după administrarea orală a unui preparat polienzimatic. Cancer Biother. 1995;10:147-152.

Tysnes BB, Maurer HR, Porwol T şi colab. Bromelaina inhibă reversibil proprietăţile invazive ale celulelor gliomului. Neoplazie. 2001;3:469-479.

Statistica cancerului de piele. Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. http://www.cdc. gov/cancer/skin/statistics/. Accesat 22.05.2010.

Taussig S, Goldstein N. Efectul bromelainei asupra cancerului. Krebsgeschehen. 1976;8:81-87.

Goldstein N, Taussig SJ, Gallup JD şi colab. Bromelaina ca prevenire a cancerului de piele la şoarecii fără păr. Hawaii Med J. 1975;34: 91-94.

Heinicke RM, van der Wal L, Yokoyama M. Efectul bromelainei (Ananase) asupra agregării trombocitelor umane. Experienta. 1972;28:844-845.

Seligman B. Bromelaina: un agent antiinflamator. Angiologie. 1962;13: 508-510.

Seligman B. Bromelainele orale ca adjuvanti in tratamentul tromboflebitei acute. Angiologie. 1969;20:22-26.

Taussig S, Nieper H. Bromelaina: utilizarea sa în prevenirea şi tratamentul bolilor cardiovasculare, starea actuală. J Int Conf. Prev Med. 1979;6:139-151.

Felton GE. Acţiunea fibrinolitică şi antitrombotică a bromelainei poate elimina tromboza la pacienţii cu inimă. Ipoteze Med. 1980;6:1123-1133.

Glaser D, Hilberg T. Influenţa bromelainei asupra numărului de trombocite şi activităţii trombocitelor in vitro. Trombocitele. 2006;17:37-41.

Metzig C, Grabowska E, Eckert K, et al. Proteazele bromelainã reduc agregarea trombocitelor umane in vitro, aderenţa la celulele endoteliale bovine şi formarea de trombi în vasele de şobolan in vivo. In Vivo. 1999;13(1):7-12.

Schafer AI, Adelman B. Inhibarea plasminei a funcţiei trombocitelor şi a metabolismului acidului arahidonic. J Clin Invest. 1985;75:456-461.

Balakrishnan V, Hareendran A, Nair CS. Studiu dublu-orb încrucişat al unui preparat enzimatic în steatorea pancreaticã.

J Assoc Physicians India. 1981;29: 207-209.

Hale LP. Activitatea proteoliticã şi imunogenitatea bromelainei orale în tractul gastrointestinal al şoarecilor. Int Imunofarmacol. 2004;4:255-264.

Hunter RG, Henry GW, et al. Acţiunea papainei şi a bromelainei asupra uterului. Am J Obstet Gynecol. 1957;73:867-880.

Mynott TL, Chandler DS, Luke RKJ. Eficacitatea proteazei acoperite enteric în prevenirea ataşării Escherichia coli enterotoxigenã şi a bolii diareice în modelul RITARD. Infectează Imun. 1991;59:3708-3714.

Chandler DS, Mynott TL. Bromelaina protejează purceii de diareea cauzatã de provocarea oralã cu Escherichia coli enterotoxigenã pozitivã K88. Intestin. 1998;43:196-202.

Mynott TL, Guandalini S, Raimondi F,

et al. Bromelaina previne secretia cauzata de enterotoxinele Vibrio cholerae si Escherichia coli in ileonul de iepure in vitro. Gastroenterol. 1997;113:175-184.

Neubauer RA. O protează vegetalã pentru potenţarea şi posibila înlocuire a antibioticelor. Exp Med Surg. 1961;19: 143-160.

Luerti M, Vignali M. Influenţa bromelainei asupra penetrării antibioticelor în uter, salpinx şi ovar. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:45-48.

Tinozzi S, Venegoni A. Efectul bromelainei asupra nivelurilor serice şi tisulare ale amoxicilinei. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:39-44.

Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM. Evaluarea unei enzime proteolitice vegetale pentru controlul inflamaţiei şi durerii. J Dent Med. 1964;19:73-77.

Tassman GC, Zafran JN, Zayon GM. Un studiu încrucişat dublu-orb al unei enzime proteolitice din plante în chirurgia oralã. J Dent Med. 1965;20:51-54.

Blonstein JL. Controlul umflăturilor în leziunile de box. Practicant. 1969;203:206.

Howat RC, Lewis GD. Efectul terapiei cu bromelainã asupra rănilor de epiziotomie - un studiu clinic controlat dublu orb. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1972;79:951-953.

Masson M. Bromelain în leziunile contondente ale aparatului locomotor. Un studiu al aplicaţiilor observate în practica generală. Fortschr Med. 1995;113:303-306: [germană].

Buford TW, Cooke MB, Redd LL şi colab. Suplimentarea cu protează îmbunătăţeşte funcţia musculară după exerciţiul excentric. Med Sci Sports Exercice. 2009;41: 1908-1914.

Miller PC, Bailey SP, Barnes ME, et al. Efectele suplimentării cu protează asupra funcţiei muşchilor scheletici şi DOMS în urma alergării în vale. J Sports Sci. 2004;22:365-372.

Walker AF, Bundy R, Hicks SM şi colab. Bromelaina reduce durerea acută uşoară a genunchiului şi îmbunătăţeşte starea de bine într-un mod dependent de doză într-un studiu deschis pe adulţi altfel sănătoşi. Fitomedicina. 2002;9:681-686.

Orsini RA. Bromelainã. Plast Reconstr Surg. 2006;118:1640-1644.

Taussig SJ. Mecanismul acţiunii fiziologice a bromelainei. Ipoteze Med. 1980;6:99-104.

Fitzhugh DJ, Shan S, Dewhirst MW şi colab. Tratamentul cu bromelainã scade migrarea neutrofilelor către locurile de inflamaţie. Clin Immunol. 2008;128:66-74.

Hale LP, Haynes BF. Tratamentul cu bromelainã al celulelor T umane îndepărtează moleculele de suprafaţă CD44, CD45RA, E2/MIC2, CD6, CD7, CD8 şi Leu 8/LAM1 şi îmbunătăţeşte semnificativ activarea celulelor T mediată de CD2. J Immunol. 1992;149:3809-3816.

Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. Tratamentul cu bromelainã modifică expresia leucocitară a moleculelor de suprafaţă celulară implicate în adeziunea şi activarea celulară. Clin Immunol. 2002;104: 183-190.

Hale LP, Greer PK, Trinh CT şi colab. Activitatea proteinazică şi stabilitatea preparatelor naturale de bromelainã. Int Imunofarma- macol. 2005;5(4):783-793.

Hale LP, Greer PK, Trinh CT şi colab. Tratamentul cu bromelainã orală scade inflamaţia colonului în modelul murin cu deficit de IL-10 al bolii inflamatorii intestinale. Clin Immunol. 2005;116: 135-142.

Hale LP, Fitzhugh DJ, Staats HF. Imunogenitatea orală a proteinaza bromelainei vegetale. Int Imunofarmacol. 2006;6:2038-2046.

Rimoldi R, Ginesu F, Giura R. The use of bromelain in pneumological therapy. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:55-66.

Ryan RE. O evaluare clinică dublu-orb a bromelainei în tratamentul sinuzitei acute. Durere de cap. 1967;7: 13-17.

Braun JM, Schneider B, Beuth HJ. Utilizarea terapeutică, eficienţa şi siguranţa enzimei proteolitice de ananas Bromelain-POS la copiii cu sinuzită acută din Germania. In Vivo. 2005;19: 417-421.

Secor Jr ER, Carson WF IV, Cloutier MM, et al. Bromelaina exercită efecte antiinflamatorii într-un model murin indus de ovalbumină de boală alergică a căilor respiratorii. Imunol celular. 2005;237:68-75.

Secor ER, Carson WF, Singh A, et al. Bromelaina orală atenuează inflamaţia într-un model de astm murin indus de ovalbumină. Evid Based Complement Alternat Med. 2008;5:61-69.

Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov- Berezovsky A, et al. Siguranţa şi eficacitatea unei enzime proteolitice pentru debridarea arsurilor enzimatice: un raport preliminar. Arsuri. 2004;30:843-850.

Singer AJ, McClain SA, Taira BR, et al. Debridarea enzimatică rapidă şi selectivă a arsurilor de pieptene porcine cu Debrase derivată din bromelainã; conservarea în fază acută a ţesutului nelezat şi a zonei de stază. J Burn Care Res. 2010;31: 304-309.

Gutfreund AE, Taussig SJ, Morris AK. Efectul bromelainei orale asupra tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace la pacienţii hipertensivi. Hawaii Med J. 1978;37:143-146.

Baur X. Studii privind specificitatea anticorpilor IgE umani la proteazele vegetale papainã şi bromelainã. Clin Alergy. 1979;9:451-457.

Baur X, Fruhmann G. Reacţii alergice, inclusiv astm, la bromelaina protează de ananas în urma expunerii profesionale. Clin Alergy. 1979;9:443-450.

Rowe DJ, Baker AC. Riscuri perioperatorii şi beneficii ale suplimentelor pe bază de plante în chirurgia estetică. Aesthetic Surg J. 2009;29:150-157.

LITTURĂ A MULTE

Pentru mai multe informaţii despre enzime şi terapia enzimatică, consultaţi următoarele:

Cichoke AJ. Enzimele: scânteile vieţii. Vancouver: Canada: Alive Books; 2002.

Cichoke AJ. Enzime şi terapie cu enzime: cum să porneşti drumul către o sănătate bună pe tot parcursul vieţii. a 2-a ed. New Canaan, CT: Keats; 2000.

Cichoke AJ. Cartea completă a terapiei cu enzime. New York: Editura Avery; 1999.

Cichoke AJ. Biblia durerilor de spate. Los Angeles: Keats; 1999.

Cichoke AJ. Bromelaina: enzima activă care ne ajută să profităm la maximum de ceea ce mâncăm.

New Canaan, CT: Keats; 1998.

Cichoke AJ. Enzime: energizanti ai naturii.

New Canaan, CT: Keats; 1997.

Cichoke AJ. Traumatisme acute şi terapie enzimatică sistemică. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. O nouă privire asupra tulburărilor cronice şi terapiei sistemice cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. O nouă perspectivă asupra terapiei cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Camellia sinensis (ceai verde)

Michael T. Murray, ND

Camellia sinensis (familia Theaceae)

Nume comun: ceai verde

P DESCRIERE GENERALĂ

Atât ceaiul verde, cât şi ceaiul negru sunt derivate din aceeaşi plantă, planta de ceai (Camellia sinensis). Planta de ceai este originară din China, dar acum este cultivată şi consumată în întreaga lume. Planta de ceai, un arbust sau copac veşnic verde care poate creşte până la o înălţime de 30 de picioare, este de obicei menţinută la o înălţime de 2 până la 3 picioare prin tăiere regulată. Arbustul este puternic ramificat cu frunze tinere păroase. Părţile folosite sunt mugurele de frunze şi cele două frunze tinere adiacente împreună cu tulpina, rupte între a doua şi a treia frunze. Frunzele mai vechi sunt considerate de calitate inferioară.

Ceaiul verde este produs prin aburirea uşoară a frunzei proaspăt tăiate, în timp ce ceaiul negru este produs prin lăsarea frunzelor să se oxideze. În timpul oxidării, enzimele prezente în ceai transformă multe substanţe terapeutice polifenolice în compuşi cu activitate mult mai mică. Cu ceaiul verde, oxidarea nu este permisă deoarece procesul de aburire inactivează aceste enzime. Ceaiul verde este bogat în polifenoli cu proprietăţi puternice antioxidante şi anticancerigene. Ceaiul Oolong este un ceai parţial oxidat.

Din cele aproape 2,5 milioane de tone de ceai uscat produse în fiecare an, doar 20% este ceai verde. India şi Sri Lanka sunt principalii producători de ceai negru. Ceaiul verde este

produs și consumat în principal în China, Japonia și câteva țări din Africa de Nord și Orientul Mijlociu (Tabelul 72-1). Consumul este în creștere în Statele Unite.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Compoziția chimică a ceaiului verde variază în funcție de climă, anotimp, practicile horticole și vârsta frunzei (poziția frunzei pe lăstarul recoltat). Componentele majore de interes sunt polifenolii.1,2 Polifenolii majori (Figura 72-1) din ceaiul verde sunt următoarele flavonoide:

Catechina

Epicatechina

Galat de epicatechină

Galat de epigalocatechină (EGCG)

Proantocianidine

EGCG este considerată cea mai semnificativă componentă activă. Mugurele de frunze și primele frunze sunt cele mai bogate în EGCG. Concentrația obișnuită de polifenoli totali din frunza de ceai verde uscată este de aproximativ 8% până la 12%.

Alți compuși de interes în frunzele de ceai verde uscate includ următorii:

Cofeina (3,5%)

Un aminoacid neobișnuit cunoscut sub numele de teanină (o jumătate din conținutul total de aminoacizi, care este de obicei 4%)

Lignină (6,5%)

Acizi organici (1,5%)

proteine (15%)

Clorofila (0,5%)

O ceașcă de ceai verde conține de obicei aproximativ 300 până la 400 mg de polifenoli și între 50 și 100 mg de cofeină.

Sunt disponibile preparate comerciale care au fost decofeinizate și concentrate pentru polifenoli până la între 60% și 80% polifenoli totali.

FARMACOLOGIE

Acțiunile farmacologice primare se concentrează în jurul efectelor antioxidante ale polifenolilor din ceaiul verde.3 Gradul de protecție antioxidantă produs de ceaiul verde este

în mod clar dependent de doză şi necesită o doză-prag. Într-un studiu randomizat încrucişat, 15 voluntari sănătoşi au consumat 500 ml de ceai verde cu diferite conţinuturi solide (1,4, 1,6, 1,8 şi 2,0 g/L). Ingestia celei mai mici doze nu a produs nicio modificare a capacităţii antioxidante plasmatice. La cea mai mare doză, efectele au crescut capacitatea antioxidantă a plasmei cel mai mult la 1 şi 4 ore după ingestie.4 Acest studiu este extrem de semnificativ deoarece indică faptul că unele dintre studiile care nu au reuşit să arate creşterea activităţii antioxidante in vivo a ceaiului verde s-ar fi putut datora unei doze insuficiente5,6.

Pe lângă exercitarea propriei activităţi antioxidante, ceaiul verde poate creşte activitatea enzimelor antioxidante. La şoareci, hrănirea orală a unei fracţiuni polifenolice izolate din ceaiul verde în apă de băut timp de 30 de zile a dus la creşterea semnificativă a activităţilor enzimelor antioxidante şi detoxifiante (glutation peroxidază, glutation reductază, glutation-S-transferază, catalază şi chinonă reductază) în intestinul subţire, ficat, plămâni7.

În ceea ce priveşte cancerul, o serie de modele in vitro şi experimentale de cancer au arătat că polifenolii din ceaiul verde pot oferi o protecţie semnificativă.8,9 Mai exact, polifenolii din ceaiul verde inhibă

TABELUL 72-1 Producţia mondială de ceai după tip

cancer prin multe mecanisme, inclusiv inhibarea metaloproteinazelor, diferite proteine kinaze, proteine care reglează replicarea şi transformarea ADN-ului, activitatea proteazomală tumorală şi formarea de compuşi care cauzează cancer, cum ar fi nitrozaminele. De asemenea, ele reglează sau menţin comunicarea intercelulară a joncţiunii intercelulare şi cresc apoptoza.

L-teanina

L-teanina (A-etil-l-glutamina) sau teanina este un aminoacid major găsit în ceaiul verde. La modelele animale, L-teanina creşte nivelurile de serotonină, dopamină şi acid y-aminobutiric din creier şi are afinităţi micromolare pentru diferite situsuri ale receptorilor cerebrali, inclusiv a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionat, kainat şi acid A-metil-D-aspartic. S-a demonstrat că exercită efecte neuroprotectoare la modelele animale, posibil prin efectele sale antagoniste asupra receptorilor de glutamat metabotrofici din grupul 1. Studiile comportamentale la animale sugerează îmbunătăţirea învăţării şi a memoriei. Studiile clinice au demonstrat că L-teanina reduce stresul, îmbunătăţeşte calitatea somnului, diminuează simptomele sindromului premenstrual, măreşte acuitatea mentală şi reduce efectele secundare negative ale cofeinei. Aceste efecte clinice sunt direct legate de capacitatea L-teaninei de a stimula producerea de unde a-creierului (o stare adesea obţinută prin meditaţie şi caracterizată prin relaxarea cu o concentrare mentală mai mare şi vigilenţă mentală), precum şi de a reduce undele (asociate cu nervozitate, gânduri împrăştiate şi hiperactivitate).10,11.

L-teanina este un ingredient foarte popular în alimente şi băuturi funcţionale, precum şi în suplimentele alimentare concepute pentru a produce relaxare mentală şi fizică, fără a

induce somnolenţă. L-teanina are o acţiune rapidă. În general, efectele sunt resimţite în primele 30 de minute şi s-a dovedit că durează până la 8 până la 12 ore. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, s-a stabilit că L-teanina este eficientă în intervalul de la 50 la 200 mg.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Aplicaţiile clinice principale ale ceaiului verde sunt în prevenirea cancerului şi a bolilor de inimă, precum şi în sprijinirea pierderii în greutate. De asemenea, poate oferi beneficii sănătăţii oaselor şi poate proteja pielea de daunele solare.

Cancer

Studiile epidemiologice au demonstrat că consumul de ceai verde ar putea oferi o protecţie semnificativă împotriva multor forme de cancer. Cu toate acestea, corelaţiile epidemiologice privind relaţia dintre consumul de ceai şi cancerul uman sunt confundate de numeroase variabile. Formele de cancer care par a fi cel mai bine prevenite de ceaiul verde sunt cele ale tractului gastrointestinal, inclusiv cancerele de stomac, intestin subţire, pancreas şi colon; plămânul; şi cancerele legate de estrogen, inclusiv majoritatea cancerelor de sân, cancerului de piele şi cancerului de prostată.12-17 În general, se consideră că un aport de ceai verde de dorit este de 3 până la 5 căni/zi, furnizând un minim de 250 mg/zi catechine. Cu toate acestea, pe baza datelor clinice emergente, acest nivel de dozare poate să nu fie suficient odată ce neoplazia se dezvoltă sau la persoanele cu risc ridicat.

Trebuie subliniat că, deşi un studiu populaţional al femeilor din Shanghai a constatat că în rândul nefumătorilor, consumul de ceai verde a fost asociat cu un risc clar redus de cancer pulmonar, într-o manieră dependentă de doză, 17 studii au arătat că s-au găsit puţin beneficii în ceea ce priveşte efectele antioxidante la fumători chiar şi la doze semnificative (de exemplu, mai mult de 3 grame de polifenoli pe zi).18

În prevenirea cancerului de sân, principalele acţiuni anticanceroase pot fi inhibarea interacţiunii estrogenului cu receptorii săi din ţesutul mamar. Compuşii polifenoli din extractele de ceai verde blochează, de asemenea, interacţiunea promotorilor tumorali, hormonilor şi factorilor de creştere cu receptorii lor - un fel de efect de etanşare - în ţesutul mamar. Studiile experimentale şi epidemiologice au demonstrat un efect protector împotriva cancerului de sân, iar rezultatele clinice au confirmat că ceaiul verde ar putea fi util pentru cancerul de sân în stadiu incipient. Un studiu observaţional de 1160 de cazuri chirurgicale de cancer mamar invaziv a fost urmărit timp de 9 ani. În timpul unei revizuiri a 5264 de persoane-ani de urmărire, 133 de subiecţi (12%) au avut o recurenţă documentată a cancerului de sân. S-a observat o scădere a raportului de risc pentru recurenţă, ajustată în funcţie de stadiu, la consumul a trei sau mai multe căni de ceai verde pe zi. În special în etapa I, raportul hazardului a scăzut destul de semnificativ. O tendinţă similară a fost observată la subiecţii din stadiul II, dar nu a fost prezentă în rândul stadiilor mai avansate.19

Componentele ceaiului verde, cum ar fi epigallocatechin-3-galatul, s-au dovedit, de asemenea, că au proprietăţi antiproliferative prin inducerea apoptozei şi oprirea ciclului

celular în liniile celulare de cancer de col uterin. Un studiu clinic randomizat, controlat, pe 51 de pacienţi cu leziuni cervicale, inclusiv cervicita cronică, displazie uşoară, displazie moderată şi displazie severă, a fost împărţit în patru grupuri de tratament, în timp ce 39 de pacienţi netrataţi au servit drept martori.

Un al doilea studiu a folosit un unguent polifenolic realizat cu epigalocatechin-3-galat aplicat local la 27 de pacienţi de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni. Pentru administrarea orală, 200 mg de unguent sau o capsulă de epigalocatechin-3-galat au fost luate pe cale orală în fiecare zi, timp de 8 până la 12 săptămâni. În general, a fost observată o rată de răspuns de 69% (35 din 51 de pacienţi) pentru tratamentul cu extracte de ceai verde, fiecare tratament prezentând un răspuns similar în comparaţie cu o rată de răspuns de 10% (4 din 39 de pacienţi) la martorii netrataţi. Un răspuns a fost considerat pozitiv atunci când biopsiile pre- şi post-tratament şi frotiurile Papanicolau au detectat o eliminare a celulelor anormale şi a existat o scădere sau eliminare completă a HPV sau o scădere a dimensiunii leziunii cervicale. Autorii acestui studiu au concluzionat că extractele de ceai verde ar putea fi un potenţial regim de terapie pentru pacienţii cu leziuni cervicale infectate cu HPV.21

Cele mai bune date despre efectele anticanceroase ale ceaiului verde ar putea fi asupra cancerului de prostată. Studiile in vitro şi in vivo au arătat că EGCG produce o inhibare marcată atât a celulelor de cancer de prostată sensibile la hormoni, cât şi a celor insensibile la hormoni. Pentru a demonstra concentraţia în prostată a EGCG după administrarea orală, bărbaţii cu cancer de prostată localizat clinic au consumat şase căni de ceai verde pe zi sau apă timp de 3 până la 6 săptămâni înainte de a fi supuşi prostatectomiei radicale.22 Utilizând cromatografie lichidă de înaltă performanţă, polifenolii de ceai verde nu au fost detectaţi în ţesutul de prostată sau în urină de la bărbaţii care consumau preoperator. În schimb, atât formele metilate, cât şi cele nemetilate ale EGCG au fost detectabile în ţesutul de prostată şi urină la bărbaţii care consumau ceai verde.

Într-un alt studiu efectuat pe bărbaţi supuşi unei prostatectomie radicală pentru cancer de prostată, bărbaţilor li s-au administrat zilnic 1300 mg de polifenoli din ceai verde până la operaţie. Serul a fost colectat înainte de începerea studiului de droguri şi în ziua prostatectomiei. Biomarkerii serici, inclusiv factorul de creştere a hepatocitelor, factorul de creştere a endoteliului vascular, factorul de creştere asemănător insulinei (IGF), proteina-3 de legare a factorului de creştere asemănător insulinei şi antigenul specific de prostată (PSA) au fost analizaţi prin test imunosorbent legat de enzime. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a nivelurilor serice de PSA, factor de creştere a hepatocitelor şi factor de creştere a endoteliului vascular la bărbaţii cu cancer de prostată după un tratament scurt cu ceai verde.23 Chiar şi la această doză relativ mare de polifenoli, nu a existat o creştere a enzimelor hepatice.

Un studiu clinic de dovadă a principiului a fost conceput pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea polifenolilor verzi pentru chimioprevenirea neoplaziei intraepiteliale de prostată de grad înalt care dezvoltă cancer de prostată în decurs de 1 an după biopsie repetată24. (GTPE) zilnic. După 1 an, doar 1 tumoră a fost diagnosticată în rândul celor 30

de bărbaţi trataţi cu GTPE (incidenţă, aproximativ 3%), în timp ce 9 cancere au fost găsite printre cei 30 de bărbaţi trataţi cu placebo (incidenţă, 30%). PSA-urile totale nu s-au schimbat semnificativ între cele două braţe, dar bărbaţii trataţi cu GTPE au prezentat valori constant mai mici în comparaţie cu cei trataţi cu placebo. Scorul internaţional de simptome de prostată şi scorurile de calitate a vieţii la bărbaţii trataţi cu GTPE cu hiperplazie benignă de prostată coexistentă s-au îmbunătăţit, atingând semnificaţia statistică în cazul Scorurilor internaţionale de simptome de prostată. Ca o observaţie secundară, administrarea de GTPE a redus, de asemenea, simptomele tractului urinar inferior, sugerând că aceşti compuşi ar putea fi, de asemenea, de ajutor pentru tratarea simptomelor hiperplaziei benigne de prostată. Nu au fost documentate efecte secundare semnificative sau efecte adverse.

Aceste rezultate clinice preliminare la bărbaţii cu cancer de prostată oferă o validare semnificativă a efectelor anticancer şi siguranţa nivelurilor de doze mai mari de polifenoli din ceaiul verde.

Riscul de cancer şi consumul de ceai negru

Spre deosebire de ceaiul verde, studiile populaţionale care analizează consumul de ceai negru nu sunt la fel de clare în ceea ce priveşte protecţia împotriva cancerului. Unele studii timpurii au indicat chiar că consumul de ceai negru ar putea creşte riscul pentru anumite tipuri de cancer (de exemplu, rect, vezica biliară, endometru).25,26

De exemplu, într-un studiu, relaţia dintre consumul de ceai negru şi riscul de cancer a fost analizată folosind date dintr-o serie integrată de studii caz-control efectuate în nordul Italiei între 1983 şi 1990. rect, 258 ale ficatului, 41 ale vezicii biliare, 303 ale pancreasului, 149 ale laringelui, 2860 ale sânului, 567 ale endometrului, 742 ale ovarului, 107 ale prostatei, 365 ale vezicii urinare, 712 rinichi totale, 14 ale tiroidei, 712 ale rinichilor, 14 ale tiroidei. 6147 controale internate la spital pentru afecţiuni acute noncanceroase. Riscul de a dezvolta cancer din cauza consumului de ceai a fost calculat după acordarea de vârstă, sex, zonă de reşedinţă, educaţie, fumat şi consum de cafea. Rezultatele au indicat un risc crescut cu consumul de ceai pentru cancerele de rect, vezicii biliare şi endometru. Nu a existat nicio asociere cu cancerele cavităţii bucale, esofagului, stomacului, vezicii urinare, rinichilor, prostatei sau orice alt loc luat în considerare.

Într-un alt studiu, bărbaţii de origine japoneză au fost examinaţi clinic din 1965 până în 1968.26 Pentru 7833 dintre aceşti bărbaţi, au fost înregistrate date despre obiceiurile de consum de ceai negru. Din 1965, au fost identificate cazuri de cancer nou diagnosticate: 152 de colon, 151 de plămâni, 149 de prostată, 136 de stomac, 76 de rect, 57 de vezică urinară, 30 de pancreas, 25 de ficat, 12 de rinichi şi 163 în alte locuri (diverse). În comparaţie cu băutorii „aproape niciodată”, bărbaţii care au băut în mod obişnuit ceai negru mai mult de o dată pe zi au avut şanse de patru ori mai mari de a dezvolta cancer rectal.26

Boli cardiovasculare şi hepatice

Studiile epidemiologice, clinice şi experimentale au stabilit o corelaţie pozitivă între consumul de ceai verde şi sănătatea cardiovasculară. Polifenolii din ceaiul verde exercită

efecte de protecţie vasculară prin mecanisme multiple, inclusiv efecte antioxidante, antihipertensive, antiinflamatorii, antiproliferative, antitrombogenice şi hipolipemiante.27 Mecanismele care stau la baza acestor efecte sunt enumerate în Tabelul 72-2.

Încep să apară studii clinice care să susţină datele epidemiologice. De exemplu, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, 111 voluntari adulţi sănătoşi au primit un preparat de ceai verde (GTP) care conţinea 100 mg de L-teanină şi 200 mg de extract de ceai verde cu catechină decofeinizată de două ori pe zi sau un placebo. Înainte şi după 3 săptămâni, au fost măsurate tensiunea arterială, lipidele serice, amiloid-a seric (un marker al inflamaţiei cronice) şi malondialdehida seric (un marker al stresului oxidativ). După 3 luni, tensiunea arterială sistolică a rămas semnificativ mai scăzută. GTP a scăzut amiloid-a seric cu 42% şi a scăzut malondialdehida cu 11,9%. La bărbaţi, au existat reduceri de 10 şi 9 mg/dL ale colesterolului total şi, respectiv, ale lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL). La toţi subiecţii cu un nivel iniţial al colesterolului LDL mai mare de 99 mg/dL, a existat o scădere cu 9 mg/dL a colesterolului total şi LDL.28

La fel ca în studiile cu cancer, fumatul poate anula unele dintre aceste efecte protectoare împotriva bolilor cardiovasculare. Un studiu din Ţările de Jos care evaluează markeri inflamatori, cum ar fi interleukina-6, interleukina-1 p, factorul de necroză tumorală-a, proteina C reactivă şi fibrinogenul, nu a găsit niciun beneficiu pentru 59 de voluntari fumători sănătoşi care au băut ceai în ceea ce priveşte inflamaţia, hemostaza şi hemostaza endotelială. fumători18,19 (discutat în secţiunea „Cancer”), precum şi corpul puternic de literatură cu privire la eficacitatea sa în populaţiile nefumători, este posibil ca nivelul daunelor oxidative susţinute de fumatul regulat să fie prea mare pentru capacităţile antioxidante demonstrate ale ceaiului. Cu toate acestea, se poate şi ca doza de polifenoli din ceaiul verde să fie mult mai mare la fumători. Într-un studiu dublu-orb, 30 de bărbaţi fumători sănătoşi au fost împărţiţi în 3 grupuri şi

TABELUL 72-2 Corelaţia dintre consumul de ceai verde şi sănătatea cardiovasculară

ApoAl, apolipoproteină A1; cAMP, adenozin monofosfat ciclic; cGMP, guanozin monofosfat ciclic; CoA, coenzima A; EC, celule endoteliale; eNOS, oxid nitric sintază endotelial; FAS, sintaza acizilor graşi; GPx, glutation peroxidază; iNOS, sintaza de oxid nitric inductibil; MCP-1, proteina chemotactică a monocitelor-1; MMP, metaloproteinaza matricei; NF-kP, factor nuclear-Kp NO, oxid nitric; O2*-, anion superoxid; 1O2, oxigen singlet; ONOO-, radical peroxinitrit; PAF, factor de activare a trombocitelor; PCNA, antigen nuclear celular proliferant; PDGF, factor de creştere derivat din trombocite; SOD, superoxid dismutază; factor-a; VCAM-1, moleculă de adeziune a celulelor vasculare-1; VSMC, celule musculare netede vasculare; XO, xantin oxidaza.

Adaptat după Babu PV, Liu D. Catechine de ceai verde şi sănătate cardiovasculară: o actualizare. Curr Med Chem. 2008;15:1840-1850.

s-au administrat băuturi din ceai verde care conţin 0 mg (grupul martor), 80 mg (grupul cu doză medie) sau 580 mg (grupul cu doză mare) de polifenoli din ceai verde zilnic timp de 2 săptămâni. pletismografie extensometrică cu ocluzie venoasă. Răspunsul FBF la acetilcolină a crescut semnificativ la 2 ore şi la 1 şi 2 săptămâni după aportul de polifenol de ceai verde în grupul cu doze mari, dar nu s-a observat o creştere în celelalte grupuri. Răspunsurile FBF la nitroprusiatul de sodiu nu s-au modificat în niciun grup în niciun moment. O creştere semnificativă a oxidului nitric din plasmă şi o scădere a nivelurilor asimetrice de dimetilarginină, malondialdehidă şi 4-hidroxinonenal, proteina C reactivă, proteina chemotactică monocitară-1 şi nivelurile de ligand CD40 solubili au fost detectate după consumul pe termen lung de polifenol de ceai verde în doză mare. Acest studiu a indicat că ar putea fi necesare doze mai mari pentru a depăşi stresul oxidativ al fumului de ţigară.

Pierderea în greutate

Extractele de ceai verde au devenit un ajutor popular pentru pierderea în greutate. Efectele par să necesite atât catechine, cât şi cofeină. Extractele care conţin ambele ingrediente au scăzut indicele de masă corporală (-0,55), greutatea corporală (-1,38 kg) şi circumferinţa taliei (-1,93 cm) în comparaţie cu cofeina numai. Studiile care au evaluat catechinele de ceai verde fără administrare concomitentă de cofeină nu au arătat beneficii asupra niciunuia dintre punctele finale antropometrice evaluate. Amestecurile de catechine şi cafeină din ceaiul verde promovează pierderea în greutate prin termogeneză şi oxidarea grăsimilor.31,32

Sănătatea oaselor

Dovezile epidemiologice au arătat o asociere între consumul de ceai verde şi prevenirea pierderii osoase legate de vârstă la femeile şi bărbaţii în vârstă. Există cinci mecanisme propuse prin care ceaiul verde protejează sănătatea oaselor: (1) prin atenuarea pierderii osoase prin acţiunea stresului antioxidant, (2) prin atenuarea pierderii osoase prin acţiune antiinflamatoare, (3) prin îmbunătăţirea osteoblastogenezei, (4) prin suprimarea osteoclastogenezei şi (5) prin conţinutul său ridicat de fluor şi vitamina K.33.

P EFECTE FOTOPROTECTORE

Cercetările au arătat că tratamentul topic sau consumul oral de polifenoli din ceaiul verde inhibă cancerigenul chimic sau tumorigeneza pielii indusă de radiaţiile ultraviolete (UV) la diferite modele animale. Într-un studiu, voluntarii au fost trataţi cu un extract de ceai verde sau unul dintre constituenţii acestuia şi, ulterior, au fost expuşi la doze gradate de radiaţii UV 30 de minute mai târziu. Pielea tratată cu UV a fost examinată clinic pentru eritem indus de UV, căutând histologic prezenţa celulelor arsurilor solare sau distribuţiile celulelor Langerhans pentru deteriorarea ADN-ului indusă de UV. La examenul histologic, pielea tratată cu extracte de ceai verde a avut un număr redus de celule de arsuri solare şi a protejat celulele epidermice Langerhans de deteriorarea UV. Într-o manieră dependentă de doză, polifenolii epigalocatechin-3-galat şi epicatechin-3-galat s-au dovedit a fi cei mai eficienţi în inhibarea eritemului. S-a observat că fracţiile de epigalocatechină şi epicatechină

nu au prezentat aproape niciun efect. Extractele de ceai verde au redus de asemenea daunele ADN care s-au format după radiaţiile UV.34

BOLI CAVITATII ORALE

Reacţiile inflamatorii gingivale, cariile dentare şi cancerul oral pot beneficia, de asemenea, de utilizarea ceaiului verde. Studiind cantitatea de placă dentară prezentă, precum şi un indice de sângerare, s-a demonstrat că mestecat şi clătire cu ceai verde afectează pozitiv nivelul inflamaţiei gingiilor.35,36 Un studiu a evaluat voluntari care au ţinut 2 grame de ceai negru preparat sau frunze de ceai verde nepreparate în gură timp de 2 până la 5 minute. Rezultatele au arătat că această utilizare simplă a frunzelor de ceai, acţionată de esterazele salivare, a eliberat niveluri ridicate de catechine şi galaţi de teaflavină în cavitatea bucală.37 Profilaxia de rutină, precum şi tratamentul bolilor gingivale, pot fi bine servite prin adăugarea suportului de ceai verde la regimurile standard de periaj, aţă dentară şi îngrijire dentară.

p DOZAJE

Cantitatea normală de ceai verde consumată de culturile japoneze şi alte culturi de ceai verde este de aproximativ 3 căni pe zi sau aproximativ 3 grame de componente solubile care furnizează aproximativ 240 până la 320 mg de polifenoli. Pentru un extract de ceai verde standardizat pentru 80% polifenol total şi 55% conţinut de EGCG, aceasta ar însemna o doză zilnică de 300 până la 400 mg.

Atunci când selectaţi extracte comerciale de ceai verde, este important să căutaţi nivelul de EGCG, precum şi conţinutul total de polifenoli.

p TOXICITATE

Ceaiul verde nu este asociat cu efecte secundare semnificative sau toxicitate. Ca şi în cazul oricărei băuturi care conţin cofeină, consumul excesiv poate produce un efect stimulant (de exemplu, nervozitate, anxietate, insomnie, iritabilitate).

p INTERACŢII MEDICAMENTE

S-a demonstrat că populaţiile cu status marginal sau deficitar de fier au niveluri serice de feritină sau hemoglobină mai scăzute, sau ambele, probabil din cauza legării fierului.38 Au fost ridicate preocupări teoretice pentru interacţiunile cu mai multe clase de medicamente, inclusiv amfetamine şi anticoagulante din cauza conţinutului de cafeină al ceaiului verde, dar nu au fost raportate interacţiuni la om.

REFERINȚE

Graham HN. Compoziţia ceaiului verde, consumul şi chimia polifenolilor. Prev Med. 1992;21:334-350.

Min Z, Peigen X. Analiza cantitativă a constituenţilor activi din ceaiul verde. Phytother Res. 1991;5:

239-240.

Ho CT, Chen Q, Shi H, et al. Efect antioxidant al extractului de polifenol preparat din diverse ceaiuri chinezeşti. Prev Med. 1992;21: 520-525.

Pecorari M, Villano D, Testa MF, et al. Biomarkeri ai statusului antioxidant după ingestia de ceaiuri verzi la diferite concentraţii de polifenoli şi capacitatea antioxidantă la voluntari umani. Mol Nutr Food Res. 2010;54(Suppl 2):S278-S283.

Hodgson JM, Croft KD, Mori TA şi colab. Ingestia regulată de ceai nu inhibă peroxidarea lipidelor in vivo la oameni. J Nutr. 2002;132:55-58.

Rietveld A, Wiseman S. Efectele antioxidante ale ceaiului: dovezi din studiile clinice umane. J Nutr. 2003;133:3285S-3292S.

Khan SG, Katiyar SK, Agarwal R, şi colab. Îmbunătăţirea enzimelor antioxidante şi de fază II prin hrănirea orală cu polifenoli de ceai verde în apă de băut la şoareci fără păr SKH-1. Posibil rol în chimioprevenţia cancerului. Cancer Res. 1992;52:4050-4052.

Yang CS, Lambert JD, Hou Z, şi colab. Ţinte moleculare pentru activitatea de prevenire a cancerului a polifenolilor din ceai. Mol Carcinog. 2006;45:431-435.

Dou QP. Mecanismele moleculare ale polifenolilor de ceai verde. Nutr Cancer. 2009;61:827-835.

Nathan PJ, Lu K, Gray M şi colab. Neurofarmacologia L-teaninei (N-etil-L-glutamină): un posibil agent neuroprotector şi de îmbunătăţire cognitivă. J Herb Pharmacother. 2006;6:21-30.

Anonim. Teanina - monografie. Altern Med Rev. 2005;10:136-138.

Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Ceai verde (Camellia sinensis) pentru prevenirea cancerului. Cochrane Database Syst Rev. 2009;8:CD005004.

Khan N, Adhami VM, Mukhtar H. Recenzie: polifenolii de ceai verde în chimioprevenţia cancerului de prostată: studii preclinice şi clinice. Nutr Cancer. 2009;61:836-841.

Katiyar SK, Elmets CA. Ceaiul verde antioxidanţi polifenolici şi fotoprotecţia pielii (recenzie). Int J Oncol. 2001;18:1307-1313.

Ji HT, Chow WH, Hsing A, şi colab. Consumul de ceai verde şi riscul de cancer pancreatic şi colorectal. Int J Cancer. 1997;7:255-258.

Sun CL, Yuan JM, Lee MJ şi colab. Polifenolii de ceai urinar în relaţie cu cancerele gastrice şi esofagiene: un studiu prospectiv asupra bărbaţilor din Shanghai, China. Carcinogeneza. 2002;23:1497-1503.

Zhong L, Goldberg MS, Gao YT şi colab. Un studiu de caz-control bazat pe populaţie privind cancerul pulmonar şi consumul de ceai verde în rândul femeilor care locuiesc în Shanghai. China. Epidemiologie. 2001;12:695-700.

Ogunleye AA, Xue F, Michels KB. Consumul de ceai verde şi riscul sau recurenţa cancerului de sân: o meta-analiză. Tratament pentru cancerul de sân. 2010;119:477-484.

Inoue M, Tajima K, Mizutani M, et al. Consumul regulat de ceai verde şi riscul de recidivă a cancerului de sân: studiu de urmărire din cadrul Programului de Cercetare Epidemiologică de la Aichi Cancer Center (HERPACC). Japonia. Rac Lett. 2001;167:175-182.

Ahn WS, Huh SW, Bae SM şi colab. Un component major al ceaiului verde, EGCG, inhibă creşterea unei linii celulare de cancer de col uterin uman, celulele CaSki, prin apoptoză, oprirea G(1) şi reglarea expresiei genelor. ADN Celulă Biol. 2003;22:217-224.

Ahn WS, Yoo J, Huh SW, şi colab. Efectele protectoare ale extractelor de ceai verde (polifenon E şi EGCG) asupra leziunilor cervicale umane. Eur J Cancer Prev. 2003;12:383-390.

Wang P, Aronson WJ, Huang M şi colab. Polifenoli şi metaboliţi ai ceaiului verde în ţesutul de prostatectomie: implicaţii pentru prevenirea cancerului. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:985-993.

McLarty J, Bigelow RL, Smith M, et al. Polifenolii din ceai scad nivelurile serice ale antigenului specific de prostată, factorului de creştere a hepatocitelor şi factorului de creştere a endoteliului vascular la pacienţii cu cancer de prostată şi inhibă producerea factorului de creştere a hepatocitelor şi a factorului de creştere a endoteliului vascular in vitro. Cancer Prev Res (Phila). 2009;2:673-682.

Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chimioprevenirea cancerului de prostată uman prin administrarea orală de catechine de ceai verde la voluntari cu neoplazie intraepitelială de prostată de grad înalt: un raport preliminar dintr-un studiu de un an de verificare a principiului. Cancer Res. 2006;66:1234-1240.

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Consumul de ceai şi riscul de cancer. Nutr Cancer. 1992;17:27-31.

Heilbrun LK, Nomura A, Stemmermann GN. Consumul de ceai negru şi riscul de cancer: un studiu prospectiv. Br J Cancer. 1986;54:677-683.

Babu PV, Liu D. Catechine de ceai verde şi sănătate cardiovasculară: o actualizare. Curr Med Chem. 2008;15:1840-1850.

Nantz MP, Rowe CA, Bukowski JF, et al. Capsula standardizată de Camellia sinensis scade factorii de risc cardiovascular într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Nutriţie. 2009;25:147-154.

de Maat MP, Pijl H, Kluft C, et al. Consumul de ceai negru şi verde nu a avut niciun efect asupra inflamaţiei, hemostazei şi markerilor endoteliali la persoanele sănătoase care fumează. Eur J Clin Nutr. 2000;54:757-763.

Oyama J, Maeda T, Kouzuma K, et al. Catechinele din ceaiul verde îmbunătăţesc disfuncţia endotelială a antebraţului uman şi au efecte antiaterosclerotice la fumători. Circ J. 2010;74:578-588.

Shen CL, Yeh JK, Cao JJ şi colab. Ceaiul verde şi metabolismul osos. Nutr Res. 2009;29:437-456.

Elmets CA, Singh D, Tubesing K, et al. Fotoprotecţie cutanată împotriva leziunilor ultraviolete de către polifenolii din ceaiul verde. J Am Acad Dermatol. 2001;44:425-432.

Willershausen B, Gruber I, Hamm G. Influenţa ingredientelor pe bază de plante asupra indicelui de placă şi a tendinţei de sângerare a gingiei. J Clin Dent. 1991;2:75-78.

Krahwinkel T, Willershausen B. Efectul bomboanelor de mestecat cu ceai verde fără zahăr asupra gradului de inflamaţie a gingiei. Eur J Med Res. 2000;5:463-467.

Lee MJ, Lambert JD, Prabhu S, et al. Livrarea polifenolilor de ceai în cavitatea bucală prin frunze de ceai verde şi extract de ceai negru. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:132-137.

Temme EH, Van Hoydonck PG. Consumul de ceai şi starea fierului. Eur J Clin Nutr. 2002;56:379-386.

Phung OJ, Baker WL, Matthews LJ şi colab. Efectul catechinelor de ceai verde cu sau fără cofeină asupra măsurilor antropometrice: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Am J Clin Nutr. 2010;91:73-81.

Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp- Plantenga MS. Efectele ceaiului verde asupra pierderii în greutate şi menţinerii greutăţii: o meta-analiză. Int J Obes (Londra). 2009;33:956-961.

Capsicum frutescens (piper Cayenne)

Michael T. Murray, ND

Capsicum frutescens (familia: Solanaceae)

Denumiri comune: ardei cayenne, ardei capia, ardei iute, ardei roşu, ardei american

P DESCRIERE GENERALĂ

Ardeiul Cayenne (cunoscut şi sub denumirea de ardei iute sau ardei iute roşu) este fructul Capsicum annuum, o plantă tropicală arbuştită, care poate creşte până la 3 picioare înălţime. Fructul este din punct de vedere tehnic o boabe. Boia de ardei este un fruct cu gust mai blând şi mai dulce, produs dintr-o varietate diferită de ardei capia. Deşi ardeiul Cayenne este originar din America tropicală, acum este cultivat în locaţii tropicale din întreaga lume şi şi-a găsit drum în bucătăria din multe părţi ale lumii, în special din Asia de Sud-Est, China, Italia de Sud şi Mexic.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Cei mai importanţi constituenţi ai ardeiului cayenne sunt compuşii picante, capsaicina fiind cea mai proeminentă (Figura 73-1). De obicei, ardeiul cayenne conţine aproximativ 1,5% capsaicină şi principii aferente. Alţi constituenţi activi prezenţi includ carotenoidele, vitaminele A şi C şi uleiurile volatile.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea populară a ardeiului cayenne este destul de extinsă. A fost folosit pentru următoarele:

Astm

Febră

Dureri în gât şi alte infecţii ale tractului respirator

Tulburări digestive

Cataplasme

Cancer

De asemenea, a fost folosit ca contra-iritant în tratamentul topic al artritei şi nevralgiei.

p FARMACOLOGIE

Farmacologia ardeiului cayenne se concentrează în jurul conţinutului său de capsaicină. Interesant este că capsaicina, deşi fierbinte la gust, s-a dovedit de fapt că scade temperatura corpului prin stimularea centrului de răcire al hipotalamusului.1 Ingestia de ardei cayenne de către culturile native din tropice pare să ofere o modalitate pentru aceşti oameni de a face faţă temperaturilor ridicate.

Atunci când este luat intern, ardeiul cayenne exercită o serie de efecte benefice asupra sistemului cardiovascular. Pe lângă faptul că posedă câțiva compuși antioxidanți, studiile au arătat că ardeiul cayenne reduce probabilitatea dezvoltării aterosclerozei prin reducerea nivelului de colesterol și trigliceride din sânge și agregării trombocitelor, precum și creșterea activității fibrinolitice.2-4 (Pentru semnificația acestor efecte, vezi capitolul 148).

Când se aplică local pe piele sau pe membranele mucoase, se știe că capsaicina stimulează și apoi blochează fibrele dureroase de diametru mic prin epuizarea lor din substanța neurotransmițătoare P.5 Se consideră că substanța P este principalul chemomediator al impulsurilor dureroase din periferie. În plus, substanța P a fost

FIGURA 73-1 Capsaicina.

s-a demonstrat că activează mediatorii inflamatori în țesuturile articulare în osteoartrita și artrita reumatoidă.6

P APLICAȚII CLINICE PENTRU

PREPARATE ORALE

Ardeiul Cayenne exercită mai multe efecte benefice asupra funcției gastrointestinale, inclusiv acționând ca digestant și carminativ.7 Studiile dublu-orb au arătat că consumul de ardei roșu protejează împotriva leziunilor gastrice induse de aspirina și ameliorează durerea epigastrică, plenitudinea și scorurile de greață la persoanele cu dispepsie nonulceroasă. pacienți cu dispepsie funcțională și fără boală de reflux gastroesofagian (RGE) și sindrom de colon iritabil.11 Acești pacienți au primit, înainte de masă, în mod aleatoriu și în mod dublu-orb, 2,5 g/zi de pulbere de ardei roșu sau placebo timp de 5 săptămâni. Scorul general al simptomelor și scorurile de durere epigastrică, plenitudine și greață ale grupului cu ardei roșu au fost semnificativ mai mici decât cele ale grupului placebo, începând din a treia săptămână de tratament. Scăderea a atins aproximativ 60% la sfârșitul tratamentului în grupul cu ardei roșu, în timp ce scorurile placebo au scăzut cu mai puțin de 30%.

Capsicum, totuși, scade pragul pentru RGE, probabil prin efecte directe asupra neuronilor senzoriali și poate produce simptome de RGE.12,13.

Ajutor termogenic

Ingestia de ardei capia se poate dovedi, de asemenea, utilă în promovarea scăderii în greutate la persoanele obeze, deoarece studiile clinice au arătat că ardea a crescut rata metabolică bazală, reducând în același timp apetitul și aportul caloric.14,15 Într-un studiu, după ce au ingerat o cină standardizată în seara precedentă, subiecții au mâncat unul dintre următoarele la micul dejun: o masă bogată în grăsimi (10) masă bogată în carbohidrați sau o masă bogată în carbohidrați cu ardei roșu (10 g). Termogeneza indusă de dietă a fost

îmbunătăţită semnificativ prin adăugarea de ardei roşu la fiecare masă, dar mai ales la masa bogată în grăsimi.16 Într-un alt studiu, 40 de femei şi 40 de bărbaţi (vârsta medie de 42 de ani şi indicele de masă corporală de 30,4) au fost repartizaţi aleatoriu unui capsinoid (6 mg/zi) sau placebo în grupul cu greutatea şi capsinoid de 0.059 kg. grupurile placebo, respectiv. Nu a existat o diferenţă semnificativă de grup în modificarea totală a adipozităţii, dar adipozitatea abdominală a scăzut mai mult în grupul cu capsinoid (-1,11%) decât în grupul placebo (-0,18%), iar această modificare s-a corelat cu modificarea greutăţii corporale. Modificările în consumul de energie în repaus nu au diferit semnificativ între grupuri, dar oxidarea grăsimilor a fost mai mare la sfârşitul studiului în grupul cu capsinoide.

Ateroscleroza şi sindromul metabolic

Capsicum exercită o serie de efecte benefice în prevenirea aterosclerozei, inclusiv inhibarea oxidării colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă, acţionând ca un antioxidant, inhibarea agregării trombocitelor, promovarea fibrinolizei şi îmbunătăţirea funcţiei arteriale.18 Consumul de chili scade şi hiperinsulinemia postprandială.19

P APLICAȚII CLINICE PENTRU PREPARATE TOPICE

Utilizarea clinică modernă a ardeiului cayenne s-a concentrat pe utilizarea preparatelor topice care conţin capsaicină. Unguentele comerciale care conţin 0,025% sau 0,075% capsaicină sunt disponibile fără reţetă. Aceste preparate pot oferi beneficii semnificative într-o serie de afecţiuni, inclusiv durerea asociată cu tulburările de durere, neuropatia diabetică, durerea de cap în grupare, osteoartrita şi artrita reumatoidă. În plus, capsaicina aplicată local poate fi utilă în psoriazis.

Nevralgie postherpetică

Primele studii şi utilizarea aprobată pentru capsaicina aplicată local au fost în ameliorarea nevralgiei postherpetice. Numeroase studii documentează acum această cerere aprobată de Food and Drug Administration. De exemplu, într-un studiu, 39 de pacienţi cu nevralgie postherpetică cronică (durata medie 24 de luni) au fost trataţi cu cremă de capsaicină 0,025% timp de 8 săptămâni. În timpul terapiei, pacienţii şi-au evaluat durerea. Nouasprezece pacienti (48,7%) s-au imbunatatit substantial dupa studiul de 8 saptamani; 5 (12,8%) au întrerupt terapia din cauza efectelor secundare, cum ar fi senzaţii de arsură intolerabile induse de capsaicină (4) sau mastita (1); iar 15 (38,5%) au raportat niciun beneficiu. Scăderea gradului de durere a fost semnificativă după 2 săptămâni de aplicare continuă. Dintre respondenţi, 72,2% au raportat încă îmbunătăţiri la 10 până la 12 luni după studiu, majoritatea continuând să aplice crema în mod regulat.

În general, rezultatele acestui studiu au fost în concordanţă cu alte studii (adică, aproximativ 50% dintre persoanele cu nevralgie postherpetică au răspuns la capsaicina aplicată local [0,025%]).16,20-24 Deşi acesta ar putea să nu fie un răspuns grozav, a fost mai bun decât răspunsul de 10% observat în grupul placebo. O concentraţie mai mare (0,075% faţă de 0,025%) ar putea produce rezultate mai bune (până la un răspuns de

75%).25 Un alt studiu a arătat că respondenţii cu capsaicină au fost caracterizaţi de durere zilnică medie mai mare, cote mai mari de alodinie şi funcţie senzorială relativ păstrată la momentul iniţial în comparaţie cu cei care nu au răspuns. La trei dintre „răspuns la capsaicină", zona de alodinie sa extins în piele anterior nonalodină şi nedureroasă, care avea funcţie senzorială normală şi inervaţie cutanată.26

Nevralgia de trigemen

Capsaicina aplicată local poate fi eficientă în reducerea durerii nevralgiei trigemenului.27 Într-un studiu, 12 pacienţi au fost urmăriţi timp de 1 an după aplicarea topică pe zona dureroasă a capsaicinei de 3 ori pe zi timp de câteva zile. Şase pacienţi au avut o ameliorare completă şi patru pacienţi au avut o ameliorare parţială a durerii; restul de doi pacienti nu au avut nici o uşurare a durerii. Dintre cei 10 pacienţi care au răspuns la terapie, 4 au avut recidive ale durerii în decurs de 95 până la 149 de zile. A doua terapie nu a urmat recidive pentru restul anului. Aceste rezultate sunt promiţătoare pentru o afecţiune care de obicei nu răspunde la nicio terapie, cu excepţia unei intervenţii chirurgicale.

Durere postmastectomie

Capsaicina aplicată local poate ajuta la ameliorarea durerii după reconstrucţia sânilor sau mastectomie. Într-un studiu dublu-orb, 23 de pacienţi cu sindrom de durere postmastectomie au aplicat fie capsaicină (0,075%), fie doar cremă vehicul (placebo) de 4 ori pe zi, timp de 4 până la 6 săptămâni.28 A existat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte durerea prin inghitire, în scalele de severitate a durerii de categorie şi în scalele generale de calmare a durerii în favoarea capsaicinei. Cinci dintre cei 13 pacienţi trataţi cu capsaicină au fost clasificaţi ca având răspunsuri bune până la excelente, 8 pacienţi (62%) având o îmbunătăţire de 50% sau mai mare. Doar 1 din 10 cazuri a avut un răspuns bun la vehicul, cu 3 evaluate ca 50% sau mai bine.

Într-un alt studiu, 14 pacienţi cu dureri postmastectomie au avut o ameliorare semnificativă a durerii după aplicarea cremei de capsaicină 0,025% de 4 ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni.29 Au fost, de asemenea, îmbunătăţite senzaţiile neplăcute sau dureroase la atingerea uşoară sau presiunea în zona dureroasă (hiperestezie, alodinie).

Dureri de gură datorate chimioterapiei sau radiaţiilor

Într-un studiu realizat la Yale Pain Management Center, s-a demonstrat că capsaicina reduce dramatic durerea de la rănile bucale, ca urmare a chimioterapiei sau a tratamentului cu radiaţii.30 Caracteristica interesantă a acestui studiu a fost vehiculul folosit pentru a furniza capsaicina – bufanul. Cercetătorii au ales taffy pentru că putea fi ţinut în gură suficient de mult pentru a desensibiliza neuronii, zahărul său a scăzut senzaţia de arsură iniţială, iar marginile sale moi nu ar agrava durerile gurii ca o bomboană tare. Toţi cei 11 pacienţi din studiul de la Yale au spus că durerea lor a scăzut, în 2 cazuri oprindu-se complet, după ce au consumat bomboana cu capsaicină.

Neuropatie diabetică

Capsaicina aplicată local s-a dovedit a fi de un beneficiu considerabil în ameliorarea durerii neuropatiei diabetice în numeroase studii dublu-orb.31-37 Într-un studiu mare, dublu-orb, de 8 săptămâni, cercetătorii de la 12 locaţii au înrolat 277 de bărbaţi şi femei cu neuropatie diabetică dureroasă a mâinilor şi picioarelor; 69,5% din grupul care a aplicat crema cu capsaicină (0,075%) a prezentat o îmbunătăţire faţă de 53,4% la cei care au aplicat numai crema vehicul.

Într-un alt studiu, 40 de pacienţi au aplicat zilnic fie cremă de capsaicină 0,075%, fie placebo la extremităţile lor afectate. După 4 săptămâni, 76% dintre pacienţii trataţi au avut o oarecare ameliorare a durerii, comparativ cu 50% dintre pacienţii trataţi cu placebo. În plus, cei care au răspuns la capsaicină au spus că durerea lor a fost redusă la jumătate, în timp ce cei cărora li s-a administrat placebo au avut în medie o uşurare între 15% şi 20%.

Cefalee în grupare

Mai multe studii au descoperit că aplicarea intranazală a unguentului cu capsaicină de către un medic ar putea ameliora durerile de cap în grup. Într-un studiu dublu-orb, pacienţii cu cefalee acută în grup au fost randomizaţi pentru a primi fie capsaicină, fie placebo în nară timp de 7 zile.38 Pacienţii au înregistrat severitatea fiecărei dureri de cap timp de 15 zile. Durerile de cap din zilele 8 până la 15 ale studiului au fost semnificativ mai puţin severe în grupul cu capsaicină faţă de grupul placebo. A existat, de asemenea, o scădere semnificativă a severităţii durerii de cap în grupul cu capsaicină în zilele 8 până la 15, comparativ cu zilele 1 până la 7, dar nu şi în grupul placebo. Pacienţii episodici păreau să beneficieze mai mult decât pacienţii cronici.

Artrită

Capsaicina aplicată local poate fi eficientă în ameliorarea durerii osteoartritei şi artritei reumatoide. Deşi un studiu a arătat că este mai eficient în osteoartrita, un alt studiu a arătat exact contrariul.

În studiul dublu-orb care a arătat un efect mai mare în osteoartrita, 7 pacienţi cu poliartrită reumatoidă şi 14 pacienţi cu osteoartrita care au avut afectarea dureroasă a mâinilor au aplicat fie capsaicină 0,075%, fie cremă vehicul numai pe mâini de 4 ori pe zi. Capsaicina a redus sensibilitatea şi durerea asociate cu osteoartrita, dar nu şi cu artrita reumatoidă.39

În studiul care a arătat un beneficiu mai mare pentru artrita reumatoidă, 70 de pacienţi cu osteoartrită şi 31 de pacienţi cu poliartrită reumatoidă au primit capsaicină sau placebo timp de 4 săptămâni. Pacienţii trataţi cu capsaicină au raportat o uşurare semnificativ mai mare a durerii decât pacienţii cu placebo pe parcursul studiului; după 4 săptămâni de tratament cu capsaicină, pacienţii cu reumatoidă şi osteoartrită au demonstrat reduceri medii ale durerii de 57% şi, respectiv, 33%. Aceste reduceri ale durerii au fost semnificative statistic în comparaţie cu cele raportate cu placebo. Conform evaluărilor generale, 80% dintre pacienţii trataţi cu capsaicină au experimentat o reducere a durerii după

săptămâni de tratament.

Psoriazis

Nivelurile excesive de substanţă P în piele au fost legate de psoriazis. Această descoperire i-a determinat pe cercetători să studieze efectele capsaicinei aplicate local. Într-un studiu dublu-orb, 44 de pacienţi cu leziuni de psoriazis distribuite simetric au aplicat capsaicină locală pe o parte a corpului şi un placebo pe cealaltă parte.41 După

până la 6 săptămâni, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale descuamării şi roşeaţă pe partea capsaicinei. Arsuri, înţepături, mâncărimi şi înroşirea pielii au fost observate iniţial de aproape jumătate dintre pacienţi, dar acestea s-au diminuat sau au dispărut la continuarea aplicării.

Într-un studiu ulterior, 197 de pacienţi au aplicat capsaicină 0,025% cremă sau cremă placebo de 4 ori pe zi timp de 6 săptămâni.42 Eficacitatea s-a bazat pe evaluarea unui medic şi pe un scor combinat de severitate a psoriazisului, incluzând descuamare, grosime, eritem şi prurit. Pacienţii trataţi cu capsaicină au demonstrat o îmbunătăţire semnificativ mai mare la evaluarea medicului şi ameliorarea pruritului, precum şi o reducere semnificativ mai mare a severităţii psoriazisului combinat.

Prurit Ani

Pruritul ani este o afecţiune comună care poate fi dificil de tratat. Rezultatele unui studiu dublu-orb au indicat că capsaicina a fost un tratament sigur şi extrem de eficient pentru pruritul sever idiopatic intratabil.43 Acest studiu a implicat două faze de tratament de 4 săptămâni separate de o fază de eliminare de 1 săptămână. Patruzeci şi patru de pacienţi au fost randomizaţi pentru a primi fie capsaicină activă local (0,006%), fie placebo (mentol 1%) unguent pe o perioadă de 4 săptămâni. După

săptămâni de tratament şi o perioadă de eliminare de 1 săptămână, grupul placebo a început să primească capsaicină, în timp ce grupul tratat a primit placebo (mentol 1%) pentru încă 4 săptămâni. La sfârşitul studiului controlat, respondenţii din ambele grupuri au continuat tratamentul cu capsaicină într-o manieră deschisă. Rezultatele au indicat că 31 din 44 de pacienţi au experimentat uşurare în timpul perioadelor de tratament cu capsaicină şi nu au răspuns la mentol; toţi pacienţii care nu au răspuns la capsaicin, de asemenea, nu au răspuns la mentol. La 13 pacienţi, tratamentul cu capsaicină nu a avut succes: 8 pacienţi nu au răspuns la tratamentul cu capsaicină, 1 a răspuns în mod egal la capsaicină şi placebo, iar alţi 4 au renunţat din cauza reacţiilor adverse.

P DOZARE

Ardeiul Cayenne poate fi folosit liberal în dietă. Cremele care conţin 0,025% sau 0,075% capsaicină sau cataplasme pot fi aplicate pe zonele afectate de până la patru ori pe zi.

P TOXICITATE

Capsicum este, în general, recunoscut ca sigur de către Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente. Contraindicaţiile pentru ingestia orală includ agravarea sau apariţia RGE

sau alte sensibilități. Studiile au arătat că consumul a 3 grame de ardei iute pe zi în perioada postoperatorie după hemoroidectomie sau intervenție chirurgicală pentru fisuri anale a crescut intensitatea simptomelor postoperatorii tipice, frecvența scaunului și consumul de analgezice.44,45.

Capsaicina aplicată local poate produce o senzație de arsură locală; cu toate acestea, acest efect dispare cu timpul și rareori este suficient de sever pentru a justifica întreruperea utilizării cremei.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși au fost postulate mai multe interacțiuni teoretice, nu au fost documentate cazuri clinice. În special, utilizarea ardeiului a fost avertizată la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante sau antiplachetare.

REFERINȚE

Dib B. Efectele capsaicinei intratecale asupra răspunsurilor de pierdere a căldurii autonome și comportamentale la șobolan. Comportamentul Pharmacol Biochem. 1987;28:65-70.

Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Efectele capsaicinei asupra metabolismului lipidic alimentat cu o dietă bogată în grăsimi. J Nutr. 1986;116:1272-1278.

Wang JP, Hsu MF, Teng CM. Efectul antiplachetar al capsaicinei. Tromb Res. 1984;36:497-507.

Visudhiphan S, Poolsuppasit S, Piboonnukarintr, et al. Relația dintre activitatea fibrinolitică ridicată și ingestia zilnică de ardei capia la thailandezi. Am J Clin Nutr. 1982;35:1452-1458.

Szallasi A. Receptorii vaniloizi (capsaicina) în sănătate și boală. Am J Clin Pathol. 2002;118:110-121.

Cordell GA, Araujo OE. Capsaicina: identificare, nomenclatură și farmacoterapie. Ann Pharmacother. 1993;27:330-336.

Horowitz M, Wishart J, Maddox A, et al. Efectul chilii asupra tranzitului gastrointestinal. J Gastroenterol Hepatol. 1992;7:52-56.

Yeoh KG, Kang JY, Yap I și colab. Chili protejează împotriva leziunilor mucoasei gastroduodenale induse de aspirina la oameni. Dig Dis Sci. 1995;40:580-583.

Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, et al. Tratamentul dispepsiei funcţionale cu ardei roşu. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1075-1082.

Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, et al. Dureri intestinale şi hiperalgezie induse de capsaicină: un model experimental uman. Durere. 2003;104:333-341.

Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, et al. Tratamentul dispepsiei funcţionale cu ardei roşu. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1075-1082.

Rodriguez-Stanley S, Collings KL, Robinson M, et al. Efectele capsaicinei asupra refluxului, golirii gastrice şi dispepsie. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:129-134.

Milke P, Diaz A, Valdovinos MA, et al. Reflux gastroesofagian la subiecţii sănătoşi indus de două specii diferite de ardei iute (Capsicum annum). Dig Dis. 2006;24:184-188.

Yoshioka M, St-Pierre S, Drapeau V,

et al. Efectele ardeiului rosu asupra apetitului si a aportului de energie. Br J Nutr. 1999;82:115-123.

Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, et al. Efectele ardeiului roşu adăugat la mesele bogate în grăsimi şi carbohidraţi asupra metabolismului energetic şi a utilizării substratului la femeile japoneze. Br J Nutr. 1998;80:503-510.

Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, et al. Capsaicina topică - un tratament nou şi eficient pentru pruritul ani idiopatic intratabil: un studiu încrucişat randomizat, controlat cu placebo. Intestin. 2003;52:1323-1326.

Snitker S, Fujishima Y, Shen H, şi colab. Efectele tratamentului cu capsinoid nou asupra metabolismului energetic şi a grăsimii la oameni: posibile implicaţii farmacogenetice. Am J Clin Nutr. 2009;89:45-50.

Ahuja KD, Ball MJ. Efectele ingerării zilnice de chili asupra oxidării lipoproteinelor serice la bărbaţi şi femei adulţi. Br J Nutr. 2006;96:239-242.

Ahuja KD, Robertson IK, Geraghty DP, et al. Efectele consumului de chili asupra glucozei postprandiale, insulinei şi metabolismului energetic. Am J Clin Nutr. 2006;84:63-69.

Peikert A, Hentrich M, Ochs G. Capsaicină topică 0,025% în nevralgia cronică post-herpetică: eficacitate, predictori de răspuns şi curs pe termen lung. J Neurol. 1991;238:452-456.

Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Soderberg U. Pragurile senzoriale şi durere cutanate induse cu laser cu argon în nevralgia post-herpetică. Modularea cantitativă prin capsaicină locală. Acta Derm Venereol. 1990;70:121-125.

Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, et al. Tratamentul topic cu capsaicina al nevralgiei postherpetice cronice. J Am Acad Dermatol. 1989;21:265-270.

Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Nevralgie postherpetică şi capsaicina locală. Durere. 1988;33:333-340.

Watson CP, Evans RJ, Watt VR şi colab. Nevralgie postherpetică: 208 cazuri. Durere. 1988;35:289-297.

Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV şi colab. Tratamentul nevralgiei postherpetice cronice cu capsaicină locală. Un studiu preliminar. J Am Acad Dermatol. 1987;17:93-96.

Petersen KL, Fields HL, Brennum J, şi colab. Capsaicina a evocat durere şi alodinie în nevralgia post-herpetică. Durere. 2000;88:125-133.

Fusco BM, Alessandri M. Efectul analgezic al capsaicinei în nevralgia trigemenului idiopatică. Anesth Analg. 1992;74:375-377.

Watson CP, Evans RJ. Sindromul durerii postmastectomie şi capsaicina locală: un studiu randomizat. Durere. 1992;51:375-379.

Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Sindromul durerii post-mastectomie şi efectul capsaicinei topice. Durere. 1989;38:177-186.

Nelson C. Vindecă arsura: piper şi lasere în terapia durerii canceroase. J Natl Cancer Inst. 1994;86:1381-1382.

Grupul de studiu al capsaicinei. Efectul tratamentului cu capsaicină asupra activităţilor zilnice ale pacienţilor cu neuropatie diabetică dureroasă. Îngrijirea diabetului. 1992;15:159-165.

Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, et al. O comparaţie dublu-orb a capsaicinei topice şi amitriptilinei orale în neuropatia diabetică dureroasă. Adv Ther. 1995;12:111-120.

Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB şi colab. Capsaicina locală în neuropatia diabetică dureroasă. Studiu controlat cu urmărire pe termen lung. Îngrijirea diabetului. 1992;15:8-14.

Tandan R, Lewis GA, Badger GB şi colab. Capsaicina locală în neuropatia diabetică dureroasă. Efectul asupra funcţiei senzoriale. Îngrijirea diabetului. 1992;15:15-18.

Basha KM, Whitehouse FW. Capsaicina: o opţiune terapeutică pentru neuropatia diabetică dureroasă. Henry Ford Hosp Med J. 1991;39:138-140.

Pfeifer MA, Ross DR, Schrage JP, et al. Un model nou şi de mare succes pentru tratamentul neuropatiei periferice diabetice cronice dureroase. Îngrijirea diabetului. 1993;16:1103-1115.

Forst T, Pohlmann T, Kunt T, et al. Influenţa tratamentului local cu capsaicina asupra funcţiei fibrelor nervoase mici şi controlului neurovascular în neuropatia diabetică simptomatică. Acta Diabetol. 2002;39:1-6.

Marks DR, Rapoport A, Padla D şi colab. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al capsaicinei intranazale pentru durerea de cap în cluster. Cefalalgie. 1993;13:114-116.

McCarthy GM, McCarty DJ. Efectul capsaicinei topice în terapia osteoartritei dureroase a mâinilor. J Reumatol. 1992;19:604-607.

Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E şi colab. Tratamentul artritei cu capsaicină locală: un studiu dublu-orb. Clin Ther. 1991;13:383-395.

Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M,

et al. Efectele capsaicinei aplicate local asupra psoriazisului vulgar moderat şi sever. J Am Acad Dermatol. 1986;15:504-507.

Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. O evaluare dublu-orb a capsaicinei topice în psoriazisul pruriginos. J Am Acad Dermatol. 1993;29:438-442.

Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, et al. Capsaicina topică - un tratament nou şi eficient pentru pruritul ani idiopatic intratabil: un studiu încrucişat randomizat, controlat cu placebo. Intestin. 2003;52:1323-1326.

Gupta PJ. Consumul de ardei iute este nociv la pacientii operati de fisura anala - un studiu randomizat, dublu-orb, controlat. Dig Surg. 2007;24: 354-357.

Gupta PJ. Efectul consumului de ardei iute asupra simptomelor postoperatorii în perioada post-hemoroidectomie: studiu randomizat, dublu-orb, controlat. World J Surg. 2007;31:1822-1826.

Carnitina

Angela Sadlon, ND şi Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Carnitina este un nutrient esenţial pentru transportul acizilor graşi cu lanţ lung în matricea mitocondrială. Carnitina (Ş-hidroxi/y-butirobetaină) a fost iniţial izolată din extracte de carne în 1905, iar structura sa chimică exactă a fost determinată în 1932 (Figura 74-1). Cu toate acestea, în ciuda studiilor fiziologice şi farmacologice ample din anii 1930, nici un rol fiziologic al carnitinei nu a fost determinat până în 1955.1'3

Compusul a fost practic uitat până când Carter şi colab.4 au creat un nou interes pentru carnitină în 1952, când l-au stabilit ca factor de creştere pentru viermele de făină Tenebrio molitor (de unde şi celălalt nume al carnitinei, „vitamina BT"—B pentru familia de vitamine şi T pentru Tenebrio molitor). Când s-a demonstrat că şi alte specii de organisme sunt dependente de carnitină, cercetătorii au început să reexamineze rolul acesteia la oameni.

Cercetătorii au descoperit curând că carnitina era esenţială în oxidarea lipidelor.1-3 Când au fost descrişi primii subiecţi umani cu deficit de carnitină în 1973, aceasta a stimulat investigaţii mai ample.5

P BIOSINTEZĂ

Carnitina este sintetizată la om din lizină şi metionină. La non-mamifere, sinteza carnitinei începe cu metilarea treptată a lizinei libere de către S-adenosilmetionină pentru a produce trimetillizină. La mamifere, totuşi, trimetillizina legată de proteine, mai degrabă decât lizina liberă, pare a fi precursorul major pentru sinteza carnitinei.1'3

Trimetillizina este apoi transformată printr-o serie de reacţii enzimatice (care au loc în ficat, rinichi, creier, inimă şi muşchi scheletici) în butirobetaină. Cu toate acestea, conversia butirobetinei în carnitină poate avea loc numai în ficat, rinichi şi creier, deoarece enzima necesară, butirobetina hidroxilaza, este prezentă numai în aceste ţesuturi.1'3

Sinteza carnitinei este controlată în mare măsură de activitatea butirobetainei hidroxilazei. Această enzimă pare să fie dependentă de vârstă. În copilărie, s-a dovedit că activitatea butirobetainei hidroxilazei este de numai 12% din media normală a adulţilor. Până la 2,5 ani, activitatea este de 30% din media adulţilor, iar până la 15 ani, nivelul se încadrează într-o abatere standard a mediei adulţilor.1'3 Aceste date ar părea să indice importanţa carnitinei preformate în laptele matern.

După cum reiese din Figura 74-2, doi aminoacizi esenţiali (lizină şi metionină), trei vitamine (ascorbat, niacină şi vitamina B6) şi un ion metalic (fier redus) sunt necesari pentru sinteza carnitinei. Evident, o deficienţă a oricăruia dintre aceşti nutrienţi ar avea ca rezultat o deteriorare semnificativă a sintezei carnitinei.1'3 Cu toate acestea, cercetările care au folosit şoareci knockout incapabili de a sintetiza vitamina C endogen au arătat valori normale ale carnitinei (comparabile cu omologii lor care sintetizează vitamina C), deşi aceştia erau deficienţi de vitamina C. Cercetătorii au sugerat că nivelurile adecvate de glutation şi glutation peroxidază ar putea compensa sau înlocui deficitul de vitamina C din calea de biosinteză a carnitinei.6

p METABOLISMUL

Farmacocinetica

Inima şi muşchii scheletici, precum şi multe alte ţesuturi, depind în primul rând de oxidarea acizilor graşi ca sursă de energie. Deoarece nu pot sintetiza carnitina, transportul acesteia în aceste ţesuturi este de o importanţă critică.

ch3 o

I II

H3C — N+ — CH2 — CH — CH2 — C — O-

II

ch3 oh

FIGURA 74-1 L-carnitina.

Hidroxi-trimetillizină

Gamma-butirobetina aldehidă

Gamma-butirobetina

— Alfa-cetoglutarat + O2
Succinat + CO2

L-carnitină

*La oameni, enzima care catalizează această reacţie
apare numai în ficat, rinichi şi creier

FIGURA 74-2 Biosinteza carnitinei.

Proteinele de transport specifice de legare a carnitinei au fost identificate pentru mai multe ţesuturi (de exemplu, muşchi cardiac, muşchi scheletic, epididim, ficat, rinichi) care duc carnitina serică în celulă.1,3 Prin acest mecanism de transport activ, ţesuturile pot concentra carnitina de până la 10 ori mai mare decât cea găsită în plasmă.

Un mic studiu in vivo a măsurat farmacocinetica carnitinei la participanţii bărbaţi şi femei chinezi. O doză orală unică de 2000 mg de L-carnitină (LC) a avut un timp de înjumătăţire de aproximativ 60,3 ore în comparaţie cu L-acetilcarnitină (LAC) la 35,9 ore şi L-propionilcarnitină (LPC) la 25,7 ore. Concentraţia plasmatică maximă a LC, LAC şi LPC a avut loc la 3,4, 2,4 şi, respectiv, 3,8 ore după ingestie şi la cantităţi de 84,7, 12,9 şi, respectiv, 5,1 pmol/L. Cercetătorii au descoperit niveluri comparabile de absorbţie şi metabolizare a carnitinei între bărbaţi şi femei, sugerând că sexul nu ar trebui să afecteze doza.7

Excreţia urinară a carnitinei nemodificate este calea principală de eliminare a carnitinei. Deoarece reabsorbţia tubulară a carnitinei de către rinichi este extrem de eficientă, rotaţia zilnică a carnitinei este estimată a fi doar de 4% până la 6% din totalul corpului corporal al

individului sănătos.1'3,7 Factorii care cresc excreţia şi degradarea carnitinei sunt discutaţi mai târziu în secţiunea „Deficienţă”.

Beta-oxidarea
acizilor graşi

FIGURA 74-3 Rolul carnitinei în transportul acizilor graşi cu lanţ lung prin membrana mitocondrială internă.

FUNCTII FIZIOLOGICE

Funcţia de bază a carnitinei constă în transportul acizilor graşi cu lanţ lung în matricea mitocondrială şi în facilitarea Ş-oxidării.13 Deoarece acil coenzima A formată în reticulul endoplasmatic sau membrana mitocondrială exterioară nu poate pătrunde în membrana mitocondrială interioară la locul unde acidul gras a fost transferat de la gruparea Ş a carnitina trebuie transferată la cooxidarea carnitinei. Molecula de acil-carnitină transportă apoi molecula de acid gras la suprafaţa mitocondrială a membranei mitocondriale interioare şi eliberează acidul gras în matrice, unde are loc oxidarea Ş. Figura 74-3 rezumă acest proces.

Carnitina are câteva alte funcţii fiziologice, inclusiv oxidarea analogilor cetoacizi ai aminoacizilor cu lanţ ramificat valină, leucină şi izoleucină.1-3 Această funcţie este extrem de importantă în timpul postului, înfometării şi exerciţiilor fizice.

DEFICIENTA P

Deficienţa de carnitină poate apărea din mai multe cauze, aşa cum sunt enumerate în Caseta 74-1.

Stările de deficit de carnitină au fost clasificate în două grupe majore:

Deficit sistemic de carnitină

Deficienţă miopatică

Diagnosticul deficitului sistemic de carnitină se poate face folosind probe de ser sau de urină de 24 de ore. Trebuie determinate nivelurile totale, libere şi esterificate de carnitină. În deficitul miopatic de carnitină, diagnosticul necesită biopsie musculară scheletică.8

Până în prezent, nu au fost identificaţi pacienţi cu deficienţă sistemică primară de carnitină. Deficienţa sistemică a fost întotdeauna secundară unui alt factor, mai degrabă decât unui defect în sinteza carnitinei.1'3,8,9.

Consecinţele deficitului sistemic de carnitină sunt afectarea metabolismului lipidelor şi acumularea de lipide în muşchii scheletici, miocard şi ficat. Slăbiciune musculară progresivă cu miopatie de stocare a lipidelor este întâlnită la toţi pacienţii.1'3,8 La adulţi, mecanismele auxiliare de oxidare non-mitocondrială sunt aparent stimulate, rezultând într-un anumit

grad de adaptare. Această adaptare apare în foamete, diabet, diete bogate în grăsimi şi alte cauze secundare

CASETA 74-2 Condiţii care pot beneficia de
suplimentarea cu carnitină

Deficitul alimentar al aminoacizilor precursori lizină şi metionină

Deficienţa oricărui cofactor (de exemplu, fier, acid ascorbic, piridoxină, niacină) necesar de enzimele căii lizină la carnitină

Defect genetic al biosintezei carnitinei

Absorbţia intestinală defectuoasă a carnitinei

Disfuncţie hepatică sau renală care afectează sinteza carnitinei

Pierderi metabolice crescute de carnitină din cauza catabolismului, resorbţiei tubulare afectate sau defectului genetic

Transport defect al carnitinei de la ţesuturile de sinteză la ţesuturile unde este utilizată la maximum

Nevoia crescută de carnitină din cauza unei diete bogate în grăsimi, medicamente (de exemplu, acid valproic), stres metabolic sau boli

deficit de carnitină. Deficienţele sistemice de carnitină răspund de obicei dramatic la LC suplimentar administrat oral.8,9

Copiii sunt aparent incapabili să se adapteze la niveluri scăzute de carnitină la fel ca şi adulţii.8 Au fost raportate mai multe cazuri de deficit de carnitină la copii, prezentând un tablou clinic asemănător sindromului Reye (encefalopatie acută asociată cu alterarea funcţiei hepatice din cauza acumulării de lipide).9-11.

Prezentarea clinică a deficitului secundar de carnitină la copii include hipotonie, insuficienţă de a prospera, infecţii recurente, encefalopatie, hipoglicemie noncetotică şi cardiomiopatie.8 Au fost raportate mai multe cazuri fatale de deficienţă sistemică de carnitină.9,12.

În deficienţa miopatică primară de carnitină, există o eroare înnăscută a metabolismului carnitinei, care este limitată la muşchii scheletici.8,9 Defectul pare să fie în transportul carnitinei în muşchiul scheletic sub formă de carnitină serică; nivelurile de carnitină din alte ţesuturi sunt normale. Rezultatul este o miopatie severă de stocare a lipidelor. Carnitina suplimentară nu are, în general, nicio valoare în deficienţa miopatică de carnitină. Mai degrabă, s-au observat îmbunătăţiri folosind diete bogate în trigliceride cu lanţ mediu şi sărace în trigliceride cu lanţ lung.8

p CARNITINA CA NUTRIENT

Analiza a câteva sute de alimente pentru conţinutul de carnitină indică faptul că carnea şi produsele lactate sunt sursele alimentare majore de carnitină.3 În general, cu cât carnea este mai roşie, cu atât este mai mare conţinutul de carnitină. Cerealele, fructele şi legumele conţin puţină sau deloc carnitină. Studiile preliminare indică faptul că dieta zilnică conţine 5 până la 100 mg carnitină.3

Carnitina în dieta sugarilor

Oxidarea acizilor graşi cu lanţ lung, care necesită carnitină, este bine cunoscută a fi critică pentru supravieţuirea şi dezvoltarea normală a nou-născutului.3 Concentraţiile de carnitină din sângele fetal şi din cordonul ombilical sunt mai mari decât în sângele matern, ceea ce sugerează că placenta poate transporta activ carnitina la făt, deoarece sinteza carnitinei nu este complet dezvoltată de concentraţia iniţială a carnitinei materne.

Suplimentarea cu carnitină în timpul sarcinii poate fi necesară pentru a asigura concentraţii adecvate de ţesut la făt, precum şi la mamă. Nivelurile serice de carnitină sunt de obicei mai scăzute la femeile însărcinate decât la femeile care nu sunt însărcinate, probabil din cauza excreţiei crescute.13,14.

Boli cardiovasculare

Angina pectorală

Infarctul miocardic acut

Necroza miocardică

Aritmii şi cardiotoxicitate induse de medicamente

Fibroelastoza endocardică familială

Miopatie cardiacă

Prolaps idiopatic al valvei mitrale

Niveluri crescute de colesterol

Niveluri crescute de trigliceride

Creşterea performanţei fizice

Oboseala la persoana cu boala celiaca

Boala Alzheimer, depresia senilă şi defecte de memorie legate de vârstă

Afecţiuni renale şi hemodializă

Diabet

Boli hepatice

Boală hepatică grasă indusă de alcool

ciroza hepatica

Distrofii musculare

Număr scăzut de spermatozoizi şi scăderea motilităţii spermatozoizilor

Boala pulmonară obstructivă cronică

Sindromul imunodeficienţei dobândite

Erori înnăscute ale metabolismului aminoacizilor

Acidurie organică

Acidurie glutarica

Acidemie izovalerica

Acidemie propionica

Acidurie metilmalonica

Toxicitate de la diferite medicamente

Nou-născutul este aproape în întregime dependent de sursele externe de carnitină.3 Sugarii alăptaţi au cele mai bune şanse de a atinge concentraţiile optime de carnitină. Biodisponibilitatea carnitinei din laptele matern este semnificativ mai mare decât cea din formulele pe bază de lapte de vacă15, iar formulele pe bază de soia pentru sugari nu conţin carnitină detectabilă.3 Hrănirea cu preparate poate necesita carnitină suplimentară pentru a obține concentraţii normale de carnitină la aceşti sugari.

Administrarea de carnitină la nou-născuţii prematuri a potenţat creşterea şi creşterea în greutate.16 La copiii prematuri, valorile serice ale carnitinei scad dramatic datorită capacităţii limitate de stocare cuplate cu capacitatea scăzută de a sintetiza carnitina. Administrarea LC la nou-născuţii prematuri este considerată importantă.

p APLICAŢII CLINICE

Multe stări de boală, pe lângă deficitul de carnitină clasic şi secundar, pot beneficia de administrarea de carnitină. Dovezile susţin afirmaţia că carnitina suplimentară poate beneficia de condiţiile enumerate în Caseta 74-2 şi discutate mai târziu.

Carnitina este disponibilă în mai multe forme diferite. Forma utilizată trebuie să fie LC singură sau legată fie de acid acetic (LAC) fie de acid propionic (LPC). Forma D a carnitinei (discutată mai târziu în secţiunea „Toxicologie”) nu trebuie niciodată utilizată. Motivul

utilizării carnitinei va dicta forma utilizată. Pentru boala Alzheimer şi efectele asupra creierului, se pare că LAC poate oferi cel mai mare beneficiu. Pentru angina pectorală, LPC poate fi cea mai bună alegere, deoarece miocardul pare să-l prefere LAC, urmat de LC.17,18 LC este, totuşi, cea mai disponibilă, mai puţin costisitoare şi cel mai bine studiat formă de carnitină.

Boli Cardiovasculare

Funcţia normală a inimii depinde în mod critic de concentraţiile adecvate de carnitină. Un deficit de carnitină în inimă ar fi similar cu încercarea de a conduce un automobil fără o pompă de combustibil. În ciuda abundenţei de combustibil, nu există nicio modalitate de a-l duce la motor. Deşi inima normală stochează mai multă carnitină decât are nevoie, dacă inima nu are o cantitate bună de oxigen, nivelurile de carnitină scad rapid. Această lipsă de oxigen duce la scăderea producţiei de energie în inimă şi la creşterea riscului de angină şi boli de inimă.

Terapia orală LAC (1 g de două ori pe zi) timp de 6 luni a arătat o scădere treptată, dar semnificativă a tensiunii arteriale la participanţii rezistenţi la insulină care au avut factori de risc mai mari pentru boli cardiovasculare (hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie, obezitate şi/sau antecedente familiale de diabet de tip 2). La pacienţii cu rezistenţă mai mare la insulină, sensibilitatea la insulină a fost semnificativ crescută. Valorile generale ale adiponectinei au crescut. Aceste beneficii s-au inversat lent în timpul unei urmăriri de 8 săptămâni după întreruperea LAC. Nu au existat modificări în dieta sau stilul de viaţă al participanţilor în timpul acestui studiu. LAC a fost bine tolerat de toţi participanţii.19 Se pare că LAC poate îmbunătăţi aspectele care sunt caracteristice sindromului metabolic, dar fără modificări ale stilului de viaţă şi dietei, pacientul poate avea nevoie de suplimente pe termen lung cu carnitină.

Carnitina exercită un efect benefic asupra lipidelor din sânge prin scăderea trigliceridelor (TG) şi a nivelului de colesterol total, în timp ce creşte colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL). După 4 luni de terapie cu LC la pacienţii cu valori crescute ale lipidelor din sânge, modificările tipice observate au fost o reducere cu 20% a colesterolului total, o scădere cu 28% a TG şi o creştere cu 12% a nivelului HDL. la aceste măsuri mai rentabile.

Angina şi recuperarea după infarctul miocardic

Carnitina este utilă în angina pectorală datorită capacităţii sale de a îmbunătăţi consumul de oxigen şi metabolismul energetic de către miocard. Ca urmare a îmbunătăţirii utilizării acizilor graşi şi a producţiei de energie, carnitina previne, de asemenea, producerea de metaboliţi toxici ai acizilor graşi.22 Aceşti compuşi sunt extrem de dăunători, deoarece perturbă membranele celulare. Se crede că modificările în proprietăţile membranelor celulare din întreaga inimă contribuie la contracţia afectată a muşchiului inimii, la creşterea susceptibilităţii la bătăi neregulate şi la moartea eventuală a ţesutului cardiac. Suplimentarea cu carnitină creşte nivelul de carnitină din inimă şi s-a demonstrat că previne producerea de metaboliţi toxici ai acizilor graşi, precum şi creşte nivelul enzimelor

antioxidante. Pe lângă angina pectorală, toate aceste efecte fac carnitina benefică în recuperarea după un atac de cord, cardiomiopatii, aritmii şi insuficienţă cardiacă congestivă.23,24.

Numeroase studii clinice au demonstrat că carnitina ameliorează angina pectorală şi bolile de inimă (reţineţi că toate cele trei forme comerciale au fost utilizate).23,25-32 S-au observat îmbunătăţiri ale toleranţei la efort şi ale funcţiei cardiace. Rezultatele au indicat că carnitina este o alternativă eficientă la medicamente în cazurile de angină.

LPC poate oferi cel mai mare beneficiu în angina pectorală, precum şi în alte afecţiuni cardiovasculare. LPC este absorbit de celulele miocardice mult mai rapid decât alte forme de carnitină.17 Într-un studiu, LPC (15 mg/kg intravenos) a diminuat semnificativ ischemia miocardică, aşa cum a demonstrat o reducere semnificativă de 12% şi 50% a depresiei segmentului ST şi a ventriculului stâng end-diastolic în timpul testului de fracţie ventriculară33, respectiv creşterea presiunii ventriculare la nivelul ejecţiei paftului. 18%. Recuperarea funcţiei cardiace după efort a avut loc mult mai rapid în grupul LPC comparativ cu grupul placebo.

LC şi LAC au arătat şi ele rezultate bune. Într-unul dintre studiile mai mari, 200 de pacienţi cu angină stabilă indusă de efort au primit fie terapie standard în monoterapie (de exemplu, nitroglicerină, blocante ale canalelor de calciu, blocante Ş, antihipertensive, diuretice, digitalice, antiaritmice, anticoagulante, hipolipidemice), fie în combinaţie cu 2000 mg/zi de comp. la grupul de control, pacienţii cu LC au prezentat o reducere semnificativă a contracţiilor ventriculare premature în repaus, precum şi o toleranţă crescută la efort, aşa cum a demonstrat o frecvenţă cardiacă maximă crescută, creşterea tensiunii arteriale sistolice maxime, debit cardiac şi depresie redusă a segmentului ST (reducere de 70% în grupul LC faţă de nicio modificare în grupul de control). S-au observat, de asemenea, reduceri ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) (8%) şi ale TG (12%). Aceste rezultate sunt foarte semnificative şi oferă o justificare puternică pentru includerea carnitinei la pacienţii care utilizează terapia medicală standard.

În Italia, un studiu amplu care a implicat 472 de pacienţi a arătat beneficii suplimentare.35 Studiul a fost realizat pentru a evalua efectele administrării LC asupra dilataţiei cronice a ventriculului stâng la pacienţii cu infarct miocardic anterior acut. Placebo sau LC a fost administrat în doză de 9 g/zi intravenos în primele 5 zile şi apoi 6 g/zi pe cale orală în următoarele 12 luni. Volumele ventriculare stângi şi fracţia de ejecţie au fost evaluate la internare, la externarea din spital şi la 3, 6 şi 12 luni după infarctul miocardic acut. O atenuare semnificativă a dilataţiei ventriculare stângi în primul an după infarctul miocardic acut a fost observată la pacienţii trataţi cu LC comparativ cu cei cărora li sa administrat placebo. Creşterea procentuală atât a volumelor terminale diastolice cât şi a volumelor terminale sistolice de la admitere la evaluarea la 3, 6 şi 12 luni a fost redusă semnificativ în grupul LC.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Mai multe studii clinice dublu-orb au arătat că carnitina (din nou, LPC părea a fi mai eficientă decât LC sau LAC) a îmbunătățit funcția cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.23,36,37 Într-un studiu dublu-orb al LPC versus placebo într-un grup de 60 de pacienți cu ușoară până la moderată (New York Heart Association [NYHA], clasele II de insuficiență cardiacă congestivă) au produs beneficii congestive II. grupul a fost format din bărbați și femei între 48 și 73 de ani care au primit tratament de lungă durată cu digitalice și diuretice timp de cel puțin 3 luni și care prezentau în continuare simptome. Treizeci dintre acești pacienți au fost aleși aleatoriu și timp de 180 de zile au primit 500 mg de LPC de trei ori pe zi în plus față de tratamentul obișnuit. În condiții bazale și după 30, 90 și 180 de zile, timpul maxim de efort a fost evaluat folosind un test de toleranță la efort efectuat pe o bicicletă ergometru, iar fracția de ejecție a ventriculului stâng a fost testată prin ecocardiografie. După 1 lună de tratament, pacienții tratați cu LPC, comparativ cu lotul martor, au prezentat creșteri semnificative ale valorilor ambelor teste, creșteri care au devenit și mai evidente după 90 și 180 de zile. La orele menționate, creșterile timpului maxim de exercițiu au fost de 16,4%, 22,9% și, respectiv, 25,9%. Fracția de ejecție ventriculară a crescut cu 8,4%, 11,6% și, respectiv, 13,6%.

Beneficii și mai evidente au fost observate într-un studiu de 3 ani pe 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa NYHA III până la IV) cauzată de cardiomiopatie dilatativă. După o perioadă de funcționare cardiacă stabilă de până la 3 luni, pacienții au fost repartizați aleatoriu să primească fie carnitină (2 g/zi pe cale orală), fie placebo. După o medie de 33,7 luni de urmărire (interval de la 10 la 54 de luni), 70 de pacienți au rămas în studiu: 33 în grupul placebo și 37 în grupul carnitină. La momentul analizei, 63 de pacienți erau în viață. Șase decese au avut loc în grupul placebo și un deces în grupul carnitină. Analiza de supraviețuire a arătat că supraviețuirea pacienților a fost semnificativă statistic în favoarea grupului cu carnitină.38

Boala vasculară periferică

S-a demonstrat că toate cele trei forme de carnitină (2 până la 4 g/zi) îmbunătățesc distanța de mers pe jos fără durere la pacienții cu claudicație intermitentă. Probabil că această îmbunătățire a fost rezultatul îmbunătățirii metabolismului energetic în mușchi, deoarece nu s-a demonstrat că carnitina îmbunătățește fluxul de sânge către vițel. LPC pare să ofere efecte mai bune decât LC sau LAC.39,40 Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, LC la o doză de 2 g de două ori pe zi a demonstrat o creștere cu 75% a distanței de mers pe jos după numai 3 săptămâni de terapie.41

În cel mai mare studiu cu LPC, 485 de pacienți cu claudicație intermitentă au fost randomizați la placebo sau LPC (2 g/zi) timp de 12 luni. Distanța maximă de mers pe jos a crescut cu 62% la LPC și cu 46% la placebo la toți pacienții. Cu toate acestea, atunci când au fost analizați numai acei pacienți cu o stare de boală mai gravă, distanța maximă de mers pe jos a crescut cu 98% în grupul LPC, comparativ cu doar 54% în grupul placebo.42

Îmbunătățirea performanței fizice și ameliorarea oboselii

Capacitatea de a spori toleranţa la efort şi performanţa fizică cu carnitină poate să nu fie limitată la pacienţii cu boli cardiovasculare, deoarece suplimentarea cu carnitină s-a dovedit a fi benefică şi la subiecţii şi sportivii sănătoşi. Utilizarea eficientă a acizilor graşi de către muşchii scheletici, cum ar fi miocardul, depinde şi de un aport adecvat de carnitină.

Suplimentarea cu carnitină (de obicei 2 g de două până la trei ori pe zi) a dus la îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei cardiovasculare ca răspuns la exerciţii fizice în mai multe studii dublu-orb atât la sportivi, cât şi la subiecţi normali.43"45 În comparaţie cu grupurile de control, subiecţii cărora li s-a administrat carnitină au arătat nu numai îmbunătăţiri ale intensităţii exerciţiului în timp, ci şi dovezi ale îmbunătăţirii metabolismului energetic în muşchi (scăderea nivelului de acizi graşi în sânge şi scăderea nivelului de acid gras în sânge). producţia de energie de către muşchii care se antrenează, precum şi îmbunătăţirea funcţiei inimii, ar putea fi responsabile pentru capacitatea carnitinei de a îmbunătăţi performanţa fizică.

Deşi cel puţin trei studii au arătat că beneficiile carnitinei asupra performanţei la efort nu au mai multă valoare decât un placebo, suplimentarea cu carnitină ar trebui totuşi privită ca benefică, în special în evenimentele legate de anduranţă.46-48 Motivul din spatele acestei afirmaţii este faptul că studiile au demonstrat că carnitina îmbunătăţeşte nivelurile enzimelor producătoare de energie la alergările pe distanţe lungi.49. LC de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Alegătorii care au primit LC au arătat o creştere semnificativă a enzimelor implicate în producerea de energie (citocrom C reductază şi citocrom oxidază). În schimb, nu au existat modificări în grupul placebo.

Un studiu a examinat influenţa L-carnitinei L-tartrat (LCLT) la o doză de 2 g/zi timp de 3 săptămâni asupra markerilor catabolismului purinelor, formării radicalilor liberi şi perturbării ţesutului muscular după exerciţiul de ghemuit. Creşterile induse de exerciţiu ale markerilor plasmatici ai catabolismului purinelor (hipoxantină, xantin oxidază şi acid uric seric) şi proteine citosolice circulante (mioglobină, proteină care leagă acizii graşi şi creatinkinaza) au fost reduse semnificativ prin suplimentarea cu LCLT. Creşterile induse de efort în plasma malondialdehidei au revenit la valorile de repaus mai devreme în timpul terapiei LCLT, comparativ cu placebo. Cantitatea de perturbare musculară de la scanările imagistice prin rezonanţă magnetică în timpul LCLT a fost de 41% până la 45% din zona placebo. Aceste date au indicat că suplimentarea cu LCLT a fost eficientă în a ajuta recuperarea după exerciţii fizice.50

Interesant este că subiecţii normali care iau carnitină au îmbunătăţit funcţia cardiovasculară şi au o revenire mai rapidă a ritmului cardiac la ritmul de repaus după exerciţiu.51 Semnificaţia acestor îmbunătăţiri este că carnitina aparent imită beneficiile asupra funcţiei inimii şi vasculare produse de antrenamentele regulate fără a face o transpiraţie.

Suplimentarea cu carnitină pare să fie benefică la subiecţii vârstnici care se plâng de oboseală musculară.52,53 Într-un studiu dublu-orb, 84 de subiecţi vârstnici cu debut de oboseală chiar şi după cea mai mică activitate fizică au fost randomizaţi pentru a primi

carnitină 2 g de două ori pe zi sau un placebo timp de 30 de zile. Scorurile de oboseală au scăzut semnificativ cu 40% (fizic) şi 45% (mental) la subiecţii care au luat carnitină, comparativ cu 11% şi, respectiv, 8% în grupul placebo. Alţi parametri s-au îmbunătăţit semnificativ, inclusiv masa totală de grăsime, masa musculară totală, colesterolul total, colesterolul LDL, colesterolul HDL, TG, apolipoproteina-A1 şi apolipoproteina-B.52 Într-un studiu similar, cercetătorii au raportat că 2 g/zi de LC administrate centenarilor au avut o tendinţă comparabilă când se uită la parametri similari.

Au fost publicate puţine studii clinice privind carnitina şi ameliorarea oboselii la pacienţii cu scleroză multiplă. Unele studii au raportat beneficii semnificative54,55, în timp ce altul sugerează că sunt necesare studii mai bine concepute pentru a determina eficacitatea.56 Deoarece LC este bine tolerată, ar putea fi benefic să încerci.

Boala celiacă

Boala celiacă poate fi considerată o cauză secundară a deficienţei de carnitină datorită componentei caracteristice de malabsorbţie.57 Într-un studiu mic, dublu-orb, controlat cu placebo (n = 47), au fost efectuate teste pe participanţii cu boală celiacă nou diagnosticată înainte şi după 6 luni fie dintr-o dietă fără gluten (placebo), fie dintr-un grup de tratament fără gluten de două ori pe zi (grup de 1 g). Nivelurile serice de carnitină au fost îmbunătăţite semnificativ faţă de valoarea iniţială în ambele grupuri după implementarea unei diete fără gluten. În grupul de tratament, nivelurile serice au fost comparabile cu grupul de control nonceliacă. Grupul LC a avut o îmbunătăţire semnificativă a oboselii în comparaţie cu grupul placebo, măsurat de scala analogă vizuală. Măsurarea OCTN2 (proteina de transport membranară celulară cu specificitate puternică pentru carnitină) prin biopsiile intestinale a crescut cu 83% la toţi pacienţii celiaci cu dietă fără gluten; cu toate acestea, cantitatea a fost încă semnificativ mai mică decât cea din martorii non-celiachi.58

Chiar şi cu boala celiacă asimptomatică, descompunerea individuală a esterilor de carnitină din ser poate fi redusă semnificativ, cu LAC uneori scăzut cu 50% până la 80%.59

Boala Alzheimer, depresia senilă şi defectul de memorie legat de vârstă

Multe cercetări au fost efectuate în ultimii 20 de ani cu LAC în tratamentul bolii Alzheimer, depresiei senile şi defectele de memorie legate de vârstă. După cum s-a descris anterior, LAC este un

moleculă compusă din acid acetic şi LC s-au legat împreună. Această reacţie are loc în mod natural în creierul uman; prin urmare, nu se ştie exact cât de mai mare este observat un efect cu LAC faţă de LC sau LPC. Cu toate acestea, se crede că LAC este substanţial mai activ decât aceste alte forme de carnitină în condiţii care implică creierul.60,61

LAC este legat structural de acetilcolină, un neurotransmiţător major responsabil pentru memorie şi funcţionarea corectă a creierului. În boala Alzheimer şi într-o măsură mai mică în creierul uman îmbătrânit normal, există un defect în utilizarea acetilcolinei. Asemănarea

structurală strânsă dintre LAC şi acetilcolină a determinat cercetătorii să înceapă testarea LAC în boala Alzheimer. Rezultatele au fost încurajatoare.

Cercetătorii au arătat că LAC imită acetilcolina şi este benefic nu numai la pacienţii cu boala Alzheimer în stadiu incipient, ci şi la pacienţii vârstnici care sunt deprimaţi sau care au memoria afectată. 2008, un studiu efectuat pe şobolani a dezvăluit o creştere semnificativă a expresiei genei 1 a lanţului uşor de kinesină a ţesutului cerebral cu administrarea LAC. Când gena lanţului uşor de kinesină 1 a fost reglată în jos, depunerea de amiloid a fost accelerată.63

Rezultatele întârzierii progresiei bolii Alzheimer au fost promiţătoare. Studiile au fost bine controlate şi extrem de amănunţite.60,64-66

Deficienţa de memorie nu trebuie să fie la fel de severă ca în boala Alzheimer pentru ca LAC să demonstreze beneficii.67'69 Într-un studiu dublu-orb pe 236 de subiecţi vârstnici cu deteriorare mentală uşoară, după cum este evident prin evaluarea clinică detaliată, grupul care a primit 1500 mg LAC zilnic a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei mentale, în special în memorie şi gândire constructivă.69

Mulţi dintre vârstnici suferă de depresie nu numai ca urmare a suferinţei unei mari pierderi în viaţa lor, ci şi din cauza modificărilor biochimice din creier asociate cu îmbătrânirea. S-a demonstrat că LAC îmbunătăţeşte depresia la subiecţii vârstnici în studii dublu-orb folosind scale de evaluare standard pentru cercetarea ştiinţifică a medicamentelor antidepresive (de exemplu, Scala de depresie Hamilton, Impresia clinică globală, Evaluarea clinică Sandoz). Doza uzuală a fost de 500 mg de trei ori pe zi. Subiecţii vârstnici cu cele mai mari scoruri de depresie au fost de obicei cei care au beneficiat cel mai mult de LAC70,71.

LAC pare de asemenea util în îmbunătăţirea efectelor inhibitorilor de acetilcolinesterază. Într-un studiu deschis de LAC orală (2 g/zi timp de 3 luni), 23 de pacienţi cu boală Alzheimer uşoară (nu răspund doar la donepezil sau rivastigmină) au prezentat o rată de răspuns crescută la tratamentul cu LAC ca adaos la inhibitorul de acetilcolinesterază (38% faţă de 50%, respectiv). Rata de răspuns a fost o măsurare a funcţiei cognitive, a stării funcţionale şi a simptomelor comportamentale.72 Acest efect aditiv poate fi util ori de câte ori un pacient nu răspunde la niciunul dintre tratamente singur.

Sindromul Down

Având în vedere că atât sindromul Down cât şi boala Alzheimer se caracterizează printr-un deficit în transmiterea colinergică, a fost realizat un studiu pentru a evalua efectul unui tratament de 90 de zile cu LAC la persoanele cu sindrom Down.73 Pacienţii cu sindrom Down trataţi au prezentat îmbunătăţiri semnificative statistic ale memoriei vizuale şi ale atenţiei, atât în termeni absoluti, cât şi în comparaţie cu celelalte grupuri. Nu s-a găsit nicio îmbunătăţire la subiecţii cu deficienţe mintale care nu suferă de sindromul Down, astfel încât efectul favorabil al LAC pare să fie specific pacienţilor Down. O doză eficientă este de 20 mg de LAC pe 2 lb de greutate corporală. Acţiunea LAC în aceste patologii poate fi legată de efectul său colinomimetic direct şi indirect.

Boli de rinichi şi hemodializa

Suplimentarea cu carnitină este foarte indicată în bolile de rinichi, deoarece rinichiul este un loc major al sintezei carnitinei. Suplimentarea cu carnitină poate fi renoprotectivă. Într-un studiu, cantităţile mari de fructoză alimentară au avut efecte adverse (colesterol şi TG mai ridicate, niveluri mai scăzute de antioxidanţi şi hipertrofie) asupra rinichilor de şobolan, iar suplimentarea concomitentă cu carnitină (300 mg/kg pe zi intraperitoneal) a putut preveni daunele fie parţial, fie complet.74

Deteriorarea rinichilor sau reducerea funcţiei renale au un efect profund asupra metabolismului carnitinei. Este bine stabilit că pacienţii supuşi hemodializei prezintă deficit de carnitină din cauza pierderii unor cantităţi considerabile de carnitină în timpul dializei, precum şi a sintezei reduse. Nivelurile serice de carnitină scad cu aproape 80% în timpul hemodializei.1'3 Suplimentarea cu LC (15 mg/kg LC intravenos la sfârşitul fiecărei hemodialize) ajută la menţinerea statusului de carnitină.75

Pacienţii dializaţi trataţi cu carnitină au prezentat şi beneficii suplimentare, inclusiv următoarele76-80:

Dispariţia anginei pectorale şi a aritmiilor care apar în timpul dializei

Reducerea simptomelor musculare, inclusiv crampele musculare

Creşterea masei musculare

Îmbunătăţire semnificativă a anemiei cronice, aşa cum este demonstrată de creşterea hematocritului, hemoglobinei şi numărului de celule roşii din sânge

Sensibilitate îmbunătăţită la insulină şi stres redus asupra celulelor j pancreatice

Scăderea valorilor serice ale proteinei C reactive (29%) şi ale interleukinei-6 serice (61%)

De la începutul anilor 1990, un progres major în tratamentul anemiei asociate cu hemodializă este terapia cu eritropoietină umană recombinantă. Cu toate acestea, această terapie este costisitoare şi are efecte secundare. Într-un studiu, LC 1 g intravenos după fiecare şedinţă de dializă timp de 6 luni a condus la o reducere semnificativă a dozei, precum şi la îmbunătăţirea fragilităţii membranei şi a secreţiei endogene de eritropoietină.81 Având în vedere costul ridicat al eritropoietinei, dacă medicii nu sunt dispuşi să urmeze această procedură, companiile de asigurări ar trebui să se implice şi să forţeze unităţile de LC de dializă.

Diabet

Pacienţii cu diabet au de obicei un statut deficitar de carnitină. Studiile au evidenţiat relaţii între statusul scăzut de carnitină şi creşterea acizilor graşi din plasmă, care afectează negativ acţiunea insulinei, aşa că s-a recomandat ca determinările de carnitină liberă să fie făcute chiar dacă pacientul are un control metabolic bun.82 Având în vedere riscul de boală

cardiovasculară aterosclerotică şi funcţia renală şi hepatică redusă întâlnită la pacienţii diabetici, ar putea fi pur şi simplu mai raţional să se suplimenteze toţi LC cu LC.

Suplimentarea cu carnitină s-a dovedit că îmbunătăţeşte considerabil funcţia vasculară periferică, precum şi funcţia nervoasă, la pacienţii cu diabet zaharat.83'86 Suplimentarea cu carnitină ar putea afecta, de asemenea, lipidele din sânge la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în special lipoproteina(a). Într-un studiu asupra diabetului zaharat de tip 2, 2000 mg de carnitină zilnic au scăzut nivelurile de lipoproteine (a) cu aproximativ 20% după 6 luni, în timp ce într-un alt studiu cu pacienţi cu niveluri semnificativ crescute de lipoproteine (a) au fost observate reduceri şi mai mari.87,88

Sensibilitatea la insulină poate fi îmbunătăţită cu suplimentarea cu LC, aşa cum se arată într-o investigaţie de 10 zile a bărbaţilor şi femeilor nou diabetici. Studiul a constat din 2 grupuri: grupul de control, căruia i s-a administrat o dietă hipocalorică (55% carbohidraţi, 25% lipide, 20% proteine) şi grupul LC, care a consumat aceeaşi dietă hipocalorică în plus faţă de 2 g de LC oral de două ori pe zi. Grupul LC nu a avut reacţii adverse cu 4 g/zi timp de 10 zile. Ambele grupuri au avut o îmbunătăţire a glicemiei a jeun şi postprandial şi a scăzut greutatea corporală. Sensibilitatea la insulină s-a îmbunătăţit semnificativ în grupul LC (insulina plasmatică: 7,0 până la 4,5 pU/ml; evaluarea modelului homeostaziei a rezistenţei la insulină (HOMA-IR): 1,9 până la 1,1) comparativ cu grupul de control, care nu a avut nicio modificare a nivelurilor de insulină plasmatică sau HOMA-IR89.

Boala de ficat

Carnitina joacă un rol extrem de important în utilizarea şi metabolizarea acizilor graşi din ficat. Unele dovezi indică faptul că deficienţa de carnitină în ficat promovează infiltrarea grasă (cunoscută şi sub numele de steatoză sau congestie hepatică).90

Ingestia de alcool este o cauza frecventa a infiltrarii grase a ficatului. S-a sugerat că consumul cronic de alcool are ca rezultat o deficienţă funcţională a carnitinei. S-a demonstrat că carnitina inhibă şi inversează semnificativ boala ficatului gras indusă de alcool.91

Deoarece carnitina ajută în mod normal transportul şi oxidarea acizilor graşi în mitocondrii, un nivel ridicat de carnitină hepatică poate fi necesar pentru a face faţă încărcăturii crescute de acizi graşi produsă de consumul de alcool sau alte leziuni hepatice. boala ficatului gras indusa de alcool.90-92

Carnitina s-a dovedit, de asemenea, utilă cu hepatita C în ameliorarea oboselii extraordinare asociate cu tratamentul cu interferon-a. Într-un studiu, 50 de pacienţi cu hepatită cronică trataţi cu interferon-a (3 milioane de unităţi internaţionale de trei ori pe săptămână) au primit fie carnitină (2 g/zi), fie placebo timp de 6 luni. Pacienţii trataţi cu interferon plus carnitină au prezentat o reducere marcată şi semnificativă a nivelului de oboseală mentală şi fizică.93

Distrofii musculare

Pacienţii cu diferite distrofii musculare au niveluri reduse de carnitină în muşchii lor scheletici.94'96 Deşi nivelurile nu sunt la fel de scăzute ca cele observate la pacienţii cu deficienţă clasică de carnitină miopatică, se crede că nivelurile scăzute de carnitină contribuie la slăbiciunea musculară experimentată de aceşti pacienţi. Din păcate, este nedeterminat dacă carnitina suplimentară ar avea vreo valoare la pacienţii cu distrofie musculară.

Număr scăzut de spermatozoizi şi motilitate scăzută a spermatozoizilor

Concentraţiile de carnitină sunt extrem de mari în epididim şi spermatozoizi, sugerând un rol al carnitinei în funcţia reproductivă masculină.1'3 Epididimul îşi obţine majoritatea necesarului de energie din lipide, la fel ca şi spermatozoizii în timpul transportului prin epididim. După ejaculare, spermatocitele depind de glicoliza glucozei şi fructozei şi de oxidarea lactatului şi piruvatului. Carnitina (sub formă de acetilcarnitină, care este derivată din piruvat) serveşte ca substrat uşor disponibil. Motilitatea spermatozoizilor ejaculaţi se corelează pozitiv cu conţinutul de acetilcarnitină.1,3 În sperma umană, concentraţiile mari de carnitină sunt esenţiale pentru metabolismul energetic al spermatozoizilor. Mai multe studii au arătat că nivelul de carnitină liberă din lichidul seminal a fost puternic corelat cu numărul şi motilitatea spermatozoizilor.97,98 Cu cât conţinutul de carnitină este mai scăzut, cu atât este mai probabil ca un bărbat să fie infertil.

Având în vedere rolul fiziologic cunoscut al carnitinei în funcţia spermei şi legătura sa cu infertilitatea masculină, a fost conceput un studiu pentru a evalua efectul terapeutic al carnitinei la bărbaţii cu număr scăzut de spermatozoizi şi motilitate scăzută a spermatozoizilor.99 O sută de bărbaţi selectaţi din clinicile de infertilitate au participat la „Grupul de studiu italian privind carnitina şi infertilitatea masculină". Fiecare subiect a primit 3000 mg de LC zilnic timp de 4 luni.

Rezultatele studiului au indicat că LC a crescut numărul de spermatozoizi şi motilitatea spermatozoizilor, atât în mod calitativ, cât şi cantitativ:

Numărul spermatozoizilor ejaculaţi a crescut de la 142 la 163 de miliarde.

Procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 26,9% la 37,7%.

Procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 10,8% la 18%.

Viteza medie a spermatozoizilor a crescut de la 28,4% la 32,5%.

Rezultatele au fost şi mai impresionante atunci când au fost studiate doar pacienţii cu cea mai slabă motilitate a spermei. Acest subgrup a înregistrat câştiguri şi mai semnificative la toţi parametrii. De exemplu, procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 19,3% la 40,9%, iar procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 3,1% la 20,3%.

Boala pulmonară obstructivă cronică

Pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică sunt adesea grav afectaţi chiar şi de cea mai simplă activitate fizică. Tratamentul cu LC (2 g de trei ori pe zi) a dus la îmbunătăţiri semnificative ale capacităţii de efort.100

Sindromul imunodeficienţei dobândite

Mai multe rapoarte au indicat că deficitul sistemic de carnitină ar putea fi o problemă la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA). Nivelurile reduse de carnitină serică se găsesc cel mai adesea la pacienţii cu SIDA. Cu toate acestea, mai importantă este epuizarea carnitinei în celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC). Chiar şi pacienţii cu SIDA cu niveluri normale de carnitină serice au demonstrat niveluri scăzute de carnitină în celulele albe din sânge.101 Creşterea conţinutului de carnitină al celulelor albe periferice din sânge a îmbunătăţit puternic funcţia limfocitelor, subliniind importanţa carnitinei pentru funcţia imunitară.

S-a demonstrat că LC previne toxicitatea medicamentului azidotimidină (AZT) asupra mitocondriilor celulelor musculare.102 AZT otrăveşte mitocondriile muşchiului, ducând la o producţie anormală de energie în muşchi, care se manifestă clinic ca oboseală musculară şi durere. Dacă LC poate preveni acest efect negativ al AZT la pacienţii umani cu SIDA, ar fi o îmbunătăţire majoră în managementul clinic al SIDA.

Studiile preliminare au indicat că suplimentarea cu LC ar putea îmbunătăţi funcţia imună şi ar putea reduce nivelul de suprimare imunitară indusă de virusul imunodeficienţei umane. Când pacienţilor cu SIDA trataţi cu AZT li s-au administrat 6 g/zi de LC, aceasta a condus la creşterea semnificativă a proliferării PBMC şi la reducerea nivelului sanguin de TG şi factor de necroză tumorală circulantă.103 Având în vedere deficienţa sistemică de carnitină suspectată, împreună cu siguranţa extraordinară a utilizării, suplimentarea cu carnitină pare să fie justificată în tratarea SIDA.

Erori înnăscute ale metabolismului aminoacizilor

Utilizarea carnitinei pentru a trata erorile înnăscute ale metabolismului care implică ciclul acidului ureei pare a fi bine justificată. Studiile preliminare au arătat un răspuns terapeutic impresionant la suplimentarea cu LC în cazurile de acidurie glutaric, acidemia izovaleric, acidemia propionică şi acidurie metilmalonic.104-107.

Protecţie împotriva toxicităţii medicamentelor

S-a dovedit că carnitina protejează împotriva efectelor dăunătoare asupra inimii produse de medicamentul pentru chimioterapie adriamicină.108 S-a demonstrat, de asemenea, că carnitina îmbunătăţeşte simptomele atribuite medicamentelor anticonvulsivante, cum ar fi acidul valproic (nume comerciale: Depa, Depakene, Depakote şi Deproic) şi carbamazepina (denumiri comerciale, Tegretol:1, 1,1, 19, 19, 19, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 20, 20). a contestat necesitatea administrării profilactice a carnitinei, deoarece nu au fost observate diferenţe semnificative în scorurile de bunăstare între grupul cu carnitină şi grupul placebo.111

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie

Dovezile preliminare au indicat că carnitina ar putea fi benefică în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, dublu crossover, 13 din 24 de băieţi cărora li s-a administrat carnitină au demonstrat un răspuns pozitiv semnificativ în comportamentul şcolar şi acasă.112 Cu toate acestea, cercetătorii nu au găsit nicio îmbunătăţire semnificativă a simptomelor ADHD cu LAC (500 până la 1500 mg de două ori pe zi, dependent de greutate) la un control multicentric din SUA, de la 5 până la 13 ani, de la copii tri112.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe băieţi cu sindrom X fragil cu vârste cuprinse între 6 şi 13 ani, cu simptome de ADHD, LAC (20 până la 50 mg/kg pe zi) a produs o reducere a hiperactivităţii şi a îmbunătăţit comportamentul social în comparaţie cu omologii placebo. Aceste îmbunătăţiri au fost măsurate de Scala Conners Parent Global Index şi de Vineland Adaptive Behavior Scale.114

P DOZARE

Doza zilnică de LC în toate formele sale a fost de obicei între 1500 şi 4000 mg în doze divizate. Potrivit Consiliului pentru Nutriţie Responsabilă, „nivelul de siguranţă observat" al LC pentru suplimentarea pe termen lung este de 2000 mg/zi. Cu toate acestea, a mai afirmat că „niveluri mult mai ridicate au fost testate fără efecte adverse şi pot fi sigure."115

P TOXICOLOGIE

LC este extrem de sigur, cu potenţiale efecte secundare fiind legate de gastrointestinal, cum ar fi greaţa şi diareea. Din nou, ar trebui folosit doar LC. Forma D, imaginea în oglindă a formei L, are efecte secundare, ceea ce indică faptul că interferează cu forma naturală L a carnitinei. Pacienţii supuşi hemodializei cărora li sa administrat un amestec care conţine D,L-carnitină timp de 45 de zile au experimentat dureri musculare şi pierderea funcţiei musculare, probabil din cauza lipsei de energie.116 Simptomele au dispărut la încetarea suplimentării cu D,L-carnitină. Studiile ulterioare au arătat că D-carnitina a produs o deficienţă de LC în mușchiul cardiac şi scheletic.117 Deşi LC a dus la o îmbunătăţire semnificativă a toleranţei la efort la pacienţii cu angină, D,L-carnitina a redus în mod periculos toleranţa la efort la aceşti pacienţi.118

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu se cunosc interacţiuni adverse între carnitină şi orice medicament sau nutrient. Carnitina şi coenzima Q10 par să funcţioneze sinergic atunci când sunt combinate.119 Acelaşi lucru este valabil şi pentru pantetina.120 Poate că cea mai importantă interacţiune este cu colina. La femeile adulte tinere, suplimentarea zilnică cu colină (20 mg/kg greutate corporală) a dus la o excreţie urinară de carnitină cu 75% mai mică decât la martor, fără a modifica semnificativ concentraţiile plasmatice de carnitină. Studiile la cobai au demonstrat că suplimentarea cu colină a dus la o excreţie urinară semnificativ mai mică şi la concentraţii mai mari de carnitină în mușchii scheletici. Aceste studii au indicat că

suplimentarea cu colină a dus la o conservare a carnitinei şi ar putea creşte nivelurile intracelulare de carnitină.121

REFERINȚE

Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physiol Rev. 1983;63:1420-1480.

Bamji MS. Implicaţiile nutriţionale şi de sănătate ale relaţiei dintre lizină carnitină. Dieta World Rev Nutr. 1984;44: 185-211.

Borum PR. Carnitina. Annu Rev Nutr. 1983;3:233-259.

Carter HE, Bhattacharyya PK, Weidman KR şi colab. Studii chimice privind izolarea vitaminei BT şi caracterizarea ca carnitină. Arch Biochem Biophys. 1952;38:405-416.

Engel AG, Angelini C. Deficienţa de carnitină a muşchiului scheletic uman cu miopatie asociată de stocare a lipidelor: un nou sindrom. Ştiinţă. 1973;179: 899-902.

Furusawa H, Sato Y, Tanaka Y, et al. Vitamina C nu este esențială pentru biosinteza carnitinei in vivo: verificarea la șoarecii knockout protein-30/gluconolactonază marker de senescență epuizat în vitamina C. Biol Pharm Bull. 2008;31:1673-1679.

Cao Y, Wang YX, Liu CJ şi colab. Comparaţie a farmacocineticii L-carnitinei, acetil-L-carnitinei şi propionil-L-carnitinei după administrarea orală unică a L-carnitinei la voluntari sănătoşi. Clin Invest Med. 2009;32:E13-E19.

Gilbert EF. Deficitul de carnitină. Patologie. 1985;17:161-171.

Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJ, et al. Deficitul de carnitină plasmatică. Observaţii clinice la 51 de copii şi adolescenţi. Am J Dis Copil. 1987;141:660-665.

Glasgow AM, Eng G, Engel AG. Deficitul sistemic de carnitină simulând sindromul Reye recurent. J Pediatr. 1980;96:889-891.

Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ şi colab. Deficienţa sistemică de carnitină - o boală moştenită tratabilă a depozitării lipidelor care se prezintă sub forma sindromului Reye. N Engl J Med. 1980;303:1389-1394.

Rebouche CJ, Engel AG. Metabolismul carnitinei şi sindroame de deficit. Mayo Clin Proc. 1983;58:533-540.

Scholte HR, Stinis JT, Jennekens FG.

Niveluri scăzute de carnitină în serul femeilor însărcinate. N Engl J Med. 1978;299:1079-1080.

Cederblad G, Fahraeus L, Lindgren K. Carnitina plasmatică şi clearance-ul renal-carnitinei în timpul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1986;44:379-383.

Warshaw JB, Curry E. Comparaţie a concentraţiilor serice de carnitină şi cetonă la nou-născuţii hrăniţi cu lapte matern şi cu lapte praf. J Pediatr. 1980;97:122-125.

Ardissone P, Baccolla D, Berberis L, et al. Efectele tratamentului cu L-carnitină a hipoglicemiei la sugarii prematuri AGA. Curr Ther Res. 1985;38:256-264.

Siliprandi N, Di Lisa F, Pivetta A, et al. Transportul şi funcţionarea L-carnitinei şi L-propionilcarnitinei: relevanţă pentru unele cardiomiopatii şi ischemie cardiacă. Z Kardiol. 1987;76(Suppl 5):34-40.

Paulson DJ, Traxler J, Schmidt M şi colab. Protecţia miocardului ischemic prin L-propionilcarnitină: efecte asupra recuperării debitului cardiac după ischemie şi reperfuzie, transportul carnitinei şi oxidarea acizilor graşi. Cardiovasc Res. 1986;20:536-541.

Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G, et al. Ameliorarea hipertensiunii arteriale şi a rezistenţei la insulină la subiecţii cu risc cardiovascular crescut: efectele terapiei cu acetil-L-carnitină. Hipertensiune arterială. 2009;54:567-574.

Pola P, Savi M, Grilli R, et al. Carnitina în terapia pacienţilor cu dislipidemie. Curr Ther Res. 1980;27:208-215.

Pola P, Tondi P, dal Lago A, et al. Evaluarea statistică a terapiei pe termen lung cu L-carnitină în hiperlipoproteinemii. Drugs Exp Clin Res. 1983;9: 925-934.

Opie LH. Rolul carnitinei în metabolismul acizilor graşi a miocardului normal şi ischemic. Am Heart J. 1979;97:375-388.

Goa KL, Brogden RN. L-carnitină. O revizuire preliminară a farmacocineticii sale şi a utilizării sale terapeutice în boala cardiacă ischemică şi deficienţe primare şi secundare de carnitină în relaţie cu rolul său în metabolismul acizilor graşi. Droguri. 1987;34:1-24.

Gurlek A, Tutar E, Akcil E, et al. Efectele tratamentului cu L-carnitină asupra funcţiei ventriculare stângi şi activităţii superoxid dismutazei eritrocitelor la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Eur J Insuficienţă cardiacă. 2000;2:189-193.

Silverman NA, Schmitt G, Vishwanath M, et al. Efectul carnitinei asupra funcţiei miocardice şi metabolismului în urma ischemiei globale. Ann Thorac Surg. 1985;40:20-24.

Cherchi A, Lai C, Angelino F, et al. Efectele L-carnitinei asupra toleranţei la efort în angina pectorală stabilă cronică: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.

1985;23:569-572.

Orlando G, Rusconi C. L-carnitina orală în tratamentul ischemiei cardiace cronice la pacienţii vârstnici. Clin Trials J. 1986;23:338-344.

Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, et al. Efectele L-carnitinei asupra toleranţei la efort la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Jpn Heart J. 1984;25:587-597.

Kosolcharoen P, Nappi J, Peruzzi P,

et al. Toleranţă îmbunătăţită la efort după administrarea de carnitină. Curr Ther Res. 1981;30:753-764.

Pola P, Savi L, Serricchio M, et al. Utilizarea substanţei fiziologice, acetil-carnitina, în tratamentul sindroamelor angiospastice. Drugs Exp Clin Res. 1984;10:213-217.

Lagioia R, Scrutinio D, Mangini SG, et al. Propionil-L-carnitina: un nou compus în abordarea metabolică a tratamentului anginei de efort. Int J Cardiol. 1992;34:167-172.

Davini P, Bigalli A, Lamanna F, et al. Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a L-carnitinei în post-infarct. Drugs Exp Clin Res. 1992;18:355-365.

Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, et al. Efectele L-propionilcarnitinei asupra disfuncţiei miocardice induse de ischemie la bărbaţii cu angină pectorală. Sunt J Cardiol. 1994;74:125-130.

Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M,

et al. Efectul terapeutic al L-carnitinei la pacienţii cu angină stabilă indusă de efort: un studiu controlat. Drugs Exp Clin Res. 1991;17:225-235.

Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, et al. Efectele administrării L-carnitinei asupra remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic anterior acut: Studiul L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM). J Am Coll Cardiol. 1995;26:380-387.

Mancini M, Rengo F, Lingetti M, et al. Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a propionil-L-carnitinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arzneimit-telforschung. 1992;42:1101-1104.

Pucciarelli G, Mastursi M, Latte S, et al. Efectele clinice şi hemodinamice ale propionil-L-carnitinei în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Clin Ter. 1992;141:379-384: [italiană].

Rizos I. Supravieţuirea la trei ani a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie dilatativă şi administrare de L-carnitină. Am Heart J. 2000;139:S120-S123.

Brevetti G, Perna S, Sabba C, et al. Superioritatea L-propionilcarnitinei faţă de L-carnitina în îmbunătăţirea capacităţii de mers la pacienţii cu boală vasculară periferică: un studiu acut, intravenos, dublu-orb, încrucişat. Eur Heart J. 1992;13:251-255.

Sabba C, Berardi E, Antonica G, et al. Comparaţie între efectul L-propionilcarnitinei, L-acetilcarnitinei şi nitroglicerinei în boala arterială periferică cronică: un studiu eco-Doppler hemodinamic dublu orb. Eur Heart J. 1994;15:1348-1352.

Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, et al. Creşterea distanţei de mers pe jos la pacienţii cu boală vasculară periferică trataţi cu L-carnitină: un studiu dublu-orb, încrucişat. Circulaţie. 1988;77:767-773.

Brevetti G, Diehm C, Lambert D. Studiu european multicentric asupra propionil-L-carnitinei in claudicatia intermitenta. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1618-1624.

Dragan AM, Vasiliu D, Eremia NM, et al. Studii privind unele modificări biologice acute după administrarea endovenoasă a 1 g l-carnitină, la sportivii de elită. Fiziologie. 1987;24:231-234.

Dragan GI, Vasiliu A, Georgescu E, et al. Studii privind efectele cronice şi acute ale L-carnitinei asupra unor parametri biologici la sportivii de elită. Fiziologie. 1987;24:23-28.

Dragan GI, Wagner W, Ploesteanu E. Studii privind valoarea ergogena a aportului de proteine si 1-carnitina la ciclistii juniori de elita. Fiziologie. 1988;25:129-132.

Soop M, Bjorkman O, Cederblad G, et al. Influenţa suplimentelor cu carnitină asupra substratului muscular şi asupra metabolismului carnitinei în timpul efortului. J Appl Physiol. 1988;64:2394-2399.

Greig C, Finch KM, Jones DA şi colab. Efectul suplimentării orale cu L-carnitină asupra capacităţii de efort maximă şi submaximă. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1987;56:457-460.

Marconi C, Sassi G, Carpinelli A, et al. Efectele încărcării cu L-carnitină asupra performanţei aerobe şi anaerobe a sportivilor de anduranţă. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1985;54:131-135.

Huertas R, Campos Y, Diaz E, et al. Enzimele lanţului respirator în muşchii sportivilor de anduranţă: efectul L-carnitinei. Biochem Biophys Res Commun. 1992;188:102-107.

Volek JS, Kraemer WJ, Rubin MR, şi colab. Suplimentarea cu L-carnitină L-tartrat afectează favorabil markerii de recuperare după stresul exerciţiului fizic. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;282:E474-E482.

Dal Negro R. Modificări în performanţa fizică a voluntarilor neantrenaţi: efectele L-carnitinei. Clin Trials J. 1986;23:242-248.

Pistone G, Marino A, Leotta C, et al. Administrarea de levocarnitină la subiecţii vârstnici cu oboseală musculară rapidă: efect asupra compoziţiei corporale, profilului lipidic şi oboseală. Îmbătrânirea drogurilor. 2003;20:761-767.

Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante MP, et al. Tratamentul cu L-carnitină reduce severitatea oboselii fizice şi mentale şi creşte funcţiile cognitive la centenarii: un studiu clinic randomizat şi controlat. Am J Clin Nutr. 2007;86:1738-1744.

Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, et al. Comparaţia efectelor acetil L-carnitinei şi amantadinei pentru tratamentul oboselii în scleroza multiplă: rezultatele unui studiu pilot, randomizat, dublu-orb, încrucişat. J Neurol Sci. 2004;218:103-108.

Lebrun C, Alchaar H, Candito M, et al. Administrarea de levocarnitină la pacienţii cu scleroză multiplă cu oboseală indusă de terapia imunosupresoare. Mult Scler. 2006;12:321-324.

Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, et al. Carnitina pentru oboseala in scleroza multipla. Cochrane Database Syst Rev. 2010(2):CD007280.

Lerner A, Gruener N, Iancu TC. Concentraţiile serice de carnitină în boala celiacă. Intestin. 1993;34:933-935.

Ciacci C, Peluso G, Iannoni E, et al. L-carnitina în tratamentul oboselii la pacienţii adulţi cu boală celiacă: un studiu pilot. Dig Liver Dis. 2007;39:922-928.

Bene J, Komlosi K, Gasztonyi B, et al. Profilul esterului de carnitină din plasmă la pacienţii adulţi cu boală celiacă menţinuţi pe o dietă fără gluten pe termen lung. World J Gastroenterol. 2005;11:6671-6675.

Bowman BA. Acetil-carnitina şi boala Alzheimer. Nutr Rev. 1992;50:142-144.

Carta A, Calvani M, Bravi D, et al. Acetil-L-carnitina şi boala Alzheimer: consideraţii farmacologice dincolo de sfera colinergică. Ann NY Acad Sci. 1993;695:324-326.

Calvani M, Carta A, Caruso G, et al. Acţiunea acetil-L-carnitinei în neurodegenerarea şi boala Alzheimer. Ann NY Acad Sci. 1992;663:483-486.

Traina G, Federighi G, Brunelli M. Up-regulation of kinesin light-chain 1 gene expression by acetil-L-carnitine: therapeutic possibility in Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2008;53:244-247.

Pettegrew JW, Klunk WE, Panchalingam K şi colab. Efectele clinice şi neurochimice ale acetil-L-carnitinei în boala Alzheimer. Neurobiol Îmbătrânire. 1995;16:1-4.

Sano M, Bell K, Cote L, et al. Studiu pilot de proiectare paralelă dublu-orb al acetil levocarnitinei la pacienţii cu boala Alzheimer. Arch Neurol. 1992;49:1137-1141.

Spagnoli A, Lucca U, Menasce G, et al. Tratament pe termen lung cu acetil-L-carnitină în boala Alzheimer. Neurologie. 1991;41:1726-1732.

Passeri M, Cucinotta D, Bonati PA, et al. Acetil-L-carnitina în tratamentul pacienţilor vârstnici uşor dementaţi. Int J Clin Pharmacol Res. 1990;10:75-79.

Salvioli G, Neri M. Tratamentul cu L-acetilcarnitina al declinului mental la vârstnici. Drugs Exp Clin Res. 1994;20:169-176.

Cipolli C, Chiari G. [Efectele L-acetil-carnitinei asupra deteriorării mentale la vârstnici: rezultate iniţiale]. Clin Ter. 1990;132(Suppl 6):479-510: [italiană].

Garzya G, Corallo D, Fiore A, et al. Evaluarea efectelor L-acetilcarnitinei asupra pacienţilor senili care suferă de depresie. Drugs Exp Clin Res. 1990;16:101-106.

Tempesta E, Casella L, Pirrongelli C, et al. L-acetilcarnitina la subiecţii vârstnici depresivi. Un studiu încrucişat vs placebo. Drugs Exp Clin Res. 1987;13:417-423.

Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Efectele acetil-L-carnitinei la pacienţii cu boala Alzheimer care nu răspund la inhibitorii de acetilcolinesterază. Curr Med Res Opin. 2003;19:350-353.

De Falco FA, D'Angelo E, Grimaldi G, et al. [Efectul tratamentului cronic cu L-acetilcarnitină în sindromul Down]. Clin Ter. 1994;144: 123-127: [italiană].

Rajasekar P, Viswanathan P, Anuradha CV. Acţiunea renoprotectoare a L-carnitinei în sindromul metabolic indus de fructoză. Diabet Obes Metab. 2008;10:171-180.

Chazot C, Blanc C, Hurot JM, et al. Efectele nutriţionale ale suplimentării cu carnitină la pacienţii cu hemodializă. Clin Nephrol. 2003;59:24-30.

Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, et al. Corelaţia dintre creşterea nivelului seric şi tisular de L-carnitină şi îmbunătăţirea simptomelor musculare la pacienţii hemodializaţi. Am J Clin Nutr. 1983;38:523-531.

Donatelli M, Terrizzi C, Zummo G, et al. Efectele L-carnitinei asupra anemiei cronice şi concentraţiei eritrocitare de adenozin trifosfat la pacienţii hemodializaţi. Curr Ther Res. 1987;41:620-624.

Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, et al. Studiu multicentric al L-carnitinei la pacienţii cu hemodializă de întreţinere. I. Concentraţiile de carnitină şi efectele lipidice. Rinichi Int. 1990;38: 904-911.

Vazelov E, Borissova AM, Kirilov G, et al. L-carnitina administrată consecutiv pacienţilor aflaţi în hemodializă îmbunătăţeşte răspunsul celulelor beta. Int J Artif Organs. 2003;26:304-307.

Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Efectele suplimentului de L-carnitină asupra citokinelor inflamatorii serice, proteinei C-reactive, lipoproteinei (a) şi stresului oxidativ la pacienţii cu hemodializă cu hiperlipoproteinemie Lp (a). Hemodial Int. 2010;14:498-504.

Labonia WD. Efectele L-carnitinei asupra anemiei la pacienţii hemodializaţi trataţi cu eritropoietină. Am J Rinichi Dis. 1995;26:757-764.

Coker M, Coker C, Darcan S, et al. Metabolismul carnitinei în diabetul zaharat. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:841-849.

Greco AV, Mingrone G, Bianchi M, et al. Efectul propionil-L-carnitinei în tratamentul angiopatiei diabetice: studiu controlat dublu-orb versus placebo. Drugs Exp Clin Res. 1992;18:69-80.

Morabito E, Serafini S, Corsico N, et al. Efectul acetil-L-carnitinei asupra vitezei de conducere nervoasă la şobolanii diabetici cu streptozotocină. Arzneimittelforschung. 1993;43:343-346.

De Grandis D, Minardi C. Acetil-L-carnitina (levacecarnine) în tratamentul neuropatiei diabetice. Un studiu pe termen lung, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Drugs R D. 2002;3:223-231.

Evans JD, Jacobs TF, Evans EW. Rolul acetil-L-carnitinei în tratamentul neuropatiei periferice diabetice. Ann Pharmacother. 2008;42:1686-1691.

Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. Efectul L-carnitinei asupra nivelurilor plasmatice de lipoproteine (a) la pacienţii hipercolesterolemici cu diabet zaharat de tip 2. Clin Ther. 2003;25:1429-1439.

Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al. L-carnitina reduce nivelurile plasmatice de lipoproteine(a) la pacienţii cu hiper Lp(a). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2000;10:247-251.

Molfino A, Cascino A, Conte C, et al. Restricţia calorică şi administrarea de L-carnitină îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină la pacienţii cu metabolism alterat al glucozei. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:295-299.

Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Efectele de ameliorare ale carnitinei şi ale precursorilor săi asupra ficatului gras indus de alcool. Am J Clin Nutr. 1984;39:738-744.

Sachan DA, Rhew TH. Efectul lipotropic al carnitinei asupra stenozei hepatice induse de alcool. Nutr Rep Int. 1983;27:1221-1226.

Noto R, Maugeri A, Grasso R, et al. Acizi graşi liberi şi carnitină la pacienţii cu boli hepatice. Curr Ther Res. 1986;40:35-39.

Neri S, Pistone G, Saraceno B, et al. L-carnitina scade severitatea si tipul de oboseala indusa de interferon-alfa in tratamentul pacientilor cu hepatita C. Neuropsihobiologie. 2003;47:94-97.

Borum PR, Broquist HP, Roelops RJ. Nivelurile de carnitină musculară în bolile neuromusculare. J Neurol Sci. 1977;34:279-286.

Carrier HN, Berthillier G. Nivelurile de carnitină la copii şi adulţi normali şi la pacienţii cu muşchi bolnavi. Nervul muscular. 1980;3:326-334.

Bresolin N, Freddo L, Tegazzin V, et al. Carnitina şi aciltransferaza în atrofiile neurogenice experimentale: modificări cu tratamentul. J Neurol. 1984;231:170-175.

Bornman MS, du Toit D, Otto B, et al. Carnitina seminal, funcţia epididimală şi motilitatea spermatozoizilor. S Afr Med J. 1989;75:20-21.

Menchini-Fabris GF, Canale D, Izzo PL, et al. L-carnitina liberă în materialul seminal uman: variabilitatea sa în diferite patologii andrologice. Fertil Steril. 1984;42:263-267.

Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-carnitina în astenozoospermia idiopatică: un studiu multicentric. Grupul de studiu italian privind carnitina şi infertilitatea masculină. Andrologie. 1994;26:155-159.

Dal Negro R, Zoccatelli D, Pomari C,

et al. L-carnitină şi fiziokinetoterapie în insuficienţa respiratorie cronică. Clin Trials J. 1985;22:353-360.

De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, et al. Depleţia carnitinei în celulele mononucleare din sângele periferic de la pacienţii cu SIDA: efectul L-carnitinei orale. SIDA. 1994;8:655-660.

Semino-Mora MC, Leon-Monzon ME, Dalakas MC. Efectul L-carnitinei asupra distrugerii miotuburilor umane indusă de zidovudină. Partea I: L-carnitina previne miotoxicitatea AZT in vitro. Lab Invest. 1994;71:102-112.

De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, et al. Dozele mari de L-carnitină îmbunătăţesc parametrii imunologici şi metabolici la pacienţii cu SIDA. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1993;15:1-12.

Seccombe DW, James L, Booth F. Tratament cu L-carnitina în aciduria glutaric tip I. Neurologie. 1986;36:264-267.

De Sousa C, Chalmers RA, Stacey TE, et al. Răspunsul la terapia cu L-carnitină şi glicină în acidemia izovaleră. Eur J Pediatr. 1986;144:451-456.

Roe CR, Bohan TP. Terapia cu L-carnitină în propionicacidemie. Lancet. 1982;1:1411-1412.

Roe CR, Hoppel CL, Stacey TE, et al. Răspunsul metabolic la carnitină în aciduria metilmalonică. O strategie eficientă pentru eliminarea grupărilor propionil. Arch Dis Copil. 1983;58:916-920.

Furitano G, Paterna S, Perricone R, et al. Evaluarea poligrafică a efectelor carnitinei la pacienţii trataţi cu adriamicină. Drugs Exp Clin Res. 1984;10:107-111.

O'Connor JE, Costell M, Miguez MP,

et al. Influenţa căii de administrare asupra efectului protector al L-carnitinei asupra hiperamoniemiei acute. Biochem Pharmacol. 1986;35:3173-3176.

Matsuda I, Ohtani Y, Ninomiya N. Manipularea renală a carnitinei la copiii cu deficit de carnitină şi hiperamoniemie asociată cu terapia cu valproat. J Pediatr. 1986;109:131-134.

Freeman JM, Vining EP, Cost S, et al. Administrarea carnitinei îmbunătăţeşte simptomele atribuite medicamentelor anticonvulsivante: un studiu încrucişat, dublu-orb. Pediatrie. 1994;93:893-895.

Van Oudheusden LJ, Scholte HR. Eficacitatea carnitinei în tratamentul copiilor cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2002;67:33-38.

Arnold LE, Amato A, Bozzolo H, et al. Acetil-L-carnitina (ALC) în tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate: un studiu pilot controlat cu placebo pe mai multe locuri. J Copil Adolescent Psihofarmacol. 2007;17:791-802.

Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, et al. O comparaţie dublu-orb, paralelă, multicentrică a L-acetilcarnitinei cu placebo asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie la băieţii cu sindrom X fragil. Am J Med Genet A. 2008;146:803-812.

Hathcock JN, Shao A. Evaluarea riscului pentru carnitină. Regul Toxicol Pharmacol. 2006;46:23-28.

Bazzato G, Mezzina C, Ciman M, et al. Sindrom asemănător miasteniei asociat cu carnitină la pacienţii aflaţi în hemodializă pe termen lung. Lancet. 1979;1:1041-1042.

Paulson DJ, Shug AL. Depleţia specifică a ţesuturilor a L-carnitinei în inima şi muşchiul scheletic de şobolan de către D-carnitină. Life Sci. 1981;28:2931-2938.

Watanabe S, Ajisaka R, Masuoka T, et al. Efectele L- şi DL-carnitinei asupra pacienţilor cu toleranţă redusă la efort. Jpn Heart J. 1995;36:319-331.

Bertelli A, Ronca F, Ronca G, et al. L-carnitina şi coenzima Q10 acţiune protectoare împotriva ischemiei şi reperfuziei inimii de şobolan care lucrează. Drugs Exp Clin Res. 1992;18:431-436.

Gleeson JM, Wilson DE, Chan IF şi colab. Efectul carnitinei şi panteteinei asupra anomaliilor metabolice ale lipodistrofiei totale dobândite. Curr Ther Res. 1987;41:83-88.

Zilnic al 3-lea JW, Sachan DS. Suplimentarea cu colină modifică homeostazia carnitinei la oameni şi la cobai. J Nutr. 1995;125:1938-1944.

Centella asiatica (Gotu Kola)

Michael T. Murray, ND

Centella asiatica (familia: Umbelliferae sau Apiaceae)

Sinonim: Hydrocotyle asiatica L.

Denumiri comune: gotu kola, pennywort indian, pennywort sud-african, mandukaparni

P DESCRIERE GENERALĂ

Centella asiatica este o plantă erbacee perenă originară din India, China, Indonezia, Australia, Pacificul de Sud, Madagascar și Africa de Sud și de mijloc. Această plantă zveltă și târâtoare înflorește în și în jurul apei. Deși crește cel mai bine în zone umede, mlăștinoase, centella este adesea observată crescând de-a lungul zidurilor de piatră sau a altor zone stâncoase, însorite, la altitudini de aproximativ 2000 de picioare în India și Sri Lanka.1

În funcție de mediu, forma și forma centellei se pot schimba dramatic. În apele puțin adânci, centella formează frunze plutitoare, în timp ce în locuri uscate, frunzele sunt mici și subțiri și se formează numeroase rădăcini.1

De obicei, rădăcinile în continuă creștere dau naștere la stoloni roșiatici. Frunzele rotunde până la reniforme, cu suprafață netedă, care se găsesc pe pețiolele brăzdate, pot atinge o lățime de 1 inch și o lungime de 6 inci. Marginea frunzei poate fi netedă, crenată sau ușor lobată. De obicei, trei până la șase flori roșii apar într-o manieră sesilă sau pe pedicele scurte în umbele axilare la capătul pedunculilor lungi de 0,08 până la 0,3 inci. Fructul, format pe tot parcursul sezonului de vegetație, are aproximativ 0,2 inci lungime, cu șapte până la nouă coaste și un pericarp curbat, puternic îngroșat.1

Din punct de vedere istoric, întreaga plantă a fost folosită medicinal, recoltarea având loc în orice moment al anului.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Deși constituenții primari activi din punct de vedere farmacologic ai C. asiatica sunt cunoscuți a fi compuși triterpenoizi2, profilul său chimic exact este dificil de determinat din cauza numelor duplicate și a constatărilor contradictorii. În plus, probele de centella din India, Sri Lanka și Madagascar se pare că nu conțin aceiași constituenți.3,4 În India, au fost găsite trei (și posibil mai multe) subspecii diferite din punct de vedere chimic de C. asiatica.5

Concentrația de triterpene în centella poate varia între 1,1% și 8%, majoritatea probelor producând o concentrație între 2,2% și 3,4%.5 Figura 75-1 ilustrează componentele triterpenoide majore ale C. asiatica.

Soiul Madagascar este cel mai frecvent utilizat pentru a produce extracte standardizate. Produce concentraţii de triterpene de acid asiatic (29% până la 30%), acid madecasic (29% până la 30%), asiaticozidă (40%) şi madecassozidă (1% până la 2%).2

Centella conţine, de asemenea, un ulei verde, volatil, compus dintr-un acetat de terpene neidentificat (care reprezintă 36% din uleiul total), camfor, cineol şi alte uleiuri esenţiale. Uleiul de Centella conţine şi gliceride ale acizilor graşi; diverşi steroli vegetali cum ar fi campesterol, stigmasterol şi sitosterol; şi diverşi compuşi poliacetilenici.1,2

Alţi compuşi noti izolaţi din centella includ flavonoidele kaempferol, quercetina şi glicozidele acestora; mioinozitol; zaharuri; o substanţă amară (vellarin); aminoacizi; şi răşini.1,2

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Centella a fost folosită ca medicament în India încă din timpuri preistorice şi se crede că este identică cu planta mandukaparni, enumerată în Susruta Samhita (una dintre

FIGURA 75-1 Compuşii triterpenici din Centella asiatica.

tratate valoroase în Ayurveda). Centella a fost, de asemenea, folosită pe scară largă ca medicament, atât intern, cât şi extern, de către oamenii din Java şi din alte insule ale Indoneziei. Utilizarea medicinală a centellei în India şi Indonezia s-a centrat pe capacitatea sa de a vindeca rănile şi de a ameliora lepra, deşi a fost, de asemenea, considerată a fi unul dintre medicamentele pe bază de plante „Rasayana" (întinerire) şi a fost folosit pentru a îmbunătăţi memoria şi a prelungi viaţa.1,2

În secolul al XIX-lea, centella şi extractele sale au fost încorporate în farmacopeea indiană, în care, pe lângă faptul că era recomandată pentru vindecarea rănilor, era recomandată pentru tratamentul afecţiunilor pielii precum lepra, lupusul, ulcerul varicos, eczema şi psoriazisul. De asemenea, a fost folosit pentru a trata diareea, febra, amenoreea şi bolile tractului genito-urinar feminin.1

În China, frunzele sunt prescrise pentru leucoree tulbure şi febră toxică, în timp ce lăstarii sunt folosiţi pentru furuncule şi febră. Planta este, de asemenea, folosită în tratamentul fracturilor, contuziilor, tulpinilor şi muşcăturilor de şarpe.1 Centella a fost folosită şi în China pentru a întârzia senescenţa. Unul dintre „elixirurile miraculoase ale vieţii" raportate, reputaţia Centellei ca promotor al longevităţii provine din raportul herboristului chinez LiChing Yun, care ar fi trăit 256 de ani. Se presupune că longevitatea lui LiChing Yun a fost rezultatul utilizării regulate a unui amestec de plante compus în principal din centella.6,7

C. asiatica a fost acceptată pentru prima dată ca medicament în Franța în anii 1880. De atunci, extractele de centella au fost folosite pentru a trata multe dintre afecțiunile enumerate anterior, împreună cu cele descrise mai târziu în secțiunea „Aplicații clinice".

Centella, sau gotu kola, a stârnit multă curiozitate în consumatorii americani. Mulți confundă gotu kola cu nucile de cola și presupun că activitatea de întinerire a gotu kola nu este altceva decât efectul stimulant al cofeinei. Cu toate acestea, gotu kola nu are legătură cu nuca de cola (Cola nitida sau Cola acuminata) și nici nu conține cofeină.

p FARMACOLOGIE

Majoritatea investigațiilor farmacologice asupra C. asiatica s-au concentrat pe vindecarea rănilor și activitatea venotonică a triterpenelor.1,2 Deși mecanismul exact de acțiune nu a fost încă pe deplin determinat, au fost făcute o serie de observații interesante: • Într-una dintre investigațiile farmacologice timpurii ale centellei,

Boiteau și Ratsimamanga8 au demonstrat că asiaticozidul a grăbit substanțial vindecarea rănilor induse experimental. Acești autori au concluzionat că asiaticozidul a lucrat selectiv în stimularea activității rapide și sănătoase a sistemului reticuloendotelial.

CASETA 75-1 Efectele fiziologice ale Centellei asiatice asupra țesutului conjunctiv

Stimulează creșterea părului și a unghiilor1,8-10

Crește vascularizarea țesutului conjunctiv1,8-10

Crește formarea mucinei și a glicozaminoglicanilor structurali, cum ar fi acidul hialuronic și sulfatul de condroitină1,8-10,12

Crește integritatea la tracțiune a dermei1,8-10

Crește keratinizarea epidermei prin stimularea stratului germinativ1,10,12-14

Posedă un efect eutrofic sau de echilibrare asupra țesutului conjunctiv1,10

Studii suplimentare privind mecanismele de acțiune ale centellei care stimulează vindecarea rănilor au arătat că asiaticozidul, administrat oral, prin injecție intramusculară sau prin implantare la șobolani, șoareci, cobai și iepuri, a produs o gamă largă de efecte, așa cum se arată în Caseta 75-1.

Eficacitatea centellei în stimularea sintezei de colagen a fost demonstrată în culturile de țesuturi umane.13 Interesant, această cercetare a demonstrat, de asemenea, un beneficiu suplimentar atunci când vitamina C a fost adăugată la culturile experimentale.

Rezultatul acțiunilor complexe ale centellei este un efect multifazic echilibrat asupra celulelor și țesuturilor care participă la procesul de vindecare, în special în țesuturile conjunctive. Dezvoltarea îmbunătățită a matricei normale de țesut conjunctiv este probabil principala acțiune terapeutică a C. asiatica.

S-a demonstrat că Centella îmbunătăţeşte structura ţesutului conjunctiv al tecii perivasculare, reduce scleroza şi îmbunătăţeşte fluxul sanguin prin venele afectate.1,10.

Investigaţiile mai recente s-au concentrat pe unele dintre efectele centellei asupra sistemului nervos central, funcţiei cognitive, stresului şi anxietăţii.2 Efectele majore sunt o îmbunătăţire a mecanismelor colinergice, precum şi o acţiune antioxidantă semnificativă prin creşterea nivelului de glutation. Rezultate excelente în îmbunătăţirea funcţiei cognitive şi a memoriei au fost observate la modelele animale ale bolii Alzheimer.79

De asemenea, sa demonstrat că Centella posedă alte efecte farmacologice diverse în modelele experimentale, inclusiv activitate antiulceroasă, antimicrobiană, imunomodulatoare și spasmolitică.

p APLICAȚII CLINICE

Evident, din descrierea succintă a activităţii farmacologice a centellei dată mai devreme, este un agent valoros pentru vindecarea rănilor şi tratamentul insuficienţei venoase şi se poate dovedi, de asemenea, util în îmbunătăţirea funcţiei mentale. Tabelul 75-1 oferă o listă prescurtată a aplicaţiilor clinice documentate ale C. asiatica. Utilizările mai populare ale acestei plante valoroase sunt discutate după cum urmează, în ordine alfabetică.

Arsuri

Extractul standardizat din C. asiatica a fost utilizat eficient în tratamentul pacienţilor cu arsuri de gradul doi şi trei cauzate de apă clocotită, curent electric sau explozie de gaz. Aplicarea zilnică locală sau injecţiile intramusculare ale extractului, sau ambele, au dus la rezultate excelente atunci când tratamentul a început imediat după accident. Extractul a prevenit sau a limitat micşorarea şi umflarea pielii cauzate de infecţia pielii şi a inhibat formarea cicatricilor, a crescut vindecarea şi a scăzut fibroza.18,19.

TABELUL 75-1 Aplicaţii clinice ale Centella asiatica

Celulita şi Striae Gravidarum

Extractele standardizate de C. asiatica au demonstrat rezultate bune în tratamentul celulitei şi prevenirea vergeturilor în timpul sarcinii într-o serie de studii clinice.2,10,20-25 În tratamentul celulitei, Bourguignon20 a observat acţiunea extractului asupra mai multor tipuri de celulită la 65 de paciente care au suferit fără succes alte terapii. Pe o perioadă de 3 luni s-au produs rezultate bune la 58% dintre pacienţi şi rezultate satisfăcătoare la 20%. Alte investigaţii au arătat o rată de succes similară (mai mult de 80%).21-24

Efectul centellei în tratamentul celulitei pare să fie legat de capacitatea sa de a îmbunătăţi structura ţesutului conjunctiv şi de a reduce scleroza acţionând direct asupra fibroblastelor.

Ciroza hepatică

Darnis şi colab.26 au raportat despre utilizarea terapeutică a unui extract de C. asiatica în ciroza indusă de alcool (şase pacienţi), ciroza cu etiologie necunoscută (doi pacienţi) şi hepatita cronică. La pacienţii cu ciroză s-au observat îmbunătăţiri ale constatărilor histologice şi regresie a infiltraţiei inflamatorii. Nu a fost observat niciun efect la pacienţii cu hepatită cronică. Alte rapoarte au susţinut utilizarea centellei în afecţiunile fibrotice ale ficatului.27

Cheloizi

Extractul standardizat de C. asiatica a demonstrat rezultate clinice impresionante în tratamentul cheloizilor şi cicatricilor hipertrofice.31-33 Mecanismul său de acţiune pare a fi cu mai multe faţete, dar se datorează, în principal, reducerii fazei inflamatorii a formării cicatricilor, sporind simultan faza de maturare a formării cicatricilor.

Cheloidele şi cicatricile hipertrofice se caracterizează printr-o fază inflamatorie prelungită care poate dura luni sau chiar ani fără a trece la faza de maturare. Faza inflamatorie este caracterizată histologic de un număr mare de fascicule de colagen imature, umflate, amestecate cu resturi inflamatorii, în timp ce faza de maturare este caracterizată de fibrocite mature, fibre de colagen normale şi puţine elemente celulare inflamatorii.

Într-un studiu, 227 de pacienţi cu cheloizi sau cicatrici hipertrofice au fost trataţi prin administrare orală cu un extract de centella standardizat (doză eficientă de 60 până la 90 mg). Extractul de centella a fost utilizat singur la 139 de pacienţi (grupul curativ), iar 88 au folosit extractul împreună cu revizuirea cicatricei chirurgicale (grupul preventiv).31

În grupul curativ, 116 pacienţi (82%) au beneficiat de extract după 2 până la 18 luni, fie prin ameliorarea simptomelor, fie prin dispariţia fazei inflamatorii. Într-un substudiu dublu-orb pe 46 din cei 139 de pacienţi, 22 din 27 care au primit extract s-au îmbunătăţit, în timp ce doar 9 din 19 cărora li sa administrat un placebo s-au îmbunătăţit.

În grupul preventiv, extractul de centella a demonstrat, de asemenea, un efect pozitiv semnificativ. Cursul terapeutic la aceşti pacienţi a început cu câteva săptămâni înainte de operaţie. Dacă s-a observat un răspuns pozitiv, pacientul a fost adus la intervenţie chirurgicală şi ţinut pe extractul de centola timp de 3 luni. (Această metodă de preselecţie a permis cercetătorilor să ofere alte forme de terapie pacienţilor care nu răspund.) Îmbunătăţirea clinică a fost observată la 72 din cei 88 de pacienţi (79%).

Lepră

Mai mulţi investigatori au raportat rezultate clinice impresionante folosind C. asiatica şi extractele sale (orale, intramusculare sau topice) în tratamentul leprei, atât în studii necontrolate, cât şi controlate.11,19,34,35. Răspunsul terapeutic a fost comparabil cu cel al dapsonei, medicamentul alopat standard utilizat în tratamentul leprei.

Pe lângă activitatea sa de vindecare a rănilor, se pare că oxiasiaticozidul, o formă oxidată de asiaticozid, a inhibat creşterea bacilului tuberculos in vitro şi in vivo prin dizolvarea stratului ceros al Mycobacterium leprae?

Îmbunătăţirea funcţiei mentale şi a calităţii vieţii

Deşi folosită de multă vreme pentru a promova îmbunătăţirea funcţiei mentale, prima investigaţie clinică care a implicat centella a crescut semnificativ abilităţile mentale ale a 30 de copii cu dizabilităţi de dezvoltare.37 După o perioadă de 12 săptămâni, copiii au fost mai atenţi şi mai capabili să se concentreze asupra sarcinilor atribuite.

Centella poate ajuta, de asemenea, la îmbunătăţirea funcţiei mentale şi a calităţii vieţii la vârstnici, pe baza utilizării sale istorice şi a rezultatelor unui studiu dublu-orb pe 80 de subiecţi în vârstă.89 Subiecţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi placebo sau extract standardizat de C. asiatica în doze de 250, 500 şi 750 mg o dată pe zi timp de 90 de zile. Subiecţii au fost evaluaţi pentru a stabili datele de referinţă ale performanţei fizice folosind testul de 30 de secunde pentru suportul scaunului, testul de prindere a mâinii şi

test de mers pe minut. Calitatea vieţii legată de sănătate a fost evaluată folosind un chestionar standard. Aceste evaluări au fost repetate în fiecare lună pe parcursul perioadei experimentale de 3 luni utilizând parametrii menţionaţi mai sus. Mai mult decât atât, la 1 lună de la încetarea tratamentului cu C. asiatica, toţi subiecţii au fost, de asemenea, evaluaţi folosind din nou aceşti parametri. Rezultatele au arătat că după 2 luni de tratament, C. asiatica la doze de 500 şi 750 mg/zi a crescut rezistenţa extremităţilor inferioare evaluată prin testul de 30 de secunde pe scaun. În plus, dozele mai mari de C. asiatica au îmbunătăţit subscala satisfacţiei cu viaţa în cadrul subscalei funcţiei fizice. Prin urmare, rezultatele acestui studiu par să susţină reputaţia tradiţională a C. asiatica privind îmbunătăţirea forţei, în special la extremităţile inferioare ale vârstnicilor. C. asiatica posedă, de asemenea, potenţialul de a fi o resursă naturală pentru creşterea vigorii şi a forţei la persoanele în vârstă sănătoase.

Centella este, de asemenea, investigată pentru potenţialul său în boala Alzheimer ca inhibitor al formării de Ş-amiloid.91,92.

Ameliorarea anxietăţii

Centella este privită ca un anxiolitic pe baza modelelor in vitro şi a dovezilor clinice emergente. Un studiu timpuriu a fost efectuat pe oameni pentru a măsura efectul centellei asupra reducerii răspunsului de tresărire acustică. După o singură administrare de centella, subiecţii au experimentat un răspuns de tresărire acustic semnificativ redus în comparaţie cu placebo - o indicaţie clară a acţiunii antianxietice semnificative.80 Într-un studiu clinic deschis la pacienţi cu tulburare de anxietate generalizată, un extract hidroetanolic 70% de C. asiatica (500 mg/capsulă, de două ori pe zi) a fost atenuat semnificativ, după o atenuare semnificativă (de două ori pe zi). tulburările legate de anxietate şi reduc fenomenul de stres şi depresia.90 Următorul pas necesar este o evaluare dublu-orb, controlată cu placebo.

Sclerodermie

Extractul standardizat de C. asiatica a fost testat în mai multe studii în tratamentul sclerodermiei (inclusiv scleroza sistemică).43-46 Pe lângă scăderea indurației pielii, pacienții au observat o scădere a artralgiei și o îmbunătățire a motilității degetelor. Probabil că răspunsul terapeutic pozitiv a fost rezultatul efectului eutrofic al centellei asupra țesutului conjunctiv, prevenind astfel sinteza excesivă de colagen observată în sclerodermie.

Tulburări venoase și microcirculatorii

Cea mai bine documentată utilitate clinică pentru extractul standardizat de C. asiatica este în tratamentul insuficienței venoase cronice, hipertensiunii venoase și tulburărilor microcirculatorii.62'74,81'87.

În tratamentul insuficienței venoase cronice, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a simptomatologiei (de exemplu, senzații de greutate la nivelul picioarelor inferioare, parestezii, crampe nocturne), constatări fizice (de exemplu, edem, telangiectazii, ulcere trofice, distensibilitate venoasă) și a capacității funcționale (îmbunătățirea fluxului venos) la aproximativ 80% din pacienții clinici. încercări.1,10,62'74

În studiile efectuate la pacienți cu hipertensiune venoasă (presiune venoasă ambulatorie > 42 mm Hg), evaluări detaliate utilizând fluxmetrie laser Doppler, oxigen transcutanat și tensiuni de dioxid de carbon, precum și determinarea ratei de filtrare capilară, circumferinței gleznei și edemului gleznei, împreună cu evaluarea detaliată a simptomelor, au demonstrat în mod clar că extractele de centella dedera au fost eficiente din punct de vedere clinic8183.

Extractul standardizat de C. asiatica a arătat, de asemenea, o capacitate de ameliorare a microangiopatiei diabetice, a prevenit edemul și modificările microcirculației observate în timpul zborurilor la distanțe medii și lungi și a normalizat caracterul ecografic al arterelor carotide cu placă semnificativă.85'87

Vindecarea rănilor

În multe studii clinice s-a demonstrat că extractele standardizate de C. asiatica ajută foarte mult la repararea rănilor.* Tipurile de răni vindecate includ următoarele:

Răgi chirurgicale, cum ar fi epiziotomiile și operațiile la urechi, nas și gât

Ulcerele cutanate datorate insuficienței arteriale sau venoase

Leziuni traumatice ale pielii

Cangrenă

Grefe de piele

Leziuni de schistosomiază

Leziuni perineale produse în timpul naşterii

p DOZAJE

Majoritatea studiilor clinice asupra C. asiatica au folosit formule brevetate disponibile în Europa (de exemplu, Madecassol, TECA, Centelase). Aceste extracte standardizate conţin asiaticozidă (40%), acid asiatic (29% până la 30%), acid madecasic (29% până la 30%) şi madecassoside (1% până la 2%).

Deoarece concentraţia de triterpene în centella variază între 1,1% şi 8%, este dificil să se calculeze o doză adecvată atunci când se utilizează pur şi simplu materialul vegetal brut. Cu toate acestea, deoarece majoritatea probelor produc o concentraţie între 2,2% şi 3,4%, aproximativ 2 până la 4 g/zi de material vegetal brut ar conţine o cantitate adecvată de triterpene, deşi nu se ştie dacă acest lucru se corelează cu eficacitatea clinică a extractelor standardizate.

Dozele zilnice ale diferitelor forme de centella sunt următoarele:

Extract standardizat (40% asiaticozidă, 29% până la 30% acid asiatic, 29% până la 30% acid madecasic şi 1% până la 2% madecassoside): 60 până la 180 mg/zi

Frunze brute uscate de plante: 2 până la 4 g/zi

Tinctură (1:5): 10 până la 20 ml/zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml/zi

p TOXICOLOGIE

C. asiatica şi extractele sale sunt bine tolerate, în special pe cale orală.1,2 Există un raport cu trei cazuri de femei (61, 52 şi 49 de ani) care au dezvoltat icter după ce au luat C. asiatica timp de 30, 20 şi, respectiv, 60 de zile.88 Cu toate acestea, a existat puţină descriere sau validare a produsului în cauză. Cu toate acestea, leziunile hepatice au fost destul de semnificative la biopsie (hepatita granulomatoasa cu necroza si apoptoza marcata, hepatita cronica cu transformare cirotica si activitate necroinflamatorie intensa si hepatita granulomatoasa). Toţi pacienţii s-au îmbunătăţit cu întreruperea tratamentului cu C. asiatica şi acid ursodeoxicolic 10 mg/kg pe zi.

Sa raportat că aplicarea locală a unui unguent care conţine centella provoacă dermatită de contact, deşi destul de rar.1

Deşi administrarea orală de asiaticozidă la o doză de 1 g/kg greutate corporală nu sa dovedit toxică în studiile de toxicologie, doza toxică de asiaticozidă prin aplicare intramusculară la şoareci şi iepuri a fost raportată ca fiind de 40 până la 50 mg/kg greutate corporală.1

Asiaticozidul a fost implicat ca un posibil cancerigen al pielii atunci când aplicaţiile repetate au fost utilizate într-un model animal experimental.76 Studiile teratologice folosind extractul la iepuri s-au dovedit negative.31

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Nu sunt cunoscute interacţiuni medicamentoase în acest moment.

Referinţele 1, 8, 10, 42, 47-60.

Kartnig T. Clinical applications of Centella asiatica (L) Urb. În: Craker LE, Simon JE, eds. Ierburi, condimente şi plante medicinale: progrese recente în botanică, horticultură şi farmacologie. vol. 3. Phoenix: Oryx Press; 1986:145-173.

Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D şi colab. Profilul chimic, farmacologic şi clinic al plantei medicale din Asia de Est Centella asiatica. Fitomedicina. 2000;7:427-448.

Battacharya SC. Constituenţii Centella asiatica. I. Examinarea soiului Ceylonese. J Ind Chem Soc. 1956;33:579-586.

Battacharya SC. Constituenţii Centella asiatica. I. Examinarea soiului indian. J Ind Chem Soc. 1956;33:893-898.

Rao PS, Seshadri TR. Variaţia compoziţiei chimice a probelor indiene de Centella asiatica. Curr Sci. 1969;38:77-79.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985.

Tyler V, Brady L, Robbers J. Pharmacognosy. a 8-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981.

Boiteau P, Ratsimamanga AR. Asiaticozida extrasă din Centella asiatica, utilizările sale terapeutice în vindecarea rănilor experimentale sau refractare, lepră, tuberculoză cutanată şi lupus. Terapie. 1956;11:125-149.

Boiteau P, Nigeon-Dureuil M, Ratsimamanga AR. Acţiunea asiaticozidei asupra ţesutului reticuloendotelial. Acad Sci Compt Rend. 1951;232:760-762.

Anonim. Monografie. Centella asiatica. Milano: Indena SpA; 1987.

Abou-Chaar CI. Medicamente noi din plante superioare introduse recent în terapie. Leban Pharm J. 1963;8:15-37.

Lawrence JC. Efectele morfologice şi farmacologice ale asiaticozidei asupra pielii in vitro şi in vivo. Eur J Pharmacol. 1967;1:414-424.

Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, et al. Influența acidului asiatic, a acidului madecasic și a asiaticozidei asupra sintezei de colagen I uman. Planta Med. 1994;60:133-135.

Mai A. Efectul asiaticozidei asupra pielii de porc în cultura de organe. Eur J Pharmacol. 1968;4:331-339.

Bensaude A. Tratamentul fisurii anale. Fleobologie. 1980;33:683-688: [franceză].

Fam A. Utilizarea extractului titrat de Centella asiatica (TECA) în leziunile vezicii urinare bilharziale. Int Surg. 1973;58:451-452.

Etrebi A, Ibrahim A, Zaki K. Tratamentul ulcerului vezical cu asiaticozid. J Egipt Med Asoc. 1975;58:324-327.

Gravel JA. Pansamente cu oxigen și asiaticozidă în tratamentul arsurilor. Laval Med. 1965;36:413-415: [franceză].

Boiteau P, Ratsimamanga AR. Cicatrizante importante de origine vegetală și biostimulinele lui Filatov. Bull Soc Sci Bretagne. 1959;34:307-315.

Bourguignon D. Studiul acțiunii extractului titrat de Centella asiatica. Gaz Med pr. 1975;82:4579-4583.

Bonnett GF. Tratamentul celulitei localizate cu asiaticozid Madecassol. Progr Med. 1974;102:109-110.

Grosshans E, Keller F. Celulita: realitate sau impostor? J Med Strasb. 1983;14: 563-567.

Keller F, Grosshans E. Celulita: realitate sau fraudă? Med Hyg. 1983;1:1513-1518.

Tenailleau A. Pe 80 de cazuri de celulită tratate cu extract standard de Centella asiatica. Quest Med. 1978;31:919-924.

Carraro Pereira I. Tratamentul celulitei cu Centella asiatica. Folha Med. 1979;79:401-414.

Darnis F, Orcel L, de Saint-Maur PP, et al. Utilizarea unui extract titrat de Centella asiatica în afecțiunile hepatice cronice. Sem Hop. 1979;55:1749-1750: [franceză].

El Zawahry MD, Khalil AM, El Banna MH. Madecassol, o nouă terapie pentru fibroza hepatică. Bull Soc Int Chir (Belgia). 1975;34:573-577.

Fincato M. Despre tratamentul leziunilor cutanate cu extract de Centella asiatica. Minerva Chir. 1960;15:1235-1238.

Sterkers Desagnat M, Philbert M, Moreau

Tratamente medicale pentru boala benignă a sânului. Terapeutică. 1975;51:121-124.

Guarnerio F, Sansonetti G, Donzelli R, et al. Tratamentul hemoroizilor cu Centella asiatica. G Ital Angiol. 1986;6:46-52.

Bosse JP, Papillon J, Frenette G, et al. Studiu clinic al unui nou agent anticheloid. Ann Plast Surg. 1979;3:13-21.

Basset A, Ullmo A, Maleville J, et al. Tratamentul cheloizilor cu Madecassol per os. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1970;77:826-827: [franceză].

Ippolito F. Tratamentul medical al cheloizilor. G Ital Dermatol. 1977;112:377-381.

Chakrabarty T, Deshmukh S. Centella asiatica în tratamentul leprei. Cultul Sci. 1976;42:573.

Chaudhuri S, Ghosh S, Chakraborty T şi colab. Utilizarea unei plante medicinale indiene comune „Mandukaparni" în tratamentul leprei. J Indian Med Asoc. 1978;70:177-180.

Wolfram VS. Erfahrungern mit Maddecas- sol bei der behandlung ulzereroserser hautveranderungen. Wien Med Wochenschr. 1965;115:439-442.

Appa Rao MVR, Srinivasan K, Koteswara RTL. Efectul Centellei asiatice asupra capacităţii mentale generale a copiilor cu retard mintal. Indian J Psihiatrie. 1977;19:54-59.

WC Kyoo. Tratamentul medical al ulcerului peptic. J Coreean Med Asoc. 1980;23:31-35.

Pergola F. Tratamentul ulcerului peptic cu extract titrat de Centella asiatica. Med Chir Dig. 1974;36:445-448.

Baudon-Glanddier B. Leziuni perineale şi asiaticozide. Gaz Med pr. 1963;70:2463-2464.

Benedicenti A, Galli D, Merlini A. Terapia clinică a bolii parodontale. Utilizarea hidroxidului de potasiu şi a extractului apă-alcool din Centella asiatica în combinaţie cu terapia cu laser în tratamentul bolii parodontale severe. Parodontol Stomatol. 1985;24:11-26: [italiană].

Abou-Shousha ES, Khalil HA. Efectul asiaticozidei (Madecassol) asupra procesului de vindecare în rănile chirurgicale de cataractă şi operaţiile de dezlipire a retinei (studiu clinic şi experimental). Bull Ophthalmol Soc Egipt. 1967;60:451-470.

Bletry O. Comentează tratamentul sclerodermiei. Gaz Med pr. 1980;87: 1989-1990.

Fontan I, Rommel A, Geniaux M, et al. Sclerodermie localizată. Concours Med. 1987;109:498-504.

Sasaki S, Shinkai H, Akashi Y, et al. Efectele experimentale şi clinice ale asiaticozidei (Madecassol) asupra fibroblastelor, granuloamelor şi sclerodermiei. Jap J Clin Dermatol. 1971;25:585-593.

Sasaki S, Shinkai H, Akashi Y, et al. Studii privind mecanismul de acţiune al asiaticozidei (Madecassol) asupra ţesutului de granulaţie experimental şi a fibroblastelor cultivate şi aplicarea sa clinică în sclerodermia sistemică. Acta Derm Venereol. 1972;52:141-150.

Balina LM, Cardama JE, Gatti JC, et al. Rezultatele clinice ale unei asiaticozide în leziunile ulceroase cutanate. Dia Med. 1961;33:1693-1696.

Bazex J, Nogue J, Peyrot J. Reacţie cutanată de tip eczemă periulceroasă în timpul şi după ulcere ale piciorului. Rev Med Toulouse. 1982;18:171-174.

Dulauney MM. Ulcere postflebitice ale picioarelor şi indicaţii pentru terapie. Bord Med. 1979;12:1807-1810.

Hanna LK, Amin L, El Serafy I. Ulcere trofice şi tratamentul lor cu Madecas-sol. Afr Med. 1969;8:315-318.

Huriez C. Acţiunea extractului titrat de Centella asiatica asupra cicatrizării

de ulcere ale picioarelor (comprimate de 10 mg). Aproximativ 50 de cazuri. Lille Med. 1971;17: 574-579: [franceză].

Sarteel AM, Merlen JF. Tratamentul ulcerelor la nivelul picioarelor. Ulcerul Martorell, gangrena superficială, aşa-numitele ulcere capilare. Flebologie. 1983;36:375-379: [franceză].

Thiers H, Fayolle J, Boiteau P, et al. Asiaticozida, principiul activ al Centellei asiatica, in tratamentul ulcerului cutanat. Lyon Med. 1957;197:389-395.

Vittori F. Tratamentul ulcus cruris. J Med Lyon. 1982;63:429-432.

Castellani C, Gillet JY, Lavernhe G, et al. Asiaticozide şi cicatrizarea epiziotomiilor. Bull Fed Soc Gynecol Obstet. 1966;18:184-186: [franceză].

Colonna d'Istria J. Cercetări privind acţiunea de vindecare a Madecassolului în chirurgia cervicală şi laringiană după radiaţii ionizante. J Fr Otorhinolaryngol Audiophon- nol Chir Maxillofac. 1970;19:507-510: [franceză].

O'Keeffe P. Un studiu de asiaticozid pe zonele donatoare de grefă de piele. Br J Plast Surg. 1974;27:194-195.

Pignataro O, Teatini GP. Cercetări clinice asupra acţiunii cicatrizante a Madecassolului în comparaţii ale mucoasei orofaringiene. Minerva Med. 1965;56:2683-2686: [italiană].

Riu R, Alavoine J, Auriault A, et al. Studiu clinic al Madecassolului în otorinolaringologie. J Med Lyon. 1966;47: 693-706: [franceză].

Sevin P. Câteva observaţii privind utilizarea asiaticozidei (Madecassol) în chirurgia generală. Progr Med (Franţa). 1962;90:23-24.

Regele DS. Tuberculoză. N Engl J Med. 1950;243:530-536:565-571.

Allegra C. Studiu capilaroscopic comparativ al anumitor bio-flavonoide şi fracţii triterpenice totale de Centella asiatica în insuficienţa venoasă. Clin Ter. 1984;110:555-559: [italiană].

Allegra C, Pollari G, Criscuolo A, et al. Extract de Centella asiatica în afecţiunile venoase ale membrelor inferioare. Studii clinico-instrumentale comparative cu un placebo. Clin Ter. 1981;99:507-513: [italiană].

Barletta S, Borgioli A, Corsi C. Rezultate cu Centella asiatica în insuficienţa venoasă cronică. Gazz Med Ital. 1981;140:33-35.

Basellini A, Agus GB, Antonucci E, et al. Varicele în sarcină (o actualizare). Ann Ostet Ginecol Med Perinat. 1985;106:337-341: [italiană.].

Boely C. Indicaţii ale extractului titrat de Centella asiatica în flebologie. Gaz Med pr. 1975;82:741-744.

Bolgert M, Gautron G. Un extract din Centella asiatica în flebologie. Progr Med (Franţa). 1972;100:31-32.

Cappelli R. Studiu clinic şi farmacologic asupra efectului unui extract de Centella asiatica în insuficienţa venoasă cronică a membrelor inferioare. G Ital Angiol. 1983;3:44-48.

Cospite M, Ferrara F, Milio G, et al. Studiu despre activitatea farmacologică şi clinică a extractului titrat de Centella asiatica în deficienţa venoasă cronică a membrelor inferioare. Evaluare cu pletismografie extensometrică. G Ital Angiol. 1984;4:200-205.

Frausini G, Rotatori T, Oliva S. Studiu controlat privind efectele clinico-dinamice ale trei tratamente în insuficienţa venoasă cronică. G Ital Angiol. 1985;5:147-151.

Marastoni F, Baldo A, Redaelli G, et al. Extract de Centella asiatica în patologia venoasă a membrelor inferioare şi evaluarea acestuia în comparaţie cu tribenozidul. Minerva-Cardioangiol. 1982;30:201-207: [italiană].

Mariani G, Patuzzo E. Tratamentul insuficienţei venoase cu extract de Centella asiatica. Clin Eur (Italia). 1983;22:154-158.

Mazzola C, Gini MM. Extract de Centella asiatica în tratamentul insuficienţei venoase cronice. Clin Eur (Italia). 1982;21:160-166.

Pointel JP, Boccalon H, Cloarec M, et al. Extract titrat de Centella asiatica (TECA) in tratamentul insuficientei venoase a membrelor inferioare. Angiologie. 1987;38:46-50.

Ramaswamy AS, Periyasamy SM, Basu N. Studii farmacologice pe Centella asiatica L. (Brahma manduki) (NO Umbelliferae). J Res Indian Med. 1970;4:160-175.

Laerum OD, Iversen OH. Reticuloze şi tumori epidermice la şoarecii fără păr după aplicaţii topice pe piele de cantaridină şi asiaticozidă. Cancer Res.

1972;32:1463-1469.

Veerendra Kumar MH, Gupta YK. Efectul diferitelor extracte de Centella asiatica asupra cogniţiei şi markerilor stresului oxidativ la şobolani. J Etnofarmacol. 2002;79:253-260.

Lee MK, Kim SR, Sung SH şi colab. Derivaţii acidului asiatic protejează neuronii corticali cultivaţi de excitotoxicitatea indusă de glutamat. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2000;108:75-86.

Veerendra Kumar MH, Gupta YK. Efectul Centellei asiatica asupra cogniţiei şi stresului oxidativ într-un model de streptozotocină intracerebroventriculară a bolii Alzheimer la şobolani. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003;30:336-342.

Bradwejn J, Zhou Y, Koszycki D, et al. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectele Gotu Kola (Centella asiatica) asupra răspunsului de tresărire acustică la subiecţii sănătoşi. J Clin Psychopharmacol. 2000;20:680-684.

Incandela L, Belcaro G, De Sanctis MT, et al. Fracţia triterpenica totală a Centella asiatica în tratamentul hipertensiunii venoase: un studiu clinic, prospectiv, randomizat folosind un model combinat de microcirculaţie. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S61-S67.

De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, et al. Tratamentul edemului şi filtrării capilare crescute în hipertensiunea venoasă cu fracţiunea triterpenica totală a Centella asiatica: un studiu clinic, prospectiv, controlat cu placebo, randomizat, cu doze. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S55-S59.

Cesarone MR, Belcaro G, Rulo A, et al. Efectele microcirculatorii ale fracţiei triterpenice totale a Centella asiatica în hipertensiunea venoasă cronică: măsurarea prin laser Doppler, TcPO2-CO2 şi volumetrie la nivelul picioarelor. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S45-S48.

Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, et al. Efectele fracţiei triterpenice totale a Centella asiatica în microangiopatia venoasă hipertensivă: un studiu prospectiv, controlat cu placebo, randomizat. Angiologie. 2001;52(suppl 2):S15-S18.

Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT, et al. Evaluarea tratamentului microangiopatiei diabetice cu fracţia triterpenica totală a Centella asiatica: un studiu clinic prospectiv randomizat cu un model de microcirculaţie. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S49-S54.

Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT, et al. Microangiopatie de zbor în zborurile la distanţe medii şi lungi: prevenirea edemului şi a modificărilor microcirculaţiei cu fracţiunea triterpenica totală a Centella asiatica. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S33-S37.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Creşterea ecogenităţii plăcilor carotide echolucente după tratamentul cu fracţia triterpenica totală a Centella asiatica: un studiu prospectiv, controlat cu placebo, randomizat. Angiologie. 2001;52(supliment 2):S19-S25.

Jorge OA, Jorge AD. Hepatotoxicitate asociată cu ingestia de Centella asiatica. Rev Esp Enferm Dig. 2005;97:115-124.

Jana U, Sur TK, Maity LN, et al. Un studiu clinic privind managementul tulburării de anxietate generalizată cu Centella asiatica. Nepal Med Coll J. 2010;12:8-11.

Mato L, Wattanathorn J, Muchimapura S, şi colab. Centella asiatica îmbunătăţeşte performanţa fizică şi calitatea vieţii legate de sănătate la voluntarii vârstnici sănătoşi. Evid Based Complement Alternat Med. 2011: ID articol 579467.

Dhanasekaran M, Holcomb LA, Hitt AR, et al. Extractul de Centella asiatica scade selectiv nivelurile de beta amiloid din hipocampul modelului animal al bolii Alzheimer. Phytother Res. 2009;23:14-19.

Xu Y, Cao Z, Khan I, şi colab. Extractul de Gotu Kola (Centella Asiatica) îmbunătăţeşte fosforilarea proteinei de legare a elementului de răspuns AMP ciclic în celulele neuroblastomului care exprimă peptida beta amiloid.

J Alzheimer Dis. 2008;13:341-349.

Medicamente chinezeşti preparate

Mark Harrison Nolting, ND, LAc DiplAc, DNBAO

P INTRODUCERE

Acest capitol se concentrează pe un segment foarte popular şi utilizat pe scară largă al medicinei chineze pe bază de plante (CHM): medicamentele preparate chinezeşti (CPM). Aceste preparate au fost denumite medicamente brevetate timp de sute de ani, apoi mai corect medicamente preparate şi, pe măsură ce supravegherea reglementară a acestor produse a evoluat (cel puţin în Statele Unite şi Europa), ca suplimente pe bază de plante. Peisajul acestor medicamente (sau suplimente) „eliberate fără prescripţie medicală" (OTC) se schimbă din cauza reglementărilor, a economiei (profituri globale mari), a adulteranţilor, a speciilor pe cale de dispariţie şi dispărute, precum şi a cererii şi ofertei de bază. Medicamentele chinezeşti „brevettate" au fost exportate din China în valoare de 160 de milioane de dolari SUA în 2009, un număr în creştere, parţial datorită efortului sporit al guvernului chinez de a promova medicina tradiţională chineză (MTC) la nivel global. Pe măsură ce piaţa globală a plantelor medicinale se dezvoltă rapid, China încă deţine doar „trei până la cinci la sută din piaţă."2

Medicina din Asia de Est (EAM) este definită ca un „sistem medical care a apărut în Asia de Est care derivă din conceptele tradiţionale ale teoriei Qi şi Yin-Yang. EAM a dezvoltat diverse intervenţii precum acupunctura şi moxibuştia, masajul şi manipularea fizică, terapia dietetică, medicina pe bază de plante, meditaţia şi exerciţiile fizice. „Noua faţă" a EAM este speranţa, în rândul guvernelor asiatice, „că screening-ul cu volum mare şi studiile clinice riguroase vor dezvălui secretele remediilor antice pe bază de plante şi că rezultatele vor fi adunate cu oamenii de ştiinţă occidentali."5

Farmacia CHM (Zhong-Yao în pin-yin chinezesc) a evoluat de-a lungul mai multor sute de ani și este masivă în domeniul de aplicare și aplicare, după cum indică următorul „instantaneu" al utilizării în China:

Plante medicinale enumerate: 11.146

Medicamente pentru animale: 1581

Medicamente minerale: 80

Remedii procesate: 50

Medicamente populare „dovedite" clinic: 5000 Formule tradiționale: 84,4646

CHM este practicat pe scară largă în întreaga lume. În Statele Unite, CHM este predat pe scară largă în majoritatea programelor școlare de acupunctură. Cu toate acestea, în cea mai mare parte, mulți studenți dintre cele 60 de școli acreditate din țară se concentrează pe acupunctură cu CHM ca studiu secundar,7 dar nu toți în niciun caz. În special în California, CHM este o parte majoră a studiului, a licenței și a practicii acupunctorilor.8

CPM este medicamentul OTC al farmaciei tradiționale chineze, care include mii de preparate diverse din formule clasice și convenționale din plante chinezești. O mare parte din acest medicament a fost utilizat în mod constant de sute, chiar mii, de ani, păstrând adesea formulările originale.

Un exemplu este un CPM vândut frecvent numit Jie Geng Wan (Pilulele de rădăcină Platycodon).9 Sursa acestui medicament pentru sistemul respirator este Jing Kui Yao Lue Fang Lun („rezumatul Camerei de Aur"), scris de Zhang Zhong Jing în 219 d.Hr.

„Comerciantul suprasolicitat din dinastia Sung, precum și mama epuizată Ming, au apreciat simplul confort și economia unei pastile, a pudrei sau a siropului de plante bine pregătite la fel de mult ca omologul său modern.

Yan Bian Lian, expresia folosită în mod obișnuit atunci când se face referire la aceste Zhong Cheng Yao („Medicamente chinezești gata de a fi luate"), poate exprima cel mai bine motivul fundamental al medicamentelor gata de luat în orice tradiție: „Eficacitate, comoditate, economie."10

Rețetele secrete ale familiei (sau companiei) numite medicamente brevetate au fost produse pentru prima dată în dinastia Song (960-1234 d.Hr.) și au fost eliberate de agențiile guvernamentale, cum ar fi Rețetele binevoitoare imperiale din perioada Taiping.11 Mai există puține medicamente brevetate adevărate în farmacia chineză. Multe dintre aceste medicamente au devenit parte din domeniul public, ceea ce face mai adecvată referirea la ele în mod colectiv ca CPM.

"Păstrarea formulelor de medicină chineză ca secrete comerciale a condus la unele pierderi de cunoștințe și experiență acumulate de-a lungul generațiilor. Medicamentele, precum și

suplimentele alimentare sunt supuse reglementărilor şi cerinţelor de dezvăluire; a devenit din ce în ce mai dificil pentru practicienii din medicina chineză (CM) să-şi păstreze reţetele şi metodele de tratament ca secrete comerciale. În 1993, guvernul chinez a emis protecţia administrativă a acestui regulament. la anumite prescripţii şi procese de fabricaţie "12

Din păcate, există prea multe CPM-uri dubioase pe piaţa mondială care au fost alterate în diferite moduri, unele conţinând medicamente prescrise occidentale, elemente toxice şi specii pe cale de dispariţie adesea ascunse de consumatorul nebănuit.13 Consumatorii pot găsi în căutarea lor pentru un medicament sigur, natural şi eficient consecinţe medicale grave şi neaşteptate. Aceasta este o problemă care merită analizată deopotrivă de către consumatori, practicieni şi autorităţile de reglementare.

Imaginile tipice ale „Vestului Sălbatic" al SUA includ cowboy, indieni americani, ferme şi viaţa de frontieră. Cu toate acestea, a existat o altă prezenţă, mai puţin cunoscută, în Occident: viaţa imigranţilor chinezi. Mulţi au venit în America căutând viaţă pe „Muntele de Aur", perspectiva Americii care fusese creată în China în anii 1800. Potrivit lui Paul Buell, scriind în cartea sa Medicina chineză pe Muntele de Aur:

Când la mijlocul secolului al XIX-lea au început să sosească imigranţi chinezi în America, tot felul de medici tradiţionali au venit cu ei... medicina chineză bine practicată era adesea superioară practicii occidentale contemporane.14

Imigranţii, în mare parte bărbaţi, şi-au lăsat familiile mele pentru aur. Mulţi au ajuns să lucreze ca mineri sau alţi muncitori. Ei au adus cu ei forma lor tradiţională de medicină chineză şi medicina lor tradiţională pe bază de plante, care includea diferite forme de CPM. Medicina CHM este un sistem foarte evoluat de medicină tradiţională care se bazează dintr-o materie medicală compusă din mii de ierburi individuale (ierburile în TCM includ plante, minerale şi animale).10,15 CPM-urile ar fi în general considerate un adjuvant la CHM în majoritatea practicilor, deoarece sunt alternative convenabile şi bune la decocturile puternice, cu gust amar, adesea folosite în practică. Mulţi practicieni, în special în Occident, preferă să folosească ierburi chinezeşti granulate sau ierburi sub formă de pudră.

P PIATA GLOBALA

Piaţa CPM-urilor este uriaşă. Se estimează că în China există peste 5000 de „medicamente brevetate cu licenţă".16 Potrivit China Today, exporturile de CHM la nivel mondial au ajuns la 20 de miliarde de dolari în 2002. Aproximativ 5% din această sumă era ponderea Chinei, iar medicamentele preparate reprezentau mai puţin de o treime din aceasta. În China, celebra fabrică Tong Ren Tang, care exportă cele mai multe CPM-uri în China, a câştigat 14,5 milioane de dolari.17

În afara uriaşei „piaţe din interiorul Chinei", interesul şi utilizarea în creştere a medicamentelor naturiste la nivel mondial conduc în creştere rapidă a consumului de medicamente preparate. După cum am menţionat anterior, această creştere a declanşat abuzuri şi probleme cu etichetarea şi siguranţa produselor pe care întreaga profesie se străduieşte să le contracareze.

Deşi medicina şi farmacia chineză au început să se răspândească în afara graniţelor Chinei în urmă cu aproape 2000 de ani, abia în ultimii 30 de ani a crescut interesul pentru America de Nord. O mare parte din aceasta se datorează călătoriei fostului preşedinte Richard Nixon în Republica Populară Chineză la începutul anilor 1970 şi vizitelor şi articolelor ulterioare ale reporterilor, în special cele ale lui James Reston de la New York Times. Creşterea acupuncturii şi a practicilor medicale orientale, cum ar fi medicina pe bază de plante, în Statele Unite a fost constantă de atunci.

Reţetele tradiţionale de ierburi vrac utilizate în CHM sunt gătite şi transformate în supe medicinale, care sunt adesea amare şi dificile pentru palatul american. Soluţia chineză la această dilemă a fost să crească utilizarea lemnului dulce crud în formulă şi să ofere pacientului napolitane de zahăr pentru a ajuta la atenuarea gustului amar, deşi majoritatea chinezilor salută gustul amar ca o parte normală a bucătăriei asiatice. Medicamentele preparate oferă o alternativă la preparatele tradiţionale. Un număr de companii, în special din Taiwan şi California, au început să popularizeze fabricarea şi vânzarea formulelor de pudră şi tinctură sub formă de plante unice pentru a ajuta la „pune" între forma tradiţională şi formele preparate, mai gustoase, de medicament. Acest lucru permite medicului să folosească în continuare abordarea tradiţională, aceea de a amesteca şi ajusta formulele adaptate diagnosticului individual al pacientului. Formulele preparate sunt fixe, desigur, şi nu permit nicio ajustare a ingredientelor.

Înainte de mijlocul anilor 1970, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a restricţionat importul şi vânzarea de medicamente tradiţionale de către grupurile etnice. Noile legislaţii şi hotărâri judecătoreşti de atunci au ridicat aceste restricţii, care, împreună cu explozia acupuncturii pe scena sănătăţii americane, a deschis uşa răspândirii medicamentelor preparate.16

Acum, din cauza acestei creşteri rapide a vânzării şi utilizării medicamentelor preparate, problemele cu adulteranţii şi etichetarea falsă sunt în creştere, în special în California, unde a fost format un grup operativ multi-agenţii pentru medicamente pe bază de plante, care implică numeroase agenţii guvernamentale din California şi federale. Documentele Departamentului de Sănătate din California afirmă că „majoritatea medicamentelor brevetate din Asia importate nu respectă în totalitate legile din California."18 Deşi unele dintre aceste încălcări sunt potenţial periculoase şi pot implica ingrediente toxice şi includerea speciilor pe cale de dispariţie, multe implică probleme de etichetare, care pot fi adesea rezolvate prin revizuirea etichetării la compania de origine.

P FORMULAŢI ŞI PREPARATE

CPM-urile sunt preparate în numeroase forme diferite. Încă din anul 200 î.Hr., produsele farmaceutice chinezeşti aveau un nivel surprinzător de sofisticare. Pastilele au fost legate împreună folosind o mare varietate de substanţe animale şi umane.18 Caseta 76-1 enumeră 15 dintre cele mai comune forme de doză de CPM. În China, medicamentele preparate sunt produse în fabrici situate în toată ţara. Reputaţia şi premiile sunt

CASETA 76-1 Forme de dozare uzuale ale medicamentelor preparate chinezeşti

Modificat de la Comisia de Farmacopee din RPC. Pharmacopeia of the People's Republic of China (ediţia în engleză 1997), vol. 1. Beijing: Chemical Industry Press, 1997: A3-A14; Chen JK, Chen TT. Formule şi aplicaţii din plante chinezeşti. Efecte farmacologice şi cercetare clinică. 2009 City of Industry, CA: Art of Medicine Press, Inc., 2009:16-18.

importante pentru aceste operaţiuni din China continentală. Fabrici precum Chongqing Tong Jun Ge Medicine Works din provincia Sichuan, construită în 1908, sunt mândri de produsele lor. Această fabrică produce peste 200 de medicamente în 14 categorii terapeutice.19

Panourile publicitare de pe marginea drumurilor şi de pe acoperiş din China laudă beneficiile CPM-urilor „renumite", precum şi afişează premiile pe care diverse formule le-au primit de-a lungul anilor. Longevitatea este o virtute importantă atribuită ierburilor şi formulelor specifice din medicina asiatică. Ginseng, în toate speciile şi preparatele sale, este cea mai venerată şi folosită plantă din China. Căutarea longevităţii este esenţială pentru popularitatea sa, în afară de faptul că este o plantă extrem de utilă şi eficientă. O notă secundară interesantă este că specia americană de ginseng, Panax quinquefolius, este exportată în cantităţi mari în China, doar pentru a fi reambalată şi exportată înapoi pe pieţele occidentale. Ginsengul american este considerat un ginseng mai blând, mai „de susţinere" în acţiune, făcându-l mai potrivit pentru persoanele în vârstă şi slabe.

Ginsengurile fac parte din familia plantelor tonice, o clasificare majoră care nu există în farmaciile convenţionale occidentale. Cea mai faimoasă fabrică de produse medicinale pe bază de plante din China este Farmacia Tong Ren Tang din Beijing. Farmacia Tong Ren Tang, înfiinţată pentru prima dată în 1669, este administrată de aceeaşi familie de mai bine de 317 de ani. Medicamentele preparate produse în această fabrică au avut, în general, cea mai înaltă reputaţie din China, unde fabrica a furnizat medicamente regalităţii chineze de-a lungul mai multor secole. Actele de control al drogurilor implementate de guvernul chinez în anii 1970 şi 1980 au contribuit la garantarea în continuare a controlului calităţii medicamentelor preparate în China, iar companii precum Tong Ren Tang se mândresc cu respectarea acestor standarde.10

P ADULTERANŢI, SPECII PE PERICOL DE DISTINŢIE ŞI STANDARDE

Problema adulteranţilor şi a speciilor pe cale de dispariţie a ameninţat din ce în ce mai mult reputaţia CPM ca fiind sigură şi eficientă. Folosirea masivă istorică şi în creştere contemporană a acestor produse în Asia şi în lume ascunde adesea aceste realităţi de calitate şi etice. Utilizarea osului de tigru, a cornului de rinocer, a vezicii biliare de urs şi a calului de mare sunt realităţi într-un sistem de medicină care se întinde pe secole. Creşterea gradului de conştientizare a practicienilor care au crescut în acea cultură este sarcina educaţiei de a remodela acea cultură. Traficul de produse ilegale este legat de bani mari, iar separarea dintre această practică şi piaţa legitimă poate fi o provocare. Produsele

farmaceutice occidentale îşi găsesc drumul în produsele „pe plante” ca ingrediente „secrete” care sporesc eficacitatea acţiunilor. Controlul guvernului în ţările de origine este un lucru, dar controlul acestui lucru la nivel global, având în vedere corupţia pe scară largă şi priorităţile conflictuale, este o sarcină dificilă. Întrebarea fundamentală rămâne: „Produsul achiziţionat astăzi în supermarketul asiatic sau în magazinul local de produse naturiste nu conţine adulteranţi şi specii pe cale de dispariţie?”

Multe medicamente preparate fabricate în afara Chinei continentale nu au aceleaşi controale de calitate ca şi fabricile din China. Fabricile şi vânzătorii din China pot fi vizitaţi şi se poate constata că au produse de bună calitate determinate a fi sigure şi lipsite de adulteranţi. În 1975, un preparat pe bază de plante numit Toukuwan a fost fabricat în Hong Kong de către compania farmaceutică Nan-Lien şi promovat pe scară largă în Statele Unite ca tratament pentru reumatism şi artrită. FDA a interzis importul de Toukuwan după ce a descoperit patru medicamente, inclusiv valium, în preparatul Chuifong. Diverse medicamente eliberate pe bază de reţetă au fost descoperite şi în alte medicamente preparate. Jurnalul Asociaţiei Medicale Americane a raportat, de asemenea, patru cazuri de agranulocitoză cauzate de medicamentele preparate în 1975, înainte de interzicerea FDA. Produsul Chuifong a continuat să apară sub diferite denumiri, cum ar fi „plantă miraculoasă” din 1975.20,21 Trebuie să aveţi grijă când cumpăraţi şi prescrieţi medicamente pe bază de plante preparate şi vă recomandăm să folosiţi numai producători bine-cunoscuţi şi de renume.

În cazul în care consumatorii au îndoieli, vă recomandăm să folosiţi produse produse la companii americane sau australiene, care de obicei sunt supuse unor standarde de control al calităţii mult mai mari decât cele din Asia şi să consultaţi întotdeauna practicienii care cercetează originile diferitelor produse pe care le folosesc şi le recomandă.

În mai 1994, Traffic USA şi World Wildlife Fund au publicat „Prescription for Extinction: Endangered Species and Patented Oriental Medicines in Trade.”22 Acest raport a oferit o perspectivă asupra numărului mare de specii pe cale de dispariţie utilizate în medicina naturală. Raportul a indicat ce produse şi formule tradiţionale conţineau specii pe cale de dispariţie sau pe cale de dispariţie, conform apendicelor I, II şi III la Convenţia privind comerţul internaţional cu specii pe cale de dispariţie (CITES) a faunei şi florei sălbatice.23

Lu,24, scriind în China Daily, a descris noile reglementări europene în 2004 privind importul de CHM pe piaţa europeană. El a declarat următoarele:

Directiva reglementează că producătorii care exportă medicamente pe bază de plante pe piaţa UE trebuie să obţină certificatul GMP (produs bun de fabricaţie) al uniunii, calitatea produselor trebuie să respecte farmacopeea UE, iar importatorii ar trebui să aibă licenţe de import. ... Dar, în general, directiva, care acordă pentru prima dată statutul legal TCM ca medicamente, va aduce beneficii producătorilor chinezi de medicamente pentru a explora piaţa europeană în viitor. În prezent, majoritatea produselor MTC exportate pe piaţa UE sunt în categoria alimente, produse native, produse de sănătate sau ingrediente farmaceutice, în loc de medicamente. Experţii din industrie au spus că atunci când un produs TCM este

înregistrat ca medicament tradițional pe bază de plante în UE, indică un potențial mare de piață. În primul rând, valoarea de piață a TCM va fi mult crescută în comparație cu a fi vândută ca ingrediente alimentare sau farmaceutice. În al doilea rând, statutul juridic de medicament ar permite TCM să se alăture sistemului de asigurări de spitalizare din țările UE. Recunoașterea și recunoașterea TCM de către UE va ajuta la reducerea posibilului tratament inechitabil al

Medicamente chinezești din alte țări. Între timp, producătorii autohtoni ar trebui să consolideze cercetarea și dezvoltarea, să respingă unele ingrediente care sunt inacceptabile pentru oamenii occidentali și să dezvolte produse pentru a satisface uriașa piață europeană.

Hong Kong, o fortăreață de multă vreme a TCM, în ciuda unei atmosfere restrictive anti-TCM sub dominația britanică, și-a îmbunătățit standardele pentru ierburile chinezești. Consiliul de Medicină Chineză din Hong Kong a fost înființat în 1999 pentru a proteja sănătatea publică și drepturile consumatorilor și pentru a asigura standardul profesional al practicienilor din medicina chineză și comerțul cu medicamente chinezești. Pe site-ul web al consiliului, Shaw16,25 a discutat despre abordarea pioniera pe care a luat-o Australia pentru a crea standarde pentru practicarea și vânzarea CHM-urilor:

În acea țară (Australia), produsele erau fie „cotate", fie „înregistrate." Produsele enumerate erau de calitate certificată și trebuiau să aibă dovezi de siguranță din literatură. Nu s-au putut face afirmații cu privire la eficacitate. Produse înregistrate echivalente cu cele cu licență în Marea Britanie.

Shaw s-a referit, de asemenea, la raportul din 1996 „Către o alegere mai sigură", care a rezultat dintr-o revizuire a practicii MTC în Australia. Raportul a concluzionat că reglementarea CHM-urilor și a practicienilor de acupunctură era necesară și a condus la Legea de reglementare a medicinei chineze din 1999, care a stabilit reglementări statutare pentru astfel de practicieni în statul Victoria. Intenția a fost ca reglementarea să fie introdusă în cele din urmă la scară națională. Shaw a subliniat că acest lucru a fost făcut în beneficiul publicului, nu al practicanților.

Rezumând, Shaw a enumerat cinci elemente pentru îmbunătățirea siguranței CHM:

Cercetare privind eficacitatea și siguranța

Formarea practicienilor

Ierburi de calitate

Monitorizarea efectelor adverse

Reglementare adecvată

De asemenea, pe site-ul web al consiliului se află o listă valoroasă a preocupărilor legate de siguranță ridicate de Anderson20 de la Agenția de Control al Medicamentului din Hong Kong, enumerate după cum urmează:

Lipsa autentificării adecvate

Înlocuirea intenţionată sau accidentală

Utilizarea de substanţe toxice şi metale grele (de exemplu, disulfură de arsen)

Utilizarea de materiale animale toxice (de exemplu, secreţii Bufo)

Utilizarea de medicamente sintetice (de exemplu, corticosteroizi, antiinflamatoare nesteroidiene)

Etichetare inadecvată sau inexactă

P GHID DISPENSAR

CPM serveşte un număr de scopuri terapeutice diferite în şi în afara cabinetului medicului. În primul rând, este cel mai bine prescris în cadrul principiilor prescrierii CHM tradiţionale. De exemplu, formulele de curăţare a căldurii sau de eliminare a umezelii necesită o anumită înţelegere a filozofiei care stă la baza acestor principii. Dacă CHM-urile sunt doar prescrise în stilul cărţii de bucate, atunci reacţiile individuale ale pacientului nu pot fi înţelese şi urmărite în mod corespunzător, iar efectul complet al formulelor nu va fi apreciat.

În al doilea rând, CPM poate creşte şi susţine prescrierea tradiţională în stilul decoctului. În al treilea rând, CPM este cel mai valoros în prescrierea acută şi, în general, se pretează utilizării OTC. Utilizarea OTC este cea mai bună cu contribuţia unor practicieni instruiţi în medicina chineză. În cazul lui Yin Chiao, descris în cele ce urmează, această formulă eficientă utilizată pe scară largă este prescrisă cel mai adesea la debutul răcelilor. Apoi, există formula numită Chuan Xin Lian (tablete antiinflamatorii Andrographis), care are o eficienţă extraordinară în inhibarea infecţiilor bacteriene obişnuite, aproape un „antibiotic din plante."10 Un ultim exemplu de CPM util în prescrierea acută este celebra formulă numită Yunnan Baiyao. Acesta este cel mai important CPM pe care trebuie să-l aveţi la îndemână (în funcţie de uzul general), acasă şi pe drum. Este un medicament de urgenţă declarat ca fiind util în toate cazurile de vătămare. Semnătura Yunnan Baiyao, aşa cum este eliberată în mod tradiţional, implică sticle mici de pulbere galbenă cu o pastilă roşie de „urgenţă" minusculă, despre care se spune că ajută la reînvierea persoanelor rănite grav. Yang şi Liang26 l-au descris după cum urmează:

Yunnan Baiyao, care înseamnă literalmente medicament alb Yunnan, miroase ca o plimbare printr-o pădure exotică. Acesta este un indiciu al compoziţiei sale: aproximativ o duzină de ierburi din flora din sud-vestul provinciei abundente Yunnan - dar exact care ierburi rămâne un secret de stat. Folosit cu succes de mai bine de 80 de ani, Yunnan Baiyao, disponibil acum sub mai multe forme, este un veritabil remediu şi o medicină de familie esenţială şi de încredere în China.

Datorită standardelor îndoielnice ale medicamentelor preparate fabricate în Asia şi, în general, în afara Chinei, se sugerează ca practicienii să examineze etichetele produselor din surse necunoscute sau să le evite pe toate împreună. Cu o etichetare corectă, ingredientele

medicamentelor preparate ar trebui să fie evidente pentru oricine poate citi numele de plante în limba latină sau chinezească.

În ultimii ani, companiile de medicamente preparate au devenit bine stabilite în Statele Unite. Mai mulţi producători de înaltă calitate produc acum formule mai potrivite. Aceste tincturi, pulberi şi capsule se bazează de obicei pe formule clasice bine documentate.

REFERINȚE

Medicina traditionala chineza. 20 octombrie 2010. Cotidianul poporului online. http:// english.people.com.cn. Accesat 20.10.2010.

Provocări uriaşe pentru China pe piaţa de peste mări TCM. 4 martie 2010. Cotidianul poporului online. http://english.people.com.cn. Accesat 20.10.2010.

Prezentare generală a medicinei din Asia de Est. http://www. library.tufts.edu/hsl/subjectGuides/pain. Accesat 30.10.2011.

Kaptchuk TJ. Medicina din Asia de Est. Ann Intern Med. 2002;136:374-383.

Cooper EL. Medicina complementară şi alternativă, când este riguroasă, poate fi ştiinţă. Evid Based Complement Alternat Med. 2004 iunie;1(1):261-264. www.ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/PMC442104. Accesat 11/01/2010.

Pan SY, Chen SB, Dong HG şi colab. Noi perspective asupra cercetării şi dezvoltării medicinei chineze pe bază de plante (zhong-yao). Evid Based Complement Alternat Med. 2010;2011:403709.

Consiliul Colegiilor de Acupunctură şi Medicină Orientală (CCAOM). http://ccaom. org. Accesat 11/10/2010.

Un ghid al consumatorului pentru acupunctură şi medicină asiatică, Departamentul pentru afaceri ale consumatorilor din California. 2008. http:// acupuncture.ca.gov. Accesat 11/01/2010.

Comisia de Farmacopee a RPC. Farmacopeea Republicii Populare Chineze (Ediția în engleză 1997). Vol. 1. Beijing: Chemical Industry Press; 1997:161-162.

Zhu CH. Manual clinic al medicamentelor preparate chinezeşti. Brookline, MA: Paradigm Publications; 1989:77.

Administraţia de Stat de Medicină Tradiţională Chineză. Manual avansat de medicina tradiţională chineză şi farmacologie. Vol. 1. Beijing: New World Press; 1995:139.

Wang X, Chan AW-K. Provocări şi strategii de brevetare pentru medicina chineză pe bază de plante. Jurnalul de Medicină Chineză. 16 iulie 2010. http://cmjournal.org. Accesat 11.01.2010.

Departamentul de Sănătate din California. Medicamente brevetate asiatice, întrebări şi răspunsuri. Sacramento, CA: Departamentul de Sănătate din California, Filiala pentru Alimente şi Medicamente; 1991.

Buell P. Medicina chineză pe muntele de aur: un ghid interpretativ. Seattle: Muzeul Memorial Wing Luke; 1984.

Barlow J, Richardson C. China doctor al lui John Day. Portland, OR: Editura Binford & Mort; 1979.

Medicamente tradiţionale chinezeşti. Piaţa chineză şi oportunităţile internaţionale. Londra: Marketing de medicină naturală în colaborare cu Sino European Clinics Limited; 1996.

Li S. Tong Ren Tang devine internaţional: un interviu cu Ding Yongling, director general al Beijing Tong Ren Tang International Co, Ltd şi director general adjunct al Beijing Tong Ren Tang Group Co, Ltd. China #16 Astăzi, octombrie 2003. www.chinatoday.com.cn. Accesat 27.08.2004.

Statul California, Departamentul Serviciilor de Sănătate. Informaţii importante pentru vânzătorii de medicamente brevetate din Asia. Sacramento, CA: Statul California, Departamentul Serviciilor de Sănătate; 1991.

Catalog de produse. Chongqing, Sichuan, China: Chongqing Tong Jun Ge Medicine Works; 1985.

Rics CA, Sahud MA. Agranulocitoză cauzată de medicamentele din plante chinezeşti. JAMA. 1975;23:352-355.

McCaleb R, Blumenthal M. Perlele negre îşi pierd strălucirea. HerbalGram. 1990;22:4-5:38-39.

Gaski AL, Johnson KA. Prescripţie pentru dispariţie: specii pe cale de dispariţie şi medicamente orientale patentate în comerţ. Washington, DC: Trafic SUA; 1994.

Secretariatul CITES, documentele convenţiei. Geneva: Convenţia privind comerţul internaţional cu specii de faună şi floră sălbatice pe cale de dispariţie (CITES); septembrie 1997.

Yu L. Reglementarea UE afectează exporturile TCM. China Daily. www.Chinadaily.com.cn. Accesat 8/7/2004.

Consiliul de Medicină Chineză din Hong Kong. Reglementarea medicinei chineze. www.cmchk.org.hk. Accesat 8/12/2004.

Yang J, Liang S. „O farmacie într-o sticlă minusculă". În: Remedii şi medicamente incredibile din China. Beijing: New World Press; 1997:61-67.

Cimicifuga racemosa (Cohosh negru)

Michael T. Murray, ND

Cimicifuga racemosa (familia: Ranunculaceae)

Denumiri uzuale: cohosh negru, macrotys, clopotel, rădăcină de şarpe negru

P DESCRIERE GENERALĂ

Cimicifuga racemosa este o plantă perenă originară din America de Nord, care creşte pe dealuri şi în păduri la altitudini mai mari din Maine şi Ontario până în Wisconsin, Georgia şi Missouri. Rizomul mare, târâtor, produce tulpini de până la 9 picioare înălţime. Pliantele ovate sau alungite sunt de 1 până la 6 inci lungime şi 4 inci lăţime, în timp ce foliolele mai mici sunt ternate, apoi pinnate şi uneori chiar mai divizate. Flori mici, albe, fetide cresc în raceme lungi din mai până în august. Rizomul este porţiunea de plantă folosită în scopuri medicinale.

p COMPOZIŢIA CHIMĂ

C. racemosa conţine cel puţin trei grupe importante de produse naturale care contribuie la farmacologia sa: glicozide cicloartan triterpenice, cum ar fi acteina şi 26-deoxiacteina; esteri fenilpropanoizi; şi compuşi fenolici, cum ar fi derivaţii de acid cafeic, inclusiv acidul ferulic şi acidul izoferulic (Figurile 77-1 şi 77-2).1-3 Rapoartele timpurii au arătat că conţinea şi fitoestrogenul flavonoid formononetin, dar analizele mai recente au demonstrat că acest compus nu a fost conţinut nici în planta brută, nici în extractele standardizate. În acest moment, în ciuda amplelor studii chimice, biologice şi clinice, nu au fost determinate nici constituenţii activi, nici modul exact de acţiune al cohoshului negru.4 În prezent, standardizarea preparatelor de cimicifuga se bazează pe conţinutul de glicozide triterpenice, calculate ca 26-deoxiacteină. Alte glicozide triterpenice importante includ acteina şi cimicifugozida (aglicon cimegenol).

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Numele generic cimicifuga provine din latinescul cimex, un bug, şi fugo, a alunga, făcând aluzie la utilizarea sa ca vermifug. Nativii americani au folosit rizomi de cimicifuga pentru ameliorarea durerii în timpul menstruaţiei şi a naşterii, precum şi pentru muşcătura de şarpe. Rizomul C. racemosa a fost listat în Formularul Naţional din 1936 până în 1950 şi în Farmacopeea SUA din 1820 până în 1936. Medicii eclectici de la începutul secolului al XX-

lea au folosit cimicifuga în tulburările ginecologice, precum şi durerile reumatoide şi mialgice.

Deşi utilizarea în Statele Unite a scăzut dramatic între 1950 şi 1995, preparatele de cimicifuga au fost utilizate pe scară largă în Europa în aceeaşi perioadă, în primul rând ca alternativă naturală la terapia de substituţie hormonală (HRT) în timpul menopauzei. Această popularitate sa bazat pe dovezi empirice şi clinice substanţiale.

p FARMACOLOGIE

Efectele farmacologice primare ale cimicifuga par să se învârte în jurul capacităţii sale de a avea un impact asupra mecanismelor de reglare endocrină.5-8 În trecut, se credea că această activitate este legată de diferite componente fitoestrogenice ale cimicifuga, formonetina fiind probabil cea mai semnificativă.

TABELUL 77-1 Cimicifuga în tratamentul menopauzei

extracte, precum şi rapoarte echivoce privind activitatea fitoestrogenului. Gândirea actuală este că anumite componente ale cimicifuga exercită activitate selectivă a modulatorului receptorului de estrogen (SERM) fără acţiune în uter, dar că efectele benefice apar în unitatea hipotalamo/hipofizară şi în os.5,10,11.

Efectul primar al Cimicifugas asupra mecanismelor de reglare endocrine pare a fi rezultatul acţiunilor sinergice complexe ale ingredientelor sale cheie. Dovezile sugerează că aceşti

compuşi acţionează atât asupra hipotalamusului, cât şi asupra centrilor vasomotori pentru a produce beneficii clinice semnificative în menopauză. De exemplu, un studiu pentru a determina acţiunile endocrinologice ale extractului de cimicifuga a implicat tratarea a 110 femei fie cu extract de cimicifuga (furnizează o doză zilnică totală de 8 mg de 27-deoxiacteină), fie cu placebo.8 După 2 luni de tratament, hormonul luteinizant (LH) a scăzut cu 20% în grupul cu cimicifuga comparativ cu grupul placebo. Spre deosebire de estrogeni, cimicifuga nu afectează eliberarea de prolactină şi de hormon foliculo-stimulator. Cercetătorii au împărţit apoi extractul în trei tipuri distincte de compuşi activi, pe baza capacităţii lor de a reduce secreţia de LH la şobolanii ovariectomizaţi şi de a concura in vitro cu 17-Ş-estradiol pentru situsurile de legare a receptorilor de estrogen, după cum urmează:

Constituenţi care nu s-au legat de receptorii de estrogeni, dar au suprimat secreţia de LH

Constituenţi capabili să se lege de situsurile receptorilor de estrogen şi să inhibe secreţia de LH

Compuşi care s-au legat de receptorii de estrogeni, dar nu au inhibat secreţia de LH

Autorii au concluzionat că „efectul de supresie a LH al extractelor de C. racemosa observat la femeile aflate la menopauză şi la şobolanii ovariectomizaţi este cauzat de cel puţin trei compuşi diferiţi care acţionează sinergic”.

Aparent, unul dintre efectele farmacologice cheie ale cimicifugasului este inhibarea secreţiei de LH de către glanda pituitară. Acest efect este realizat în mod egal de componente care se leagă şi nu de receptorii de estrogeni. Dacă cimicifuga ar fi imitat pur şi simplu efectele estrogenului, cu siguranţă ar modifica secreţia altor hormoni hipofizari la fel ca estrogenul, dar nu o face. Se pare că creşterea activităţii dopaminergice este mecanismul responsabil pentru unele dintre aceste efecte centrale asupra simptomelor menopauzei.5,12

Extractele de Cimicifuga par, de asemenea, să exercite unele efecte benefice asupra prevenirii pierderii osoase. Într-un experiment efectuat pe şobolani ovariectomizaţi, extractul de cimicifuga a crescut expresia colagenului I şi a osteocalcinei. În mod similar, alte studii pe animale au demonstrat că extractul de cimicifuga a redus semnificativ parametrii urinari de creştere a metabolismului osos şi a pierderii osoase. Efectele la aceste modele animale au fost similare cu raloxifenul, un SERM bine confirmat.

Este important, deşi studiile timpurii au raportat un efect estrogenic direct cu cimicifuga, perspectiva actuală este că extractele de etanol şi izopropanol de cohosh negru nu conţin formononetină sau alţi flavonoizi estrogenici şi, prin urmare, nu se leagă de receptorul de estrogen, nu reglează genele dependente de estrogen şi nici nu stimulează creşterea in vitro a modelelor de estrogen şi dependente de estrogeni, in vitro13, a modelelor animale de estrogeni.

p APLICAŢII CLINICE

Extractele de C. racemosa sunt de departe cele mai utilizate şi mai amănunţite alternative naturale la HRT în menopauză. Studiile clinice au arătat că extractele de cimicifuga ameliorează nu numai bufeurile, ci şi depresia şi atrofia vaginală.5,15-23.

Deşi dovezile indică faptul că cimicifuga poate oferi beneficii în alte afecţiuni ginecologice, cum ar fi sindromul premenstrual, amenoreea (atât primară, cât şi secundară), dismenoreea, polimenoreea, fibromul uterin şi boala fibrochistică a sânilor, aplicarea sa clinică principală este menopauza.22-26.

Menopauza

Într-unul dintre primele studii clinice, un studiu deschis amplu care a implicat 131 de medici şi 629 de femei, extractul de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, care furnizează o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină) a produs o îmbunătăţire clară a simptomelor menopauzei la peste 80% dintre pacienţi în decurs de 6 până la 8 săptămâni, atât simptomele fizice, cât şi psihice.

Majoritatea pacienţilor au raportat beneficii vizibile în decurs de 4 săptămâni de la debutul terapiei cu cimicifuga. După 6 până la 8 săptămâni, rezolvarea completă a simptomelor a fost obţinută la un procent mare de pacienţi. Cimicifuga a fost bine tolerată, deoarece nu a existat nicio întrerupere a terapiei şi doar 7% dintre pacienţi au raportat tulburări gastrice tranzitorii uşoare.

Într-unul dintre primele studii dublu-orb, 60 de pacienţi au primit extract de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi oferind o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină), estrogeni conjugaţi (0,625 mg/zi) sau diazepam (2 mg/zi) timp de 12 săptămâni. Efectul Cimicifugas asupra ameliorării stării depresive şi a anxietăţii asociate menopauzei a fost cu mult superior fie diazepamului, fie estrogenilor conjugaţi, aşa cum se arată în Tabelul 77-2.

Una dintre cele mai utilizate evaluări în studiile clinice despre menopauză este Indicele de menopauză Kupperman. Această evaluare cantitativă

TABELUL 77-2 Efectul asupra indicelui Kupperman de menopauză al Cimicifuga în comparaţie cu estrogenii conjugaţi şi diazepamul

a simptomelor menopauzei se realizează prin gradarea severităţii: sever = 3, moderat = 2, uşoară = 1, inexistent = 0. Simptomele evaluate sunt următoarele:

Bufeuri

Stări depresive

Transpiraţie abundentă

Senzaţii de vertij

Tulburări de somn

Pierderea concentrării

Durere de cap

Dureri articulare

Nervozitate/iritabilitate

Palpitaţii inimii

Rezultatele indicelui de menopauză Kupperman din acest studiu au demonstrat în mod clar superioritatea extractului de cimicifuga faţă de estrogenii conjugaţi şi diazepam, mai ales când au fost luate în considerare siguranţa şi efectele secundare.

Într-un alt studiu timpuriu, dublu-orb, 80 de pacienţi au primit extract de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, oferind o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină), estrogeni conjugaţi (0,625 mg/zi) sau placebo timp de 12 săptămâni. estrogeni sau placebo. Numărul de bufeuri experimentate în fiecare zi a scăzut de la o medie de cinci la mai puţin de una în grupul cimicifuga. În comparaţie, grupul cu estrogeni a scăzut doar de la 5 la 3,5. Şi mai impresionant a fost efectul cimicifuga asupra mucoasei vaginale. Deşi atât estrogenii conjugaţi, cât şi placebo au produs un efect redus, o creştere dramatică a numărului de celule superficiale a fost observată în grupul cimicifuga.

Într-un studiu dublu-orb pe 110 femei, extractul de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, care furnizează o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină) s-a dovedit că exercită îmbunătăţiri semnificative în simptomele menopauzei.8 Pe lângă ameliorarea bufeurilor, cimicifuga a demonstrat încă o dată rezultate impresionante asupra mucoasei vaginale, aşa cum a confirmat vaginul.

Într-un studiu, 60 de femei sub 40 de ani, care au avut histerectomii lasând cel puţin un ovar intact, au primit unul dintre următoarele: extract de cimicifuga (două comprimate de două ori pe zi, care furnizează o doză zilnică de 4 mg 27-deoxiacteină), estriol (1 mg/zi), estrogeni conjugaţi - 25 mg/zi, combinaţie de estrogeni (1 mg/zi). (Trisequens, un comprimat pe zi).21 Deşi terapiile hormonale au produs rezultate mai bune, aşa cum a fost determinat de un indice de menopauză Kupperman modificat, cimicifuga a afişat încă efecte semnificative în ameliorarea simptomelor „menopauzei chirurgicale". Aceste rezultate au indicat că cimicifuga ar putea fi o alternativă potrivită la estrogeni la femeile care suferă de histerectomii parţiale şi, eventual, chiar complete.

În cel mai detaliat studiu dublu-orb de până acum, extractul de cimicifuga a fost evaluat pentru efectul său asupra simptomelor menopauzei, metabolismului osos şi asupra endometrului, în comparaţie cu cele ale estrogenului conjugat şi placebo. Rezultatele au indicat că extractul de cohosh negru a fost echipotent faţă de estrogenul conjugat şi superior placebo în reducerea plângerilor de menopauză. Atât extractul de cohosh negru, cât şi estrogenul conjugat au produs efecte benefice asupra metabolismului osos, dar extractul de

cohosh negru nu a avut niciun efect asupra grosimii endometrului, care a fost crescut semnificativ de estrogenul conjugat. Celulele superficiale vaginale au fost crescute cu cimicifuga şi tratament cu estrogen conjugat. Aceste rezultate par să confirme că extractele de cimicifuga conţin substanţe cu activitate SERM (adică, cu efecte dorite la nivelul creierului/hipotalamusului, osului şi vaginului, dar fără a exercita efecte uterotrope).

Femeile care sunt tratate cu tamoxifen prezintă cel mai adesea simptome similare menopauzei. Pentru a examina efectul extractului de cimicifuga asupra bufeurilor cauzate de terapia adjuvantă cu tamoxifen la tinerii supravieţuitori ai cancerului de sân în premenopauză, 136 de supravieţuitori ai cancerului de sân (cu vârste cuprinse între 35 şi 52 de ani) care au fost trataţi cu mastectomie segmentară sau totală, radioterapie şi chimioterapie adjuvantă au fost repartizaţi aleatoriu să primească extract de tamoxifen plus 2 sau tamoxihofen plus 20 mg/zi sau negru. (20 mg/zi).23 Durata tratamentului a fost de 5 ani pentru tamoxifen, conform standardelor internaţionale pentru terapiile adjuvante, şi de 12 luni pentru extractul de cohosh negru. Urmărirea a inclus evaluare clinică la fiecare 2 luni; scopul principal era înregistrarea numărului şi intensităţii bufeurilor. Rezultatele au indicat că aproape jumătate dintre pacienţii care au primit extractul de cohosh negru au fost lipsiţi de bufeuri. Doar 24,4% dintre pacienţii care au luat extract de cohosh negru au prezentat bufeuri severe, comparativ cu 73,9% dintre femeile care au luat singur tamoxifen.

Într-unul dintre cele mai mari studii, 629 de femei cu plângeri de menopauză au fost văzute de 131 de medici generalişti.27 În acest studiu, încă de la 4 săptămâni după începerea terapiei, a fost observată o îmbunătăţire clară a afecţiunilor menopauzei la aproximativ 80% dintre femei. După 6 până la 8 săptămâni, dispariţia completă a simptomelor a apărut în aproximativ 50%.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de 3 luni, a fost realizat în China, înrolând 244 de femei aflate la menopauză28. A existat o tendinţă semnificativă (57,08%) că femeile cărora li s-a administrat Remifemin au răspuns mai bine decât la tibolonă în ceea ce priveşte echilibrul eficacitate-risc, iar cohoshul negru a fost net superior tibolonului dacă a fost urmărit profilul de siguranţă pentru sângerare anormală, îngroşarea endometrului, dureri de sân, secreţii vaginale şi edem. Studii recente au indicat că cohoshul negru ar putea produce efecte benefice asupra metabolismului osos prin stimularea osteoblastelor, în plus faţă de un efect slab asupra maturării celulelor vaginale.29,30.

Cinci studii recente nu au arătat niciun efect asupra simptomelor menopauzei cu utilizarea de cohosh negru, inclusiv niciun efect asupra funcţiei cognitive.31-35 Motive posibile incluse în unele dintre studii au fost utilizarea unui extract alcoolic versus un extract izopropanolic sau problemele de sănătate confuze ale femeilor studiate.

Studiile recente au folosit, de asemenea, studiul combinat de cohosh negru şi sunătoare. Într-un studiu, scorul mediu Menopause Rating Scale a scăzut cu 50% în grupul de tratament şi 19,6% în grupul placebo.36 Scorul Hamilton Depression Rating Scale a scăzut cu 41,8% în grupul de tratament şi 12,7% în grupul placebo. În ambele măsuri, rezultatele

în grupul care a folosit sunătoare şi cohosh negru au fost semnificativ superioare celei din grupul placebo.

Un alt cohosh negru/Sf. Proba de sunătoare a fost efectuată la femei coreene în perimenopauză sau postmenopauză.37 Femeilor sănătoase în perimenopauză cu simptome climaterice tipice şi care nu au fost tratate cu HRT cel puţin în ultimele 3 luni li s-a administrat un comprimat de 264 mg care conţinea 0,364 ml de extract din cohosh negru echivalent cu 1 mg de glicozide terpenice şi extract de 804 mg de sunătoare. hipericina. Patruzeci şi două de femei din grupul de tratament şi 35 de femei din grupul placebo au finalizat studiul. Scorurile medii ale indicelui Kupperman la 4 şi 12 săptămâni au fost semnificativ mai mici în grupul de tratament (P <0,002). La sfârşitul studiului, scăderea medie a indicelui Kupperman a fost de 20 de puncte în grupul de tratament şi de numai 8,2 puncte în grupul placebo (P <0,001). Uscaciunea vaginala si libidoul scazut au fost doua simptome care nu s-au imbunatatit, dar scorurile medii a bufeurilor au fost semnificativ mai mici la cohosh negru/St. grupul de sunătoare.

În ciuda unor studii care nu demonstrează niciun beneficiu al cohosh-ului negru, constatările colective din studiile cu cohosh-ul negru şi dovezile clinice anecdotice pe termen lung despre cohosh-ul negru indică faptul că este cel mai eficient pentru simptomele menopauzei de bufeuri de zi sau noapte, schimbări de dispoziţie, tulburări de somn şi dureri corporale.

P DOZARE

Doza de cimicifuga se bazează pe conţinutul său de 27-deoxiacteină, care serveşte ca un marker biochimic important pentru a indica efectul terapeutic. Doza de extract de cimicifuga utilizată în majoritatea studiilor clinice a fost de 40 mg de extract izopropanolic de cohosh negru, furnizând 2 mg de 27-deoxiacteină de două ori pe zi. Recomandările de dozare aproximativă folosind alte forme (nestandardizate) de C. racemosa sunt:

Rizom sub formă de pulbere: 1 până la 2 g

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml

Extract fluid (1:1): 3 până la 4 ml (1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Comisia E germană a recomandat ca tratamentul cu cimicifuga să fie limitat la 6 luni (care este, de asemenea, recomandarea standard pentru HRT); totuşi, această recomandare a fost făcută înainte de studii de toxicologie detaliate, discutate în secţiunea următoare, „Toxicologie". Pe baza datelor disponibile în prezent, cimiciffuga este adecvată pentru utilizarea continuă pe termen lung.

p TOXICOLOGIE

Extractul standardizat de C. racemosa care furnizează 1 mg de 27-deoxiacteină în 40 mg de extract per tabletă este utilizat în Germania din 1956 şi are un record de siguranţă remarcabil. O analiză cuprinzătoare, care include cercetări preclinice şi clinice în populaţiile sensibile la estrogen, inclusiv femeile cu risc de cancer de sân şi supravieţuitorii cancerului de sân, precum şi liniile de celule umane cele mai relevante pentru cancerul de sân, a confirmat acest record de siguranţă. Nu s-au raportat vreodată efecte secundare grave.38 Cimicifuga oferă o alternativă naturală adecvată la HRT pentru menopauză, mai ales atunci când HRT este contraindicată (de exemplu, la femeile cu antecedente de cancer, sângerări uterine inexplicabile, boli hepatice şi vezicii biliare, pancreatită, endometrioză, fibrom uterin şi boală fibrochistică a sânilor).

Deoarece extractul de cimicifuga prezintă o oarecare activitate estrogenică, deşi slabă, cercetătorii au căutat să determine efectul Remifemin asupra unei linii de celule tumorale de sân stabilite a cărei creştere in vitro depinde de prezenţa estrogenilor. Rezultatele acestor experimente nu au arătat efecte stimulatoare, ci mai degrabă efecte inhibitoare, precum şi capacitatea de a promova apoptoza în aceste celule.

Studii detaliate de toxicologie au fost efectuate şi pe extractele de cohosh negru. Nu au fost observate efecte secundare teratogene, mutagene sau carcinogene. Doza fără efect într-un studiu de toxicitate pe termen lung de 6 luni la şobolani a fost de 1800 mg/kg greutate corporală - de aproximativ 90 de ori doza terapeutică.41 Un studiu toxicologic de 6 luni la şobolani este comparabil cu un timp nelimitat de tratament la om.

În sfârşit, în 2008, Comitetul de experţi al Consiliului de experţi al Farmacopeei din SUA a efectuat o revizuire actualizată a informaţiilor de siguranţă pentru cohosh negru.42 Agenţiile de reglementare din Australia, Canada şi Europa au publicat declaraţii şi linii directoare cu privire la potenţiala asociere dintre produsele din cohosh negru şi hepatotoxicitate. Comitetul a analizat rapoarte de cazuri clinice umane, rapoarte de evenimente adverse, date despre animale şi toxicologice, utilizări istorice şi statutul de reglementare. Au fost analizate treizeci de rapoarte privind utilizarea cohoshului negru şi posibile leziuni hepatice. Toate rapoartele de afectare a ficatului au fost considerate a fi posibil cauzate de cohosh negru şi niciuna nu a fost probabilă sau sigură. Niciuna dintre informaţiile toxicologice sau farmacocinetice ale animalelor nu a evidenţiat informaţii adverse despre cohosh negru. Comitetul a stabilit că legătura dintre cohosh negru şi rapoartele de afectare a ficatului era slabă şi „nu are o anumită cauzalitate”. Ei au citat informaţii incomplete despre caz, produse necunoscute, variabile de confuzie (de exemplu, consumul de alcool sau medicamente concomitente), factori de risc preexistenţi pentru leziuni hepatice şi nici date despre animale sau date farmacologice care să indice un mecanism de acţiune care ar cauza o îngrijorare. În ciuda acestor limitări, creşterea numărului de rapoarte între 2002 şi prezent a dus la recomandarea comitetului ca produsele de cohosh negru să aibă o etichetă cu o menţiune de avertizare, ceea ce reprezintă o modificare faţă de decizia anterioară a Comitetului de experţi.42

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Există îngrijorarea că cohosh negru ar putea dăuna ficatului. Luarea cohosh negru împreună cu medicamente care ar putea dăuna şi ficatului necesită o monitorizare adecvată.

REFERINȚE

Chen SN, Fabricant DS, Lu ZZ, et al. Cimiracemates AD, esteri fenilpropanoizi din rizomii Cimicifuga racemosa. Fitochimie. 2002;61:409-413.

Li WK, Chen SN, Fabricant D şi colab. Analiza cromatografică lichidă de înaltă performanţă a constituenţilor de cohosh negru (Cimicifuga racemosa) cu împrăştiere a luminii prin evaporare în linie şi detectarea matricei de fotodiode. Anal Chim Acta. 2002;471:61-75.

Shao Y, Harris A, Wang M şi colab. Glicozide triterpenice din Cimicifuga racemosa. J Nat Prod. 2000;63:905-910.

Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn P, et al. Analiza a treisprezece populaţii de cohosh negru pentru formononetin. Fitomedicina. 2002;9:461-467.

Borrelli F, Izzo AA, Ernst E. Efectele farmacologice ale Cimicifuga racemosa. Life Sci. 2003;73:1215-1229.

Jarry H, Harnischfeger G. Efectele endocrine ale constituenţilor Cimicifuga racemosa. 1. Efectul asupra nivelului seric al hormonilor hipofizari la şobolani ovariectomizaţi. Planta Med. 1985;1:46-49.

Jarry H, Harnischfeger G, Duker E. Efectele endocrine ale constituenţilor Cimicifuga racemosa. 2. Legarea in vitro a constituenţilor de receptorii de estrogeni. Planta Med. 1985;4:316-319: [germană].

Duker EM, Kopnski L, Jarry H, şi colab. Efectele extractelor din Cimicifuga racemosa asupra eliberării de gonadotropină la femeile aflate la menopauză şi la şobolanii ovariectomizaţi. Planta Med. 1991;57:420-424.

Miksicek RJ. Flavonoidele plantelor care apar frecvent au activitate estrogenică. Mol Pharmacol. 1993;44:37-43.

Seidlova-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, et al. Dovezi pentru activitatea modulatorului selectiv al receptorului de estrogen într-un extract de cohosh negru (Cimicifuga racemosa): comparaţie cu estradiol-17beta. Eur J Endocrinol. 2003;149:351-362.

Nisslein T, Freudenstein J. Efectele unui extract izopropanolic de Cimicifuga racemosa asupra legăturilor încrucișate urinare și alți parametri ai calității osului într-un model de osteoporoză de șobolan ovariectomizat. J Bone Miner Metab. 2003;21:370-376.

Jarry H, Metten M, Spengler B și colab.

Efectele in vitro ale extractului de Cimicifuga racemosa BNO 1055. Maturitas.

2003;44:S31-S38.

Mahady GB. Cohoshul negru este estrogenic? Nutr Rev. 2003;61:183-186.

Zierau O, Bodinet C, Kolba S, et al. Activitățile antiestrogenice ale extractelor de Cimicifuga racemosa. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;80:125-130.

Kligler B. Cohosh negru. Sunt un medic de familie. 2003;68:114-116.

Borrelli F, Ernst E. Cimicifuga racemosa: o revizuire sistematică a eficacității sale clinice. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:235-241.

McKenna DJ, Jones K, Humphrey S și colab. Cohosh negru: eficacitate, siguranță și utilizare în aplicații clinice și preclinice. Altern Ther Health Med. 2001;7:93-100.

Stolze H. O alternativă pentru tratarea plângerilor de menopauză. Ginecologie. 1982;3:14-19.

Warnecke G. Influențarea simptomelor menopauzei cu un agent fitoterapeutic. Med Welt. 1985;36:871-874.

Stoll W. Phytopharmacon influențează epiteliul vaginal atrofic. Studiu dublu-orb — Cimicifuga vs. substanțe estrogenice. Therapeuticum. 1987;1:23-31.

Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Studii clinice și endocrinologice ale tratamentului manifestărilor insuficienței ovariene în urma histerectomiei cu anexe intacte. Zentralbl Gynakol. 1988;110:611-618: [germană].

Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. Preparatul Cimicifuga BNO 1055 vs. estrogeni conjugați într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo: efecte asupra simptomelor menopauzei și a markerilor osoși. Maturitas. 2003;44:S67-S77.

Hernandez Munoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa pentru tratamentul bufeurilor la femeile care supraviețuiesc cancerului de sân. Maturitas. 2003;44:S59-S65.

Bruker A. Eseu asupra fitoterapiei tulburărilor hormonale la femei. Med Welt. 1960;44:2331-2333.

Schildge E. Eseu despre tratamentul schimbărilor de dispoziție premenstruale și menopauzei și al stărilor depresive. Rigelh Biol Umsch. 1964;19:18-22.

Gorlich N. Tratamentul tulburărilor ovariene în practica generală. Arztl Prax. 1962;14: 1742-1743.

Stolze H. O alternativă pentru a trata simptomele menopauzei cu un agent fitoterapeutic. Med Welt. 1985;36:871-874.

Bai W, Henneicke-von Zepelin H, Wang S, şi colab. Eficacitatea şi tolerabilitatea unui medicament care conţine un extract izopropanolic de cohosh negru la femeile chineze cu simptome de menopauză: studiu randomizat, dublu-orb, controlat în paralel versus tibolonă. Maturitas. 2007;58:31-41.

Wuttke W, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Efectele cohoshului negru asupra turnover-ului osos, mucoasei vaginale şi a diverşilor parametri sanguini la femeile în postmenopauză: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo şi controlat cu estrogeni conjugaţi. Menopauza. 2006;13:185-196.

Spangler L, Newton K, Grothaus L şi colab. Efectele terapiilor cu cohosh negru asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei şi insulinei. Maturitas. 2007;57:195-204.

Pockaj B, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Studiu încrucişat de fază III, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu cohosh negru în gestionarea bufeurilor: NCCTG Trial NO1CC1. J Clin Oncol. 2006;24:2836-2841.

Reed S, Newton K, LaCroix A, et al. Constatări ale hormonilor vaginali, endometriali şi de reproducere: studiu randomizat, controlat cu placebo, cu cohosh negru, ierburi multibotanice şi soia alimentară pentru simptomele vasomotorii: Studiul Herbal Alternatives for Menopause (HALT). Menopauza. 2008;15:51-58.

Van der Sluijs C, Bensoussan A, Change S, et al. Un studiu randomizat controlat cu placebo privind eficacitatea unei formule pe bază de plante pentru a atenua simptomele vasomotorii menopauzei. Menopauza. 2009;16:336-344.

Geller S, Shulman L, van Breemen R,

et al. Siguranţa şi eficacitatea cohoshului negru şi a trifoiului roşu pentru gestionarea simptomelor vasomotorii: un studiu controlat randomizat. Menopauza. 2009;16:1156-1166.

Maki P, Rubin L, Fornelli D, et al. Efectele plantelor botanice şi ale terapiei hormonale combinate asupra cogniţiei la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:1167-1177.

Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ şi colab. Cohosh negru şi sunătoare pentru plângerile climaterice. Obstet Gynecol. 2006;107:247-255.

Chung D, Kim H, Park K şi colab. Cohosh negru şi sunătoare (GYNO-Plus) pentru simptomele climaterice. Yonsei Med J. 2007;48:289-294.

Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Evaluarea critică a siguranţei Cimicifuga racemosa în ameliorarea simptomelor menopauzei. Menopauza. 2003;10:299-313.

Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, şi colab. Extractul de Cimicifuga racemosa inhibă proliferarea liniilor celulare de carcinom mamar uman pozitiv şi negativ pentru receptorul de estrogen prin inducerea apoptozei. Tratament pentru cancerul de sân. 2004;84:151-160.

Nesselhut T, Borth S, Kuhn W. Influenţa extractelor de Cimicifuga racemosa cu activitate asemănătoare estrogenului asupra proliferării in vitro a celulelor de carcinom mamar. Arch Gynecol Obstet. 1993;254:817-818.

Korn WD. Studiu de toxicitate orală de şase luni cu granulat de Remifemin la şobolani, urmat de o perioadă de recuperare de 8 săptămâni. Hanovra, Germania: International Bioresearch; 1991.

Mahady G, Low Dog T, Barrett M, et al. Revizuirea Farmacopeei Statelor Unite a rapoartelor de caz de cohosh negru de hepatotoxicitate. Menopauza. 2008;15:628-638.

Citicolina (CDP-Colina)

Irfan Qureshi, ND, John R. Endres, ND şi Alexander G. Schauss, dr., FACN

P INTRODUCERE

Citicolina (citidin difosfocolină) este o mononucleotidă compusă din riboză, citozină, pirofosfat şi colină. Ca compus endogen, citicolina este un intermediar esenţial în sinteza fosfolipidelor structurale ale membranei celulare, iar formarea sa este etapa de limitare a vitezei în sinteza fosfatidilcolinei.

Citicolina este, de asemenea, o sursă exogenă pentru sinteza acetilcolinei, un neurotransmiţător cheie şi un membru al grupului de molecule care joacă roluri importante în metabolismul celular cunoscut sub numele de nucleotide.1

Identificată pentru prima dată în 1955 de Kennedy şi colab.2 şi sintetizată în 1956, citicolina a fost studiată în Europa, Japonia şi Statele Unite de câteva decenii. Este disponibil pe scară largă ca medicament aprobat pentru tratamentul tulburărilor neurologice în multe ţări şi este vândut ca supliment alimentar în Statele Unite.

Citicolină versus colină

Colina este o componentă a dietei şi este produsă în creier, deşi în cantităţi mici. Datorită producţiei sale endogene scăzute, este considerat un nutrient esenţial şi clasificat cu complexul de vitamine B. Joacă mai multe roluri esenţiale în fiziologia umană, inclusiv îmbunătăţirea integrităţii structurale şi semnalizarea membranelor celulare, sprijinirea sintezei acetilcolinei şi sinteza betainei, un donator de metil.3

Atunci când este administrată pe cale orală, citicolina este hidrolizată în tractul intestinal şi în circulaţie pentru a forma colină şi citidină, care este nucleozidul citozinei. Citicolina oferă creierului o sursă de colină şi citidină, care sunt utilizate eficient în ciclul Kennedy pentru a genera fosfolipide. Deşi colina singură este utilizată de preferinţă pentru sinteza acetilcolinei, citidina este utilizată foarte eficient în creier pentru sinteza diferitelor nucleotide (Figura 78-1). Studiile asupra liniilor celulare neuronale au arătat că administrarea de citidină a crescut încorporarea colinei în fosfatidilcolină membranară.4

În ceea ce priveşte siguranţa, colina este o substanţă cu un nivel scăzut de îngrijorare toxicologică. Administrarea de colină cu citidină, sub formă de citicolină, scade indicele de toxicitate de douăzeci de ori.5 În plus, administrarea de citicolină este semnificativ diferită de administrarea de colină în cazurile de ischemie cerebrală cauzată de accident vascular cerebral şi alte afecţiuni. Efectele terapeutice ale Citicolinei în astfel de condiţii provin din capacitatea sa de a: (1) creşte sinteza fosfatidilcolinei, componenta primară a membranelor neuronale; (2) intensifică sinteza acetilcolinei, ameliorând simptomele rezultate din pierderea ischemică a neuronilor colinergici; (3) promovează sinteza altor câteva fosfolipide membranare, inclusiv fosfatidiletanolamina şi fosfatidilserina, conducând la repararea şi regenerarea axonilor şi a sinapselor; şi (4) împiedică acumularea de acizi graşi liberi şi generarea de radicali liberi la locul ischemiei, prevenind astfel iniţierea unei cascade proinflamatorii de evenimente.5

p BIODISPONIBILITATE/FARMACOCINETICĂ

Farmacocinetica unei doze orale de citicolină marcată cu 14C a fost studiată la om. Administrarea unei singure doze de 300 mg la adulţi sănătoşi s-a dovedit a avea o absorbţie aproape completă, cu mai puţin de 1% din compusul marcat găsit în fecale după o perioadă de colectare de 5 zile. Absorbţia citicolinei a dat naştere la

H3C

CH3

eu

CH3

O

O

O

O -OH

I Citicoline~|

CH3

NH2

eu Colina~|

FIGURA 78-1 Structuri chimice ale citicolinei şi colinei.

FIGURA 78-2 Căi metabolice majore pentru citicolină. Modificat de la Weiss GB. Metabolismul şi acţiunile CDP-colinei ca compus endogen şi administrat exogen ca citicolină. Life Sci. 1995;56(9):637-60.

două vârfuri cromatografice ale concentraţiilor de radioactivitate în plasmă, primul la 1 oră şi al doilea, un vârf mai mare la 24 de ore după dozare. S-a descoperit că principala cale de excreţie este prin dioxid de carbon respirator, excreţia semnificativă având loc şi prin urină (Figura 78-2). După 5 zile, 16% din doza administrată a fost recuperată, ceea ce sugerează că restul a fost încorporat în ţesuturi sau a fost disponibil pentru căi biosintetice şi biodegradative.6

Un studiu de farmacocinetică la şobolani folosind citicolină marcată cu 14C-metil a confirmat absorbţia aproape completă cu administrarea orală, biodisponibilitatea orală calculată fiind de aproximativ 92% din cea obţinută prin dozarea intravenoasă (IV). Absorbţia a fost clasificată ca lentă şi completă cu niveluri sanguine susţinute, cea mai mare fiind la aproximativ 5,5 ore după administrare. Marcarea radioactivă a constatat că citicolina şi metaboliţii săi sunt larg distribuite în ţesuturi, inclusiv distribuţia metaboliţilor la creier, confirmând capacitatea acestora de a participa la sinteza fosfolipidelor.7

Un studiu de confirmare, folosind din nou citicolina marcată radio la şobolani, a constatat că 62,8% din radioactivitatea totală a fost distribuită în ţesutul cerebral sub formă de fosfolipide, inclusiv fosfatidilcolina şi sfingomielina. Aceste rezultate au sugerat că metaboliţii citicolinei administraţi oral erau disponibili în creier pentru resinteza citicolinei endogene.8 Deşi doar un mic procent din doza totală de citicolină traversează bariera hematoencefalică sub formă de colină şi citidină, utilizarea acestor precursori în ţesutul cerebral pentru biosinteza fosfolipidelor este extrem de eficientă.

p MECANISM DE ACȚIUNE

Citicolina are mai multe mecanisme importante de acțiune, ceea ce duce la o gamă largă de efecte benefice asupra funcției neurologice. În ischemia cerebrală, citicolina acționează în primul rând prin creșterea sintezei fosfatidilcolinei, fosfolipidul primar al membranei neuronale și prin creșterea producției de acetilcolină. Administrarea orală de citicolină crește nivelurile plasmatice de colină și citidină, care sunt elemente de bază folosite pentru a restabili integritatea membranei neuronale.5

Interesant, citicolina pare să aibă efecte diferențiate asupra sintezei fosfatidilcolinei la adulții mai tineri față de adulții în vârstă. Fosfatidilcolina este un compus esențial pentru integritatea și repararea membranei celulare. În mod normal, este redusă în membranele celulelor creierului ca urmare a îmbătrânirii. Un studiu care a folosit spectroscopie de rezonanță magnetică a proteinelor pentru a măsura concentrațiile din creier ale compușilor care conțin colină citosolică înainte și după o singură doză orală de citicolină a constatat că rezonanța colinei în creierul persoanelor mai tinere a crescut, în timp ce a scăzut la subiecții mai în vârstă. S-a presupus că componenta citidină a citicolinei a îmbunătățit încorporarea colinei cerebrale în fosfatidilcolina din membrana celulelor neuronale la subiecții mai în vârstă, ceea ce a dus la scăderea.9

Capacitatea citicolinei de a stimula sinteza fosfolipidelor din creier la oameni a fost susținută în continuare de studiile care arată că subiecții sănătoși care consumau 500 mg/zi pe cale orală timp de 6 săptămâni (administrat ca Cognizin citicolină) au avut niveluri crescute de fosfodiesteri în țesutul cerebral, cum ar fi glicerofosfocolină și glicerofosfocolină și glicerofosforamina, fosfofosfată, sub formă de refosfat magnetic. spectroscopie. Aceste descoperiri au susținut capacitatea citicolinei de a crește sinteza fosfatidilcolinei.10 Constatările dintr-un studiu efectuat pe adulți sănătoși de vârstă mijlocie au confirmat aceste rezultate, dar au sugerat că creșterea metaboliților de fosfor atribuiți aportului de citicolină a fost specific regional, lobul frontal fiind locul preferat de depunere, în cele din urmă îmbunătățind energia fosfoliilor frontale și îmbunătățirea returului energetic al membranei. Această zonă a creierului contribuie la funcția de memorie prin susținerea vigilenței, a atenției și a capacității de memorie de lucru și prin reducerea oboselii mentale. Deoarece efectul citicolinei a fost cel mai proeminent în această regiune a creierului, aceasta este o explicație probabilă pentru beneficiul clinic al funcției cognitive îmbunătățite.11

Citicolina poate beneficia și mai mult pacienților care se confruntă cu ischemie prin scăderea acumulării de acizi grași liberi la locul leziunii, care apare ca urmare a leziunii și a morții celulelor neuronale. La scurt timp după inițierea ischemiei, există o creștere semnificativă a acidului arahidonic proinflamator, a glicerinelor și a acizilor grași liberi, cauzată de defalcarea membranelor neuronale. Metaboliții toxici, precum și prostaglandinele, tromboxanii și radicalii liberi se pot acumula, ceea ce duce la daune suplimentare. Studiile pe animale au arătat că administrarea intracerebrală a citicolinei înainte de inducerea ischemiei a redus creșterea acizilor grași liberi, a acidului arahidonic și a altor metaboliți toxici, atenuând deteriorarea radicalilor liberi și restabilind funcția membranei.5

Unele dovezi indică capacitatea citicolinei de a normaliza modelele de eliberare a neurotransmiţătorilor. În condiţii de hipoxie cerebrală, care există în ischemie, eliberarea de norepinefrină poate scădea, în timp ce eliberarea de dopamină poate creşte. În mai multe modele animale, sa demonstrat că citicolina inhibă afectarea eliberării neurotransmiţătorilor în condiţii hipoxice. În plus, administrarea de citicolină la şobolani ţinuţi într-o stare hipoxică cronică a redus deteriorările comportamentale şi a crescut timpul de supravieţuire. Studii suplimentare au descoperit că citicolina a putut creşte dilatarea vaselor de sânge la animalele cu leziuni ale microcirculaţiei cerebrale, crescând semnificativ fluxul sanguin cerebral.4

Citicolina prezintă efecte de restaurare neuronale, probabil prin acţiunea asupra sistemului dopaminergic al sistemului nervos central. S-a demonstrat că şobolanii cu leziuni de substanţă neagră regenerează celulele nervoase după tratamentul cu citicolină, indicând efectul său protector în această regiune. Studii suplimentare au constatat că administrarea de citicolină la şobolani a crescut sinteza dopaminei striatale. Mai multe alte investigaţii pe modele animale au adus dovezi ale capacităţii citicolinei de a îmbunătăţi căile sintetice dopaminergice.4 Acesta a fost rezultatul activării tirozinhidroxilazei şi inhibării recaptării dopaminei, care este legată de activitatea citicolinei pe căile sintetice ale fosfolipidelor. De asemenea, se ştie că citicolina are efecte asupra serotoninei şi norepinefrinei.12 Studiile la şobolani au arătat că citicolina a îmbunătăţit capacitatea de învăţare şi memorie şi a îmbunătăţit performanţa motrică şi coordonarea la şobolanii în vârstă. Aceste constatări au oferit dovezi suplimentare pentru activitatea colinergică a citicolinei.13

Mecanisme suplimentare ale efectelor neuroprotectoare ale citicolinei au fost evidenţiate în cercetările recente. Studiile au sugerat că citicolina a îmbunătăţit conservarea unei componente interne a membranei mitocondriale cunoscută sub numele de cardiolipină, care este importantă pentru păstrarea funcţiei mitocondriale. Citicolina a facilitat conservarea sfingomielinei, care promovează transducţia semnalului în celulele nervoase. Citicolina a prezentat efecte antioxidante directe, deoarece cercetările au arătat că are capacitatea de a stimula sinteza glutationului şi activitatea enzimei glutation reductază. În plus, citicolina atenuează peroxidarea lipidelor. Aceste efecte în aval pot fi atribuite funcţiei mai mari a citicolinei de atenuare a activării fosfolipazei A2, reducând astfel inflamaţia în ţesuturile neuronale şi în general.14 S-a demonstrat că citicolina are efecte supresoare directe ale radicalilor liberi, aşa cum s-a observat în modelele animale de ischemie cerebrală tranzitorie, în care citicolina a avut un efect supresor asupra generării radicalilor hidroxil15.

Citicolina poate avea un impact semnificativ asupra activităţii de remodelare a creierului. Într-un model animal, tratamentul cu citicolină a crescut semnificativ lungimea şi punctele de ramificare ale dendritelor, ceea ce a condus la o eficienţă crescută a procesării informaţiilor senzoriale.16 Acest mecanism de activitate ar putea reprezenta o parte semnificativă a funcţiilor neurorestauratoare ale citicolinei.

p APLICAŢII CLINICE

Învăţare şi memorie

Experimentele la animale şi la oameni au oferit dovezi ale capacităţii citicolinei de a promova procese cognitive importante, inclusiv capacitatea de învăţare şi funcţiile de memorie. Studiile clinice care evaluează administrarea de citicolină pentru îmbunătăţirea cognitivă au fost efectuate de câteva decenii. O revizuire a studiilor care utilizează citicolina ca tratament pentru modificările senile ale memoriei în 1991 a găsit beneficii semnificative la pacienţii cu insuficienţă cerebrală şi boală cerebrovasculară cronică.17

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost întreprins pentru a evalua efectele suplimentării cu citicolină asupra funcţiei memoriei verbale la 95 de subiecţi sănătoşi cu vârsta cuprinsă între 50 şi 85 de ani (47 femei şi 48 bărbaţi) cărora li sa administrat citicolină (500 mg oral de două ori pe zi) sau placebo timp de 3 luni. Subiecţii studiului au fost bine educaţi (în medie, 14,3 ani de studii). Testarea de bază a inclus un test de evaluare a memoriei logice, care a fost folosit pentru a clasifica pe cei cu amintiri relativ ineficiente. La sfârşitul studiului iniţial, 32 de indivizi (16 din grupul cu citicolină şi 16 din grupul placebo) din acest grup au fost recrutaţi pentru a participa la un studiu încrucişat de urmărire. Studiul iniţial a constatat că citicolina a îmbunătăţit reamintirea întârziată doar pentru cei cu memorie relativ ineficientă la începutul studiului. În studiul încrucişat de urmărire, doza de citicolină a fost crescută la 2000 mg/zi. În acest subgrup, doza mai mare de citicolină a îmbunătăţit memoria logică imediată şi întârziată.18

Un studiu încrucişat deschis, constând din 24 de persoane vârstnice fără demenţă, dar cu afectare demonstrabilă a memoriei (evaluată prin comparaţie cu 24 de subiecţi de control tineri sănătoşi), a arătat că citicolină orală (500, 1000 sau 300 mg/zi combinată cu nimodipină [90 mg/zi]) a redus semnificativ performanţa cu o eroare de memorie îmbunătăţită prin performanţa tratamentului fără dovezi. scoruri la sarcinile de reamintire a cuvintelor, amintirea imediată a obiectelor şi retragerea întârziată a obiectelor.19

Boala Alzheimer şi demenţa

Suplimentarea cu citicolină a fost bine studiată în boala Alzheimer şi demenţa vasculară. Un studiu pe 19 pacienţi (vârsta medie 66,21 ± 1,48 ani) cărora li s-a administrat citicolină pe cale orală la o doză de 1000 mg/zi timp de 30 de zile a constatat îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei cognitive la subgrupul de pacienţi cu debut precoce al bolii Alzheimer şi o tendinţă de creştere a funcţiei cognitive în grupul general, aşa cum este evaluată prin cartografierea electrică a creierului. Datele spectrale ale creierului au oferit o indicaţie că creierul pacienţilor cu Alzheimer cu debut precoce a prezentat leziuni mai mari decât cele ale pacienţilor cu Alzheimer cu debut tardiv, în timp ce ambele grupuri au avut acelaşi grad de afectare cognitivă. S-a postulat că efectele terapeutice ale citicolinei ar putea fi mediate de o îmbunătăţire a transmiterii neuronale colinergice, activarea mecanismelor de reparare pentru întinerirea membranelor neuronale, un efect de reglare asupra parametrilor asociaţi cu fluxul sanguin şi circulaţia, precum şi reglarea mai multor răspunsuri imunologice, care, dacă nu sunt controlate, ar duce la disfuncţie neuronală potenţială şi moarte celulară.

În studii ulterioare, administrarea orală de citicolină (1000 mg/zi) la 20 de pacienţi (interval de vârstă 57 până la 78 de ani) cu boală Alzheimer cu debut precoce sau tardiv a dus la îmbunătăţiri ale funcţiei mentale, în special la grupul cu debut precoce. Acest tratament de 1 lună cu citicolină a dus la o viteză crescută a fluxului sanguin de la măsurile iniţiale (evaluate prin ultrasunete Doppler transcranian) în artera cerebrală mijlocie, care s-a constatat că scade odată cu vârsta, ducând posibil la modificări neuropatologice. Efectele colinergice ale Citicolinei şi influenţa asupra producţiei de citokine ar putea explica, de asemenea, parţial beneficiile acesteia.21

Cercetătorii au investigat efectele de reglementare ale citicolinei asupra nivelului de histamină din sânge. Alterările sistemului histaminic sunt prezente în boala Alzheimer, deoarece s-au găsit niveluri ridicate în mai multe regiuni ale sistemului nervos central, lichidul cefalorahidian şi ser. Histamina poate participa, de asemenea, la procesul de îmbătrânire, cu modificări legate de histamină raportate în mai multe ţesuturi diferite, inclusiv în sistemul nervos central. Într-un studiu, la 14 persoane cu boala Alzheimer (7 cu debut precoce, 7 cu debut tardiv) li sa administrat citicolină (1000 mg/zi timp de 30 de zile). Măsurătorile histaminei din sânge au fost efectuate la momentul iniţial, la 2 ore după administrarea primei doze şi după 30 de zile de tratament cu citicolină. Toţi participanţii au experimentat o reducere acută a nivelurilor de histamină din sânge; după 30 de zile, pacienţii cu debut precoce cu Alzheimer au observat o scădere a nivelurilor sanguine de histamină de aproximativ 55% în comparaţie cu valoarea iniţială, în timp ce persoanele cu debut tardiv au observat o scădere cu 45%. Pacienţii cu debut precoce au avut în mod clar niveluri iniţiale mai mari de histamină decât pacienţii cu debut tardiv. Reducerea exceselor endogene de histamină poate sprijini funcţia cognitivă, deoarece nivelurile excesive de histamină au fost implicate în evenimentele etiopatogene din boala Alzheimer.22

Efectele administrării citicolinei (1000 mg/zi pe cale orală timp de 3 luni) au fost evaluate într-un studiu efectuat la pacienţi cu demenţă senilă (boala Alzheimer şi demenţă multi-infarct) pentru a elucida dacă nutrientul a fost capabil să restabilească funcţia imună şi să îmbunătăţească parametrii mentali. Studiul a constat din patru grupuri: subiecţi de control (n = 8), subiecţi cu debut precoce cu Alzheimer (n = 11), subiecţi cu debut tardiv (n = 7) şi subiecţi cu demenţă multi-infarct (n = 10). După 3 luni de tratament, suplimentarea cu citicolină a îmbunătăţit performanţa mentală în toate grupurile (inclusiv martorii), aşa cum a fost evaluat de mai multe instrumente standard de evaluare (inclusiv Mini-Mental State Examination şi Hamilton Rating Scale for Depression). Pacienţii cu Alzheimer cu debut precoce au prezentat niveluri crescute de interleukină-1 j la momentul iniţial. Administrarea de Citicoline a normalizat aceste niveluri în grupul cu debut precoce al bolii Alzheimer. Cercetătorii au concluzionat că citicolina a arătat beneficii la pacienţii cu demenţă senilă ca tratament restaurator şi paliativ, îmbunătăţind factorii de risc vascular, stabilizând funcţia imună şi îmbunătăţind performanţa mentală.23 Studii ulterioare au coroborat aceste efecte ale citicolinei.24

Citicolina a fost studiată în continuare într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, la 30 de pacienţi cu boală Alzheimer genotipată cu apolipoproteină-E (Apo-E).

Toţi cei 30 de participanţi au fost clasificaţi ca având demenţă uşoară până la moderată. Citicolina (1000 mg/zi oral) sau placebo au fost administrate zilnic timp de 12 săptămâni, iar eficacitatea sa a fost evaluată în continuare pe baza genotipului Apo-E al fiecăruia dintre indivizi. Dezvoltarea anumitor simptome ale bolii Alzheimer este corelată cu diferite genotipuri Apo-E. Rezultatele studiului au arătat că impresia clinică bazată pe interviu asupra scorurilor de schimbare s-a înrăutăţit semnificativ în grupul placebo, în timp ce a fost observată o tendinţă clară de îmbunătăţire în grupul cu citicolină. La acei indivizi care poartă alela s4 a Apo-E (Apo-E4), sa constatat că citicolina induce îmbunătăţiri semnificative asupra subscalei funcţiei cognitive a scalei de evaluare a bolii Alzheimer. În plus, s-au găsit îmbunătăţiri semnificative statistic în scorurile scalei de evaluare a bolii Alzheimer cu administrarea de citicolină la subgrupul de pacienţi cu Apo-E4 cu deteriorare cognitivă uşoară (aşa cum a fost evaluat prin scorurile Global Deterioration Scale mai mici de 5). O creştere generală a vitezei fluxului sanguin cerebral a fost observată şi cu citicolină în comparaţie cu placebo, în timp ce modificări benefice au fost observate în continuare în activitatea bioelectrică a creierului.25

Boala Parkinson

Citicolina poate beneficia, de asemenea, persoanelor cu boala Parkinson. Citicolina a fost administrată prin injecţie intramusculară (IM) la 20 de pacienţi (cu vârsta cuprinsă între 52 şi 76 de ani) la o doză de 1000 mg/zi timp de 15 zile, urmată de 500 mg/zi pentru o perioadă suplimentară de 15 zile. (Toţi aceşti pacienţi au primit levodopa singur sau în combinaţie cu alte medicamente înainte şi în timpul studiului.) Pacienţii au avut scoruri îmbunătăţite pe scara de evaluare Columbia (unul dintre mai multe instrumente de evaluare validate şi de încredere pentru dizabilităţi în boala Parkinson26) cu 7,3% şi au avut, de asemenea, îmbunătăţiri măsurabile ale rigidităţii, timpului de mers 10 metri, timpului de întoarcere a testului, scorului. Rezultatele unei autoevaluări au arătat că simptomatologia a fost îmbunătăţită la 15 din cei 20 de pacienţi, incluzând îmbunătăţiri ale vorbirii, mersului, posturii, tremorului, agilităţii şi încetinirea mişcărilor. Cinci pacienţi au prezentat îmbunătăţiri minore ale discineziei; cu toate acestea, aceasta a fost altfel neafectată de tratamentul cu citicolină.27

În plus, citicolina are un efect de economisire a levodopa şi o capacitate de a creşte sinteza dopaminei. Un studiu cu 85 de pacienţi cu boala Parkinson a fost repartizat aleatoriu în două grupuri: pacienţii au primit fie doza obişnuită de levodopa (în medie 381 mg/zi), fie jumătate din doza obişnuită (în medie 196 mg/zi). Ambelor grupuri li s-au administrat simultan 1200 mg citicolină (400 mg oral de trei ori pe zi); s-a constatat că grupul care consuma jumătate din doza obişnuită de levodopa plus citicolină a avut îmbunătăţiri semnificative în săptămâna 6 (care a fost sfârşitul celei de-a patra săptămâni de administrare a citicolinei) pe Scala de evaluare Webster, o măsură a simptomelor neurologice şi clinice. Acest studiu a indicat că citicolina are capacitatea de a compensa reducerea dozei de levodopa, contribuind potenţial la o reducere a efectelor secundare asociate cu utilizarea pe termen lung a levodopa.28

Un studiu similar a fost efectuat pe 30 de persoane cu boala Parkinson, în care participanţii au fost trataţi cu levodopa şi au primit concomitent 500 mg de citicolină prin injecţie IM zilnic timp de 30 de zile. Au fost observate îmbunătăţiri semnificative ale semnelor neurologice (inclusiv îmbunătăţiri moderate ale expresiei faciale şi abilităţilor digitale şi îmbunătăţiri marcate ale capacităţii de a se ridica dintr-o poziţie aşezată, postură şi mers), precum şi îmbunătăţirea anumitor parametri electrofiziologici. O creştere a discineziei a fost observată ca efect secundar în acest grup. În a doua fază a studiului, doza de levodopa a fost redusă cu o treime. Această scădere a restabilit incidenţa diskineziei la nivelurile pre-tratament, în timp ce răspunsul terapeutic a rămas stabil.29

Un studiu suplimentar dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat, în care citicolină (500 mg/zi IM) sau placebo a fost administrat la 30 de pacienţi cu boala Parkinson deja trataţi cu levodopa şi un inhibitor de dopa decarboxilază, a constatat că citicolina a indus îmbunătăţiri ale bradikineziei. A existat o îmbunătăţire cu 26,97% faţă de valoarea de bază pe Scala de evaluare Webster. Această îmbunătăţire a fost foarte semnificativă din punct de vedere statistic în comparaţie cu valoarea iniţială şi în comparaţie cu placebo. De asemenea, s-au observat îmbunătăţiri semnificative ale rigidităţii cu tratamentul cu citicolină, în timp ce nu s-a produs o astfel de îmbunătăţire cu placebo.30

Accident vascular cerebral şi ischemie cerebrală

Mai multe studii au arătat beneficii pozitive cu administrarea de citicolină în accident vascular cerebral şi ischemie cerebrală. Cercetătorii au efectuat un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, pentru a evalua eficacitatea administrării citicolinei la pacienţii cu infarct cerebral acut. Studiul a constat din 272 de pacienţi japonezi cu un diagnostic confirmat de infarct cerebral şi un nivel uşor până la moderat de conştienţă afectat. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi citicolină (1000 mg/zi IV) sau placebo timp de 14 zile. Când a fost evaluat în zilele 7 şi 14, tratamentul cu citicolină a dus la îmbunătăţiri semnificative ale nivelului de conştienţă şi ale stării neurologice la pacienţii cu AVC acut.31

Un al doilea studiu multicentric, randomizat, desfăşurat în Statele Unite (Studiul de tratament al AVC cu Citicoline din SUA) a dat, de asemenea, rezultate pozitive la pacienţii cu AVC acut. Tratamentul iniţial a fost început în 24 de ore de la debutul accidentului vascular cerebral şi a continuat pe cale orală timp de 6 săptămâni. Au fost stabilite trei grupuri de doze de citicolină (500, 1000 sau 2000 mg/zi) în plus faţă de grupul placebo. Indicele Barthel a fost utilizat ca măsură de rezultat primară pentru a evalua îmbunătăţirea funcţională. În grupul cu 500 mg/zi cu citicolină, cota de ameliorare a fost de 2,0, iar în grupul cu 2000 mg/zi, raportul a fost de 2,1, ceea ce înseamnă că indivizii din aceste grupuri au avut de două ori mai multe şanse să obţină scoruri Barthel mai mari decât cei din grupul placebo. În general, rezultatele au arătat că citicolina (grupuri de 500 sau 2000 mg/zi) a îmbunătăţit semnificativ recuperarea funcţională după 6 săptămâni de tratament, comparativ cu placebo, aşa cum a fost evaluat la vizita de urmărire de 12 săptămâni. Interesant, grupul care a luat 1000 mg/zi de citicolină nu a arătat un beneficiu comparabil în acest studiu. Acesta a fost un rezultat nedumerit, deoarece toate caracteristicile de bază

ale fiecărui grup au fost în esenţă identice, cu excepţia greutăţii, care a fost mai mare în acest grup decât în celelalte grupuri de tratament. Autorii au postulat că acest lucru ar fi putut juca un rol în rezultat.32

Un studiu multicentric randomizat controlat cu placebo (RCT) la pacienţii cu accident vascular cerebral acut (Scala Stroke a Institutului Naţional de Sănătate [NIH] scoruri mai mari de 5) cărora li sa administrat o doză orală de citicolină (500 mg/zi) timp de 6 săptămâni nu a găsit beneficii pentru recuperarea accidentului vascular cerebral, spre deosebire de studiile anterioare. Cu toate acestea, un factor de confuzie semnificativ ar fi putut afecta analiza. Mai mulţi participanţi cu accidente vasculare cerebrale mai uşoare, după cum a fost evaluat de criteriile NIH, au ajuns să populeze braţul placebo al studiului, ceea ce probabil a afectat negativ capacitatea de a vedea un efect de tratament al citicolinei.33

Un RCT multicentric mai mare de fază III a evaluat eficacitatea citicolinei în doze mari (2000 mg/zi timp de 6 săptămâni) pentru recuperarea accidentului vascular cerebral. Acest studiu a inclus recrutare din 118 centre de accident vascular cerebral din care 899 de pacienţi au fost randomizaţi pentru a primi citicolină sau placebo. Spre deosebire de studiile anterioare care au evaluat eficacitatea citicolinei la pacienţii cu AVC moderat, acest studiu a recrutat participanţi cu scoruri NIH Stroke Scale de 8 sau mai mari, desemnând accidente vasculare cerebrale mai severe. Punctul final principal al acestui studiu a fost o comparaţie a proporţiei de indivizi cu o îmbunătăţire de 7 sau mai multe puncte pe Scala NIH Stroke, aşa cum a fost evaluată în săptămâna 12. Deşi nu s-au observat diferenţe semnificative între grupurile care utilizează Scala NIH Stroke, s-a observat un beneficiu pentru citicolină pe indicele Barthel la 6 săptămâni, deoarece grupul a revenit la proporţia de bază semnificativ mai mare.

Hazama şi colab.35 au efectuat un studiu dublu-orb, controlat cu placebo în 1980, pentru a evalua impactul administrării de citicolină ca adjuvant la reabilitarea regulată în recuperarea post-accident vascular cerebral după hemiplegie. Citicolina a fost administrată o dată pe zi timp de 8 săptămâni pacienţilor care continuau reabilitarea, care au fost repartizaţi într-unul din trei grupuri: grupul cu doză mare de citicolină (1000 mg/zi IV), grupul cu doză mică de citicolină (250 mg/zi IV) sau placebo (soluţie salină izotonică). Gama de mişcare a articulaţiilor membrelor superioare şi inferioare a fost evaluată la intervale pe parcursul studiului, la fel ca şi simptomele subiective, semnele neurologice şi simptomele mentale. S-au observat îmbunătăţiri semnificative în recuperarea funcţională la membrul superior în toate grupurile, cu îmbunătăţiri dependente de doză observate în ambele grupuri cu citicolină, care au fost semnificativ superioare placebo până în săptămâna 8. Nu s-au observat diferenţe semnificative între grupurile la membrul inferior, deşi ambele grupuri cu citicolină au arătat o rată de îmbunătăţire uşor mai mare în comparaţie cu placebo35.

Citicolina a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, format din 92 de pacienţi cu afecţiuni cerebrovasculare cronice. Pacienţii au primit citicolină (1000 mg/zi IM) sau placebo pentru două cicluri de tratament a câte 4 săptămâni fiecare, cu un interval

de 1 săptămână între cicluri. Rezultatele studiului au arătat că citicolina a îmbunătăţit semnificativ capacitatea de atenţie prin scăderea numărului de răspunsuri greşite la testul Toulouse-Pieron pentru stimuli nonverbali. Mai mult, s-a observat o îmbunătăţire constantă şi progresivă cu tratamentul cu citicolină la testele de memorie şi la evaluările emoţionale şi comportamentale.36

Sa constatat că tratamentul cu citicolină al pacienţilor cu infarct cerebral hemoragic, netraumatic, îmbunătăţeşte recuperarea forţei musculare asociată cu recuperarea. Un studiu randomizat dublu-orb realizat cu 32 de subiecţi din studiu împărţiţi între cei cărora li s-a administrat 250 mg de citicolină IV de două ori pe zi sau un placebo timp de 14 zile a arătat că, în comparaţie cu valoarea iniţială, forţa musculară în grupul cu citicolină a crescut semnificativ mai mult decât în grupul care a primit placebo.37

Un editorial publicat în Journal of Neurological Sciences a descris concluziile unei meta-analize (publicată în revista Stroke în 2002), care a declarat că citicolina este primul agent neuroprotector eficient din punct de vedere clinic în accidentul vascular cerebral ischemic. Acest editorial semnificativ a recomandat ca citicolina să fie agentul de alegere în studiile de terapie combinată pentru accident vascular cerebral cu agenţi trombolitici, datorită nivelului său ridicat de siguranţă şi eficacitate în promovarea recuperării din afecţiunile ischemice38. În cele din urmă, cercetătorii au inclus 14 studii în revizuirea lor. Analiza lor a studiilor care au îndeplinit criteriile de includere specificate a arătat că citicolina a arătat beneficii pentru îmbunătăţirea funcţiei de memorie şi a comportamentului la persoanele în vârstă cu tulburări cerebrale cronice.39

Leziuni traumatice ale capului

Cercetările asupra efectelor benefice ale citicolinei pentru leziunile traumatice ale capului şi contuzii au fost în desfăşurare de câţiva ani. Leziunile creierului scad producţia de fosfolipide ale membranei celulare, rezultând o acumulare de apă intracelulară, ducând la edem citotoxic şi o posibilă deteriorare a barierei hematoencefalice. Citicolina poate avea beneficii terapeutice în aceste condiţii, deoarece este un precursor pentru sinteza fosfolipidelor membranare neuronale. Un studiu randomizat, unic-orb, care a evaluat utilizarea citicolinei IV (1 g la fiecare 6 ore timp de 2 zile, urmată de 1 g la fiecare 8 ore în a treia şi a patra zi) în plus faţă de terapia convenţională la 216 pacienţi cu leziuni craniene severe sau moderate, a constatat că citicolina este superioară terapiei convenţionale în monoterapie - după cum a fost evaluat de Scala Glasgow după 3 luni. Citicolina a arătat, de asemenea, o tendinţă de scurtare a şederii în spital pentru pacienţii cu leziuni grave ale capului, îmbunătăţind în acelaşi timp simptomele motorii, cognitive şi mentale.40 Autorii au citat cercetări anterioare privind citicolina în tratarea leziunilor craniene moderate până la severe, care au arătat că citicolina a crescut şansele de recuperare la o afecţiune nedependentă (inclusiv capacitatea de a merge pe jos) şi a îmbunătăţi calitatea vieţii de zi cu zi. Citicolina a îmbunătăţit, de asemenea, nivelurile de conştienţă evaluate la 60 de zile după accidentare la pacienţii cu comă traumatică şi a redus procentul de pacienţi care prezintă semne neurologice focale la 60 şi 90 de zile după leziune.40

Terapia cu citicolină poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea simptomelor postconmoţionale. Într-un studiu randomizat cu 14 adulţi tineri (vârsta medie de 25 de ani în grupul cu citicolină şi 20 de ani în grupul placebo) cu leziuni la cap uşoare până la moderate, participanţilor li s-a administrat 1 g de citicolină pe cale orală sau un placebo. Evaluările au inclus teste ale funcţiei memoriei, fluenţei şi atenţiei. Deşi rezultatele la 1 lună nu au atins o semnificaţie statistică, grupul căruia i s-a administrat citicolină a avut tendinţa către o îmbunătăţire mai mare în mai multe categorii la vizita de urmărire, inclusiv îmbunătăţiri ale memoriei de recunoaştere şi incidenţă scăzută a durerilor de cap, ameţeli şi tinitus.41

Un articol de revizuire care examinează studiile cu citicolină pentru tratamentul leziunilor traumatice ale capului, inclusiv la copii de la vârsta de 5 ani, a susţinut beneficiile terapiei cu citicolină pentru îmbunătăţirea semnelor şi simptomelor neurologice, a nivelului de conştienţă şi îmbunătăţirea recuperării şi facilitarea îmbunătăţirilor electroencefalografice. Revizuirea a evidenţiat mai multe studii referitoare la pacienţii cu comă traumatică trataţi cu citicolină, care au condus la o mai bună recuperare a funcţiei motorii şi a capacităţii de mers pe jos în comparaţie cu placebo. Rezultatele generale ale acestor studii au indicat că tratamentul cu citicolină a redus durata comei şi incidenţa şi severitatea deficitelor mentale şi motorii asociate cu leziuni traumatice ale capului. De asemenea, sa demonstrat că citicolina este sigură şi bine tolerată la populaţiile de pacienţi din mai multe intervale de vârstă şi cu diferite tipuri de leziuni traumatice ale capului.42

P SĂNĂTATEA OCHILOR ŞI FUNCŢIA VIZUALĂ

Mai multe studii cu citicolina au aratat efecte benefice asupra sanatatii ochilor, in special in cazurile de ambliopie si glaucom. Ambliopia, sau ochiul leneş, este cauza principală a scăderii acuităţii vizuale la copii, ceea ce duce la o percepţie slabă a profunzimii. Glaucomul este o cauză principală de orbire la adulţii din SUA şi este un grup de afecţiuni care duc la deteriorarea nervului optic, de obicei ca urmare a presiunii intraoculare crescute.

Ambliopia

Un studiu deschis şi un studiu pilot dublu-orb de urmărire au fost efectuate pentru a evalua posibilele beneficii ale terapiei cu citicolină la pacienţii cu ambliopie. Studiul deschis a constat din 50 de pacienţi (vârsta medie, 16,6 ani) cărora li sa administrat citicolină (1000 mg/zi IM) timp de 15 zile. Acuitatea vizuală a ambilor ochi a fost testată la 1 săptămână după iniţierea tratamentului şi continuând la intervale săptămânale în prima lună, iar apoi lunar pentru încă 6 până la 18 luni. Pentru partea dublu-orb a studiului, 10 pacienţi au fost împărţiţi în 2 grupuri: 1 grup a primit citicolină (1000 mg/zi IM), iar celălalt grup a primit placebo. Citicolina a îmbunătăţit acuitatea vizuală la 92% dintre pacienţii din studiul deschis. S-au observat îmbunătăţiri atât la nivelul sunetului, cât şi al ochilor ambliopic şi au fost foarte semnificative din punct de vedere statistic. În studiul dublu-orb, s-au observat îmbunătăţiri semnificative între grupuri, grupul cu citicolină prezentând o acuitate vizuală îmbunătăţită.43

Un alt studiu cu citicolină a avut loc pe 45 de copii cu ambliopie cu vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani. Participanții au fost împărțiți în trei grupuri de tratament: grupul A a primit 500 mg de citicolină zilnic prin injecție IM timp de 10 zile la fiecare 6 luni; grupul B a primit aceeași doză de citicolină ca și grupul A în combinație cu 1 oră de ocluzie (a ochiului sunet) pe zi; iar grupul C a primit zilnic terapie de ocluzie singur. Deși acuitatea vizuală sa îmbunătățit în toate grupurile la sfârșitul perioadei de tratament, sa constatat că tratamentul cu citicolină sporește efectul terapiei de ocluzie. Acuitatea vizuală s-a îmbunătățit la 73% dintre participanții din grupul A, 86,6% din grupul B și 66,6% din grupul C.44

Un studiu deschis cu citicolină orală (800 până la 1200 mg/zi de citicolină în funcție de greutatea corporală timp de 30 de zile) plus terapie cu ocluzie parțială la 61 de copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani) a constatat că citicolina a contribuit la stabilizarea câștigurilor obținute în timpul perioadei de tratament atunci când a fost evaluată la vizita de urmărire de 60 de zile după tratament. Cei care au primit numai terapie cu ocluzie au arătat o scădere a creșterii acuității vizuale la 60 de zile de urmărire, în timp ce cei din grupul cu citicolină au menținut câștigurile obținute cu terapia cu ocluzie.45

Citicolina influențează probabil îmbunătățirea acuității vizuale la persoanele ambliopice prin stimularea disponibilității mai multor neurotransmițători și neuromodulatori. De asemenea, îmbunătățește activitatea dopaminei endogene, îmbunătățind în același timp aspectele vasculare ale funcției neurologice.46

Glaucom

Un studiu clinic randomizat care evaluează efectele citicolinei la 40 de pacienți cu glaucom cu unghi deschis, cărora li s-au administrat fie injecții IM zilnice care conțin 1000 mg de citicolină, fie placebo timp de 60 de zile, a constatat că citicolina a îmbunătățit semnificativ potențialul evocat vizual (o măsură a activității bioelectrice a cortexului vizual ca răspuns la stimulii vizuali) și a evaluării funcției vizuale-electroretinografice. straturile retiniene cele mai interne) parametrii comparativ cu placebo. Pacienții din grupul cu citicolină au fost apoi împărțiți în două grupuri de vârstă, după o perioadă de eliminare de 120 de zile. Într-unul dintre aceste grupuri, perioada de eliminare a fost prelungită cu încă 120 de zile, în timp ce al doilea grup a primit un tratament suplimentar de 60 de zile cu citicolină. Acest al doilea grup a arătat îmbunătățiri suplimentare ale potențialului evocat vizual și ale parametrilor electroretinografici, indicând capacitatea citicolinei de a îmbunătăți funcția retinei și răspunsul cortical vizual la pacienții cu glaucom.47

Un RCT dublu-orb care evaluează beneficiile citicolinei la pacienții cu glaucom a confirmat că administrarea de citicolină timp de 60 de zile (1000 mg/zi IM) a fost superioară placebo și a îmbunătățit semnificativ funcția retinei și răspunsurile bioelectrice corticale. Acest studiu special a inclus o analiză de 8 ani de date de urmărire.48

O revizuire care examinează mecanismele potențiale prin care citicolina își exercită influența benefică la pacienții cu glaucom a teoretizat că capacitatea citicolinei de a îmbunătăți sinteza fosfatidilcolinei și a altor fosfolipide din membrană celulară a fost un

factor major de îmbunătăţire. Glaucomul este considerat o boală neurodegenerativă în care patologia se extinde la celulele ganglionare retiniene. Moartea acestor celule este probabil un rezultat al mecanismelor apoptotice. Îmbunătăţirea sintezei fosfatidilcolinei ca urmare a aportului de citicolină a contracarat mecanismele apoptotice neuronale asociate cu glaucomul şi a conferit neuroprotecţie.49

Neuropatia optică ischemică

Neuropatia ischemică nonarteritică este un eveniment ischemic ireversibil asociat cu nervul optic intraocular. Afecţiunea apare în mod acut şi nedureros, dar induce o pierdere a acuităţii vizuale şi a câmpului vizual. Într-un studiu pilot conceput pentru a evalua efectul citicolinei asupra acestei afecţiuni, 26 de pacienţi cu un istoric de cel puţin 6 luni de neuropatie optică ischemică nonarteritică au fost împărţiţi în două grupuri: unul a primit tratament constând din citicolină orală (1600 mg/zi) timp de 60 de zile, în timp ce al doilea grup nu a primit niciun tratament. După ciclul de tratament de 60 de zile, a existat o perioadă de spălare de 120 de zile. După aceasta, a fost instituită o a doua perioadă de tratament cu citicolină timp de 60 de zile în grupul iniţial cu citicolină. Un al treilea grup de 14 subiecţi sănătoşi de vârstă potriviţi au furnizat date de control. La sfârşitul tratamentului, s-au observat îmbunătăţiri semnificative din punct de vedere statistic ale potenţialului evocat vizual, acuităţii vizuale şi parametrilor electroretinografici model în grupul cu citicolină în comparaţie cu valorile pretratament, în timp ce nu au fost observate astfel de modificări la grupul netratat de subiecţi cu neuropatie ischemică nonarteritică.50

P APLICAȚII CLINICE EMERGENȚE

Abuzul de substanţe

Citicolina a fost considerată ca un tratament adjuvant pentru dependenţa de cocaină de către cercetătorii din domeniu în ultimii ani. Justificarea utilizării sale provine din capacitatea citicolinei de a repara membranele neuronale, care sunt deteriorate de consumul de cocaină, şi din capacitatea sa de a creşte nivelul de dopamină a sistemului nervos central, atenuând pofta de cocaină şi alte substanţe abuzate.51

Un mic studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 14 subiecţi cu antecedente de dependenţă de cocaină, a constatat că citicolina orală (500 mg de două ori pe zi timp de 14 zile) nu a provocat evenimente adverse şi, de asemenea, a atenuat unele măsuri ale poftei de cocaină şi consumului de droguri.52

Un experiment suplimentar pe opt utilizatori ocazional sănătoşi de cocaină a investigat influenţa pretratamentului cu citicolină asupra efectelor cardiovasculare şi comportamentale induse de cocaină şi asupra nivelurilor plasmatice de cocaină. Principala măsură de rezultat a fost de a determina siguranţa administrării concomitente de citicolină cu cocaină. Deoarece citicolina nu a avut un impact negativ asupra efectelor cardiovasculare asociate cu consumul acut de cocaină, s-a presupus că utilizarea citicolinei la această populaţie de pacienţi este sigură. Deşi citicolina nu a blocat efectele subiective acute ale consumului de cocaină, consumatorii de cocaină au experimentat o incidenţă mare a

evenimentelor cerebrovasculare majore. Astfel, autorii au speculat că citicolina ar putea juca un rol în atenuarea acestor consecinţe nedorite ale consumului de cocaină, deşi sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga aceste beneficii potenţiale.53

Persoanele cu tulburare bipolară prezintă un risc crescut de abuz de substanţe, consumul de cocaină fiind deosebit de comun în această afecţiune. Atât tulburarea, cât şi consumul de cocaină sunt asociate cu simptome de dispoziţie şi deficite cognitive. Având în vedere aceste aspecte comune, a fost efectuat un RCT dublu-orb de 12 săptămâni pentru a evalua impactul suplimentării cu citicolină asupra a 44 de persoane cu tulburare bipolară şi dependenţă de cocaină. Citicolina a dus la o îmbunătăţire a unor aspecte ale memoriei declarative. Cu toate acestea, nu au fost observate dovezi pentru proprietăţile antidepresive cu utilizarea citicolinei. A existat, de asemenea, o probabilitate semnificativ mai mică ca un test de urină pozitiv pentru cocaină la sfârşitul studiului în grupul cu citicolină.54

Boală Infecţioasă

Un articol publicat recent a evidenţiat rolul pe care citicolina îl poate juca ca agent terapeutic adjuvant pentru tratamentul bolilor care decurg dintr-o etiologie infecţioasă. Patologia bolilor infecţioase implică dereglarea răspunsului imun al gazdei. Deşi tratamentele disponibile în prezent vizează agentul infecţios, ele fac puţin pentru a aborda anomaliile neurologice concurente. Aceste consecinţe, dacă nu sunt abordate, conduc la o eventuală mortalitate într-un procent mare de cazuri. În cazul malariei cerebrale, studiile au evidenţiat inflamaţia endotelială indusă de citokine şi bariera hematoencefalică compromisă ca factori patologici majori care conduc la semnele şi simptomele neurologice asociate. Ischemia este un mare mecanism de bază pentru afectarea sepsisului, precum şi a malariei cerebrale. Deoarece aceste probleme de bază sunt similare cu afecţiuni precum accidentul vascular cerebral şi infarctul miocardic, este probabil ca citicolina să beneficieze aceşti pacienţi ca tratament adjuvant pentru sechelele de sepsis şi malarie cerebrală.2

Controlul poftei de mâncare şi saţietate

Având în vedere capacitatea citicolinei de a îmbunătăţi funcţia cognitivă, de a conferi neuroprotecţie şi de a sprijini efectele neuroregenerative şi de acţiunea sa de a susţine activitatea dopaminergică în creier, cercetătorii au investigat potenţialul administrării de citicoline pentru controlul apetitului şi promovarea saţietăţii. În acest studiu special, efectul suplimentării orale cu citicolină (ca Cognizin citicolină, 2000 mg/zi) timp de 6 săptămâni a fost evaluat prin imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională pentru a elucida răspunsurile cortico-limbice la imaginile diferitelor alimente, împreună cu evaluările subiective ale apetitului şi măsurile de greutate. Au fost incluşi şaisprezece adulţi sănătoşi (interval de vârstă de 40 până la 57 de ani şi un interval de indice de masă corporală de 20,1 până la 38,6 kg/m2).

în studiu. Opt participanţi au fost repartizaţi unui grup cu doză mică de citicolină (500 mg/zi), iar ceilalţi opt au fost repartizaţi grupului cu doză mare (2000 mg/zi). Rezultatele studiului au indicat că auto-evaluarea apetitului a scăzut semnificativ între vizitele în

ambele grupuri, amploarea declinului în grupul cu doze mari atingând semnificaţia statistică. Nu s-au observat diferenţe semnificative între grupuri pentru amploarea modificării greutăţii. Grupul cu doze mari de citicolină a arătat, de asemenea, o activare mai mare în cortexul orbitofrontal lateral drept şi amigdalei stângi în timpul percepţiei vizuale a alimentelor bogate în calorii decât grupul cu doză mică atunci când a fost evaluat prin imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională. Acest lucru ar putea indica faptul că dozele mari de citicolină duce la suprimarea poftei de mâncare şi la senzaţii de saţietate prin creşterea capacităţii de răspuns a acestor regiuni la imaginile alimentelor bogate în calorii.55

Sănătate mintală

Influenţa Citicolinei asupra capacităţii cognitive şi a sănătăţii neurologice, inclusiv activitatea modulatoare asupra producţiei şi funcţiei neurotransmiţătorilor, o fac o alegere logică pentru susţinerea sănătăţii mintale. Un studiu mic a evaluat efectul administrării citicolinei la opt pacienţi cu depresie (500 mg/zi IM, ca 300 mg la 8 dimineaţa şi 200 mg la 5 pm) timp de 21 de zile sau mai mult. În ziua precedentă începerii tratamentului, a fost măsurat hormonul de creştere plasmatic, nivelurile cărora au indicat o secreţie redusă de hormon de creştere la aceşti pacienţi. S-au observat îmbunătăţiri semnificative la şapte din opt participanţi (tratamentul a fost întrerupt la un participant din cauza unei tendinţe suicidare observate) atunci când a fost evaluat folosind Scala de evaluare Hamilton pentru depresie. Deşi studiul a fost mic, rezultatele au indicat potenţialul de beneficiu semnificativ al terapiei cu citicolină la persoanele depresive.56

Un studiu preliminar a luat în considerare tratamentul combinat de citicolină cu galantamina pentru pacienţii schizofrenici. Dovezile au sugerat că receptorii de colină nicotinici a7 au o funcţionalitate scăzută în schizofrenie. Citicolina furnizează colină, care este un cunoscut agonist al receptorului de colină nicotinic a7. Galantamina este un modulator al funcţiei receptorului de colină nicotinic a7 şi a fost utilizată pentru a îmbunătăţi eficienţa legării colinei la aceşti receptori. Şase pacienţi schizofrenici care consumau 2 g de citicolină în combinaţie cu 24 mg de galantamina zilnic au participat la acest studiu pilot deschis de 12 săptămâni. Combinaţia a fost bine tolerată de către toţi participanţii, având loc efecte secundare tranzitorii (toate s-au rezolvat în câteva zile), inclusiv simptome gastrointestinale, neliniște și sincopă. Nu au apărut evenimente sau simptome cardiovasculare, cinci dintre cei şase participanţi având valori mai mici decât valoarea iniţială a tensiunii arteriale diastolice la sfârşitul studiului. Îmbunătăţirile au fost observate la cinci din şase pacienţi pe inventarul Clinical Global Impressions şi pe Scala pentru sindromul pozitiv şi negativ. Scorurile Scalei Sindromului Pozitiv şi Negativ Total şi scorurile Scalei de severitate Clinical Global Impressions au scăzut pe parcursul perioadei de studiu, oferind rezultate încurajatoare, sugerând că terapia combinată a fost potenţial eficientă.57

P SIGURANȚĂ ŞI DOZARE

Investigaţiile clinice cu citicolină au evidenţiat un profil de siguranţă favorabil, cu puţine raportări de evenimente adverse majore. Cele mai frecvente rapoarte adverse au fost legate de tulburări digestive. De asemenea, s-a constatat că citicolina are o lipsă de evenimente adverse semnificative la copii, aşa cum demonstrează utilizarea sa în studiile clinice cu subiecţi pediatrici cu ambliopie44 şi copii cu leziuni traumatice ale capului42.

Citicolina a fost supusă mai multor evaluări toxicologice la mai multe specii de animale şi s-a dovedit a avea un nivel ridicat de siguranţă. Au fost efectuate studii de toxicitate orală acută cu o singură doză la şoareci şi şobolani, cu o doză letală medie de 27,14 g/kg la şoareci şi 18,5 g/kg la şobolani. Testele de toxicitate orală cronică la câini (1,5 g/kg pe zi timp de 6 luni) şi studiile de dozare intraperitoneală subcronică la şobolani (1 g/kg pe zi timp de 12 săptămâni) nu au arătat semne anormale.12

Un studiu acut de 14 zile şi o evaluare a toxicităţii subcronice de 90 de zile a Citicolinei Cognizin la şobolani au arătat că suplimentul a fost bine tolerat. În studiul de 14 zile, o singură doză de 2000 mg/kg nu a arătat nicio anomalie, iar în studiul cu doze orale repetate de 90 de zile, dozele de 100, 350 şi 1000 mg/kg pe zi nu au dus la nicio mortalitate la animale. La şobolanii masculi, s-au observat creşteri uşoare ale creatininei serice în cele două grupuri cu cea mai mare doză, în timp ce la şobolanii femele, s-a observat o creştere legată de doză a mineralizării tubulare renale şi a fost atribuită unei creşteri a aportului de fosfor ca urmare a consumului ridicat de citicolină. Mineralizarea la femelele de şobolan de laborator a tuturor tulpinilor utilizate universal este o constatare incidentală obişnuită ca urmare a scăderii raportului calciu/fosfor din dietă. Deoarece citicolina produce o cantitate semnificativă de fosfor – influenţând astfel raportul calciu/fosfor – această constatare nu a fost neaşteptată.58

A fost publicat recent un studiu de supraveghere a medicamentelor care examinează eficacitatea şi siguranţa aportului oral de citicolină în accidentul vascular cerebral ischemic acut. Studiul pe 4191 de pacienţi coreeni a confirmat un nivel ridicat de siguranţă pentru citicolină (500 până la 4000 mg/zi timp de 6 săptămâni sau mai mult) cu o incidenţă de 37 de evenimente adverse la 31 de pacienţi (doar 0,73% dintre pacienţi au prezentat evenimente adverse). Evenimentele adverse la toţi, cu excepţia unuia dintre cei 31 de pacienţi, nu au prezentat nicio relaţie cu administrarea de citicolină. Treizeci şi doi dintre cei 37 (aproape 84%) de pacienţi au raportat evenimente rezolvate în medie în 9 zile după debut. În plus, nu au fost observate efecte legate de doză ale citicolinei asupra apariţiei evenimentelor adverse. Cele mai frecvente efecte secundare au inclus plângeri minore legate de sistemul nervos (n = 8) (amorţeală, dureri de cap, senzaţii de furnicături) urmate de simptome gastrointestinale (n = 5) (disconfort abdominal, diaree).59

Dozarea eficientă a citicolinei pe baza datelor din studiile clinice variază de la 500 la 2000 mg/zi. Pe baza dovezilor din studiile efectuate la copii cu vârsta de până la 5 ani,42,44 citicolina este sigură pentru utilizare la copii şi la adulţi. La copii au fost utilizate doze orale de până la 1200 mg/zi.45 Studiile care au utilizat doze orale, IM şi IV de citicolină la copii şi adulţi, cu apariţia minimă a evenimentelor adverse, au afirmat nivelul ridicat de siguranţă al acestuia.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Citicolina are un efect de economisire a levodopei, potențandu-i beneficiile și reducând anumite efecte secundare asociate consumului de levodopa pe termen lung.28"30.

P CONCLUZII

Citicolina este un compus nou cu un spectru foarte larg de beneficii în condițiile asociate cu simptome de disfuncție neurologică. Citicolina acționează la mai multe niveluri pentru a susține și menține sănătatea neuronală și funcția cognitivă optimă. Citicolina promovează funcțiile colinergice și dopaminergice și susține sinteza fosfolipidelor și încorporarea în membranele celulare. Citicolina îmbunătățește mecanismele antioxidante din organism, în timp ce suprimă efectele dăunătoare ale radicalilor liberi asupra țesutului neural. De asemenea, promovează activitățile antiinflamatorii și optimizează modelele asociate cu eliberarea de neurotransmițători. Având în vedere activitatea sa pe scară largă asupra țesutului neural, citicolina ar trebui considerată un agent terapeutic cuprinzător pentru susținerea sănătății creierului.

REFERINȚE

Secades JJ, Lorenzo JL. Citicoline: revizuire farmacologică și clinică, actualizare 2006. Metode Găsiți Exp Clin Pharmacol. 2006;28(Suppl B):1-56.

Jambou R, El-Assaad F, Combes V, et al. Citicolina (CDP-colină): ce rol în tratamentul complicațiilor bolilor infecțioase. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:1467-1470.

Higdon J, Drake VJ. Institutul Linus Pauling de la Universitatea de Stat din Oregon. Colina. http:// lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/ colina. Accesat 06.04.2010.

Weiss GB. Metabolismul și acțiunile CDP-colinei ca compus endogen și administrat exogen ca citicolină. Life Sci. 1995;56:637-660.

D'Orlando KJ, Sandage BW. Citicolina (CDP-colină): mecanisme de acțiune și efecte în leziunile cerebrale ischemice. Neurol Res. 1995;17:281-284.

Dinsdale JR, Griffiths GK, Rowlands C, et al. Farmacocinetica CDP-colinei 14C. Arzneimittelforschung. 1983;33:1066-1070.

Agut J, Font E, Sacristan A, et al. Biodisponibilitatea metil-14C CDP-colinei pe cale orală. Arzneimittelforschung. 1983;33:1045-1047.

Agut J, Font E, Sacristan A, et al. Încorporarea radioactivității în diferite fosfolipide cerebrale după administrarea orală de metil CDP-colină 14C. Arzneimittelforschung. 1983;33: 1048-1050.

Babb SM, Appelmans KE, Renshaw PF, et al. Efectul diferenţial al CDP-colinei asupra nivelurilor de colină citosolică din creier la subiecţii mai tineri şi mai în vârstă, măsurat prin spectroscopie de rezonanţă magnetică de protoni. Psihofarmacologie (Berl.). 1996;127:88-94.

Babb SM, Wald LL, Cohen BM, et al. Citicolina cronică creşte fosfodiesteri în creierul subiecţilor mai în vârstă sănătoşi: un studiu in vivo de spectroscopie de rezonanţă magnetică a fosforului. Psihofarmacologie (Berl.). 2002;161:248-254.

Silveri MM, Dikan J, Ross AJ şi colab. Citicolina îmbunătăţeşte bioenergetica lobului frontal, măsurată prin spectroscopie de rezonanţă magnetică a fosforului. RMN Biomed. 2008;21:1066-1075.

Secades JJ, Frontera G. CDP-colină: revizuire farmacologică şi clinică. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 1995;17(Supliment B):1-54.

Drago F, Mauceri F, Nardo L, et al. Efectele citidin-difosfocolinei asupra comportamentelor mediate de acetilcolină la şobolan. Brain Res Bull. 1993;31:485-489.

Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicolina: mecanisme neuroprotectoare în ischemia cerebrală. J Neurochem. 2002;80:12-23.

Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicolina scade stimularea fosfolipazei A2 şi generarea de radicali hidroxil în ischemia cerebrală tranzitorie. J Neurosci Res. 2003;73:308-315.

Rema V, Bali KK, Ramachandra R, et al. Suplimentul de citidin-5-difosfocolină la începutul vieţii induce o creştere stabilă a complexităţii dendritice a neuronilor din cortexul somatosenzorial al şobolanilor adulţi. Neuroştiinţă. 2008;155:556-564.

De la Morena E. Eficacitatea CDP-colinei în tratamentul modificărilor senile ale memoriei. Ann NY Acad Sci. 1991;640:233-236.

Spires PA, Myers D, Hochanadel GS şi colab. Citicolina îmbunătăţeşte memoria verbală în vârstă. Arch Neurol. 1996;53:441-448.

Alvarez XA, Laredo M, Corzo D, et al. Citicolina îmbunătăţeşte performanţa memoriei la subiecţii în vârstă. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 1997;19:201-210.

Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, et al. Activitatea de cartografiere a creierului şi performanţa mentală după tratamentul cronic cu CDP-colină în boala Alzheimer. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 1994;16:597-607.

Caamano J, Gomez MJ, Franco A, et al. Efectele CDP-colinei asupra cogniţiei şi hemodinamicii cerebrale la pacienţii cu boala Alzheimer. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 1994;16:211-218.

Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco- Maside A, et al. Modificări ale histaminei din sânge induse de CDP-colină în boala Alzheimer. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 1994;16:279-284.

Cacabelos R, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. Efectul CDP-colinei asupra cogniţiei şi funcţiei imune în boala Alzheimer şi demenţa multi-infarct. Ann NY Acad Sci. 1993;695:321-323.

Cacabelos R, Caamano J, Gomez MJ, et al. Efectele terapeutice ale CDP-colinei în boala Alzheimer. Cogniţie, cartografiere a creierului, hemodinamică cerebrovasculară şi factori imunitari. Ann NY Acad Sci. 1996;777:399-403.

Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Studiu dublu-orb controlat cu placebo cu citicolină la pacienţii cu boala Alzheimer cu genotip APOE. Efecte asupra performanţei cognitive, activităţii bioelectrice a creierului şi perfuziei cerebrale. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 1999;21: 633-644.

Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Evaluarea sistematică a scalelor de evaluare pentru deficienţă şi dizabilitate în boala Parkinson. Mov Disorder. 2002;17:867-876.

Marti Masso JF, Urtasun M. Citicoline în tratamentul bolii Parkinson.

Clin Ther. 1991;13:239-242.

Eberhardt R, Birbamer G, Gerstenbrand F, et al. Citicolina în tratamentul bolii Parkinson. Clin Ther. 1990;12:489-495.

Cubells JM, Hernando C. Studiu clinic privind utilizarea citidin difosfat colină în boala Parkinson. Clin Ther. 1988;10:664-671.

Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, et al. Noi strategii în managementul bolii Parkinson: o abordare biologică folosind un precursor de fosfolipide (CDP-colină). Neuropsihobiol. 1982;8:289-296.

Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Tratamentul infarctului cerebral acut cu un precursor de colină într-un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Accident vascular cerebral. 1988;19:211-216.

Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, et al. Un studiu randomizat doză-răspuns al citicolinei la pacienţii cu AVC ischemic acut. Citicoline Stroke Study Group. Neurologie. 1997;49:671-678.

Clark WM, Williams BJ, Selzer KA şi colab. Un studiu randomizat de eficacitate al citicolinei la pacienţii cu AVC ischemic acut. Accident vascular cerebral. 1999;30:2592-2597.

Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, et al. Un studiu randomizat de eficacitate de fază III cu 2000 mg citicolină la pacienţii cu AVC ischemic acut. Neurologie. 2001;57: 1595-1602.

Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, et al. Evaluarea efectului CDP-colinei asupra hemiplegiei post-accident vascular cerebral utilizând un studiu controlat dublu-orb. Evaluat de o nouă scală de evaluare pentru recuperarea în hemiplegie. Int J Neurosci. 1980;11: 211-225.

Piccoli F, Battistini N, Carbonin P, et al. CDP-colina în tratamentul cerebrovasculopatiilor cronice. Arch Gerontol Geriatr. 1994;18:161-168.

Iranmanesh F, Vakilian A. Eficienţa citicolinei în creşterea forţei musculare a pacienţilor cu hemoragie cerebrală netraumatică: un studiu clinic randomizat dublu-orb. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008;17:153-155.

Overgaard K, Meden P. Citicolina-primul neuroprotector eficient care a fost combinat cu tromboliza în accidentul vascular cerebral ischemic acut? J Neurol Sci. 2006;247:119-120.

Fioravanti M, Yanagi M. Citidindifosfocolină (CDP-colină) pentru tulburări cognitive şi comportamentale asociate cu tulburări cerebrale cronice la vârstnici. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD000269.

Calatayud Maldonado V, Calatayud Perez JB, Aso Escario J. Efectele CDP-colinei asupra recuperării pacienţilor cu leziuni la cap. J Neurol Sci. 1991;103(Suppl):S15-18.

Levin HS. Tratamentul simptomelor postconmoţionale cu CDP-colină. J Neurol Sci. 1991;103(Suppl):S39-42.

Lozano R. CDP-colina în tratamentul traumatismelor cranio-encefalice. J Neurol Sci. 1991;103(Suppl):S43-47.

Campos EC, Schiavi C, Benedetti P, et al. Efectul citicolinei asupra acuităţii vizuale în ambliopie: rezultate preliminare. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233:307-312.

Campos EC, Bolzani R, Schiavi C, et al. Citidin-5'-difosfocolină sporeşte efectul ocluziei cu timp parţial în ambliopie. Doc Oftalmol. 1997;93:247-263.

Fresina M, Dickmann A, Salerni A, et al. Efectul CDP-colinei orale asupra funcţiei vizuale la pacienţii tineri ambliopic. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246:143-150.

Campos EC, Fresina M. Tratamentul medical al ambliopiei: stare prezentă şi perspective. strabism. 2006;14:71-73.

Parisi V, Manni G, Colacino G, et al. Citidin-5'-difosfocolină (citicolină) îmbunătăţeşte răspunsurile retiniene şi corticale la pacienţii cu glaucom. Oftalmologie. 1999;106:1126-1134.

Parisi V. Evaluarea electrofiziologică a disfuncţiei vizuale glaucomatoase în timpul tratamentului cu citidin-5'-difosfocolină (citicolină): un studiu de 8 ani de urmărire. Doc Oftalmol. 2005;110: 91-102.

Grieb P, Rejdak R. Farmacodinamica citicolinei relevante pentru tratamentul glaucomului. J Neurosci Res. 2002;67:143-148.

Parisi V, Coppola G, Ziccardi L, et al. Citidin-5'-difosfocolină (Citicoline): un studiu pilot la pacienţii cu neuropatie optică ischemică non-arteritică. Eur J Neurol. 2008;15:465-474.

O'Leary G, Weiss RD. Farmacoterapii pentru dependenţa de cocaină. Curr Psihiatrie Rep. 2000;2:508-513.

Renshaw PF, Daniels S, Lundahl LH, et al. Tratamentul pe termen scurt cu citicolină (CDP-colină) atenuează unele măsuri ale poftei la subiecţii dependenţi de cocaină: un raport preliminar. Psihofarmacologie (Berl.). 1999;142:132-138.

Lukas SE, Kouri EM, Rhee C, et al. Efectele tratamentului pe termen scurt cu citicolină asupra intoxicaţiei acute cu cocaină şi asupra efectelor cardiovasculare. Psihofarmacologie (Berl.).

2001;157:163-167.

Brown ES, Gorman AR, Hynan LS. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, de terapie suplimentară cu citicolină la pacienţii ambulatori cu tulburare bipolară şi dependenţă de cocaină. J Clin Psychopharmacol. 2007;27:498-502.

Killgore WDS, Ross AJ, Kamiya T şi colab. Citicolina afectează apetitul şi răspunsurile corticolimbice la imaginile alimentelor bogate în calorii. Int J Eat Disord. 2010;43:6-13.

Salvadorini F, Galeone F, Nicotera M, et al. Evaluarea clinică a CDP-colinei (Nicholin): eficacitatea ca tratament antidepresiv. Curr Ther Res Clin Exp.

1975;18:513-520.

Deutsch SI, Schwartz BL, Schooler NR, et al. Prima administrare de citidin difosfocolină şi galantamina în schizofrenie: o strategie susţinută de agonist nicotinic alfa7. Clin Neuropharmacol. 2008;31:34-39.

Schauss AG, Somfai-Relle S, Financsek et al. Studii de toxicitate orală cu doze unice şi repetate de citicolină pe bază liberă (colină citidină 5'-pirofosfat) la şobolani Sprague-Dawley. Int J Toxicol.

2009;28:479-487.

Cho HJ, Kim YJ. Eficacitatea şi siguranţa citicolinei orale în accidentul vascular cerebral ischemic acut: studiu de supraveghere a medicamentelor în 4191 de cazuri. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol.

2009;31:171-176.

Coenzima Q10

Laurie K. Mischley, ND, Jason Allen, ND, MPH şi Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Coenzima Qj0 (CoQ10) este o proenzimă endogenă sintetizată în mod natural în corpul uman.1 Datorită prezenţei sale omniprezente în natură şi a structurii sale chinonice, CoQ10 este cunoscută şi sub numele de ubichinonă (Figura 79-1). Cele două acţiuni fiziologice majore ale CoQ10 sunt (1) ca cofactor în producerea de adenozin trifosfat (ATP) şi (2) ca antioxidant. Deoarece majoritatea funcţiilor celulare depind de un aport adecvat de ATP, CoQ10 este esenţial pentru sănătatea practic a tuturor ţesuturilor şi organelor umane. Din punct de vedere celular, cea mai mare concentraţie de CoQ10l se găseşte în membrana mitocondrială interioară, unde facilitează producerea de energie, dar CoQ10 se găseşte în membranele celulare ale multor organite unde joacă un rol în stabilitatea membranei.2 CoQ10 este singurul antioxidant liposolubil sintetizat endogen. Pe măsură ce acceptă electroni, se reduce la ubichinol. Pe măsură ce renunţă la electroni, se oxidează la ubichinonă. Spre deosebire de alţi antioxidanţi, acest compus inhibă atât iniţierea, cât şi propagarea oxidării lipidelor şi proteinelor. În forma sa redusă, ubiquinol, molecula CoQ10 reţine electronii destul de slab, astfel încât molecula CoQ10 va renunţa destul de uşor la unul sau ambii electroni şi, astfel, va acţiona ca un antioxidant. Este deosebit de protector împotriva oxidării bazelor ADN-ului mitocondrial. În plus, ubichinolul este responsabil pentru regenerarea vitaminei E din radicalul a-tocoferoxil şi interferând astfel cu etapa de propagare a peroxidării lipidelor.

Biosinteza CoQ10 începe de la acetil coenzima A (CoA) şi curge printr-un proces în mai multe etape al căii mevalonatului pentru a produce farnesil-PP, precursorul direct nu numai pentru CoQ10, ci şi pentru colesterol, dolicol şi proteine izoprenilate. Lanţul lateral izoprenoid lung al CoQ10 este sintetizat de trans-preniltransferaza, care condensează farnesil-PP cu mai multe molecule de izopentenil-PP, toate în configuraţie trans. Următorul pas implică condensarea acestui lanţ lateral poliizoprenoid cu 4-hidroxibenzoat, catalizat de poliprenil-4-hidroxibenzoat transferază. Hidroxibenzoatul este sintetizat din tirozină sau fenilalanină. Pe lângă prezenţa lor în mitocondrii, aceste două reacţii iniţiale apar şi în reticulul endoplasmatic şi peroxizomi, indicând mai multe locuri de sinteză în celulele umane. Cu toate acestea, acum se ştie că apar numeroase condiţii în care capacitatea sintetică a organismului este insuficientă pentru a îndeplini cerinţele CoQ10. Susceptibilitatea la deficienţa de CoQ10 pare să fie cea mai mare în celulele care sunt cele mai active metabolic, cum ar fi creierul şi inima. S-a raportat că deficienţe tisulare sau niveluri serice subnormale de CoQ10 apar într-o gamă largă de afecţiuni medicale şi scad odată cu înaintarea în vârstă.3

O nevoie de CoQ10 suplimentar ar putea rezulta teoretic din următoarele:

Sinteza CoQ10 afectată din cauza deficienţelor nutriţionale

Un defect genetic sau dobândit în biosinteza sau utilizarea CoQ10

Nevoie crescută de ţesuturi ca urmare a unei anumite boli

Cerinţa de a preveni efectele secundare ale intervenţiei medicale

Deoarece administrarea orală de CoQ10 poate creşte nivelurile tisulare, este posibilă corectarea deficienţei de CoQ10 şi a consecinţelor metabolice asociate acesteia prin suplimentare.4

Deficitul de coenzimă Q10

Deficienţa moştenită de CoQ10 a fost asociată cu cinci fenotipuri clinice majore: (1) encefalomiopatie, (2) boală multisistemică infantilă severă, (3) cerebeloasă.

FIGURA 79-1 Ubichinona

ataxie, (4) miopatie izolată şi (5) sindrom nefrotic. La câţiva pacienţi, au fost identificate mutaţii patogene în genele implicate în biosinteza CoQio (deficienţe primare) sau în gene care nu au legătură directă cu biosinteza CoQ10 (deficienţe secundare). Defecte ale lanţului respirator, producţia de specii reactive de oxigen şi apoptoza contribuie la patogeneza deficienţelor primare de CoQio.5,6.

Deficienţa de CoQio dobândită este mai puţin bine stabilită. Există doi factori majori care duc la deficienţa de CoQio la om: biosinteza redusă şi utilizarea sau nevoia crescută de către organism. Aportul alimentar tipic de CoQjo este de 3 până la 5 mg,7 astfel încât lipsa dietei probabil nu contribuie semnificativ la deficienţa de CoQio. După cum sa menţionat anterior, sinteza endogenă este un proces în mai multe etape care poate fi afectat de îmbătrânire, starea bolii şi diferite medicamente. Unele boli cronice (cancer, boli de inimă etc.) nu sunt asociate doar cu o biosinteză redusă, ci şi cu o cerere crescută de CoQio. Măsurătorile nivelurilor plasmatice de CoQio au fost utilizate pentru a detecta deficienţe şi sunt de departe cea mai comună evaluare clinică a statusului CoQio.8 Se crede că nivelurile plasmatice normale variază între 0,45 şi 1,5 mcg/ml (sau 0,46 până la 1,78 pmol/L), cu 93% până la 100%, evaluarea ubiquin fiind utilizată în unele studii, fiind o formă redusă8. test care măsoară ciclul acidului citric (ciclul Krebs) enzima succinat dehidrogenază-CoQio reductază.10 CoQio acţionează ca o coenzimă critică pentru această enzimă, deci dacă enzima este complet saturată cu CoQ|o in vivo, adăugarea de CoQjo exogen nu creşte activitatea enzimei. Devin disponibile şi metode suplimentare pentru evaluarea stării CoQio.5,11,12

Absorbţia şi farmacocinetica coenzimei Q10

După golirea gastrică, CoQ|o este absorbit împreună cu alte lipide sub formă de particule de chilomicron în intestinul subţire. Locul principal de captare a CoQjo exogen este duodenul, urmat de colon, apoi de ileon şi apoi de jejun. Absorbţia în regiunile ileon şi colon susţine

posibilitatea unei recirculare enterohepatică a CoQjo. Această posibilitate este întărită în continuare de prezenţa unui al doilea vârf în nivelurile plasmatice la aproximativ 24 de ore după administrarea fie de ubichinonă, fie de ubichinol. Absorbţia pare a fi un proces complex care implică atât mecanisme active, cât şi pasive.

În ficat, CoQjo este încorporat cu lipoproteine şi eliberat în sânge. În plasmă, CoQjo este asociat aproape în totalitate cu lipoproteinele, unde are cea mai mare afinitate pentru lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL) şi colesterolul LDL. CoQio este apoi distribuit la ţesuturile periferice pentru a fi absorbit de celule şi mitocondriile lor.

Forme comerciale şi considerente de dozare

Din punct de vedere comercial, CoQjo este produs în principal printr-un proces de fermentare a drojdiei folosind Schizosaccharomyces pom.be. O sursă alternativă de producţie este sinteza chimică folosind solanesol izolat din planta de tutun.

Un aspect foarte important în aplicarea clinică a CoQjo este farmacocinetica acestuia. CoQjo ca ubichinonă este o pulbere cristalină care este insolubilă în apă şi are, ca urmare, caracteristici de absorbţie slabe. Ubichinolul are o solubilitate mai mare şi a fost promovat ca având o biodisponibilitate mai mare decât ubichinona,4,13, dar există date limitate disponibile în prezent şi multe întrebări rămân de răspuns, deoarece ubichinolul este uşor oxidat la ubichinonă şi studiile de absorbţie până în prezent au fost suspecte. Ubichinona are o istorie extinsă de utilizare, în special în capsulele de gelatină moale pe bază de ulei. Mai multe tehnologii sunt acum utilizate pentru a spori biodisponibilitatea ubichinonei, cum ar fi reducerea dimensiunii particulelor (nanonizare) şi îmbunătăţirea solubilităţii prin utilizarea agenţilor de emulsionare, purtători şi sisteme de auto-emulsionare. în fluxul sanguin.15 Având în vedere absorbţia excelentă a acestei forme de ubichinonă, avantajul ubichinolului faţă de ubichinona obişnuită pare să aibă mai mult de-a face cu solubilitatea sa îmbunătăţită decât pentru că se află sub formă de ubichinol.

Având în vedere problemele farmacocinetice, dozarea clinică adecvată nu a fost încă determinată pentru CoQjo. Prin urmare, unii au sugerat că ţintirea terapeutică se va baza probabil pe atingerea unor niveluri specifice de CoQjo în plasmă (de exemplu, mai mult de 3,5 mg/ml) sau a saturaţiei tisulare.8,16,17 Prescrierea unei doze stabilite, chiar şi o doză de miligram pe kilogram de greutate corporală, în acest moment este cel mai bun scenariu fără confirmare prin monitorizarea diferitelor rate ale CoQjop sau ale diferenţelor din sânge în absenţa diferitelor rate ale CoQjop. precum şi variabilitatea interindividuală.

Au fost efectuate acum numeroase studii care susţin o absorbţie îmbunătăţită a unei forme sau alteia.4 Cu toate acestea, există deficienţe în majoritatea acestor studii, iar unele dintre studii par să fi fost înfiinţate pentru a arăta un avantaj din motive comerciale. De exemplu, ubiquinolul este promovat ca fiind cea mai bună formă absorbită de CoQjo, dar studiile publicate au fost realizate într-un mod curios. Într-un studiu care a examinat absorbţia ubichinolului, administrarea ubichinolului a fost întotdeauna cu un total de capsule CoQjo care au inclus agenţi de emulsionare diglicerol monooleat, ulei de canola, lecitină de soia şi

ceară de albine şi, deşi studiul a folosit un placebo, nu a comparat ubichinolul cu ubichinona.13 ubichinol în acest studiu. Studiile de absorbţie au arătat că atunci când CoQjo a fost administrat cu alimente, acesta a fost absorbit de două ori mai rapid şi de cel puţin două ori mai mult decât pe stomacul gol.18 Se crede că secreţia de acizi biliari indusă de alimente este responsabilă pentru absorbţia îmbunătăţită.

Ceea ce se ştie pe baza studiilor actuale de absorbţie este că în cele din urmă se produce o stare de echilibru (de obicei după 3 până la 4 săptămâni de dozare constantă), iar absorbţia CoQjo poate fi limitată la unii indivizi. Dozele care depăşesc capacitatea de absorbţie a unui individ pentru CoQjo pot avea un efect minim asupra eficacităţii şi pot creşte în mod inutil costul tratamentului. Când dozele unice de CoQjo încep să depăşească 300 mg, procentul de CoQjo absorbit scade. Nivelurile plasmatice de CoQjo la o doză de 900 mg/zi (ca ubichinonă într-o suspensie uleioasă într-o capsulă de gel moale) nu sunt semnificativ mai mari decât o doză de 600 mg/zi. Dozele divizate (de exemplu, de două sau trei ori pe zi) au ca rezultat niveluri plasmatice mai mari în comparaţie cu dozele unice, în special la niveluri de dozare mai mari.

TABELUL 79-1 Nivelurile plasmatice ale coenzimei Q10

NIVELELE DE PLASMA ESTIMATE ÎN MICROGRAME PE DOZĂ ŞI FORMĂ	**MILITRU**
100 mg	
Pulbere de ubichinonă în gelatină tare capsulă	1,25
Ubichinonă suspendată în ulei în moale capsulă de gelatină cu ulei de tărâţe de orez	1.8
Ubichinonă solubilizată în gelatină moale capsulă	2.25
Pulbere de ubichinonă nanonizată	2,25
Ubichinonă emulsionată cu peptidă de soia în capsulă de gelatină moale sau tare	2,50
Ubiquinol în capsulă de gel moale	2,50
300 mg	
Pulbere de ubichinonă în gelatină tare capsulă	2.5

Ubichinonă suspendată în ulei în moale capsulă de gelatină cu ulei de tărâţe de orez	3.5
Ubichinonă solubilizată în gelatină moale capsulă	5.0
Pulbere de ubichinonă nanonizată	5.0
Ubichinonă emulsionată cu peptidă de soia în capsulă de gelatină moale sau tare	7.0
Ubiquinol în capsulă de gel moale	7.0

În ciuda provocărilor, pe baza datelor existente din studiile publicate, se poate face o încercare de a calcula nivelurile plasmatice aproximative de CoQio pentru diferite forme comerciale la doze de 100 şi 300 mg timp de cel puţin 30 de zile, cu mai multe avertismente. În primul rând, acestea sunt doar estimări, bazate pe o greutate corporală tipică de 75 kg. Reţineţi că absorbţia CoQ10 sub orice formă este probabil îmbunătăţită considerabil dacă este luată cu o masă copioasă care include puţină grăsime. În cele din urmă, studiile farmacocinetice considerabile la oameni au indicat o variabilitate interindividuală semnificativă în absorbţia CoQ10, subliniind necesitatea monitorizării nivelurilor plasmatice de CoQ10 în timpul studiilor clinice şi, probabil, utilizarea clinică a CoQ10 (Tabelul 79-1).

Doza optimă de CoQ10 pentru multe indicaţii clinice nu este cunoscută, iar nivelurile plasmatice sau ţesuturile ţintă de CoQ10 sunt probabil determinantul principal al eficacităţii, mai degrabă decât doza.16,19 Opinia actuală bazată pe literatura ştiinţifică este că un nivel ţintă terapeutic acceptabil al CoQ10 în plasmă ar trebui să fie cu cel puţin 2,5 mg/ml, dar poate fi un nivel optim mai mare decât 20 mL, dar poate fi mai mare decât 20 mL. ameliorarea bolilor neurodegenerative şi a funcţiei miocardice.8,16,19 Doza iniţială obişnuită pentru CoQ10 este în general de 100 până la 200 mg/zi. Acolo unde este posibil, doza de CoQ10 trebuie ajustată în funcţie de răspunsul pacientului şi, de preferinţă, prin monitorizarea nivelurilor plasmatice de CoQ10 timp de 3 până la 4 săptămâni de dozare constantă, când apar concentraţii plasmatice la starea de echilibru. Se ştiu mai puţine despre capacitatea CoQ10 şi despre doza necesară pentru a ajunge la sistemul nervos central. Din nou, dozele divizate au ca rezultat niveluri plasmatice mai mari în comparaţie cu dozele unice, de exemplu, administrarea a 100 mg de două ori pe zi produce niveluri plasmatice mai mari în comparaţie cu administrarea a 200 mg o dată pe zi.21

P APLICAŢII CLINICE

Având în vedere rolul central al CoQ10 în funcţia mitocondrială şi protecţia antioxidantă celulară, aplicaţiile sale clinice sunt extinse. Există atât de multe condiţii în care CoQ10

poate oferi beneficii încât nu există nicio îndoială că ar trebui considerat un nutrient esenţial condiţionat. Utilizările specifice ale CoQ10 sunt descrise în cele ce urmează:

Antioxidant general

Boala cardiovasculară

Cardiomiopatie

Insuficienţă cardiacă congestivă

Protecţie în timpul intervenţiilor chirurgicale cardiace

Hipertensiune arterială

Cancer

Diabet zaharat

Infertilitate masculină

boala Parkinson

ataxia lui Friedreich

Distrofie musculară

Funcţia imună

Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA)

Expunerea la toxicitate

Efecte topice anti-îmbătrânire

Antioxidant general

Numeroase studii au arătat că CoQ10 poate reduce daunele oxidative, deteriorarea catenei ADN, oxidarea LDL şi formarea de peroxizi lipidici, susţinând astfel utilizarea sa ca antioxidant general.2,22 În special, CoQ10 este adesea folosit pentru a contracara sinteza redusă a CoQ10 asociată cu îmbătrânirea. După vârsta de 35 până la 40 de ani, oamenii încep încet să-şi piardă capacitatea de a sintetiza CoQ10.23 S-a propus că creşterea bolilor asociate cu vârsta se datorează în parte protecţiei scăzute oferite de CoQ10, atât ca antioxidant, cât şi ca facilitator al producerii de energie la nivel celular. Prin urmare, COQ10 este adesea recomandat pentru a contracara acest efect.

De exemplu, studii recente au identificat stresul oxidativ ca factor favorizant pentru uscăciunea gurii (xerostomie) şi dezvoltarea sindromului Sjogren, o afecţiune asociată cu uscăciunea gurii semnificative. Practic, deteriorarea oxidativă duce la incapacitatea celulelor salivare de a produce suficient ATP pentru a secreta cantităţi suficiente de apă.

CoQ10 exercită efecte antioxidante, dar principala sa acțiune în ameliorarea uscăciunii gurii poate fi prin creșterea producției de energie (ATP), permițând celulelor producătoare de saliva suficientă energie pentru a secreta mai multă salivă în gură. Într-un studiu dublu-orb, 66 de pacienți, inclusiv 31 cu gura uscată, au primit fie ubichinol, fie ubichinonă pe cale orală la o doză de 100 mg/zi, fie un placebo timp de 1 lună.24 Înainte și după tratament au fost analizate secreția salivară și conținutul de CoQ10 salivar. Printre pacienții cu gura uscată tratați cu ubichinonă, secreția salivară a crescut semnificativ de la 0,7 g/2 min înainte de tratament la 1,2 g/2 min după 1 lună de tratament. Printre pacienții tratați cu ubichinol, și secreția salivară a crescut semnificativ de la 0,8 g/2 min înainte de tratament la 1,4 g/2 min după tratament. La subiecții normali fără gură uscată, secreția salivară a crescut cu ubichinonă (de la 4,9 la 5,7 g/2 min) la un nivel semnificativ statistic, dar nu a diferit semnificativ după tratamentul cu ubichinol (de la 3,5 la 3,8 g/2 min). Oricare dintre forme de CoQ10 a prezentat o creștere marcată a concentrației salivare de CoQ10 (ubichinol mai mult decât ubiquionina în gură uscată, ubichinona mai mult decât ubichinolul la subiecții normali), sugerând că creșterea observată a secreției salivare a fost atribuită efectului asupra nivelurilor salivare de CoQ10.

Boli cardiovasculare - Considerații generale

Îmbunătățirea funcției miocardice este o componentă importantă, deși adesea trecută cu vederea, a prevenirii și tratamentului general al bolilor cardiovasculare. CoQio joacă un rol cheie în producerea de energie și, prin urmare, este esențial pentru toate procesele dependente de energie, inclusiv contracția mușchiului inimii. Deficiența de CoQio a fost documentată la pacienții cu diferite tipuri de boli cardiovasculare. Nu este clar dacă o scădere a nivelurilor de CoQio este o cauză sau o consecință a bolilor de inimă. Celulele cardiace sunt foarte active metabolic și, prin urmare, au cerințe mai mari de coenzimă mitocondrială pentru a menține producția de ATP. Pe lângă rolul său în energia celulară, CoQio administrat exogen acționează ca un antioxidant pentru a inhiba oxidarea LDL25, scade citokinele proinflamatorii interleukina-6 și factorul de necroză tumorală-a și atenuează markerii stresului oxidativ și nitrativ într-o manieră dependentă de doză.2

Deficiența de CoQio este frecventă la pacienții cu diferite tipuri de boli cardiovasculare.2,26 Aproximativ 75% dintre pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă s-au dovedit a fi deficienți de CoQio miocardic. Concentrațiile de CoQio au scăzut progresiv atât în sânge, cât și în țesutul miocardic, odată cu creșterea severității bolilor de inimă.27 Deficiențele miocardice de CoQio au fost, de asemenea, găsite la majoritatea pacienților cu stenoză sau insuficiență aortică, stenoză sau insuficiență mitrală, cardiomiopatie diabetică, tetralogie sepculară și septală ventriculară. defecte.28

Cardiomiopatie

Cardiomiopatia poate lua mai multe forme, dar toate se manifestă prin slăbirea mușchiului inimii asociată cu pomparea inadecvată a inimii sau alte probleme funcționale. Rolul bine stabilit al CoQio ca facilitator al producției de energie mitocondrială oferă o justificare puternică pentru un rol al suplimentării CoQio în toate formele de cardiomiopatie.

Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat pe 38 de copii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. După 6 luni de suplimentare, a existat o îmbunătățire semnificativă statistic (P = O.Oii) a funcției diastolice, ceea ce i-a determinat pe autori la concluzia că „administrarea coenzimei Qio este utilă în ameliorarea insuficienței cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică."29

Într-un studiu, 126 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată au primit iOO mg/zi de CoQio timp de până la 66 de luni. După 6 luni de tratament, fracția medie de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) a crescut de la 41% la 59% (P <0,001) și a rămas stabilă ulterior cu tratamentul continuat. După 2 ani, 84% dintre pacienți erau încă în viață, iar la 5,5 ani, 52% erau în viață.30 Aceste rate de supraviețuire au fost considerabil mai bune decât statisticile de supraviețuire publicate ale pacienților cărora li s-a administrat terapie convențională (adică, rata de supraviețuire la 2 ani de 50% pentru cardiomiopatia simptomatică și rata de supraviețuire la i-an pentru cardiomiopatia decompensată de 50%).

Într-un alt studiu, 88 de pacienți cu cardiomiopatie au primit iOO mg/zi de CoQio timp de 1 până la 24 de luni. Îmbunătățiri semnificative în cel puțin doi din trei parametri cardiaci (LVEF, debit cardiac și clasa New York Heart Association [NYHA]) au fost observate la 75% până la 85% dintre pacienți. Aproximativ 80% dintre pacienți s-au îmbunătățit la o clasă funcțională NYHA inferioară (adică, mai favorabilă).20

Într-un studiu dublu-orb, încrucișat, 19 pacienți cu cardiomiopatie au primit iOO mg/zi de CoQio sau un placebo, fiecare timp de 12 săptămâni. În comparație cu placebo, tratamentul cu CoQio a crescut semnificativ volumul accidentului vascular cerebral și LVEF. Optsprezece pacienți au raportat o îmbunătățire a activității în timpul tratamentului cu CoQio.31

Insuficiență cardiacă congestivă

Potențialul CoQio ca tratament pentru insuficiența cardiacă congestivă (ICC) a fost sugerat încă din 1967 de către cercetătorii japonezi.32 În 1976, aceiași investigatori au administrat 30 mg/zi de CoQio la 17 pacienți cu ICC. Toți pacienții s-au îmbunătățit și nouă (53%) au devenit asimptomatici după 4 săptămâni de tratament.33 Numeroase studii de atunci au demonstrat că suplimentarea cu CoQio a dus la o îmbunătățire a volumului vascular, FEVS, debitului cardiac, indicelui cardiac și indicelui volumului diastolic.2,34,35.

În cel mai mare studiu multicentric finalizat până în prezent, 2664 de pacienți din clasele II și III NYHA CHF au primit 50 până la 150 mg/zi de CoQio (78% dintre pacienți au primit 100 mg/zi de CoQio). După 3 luni de suplimentare, rezultatele au arătat o incidență scăzută a reacțiilor adverse, iar următoarea proporție de pacienți a avut îmbunătățiri ale semnelor și simptomelor clinice36:

Cianoza, 71,8%

Edem, 78,6%

Raluri pulmonare, 77,8%

Mărirea zonei hepatice, 49,3%

Reflux jugular, 71,81%

Dispnee, 54,7%

Palpitaţii, 75,4%

Transpiraţie, 79,8%

Aritmie subiectivă, 63,4%

Insomnie, 60,8%

Vertij, 73,1%

Nocturie, 53,6%

Rezultatele acestor studii necontrolate au fost confirmate în mai multe studii dublu-orb. Unii 64i pacienţi cu CHF (clasele NYHA III sau IV) au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi placebo sau CoQio (2 mg/kg pe zi) timp de 1 an în timp ce continuau terapia convenţională. Numărul de pacienţi care au necesitat spitalizare în timpul studiului pentru agravarea insuficienţei cardiace a fost cu 38% mai mic în grupul CoQio decât în grupul placebo (P <0,001), iar episoadele de edem pulmonar au fost reduse cu aproximativ 60% în grupul CoQio comparativ cu grupul placebo (P <0,001).37

Aceste rezultate pozitive cu CoQio, cu toate acestea, nu au fost observate în toate studiile. Într-un studiu dublu-orb, 55 de pacienţi cu ICC din clasele III şi IV NYHA, cu fracţiuni de ejecţie mai mici de 4o% şi consumul maxim de oxigen mai mic de 50% în timpul terapiei standard, au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi CoQio (200 mg) sau placebo. Analiza a indicat că nu au existat modificări ale fracţiei de ejecţie, consumului maxim de oxigen şi duratei exerciţiului în niciunul dintre grupuri. Posibilele explicaţii pentru eşecul de a obţine un beneficiu terapeutic în acest studiu (şi altele) pot fi rezultatul faptului că CoQio nu este suficient de puternic pentru a produce efecte semnificative în stadiile mai severe ale ICC sau faptul că nivelurile sanguine de CoQio nu au atins niveluri suficiente. Deşi concentraţia serică medie a CoQio a crescut de la 0,95 la 2,2 mcg/mL, la 19 din 22 de pacienţi trataţi cu CoQio, nivelurile sanguine au fost sub pragul sugerat de 2,5 mcg/mL.38

Un studiu mai recent a administrat CoQio 100 mg de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni la 2i pacienţi cu ICC într-un design dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. Administrarea de CoQio a dus la o creştere de trei ori a nivelurilor plasmatice de CoQio, la îmbunătăţirea contractilităţii ventriculului stâng şi, ulterior, la îmbunătăţirea capacităţii funcţionale, fără efecte secundare.39

O meta-analiză a studiilor controlate randomizate a confirmat recent că suplimentarea cu CoQio a îmbunătăţit FEVS şi debitul cardiac. Un studiu aflat în desfăşurare, Q-SYMBIO

(Symptoms, Biomarker status [BNP], and Long-term Outcome), va aborda dacă suplimentarea cu CoQio extinde supraviețuirea la pacienții cu CHF.40

O considerație importantă la pacienții cu ICC din clasa IV NYHA este că deseori nu reușesc să atingă niveluri plasmatice adecvate de CoQKl (>2,5 mcg/mL) cu ubichinonă suplimentară la doze de până la 900 mg/zi. Într-un studiu, șapte pacienți cu niveluri plasmatice subterapeutice de CoQ10l (nivel mediu, 1,6 mcg/ml, la o doză medie de 450 mg de ubichinonă pe zi [150 până la 600 mg/zi]) au fost modificați la o medie de 580 mg/zi de ubichinol (450 până la 900 mg/zi) cu niveluri Qn plasmatice, monitorizare clinică și 900 mg/zi. măsurători ale fracției de ejecție prin ecocardiografie.41 Nivelurile medii ale CoQi0 plasmatice au crescut de la 1,6 la 6,5 mcg/mL. Fracția de ejecție medie sa îmbunătățit de la 22% (10% la 35%) la 39% (10% la 60%) și clasa NYHA sa îmbunătățit de la o medie a clasei IV la o medie a clasei II (clasele I la III). În acest studiu, ubiquinolul a îmbunătățit dramatic absorbția la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, iar îmbunătățirea nivelurilor plasmatice de CoQ10 a fost corelată atât cu îmbunătățirea clinică, cât și cu îmbunătățirea măsurării funcției ventriculare stângi.

Protecție în timpul intervenției chirurgicale cardiace

Bypass-ul cardiopulmonar (CPB) este utilizat în chirurgia bypass-ului coronarian, repararea valvelor cardiace și în numeroase alte proceduri chirurgicale. CPB, deși permite proceduri chirurgicale de salvare a vieții, este cunoscut că induce stres oxidativ. Un studiu prospectiv pe 30 de indivizi care au suferit CPB a randomizat acești pacienți la CoQ10 oral (150 până la 180 mg/zi) sau placebo timp de 7 până la 10 zile preoperator. Grupul care a primit CoQ10l a avut semnificativ mai puține aritmii de reperfuzie, cerințe mai mici pentru agenți inotropi, drenaj mediastinal și produse sanguine și spitalizare mai scurtă în comparație cu grupul de control.42

Debitul cardiac scăzut postoperator este o cauză majoră de deces precoce după intervenția chirurgicală cardiacă. Cincizeci de pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă pentru leziuni valvulare dobândite au fost repartizați aleatoriu să primească 30 până la 60 mg/zi de CoQ10l timp de 6 zile înainte de operație sau unui grup de control care nu a primit CoQ10l. Postoperator, o stare de debit cardiac scăzut sever s-a dezvoltat la 48% dintre pacienții din grupul de control, comparativ cu doar 12% dintre cei din grupul CoQ10. Aceste rezultate au sugerat că administrarea preoperatorie de CoQ10l a crescut toleranța inimii la ischemie în timpul clampingului încrucișat aortic.43

Hipertensiune arterială

Majoritatea studiilor care explorează CoQ10l în tratamentul hipertensiunii arteriale au fost necontrolate sau au utilizat CoQ10 în combinație cu tratamente medicale antihipertensive convenționale, făcând aceste studii dificil de interpretat. Într-un studiu, 109 pacienți cu hipertensiune arterială esențială au primit CoQ10l (doză medie, 225 mg/zi) în plus față de regimul lor antihipertensiv obișnuit. Doza de CoQ10 a fost ajustată în funcție de răspunsul clinic și de nivelurile sanguine de CoQ10 (scopul a fost atingerea unor niveluri sanguine > 2

mg/ml). Nevoia de medicamente antihipertensive a scăzut treptat, iar după o perioadă medie de tratament de 4,4 luni, aproximativ jumătate dintre pacienţi au fost capabili să întrerupă între unul şi trei medicamente.44 O revizuire a studiilor privind CoQ10l în tratamentul hipertensiunii (12 studii clinice, 362 de pacienţi) a concluzionat că la pacienţii hipertensivi, coQ10l prezintă potenţial coQ10 şi hipertensiune arterială potenţială la coQ10. efecte. Dintre toate studiile incluse, scăderea tensiunii arteriale sistolice a variat de la 11 la 17 mm Hg şi a tensiunii arteriale diastolice de la 8 la 10 mm Hg.45 În 3 din cele 12 studii, CoQ10l a fost administrat în plus faţă de medicamentele antihipertensive existente, iar în 1 dintre acestea, mai mult de 50% dintre pacienţi au încetat cel puţin 1 antihipertensive în timpul tratamentului. proces.

Se crede că mecanismul pentru acţiunea antihipertensivă a CoQ10 se datorează contracarării vasoconstricţiei sale, care rezultă din capacitatea afectată a endoteliului de a induce relaxarea mediată de oxid nitric a muşchiului neted subiacent45.

Cancer

Datorită rolului său în îmbunătăţirea funcţiei imune, CoQ10l a fost considerat un posibil agent anticancer. Într-un studiu, 32 de femei cu cancer de sân, care au fost clasificate drept „risc ridicat" din cauza răspândirii tumorii la ganglionii limfatici axilari, au primit 90 mg/zi de CoQn, împreună cu vitaminele C şi E, Ş-caroten şi acizi graşi esenţiali. La şase dintre aceste femei, tumora a devenit mai mică. În timpul perioadei de tratament de 18 luni, niciunul dintre pacienţi nu a murit (numărul aşteptat de decese a fost de patru) şi niciunul nu a prezentat semne de metastaze ulterioare la distanţă. Şase pacienţi au avut o remisie parţială aparentă. În plus, pacienţii cărora li s-a administrat CoQ10 au necesitat mai puţine analgezice.46 În continuare, un studiu pilot care a folosit acest cocktail de nutrienţi a evaluat supravieţuirea a 40 de pacienţi cu cancer în stadiu terminal pe parcursul a 9 ani. Supravieţuirea medie a indivizilor care au primit cocktail de nutrienţi care conţine CoQ^ a fost cu 40% mai lungă decât supravieţuirea mediană estimată folosind curba Kaplan-Meier calculată.47

Antraciclinele sunt o clasă de medicamente utilizate în chimioterapia cancerului pentru o gamă largă de tumori. Valoarea clinică a acestor agenţi este limitată de cardiotoxicitatea lor, care se crede că se datorează leziunilor ireversibile ale mitocondriilor celulelor cardiace. Aceşti agenţi provoacă stres oxidativ sever în membranele mitocondriale interne ale inimii, ducând la deteriorarea ADN-ului mitocondrial şi moartea ulterioară a miocitelor.48

Cercetările din anii 1980 au arătat că pacienţii cu cancer cărora li s-a administrat doxorubicină (Adriamycin), o antraciclină utilizată în mod obişnuit, au avut niveluri miocardice mai scăzute de CoQ10l decât cei de control şi că amploarea epuizării CoQ10l era direct legată de severitatea insuficienţei cardiace. doxorubicină a primit, de asemenea, 100 mg/zi de CoQ10, începând cu 3 până la 5 zile înainte de începerea tratamentului cu doxorubicină. Alţi şapte pacienţi (grupul de control) au primit doxorubicină fără CoQ10. Funcţia cardiacă s-a deteriorat semnificativ în grupul de control, în timp ce pacienţii cărora

li sa administrat CoQ10l au avut cardiotoxicitate mică sau deloc, deşi doza cumulată de doxorubicină în grupul CoQ10l a fost cu 50% mai mare decât cea din grupul de control.

Performanţa fizică

Deoarece CoQ10l este implicat în producerea de energie şi concentraţia sa în muşchi este corelată cu performanţa, este posibil ca suplimentarea să îmbunătăţească capacitatea aerobă, performanţa musculară şi recuperarea. parametrii de performanţă, inclusiv capacitatea de lucru la ritm cardiac submaximal, sarcina maximă de lucru, consumul maxim de oxigen şi transportul de oxigen. Aceste îmbunătăţiri au variat de la 3% la 12% şi au fost evidente după aproximativ 4 săptămâni de suplimentare. Într-un studiu dublu-orb la bărbaţi sedentari, 100 mg/zi de CoQ10 au arătat efecte de îmbunătăţire a performanţei în timpul perioadelor repetate de exerciţii supramaximale.55

Deşi aceste studii sugerează că administrarea de CoQ10l îmbunătăţeşte performanţa fizică la persoanele sedentare, alte publicaţii sunt contradictorii. Sunt necesare studii mai ample pentru a confirma capacitatea de îmbunătăţire a performanţei a CoQ10l.56

Diabet zaharat

Nivelurile tisulare scăzute de CoQ|0 au fost raportate în mod constant la pacienţii diabetici. Există mai multe mecanisme prin care CoQ|0 poate avea valoare terapeutică în diabet.57,58 Îmbunătăţirea tensiunii arteriale şi controlul glicemic pe termen lung au fost raportate cu suplimente de CoQ|, (100 mg de două ori pe zi).59 Îmbunătăţirea funcţiei endoteliale poate oferi o anumită protecţie împotriva arteriopatiilor.60 Un studiu pe 80 de diabetici de tip CoQ2 (20 lipidemice) au fost raportate. mg/zi) în asociere cu fenofibrat (200 mg/zi) a îmbunătăţit semnificativ funcţia vasodilatatoare a antebraţului endotelială şi nonendotelială.61 Acest efect nu a fost găsit nici cu terapia în monoterapie, nici într-un grup placebo. Un ansamblu de cercetări demonstrează o legătură între disfuncţia mitocondrială şi diabetul de tip 2. Îmbunătăţirea mitocondrială oferită de CoQ|0 suplimentar pare să ofere o anumită valoare terapeutică împotriva unui defect în producerea de energie celulară.62,63.

Douăzeci şi şapte de pacienţi cu bătăi premature ventriculare (VPB) şi nicio dovadă de boală cardiacă organică au primit placebo timp de 3 până la 4 săptămâni, urmat de 60 mg/zi de CoQi0 timp de 4 până la 5 săptămâni. Reducerea VPB a fost semnificativ mai mare după CoQi0 decât după placebo. Efectul benefic al CoQ|0 a fost observat în primul rând la diabetici, la care reducerea medie a frecvenţei VPB a fost de 85,7%. O reducere semnificativă a VPB a avut loc şi la 1 (11%) din 9 pacienţi altfel sănătoşi şi la 4 (36%) din 11 pacienţi cu hipertensiune arterială.64

Infertilitate masculină

Disfuncţia spermatozoizilor la bărbaţii infertili a fost asociată cu peroxidarea lipidelor şi scăderea apărării antioxidante la spermatozoizi.65 O corelaţie semnificativă statistic între

nivelurile de CoQ10l şi numărul de spermatozoizi a fost găsită la 32 de pacienţi cu antecedente de infertilitate.

Cercetările au sugerat că spermatozoizii cu motilitate scăzută şi morfologie anormală au niveluri scăzute de CoQ10l.66 Celulele spermatozoid cu concentraţii scăzute de CoQ10 ar putea fi mai puţin capabile să stingă radicalii liberi şi ar putea fi, de asemenea, compromise în capacitatea lor de a produce ATP în aceste celule foarte active metabolic. Unii autori au sugerat utilizarea raportului CoQ10 redus la oxidat ca test de diagnostic pentru astenozoospermie.67 Într-un studiu deschis necontrolat de 6 luni, în care bărbaţii infertili au fost suplimentaţi oral cu CoQj0, spermatozoizii au demonstrat o creştere semnificativă a motilităţii, iar atât plasma seminal, cât şi cantitatea de spermatozoizi de CoQ10 a fost susţinută atât de alte studii de spermă, cât şi de creşterea motilităţii. ratele de fertilizare.69,70

Boala Parkinson

Producţia excesivă de radicali liberi este în mare parte responsabilă pentru moartea celulelor dopaminergice observată în boala Parkinson (PD). Atât ca cauză, cât şi ca efect al stresului oxidativ excesiv, există o activitate redusă a complexului I al lanţului de transport de electroni mitocondrial. Având în vedere că CoQ10l este esenţial pentru funcţia complexului I şi este, de asemenea, un antioxidant puternic, deţine potenţial terapeutic în tratamentul PD. Niveluri reduse de CoQ10l au fost demonstrate în trombocitele indivizilor cu PD, iar nivelurile CoQ10 au fost puternic corelate cu activitatea din complexele I şi II/III. Clinic, sa demonstrat că CoQ10l oral a crescut activitatea complexului I.71

Un studiu de siguranţă al suplimentării cu CoQj0 în PD a arătat rezultate promiţătoare.19 Toţi pacienţii aveau trei caracteristici primare ale PD - tremor, rigiditate şi mişcări încetinite - şi au fost diagnosticaţi cu boala în 5 ani de la momentul în care au fost înrolaţi. După screening-ul iniţial şi testele de sânge iniţiale, pacienţii au fost împărţiţi aleatoriu în patru grupuri. Trei dintre grupuri au primit CoQ10l în trei doze diferite (300, 600 şi 1200 mg/zi), în timp ce un al patrulea grup a primit un placebo potrivit timp de 16 luni. Grupul care a primit cea mai mare doză de CoQ10 (1200 mg/zi) a prezentat o reducere cu 44% a progresiei PD în comparaţie cu placebo. Loturile care au primit 300 şi 600 mg/zi au dezvoltat o dizabilitate puţin mai mică decât grupul placebo, dar efectele au fost mai mici decât cele din grupul care a primit cea mai mare doză de CoQ10l. Nivelurile plasmatice medii au fost de aproximativ 1,8, 2,1 şi, respectiv, 4,5 mcg/ml, pentru dozele de 300, 600 şi 1200 mg. Aceste rezultate au indicat că efectele benefice ale CoQ10 în PD ar putea necesita niveluri plasmatice adecvate. Este important de subliniat în acest studiu că CoQ10 a fost administrat împreună cu vitamina E la o doză de 1200 de unităţi internaţionale (UI) pe zi. Deoarece dozele mari de vitamina E interferează cu absorbţia CoQ10l7, ar fi putut împiedica atingerea unor niveluri mai mari de CoQj0. Cercetătorii erau conştienţi de această problemă, dar au ales să includă vitamina E, având în vedere rolul său protector aparent împotriva PD la acea vreme (a se vedea capitolul 196 despre boala Parkinson pentru mai multe informaţii).

Două studii recente pun la îndoială eficacitatea terapeutică a CoQ10 în PD. Într-un studiu german, o formă de ubichinonă nanonizată de CoQj0 la o doză de 100 mg de trei ori pe zi sau un placebo potrivit a fost administrată la 131 de pacienţi cu PD timp de 3 luni. Nivelurile plasmatice de CoQj0 au atins 4,6 mcg/mL în grupul de tratament, dar nu a fost demonstrat niciun efect asupra simptomelor PD. Aceste rezultate au indicat că alţi factori ar putea fi responsabili pentru determinarea eficacităţii CoQ10l în PD dincolo de atingerea nivelurilor plasmatice eficiente.

Pe 27 mai 2011, Institutul Naţional de Boli Neurologice şi Accident vascular cerebral (NINDS) a oprit un studiu de fază III al CoQj0 pentru tratamentul PD în stadiu incipient. Participanţii au fost randomizaţi pentru a primi unul dintre cele două niveluri de dozare de CoQj0l activ (1200 sau 2400 mg/zi) sau placebo potrivit. Toţi subiecţii au primit, de asemenea, vitamina E la o doză de 1200 UI/zi. Deşi CoQ10 s-a dovedit a fi sigur, rezultatele unei analize intermediare au arătat că a fost inutil să se finalizeze studiul, deoarece monitorizarea mai lungă a pacientului nu era probabil să demonstreze o diferenţă semnificativă statistic între tratamentul activ şi placebo. Cu toate acestea, la momentul scrierii acestui articol, nu fuseseră publicate date din proces.

Ataxia lui Friedreich

Ataxia lui Friedreich (FRDA) este o boală neurologică progresivă caracterizată prin pierderea mielinei în sistemul nervos central. Dovezile indică faptul că stresul oxidativ mitocondrial în FRDA poate fi responsabil pentru hipertrofia cardiomiocitelor asociată cu această boală.73 Într-un studiu controlat cu placebo, idebenona (un analog sintetic CoQ10) a scăzut semnificativ hipertrofia cardiacă (scădere cu peste 20%) la aproximativ 50% dintre participanţii la studiu, fără efecte adverse,75.

Un al doilea studiu a combinat CoQ10l cu vitamina E în încercarea de a aborda două dintre caracteristicile cheie ale FRDA - scăderea funcţiei lanţului respirator mitocondrial şi creşterea stresului oxidativ. Această terapie a dus la o creştere rapidă şi susţinută a cantităţii de energie generată de muşchiul cardiac bolnav, care a revenit la niveluri aproape normale. Îmbunătăţirile în generarea de energie a muşchilor scheletici au fost paralele cu cele ale inimii, dar au fost mai puţin substanţiale.76

Un studiu de intervenţie de 2 ani de CoQ10 cu vitamina E la 50 de pacienţi FRDA a demonstrat că nivelurile iniţiale scăzute de CoQi0 au fost singurul cel mai bun predictor al unui răspuns clinic pozitiv.77

Distrofie musculară

Distrofiile musculare (MD) sunt un grup de boli ereditare caracterizate prin pierderea progresivă a celulelor musculare. În unele tipuri de MD, o afectare a funcţiei mitocondriale poate contribui la patogeneza bolii. Mai multe studii au demonstrat o deficienţă de CoQ10 în mitocondriile musculare ale oamenilor cu MD.27 În plus, nivelurile serice de CoQj0 au fost în mod semnificativ ($P < 0,05$) invers corelate cu gradul defectului genetic.78 În plus faţă de

îmbunătățirea funcției mitocondriale, 90 de zile de suplimentare cu CoQ10 au rezultat în modelele animale cu suplimentare marcată de CoQ10. MD.79

Primul studiu dublu-orb al CoQ10 în tratamentul persoanelor cu MD și atrofii neurogenice a concluzionat: „Pacienții care suferă de aceste distrofii musculare și altele asemenea ar trebui tratați cu vitamina CoQ10 pe termen nelimitat.”80 Același grup a efectuat două studii pe pacienți cu vârsta cuprinsă între 7 și 69 de ani care aveau MD asociate cu boli cardiace, Beckerd și bolile Beckerd, inclusiv bolile cardiace. distrofii; distrofie miotonică; boala Charcot-Marie-Tooth; și boala Welander. Indivizii au fost tratați timp de 3 luni cu 100 mg/zi CoQ10 sau un placebo potrivit. În ambele studii, performanța fizică cu siguranță îmbunătățită a fost înregistrată la grupurile care au primit CoQ10. Funcția cardiacă a fost monitorizată de tehnicieni care au fost orbiți de grupul de tratament. În fiecare caz, ei au identificat corect grupul de tratament căruia i-a fost repartizat pacientul pe baza îmbunătățirii sau lipsei de îmbunătățire a funcției cardiace.

Într-un studiu mai mic, dublu-orb, 100 mg de CoQ]0 au fost administrate zilnic timp de 3 luni la 12 pacienți cu MD progresivă. Tratamentul cu CoQ10 a dus la îmbunătățiri semnificative ale debitului cardiac și ale volumului vascular cerebral, precum și o bunăstare fizică crescută la patru din opt pacienți.27 Îmbunătățirile subiective au inclus o toleranță crescută la efort, reducerea durerii la nivelul picioarelor, un control mai bun al funcției picioarelor și mai puțină oboseală.

Funcția imună

Un număr de studii au demonstrat efecte imunomodulatoare ale CoQ10 sau ale analogilor săi.81'83

Într-un studiu pe opt pacienți cu boli cronice, administrarea a 60 mg/zi de CoQ10 a fost asociată cu creșteri semnificative ale nivelurilor serice ale imunoglobulinei-G după 27 până la 98 de zile de tratament.84 Într-o analiză de citokine a celulelor albe din sânge de la 19 voluntari umani, nivelurile factorului de necroză tumorală-a au fost crescute semnificativ atunci când nivelul de CoQ2 a fost incubat semnificativ, cu o scădere semnificativă a nivelului de CoQ10. vitro.85

Sindromul imunodeficienței dobândite

Deoarece se crede că stresul oxidativ este implicat în patogeneza bolilor legate de SIDA, activitatea antioxidantă a CoQ10 poate fi de valoare pentru persoanele cu SIDA.85,86.

Studiile timpurii au sugerat că nivelurile sanguine de CoQ10 au fost semnificativ mai scăzute la pacienții cu SIDA și complexul legat de SIDA decât la martorii sănătoși și că suplimentarea cu CoQ10 a îmbunătățit proporțiile de limfocite. mitocondriile. Există un raport al CoQ10 care atenuează această miopatie, permițând astfel continuarea terapiei cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază.88

Expunerea la toxicitate

Multe expuneri la toxice profesionale şi de mediu afectează lanţul respirator mitocondrial.89'93 Deteriorarea lanţului respirator poate scădea potenţialul membranei mitocondriale, ducând la apoptoză reglată în sus; CoQ10 a demonstrat capacitatea de a reduce această afectare potenţială a membranei.94,95 Deşi diagnosticul şi tratamentul actual al bolilor legate de mediu rămân controversate, citoprotecţia cu CoQ10 poate fi o metodă terapeutică eficientă pentru a reduce daunele mitocondriale datorate expunerii la substanţe toxice, atât acute, cât şi cronice, şi ar trebui să constituie un punct central al cercetărilor ulterioare.96

Efecte topice anti-îmbătrânire

În ultimii ani, producătorii mai multor creme pentru piele fără prescripţie medicală au început să facă publicitate pentru adăugarea de CoQ10 ca ingredient capabil să stopeze procesul de îmbătrânire. Într-un studiu clinic, CoQ10 local a fost capabil să protejeze împotriva stresului oxidativ mediat de ultraviolete A, să suprime expresia colagenazei şi să provoace o reducere a adâncimii ridurilor.23

Efecte secundare

CoQ10 pare a fi sigur şi bine tolerat în doze de până la 1200 mg/zi la adulţi şi până la 10 mg/kg greutate corporală/zi la copii. Deoarece siguranţa în timpul sarcinii şi alăptării nu a fost stabilită, CoQ10 nu trebuie utilizat în aceste perioade decât dacă beneficiul clinic potenţial depăşeşte riscurile. CoQ10 este contraindicat în cazurile de hipersensibilitate cunoscută. Într-o serie de 5143 de pacienţi trataţi cu 30 mg/zi de CoQ10, a fost raportată următoarea incidenţă a reacţiilor adverse43:

disconfort epigastric, 0,39%

Pierderea poftei de mâncare, 0,23%

Greaţă, 0,16%

Diaree, 0,12%

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Medicamentele cu statine care scad colesterolul, cum ar fi lovastatina, rosuvastatina şi pravastatina, inhibă enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductaza, care este necesară pentru biosinteza atât a colesterolului, cât şi a CoQ10. Astfel, administrarea acestor medicamente ar putea compromite starea CoQ10 prin scăderea sintezei sale, iar miopatia asociată statinei s-a presupus că este legată de o depleţie a CoQ10. Deşi unele studii au demonstrat că terapia cu statine a redus nivelul seric sau muscular de CoQ10,97,98, indiferent dacă această depleţie de CoQ10 a cauzat miopatia sau nu, rămâne controversată.99 Având în vedere că statinele sunt de obicei prescrise pentru a scădea colesterolul, intenţia fiind prevenirea şi tratamentul bolilor cardiovasculare, utilizarea concomitentă a Q10 pare bine justificată.

S-a demonstrat că ^-blocantele propranolol şi metoprolol inhibă enzimele dependente de CoQ10.100 Efectul antihipertensiv al acestor medicamente ar putea fi, prin urmare, compromis pe termen lung de dezvoltarea deficienţei de CoQ10. Într-un studiu, administrarea a 60 mg/zi de CoQ10 a redus incidenţa stării de rău induse de medicament la pacienţii cărora li s-a administrat propranolol.101

De asemenea, s-a demonstrat că o serie de fenotiazine şi antidepresive triciclice inhibă enzimele dependente de CoQ^g. Prin urmare, este posibil ca deficienţa de CoQ10 să fie un factor care contribuie la efectele secundare cardiace care se observă frecvent cu aceste medicamente. În două studii clinice, suplimentarea cu CoQio a îmbunătăţit modificările electrocardiografice la pacienţii trataţi cu medicamente psihotrope.102

Au fost raportate mai multe rapoarte de caz care descriu interacţiuni potenţiale dintre CoQio şi warfarină. CoQio este înrudit structural cu menachinona (vitamina K2) şi poate avea efecte procoagulante.103 La fiecare dintre aceşti pacienţi, raportul internaţional normalizat (INR), care a fost stabil şi terapeutic, a scăzut sub intervalul terapeutic în 2 săptămâni de la începerea suplimentării CoQio (până la 30 mg/zi). Se recomandă ca INR să fie monitorizat îndeaproape dacă aceşti agenţi vor fi utilizaţi concomitent. Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, administrarea a 100 mg/zi de CoQ^ timp de 4 săptămâni nu a avut nici un efect asupra INR la 21 de pacienţi trataţi pe termen lung cu warfarină.105 Astfel, raportările de caz sporadice ale unei interacţiuni între CoQ10l şi warfarină s-ar fi putut datora mai degrabă fluctuaţiilor aleatoare ale valorilor INR CoQ10l, decât 8.

Într-o evaluare a toxicităţii subcronice, nivelul fără efecte adverse observate la şobolani a fost estimat la 600 mg/kg pe zi pentru masculi şi 200 mg/kg pe zi pentru femele; la câinii masculi şi femele, nivelul fără efecte adverse observate a fost estimat la mai mult de 600 mg/kg pe zi.

REFERINŢE

Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzima Q10. Sunt un medic de familie. 2005;72:1065-1070.

Kumar A, Kaur H, Devi P, et al. Rolul coenzimei Q10 (CoQ10) în bolile cardiace, hipertensiunea arterială şi sindromul asemănător Meniere. Pharmacol Ther. 2009;124:259-268.

Littarru GP, Tiano L. Proprietăţi bioenergetice şi antioxidante ale coenzimei Q10: evoluţii recente. Mol Biotechnol. 2007;37:31-37.

Bhagavan HN, Chopra RK. Răspunsul coenzimei Q10 din plasmă la ingestia orală a formulărilor de coenzimă Q10. Mitocondrie. 2007;7(Suppl):S78-88.

Quinzii CM, DiMauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. Neurochem Res. 2007;32:723-727.

Quinzii CM, Hirano M. Coenzima Q și boala mitocondrială. Dev Disabil Res Rev. 2010;16:183-188.

Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Conținutul de coenzimă Q10 în alimente și strategiile de fortificare. Crit Rev Food Sci Nutr. 2010;50:269-280.

Steele PE, Tang PH, DeGrauw AJ și colab. Monitorizarea clinică de laborator a utilizării coenzimei Q10 în boli neurologice și musculare. Am J Clin Pathol. 2004;121(Suppl):S113-120.

Miles MV, Horn PS, Tang PH și colab. Modificări legate de vârstă ale concentrațiilor plasmatice de coenzimă Q10 și ale stării redox la copii și adulți aparent sănătoși. Clin Chim Acta. 2004;34:139-144.

Nakamura R, Littarru GP, Folkers K,

et al. Studiul enzimelor CoQ10 în gingie de la pacienții cu boală parodontală și dovezi pentru un deficit de coenzimă Q10. Proc Natl Acad Sci US A. 1974;71:1456-1460.

Morre DJ, Morre DM. Activitatea ARNOX a salivei ca măsură neinvazivă a răspunsului coenzimei Q10 în studiile pe oameni. Biofactori. 2008;32:231-235.

Abdul-Rasheed OF, Farid YY. Dezvoltarea unei noi metode de cromatografie lichidă de înaltă performanță pentru măsurarea coenzimei Q10 în plasma sanguină sănătoasă. Saudi Med J. 2009;30:1138-1143.

Hosoe K, Kitano M, Kishida H, et al. Studiu privind siguranța și biodisponibilitatea ubichinolului (Kaneka QH) după un singur și multiplu de 4 săptămâni

administrare orală la voluntari sănătoși. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;47:19-28.

Beg S, Javed S, Kohli K. Îmbunătățirea biodisponibilității coenzimei Q10: o revizuire extinsă a brevetelor. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2010;4:245-255.

Takeda R, Sawabe A, Nakano R, et al. Efectul diverșilor aditivi alimentari și constituenți din soia asupra absorbției ridicate a CoQ10. Jpn J Med Pharma Sci. 2011;64: 614-620.

Sinatra ST. Coenzima Q10 și insuficiența cardiacă congestivă. Ann Intern Med. 2000;133:745-746.

Langsjoen PH, Langsjoen AM. Prezentare generală a utilizării CoQ10 în bolile cardiovasculare. Biofactori. 1999;9:273-284.

Ochiai A, Itagaki S, Kurokawa T, et al. Îmbunătăţirea absorbţiei intestinale a coenzimei Q10 prin aportul alimentar. Yakugaku Zasshi. 2007;127:1251-1254.

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, şi colab. Efectele coenzimei Q10 în boala Parkinson precoce: dovezi ale încetinirii declinului funcţional. Arch Neurol. 2002;59:1541-1550.

Langsjoen PH, Folkers K, Lyson K şi colab. Terapie eficientă şi sigură cu coenzima Q10 pentru cardiomiopatie. Klin Wochen- schr. 1988;66:583-590.

Singh RB, Niaz MA, Kumar A, et al. Efectul asupra absorbţiei şi stresului oxidativ al diferitelor doze orale de coenzimă Q10 şi strategie de aport la bărbaţii sănătoşi. Biofactori. 2005;25: 219-224.

Niklowitz P, Sonnenschein A, Janetzky B şi colab. Îmbogăţirea coenzimei Q10 în plasmă şi celule sanguine: apărare împotriva daunelor oxidative. Int J Biol Sci. 2007;3:257-262.

Hojerova J. Coenzima Q10 — importanţa, proprietăţile şi utilizarea sa în nutriţie şi cosmetică. Ferma Ceska Slov. 2000;49:119-123: [slovacă].

Ryo K, Ito A, Takatori R, et al. Efectele coenzimei Q10 asupra secreţiei salivare. Clin Biochem. 2011 iunie;44(8-9):669-674.

Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protejează lipoproteinele umane cu densitate scăzută mai eficient împotriva peroxidării lipidelor decât alfa-tocoferolul. Proc Natl Acad Sci US A. 1991;88: 1646-1650.

Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T, et al. Raportul dintre colesterolul lipoproteinelor cu densitate scăzută şi ubichinonă ca factor de risc coronarian. N Engl J Med. 1991;325: 814-815.

Folkers K, Wolaniuk J, Simonsen R, et al. Raţiune biochimică şi răspunsul cardiac al pacienţilor cu boli musculare la terapia cu coenzima Q10. Proc Natl Acad Sci US A. 1985;82: 4513-4516.

Folkers K, Littarru GP, Ho L şi colab. Dovezi pentru un deficit de coenzimă Q10 în bolile de inimă umană. Int Z Vitaminforsch. 1970;40:380-390.

Kocharian A, Shabanian R, Rafiei- Khorgami M, et al. Coenzima Q10 îmbunătăţeşte funcţia diastolică la copiii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Cardiol Young. 2009;19:501-506.

Langsjoen PH, Folkers K. Eficacitatea şi siguranţa pe termen lung a terapiei cu coenzima Q10 pentru cardiomiopatia dilatată idiopatică. Sunt J Cardiol. 1990;65:521-523.

Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K. Tratamentul eficient cu coenzima Q10 al pacienţilor cu boală miocardică cronică. Drugs Exp Clin Res. 1985;11:577-579.

Yamamura YIT, Yamagami T, Morita Y, et al. Utilizarea clinică a coenzimei-Q pentru tratamentul bolilor cardiovasculare. Jpn Circ J. 1967;31:168.

Ishiyama T, Morita Y, Toyama S, et al. Un studiu clinic al efectului coenzimei Q asupra insuficienţei cardiace congestive. Jpn Heart J. 1976;17:32-42.

Soja AM, Mortensen SA. Tratamentul insuficienţei cardiace congestive cu coenzima Q10 iluminat de meta-analize ale studiilor clinice. Mol Aspecte Med. 1997;18(Suppl):S159-168.

Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. Impactul coenzimei Q10 asupra funcţiei sistolice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Eşuare. 2006;12:464-472.

Baggio E, Gandini R, Plancher AC, et al. Studiu multicentric italian privind siguranţa şi eficacitatea coenzimei Q10 ca terapie adjuvantă în insuficienţa cardiacă. Investigatorii de supraveghere a medicamentelor CoQ10. Mol Aspecte Med. 1994;15(Suppl):s287-294.

Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Efectul terapiei cu coenzima Q10 la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva: un studiu multicentric randomizat pe termen lung. Clin Investig. 1993;71:S134-136.

Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. Efectul coenzimei Q10 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Ann Intern Med. 2000;132:636-640.

Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F, et al. Coenzima Q10 îmbunătăţeşte contractilitatea miocardului disfuncţional în insuficienţa cardiacă cronică. Biofactori. 2005;25:137-145.

Molyneux SL, Florkowski CM, Richards AM şi colab. coenzima Q10; o terapie adjuvantă pentru insuficienţa cardiacă congestivă? NZ Med J. 2009;122:74-79.

Langsjoen PH, Langsjoen AM. Supliment de ubichinol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă avansată. Biofactori. 2008;32:119-128.

Makhija N, Sendasgupta C, Kiran U, et al. Rolul coenzimei orale Q10 la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2008;22:832-839.

Tanaka J, Tominaga R, Yoshitoshi M, et al. Coenzima Q10: efectul profilactic asupra debitului cardiac scăzut după înlocuirea valvei cardiace. Ann Thorac Surg. 1982;33:145-151.

Langsjoen P, Willis R, Folkers K. Tratamentul hipertensiunii esenţiale cu coenzima Q10. Mol Aspecte Med. 1994;15(Suppl):S265-272.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Eficacitatea coenzimei Q10 de scădere a tensiunii arteriale pentru hipertensiunea primară. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD007435.

Lockwood K, Moesgaard S, Folkers K. Regresia parţială şi completă a cancerului de sân la pacienţi în raport cu doza de coenzimă Q10. Biochem Biophys Res Commun. 1994;199:1504-1508.

Hertz N, Lister RE. Supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu cancer în stadiu terminal trataţi cu coenzima Q(10) şi alţi antioxidanţi: un studiu pilot. J Int Med Res. 2009;37:1961-1971.

Conklin KA. Coenzima Q10 pentru prevenirea cardiotoxicităţii induse de antracicline. Integr Cancer Ther. 2005;4:110-130.

Karlsson JAH, Folkers K, Astrom H, et al. Efectul adriamicinei asupra coenzimei Q (CoQ10) inimii şi muşchilor scheletici la om. În: Folkers K, ed. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1986.

Judy WVDW, Hall JH, Dugan W, şi colab. Coenzima Q10 reduce cardiotoxicitatea Adriamicinei. În: Folkers K, ed. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1984.

Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, et al. Efectele antioboselii ale coenzimei Q10 în timpul oboselii fizice. Nutriţie. 2008;24:293-299.

Jacobson BH, Smith DB, Warren AJ,

et al. Evaluarea eficacităţii unui spray sublingual, ergogenic asupra forţei şi puterii musculare. J Forţă Cond. Rez. 2009;23:2326-2330.

Kon M, Kimura F, Akimoto T şi colab. Efectul suplimentelor cu coenzima Q10 asupra leziunilor musculare induse de efort la şobolani. Exerc Immunol Rev. 2007;13:76-88.

Vanfraecchhem J. Coenzima Q10 şi performanţa fizică. În: Folkers K, ed. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q10. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1981:235-241.

Gokbel H, Gul I, Belviranl M, et al. Efectele suplimentării cu coenzima Q10 asupra performanţei în timpul perioadelor repetate de efort supramaximal la bărbaţii sedentari. J Forţă Cond. Rez. 2010;24:97-102.

Malm C, Svensson M, Ekblom B, et al. Efectele suplimentării cu ubichinonă-10 şi antrenamentului de mare intensitate asupra performanţei fizice la oameni. Acta Physiol Scand. 1997;161:379-384.

Kishi T, Kishi H, Watanabe T, et al. Bioenergetica în medicina clinică. XI. Studii asupra coenzimei Q şi diabetului zaharat. J Med. 1976;7:307-321.

Eriksson JG, Forsen TJ, Mortensen SA, et al. Efectul administrării coenzimei Q10 asupra controlului metabolic la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Biofactori. 1999;9:315-318.

Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, et al. Coenzima Q10 îmbunătăţeşte tensiunea arterială şi controlul glicemic: un studiu controlat la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2. Eur J Clin Nutr. 2002;56:1137-1142.

Watts GF, Playford DA, Croft KD şi colab. Coenzima Q(10) îmbunătăţeşte disfuncţia endotelială a arterei brahiale în diabetul zaharat de tip II. Diabetologia. 2002;45:420-426.

Playford DA, Watts GF, Croft KD şi colab. Efectul combinat al coenzimei Q10 şi fenofibratului asupra funcţiei microcirculatorii antebraţului în diabetul de tip 2. Ateroscleroza. 2003;168:169-179.

Lamson DW, Plaza SM. Factorii mitocondriali în patogeneza diabetului: o ipoteză pentru tratament. Altern Med Rev. 2002;7:94-111.

Silvestre-Aillaud P, BenDahan D, Paquis-Fluckinger V, et al. Ar putea coenzima Q10 şi L-carnitina să fie un tratament pentru diabetul secundar la mutaţia 3243 a ADNmt? Diabetologia. 1995;38:1485-1486.

Fujioka T, Sakamoto Y, Mimura G. Studiu clinic al aritmiilor cardiace folosind un înregistrator electrocardiografic continuu de 24 de ore (al 5-lea raport)-acţiune antiaritmică

a coenzimei Q10 la diabetici. Tohoku J Exp Med. 1983;141(Suppl):453-463.

Alleva R, Scararmucci A, Mantero F,

et al. Rolul protector al ubiquinol-10 împotriva formării hidroperoxizilor lipidici în lichidul seminal uman. Mol Aspecte Med. 1997;18(Suppl):S221-228.

Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, et al. O actualizare a implicaţiilor Coenzimei Q10 în infertilitatea masculină: aspecte biochimice şi terapeutice. Biofactori. 2005;25:165-174.

Balercia G, Arnaldi G, Fazioli F, et al. Nivelurile de coenzimă Q10 în astenozoospermia idiopatică şi asociată varicocelului. Andrologie. 2002;34:107-111.

Balercia G, Mosca F, Mantero F, et al. Suplimentarea cu coenzima Q(10) la bărbaţii infertili cu astenozoospermie idiopatică: un studiu pilot deschis, necontrolat. Fertil Steril. 2004;81:93-98.

Lewin A, Lavon H. Efectul coenzimei Q10 asupra motilităţii şi funcţiei spermatozoizilor. Mol Aspecte Med. 1997;18(Suppl):S213-219.

Balercia G, Mancini A, Paggi F, et al. Coenzima Q10 şi infertilitatea masculină. J Endocrinol Invest. 2009;32:626-632.

Shults CW, Haas RH, Beal MF. Un posibil rol al coenzimei Q10 în etiologia şi tratamentul bolii Parkinson. Biofactori. 1999;9:267-272.

Site-ul web NINDS. Declaraţie privind încheierea studiului QE3. http://www. ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/ CoQ10-Trial-Update.htm. Accesat 15.06.2011.

Cooper JM, Schapira AH. Ataxia lui Friedreich: coenzima Q10 şi vitamina Eterapie. Mitocondrie. 2007;7(Supliment): S127-135.

Rustin P, Rotig A, Munnich A, et al. Hipertrofia şi funcţia inimii sunt îmbunătăţite de idebenonă în ataxia lui Friedreich. Radic liber Res. 2002;36: 467-469.

Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Idebenona şi hipertrofia cardiacă redusă în ataxia lui Friedreich. inima. 2002;87:346-349.

Cooper JM, Schapira AH. Ataxia lui Friedreich: mecanisme ale bolii, terapie cu antioxidanti si coenzima Q10. Biofactori. 2003;18:163-171.

Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE şi colab. Deficienţă de coenzimă Q10 şi vitamina E

în ataxia lui Friedreich: predictor al eficacităţii terapiei cu vitamina E şi coenzima Q10. Eur J Neurol. 2008;15:1371-1379.

Siciliano G, Mancuso M, Tedeschi D,

et al. Coenzima Q10, lactat de exerciţiu şi expansiune trinucleotidică CTG în distrofia miotonică. Brain Res Bull. 2001;56: 405-410.

Potgieter M, Pretorius E, Van der Merwe CF, et al. Evaluarea histologică a şoarecilor SJL/J trataţi cu antioxidanţi coenzima Q10 şi resveratrol. Micron. 2011 Apr;42(3):275-282.

Folkers K, Simonsen R. Două studii dublu-orb de succes cu coenzima Q10 (vitamina Q10) asupra distrofiilor musculare şi atrofiilor neurogenice. Biochim Biophys Acta. 1995;1271:281-286.

Folkers K, Morita M, McRee Jr J. Activităţile coenzimei Q10 şi vitaminei B6 pentru răspunsurile imune. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193: 88-92.

Bessler H, Bergman M, Blumberger N şi colab. Coenzima Q10 scade secreţia de TNF-alfa şi IL-2 de către celulele mononucleare din sângele periferic uman. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2010;56: 77-81.

Gazdik F, Pijak MR, Borova A, et al. Proprietăţile biologice ale coenzimei Q10 şi efectele sale asupra imunităţii. Cas Lek Cesk. 2003;142:390-393: [cehă].

Folkers K, Shizukuishi S, Takemura K şi colab. Creşterea nivelurilor de IgG în serul pacienţilor trataţi cu coenzima Q10. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1982;38:335-338.

Sugiyama S, Kitazawa M, Ozawa T, et al. Efectul antioxidant al coenzimei Q10. Experienta. 1980;36:1002-1003.

Folkers K, Langsjoen P, Nara Y şi colab. Deficienţe biochimice ale coenzimei Q10 în infecţia cu HIV şi tratamentul explorator. Biochem Biophys Res Commun. 1988;153:888-896.

Folkers K, Hanioka T, Xia LJ şi colab. Coenzima Q10 creşte raporturile T4/T8 ale limfocitelor la subiecţii obişnuiţi şi relevanţa pentru pacienţii cu complexul asociat SIDA. Biochem Biophys Res Commun. 1991;176:786-791.

Rosenfeldt FL, Mijch A, McCrystal G,

et al. Miopatie scheletică asociată cu terapia cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază: beneficiu potenţial al terapiei cu coenzima Q10. Int J STD SIDA. 2005;16:827-829.

Greenamyre JT, Betarbet R, Sherer TB. Modelul rotenon al bolii Parkinson: gene, mediu şi mitocondrii. Parkinsonism Relat Disorder. 2003;9(Suppl 2):S59-64.

Dorta DJ, Leite S, DeMarco KC, et al. O secvenţă propusă de evenimente pentru afectarea mitocondrială indusă de cadmiu. J Inorg Biochem. 2003;97:251-257.

Peraza MA, Carter DE, Gandolfi AJ. Toxicitatea şi metabolizarea arsenului anorganic subcitotoxic în celulele epiteliale ale tubului proximal renal uman (HK-2). Cell Biol Toxicol. 2003;19:253-264.

Robertson JD, Orrenius S. Mecanismele moleculare ale apoptozei induse de substanţele chimice citotoxice. Crit Rev Toxicol. 2000;30:609-627.

Robertson JD, Orrenius S. Rolul mitocondriilor în moartea celulelor toxice. Toxicologie. 2002;181-182:491-496.

Menke T, Gille G, Reber F şi colab. Coenzima Q10 reduce toxicitatea rotenonei în culturile neuronale prin păstrarea potenţialului membranei mitocondriale. Biofactori. 2003;18:65-72.

Kagan T, Davis C, Lin L şi colab. Coenzima Q10 poate bloca în anumite circumstanţe apoptoza, iar acest efect este mediat prin mitocondrii. Ann NY Acad Sci. 1999;887:31-47.

Merlo Pich M, Castagnoli A, Biondi A, et al. Ubichinolul şi un sistem de reducere a coenzimei Q protejează funcţia mitocondrială plachetară a straturilor leucoase transfuzionale de stresul oxidativ. Radic liber Res. 2002;36:429-436.

Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Nivelul coenzimei Q10 musculare în miopatia legată de statine. Arch Neurol. 2005;62:1709-1712.

Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, et al. Statine cu doze mari şi metabolismul muşchilor scheletici la om: un studiu randomizat, controlat. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:60-68.

Marcoff L, Thompson PD. Rolul coenzimei Q10 în miopatia asociată cu statine: o revizuire sistematică. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2231-2237.

Kishi T, Watanabe T, Folkers K. Bioenergetica în medicina clinică XV. Inhibarea enzimelor coenzimei Q10 de către blocanţii adrenergici utilizaţi clinic ai receptorilor beta. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1977;17:157-164.

Kishi H, Kishi T, Folkers K. Bioenergetica în medicina clinică. III. Inhibarea enzimelor coenzimei Q10 de către medicamentele antihipertensive utilizate clinic. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1975;12: 533-540.

Kishi H. Inhibarea respiraţiei miocardice prin medicamente psihoterapeutice şi prevenirea prin coenzima Q. În: Folkers KYY, ed. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1984:139-154.

Morton RA. Ubichinone, plastochinone şi vitaminele K. Biol Rev Camb Philos Soc. 1971;46:47-96.

Spigset O. Efectul redus al warfarinei cauzat de ubidecarenonă. Lancet. 1994;344:1372-1373.

Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Efectul coenzimei Q10 şi Ginkgo biloba asupra dozei de warfarină la pacienţii stabili, pe termen lung trataţi cu warfarină. Un studiu randomizat, dublu orb, cu placebo-încrucişare. Tromb Haemost. 2002;87: 1075-1076.

CAPITOLUL 80

Coleus forskohlii

Michael T. Murray, ND

Coleus forskohlii (familia: Labiatae)

Sinonime: Coleus barbatus, Plectranthus barbatus, P forskohlii

Nume comun: coleus

P DESCRIERE GENERALĂ

Coleus forskohlii, o planta perena, este un mic membru al familiei de menta (Labiatae). Creşte pe pantele de deal uscate, expuse la soare, între o altitudine de 1000 şi 6000 de picioare, în zone climatice subtropicale, temperate. Astfel, se găseşte în India, Nepal, Sri Lanka şi Thailanda. Numele său latin provine de la cuvântul coleos, care înseamnă „teacă" şi se referă la filamentele topite care formează o teacă în jurul stylusului florii. Epitetul, forskohlii, îl comemorează pe botanistul finlandez Forskal, care a călătorit mult în Egipt şi Arabia în secolul al XVIII-lea.

Portaltoiul răspândit radial este porţiunea plantei care este folosită în scopuri medicinale. Portaltoiul este, de asemenea, sursa unui compus de importanţă biologică unică, forskolina. Nicio altă specie de Coleus nu conţine forskolin.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Principala substanţă chimică de interes clinic conţinută în C. forskohlii este forskolina diterpină (Figura 80-1). În 1974, forskolina a fost descoperită în timpul unui screening pe scară largă a plantelor medicinale de către Institutul Central de Cercetare a Medicamentului din India. Screening-ul a relevat prezenţa unei componente hipotensive şi spasmolitice, care a fost iniţial numită coleanol.1 Investigaţii suplimentare au determinat structura chimică exactă, iar numele a fost schimbat în forskolină. Din 1981 până în 2010, forskolina a fost utilizată în mai mult de 15.000 de studii experimentale in vitro şi in vivo menite să înţeleagă mai bine procesele celulare guvernate de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Deşi majoritatea acestor studii au folosit acest constituent izolat, există dovezi că alte componente din extractul de plantă pot avea activitate biologică, precum şi pot îmbunătăţi absorbţia şi acţiunea forskolinei.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

C. forskohlii are o istorie lungă de utilizare în sistemele de medicină ayurvedică, Siddha şi Unani. Studiile privind activitatea farmacologică a forskolinei confirmă utilizările tradiţionale ale C. forskohlii în astfel de condiţii:

Boala cardiovasculară

Eczemă

Colica abdominală

Tulburări respiratorii

Urinarea dureroasă

Insomnie

Convulsii

p FARMACOLOGIE

După cum sa observat într-un experiment de referinţă din 1981, mecanismul de bază de acţiune al forskolinei este activarea adenilat-ciclazei, care creşte AMPc în celule.2 AMPc este poate cel mai important compus de reglare a celulelor. Odată format, activează multe alte enzime implicate în diverse funcţii celulare.3

FIGURA 80-1 Forskolin.

În situaţii normale, AMPc se formează atunci când un hormon de activare (de exemplu, epinefrina) se leagă de un site receptor de pe membrana celulară şi stimulează activarea adenilat-ciclazei. Această enzimă se găseşte în toate membranele celulare şi numai specificitatea situsului receptor determină ce hormon o va activa într-o anumită celulă. În schimb, forskolina pare să activeze în mod direct adenilat ciclaza, ocolind activarea hormonală transmembranară a adenilat-ciclazei.

Efectele fiziologice şi biochimice ale unui nivel crescut de cAMP intracelular includ următoarele:

Inhibarea activării trombocitelor şi a degranulării

Inhibarea degranulării mastocitelor şi a eliberării histaminei

Creşterea forţei de contracţie a muşchiului inimii

Relaxarea arterelor şi a altor muşchi netezi

Creşterea secreţiei de insulină

Creşterea funcţiei tiroidiene

Lipoliza

Forskolina posedă mecanisme adiţionale de acţiune independente de capacitatea sa de a stimula direct adenilat ciclaza şi răspunsurile fiziologice dependente de cAMP.4 În mod specific, sa demonstrat că forskolina inhibă o serie de proteine de transport membranar şi

proteine canal printr-un mecanism care nu a implicat producerea de cAMP. Rezultatul a fost o semnalizare transmembranară care a dus la activarea altor enzime celulare. Cercetările sunt în curs pentru a determina receptorii exacti de care se leagă forskolina.

O altă acţiune a forskolinei este inhibarea factorului de activare a trombocitelor (PAF) prin interferarea cu legarea PAF de situsurile receptorilor.5 PAF joacă un rol central în multe procese inflamatorii şi alergice, inclusiv activarea neutrofilelor, creşterea permeabilităţii vasculare, contracţia muşchilor netezi (de exemplu, bronhoconstricţia) şi reducerea fluxului sanguin coronarian. Tratamentul trombocitelor cu forskolin înainte de expunerea la PAF are ca rezultat o scădere cu 30% până la 40% a legării PAF. Această scădere a legării PAF cauzată de forskolină a fost concomitentă cu o scădere a răspunsurilor fiziologice ale trombocitelor induse de PAF. Cu toate acestea, această scădere a legării PAF indusă de forskolină nu a fost o consecinţă a formării cAMP, deoarece adăugarea unui antagonist cAMP nu a inhibat acţiunea forskolinei. În plus, analogul inactiv al forskolinei, dideoxiforskolina, care nu activează adenil ciclaza, a redus, de asemenea, legarea PAF de receptorul său. Cercetătorii au speculat că acţiunea forskolinei asupra legării PAF s-a datorat unui efect direct al acestei molecule şi al analogului său asupra receptorului PAF în sine sau componentelor de semnalizare postreceptor pentru PAF.

P APLICAŢII CLINICE

Ramificaţiile terapeutice ale C. forskohlii bazate pe farmacologia forskolinei sunt imense. În multe condiţii, un nivel scăzut de cAMP intracelular este considerat a fi un factor major în dezvoltarea procesului bolii. C. forskohlii pare a fi deosebit de bine indicat în următoarele tipuri de afecţiuni:

Dermatita atopică

Astm

Psoriazis

angina pectorală

Hipertensiune arterială

Pierderea în greutate

Glaucom

Deşi C. forskohlii poate fi utilizat singur, se poate dovedi a fi cel mai util atunci când este combinat cu alte substanţe botanice sau măsuri, sau ambele, în tratamentul acestor tulburări.

Afecţiuni inflamatorii

Condiţiile alergice precum astmul şi eczema sunt caracterizate printr-o scădere relativă a AMPc atât în muşchiul neted bronşic, cât şi în piele. Ca rezultat, mastocitele se degranulează

şi celulele musculare netede se contractă mai uşor. În plus, aceste afecţiuni alergice se caracterizează şi prin niveluri excesive de PAF.

Astm şi eczeme

Terapia medicamentoasă actuală pentru afecţiuni alergice cum ar fi astmul şi eczema este concepută în mare măsură pentru a creşte nivelurile de AMPc prin utilizarea de substanţe care fie se leagă de receptori pentru a stimula adenilat ciclaza (de exemplu, corticosteroizi), fie pentru a inhiba enzima fosfodiesteraza, care descompune AMPc odată ce este format (de exemplu, metilxantine). Aceste acţiuni sunt diferite de capacitatea forskolinelor de a creşte producţia de cAMP prin activarea transmembranară a adenilat-ciclazei. Acţiunea de creştere a AMPc a forskolinei sprijină utilizarea extractelor de C. forskohlii singure sau în combinaţie cu terapia medicamentoasă standard în tratarea practic a tuturor afecţiunilor alergice.

Extractele de C. forskohlii pot fi deosebit de utile în astm, deoarece creşterea nivelurilor intracelulare de cAMP are ca rezultat relaxarea muşchilor bronşici şi ameliorarea simptomelor respiratorii. S-a demonstrat că forskolina are efecte remarcabile în relaxarea muşchilor bronşici constrânşi la astmatici.6-8 Acest tip de muşchi neted se găseşte şi în tractul gastrointestinal, uter, vezică urinară şi artere. Sa demonstrat că forskolina are o acţiune antispastică extraordinară asupra acestor muşchi netezi diferiţi. Această acţiune antispastică a forskolinei sprijină utilizarea C. forskohlii în medicina populară în tratamentul nu numai a astmului, ci şi a colicilor intestinale, crampe uterine (crampe menstruale), urinare dureroasă, angină şi hipertensiune arterială. Pe lângă capacitatea forskolinelor de a relaxa muşchii netezi, celelalte activităţi antialergice ale sale, cum ar fi inhibarea eliberării histaminei şi sinteza compuşilor alergici, sunt, de asemenea, benefice în tratarea astmului.9

Un studiu clinic dublu-orb a încercat să compare efectele antiastmatice ale forskolinei cu medicamentul fenoterol. Şaisprezece pacienţi cu astm bronşic au fost studiaţi folosind trei preparate diferite:

Doză unică de inhalare de fenoterol (sub formă de capsulă de pulbere uscată [0,4 mg])

Doze măsurate de fenoterol (0,4 mg)

Capsule de forskolin pulbere uscată (10 mg)

Toate cele trei preparate au determinat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei respiratorii şi a bronhodilataţiei. Cu toate acestea, deşi preparatele cu fenoterol au provocat tremurături şi scăderea nivelului de potasiu din sânge, nu au fost observate astfel de efecte negative cu forskolina.

Într-un alt studiu, efectul bronhodilatator (după 5 minute) al forskolinei a fost la fel de bun ca cel produs de fenoterol la 12 voluntari sănătoşi (nefumători), determinat prin pletismografie a întregului corp.10 Ambele substanţe au fost administrate cu inhalatoare cu doză măsurată. La începutul (după 3 şi 5 minute) al studiului, efectul protector al forskolinei

împotriva acetilcolinei inhalate a fost la fel de bun ca cel produs de fenoterol, în timp ce mai târziu (după 15 şi 30 de minute), fenoterolul a oferit o protecţie mai puternică.

Încă nu a fost stabilit dacă forskolina administrată oral sub formă de extract de C. forskohlii ar produce efecte bronhodilatatoare similare. Cu toate acestea, pe baza utilizării istorice a plantei şi a mecanismelor suplimentare de acţiune, pare probabil.

Psoriazis

Psoriazisul este o tulburare comună a pielii care pare să fie cauzată de o scădere relativă a cAMP în comparaţie cu guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Rezultatul este o creştere extraordinară a diviziunii celulare. Celulele se divid în psoriazis cu o rată de 1000 de ori mai mare decât în mod normal. Studiile preliminare au indicat că forskolina ar putea fi de mare beneficiu la persoanele cu psoriazis prin capacitatea sa de a restabili echilibrul normal între cAMP şi cGMP.1

Efecte cardiovasculare

Cele mai utile aplicaţii clinice ale extractelor de C. forskohlii vor fi probabil pentru bolile cardiovasculare precum hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă congestivă şi angina pectorală. Efectele cardiovasculare ale C. forskohlii şi ale componentelor sale au fost studiate în detaliu.1,11,12 Acţiunile sale cardiovasculare de bază implică scăderea tensiunii arteriale, împreună cu îmbunătăţirea contractilităţii inimii. Din nou, acest lucru este legat de creşterea nivelurilor de AMPc în întreg sistemul cardiovascular, ceea ce are ca rezultat relaxarea arterelor şi creşterea forţei de contracţie. Efectul net este îmbunătăţirea semnificativă a funcţiei cardiovasculare.

Hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă

Mai multe studii clinice şi animale au susţinut utilizarea forskolinei în hipertensiune arterială şi insuficienţă cardiacă.11-14 Într-un studiu uman care a implicat şapte pacienţi cu cardiomiopatie dilatată, sa demonstrat că forskolina îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă în primul rând prin reducerea preîncărcării şi fără creşterea costurilor metabolice.

Într-un alt studiu uman, au fost evaluate efectele hemodinamice ale forskolinei administrată intravenos (3 mcg/kg pe minut) pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată.14 Deşi rezistenţa vasculară sistemică şi presiunea diastolică au scăzut, forskolina nu a avut niciun efect asupra indicelui cardiac, fracţiei de ejecţie sau consumului de oxigen miocardic la această doză mică. Cu toate acestea, când s-a administrat o doză mică de dobutamina împreună cu forskolina, a fost observată o creştere a tuturor celor patru parametri. La o doză mai mare (4 mcg/kg pe minut), forskolina a crescut funcţia cardiacă cu 19% şi a produs o creştere cu 16% a ritmului cardiac. Cu toate acestea, aceste modificări au fost asociate cu sindroame de înroşire simptomatică. Aceste rezultate au indicat că forskolina ar putea fi utilizată cel mai bine în insuficienţa cardiacă congestivă în combinaţie cu alte substanţe botanice, cum ar fi Crataegus (vezi capitolul 82).

Forskolina s-a dovedit, de asemenea, a fi un vasodilatator cerebral direct, ceea ce indică faptul că s-ar putea dovedi a fi util în insuficienţa vasculară cerebrală şi recuperarea după accident vascular cerebral.15

Un mecanism suplimentar de acţiune deosebit de benefic într-o gamă largă de afecţiuni cardiovasculare este inhibarea agregării trombocitelor. În acest domeniu, dovezile au indicat că extractul standardizat de C. forskohlii a fost superior forskolinei pure.16 Într-un model animal care evaluează in vivo inhibarea agregării plachetare, şobolanii au fost împărţiţi în patru grupuri: grupul 1 a primit extract de C. forskohlii (480 mg/kg furnizând 20 mg/kg de forskolin); grupul 2 a primit forskolin (20 mg/kg); grupul 3 a primit dipiridamol; iar grupul 4 a servit drept controale. Toate tratamentele au fost administrate oral o dată pe zi. Agregarea trombocitară indusă de adenozin difosfat a fost măsurată în zilele impare de la 1 la 15. Toate cele trei tratamente au produs o inhibare semnificativă a agregării trombocitelor. În ziua 15, inhibiţiile au fost de aproximativ 42% pentru grupul 1, 37% pentru grupul 2 şi 52% pentru grupul 3. Prin urmare, extractul de C. forskohlii a produs o inhibare mai mare decât forskolina pură.

Programe de pierdere în greutate

S-a demonstrat că forskolina stimulează lipoliza, precum şi inhibă sinteza grăsimilor în adipocite.17-20 Sa demonstrat, de asemenea, că forskolina contracarează răspunsul scăzut al celulelor adipoase în vârstă la hormonii lipolitici precum epinefrina. zi) pentru o perioadă de 12 săptămâni s-a dovedit că modifică în mod favorabil compoziţia corporală, în timp ce creşte masa osoasă şi nivelul seric de testosteron liber la bărbaţii supraponderali şi obezi.22 Cu toate acestea, un studiu similar la femeile uşor supraponderale a arătat un beneficiu redus faţă de un placebo.23

Glaucom

În studiile clinice, s-a demonstrat că forskolina reduce foarte mult presiunea intraoculară (PIO) atunci când a fost aplicată direct pe ochi.24-27 Acest efect a indicat că preparatele topice de forskolină ar putea fi benefice în tratamentul glaucomului. Spre deosebire de terapia medicamentoasă actuală, forskolina a crescut efectiv fluxul sanguin intraocular, nu a avut efecte secundare şi nu a indus mioză. Administrarea orală s-ar putea dovedi, de asemenea, eficientă. Într-un studiu pilot deschis, 16 pacienţi cu glaucom şi PIO stabilă au fost supuşi unui tratament cu diferite medicamente topice şi au primit un supliment care conţinea 15 mg de forskolin împreună cu rutină (200 mg), tiamină (0,7 mg) şi riboflavină (0,8 mg) timp de 40 de zile, ceea ce a produs o scădere suplimentară a valorii iniţiale a IOP cu 228%.

P ALTE APLICAŢII CLINICE

Extractele de C. forskohlii concentrate şi standardizate pentru conţinutul de forskolină se pot dovedi a fi utile într-o serie de alte aplicaţii clinice, inclusiv următoarele:

Hipotiroidismul

Malabsorbţie şi tulburări digestive

Depresie

Prevenirea metastazelor canceroase

Îmbunătăţirea sistemului imunitar

Hipotiroidismul

S-a demonstrat că forskolina creşte producţia de hormoni tiroidieni, precum şi stimulează eliberarea hormonilor tiroidieni.29

Malabsorbţie şi tulburări digestive

Forskolina a stimulat secreţiile digestive, inclusiv eliberarea de acid clorhidric, pepsină, amilază şi enzime pancreatice.30,31 S-a demonstrat că forskolina promovează absorbţia nutrienţilor în intestinul subţire.32 Extractele de C. forskohlii s-ar putea dovedi a fi destul de utile în tratarea gurii uscate, deoarece forskolina a crescut saliva33.

Depresie

Forskolina a demonstrat că exercită activitate antidepresivă în studiile pe animale.34

Metastaze canceroase

Forskolina s-a dovedit a fi un inhibitor puternic al metastazei canceroase la şoarecii cărora li s-au injectat celule maligne.35 Doar 82 mcg administrate la şoareci au inhibat metastazele cu peste 70%.

Îmbunătăţirea sistemului imunitar

Forskolina a prezentat o îmbunătăţire puternică a sistemului imunitar (în primul rând prin activarea macrofagelor şi a limfocitelor) în mai multe modele.36-38.

P DOZARE

Doza recomandată ar trebui să se bazeze pe nivelul de forskolină. Deoarece conţinutul de forskolină al rădăcinii de coleus este de obicei de numai 0,2% până la 0,3%, produsele brute de coleus pot să nu fie suficiente pentru a produce un efect farmacologic. Siguranţa întregii rădăcini la doze mari nu este la fel de bine studiată. Cel mai bine este să utilizaţi extracte standardizate care au conţinut cunoscut de forskolină.

Urmează doze zilnice:

Forskolin: 5 până la 10 mg de două până la trei ori pe zi

Extract standardizat (10% forskolin): 250 mg o dată până la două ori pe zi

Rădăcină uscată: 2 până la 5 g de două până la trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Studiile pe animale asupra forskolinei au indicat o toxicitate scăzută. Farmacologia forskolinei sugerează că ar fi înţelept să se restricţioneze utilizarea preparatelor C. forskohlii la pacienţii cu tensiune arterială scăzută şi ulcer peptic.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Preparatele C. forskohlii trebuie utilizate cu prudență la pacienții care primesc medicamente, în special antiastmatice și antihipertensive, datorită capacității sale de a potența efectele acestor și ale altor medicamente.

REFERINȚE

Ammon HPT, Muller AB. Forskolin: de la remediu ayurvedic la un agent modern. Planta Med. 1985;51:473-477.

Seamon KB, Daly JW. Forskolin: un activator unic de diterpene al sistemelor generatoare de AMP ciclic. J Ciclic Nucleotide Res. 1981:7201-7224.

Insel PA, Ostrom RS. Forskolina ca instrument pentru examinarea expresiei, reglarii și semnalizării proteinei G a adenilil ciclazei. Cell Mol Neurobiol. 2003;23:305-314.

Laurenza A, Sutkowski EM, Seamon KB, et al. Un stimulator specific al adenilciclazei sau o diterpenă cu mai multe locuri de acțiune. Trends Pharmacol Sci. 1989;10:442-447.

Wong S, Mok W, Phaneuf S, et al. Forskolina inhibă legarea factorului de activare a trombocitelor de receptorii plachetari, independent de activarea adenililciclazei. Eur J Pharmacol. 1993;245:55-61.

Wong S, Mok W, Phaneuf S. Forskolina inhibă legarea factorului de activare a trombocitelor de receptorii trombocitelor, independent de activarea adenilil-ciclazei. Eur J Pharmacol. 1993;245:55-61.

Lichey J, Friedrich T, Priesnitz M, et al. Efectul forskolinei asupra bronhoconstricției induse de metacolină la astmaticii extrinseci. Lancet. 1984;2:167.

Bauer K, Dietersdorfer F, Sertl K, et al. Efectele farmacodinamice ale formulărilor de pulbere uscată inhalată de fenoterol și colforsin în astm. Clin Pharmacol Ther. 1993;53:76-83.

Marone G, Columbo M, Triggiani M, et al. Forskolina inhibă eliberarea histaminei din bazofilele umane şi celulele mastocite. Acţiunile agenţilor. 1986;18:96-99.

Kaik G, Witte PU. Efectul protector al forskolinei în provocarea de acetilcolină la probanţi sănătoşi. Comparaţie a 2 doze cu fenoterol şi placebo. Wien Med Wochenschr. 1986;136:637-641.

Dubey MP, Srimal RC, Nityand S, et al. Studii farmacologice asupra coleonolului, o diterpenă hipotensivă din Coleus forskohlii. J Etnofarmacologie. 1981;3:1-13.

Lindner E, Dohadwalla AN, Bhattacharya BK. Activitate inotropă pozitivă şi de scădere a tensiunii arteriale a unui derivat diterpenic izolat din Coleus forskohlii. Forskolina. Arzneimittelforschung. 1978;28:284-289.

Kramer W, Thormann J, Kindler M, et al. Efectele forskolinei asupra funcţiei ventriculare stângi în cardiomiopatia dilatată. Arzneimittelforschung. 1987;37:364-367.

Schlepper M, Thormann J, Mitrovic V. Efectele cardiovasculare ale inhibitorilor forskolinei şi fosfodiesterazei-III. Baza Res Cardiol. 1989;84:197-212.

Wysham DG, Brotherton AF, Heistad DD. Efectele forskolinei asupra fluxului sanguin cerebral. Implicaţii pentru rolul adenilat-ciclazei. Accident vascular cerebral. 1986;17:1299-1303.

Wysham DG, Brotherton AF, Heistad DD. Efectele forskolinei asupra fluxului sanguin cerebral. Implicaţii pentru rolul adenilat-ciclazei. Accident vascular cerebral. 1986;17:1299-1303.

Allen DO, Quesenberry JT. Diferenţele cantitative în relaţiile ciclice AMP-lipoliză pentru izoproterenol şi forskolină. J Pharmacol Exp Ther. 1988;244:852-858.

Allen DO, Ahmed B, Naseer K. Relaţii între nivelurile de AMP ciclic şi lipoliza în celulele adipoase după stimularea izoproterenolului şi a forskolinei. J Pharmacol Exp Ther. 1986;238:659-664.

Okuda H, Morimoto C, Tsujita T. Relaţia dintre producţia de AMP ciclic şi lipoliza indusă de forskolină în celulele adipoase de şobolan. J Lipid Res. 1992;33:225-231.

Bianco AC, Kieffer JD, Silva JE. Adenozină 3',5'-monofosfat şi controlul hormonului tiroidian al acidului ribonucleic mesager proteic de decuplare în adipocitele brune proaspăt dispersate. Endocrinologie. 1992;130:2625-2633.

Hoffman BB, Chang H, Reaven GM. Stimularea şi inhibarea lipolizei în adipocite izolate de şobolan. Dovezi pentru modificări legate de vârstă în răspunsurile la forskolină şi PGE1. Horm Metab Res. 1987;19:358-360.

Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Compoziţia corporală şi adaptările hormonale asociate cu consumul de forskolină la bărbaţii supraponderali şi obezi. Obes Res. 2005;13:1335-1343.

Henderson S, Magu B, Rasmussen C. Efectele suplimentării coleus forskohlii asupra compoziţiei corporale şi profilurilor hematologice la femeile uşor supraponderale. J Int Soc Sport Nutr. 2005;2:54-62.

Potter DE, Burke JA, Temple JR. Forskolina suprimă funcţia neuronului simpatic şi provoacă hipotensiune oculară. Curr Eye Res. 1985;4:87-96.

Caprioli J, Sears M. Forskolin scade presiunea intraoculară la iepuri, maimuţe şi om. Lancet. 1983;1:958-960.

Meyer BH, Stulting AA, Muller FO. Efectele picăturilor oftalmice ale forskolinei asupra presiunii intraoculare. S Afr Med J. 1987;71:570-571.

Seto C, Eguchi S, Araie M, et al. Efectele acute ale forskolinei topice asupra dinamicii umorii apoase la om. Jpn J Oftalmol. 1986;30:238-244.

Pescosolido N, Librando A. Administrarea orală a unei asociaţii de forskolină, rutina şi vitaminele B1 şi B2 potenţează efectele hipotonizante ale tratamentelor farmacologice la pacienţii cu POAG. Clin Ter. 2010;161:e81-85.

Saunier B, Dib K, Delemer B, et al. Reglarea AMP ciclică a proteinei Gs. Tirotropina şi forskolina cresc cantitatea de proteine care leagă nucleotidele guaninei stimulatoare în foliculii tiroidieni cultivaţi. J Biol Chem. 1990;265:19942-19946.

Roger PP, Servais P, Dumont JE. Reglarea ciclului celulelor epiteliale tiroidiene de câine de către forskolină, un activator de adenilat ciclază. Exp Cell Res. 1987;172:282-292.

Haye B, Aublin JL, Champion S şi colab. Efectele cronice şi acute ale forskolinei asupra metabolismului celulelor tiroidiene izolate. Mol Cell Endocrinol. 1990;43:41-50.

Reymann A, Braun W, Woermann C. Proprietăţi proabsorbtive ale forskolinei. Dispoziţia glicinei, leucinei şi lizinei în jejunul şobolanului. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1986;334:110-115.

Larsson O, Detsch T, Fredholm BB. VIP şi forskolina îmbunătăţesc efluxul K+ indus de carbacol din fragmentele de glandă salivară de şobolan printr-un mecanism sensibil la Ca2(+). Am J Physiol. 1990;259:C904-C910.

Wachtel H, Loschmann PA. Efectele forskolinei şi nucleotidelor ciclice în modelele animale predictive ale activităţii antidepresive: interacţiuni cu rolipram. Psihofarmacol (Berl). 1986;90:430-435.

Agarwal KC, Parks Jr RE. Forskolina: un potenţial agent antimetastatic. Int J Cancer. 1983;32:801-804.

Schorlemmer HU. Forskolina pentru stimularea imunităţii. Chem Abstr. 1985;102:1009

Krall JF, Fernandey EI, Connolly-Filtingoff

M. Îmbătrânirea umană: efect asupra activării proteine kinazei dependente de AMP ciclic limfocite de către forskolină. Proc Soc Exp Biol Med. 1987;184:396-402.

Chang J, Cherney ML, Moyer JA. Efectul forskolinei asupra sintezei prostaglandinelor de către macrofagele peritoneale rezidente la şoarece. Eur J Pharmacol. 1984;103:303-312.

Commiphora mukul (Arborele de mir Mukul)

Michael T. Murray, ND

Commiphora mukul (familia: Burseraceae)

Nume comun: arbore de smirnă mukul

P DESCRIERE GENERALĂ

Commiphora mukul, un copac mic, spinos, care creşte între 4 şi 6 picioare înălţime, este originar din Arabia Saudită şi India. În cadrul său natural, copacul rămâne în esenţă lipsit de frunziş pentru cea mai mare parte a anului. Scoarţa sa este de culoare cenuşă şi se desprinde sub formă de fulgi aspru, expunând sub coaja, care se desprinde şi ea. Când este rănit, copacul emană o rășină de gumă gălbuie care are un miros balsamic. Această oleorezină este denumită „guggul guggul" sau „guggulu". Această rășină este folosită în scopuri medicinale. Când este bătut în timpul iernii, copacul mediu produce 1,5 până la 2 lb de rășină.1

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Guggulu conţine un amestec de constituenţi chimici diverşi care pot fi separaţi în mai multe fracţii.1 Primul pas în procesul de fracţionare implică amestecarea guggulu cu acetat de etil pentru a produce fracţii solubile şi insolubile (Figura 81-1). Fracţia insolubilă, care conţine constituenţii carbohidraţi, este considerată toxică şi este motivul principal pentru care extractele din porţiunea solubilă sunt preferate guggulului brut pentru uz medical. Porţiunea insolubilă nu are activitate farmacologică demonstrabilă în afară de toxicitate.1

În schimb, porţiunea solubilă posedă o activitate semnificativă de scădere a colesterolului şi antiinflamatoare. Porţiunea solubilă poate fi separată în continuare în fracţii de bază, acid şi neutru. Porţiunea neutră posedă aproape toată activitatea de scădere a colesterolului, în timp ce porţiunea acidă posedă componente antiinflamatorii.1

La purificarea ulterioară a porţiunii neutre, s-a determinat că fracţia cetonă conţine cele mai puternice componente de scădere a colesterolului. Fracţia cetonică este compusă din

steroizi C21 sau C27, componentele majore fiind Zand E-guggulsteron (Figura 81-2). Aceşti compuşi sunt consideraţi componentele active majore ale guggulului şi ale extractelor sale.1

În scopuri medicinale, un extract standardizat cunoscut sub numele de guggulipid, care este standardizat pentru a conţine minimum 50 mg de guggulsteroni pe gram, este considerat cel mai benefic din punct de vedere al siguranţei şi eficacităţii.1,2 În plus faţă de guggulsterone, guggulipidul conţine diverse diterpene, steroli, esteri şi alcooli graşi. Aceste componente accesorii par să exercite un efect sinergic.1,2

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Guggulu este un medicament botanic foarte apreciat în sistemul indian de medicină, Ayurveda. Este inclus în formule pentru diferite afecţiuni de sănătate, inclusiv artrita reumatoidă şi tulburările lipidice. Textul medical clasic ayurvedic, Sushruta Samhita, descrie în detaliu utilitatea guggulului în tratamentul obezităţii şi a altor tulburări ale metabolismului grăsimilor, inclusiv „acoperirea şi obstrucţia canalelor.”1,2.

Inspiraţi de această descriere, cercetătorii au început să examineze, în studii ştiinţifice bine concepute, eficacitatea clinică a guggulului şi a extractelor sale în tulburările metabolismului lipidelor - în special, capacitatea sa de a scădea nivelul colesterolului şi trigliceridelor şi de a promova pierderea în greutate. Această cercetare a dus la dezvoltarea unui natural

FIGURA 81-2 Guggulsteron.

substanţă pentru scăderea colesterolului, care este mai sigură şi mai eficientă decât multe medicamente care scad colesterolul, inclusiv niacina. Guggulipid a primit aprobarea în India pentru comercializarea ca medicament hipolipemiant în 1986.1,2

FARMACOLOGIE

Tulburări ale lipidelor

Numeroase studii pe oameni şi animale au arătat că guggul (atât extractul alcoolic brut, cât şi purificat), extractul său de eter de petrol (denumit fracţiunea A), 8'11 şi guggulipide (extract standardizat de acetat de etil)12,13 exercită toate o activitate eficientă de scădere a lipidelor. Toate scad atât nivelul crescut al colesterolului, cât şi al trigliceridelor. Efectul asupra colesterolului este deosebit de benefic, deoarece guggul scade colesterolul cu lipoproteine cu densitate foarte scazuta (VLDL) si colesterolul cu lipoproteine cu densitate scazuta (LDL), in timp ce creste simultan colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare (HDL), oferind astfel protectie impotriva bolilor de inima cauzate de ateroscleroza.

Preparatele Guggul apar cel mai bine în hiperlipidemiile de tip IIb (creşterea LDL, VLDL şi trigliceride) şi de tip IV (creşterea VLDL şi a trigliceridelor). Studiile clinice preliminare la om, folosind guggulipide, au constatat că nivelurile de colesterol au arătat reduceri tipice de 14% până la 27% ale nivelului total de colesterol într-o perioadă de 4 până la 12 săptămâni, în timp ce nivelurile de trigliceride au scăzut de la 22% la 30%. care conţin 2,5% guggulsteroni) a scăzut nivelul de colesterol LDL la adulţii sănătoşi cu hiperlipidemie.15 Subiecţii au primit fie guggulipide în doză standard (1000 mg), guggulipide în doză mare (2000 mg), fie placebo potrivire de trei ori pe zi timp de 8 săptămâni. Nivelurile de colesterol LDL au scăzut cu 5% în grupul placebo. Atât guggulipidele cu doză standard, cât şi cu dozele mari de guggulipide au crescut nivelul de colesterol LDL cu 4%, respectiv. Nu au existat modificări semnificative ale nivelurilor de colesterol total, colesterol HDL, trigliceride sau colesterol VLDL ca răspuns la tratamentul cu guggulipid în analiza intenţiei de tratare. Deşi guggulipidul a fost în general bine tolerat, şase participanţi trataţi cu guggulipid au dezvoltat o erupţie cutanată de hipersensibilitate în comparaţie cu niciunul din grupul placebo. Aceste rezultate pun sub semnul întrebării eficacitatea clinică a guggulipidelor în ciuda mecanismelor plauzibile de acţiune.

Studiile in vitro au arătat că mecanismul principal de acţiune implică guggulsteronii care acţionează ca un ligand antagonist pentru receptorul farnesoid X (FXR) şi reglează pompa de export a sărurilor biliare. Ca urmare, guggulsteronii favorizează conversia colesterolului în acizi biliari şi cresc absorbţia de colesterol LDL din sânge de către ficat.14,16'19 O altă posibilă acţiune a guggulsteronilor în afectarea nivelului lipidelor este capacitatea lor de a stimula funcţia tiroidiană.20,21.

În ciuda acestor efecte in vitro observate, sunt necesare mai multe cercetări pentru a clarifica utilitatea clinică a guggul ca agent de scădere a lipidelor. Cu toate acestea, guggul poate avea alte beneficii împotriva aterosclerozei dincolo de scăderea nivelului lipidelor. S-a demonstrat că guggul guggul şi extractele sale, inclusiv guggulipide, previn formarea aterosclerozei şi ajută la regresia plăcilor aterosclerotice preexistente la animale. Acest lucru implică faptul că pot avea efecte similare la oameni.

De asemenea, s-a demonstrat că guggul şi guggulipidul previn afectarea inimii de către radicalii liberi şi îmbunătăţesc metabolismul inimii.9,14 Guggul şi extractele sale au un efect uşor în inhibarea agregării trombocitelor şi în promovarea fibrinolizei, ceea ce implică, de asemenea, că poate preveni dezvoltarea unui accident vascular cerebral sau embolie.2,14.

Efecte antiinflamatorii

Fracţia guggulsteron a guggul-ului s-a demonstrat că prezintă o acţiune antiinflamatoare semnificativă în modelele experimentale de inflamaţie (de exemplu, edem brut al labei şi metoda artrită adjuvantă).22-24 Activitatea sa în modelele de inflamaţie acută este comparabilă cu aproximativ o cincime din cea a hidrocortizonului şi egală cu fenilbutazona şi modelele de ibuprofen, mai eficiente decât a fost demonstrată de inflamaţie cronică22. hidrocortizon, fenilbutazonă şi ibuprofen în reducerea severităţii leziunilor secundare. Se crede că acţiunea antiinflamatoare se datorează inhibării reacţiilor de hipersensibilitate întârziate.23,24 Guggulsteronii exercită o serie de efecte antiinflamatorii, inclusiv inhibarea factorului nuclear-K|;'.25

Aplicarea clinică a acestor efecte poate include osteoartrita. Într-un studiu deschis pe 30 de pacienţi cu osteoartrită a genunchiului, 500 mg de extract concentrat de trei ori pe zi au produs îmbunătăţiri semnificative ale scorului total al indicelui de osteoartrită de la Western Ontario şi al Universităţii McMaster, al scalei analogice vizuale şi al testului de mers de 6 minute. Subscalele Western Ontario şi McMaster University Osteoartritis Index au fost utilizate ca măsurători de rezultat.26

Efecte anticancerigene

S-a demonstrat că guggulsteronul exercită o gamă largă de efecte anticanceroase, inclusiv capacitatea de a modula expresia proteinelor cu activităţi antiapoptotice, de supravieţuire celulară, celule, angiogenice şi metastatice în celulele tumorale. Ca rezultat, dovezile au sugerat că guggulsteronul ar putea suprima iniţierea, promovarea şi metastaza tumorii.27 Utilitatea clinică a acestor efecte nu a fost încă determinată.

P DOZARE

Deşi oleorezina brută (guggul guggul), extractul de alcool şi extractul de eter de petrol exercită toate acţiune hipolipemiantă şi antiinflamatoare, ele sunt asociate cu efecte secundare (de exemplu, erupţii cutanate, diaree) la dozele necesare pentru a produce un efect clinic. Interesant este că în textele clasice ayurvedice, purificarea guggulului brut din Triphala kashaya este recomandată pentru a elimina aceste efecte secundare.2

Guggulipidul, extractul standardizat de acetat de etil al guggul-ului de gumă, a demonstrat nu numai o eficacitate clinică mai mare, ci şi o toleranţă mult mai mare a pacientului decât guggul-ul brut sau purificat. Doza de guggulipid se bazează pe conţinutul său de guggulsteron. Doza tipică, 25 mg de guggulsteron de trei ori pe zi, este un tratament eficient pentru niveluri crescute de colesterol, niveluri crescute de trigliceride sau ambele. Pentru un extract cu conţinut de guggulsteron de 2,5%, aceasta se traduce într-o doză eficientă de 1000 mg de trei ori/zi.

Pentru comparaţie, dozele zilnice ale celorlalte forme urmează:

Guggul de gumă brută - 10 g

extract alcoolic - 4,5 g

extract de eter de petrol - 1,5 g

P TOXICOLOGIE

Efectele secundare ale guggulului brut şi ale extractelor alcoolice şi eterului de petrol au fost discutate anterior. În studiile clinice, guggulipidul nu a prezentat efecte secundare nefavorabile şi nici nu a afectat negativ funcţia hepatică, controlul zahărului din sânge, funcţia rinichilor sau parametrii hematologici.11-13.

Studiile de siguranţă la şobolani, iepuri şi maimuţe au demonstrat că guggulipidul nu este toxic.14 Nu are efecte embriotoxice sau fetotoxice şi, prin urmare, este considerat sigur de utilizat în timpul sarcinii. La şoareci, valorile dozei letale medii orale şi intraperitoneale au fost de 1600 mg/kg.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Deşi nu au fost raportate interacţiuni guggulipide-medicament, un studiu in vitro cu hepatocite a arătat că guggulipidele ar putea induce expresia activităţii enzimatice CYP3A, sugerând că terapia cu guggulipide trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii care iau medicamente pe bază de prescripţie medicală care sunt metabolizate de membrii familiei CYP3A, inclusiv medicamente precum ketozoralul, izolul, (Sporanox), fexofenadină (Allegra), triazolam (Halcion) şi multe altele.28 În plus, guggulsteronii au demonstrat activitate agonistă împotriva izoformei receptorului de estrogen şi a receptorului de progesteron; prin urmare, trebuie utilizat cu prudenţă cu preparate cu estrogen şi/sau progesteron.

REFERINȚE

Kuppurajan K, Rajagopalan SS, Koteswara RT şi colab. Efectul guggul (Commiphora mukul-Engl.) asupra lipidelor serice în cazurile de obezitate, hipercolesterolemie şi hiperlipidemie. J Assoc Physicians India. 1978;26: 367-371.

Baldwa VS, Bhasin V, Ranka PC şi colab. Efectele Commiphora mukul (Guggul) în hiperlipidemia şi ateroscleroza induse experimental. J Assoc Physicians India. 1981;29:13-17.

Malhotra SC, Ahuja MMS. Eficacitatea hipolipidemică comparativă a fracţiei „A" a gumei guggulu (Commiphora mukul), etil-p-clorofenoxiizobutirat şi Ciba-13437-Su. Indian J Med Res. 1971;10:1621-1632.

Arora RB, Das D, Kapoor SC, et al. Efectul unor fracţii de Commiphora mukul asupra diferitelor niveluri de lipide serice la puii hipercolesterolemici şi eficacitatea lor în infarctul miocardic la şobolani. Indian J Exp Biol. 1973;11:166-168.

Malhotra SC, Ahuja MMS, Sundaram KR. Studii clinice pe termen lung privind efectul hipolipidemic al Commiphora mukul (guggulu) şi clofibrat. Indian J Med Res. 1977;65:390-395.

Verna SK, Bordia A. Efectul Commiphora mukul (gumă guggulu) la pacienţii cu hiperlipidemie cu referire specială la HDL-colesterol. Indian J Med Res. 1988;87:356-360.

Agarwal RC, Singh SP, Saran RK şi colab. Studiu clinic cu gugulipid - un nou agent hipolipidemic de origine vegetală în hiperlipidemia primară. Indian J Med Res. 1986;84:626-634.

Nityanand S, Srivastava JS, Asthana OP. Studii clinice cu gugulipid. Un nou agent hipolipidemic. J Assoc Physicians India. 1989;37:323-328.

Anonim. Gugulipid. Droguri Viitorul. 1988;13:618-619.

Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT, et al. Guggulipid pentru tratamentul hipercolesterolemiei: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:765-772.

Singh V, Kaul S, Chander R, et al. Stimularea activităţii receptorilor de lipoproteine cu densitate scăzută în membrana hepatică a şobolanilor trataţi cu guggulsteron. Pharmacol Res. 1990;22:37-44.

Cui J, Huang L, Zhao A, et al. Guggulsteronul este un antagonist al receptorului X farnesoid în testele de asociere a coactivatorilor, dar acţionează pentru a îmbunătăţi transcripţia pompei de export de sare biliară. J Biol Chem. 2003;278:10214-10220.

Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, et al. Un produs natural care scade colesterolul ca ligand antagonist pentru FXR. Ştiinţă. 2002;296:1703-1706.

Deng R. Efectele terapeutice ale guggul şi guggulsteronul său constituent: beneficii cardiovasculare. Cardiovasc Drug Rev. 2007;25:375-390.

Tripathi YB, Tripathi P, Malhorta OP, et al. Acţiunea de stimulare tiroidiană a (Z)-guggulsteron: mecanism de acţiune. Planta Med. 1988;54:271-277.

Panda S, Kar A. Guggulu (Commiphora mukul) ameliorează potenţial hipotiroidismul la şoarecii femele. Phytother Res. 2005;19:78-80.

Arora RB, Kapoor V, Gupta SK, et al. Izolarea unui compus steroidic cristalin din Commiphora mukul şi activitatea sa antiinflamatoare. Indian J Exp Biol. 1971;9:403-404.

Arora RB, Taneja V, Sharma RC, et al. Studii antiinflamatorii asupra unui steroid cristalin izolat din Commiphora mukul. Indian J Med Res. 1972;60:929-931.

Sharma JN, Sharma JN. Comparaţia activităţii antiinflamatorii a Commiphora mukul (un medicament indigen) cu cele ale fenilbutazonei şi ibuprofenului în artrita experimentală indusă de adjuvantul micobacterian. Arzneimittelforsc- hung. 1977;27:1455-1457.

Lv N, Song MY, Kim EK şi colab. Guggulsteronul, un sterol vegetal, inhibă activarea NF-kappaB şi protejează celulele beta pancreatice de toxicitatea citokinelor. Mol Cell Endocrinol. 2008;289: 49-59.

Singh BB, Mishra LC, Vinjamury SP şi colab. Eficacitatea Commiphora mukul pentru osteoartrita genunchiului: un studiu de rezultate. Altern Ther Health Med. 2003;9:74-79.

Shishodia S, Harikumar KB, Dass S, et al. Guggul pentru bolile cronice: medicina antica, tinte moderne. Anticancer Res. 2008;28:3647-3664.

Brobst DE, Ding X, Creech KL şi colab. Guggulsteronul activează receptori nucleari multipli şi induce expresia genei CYP3A prin receptorul pregnane X. J Pharmacol Exp Ther. 2004;310:528-535.

Crataegus oxyacantha (Paducel)

Michael T. Murray, ND

Crataegus oxyacantha (familia: rozacee)

Sinonim: Crataegus laevigata

Denumiri comune: păducel, tufiş de mai, porc alb, haw

P DESCRIERE GENERALĂ

Crataegus oxyacantha este un copac spinos sau un arbust originar din Europa. Poate atinge o înălţime de 30 de picioare, dar este adesea cultivată ca plantă de gard viu. Numele său comun, păducel, este de fapt o corupţie a „ghinului viu", deoarece a fost folosit în Germania pentru a împărţi loturi de pământ. Numele său botanic, C. oxyacantha, este din grecescul kratos, adică duritatea (a lemnului); oxus, adică ascuţit; şi akantha, adică un ghimpe. Fructele şi florile sunt folosite medicinal.1

Alte specii de crataegus (de exemplu, C. monogyna, C. pentagyna) conţin constituenţi similari şi probabil au acţiuni farmacologice identice cu C. oxyacantha, deci sunt alternative adecvate.2,3.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Frunzele, fructele de păducel şi florile conţin mulţi compuşi flavonoizi biologic activi, în special antocianidine şi proantocianidine (polimeri ai antocianidinelor, cunoscuţi şi sub denumirea de biflavane sau procianidine) (Figura 82-1). cireşe, afine, struguri şi multe flori, de asemenea. Aceşti compuşi sunt foarte concentraţi în extracte de fructe şi flori de păducel.

Cromatografia lichidă de înaltă performanţă şi cromatografia în strat subţire (a extractelor de crataegus) au demonstrat că extractele din flori sunt deosebit de bogate în flavonoide (de exemplu, quercetină, quercetin-3-galactozidă, vitexină, vitexin-4'-ramnozidă), procianidine (Figura 82-2) şi oligomeride pro, 6 şi 6.

Pe lângă flavonoide, extractele de crataegus mai conţin7:

Amine cardiotonice (de exemplu, feniletilamină, o-metoxi-feniletilamină, tiramină, izobutilamină)

Colina si acetilcolina

Derivaţi de purină (de exemplu, adenozină, adenină, guanină, acid cafeic)

Amigdalina

pectine

Acizi triterpenici (acizi ursolic, oleanolic şi crategolic)

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Florile şi boabele de Crataegus au fost folosite în principal ca tonice cardiace şi diuretice uşoare în tulburările cardiace organice şi funcţionale. De asemenea, sunt folosite pentru calităţile lor astringente pentru a calma durerile în gât.1

FARMACOLOGIE

Farmacologia crataegus se concentrează pe componentele sale flavonoide.2,3 Proantocianidinele din crataegus sunt în mare parte responsabile pentru activităţile sale cardiovasculare.

FIGURA 82-1 Proantocianidina B2.

FIGURA 82-2 Vitexin-4'-ramnozid.

Sinergismul cu vitamina C

După cum sa menţionat mai devreme, crataegus este deosebit de bogat în antocianidine şi proantocianidine. Aceste flavonoide au o activitate puternică de „vitamina P". În efectele lor sunt incluse abilităţile de a creşte nivelul intracelular de vitamina C, de a stabiliza vitamina C (prin protejarea acesteia de oxidare) şi de a scădea permeabilitatea şi fragilitatea capilară.4,8,9.

Acţiune de stabilizare a colagenului

Componentele flavonoide ale lui Crataegus posedă o acţiune semnificativă de stabilizare a colagenului. Procianidinele Crataegus afectează metabolismul colagenului în multe moduri, inclusiv următoarele:

Consolidarea reticulării naturale a colagenului care formează matricea de colagen a ţesutului conjunctiv (de exemplu, substanţă fundamentală, cartilaj, tendon)2,4

Prevenirea daunelor radicalilor liberi datorită acţiunii antioxidante puternice şi de captare a radicalilor liberi2,4,8'10

Inhibarea clivajului enzimatic de către enzimele secretate de leucocite în timpul inflamaţiei4

Prevenirea eliberării şi sintezei compuşilor care favorizează inflamaţia, cum ar fi histamina, serin proteazele, prostaglandinele şi leucotrienele4

Efecte cardiovasculare

Efectele benefice ale crataegus în tratamentul afecţiunilor cardiovasculare par a fi rezultatul următoarelor acţiuni farmacologice:

Îmbunătăţirea alimentării cu sânge a inimii prin dilatarea vaselor coronare2,3,11'15

Îmbunătăţirea proceselor metabolice în inimă, ceea ce are ca rezultat creşterea forţei de contracţie a muşchiului inimii şi eliminarea unor tipuri de tulburări de ritm2,3,11,16'18

Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)19

Capacitatea lui Crataegus de a dilata vasele de sânge coronare a fost demonstrată în mod repetat în studii experimentale. Acest efect pare să se datoreze relaxării muşchiului neted vascular printr-o combinaţie de efecte directe atât asupra endoteliului vascular, cât şi asupra muşchiului neted. În plus, s-a dovedit că diverse componente flavonoide din crataegus inhibă vasoconstricţia cu diferite substanţe, inclusiv hipofizina, histamina şi acetilcolina. În plus, s-a demonstrat că procianidinele inhibă ACE.2,3,20

Îmbunătăţirea metabolismului cardiac a fost demonstrată la oameni şi animale care au primit extracte de crataegus.2,3 Îmbunătăţirea nu este doar rezultatul aportului crescut de sânge şi oxigen a miocardului, ci şi un rezultat al interacţiunilor flavonoide-enzime. În special, extractele de crataegus şi diferitele componente flavonoide din crataegus s-au dovedit că inhibă adenozin monofosfat fosfodiesteraza ciclică (cAMP-PDE).21 Acest lucru duce la niveluri crescute de cAMP în miocard, conducând la un efect inotrop pozitiv (adică, o creştere a forţei de contracţie). Acest lucru este deosebit de benefic în cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) (discutată în secţiunea „Insuficienţă cardiacă congestivă").

Procianidinele de crataegus au demonstrat o inhibare specifică a ECA similară cu inhibitorii sintetici ai ECA utilizaţi pe scară largă în tratamentul hipertensiunii arteriale.20 Proantocianidinele care par să aibă cea mai mare activitate sunt proantocianidinele B-5 3,3'-di-O-galat şi C-1 3,3',3"-tri-O-galatul care nu este surprinzător. concentraţii relativ mari în fructe de păducel, flori şi extractele acestora.5,6

P APLICAŢII CLINICE

Utilizarea clinică a crataegus se învârte în jurul efectelor sale cardiovasculare. Utilizarea sa în ateroscleroză, hipertensiune arterială şi ICC este discutată după cum urmează.

Ateroscleroza

Preparatele Crataegus, deşi sub formă de supliment, ar trebui gândite ca un aliment necesar în prevenirea şi tratamentul aterosclerozei. Creşterea aportului de compuşi flavonoizi prin administrarea de extracte de crataegus are numeroase efecte de promovare a sănătăţii, inclusiv reducerea nivelului de colesterol şi scăderea dimensiunii plăcilor aterosclerotice existente.22 Acest efect este probabil un rezultat al stabilizării colagenului.

O scădere a integrităţii matricei de colagen a arterei are ca rezultat depunerea de colesterol. Mulţi cercetători cred că, dacă matricea de colagen a arterei rămâne puternică, placa de ateroscleroză nu se va dezvolta niciodată. Flavonoidele Crataegus, prin creşterea integrităţii structurilor de colagen, pot oferi o protecţie semnificativă împotriva aterosclerozei. În plus, hrănirea animalelor cu extracte de proantocianidină a dus la inversarea leziunilor aterosclerotice, precum şi la scăderea nivelului de colesterol seric.

Flavonoidele conţinute în extractele de păducel par să ofere o prevenire semnificativă, precum şi potenţiale efecte inversoare în tratamentul proceselor aterosclerotice, care sunt încă principalele cauze de deces în Statele Unite.

Hipertensiune arterială

Crataegus exercită un efect antihipertensiv uşor, care a fost demonstrat atât în studii experimentale, cât şi în studii clinice.2 Acţiunea sa în scăderea tensiunii arteriale este unică prin faptul că produce o serie de efecte farmacologice diverse. Mai exact, dilată vasele coronare, inhibă ACE, acţionează ca un agent inotrop şi posedă o uşoară activitate diuretică. Efectele sale clinice în scăderea tensiunii arteriale sunt însă în general uşoare.19

Într-un studiu dublu-orb care a evaluat efectele hipotensive crataegus, 79 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizaţi fie pentru extract de crataegus (1200 mg/zi) fie placebo timp de 16 săptămâni. Medicamentele hipotensive au fost folosite de 71% din populaţia studiată, cu un aport mediu de 4,4 medicamente hipoglicemiante şi/sau hipotensive. Deşi nu a existat niciun efect asupra tensiunii arteriale sistolice, tensiunea arterială diastolică în grupul crataegus a scăzut de la o valoare iniţială de 85,6 mm Hg la 83,0 mm Hg în comparaţie cu grupul placebo (linie de bază: 84,5 mm Hg, rezultat: 85,0 mm Hg). Nu a fost găsită nicio interacţiune plante-medicament.23

Efectele lui Crataegus necesită, în general, o administrare prelungită şi, în multe cazuri, poate dura până la 2 săptămâni până la atingerea concentraţiilor adecvate în ţesut. Trebuie reţinut că, deoarece blocantele Ş scad tensiunea arterială prin reducerea debitului cardiac, administrarea de crataegus la pacienţii cu aceste medicamente poate produce un răspuns hipertensiv uşor.

Insuficienţă cardiacă congestivă

Crataegus are o istorie lungă de utilizare în tratamentul ICC, în special în combinaţie cu digitale sau alte ierburi care conţin glicozide cardiace, cum ar fi Cereus grandiflorus, cunoscut şi ca Cactus grandiflorus şi Convallaria majalis. Ea potenţează acţiunea glicozidelor cardiace, probabil prin capacitatea sa de a inhiba cAMP-PDE şi de a interacţiona cu canalele de calciu.

Datorită acestui efect de îmbunătăţire, pot fi utilizate doze mai mici de glicozide cardiace. În plus, sa demonstrat că magneziul măreşte acţiunea digitalei. Pentru cazurile uşoare până la moderate de ICC, extractul de crataegus utilizat singur poate fi suficient, dar pentru ICC moderată până la severă, trebuie utilizat în combinaţie cu alte glicozide cardiace.

În stadiile incipiente sau ușoare ale ICC, eficacitatea crataegus a fost demonstrată în mod repetat în studii dublu-orb.2'3,24'31 Într-o meta-analiză a 10 studii, incluzând 855 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică (New York Heart Association [NYHA] clasele I până la III), sa concluzionat că extractul de păducel a oferit beneficii semnificative pentru controlul simptomatologiei cronice şi pentru tratamentul insuficienţei cardiace cronice. Toleranţa la efort, produsul presiune-ritm cardiac şi simptomele (de exemplu, dificultăţi de respiraţie şi oboseală), toate s-au îmbunătăţit semnificativ cu tratamentul cu păducel, comparativ cu placebo.32

Într-un studiu dublu-orb, 30 de pacienţi cu ICC (stadiul II NYHA) au fost evaluaţi într-un studiu randomizat, dublu-orb.27 Tratamentul a constat dintr-un extract de crataegus standardizat pentru a conţine 15 mg de oligomeri de procianidină per capsulă de 80 mg. Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni, iar substanţa a fost administrată în doză de o capsulă luată de două ori pe zi. Grupul care a primit extract de crataegus a arătat un avantaj statistic semnificativ faţă de placebo în ceea ce priveşte modificările funcţiei inimii, aşa cum este determinat de procedurile standard de testare. Tensiunile arteriale sistolice si diastolice au fost, de asemenea, usor reduse. Ca toate celelalte studii cu extracte de crataegus, nu au apărut reacţii adverse.

Într-un alt studiu, 78 de pacienţi cu ICC (stadiul II NYHA) au primit fie 600 mg de extract standardizat pentru a conţine 18,8% oligomeri procianidolici, fie placebo zilnic.28 Parametrul utilizat pentru măsurarea eficacităţii a fost capacitatea de lucru (W) a pacientului pe un ergometru de bicicletă. După 56 de zile de tratament, grupul cu crataegus a avut o creştere medie de 25 W în comparaţie cu creşterea grupului placebo de numai 5 W. În plus, grupul cu crataegus a cunoscut şi o scădere uşoară, dar semnificativă, a tensiunii arteriale sistolice (de la 171 la 164 mm Hg) şi a frecvenţei cardiace (de la 115 la 110 bătăi/min). Nu au existat modificări ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac în grupul placebo.

Crataegus oferă un răspuns clar la doză. Persoanele cu ICC mai severă necesită doze mai mari pentru a experimenta cele mai multe beneficii. Acest comentariu se bazează pe o descoperire importantă dintr-un studiu dublu-orb pe 209 pacienţi cu ICC clasa III NYHA. Deşi cei care au primit 900 mg dintr-un extract de crataegus standardizat pentru a conţine 18,8% oligomeri procianidolici au demonstrat o îmbunătăţire a tuturor parametrilor testaţi, cei care au primit 1800 mg au prezentat rezultate şi mai bune.

p DOZAJE

În mod clar, doza depinde de tipul de preparat şi de materialul sursă. Cantitatea de extract de crataegus utilizată în diferite studii clinice asupra ICC a fost echivalentă cu 30 până la 169 mg de epicatechină sau 3,5 până la 19,8 mg de flavonoide, de obicei administrate în două sau trei doze. Sunt preferate extractele standardizate, deoarece conţinutul de flavonoide din preparatele brute poate varia enorm. Dozele enumerate pentru diferitele formule de crataegus sunt pentru utilizare de trei ori pe zi:

Fructe de pădure sau flori (uscate): 3 până la 5 g sau sub formă de infuzie

Tinctură (1:5): 4 până la 5 ml (alcoolul poate provoca răspuns presor la unele persoane)

Extract fluid (1:1): 1 până la 2 ml

Boabele liofilizate: 1 până la 1,5 g

Extract de flori (standardizat pentru a conține 1,8% vitexin-4'-ramnozidă sau 18% oligomeri procianidolici): 200 până la 600 mg

p TOXICOLOGIE

S-a demonstrat că Crataegus are o toxicitate scăzută, cu o doză letală medie de 25 mg/kg.36 Într-un studiu uman la pacienți cu ICC, dozele la niveluri de 100 de ori mai mari decât doza tipică nu au produs nicio dovadă de toxicitate. Deși unele studii au arătat că proantocianidinele ar putea fi cancerigene, o evaluare mai atentă a indicat că cancerigenitatea sa datorat probabil nitrozaminelor găsite în extractele utilizate.37 Proantocianidinele purificate s-au dovedit a fi non-mutagene, conform sistemului de analiză a mutagenității Salmonella.

Un total de 166 de evenimente adverse au fost raportate într-o revizuire a 24 de studii clinice și date de la 5577 de pacienți cărora li s-a administrat doza zilnică (interval, 160 până la 1800 mg) și au avut 3 până la 24 de săptămâni de tratament cu monopreparate de păducel. Cele mai multe dintre aceste evenimente adverse au fost, în general, ușoare până la moderate, cele mai frecvente evenimente adverse fiind ameţeli/vertij, plângeri gastrointestinale, dureri de cap și palpitații ale inimii.38 Studiile de supraveghere după punerea pe piață au raportat doar efecte secundare ușoare și rare cu extract de crataegus. Într-un studiu pe 1011 pacienți, 14 evenimente adverse (1,4%) au apărut după administrarea a 900 mg extract de păducel timp de 24 de săptămâni. La doi pacienți, a fost suspectată o relație cauzală cu crataegus, dar a fost considerată de către medicii curant ca fiind puțin probabilă. Într-un alt studiu de supraveghere după punerea pe piață a 3664 de pacienți care au fost tratați cu 900 mg extract de crataegus timp de 8 săptămâni, 48 de pacienți (1,3%) au raportat evenimente adverse, inclusiv bufeuri, plângeri de stomac, palpitații, ameţeli, dispnee, cefalee și epistaxis. La 19 pacienți, aceasta a dus la întreruperea tratamentului.24

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Păducelul poate potența sau inhiba acțiunile anticoagulantelor, antihipertensivelor și glicozidelor cardiace. Această preocupare se bazează în primul rând pe motive teoretice, mai degrabă decât pe rapoarte clinice. Important, într-un studiu randomizat, încrucișat, cu opt voluntari sănătoși, păducelul nu a modificat semnificativ parametrii farmacocinetici pentru digoxină. Acest lucru sugerează că atât păducelul, cât și digoxina pot fi coadministrate în siguranță.39

REFERINȚE

Grieve M. A modern herbal, vol. 1. New York: Dover Publications; 1971:385-386.

Chang Q, Zuo Z, Harrison F şi colab. Păducel. J Clin Pharmacol. 2002;42: 605-612.

Rigelsky JM, Sweet BV. Păducel: farmacologie şi utilizări terapeutice. Am J Health Syst Pharm. 2002;59:417-422.

Middleton Jr E, Kandaswami C, Theoharides TC. Efectele flavonoidelor din plante asupra celulelor mamiferelor: implicaţii pentru inflamaţie, boli de inimă şi cancer. Pharmacol Rev. 2000;52:673-751.

Svedstrom U, Vuorela H, Kostiainen R, et al. Izolarea şi identificarea procianidinelor oligomerice din frunzele şi florile Crataegus. Fitochimie. 2002; 60:821-825.

Ficarra P, Ficarra R, Tommasini A, et al. Cromatografia lichidă de înaltă performanţă a flavonoidelor în Crataegus oxyacantha LI Cromatografia lichidă de înaltă presiune în fază inversă. Farmaco [Prat]. 1983;39: 148-157.

Wagner H, Grevel J. Medicamente cardiotonice IV. Amine cardiotonice din Crataegus oxyacantha. Planta Medica. 1982;45: 98-101: [germană].

Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, et al. Extractele de păducel inhibă oxidarea LDL. Pharmazie. 2003;58:577-581.

Bahorun T, Aumjaud E, Ramphul H, et al. Constituenţii fenolici şi capacităţile antioxidante ale extractelor de calus de Crataegus monogyna (păducel). Nahrung. 2003;47:191-198.

Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, et al. Flavonoide: o revizuire a mecanismelor probabile de acţiune şi a potenţialelor aplicaţii. Am J Clin Nutr. 2001;74: 418-425.

Schussler M, Holzl J, Fricke U. Efectele miocardice ale flavonoidelor din speciile Crataegus. Arzneimittelforschung. 1995;45: 842-845.

Kim SH, Kang KW, Kim KW şi colab. Procianidinele din extractul de crataegus evocă vasorelaxare dependentă de endoteliu în aorta şobolanului. Life Sci. 2000;67:121-131.

Mavers VWH, Hensel H. Modificări ale fluxului sanguin miocardic local după administrarea orală a unui extract de Crataegus la câinii nenarcozaţi. Arzniemittelforsc- hung. 1974;24:783-785: [germană].

Roddewig C, Hensel H. Reacţia fluxului sanguin miocardic local la câinii neanesteziaţi şi pisicile anesteziate la aplicarea orală şi parenterală a unei fracţiuni Crataegus (procianidine oligomere). Arzneimit- telforschung. 1977;27:1407-1410.

Vierling W, Brand N, Gaedcke F, et al. Investigarea echivalenţei farmaceutice şi farmacologice a diferitelor extracte de păducel. Fitomedicina. 2003; 10:8-16.

Schwinger RH, Pietsch M, Frank K şi colab. Extractul special de Crataegus WS 1442 creşte forţa de contracţie a miocardului uman în mod independent de AMPc. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;35:700-707.

Muller A, Linke W, Klaus W. Extractul de Crataegus blochează curenţii de potasiu în miocitele cardiace ventriculare de cobai. Planta Med. 1999;65:335-339.

Schussler M, Holzl J, Fricke U. Efectele miocardice ale flavonoidelor din speciile Crataegus. Arzneimittelforschung. 1995;45:842-845.

Walker AF, Marakis G, Morris AP şi colab. Efectul hipotensiv promiţător al extractului de păducel: un studiu pilot randomizat dublu-orb al hipertensiunii arteriale uşoare, esenţiale. Phytother Res. 2002;16:48-54.

Lacaille-Dubois, Franck U, Wagner H. Căutaţi potenţiali inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) din plante. Fitomedicina. 2001;8:47-52.

Petkov E, Nikolov N, Uzunov P. Efectul inhibitor al unor flavonoide şi amestecuri de flavonoide asupra activităţii AMP-fosfodiesterazei ciclice a inimii de şobolan. Planta Medica. 1981; 43:183-186.

Wegrowski J, Robert AM, Moczar M. Efectul oligomerilor procianidolici asupra compoziţiei aortelor de iepure normale şi hipercolesterolemice. Biochem Pharm. 1984; 33:3491-3497.

Walker AF, Marakis G, Simpson E, et al. Efectele hipotensive ale păducelului pentru pacienţii cu diabet care iau medicamente pe bază de prescripţie medicală: un studiu controlat randomizat. Br J Gen Pract. 2006;56:437-443.

Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Extract de păducel pentru tratarea insuficienţei cardiace cronice: meta-analiză a studiilor randomizate. Am J Med. 2003;114:665-674.

O'Conolly VM, Jansen W, Bernhoft G, et al. Tratamentul scăderii performanţei cardiace. Terapie folosind extract standardizat de crataegus la vârsta înaintată. Fortschr Med. 1986;104:805-808: [germană].

O'Conolly VM, Jansen W, Bernhoft G, et al. Tratamentul scăderii performanţei cardiace. Terapie folosind extract standardizat de crataegus la vârsta înaintată. Fortschr Med. 1986;104:805-808: [germană].

Leuchtgens H. Crataegus Special Extract WS 1442 în insuficienţa cardiacă NYHA II. Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Fortschr Med. 1993;111:352-354: [germană].

Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, et al. Eficacitatea preparatului LI 132 de păducel (Crataegus) la 78 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică definită ca clasa funcţională II NYHA. Fitomedicina. 1994;1:17-24.

Zapfe jun G. Eficacitatea clinică a extractului de crataegus WS 1442 în insuficienţa cardiacă congestivă clasa II NYHA. Fitomedicina. 2001;8:262-266.

Tauchert M. Eficacitatea şi siguranţa extractului de crataegus WS 1442 în comparaţie cu placebo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasă III stabilă cronică New York Heart Association. Am Heart J. 2002;143:910-915.

Degenring FH, Suter A, Weber M, et al. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a unui extract standardizat de boabe proaspete de Crataegus (Crataegisan) în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă NYHA II. Fitomedicina. 2003;10:363-369.

Pittler MH, Guo R, Ernst E. Extract de păducel pentru tratarea insuficienţei cardiace cronice. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1): CD005312.

Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, et al. Studiu randomizat cu extract de păducel cu insuficienţă cardiacă cronică orb (HERB CHF). Eur J Insuficienţă cardiacă. 2009;11:990-999.

Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, et al. Eficacitatea şi siguranţa extractului de Crataegus WS 1442 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: studiul SPICE. Eur J Insuficienţă cardiacă. 2008;10:1255-1263.

Zick SM, Gillespie B, Aaronson KD. Efectul extrasului special de Crataegus oxycantha WS 1442 asupra progresiei clinice la pacienţii cu simptome uşoare până la moderate de insuficienţă cardiacă. Eur J Insuficienţă cardiacă. 2008;10:587-593.

Schlegelmilch R, Heywood R. Toxicitatea extractului de crataegus (păducel) (WS 1442). J Am Coll Toxicol. 1994;13:103-111.

Yu CI, Swaminathan B. Mutagenicitatea proantocianidinelor. Food Chem Toxicol. 1987;25:135-139.

Daniele C, Mazzanti G, Pittler MH, et al. Profilul evenimentului advers al Crataegus spp.: o revizuire sistematică. Drug Saf. 2006;29: 523-535.

Tankanow R, Tamer HR, Streetman DS şi colab. Studiu de interacţiune între digoxină şi un preparat de păducel (Crataegus oxyacantha). J Clin Pharmacol. 2003;43: 637-642.

Croton lechleri (Sângele Dragonului)

Kathy Abascal, BS, JD RH(AHG) şi Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Croton spp. (familia: Euphorbiaceae)

Sinonim: Multe specii de Croton sunt identificate ca sânge de dragon, inclusiv Croton lechleri, C. sordidus, C. urucurana, C. draco (C. draconoides, C. palanostigma), C. xalapensis şi C. erythrochilus.4'4

Denumiri comune: sange de dragon, sangre de drago, sangre de grado, Lora sangre (sp.), sangre de perro (sp.)

P DESCRIERE GENERALĂ

Sângele dragonului provine de la speciile de arbori Euphorbiaceae originari din Bolivia, Brazilia, Columbia, Ecuador şi Peru, care produc o seva roşie.1 Culoarea sevei variază de la roşu slab la roşu intens şi, ocazional, un portocaliu uşor.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Seva este folosită în scopuri medicinale.5 Constă în principal din proantocianidine (90%), inclusiv crofelemer, dar conţine şi un alcaloid important, taspină, fenoli simpli, diterpene şi fitosteroli.5'8

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Sângele dragonului este folosit pe scară largă de către popoarele indigene din bazinul Amazonului, iar spaniolii au raportat că a fost folosit pe scară largă în regiunea Amazonului în anii 1600.5,7 Seva este aplicată local la abraziuni, tăieturi, zgârieturi, vezicule, muşcături şi înţepături. Se administrează intern în formă diluată pentru tulburări gastro-intestinale (de exemplu, gastrită, ulcer gastric, infecţii şi inflamaţii intestinale, diaree). Se foloseşte ca gargară pentru durerile de gât; un antiseptic vaginal; un hemostatic după naştere; un hemostatic topic pentru tăieturi şi laceraţii severe; şi un analgezic aplicat direct pe durerile de dinţi molari.2 Se ia şi intern pentru vindecarea rănilor. Seva este utilizată pentru diferite infecţii respiratorii (amigdalite, faringite, infecţii pulmonare/pneumonie, gripă şi răceli).

p FARMACOLOGIE

Efect analgezic

Balsamul de sânge de dragon* a avut un efect analgezic semnificativ în comparaţie cu un balsam placebo într-o serie de experimente pe animale.3 Sângele de dragon a prevenit complet hiperalgezia indusă de o protează şi a blocat hiperalgezia indusă de prostaglandine. Sângele dragonului era analgezic chiar dacă stimulii hiperalgezici erau aplicaţi intradermic, sugerând că componentele sale active pot traversa pielea. Sângele dragonului a inhibat răspunsurile arterelor mezenterice la peptida generată de calcitonină (un neurotransmiţător primar al nervilor aferenţi senzoriali) şi a atenuat răspunsul secretor epitelial la capsaicină la cobai, dar nu şi pe cel al antagonistului neurokininei-1, sugerând un efect unic prejonctional şi postjonctional asupra aferente senzoriale. Aceste rezultate

farmacologice tind să confirme utilizările tradiționale ale sângelui de dragon pentru a ameliora mâncărimea, durerea, edemul, roșeața și disconfortul.

*Un procent Zangrado Bute Bite Balm, Rainforest Phytoceuticals, LLC, Delmar, NY.

Efect antidiareic

SP-303, un extract patentat de oligomeri procianidolici (PCO) din seva de sânge de dragon, a restabilit acumularea de lichid intestinal la niveluri aproape normale la șoarecii cărora li s-a administrat toxină holeră.

Efect antimicrobian

Câțiva compuși fenolici și diterpene izolate din sângele dragonului au demonstrat activitate puternică împotriva Bacillus subtilis și Escherichia coli in vitro.10 Seva de sânge a dragonului a inhibat semnificativ creșterea organismelor gram-pozitive și gram-negative in vitro, inclusiv Proteus vulgaris, E. coli și Staphylococcus aureus.11.

Efect antiproliferativ sau citotoxic sau ambele

Taspine, un alcaloid din sângele dragonului, a fost citotoxic împotriva celulelor KB și V-79 in vitro.12 Sângele dragonului a indus apoptoza în celulele gastrointestinale umane într-o manieră dependentă de doză, iar proliferarea celulară a scăzut în toate celulele expuse la sângele dragonului timp de 48 de ore.13 În general, efectele au fost considerate similare cu cele observate cu pacxoll. Sângele dragonului a redus semnificativ aderența celulelor canceroase, mai mult de 85% dintre celule rămânând în suspensie. Taspina este, de asemenea, un inhibitor al topoizomerazei, dar spre deosebire de alți inhibitori, cum ar fi doxorubicina și etoposida, taspina a fost citotoxică pentru celulele care supraexprima transportatorii de eflux de medicamente și a indus apoptoză pe scară largă în sferoizi și, într-o oarecare măsură, in vivo.14

Efect antiulcerogen

Sângele de dragon administrat la diluții de 1:1000 și 1:10.000 în apă de băut a ajutat la vindecarea ulcerelor la șobolani cu ulcere gastrice induse de acid acetic.7 Aceste doze au fost echivalente cu dozele utilizate în medicina tradițională pentru tratamentul tulburărilor gastrice. A vindecat ulcerele în mod comparabil cu o combinație de penicilină și streptomicină și a dus la ulcere mai mici, mai puțin inflamate și cu conținut bacterian mai mic. Seva de sânge a dragonului întreg a fost eficientă la doze mai mici decât SP-303. Seva conține urme de compuși care sunt de 30 de ori mai puternici decât penicilina.

Efect antiviral

Diferiți compuși din sângele dragonului au arătat activitate antivirală împotriva gripei, paragripei, virusurilor herpes simplex (HSV) tipurile I și II și hepatitei A și B in vitro15. HSV tip 1, precum și o tulpină de HSV tip 2 la o doză comparabilă cu cea de aciclovir.17

Compusul a redus semnificativ formarea de leziuni de HSV în modelul vaginal de şoarece (aplicat topic într-un preparat de 5% până la 10%).

La doze de aerosoli de 0,5 până la 9,4 mg/kg pe zi, SP-303 a crescut supravieţuirea şoarecilor infectaţi letal cu RSV.18 La doze de aerosoli de 1,3 până la 9,8 mg/kg, a redus titrurile pulmonare de RSV la şobolanii infectaţi. SP-303 administrat intraperitoneal, de asemenea, a redus semnificativ titrurile pulmonare de RSV la şobolanii infectaţi, cu o doză minimă eficientă de 3 mg/kg.19

*SP-303 este disponibil ca medicament topic (Virend) şi medicament intern (Provir), Shaman Pharmaceuticals, South San Francisco, California.

SP-303 administrat o dată pe zi timp de 8 zile începând înainte sau după infecţia cu gripă A la şoareci a redus consolidarea plămânilor, dar a fost toxic letal la doza de 30 mg/kg pe zi. Medicamentul administrat sub formă de aerosol (2,5, 5 şi 10 mg/mL) timp de 1 oră de două ori pe zi a redus, de asemenea, consolidarea plămânilor la animale. Cu toate acestea, atunci când a fost administrat înainte de expunerea la virus, tratamentul cu SP-303 a prelungit ziua medie până la moarte, dar nu a inhibat titrul virusului pulmonar.20

Efect cicatrizant

Sângele dragonului precipită proteine şi alte elemente ale matricei, favorizând vindecarea accelerată a rănilor cu durere, inflamaţie şi cicatrici reduse.3 Taspine a arătat un efect cicatrizant legat de doză atunci când a fost administrat in vivo la şoareci.21

p APLICAŢII CLINICE

Analgezic

Seva de sânge a dragonului a oferit o ameliorare rapidă simptomatică într-un studiu controlat cu placebo al muşcăturilor de insecte.3 Zece lucrători Terminix expuşi la muşcături frecvente de insecte au aplicat fie balsam de sânge de dragon*, fie balsam placebo la muşcături şi au înregistrat rezultatele pe o perioadă de 3 luni. Când muncitorii au avut mai multe muşcături simultane, au folosit ambele balsamuri pe muşcături diferite şi au comparat rezultatele. Majoritatea muşcăturilor tratate au fost cauzate de furnici de foc, care provoacă durere iniţială urmată de mâncărime persistentă şi intensă.

Diaree

SP-303, un compus patentat extras din seva de sânge de dragon, a scurtat durata diareei cu 21% într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, pe 184 de pacienţi cu diaree legată de călătorie. Medicamentul a fost cel mai eficient la dozele de 125 şi 250 mg. Într-un alt studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, SP-303 a redus semnificativ greutatea scaunului şi frecvenţa anormală a scaunului la pacienţii cu diaree pozitivi cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Crofelemer, o proantocianidină din seva, a îmbunătăţit atât zilele fără durere, cât şi fără disconfort, într-un studiu efectuat pe pacienţi cu sindrom de colon iritabil predominant diaree. Acest studiu dublu-orb, randomizat,

controlat cu placebo, pe 242 de pacienţi, a durat 12 săptămâni şi a testat doze de 125, 250 şi 500 mg crofelemer de două ori pe zi. Crofelemer nu a redus frecvenţa scaunului, ci a acţionat ca un analgezic visceral neconstipator numai la pacientele de sex feminin.24 Crofelemer este, de asemenea, studiat în prezent în studii clinice pentru tratamentul diareei secretorii asociate cu holeră şi cu HIV/sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA).25.

Leziuni virale Herpes Simplex

Virend (o formulare topică a SP-303) a arătat o tendinţă spre scăderea durerii leziunii într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 45 de pacienţi pozitivi pentru anticorpi HIV cu leziuni HSV în fază activă, cultură pozitivă genitală sau perineală HSV, sau ambele.9 Virend a fost mai activ la pacienţii cu zone de leziune mai mici. Doi pacienţi au experimentat dureri şi arsuri după aplicarea Virend, iar unul s-a retras din studiu din acest motiv. Într-un alt studiu deschis, nouă pacienţi cu SIDA cu HSV care nu răspundeau la aciclovir au fost trataţi cu SP-3 03.26 Medicamentul a arătat un efect pozitiv tranzitoriu, dar nu a reuşit să se vindece complet sau să oprească eliminarea virusului. Mai mulţi pacienţi s-au plâns că SP-303 a provocat durere sau arsuri la aplicare.

p DOZAJE

În medicina tradiţională, doza internă este de 3 până la 20 de picături amestecate într-o băutură, de 1 până la 3 ori pe zi, timp de până la 3 săptămâni.2,7 Seva pură se aplică topic la nevoie.

Dozele de 125 şi 250 mg de SP-303 (oligomeri procianidolici [PCO]) administrate la fiecare 6 ore au fost mai eficiente în reducerea duratei diareei călătoarei decât doza de 500 mg.22

p TOXICOLOGIE

Sângele de dragon, utilizat local sau în doze interne mici, este considerat netoxic.27 Nici sângele de dragon, nici taspine nu au arătat

REFERINȚE

efecte carcinogene sau de promovare a tumorilor într-un studiu de 17 luni la şoarece.28 Taspina (<150 ng) nu a fost toxică pentru fibroblastele prepuţului uman.21 Nu a avut efecte proliferative, carcinogene sau de promovare a tumorilor. 3',4-0-Dimeticedrusina, izolată din sângele dragonului, a fost neproliferativă şi în schimb a inhibat încorporarea timidinei, protejând în acelaşi timp celulele împotriva degradării într-un mediu de foame.13 In vitro, sângele de dragon a avut un efect neglijabil asupra proliferării celulelor endoteliale şi nu a fost citotoxic.29 pierderea şi scăderea timpului de supravieţuire la şoareci şi şobolani.18 SP-303 injectat intraperitoneal a cauzat pierderi semnificative în greutate şi moarte la şobolani la doze de 30 mg/kg pe zi. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio toxicitate după administrarea orală de până la 270 mg/zi de SP-303.19

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu sunt cunoscute interacţiuni medicamentoase.

Desmarchelier C, Schaus FW. Şaizeci de plante medicinale din Amazonul peruan, ecologie, etnomedicină şi bioactivitate. Lima, Peru: Grafica Bellido; 2000:126-129.

Borges JR, King SR, Hughes K şi colab. Conservarea diversităţii bioculturale şi mecanismele de partajare a beneficiilor în Amazon: Croton lechleri, o resursă indigenă tradiţională. Prezentat la reuniunea INPI/EC „Rolul protecţiei proprietăţii intelectuale în domeniul biodiversităţii şi al cunoştinţelor tradiţionale", Manaus, Brazilia, 9-11 septembrie 2001.

Miller MJ, Vergnolle N, McKnight W, şi colab. Inhibarea inflamaţiei neurogene de către medicina pe bază de plante Amazonian sangre de grado. J Invest Dermatol. 2001;117:725-730.

Pieters L, de Bruyne T, Claeys M, et al. Izolarea unui lignan dihidrobenzofuran din sângele de dragon sud-american (Croton spp.) ca inhibitor al proliferării celulare. J Nat Prod. 1993;56:899-906.

Milanowski DJ, Winter RE, Elvin-Lewis MP, et al. Distribuţia geografică a trei chemotipuri alcaloide ale Croton lechleri. J Nat Prod. 2002;65:814-819.

Cai Y, Evans FJ, Roberts MF, et al. Compuşi polifenolici din Croton lechleri. Fitochimie. 1991;30:2033-2040.

Miller MJ, MacNaughton WK, Zhang XJ şi colab. Tratamentul ulcerului gastric şi al diareei cu medicamentul din plante amazoniene sangre de grado. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2000;279:G192-G200.

Lopes Pereira Peres MT, Delle Monache F, Pizzolatti MG, et al. Compuşi analgezici ai Croton urucurana Baillon. Criterii farmaco-chimice utilizate în izolarea lor. Phytother Res. 1998;12:209-211.

Orozco-Topete R, Sierra-Madero J, et al. Siguranţa şi eficacitatea Virend pentru tratamentul topic al leziunilor herpes simplex genital şi anal la pacienţii cu SIDA. Antiviral Res. 1997;35:91-103.

Chen ZP, Cai Y, Phillipson JD. Studii asupra proprietăţilor antitumorale, antibacteriene şi de vindecare a rănilor ale sângelui de dragon. Planta Med. 1994;60:541-545.

Domnul dulgher, Goodman-Snitkoff GW. Efectele antibacteriene ale sangre de grado asupra bacteriilor gram-pozitive şi gram-negative. Abstr Gen Meet Am Soc Microbiol.

2001;101:38.

Itokawa H, Ichihara Y, Mochizuki M, et al. O substanţă citotoxică din sangre de grado. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1991;39:1041-1042.

Sandoval M, Okuhama NN, Clark M, et al. Sangre de grado Croton palanostigma induce apoptoza în celulele canceroase gastrointestinale umane. J Etnofarmacol. 2002;80:121-129.

Fayad W, Fryknas M, Brnjic S, et al. Identificarea unui nou inhibitor de topoizomerază eficient în celulele care supraexprimă transportatorii de eflux de medicamente. PLoS One. 2009;4:e7238.

Williams JE. Revizuirea proprietăților antivirale și imunomodulatoare ale plantelor din pădurea tropicală peruană, cu un accent deosebit pe una de gato și sangre de grado. Alt Med Rev. 2001;6:567-579.

Barnard DL, Huffman JH, Meyerson LR, et al. Modul de inhibare a virusului sincițial respirator de către un flavonoid din plante, SP-303. Chimioterapia. 1993;33:212-217.

Barnard DL, Smee DF, Huffman JH, et al. Activitatea antiherpesvirus și modul de acțiune al SP-303, un nou flavonoid din plante. Chimioterapia. 1993;39:203-211.

Gilbert BE, Wyde PR, Wilson SZ, et al. Tratamentul cu aerosoli cu particule mici SP-303 al infecției cu virusul gripal A la șoareci și virusul sincițial respirator la șobolani de bumbac. Antiviral Res. 1993;21:37-45.

Wyde PR, Ambrose MW, Meyerson LR, et al. Activitatea antivirală a SP-303, un polimer polifenolic natural, împotriva virusurilor respiratorii sincițiale și parainfluenza de tip 3 la șobolanii de bumbac. Antiviral Res. 1993;20:145-154.

Sidwell RW, Huffman JH, Moscon BJ,

et al. Efectele inhibitoare ale virusului gripal ale SP-303 administrat intraperitoneal și aerosoli, un flavonoid din plante. Chimioterapia. 1994;40:42-50.

Vaisberg AJ, Milla M, Planas MC, et al. Taspina este principiul cicatrizant în sangre de grado extras din Croton lechleri. Planta Med. 1989;55:140-143.

DiCesare D, DuPont HL, Mathewson JJ,

et al. Un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo al SP-303 (Provir) în tratamentul simptomatic al diareei acute în rândul călătorilor în Jamaica și Mexic. Am J Gastroenterol. 2002;97:2585-2588.

Holodniy M, Koch J, Mistral M, et al. Un studiu de fază II dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, pentru a evalua siguranţa și eficacitatea SP-303 administrat oral pentru tratamentul simptomatic al diareei la pacienţii cu SIDA. Am J Gastroenterol. 1999;94:3267-3273.

Mangel AW, Chaturvedi P. Evaluarea Crofelemer în tratamentul pacienţilor cu sindrom de colon iritabil predominant diaree. Digestie. 2008;78:180-186.

Tradtrantip L, Namkung W, Verkman AS. Crofelemer, un oligomer proantocianidin antidiareic antisecretor extras din Croton lechleri, vizează două canale distincte de clorură intestinală. Mol Pharmacol. 2010;77:69-78.

Safrin S, McKinley G, McKeough M, et al. Tratamentul infecţiei cu virus herpes simplex cutanat care nu răspunde la aciclovir cu SP-303 aplicat local. Antiviral Res. 1994;25:185-192.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. a 2-a ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2002:256.

Villegas LF, Frenandez ID, Maldonado H, et al. Evaluarea activităţii de vindecare a rănilor a plantelor medicinale tradiţionale selectate din Peru. J Etnofarmacol. 1997;55:193-200.

Chen ZP, Cai Y, Phillipson JD. Studii asupra proprietăţilor antitumorale, antibacteriene şi de vindecare a rănilor ale sângelui de dragon. Planta Med. 1994;60:541-545.

CAPITOLUL 84

Curcuma longa (turmeric)

Michael T. Murray, ND

IB

Curcuma longa (familia: Zingiberaceae)

Denumiri comune: turmeric, curcuma, şofran indian

P DESCRIERE GENERALĂ

Curcuma longa, o plantă perenă din familia ghimbirului, este cultivată pe scară largă în India, China, Indonezia şi alte ţări tropicale. Are un rizom gros din care iau frunze mari, alungite şi peţiolate lungi. Rizomul este partea folosită; este de obicei vindecat (fiert, curăţat şi uscat la soare) şi lustruit.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Turmericul conţine următoarele 1,2:

4% până la 14% dintr-un ulei volatil galben portocaliu care este compus în principal din turmeron, atlantonă şi zingiberone

0,3% până la 5,4% curcumină

Zaharuri (28% glucoza, 12% fructoza, 1% arabinoza)

Răşini

Proteină

Vitamine

Minerale

Figura 84-1 prezintă structura chimică a turmericului.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Turmericul este ingredientul principal al pudrei de curry şi este, de asemenea, folosit în muştarul preparat. Este utilizat pe scară largă în alimente atât pentru culoare, cât şi pentru aroma. În plus, turmericul este folosit atât în sistemul chinezesc, cât şi în cel indian (ayurvedic) ca agent antiinflamator şi pentru tratamentul a numeroase afecţiuni, inclusiv flatulenţă, icter, dificultăţi menstruale, urină sângeroasă, hemoragie, dureri de dinţi, vânătăi, dureri în piept şi colici.

FARMACOLOGIE

Turmericul şi derivaţii săi au o mare activitate farmacologică.2 Deşi un număr de componente demonstrează activitate, componentele uleioase volatile şi curcumina sunt considerate a fi cele mai active componente. Turmericul a fost descris după cum urmează:

Un antioxidant eficient

Anticarcinogen

Antiinflamator

Un protector cardiovascular

Hepatoprotector

Un carminativ şi protector gastrointestinal

Neuroprotector

Un agent antimicrobian

Aceste efecte benefice, totuşi, se bazează în mare parte pe modele in vitro sau experimentale. Există probleme farmacocinetice semnificative cu curcumina, deoarece este slab absorbită şi rapid metabolizată şi eliminată din organism. Farmacocinetice

FIGURA 84-1 Curcumină.

studiile la animale au arătat că 40% până la 85% dintr-o doză orală de curcumină trece neschimbată prin tractul gastrointestinal.3,4 La oameni, doze de până la 12 g de curcumină nu au reuşit să crească semnificativ nivelurile din sânge. Noi produse cu curcumină cu o biodisponibilitate mult mai mare sunt acum pe piaţă, dar sunt necesare cercetări clinice semnificativ mai mari pentru a valida promisiunea curcuminei şi a curcuminei de a fi pentru medicamente ceea ce este curry pentru bucătăria asiatică.

Efecte antioxidante

Extractele de turmeric exercită o activitate antioxidantă semnificativă. Deşi extractele solubile în apă şi liposolubile s-au dovedit a fi antioxidanţi eficienţi în diverse modele in vitro şi in vivo, curcumina este componenta cea mai puternică.5-8 Activitatea antioxidantă a curcuminei este comparabilă cu antioxidanţii standard precum vitaminele C şi E şi hidroxianisolul butilat şi hidroxitoluenul butilat. şi alte produse alimentare.

Pentru speciile de oxigen activ, curcumina este puţin mai slabă decât vitamina C, dar mai puternică decât vitamina E şi superoxid dismutaza. Împotriva radicalilor hidroxil, curcumina oferă o eficacitate mai mare decât aceste vitamine.5,6,9 Nu toate proprietăţile antioxidante ale curcuminei se datorează numai curcuminei, deoarece extractul apos de turmeric este mai eficient împotriva superoxidului decât curcumina şi este mult mai puternic în inhibarea daunelor oxidative ale ADN-ului. privind „Efectele anticancerigene” şi

„Efectele cardiovasculare”). Studiile in vitro şi in vivo au arătat, de asemenea, că această acţiune antioxidantă este şi neuroprotectoare.10

Efecte anticancerigene

Efectele antineoplazice ale turmericului şi curcuminei au fost demonstrate în toate etapele carcinogenezei: iniţiere, promovare şi progresie. Pe lângă inhibarea dezvoltării cancerului, mai multe studii sugerează că curcumina poate promova şi regresia cancerului.

Turmericul şi curcumina nu sunt mutagene şi s-a dovedit că suprimă mutagenitatea mai multor agenţi mutageni obişnuiţi (de exemplu, condens de fum de ţigară, benzopiren, 7,12-dimetilbenz[a] antracen), la fel ca ardeiul şi capsaicina. curcumina a demonstrat, de asemenea, efecte anticancerigene impresionante împotriva unui număr de agenţi chimici cancerigeni pe o gamă largă de tipuri de celule atât în studii in vitro, cât şi in vivo.16'23 Curcumina a demonstrat o capacitate impresionantă de a reduce nivelurile de mutageni urinari.24,25.

Efectele protectoare ale turmericului şi derivaţilor săi sunt explicate doar parţial prin efectele sale directe antioxidante şi de eliminare a radicalilor liberi. De asemenea, inhibă formarea nitrozaminei, îmbunătăţeşte sistemul antioxidant natural al organismului, creşte nivelul de glutation şi alţi sulfhidrili nonproteici şi acţionează direct asupra mai multor enzime şi loci genici.

Capacitatea curcuminei de a proteja împotriva deteriorării ADN-ului a fost demonstrată într-un studiu într-o comunitate cu un conţinut ridicat de arsenic din apă subterană.26 Arsenicul este extrem de cancerigen deoarece provoacă daune oxidative severe ADN-ului. Probele de sânge înainte de suplimentarea cu curcumină au arătat leziuni severe ale ADN-ului, cu niveluri crescute de radicali liberi şi peroxidare a lipidelor. Trei luni de intervenţie cu curcumină au redus deteriorarea ADN-ului, a întârziat formarea radicalilor liberi şi peroxidarea lipidelor şi a crescut nivelul activităţii antioxidante. Într-un alt studiu, fumătorii de ţigări care au primit turmeric au demonstrat o reducere semnificativă a nivelului de mutageni excretaţi prin urină - o indicaţie a capacităţii organismului de a elimina compuşii care cauzează cancer prin mecanisme de detoxifiere. Din multe motive, curcumina se conturează ca un agent foarte important în lupta împotriva cancerului.27

Datele sugerează, de asemenea, că curcumina provoacă regresia cancerului. Unele dintre beneficiile curcuminei provin din activitatea sa antioxidantă, dar şi:

Inhibă formarea nitrozaminelor care cauzează cancer

Îmbunătăţeşte producţia organismului de compuşi care luptă împotriva cancerului, cum ar fi glutationul

Promovează detoxifierea adecvată a ficatului a compuşilor care cauzează cancer

Previne supraproducţia de ciclooxigenază-2, o enzimă care poate contribui la dezvoltarea tumorilor

Pe lângă aceste acţiuni preventive, s-a demonstrat că curcumina inhibă creşterea tumorii în mai multe moduri prin:

Inhibarea situsurilor receptorilor factorului de creştere epidermică (EGF): EGF stimulează celulele să prolifereze prin conectarea la un receptor de pe suprafaţa celulei. Aproximativ două treimi din toate tipurile de cancer produc o abundenţă a acestor receptori, ceea ce îi face foarte sensibili la EGF. Prin reducerea numărului de receptori EGF, curcumina scade tendinţa celulei de a prolifera.

Inhibarea angiogenezei: factorul de creştere a fibroblastelor este o proteină care promovează formarea de noi vase de sânge pentru a alimenta tumora în creştere. Curcumina inhibă producerea acestui factor de creştere.

Inhibarea factorului nuclear-K^: Aceasta este o proteină pe care multe celule canceroase o produc pentru a bloca semnalele care le comandă să înceteze proliferarea.

Creşterea expresiei proteinei nucleare p53: Această proteină este esenţială pentru apoptoză, procesul normal de „sinucidere" celulară.

Inhibarea enzimelor care promovează creşterea celulelor canceroase.

Efecte antiinflamatorii

S-a demonstrat că fracţiunea uleioasă volatilă de C. longa posedă activitate antiinflamatoare în diferite modele experimentale (de exemplu, artrita indusă de adjuvant Freund, edemul labei indus de formaldehidă şi caragenan şi teste de bumbac pe bumbac şi pungă de granulom).28,29 Efectele sale în aceste studii au fost comparabile cu fenil cortitazon şi fenil cortitazon.

Chiar mai puternică în inflamaţia acută este curcumina.30'33 Curcumina este la fel de eficientă ca şi cortizonul sau fenilbutazona în modelele de inflamaţie acută, dar doar la jumătate mai eficient în modelele cronice. Cu toate acestea, deşi fenilbutazona şi cortizonul sunt asociate cu o toxicitate semnificativă, curcumina nu prezintă practic nicio toxicitate (a se vedea discuţia ulterioară despre „Toxicologie").

Clasamentul în ordinea potenţei analogilor de curcumină, cortizonului şi fenilbutazonei în edemul labei indus de caragenan este următorul:31,32:

curcuminat de sodiu > tetrahidrocurcumină > curcumină > cortizon > fenilbutazonă > trietilcurcumină

Curcuminatul de sodiu poate fi produs prin amestecarea turmericului cu var stins. Acest amestec, aplicat sub formă de cataplasmă, este un remediu vechi de uz casnic pentru entorse, dureri musculare şi articulaţii inflamate.32

Efectul contrairitant al curcuminei poate fi, de asemenea, un factor major în acţiunea sa antiinflamatoare topică.31 Capsaicina, un principiu înţepător similar din Capsicum

frutescens (piper cayenne), s-a dovedit a fi destul de eficient ca analgezic topic în cazurile de nevralgie postherpetică şi artrită. Atât capsaicina, cât şi curcumina epuizează terminaţiile nervoase ale neurotransmiţătorului durerii, substanţa P.34

Pe baza studiilor in vitro, curcumina prezintă multe efecte antiinflamatorii directe, inclusiv:

Inhibarea formării leucotrienelor

Inhibarea agregării trombocitelor

Promovarea fibrinolizei

Inhibarea răspunsului neutrofilelor la diverşi stimuli implicaţi în procesul inflamator

Stabilizarea membranelor lizozomale

Pe lângă efectele sale antiinflamatorii directe, curcumina pare să exercite şi unele efecte indirecte. În modelele de inflamaţie cronică, curcumina a fost mult mai puţin activă la animalele adrenalectomizate. Posibilele mecanisme de acţiune includ următoarele:

Stimularea eliberării corticosteroizilor suprarenale

„Sensibilizarea" sau amorsarea locurilor receptorilor de cortizol, potenţiind astfel acţiunea cortizolului

Creşterea timpului de înjumătăţire al cortizolului endogen prin alterarea degradării hepatice

Efecte cardiovasculare

Efectele turmericului şi curcuminei asupra sistemului cardiovascular includ prevenirea daunelor oxidative ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă, inhibarea agregării trombocitelor şi reducerea nivelului de fibrinogen.38-43 Aceste efecte sunt de mare importanţă în prevenirea aterosclerozei şi a complicaţiilor acesteia.

În studiile pe animale, adăugarea a cât mai puţin de 0,1% curcumină la o dietă de şobolan bogată în colesterol a scăzut nivelul de colesterol la jumătate din cel găsit la şobolanii hrăniţi cu colesterol, dar fără curcumină.38 Acţiunile curcuminei de scădere a colesterolului includ interferarea cu absorbţia intestinală a colesterolului; creşterea conversiei colesterolului în acizi biliari prin creşterea activităţii colesterolului-7-a-hidroxilazei hepatice, enzima limitatoare de viteză a sintezei acizilor biliari; şi creşterea excreţiei acizilor biliari prin efectele sale coleretice.38,39,44.

Efectele asupra lipidelor din sânge din studiile pe oameni sunt echivoce. Într-un studiu mic, 10 voluntari sănătoşi au primit 500 mg/zi de curcumină timp de 7 zile.40 S-a observat o scădere semnificativă a nivelului de peroxizi lipidici seric de 33%, o creştere a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate de 29% şi o scădere a colesterolului seric total de 11,63%. Cu toate acestea, alte două studii nu au reuşit să arate niciun efect asupra lipidelor

din sânge. Un studiu a folosit doze crescătoare (15, 30 şi 60 mg de trei ori pe zi)45, iar altul a folosit doze de până la 4 g/zi timp de 6 luni, dar aceste studii au crescut doar concentraţia plasmatică de curcumină la 490 nmol/L.46

Efectul curcuminei asupra fibrinogenului şi agregării trombocitelor, care sunt predictori cunoscuţi ai viitoarelor boli coronariene, poate fi mai semnificativ decât efectele sale asupra colesterolului.47 Într-un studiu preliminar pe 30 de voluntari aparent sănătoşi, au fost înregistrate nivelurile iniţiale de fibrinogen şi s-a constatat că 8 subiecţi aveau fibrinogen plasmatic ridicat (peste 350 de subiecţi cu fibrinogen hidronic). C. longa conţinând 20 mg curcumină timp de 15 zile. În mod impresionant, administrarea de curcumină a scăzut nivelurile de fibrinogen la intervalul de 240 până la 290 mg/dL (Tabelul 84-1).

TABELUL 84-1 Efectele de scădere ale tratamentului cu extract de curcuma (turmeric) asupra nivelurilor plasmatice anormal de ridicate de fibrinogen (valori în miligrame per decilitru înainte şi după un tratament de 15 zile)

Modificat din Ramirez Bosca A, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, et al. Mech Aging Dev 2000;114:207-210.

* După cum arată testul de analiză a varianţei, scăderea a avut o semnificaţie statistică de a = 0,05.

Acţiunea turmericului şi a curcuminei asupra inhibării agregării trombocitelor pare să fie mediată de inhibarea formării tromboxanilor (un promotor al agregării), în timp ce crește simultan prostaciclina (un inhibitor al agregării).41,42.

Efecte hepatice

Curcumina a prezentat hepatoprotecţie similară cu cea a glicirizinei şi silimarinei (a se vedea capitolele 96 şi, respectiv, 123, pentru discuţii suplimentare) împotriva leziunilor hepatice induse de tetraclorură de carbon şi galactozamină.2,49 Această protecţie a fost în mare măsură rezultatul activităţii sale antioxidante puternice. Rezultate similare au fost observate cu turmericul javanez (Curcuma xanthorrhiza). Şoarecii cărora li s-au administrat injecţii intraperitoneale cu medicamente hepatoxice tetraclorură de carbon (32 mg/kg) şi acetaminofen (600 mg/kg) au suferit o scădere semnificativă a leziunilor hepatice, măsurate de glutamat oxaloacetat seric şi glutamat piruvat transaminaza serică atunci când au fost trataţi cu 100 mg/kg de turmeric.

Numai efectele antioxidante şi hepatoprotectoare susţin utilizarea istorică a turmericului în afecţiunile hepatice; cu toate acestea, turmericul şi curcuminul exercită şi efecte antiinflamatorii şi coleretice. Creşterile serice de glutamat oxalacetat şi glutamat piruvat transaminazei serice observate frecvent în modelele experimentale de inflamaţie au fost prevenite de curcumină.30

Curcumina este un coleretic activ, crescând producţia de acid biliar cu mai mult de 100%.2 Pe lângă creşterea excreţiei biliare a sărurilor biliare, colesterolului şi bilirubinei, curcumina creşte şi solubilitatea bilei.44 Acest lucru sugerează un beneficiu în prevenirea şi tratamentul colelitiaza.

Efecte gastrointestinale

Turmericul şi componentele sale exercită o serie de efecte benefice asupra sistemului gastrointestinal. Utilizarea îndelungată a turmericului ca carminativ are un sprijin semnificativ în cercetare.2 În mod specific, sa demonstrat că curcumina inhibă formarea de gaze de către Clostridium perfringens şi la şobolanii cărora li s-a administrat diete bogate în alimente producătoare de flatulenţă. În plus, s-a demonstrat că curcuminatul de sodiu inhibă spasmul intestinal, iar un alt compus din turmeric, p-tolymethylcarbinol, s-a dovedit că creşte secreţia de secretină, gastrină, bicarbonat şi enzime pancreatice.2

Ca o componentă a curry şi a alimentelor picante, există o anumită îngrijorare că turmericul poate fi iritant pentru stomac. Cu toate acestea, mai multe studii au arătat că turmericul este benefic pentru integritatea gastrică. S-a demonstrat că turmericul şi curcumina măresc conţinutul de mucină din stomac şi exercită efecte gastroprotectoare împotriva formării ulcerului indus de stres, alcool, indometacin, ligatura pilorică şi rezerpină.2,51 Cu toate acestea, la doze mari, curcumina sau turmericul pot fi ulcerogene (vezi discuţia ulterioară despre „Toxicologie").

Efecte anti-îmbătrânire şi neuroprotectoare

În ceea ce priveşte încetinirea procesului de îmbătrânire, pe lângă efectele discutate anterior, există dovezi considerabile că curcumina protejează împotriva leziunilor cerebrale legate de vârstă şi, în special, a bolii Alzheimer. Cercetătorii au început să exploreze acest efect după ce au observat că locuitorii în vârstă (cu vârste cuprinse între 70 şi 79 de ani) din mediul rural din India, care mănâncă cantităţi mari de turmeric, s-au dovedit a avea cea mai scăzută incidenţă a bolii Alzheimer din lume, de 4,4 ori mai mică decât cea a americanilor. În plus, cercetătorii au demonstrat, de asemenea, că curcumina a fost capabilă să prevină dezvoltarea plăcii de amiloid şi a încurcăturilor neurofibrilare care sunt caracteristicile distinctive ale leziunilor cerebrale la şoarecii crescuţi special pentru a dezvolta boala.52,53.

Studiile au sugerat, de asemenea, un rol neuroprotector al curcuminei în modelele de accident vascular cerebral. De asemenea, s-a demonstrat că curcumina scade formarea de cataractă indusă de naftalina şi 4-hidroxi-2-nonenal pe cristalin prin scăderea ratei de apoptoză şi a rezistenţei ulterioare la opacificare a cristalinului.54,55 Autorii au postulat că inducerea enzimei glutation S-transferaza, care acţionează probabil responsabilă pentru scăderea lipii, a fost responsabilă de scăderea lipii. efecte de inhibare a cataractogenezei.

Efecte antimicrobiene

Un studiu a demonstrat că extractele de alcool şi uleiul esenţial de C. longa inhibă creşterea majorităţii organismelor care apar în colecistită (adică Sarcina, Gaffkya, Corynebacterium şi

Clostridium).2 Alte microorganisme care au fost inhibate includ Staphylococcus, Streptococcus, Bacil, Entamoeba, concentrațiile histogenice utilizate în aceste fungi și patogenic. studiile au fost relativ mari: 0,5 până la 5 mg/ml de extract de alcool și ulei esențial și 5 până la 100 mg/ml de curcumină.

În plus, exercită alte efecte benefice în prevenirea aterosclerozei, inclusiv scăderea nivelului de colesterol, prevenirea formării plăcilor, inhibarea agregării trombocitelor și reducerea nivelului de fibrinogen (vezi discuția anterioară „Efectele cardiovasculare").

Adjuvant pentru prevenirea și tratamentul cancerului

După cum sa discutat mai devreme, turmericul și curcumina au demonstrat efecte protectoare semnificative împotriva dezvoltării cancerului în studii experimentale pe animale. Cercetarea umană este limitată, dar arată rezultate promițătoare.

Într-un studiu uman, 16 fumători pe termen lung au primit zilnic 1,5 g de turmeric, în timp ce un grup de 6 nefumători a servit ca grup de control.24 La sfârșitul studiului de 30 de zile, fumătorii care au primit turmeric au demonstrat o reducere semnificativă a nivelului de mutageni excretați în urină. Aceste rezultate sunt destul de semnificative, deoarece se crede că nivelul de mutageni urinari se corelează cu încărcătura sistemică a agenților cancerigeni și cu eficacitatea mecanismelor de detoxifiere. Datorită expunerii pe scară largă la fum, hidrocarburi aromatice și alți agenți cancerigeni de mediu, utilizarea frecventă a turmericului ca condiment pare justificată.

Extractele de turmeric și curcumina au demonstrat rezultate antitumorale directe într-un număr de modele experimentale de cancer de piele, epiteliu, stomac, plămân și ficat. un extract etanolic de turmeric (pentru cancerele orale) sau un unguent care conține 0,5% curcumină în vaselină. Unguentul sau extractul a fost aplicat local de trei ori pe zi. La sfârșitul studiului de 18 luni, s-a dovedit că tratamentul este eficient în reducerea mirosului leziunii (90%), mâncărimii și exudatului (70%), durerii (50%) și dimensiunii leziunii (10%). Deși acestea nu au fost rezultate spectaculoase, trebuie subliniat că această populație de pacienți nu a răspuns la tratamentul medical standard.

Deși sunt necesare mai multe studii umane privind utilizarea curcuminei în tratamentul cancerului, dovezile clinice experimentale și preliminare sunt destul de încurajatoare. Cu toate acestea, studiile clinice la pacienții cu cancer au arătat că curcumina a fost slab absorbită și rapid metabolizată și eliminată din organism.62 Doze de până la 12 g de curcumină nu au reușit să crească semnificativ nivelurile din sânge. Din fericire, acum există noi produse cu curcumină, cu o biodisponibilitate mult mai mare, care poate permite livrarea de doze eficiente de curcumină.

Inflamație

C. longa a fost folosită în medicina ayurvedică, atât local, cât și intern, în tratamentul entorsei și inflamațiilor. Această utilizare pare să fie susținută nu numai de studiile experimentale descrise mai devreme, ci și de investigațiile clinice.33,63,64 De exemplu, într-un studiu clinic

dublu-orb încrucişat la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, curcumina (1200 mg/zi) a fost comparată cu fenilbutazona (300 mg/zi). Îmbunătăţirile în ceea ce priveşte durata rigidităţii dimineţii, timpul de mers şi umflarea articulaţiilor au fost comparabile în ambele grupuri.63 Cu toate acestea, deşi fenilbutazona este asociată cu efecte adverse semnificative, nu s-a demonstrat că curcumina produce efecte secundare la nivelul de dozaj recomandat.

Într-un alt studiu care a folosit modelul de inflamaţie postoperatorie pentru evaluarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), s-a demonstrat din nou că curcumina exercită o acţiune antiinflamatoare comparabilă cu fenilbutazona.64 Deşi curcumina are un efect antiinflamator similar fenilbutazonei şi diferitelor AINS, nu posedă acţiune analgezică directă. Cel mai probabil, datorită efectelor sale antiinflamatorii, aplicarea topică pare a fi benefică în vindecarea rănilor.65

Rezultatele acestor studii indică faptul că turmericul sau curcumina pot oferi beneficii în tratamentul inflamaţiei. Cu toate acestea, după cum sa menţionat anterior, biodisponibilitatea curcuminei este destul de slabă.33,62 Există acum o serie de metode care îmbunătăţesc absorbţia curcuminei. Una dintre aceste metode este complexarea curcuminei cu fosfolipide de soia pentru a forma un fitozom. Acest produs, Meriva, are în spate cercetări semnificative, inclusiv cercetări clinice umane. Studiile de absorbţie la animale au indicat că nivelurile plasmatice maxime de curcumină după administrarea Meriva au fost de cinci ori mai mari decât cele după administrarea de curcumină obişnuită.66

Meriva a fost utilizat în două studii la pacienţi cu osteoartrită. În primul studiu, 50 de pacienţi au primit 1000 mg Meriva (furnizează 200 mg curcumină) timp de 3 luni, după care scorurile simptomelor au scăzut cu 58%, distanţa de mers pe jos în testul pe banda de alergare a fost prelungită de la 76 la 332 de metri, iar nivelul unui marker inflamator (proteina C-reactivă) în sânge a scăzut cu o populaţie de la sub 138 mg/l1. Proteina C reactivă.67 În al doilea studiu, 100 de pacienţi cu osteoartrită au primit aceeaşi doză de Meriva timp de 8 luni. La fel ca în studiul anterior, scorurile simptomelor, distanţa de mers pe jos şi măsurătorile de sânge ale inflamaţiei au fost toate îmbunătăţite semnificativ.68

Un al treilea studiu a implicat o afecţiune destul de interesantă, inflamaţia cronică a uveei – porţiunea frontală a ochiului, inclusiv irisul.69 Grupul de studiu a fost format din 106 pacienţi împărţiţi în trei grupuri principale de origine diferită a uveitei: grupul 1 (uveită autoimună), grupul 2 (uveită datorată herpesului) şi grupul 3 (cauze diferite de uveită). Pacienţilor li sa administrat 1200 mg de Meriva timp de 1 an. În anul precedent, au existat un total de 275 de recidive. În grupul de tratament de 1 an cu Meriva, au existat doar 36 de recăderi la sfârşitul perioadei de urmărire de 12 luni, o îmbunătăţire cu 88%.

Absorbţia curcuminei poate să nu fie la fel de importantă ca factor atunci când se confruntă cu inflamaţia gastrointestinală. Într-un studiu dublu-orb la pacienţii cu colită ulceroasă inactivă, 43 de pacienţi au primit curcumină, 1 g după micul dejun şi 1 g după masa de seară, plus sulfasalazină sau mesalamină, iar 39 de pacienţi au primit placebo plus sulfasalazină sau mesalamină timp de 6 luni. Dintre pacienţii care au primit curcumină, 2 au

recidivat pe parcursul a 6 luni de terapie (4,65%), în timp ce 8 din 39 de pacienți (20,51%) din grupul placebo au recidivat. În plus, curcumina a îmbunătățit atât semnele clinice, cât și simptomele cu colita ulceroasă prin intermediul indicilor standard de activitate.

Există acum o serie de metode noi pentru a îmbunătăți absorbția curcuminei. Dintre acestea, Meriva se impune ca o formă lider de curcumină ca urmare a unui număr tot mai mare de cercetări clinice la doze de 1000 până la 1200 mg, furnizând 200 până la 240 mg de curcumină.

Un alt preparat, Theracurmin, este o dispersie de particule controlată la suprafață, cu o dimensiune medie a particulelor de curcumină de 0,19 pm în comparație cu o dimensiune medie a particulelor de 22,75 pm în pulbere de curcumină. Aceasta reprezintă o reducere de peste 100 de ori, iar rata sa de absorbție este de 27 de ori mai mare decât curcumina obișnuită. Aceasta este o absorbție superioară în comparație cu toate celelalte forme comerciale testate, inclusiv alte forme îmbunătățite de curcumină, inclusiv curcumină legată de fosfatidilcolină (Meriva).71 Pe baza unui număr limitat de studii clinice, doza de Theracurmin este de 300 mg/zi (furnizează 30 mg de curcumină).

P TOXICOLOGIE

Toxicitatea nu a fost raportată la doze standard. Nivelurile orale medii ale dozei letale pentru turmeric, extractele sale alcoolice și curcuminul nu au fost determinate, deoarece 2,5 g/kg hrăniți la șoareci, șobolani, cobai și maimuțe și 3 g/kg curcuminat de sodiu hrăniți la șobolani nu au dus la nici mortalitate, nici aberații cromozomiale, în teste cu doze teratologice sau mari. turmericul poate afecta sistemul gastrointestinal, deoarece curcumina, în doze de 100 mg/kg greutate corporală, a fost ulcerogenă la șobolani.2 Unele studii au constatat sensibilitate la șoareci la turmeric care a dus la hepatotoxicitate.73,74 Toxicitatea curcuminei nu a fost găsită la șobolani sau alte mamifere, chiar și la doze foarte mari (10% din greutatea curcuminei sugerează că 10% din studiile umane). netoxic pentru om până la 8000 mg/zi atunci când este administrat pe cale orală timp de 3 luni.75

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Curcumina are mai multe posibile interacțiuni medicamentoase, dintre care doar câteva au fost confirmate. Într-un studiu uman, 300 mg de curcumină au redus absorbția blocantului Ș talinolol cu aproximativ 35%.76

La iepuri, pretratamentul cu curcumină a dus la creșterea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare, reducând astfel doza de norfloxacină.77

Într-un model experimental, sa demonstrat că curcumina inhibă apoptoza produsă de un număr de agenți de chimioterapie, inclusiv camptotecina, mecloretamina și doxorubicină.78

Pe baza studiilor in vitro, curcumina poate inhiba următoarele enzime de metabolizare a medicamentelor: CYP3A4, CYP1A2 și CYP2A6.79,80

De asemenea, s-a demonstrat că curcuminul reglează în jos nivelul glicoproteinei P intestinale, crescând astfel concentraţiile de Celiprolol şi midazolam. Această acţiune poate avea semnificaţie pentru alte medicamente influenţate de reglarea descendentă a glicoproteinei P intestinale, inclusiv colchicina; diverşi agenţi de chimioterapie incluzând etoposid, doxorubicină şi vinblastină; digoxină; şi agenţi imunosupresori.80

S-a exprimat o anumită îngrijorare teoretică că curcumina ar putea creşte riscul de sângerare a medicamentelor anticoagulante datorită capacităţii sale de a scădea agregarea trombocitelor.81

REFERINȚE

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: Wiley; 1980:313-314.

Aggarwal BB, Harikumar KB. Efecte terapeutice potenţiale ale curcuminei, agentul antiinflamator, împotriva bolilor neurodegenerative, cardiovasculare, pulmonare, metabolice, autoimune şi neoplazice. Int J Biochem Cell Biol. 2009 ianuarie;41(1):40-59.

Shankar TN, Shantha NV, Ramesh HP şi colab. Studii de toxicitate asupra turmericului (Curcuma longa): studii de toxicitate acută la şobolani, cobai şi maimuţe. Indian J Exp Biol. 1980;18:73-75.

Wahlstrom B, Blennow G. Un studiu despre soarta curcuminei la şobolan. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1978;43:86-92.

Toda S, Miyase T, Arichi H, et al. Antioxidanţi naturali. Compuşi antioxidanti izolaţi din rizomul Curcuma longa L. Chem Pharmacol Bull (Tokyo). 1985;33:1725-1728.

Zhao B, Li XJ, He RG şi colab. Efect de captare al extractelor de ceai verde şi al antioxidanţilor naturali asupra radicalilor de oxigen activ. Biofizie celulară. 1989;14:175-185.

Shalini VK, Srinivas L. Daune induse de peroxid lipidic ADN: protecţie prin turmeric (Curcuma longa). Mol Cell Biochim. 1987;77:3-10.

Srinivas L, Shalini VK. Deteriorarea ADN-ului prin fum. Protecţie prin turmeric şi alţi inhibitori ai ROS. Radicali liberi Biol Med. 1991;11:277-283.

Sharma OP. Proprietăţile antioxidante ale curcuminei şi ale compuşilor înrudiţi. Biochem Pharmacol. 1976;25:1811-1825.

Thiyagarajan M, Sharma SS. Efectul neuroprotector al curcuminei în ocluzia arterei cerebrale medii a indus ischemie cerebrală focală la şobolani. Life Sci. 2004;74:969-985.

Jensen NJ. Lipsa efectului mutagen al oleorezinei de turmeric şi curcuminei în testul cu microzomi de salmonella/mamifere. Mutat Res. 1982;105:393-396.

Nagabhushan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Antimutagenicitatea in vitro a curcuminei împotriva mutagenilor de mediu. Food Chem Toxicol. 1987;25:545-547.

Nagabhushan M, Bhide SV. Nonmutagenicitatea curcuminei şi acţiunea sa antimutagenică faţă de chili şi capsaicină. Nutr Cancer. 1986;8:201-210.

Radhakrishna Pillai G, Srivastava AS, Hassanein TI, et al. Inducerea apoptozei în celulele canceroase pulmonare umane de către curcumină. Rac Lett. 2004;208:163-170.

Samaha HS, Kelloff GJ, Steele V şi colab. Modularea apoptozei prin sulindac, curcumină, feniletil-3-metilcafeat şi izotiocianat de 6-fenilhexil: indice apoptotic ca biomarker în chemoprevenirea şi promovarea cancerului de colon. Cancer Res. 1997;57:1301-1305.

Jiang TL, Salmon SE, Liu RM. Activitatea camptotecinei, harringtoninei, cantaridinei şi curcumei în analiza celulelor stem tumorale umane. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19:263-270.

Mehta RG, Moon RC. Caracterizarea agenţilor chimiopreventivi eficienţi în glanda mamară in vitro folosind un protocol de iniţiere-promovare. Anticancer Res. 1991;11:593-596.

Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, et al. Activitatea anticanceroasă potenţială a turmericului (Curcuma longa). Rac Lett. 1985;29:197-202.

Soudamini NK, Kuttan R. Inhibarea carcinogenezei chimice de către curcumină. J Etnofarmacol. 1989;27:227-233.

Azuine M, Bhide S. Efectul chimiopreventiv al turmericului împotriva tumorilor stomacale şi ale pielii induse de agenţii cancerigeni chimici la şoarecii elveţieni. Nutr Cancer. 1992;17:77-83.

Nagabhushan N, Bhide SV. Curcumina ca inhibitor al cancerului. J Am Coll Nutr. 1992;11:192-198.

Azuine MA, Kayal JJ, Bhide SV. Rolul protector al extractului apos de turmeric împotriva mutagenităţii agenţilor cancerigeni cu acţiune directă, precum şi a genotoxicităţii şi carcinogenităţii induse de benzo[alfa]piren. J Cancer Res Clin Oncol. 1992;118:447-452.

Boone CW, Steele VE, Kelloff GJ. Screeningul compuşilor chimiopreventivi (anticanceri) la rozătoare. Mutat Res. 1992;267:251-255.

Polasa K, Raghuram TC, Krishna TP, et al. Efectul turmericului asupra mutagenilor urinari la fumători. Mutageneză. 1992;7:107-109.

Polasa K, Sesikaran B, Krishna TP, et al. Reducerea mutagenelor urinare indusă de curcuma (Curcuma longa). Toxic chimic alimentar. 1991;29:699-706.

Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, şi colab. Curcumina protejează deteriorarea ADN-ului într-o populaţie expusă cronic la arsenic din Bengalul de Vest. Hum Exp Toxicol. 2010;29:513-524.

Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumina în chimioprevenţia cancerului: ţinte moleculare, farmacocinetică, biodisponibilitate şi studii clinice. Arch Pharm (Weinheim). 2010;343:489-499.

Chandra D, Gupta SS. Activitatea antiinflamatoare şi antiartritică a uleiului volatil de curcuma longa (Haldi). Indian J Med Res. 1972;60:138-142.

Arora RB, Kapoor V, Basu N, et al. Studii antiinflamatorii asupra Curcuma longa (turmeric). Indian J Med Res. 1971;59:1289-1295.

Srimal R, Dhawan B. Farmacologia diferuloil metan (curcumină), un agent antiinflamator nesteroidian. J Pharm Pharmacol. 1973;25:447-452.

Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N şi colab. Activităţile antiinflamatorii şi iritante ale analogilor de curcumină la şobolani. Acţiunile agenţilor. 1982;12:508-515.

Ghatak N, Basu N. Curcuminat de sodiu ca agent antiinflamator eficient. Indian J Exp Biol. 1972;10:235-236.

Jurenka JS. Proprietăţile antiinflamatorii ale curcuminei, un constituent major al Curcuma longa: o revizuire a cercetării preclinice şi clinice. Altern Med Rev. 2009;14:141-153.

Patacchini R, Maggi CA, Meli A. Activitate similară cu capsaicina a unor substanţe înţepătoare naturale pe terminaţia periferică a aferentelor primare viscerale. Arch Pharmacol. 1990;342:72-77.

Srivastava R, Srimal RC. Modificarea anumitor modificări biochimice induse de inflamaţie de către curcumină. Indian J Med Res. 1985;81:215-223.

Srivastava R. Inhibarea răspunsului neutrofilelor de către curcumină. Acţiunile agenţilor. 1989;28:298-303.

Flynn DL, Rafferty MF, Boctor AM. Inhibarea formării acidului 5-hidroxi-eicosatetraenoic (5-HETE) în neutrofilele umane intacte de către diarilheptanoizii naturali. Activitatea inhibitoare a curcuminoidelor şi yakuchinonelor. Prostaglandine Leukot Med. 1986;22:357-360.

Rao DS, Sekhara NC, Satyanarayana MN, et al. Efectul curcuminei asupra nivelului de colesterol seric şi hepatic la şobolan. J Nutr. 1970;100:1307-1315.

Srinivasan K, Samaiah K. Efectul condimentelor asupra activităţii colesterolului 7 alfa-hidroxilazei şi asupra nivelurilor de colesterol seric şi hepatic la şobolan. Int J Vitam Nutr Res. 1991;61:364-369.

Soni KB, Kuttan R. Efectul administrării orale de curcumină asupra peroxizilor seric şi a nivelurilor de colesterol la voluntari umani. Indian J Physiol Pharmacol. 1992;36:273-275.

Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC şi colab. Efectul antitrombotic al curcuminei. Tromb Res. 1985;40:413-417.

Srivastava R, Puri V, Srimal RC, et al. Efectul curcuminei asupra agregării trombocitelor şi sintezei prostaciclinei vasculare. Arzneimittelforschung. 1986;36:715-717.

Wongcharoen W, Phrommintikul A. Rolul protector al curcuminei în bolile cardiovasculare. Int J Cardiol. 2009;133:145-151.

Ramprasad C, Sirsi M. Curcuma longa şi secreţia biliară. Modificări cantitative ale constituenţilor biliari induse de curcuminatul de sodiu. J Sci Indian Res. 1957;16C:108-110.

Alwi I, Santoso T, Suyono S, et al. Efectul curcuminei asupra nivelului lipidelor la pacienţii cu sindrom coronarian acut. Acta Med Indones. 2008;40:201-210.

Baum L, Cheung SK, Mok VC şi colab. Efectele curcuminei asupra profilului lipidic din sânge într-un studiu uman de 6 luni. Pharmacol Res. 2007;56:509-514.

Stone MC, Thorp JM. Fibrinogenul plasmatic - un factor major de risc coronarian. JR Coll Gen Pract. 1985;35:565-569.

Ramirez Bosca A, Soler A, Carrion-Gutierrez MA, et al. Un extract hidroalcoolic de Curcuma longa scade valorile anormal de ridicate ale fibrinogenului plasmatic uman. Mech Aging Dev. 2000;114:207-210.

Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, et al. Principiile antihepatotoxice ale rizomilor de Curcuma longa. Planta Med. 1983;49:185-187.

Lin SC, Lin CC, Lin YH, şi colab. Efectele protectoare şi terapeutice ale Curcuma xanthorrhiza asupra leziunilor hepatice induse de hepatotoxină. Am J Chi Med. 1995;23:243-254.

Rafatullah S, Tariq M, Al-yahya MA, şi colab. Evaluarea turmericului (Curcuma longa) pentru activitatea antiulceroasă gastrică şi duodenală la şobolani. J Etnofarmacol. 1990;29:25-34.

Lim GP, Chu T, Yang F şi colab. Curcumina condimentată cu curry reduce daunele oxidative şi patologia amiloidă la un şoarece transgenic Alzheimer. J Neurosci. 2001;21:8370-8377.

Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, et al. Promisiunea încetinirii îmbătrânirii poate veni de la curcumină. Curr Pharm Des. 2010;16:884-892.

Pandya U, Saini MK, Jin GF şi colab. Curcumina alimentară previne toxicitatea oculară a naftalinei la şobolani. Toxicol Lett. 2000;115:195-204.

Awasthi S, Srivastava SK, Piper JT, et al. Curcumina protejează împotriva formării cataractei induse de 4-hidroxi-2-trans-nonenal în lentilele de şobolan. Am J Clin Nutr. 1996;64:761-766.

Lutomski J, Kedzia B, Debska W. Efectul unui extract de alcool şi al ingredientelor active din Curcuma longa asupra bacteriilor şi ciupercilor. Planta Med. 1974;26:9-19: [germană].

Huang MT, Smart RC, Wong CQ şi colab. Efectul inhibitor al curcuminei, acidului clorogenic, acidului cafeic şi promovării tumorii acidului ferulic în pielea de şoarece de către 12-O-tetra-decanoilforbol-13-acetat. Cancer Res. 1988;48:5941-5946.

Mukundan MA, Chacko MC, Annapurna VV. Efectul turmericului şi curcuminei asupra aductilor BP-ADN. Carcinogeneza. 1993;14:493-496.

Singh SV, Hu X, Srivastava SK şi colab. Mecanismul de inhibare a cancerului de ventromac indus de benzo[a]piren la şoareci de către curcumină alimentară. Carcinogeneza. 1998;19:1357-1360.

Banerji A, Chakrabarti J, Mitra A, et al. Efectul curcuminei asupra activităţii gelatinazei A (MMP-2) în celulele melanomului B16F10. Rac Lett. 2004;211:235-242.

Kuttan R, Sudheeran PC, Joseph CD. Turmericul şi curcumina ca agenţi topici în terapia cancerului. Tumori. 1987;73:29-31.

Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Biodisponibilitatea curcuminei: probleme şi promisiuni. Mol Pharm. 2007;4:807-818.

Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Studii preliminare asupra activităţii antireumatice a curcuminei (diferuloil metan). Indian J Med Res. 1980;71:632-634.

Satoskar RR, Shah SJ, Shenoy SG. Evaluarea proprietăţii antiinflamatorii a curcuminei (diferuloil metan) la pacienţii cu inflamaţie postoperatorie. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24:651-654.

Gopinath D, Ahmed MR, Gomathi K şi colab. Procesele de vindecare a rănilor cutanate cu curcumină încorporată filme de colagen. Biomateriale. 2004;25:1911-1917.

Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, et al. Comparaţie între disponibilitatea sistemică a curcuminei cu cea a curcuminei formulată cu fosfatidilcolină. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;60:171-177.

Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, et al. Registrul de evaluare a produsului Meriva®, un complex curcumină-fosfatidilcolină, pentru managementul complementar al osteoartritei. Panminerva Med. 2010;52(2 suppl 1):55-62.

Appendino G, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Eficacitatea şi siguranţa Meriva, un complex curcumină-fosfatidilcolină, în timpul administrării prelungite la pacienţii cu osteoartrită. Altern Med Rev. 2010;15:337-344.

Allegri P, Mastromarino A, Neri P. Managementul recidivelor uveitei anterioare cronice: eficacitatea tratamentului oral cu curcumină fosfolipidă. Urmărire pe termen lung. Clin Oftalmol. 2010;4:1201-1206:21.

Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Terapia de întreținere cu curcumină pentru colita ulceroasă: studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1502-1506.

Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, et al. Preparare inovatoare de curcumină pentru o biodisponibilitate orală îmbunătățită. Biol Pharm Bull. 2011;34(5):660-665.

Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorbția și distribuția tisulară a curcuminei la șobolani. Toxicologie. 1980;16:259-265.

Deshpande SS, Lalitha VS, Ingle AD, et al. Toxicitatea orală subcronică a extractului de turmeric și etanolic de turmeric la femelele de șoareci și șobolani. Toxicol Lett. 1998;95:183-193.

Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, et al. Hepatotoxicitatea orală subcronică a turmericului la șoareci - studii histopatologice și ultrastructurale. Indian J Exp Biol. 1998;36:675-679.

Cheng AL, Hsu CH, Lin JK și colab. Studiu clinic de fază I cu curcumină, un agent chimiopreventiv, la pacienții cu leziuni cu risc crescut sau pre-maligne. Anticancer Res. 2001;21:2895-2900.

Juan H, Terhaag B, Cong Z și colab. Efectul neașteptat al curcuminei administrate concomitent asupra farmacocineticii talinololului la voluntari chinezi sănătoși. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:663-668.

Pavithra BH, Prakash N, Jayakumar K. Modificarea farmacocineticii norfloxacinei după administrarea orală de curcumină la iepuri. J Vet Sci. 2009;10:293-297.

Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, et al. Curcumina dietetică inhibă apoptoza indusă de chimioterapie în modelele de cancer de sân uman. Cancer Res. 2002;62:3868-3875.

Zhang W, Tan TM, Lim LY. Impactul modificărilor induse de curcumină în expresia P-glicoproteinei și CYP3A asupra farmacocineticii celiprololului oral și midazolamului la șobolani. Drug Metab Dispos. 2007;35:110-115.

Zhang W, Lim LY. Efectele constituenților condimentelor asupra transportului mediat de glicoproteina P și asupra metabolismului mediat de CYP3A4 in vitro. Drug Metab Dispos. 2008;36:1283-1290.

Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA. Efectul inhibitor al curcuminei, un condiment alimentar din turmeric, asupra agregării plachetare mediată de factorul de activare a trombocitelor și acidul arahidonic prin inhibarea formării tromboxanului și a semnalizării Ca2+. Biochem Pharmacol. 1999;58:1167-1172.

Dehidroepiandrosteron (DHEA)

Laurie K. Mischley, ND, Paul J. Nicolai, ND şi Alan R. Gaby, MD

P INTRODUCERE

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este un hormon steroid secret secretat în principal de glandele suprarenale şi într-o măsură mai mică de testicule şi ovare. Nivelurile circulante de DHEA şi esterul său, sulfatul de DHEA (DHEAS) sunt de 20 de ori mai mari decât cele ale oricărui alt steroid suprarenal. Datorită în primul rând faptului că nu au fost găsiţi receptori specifici DHEA, acest hormon a fost mult timp considerat a funcţiona ca un rezervor din care organismul ar putea extrage ca un precursor pentru formarea altor hormoni. Astfel, încercarea de a elucida un rol fiziologic pentru DHEA şi posibilele aplicaţii clinice pentru DHEA sunt un subiect de explorare în curs de desfăşurare în cercetarea medicală umană.

Deşi DHEA a fost identificat pentru prima dată în 1934, utilizarea sa clinică nu a obţinut importanţă până în 1993, când oamenii de ştiinţă francezi au susţinut că este un „leac" pentru îmbătrânire1, pe baza observaţiei că nivelurile de DHEA la om atinge vârful la sfârşitul anilor 20 şi scad constant după aceea. 3,4 Persoanele cu o scădere mai accentuată şi o variabilitate mai mare a nivelurilor de DHEAS de-a lungul timpului s-a dovedit a avea o rată de deces mai mare, indiferent de nivelurile iniţiale de DHEAS.5 Prin urmare, s-a postulat că unele dintre manifestările îmbătrânirii pot fi cauzate de o scădere a producţiei de DHEA DHEA a fost adesea şi continuă să fie utilizată ca parte a unui program de „antiaging".

Producţia de DHEA variază profund de-a lungul vieţii. Nivelurile încep să crească la copii la vârsta de 8 până la 10 ani (adrenarhe) şi atinge vârful în a doua decadă de viaţă. Începând de la începutul anilor 30, nivelurile scad în mod obişnuit cu 10% pe deceniu şi apoi se stabilesc în jurul vârstei de 80 de ani.3,4 Această scădere a producţiei de DHEA, adesea denumită adrenopauză, are ca rezultat o pierdere de 80% a producţiei totale de DHEA în comparaţie cu cea a unui adult tânăr. Interesant este că această scădere legată de vârstă nu are loc cu alţi hormoni suprarenali, cum ar fi glucocorticoizii sau mineralocorticoizii.6 În plus faţă de declinul normal asociat cu îmbătrânirea, alte cauze posibile pentru o scădere a producţiei de DHEA includ inflamaţia, multe boli şi stresul atât cronic, cât şi subcronic.7

p DHEA BIOCHIMIA

DHEA şi sulfatul său, DHEAS, sunt cei mai abundenţi hormoni steroizi din corpul uman şi pot fi găsiţi în sânge, salivă, urină şi lichidul cefalorahidian (LCR).7 Cea mai mare parte a sintezei DHEAS are loc în suprarenale prin acţiunea hidroxisteroidului sulfotransferazei, altfel cunoscută sub numele de DHEA sulfotransferaza. Această formă sulfatată de DHEA este cea care are cel mai lung timp de înjumătăţire şi se găseşte în sânge în cea mai mare cantitate, conducând astfel la teoria acceptată în mod obişnuit conform căreia DHEAS serveşte ca un precursor sau un rezervor „tampon" al DHEA pentru a fi utilizat pentru

sinteza intracelulară a diferiţilor estrogeni şi androgeni în corpul uman. DHEA şi DHEAS suferă o interconversie continuă, dar deoarece DHEAS reprezintă aproximativ 80% din totalul rezervorului de DHEA, are un timp de înjumătăţire mai lung şi nu are fluctuaţia circadiană observată cu DHEA, este mai fiabil utilizat în evaluarea clinică de laborator.8,9

În ciuda faptului că DHEA este principalul produs secretor al suprarenalelor umane, o înţelegere a rolurilor fiziologice ale DHEA rămâne evazivă. Evaluarea dacă efectele DHEA sunt un rezultat direct al hormonului, metaboliţilor săi sau al unei combinaţii a celor doi a fost dificilă.10 Deşi adesea clasificat chimic ca un androgen slab, există puţine dovezi ale activităţii androgenice directe, aşa că orice activitate androgenă este cel mai probabil mediată prin conversia sa în alţi androgeni mai puternici. Ca a

FIGURA 85-1 Metabolizarea dehidroepiandrosteronului la alte molecule de steroizi în ţesuturile periferice. (De la Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA şi transformarea acesteia în androgeni şi estrogeni în ţesuturile ţintă periferice: Intracrinology. Frontiers Neuroendocrinology 2001;22:185-212.)

persoane în vârstă şi producţia de hormoni atât ovariană, cât şi testiculară scade, această conversie periferică a DHEA/DHEAS devine din ce în ce mai importantă ca sursă a acestor androgeni.7 La femei, aproximativ două treimi din testosteronul circulant este produs din conversia periferică a precursorilor ovariene şi/sau suprarenale. Acest procent este mai mare la femeile care au suferit ooforectomie bilaterală.11

Biosinteza tuturor steroizilor sexuali la oameni are loc prin DHEA.12 Ca precursor de steroizi, DHEA este convertit atât în estrogeni, cât şi în androgeni, în funcţie de cerinţele ţesutului ţintă. Majoritatea conversiei DHEA în metaboliţi are loc în celulele periferice prin intermediul enzimelor aromatază şi steroid sulfatază (STS), ambele prezente în majoritatea celulelor umane (Figura 85-1).

Efectul DHEA endogen la om variază semnificativ în funcţie de vârsta individului, sexul, starea de menopauză şi nivelurile de DHEA. La nivel celular, atât ţesutul ţintă, cât şi disponibilitatea enzimei intracelulare modelează soarta moleculei.13 Acest proces, denumit adesea intracrinologie, permite acţiunea locală a diferiţilor metaboliţi hormonali ai DHEA asupra ţesuturilor ţintă, cum ar fi creierul, oasele, sânii şi ovarele, fără un receptor specific DHEA sau o creştere semnificativă a nivelurilor circulante ale acestor metaboliţi. Un receptor specific DHEA cu afinitate ridicată nu a fost încă descoperit şi există puţine dovezi că DHEA este capabilă să exercite vreo acţiune fiziologică fără să moduleze un alt tip de receptor sau să fie convertit într-un metabolit activ sau alt hormon. acid y-aminobutiric, .-metil-D-asparat sau alţi receptori.7 Studiile in vitro au demonstrat că DHEA are capacitatea de a activa receptorii de estrogen din prostată la concentraţii fiziologice rezonabile, precum şi demonstrând un efect inhibitor al DHEA asupra receptorilor de androgeni la concentraţii mult mai mari.14

P DHEA IMUNOLOGIE

Există un corp destul de mare de lucrări care demonstrează un efect imun modulator al DHEA sau DHEAS şi numeroase mecanisme posibile prin care acest lucru ar putea apărea. Majoritatea acestor informaţii trebuie abordate cu prudenţă din punct de vedere clinic, totuşi, datorită în primul rând faptului că o preponderenţă a datelor provin fie din studii in vitro, fie din studiile murine in vivo.

DHEA pare să aibă un efect regulator semnificativ asupra producţiei de citokine sub formă de creştere a secreţiei de interleukin-2 (IL-2) din celulele TH-1 şi scăderea producţiei de IL-6 şi IL-10 din celulele TH-2.16 IL-6 stimulează hepatocitele să producă reactanţi în fază acută şi limfoglobulină B pentru a produce imunoglobulină. În poliartrita reumatoidă, nivelurile de IL-6 s-au corelat puternic atât cu viteza de sedimentare a eritrocitelor, cât şi cu titrurile factorului reumatoid.17 Atât IL-6, cât şi IL-10 s-au dovedit a fi mediatori ai bolilor inflamatorii şi legate de vârstă, cum ar fi polimialgia reumatică, bolile reumatoide, bolile reumatoide, osteopatiile şi bolile inflamatorii. ateroscleroza. Aceşti mediatori au fost implicaţi ca posibili contributori la patofiziologia bolii Alzheimer, a bolii Parkinson şi a malignităţilor cu celule Ş.18

S-a teoretizat că creşterea producţiei de IL-6 în timpul procesului de îmbătrânire s-ar putea datora parţial secreţiei diminuate de DHEA.18 Această teorie se bazează pe cercetări care demonstrează că nivelurile serice de DHEA au corelat negativ cu IL-6 seric. DHEA administrată exogen inhibă secreţia de IL-6 în formă de U, cu concentraţiile serice egale cu cele ale martorilor sănătoşi exercitând cel mai mare efect.18

Într-un studiu dublu-orb, administrarea a 50 mg/zi de DHEA la femeile aflate în postmenopauză a produs o creştere de două ori a activităţii celulelor natural killer şi o scădere cu 6% a proporţiei de celule T-helper.19 Semnificaţia acestor modificări nu este complet clară. Deşi creşterea activităţii celulelor ucigaşe naturale ar putea creşte supravegherea imună împotriva cancerului şi a infecţiilor virale, scăderea celulelor T-helper ar putea avea consecinţe adverse. În contrast, deoarece DHEA este cunoscut că mediază răspunsurile celulelor T20, scăderea celulelor T-helper ar putea fi doar o reflectare a funcţiei îmbunătăţite a celulelor T. Activarea funcţiei imune de către DHEA a fost demonstrată şi la bărbaţii în vârstă.21

De asemenea, sa demonstrat că DHEA are un efect pozitiv măsurabil în ceea ce priveşte atenuarea efectelor imunosupresoare atât ale glucocorticoizilor produşi endogen, cât şi ale celor administraţi exogen.16

P APLICAŢII CLINICE

Studiile anterioare au sugerat o mare varietate de efecte benefice în afecţiuni precum diabetul, obezitatea, scăderea funcţiei imunitare, ateroscleroza şi multe dintre tulburările asociate de obicei cu îmbătrânirea normală. Deşi promiţătoare, utilitatea clinică a multor studii DHEA poate fi limitată, deoarece acestea au fost efectuate folosind modele de rozătoare. Rozatoarele au putina DHEA endogena, iar nivelul lor de DHEA nu scade cu varsta. DHEA în studiile la rozătoare este adesea administrată în doze suprafiziologice, ceea ce poate face dificilă, de asemenea, determinarea relevanţei clinice a utilizării dozelor fiziologice de DHEA la om. Intenţia acestui capitol este de a baza recomandările pentru utilizarea clinică a DHEA pe studiile pe oameni în cea mai mare măsură posibilă.

Hipofuncţia suprarenală/boala Addison

În ciuda scăderii bine documentate a nivelurilor de DHEA observată în hipofuncţia suprarenală adevărată, protocoalele de substituţie hormonală suprarenală nu recomandă administrarea de rutină a DHEA.22-24 Chiar şi în contextul substituţiei adecvate de glucocorticoizi, persoanele cu funcţie suprarenală redusă raportează frecvent simptome de depresie şi distimie, precum şi o scădere generală a calităţii vieţii. Mai multe studii efectuate la pacienţii cu insuficienţă suprarenală au demonstrat că înlocuirea cu DHEA ar putea avea ca rezultat o îmbunătăţire a dispoziţiei şi oboselii, o creştere a satisfacţiei sexuale şi un sentiment general mai bun de bunăstare25-28.

Îmbătrânire

Datele preliminare au sugerat că DHEA ar putea întârzia procesul de îmbătrânire. De exemplu, într-un studiu pe 75 de subiecţi sănătoşi, cu vârste cuprinse între 90 şi 106 ani, bărbaţii cu cele mai mari niveluri de DHEAS au avut cel mai înalt nivel de funcţionare.29 Alte mai multe studii pe oameni în vârstă au susţinut o corelaţie inversă între nivelurile de DHEA şi gradul de dependenţă în activităţile vieţii zilnice şi mobilitatea. Într-un studiu, nivelurile plasmatice de DHEA au fost scăzute la 80% dintre bărbaţii rezidenţi ai azilului de bătrâni care au necesitat îngrijire totală, comparativ cu 40% la alţi rezidenţi ai caselor de bătrâni şi 6% la bărbaţii care trăiesc independent de vârstă comparabilă.4,30.

La bărbaţii cu vârsta peste 90 de ani, nivelurile mai mari de DHEAS au fost asociate cu un indice de masă corporală şi un raport talie-şold mai ridicat, luaţi ca indici ai rezervelor de energie (grăsime) ale corpului. La femeile cu vârsta peste 90 de ani, nivelurile de DHEAS au fost corelate pozitiv cu triiodotironina fără ser şi invers cu trigliceridele.29

În încercarea de a determina dacă suplimentarea cu DHEA ar contracara defectele asociate cu îmbătrânirea, 280 de persoane sănătoase cu vârste cuprinse între 60 şi 79 de ani au primit 50 mg/zi de DHEA sau placebo timp de un an. La femeile cu vârsta peste 70 de ani, a existat o reducere a cantităţii de pierdere osoasă şi o creştere a majorităţii parametrilor libidoului. Femeile au prezentat, de asemenea, îmbunătăţiri ale stării pielii, inclusiv o mai mare hidratare, grosime epidermică, producţie de sebum şi pigmentare.31

Deşi nivelurile de DHEA nu par să se coreleze semnificativ cu funcţia cognitivă3,4,32, DHEAS seric scăzut a fost asociat cu scăderea bunăstării psihologice şi simptome de depresie.4

Depresie

Nivelurile crescute de cortizol sunt bine documentate în depresie, care apar în aproximativ 50% din cazuri.33 S-a demonstrat, de asemenea, că hipercortisolemia afectează învăţarea şi memoria la oameni, iar expunerea prelungită la excesul de glucocorticoizi duce la atrofie neuronală.34,35 Prin urmare, deficitele neurocognitive observate în tulburările depresive pot fi parţial atribuite hipersecreţiei glucocorticoide. DHEA posedă activitate antiglucocorticoidă semnificativă,36 şi poate fi prin acest mecanism ca administrarea de DHEA să reducă deficitele neurocognitive în depresia majoră.37,38.

Un studiu amplu al depresiei la adolescenţi a arătat că aproximativ 30% aveau niveluri anormal de scăzute de DHEA39, iar nivelurile medii de DHEA în saliva adulţilor depresivi au fost mai mici decât cele la subiecţii normali de control.33 Îmbunătăţirile cognitive au fost observate după administrarea orală de DHEA la vârsta mijlocie şi la vârstnici depresivi,40 acţiunile aleatoare ale controlului antidepresiv au fost demonstrate la mai mulţi pacienţi cu DHEA depresivi. 41,42 Capacitatea DHEA de a afecta simptomatologia depresivă pare să fie cea mai substanţială acolo unde nivelurile de DHEA sunt scăzute sau la cei cu un raport cortizol-DHEA crescut.

Nivelurile de DHEAS din LCR sunt foarte corelate cu nivelurile serice,4 iar DHEA traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică. Dovezile sugerează, de asemenea, că

creierul sintetizează DHEA din colesterol.43 Capacitatea DHEA de a îmbunătăţi starea de spirit poate fi legată de rolul său în sistemul nervos central. Cercetările sugerează că hormonul poate juca un rol vital ca neurosteroid în reglarea excitabilităţii neuronale. Suplimentarea cu DHEA a demonstrat că creşte nivelurile de Ş-endorfine, leagă receptorii A-metil-D-asparat, acţionează ca un antagonist al receptorilor acidului aminobutiric şi protejează împotriva efectelor nocive ale glucocorticoizilor. eficacitatea DHEA în tulburările de dispoziţie.

Puţine studii au încercat să trateze depresia cu DHEA. În 2006, cercetătorii au efectuat un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al depresiei non-majoare la pacienţii cu virusul imunodeficienţei umane/sindromul imunodeficienţei dobândite. Autorii au concluzionat că DHEA a fost superioară placebo, cu o rată de răspuns de 62% pentru grupul DHEA, comparativ cu o rată de răspuns de 33% pentru pacienţii cu placebo în rândul participanţilor care au finalizat studiul. Faptul că au fost raportate puţine evenimente adverse sugerează că această intervenţie uşor disponibilă ar putea avea utilitate clinică în unele populaţii.46

Boala Alzheimer

Spre deosebire de DHEA periferică, care este convertită predominant în estrogeni şi testosteron, metabolismul DHEA în sistemul nervos central pare a fi oarecum unic.47 A fost raportată o concentraţie scăzută de DHEAS în plasmă la pacienţii cu boala Alzheimer48-50, iar nivelurile plasmatice scăzute de DHEAS păreau a fi un factor de risc pentru dezvoltarea bolii Alzheimer şi a nivelului crescut de CSF48 în Alzheimer. De asemenea, steroizii părea a fi un factor de risc pentru dezvoltarea bolii Alzheimer.51 Nivelurile reduse de DHEAS în plasmă nu par să fie asociate cu gradul de declin cognitiv sau riscul de mortalitate.52

Mai multe studii mici care utilizează DHEA în tratamentul bolii Alzheimer au produs rezultate neimpresionante53-55 şi rămâne neclar dacă diferite modele de studiu ar putea produce rezultate pozitive. De exemplu, un mecanism propus a fost că efectele antiglucocorticoide ale DHEA ar putea compensa afectarea hipocampului asociată cu niveluri bazale crescute de cortizol.53 În ciuda rolului său puţin probabil în îmbunătăţirea cognitivă, continuă să existe o cantitate substanţială de entuziasm pentru rolul potenţial al DHEA ca agent neuroprotector.

Menopauza

Practicienii medicinei complementare şi alternative (CAM) recomandă adesea includerea DHEA ca parte a unui regim de terapie hormonală postmenopauză pentru a promova bunăstarea, acuitatea mentală şi pentru a îmbunătăţi funcţia sexuală. O privire mai atentă a literaturii medicale actuale a arătat că funcţia sexuală scăzută la femei a fost asociată cu DHEAS scăzut mai mult decât orice alt androgen56 şi a sugerat mai multe utilizări posibile pentru DHEA la această populaţie.

Acestea fiind spuse, orice discuţie referitoare la utilizarea DHEA la pacienţii la menopauză este probabil afectată de faptul că există adesea o mare diferenţă între modul în care

practicienii CAM prescriu DHEA şi modul în care este utilizat în studii. Practicienii CAM recomandă în mod obişnuit doze zilnice mai mici, de 5 până la 25 mg, mai degrabă decât cele 50 mg/zi (sau mai mult) care sunt adesea folosite în cercetarea clinică. Majoritatea cercetărilor clinice folosesc, de asemenea, DHEA ca singură intervenţie, ceva ce majoritatea practicienilor CAM ar fi puţin probabil să facă cu pacienţii reali, deoarece deseori ar folosi o combinaţie de estrogeni, progesteron, DHEA şi testosteron, încercând în acelaşi timp să ajute un pacient să-şi îmbunătăţească dieta, modelele de exerciţii fizice şi alte aspecte ale stilului lor de viaţă. Un studiu care a încercat să exploreze utilizarea DHEA în acest tip de manieră combinată a demonstrat că dozarea orală de DHEA la 10 mg/zi timp de 12 luni, fie singură, fie în combinaţie cu estradiol şi progesteron micronizat, a produs o creştere semnificativă atât a androgenilor, cât şi a Ş-endorfinelor, precum şi o scădere a nivelurilor de cortizol. Deşi promiţătoare din punct de vedere intelectual şi demnă de remarcat, decizia cercetătorilor de a măsura numai rezultatele biochimice în loc de rezultatele fiziologice care sunt utile în practica clinică lasă multe de determinat.

Aplicarea topică a 1% DHEA timp de 4 luni a dus la o îmbunătăţire a mai multor parametri ai sănătăţii pielii în comparaţie cu aplicarea topică a aceleiaşi formulări fără DHEA.57

Deşi dovezile privind administrarea orală de DHEA nu tind să demonstreze o eficacitate consistentă în ceea ce priveşte îmbunătăţirea libidoului la femeile aflate în postmenopauză58,59, există dovezi promiţătoare privind utilizarea DHEA vaginală în acest scop. Datele din studiile clinice privind supozitoarele vaginale cu DHEA au demonstrat efecte pozitive semnificative asupra libidoului, excitării, plăcerii şi orgasmului, precum şi îmbunătăţirea măsurilor de atrofie vaginală şi o scădere a pH-ului vaginal. De asemenea, o potenţială semnificaţie clinică este şi faptul că 3 luni de administrare intravaginală de DHEA nu a afectat histologia endometrială şi nu a crescut nivelurile serice de estradiol, testosteron sau DHEA faţă de cele găsite la femeile normale în postmenopauză.60-63.

Osteoporoza

O posibilă relaţie între deficitul de DHEA şi osteoporoză a fost sugerată de un studiu asupra femeilor cu boala Addison, la care debutul menopauzei a fost urmat de o rată neobişnuit de rapidă a pierderii osoase. Această pierdere osoasă accelerată a fost asociată cu reduceri marcate ale concentraţiilor plasmatice atât de DHEA, cât şi de testosteron.64 Un studiu care a examinat femei cu vârsta cuprinsă între 45 şi 69 de ani a determinat că 55 din 105 femei aveau densitate minerală osoasă (DMO) scăzută şi că nivelul seric mediu de DHEAS a fost cu 60% mai scăzut la femeile cu DMO scăzută în comparaţie cu cele cu oase normale. De asemenea, este de remarcat faptul că, deşi nu a existat o relaţie între nivelurile de estrogen şi DMO în acest studiu, femeile cu valori scăzute ale DHEAS au fost de 40 de ori mai susceptibile de a avea osteoporoză decât femeile cu niveluri normale de DHEAS65. pe baza acestor constatări prin documentarea corelaţiei pozitive dintre nivelurile de androgeni şi DMO la femeile în postmenopauză care nu au boala Addison, sugerând astfel un rol esenţial pentru DHEA, testosteron sau ambele, în menţinerea masei osoase la femeile în postmenopauză. Se pare că nivelurile de testosteron liber sunt corelate mai semnificativ cu creşterea masei osoase în coloana lombară, în timp ce nivelurile DHEAS tind să se coreleze

cu creşterea masei osoase la nivelul colului femural, ambele domenii notabile de îngrijorare în ceea ce priveşte prevenirea şi tratamentul osteoporozei.63

Deşi s-a demonstrat că testosteronul are situsuri de receptor pe osteoblaste, lipsa unui receptor analog pentru DHEA părăseşte mecanismul prin care DHEA contribuie la producerea şi întreţinerea oaselor ca o chestiune de speculaţie. Teoriile posibile includ funcţionarea ca o moleculă precursoare pentru formarea de estradiol şi diferiţi androgeni în circulaţia sistemică, o promovare directă a formării osoase prin creşterea nivelurilor de factor de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1)67 sau, eventual, un mecanism intracrin care implică o interacţiune cu vitamina D3 pentru a îmbunătăţi conversia DHEA în estronă în oste68.

Recomandările referitoare la utilizarea clinică a DHEA pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei sunt mai puţin clare din cauza rezultatelor mixte în studiile controlate şi a lipsei atât a studiilor pe termen lung, cât şi a datelor bune în ceea ce priveşte reducerea riscului de fractură. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al suplimentelor cu DHEA de 50 mg/zi a demonstrat o îmbunătăţire a turnover-ului osos şi scăderea activităţii osteoclastice la femeile cu vârsta peste 70 de ani.31 Într-un alt studiu, tratamentul cu cremă transdermică DHEA timp de 1 an la femeile aflate în postmenopauză a demonstrat o creştere semnificativă a nivelurilor serice de osteocalcină şi scăderea DMO a osteocalcinei, în timp ce scăderea osteocalcină a femurului Un studiu randomizat recent, controlat cu placebo, pe 225 de adulţi sănătoşi cu vârsta cuprinsă între 55 şi 85 de ani, a arătat că doza orală de 50 mg/zi DHEA timp de un an a crescut DMO la nivelul coloanei lombare numai la femei. Nu a existat niciun efect asupra colului femural sau a DMO corporală totală la femei şi nu s-au observat modificări semnificative ale DMO la bărbaţii studiaţi70. Un studiu care a selectat exclusiv bărbaţi şi femei cu niveluri mai scăzute de DHEA a demonstrat un rezultat semnificativ diferit utilizând aceeaşi doză de 50 mg/zi, în sensul că DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare a fost îmbunătăţită atât la bărbaţi, cât şi la femei, comparativ cu şoldul la femei7, comparativ cu şoldul la acestea71. studiile au analizat sau au menţionat în mod direct fracturile sau riscul de fractură la subiecţii lor, deşi a existat o menţiune indirectă a suplimentării cu DHEA care a condus la creşterea nivelurilor serice de IGF-1 şi a corelaţiei pozitive între nivelurile mai scăzute de IGF-1 şi riscul de fractură de şold la femeile aflate în postmenopauză.72

Disfuncţia erectilă

Studiul Massachusetts Male Aging Study, realizat între 1987 şi 1989, a fost primul care a descris o corelaţie inversă între nivelurile de DHEAS şi incidenţa disfuncţiei erectile. Mai mult de jumătate dintre bărbaţii din acest studiu au avut impotenţă minimă, moderată sau completă73, iar gradul de impotenţă a fost direct corelat cu niveluri serice mai scăzute de DHEAS. Cercetările ulterioare au sugerat că acest lucru a fost valabil mai ales pentru bărbaţii mai tineri de 60 de ani.74

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, a demonstrat că suplimentarea orală cu DHEA la 50 mg/zi timp de 6 luni a dus la îmbunătăţirea tuturor celor cinci domenii ale Indexului

Internaţional al Funcţiei Erectile, care descrie cantitativ capacitatea unui individ de a obţine sau de a menţine o erecţie suficientă pentru o performanţă sexuală satisfăcătoare. impactul tratamentului cu DHEA asupra antigenului specific de prostată seric, prolactinei, testosteronului, volumului mediu de prostată sau volumului mediu de urină rezidual postmiccional.76 Un studiu randomizat mai recent controlat cu placebo de 50 mg DHEA de două ori pe zi nu a demonstrat niciun beneficiu în comparaţie cu testosteronul sau cu placebo.77

Boli Cardiovasculare

Administrarea de DHEA a redus severitatea aterosclerozei la iepurii hrăniţi cu colesterol.49 Într-un alt model de iepure, DHEA în doză mică a atenuat efectele biochimice şi structurale dăunătoare ale unei diete bogate în grăsimi.

Nivelurile medii de DHEAS în plasmă sunt semnificativ mai mici la bărbaţii cu antecedente de boli de inimă decât la bărbaţii fără un astfel de istoric. Un studiu a constatat că la bărbaţii fără antecedente de boli de inimă la momentul iniţial, un nivel scăzut de DHEAS în plasmă (<140 mcg/dL) a fost asociat cu o creştere de peste trei ori a riscului de deces din cauza bolilor cardiovasculare ajustat în funcţie de vârstă.79 Constatări similare au fost raportate de alţii80,82, deşi alţi investigatori au descris doar un efect protector modest al DHEA83,84.

Asocierea dintre DHEAS şi bolile cardiovasculare la femei este mai puţin clară.85 Ratele de deces cardiovasculare ar putea fi de fapt cele mai mari la femeile cu DHEAS atât scăzut, cât şi ridicat, comparativ cu cele cu niveluri intermediare.86,87 Deşi studiile care explorează relaţia dintre nivelurile de DHEA endogenă şi factorii de risc cardiovascular au fost încurajatoare în ceea ce priveşte demonstrarea scăderii profilului carotidei intime şi mai puţin grosime8888888888888, mai puţin ale grosimii studiile randomizate dublu-orb la femei hipoadrenale nu au demonstrat acest beneficiu cu administrarea orală de DHEA. Mai multe studii au arătat de fapt o tendinţă către profiluri lipidice mai aterogene în ceea ce priveşte scăderile semnificative statistic ale nivelurilor de lipoproteine cu densitate mare ale participantelor,84,90, în timp ce un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de durată mai lungă, nu a găsit modificări semnificative ale valorilor lipidelor la femeile aflate în postmenopauză orală, care au luat 50 mg de DHEA pe zi pentru un an întreg.

Se pare că există numeroase motive pentru a continua studiul administrării DHEA pentru prevenirea şi tratamentul bolilor cardiovasculare, dar în prezent există puţine date clinice care susţin utilizarea de rutină a DHEA, în special atunci când sunt date nenumăratele de opţiuni atât farmaceutice, cât şi complementare şi alternative disponibile în acest scop.

Cancer

Femeile aflate în premenopauză cu cancer de sân au avut niveluri plasmatice semnificativ mai scăzute de DHEA decât martorii de vârstă fără cancer de sân, în timp ce femeile în postmenopauză au avut niveluri semnificativ mai mari de DHEA decât martorii de vârstă.

Nivelurile de DHEAS au fost semnificativ mai mici la persoanele care au dezvoltat ulterior cancer de vezică urinară decât la cei care nu au avut.94

Aceste descoperiri sugerează că DHEA are activitate anticanceroasă şi că nivelurile scăzute de DHEA pot fi un factor de risc pentru cancer, cu excepţia femeilor aflate în postmenopauză. Cu toate acestea, este evident că sunt necesare cercetări suplimentare înainte de a putea fi dezvoltate linii directoare privind terapia cu DHEA şi cancer. Observaţia că unele femei aflate în postmenopauză cu cancer de sân au niveluri ridicate de DHEA, precum şi faptul că DHEA este convertită parţial în estrogen şi testosteron, ar trebui să fie un motiv de îngrijorare. Nu se ştie dacă efectele anticanceroase ale DHEA sunt mai puternice decât efectele potenţiale de promovare a cancerului de prostată ale testosteronului suplimentar sau efectele de promovare a cancerului de sân ale estrogenului suplimentar. Aceasta este o problemă complicată, deoarece metabolismul DHEA este de obicei „încrucişat" (adică, femeile obţin o creştere a testosteronului, în timp ce nivelurile de estrogen adesea nu se schimbă şi invers pentru bărbaţi). Până când se poate răspunde la aceste întrebări, terapia cu DHEA trebuie abordată cu prudenţă la pacienţii care au fost fie diagnosticaţi cu sau care prezintă risc de a dezvolta cancer hormonodependent.

Artrita reumatoidă

Deşi un studiu caz-control din 2009 nu a demonstrat nicio corelaţie semnificativă între nivelurile serice de DHEAS şi probabilitatea viitoare de a dezvolta poliartrită reumatoidă (RA), scăderea concentraţiilor serice de DHEAS a fost demonstrată la pacienţii cu RA,95'97, posibil datorită activităţii crescute a aromatazei în ţesutul sinovial şi conversia ulterioară a DHEA în procesul inflamator, care poate stimula estrogenul în procesul inflamator. RA.98'100 Din punct de vedere clinic, problema reală la îndemână continuă să fie dacă aceste niveluri scăzute de DHEA sunt o consecinţă a RA mai degrabă decât un factor predispozant la boală şi dacă administrarea de DHEA este sau nu benefică la pacienţii cu RA.96.

Este demn de remarcat faptul că mai multe studii asupra RA au demonstrat efecte protectoare sau chiar terapeutice ale DHEA la rozătoarele cu artrită indusă experimental.101,102 Un studiu a remarcat un beneficiu clar de la administrarea a aproximativ 10 mg/zi, o cantitate aproximativ echivalentă cu 2500 mg/zi pentru o fiinţă umană de 75 kg, în ciuda acestor rezultate şi, potenţial, practicanţii le respectă. au observat pacienţi cu RA care au prezentat îmbunătăţiri clinice după tratamentul cu DHEA, nu există studii controlate la oameni care să demonstreze fie o lipsă de eficacitate, fie aceleaşi efecte pozitive asupra activităţii bolii care au fost demonstrate în modelele murine de RA.103

Deşi nu pare că este iminentă vreun studiu clinic mare cu DHEA, există cercetări promiţătoare efectuate la şoareci folosind dozare orală a metaboliţilor DHEA, dintre care unul, HE3286, a demonstrat beneficii clinice asupra mai multor măsuri ale activităţii bolii fără a fi altfel imunosupresoare. De asemenea, se pare că acest compus este disponibil pe cale orală şi este eficient în doze mult mai mici decât DHEA, ceea ce ar putea duce la posibilitatea utilizării lui la pacienţii umani cu RA la doze rezonabile.103

Lupus eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o afecţiune inflamatorie cronică a ţesutului conjunctiv care apare predominant la femei. Un efect pozitiv al administrării DHEA în afecţiunile autoimune precum LES se datorează probabil unei scăderi a producţiei de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6 şi anticorpi mediaţi de citokine, astfel că DHEA are potenţialul de a avea un efect pozitiv asupra manifestărilor clinice ale bolilor mediate de anticorpi.18,104.

Mai multe studii au demonstrat eficacitatea la pacienţii cu LES atunci când au fost trataţi cu 50 până la 200 mg/zi DHEA.105'109 Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe femei cu LES, a demonstrat că grupul care a primit DHEA a avut o reducere semnificativă a numărului de apariţii ale bolii şi grave legate de lupus, precum şi ameliorarea evenimentelor adverse la nivel global8. o revizuire recentă a studiilor controlate randomizate care compară DHEA cu placebo la persoanele cu LES a demonstrat un efect redus sau deloc asupra măsurilor de activitate a bolii, dar a demonstrat o îmbunătăţire a măsurilor de calitate a vieţii. S-a remarcat, de asemenea, că subiecţii trataţi cu DHEA au raportat o rată de două ori mai mare a efectelor secundare androgenice în comparaţie cu cei cărora li sa administrat placebo.110

Boala inflamatorie intestinală

Concentraţiile de DHEAS sunt scăzute atât la pacienţii cu boală Crohn, cât şi cu colită ulceroasă (UC).111 Într-un studiu, 200 mg/zi DHEA au fost administrate oral timp de 56 de zile la 7 pacienţi cu boala Crohn activă şi la 13 pacienţi cu CU activă, toţi fiind refractari la alte medicamente. Unii pacienţi au intrat în remisie: 6 din 7 pacienţi cu Crohn şi 6 din 13 pacienţi cu UC. Rata de răspuns la tratament a fost de 85,7% pentru boala Crohn şi de 61,5% pentru CU. Niciun pacient nu s-a retras din studiu din cauza efectelor secundare.112

Mecanismul de acţiune poate rezulta din capacitatea DHEA de a reduce mediatorii inflamaţiei. S-a demonstrat că DHEA inhibă activarea factorului nuclear-Kj! şi secreţia de IL-6 şi IL-12.18

P DOZARE

Deşi DHEA pare a fi sigur, efectele pe termen lung ale dozelor moderate până la mari sunt necunoscute. La vârstnici, 50 mg/zi va creşte nivelul de DHEA în intervalul de referinţă al adulţilor tineri.3 Deşi unii practicieni prescriu în mod obişnuit 50 mg/zi pentru femeile sănătoase şi 100 mg/zi pentru bărbaţii sănătoşi, astfel de doze pot fi suprafiziologice. Dozele de 5 până la 50 mg/zi pentru femei şi 10 până la 50 mg/zi pentru bărbaţi par a fi sigure.27 Pacienţii cu LES sau alte boli autoimune au nevoie uneori de până la 200 mg/zi sau mai mult pentru a obţine beneficii. Dozele mari trebuie împărţite în doze de două ori pe zi, de obicei dimineaţa şi seara.

Studiile arată că DHEA administrată pe cale orală este bine absorbită113 şi că, odată în circulaţie, DHEA pătrunde cu uşurinţă în bariera hemato-encefalică.114,115.

P TOXICITATE

Cu unele excepţii, administrarea orală şi topică de DHEA pare a fi relativ sigură pentru uz clinic.27 Într-un studiu, administrarea a 1600 mg/zi timp de 28 de zile la voluntari sănătoşi a dus la un anumit grad de rezistenţă la insulină, dar nu a avut alte efecte secundare semnificative. Un studiu din 2009 care a dat femeilor aflate în postmenopauză 50 mg/zi de DHEA oral timp de un an nu a demonstrat efecte semnificative nici asupra valorilor insulinei glucozei, fie asupra lipidelor.91 Acelaşi studiu nu a documentat nicio diferenţă semnificativă în proliferarea endometrului în comparaţie cu placebo. În mai multe studii cu LES, 200 mg/zi administrat timp de câteva luni a fost în general bine tolerat, cu excepţia acneei uşoare până la moderate şi a hirsutismului ocazional uşor. Un alt studiu a raportat greaţă intermitentă, dermatită perioralã, sentimente subiective de agresivitate şi răguşeală intermitentă.112 Conform mai multor rapoarte, există posibilitatea ca aritmiile cardiace şi anxietatea să fie exacerbate de suplimentele cu DHEA. 45.118 Deoarece DHEA este un precursor cunoscut al hormonilor sexuali mai puternici, utilizarea sa ar trebui probabil evitată la persoanele cu cancer sensibil la hormoni.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nivelurile de estrogen (pilule contracepţionale orale, terapie de substituţie hormonală), testosteron liber şi DHEA au fost reduse la femeile care iau estrogen.119

Inhibitori de aromatază - Aceste medicamente sunt utilizate pentru a întrerupe creşterea cancerelor dependente de hormoni. Aromataza este enzima responsabilă pentru multe dintre conversiile din calea steroizilor.

Inhibitorii STS sunt în prezent dezvoltaţi pentru a fi utilizaţi în terapia cancerului de sân. STS controlează hidroliza DHEAS.120

DHEA poate potenţa acţiunea hormonilor tiroidieni.121

P REZUMAT

În concluzie, DHEA pare să aibă potenţial ca terapie pentru numeroase afecţiuni. Cu toate acestea, încă mai rămân multe de clarificat în ceea ce priveşte aplicaţiile umane, aşa că ar părea potrivit să tratăm acest hormon puternic cu precauţie şi respect pentru a-şi maximiza beneficiile şi a minimiza riscurile.

REFERINȚE

Holden C. Interesul creşte pentru medicamentele anti-îmbătrânire. Ştiinţă. 1995;269:33.

Lasley BL, Santoro N, Randolf JF, et al. Relaţia dehidroepiandrosteronului, testosteronului şi estradiolului circulant cu etapele tranziţiei la menopauză şi ale etniei. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3760-3767.

Dhatariya KK, Nair KS. Dehidroepiandrosteron: există un rol pentru înlocuire? Mayo Clin Proc. 2003;78:1257-1273.

Wolf OT, Kirschbaum C. Acţiuni ale dehidroepiandrosteronului şi sulfatului său în sistemul nervos central: efecte asupra cogniţiei şi emoţiei la animale şi la oameni. Brain Res Brain Res Rev.

1999;30:264-288.

Cappola AR, O'Meara ES, Guo W, et al. Traiectoriile sulfatului de dehidroepiandrosteron prezic mortalitatea la adulţii în vârstă: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:1268-1274.

Pluchino N, Ninni F, Stomati M, et al. Terapie de un an cu 10 mg/zi DHEA singur sau în combinaţie cu HRT la femeile aflate în postmenopauză: efecte asupra mediului hormonal. Maturitas. 2008;59:293-303.

Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI,

et al. Efectele neurobiologice şi neuropsihiatrice ale dehidroepiandrosteronului (DHEA) şi sulfatului de DHEA (DHEAS). Neuroendocrinol frontal. 2009;30:65-91.

Baulieu EE, Robel P. Dehidroepiandrosteron (DHEA) şi sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS) ca neurosteroizi neuroactivi. Proc Natl Acad Sci US A. 1998;95:4089-4091.

Liu CH, Laughlin GA, Fischer UG, et al. Atenuarea marcată a ritmurilor ultradiane şi circadiene ale dehidroepiandrosteronului la femeile în postmenopauză: dovezi pentru o activitate enzimatică redusă a 17,20-desmolazei. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:900-906.

Regelson W, Kalimi M. Dehidroepiandrosteron (DHEA) - steroidul multifuncţional. II. Efecte asupra SNC, proliferarea celulară, efecte metabolice şi vasculare, clinice şi alte efecte. Mecanism de acţiune? Ann NY Acad Sci.

1994;719:564-575.

Shifren JL. Rolul androgenilor în disfuncţia sexuală feminină. Mayo Clin Proc. 2004;79(suppl. 4):S19-S24.

Allolio B, Arlt W. Tratamentul cu DHEA: mit sau realitate? Tendinţe Endocrinol Metab. 2002;13:288-294.

Corrigan B. DHEA şi sportul. Clin J Sport Med. 2002;12:236-241.

Arnold JT, Blackman MR. Are DHEA efecte directe asupra receptorilor de androgeni şi estrogeni şi promovează sau previne cancerul de prostată? Endocrinologie. 2005;146:4565-4567.

Webb SJ, Geoghegan TE, Prough RA, et al. Acţiunile biologice ale dehidroepiandrosteronului implică receptori multipli. Drug Metab Rev. 2006;38: 89-116.

Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehidroepiandrosteronul ca regulator al funcţiei celulelor imune. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;120:127-136.

Dasgupta B, Corkill M, Karkham B, et al. Estimarea în serie a interleukinei 6 ca măsură a bolii sistemice în artrita reumatoidă. J Reumatol. 1992;19: 22-25.

Straub RH, Konecna L, Hrach S, et al. Dehidroepiandrosteronul seric (DHEA) şi sulfatul de DHEA sunt corelate negativ cu interleukina-6 seric (IL-6), iar DHEA inhibă secreţia de IL-6 din celulele mononucleare la om in vitro: posibilă legătură între endocrinosenescenţă şi imunosenescenţă. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83: 2012-2017.

Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, et al. Dehidroepiandrosteronul oral în doze fiziologice modulează funcţia imună la femeile aflate în postmenopauză. Am J Obstet Gynecol. 1993;169: 1536-1539.

Regelson W, Loria R, Kalimi M. Dehidroepiandrosteron (DHEA) - steroidul mamă. I. Acţiune imunologică. Ann NY Acad Sci. 1994;719:553-563.

Khorram O, Vu L, Yen SS. Activarea funcţiei imune de către dehidroepiandrosteron (DHEA) la bărbaţii în vârstă. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1997;52:M1-M7.

Chakera AJ, Vaidya B. Boala Addison la adulţi: diagnostic şi management. Am J Med. 2010;123:409-413.

Neary N, Nieman L. Insuficienţă suprarenală: etiologie, diagnostic şi tratament. Curr Opin Endocrinol Diabet Obez. 2010;17:217-223.

Arlt W. Abordarea adultului cu insuficienţă suprarenală nou diagnosticată. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94: 1059-1067.

Hunt PJ, Gurnell EM, Curran SE şi colab. Îmbunătăţirea stării de spirit şi a oboselii după înlocuirea cu dehidroepiandrosteron în boala Addison într-un studiu randomizat, dublu orb. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4650-4656.

Johannsson G, Burman P, Wiren L, et al. Doza mică de dehidroepiandrosteron afectează comportamentul la femeile cu deficit de androgeni hipofizi: un studiu controlat cu placebo.

J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 2046-2052.

Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE şi colab. Înlocuirea pe termen lung cu DHEA în insuficienţa suprarenală primară: un studiu randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:400-409.

Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. O revizuire sistematică şi o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo privind efectele tratamentului cu DHEA asupra calităţii vieţii la femeile cu insuficienţă suprarenală. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:3676-3681.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Relaţia sulfatului de dehidroepiandrosteron (DHEAS) cu parametrii endocrino-metabolici şi starea funcţională la cel mai vechi. Rezultatele unui studiu italian privind persoanele sănătoase cu viaţă liberă de peste nouăzeci de ani. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1173-1178.

Rudman D, Shetty KR, Mattson DE. Sulfat de dehidroepiandrosteron plasmatic la bărbaţii din casele de bătrâni. J Am Geriatr Soc. 1990;38:421-427.

Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehidroepiandrosteron (DHEA), sulfat de DHEA şi îmbătrânire: contribuţia studiului DHEAge la o problemă sociobiomedicală. Proc Natl Acad Sci US A. 2000;97:4279-4284.

Barrett-Connor E, Edelstein SL. Un studiu prospectiv al sulfatului de dehidroepiandrosteron şi al funcţiei cognitive la o populaţie mai în vârstă: Studiul Rancho Bernardo. J Am Geriatr Soc. 1994;42:420-423.

Michael A, Jenaway A, Paykel ES, et al. Nivelurile salivare modificate de dehidroepiandrosteron în depresia majoră la adulţi. Biol Psihiatrie. 2000;48:989-995.

Sapolsky RM. Glucocorticoizii şi atrofia hipocampului în tulburările neuropsihiatrice. Arch Gen Psihiatrie. 2000;57:925-935.

Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW şi colab. Efectele administrării cronice de hidrocortizon asupra funcţiei cognitive la voluntari bărbaţi normali. Psihofarmacologie (Berl). 1999;145:260-266.

Kaminska M, Harris J, Gijsbers K şi colab. Sulfatul de dehidro-epiandrosteron (DHEAS) contracarează efectele de scădere ale corticosteronului asupra LTP al girului dintat. Implicaţii pentru depresie. Brain Res Bull. 2000;52:229-234.

Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Creşterea raportului cortizol-dehidroepiandrosteron la pacienţii depresivi fără medicamente. Am J Psihiatrie. 2002;159:1237-1239.

Gallagher P, Young A. Raportul cortizol/DHEA în depresie. Neuropsihofarmacologie. 2002;26:410.

Goodyer IM, Herbert J, Altham PM. Secreţia de steroizi suprarenale şi depresia majoră la tinerii cu vârste cuprinse între 8 şi 16 ani, III. Influenţa raportului cortizol/DHEA la

prezentare asupra ratelor ulterioare de evenimente dezamăgitoare de viaţă şi depresie majoră persistentă. Psychol Med. 1998;28:265-273.

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al. Tratamentul cu dehidroepiandrosteron (DHEA) al depresiei. Biol Psihiatrie. 1997;41:311-318.

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al. Tratamentul dublu-orb al depresiei majore cu dehidroepiandrosteron. Am J Psihiatrie. 1999;156:646-649.

Demirgoren S, Majewska MD, Spivak CE, et al. Legarea receptorilor şi efectele electrofiziologice ale sulfatului de dehidroepiandrosteron, un antagonist al receptorului GABAA. Neuroştiinţă. 1991;45:127-135.

Khorram O. DHEA: un hormon cu efecte multiple. Curr Opin Obstet Ginecol. 1996;8:351-354.

Genazzani AR, Stomati M, Bernardi F, et al. Dehidroepiandrosteron ca neurosteroid: efecte neuroendocrine la femeile aflate în postmenopauză. J Endocrinol Invest. 1999;22(suppl 10):19-23.

Abadie JM, Wright B, Correa G, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului asupra nivelurilor de neurotransmiţători şi reglarea apetitului la şobolanul Zucker obez. Programul de cercetare a obezităţii. Diabet. 1993;42:662-669.

Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, et al. Studiu controlat cu placebo al dehidroepiandrosteronului (DHEA) pentru tratamentul depresiei non-majoare la pacienţii cu HIV/SIDA. Am J Psihiatrie. 2006;163:59-66.

Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, et al. Metabolizarea in vitro a dehidroepiandrosteronului (DHEA) la 7alfa-hidroxi-DHEA şi Delta5-androstene-3beta, 17beta-diol în regiuni specifice ale creierului îmbătrânit de la pacienţii cu Alzheimer şi fără demente. Brain Res. 2003;969:117-125.

Hillen T, Lun A, Reischies FM, et al. Nivelurile plasmatice ale DHEAS şi incidenţa bolii Alzheimer. Biol Psihiatrie. 2000;47:161-163.

Yanase T, Fukahori M, Taniguchi S, et al. Dehidroepiandrosteronul seric (DHEA) şi DHEASulfatul (DHEAS) în boala Alzheimer şi în demenţa cerebrovasculară. Endocr J. 1996;43:119-123.

Aldred S, Mecocci P. Scăderea concentraţiilor de dehidroepiandrosteron (DHEA) şi sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS) în plasma pacienţilor cu boala Alzheimer (AD). Arch Gerontol Geriatr. 2010;51:e16-18.

Brown RC, Han Z, Cascio C, et al. Formarea DHEA mediată de stresul oxidativ în patologia bolii Alzheimer. Neurobiol Îmbătrânire. 2003;24:57-65.

Bo M, Massaia M, Zannella P, et al. Sulfat de dehidroepiandrosteron (DHEAS) şi demenţa Alzheimer la subiecţii mai în vârstă. Int J Geriatr Psihiatrie. 2006;21:1065-1070.

Leblhuber F, Haller H, Steiner K şi colab. Tratamentul cu DHEA al bolii Alzheimer: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 2004;62:1030.

Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI şi colab. Tratamentul cu DHEA al bolii Alzheimer: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 2003;60:1071-1076.

Knopman D, Henderson VW. DHEA pentru boala Alzheimer: o demonstraţie modestă a unui superhormon. Neurologie. 2003;60:1060-1061.

Davis SR, Davison SL, Donath S, et al. Nivelurile circulante de androgeni şi funcţia sexuală auto-raportată la femei. JAMA. 2005;294:91-96.

Nouveau S, Bastien P, Baldo F, et al. Efectele DHEA topic asupra îmbătrânirii pielii: un studiu pilot. Maturitas. 2008;59:174-181.

Mendivil Dacal JM, Borges VM. Dehidroepiandrosteron (DHEA), revizuirea eficienţei sale în gestionarea scăderii libidoului şi a altor simptome ale îmbătrânirii. Actas Urol Esp. 2009;33:390-401: [spaniolă].

Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. Siguranţa de 52 de săptămâni de terapie orală cu DHEA pentru femeile aflate în postmenopauză. Maturitas. 2009;63:240-245.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului intravaginal (Prasteron) asupra libidoului şi disfuncţiei sexuale la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:923-931.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Dehidroepiandrosteron intravaginal (Prasteron), un tratament fiziologic şi extrem de eficient al atrofiei vaginale. Menopauza. 2009;16:907-922.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Nivelurile serice de steroizi în timpul administrării intravaginale de dehidroepiandrosteron timp de 12 săptămâni. Menopauza. 2009;16:897-906.

Labrie F, Cusan L, Bouchard C, et al. Efectul DHEA intravaginal asupra DHEA seric şi a unsprezece dintre metaboliţii săi la femeile aflate în postmenopauză. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008;111:178-194.

Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C. Densitatea minerală osoasă în boala Addison: dovezi pentru un efect al androgenilor suprarenalii asupra masei osoase. BMJ (Clin Res Ed). 1987;294:798-800.

Szathmari M, Szucs J, Feher T, et al. Sulfat de dehidroepiandrosteron şi densitate minerală osoasă. Osteoporos Int. 1994;4:84-88.

Brody S, Carlstrom K, Lagrelius A, et al. Steroizi suprarenaliali la femeile aflate în postmenopauză: relaţie cu obezitatea şi conţinutul de minerale osoase. Maturitas. 1987;9:25-32.

Tok EC, Ertunc D, Oz U, et al. Efectul androgenilor circulanţi asupra densităţii minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză. Maturitas. 2004;48:235-242.

Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al. Dehidroepiandrosteronul (DHEA) ca o posibilă sursă pentru formarea de estrogen în celulele osoase: corelaţia dintre densitatea minerală osoasă şi concentraţia serică de DHEASulfat la femeile aflate în postmenopauză şi prezenţa aromatazei care urmează să fie îmbunătăţită de 1,25-dihidroxivitamina D3 în osteoblastele umane. Mech Aging Dev. 2002;123:1107-1114.

Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al. Efectul terapiei de substituţie cu dehidroepiandrosteron de 12 luni asupra oaselor, vaginului şi endometrului la femeile aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:3498-3505.

von Muhlen D, Laughlin GA, Kritz- Silverstein D, et al. Efectul suplimentării cu dehidroepiandrosteron asupra densităţii minerale osoase, markerilor osoşi şi compoziţiei corporale la adulţii în vârstă: studiul DAWN. Osteoporos Int. 2008;19:699-707.

Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, et al. Efectele terapiei de substituţie cu dehidroepiandrosteron asupra densităţii minerale osoase la adulţii în vârstă: un studiu randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2986-2993.

Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. IGF-1 seric scăzut şi apariţia fracturilor osteoporotice la femeile aflate în postmenopauză. Lancet. 2000;355:898-899.

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotenţa şi corelaţiile sale medicale şi psihosociale: rezultatele studiului Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151:54-61.

Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, et al. Concentraţiile serice de sulfat de dehidroepiandrosteron la bărbaţii cu disfuncţie erectilă. Urologie. 2000;55:755-758.

Reiter WJ, Schatzl G, Mark I, et al. Dehidroepiandrosteronul în tratamentul disfuncţiei erectile la pacienţii cu diferite etiologii organice. Urol Res. 2001;29:278-281.

Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, et al. Dehidroepiandrosteronul în tratamentul disfuncţiei erectile: un studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Urologie. 1999;53: 590-595.

Morales A, Black A, Emerson L, et al. Androgeni şi funcţia sexuală: un studiu controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb al testosteronului versus dehidroepiandrosteron la bărbaţii cu disfuncţie sexuală şi deficit de androgeni. Bătrân în vârstă. 2009;12: 104-112.

Aragno M, Meineri G, Vercellinatto I,

et al. Insuficienţa cardiacă la iepurii hrăniţi cu o dietă bogată în grăsimi este contracarată prin suplimentarea cu dehidroepiandrosteron. Life Sci. 2009;85:77-84.

Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Un studiu prospectiv al sulfatului de dehidroepiandrosteron, al mortalităţii şi al bolilor cardiovasculare. N Engl J Med. 1986;315:1519-1524.

Mitchell LE, Sprecher DL, Borecki IB, et al. Dovezi pentru o asociere între sulfatul de dehidroepiandrosteron şi infarctul miocardic prematur nefatal la bărbaţi. Circulaţie. 1994;89:89-93.

Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Nivelurile serice scăzute de sulfat de dehidroepiandrosteron prezic mortalitatea de orice cauză şi cardiovasculară la bărbaţii suedezi în vârstă. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4406-4414.

Ponholzer A, Madersbacher S, Rauchenwald M, et al. Factorii de risc vascular şi asocierea lor cu nivelurile serice de androgeni într-o cohortă populaţională de bărbaţi în vârstă de 75 de ani peste 5 ani: rezultatele studiului VITA. Lumea J Urol. 2010;28:209-214.

Newcomer LM, Manson JE, Barbieri RL, et al. Sulfatul de dehidroepiandrosteron şi riscul de infarct miocardic la medicii de sex masculin din SUA: un studiu prospectiv. Am J Epidemiol. 1994;140:870-875.

Srinivasan M, Irving BA, Frye RL, et al. Efecte asupra particulelor de lipoproteine ale dehidroepiandrosteronului pe termen lung la bărbaţii şi femeile în vârstă şi testosteronul la bărbaţii în vârstă. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1617-1625.

Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D. Sulfatul de dehidroepiandrosteron nu prezice moartea cardiovasculară la femeile aflate în postmenopauză. Studiul Rancho Bernardo. Circulaţie. 1995;91:1757-1760.

Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, et al. Nivelurile DHEAS şi mortalitatea bolilor cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză: rezultate de la National Institutes of Health - National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) sponsorizat de Evaluarea Sindromului Ischemiei Femeilor (WISE).

J Clin Endocrinol Metab. 2010;95: 4985-4992.

Cappola AR, Xue QL, Walston JD şi colab. Nivelurile DHEAS şi mortalitatea la femeile în vârstă cu dizabilităţi: Studiul privind sănătatea şi îmbătrânirea femeilor I. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61:957-962.

Jian ZW, Wu SZ, Ruan YJ. Relaţia dintre dehidroepiandrosteron şi arterioscleroză la femeile în premenopauză şi postmenopauză. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2008;28:942-943: [chineză].

Bednarek-Tupikowska G, Tworowska- Bardzinska U, Tupikowski K, et al. Corelaţiile dintre sulfatul de dehidroepiandrosteron endogen şi unii factori de risc de ateroscleroză la femeile aflate în premenopauză. Med Sci Monit. 2008;14:CR37-41.

Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K şi colab. Efectul înlocuirii dehidroepiandrosteronului asupra profilului lipoproteinelor la femeile hipoadrenale. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:761-764.

Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. Un studiu randomizat al tratamentului oral cu DHEA pentru funcţia sexuală, bunăstarea şi simptomele menopauzei la femeile aflate în postmenopauză cu libido scăzut. J Sex Med. 2009;6:2579-2590.

Zumoff B, Levin J, Rosenfeld RS, et al. Concentraţii plasmatice medii anormale pe 24 de ore de dehidroizoandrosteron şi sulfat de dehidroizoandrosteron la femeile cu cancer de sân primar operabil. Cancer Res. 1981;41:3360-3363.

Helzlsouer KJ, Gordon GB, Alberg AJ şi colab. Relaţia dintre nivelurile serice prediagnostice ale dehidroepiandrosteronului şi sulfatului de dehidroepiandrosteron cu riscul de a dezvolta cancer de sân la menopauză. Cancer Res. 1992;52:1-4.

Gordon GB, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Nivelurile serice de dehidro-epiandrosteron şi sulfatul acestuia şi riscul de a dezvolta cancer de vezică urinară. Cancer Res.

1991;51:1366-1369.

Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD şi colab. Starea hormonilor sexuali şi osteoporoza la femeile în postmenopauză cu artrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1988;31:973-978.

Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ.

Hormonii sexuali în perechile de fraţi discordante în poliartrita reumatoidă identice cu HLA în postmenopauză. J Reumatol. 1992;19:1663-1667.

Imrich R, Rovensky J, Malis F şi colab. Niveluri scăzute de sulfat de dehidroepiandrosteron în plasmă şi răspuns simpatoadrenal redus la hipoglicemie la femeile aflate în premenopauză cu artrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2005;64:202-206.

Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Creşterea formării de estrogen şi a raportului estrogen/androgeni în lichidul sinovial la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. J Reumatol. 2003;30: 2597-2605.

Rovensky J, Kvetnansky R, Imrich R, et al. Concentraţiile hormonale în lichidul sinovial la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Clin Exp Rheumatol. 2005;23:292-296.

Macho L, Rovensky J, Imrich R, şi colab. Nivelurile de hormoni în plasmă şi în lichidul sinovial al articulaţiei genunchiului la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Cas Lek Cesk. 2007;146:292-296: [slovacă].

Williams PJ, Jones RH, Rademacher TW. Reducerea incidenței și severității artritei induse de colagen la șoarecii DBA/1, folosind dehidroepiandrosteron exogen. Artrita Rheum.

1997;40:907-911.

Rontzsch A, Thoss K, Petrow PK și colab. Ameliorarea artritei induse de antigen murin prin dehidroepiandrosteron (DHEA). Inflamm Res. 2004;53: 189-198.

Offner H, Firestein GS, Boyle DL și colab. Un analog sintetic biodisponibil oral al unui metabolit activ de dehidroepiandrosteron reduce boala stabilită la modelele de rozătoare de artrită reumatoidă. J Pharmacol Exp Ther. 2009;329: 1100-1109.

Linker-Israeli M, Deans JR, Wallace DJ și colab. Niveluri crescute de IL-6 endogenă în lupusul eritematos sistemic. Un rol presupus în patogeneză. J Immunol. 1991;147:117-123.

van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Un studiu deschis al dehidroepiandrosteronului în lupusul eritematos sistemic. Artrita Rheum. 1994;37:1305-1310.

van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehidro-epiandrosteron în lupusul eritematos sistemic. Rezultatele unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Artrita Rheum. 1995;38:1826-1831.

van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, et al. Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, cu dehidroepiandrosteron în lupusul eritematos sistemic sever. lupus. 1999;8: 181-187.

Chang DM, Lan JL, Lin HY și colab. Tratamentul cu dehidroepiandrosteron al femeilor cu lupus eritematos sistemic ușor până la moderat: un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Artrita Rheum.

2002;46:2924-2927.

Zhang L, Li B, Ma W și colab. Dehidroepiandrosteronul (DHEA) și derivatul său sulfatat (DHEAS) reglează apoptoza în timpul neurogenezei prin declanșarea căii de semnalizare Akt în moduri opuse. Brain Res Mol Brain Res. 2002;98:58-66.

Crosbie D, Black C, McIntyre L, și colab. Dehidroepiandrosteron pentru lupusul eritematos sistemic. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD005114.

Straub RH, Vogl D, Gross V, et al. Asocierea markerilor umorali ai inflamației și a nivelurilor serice de sulfat de dehidroepiandrosteron sau cortizol la pacienții cu boală inflamatorie cronică intestinală. Am J Gastroenterol. 1998;93: 2197-2202.

Andus T, Klebl F, Rogler G, et al. Pacienții cu boală Crohn refractară sau colită ulceroasă răspund la dehidroepiandrosteron: un studiu pilot. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:409-414.

Drucker WD, Blumberg JM, Gandy HM şi colab. Activitatea biologică a sulfatului de dehidroepiandrosteron la om. J Clin Endocrinol Metab. 1972;35:48-54.

Baulieu EE. Neurosteroizi: ai sistemului nervos, de către sistemul nervos, pentru sistemul nervos. Recent Prog Horm Res. 1997;52:1-32.

Schwarz S, Pohl P. Hormoni steroizi şi globuline de legare a hormonilor steroizi în lichidul cefalorahidian studiat la indivizi cu bariera sânge-lichid cefalorahidian intactă şi perturbată. Neuroendocrinologie. 1992;55:174-182.

Nicolai P. Comunicare personală, 2004.

Sahelian R, Borken S. Dehidroepiandrosteron şi aritmie cardiacă. Ann Intern Med. 1998;129:588.

Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, et al. Asocierea DHEA plasmatică şi a sulfatului de DHEA cu riscul de cancer de sân la femeile predominant în premenopauză. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev.

2006;15:967-971.

Tazuke S, Khaw KT, Barrett-Connor E. Estrogeni exogeni şi hormoni sexuali endogeni. Medicină (Baltimore). 1992;71:44-51.

Purohit A, Woo LW, Chander SK, et al. Inhibitori de steroizi sulfatază pentru terapia cancerului de sân. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;86:423-432.

McIntosh MK, CD Berdanier. Influenţa dehidroepiandrosteronului (DHEA) asupra stării hormonilor tiroidieni la şobolanii BHE/cdb. J Nutr Biochem. 1992;3:194-199.

Specie de Echinacea (Coniflower violet cu frunze înguste)

Michael T. Murray, ND

Echinacea spp. (familia: Asteraceae)

Echinacea angustifolia

Denumiri comune: coniflower purpuriu cu frunze înguste, sampson negru, rădăcină de şarpe Echinacea purpurea

Nume comun: coniflower violet

Echinacea pallida Nume comun: coniflower violet pal

p DESCRIERE GENERALĂ

Echinacea spp. sunt plante medicinale perene originare din Vestul Americii de Nord, din Saskatchewan până în Texas. Genul își trage numele din grecescul echinos, adică arici de mare. Aceasta se referă la solzii înțepător ale porțiunii de cap de semințe uscate a florii. Nouă specii de echinaceea au fost clasificate taxonom de McGregor pe baza anatomiei și morfologiei comparate (Tabelul 86-1).1

Dintre cele nouă specii, Echinacea angustifolia, E. purpurea și E. pallida sunt cele mai frecvent utilizate clinic.2 E. angustifolia, cu o înălțime tipică de până la 2 ft, este mai scurtă decât E. purpurea (1,5 până la 5 ft) și E. pallida (1 până la 3 ft). O altă cheie pentru identificarea speciilor este că E. angustifolia și E. purpurea au polen galben, în timp ce E. pallida este vizibil mai palid și are polen alb. Porțiunile de plantă utilizate în scopuri medicinale includ porțiunea aeriană, întreaga plantă inclusiv rădăcina și rădăcina însăși. Rădăcina principală a E. angustifolia poate atinge o lungime de 3 până la 4 ft.3

E. angustifolia are frunze groase, păroase, lungi de 1 până la 3 inci, aflate la baza unui cap de semințe violet în formă de con. Singura excepție de la familia coniflorului „violet" este Echinacea paradoxa, care are o floare galbenă.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Analiza Echinacea spp. a produs o gamă largă de constituenți chimici cu activități farmacologice. Din punct de vedere farmacologic, constituenții importanți ai Echinacea spp. poate fi împărțit în șapte categorii:

Polizaharide

Alchilamide

Derivați ai acidului cafeic

Flavonoide

Uleiuri esențiale

Poliacetilene

Produse chimice diverse

În cazul echinaceei, se pare că, deși compușii individuali care stimulează imunitatea produc efecte semnificative atunci când sunt combinați în cantități semnificative, există un efect aditiv. Componentele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale echinaceei lucrează împreună într-un mod armonios pentru a produce fenomene de sinergie. Un mod cheie în care echinacea afectează funcția imunitară este prin creșterea capacității macrofagelor de a înghiți și distruge particulele. Componentele specifice ale echinaceei care posedă această acțiune sunt polizaharidele, alchilamidele și acidul cichoric. Deși fiecare componentă este eficientă singură, cel mai mare grad de îmbunătățire a fost observat atunci când cele trei componente active au fost utilizate într-un raport specific (0,25, 2,5 și 25 mg/mL).4 Acest

fenomen de sinergie a fost observat cu un efect clar dependent de doză. Cu alte cuvinte, efectele cu

TABELUL 86-1 Formarea taxonomică a genului Echinacea

trei substanţe active au fost mai mari decât orice activ individual şi cu cât doza este mai mare, cu atât este mai mare efectul asupra îmbunătăţirii funcţiei macrofagelor. Un efect similar a fost observat în capacitatea macrofagelor de a detecta prezenţa materiilor străine în sânge şi de a semnala celorlalte componente ale sistemului imunitar să declanşeze un atac prin interleukina-1 (IL-1) şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite.

Deoarece echinaceea conţine o gamă largă de constituenţi chimici cu efecte confirmate de îmbunătăţire a sistemului imunitar, acest lucru este important să recunoască producătorii pentru a asigura niveluri suficiente ale tuturor acestor compuşi activi. Din păcate, majoritatea produselor de echinaceea de pe piaţă nu specifică nivelurile de compuşi activi deoarece nu au fost analizate pentru aceştia. În plus, atunci când producătorii precizează nivelul unui anumit compus marker, majoritatea consumatorilor nu reuşesc să realizeze că concentrarea numai pentru un anumit compus activ al echinaceei duce la pierderea altor constituenţi şi, în consecinţă, la toate efectele sinergice. De exemplu, unii producători standardizează „conţinutul total de fenolici" sau compusul echinacoside.5 Deşi s-a descoperit că aceste tipuri de extracte de echinaceea au unele proprietăţi antioxidante, studii recente au constatat că nu au niciun efect asupra îmbunătăţirii funcţiei imune în studiile experimentale pe animale.6,7

Înţelegerea crescândă a compoziţiei chimice a echinaceei necesită producătorilor să efectueze teste de control al calităţii nu numai asupra produsului finit, ci şi asupra plantei, pentru a se asigura că este cultivată corespunzător şi recoltată la momentul exact pentru niveluri maxime ale tuturor compuşilor activi. Este imperativ ca echinacea să fie tratată corespunzător după recoltare. În plus, studiile indică faptul că o cantitate semnificativă de ingrediente active sunt distruse în procesul de uscare. Dacă materialul vegetal proaspăt nu este procesat imediat, conţinutul mai multor componente cheie – în special acid cichoric şi alchilamide – va fi scăzut (se vor pierde până la 80%).8-10 Analiza chimică a preparatelor comerciale de echinaceea a demonstrat o variaţie extraordinară a nivelurilor compuşilor cheie. De exemplu, o analiză a diferitelor produse comerciale de echinaceea a constatat că nu numai că a existat o variaţie uriaşă a nivelului de acid cichoric, majoritatea produselor conţinând fie deloc, fie puţin, dar chiar şi în cadrul aceluiaşi produs au existat variaţii uriaşe între loturi.11

Echinacozidul

6-O-Cafeoil-echinacozid

Verbascozid

Desrhamnosil-verbascozidă

FIGURA 86-2 Echinacozidă şi compuşi similari.

Polizaharide

Din Echinacea spp.2,3,12'15 au fost izolate un număr de polizaharide imunostimulatoare şi antiinflamatoare uşoare. Cele mai notabile sunt inulina, care se găseşte într-o concentraţie mare (5,9%) în rădăcina de E. angustifolia şi partea de polizaharide cu greutate moleculară mare (25.000 până la 50.000) găsită în polizaharidele E. pure. Aceste componente au proprietăţi semnificative de îmbunătăţire a sistemului imunitar. De obicei, cele mai puternice polizaharide care stimulează imunitatea sunt heteroglicanii solubili în apă, acizi, cu lanţ ramificat, compuşi din multe tipuri de zaharuri, mai degrabă decât conţinutul de polifructoză al inulinei.

Alchilamide

Alchilamidele exercită de obicei o senzaţie de furnicături pe limbă, ceea ce este reprezentativ pentru efectul lor anestezic uşor. Aceşti compuşi se găsesc în cele mai mari concentraţii în rădăcini. Rădăcinile E. angustifolia conţin concentraţii mai mari (0,004% până la 0,039%) decât E. purpurea (0,009% până la 0,151%) şi E. pallida (0,001%).16,17 Alchilamidele sunt printre cei mai activi constituenţi ai echinaceei asupra funcţiei macrofagelor.18 20 de minute după ingestia unui preparat de echinaceea şi a indicat că este necesară administrarea de cel puţin trei ori pe zi pentru a menţine concentraţiile plasmatice.19

Derivaţi ai acidului cafeic

Acidul cafeic serveşte drept coloană vertebrală pentru o serie de compuşi importanţi ai plantelor medicinale din alte plante, precum şi Echinacea spp. (Figura 86-1). Primul compus despre care se crede că este unic pentru Echinaceea a fost echinacozidul, un compus care în cele din urmă s-a dovedit a fi compus din acid cafeic, un derivat al acidului cafeic (similar cu catecolul), glucoză şi ramnoză, toate ataşate la o moleculă centrală de glucoză (Figurile 86-2 şi 86-3). Rădăcinile de E. angustifolia conţin 0,3% până la 1,3%, în timp ce rădăcinile de E. pallida conţin o concentraţie similară de 0,4% până la 1,7%.12 Se presupune că E. purpurea are niveluri similare de echinacozidă.

O

R"

FIGURA 86-3 Alţi derivaţi ai acidului cafeic.

Alţi derivaţi ai acidului cafeic importanţi în farmacologia Echinaceei includ acidul cichoric, acidul clorogenic şi cinarina.3 Acidul cichoric a fost izolat iniţial din E. purpurea şi se găseşte în concentraţii mult mai mari la această specie în comparaţie cu E. angustifolia şi E. pallida. Se crede că aceste diferenţe nu au prea multă semnificaţie clinică; mai degrabă, ele se pot dovedi a fi valoroase în diferenţierea chimică rapidă a speciilor.

Flavonoide

S-a demonstrat că frunzele şi tulpinile E. angustifolia şi E. purpurea conţin numeroase flavonoide, rutozida fiind cea mai abundentă.3 Conţinutul total de flavonoide (calculat ca quercetină) pentru E. angustifolia şi E. purpurea a fost de 0,48% şi, respectiv, 0,38%.3

Uleiuri esenţiale

Conţinutul de ulei esenţial variază între cele trei specii comune22:

Rădăcina şi frunzele de E. angustifolia conţin mai puţin de 0,1%.

Rădăcina de E. purpurea conţine 0,2%, iar florile şi frunzele conţin 0,6%.

Rădăcina de E. pallida conţine până la 2%, iar frunzele conţin mai puţin de 1%.

În mod interesant, într-un studiu, s-a constatat că conţinutul de ulei esenţial al rădăcinii de E. pallida creşte la 3,5% până la 4% în aprilie şi mai, dar scade la 1% până la 1,5% pentru restul anului.23 Componentele majore ale uleiului esenţial sunt derivaţii de sesquiterpene, borneolul, a-pinina şi compuşii aromatici înrudiţi.3

Poliacetilene

Un număr de poliacetilene au fost identificate din rădăcinile tuturor celor trei specii comerciale.24 Diferenţa dintre tipul de poliacetilenă şi susceptibilitatea la descompunere pot ajuta la diferenţierea speciilor care sunt cele mai bune pentru uz comercial. Deoarece poliacetilenele E. pallida sunt destul de susceptibile la autooxidare, E. angustifolia poate fi mai bună pentru produsele comerciale.25 Cercetările au arătat că depozitarea pe termen lung scade foarte mult conţinutul de poliacetilene la doar urme în cel mai bun caz. Cu toate acestea, derivaţii poliacetilenici ai autooxidării E. pallida sunt destul de caracteristici şi utili în diferenţierea E. pallida de E. angustifolia.

Diverse

Fără îndoială, alţi constituenţi contribuie la farmacologia echinaceei. Apariţia unui „alcaloid incolor" a fost raportată pentru prima dată de marele John Uri Lloyd în 1897 şi fundamentată recent prin izolarea alcaloizilor tussilagină şi izotussilagină.26 Alţi compuşi izolaţi din Echinacea spp. includ următoarele 3:

Răşini

Glicoproteine

Steroli

Minerale

Acizi graşi

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Echinacea a fost folosită pe scară largă de nativii americani care trăiau în zonele în care a crescut. Indienii americani foloseau echinacea împotriva mai multor boli decât orice altă plantă. Rădăcina era folosită extern pentru vindecarea rănilor, arsurilor, abceselor şi muşcăturilor de insecte; intern pentru infecţii, dureri de dinţi şi dureri articulare; iar ca antidot pentru muşcăturile de şarpe cu clopoţei.27

HCF Meyer, un vindecător german laic, a introdus americanilor un produs comercial care conţinea echinaceea în jurul anului 1870. El a recomandat „purificatorul de sânge al lui Meyer”3 ca un remediu minunat pentru aproape toate bolile imaginabile şi au existat numeroase raportări de cazuri de tratamente de succes pentru muşcături de şarpe, tifos, difterie şi alte infecţii.

E. angustifolia a devenit preferatul medicilor eclectici, deoarece se credea că are o activitate mai mare decât alte specii. Eclecticii l-au folosit extern ca antiseptic local, stimulant, deodorant şi anestezic, iar intern pentru „sânge rău” (adică, pentru a corecta „depravarea fluidelor cu tendinţă de sepsis şi malignitate”).28,29.

Deşi mulţi medici au început să investigheze şi să utilizeze echinaceea ca un medicament serios, în 1909 Consiliul pentru Farmacie şi Chimie al Asociaţiei Medicale Americane a refuzat să recunoască echinacea ca medicament activ, afirmând: „Din cauza lipsei oricărui control ştiinţific al afirmaţiilor făcute pentru aceasta, Echinacea este considerată nedemnă de a fi luată în considerare în continuare până când dovezile sale mai fiabile nu vor fi prezentate în favoarea acesteia”. În ciuda acestei opoziţii, echinacea a fost inclusă în Formularul naţional al Statelor Unite şi a rămas acolo până în 1950.3

Odată cu dispariţia mişcării eclectice, popularitatea echinaceei în Statele Unite a scăzut, cu excepţia medicilor naturisti, până în jurul anului 1980, când a fost redescoperită din cauza interesului crescut al consumatorilor pentru tulburările sistemului imunitar, cum ar fi candidoza, sindromul oboselii cronice, sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi cancerul. Deşi interesul pentru echinaceea a scăzut în America între anii 1930 şi 1980, medicii europeni au continuat cercetările. O mare parte din această cercetare a fost iniţiată de un studiu din 1932 al lui Gerhard Madaus, care a demonstrat efectele de îmbunătăţire a sistemului imunitar ale unui preparat din sucul proaspăt al porţiunii aeriene de E. purpurea. Aceasta a fost urmată de dezvoltarea unui produs comercial (Echinacin) şi de o mulţime de studii ştiinţifice. Astfel, E. purpurea a început să fie la fel de respectat ca E. angustifolia printre practicienii de plante medicinale din Europa.3

FARMACOLOGIE

Chimia, farmacologia şi aplicaţiile clinice ale echinaceei au făcut obiectul a peste 300 de studii ştiinţifice.2,3,30 Această secţiune rezumă unele dintre informaţiile farmacologice despre echinaceea cu atenţie la speciile utilizate, o parte a plantei utilizate, solventul utilizat pentru extracţie şi alte caracteristici relevante. Când nu se face nicio delimitare a speciilor, activitatea descrisă este similară la toate speciile.

Regenerarea ţesuturilor şi proprietăţi antiinflamatorii

Echinacina (un produs comercial constând din sucul proaspăt presat de E. purpurea stabilizat în etanol), precum şi componentele polizaharide ale echinaceei s-au dovedit a promova regenerarea ţesuturilor şi reduc inflamaţia în studiile experimentale. matrice în ţesutul conjunctiv şi substanţa fundamentală. Pe lângă stabilizarea crescută a acidului hialuronic, echinacea stimulează, de asemenea, creşterea fibroblastelor şi producerea de glicozaminoglicani, un obiectiv critic în vindecarea rănilor. Echinacea exercită un efect uşor, direct asemănător cortizonului şi măreşte secreţia de hormoni din cortexul suprarenal.3 Porţiunea de polizaharidă pare să fie responsabilă pentru efectele antiinflamatorii directe, deşi fracţiunea de alchilamidă a demonstrat şi o anumită activitate.32

Proprietăţi imunostimulatoare

Echinacea posedă un spectru larg de efecte asupra sistemului imunitar ca urmare a conţinutului său dintr-o gamă diversă de componente active care afectează diferite aspecte ale funcţiei imune.2,3 De exemplu, inulina, componenta majoră a rădăcinii E. angustifolia, activează calea alternativă a complementului şi, astfel, promovează chemotaxia neutrofilelor, monozinocitelor şi eozinocitelor; solubilizarea complexelor imune; neutralizarea virusurilor; şi bacterioliza. Echinacea creşte, de asemenea, nivelurile de properdin, globulina serică normală care stimulează calea alternativă a complementului.2,3,33 O altă îmbunătăţire a sistemului imunitar nespecific este creşterea numărului de leucocite şi granulocite serice de către echinaceea.2,3,30-34.

Componentele polizaharide heteroglicane cu greutate moleculară mare ale echinaceei au efecte imunostimulatoare profunde. Majoritatea acestor efecte par să fie mediate de legarea polizaharidelor active de echinacea la receptorii de carbohidraţi de pe suprafaţa celulelor macrofagelor şi limfocitelor T. Cu toate acestea, o parte din activarea celulelor T găsită în studiile timpurii este acum considerată a fi datorată unei proteine contaminante. Studiile ulterioare folosind o fracţie polizaharidă mai pură nu au arătat rezultate semnificative.3

Echinacea promovează activarea nespecifică a celulelor T (adică transformarea, producţia de interferon şi secreţia de limfokine). Efectul rezultat este îmbunătăţirea mitogenezei celulelor T, fagocitoza macrofagelor, legarea anticorpilor, activitatea celulelor ucigaşe naturale şi un număr crescut de neutrofile circulante.3,30.

Polizaharidele de echinacea s-au dovedit, de asemenea, că îmbunătăţesc fagocitoza macrofagelor şi că stimulează macrofagele să producă cantităţi crescute de factor de

necroză tumorală (TNF), interferon şi IL-1; distruge celulele tumorale în cultura de ţesut; şi inhibă infecţia cu Candida albicans la şobolanii infectaţi intravenos cu o doză letală (3 x 105 celule) de C. albicans.3,34 Interacţiunile cu macrofagele au fost cel mai probabil responsabile pentru o mare parte din îmbunătăţirea sistemului imunitar a polizaharidelor echinaceei.

Pe lângă polizaharide, se crede că alchilamidele lipofile şi derivaţii de acid cafeic, cum ar fi acidul cichoric, contribuie la aspectele imunostimulatoare ale echinaceei, în special extractele alcoolice.2,3,30.

Testul de clearance-ul carbonului este adesea folosit pentru a măsura activarea sistemică a macrofagelor. Metoda implică măsurarea ratei de dispariţie a granulelor de carbon din sânge la intervale diferite după administrarea substanţei de testat. Extractele de rădăcină de echinaceea administrate oral tind să producă efecte mai mari asupra activităţii fagocitare decât porţiunea aeriană, cu E. purpurea mai mare decât E. angustifolia, care este mai mare decât E. pallida?

Multe studii au folosit preparate injectabile, dar se crede, în general, că preparatele orale produc rezultate similare sau chiar mai bune, deşi se pare că nu sunt disponibile comparaţii directe. De exemplu, echinacina intramusculară administrată la bărbaţi sănătoşi timp de 4 zile succesive s-a dovedit că creşte fagocitoza granulocitară cu aproape 50%, în timp ce administrarea orală a unui extract de rădăcină de E. purpurea în doză de 30 de picături de trei ori pe zi la bărbaţi sănătoşi timp de 5 zile consecutive a dus la o creştere cu 120%, totuşi, diferenţa ar putea fi diferenţiată3. folosit. Sucul exprimat din porţiunea aeriană E. purpurea, aşa cum se găseşte în echinacină, are concentraţii mai mici ale mai multor compuşi care stimulează fagocitoza caracteristici echinaceei, inclusiv polizaharide, alchilamide şi derivaţi ai acidului cafeic, cum ar fi acidul cichoric, comparativ cu extractul alcoolic.3

În general, echinaceea pare să ofere beneficii pentru toate afecţiunile infecţioase. O excepţie de la această afirmaţie poate fi SIDA. În acest moment, nu este clar dacă echinaceea ar trebui recomandată pentru SIDA. Deşi această afecţiune este asociată cu o deprimare larg răspândită a sistemului imunitar, probabil din cauza virusului imunodeficienţei umane, stimularea replicării celulelor T poate stimula şi replicarea virusului. În plus, s-a demonstrat că echinaceea reduce celulele T helper şi scade raportul dintre celulele T helper şi celulele supresoare.2,3 Deşi există rapoarte anecdotice despre eficacitatea echinaceei la persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane, sunt necesare mai multe cercetări.

Proprietăţi antivirale

S-a demonstrat că sucul porţiunii aeriene de E. purpurea, împreună cu extractele alcoolice şi apoase ale rădăcinilor, posedă activitate antivirală. Unele dintre virusurile inhibate în culturile celulare includ virusurile gripale, herpesului şi stomatitei veziculoase.3,35 Deşi anumite componente ale echinaceei (de exemplu, echinacozidul, alţi derivaţi ai acidului cafeic, polizaharide) pot bloca receptorii virusului de pe suprafaţa celulei, efectele antivirale

se pot datora şi inhibării hialuronidazelor. Acţiunea de inhibare virală a echinaceei a fost semnificativ diminuată atunci când hialuronidază a fost adăugată la culturile celulare.3 Multe organisme secretă hialuronidază, care creşte permeabilitatea ţesutului conjunctiv şi permite organismului să devină mai invaziv.

Din punct de vedere clinic, inhibarea hialuronidazei cuplată cu imunostimularea generală a echinaceei este probabil mai importantă decât activitatea antivirală directă. Acţiunea antivirală nespecifică a echinaceei sporeşte distrugerea citotoxică a celulelor infectate cu virus şi eliberarea de interferon. Interferonii se leagă de suprafeţele celulare, unde stimulează sinteza proteinelor intracelulare care blochează transcripţia ARN viral.

Proprietăţi antibacteriene

Activitatea antibacteriană directă a echinaceei este destul de uşoară. Acest lucru este oarecum surprinzător, deoarece echinacea are o istorie lungă de utilizare eficientă atât în infecţiile bacteriene interne, cât şi externe. Posibil, posedă proprietăţi antiinfecţioase care împiedică aderenţa bacteriană, deşi acest lucru nu a fost încă determinat. În mod clar, eficacitatea sa clinică se datorează acţiunilor sale puternice de potenţare a sistemului imunitar.

Echinacea posedă acţiune antibacteriană uşoară datorită în mare parte echinacozidei, derivatul complex al acidului cafeic, care se găseşte în cele mai mari concentraţii în rădăcina E. angustifolia. S-a demonstrat că echinacozidul şi acidul cafeic au acţiune antibacteriană împotriva Staphylococcus aureus, Corynebacterium diphtheriae şi Proteus vulgaris. Aproximativ 6,3 mg de echinacozidă este echivalent cu 10 unităţi Oxford de penicilină.3,20

Activitate antineoplazica

Evident, echinaceea posedă activitate indirectă, antineoplazică prin efectele sale generale de îmbunătăţire a imunităţii. În mod special importantă este stimularea macrofagelor la o activitate citotoxică mai mare împotriva celulelor tumorale. (Z)-1,8-pentadecadiena, o componentă liposolubilă găsită în rădăcinile E. angustifolia şi E. pallida, sa demonstrat in vivo că posedă activitate antineoplazică directă semnificativă.37 36 de zile ulterioare timp de 7 zile. Severitatea simptomelor (scala de 10 puncte: 0, minim; 9, maxim) şi dozarea au fost înregistrate zilnic. O asistentă a examinat subiecţii în dimineaţa zilelor 3 şi 8 de răceală. Un total de 128 de subiecţi au contractat o răceală comună (59 echinaceea, 69 placebo).

Scorurile totale zilnice ale simptomelor s-au dovedit a fi cu 23,1% mai mici în grupul tratat cu echinaceea decât în grupul placebo. Pe tot parcursul tratamentului, rata de răspuns la tratamente a fost mai mare în grupul cu echinaceea. Acest studiu a indicat că intervenţia timpurie cu o formulare standardizată de echinaceea a dus la reducerea severităţii simptomelor la subiecţii cu infecţie naturală a tractului respirator superior.

Din nou, pentru a evidenţia problema controlului calităţii şi a sursei de preparare, mai multe studii cu produse de echinaceea mai puţin bine definite au arătat beneficii reduse, în special în infecţiile cu rinovirus induse experimental. Într-un alt studiu dublu-orb, 302

voluntari de la patru instituţii militare şi o fabrică industrială din Germania au primit fie un placebo, fie tincturi pe bază de alcool fie din rădăcină uscată de E. purpurea, fie de E. angustifolia, timp de 12 săptămâni.40 Principala măsură a rezultatului a fost timpul până la prima infecţie a tractului respirator superior. Măsurile de rezultat secundare au fost numărul de participanţi cu cel puţin o infecţie, evaluarea globală şi efectele adverse. Timpul până la apariţia primei infecţii ale tractului respirator superior a fost de 66 de zile în grupul E. angustifolia, 69 de zile în grupul E. purpurea şi 65 de zile în grupul placebo. În grupul placebo, 36,7% au avut o infecţie, în timp ce în grupul E. angustifolia a fost de 32%, iar în grupul E. purpurea a fost de 29,3%. Aceste rezultate au indicat că nu a existat niciun beneficiu semnificativ cu nicio formă de echinaceea, deşi a existat un risc redus de infecţie cu aproximativ 20% în grupurile cu echinaceea. În plus, 70% din grupul E. purpurea şi 78% din grupul E. angustifolia au simţit că au beneficiat de tratament, comparativ cu 56% din grupul placebo. E. angustifolia a avut un procent uşor mai mare de subiecţi care au prezentat reacţii adverse (18%) în comparaţie cu grupurile E. purpurea (10%) şi placebo (11%).

Într-unul dintre cele mai detaliate studii clinice, 719 de pacienţi au fost repartizaţi în 1 din 4 grupuri paralele: fără comprimate, pilule placebo (orb), pastile cu echinaceea (orb) sau pastile cu echinaceea (neblind, openlabel). Loturile cu echinaceea au primit 8 comprimate în prima zi şi în următoarele 4 zile câte 4 comprimate pe zi, fiecare conţinând echivalentul a 675 mg de extract alcoolic de rădăcină de E. purpurea (din rădăcini uscate) şi 600 mg de extract alcoolic de rădăcină de E. angustifolia; grupul placebo a primit acelaşi număr de comprimate. Punctul final primar a fost definit ca „zona de sub curbă" pentru severitatea globală cu durată şi severitate. Severitatea a fost evaluată prin chestionarul Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21, iar durata prin impresia participanţilor de a avea o răceală. Rezultatele au arătat doar o tendinţă statistic nesemnificativă de reducere a duratei de frig cu o jumătate de zi şi o reducere a severităţii cu aproximativ 10%.41

Rezultatul acestui studiu a indicat că o problemă majoră cu unele dintre cercetările privind echinaceea ar putea fi preparatele de echinacea utilizate (adică tincturi slabe pe bază de etanol derivate din rădăcină uscată). Studiile clinice în infecţiile căilor respiratorii superioare efectuate pe extracte de E. purpurea proaspătă de plantă integrală sau de plantă aeriană, în special sub formă lichidă, sunt în mod constant pozitive în comparaţie cu cele care utilizează extracte uscate din specii de echinacea (sau ierburi sub formă de pulbere), în special în forme solide (tablete sau capsule). Este posibil ca echinaceea să exercite efecte locale directe şi că contactul ei cu ţesutul limfatic orofaringian să fie extrem de important în afecţiunile acute de infecţii ale tractului respirator superior. Studii destul de mari şi bine concepute, dublu-orb, controlate cu placebo, au constatat că preparatele de echinaceea din porţiunea aeriană a plantei au produs efecte modeste în avortul, precum şi în reducerea simptomelor şi a duratei răcelilor.30,40,42.

În plus faţă de studiul descris anterior cu un preparat de echinacee bine definit din porţiunea aeriană de E. purpurea, un alt studiu a arătat rezultate bune când 108 pacienţi cu simptomele iniţiale care sugerează o răceală au primit fie EchinaGuard - un extract din suc

proaspăt presat de E. purpurea - la o doză de 4 ml de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi sau 4% de pacienți sănătoși. 35,2% din grupul cu echinaceea și 25,9% din grupul placebo. Intervalul de timp dintre infecții a fost de 40 de zile pentru grupul cu echinaceea și de 25 de zile pentru grupul placebo. Când infecțiile au apărut la pacienții cărora li s-a administrat echinaceea, acestea au fost mai puțin severe și s-au rezolvat mai repede. Pacienții care prezintă dovezi ale unui sistem imunitar slăbit (raport CD4/CD8 <1,5) au beneficiat cel mai mult de echinaceea.

Rezultatele unui alt studiu au fost deosebit de încurajatoare, deoarece a sugerat, de asemenea, că echinaceea nu numai că ar putea face răcelile mai scurte și mai puțin severe, ci uneori poate opri o răceală care abia începea.44 În acest studiu, 120 de persoane au primit un preparat din sucul proaspăt presat de E. purpurea sau un placebo de îndată ce au început să dea semne de răceală. Participanții au luat fie echinaceea, fie placebo la o doză de 20 de picături la fiecare 2 ore timp de 1 zi, apoi 20 de picături de 3 ori pe zi timp de încă 9 zile. Mai puțini oameni din grupul cu echinaceea au simțit că simptomele lor inițiale s-au transformat de fapt în răceli „adevărate" (40% dintre cei care au luat echinaceea față de 60% care au luat placebo s-au îmbolnăvit de fapt). De asemenea, printre cei care au suferit răceli „adevărate", îmbunătățirea simptomelor a început mai devreme la grupul cu echinaceea (4 zile în loc de 8 zile). Ambele rezultate au fost semnificative statistic. Cu toate acestea, capacitatea echinaceei de a scurta durata răcelilor a fost mai dramatică.

Nu toate studiile asupra sucului proaspăt presat de E. purpurea sau EchinaGuard au arătat efecte pozitive în reducerea duratei sau severității, sau ambele, a infecțiilor respiratorii superioare. De exemplu, un studiu la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani a fost deosebit de dezamăgitor, deoarece rezultatele au indicat că nu numai că a fost ineficient, dar utilizarea sa a fost asociată cu un risc crescut de erupție cutanată.45

Într-un alt studiu dublu-orb, 128 de pacienți au primit 100 mg de suc presat liofilizat din porțiunea aeriană de E. purpurea sau un placebo de trei ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor de răceală sau până la sfârșitul a 14 zile, oricare a apărut mai întâi. dureri și tuse) au fost notate subiectiv de către pacient și înregistrate zilnic într-un jurnal. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament, fie pentru scorurile totale ale simptomelor, fie pentru scorurile medii ale simptomelor individuale. Timpul până la rezolvarea simptomelor nu a fost, de asemenea, diferit din punct de vedere statistic. Eșecul acestui studiu s-ar fi putut datora lipsei de contact direct menționată anterior cu sistemul limfatic orofaringian.

În mod clar, mai multe cercetări folosind preparate de echinaceea bine caracterizate la doze adecvate sunt necesare în studiile bine concepute. În prezent, „standardul de aur" pentru evaluarea remediilor împotriva răcelii implică inocularea persoanelor sănătoase cu rinovirus. Deși concentrația de atac viral este mult mai mare decât ceea ce s-ar putea întâlni în lumea reală, orice substanță care arată eficacitate în acest model este considerată ca fiind extrem de eficientă. Într-un studiu, 48 de adulți sănătoși au primit sucul proaspăt presat de E. purpurea (EchinaGuard) sau placebo, 2,5 ml de 3 ori pe zi, timp de 7 zile înainte și 7 zile după inocularea intranazală cu rinovirus (RV-39).47 Un total de 92% dintre primitorii

echinaceei şi 95% dintre primitorii placebo au fost infectaţi. Cu toate acestea, raceala s-a dezvoltat la 58% dintre primitorii de echinaceea, comparativ cu 82% dintre primitorii placebo. Deşi

TABELUL 86-2 Tratamentul candidozei recurente cu echinacină – Rata de recidivă la 6 luni

Echinacina

Modificat din Coeugniet EG, Kuhnast R. Candidoză recurentă: imunoterapie adjuvantă cu diferite formulări de echinacină. Therapiewoche 1986;36:3352-3358.

administrarea de echinaceea înainte şi după expunerea la rinovirus nu a scăzut rata infecţiei, pare să reducă dezvoltarea clinică a unei răceli. Cu toate acestea, din cauza dimensiunii mici a eşantionului, testarea ipotezelor statistice a avut o putere relativ slabă de a detecta diferenţe semnificative statistic în frecvenţa şi severitatea bolii. După cum sa menţionat anterior, singurul alt studiu experimental privind infecţia cu rinovirus şi echinaceea a fost serios afectat, deoarece preparatul utilizat nu conţinea componente active.38

Candidoza

Efectul echinaceei împotriva C. albicans observat în studiile pe animale a fost confirmat în mai multe studii clinice umane.3 Un studiu prezentat în tabelul 86-2 a demonstrat că echinacina a accentuat foarte mult eficacitatea unui agent antimicotic topic (nitrat de econazol), scăzând recidiva de la 60,5% la 5,7% la 16,7%. Cercetătorii au folosit teste cutanate standardizate pentru a arăta că această îmbunătăţire s-a datorat creşterii imunităţii mediate celular de către echinacee.48 De asemenea, a fost de interes similaritatea în ceea ce priveşte eficacitatea formelor orale şi injectabile.

Muşcături de şarpe

Echinacea are o reputaţie destul de mare în rândul medicilor naturisti şi vindecătorilor nativi americani pentru tratamentul muşcăturilor de şarpe. Nu au fost efectuate studii despre această utilizare, dar inhibarea hialuronidazei de către echinaceea ar putea explica o mare parte din eficacitatea sa reputată, deoarece majoritatea veninurilor de şarpe pătrund în sistem ca urmare a hialuronidazei din venin care descompune ţesutul conjunctiv al substanţei fundamentale.

Vindecarea rănilor

Mai multe studii clinice necontrolate au fundamentat activităţile de vindecare a rănilor ale echinaceei.3,37,49,50. Cele mai mari (4598 de pacienţi) au demonstrat că un unguent din suc din porţiunea aeriană a E. purpurea a avut o rată generală de succes de 85% în tratamentul afecţiunilor inflamatorii ale pielii, cum ar fi abcese, foliculite, herpes, arsuri de toate tipurile, echinacee. si ulcere varicoase ale piciorului.3

Artrită

Activitatea antiinflamatoare a echinaceei a fost demonstrată în studii necontrolate a fi utilă în artrita reumatoidă. Într-un studiu, 15 picături de echinacină de trei ori pe zi au dus la o scădere cu 21,8% a inflamației. Deși această îmbunătățire a fost mai mică decât cortizonul (42%) și prednisonul (49,2%), nu au fost asociate efecte secundare cu echinacina, în timp ce ambele medicamente au efecte secundare bine-cunoscute.51

Cancer

Mai multe studii au evidențiat un efect stimulator al echinaceei asupra numărului de leucocite la pacienții cărora li s-a administrat radiații pentru terapie canceroasă.49,52 Un studiu care a utilizat preparatul comercial Esberitox a demonstrat că 85% din 55 de pacienți au prezentat o stabilizare a numărului de leucocite în comparație cu grupul de control, care a prezentat o scădere constantă (începând și în scădere până la 600). 2500 după 45 de zile).49 Acest lucru susține cu tărie recomandarea echinaceei la pacienții care urmează tratamente ortodoxe pentru cancer. Într-un studiu prospectiv deschis cu controale istorice potrivite, s-a demonstrat că o injecție de fracțiune de polizaharidă izolată din planta E. purpurea contracarează efectele nedorite ale chimioterapiei.53 Cincisprezece pacienți cu cancer gastric avansat, care au suferit chimioterapie paliativă cu etoposidă, leucovorină și 5-fluorouracil, au primit injecții intravenoase de 5 mg de poliharidă în injecție zilnică. din culturi de celule de plante E. purpurea timp de 10 zile (începând cu 3 zile înainte de chimioterapie). Numărul mediu de leucocite la 14 până la 16 zile după chimioterapie a fost de 3630/ml la pacienții cărora li s-a administrat polizaharidă de echinacea, comparativ cu 2370/ml (870 până la 3950) la pacienții din grupul de control istoric. Aceste rezultate au sugerat că echinacea ar putea fi eficientă în reducerea leucopeniei induse de chimioterapie.

P PREGĂTIRI COMERCIALE

După cum este evident din informațiile anterioare, este dificil să se determine care preparat echinacea este cel mai bun. Nu numai că este dificil să se determine care specie este cea mai eficientă, dar și porția de plantă folosită și modul în care este pregătită sunt probleme serioase. Urmează recomandări de dozare pentru toate formele disponibile în prezent, împreună cu câteva observații cu privire la „polemica preparatelor".

O altă problemă care trebuie abordată este controlul calității. Încă din 1904, multe surse comerciale de echinaceea au conținut adulteranți și nu echinaceea. De exemplu, s-a estimat că, din cauza erorilor de colectare a furnizorilor, mai mult de 50% (și, uneori, posibil chiar și 90%) din echinaceea vândută în Statele Unite între 1908 și 1991 a fost de fapt Parthenium integrifolium, sau rădăcină de șarpe Missouri.54 Unii au sugerat că această alterare se datorează confuziei denumirilor comune. Alții au subliniat că, deși planta P. integrifolium arată destul de diferit „... odată ce rădăcina este tăiată și cernută, are o asemănare ciudată cu rădăcinile de E. angustifolia sau E. pallida, deși posedă aromă și parfum proprii."54 Din punct de vedere practic și clinic, medicii ar trebui să solicite documentația adecvată, ca și furnizorii săi, de fapt, furnizându-și documentația adecvată.

Specie

Deşi studiile au arătat că diferite specii de echinaceea, sau componente găsite în concentraţii mai mari la o specie, sunt mai eficiente decât altele, fiecare specie comercială are avantajele şi dezavantajele ei. Nicio specie „cea mai bună" nu poate fi recomandată în acest moment, deoarece modelele experimentale diferite au dat rezultate inconsistente. Mai degrabă, clinicianul trebuie să recunoască valoarea unică a fiecărei specii. Deşi E. angustifolia a fost mult timp considerată cea mai bună specie şi posedă cea mai mare activitate, unele studii contestă acest lucru. De exemplu, mai multe studii au arătat că E. purpurea demonstrează o îmbunătăţire mai mare a fagocitozei. Într-un studiu, un extract apos de E. angustifolia nu a demonstrat nici un impact asupra funcţiei fagocitare la şobolani, indiferent dacă a fost administrat oral, intraperitoneal sau intravenos.55 Deoarece E. purpurea este cel mai uşor de cultivat comercial, poate deveni cel mai utilizat în Statele Unite, aşa cum este şi în Europa.

O parte a plantei de folosit

Porţiunea de plantă care posedă cele mai mari proprietăţi de îmbunătăţire a sistemului imunitar depinde de modelul experimental. Punctele cheie, aşa cum s-a descris mai devreme, sunt că diferitele componente ale echinaceei exercită efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar şi există în mod clar un efect sinergic între aceşti constituenţi.

Pregătiri

Produsele cu echinaceea sunt disponibile în multe forme diferite:

Plantă brută, fie sub formă măcinată, fie sub formă de pulbere

Liofilizat

Tincturi pe bază de alcool şi extracte lichide

Tincturi apoase şi extracte lichide

Uscat, pudră alcoolic sau apos

Este populară standardizarea extractelor hidro/alcoolice pentru echinacozid (pentru E. angustifolia) sau acid cichoric (pentru E. purpurea). Deşi susţinătorii lor consideră că aceste extracte sunt cele mai puternice, trebuie menţionat că s-a dovedit că preparatele homeopate de 4 până la 10 ori produc activitate.32

Solvenţi

Ce solvent este cel mai bine de folosit? Din nou, la această întrebare este extrem de dificil de răspuns, deoarece s-a demonstrat că atât componentele hidrofile, cât şi cele lipofile posedă activităţi de îmbunătăţire a sistemului imunitar. Chiar şi o cantitate mică de etanol are ca rezultat precipitarea sau descompunerea polizaharidelor imuno-active, sugerând că extractele apoase pot fi cele mai bune. Cu toate acestea, un extract apos ar lăsa în urmă

alchilamide lipofile şi derivaţi ai acidului cafeic valoroşi care îmbunătăţesc imunitatea. Pentru a optimiza efectele de îmbunătăţire a sistemului imunitar ale unui extract, mulţi producători folosesc amestecuri hidro/alcoolice cu conţinut scăzut de etanol (10% până la 20%) sau combină un extract cu conţinut scăzut de etanol cu un extract de etanol bogat. Ambele produse conţin de obicei atât compuşi polari, cât şi lipofili.

P DOZARE

Caseta 86-1 enumeră dozele de echinaceea ca stimulent imunitar general în timpul infecţiei. Întrebarea dacă echinaceea ar trebui utilizată pe termen lung sau continuu depinde într-adevăr de nevoie. La o persoană sănătoasă, fără depresie aparentă a sistemului imunitar, administrarea continuă nu este cu siguranţă indicată. Cu toate acestea, după cum au arătat studii recente, pacienţii cu funcţie imunitară afectată au beneficii pe termen lung.56 Recomandarea obişnuită pentru utilizarea pe termen lung este de 8 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză.

P TOXICOLOGIE

Atunci când se utilizează în dozele recomandate, nu există pericol de toxicitate, deoarece niciun studiu nu a raportat reacţii de toxicitate acute sau cronice datorate extractelor de echinaceea. Echinacina, administrată intravenos, BOX 86-1 Doze (de trei ori/zi) ca stimulant imunitar general în timpul infecţiei

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5-1 g

Plantă liofilizată: 325-650 mg

Suc din porţiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%:

3 ml (0,5-0,75 linguriţă)

Tinctură (1:5): 2-4 ml (1-2 linguriţe)

Extract fluid (1:1): 1-2 ml ('#1 lingurita)

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă): 150-300 mg

a dus la ocazional febră (creştere cu 0,5 ° C până la 1 ° C a temperaturii corpului). Acesta a fost probabil un rezultat al secreţiei de interferon-a şi IL-1 de către macrofagele activate.

Doza letală mediană (DL50) de echinacină intravenoasă a fost determinată a fi de 50 ml/kg greutate corporală la şoareci şi şobolani. Polizaharidele din E. purpurea (porţiunea aeriană) s-au dovedit a avea o DL50 de 1000 până la 2500 mg/kg atunci când sunt administrate peritoneal la şoareci. Administrarea pe termen lung de echinacină la şobolani în doze de multe ori mai mari decât dozele terapeutice umane nu a dat dovadă de vreun efect toxic.55 Testele mutagene cu echinacină nu au demonstrat nicio activitate mutagenă.2,3

Evaluări moderne ale siguranței și eficacității Echinacea spp. nu a găsit nicio toxicitate atât la adulți, cât și la copii, atât în cazurile de administrare acută, cât și pe termen lung.2,30,57-60 Având în vedere numărul de doze de echinaceea consumate anual (>10 milioane) și numărul de evenimente adverse (<100), echinaceea pare extrem de sigură. Efectele secundare raportate sunt, de asemenea, mai puțin frecvente și de obicei limitate la simptome gastrointestinale minore, urinare crescută și reacții alergice ușoare. Cu toate acestea, au apărut ocazional reacții alergice severe, unele dintre ele punând viața în pericol. Reacțiile alergice au fost adesea raportate la persoanele care erau alergice și la alți membri ai plantelor din familia margaretelor (Compositae) (de exemplu, margarete, ambrozie, gălbenele).61

Comisia E germană avertizează împotriva utilizării echinaceei în cazurile de tulburări autoimune, cum ar fi scleroza multiplă, lupusul și artrita reumatoidă. Aceste avertismente sunt teoretice, deoarece nu există dovezi că utilizarea echinaceei a făcut rău pe cineva cu aceste boli.

Echinaceea pare să fie sigură chiar și pentru femeile însărcinate sau care alăptează, pe baza atât a studiilor pe animale, cât și a studiilor de evaluare la femeile care utilizează echinaceea în timpul sarcinii, fără efecte nocive.62

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Preparatele cu echinaceea par să aibă un potențial scăzut de interacțiuni medicamentoase.60 În prezent, nu există rapoarte verificabile de interacțiuni medicament-plante medicinale cu orice produs de echinaceea. Teoretic, echinacea poate interfera cu medicamentele care sunt utilizate intenționat pentru a suprima sistemul imunitar. Acestea includ ciclofosporina, care este utilizată la pacienții care au avut transplant de organe pentru a preveni respingerea de către sistemul imunitar a organului transplantat.

REFERINȚE

Kim HO, Durance TD, Scaman CH, et al. Reținerea derivaților de acid cafeic în Echinacea purpurea uscată. J Agric Food Chim. 2000;48:4182-4186.

Stuart DL, Wills RB. Efectul temperaturii de uscare asupra concentrațiilor de alchilamidă și acid cichoric de Echinacea purpurea. J Agric Food Chim. 2003;51:1608-1610.

Bauer R. Standardizarea sucului exprimat de Echinacea purpurea cu referire la acid cichoric și alcamide. J Ierburi Condimente Plante medicinale. 1999;6:51-61.

Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, et al. Acţiune imunostimulatoare a polizaharidelor (heteroglicanilor) din plantele superioare. Arzneimittelforschung. 1985;35:1069-1075: [germană].

Stimpel M, Proksch A, Wagner H, et al. Activarea macrofagelor şi inducerea citotoxicităţii macrofagelor prin fracţii de polizaharide purificate din planta Echinacea purpurea. Infectează Imun. 1984;46:845-849.

Luettig B, Steinmuller C, Gifford GE, et al. Activarea macrofagelor de către polizaharidul arabinogalactan izolat din culturi de celule vegetale de Echinacea purpurea. J Natl Cancer Inst. 1989;81:669-675.

Tubaro A, Tragni E, Del Negro P, et al. Activitatea antiinflamatoare a unei fracţiuni polizaharidice a Echinacea angustifolia. J Pharm Pharmacol. 1987;39:567-569.

Clifford LJ, Nair MG, Rana J, et al. Bioactivitatea alcamidelor izolate din Echinacea purpurea (L.) Moench. Fitomedicina. 2002;9:249-253.

Bauer R, Remiger P. Analiza TLC şi HPLC a alchilamidelor din medicamentele cu echinaceea. Planta Med. 1989;55:367-371.

Goel V, Chang C, Slama JV şi colab. Alchilamidele Echinacea purpurea stimulează funcţia macrofagelor alveolare la şobolanii normali. Int Imunofarmacol. 2002;2:381-387.

Matthias A, Penman KG, Matovic NJ şi colab. Biodisponibilitatea constituenţilor echinaceei: monostraturi de Caco-2 şi farmacocinetica alchilamidelor şi conjugaţilor acidului cafeic. Molecule. 2005;10:1242-1251.

Stoll A, Renz J, Brack A. Substanţe antibacteriene II. Izolarea şi constituirea echinacozidei, o glicozidă din rădăcinile Echinacea angustifolia. Helv Chim Acta. 1950;33:1877-1893.

Bauer R, Reminger P, Alstat E. Alkamide şi derivaţi ai acidului cafeic din rădăcinile Echinacea tennesseensis. Planta Med. 1990;56:533-534.

Neugebauer H. Constituenţii Echinaceei. Pharmazie. 1949;4:137-140.

Heinzer F, Meusy JP, Chavanne M. Echinacea pallida şi Echinacea purpurea. Urmărirea dezvoltării greutăţii şi a compoziţiei chimice pentru primii doi ani de cultură. Proceedings of the 36th Annual Congress of the Society of Medicinal Plant Research. Freiburg, Germania, 12-16 septembrie 1988.

Schulte KE, Rucker G, Perlick J. Prezenţa compuşilor poliacetilenici în Echinacea purpura Mnch şi Echinacea angustifolia DC. Arzneimittelforschung. 1967;17:825-829: [germană].

Bauer R, Khan IA, Wagner H. Analiza TLC şi HPLC a rădăcinilor de Echinacea pallida şi E. angustifolia. Planta Med. 1988;54:426-430.

Roder E, Wiedenfeld H, Hille T, et al. Pyrrolizidine in Echinacea angustifolia DC, und Echinacea purpurea MOENCH- Isolierung und Analytik. Dtsch Apoth Ztg. 1984;124:2316-2318.

Vogel VJ. Medicina indiană americană. Norman, OK: University of Oklahoma Press; 1970:356-357.

Felter H. Materia eclectică medicală, farmacologie şi terapie. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983:347-351.

Kuts-Cheraux AW. Naturae medicina si dispensator naturist. Yellow Springs, OH: Antioch Press; 1953.

Percival SS. Utilizarea echinaceei în medicină. Biochem Pharmacol. 2000;60:155-158.

Tragni E, Tubaro A, Melis S, et al. Dovezi din două teste clasice de iritare pentru o acţiune antiinflamatoare a unui extract natural, Echinacina B. Food Chem Toxicol. 1985;23:317-319.

Wagner H, Breau W, Willer F şi colab. Inhibarea in vitro a metabolismului arahidonatului de către unele alcamide şi fenoli fenilaţi. Planta Med. 1989;55:566-567.

Mose JR. Efectul echinacinei asupra fagocitozei şi a celulelor natural killer. Med Welt. 1983;34:1463-1467: [germană].

Roesler J, Steinmuller C, Kiderlen A, et al. Aplicarea polizaharidelor purificate din culturile de celule ale plantei Echinacea purpurea la şoareci mediază protecţia împotriva infecţiilor sistemice cu Listeria monocytogenes şi Candida albicans. Int J Imunofarmacol. 1991;13:27-37.

Wacker A, Hilbig W. Virus-inhibition by Echinacea purpurea. Planta Med. 1978;33:89-102: [germană].

Hopp ES, Burn HF. Substanţa fundamentală din nas în sănătate şi infecţie. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1958;67:480-490.

Voaden D, Jacobson M. Inhibitori tumorali.

Identificarea şi sinteza unei hidrocarburi oncolitice din rădăcini de coniflower american. J Med Chem. 1972;15:619-623.

Turner RB, Riker DK, Gangemi JD. Ineficacitatea echinaceei pentru prevenirea răcelilor experimentale cu rinovirus. Agenţi antimicrobieni Chemother. 2000;44:1708-1709.

Goel V, Lovlin R, Barton R, et al. Eficacitatea unui preparat standardizat de echinaceea (Echinilin) pentru tratamentul răcelii comune: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Pharm Ther. 2004;29:75-83.

Melchart D, Linde K, Worku F, et al. Imunomodularea cu Echinacea - o revizuire sistematică a studiilor clinice controlate. Fitomedicina. 1994;1:245-254.

Barrett B, Brown R, Rakel D şi colab. Echinacea pentru tratarea răcelii: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2010;153:769-777.

Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Echinaceea pentru prevenirea si tratarea racelii. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD000530.

Schoneberger D. Influenţa efectelor imunostimulatoare ale sucului presat din Echinacea purpurea asupra evoluţiei şi severităţii răcelilor. Rezultatele unui studiu dublu-orb. Forum Imunologie. 1992;8:2-12.

Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S, et al. Tratamentul cu Echinagard scurtează cursul răcelii comune: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo. Eur J Clin Res. 1997;9:261-268.

Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Eficacitatea şi siguranţa echinaceei în tratarea infecţiilor tractului respirator superior la copii: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:2824-2830.

Yale SH, Liu K. Terapia cu Echinacea purpurea pentru tratamentul răcelii: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Arch Intern Med. 2004;164: 1237-1241.

Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD şi colab. Echinacea purpurea pentru prevenirea răcelilor experimentale cu rinovirus. Clin Infect Dis. 2004;38:1367-1371.

Coeugniet EG, Kuhnast R. Candidoza recurentă: imunoterapie adjuvantă cu diferite formulări de Echinacin. Therapiewoche. 1986;36:3352-3358.

Pohl P. Despre terapia leucopeniei induse de iradiere cu Esberitox. Med Klin. 1969;64:1546-1547: [germană].

Kinkel HJ, Plate M, Tullner HU. Efectul unguentului de echinacină în vindecarea leziunilor pielii. Med Klin. 1984;79: 580-583: [germană].

Seidel K, Knobloch H. Determinarea şi compararea efectelor antiflogistice ale medicamentelor antireumatice. Z Rheumaforsch. 1957;16:231-238: [germană].

Chone B, Manidakis G. Testul echinacin pentru provocarea leucocitelor în radioterapie eficientă. Dtsch Med Wochenschr. 1969;94:1406-1410: [germană].

Melchart D, Clemm C, Weber B, et al. Polizaharide izolate din culturi de celule Echinacea purpurea herba pentru a contracara efectele nedorite ale chimioterapiei - un studiu pilot. Phytother Res. 2002;16:138-142.

Echinacea Foster S. Întăritor imun al naturii. Rochester, VT: Healing Arts Press; 1991.

Schumacher A, Friedberg KD. Efectul Echinacea angustifolia asupra imunității celulare nespecifice la șoarece. Arzneimittelforschung. 1991;41:141-147: [germană].

Braunig B, Dorn M, Limburg E, et al. Echinacea purpurea radix pentru întărirea răspunsului imun în infecțiile asemănătoare gripei. Z Phytother. 1992;13:7-13.

Mengs U, Clare CB, Poiley JA. Toxicitatea Echinacea purpurea. Studii acute, subacute și de genotoxicitate. Arzneimittelforschung. 1991;41:1076-1081.

Parnham MJ. Evaluarea beneficiului-risc a sevei stoarse a coniflorului violet (Echinaea purpurea) pentru imunostimularea orală pe termen lung. Fitomedicina. 1996;3:95-102.

Giles JT, Palat III CT, Chien SH, et al. Evaluarea echinaceei pentru tratamentul răcelii comune. Farmacoterapia. 2000;20:690-697.

Freeman C, Spelman K. O evaluare critică a interacțiunilor medicamentoase cu Echinacea spp. Mol Nutr Food Res. 2008;52:789-798.

Mullins RJ, Heddle R. Reacții adverse asociate cu echinacea: experiența australiană. Ann Alergy Astm Immunol. 2002;88:42-51.

Gallo M, Koren G. Produsele pe bază de plante pot fi folosite în siguranță în timpul sarcinii? Concentrați-vă pe echinaceea. Can Fam Physician. 2001;47:1727-1728.

CAPITOLUL 87

Eleuterococ

Michael T. Murray, ND

senticosus (ginseng siberian)

Eleutherococcus sau Acanthopanax senticosus (familia: Araliaceae)

Denumiri comune: ginseng siberian, nu atingeți-mă, arbustul diavolului, ginseng eleuthero

P DESCRIERE GENERALĂ

Eleutherococcus senticosus, sau ginsengul siberian, este un arbust care crește între 5 și 8,5 metri înălțime. Lăstarii săi erecți, spinoși, de 1,5 până la 2,5 inci în diametru, sunt acoperiți cu o scoarță gri deschis sau maronie. Frunzele sunt lung pețiolate într-o configurație compusă, palmată. Cele cinci foliole sunt eliptice și fin zimțate la marginile de pe ambele părți, cu spinule împrăștiate, minuscule, de-a lungul venelor.1

Eleuthero crește abundent în părți din Rusia, Orientul Îndepărtat, Coreea, China și Japonia, la nord de latitudinea 38. Distribuția sa este mult mai mare decât cea a Panax ginseng (vezi capitolul 110).1

Rădăcina este componenta cea mai utilizată, cea mai mare concentraţie de substanţe biologic active având loc toamna, chiar înainte de defoliere. Frunzele sunt de asemenea folosite medicinal, cea mai mare concentraţie de substanţe biologic active având loc în iulie, chiar înainte de înflorire.

CUPRINS CAPITOLUL

Descriere generală, 727 Compoziţie chimică, 727 Istorie şi utilizare populară, Farmacologie, 728

Activitate adaptogenă, Controlul stresului, 729 Protecţie împotriva radiaţiilor,

727

728

729

Inhibarea carcinogenezei, 729

Aplicaţii clinice, 729

Activitate adaptogenă la indivizi sănătoşi, 729

Activitatea adaptogenă în statele bolnave, 729

Dozaj, 730

Toxicologie, 730

Interacţiuni medicamentoase, 730

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Raportul fitochimic iniţial despre eleutero a fost publicat în 1965 de membrii Institutului de Substanţe Biologic Active din Vladivostok, Rusia.1 Şapte compuşi, numiţi eleuterozide A-G, au fost izolaţi dintr-o fracţiune activă fiziologic a extractului metanolic de eleutero. Conţinutul total de eleuterozid al rădăcinii variază de la 0,6% la 0,9%, iar conţinutul tulpinilor variază de la 0,6% la 1,5%. Raportul eleuterozidelor A-G obţinute este de aproximativ 8:30:10:12:4:2:1, respectiv. Figura 87-1 ilustrează structura unui tip cheie de constituent. Tabelul 87-1, modificat din recenziile despre eleuthero, rezumă ceea ce se ştie în prezent despre componentele E. senticosus.1 Este important să recunoaştem că analiza cromatografică în strat subţire a arătat că ginsenozidele caracteristice Panax sp. (Ginsenguri americane, chinezeşti, coreene, japoneze) nu sunt prezente în rădăcinile E. senticosus.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Plantele de ginseng, membre ale familiei Araliaceae, inclusiv E. senticosus, sunt printre cele mai vechi şi apreciate dintre toate ierburile medicinale. Utilizarea lor în medicina pe bază de plante chineză datează de mai bine de 4000 de ani.1,2 Referinţele din documentele antice la membrii familiei Araliaceae sunt imprecise, dând naştere unor confuzii în interpretarea modernă. Cu toate acestea, chinezii au crezut de mult timp că utilizarea regulată a eleuthero creşte longevitatea, îmbunătăţeşte sănătatea generală şi apetitul şi restabileşte memoria.

Ruşii au o istorie separată a eleuthero-ului şi chiar au susţinut, în ciuda unei lungi istorii de utilizare de către herbalistii chinezi (referinţele datează din 2000 î.Hr.), că „Eleutherococcus nu era cunoscut în medicina populară orientală". Istoria rusă a eleuthero începe în 1855

când o pereche de oameni de ştiinţă ruşi, CI Maximovich şi LI Shrenk, au călătorit de la Sankt Petersburg până în regiunea Ussuri din Rusia, pe râul Amur. În această zonă, Maximovich a observat un desiş vast de plante neobişnuite, cu frunze asemănătoare castanului de cal şi lăstari tineri asemănătoare cu ginsengul. Imposibil

FIGURA 87-1 Eleuterozid B.

TABELUL 87-1 Compuşi găsiţi în Eleutherococcus Senticosus

Modificat din Davydov M, Krikorian AD. Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) ca adaptogen: o privire mai atentă. J Ethnopharmacol 2000;72:345-393.

pentru a identifica planta, cei doi oameni de ştiinţă au adus mostre la Sankt Petersburg pentru clasificare. Plantei i s-a dat numele de gen Eleuthero, sau „arbust cu fructe de pădure libere", şi numele speciei de senticosus, care înseamnă „spinoasă" în latină.

Abia la mijlocul secolului al XX-lea eleuthero a fost din nou „descoperit", când oamenii de ştiinţă ruşi au început să investigheze substanţele care produc o „stare de rezistenţă nespecifică" în organism. Substanţele cu acest efect au fost denumite adaptogene. În 1958, Brekhman a descris un adaptogen după cum urmează1,3:

Trebuie să fie inofensiv şi să provoace tulburări minime în funcţiile fiziologice ale unui organism.

Trebuie să aibă o acţiune nespecifică (adică, ar trebui să crească rezistenţa la influenţele adverse ale unei game largi de factori fizici, chimici şi biochimici).

Are de obicei o acţiune de normalizare, indiferent de direcţia stării patologice (acţiune alterativă).

Cercetările lui Brekhman cu adaptogeni au început cu P. ginseng, deoarece acesta era cel mai cunoscut adaptogen natural. După ce a confirmat acţiunea adaptogenă a panaxului în studiile umane, Brekhman a început să caute o alternativă la această plantă din cauza dificultăţii şi a cheltuielilor pentru obţinerea panaxului. Iniţial, toate cele şase specii de Araliaceae originare din Rusia au fost investigate, iar eleuthero s-a dovedit a fi cel mai promiţător. Numeroase studii (in vivo, in vitro şi studii umane) au fost efectuate de la sfârşitul anilor 1950, aproape toate în Uniunea Sovietică. Acestea nu sunt menţionate aici deoarece nu sunt traduse şi nu sunt disponibile pe scară largă. În schimb, sunt citate articole de recenzie şi articole originale în limba engleză.1-7

După cum am menţionat mai devreme, o serie de studii experimentale şi clinice au demonstrat că eleuthero posedă proprietăţi adaptogene (adică capacitatea de a creşte rezistenţa nespecifică a corpului la stres, oboseală şi boală). Cercetările experimentale şi clinice suplimentare sprijină alte aplicaţii terapeutice ale E. senticosus.

Activitate adaptogenă

O caracteristică importantă a unui adaptogen este capacitatea sa de a se „normaliza", indiferent de direcţia patologiei. S-a descoperit că E. senticosus face următoarele în modelele experimentale:

Impiedica hipertrofia suprarenală indusă de hormonul adrenocorticotrop şi atrofia suprarenală indusă de cortizon

Impiedica hipertrofia tiroidiana indusa de tiroidina si atrofia glandei tiroide indusa de 6-metiltiouracil

Reduce nivelul de glucoză din sânge în hiperglicemia alimentară şi suprarenală şi creşte nivelul de glucoză în hipoglicemia indusă de insulină

Reduce leucocitoza indusă de administrarea parenterală a laptelui, precum şi leucopenia indusă de endotoxine

Reduce eritrocitoza indusă de nitrat de cobaltos şi eritropenia indusă de fenilhidrazină

Acestea sunt rezumate în Tabelul 87-2. Rezultate similare au fost obţinute cu P. ginseng (vezi capitolul 110). După cum este evident din discuţia despre activităţile adaptogene ale eleuthero, acesta împărtăşeşte multe caracteristici cu P. ginseng. Pe lângă activităţile adaptogene, eleuthero, precum panaxul, s-a dovedit că face următoarele1:

Creşterea rezistenţei la infecţii la animale

Reduce biosinteza colesterolului hepatic

Creşterea capacităţii de reproducere şi a numărului de spermatozoizi la tauri

Posedă activitate antioxidantă semnificativă

Stimulează sinteza ADN-ului şi enzimele de reparare celulară

TABELUL 87-2 Anomalii normalizate de Eleutherococcus senticosus

ACTH, hormon adrenocorticotrop.

Controlul stresului

O altă acţiune importantă a adaptogenilor este inhibarea fazei de alarmă a reacţiei de stres. Eleuthero a arătat o acţiune similară cu ginseng-ul P în experimente menite să demonstreze o acţiune antialarmă. În mod specific, sa demonstrat că eleuthero creşte timpul de înot al şobolanilor, reduce activarea cortexului suprarenal ca răspuns la stres (reacţie în faza de alarmă) şi previne involuţia timică şi limfatică indusă de stres.1-6.

Protecţie împotriva radiaţiilor

Pe lângă activitatea sa adaptogenă confirmată, eleuthero a demonstrat, de asemenea, atât acţiuni protectoare, cât şi terapeutice la animalele expuse atât la radiaţii cu raze X unice, cât şi prelungite. Într-un studiu, s-a descoperit că atât E. senticosus, cât şi P ginseng dublează durata de viaţă a şobolanilor expuşi la radiaţii prelungite (doze totale de 1620 până la 7000 rads). Când eleuthero a fost combinat cu antibiotice, durata de viaţă a şobolanilor iradiaţi (doza totală de 3000 rads în 60 de zile) a crescut de trei ori.

Aceste rezultate sugerează că eleuthero poate fi benefic în protejarea împotriva radiaţiilor dăunătoare şi ca ajutor adjuvant în terapia cu radiaţii în oncologie. Ultima sugestie este susţinută în continuare de studiile despre eleuthero care au demonstrat o inhibare a carcinogenezei.

Inhibarea carcinogenezei

S-a demonstrat că preparatele cu eleuthero inhibă o serie de tipuri de cancer în studiile experimentale pe animale. In vitro, a crescut fagocitoza Candida albicans de către granulocite şi monocite de la donatori sănătoşi cu 30% până la 45%.8,9 Studiile in vitro au arătat că extractul întreg fluid etanolic de E. senticosus ar putea induce şi creşte producţia de interleukină-1 şi interleukină-6, dar nu şi interleukină-2.10

P APLICAŢII CLINICE

Activitate adaptogenă la indivizi sănătoşi

Un extract fluid (33% etanol) de rădăcină de E. senticosus a fost administrat la peste 2200 de subiecţi umani în studiile clinice efectuate în Rusia menite să evalueze efectele „adaptogene” ale eleuthero. Datele au indicat că eleuthero a avut următoarele efecte:

Creşterea capacităţii oamenilor de a rezista la multe condiţii fizice nefavorabile (de exemplu, căldură, zgomot, mişcare, creşterea sarcinii de lucru, exerciţii fizice, decompresie)

Vigilenţă mentală şi putere de muncă crescute

Am îmbunătăţit calitatea muncii în condiţii stresante şi am îmbunătăţit performanţa atletică

Subiecţii de sex masculin şi feminin aveau vârste cuprinse între 19 şi 72 de ani. Dozele de extract fluid (33% etanol) au variat de la 2 la 16 ml, de una până la trei ori pe zi, pentru perioade de până la 60 de zile consecutive.

Rezultatele cercetărilor din afara Rusiei au fost mixte, cu puţine dovezi care să susţină că eleuthero îmbunătăţeşte performanţa fizică la sportivi.11'13

Activitate adaptogenă în statele de boală

Un extract fluid (33% etanol) de rădăcină de E. senticosus a fost administrat la peste 2200 de subiecţi umani cu diferite boli, inclusiv angină, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, pielonefrită acută, diferite tipuri de nevroze, traumatisme craniocerebrale acute, boli de inimă reumatice, bronşită cronică şi cancer.1

Eleuthero a părut a fi eficient în afecţiunile aterosclerotice, aşa cum demonstrează capacitatea sa de a scădea nivelul crescut de colesterol seric şi de protrombină, de a reduce tensiunea arterială şi de a elimina simptomele anginoase la subiecţii umani. Acţiunea sa asupra tensiunii arteriale a fost cu adevărat adaptogenă, deoarece s-a demonstrat că eleuthero creşte şi tensiunea arterială la subiecţii cu hipotensiune arterială.1

Efectul său în reglarea tensiunii arteriale ar putea indica o îmbunătăţire a funcţiei renale; s-a demonstrat că pacienţii cu pielonefrită acută cărora li s-a administrat extract de eleutero au avut o capacitate renală crescută, măsurată printr-o secreţie crescută de roşu de fenol.1

Eleuthero pare să aibă o anumită acţiune psihotropă, deoarece sa dovedit eficient în tratamentul diferitelor tulburări psihologice. Eleuthero a demonstrat constant o capacitate de a-şi creşte sentimentul de bunăstare, indiferent de plângerea psihologică (de exemplu, insomnie, ipohondrie, diverse nevroze). O posibilă explicaţie a acestui efect este echilibrul îmbunătăţit al aminelor biogene, inclusiv serotonina, dopamina, norepinefrina şi epinefrina, deoarece extractul de eleuthero administrat la şobolani s-a dovedit că creşte conţinutul de amine biogene în creier, suprarenale şi urină.1

Datele sunt insuficiente pentru a evalua pe deplin acţiunea eleuthero-ului în alte stări de boală. Cu toate acestea, trebuie reţinut că un adaptogen este nespecific în acţiunea sa şi posedă o acţiune normalizatoare indiferent de direcţia modificărilor faţă de normele fiziologice.

P DOZARE

Doza standard de extract fluid (33% etanol) din rădăcinile de E. senticosus utilizată în majoritatea studiilor a variat de la 2 la 4 ml (până la 16 ml), de una până la trei ori pe zi, pentru perioade de până la 60 de zile consecutive. În regimurile de dozare multiple, există de obicei un interval de 2 până la 3 săptămâni între cure.1,4

Dozele sunt după cum urmează:

Rădăcină uscată: 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 10 până la 20 ml

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (20:1): 100 până la 200 mg

P TOXICOLOGIE

Studiile de toxicitate la animale au demonstrat că extractele de eleutero sunt practic netoxice. Doza letală medie a extractului de etanol 33% de eleuthero este de 14,5 ml/kg la șoareci și mai mare de 20 ml/kg la șobolani. Nu a fost observată nicio toxicitate pe termen lung când a fost administrată la șobolani o doză zilnică de 5 ml/kg de extract fluid. Teratogenitatea a fost studiată la trei specii (șobolani, iepuri și nurci), fără efecte adverse observate.

În studiile clinice la om, s-a demonstrat că extractele de eleuthero (33% etanol) în intervalul de dozaj recomandat au fost bine tolerate, iar efectele secundare au fost rare. Câteva studii au găsit efecte secundare ușoare la doze mai mari (4,5 până la 6 ml de trei ori pe zi) atunci când sunt utilizate pe perioade lungi (60 de zile). Simptomele au inclus insomnie, iritabilitate, melancolie și anxietate. Dureri pericardice, dureri de cap, palpitații și creșteri ale tensiunii arteriale au fost raportate la indivizii cu boală reumatică a inimii.1 Aceste simptome s-au datorat probabil efectelor stimulatoare ușoare ale eleuthero-ului și, deși nu sunt grave, au indicat necesitatea scăderii dozei sau a permite o perioadă de eliminare, sau ambele.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Un studiu clinic la oameni sănătoși a indicat că este puțin probabil ca extractele de eleutero în dozele recomandate în general să modifice nivelurile medicamentelor dependente în principal de căile CYP2D6 sau CYP3A4 pentru eliminare. utilizarea simultană cu digoxină necesită supraveghere medicală atentă și monitorizarea regulată a nivelului de digoxină din sânge.

REFERINȚE

Ben-Hur E, Fulder S. Efectul saponinelor Panax ginseng și Eleutherococcus senticosus asupra supraviețuirii celulelor de mamifere cultivate după radiații ionizante. Am J Chin Med. 1981;9:48-56.

Windfeuer A, Mayerhofer D. Efectele preparatelor din plante asupra funcțiilor celulare în apărarea organismului. Arzneimittelforschung. 1994;44:361-366: [germană].

Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, et al. Acţiune imunostimulatoare a polizaharidelor (heteroglicanilor) din plantele superioare. Arzneimittelforschung. 1985;35:1069-1075: [germană].

Steinmann GG, Esperester A, Joller P. Efectele imunofarmacologice in vitro ale extractelor de Eleutherococcus senticosus. Arzneimittelforschung. 2001;51:76-83.

Gaffney BT, Hugel HM, Rich PA. Efectele Eleutherococcus senticosus şi Panax ginseng asupra indicilor hormonilor steroidieni ai stresului şi a numărului de subseturi de limfocite la sportivii de anduranţă. Life Sci. 2001;70:431-442.

Szolomicki J, Samochowiec L, Wojcicki J, şi colab. Influenţa componentelor active ale Eleutherococcus senticosus asupra apărării celulare şi a aptitudinii fizice la om. Phytother Res. 2000;14:30-35.

Eschbach LF, Webster MJ, Boyd JC, et al. Efectul ginsengului siberian (Eleutherococcus senticosus) asupra utilizării substratului şi a performanţei. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10:444-451.

Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD şi colab. Efectele ginsengul siberian (Eleutherococcus senticosus) asupra activităţii CYP2D6 şi CYP3A4 la voluntari normali. Drug Metab Dispos. 2003;31:519-522.

McRae S. Niveluri serice crescute de digoxină la un pacient care ia digoxină şi ginseng siberian. CMAJ. 1996;155:293-295.

Specii Ephedra

Michael T. Murray, ND şi Joseph E. Pizzorno, ND

Ephedra sinica (familia: Ephedraceae)

Nume comune: efedra chinezească, Ma Huang, brad comun chinezesc

Specii înrudite:

Ephedra distachya (efedra europeană)

Ephedra trifurca sau Ephedra viridis (ceai de deşert)

Ephedra nevadensis (ceai mormon, nota de cay, canutillo, ceai de curvie, tapopote, ceai de teamster)

Ephedra americana (efedra americană)

Ephedra gerardiana (efedra pakistaneză)

P DESCRIERE GENERALĂ

Ephedra spp. sunt arbuşti erecţi, ramificaţi, care se găsesc în deşerturi sau regiuni aride din întreaga lume. Arbuştii de 1,5 până la 4 picioare cresc de obicei pe pante uscate, stâncoase sau nisipoase. Multe ramuri subţiri, galben-verzui ale efedrei au două solzi mici de frunze la fiecare nod. Conurile mature, cu seminţe duble, sunt vizibile toamna.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Analiza chimică a tulpinilor şi ramurilor Ephedra spp. concentrat pe conţinutul lor de alcaloizi. În Ephedrea sinica, conţinutul total de alcaloizi poate fi de până la 3,3%, dintre care 40% până la 90% fiind efedrina. Alcaloizii rămaşi sunt în primul rând pseudoefedrina şi norpseudoefedrina.1,2 La E. gerardiana, conţinutul de alcaloizi variază, de obicei, de la 0,8% la 1,4%, aproximativ jumătate de efedrin şi jumătate de alcaloizi (de exemplu, pseudoefedrina, ^-metilefedrina, norephedrin, norephedrin sau norephedrine).

În funcţie de specie, de părţile utilizate (aeriană, tulpină, frunză sau o combinaţie de tulpină şi frunză), de recoltare şi de tehnicile de extracţie, conţinutul de alcaloizi al produselor efedra disponibile comercial variază considerabil. Într-o serie de studii, conţinutul de alcaloizi din produsele pe bază de efedra a variat de până la cinci ori, diferite mărci prezentând diferenţe de la lot la lot variind de la 44% la 260%. Deşi unele produse au enumerat conţinutul de efedrin pe etichetă, multe nu au făcut-o. În plus faţă de variaţiile conţinutului de alcaloizi, produsele comerciale cu efedra conţineau de obicei alte substanţe botanice foarte active, inclusiv nucă de cola, guarana şi sunătoare, precum şi mulţi contaminanţi (de exemplu, metale grele).3,4

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

E. sinica a fost folosită în scopuri medicinale în China începând cu aproximativ 2800 î.Hr. Ma Huang (tulpina şi ramura) a fost folosită în principal în tratamentul

răceală comună, astm, febra fânului, bronşită, edem, artrită, febră, hipotensiune arterială şi urticarie.1

Chinezii credeau că efectul rădăcinii şi rizomului (Ma Huanggen) este opusul tulpinii şi ramurilor şi au limitat utilizarea acestuia la tratamentul transpiraţiei nocturne abundente.1 De atunci au fost izolate două principii hipotensive (efedradină A şi B) din rădăcina de efedra, împreună cu un compus hipertensiv (1-tirozină betaină sau maokine).

Interesul medicinei occidentale pentru efedra a început în 1923 odată cu demonstrarea că alcaloidul izolat efedrina poseda o serie de efecte farmacologice. Efedrina a fost sintetizată în 1927 şi de atunci a fost utilizată pe scară largă pentru afecţiuni clinice în care sunt dorite efecte simpatomimetice.3

După ce suplimentele alimentare care conţin efedra au fost legate de o rată ridicată de efecte secundare grave şi de un număr de decese, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a interzis vânzarea suplimentelor care conţin efedra pe 12 aprilie 2004.

Cu toate acestea, această interdicţie nu este lipsită de controverse (vezi secţiunea „Toxicologie”).

FARMACOLOGIE

Farmacologia efedrei se concentrează pe conţinutul său de efedrină. Efedrina şi pseudoefedrina au fost investigate pe scară largă şi sunt utilizate pe scară largă atât în medicamentele prescrise, cât şi în cele fără prescripţie medicală (OTC) pentru astm, febra fânului şi rinită. În 1973, peste 20 de milioane de reţete conţineau unul dintre aceşti alcaloizi. În 2000, efedra a fost găsită în cel puţin 200 de produse OTC şi s-a estimat că în acel an au fost consumate până la două până la trei miliarde de doze în Statele Unite.

Efedrina

Acţiunea farmacologică de bază a efedrinei este aceea a unui simpatomimetic. Efedrina stimulează atât receptorii a- şi Ş-adrenergici, cât şi eliberarea de norepinefrină. Efedrina are multe acţiuni farmacologice cu epinefrina, deşi efedrina este mult mai puţin activă. De asemenea, efedrina diferă de epinefrină prin capacitatea sa de a fi absorbită pe cale orală, durata mai lungă de acţiune şi efectul său mai pronunţat asupra sistemului nervos central (SNC). Efectele efedrinei asupra SNC sunt similare cu cele ale amfetaminelor, dar, din nou, sunt mult mai puţin puternice.1-4 Figura 88-1 ilustrează structura sa chimică.

Efectele cardiovasculare ale efedrinei sunt, de asemenea, similare cu cele ale epinefrinei. Creşte atât tensiunea arterială diastolică, cât şi cea sistolică, debitul cardiac şi ritmul cardiac, dar pentru o perioadă mai lungă (de aproximativ 10 ori). La fel ca epinefrina, efedrina creşte fluxul sanguin coronarian, cerebral şi muscular în detrimentul fluxului sanguin renal şi splanhnic.1'5

Relaxarea muşchilor bronşici indusă de efedrina este mult mai mică decât epinefrina, dar, din nou, durata de acţiune este mult mai mare. Alţi muşchi netezi, cu excepţia uterului uman, sunt în general afectaţi de efedrina în

CH3

eu

HOCHCH2NHCH3

FIGURA 88-1 Efedrina.

în acelaşi mod (relaxare uşoară) ca epinefrina. Efedrina relaxează uterul uman, unde efectele epinefrinei sunt mai complexe.1'4

S-a demonstrat că extractele de efedra inhibă complementul in vitro şi s-a descoperit că o reţetă medicinală din plante medicinale chinezeşti, Makyo-kanseki-to, inhibă activitatea ciclică a adenozinei monofosfatului.6,7

Principalele efecte adverse ale efedrinei sunt stimularea SNC, greaţa, tremorurile, tahicardia şi retenţia urinară.1,2

Calea principală de eliminare a efedrinei este ca medicamentul nemodificat în urină. Timpul mediu de înjumătăţire este de 6 ore, deşi acidificarea urinei scade considerabil timpul de înjumătăţire. Alcalinizarea creşte timpul de înjumătăţire.8,9

Pseudoefedrina

Pseudoefedrina prezintă o activitate bronhodilatatoare similară cu efedrina, dar are efecte presoare, cardiace şi SNC mai slabe. Pseudoefedrina este adesea recomandată faţă de efedrina în tratamentul astmului cronic, deoarece are mai puţine efecte secundare.

Pseudoefedrina a demonstrat, de asemenea, efecte antiinflamatorii semnificative în diferite modele experimentale.8'10 Alţi alcaloizi efedra, inclusiv efedrina, au prezentat şi ei activitate antiinflamatoare, deşi la o potenţă mult mai mică. Deoarece efectul antiinflamator al pseudoefedrinei este în esenţă identic la şoarecii normali şi suprarenale, activitatea antiinflamatoare nu este exercitată prin intermediul glandelor suprarenale. În schimb, se pare că activitatea antiinflamatoare a pseudoefedrinei şi a altor alcaloizi efedra se datorează inhibării sintezei prostaglandinei E2.

Ajutor pentru pierderea în greutate

Atât în studiile pe oameni, cât şi pe animale, s-a demonstrat că efedrina promovează pierderea în greutate.2,11-19 Deşi efedrina a demonstrat un efect anorectic11, principalul său mecanism de promovare a scăderii în greutate pare să fie creşterea ratei metabolice a ţesutului adipos.11-16 Prin urmare, efectele de reducere a greutăţii ale efedrei sunt cele mai semnificative la acei indivizi cu o rată metabolică scăzută. metilxantine, cofeina si teofilina, precum si aspirina,13-18,20 care potenteaza actiunea efedrinei si a altor compusi efedra.

Într-un studiu pe animale, când efedrina a fost utilizată singură, a rezultat o scădere cu 14% a greutăţii corporale şi o scădere cu 42% a grăsimii corporale. Cu toate acestea, atunci când a fost utilizat în combinaţie cu cofeină sau teofilină, scăderile au fost de 25% şi, respectiv, 75%.14 Cu toate acestea, atunci când cofeina sau teofilina au fost utilizate singure, nu a existat o pierdere semnificativă a greutăţii corporale. Motivul scăderii mai mari a greutăţii corporale este rata metabolică crescută şi degradarea celulelor adipoase promovate de efedrin şi îmbunătăţite de cofeină şi teofilină.

Se recomanda ca, pentru metilxantine, Camellia sinensis (ceai verde) sau extracte de Cola sp. să fie folosit mai degrabă decât cafeaua sau ceaiul negru.

Unul dintre studiile mai bine concepute privind utilizarea unei combinaţii de efedrină/cofeină a determinat siguranţa şi eficacitatea unui supliment pe bază de plante care conţine Ma Huang (90 mg/zi efedrină) şi nucă de cola (192 mg/zi cofeină) administrate subiecţilor timp de 6 luni pentru pierderea în greutate. Un total de 167 de subiecţi au fost randomizaţi pentru a primi fie o combinaţie placebo, fie o combinaţie de efedrină/cofeină.

Subiecţii au fost monitorizaţi în primul rând pentru modificări ale tensiunii arteriale, ale funcţiei inimii şi ale greutăţii corporale. Pe lângă aceşti parametri, au fost studiate compoziţia corpului şi modificările metabolice. Rezultatele acestui studiu au demonstrat efecte benefice semnificative asupra greutăţii corporale, grăsimii corporale şi lipidelor din sânge ale suplimentului pe bază de plante la bărbaţii şi femeile supraponderali care erau altfel sănătoşi. Tratamentul pe bază de plante versus placebo a scăzut greutatea corporală (-5,3 vs -2,6 kg), grăsimea corporală (-4,3 vs -2,7 kg) şi colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (-8 vs 0 mg/dL) şi a crescut colesterolul cu lipoproteine cu densitate mare (+2,7 vs -0,3 mg/dL; P = 0,004). Amestecul de efedrină/cofeină a produs mici modificări ale variabilelor tensiunii arteriale (+3 până la -5 mm Hg) şi a crescut ritmul cardiac (4 ± 9 bătăi/min), dar aritmiile cardiace nu au fost crescute. În comparaţie cu tratamentul placebo, suplimentul pe bază de plante nu a produs reacţii adverse şi doar efecte secundare minime în concordanţă cu acţiunea stimulatoare cunoscută a efedrinei şi a cofeinei (de exemplu, gură uscată, insomnie).19

p TOXICOLOGIE

Efedra poate produce în mod evident aceleaşi efecte secundare ca şi efedrina (de exemplu, creşterea tensiunii arteriale şi a ritmului cardiac, insomnie, anxietate).

Comitetul consultativ de revizuire al FDA privind medicamentele fără prescripţie medicală a recomandat ca efedrina să nu fie luată de pacienţii cu boli de inimă, hipertensiune arterială, boli tiroidiene, diabet sau dificultăţi la urinare din cauza măririi glandei prostatei. Nici efedrina nu trebuie utilizată la pacienţii trataţi cu medicamente antihipertensive sau antidepresive.

Femeile însărcinate ar trebui să evite, de asemenea, utilizarea efedrei şi a efedrinei. Efedrina administrată la embrioni de pui a dus la teratogenitate cardiovasculară şi embriotoxicitate la doze de până la 1 pmol/ou.21 Efectul teratogen al efedrinei este potenţat de cafeină.22 Probabil că această activitate a efedrinei este rezultatul producţiei de nitrozamine.23 alcaloizi.24,25

Un motiv cheie pentru care FDA a emis interzicerea produselor cu efedra a fost cantitatea enormă (mai mult de 2000) de rapoarte de evenimente adverse (AER) depuse la FDA legate de utilizarea suplimentelor care conţin alcaloizi efedra.26,27 Cu toate acestea, atunci când Consiliul pentru Nutriţie Responsabilă a studiat AER-urile depuse la FDA, a constatat că nu conţineau informaţii complete. 81% dintre rapoarte nu au fost furnizate informaţii despre aportul zilnic total de efedra.28 Din cele 1173 de rapoarte, 121 au fost selectate pentru evaluare ulterioară. Din cele 121 de cazuri selectate, 47 au fost considerate a conţine evenimente adverse grave, inclusiv 15 cazuri de accident vascular cerebral şi simptome asemănătoare accidentului vascular cerebral, 13 cazuri de convulsii, 15 cazuri de stop cardiac şi 2 cazuri de persoane care s-au prăbuşit.

Din cele 121 de cazuri selectate, au existat 8 raportări de deces: 6 au fost cardiovasculare, 1 a avut loc într-un accident de maşină şi 1 a fost un avort spontan. Dintre cele şase decese

legate de boli cardiovasculare, cinci au fost bărbaţi şi unul femeie. Toţi cei cinci bărbaţi care au murit din cauza problemelor cardiovasculare foloseau suplimente alimentare care conţin efedra ca îmbunătăţitor al performanţei atletice. În plus, patru dintre cei cinci foloseau simultan şi alte produse de îmbunătăţire a performanţei, cum ar fi cofeina; prin urmare, decesele lor nu pot fi atribuite direct utilizării efedrei. Raportul a concluzionat că, după o examinare amplă a acestor AER, nu a fost posibil să se determine în mod concludent dacă au existat efecte toxicologice neaşteptate din cauza efedrei conţinute în suplimentele alimentare numai pe baza informaţiilor prezentate în AER.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

După cum am menţionat mai devreme, efedrina nu trebuie luată de pacienţii cu boli de inimă, hipertensiune arterială, boli tiroidiene, diabet sau dificultăţi la urinare din cauza măririi glandei prostatei. Nici efedrina nu trebuie utilizată la pacienţii trataţi cu medicamente antihipertensive sau antidepresive. Efedrina va potenţa alte medicamente stimulatoare/simpatomimetice şi probabil va contracara antihipertensive.

REFERINŢE

Chang HM, dar PP. Farmacologia şi aplicaţiile materiei medicale chinezeşti. Philadelphia: World Scientific; 1986:1119-1124.

Abourashed EA, El-Alfy AT, Khan IA şi colab. Ephedra în perspectivă - o revizuire curentă. Phytother Res. 2003;17:703-712.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Conţinut versus afirmaţii de pe etichetă în suplimentele alimentare care conţin efedra. Am J Health Syst Pharm. 2000;57:963-969.

Haller CA, Duan M, Benowitz NL, et al. Concentraţiile de alcaloizi efedra şi cofeină în suplimentele alimentare comerciale. J Anal Toxicol. 2004;28:145-151.

White LM, Gardner SF, Gurley BJ şi colab. Farmacocinetica şi efectele cardiovasculare ale ma-huang (Ephedra sinica) la adulţii normotensivi. J Clin Pharmacol. 1997;37:116-122.

Ling M, Piddlesden SJ, Morgan BP. O componentă a plantei medicinale efedra blochează activarea în căile clasice şi alternative ale complementului. Clin Exp Immunol. 1995;102:582-588.

Nikaido T, Iizuka S, Okada N, et al. Studiul prescripţiei medicinale chinezeşti pe bază de plante cu activitate inhibitoare a enzimelor. VI. Studiul makyo-kanseki-to cu adenozin 3',5'-monofosfat fosfodiesteraza ciclică. Yakugaka Zasshe. 1992;112:124-128: [Japoneză].

Wilkinson GR, Beckett AH. Metabolismul de absorbţie şi excreţia efedrinelor la om. I. Influenţa pH-ului urinar şi a volumului de urină. J Pharmacol Exp Ther. 1968;162:139-147.

Pickup ME, May CS, Sendagire R, et al. Farmacocinetica efedrinei după administrarea orală la astmatici care primesc tratament acut şi cronic. Br J Clin Pharmacol. 1976;3:123-134.

Hikino H, Konno C, Takata H şi colab. Principiul antiinflamator al plantelor efedra. Chem Pharm Bull. 1980;28: 2900-2904.

Kasahara Y, Hikino H, Tsuru S, et al. Acţiuni antiinflamatorii ale efedrinelor în inflamaţiile acute. Planta Med. 1985;54:325-331.

Zarrindast MR, Hosseini-Nia, Farnoodi F. Efectul anorectic al efedrinei. Gen Pharmacol. 1987;18:559-561.

Astrup A, Madsen J, Holst JJ, et al. Efectul tratamentului cronic cu efedrina asupra utilizării substratului, a activităţii simpatoadrenale şi a cheltuielilor în timpul termogenezei induse de glucoză la om. Metabolism. 1986;35:260-265.

Bailey CJ, Thornburn CC, Flatt PR. Efectele efedrinei şi atenolului asupra dezvoltării obezităţii şi diabetului la şoarecii ob/ob. Gen Pharmacol. 1986;17:243-246.

Dulloo AG, Miller DS. Proprietăţile termogenice ale amestecurilor de efedrină/metilxantină: studii pe animale. Am J Clin Nutr. 1986;43:388-394.

Pasquali R, Cesari MP, Melchionda N,

et al. Efedrina promovează scăderea în greutate la femeile obeze cu energie redusă? Int J Obezitate. 1987;11:163-168.

Miller DS. Un studiu controlat folosind efedrina în tratamentul obezităţii. Int J Obezitate. 1986;10:159-160.

Dulloo AG, Miller DS. Aspirina ca promotor al termogenezei induse de efedrina: utilizare potenţială în tratamentul obezităţii. Am J Clin Nutr. 1987;45: 564-569.

Boozer CN, Daly PA, Homel P, et al. Efedra/cofeină pe bază de plante pentru pierderea în greutate: un studiu randomizat de siguranţă şi eficacitate de 6 luni. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:593-604.

Daly PA, Krieger DR, Dulloo AG şi colab. Efedrina, cofeina si aspirina. Siguranţa şi eficacitatea în tratamentul obezităţii umane. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;17(supliment 1):S73-S78.

Kalix P. Farmacologia alcaloizilor psihoactivi din efedra şi catha. J Etnofarmacol. 1991;32:201-208.

Nishikawa T, Bruyere Jr HJ, Takagi Y, et al. Teratogenitatea cardiovasculară a efedrinei la embrionii de pui. Toxicol Lett. 1985;29:59-63.

Nishikawa T, Bruyere Jr HJ, Gilbert EF şi colab. Potenţarea efectelor cofeinei asupra teratogenităţii cardiovasculare a efedrinei la embrionii de pui. Toxicol Lett. 1985;29:65-68.

Alwan SM, Al-Hindawi MK, Abdul-Rahman SK şi colab. Producerea de nitrozamine din efedrina, pseudoefedrina si extracte de efedra foliata in conditii fiziologice. Rac Lett. 1986;31:221-226.

Sever PS, Dring LG, Williams RT. Metabolismul (-)-efedrinei la om. Eur J Clin Pharmacol. 1975;9:193-198.

Soni MG, Carabin IG, Griffiths JC, et al. Siguranţa efedrei: lecţii învăţate. Toxicol Lett. 2004;150:97-110.

Schulman S. Abordarea riscurilor potențiale asociate cu utilizarea efedra: o revizuire a eforturilor recente. Public Health Rep. 2003;118:487-492.

Consiliul pentru Nutriție Responsabilă. Evaluarea siguranţei şi determinarea unei limite superioare tolerabile pentru efedra. Cantox Health Sciences International. 2000: 1-169.

Specie Epilobium (Fireweed)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) şi Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Epilobium spp. (familia: Onagraceae)

Sinonim: Chamaenerion spp.

Denumiri uzuale: iarba de foc, iarba de salcie, iarba de salcie mare (Epilobium angustifolium), trandafirul (Epilobium angustifolium), wickup (Epilobium angustifolium); iarbă de salcie cu flori mici (Epilobium parviflorum); Epilobium de mlaştină (Epilobium palustre), wickop (Epilobium palustre), iarbă de salcie de mlaştină (Epilobium palustre)

P DESCRIERE GENERALĂ

Epilobium este un gen de aproximativ 200 de specii care cresc de obicei la latitudini relativ mari sau la altitudini mari.1 Această plantă perenă se găseşte în toate părţile lumii. Are tulpini înalte, erecte şi oarecum lemnoase, de 2 până la 7 picioare înălțime, aglomerate cu frunze lungi, înguste, alternative, care sunt de 2 până la 6 in lungime. Florile sale variază de la lavandă la roz până la carminpurpuriu, iar păstăile sale sunt lungi, înguste şi pline cu semințe de pene.2 Cele mai multe specii au flori mici (de exemplu, Epilobium parviflorum, cunoscută sub numele de iarbă de salcie cu flori mici). Câteva au flori mari (de exemplu, E. angustifolium, cunoscută sub numele de iarbă de salcie mare). În ciuda utilizării termenului „salcie", nu există nicio relație între Epilobium spp. și Salix spp. (salcie).

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Părţile aeriene sunt bogate în flavonoide3 şi flavonol glicozide pe bază de schelete de kaempferol, quercetină şi miricetină.4 Plantele conţin taninuri complecşi precum elagitanini (oenoteina A şi B) şi galotanini5; Ş-sitosterol; triterpene6; şi acizii galic, clorogenic şi elagic.7 La speciile cu flori mici, miricetina este flavonoidul predominant. Speciile cu flori mari au un model de flavonoid complet diferit, predominant izoquercitrina. Planta conţine cel mai mare conţinut de flavonoid miricetin 3-0-Ş-D-glucuronid la scurt timp după înflorire (Figura 89-1).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Fireweed a fost folosită pe scară largă ca medicament şi ca aliment în multe părţi ale lumii. Nativii americani îl foloseau pentru urinare cu arsură, probleme de urinare la bărbaţi, tuse şi dureri de gât, dureri de stomac şi disconfort intestinal, hemoragii intestinale, gastrită, tuberculoză şi ca panaceu pentru durere.8 Era folosit ca cataplasmă pentru furuncule; abcese; carbunculi; vânătăi; răni infectate, tăieturi şi răni; si alte afectiuni ale pielii. Diverse triburi eschimoşi şi siberieni au folosit planta şi pentru a trata rănile.9 Lăstarii tineri erau consumaţi pe scară largă ca hrană şi furaj, la fel ca rădăcinile şi frunzele. Puful de seminţe era folosit pentru a ţese pânzele, a face aţă şi a aprinde focul. Fireweed este numită mjoelke în Scandinavia, o derivaţie a cuvântului lapte, din cauza secolelor de observaţii conform cărora vacile care pasc pe plantă produc mai mult lapte.

Medicii eclectici considerau iarba de foc inegalabilă ca tratament pentru problemele intestinale de vară şi o foloseau şi în alte tipuri de diaree, inclusiv holera infantilă şi dizenteria tifoidă. E. hirsutum a fost folosit în medicina populară egipteană şi europeană pentru a trata inflamaţia, adenomul şi tumorile de prostată.11 Europenii au folosit planta şi pentru a trata eczeme, seboree, alte afecţiuni ale pielii şi tulburări menstruale.12 Planta a fost folosită şi pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată.13

FIGURA 89-1 Quercitrin.

FARMACOLOGIE

Analiza studiilor asupra ierbei de foc este complexă, având în vedere diferenţele subtile dintre specii şi diferenţele în acţiunile extractelor apoase şi alcoolice. În general, majoritatea speciilor de fireweed par să aibă activităţi analgezice, antidiareice, antiinflamatorii, antimicrobiene, antineoplazice şi legate de prostată.

Efect analgezic

Extractele etanolice de E. angustifolium injectate subcutanat au avut un efect analgezic slab asupra şoarecilor în testul cu placă fierbinte, în timp ce efectul său analgezic a fost mai mare decât cel al acetilsalicilatului în testul cu acid acetic.14 La şoareci, un extract de E. hirsutum a avut un efect analgezic comparabil cu morfina şi diclofenac.

Efect antidiareic

Fireweed a arătat efecte antidiareice şi antimotilitate semnificative într-o varietate de modele animale.16

Efect antiinflamator

Extractele apoase de E. angustifolium (40 mg/kg oral) au redus puternic eliberarea de prostaglandine şi edem deprimat in vivo.17 Efectul său asupra edemului a fost echivalent cu indometacina (2 mg/kg). E. parviflorum nu a suprimat edemul şi a avut aproximativ 20% din efectul asupra eliberării de prostaglandine. Miricetin-3-0-Ş-D-glucuronidul izolat a fost de 10 ori mai eficient decât indometacina la inhibarea edemului la şobolani, a fost la fel de eficient în inhibarea biosintezei prostaglandinelor şi a avut un efect antiartritic legat de doză. acid nordihidroguaiaretic. A inhibat în mod dependent de doză agregarea trombocitelor în mod echivalent cu indometacina, dar, spre deosebire de indometacina, nu a indus ulcer gastric. Compusul poate fi mai sigur decât medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, deoarece previne şuntarea arahidonică care are ca rezultat formarea de leucotriene.

Efect antimicrobian

Extractele diluate din iarbă sunt antimicrobiene in vitro.20 E. angustifolium şi E. rosmarinifolium au cel mai larg spectru de acţiune, inhibând bacteriile, drojdiile şi ciupercile. E. angustifolium şi E. hirsutum au inhibat Microsporum canis la concentraţii de până la 10 mcg/mL. Într-un alt studiu, E. angustifolium nu a reuşit să inhibe Aspergillus niger, dar a inhibat oarecum Candida albicans, în timp ce a inhibat puternic Staphylococcus aureus şi Escherichia coli.21

Efect antitumoral

Oenoteina B, izolată din fireweed, a arătat o activitate antitumorală împotriva sarcomului 180 la şoareci şi o anumită selectivitate faţă de celulele canceroase pulmonare şi două linii de cancer de colon, dar nu a avut un efect notabil asupra liniilor de cancer de prostată testate. au fost inhibitori puternici de creştere atunci când au fost testaţi pe diferite linii celulare sensibile la hormoni şi nesensibile la hormoni.

Efect asupra prostatei şi enzimelor prostatice

Extractele din diferite specii de fireweed au inhibat aromataza in vitro.24 Această acţiune a fost atribuită în primul rând oenoteinei A şi B, dar şi alte flavonoide de fireweed au inhibat aromataza. Atât oenoteina A, cât şi B au avut o acţiune inhibitorie considerabil mai mare asupra 5-a-reductazei in vitro decât medicamentul de referinţă finasterida. Extractul apos şi ultrafiltratul de E. angustifolium au avut un efect antiandrogenic la şobolanii intacţi, iar extractul apos a avut un efect proandrogenic la şobolanii castraţi.25 Într-un alt studiu, extractele alcoolice de fireweed nu au reuşit să inhibe 5-a-reductaza, în timp ce extractul apos a prezentat o inhibare semnificativă a compusului B26.

P APLICAȚII CLINICE

Nu au fost găsite studii clinice pe niciuna dintre speciile de fireweed. Acest lucru este regretabil, deoarece studiile preliminare au indicat că fireweed ar putea fi mai eficientă decât medicamente precum finasterida și indometacina, așa cum sa discutat mai devreme. Cercetarea farmacologică existentă susține utilizarea bine stabilită a fireweed în medicina tradițională ca tratament pentru tulburările de prostată și ca medicament topic în diferite afecțiuni ale pielii.

P DOZARE

Dozele pentru fireweed nu sunt bine stabilite. Fireweed se administrează în mod tradițional ca infuzie standard folosind 2 până la 3 linguriță de plantă la 1 cană de apă clocotită, luate după cum este necesar.27 Doza recomandată pentru o tinctură apoasă/alcoolică este de 2 până la 6 ml de trei ori pe zi.

Tincturile apoase/alcoolice par a fi mai eficiente decât tincturile cu o concentrație mare de alcool.28,29 Nu există o standardizare larg acceptată pentru a asigura extracte de iarbă de foc de calitate, deși profilurile de flavonoide pot fi folosite pentru a distinge diferitele specii.

p TOXICOLOGIE

Fireweed nu are efecte toxice cunoscute, iar lipsa sa de toxicitate este subliniată de utilizarea la nivel mondial atât ca hrană, cât și ca furaj. Doza letală medie pentru extractul de etanol injectat la șoareci este de 1,4 g/kg.33

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate cu fireweed.

REFERINȚE

Averett JE, Kerr BJ, Raven PH. Flavonoidele Onagraceae, tribul Epilobieae: Epilobium sect. Epilobiul. Sunt J Bot. 1978;65:567-570.

Moore M. Plante medicinale din Pacific West. Santa Fe, NM: Red Crane Books; 1995:136-138.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Averett JE, Kerr BJ, Raven PH. Flavonoidele Onagraceae, tribul Epilobieae: Epilobium sect. Epilobiul. Sunt J Bot. 1978;65:567-570.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei și aromatazei de către elagitaninele oenoteina A și oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Glowniak K, Zareba S, Kozyra M, et al. P23 steroli și triterpenoizi din Epilobium sp. și alte câteva plante medicinale (poster). Eur J Pharm Sci. 1994;2:124.

Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determinarea oenoteinei B ca principiu activ de inhibare a 5-alfa-reductazei al medicinei populare Epilobium parviflorum. J Nat Prod. 1996;59:490-492.

Moerman DE. Etnobotanica nativilor americani. Portland, OR: Timber Press; 1998:212-213.

Kallman S. [Plantele sălbatice ca hrană și medicină.] Vasteras, Suedia: ICA Bokforlag; 1997:152-155: [suedez].

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. Vol. 1. Sandy OR: Eclectic Medical Publications; 1993:711-712.

Barakat HH, Hussein SAM, Marzouk MS și colab. Metaboliți polifenolici ai Epilobium hirsutum. Phytochem. 1997;46:935-941.

Battinelli L, Tita B, Evandri MG, et al. Activitatea antimicrobiană a Epilobium spp. extracte. Farmaco. 2001;56:345-348.

Hevesi BT, Houghton PJ, Habtemariam S, et al. Efectul antioxidant și antiinflamator al Epilobium parviflorum Schreb. Phytother Res. 2009;23:719-724.

Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, et al. Proprietățile analgezice ale Epilobium angustifolium, evaluate prin testul cu placă fierbinte și testul de contorsionare. Farmaco. 2001;56:341-343.

Pourmorad F, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, et al. Efectul antinociceptiv al extractului metanolic de Epilobium hirsutum. Pakistan J Biol Sci. 2007;10:2764-2767.

Vitali F, Fonte G, Saija A, et al. Inhibarea motilității și secreției intestinale prin extracte de Epilobium spp. la soareci. J Etnofarmacol. 2006;107:342-348.

Hiermann A, Juan H, Sametz W. Influența extractelor de Epilobium asupra biosintezei prostaglandinelor și edemului indus de caragenină al labei de șobolan. J Etnofarmacol. 1986;17:161-169.

Hiermann A, Schramm HW, Laufer S. Activitatea antiinflamatoare a miricetin-3-0-beta-D-glucuronidei și a compușilor înrudiți. Inflamm Res. 1998;47:421-427.

Hiermann A, Reidlinger M, Juan H, et al. [Izolarea principiului antiflogistic de Epilobium angustifolium.] Planta Med. 1991;57:357-360: [germană].

Battinelli L, Tita B, Evandri MG, et al. Activitatea antimicrobiană a Epilobium spp. extracte. Farmaco. 2001;56:345-348.

Rauha JP, Remes S, Heinonen M, et al. Efectele antimicrobiene ale extractelor de plante finlandeze care conţin flavonoide şi alţi compuşi fenolici. Int J Food Microbiol. 2000;56:3-12.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei şi aromatazei de către elagitaninele oenoteina A şi oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Vitalone A, Bordi F, Baldazzi C, et al. Efect anti-proliferativ asupra unei linii celulare epiteliale prostatice (PZ-HPV-7) de către Epilobium angustifolium L. Farmaco. 2001;56:483-489.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei şi aromatazei de către elagitaninele oenoteina A şi oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Hiermann A, Bucar F. Studii ale extractelor de Epilobium angustifolium asupra creşterii organelor sexuale accesorii la şobolani. J Etnofarmacol. 1997;55:179-183.

Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determinarea oenoteinei B ca principiu activ de inhibare a 5-alfa-reductazei al medicinei populare Epilobium parviflorum.

J Nat Prod. 1996;59:490-492.

Moore M. Plante medicinale din Pacific West. Santa Fe, NM: Red Crane Books; 1995:136-138.

Hiermann A, Bucar F. Studii ale extractelor de Epilobium angustifolium asupra creşterii organelor sexuale accesorii la şobolani. J Etnofarmacol. 1997;55:179-183.

Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determinarea oenoteinei B ca principiu activ de inhibare a 5-alfa-reductazei al medicinei populare Epilobium parviflorum.

J Nat Prod. 1996;59:490-492.

Slacanin I, Marston A, Hostettmann K, et al. Izolarea şi determinarea glicozidelor de flavonol din speciile Epilobium. J Cromatol. 1991;557:391-398.

Averett JE, Kerr BJ, Raven PH. Flavonoidele onagraceae, tribul Epilobieae: Epilobium sect. Epilobiul. Sunt J Bot. 1978;65:567-570.

Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibarea 5 alfa-reductazei şi aromatazei de către elagitaninele oenoteina A şi oenoteina B din speciile Epilobium. Planta Med. 1997;63:111-114.

Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, et al. Proprietăţile analgezice ale Epilobium angustifolium, evaluate prin testul cu placă fierbinte şi testul de contorsionare. Farmaco. 2001;56:341-343.

Metabolismul acizilor graşi

Richard S. Lord, PhD, şi J. Alexander Bralley, PhD

O

Deşi un număr tot mai mare de cercetări documentează importanţa critică a acizilor graşi pentru menţinerea sănătăţii, alegerile alimentare comune în societatea modernă nu conduc la niveluri sau echilibre adecvate ale acestor nutrienţi. Ani de asocieri negative ale grăsimilor alimentare cu caloriile, colesterolul şi cancerul au dus la o atitudine publicului larg conform căreia alimentele care conţin grăsimi ar trebui pur şi simplu evitate. Mulţi producători de alimente au profitat de această atitudine modificând conţinutul de grăsimi şi etichetarea, ori de câte ori este posibil, pentru a promova alimente „sărace în grăsimi". Reclamele pentru astfel de alimente insuflă şi mai mult noţiunea că grăsimea alimentară este dăunătoare. Pe fondul zgomotului asupra problemelor în mare parte greşite asociate grăsimilor alimentare, multe probleme au fost create de utilizarea pe scară largă a grăsimilor modificate de către furnizorii de alimente. Indivizii nu simt efectele abuzului de grăsimi alimentare pe termen scurt, din cauza prezenţei multor mecanisme de protecţie care fac ameninţările pentru sănătate din cauza abuzului de grăsimi un proces insidios.

Dietele moderne de fast-food şi cine ambalate tind să fie bogate în grăsimi saturate şi uleiuri hidrogenate şi lipsite de acizi graşi esenţiali (AGE). Acum ştim că cantitatea şi tipul de grăsime din dietă joacă un rol major în menţinerea sănătăţii. Unii acizi graşi saturaţi stimulează formarea colesterolului, dar majoritatea nu.

Vechiul concept de trei AGE a fost înlocuit prin recunoaşterea rolurilor critice pentru acizii graşi polinesaturaţi multipli (PUFA). Grăsimile alimentare oferă simultan principala sursă de energie celulară, controlează trecerea compuşilor în şi din celule, determină integritatea ţesutului nervos şi servesc la formarea de hormoni puternici.

Funcţia hormonală esenţială este mediată de unii acizi graşi speciali care afectează fluxul de energie, diviziunea celulară, răspunsurile imune şi multe alte controale ale corpului. Aceşti acizi graşi critici sunt utilizaţi pentru a produce compuşi puternici specifici ţesuturilor, numiţi eicosanoizi. Figura 90-1 ilustrează diferitele roluri ale acizilor graşi. Acest capitol discută mai multe despre aceste funcţii după ce sunt explicate unele relaţii de bază ale acizilor graşi.

P STRUCTURA SI METABOLISMUL ACIDILOR GRAS

Aproximativ 30 de izomeri structurali şi omologi ai acizilor graşi apar în ţesuturile umane. Ele sunt denumite în diferite moduri, inclusiv cele cu prefixe latine, cum ar fi penta- şi hexa- pentru numărul de atomi de carbon. Acestea sunt denumirile chimice aprobate de Uniunea

Internațională a Chimiștilor Puri și Aplicați. Mulți au și nume comune. Deoarece denumirile comune sunt utilizate pe scară largă în rândul medicilor, ele sunt folosite aici. Tabelul 90-1 oferă un lexicon al termenilor de acizi grași.

Acizii grași care conțin numărul maxim de legături carbon-hidrogen se numesc saturați. Au un randament energetic sau caloric mai mare decât acizii grași nesaturați (UFA) corespunzători. Sunt prezente ca componente majore ale majorității alimentelor și sunt bogate în alimente manufacturate, cum ar fi batoanele de bomboane. Membrii cei mai abundenți în țesuturile umane sunt cei care au 14 (miristic), 16 (palmitic) sau 18 (stearic) atomi de carbon. Procesul de alungire poate fi repetat pentru a produce elemente care au 20, 22 și 24 de atomi de carbon.

Trei familii majore de UFA se găsesc în țesuturile umane: UFA ro-9, ro-6 și ro-3 (sau n-9, n-6 și n-3). PUFA ro-6 și ro-3 sunt definiți de poziția dublei legături cea mai apropiată de gruparea metil terminală a moleculei de acid gras. În familia ro-6, prima legătură dublă are loc între al șaselea și al șaptelea atomi de carbon de la capătul grupării metil al moleculei, în timp ce în familia ro-3, prima dublă legătură are loc între al treilea și al patrulea carbon (Figura 90-2 oferă convenții de denumire).

Seria 2 Eicosanoide (proinflamatorii) COOH

Sânge

Lipoproteinele

Dieta Sinteza Hepatică
Alungire,
Desaturare

Schema mai veche de nume 8 oferă pozițiile tuturor legăturilor duble, numărând de la carbonul carboxil sau numărul 1. Schema w profită de faptul că legăturile duble sunt întotdeauna separate de trei atomi de carbon și oferă pur și simplu lungimea totală și numărul de legături duble separate prin două puncte. Numărul de după simbolul w dă poziția primei duble legături numărând din carbonul w-1.

Acizii grași pot fi sintetizați din acetil coenzima A (CoA) derivată din carbohidrați, proteine și alte surse nonlipidice. Această cale produce acizi grași saturați, predominant acid palmitic (16:0). Acidul palmitic poate fi desaturat, formând acid palmitoleic din clasa W-7 de UFA. Acidul palmitic poate fi, de asemenea, prelungit la acid stearic (18:0) și desaturat pentru a forma acid oleic din clasa W-9. Clasele W-6 și W-3 de UFA sunt derivate din PUFA dietetice. Aceste clase pot fi mai lungi și desaturate. Cu toate acestea, niciuna dintre cele patru clase w

de UFA nu este interconvertibilă. Aceste reacţii pot fi repetate în diferite combinaţii, oferind o gamă de UFA şi saturate pentru utilizarea în funcţiile esenţiale de întreţinere a ţesuturilor.

Enzimele desaturaze funcţionează pentru a plasa legături duble în poziţii de până la nouă atomi de carbon de la capătul carboxil al moleculelor. Când număraţi de la celălalt capăt, poziţia variază, în funcţie de lungimea acidului gras. Astfel, pentru acidul stearic cu 18 atomi de carbon, o desaturază poate forma o legătură dublă nouă atomi de carbon de la capătul carboxil, care este tot nouă atomi de carbon de la capătul metil (18 - 9 = 9). Aceste diferenţe devin importante deoarece tipul de hormoni eicosanoizi care se pot forma ulterior depinde de poziţia primei duble legături de la capătul metil.

Geometria enzimelor desaturaze nu va permite inserarea mai departe de nouă atomi de carbon (8-9) din grupa carboxil. Astfel, acidul linoleic (LA; 8-9, 12) nu poate fi sintetizat la om. Acizii graşi de diferite lungimi de lanţ pot acţiona ca substraturi de desaturază, precum şi cei care posedă deja legături duble în alte poziţii.

TABELUL 90-1 Lexiconul termenilor de acizi graşi

CoA, coenzima A.

Figura 90-3 prezintă produşii 8-9 desaturazei care acţionează asupra a trei acizi graşi saturaţi.

Activitatea enzimelor desaturaze este critică pentru menţinerea raportului dintre componentele saturate şi nesaturate din membranele celulare. Ţesutul tumoral şi celulele transformate de virus au un conţinut mai mare de UFA, în special acid oleic, care creşte în raport cu cantitatea de acid stearic. Astfel de schimbări cresc ratele metabolice ale multor enzime dependente de lipide şi sunt asociate cu o capacitate mai mare de diviziune celulară.1 Persoanele cu tumori recurente pot avea deja prea mult acid oleic în comparaţie cu acidul stearic, iar încurajarea unei diete bogate în ulei de măsline sau alţi UFA puternic poate fi contraindicată.

În ţesuturile plantelor şi animalelor superioare, inserarea de legături duble are ca rezultat întotdeauna geometria cis. Expresia „ulei vegetal parţial hidrogenat” de pe etichetele alimentelor indică faptul că un ulei natural a fost modificat chimic într-un proces care transformă unele

FIGURA 90-2 Convenţii de denumire pentru acizii graşi nesaturaţi.

Saturat Mononesaturat

miristoleic (n-5)

Palmitoleic (n-7)

Oleic (n-9)

FIGURA 90-3 Formarea acizilor graşi mononesaturaţi.

a UFA cis la forma trans. Acidul oleic este schimbat în izomerul său trans, acid elaidic, care este cel mai abundent acid gras trans din majoritatea uleiurilor hidrogenate. În metabolismul uman, grăsimile trans nesaturate se comportă similar grăsimilor saturate, ceea ce înseamnă că acumularea lor tinde să crească riscul de boli de inimă. Efectele adverse ale acizilor graşi trans asupra lipoproteinelor cu densitate mare sau colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă sunt bine documentate în literatura de cercetare medicală.2-4

Este de asemenea suspectată interferenţa cu producţia de eicosanoid, iar cercetările în domeniul riscurilor pentru sănătate ale acizilor graşi trans se accelerează. Nivelurile de acizi graşi trans din membranele celulare sunt determinate de aportul alimentar de uleiuri hidrogenate.5 O persoană care mănâncă o gogoaşă la micul dejun (3,19 g acizi graşi trans), o comandă mică de cartofi prăjiţi la prânz (3,43 g), două linguriţe de margarină pe pâine la cină (1,24 g) şi două prăjituri pentru o gustare totală (1,24 g) pentru o gustare totală de 1,24 g. acizi graşi trans, suficienţi pentru a anula efectele de scădere a colesterolului seric ale unei scăderi a grăsimilor saturate cu 10% din aportul total de energie.6

PUFA dietetice sunt compuse în mare parte din familia o.)-6 (de exemplu, acidul linolenic [LA]), care este abundent în uleiurile de seminţe vegetale, şi din familia m-3 (de exemplu, acidul a-linolenic [ALA]), care este bogat în frunze de legume, seminţe de in, nuci, canola şi modest în uleiul de soia. Atunci când dieta furnizează LA şi ALA adecvate, acestea pot fi utilizate pentru a forma ceilalţi membri din clasele lor prin reacţii de desaturare şi alungire.

Enzima 6-6 desaturază acţionează ca o poartă de intrare pentru fluxul de acizi graşi prin calea de desaturare şi alungire. Deşi poate acţiona asupra oricărui acid gras cu lanţ lung, afinitatea de legare a substratului creşte foarte mult odată cu numărul de legături duble deja

TABELUL 90-2 Familii de acizi graşi polinesaturaţi

prezent. Astfel, 18:3 leagă mai puternic decât 18:2, care leagă mai puternic decât 18:1. Rezultatul este că ALA este rapid transformat în acid eicosapentaenoic (EPA), în timp ce acidul oleic este transformat lent în 20:3 o.)9 în prezenţa unor cantităţi apreciabile fie de LA, fie de ALA. Când cei doi EFA sunt absenţi, totuşi, se acumulează 20:3o.)9 deoarece

desaturaza este liberă să acţioneze asupra acidului oleic. Elevated 20:3m9 (Mead sau acid eicosatrienoic) este un marker care poate fi utilizat pentru a detecta deficitul de EFA.

Enzima 6-6 desaturază necesită un ion de zinc pentru activitate. Din acest motiv, suplimentarea unui pacient cu surse de LA şi ALA nu face nimic bine dacă este prezentă deficienţa de zinc. Modificările în creşterea corpului, greutatea organelor şi concentraţiile de lipide din plasmă şi ficat produse de deficienţa de zinc sunt inversate prin adăugarea de ulei de primulă bogat în acid y-linoleic (GLA), dar nu ulei de şofrăn bogat în LA, arătând rolul zincului în enzima 6-6 desaturază. acizi graşi, toţi care concurează pentru locul de legare a enzimelor şi produc produse care au o importanţă mai mică pentru celulă.

PUFA influenţează sănătatea datorită conversiei lor în compuşi, numiţi colectiv eicosanoizi, care posedă activităţi biologice extrem de puternice. Funcţiile lor de reglare a scurgerii vaselor de sânge, acumularea de lipide, inflamaţia şi comportamentul celulelor imune sunt relevante pentru iniţierea şi progresul bolilor cardiovasculare.9 Aceşti compuşi, la rândul lor, sunt utilizaţi pentru a amplifica şi echilibra semnalele către organe, sistemul de coagulare a sângelui şi sistemul imunitar.

Producţia de hormoni eicosanoizi este prezentată în Figura 90-4. Compuşii de bază sunt dihomogammalinolenic (DGLA), acid arahidonic (AA) şi EPA, iar calea utilizează aceeaşi enzimă ciclooxigenază pentru toate cele trei serii de produse. Concentraţiile relative ale celor trei acizi graşi prezenţi în fosfolipidele membranelor celulare în care sunt produşi hormonii determină ce produs va predomina, datorită competiţiei de substrat pentru situsul activ, aşa cum este prezentat în Figura 90-4. Într-o manieră similară, enzima lipoxigenază iniţiază secvenţa de reacţii care conduc la formarea leucotrienelor. Seria 2 care este derivată din AA este de departe cea mai proinflamatoare. Efectele GLA şi DGLA asupra artritei reumatoide şi a multor alte boli inflamatorii sunt mediate prin acest mecanism. Deoarece aportul alimentar este un determinant primar al acizilor graşi care intră în această cale, există o legătură directă între echilibrul grăsimilor specifice din dietă şi răspunsurile inflamatorii şi alte procese locale de control. Menţinerea sănătăţii pe termen lung depinde în mare măsură de echilibrul adecvat al acizilor graşi din dietă.

Nu mai este adecvat să se recomande pur şi simplu înlocuirea grăsimilor saturate cu PUFA. Este necesar un aport echilibrat de acizi graşi n-3 şi n-6, nu doar un raport ridicat PUFA-saturaţi, pentru

controlul optim al fiecărui ţesut din organism.10 Capitolul 14 discută interpretarea testării acizilor graşi şi a intervenţiilor clinice.

eu

-* CONTROLUL APORTĂRII DE ACID GRAS

ŞI DISTRIBUŢIE

Acizii graşi sunt prezenţi în dietă sub formă de trigliceride în grăsimi solide sau uleiuri lichide şi ca fosfatide în membranele celulare ale alimentelor integrale. Ele sunt rareori prezente în natură ca acizi graşi liberi. Tabelul 90-3 enumeră sursele alimentare ale acizilor graşi mai abundenţi. Alimentele conţin întotdeauna amestecuri complexe de acizi graşi cu îmbogăţirea oricărui acid gras care rareori depăşeşte 70%.

Grăsimile ingerate sunt dispersate şi digerate prin acţiunea acizilor biliari şi a enzimelor lipază. Ele trec în enterocite împreună cu colesterolul, unde sunt asociate cu proteine, devenind particule numite chilomicroni. Acestea sunt trecute în sistemul limfatic pentru a curge direct prin inimă în circulaţia sistemică. Enzimele din pereţii celulelor capilare determină transferul de acizi graşi din chilomicroni, care se reduc mult în dimensiune şi revin pentru absorbţie de către ficat ca rămăşiţe de chilomicroni. Prin acest proces, acizii graşi din alimente devin direct încorporaţi în membranele tuturor ţesuturilor.

Datorită funcţiilor critice de susţinere a vieţii în formarea membranelor celulare şi furnizarea surselor de energie şi a controlului hormonal, mai multe mecanisme asigură că furnizarea de acizi graşi va fi continuă, chiar şi la intervale scurte între mese. În stare de post, acizii graşi sunt fie produşi din carbohidraţi sau proteine, fie mobilizaţi din depozitele adipoase. Ficatul se ocupă de rolul de depozit de aprovizionare formând o altă clasă de particule lipidice-proteice numite lipoproteine cu densitate foarte mică. Aceste particule furnizează acizi graşi şi colesterol către ţesuturi prin mecanisme similare cu cele ale chilomicronilor, cu excepţia faptului că particulele de lipoproteine cu densitate joasă rămase sunt absorbite în total prin legarea de situsurile receptorilor de pe suprafaţa celulelor. Asigurând un aport constant de acizi graşi, organismul controlează unul dintre cele mai critice materiale pentru îndeplinirea diferitelor funcţii de susţinere a vieţii de creştere şi reparare.

Efectul dietelor cu conţinut scăzut de grăsimi

O persoană care urmează o dietă săracă în grăsimi şi bogată în carbohidraţi utilizează în mod extensiv calea de sinteză a acizilor graşi. După cum se arată în Figura 90-5, această cale necesită citrat pentru a părăsi mitocondriile pentru a genera malonil CoA. Concentraţiile mari rezultate de malonil CoA inhibă activitatea enzimei care este poarta de intrare către oxidarea acizilor graşi. Din acest motiv, dietele foarte sărace în grăsimi nu duc la pierderea în greutate atât de repede pe cât ne-am putea aştepta. Arderea excesului de grăsime este de fapt inhibată de aportul ridicat de carbohidraţi. În

TABELUL 90-3 Surse alimentare de acizi graşi saturati cu lant mediu şi lung cu număr par

Grăsimi sau proteine din
carbohidraţi

| Stearic (lungime de 18 atomi de carbon) |

FIGURA 90-5 Conversia carbohidraţilor în grăsimi; inhibarea oxidării acizilor graşi.

persoanele cu grăsime corporală scăzută şi masă slabă bună, aportul ridicat de carbohidraţi scuteşte utilizarea acizilor graşi. La indivizii mai sedentari, cu rate mai scăzute de oxidare a acizilor graşi, acizii graşi cu lanţ mediu care altfel sunt folosiţi atât de repede pentru energie se pot acumula peste nivelurile normale în membrane.

Mulţi alţi factori influenţează rata de oxidare a acizilor graşi. Oxidarea acizilor graşi crescută dramatic are loc în foamete şi diabet zaharat, cu producţia de cantităţi mari de corpi cetonici care se acumulează pentru a da starea cetoacidotică. Deficitul de carnitină are ca rezultat afectarea oxidării acizilor graşi şi eşecul gluconeogenezei, ducând la hipoglicemie.

P ACIZI GRASI SI BOLI UMANE

Cuantificarea celor aproximativ 30 de acizi graşi prezenţi în ţesuturile umane este acum disponibilă în mod obişnuit. Atât deficienţele, cât şi excesele de acizi graşi individuali duc la probleme metabolice. O scurtă discuţie despre câteva afecţiuni extrem de relevante afectate de aportul de acizi graşi este prezentată aici (a se vedea capitolul 14 pentru discuţii suplimentare despre dezechilibrele specifice de acizi graşi). Tabelul 90-4 enumeră semnele şi simptomele tipice ale anomaliilor acizilor graşi, iar Tabelul 90-5 prezintă câteva aplicaţii clinice bine documentate ale acizilor graşi suplimentari.

TABELUL 90-4 Semne şi simptome asociate cu anomaliile acizilor graşi

DGLA, acid dihomogammalinolenic; FA, acizi graşi; GLA, acid y-linolenic; Mn, magneziu; PUFA, acid gras polinesaturat; Se, seleniu; Zn, zinc.

TABELUL 90-5 Utilizarea clinică a acidului y-linolenic şi acidului a-linolenic

X, răspuns moderat; XX, răspuns clinic puternic.

Tulburări de dezvoltare

Acidul docosahexaenoic (DHA) PUFA cu lanţ foarte lung are un rol special în formarea sistemului nervos în curs de dezvoltare.11,12 Copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie au concentraţii mai scăzute de acizi graşi cheie în plasmă şi în celulele roşii din sânge.13 Sugarii prematuri lipsiţi de EFA în timpul sarcinii târzii sunt susceptibili de a avea o dezvoltare normală, în special dacă nu au probleme vizuale. completat.14

Boli de inima

Asistăm acum la apariţia efectelor adverse din încurajarea de zeci de ani a consumului de uleiuri hidrogenate sub formă de margarine şi multe alte alimente cu conţinut mai scăzut de grăsimi hidrogenate. Până la sfârşitul anilor 1960, grăsimile vegetale procesate au înlocuit grăsimile animale în alimentaţia majorităţii oamenilor din ţările industrializate, din cauza costurilor mai mici şi a presupuselor beneficii pentru sănătate. Nivelurile tisulare crescute ale acizilor graşi trans din uleiurile hidrogenate este în mod clar un factor în etiologia bolilor de inimă.15,16 Acizii graşi palmitici mai mari şi mai mici ro-3 din ser sunt corelaţi cu o incidenţă mai mare a bolii coronariene la bărbaţii de vârstă mijlocie cu risc crescut de boli cardiovasculare. speranta si o scadere cu 70% a bolilor de inima intr-o populatie de studiu.18

Cancer

Datorită rolului esenţial în tumorigeneză a factorilor de recunoaştere celulă-celulă şi a funcţiilor asociate membranei care controlează acest proces, modificările compoziţiei de acizi graşi a membranelor celulare semnalează activitatea tumorii. Ţesutul tumoral şi celulele transformate de virus au un conţinut mai mare de UFA, în special acid oleic, care creşte în raport cu cantitatea de acid stearic. Astfel de schimbări cresc ratele metabolice ale multor enzime dependente de lipide şi sunt asociate cu o capacitate mai mare de diviziune celulară.19 Schimbările în aportul alimentar de acizi graşi determină modificări ale răspunsului imunitar, inclusiv activitatea antitumorală.20

Tulburări neurologice

Leucodistrofia suprarenală şi afecţiunile asociate sunt asociate cu acumularea în membranele tecii nervoase a acizilor graşi cu o lungime mai mare de 20 de atomi de carbon.21 Această situaţie poate fi agravată de lipsa suficiente de PUFA cu lanţ lung (C16-C20). Indicatorul pentru această situaţie este suma acizilor graşi cu lungimea pară de 22-26 de atomi de carbon din eritrocite sau plasmă.

Creierul are un conţinut ridicat de lipide, iar compoziţia acizilor graşi este unică prin conţinutul ridicat de PUFA cu lanţ foarte lung, în special DHA. Dovezi puternice sugerează o relaţie între nivelurile epuizate de DHA în depresia postpartum şi alte forme de depresie.22 Aceste rezultate au condus la accelerarea studiilor privind aplicarea clinică adecvată a terapiilor cu acizi graşi esenţiali la pacienţii cu depresie22-25.

REFERINȚE

Wood CB, Habib NA, Apostolov K, et al. Reducerea raportului de acid stearic la acid oleic în neoplasmele hepatice maligne umane. Eur J Surg Oncol. 1985;11:347-348.

Mensink RP, Zock PL, Katan MB şi colab. Efectul acizilor graşi cis şi trans din dietă asupra nivelurilor serice de lipoproteine[a] la oameni. J Lipid Res. 1992;33:1493-1501.

Longnecker M. Acizii graşi trans din margarină şi alte alimente cresc riscul de boală coronariană? Epidemiologie. 1993;4:492-495.

Lichenstein A. Acizi graşi trans, lipide din sânge şi risc cardiovascular. Unde stăm? Nutr Rev. 1993;51:340-343.

Pettersen J, Opstvedt J. Compoziţia acizilor graşi a lipidelor creierului şi a altor organe la purceii care alăptează. Lipidele. 1992;27:761-769.

Litin L, Sacks F. Conţinutul de acizi graşi trans al alimentelor comune. N Engl J Med. 1993; 329:1969-1970.

Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, et al. Recomandări alimentare cu acizi graşi N-3 şi surse alimentare pentru a obţine beneficii esenţiale şi cardiovasculare. Am J Clin Nutr. 2006 iunie;83(Suppl 6):S1526-S1535.

Huang YS, Cunnane SC, Horrobin DF şi colab. Majoritatea efectelor biologice ale deficitului de zinc sunt corectate de acidul gamma-linolenic, (18:3 omega 6), dar nu de acidul linoleic (18:2 omega 6). Ateroscleroza. 1982;41:193-207.

Stamler J. Factori de risc legate de nutriţie pentru bolile aterosclerotice—starea actuală. Prog Biochem Pharmacol. 1983;19:245-308.

Horrobin DF, ed. Utilizări clinice ale acizilor graşi esenţiali. Montreal: Eden Press; 1981.

Green P, Glozman S, Kamensky B, et al. Modificări ale dezvoltării lipidelor şi acizilor graşi din creierul de şobolan. Acumularea prenatală preferenţială a acidului docosahexaenoic. J Lipid Res. 1999;40:960-966.

Farkas K, Noble RC, Speake BK. Modificări de dezvoltare în nivelurile speciilor moleculare de triacilglicerol care conţin acid docosahexaenoic în ţesutul adipos al embrionului de pui. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 1996;115:1-6.

Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL şi colab. Metabolismul acizilor graşi esenţiali la băieţii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Am J Clin Nutr. 1995;62: 761-768.

Innis SM. Necesarul de acizi graşi N-3 al nou-născutului. Lipidele. 1992;27:879-887.

Ascherio A, Katan MB, Zock PL şi colab. Acizi graşi trans şi boli coronariene. N Engl J Med. 1999;340: 1994-1998.

Nelson GJ. Grăsimi alimentare, acizi graşi trans şi risc de boală coronariană. Nutr Rev. 1998;56:250-252.

Simon JA, Fong J, Bernert JT, et al. Acizii graşi serici şi riscul de accident vascular cerebral. Accident vascular cerebral. 1995;26:778-782.

Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, et al. Dieta cretană mediteraneană pentru prevenirea bolilor coronariene. Am J Clin Nutr. 1995;61:S360-S376.

Wood CB, Habib NA, Apostolov K, et al. Reducerea raportului de acid stearic la acid oleic în neoplasmele hepatice maligne umane. Eur J Surg Oncol. 1985;11:347-348.

Erikson KL, Hubbard NE, Chakrabarti R. Modularea transducţiei semnalului în macrofage prin acizi graşi dietetici. J Nutr. 1995;125:S1683-S1686.

van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, et al. Progresia anomaliilor în adrenomieloneuropatie şi adrenoleucodistrofia legată de X asimptomatică neurologic, în ciuda tratamentului cu „ulei lui Lorenzo". J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1999;67:290-299.

Mischoulon D, Fava M. Acid docosahexanoic şi acizi graşi omega-3 în depresie. Psihiatru Clin North Am. 2000;23: 785-794.

Locke CA, Stoll AL. Acizi graşi Omega-3 în depresia majoră. Dieta World Rev Nutr. 2001;89:173-185.

Anonim. Acizi graşi Omega-3 în tratamentul depresiei. Harv Ment Health Lett. 2001;18:4-5.

Stoll AL, Damico KE, Daly BP şi colab. Consideraţii metodologice în studiile clinice ale acizilor graşi omega 3 în depresia majoră şi tulburarea bipolară. Dieta World Rev Nutr. 2001;88:58-67.

w

Uleiuri de peşte (acizi graşi Omega-3, acid docosahexaenoic, acid eicosapentaenoic, peşte dietetic, şi uleiuri de peşte)

Joseph E. Pizzorno, ND, Cristiana Paul, MS Nutritian şi Alexander G. Schauss, PhD, FACN

P INTRODUCERE

Literal, mii de studii epidemiologice, observaţionale, experimentale şi controlate randomizate au fost publicate cu privire la efectele acizilor graşi ro-3 din peşte şi ulei de peşte asupra sănătăţii umane. Beneficiul acestor acizi graşi se extinde la un număr extraordinar de boli cronice şi la multe sisteme fiziologice şi rezultate de sănătate, probabil din cauza mecanismelor celulare şi fiziologice de acţiune. Uleiul de peşte este bine stabilit ca antiinflamator, poate unul dintre cele mai critice, deoarece furnizează elementele de bază

pentru faza de rezoluţie naturală a inflamaţiei, afectează în mod favorabil expresia genetică a receptorilor nucleari şi a factorilor de transcripţie nucleari legaţi de inflamaţie şi transferă producţia de prostaglandine şi leucotriene către mediatori mai puţin inflamatori. Uleiul de peşte, de asemenea, modulează structurile membranei celulare, inclusiv fluiditatea acestora, care afectează funcţia proteinelor, permeabilitatea ionilor, activitatea proteinelor asociate membranei şi căile de semnalizare cu alte celule şi organele intracelulare. În loc să trateze o ţintă specifică, uleiul de peşte modulează o varietate de căi celulare pentru a îmbunătăţi funcţia şi a reduce inflamaţia, oferindu-i beneficii multisistem pe bază de amplă. Cercetările recente au ajutat la clarificarea persoanelor care au mai multe şanse de a beneficia de ulei de peşte, precum şi la o dozare mai optimă.

Dovezile ştiinţifice iniţiale ale beneficiilor uleiului de peşte au apărut pentru prima dată la sfârşitul anilor 1970, când s-a susţinut că consumul de ulei de peşte în rândul eschimosilor din Groenlanda şi al altor populaţii care mănâncă peşte ar putea avea un efect protector pe viaţă împotriva bolii coronariene (CHD). Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione Trial şi Lyon Diet Heart Study,6-8 au susţinut dovezile observaţionale de la aceste populaţii indigene şi au demonstrat că, prin creşterea aportului alimentar de acizi graşi ro-3, a avut loc o scădere semnificativă a bolii cardiace ischemice. Mai recent, studiul Japan Eicosapentaenoic Acid (EPA) Lipid Intervention Study (JELIS) a randomizat aproape 20.000 de persoane fie la o statină, fie la o statină plus EPA şi a constatat o reducere cu 19% a evenimentelor coronariene majore la pacienţii care utilizează suplimentar EPA, precum şi o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral29. riscul de mortalitate generală la indivizii cu niveluri sanguine mai mari de EPA şi acid docosahexaenoic (DHA).11 Acest ultim studiu este deosebit de important, deoarece a sugerat că avem un biomarker pentru evaluarea riscului, unul care poate evita unele dintre prejudecăţile inerente chestionarelor de frecvenţă alimentară, variabilitatea produselor din ulei de peşte etc.

Aceste studii şi multe altele au avut un efect profund asupra percepţiei factorilor de decizie în domeniul sănătăţii publice cu privire la importanţa peştelui şi a uleiului de peşte pentru sănătatea umană. De exemplu, la 8 februarie 2002, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA (FDA) a anunţat că va permite afirmaţia „consumul de acizi graşi omega-3 poate reduce riscul de CHD” să apară pe etichetele suplimentelor de acizi graşi ro-3 care conţin un nivel de doză de DHA şi EPA de până la 2000 mg/zi. Decizia FDA de a permite o astfel de afirmaţie este semnificativă şi oportună, în sensul că, până în 2000, un milion de americani au fost raportaţi că aveau atacuri de cord anual. Pe baza acestor studii şi a altor câteva studii, se estimează că această schimbare a dietei ar putea salva anual cel puţin 150.000 de oameni de atacuri de cord fatale.

În 2002, Asociaţia Americană a Inimii (AHA) a lansat un document de poziţie care susţine consumul de peşte gras de două ori pe săptămână în rândul celor fără inimă.

TABELUL 91-1 Concentraţia relativă a acizilor graşi din uleiurile de peşte şi mercurul (Hg) în peştele respectiv

Date de la Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Acizi graşi polinesaturaţi n-3 dietetici şi ameliorarea bolilor cardiovasculare: mecanisme posibile. Am J Clin Nutr. 1990 iulie;52(1):1-28.

Agenţia pentru Standarde Alimentare. Sfaturi de peşte gras: răspuns la întrebările tale. www.food.gov.uk/news/newsarchive/2004/jun/oilyfishfaq. Accesat 7/7/2005.

Mercur de la FDA. http://www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/seafood/foodbornepathogenscontaminants/methylmercury/ucm115644.htm. Accesat 30.8.11. PUFA, acizi graşi polinesaturaţi; nemăsurată.

boala şi cel puţin 1 g/zi de EPA/DHA printre cei cu boală coronariană (CAD) stabilită.18 Aceasta marchează prima dată când AHA a recomandat un supliment nutriţional pentru prevenirea CAD.

Deşi este cel mai clar stabilit pentru prevenirea şi tratamentul bolilor cardiovasculare, beneficiul uleiului de peşte alimentar şi al suplimentelor cu ulei de peşte se extinde mult mai larg la alte afecţiuni, inclusiv afecţiunile autoimune, inflamatorii, neurologice, gastrointestinale şi respiratorii. De exemplu, EPA şi DHA găsite în uleiul de peşte au demonstrat în diferite studii că reduc durerea din artrita reumatoidă (RA), crampele menstruale prin scăderea inflamaţiei, riscul de naştere prematură în timpul sarcinii şi greutatea scăzută la naştere. Efecte benefice au fost raportate, de asemenea, în tratamentul sau managementul tulburării bipolare (maniaco-depresive), depresiei uşoare până la moderate, bolii Raynaud, lupus eritematos sistemic (LES), nefropatie cu imunoglobuline A (IgA), sindrom de oboseală cronică, boala intestinului iritabil, piatră psoriazică renală, fibroză şi cancer renal. În plus, DHA s-a dovedit a fi important pentru neurogeneza sinapselor neuronale şi dezvoltarea sănătoasă a ochilor la fetuşi şi sugari. Poate cel mai important, uleiul de peşte are potenţialul de a îmbunătăţi funcţia fiziologică generală şi bunăstarea, nu pentru că vizează o anumită anomalie, ci pentru că reduce inflamaţia sistemică şi susţine funcţia celulară optimă.

P DESCRIERE

Viaţa marina este în general bogată în doi acizi graşi W-3 (numiţi şi acizi graşi n-3), EPA şi DHA, care intră în lanţul trofic prin fitoplancton. Aceşti acizi graşi cu lanţ lung şi foarte polinesaturaţi (PUFA) conţin, respectiv, 20 şi 22 de atomi de carbon şi 5 şi 6 legături duble, denumite şi PUFA 20:5n-3 şi PUFA 22:6n-3. PUFA 20:5n-3 şi PUFA 22:6n-3 sunt abundente în crustacee, mamifere marine şi peşti, de aceea, dieta eschimoşilor din Groenlanda este bogată în EPA şi DHA. Prin comparaţie, nivelurile de EPA şi DHA sunt scăzute sau absente la animalele terestre domestice, în parte pentru că mamiferelor le lipsesc enzimele necesare pentru a insera o legătură dublă în poziţia n-6 sau n-3. Astfel, acidul linoleic şi acidul a-linolenic (ALA), bogate într-un număr de uleiuri vegetale, sunt acizi graşi esenţiali şi, încet,

cu variaţii genetice semnificative, sunt convertiţi enzimatic în EPA şi DHA. Uleiul de peşte din hering, ficat de cod, somon sălbatic, macrou şi sardine este deosebit de bogat în acizi graşi W-3 care conţin EPA şi DHA. Tabelul 91-119 enumeră concentraţia relativă a acizilor graşi la diferite specii de peşti comune.

Habitatul în care cresc peştii are un impact major asupra compoziţiei lor de acizi graşi.20 În sălbăticie, peştii consumă surse de hrană care conţin niveluri ridicate de ALA (18:3n-3). Peştii crescuţi în „ferme de peşte" merită menţionaţi. S-a raportat că somonul crescut în fermele piscicole primeşte o dietă constantă de pigment sintetic pentru a le oferi o nuanţă bogată de roz; altfel, ar fi neapetisant, având în vedere aspectul lor destul de morbid, gri pal. În mediul oceanic natural, fitoplanctonul, care este bogat în EPA şi DHA, formează baza lanţului trofic al somonului şi contribuie la culoarea sa roz. Alimentele comerciale din peşte conţin mai puţin DHA şi EPA şi, prin urmare, concentraţii mai mici de acizi graşi W-3. Studiile au arătat că peştii sălbatici au concentraţii mai mari de acizi graşi W-3 decât peştii de mare şi/sau de cultură crescuţi în fermele piscicole şi hrăniţi cu furaje comerciale care sunt lipsite de EPA şi DHA. li se dă şi făină de peşte ca sursă de hrană.22,23

Pentru persoanele care nu consumă sau nu pot consuma fructe de mare, alimente precum tofu, uleiul de canola, uleiul de coacăze negre, uleiul de in (cea mai bună sursă non-peşte), nucile şi boabele de soia sunt surse importante de ALA (18:3n-3). Cu toate acestea, uleiurile şi alimentele derivate din soia şi majoritatea nucilor conţin cantităţi mari de acizi graşi W-6 care pot reduce unele dintre beneficiile terapeutice ale acizilor graşi W-3, aşa că se recomandă găsirea unui echilibru prudent între acizii graşi W-3 şi W-6. În plus, o analiză a indicat că o creştere dramatică de 1000 de ori a consumului de ulei de soia în ultimul secol a crescut aportul de ALA, dar a fost compensată de creşterea acidului linoleic şi, prin urmare, probabil să scadă nivelurile tisulare de EPA şi DHA. laptele şi celulele sanguine.25 Din fericire, DHA şi EPA suplimentare derivate din alge sunt acum disponibile pentru cei care doresc să evite consumul de peşte.26

Necesarul dietetic

Primul caz suspect de deficienţă de acizi graşi W-3 la om nu a fost raportat până în 1988, iar aportul optim de acizi graşi W-3, atât pe bază de plante, cât şi pe bază de marin, nu este încă bine stabilit27. acid arahidonic (AA), deşi a stabilit AI pentru ro-3 cu lanţ scurt (ALA de 1,1 g pentru femei şi 1,6 g pentru bărbaţi). Există mai mulţi factori care complică stabilirea unor cerinţe alimentare clare şi câteva linii de dovezi care oferă unele îndrumări. Aportul evolutiv de acizi graşi ro-3 ALA şi EPA+DHA estimat de Kuipers şi colab.27a sugerează o valoare probabilă de 9 g/zi (interval 8,7 până la 9,3 g) de ALA şi 3,9 g/zi (interval 0,8 până la 9,7 g) de EPA+DHA pe 2000 Kcal/zi.

Unul dintre factorii implicaţi este aportul proporţional de acizi graşi ro-6 cu acizii graşi ro-3. Se pare că raportul dintre aceste două tipuri de acizi graşi, precum şi aportul lor total, este important în determinarea rezultatelor sănătăţii şi o schimbare a ambelor variabile a avut loc în dietele occidentale în ultimii 150 de ani. În prezent, raportul dintre acizii graşi n-6:n-3 într-o dietă tipică occidentală este de 15 până la 20:1, în timp ce la animalele sălbatice,

precum şi la oameni de-a lungul celei mai mari istorii evoluţiei, acesta a fost de aproximativ 1:1,28. derivat din AA (vs n-3 acizi) pentru a favoriza o stare fiziologică mai inflamatorie, protrombotică, proagregativă, provasoconstrictivă şi proliferativă. Raportul n-6:n-3 s-a dovedit a fi important nu numai pentru patogeneza bolilor cardiovasculare, ci şi în cancerul, bolile inflamatorii şi autoimune, precum şi în funcţia creierului.29

Un exemplu care evidenţiază importanţa raportului dintre uleiuri a fost demonstrat într-un studiu pe peste 400 de bărbaţi sănătoşi şi 450 de femei sănătoase. Cercetătorii au descoperit că numai la aporturile mari de n-6 aporturile de DHA şi EPA au fost invers asociate cu unii markeri ai inflamaţiei, iar o combinaţie a ambilor a fost asociată cu cea mai scăzută inflamaţie. (Shanghai Women's Health Study), în care aportul relativ a fost mai important pentru riscul de cancer de sân decât aportul total.32 Cu alte cuvinte, consecinţa aportului scăzut de n-3 este deosebit de importantă având în vedere un fundal de aport ridicat de n-6.

Un alt factor care contribuie poate fi variaţiile activităţii enzimelor implicate în sinteza eicosanoidului. De exemplu, există o anumită conversie de la ALA la EPA şi DHA, dar această conversie este destul de limitată şi are variaţii interindividuale semnificative.33 Această conversie de la ALA este estimată a fi de aproximativ 5% pentru EPA şi mai puţin de 0,5% pentru DHA, deşi enzimele desaturaze implicate sunt influenţate de fumat, sex, vârstă, grăsimi trans şi acizi graşi n-6 din acizi. De exemplu, un studiu recent a constatat că, în ciuda diferenţelor mari în aportul de acizi graşi n-3 între cei care mănâncă peşte şi cei care nu mănâncă peşte, nivelurile plasmatice au fost mult mai apropiate decât se aştepta, probabil din cauza conversiei crescute.34 De asemenea, este importantă variabilitatea individuală a activităţii enzimelor implicate în medierea efectelor fiziologice ale uleiului de peşte. De exemplu, variantele genei 5-lipoxigenazei (ALOX5) par să modifice efectele uleiului de peşte asupra riscului cardiovascular, la fel ca şi polimorfismele receptorului-a activat cu proliferarea peroxizomilor (PPAR-a)35-37.

În ciuda acestor limitări, majoritatea recomandărilor sugerează un aport total dorit de DHA şi EPA de aproximativ 0,5 până la 1 g/zi ca terapie preventivă, cu doze mai mari indicate pentru tratarea unor afecţiuni specifice. Un raport de 2:1 până la 1:2 EPA/DHA este adesea recomandat, în funcţie de obiectivele terapeutice. De exemplu, Comitetul Tehnic pentru Lipidele Dietetice al Institutului Internaţional de Ştiinţe ale Vieţii (America de Nord) sugerează un aport între 250 şi 500 mg DHA+EPA pe zi pentru prevenirea CAD. În prezent, chiar şi o ţintă de 500 mg ar necesita cel puţin o triplare a aportului curent în majoritatea ţărilor occidentale.38

Deoarece concentraţia de EPA şi DHA din peşte poate varia în funcţie de mediul de creştere, suplimentele cu ulei de peşte pot oferi o sursă viabilă şi sigură de acizi graşi ro-3 standardizat în jurul conţinutului de EPA şi DHA (vezi Tabelul 91-1). Majoritatea capsulelor de ulei de peşte conţin între 300 şi 500 mg de acizi graşi EPA+DHA pe gram, în timp ce unele sunt concentrate pentru a conţine până la 700 mg EPA+DHA pe gram. Pacienţii care utilizează ulei de peşte la nivelurile terapeutice discutate aici pot necesita între 15 şi 30 de capsule zilnic pentru a obţine beneficiile descrise, în funcţie de conţinutul lor de DHA+EPA.

La 9 calorii/g ulei, aceasta poate reprezenta o creştere semnificativă a aportului caloric şi poate necesita o creştere a cheltuielilor de energie pentru a evita creşterea în greutate. Vă recomandăm să utilizaţi suplimente de ulei de peşte care sunt foarte concentrate pentru a reduce aportul caloric inutil.

Uleiul de peşte bogat în EPA şi DHA trebuie păstrat în capsule (cum ar fi gelatina moale cu conţinut minim de plastifiant39; vezi discuţia ulterioară despre „Oxidare") capabile să ofere o barieră de oxigen. În caz contrar, se pot forma peroxizi lipidici toxici (de exemplu, malondialdehidă) şi izomeri de anizidină. Sursele lichide încapsulate, în general, nu au această protecţie decât dacă conţin antioxidanţi. Produsele încapsulate conţin de obicei ulei de peşte, nu ulei de ficat de peşte. Această distincţie este importantă deoarece uleiul de ficat de peşte conţine vitaminele solubile în grăsimi care, dacă sunt luate în cantităţi excesive, pot provoca toxicitate pentru vitamina A, deşi unele mărci reduc conţinutul de vitamina A în timpul procesării.

Explicarea rezultatelor inconsecvente ale studiilor privind suplimentele cu ulei de peşte

O serie de articole din literatura despre uleiul de peşte au raportat rezultate echivoce sau contradictorii. Multe dintre aceste diferenţe de rezultate pot fi explicate prin utilizarea uleiului de măsline ca placebo sau lipsa controlului pentru aportul de acizi graşi saturaţi sau ro-6, precum şi o doză insuficientă de acizi graşi n-3. De exemplu, în studiul recent Alpha Omega, aproape 5000 de pacienţi cu un infarct miocardic anterior au primit doar 400 mg DHA/EPA, o doză mai mică de jumătate utilizată în studiile anterioare.40 Nu este surprinzător că această doză mică nu a îmbunătăţit rata evenimentelor cardiovasculare majore. De asemenea, a crescut nivelurile plasmatice într-un grad mult mai mic decât în studiile anterioare care au folosit o doză mai mare.

Uleiul de măsline nu poate fi considerat un placebo inert în studiile care investighează efectele asupra funcţiei trombocitelor sau asupra riscului de CHD. Mai multe studii au arătat că suplimentarea cu ulei de măsline are efecte inhibitoare similare asupra diferitelor aspecte ale funcţiei trombocitelor, inclusiv scăderea agregării trombocitelor şi eliberarea de tromboxan A2 (TXA2), creşterea conţinutului de acid oleic din membrana trombocitară şi scăderea conţinutului de AA al membranei plachetare.

O consideraţie suplimentară care este adesea ignorată este aportul de fond al populaţiei de studiu înscrise. De exemplu, o creştere a aportului de n-3 în populaţiile occidentale a arătat o reducere a riscului de moarte subită, un beneficiu care nu a fost demonstrat în mod constant în populaţiile japoneze, unde aportul de fond este mult mai mare.43

Lipsa unui biomarker relevant, cum ar fi indicele ro-3 (discutat în secţiunea următoare), precum şi lipsa luării în considerare a răspunsului genetic al unui individ, sunt, de asemenea, variabile care contribuie cu siguranţă la apariţia ineficienţei. De exemplu, studiile care folosesc chestionare de frecvenţă alimentară adesea nu măsoară cu exactitate aportul de n-3. În plus, ele nu iau în considerare diferenţele în metabolismul acizilor graşi care sunt

vitale pentru a determina mai multe măsuri funcţionale. De exemplu, o analiză recentă a peste 700 de indivizi a constatat că suplimentele şi aportul de alimente bogate în EPA/DHA au explicat mai puţin de jumătate din variabilitatea conţinutului de globule roşii, care se poate datora aportului individual de acid linoleic şi/sau arahidonic, deoarece toţi concurează pentru încorporarea în membranele celulare.44

Un alt posibil factor de complicare este squalena găsită în uleiul de măsline şi unii peşti de adâncime, dar nu şi în alte uleiuri vegetale.45 Alte probleme includ raporturile diferite de acizi graşi, poziţia acizilor graşi pe coloana vertebrală a glicerolului şi susceptibilitatea la peroxidare a diferitelor preparate din ulei de peşte.46

De asemenea, supraprocesarea suplimentelor cu ulei de peşte poate duce la o pierdere a constituenţilor săi activi şi, prin urmare, la o scădere concomitentă a eficacităţii acestuia. Acest lucru a fost demonstrat în cel puţin două studii care au analizat variabile precum modul în care procesarea afectează nivelurile de trigliceride, colesterol, lipoproteine (a), indice aterogen şi fibrinogen după suplimentarea cu ulei de peşte.47,48.

FARMACOLOGIE

Efectele acizilor graşi nesaturaţi suplimentari şi dietetici par să fie mediate prin modificări ale lipidelor serice, proporţii modificate ale prostaglandinelor, scăderea agregării plachetare şi modificarea activităţii membranei celulare.46 În plus, acizii graşi n-3 s-au dovedit că modifică expresia genelor şi reduc direct inflamaţia prin legarea de receptorii specifici n-3. Acizii graşi omega-3 (EPA, DHA şi acidul docosapentaenoic [DPA]) sunt, de asemenea, precursorii metabolici ai rezoluvinelor, lipoxinelor şi protetinelor care se dovedesc acum a fi esenţiale pentru rezolvarea inflamaţiei.

În 2010, cercetătorii au publicat un studiu revoluţionar în revista Cell, care a identificat pentru prima dată un nou receptor cuplat cu proteina g, GPR120, care „funcţionează ca un receptor/senzor n-3 FA în macrofagele proinflamatorii şi adipocitele mature."49 Prin acest receptor, DHA şi receptorii EPA au mediat atât factorul de semnalizare antiinflamator robust, cât şi factorul de semnalizare a tumorii. (TNF-a) căi. Această constatare a fost destul de importantă, în parte pentru că rezistenţa la insulină este modificată de aceste căi şi, de asemenea, pentru că aceiaşi cercetători au reuşit să documenteze un efect direct de sensibilizare la insulină de către EPA şi DHA mediat prin acest receptor. Aceasta oferă un mecanism direct şi specific pentru îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină.

În ultimii ani, uleiurile de peşte s-au dovedit a fi, de asemenea, precursori pentru modulatorii fazei de rezoluţie a inflamaţiei.50 Resolvinele, derivate din EPA şi protectinele, derivate din DHA, s-au dovedit a fi cruciale atât pentru rezolvarea inflamaţiei, cât şi pentru iniţierea reparării ţesuturilor în mai multe sisteme ale corpului. Această modulare a inflamaţiei de către uleiul de peşte a schimbat, de asemenea, dramatic modul în care este privită inflamaţia. Acum se înţelege că este un proces activ atent orchestrat, care depinde de aportul adecvat de precursori eicosanoizi, mai degrabă decât un proces pasiv.

Uleiurile de peşte par, de asemenea, să reducă trigliceridele şi să scadă producţia de substanţă protrombotică TXA2 prin ocuparea receptorilor TXA2 şi creşterea producţiei de substanţă antiagregatoare plachetar prostaciclină. Aceste acţiuni joacă un rol important în inflamaţie, aterogeneză, tromboză şi CHD. Făinile de peşte care furnizează o medie de 3,6 g/zi de acizi graşi ro-3 reduc agregarea trombocitară şi răspunsurile trombocitelor TXB2.51 Scăderi semnificative ale sensibilităţii trombocitelor la colagen, nivelurile serice de TXB2 şi metaboliţii urinari de TXB2 au fost observate după tratamentul cu acizi graşi ro-3. formarea formei inactive ro-3, TXA3.53,54 Un studiu longitudinal a arătat o acţiune pronunţată a acizilor graşi ro-3 dietetici pentru a diminua formarea trombocitelor şi depunerea endotelială, ceea ce ar putea duce la tromboză.55

Prin efectele vasodilatatoare ale prostaglandinei I3 (PGI3), uleiurile de peşte pot îmbunătăţi circulaţia periferică, ajutând astfel eliminarea colesterolului lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL). Acest lucru poate fi realizat prin modificarea fluidităţii membranei într-un mod specific, afectând astfel activitatea enzimelor legate de membrană şi ducând la modificări ale activităţii receptorului, specificităţii şi transducţiei semnalului. S-a demonstrat că încorporarea uleiului de peşte în membrane are consecinţe clinice directe. De exemplu, într-un studiu caz-control pe peste 300 de pacienţi, un conţinut mai mare de acizi graşi ro-3 din membrana celulelor roşii din sânge a fost asociat cu o reducere de 70% a riscului de stop cardiac. Acest lucru duce la niveluri de acizi graşi ro-3 care inhibă sinteza tromboxanului.

Cercetătorii au observat că efectele uleiului de peşte sunt selective. EPA şi DHA nu numai că înlocuiesc AA din bazinele de fosfolipide şi inhibă ciclooxigenaza, dar EPA devine şi un substrat preferat pentru ciclooxigenază atunci când tonul de peroxid este ridicat. Acest lucru are ca rezultat scăderea producţiei de prostaciclină vasoactivă şi agregatoare (PGI2) şi creşterea producţiei de PGI3, care are efecte antiagregative mai puternice. Potrivit unor cercetători, creşterea timpului de sângerare se datorează fie unui nivel mai mic de TXA2, fie unui nivel mai ridicat de prostaciclină I353, deşi alţii susţin că conversia EPA la PGI3 este cauza principală.57 Mulţi cercetători cred că această schimbare este unul dintre factorii primari care scade riscul de ateroscleroză şi tromboză.58-64. timpul de sângerare observat la unii eschimoşi şi la acei japonezi care au găsit o dietă bogată în peşte.65 Analize recente au indicat, de asemenea, că creşterile timpului de sângerare ar fi putut fi exagerate, toate datele actuale indicând un efect minim, dacă nu.

De asemenea, s-a descoperit că uleiurile de peşte bogate în EPA şi DHA suprimă producţia de mediatori inflamatori găsiţi la pacienţii cu RA şi psoriazis. Efectul antiinflamator al acizilor graşi ro-3 se datorează probabil producţiei reduse de leucotriene, interleukină-2 (IL-2) şi TNF-a, toţi principalii mediatori ai inflamaţiei. Un studiu a constatat că capacitatea uleiului de peşte de a scădea producţia de TNF-a a fost influenţată de o producţie inerentă de TNF-a şi de polimorfismele genelor TNF-a şi limfotoxinei a (cunoscute şi ca TNF-Ş).66

În legătură cu CAD, ingestia uleiului de peşte şi efectul acestuia asupra trombocitelor, eritrocitelor, neutrofilelor, monocitelor şi celulelor hepatice sunt considerate a fi

importante în explicarea beneficiilor sale. Concentraţiile crescute de EPA şi DHA din ingerarea uleiului de peşte s-au dovedit a face următoarele:

Scăderea producţiei de metaboliţi ai prostaglandinei E2 (PGE2).

Scăderea producţiei de TXA2 (un vasoconstrictor activ şi un agregator de trombocite)

Creşterea prostaciclinei PGI3 (un vasodilatator activ şi un inhibitor al agregării plachetare)

Creşterea producţiei de leucotrienă B5 (un inductor slab al inflamaţiei; agent chimiotactic slab)

Scăderea producţiei de leucotrienă B4 (un inductor slab al inflamaţiei; inductor al aderenţei leucocitelor şi al chimiotaxiei) Sa demonstrat că uleiul de peşte, în special DHA, modifică compoziţia membranei mitocondriale, îmbunătăţind funcţia mitocondrială. DHA a redus vulnerabilitatea la deschiderea porului de tranziţie a permeabilităţii mitocondriale, o caracteristică patologică a insuficienţei cardiace.67,68.

P APLICAŢII CLINICE

Boli Cardiovasculare

Nicio altă aplicaţie clinică pentru uleiul de peşte nu a fost la fel de bine studiată precum bolile cardiovasculare, inclusiv hiperlipidemia, ateroscleroza, accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic şi fibrilaţia atrială. Poate pentru că acizii graşi n-3 inhibă dezvoltarea şi progresia aterosclerozei şi reduc inflamaţia sistemică care stă la baza atât de multă patologie cardiovasculară, uleiul de peşte a demonstrat beneficii pentru o gamă largă de aplicaţii. boli de inima. S-a dovedit a fi invers asociat cu riscul de evenimente cardiace fatale şi nefatale, permiţând clinicienilor să evalueze riscul individual pentru pacienţii lor şi ar putea servi ca instrument de monitorizare a eficacităţii terapeutice.70,71.

De exemplu, într-un studiu pe aproape 800 de pacienţi, indicele W-3 a fost asociat cu o reducere de 69% a riscului la cei cu cel mai mare nivel în comparaţie cu cel mai scăzut nivel pentru sindromul coronarian acut, cu o relaţie liniară inversă între risc şi nivelurile DHA/EPA. Acest lucru înseamnă un risc de trei ori mai mare la cei cu un indice W-3 scăzut decât la cei cu unul ridicat. În acest studiu, nivelurile „scăzute" au fost definite ca mai puţin de 4%, în timp ce nivelurile „înalte" au fost mai mult de 8%, ceea ce sugerează o posibilă ţintă terapeutică.72 În Studiul Heart and Soul menţionat anterior, cei cu un indice W-3 peste mediană au avut un risc de deces scăzut cu 27% în comparaţie cu cei cu un nivel iniţial de risc W-3, care a fost neafectat de riscul median sau de ajustarea cardiovasculară neafectată de factorii cardiovasculari tradiţionali. markeri.11 Acesta a fost un studiu de cohortă prospectiv pe aproape 1000 de pacienţi cu CHD stabilă. Interesant este că într-un studiu publicat în Journal of the American Medical Association în 2010, un subgrup de pacienţi recrutaţi din Studiul Heart and Soul s-a dovedit a avea o relaţie inversă între indicele lor W-3 şi rata de scurtare a telomerilor pe o perioadă de 5 ani.73

Cu siguranță, o populație care justifică un aport crescut de DHA și EPA sunt cele cu o variantă genetică neobișnuită (6% din populație) care îi predispune la progresia aterosclerotică rapidă. Indivizii cu două variante ale promotorului ALOX5 au un risc mai mare de ateroscleroză, marcat de o creștere a grosimii carotidei intima-media. Consumul crescut de acizi grași n-6 a exacerbat această afecțiune, în timp ce un aport mai mare de acizi grași n-3 a diminuat acest efect aterogen.36

Mecanisme ale beneficiului cardiovascular

EPA și DHA din uleiul de pește inhibă dezvoltarea aterosclerozei, care poate reduce riscul de permutări multiple ale bolilor cardiovasculare.56 După cum sa discutat în secțiunea „Farmacologie", uleiul de pește acționează prin diverse mecanisme fiziologice, legate de rezoluția și inhibarea căilor inflamatorii, precum și modularea fluidității membranei celulare. De exemplu, EPA și DHA s-au dovedit că măresc fluiditatea membranei celulare, afectând semnalizarea intra și intercelulară și, în cele din urmă, îmbunătățesc funcția celulară.74,75 EPA și DHA s-au dovedit, de asemenea, că stimulează producția endotelială de acid azotic, scad producția de citokine inflamatorii și IL-1 și inhibă migrarea monocitelor în plăcile aterosclerotice. EPA și DHA afectează, de asemenea, expresia genelor, cel puțin parțial prin activarea PPAR-urilor. De exemplu, într-un studiu randomizat și dublu-orb care a înrolat peste 100 de participanți, s-a demonstrat că suplimentarea cu 1800 mg/zi de EPA/DHA modifică expresia a peste 1040 de gene în celulele mononucleare din sângele periferic, inclusiv genele implicate în aterogeneză și inflamație, cum ar fi factorul nuclear-Kp, procyintokin-tinta genetaza nisetrică țintă, 3 și genele implicate în sinteza eicosanoidelor.76

În ultimii ani, un număr de compuși biologic activi derivați din EPA/DHA au fost elucidați prin căi nou descoperite. Aceștia sunt mediatori potenți ai funcției celulare, cu acțiuni antiinflamatorii și acțiuni care promovează rezoluția inflamației și, prin urmare, sunt cunoscuți sub denumirea de „produse de interacțiune în fază rezoluție" sau resolvine, precum și ins. de iepe.77,78 Componenta antiinflamatoare a uleiului de pește poate explica cel puțin parțial capacitatea sa de a încetini progresia aterosclerozei, precum și de a stabiliza placa aterosclerotică. De exemplu, s-a demonstrat că plăcile de ateroscleroză încorporează EPA, iar un conținut mai mare de EPA a fost asociat cu o stabilitate mai mare a plăcii, precum și cu un număr redus de spumă și celule T.81

Uleiul de pește a demonstrat, de asemenea, efecte de scădere a lipidelor, mediate probabil parțial prin inhibarea sintezei VLDL și a trigliceridelor, fără a reduce producția de colesterol HDL. Acest beneficiu nu este observat în cazul uleiurilor vegetale care conțin surse de grăsimi polinesaturate bogate în acid gras a-linolenic (de exemplu, uleiul de in) sau prin reducerea aportului de acizi grași de origine animală. moarte subită și poate accident vascular cerebral.84

După cum sa menționat anterior, AHA a aprobat pentru prima dată un supliment nutrițional pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în 2002, susținând consumul de pește gras de două ori pe săptămână în rândul celor fără boli de inimă și cel puțin 1 g/zi de EPA/DHA în

rândul celor cu CAD stabilit şi 2 până la 4 g EPA/DHA pentru persoanele cu hipertrigliceridemie. şi indicele W-3 (niveluri sanguine w-3), acesta din urmă fiind invers asociat cu mortalitatea totală în rândul persoanelor cu CAD.11 Aportul optim ar putea fi determinat mai adecvat utilizând indicele W-3 ca punct de referinţă, dovezile actuale sugerând o ţintă de 8% sau mai mare.85

Lipide serice crescute

Cel mai consistent efect al uleiurilor de peşte asupra lipidelor serice este reducerea trigliceridelor totale şi a colesterolului VLDL, în special la pacienţii cu hipertrigliceridemie severă. În general, uleiurile de peşte dietetice par să reducă atât grăsimile nedorite care circulă în ser, cât şi producţia de tromboxani protrombotici. În majoritatea studiilor, suplimentarea cu ulei de peşte determină o reducere semnificativă a colesterolului VLDL, a trigliceridelor plasmatice, a colesterolului plasmatic şi a colesterolului LDL. La pacienţii cu hipertrigliceridemie, suplimentarea cu ulei de peşte duce de obicei la o scădere semnificativă a nivelului de colesterol VLDL, deoarece scăderile mari ale nivelurilor de trigliceride duc la o scădere a VLDL.63,86'89.

Studiile recente au arătat, de asemenea, că uleiul de peşte a indus modificări favorabile ale dimensiunii LDL. Acum este bine stabilit că nivelurile plasmatice ale colesterolului LDL mic şi dens sunt asociate cu concentraţiile plasmatice ale trigliceridelor, sunt mai aterogene şi sunt markeri ai riscului de boli cardiovasculare. Nivelurile de colesterol.92 Datele din JELIS, un studiu de intervenţie pe scară largă, au constatat că EPA (1800 mg/zi) a fost deosebit de eficient la pacienţii cu combinaţia puternică a factorilor de risc de colesterol HDL scăzut şi trigliceride crescute, reducând riscul de CAD în acest grup cu 53%.93.

Unele studii nu au găsit scăderi ale colesterolului total sau ale colesterolului LDL după suplimentarea cu ulei de peşte.94-97 Cu toate acestea, aceste studii echivoce au folosit ulei de măsline ca placebo, care, aşa cum sa discutat mai devreme, este un factor de confuzie. În plus, modificări benefice ale subfracţiilor şi mărimii particulelor cu suplimentarea cu DHA (3 g/zi) au fost citate într-un studiu randomizat, în ciuda niciunui efect semnificativ asupra nivelurilor totale de colesterol LDL.98 În plus, a fost găsită o relaţie inversă între nivelurile serice de EPA şi LDL oxidat. LDL oxidat se conturează ca un biomarker important al riscului cardiovascular şi este un pas foarte timpuriu şi critic în dezvoltarea aterosclerozei.99,100.

Pentru pacienţii cu colesterol seric crescut (>7,75 mmol/L=300mg/dL) sau trigliceride (>5,64 mmol/L=500mg/dL), există suficiente dovezi pentru a lua în considerare suplimentarea cu ulei de peşte de 5 până la 10 g/zi dacă dozele mai mici (2 până la 4 g/zi) nu sunt eficiente. (9,2 g) de MaxEPA a dus la reduceri semnificative ale nivelurilor de trigliceride, care au fost menţinute pe parcursul a 4 ani.102 S-au observat reduceri continue la persoanele care au rămas în studiu mai mult de 4 ani. Autorii au concluzionat: „Pentru ca trigliceridele să rămână deprimate, părea necesar să se menţină un aport zilnic de 9,2 g MaxEPA (1 g MaxEPA conţine 180 mg EPA + 180 mg DHA).”

De asemenea, sa demonstrat că uleiul de peşte (4 g/zi) îmbunătăţeşte efectul de scădere a colesterolului non-HDL atunci când este combinat cu medicamente cu statine. S-au observat creşteri ale colesterolului HDL, precum şi scăderi ale nivelurilor de colesterol total şi trigliceride atunci când sunt combinate cu atorvastatina comparativ cu atorvastatina în monoterapie.103 Rezultate similare au fost, de asemenea, documentate atunci când sunt utilizate cu simvastatină.104

Hipertensiune arterială

O meta-analiză a peste 30 de studii (22 dublu-orb) care investighează efectul uleiurilor de peşte în reducerea tensiunii arteriale a constatat că dozele mai mari (doza medie de 3,7 g/zi) au fost asociate cu o reducere a tensiunii arteriale sistolice de 2,1 mm Hg şi a tensiunii arteriale diastolice de 1,6 mm Hg, deşi dozele mai mici ar putea să nu aibă un efect de 5 g/zi (<0). Efectul de scădere a tensiunii arteriale al uleiului de peşte s-a dovedit a fi mai mare în rândul celor cu vârsta peste 45 de ani, precum şi în rândul hipertensivilor faţă de normotensivi.105 O revizuire recentă a citat o serie de mecanisme pentru un efect hipotensiv al uleiului de peşte, inclusiv modificări ale eicosanoidelor, vâscozităţii sângelui, răspunsului celular hormonal, deşi răspunsul la secreţia de renină a fost, de asemenea, scăzut, la efectul vasopresor şi a scăzut. probabil să fie mic la o doză de 2 până la 4 g ulei de peşte pe zi.

Dovezile epidemiologice indică un efect hipotensiv al consumului de peşte alimentar. Cel mai mare studiu este probabil studiul International Study of Macro- and Micro-nutrients and Blood Pressure (INTERMAP), un studiu epidemiologic internaţional transversal pe aproape 5000 de bărbaţi şi femei care trăiesc în China, Japonia, Regatul Unit şi Statele Unite. Cercetătorii au descoperit o relaţie inversă între acizii graşi n-3 din dietă totali şi tensiunea arterială sistolică şi diastolică, atât la hipertensivi, cât şi la normotensivi, deşi efectul a fost considerat mic.107

Uleiul de peşte pare să aibă efecte hipotensive, variind de la limitate (doze de 5 g/zi sau mai puţin) până la doze substanţial mai mari51,64,108-115, deşi există unele dovezi contradictorii.101 S-a propus că uleiul de peşte deprimă răspunsul vascular la hormonii implicaţi în hipertensiune arterială. această creştere explică reducerile observate ale tensiunii arteriale.101

Pentru a testa această ipoteză, un studiu a examinat efectul uleiului de peşte asupra tensiunii arteriale la bărbaţii cu hipertensiune esenţială uşoară.116 Un grup a primit 10 ml de ulei de peşte (3 g de acizi graşi ro-3), un al doilea grup a primit 50 ml (9 g de EPA şi 6 g de DHA), un al treilea grup a primit 50 ml de ulei de şofran, iar un al treilea grup a primit 50 ml de ulei de şofrăn, (3 g de acizi graşi). 50 ml dintr-un amestec de uleiuri de nucă de cocos, măsline şi şofran. Cel din urmă grup a reprezentat cantitatea şi raportul aproximativ de acizi graşi consumaţi în dieta americană medie (39% grăsimi saturate, 46% grăsimi mononesaturate şi 15% grăsimi polinesaturate). Grupul care a primit cea mai mare doză de ulei de peşte (50 ml) a avut o reducere medie de 6,5 mm Hg a presiunii sistolice şi 4,4 mm Hg a presiunii diastolice. Niciunul dintre celelalte grupuri, inclusiv grupul cu supliment

scăzut de ulei de peşte, nu a demonstrat reduceri ale tensiunii arteriale în total. Studiul nu a găsit asocierea aşteptată între creşterea producţiei de PGI1 şi PGI3 şi reducerea susţinută a tensiunii arteriale. Acest lucru sugerează că prostaglandinele vasodilatatoare nu sunt probabil mediatorii primari ai reducerii tensiunii arteriale prin consumul de ulei de peşte, deşi ele pot juca un rol.

Un alt mecanism propus este că uleiurile de peşte pot facilita excreţia de sodiu şi lichid de către rinichi. Acest lucru a fost susţinut de un studiu dublu-orb, încrucişat, raportat, dar nepublicat, în care cercetătorii au plasat bărbaţi şi femei sănătoşi, nehipertensivi, pe o dietă suplimentată cu aproximativ 1 g/zi de PUFA timp de 28 de zile.117 Fiecare participant a primit capsule fie cu ulei de peşte, fie cu ulei de şofrănel. Doza de ulei de peşte a fost similară cu cantitatea consumată într-o singură porţie zilnică de ton, păstrăv de lac sau somon. După 2 săptămâni, subiecţii au trecut la celălalt supliment. Studiul a constatat o scădere medie de 2 până la 3 mm Hg a tensiunii arteriale diastolice şi sistolice la cei care au primit suplimente cu ulei de peşte. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, că uleiul de peşte a crescut producţia de urină cu aproximativ 10%, funcţionând la fel ca o dietă cu conţinut scăzut de sodiu. Acest lucru a dus la o reducere a volumului fluidului. Spre deosebire de diuretice, suplimentarea cu ulei de peşte nu a crescut excreţia de potasiu.

Accident vascular cerebral

În Studiul de urmărire a profesioniştilor din domeniul sănătăţii, o cohortă prospectivă cu peste 12 ani de urmărire, a fost documentat un risc relativ multivariat semnificativ mai scăzut (RR=0,57) de accident vascular cerebral ischemic pentru bărbaţii care au mâncat peşte de una până la trei ori pe lună, comparativ cu bărbaţii care au consumat peşte mai puţin de o dată pe lună. Interesant este că nivelurile mai mari de consum nu au redus riscul şi nu s-a observat niciun efect asupra accidentului vascular cerebral hemoragic.118 O reducere a riscului de accident vascular cerebral ischemic cu 30% a fost, de asemenea, arătată în Studiul de sănătate cardiovasculară. Acest studiu a avut aproape 5000 de adulţi cu vârsta peste 65 de ani şi a constatat un risc cu 30% mai mic de accident vascular cerebral ischemic cu un consum de peşte de cinci sau mai multe ori pe săptămână şi un risc cu 27% mai mic cu un aport de peşte de una până la patru ori pe săptămână, ambele în comparaţie cu un aport de mai puţin de o dată pe lună. În acest studiu, beneficiul a fost limitat la ton sau alt peşte la grătar/la cuptor. Consumul de peşte prăjit sau sandvişuri cu peşte a fost asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral total şi ischemic.119

Un studiu foarte recent cu peste 30.000 de participanţi din Statele Unite a examinat riscul de accident vascular cerebral în legătură cu consumul de peşte. Acest studiu a examinat posibilele explicaţii pentru riscul crescut de accident vascular cerebral în „Stroke Belt and Catarame" din sud-estul Statelor Unite, o regiune cunoscută pentru că are o incidenţă cu cel puţin 50% mai mare a accidentului vascular cerebral. Autorii acestui studiu au concluzionat că diferenţele regionale şi rasiale în consumul de peşte ar putea ajuta la explicarea acestei anomalii, adică cei care trăiesc în Stroke Belt sunt mai puţin probabil să consume două sau mai multe porţii de peşte pe săptămână.120

Un studiu publicat anterior în 1995 a constatat că bărbaţii care mâncau peşte de cinci sau mai multe ori pe săptămână aveau un risc cu 40% mai mic de a suferi un accident vascular cerebral decât bărbaţii care mâncau peşte mai puţin de o dată pe săptămână. Un studiu similar pe femei, realizat de cercetătorii de la Harvard Medical School, a găsit rezultate şi mai impresionante pentru femei.121 În acest studiu, 79.839 de asistente cu vârste cuprinse între 34 şi 59 de ani au fost urmărite timp de 14 ani, timp în care 574 au suferit un accident vascular cerebral; 303 dintre accidente vasculare cerebrale au fost cauzate de cheaguri de sânge, în timp ce alte 181 au fost cauzate de o arteră ruptă, iar restul de 90 au fost de origine nedeterminată. S-a stabilit că femeile care mâncau peşte o dată pe săptămână şi-au redus riscul de accident vascular cerebral de orice fel cu 22%. Cu toate acestea, femeile care au consumat peşte de cinci sau mai multe ori pe săptămână şi-au redus riscul cu 52%. Anchetatorii au concluzionat că femeile al căror aport de uleiuri de peşte a fost de 0,5 g/zi sau mai mult au avut un risc cu 30% mai mic de accident vascular cerebral decât femeile al căror aport a fost mai mic de 0,1 g/zi. Un interes deosebit a fost constatarea că, la acele femei care au consumat peşte sau ulei de peşte, nu a existat nicio dovadă a unui risc crescut de accident vascular cerebral hemoragic. Cercetătorii au ajuns la concluzia că efectul protector al uleiurilor de peşte se datorează capacităţii lor de a inhiba agregarea trombocitelor, de a reduce vâscozitatea sângelui, de a suprima formarea de leucotriene, de a reduce nivelul de fibrinogen, de a reduce tensiunea arterială şi de a reduce rezistenţa la insulină. În mod curios, efectele benefice au fost substanţial mai probabile la femeile care nu au luat aspirină în mod regulat, deşi studiile ulterioare nu au arătat o relaţie cu aportul de aspirină.

Într-o subanaliză a studiului JELIS, a fost demonstrată o reducere cu 20% a riscului de accident vascular cerebral pentru persoanele care au luat EPA şi o statină, comparativ cu cei care au luat doar o statină, deşi aceste rezultate au fost limitate la participanţii care au suferit deja un accident vascular cerebral (adică, prevenirea secundară vs. primară).

Bypass Pacienţii

Unele studii au demonstrat că suplimentarea cu ulei de peşte ar putea ajuta la prevenirea reînchiderii (restenozei) arterelor după angioplastie. Într-un astfel de studiu, pacienţii de bypass au fost suplimentaţi cu 4 g/zi de ulei de peşte.122 Un an mai târziu, acei pacienţi care au consumat suplimentele de ulei de peşte au avut o rată de ocluzie de 27%, în timp ce pacienţii de control au avut o rată de ocluzie de 33% sau o îmbunătăţire relativă de 23%. Pe baza unei evaluări postoperatorii la 3 săptămâni după ce pacienţii au avut transplant cardiac, s-a constatat că pacienţii care au consumat suplimente cu ulei de peşte au avut vasodilataţie coronariană normală dependentă de endoteliu, care a rămas anormală la pacienţii care nu au consumat ulei de peşte.

Un studiu recent mult mai amplu şi bine realizat, publicat în Annals of Thoracic Surgery, a documentat un efect protector robust al uleiului de peşte după grefarea bypassului coronarian (CABG). Din cei 2100 de participanţi, 44% au primit 850 până la 882 mg de EPA şi DHA sub formă de esteri etilici, în raportul mediu EPA/DHA de 1:2. Pe lângă un risc mai scăzut de mortalitate tardivă (raportul de risc = 0,51 până la 0,55), cei care consumau ulei

de peşte aveau aproximativ jumătate din nevoia de revascularizare repetată. Mai mult, aceştia au avut un risc mai mic ajustat pentru un compus de deces, infarct miocardic cu undă Q sau evenimente cerebrovasculare. Cei cu funcţie ventriculară stângă slabă au avut o reducere destul de mare de 64% a mortalităţii atunci când au luat ulei de peşte.123 Autorii acestui studiu au susţinut utilizarea suplimentelor cu ulei de peşte pentru toţi pacienţii ca parte a terapiei medicale standard după CABG.

Fibrilaţia atrială

A fost suspectată de multă vreme o legătură între consumul de ulei de peşte şi fibrilaţia atrială pe baza dovezilor epidemiologice şi experimentale, deşi beneficiul nu este clar stabilit. În studiul prospectiv de cohortă (descris anterior în secţiunea „Accident vascular cerebral") care a constatat o reducere a riscului de accident vascular cerebral la peştele la grătar sau la cuptor, un risc mai mic de fibrilaţie atrială cu aproximativ 30% a fost găsit şi pentru cei care consumă în mod regulat peşte, deşi nu peşte prăjit. aritmii ventriculare.125

În plus, uleiul de peşte vizează mai multe dintre anomaliile de bază găsite în fibrilaţia atrială, inclusiv

modularea eterogenităţilor electrofiziologice şi metabolice secundare bolii aterosclerotice,

modularea activităţii metabolice a miocitelor cardiace şi a stresului oxidant cardiovascular,

modularea directă a canalului ionic şi a activităţii transportorului,

modularea indirectă a canalului ionic şi a activităţii transportorului, prin modularea activităţii sistemului nervos autonom şi

modularea căilor inflamatorii care promovează activitatea electrică ectopică şi conducerea anormală.126

De asemenea, se ştie că fibrilaţia atrială apare mai frecvent în inimile afectate, ceea ce poate contribui la patologia mitocondrială şi la producerea insuficientă de adenozin trifosfat, efect posibil modulat de uleiul de peşte.127

Cu toate acestea, nu toate studiile epidemiologice au găsit un efect protector, inclusiv studiul de la Rotterdam şi Studiul Danish Diet, Cancer and Health, două studii de cohortă prospective foarte mari.128,129 Cel mai recent, Women's Health Initiative, o cohortă mare de femei sănătoase, nu a raportat nici un beneficiu aparent al consumului crescut de peşte.130.

O meta-analiză recentă a studiilor clinice randomizate publicată în revista Heart nu a găsit nici un beneficiu pentru prevenirea fibrilaţiei atriale. Cu toate acestea, acest studiu a avut limitări importante, inclusiv eterogenitate semnificativă şi defecte metodologice în studiile incluse şi puterea statistică destul de limitată de a detecta un beneficiu. Autorii săi au recunoscut, de asemenea, că majoritatea studiilor au folosit o doză care ar fi putut fi prea mică (3 până la 4 g/zi ulei de peşte) pentru a avea un beneficiu clinic.131 Un studiu

randomizat şi controlat cu placebo, publicat recent în Jurnalul Asociaţiei Medicale Americane, de asemenea, nu a găsit niciun beneficiu atunci când se administrează 8 g de acizi graşi ro-3 prescris (1 g de acizi graşi ro-3 şi 1 g de acizi graşi HA73 şi 5 HA7 5-6). mg de EPA), în primele 7 zile şi 4 g/zi timp de 24 de săptămâni.132

Doza optimă, precum şi compoziţia uleiului de peşte pentru prevenirea fibrilaţiei atriale nu sunt bine stabilite. Un studiu prospectiv pe peste 2000 de bărbaţi a constatat că nivelurile sanguine ale acizilor graşi n-3 păreau a fi invers asociate cu riscul de fibrilaţie atrială. Cu toate acestea, au descoperit că acest efect protector era limitat la DHA.

Astfel, este dificil de determinat rolul pe care uleiul de peşte îl are asupra incidenţei, precum şi asupra reapariţiei fibrilaţiei atriale, având în vedere dovezile contradictorii publicate până acum. Este posibil ca administrarea optimă, dozajul etc. să joace un rol, dar având în vedere complexitatea care stă la baza fibrilaţiei atriale, aceasta poate depinde şi de etiologia specifică şi de moment. De exemplu, unele date au sugerat că uleiul de peşte era mai probabil să fie benefic dacă CAD era prezent şi pentru aritmii ventriculare, în timp ce cei fără boli de inimă erau puţin probabil să beneficieze.133.

Nu toate fibrilaţiile atriale au aceeaşi patologie, cu mecanisme fiziopatologice diferite care caracterizează prezentări clinice distincte. Unii autori au sugerat că acizii graşi n-3 ar putea avea mai multe şanse să fie benefice pentru prevenirea remodelării structurale care duce la fibrilaţie atrială rezistentă şi/sau permanentă, care este mai probabilă în cazul afecţiunilor cardiace subiacente sau după infarctul miocardic.134

În rezumat, dozele utilizate clinic până acum pot să nu fie suficiente pentru beneficii şi nu toate manifestările de fibrilaţie atrială pot răspunde la tratament. Tratamentul mai devreme cu ulei de peşte are mai multe şanse să aibă un efect, înainte de a avea loc o remodelare structurală semnificativă. În plus, având în vedere mecanismele implicate cu uleiul de peşte, ar putea fi de aşteptat un timp mai lung până la observarea beneficiilor, un efect neconsiderat în multe studii. De exemplu, în studiul randomizat citat anterior de Kowey şi colab.132, aproape jumătate din recidive au avut loc în primele 2 săptămâni de urmărire (din 24 în total), sugerând un timp insuficient pentru acumularea nivelurilor tisulare.

Infarctul miocardic şi sindromul coronarian acut

Unul dintre cele mai mari studii care a documentat un beneficiu protector pentru indivizii în urma unui infarct miocardic a fost studiul GISSI.135 În acest studiu mare de prevenire secundară, 1 g de acizi graşi n-3 (conţinând 850 până la 882 mg de esteri etilici EPA/DHA) a redus foarte mult moartea subită cardiacă în decurs de 4 luni de la începerea terapiei, precum şi reducerea mortalităţii cardiovasculare, precum şi reducerea mortalităţii. Reducerea incidenţei morţii subite cardiace a reprezentat aproximativ 57% din îmbunătăţirea totală a ratelor mortalităţii. La sfârşitul studiului, 2,7% dintre participanţii grupului placebo au murit din cauza morţii cardiace subite, comparativ cu 2% în grupul cu ulei de peşte. În general, decesul cardiovascular (inclusiv accidentul vascular cerebral) la sfârşitul studiului a fost de 6,5% în grupul placebo faţă de 5,5% în grupul cu ulei de peşte.

Nu a existat nicio diferenţă semnificativă statistic în incidenţa atacurilor de cord nonfatale între grupurile cu ulei de peşte şi placebo. Cercetătorii au concluzionat că uleiurile de peşte şi-au exercitat efectul protector prin prevenirea aritmiilor ventriculare fatale, mai degrabă decât printr-o îmbunătăţire a profilului de colesterol. Ei au observat o mică scădere a nivelului de trigliceride de 4,6% în grupul cu ulei de peşte, dar nu au găsit diferenţe semnificative în colesterolul LDL şi HDL între cele două grupuri. Ei au subliniat, de asemenea, că numărul de vieţi la 1000 de pacienţi care ar putea fi salvate în fiecare an prin administrarea de ulei de peşte supravieţuitorilor unui atac de cord a depăşit numărul de vieţi la 1000 de pacienţi despre care se estimează că ar fi salvate prin tratarea pacienţilor cu boli de inimă cu niveluri ridicate de colesterol cu pravastatina. Acest lucru plasează suplimentele cu ulei de peşte în categoria unui medicament pentru inimă nebrevetabil extrem de eficient, deşi acum, Lovaza, este disponibilă o formă de ulei de peşte doar pe bază de reţetă.

Mai mult, un al doilea studiu cu peste 9000 de participanţi din studiul GISSI a constatat că tratamentul a redus semnificativ moartea subită, cu beneficii mai mari la cei cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng (reducere de patru ori mai mare a riscului), ceea ce creşte riscul de mortalitate.136

Studiul JELIS, un studiu prospectiv care a combinat 1800 mg EPA cu o statină pentru pacienţii cu hipercolesterolemie, a găsit o reducere cu 51% a riscului de infarct miocardic sau deces cardiac pe parcursul a 5 ani. Un risc redus de infarct miocardic a fost găsit pentru cei cu şi fără un infarct miocardic anterior, deşi efectul a fost mai mare la cei cu primul. Acest studiu a fost deosebit de important deoarece au fost capabili să examineze aderenţa la terapie şi au găsit un efect mai mare la cei cu aderenţă completă.137,138.

Aceste studii indică faptul că uleiul de peşte reduce riscul de infarct miocardic şi deces cardiac şi că unele populaţii primesc beneficii destul de semnificative.

Cu toate acestea, studii mai recente nu au găsit beneficii pentru supravieţuitorii infarctului miocardic în ceea ce priveşte reducerea ratei efectelor cardiovasculare majore. De exemplu, un studiu dublu-orb, randomizat, cu aproape 5000 de participanţi, nu a raportat niciun beneficiu cu 400 mg/zi de EPA+DHA. Participanţii la acest studiu au fost, de asemenea, trataţi agresiv cu alte terapii antihipertensive, antitrombotice şi de modificare a lipidelor, care le-au redus foarte mult riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare, ceea ce ar fi putut reduce orice beneficiu potenţial al terapiei cu ulei de peşte. În plus, acest studiu a fost criticat pentru utilizarea unei doze prea mici de ulei de peşte pentru un efect semnificativ din punct de vedere clinic.40 În mod similar, studiul german OMEGA (un studiu randomizat, controlat cu placebo pentru a testa efectul acizilor graşi W-3 înalt purificaţi, pe lângă terapia modernă ajustată după infarctul miocardic), care a folosit, de asemenea, doze de ulei de peşte agresive şi mai puţin agresive (46). EPA, 380 mg DHA) nu a raportat un efect terapeutic.139 Autorii acestui studiu au raportat limitări, inclusiv puterea sa scăzută de a detecta beneficii, având în vedere reducerea riscului asociată cu alte terapii. De asemenea, ei au raportat că ambele grupuri (cei care primesc ulei de peşte şi cei care nu) au crescut semnificativ consumul de peşte alimentar în timpul perioadei de studiu. Având în vedere

doza mică utilizată, nu a fost clar că cei care au primit suplimente au un aport semnificativ mai mare de EPA/DHA decât cei care nu au făcut-o.

Dovezi considerabile bazate pe animale şi experimentale au arătat că grăsimile dietetice modulează stabilitatea electrică a miocardului şi că acizii graşi corespunzători pot reduce vulnerabilitatea la aritmie în timpul ischemiei miocardice. infarctul miocardic a constatat că 465 mg/zi EPA şi 375 mg/zi DHA au îmbunătăţit indicii ecografici ai funcţiei endoteliale fără a afecta nivelurile serice asimetrice de dimetilarginină, sugerând un beneficiu preclinic.146

Un studiu timpuriu (DART) a evaluat efectul intervenţiei dietetice la 2033 de bărbaţi care se recuperează după infarct miocardic.4 Pacienţii au fost alocaţi aleatoriu pentru a primi unul dintre cele patru tipuri de sfaturi alimentare:

Scăderea aportului de grăsimi alimentare

Consumul a cel puţin două porţii de peşte gras (200 până la 400 g) pe zi

Suplimentare cu trei capsule (1,5 g) de MaxEPA (1 g Max EPA conţine 180 mg EPA + 180 mg DHA) pe zi

Aport crescut de fibre alimentare

La sfârşitul a 2 ani, cei din grupul care consumau peşte s-au dovedit că şi-au crescut aportul de EPA de patru ori mai mare decât al altor subiecţi. Acest grup a înregistrat, de asemenea, o mortalitate semnificativ mai scăzută. Grupurile de sfaturi pentru grăsimi şi fibre nu au arătat diferenţe în ceea ce priveşte mortalitatea. Deşi rata de recurenţă a atacului de cord a fost similară în toate grupurile, grupul de peşte şi ulei de peşte a avut o reducere cu 29% a riscului de deces în comparaţie cu celelalte grupuri. Aceste constatări sunt în conflict direct cu un studiu anterior care nu arată astfel de beneficii.147 Cu toate acestea, poate fi semnificativ faptul că studiul anterior a fost efectuat pe o perioadă scurtă de 6 săptămâni.

Chiar şi la pacienţii fără dovezi clinice aparente de boală arterială, sa demonstrat că consumul de peşte îmbunătăţeşte funcţia peretelui arterial. Un studiu a constatat că atât la pacienţii cu diabet zaharat sănătos, cât şi la cei neindependenţi de insulină, cei care au mâncat peşte au arătat o complianţă semnificativ mai bună a arterei subclaviei stângi şi a arterelor femurale.148

Aportul de peşte şi ulei de peşte au fost, de asemenea, asociat cu riscul de angină şi sindrom coronarian acut. Într-un studiu caz-control, indivizii cu sindrom coronarian acut au un conţinut de EPA/DHA cu 20% mai mic în membranele celulelor roşii din sânge decât martorii. Cei cu cele mai ridicate niveluri au avut un risc cu aproape 70% mai mic de sindrom coronarian acut decât cei cu cele mai scăzute niveluri.72 Un alt studiu epidemiologic recent a sugerat că beneficiul consumului de peşte alimentar ar putea fi limitat la peştele gras (adică, nu peştele slab), cu un beneficiu mai aparent la bărbaţi.149 risc.150

Interesant este că un studiu asupra bărbaţilor cu sindrom coronarian acut a constatat că simptomele depresiei au crescut pe măsură ce nivelurile sanguine de EPA/DHA au scăzut, susţinând o posibilă legătură între depresie şi rezultatele cardiovasculare.151 Având în vedere patofiziologia de bază, acest lucru pare destul de plauzibil din perspectiva biologiei sistemelor.

O meta-analiză publicată în Annals of Medicine în 2009 a constatat o reducere generală cu 29% şi, respectiv, 23% a riscului de deces cardiac şi, respectiv, mortalitate de orice cauză, atunci când se foloseşte peşte sau ulei de peşte. La pacienţii cu un infarct miocardic anterior, reducerea riscului a fost şi mai mare (57%). În mod surprinzător, ei au descoperit un risc crescut de moarte subită cardiacă la pacienţii cu angină pectorală cu aport mai mare de peşte/ulei de peşte.152 Acest risc crescut pentru participanţii cu angină a fost neaşteptat, deoarece studiile anterioare au arătat că suplimentarea cu ulei de peşte a redus numărul de atacuri de angină şi a redus mortalitatea la bărbaţii care se recuperează de la infarct miocardic4,153. Suplimentarea cu ulei de peşte cu 2,8 g EPA şi 1,8 g DHA.154 Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, suplimentarea cu ulei de peşte a dus la o deformabilitate crescută a globulelor roşii, a redus vâscozitatea sângelui integral şi a prelungit timpul de sângerare în comparaţie cu suplimentarea cu ulei de măsline. Frecvenţa atacurilor de angină a scăzut în ambele grupuri. Cu toate acestea, niciunul dintre tipurile de ulei nu a afectat capacitatea de efort sau răspunsul hemodinamic la efort.

În cele din urmă, după cum sa menţionat anterior, o analiză cuprinzătoare a utilizării uleiurilor de peşte fie pentru prevenirea primară, fie pentru prevenirea secundară a concluzionat că acestea au redus ratele mortalităţii de orice cauză, a morţii cardiace şi subite şi, probabil, a accidentului vascular cerebral84. definit ca moarte subită cardiacă, infarct miocardic fatal sau nefatal, angină pectorală instabilă şi angioplastie/stenting sau bypass coronarian. Cei cu niveluri plasmatice mai mari de EPA (participanţii au fost suplimentaţi numai cu EPA, nu cu DHA) au avut cea mai mare reducere a riscului.155

Funcţia imună

Mai multe dintre mecanismele prin care uleiul de peşte modulează funcţia imunitară au fost acum clarificate, deşi mai rămân multe de determinat, inclusiv dozarea optimă şi proporţiile de DHA/EPA necesare pentru un efect clinic. În plus, modul în care modificările in vitro sau ex vivo se traduc în semnificaţie clinică nu a fost bine stabilit. La subiecţii sănătoşi, efectul EPA şi DHA asupra proliferării limfocitelor ex vivo a fost raportat în cel puţin 14 articole, la 27 de doze diferite, variind de la 0,2 până la 7 g EPA+DHA pe zi, în timp ce influenţa asupra producţiei de citokine de către monocite a fost evaluată în 24 de studii în 46 de cohorte de tratament a demonstrat că creşterea conţinutului de celule EPA/DHA156. a afectat o serie de funcţii imunitare şi că DHA şi EPA au avut efecte diferite. De exemplu, într-un studiu dublu-orb pe voluntari sănătoşi, un marker al activării limfocitelor T a fost inhibat de aproximativ 5 g/zi de DHA, în timp ce EPA şi uleiul de măsline nu au avut niciun efect.157 Cu toate acestea, cele mai multe studii nu au arătat niciun efect asupra activării limfocitelor, deşi au fost citate diferenţe între diferitele grupe de vârstă şi sexe. În mod similar, deşi unele rapoarte sugerau un efect inhibitor asupra funcţiei celulelor ucigaşe naturale şi/sau

modulării producţiei de citokine de către limfocite, a existat o inconsecvenţă considerabilă între studii şi nu există o relaţie clară.156

Conform unei recenzii excelente publicate în 2007, cea mai mare modulare a funcţiei imune de către uleiul de peşte a fost mediată prin modificări ale producţiei de citokine inflamatorii de către monocite, inclusiv IL-1Ş, TNF-a şi IL-6.156 Acest lucru se leagă de o conştientizare crescută a legăturilor dintre funcţia inflamatorie şi cea imună. Chiar şi aici, însă, există neconcordanţe. Nu toate studiile au documentat un efect inhibitor (deşi niciunul nu a arătat o creştere a producţiei de citokine inflamatorii), iar relaţia aşteptată dependentă de doză nu a fost întotdeauna observată. O ipoteză foarte plauzibilă pentru aceste inconsecvenţe este că polimorfismele genetice extrem de relevante nu sunt adesea luate în considerare, cum ar fi cele care afectează producţia de TNF-a.158

Scăderea producţiei de mediator proinflamator PGE2, precum şi încorporarea EPA şi DHA în celulele inflamatorii umane par să urmeze o relaţie dependentă de doză, împreună cu o relaţie inversă între EPA şi TNF-a şi IL-1Ş în majoritatea studiilor. Un studiu a sugerat că la niveluri de suplimentare de 1,65 g EPA+DHA pe zi, nu s-a observat niciun efect, iar un prag a existat între 1,65 şi 3,3 g EPA+DHA pe zi.159 Datele au sugerat, de asemenea, că persoanele mai în vârstă, precum şi cele cu afecţiuni inflamatorii specifice, ar putea experimenta un efect terapeutic mai mare al uleiului de peşte sănătos pentru persoanele tinere.

Unele cercetări au sugerat, de asemenea, că un raport mai mare de n-6:n-3 are un efect inhibitor asupra funcţiei fagocitare, sugerând că un aport mai mare de acizi graşi n-3 ar putea îmbunătăţi această activitate.160 Acest lucru a fost confirmat într-un studiu de voluntari sănătoşi cărora li s-a administrat 3 g/zi ulei de peşte (26% EPA şi 54% DHA), care a găsit o creştere a activităţii phagophile şi neutice de 145% şi 142% monocite, respectiv.161 Date foarte recente au descris site-urile de recunoaştere a rezoluvinei D1 (derivată din DHA) pe fagocite (receptori cuplaţi cu proteina G), care mediază acţiunile acesteia, ducând la îmbunătăţirea funcţiilor fagocitelor şi de clearance, precum şi la rezoluţia inflamaţiei acute. vigilenţă imună.163

Boli autoimune şi inflamatorii

Uleiurile de peşte pot juca un rol în tratamentul bolilor autoimune (de exemplu, LES, dermatomiozită, nefrită autoimună, scleroză multiplă, boala celiacă)164-167 şi tulburărilor inflamatorii (de exemplu, RA,168 psoriazis,169 dermatită atopică1). Acest lucru se poate datora parţial inflamaţiei cronice care joacă adesea un rol în dezvoltarea şi perpetuarea acestor afecţiuni. De exemplu, DHA poate inhiba direct eliberarea de AA în celulele epiteliale intestinale atunci când este stimulat de gliadină.170 În plus, uleiurile de peşte pot ajuta la îmbunătăţirea comorbidităţilor care însoţesc adesea bolile autoimune, cum ar fi incidenţa prematură şi accelerarea aterosclerozei asociate cu LES. Studiile clinice la oameni au demonstrat un beneficiu nu numai pentru activitatea bolii, ci şi pentru îmbunătăţirea markerilor funcţiei cardiovasculare. Într-un studiu, pacienţii cu LES care au luat 3 g MaxEPA (1 g Max EPA conţine 180 mg EPA + 180 mg DHA) au avut o reducere semnificativă a activităţii bolii (măsurată prin măsurarea activităţii lupusului sistemic [SLAM-R]171). Într-

un al doilea studiu randomizat şi dublu-orb, controlat cu placebo, participanţii cărora li sa administrat Omacor (1,8 g EPA şi 1,2 g DHA pe zi) au arătat o îmbunătăţire semnificativă a doi markeri ai activităţii bolii (British Isles Lupus Assessment Group şi SLAM-R). În plus, markerii funcţiei endoteliale şi stresul oxidativ s-au îmbunătăţit după terapie.172 Important, acest studiu a folosit ulei de măsline ca placebo, care a arătat, de asemenea, beneficii pentru mai mulţi factori de risc cardiovascular, totuşi uleiul de peşte a oferit un beneficiu semnificativ statistic în comparaţie.

Artrita reumatoidă

Artrita reumatoidă (RA) este în multe privinţe o tulburare autoimună inflamatorie cronică reprezentativă şi poate servi drept model pentru alte afecţiuni. Enzima COX-2 este supraexprimată în sinoviala pacienţilor, la fel ca şi produşii enzimei 5-LOX. Interesant este că un studiu din Spania a constatat niveluri scăzute de acizi graşi ro-3 în sânge şi lichide sinoviale la pacienţii cu RA de sex masculin şi feminin în comparaţie cu martorii sănătoşi.173 Dovezile epidemiologice au sugerat că RA ar putea fi legată de aportul de acizi graşi n-3. De exemplu, este rar în rândul eschimosilor, totuşi, prin comparaţie, 2% din populaţia lumii este afectată. Studiile asupra populaţiei japoneze au confirmat o relaţie inversă între consumul alimentar ridicat de peşte şi o incidenţă scăzută a RA.174 O susţinere suplimentară vine de la un studiu bazat pe populaţie, controlat de cazuri la femei, care a constatat un risc scăzut de PR la cei care au consumat cel mai mult peşte.168

O serie de recenzii au concluzionat că suplimentarea cu ulei de peşte a fost asociată cu o serie de beneficii; a redus durerea, numărul de articulaţii sensibile, durata rigidităţii matinale, precum şi utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) la pacienţii cu RA şi a fost asociată cu o performanţă fizică îmbunătăţită.175 O meta-analiză a 17 studii randomizate controlate publicată în 2007 în jurnalul Pain, deşi autorii au susţinut concluziile de câteva luni pentru a susţine aceste concluzii. efect.176 Acest efect de construcţie lentă ar putea explica, de asemenea, rezultatele unui studiu anterior care a constatat că efectul antiinflamator al uleiurilor de peşte a continuat până la 4 săptămâni după încetarea suplimentării.

Reducerea utilizării AINS nu este un beneficiu mic. Îngrijorarea tot mai mare cu privire la efectele adverse şi siguranţa utilizării pe termen lung a AINS face ca orice terapie care reduce necesitatea acestora să fie destul de atractivă. De exemplu, într-o meta-analiză extrem de mare publicată în 2011, fiecare AINS evaluat, inclusiv ibuprofen şi celecoxib, a fost asociat cu un risc crescut de deces cardiovascular.177 Într-un studiu mic, dar bine controlat, uleiul de ficat de cod a reuşit să reducă consumul de AINS cu mai mult de 30% la 39% dintre pacienţi, comparativ cu doar 107% din pacienţi. medicamentele, în special paracetamolul, care oferă beneficii clinice aditive.179 Un beneficiu similar pentru reducerea activităţii bolii a fost citat şi pentru indometacină.180

În mod interesant, într-o revizuire recentă a eficacităţii uleiului de peşte pentru PR, cercetătorii au analizat combinaţia de beneficii, inclusiv reducerea simptomelor, scăderea utilizării medicamentelor şi îmbunătăţirea comorbidităţilor şi au concluzionat că un

argument pentru utilizarea uleiului de peşte în PR este puternic.181 Cu toate acestea, au ajuns la concluzia că:

Este probabil ca principala barieră în calea acceptării clinicienilor să fie promovarea utilizării farmaceutice ca modalitate de tratament dominantă de către forţa de vânzări din industria farmaceutică care se ocupă de „detalierea" medicilor. În absenţa unui efort de marketing echivalent pentru uleiul de peşte, reumatologii nu sunt înclinaţi să ia în considerare, sau chiar să fie conştienţi de uleiul de peşte ca o potenţială componentă a terapiei de rutină pentru pacienţii cu RA, în ciuda eficacităţii pentru ameliorarea simptomelor, a reducerii AINS şi a beneficiilor pentru sănătatea cardiovasculară, care este compromisă la pacienţii cu RA din cauza bolii lor.

După cum sa discutat mai devreme, aportul de acizi graşi n-3 probabil nu ar trebui luat în considerare izolat, deoarece raportul faţă de aportul de acizi graşi n-6 este destul de semnificativ. Acest lucru este valabil mai ales pentru RA. O dietă săracă în AA, adesea vegană şi fără gluten, a fost folosită cu succes considerabil pentru persoanele cu RA, posibil prin furnizarea de cantităţi reduse de precursori inflamatori. Efectul benefic al uleiului de peşte pare a fi amplificat de o dietă săracă în AA.182 Autorii au citat, de asemenea, un efect dependent de timp (cu 2 luni înainte de îmbunătăţire) şi raportul EPA/AA ca fiind decisiv pentru eficacitatea clinică.

Psoriazis

În ciuda procesului inflamator subiacent, au fost efectuate foarte puţine cercetări recente pentru utilizarea uleiului de peşte în beneficiul persoanelor cu psoriazis. Psoriazisul este însoţit de concentraţii mari de AA în plăci şi modificări profunde ale metabolismului eicosanoizilor, ducând la creşterea agenţilor proinflamatori. Uleiurile de peşte probabil îmbunătăţesc starea prin scăderea nivelurilor de compuşi leucotrieni inflamatori, în special leucotrienă B4, un produs de lipoxigenare al AA. EPA din uleiul de peşte înlocuieşte AA din fosfolipide, ducând la formarea de leucotrienă B5 mai degrabă decât B4, ceea ce duce la un răspuns inflamator mult mai slab.183 Acest efect a fost demonstrat la neutrofilele izolate din sângele periferic al pacienţilor cărora li s-a administrat ulei de peşte pentru a-şi trata psoriazisul. de leucotrienă B5 decât cele care nu se îmbunătăţesc.

Într-un studiu observaţional controlat recent, participanţii au primit 2 capsule de Oravex pe zi (280 mg EPA, 40 mg DHA, 50 mg extract de cimbru, 50 mg extract de frunze de măslin, 20 mg extract de ceai verde, 7,5 mg zinc, 27,5 mcg seleniu per capsulă), pentru un total de . Comparativ cu cei trataţi local cu tacalcitol, cei cărora li sa administrat Oravex şi tacalcitol au avut o îmbunătăţire semnificativ mai mare a mai multor markeri ai severităţii bolii şi a calităţii vieţii.185

Pacienţii cu psoriazis (vulgaris) au fost trataţi cu succes cu o dietă săracă în grăsimi, suplimentată cu ulei de peşte.184 Un impresionant 77% (23% au fost neresponsatori) dintre pacienţi au raportat fie îmbunătăţiri excelente, moderate sau uşoare. A fost interesant de observat că un număr de pacienţi nu au prezentat îmbunătăţiri decât după cel

puţin 4 luni de la iniţierea suplimentării. Din nou, acest lucru poate indica importanţa acordării unui timp adecvat pentru îmbunătăţirea clinică după iniţierea terapiei cu ulei de peşte.

Etretinatul este un medicament puternic utilizat pentru a trata afecţiunile pielii, cum ar fi psoriazisul. Cu toate acestea, poate provoca efecte adverse grave atunci când este utilizat în doza prescrisă în mod regulat de aproximativ 1 mg/kg pe zi. Un studiu a arătat că o combinaţie de EPA şi etretinat la o doză mai mică (0,3 până la 0,5 mg/kg pe zi) a funcţionat la fel de bine ca doza pură, mare şi a avut semnificativ mai puţine efecte secundare.186 Patruzeci şi cinci la sută dintre pacienţii din grupul de combinaţie au prezentat o îmbunătăţire excelentă (mai mult de 75%), comparativ cu 15% din grupul de etretinat pur. Timpul pentru a obţine o îmbunătăţire cu 50% a simptomelor a fost, de asemenea, considerabil mai scurt în grupul cu combinaţie (5,1 săptămâni) decât în grupul cu monoterapie (7,6 săptămâni). Reacţii adverse, cum ar fi inflamaţia buzelor, uscarea gurii şi a ochilor şi descuamarea au fost observate în ambele grupuri, dar au fost uşoare şi tolerabile. Cercetătorii au concluzionat că regimul combinat a fost eficient în tratamentul psoriazisului fără reacţii adverse marcate.

Un alt studiu a investigat dacă aplicarea topică a uleiului de peşte pe zonele pielii afectate de psoriazis ar atenua simptomele. Studiul clinic a implicat 25 de pacienţi cu psoriazis care au fost desemnaţi aleatoriu să aplice fie ulei de peşte, fie parafină lichidă pe plăcile lor psoriazice şi să le lase acoperite timp de 6 ore peste noapte sub un pansament ocluziv.187 Tratamentul a fost repetat zilnic timp de 4 săptămâni. Uleiul de peşte s-a dovedit extrem de eficient în reducerea descuamării (severitatea detartrajului a trecut de la o evaluare medie de 2,91 la 0,32 pe o scară de la 0 la 4), grosimea plăcii (de la un rating de 2,21 la 0,52) şi eritem (de la un rating de 2,71 la 0,90). Mâncărimea nu a fost ameliorată prin tratamentul cu ulei de peşte. Tratamentul cu parafină lichidă de 4 săptămâni a fost, de asemenea, eficient în reducerea eritemului, dar a fost semnificativ inferior tratamentului cu ulei de peşte în reducerea descuamării şi nu a avut un efect semnificativ asupra mâncărimii sau grosimii plăcii. Ambele tratamente au fost bine acceptate de pacienti, iar cercetatorii au ajuns la concluzia ca ambele sunt eficiente din punct de vedere clinic, tratamentul cu ulei de peste fiind superior celui cu parafina.

Astm

Aporturile crescute de acizi graşi n-6 combinate cu aporturile scăzute de acizi graşi n-3 pot juca un rol cauzal în creşterea incidenţei astmului. O revizuire recentă a citat cinci studii epidemiologice care au găsit toate un efect protector al consumului matern de acizi graşi n-3 pentru astm şi bolile atopice. Aportul în timpul copilăriei şi copilăriei nu s-a dovedit în mod constant a fi benefic, dar majoritatea a găsit un beneficiu protector.188 Autorii au sugerat că programarea timpurie a vieţii ar putea ajuta la reglarea funcţiei sistemului imunitar. De exemplu, copiii mamelor care au primit ulei de peşte în timpul sarcinii au avut un risc cu aproape 40% mai mic de astm în cei 16 ani de la naştere, comparativ cu mamele care au primit ulei de măsline. ani. Cu toate acestea, doza utilizată în acest studiu a conţinut

mai puțin de 200 mg de acizi grași n-3, împreună cu o cantitate aproape identică de acizi grași saturați per capsulă. Conformitatea a fost de asemenea slab monitorizată.190

Eficacitatea uleiului de pește pentru tratarea astmului stabilit este controversată. Într-un studiu recent, unui număr mic de participanți cu astm bronșic indus de efort li s-au administrat 3,2 g EPA și 2,0 g DHA pe zi și s-a dovedit a avea beneficii egale atunci când i s-a administrat inhibitorul 5-LOX, montelukast.191 Cu toate acestea, nu toate studiile au documentat beneficii, deși parametrii unor studii par menționați să evalueze mai bine intervențiile de tip medicament decât cele nutriționale. De exemplu, un studiu controlat recent nu a raportat niciun beneficiu asupra funcției pulmonare sau controlului astmului bronșic comparând placebo cu suplimentarea cu n-3.192 Acest studiu a fost un studiu de doar 2 săptămâni, totuși, având în vedere că întârzierea înainte de beneficiu în alte afecțiuni inflamatorii, cum ar fi RA, poate fi de 2 până la 3 luni, merită să ținem cont de debutul mai lent al acțiunii așteptat de la terapia cu ulei de pește. Multe dintre studiile clinice care nu au găsit beneficii au avut o durată mai mică de 2 luni.193

În cele din urmă, un studiu recent a documentat o severitate crescută a astmului cu un polimorfism al promotorului ALOX5. Având în vedere că indivizii cu variante genetice în acest promotor s-au dovedit a avea o creștere a riscului de boli cardiovasculare care este atenuată de o dietă bogată în n-3, studiile viitoare par justificate pentru a evalua beneficiul potențial la pacienții astmatici cu sau fără această predispoziție genetică.194

O notă de precauție: astmaticii cu intoleranță la aspirină pot avea o agravare a simptomelor, asociată cu inhibarea COX de către EPA.

Cancer

Peștele și uleiul de pește au demonstrat multiple roluri benefice legate de cancer, în special atât în prevenirea acestuia, cât și ca adjuvant în tratamentul cancerului. Acestea au fost asociate cu un risc redus de apariție a mai multor tipuri de cancer și ambele ar putea îmbunătăți eficacitatea altor intervenții, precum și să reducă efectele adverse asociate cu terapia cancerului. În unele studii, sa demonstrat că uleiul de pește crește, de asemenea, timpul de supraviețuire. Deși mecanismele specifice variază de la diferite locuri de cancer, raportul dintre acizii grași n-6 și n-3 ar putea fi, de asemenea, o caracteristică importantă pentru dezvoltarea cancerului. De exemplu, s-a dovedit că AA este crescută într-o varietate de tipuri de celule canceroase, în timp ce DHA și EPA erau ambele deprimate.195-197 Rolul rezoluvinelor și al altor mediatori eicosanoizi ar putea juca un rol în reglarea precursorilor inflamatori ai unor tipuri de cancer, cum ar fi cancerul colorectal.198.

Prevenirea

Majoritatea studiilor epidemiologice au arătat un anumit beneficiu al consumului de n-3 fie asupra incidenței cancerului, fie asupra mortalității cauzate de cancer. O meta-analiză recentă a consumului de pește și a riscului de cancer de prostată a constatat că, deși nu a existat o asociere între riscul de a dezvolta cancer de prostată și consumul de pește, a existat o reducere cu 63% a mortalității specifice cancerului de prostată. cel mai mic

consum de n-3, dar un polimorfism genetic în gena COX (SNP rs4648310) a modificat puternic acest risc. Cei cu polimorfism şi un aport scăzut de n-3 au avut un risc de 5,5 ori mai mare de cancer de prostată agresiv, risc care a fost inversat cu un aport ridicat de n-3.201

Un studiu epidemiologic amplu asupra a 23 de factori dietetici din ţările cu risc ridicat şi scăzut de cancer a găsit o asociere puternică între procentul de calorii din grăsimi şi riscul de cancer de sân.202 S-a constatat că consumul de peşte are următoarea asociere cea mai semnificativă, o corelaţie negativă. După cum sa menţionat anterior, pentru cancerul de sân, raportul dintre acizii graşi n-3:n-6 ar putea fi deosebit de important, aşa cum au demonstrat două studii mari, dintre care unul a inclus peste 70.000 de femei. Acest studiu a constatat că cei cu un aport mare de n-6 combinat cu un aport scăzut de acizi graşi n-3 au avut un risc de peste două ori mai mare de a dezvolta cancer de sân.31,32.

Un studiu anterior efectuat pe 4052 de femei aflate în postmenopauză a constatat că nu numai tipul de grăsime alimentară a fost asociat cu cancerul de sân, dar acest risc ar putea fi modificat de activitatea enzimei 8-9-desaturazei. Aceste femei au fost urmărite în medie 5,5 ani, iar cele cu concentraţii de DHA în cel mai mare tertil au avut mai puţin de jumătate din riscul de cancer de sân decât femeile din cel mai de jos tertil. În general, PUFA au fost, de asemenea, protectori, acizii W-3 fiind oarecum mai protectori decât acizii W-6. Concentraţiile de acizi graşi saturati nu au fost semnificativ legate de riscul de cancer de sân. O concentraţie mai mare de grăsimi mononesaturate, în special acid oleic, a fost asociată cu un risc semnificativ crescut. Cercetătorii au subliniat că majoritatea acidului oleic din ţesutul mamiferelor este derivat din acidul stearic saturat printr-un proces care implică enzima 8-9-desaturaza. Acizii graşi saturati, colesterolul, carbohidraţii, insulina, testosteronul şi estrogenul activează toate această enzimă, în timp ce PUFA din dietă şi postul o dezactivează. Cercetătorii au concluzionat că enzima 8-9-desaturază ar putea fi o legătură importantă între riscul de cancer de sân şi consumul de grăsimi din dietă.203

O meta-analiză recentă care a examinat 19 studii prospective de cohortă a constatat o scădere cu 12% a riscului relativ de cancer colorectal, comparând consumul mare de peşte cu consumul scăzut de peşte.204 Cel mai mare studiu (aproape 500.000 de bărbaţi şi femei) care a contribuit la această meta-analiză a fost studiul European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) 1%, care a găsit un risc mai mic de cancer colorectal. comparând cel mai mare consum cu cel mai scăzut consum de peşte.205 Un studiu de intervenţie folosind 2 g/zi de EPA în comparaţie cu placebo a demonstrat că reduce numărul şi dimensiunea polipilor în polipoza adenomatoasă familială, întărind şi mai mult dovezile privind eficacitatea acesteia.206

Acest lucru se bazează, de asemenea, pe un studiu anterior în care au fost urmăriţi 34 de bărbaţi şi 26 de femei care tocmai au suferit o intervenţie chirurgicală pentru a elimina polipii benigni din colon.207 Pacienţii au fost împărţiţi în patru grupuri. Grupul 1 a fost suplimentat cu 1,4 g/zi de EPA şi 1,1 g/zi de DHA, grupul 2 cu 2,7 g de EPA şi 2,4 g de DHA şi grupul 3 cu 4,1 g de EPA şi 3,6 g de DHA. Grupa 4 a primit

capsule placebo care conţin ulei de măsline. Probele de biopsie din partea inferioară a colonului şi probe de sânge au fost prelevate şi analizate la începutul studiului şi la 30 de zile. În general, pacienţii din grupurile cu ulei de peşte au înregistrat o scădere semnificativă a numărului de celule anormale din mucoasa colonului, comparativ cu grupul placebo. O analiză ulterioară a arătat că reducerea numărului de celule anormale a fost limitată la pacienţii care aveau un număr mare de celule anormale la începutul studiului. Cercetătorii au observat, de asemenea, o creştere semnificativă a nivelurilor de EPA şi DHA şi o scădere semnificativă a nivelurilor de AA în probele de biopsie de la pacienţii suplimentaţi cu ulei de peşte. Un studiu separat de 6 luni care a implicat 15 pacienţi care au luat 1,4 g/zi de EPA şi 1,1 g/zi de DHA a arătat, de asemenea, o scădere semnificativă a numărului de celule anormale de căptuşeală a colonului. Cercetătorii au concluzionat că suplimentarea în doze mici cu uleiuri de peşte a inhibat proliferarea acelor celule anormale asociate ca precursori ai polipilor la pacienţii cu risc de cancer de colon şi că acest efect ar putea fi menţinut cu un tratament pe termen lung. Similar cu alte câteva studii referitoare la oxidarea uleiului de peşte in vivo, autorii au avertizat că ar putea fi recomandabil să creşteţi aportul de vitamina E în timpul administrării uleiului de peşte.

O investigaţie britanică a asocierii dintre un aport ridicat de grăsimi şi riscul de a dezvolta cancer de sân şi de colon a dezvăluit constatări interesante cu privire la incidenţa cancerului. Studiul a comparat ratele mortalităţii prin cancer din 24 de ţări europene, Canada şi Statele Unite ale Americii cu consumul de peşte şi aportul de grăsimi animale.208 În ţările în care aportul de grăsimi animale a fost mare, cercetătorii au descoperit o corelaţie inversă clară între raportul dintre grăsimea de peşte şi grăsimea animală şi riscul de a dezvolta cancer de sân la femei şi cancer de colon atât la bărbaţi, cât şi la femei. O corelaţie similară a fost găsită între riscul de cancer şi raportul dintre grăsimea de peşte şi aportul total de grăsimi. Acest lucru i-a determinat pe anchetatori la concluzia că peştele şi uleiurile de peşte nu protejează doar împotriva cancerului de colon la bărbaţi, ci şi împotriva cancerului de colon şi de sân la femei. Acest efect protector, însă, este evident doar în ţările în care aportul de grăsimi animale este mare. Cu alte cuvinte, un consum mare de peste sau uleiuri de peste contracareaza efectele negative ale unui consum ridicat de grasimi animale. Cercetătorii au concluzionat în continuare că o scădere cu 15% a aportului de grăsimi animale, combinată cu o creştere de trei ori a aportului de ulei de peşte, ar putea reduce riscul de cancer de colon la bărbaţi cu până la 30% în ţările cu un aport ridicat de grăsimi animale. O creştere de trei ori a aportului de ulei de peşte ar putea fi obţinută prin consumul de peşte de trei ori pe săptămână sau prin luarea a două suplimente zilnice standard de ulei de peşte care conţin EPA şi DHA.

Un studiu prospectiv de cohortă publicat în Journal of the American Medical Association în 2006 a constatat, de asemenea, un efect protector al consumului de peşte asupra cancerului renal. Pentru femeile care au raportat în mod constant un consum mare de peşte gras (o dată pe săptămână sau mai mult), a fost observată o reducere a riscului de până la 74% în comparaţie cu femeile care nu au raportat consum de peşte. Consumul de peşte slab nu a redus riscul a peste 60.000 de femei în acest studiu de 15 ani.209

Caşexia şi eficacitatea tratamentului

Unele studii, dar nu toate, au arătat că suplimentarea cu ulei de peşte, în special la doze mai mari, ar putea ajuta la stabilizarea greutăţii participanţilor cu cancer. De exemplu, un studiu timpuriu a constatat că suplimentarea cu aproximativ 2,2 g de EPA şi 1,4 g de DHA a ajutat la stabilizarea greutăţii la pacienţii cu cancer pancreatic inoperabil. Cercetătorii au documentat nu numai o creştere în greutate şi o îmbunătăţire a apetitului, dar şi aceşti pacienţi au supravieţuit în medie 8 luni, în comparaţie cu timpul de supravieţuire estimat de 4,1 luni, raportat în mod obişnuit pentru pacienţii cărora li s-a administrat chimioterapie.210 Într-un alt studiu, 18 pacienţi cu cancer pancreatic inoperabil, inclusiv 9 pacienţi cu tumori în stadiul 4, au fost trataţi cu o doză de 2 mg şi 360 g de ulei de EPA/zi. 240 mg/zi de DHA).211 Doza a fost crescută ulterior cu 2 g/zi în fiecare săptămână până la atingerea toleranţei corporale a pacienţilor, cu un aport mediu final de 12 g/zi. Înainte de a intra în studiu, pierderea medie în greutate în rândul pacienţilor a fost de 2,9 kg pe lună. După 3 luni de suplimentare cu ulei de peşte, s-a observat o creştere medie în greutate de 0,3 kg pe lună. În general, 11 pacienţi (61%) s-au îngrăşat, 3 s-au stabilizat în greutate şi 4 au continuat să slăbească, dar cu o rată semnificativ redusă. Concentraţia de EPA în fosfolipidele plasmatice a crescut de la 0% la 5,3% din totalul acizilor graşi după 1 lună de suplimentare, în timp ce concentraţia de DHA a crescut la 6,6% de la un nivel de bază de 3,5%. Cercetătorii au ajuns la concluzia că suplimentarea cu ulei de peşte a oprit pierderea în greutate la pacienţii cu cancer cu caşexie.

Un studiu mai recent publicat în jurnalul Cancer a constatat un beneficiu foarte semnificativ atunci când se suplimentează pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) la o doză de 2,2 g/zi de EPA. Aceşti pacienţi au primit, de asemenea, chimioterapie şi au fost comparaţi cu un grup care a primit doar îngrijire standard (adică, chimioterapie fără ulei de peşte). În ciuda faptului că au avut o pierdere medie în greutate de 6,3% în ultimele 6 luni înainte de chimioterapie, pacienţii care au primit EPA şi-au menţinut greutatea, masa musculară şi ţesutul adipos pe parcursul a aproximativ 10 săptămâni de chimioterapie. Cei care au primit îngrijiri standard au pierdut în medie doar 2,3 kg în aceeaşi perioadă. De asemenea, acest studiu ar fi putut fi primul care a monitorizat nu doar greutatea corporală, ci şi compoziţia corpului în mod direct, folosind imagistica tomografică computerizată. Ei au descoperit că au fost obţinute câştiguri în ţesutul muscular şi adipos, o distincţie importantă faţă de creşterea accelerată în greutate observată uneori în ţesuturile slabe (ficat şi splină) în stadiile terminale. În plus, cei cu cele mai mari creşteri ale nivelurilor plasmatice de EPA au avut cele mai mari câştiguri în masă musculară, sugerând din nou că un biomarker ar putea merita încorporat în terapia cu ulei de peşte. Deşi acesta a fost un studiu foarte mic, aceste câştiguri au fost potenţial destul de semnificative, mai ales având în vedere doza destul de mică de ulei de peşte folosită.212

Aceşti cercetători au publicat, de asemenea, un studiu care a înrolat pacienţi cu NSCLC avansat şi, deşi studiul a fost, de asemenea, mic, a sugerat un beneficiu semnificativ al terapiei cu ulei de peşte. Pacienţii au primit 2,2 g/zi de EPA şi 240 până la 500 mg/zi de DHA, împreună cu chimioterapie standard de îngrijire, şi au fost comparaţi cu cei care au

primit chimioterapie în monoterapie. În acest studiu, suplimentarea cu ulei de pește pare să mărească eficacitatea chimioterapiei, fără a crește toxicitatea acesteia. Autorii au raportat o creștere de aproximativ două ori a ratelor de răspuns și a beneficiului clinic în comparație cu tratamentul standard în monoterapie. În plus, o parte mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat ulei de pește erau încă în viață la momentul raportării decât grupul de control, ceea ce sugerează o creștere probabilă a supraviețuirii.213 Alte studii au raportat, de asemenea, beneficii pentru tratarea pacienților cu NSCLC cu ulei de pește.214

Îmbunătățiri similare ale timpului de supraviețuire au fost observate și în studiile anterioare ale pacienților cu alte tipuri de cancer în stadiu terminal cu afecțiuni maligne generalizate. Într-un studiu, 60 de pacienți cu tumori solide generalizate au fost împărțiți în două grupuri: un grup a primit 18 g de ulei de pește care conținea 170 mg de EPA și 115 mg de DHA per capsulă, în timp ce celălalt a primit un placebo. Fiecare grup a inclus 15 pacienți bine hrăniți și 15 pacienți malnutriți. Niciunul dintre pacienții bine hrăniți nu a avut cașexie canceroasă (greutate anormal de scăzută și slăbiciune generală). Cercetătorii au măsurat nivelurile de celule T, celule ucigașe naturale și sinteza IL-1, IL-6 și TNF înainte de începerea suplimentării și în ziua 40 a studiului. Studiul a urmărit toți pacienții până când aceștia au murit. Pacienții subnutriți s-au dovedit a avea o funcție imună afectată considerabil și o producție scăzută de TNF; ambii parametri au fost restabiliți prin suplimentarea cu ulei de pește. Pacienții subnutriți au avut un timp de supraviețuire mult mai scurt decât cei bine hrăniți (media de 213 față de 481 de zile). Atât pacienții subnutriți, cât și cei bine hrăniți care au primit ulei de pește și vitamina E au supraviețuit semnificativ mai mult decât pacienții tratați cu placebo. Cercetătorii au speculat că uleiurile de pește și-au exercitat efectul benefic prin scăderea producției organismului de PGE2, despre care se crede că joacă un rol important în inițierea și progresia cancerului. Ei au concluzionat că suplimentarea cu acizi grași polinesaturați ro-3 dietetici, în special uleiuri de pește cu un antioxidant, cum ar fi vitamina E, ar putea oferi un sprijin paliativ semnificativ pacienților cu cancer cu boală metastatică în stadiu terminal.

Mecanismele potențiale pentru beneficii au fost subliniate în mai multe recenzii recente, inclusiv una publicată în revista Nutrition and Cancer, care a cerut să fie efectuate studii clinice majore folosind ulei de pește ca terapie adjuvantă. Autorii au revizuit cercetările anterioare și au concluzionat că PUFA cu lanț lung nu numai că au avut efecte anticancer citotoxice de la sine, ci au modulat eficacitatea anumitor agenți chimioterapeutici. Alte mecanisme au inclus modularea producției de eicosanoid, modularea expresiei genelor și a activității factorului de transcripție (de exemplu, factorul nuclear-KB) și alterarea transducției semnalului asociat membranei, pentru a numi doar câteva.219 Interesant, un studiu recent chiar a sugerat că uleiul de pește ar putea oferi beneficii atât pentru cancerul de sân, cât și pentru aritmiile cardiace printr-un mecanism similar, deși regularea canalului de sodiu nu s-a dovedit în mod similar5. încă.220 În cele din urmă, o recenzie a citat atât un efect citotoxic al celulelor canceroase, cât și un efect protector asupra celulelor sănătoase de către produsele din aval ai DHA (protectine), permițându-le să funcționeze „atât ca o sabie, cât și ca un scut.”221.

În ciuda dovezilor considerabile pentru un efect benefic al uleiului de peşte în prevenirea şi tratamentul diferitelor tipuri de cancer, nu toate cercetările au arătat un efect pozitiv. Deşi unele studii ar fi putut fi pe termen prea scurt sau au folosit o doză prea mică pentru un efect clinic,222 altele au găsit beneficii doar pentru un subgrup de pacienţi, chiar şi la doze mai mari.223 Multe studii mai vechi au folosit ulei de peşte cu o concentraţie foarte scăzută de DHA/EPA, necesitând o cantitate intolerabilă de pastile, o limitare care ar putea remedia progresele recente în produsele disponibile. De asemenea, utilizarea biomarkerilor, cum ar fi indicele ro-3, precum şi a polimorfismelor genetice ar putea ajuta la identificarea celor mai susceptibili de a beneficia, precum şi a celor care au nevoie de doze mai mari. De exemplu, un studiu de fază II cu DHA (1,8 g/zi) administrat pacienţilor cu cancer de sân metastatic care au primit chimioterapie a constatat că cei care l-au încorporat cel mai mult (în plasmă şi/sau celule roşii din sânge) au întârziat timpul până la progresia tumorii şi au avut o supravieţuire globală mai lungă, în comparaţie cu cei care l-au încorporat cel mai puţin.224

Migrenă

Un rol pentru inflamaţia în migrenă a fost stabilit pentru cel puţin unii pacienţi cu migrenă, dar surprinzător de puţine studii au fost efectuate cu uleiul de peşte pentru prevenirea acestuia (beneficiu pentru o migrenă acută pare puţin probabil). Au fost efectuate două studii controlate cu placebo, ambele nu au găsit niciun beneficiu în comparaţie cu placebo, dar s-ar putea găsi defecte metodologice în ambele. În ambele studii, uleiul de măsline a fost folosit ca placebo şi a fost observat un efect placebo ridicat.225,226 Nu au fost efectuate studii clinice bine concepute.

Rapoartele anecdotice au indicat că pacienţii cu dureri de cap migrenoase cărora li s-a administrat 1 g/zi de MaxEPA (1 g MaxEPA conţine 180 mg EPA + 180 mg DHA), în special bărbaţii, au avut episoade semnificativ mai puţin frecvente sau mai puţin intense, sau ambele. Aceste rezultate s-ar putea datora modificărilor sintezei prostaglandinelor sau reducerii, sau ambelor, a eliberării serotoninei plachetare, cu ca rezultat reducerea vasospasmului cerebral.

Diabet

Relaţia dintre consumul de peşte şi incidenţa şi tratamentul diabetului nu este atât de simplă cum se credea anterior. După cum sa menţionat anterior, a fost identificat un receptor cuplat cu proteina G care modulează multe dintre efectele fiziologice ale DHA/EPA, inclusiv o creştere a sensibilităţii la insulină, iar majoritatea dovezilor epidemiologice au sugerat fie niciun efect, fie o incidenţă redusă a diabetului în rândul populaţiilor cu un consum mai mare de peşte.227 De exemplu, incidenţa diabetului este scăzută la eschimosii din Groenlanda.

Cu toate acestea, studii recente au sugerat că un consum mai mare de peşte ar putea prezenta un risc pentru diabet. Unul dintre cele mai mari a fost un studiu prospectiv pe peste 35.000 de femei (Women's Health Study), care a constatat o creştere destul de liniară

a riscului de diabet de tip 2 (T2D) cu consumul de pește și un risc deosebit de ridicat pentru cei care consumă cele mai mari porții (două sau mai multe porții de pește pe zi). Această creștere a riscului cu creșterea aportului de acizi grași n-3 din pește nu a fost observată cu acizii grași n-3 din surse vegetale, ceea ce oferă ALA.229 Această creștere a riscului cu aportul de pește a fost observată și în alte trei cohorte prospective de bărbați și femei din Statele Unite (152.700 de femei și 42.504 de femei și 42.504 de bărbați), față de o creștere de 5 ori mai mare decât la cei care consumau pește de 5 ori pe săptămână. cu cei care îl consumă mai puțin de o dată pe lună.230 Într-un studiu prospectiv amplu în China (Studiul de Sănătate Chinez din Singapore), nu a fost observată nicio asociere între aportul de acizi grași n-3 din pește, deși ALA din surse vegetale a redus riscul de diabet.231.

Un studiu foarte recent poate arunca o lumină asupra acestor constatări tulburătoare. În acest studiu prospectiv amplu asupra adulților în vârstă, cercetătorii au măsurat nivelurile de fosfolipide plasmatice ale EPA/DHA, precum și ALA și au examinat riscul de diabet. Ei au speculat că multe dintre studiile anterioare care au descoperit un risc crescut de diabet au fost predispuse la erori, cum ar fi eroarea asociată cu chestionarele privind frecvența alimentelor. Folosind un biomarker mai obiectiv, ei au descoperit că nivelurile fosfolipidelor de EPA+DHA împreună cu ALA nu au fost asociate cu un risc crescut de diabet și, în schimb, acei indivizi cu cele mai mari concentrații de EPA+DHA sau ALA au avut un risc mai scăzut de diabet.

Deși studii suplimentare pot ajuta la clarificarea relației, merită remarcat două puncte suplimentare. Una este că peștii devin contaminați cu compuși precum poluanții organici persistenti (POP), care au fost asociați cu o creștere surprinzător de mare a riscului de diabet. Unele studii au arătat că consumul de pește este un predictor important pentru nivelurile serice ale POP.235-237.

A doua considerație este efectul favorabil al uleiului de pește asupra parametrilor cardiovasculari, o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în rândul diabeticilor. La persoanele cu T2D, sa demonstrat că ingestia de ulei de pește modifică favorabil complianța peretelui arterial fără a afecta negativ nivelul colesterolului, tensiunea arterială sau nivelul zahărului din sânge, contribuind astfel la un risc redus de complicații vasculare observate la diabetul zaharat insulino-dependent și la pacienții cu diabet zaharat nedependenți de insulină.239 concentrațiile de trigliceride și colesterol la pacienții cu T2D care consumă trei capsule de ulei de pește pe zi conținând 320 mg EPA și 530 mg DHA.240 Într-un studiu recent, 2 g de ulei de pește pe zi administrat puilor persoanelor cu diabet zaharat timp de 12 săptămâni a fost asociat cu o inflamație redusă și markeri ai funcției endoteliale. Astfel, la cei cu risc crescut de diabet, uleiul de pește ar putea avea un beneficiu cardiovascular și metabolic important.241 În mod interesant, consumul crescut de ulei de pește ar putea reduce și riscul de diabet de tip 1 la cei cu o susceptibilitate crescută.242

Deși nu s-a dovedit întotdeauna că uleiul de pește îmbunătățește markerii diabetului și controlul glucozei în rândul celor cu T2D, beneficiul său cardiovascular merită luat în considerare pentru utilizarea la toți pacienții diabetici.84,243.

Boala Neurodegenerativa

Mai multe linii de dovezi indică un rol protector pentru EPA şi DHA pentru bolile neurodegenerative. DHA este în mod specific acidul gras n-3 predominant în creier şi pare să joace un rol cheie în structurile implicate în formarea de noi amintiri. În plus, DHA este precursorul neuroprotectinei 1, un modulator neuronal important al funcţiei, cu funcţii antiinflamatorii şi antiapoptice. S-a demonstrat că acizii graşi N-3, în special DHA şi metaboliţii săi din aval, acţionează prin mai multe căi asociate cu funcţia neurologică, inclusiv244:

Facilitarea interacţiunii a-secretazei cu proteina precursor de amiloid pentru a produce fragmente netoxice şi a preveni formarea A j!

Protejaţi secvenţa de recunoaştere esenţială şi locul de clivaj intramembranar pentru y-secretaza

Serveşte ca un rezervor local pentru radicalii liberi care reduc creşterea enzimatică a activităţii y-secretazei, care poate fi indusă de deteriorarea radicalilor liberi la complexul proteic, care este important pentru reglarea funcţiei normale a y-secretazei

Inhibă direct fibrilaţia şi formarea speciilor oligomerice toxice de A j!

Datele observaţionale au implicat, de asemenea, un rol protector important al acizilor graşi n-3. De exemplu, participanţii la studiul Rancho Bernardo au avut niveluri plasmatice de DHA, precum şi nivelurile de peşte şi DHA din alimentaţie evaluate. Fiecare dintre aceste variabile a fost asociată cu riscul ulterior de a dezvolta fie demenţă, fie boala Alzheimer. A avea cele mai ridicate niveluri de DHA plasmatic a redus şansele de demenţă de toate cauzele cu 65% şi de boala Alzheimer cu 60%. DHA dietetic a avut beneficii similare şi, deşi consumul de peşte a urmat această tendinţă, nu a fost o asociere semnificativă statistic.245 Un studiu publicat în 2007, care a înrolat peste 8000 de participanţi, a găsit o asociere destul de importantă. În general, fructele şi legumele, precum şi consumul săptămânal de peşte, au fost asociate cu un risc redus de demenţă. Cu toate acestea, deşi efectele protectoare ale consumului de fructe şi legume s-au aplicat tuturor participanţilor, consumul de peşte a fost asociat doar cu cei care nu au purtat alela apolipoprotein-E £-4 (alela APGE-Z.4). În mod similar, consumul în exces de n-6 a crescut riscul de demenţă de peste două ori, dar a fost modificat de doi factori. A crescut riscul numai dacă nu a fost compensat de un aport ridicat de n-3 şi numai în rândul non-purtătorilor APGE-z4. Astfel, relaţia dintre consumul de n-3 nu a fost modificată doar de alţi factori dietetici, cum ar fi consumul de n-6, ci şi de variabile genetice.246 O asociere similară a fost găsită în Cardiovascular Health Cognition Study, care a constatat că peştele gras, dar nu peştele slab, a fost asociat cu risc redus de demenţă, dar din nou, numai la purtătorii alelei AP-GE-Z247.

În ceea ce priveşte tratamentul bolii neurodegenerative, eficacitatea pare a fi, de asemenea, modulată de predispoziţia genetică. Într-o analiză a conţinutului membranei eritrocitelor de acizi graşi n-3 şi a variaţiei cognitive într-un studiu de cohortă de naştere a voluntarilor normali din punct de vedere cognitiv, beneficiile cognitive au fost asociate cu un conţinut

mai mare de eritrocite n-3, dar din nou, acest lucru a fost semnificativ doar la purtătorii ApoE-z.4.248.

Nu toate studiile au arătat beneficii, poate pentru că doza şi compoziţia optime nu au fost încă stabilite clar. De exemplu, aşa cum sa demonstrat în studiile pentru depresia majoră, deşi DHA este acidul gras n-3 predominant în creier, EPA pare să aibă un efect clinic mai mare. Poate acesta este motivul pentru care un studiu controlat publicat în Journal of the American Medical Association în 2010, care a suplimentat participanţii cu 2 g/zi de DHA (fără EPA) nu a găsit nicio dovadă de beneficiu. De asemenea, acest studiu nu a raportat statutul APGE.249

Primul studiu pe scară largă, bine conceput, a fost publicat în 2006 şi a folosit 1,7 g DHA şi 0,6 g EPA pe zi sau placebo în rândul participanţilor cu boală Alzheimer uşoară până la moderată, toţi care luau, de asemenea, un inhibitor de colinesterază. Deşi nu a fost observată nicio diferenţă în ceea ce priveşte rezultatul primar, un subgrup cu boală uşoară a demonstrat o reducere semnificativă a declinului comparativ cu placebo. Deşi starea APGE a fost raportată, efectele tratamentului pe statutul APGE nu au fost. Important, doar 31% dintre cei din grupul de tratament au fost purtători non-APGE-£4. Acest studiu sugerează că cei mai susceptibili de a beneficia sunt în stadii incipiente ale bolii.250

În general, cea mai mare parte a datelor a sugerat că cei cu boală mai timpurie sunt mai susceptibili de a beneficia, dar acest beneficiu este mediat de statutul APGE (şi poate de alte polimorfisme genetice) şi poate de aportul de acizi graşi n-6. Doza optimă şi compoziţia DHA/EPA nu sunt cunoscute, dar DHA în sine poate să nu fie eficient. Acizii graşi N-3 din peşte par să aibă, de asemenea, un efect protector asupra altor boli neurodegenerative, inclusiv boala Parkinson, probabil prin mecanisme similare.251,252.

Depresie

O serie de studii epidemiologice au arătat un risc redus de depresie majoră, depresie perinatală şi tulburare bipolară cu diete bogate în acizi graşi n-3. Când aceste studii şi-au limitat analiza la studiile care au folosit criteriile Manualului de Diagnostic şi Statistic al Tulburărilor Mintale pentru diagnosticarea tulburării depresive majore, amploarea diferenţelor între EPA/DHA şi totalul n-3 a devenit mai mare.255

În ceea ce priveşte studiile pentru tratamentul depresiei, rezultatele au fost destul de variate, adesea din cauza diferenţelor de metodologie şi de tipul şi doza de ulei de peşte folosit. Cu toate acestea, majoritatea au demonstrat un efect benefic. O revizuire recentă a studiilor controlate randomizate publicate a indicat că studiile care au găsit efecte pozitive au inclus, în general, un raport mare de EPA la DHA, iar 1 până la 2 g/zi ar putea fi necesar pentru efect, dar niveluri mai mari nu au fost asociate cu un beneficiu mai mare. fosfolipidele din membranele celulelor neuronale în comparaţie cu EPA, este EPA care are o eficacitate mai aparentă în studiile clinice.258 O a doua meta-analiză a studiilor randomizate pe o perioadă de 40 de ani a găsit, de asemenea, un efect pozitiv al acizilor graşi n-3 atât asupra depresiei majore, cât şi asupra tulburării bipolare.259

Un studiu mic, dar important, a comparat, de asemenea, o doză destul de mică de EPA (1 g/zi) cu fluoxetină pentru depresia majoră şi a constatat că ambele au fost la fel de eficiente. În plus, atunci când sunt utilizate împreună, au fost mai eficiente decât oricare dintre agenţii utilizati singuri. Având în vedere diferenţele probabile în mecanismele de acţiune, acest lucru nu este surprinzător, iar terapia combinată ar trebui luată în considerare la cei care nu răspund la monoterapie.260

Un studiu caz-control publicat în 2010 a examinat unele dintre legăturile dintre bolile cardiovasculare şi depresie, despre care se ştie că au o rată ridicată de comorbiditate. Printre indivizii cu tulburare depresivă majoră, o serie de factori de risc cardiovascular au indicat un risc crescut, inclusiv un indice ro-3 scăzut.261 Acest biomarker ar putea oferi un instrument util pentru determinarea eficacităţii terapiei cu acizi graşi n-3 pentru depresie, precum şi pentru bolile cardiovasculare.

În cele din urmă, au fost făcute puţine încercări de a examina rolul polimorfismelor genetice în ceea ce priveşte interacţiunea dintre acizii graşi n-3 şi depresie. Cu toate acestea, aceasta poate fi o zonă promiţătoare de investigaţie. Un studiu publicat recent a constatat că pacienţii cu hepatită cronică C aveau mai multe şanse de a prezenta depresie atunci când li s-a administrat interferon-a dacă prezentau polimorfisme ale genei COX-2 sau ale fosfolipazei-A2. Ambele gene sunt implicate în metabolismul eicosanoidului şi pot modula influenţa terapiei cu acizi graşi n-3.262

Boala Raynaud

Dovezile preliminare au indicat că simptomele bolii Raynaud s-au îmbunătăţit în fenomenul Raynaud primar, dar nu secundar, pe baza unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 32 de pacienţi. Grupul care a primit suplimente cu ulei de peşte a raportat o atenuare semnificativă a simptomelor asociate cu boala Raynaud la sfârşitul studiului, inclusiv 5 pacienţi, care au dezvoltat simptome înainte de începerea experimentului, dar nu au putut induce deloc simptome după 6 sau 12 săptămâni de supliment.

În mod surprinzător, nu a fost efectuat un studiu de urmărire, iar într-o revizuire a tratamentelor de medicină complementară şi alternativă pentru boala Raynaud, autorii nu au inclus studiul anterior în analiza lor, deoarece au raportat că nu a menţionat în mod specific modificări ale „frecvenţei, severităţii, durerii sau duratei simptomelor."264 Astfel, în ciuda unui studiu iniţial promiţător, această terapie a fost în mare măsură ignorată.

Malarie

Malaria afectează peste 500 de milioane de oameni din întreaga lume, aproximativ 5% dintre victime mor în fiecare an. Studii nepublicate de la Centrul Serviciului de Cercetare Agricolă al Departamentului SUA din Beltsville, Maryland, au găsit dovezi că acizii graşi ro-3 din uleiul de peşte pot fi benefici în tratamentul malariei.265 În cercetările lor, şoarecii au fost hrăniţi cu uleiuri de peşte dietetice timp de 4 săptămâni şi apoi au fost inoculaţi cu paraziţi, fie Plasmodium yoelii, fie P berberii. Pe măsură ce şoarecii au continuat să mănânce

dieta bogată în ulei de pește, paraziții s-au înmulțit ca de obicei. Cu toate acestea, după 3 până la 4 săptămâni, șoarecii au fost liberi de paraziți. Cercetătorii au bănuit că cauza morții paraziților a fost ruperea membranelor celulare ale paraziților sau a gazdelor de celule roșii din sânge. Cercetătorii au teoretizat că celulele infectate sunt mai susceptibile la ruptură, deoarece paraziții au stimulat o serie de reacții oxidative distructive la care o dietă bogată în uleiuri de pește le face mai vulnerabile. Lipsesc studii ulterioare, deși un studiu pe animale a constatat că uleiul de pește fără vitamina E poate îmbunătăți supraviețuirea și poate reduce reinfecția.266 Lipsesc studiile pe oameni.

Boli renale/Nefropatie cu imunoglobuline A

Suplimentarea cu ulei de pește s-a dovedit a fi eficientă pentru mai multe boli renale, inclusiv nefropatia IgA, sindromul nefrotic și un deficit de acizi grași n-3, ceea ce a fost demonstrat în mai multe studii pentru cei cu boală renală în stadiu terminal. Într-un mic studiu al pacienților cu dializă peritoneală ambulatorie continuă, a fost observată o epuizare a acizilor grași n-3 redusi, precum și un raport ridicat de acizi grași n-6:n-3.267 EPA și DHA mai scăzute în fosfolipidele plasmatice/serice ale celor cu boală renală cronică a fost, de asemenea, documentată, iar terapia intravenoasă a fost, de asemenea, utilizată pentru a restabili normalitatea. niveluri.268.269

Atât hipertrigliceridemia, cât și hipercolesterolemia sunt frecvente la pacienții cu sindrom nefrotic. Această asociere duce la un risc crescut de boli cardiovasculare. S-a descoperit că uleiurile de pește scad trigliceridele serice la pacienții cu sindrom nefrotic și, prin urmare, ar putea avea un beneficiu clinic.270 Din păcate, nici un studiu recent nu a examinat acest beneficiu.

Nefropatia IgA este o boală de rinichi care poate urma unei infecții virale a tractului gastrointestinal sau respirator superior. Aproximativ 20% până la 40% dintre toți pacienții cu nefropatie IgA dezvoltă insuficiență renală la 5 până la 25 de ani după diagnostic. Un studiu de la Clinica Mayo a constatat că suplimentarea cu ulei de pește ar putea fi eficientă în încetinirea progresiei bolii.263 Progresia bolii a fost evaluată prin măsurarea regulată a nivelului de creatinine din serul sanguin în cei 2 ani de studiu. S-a observat o diferență clară. Pacienții din grupul cu ulei de pește care au primit 12 capsule de ulei de pește pe zi, conținând 1,9 g de EPA și 1,4 g de DHA, au avut o creștere medie medie a creatininei serice de numai 0,03 mg/dL, în timp ce pacienții din grupul placebo au prezentat o creștere de 0,14 mg/dL anual, ceea ce indică faptul că boala lor a fost semnificativ mai rapidă. După 4 ani, 40% dintre pacienții din grupul placebo au murit sau au dezvoltat boală renală în stadiu terminal, comparativ cu doar 10% din grupul cu ulei de pește. Nu au fost observate efecte adverse ale suplimentării cu ulei de pește. O re-analiză recentă a acestor date nu a constatat că dimensiunea corpului a fost utilă în prezicerea dozei optime.271

Un studiu mai recent care a utilizat 1,8 g/zi de EPA timp de 1 an a găsit beneficii mici, dar semnificative, inclusiv o îmbunătățire a clearance-ului estimat al creatininei.272

Mușchi și oase

În ultimii ani, acizii graşi n-3 au apărut ca având o potenţială importanţă clinică pentru sănătatea atât a muşchilor, cât şi a ţesutului osos. Într-un studiu pe peste 1500 de bărbaţi şi femei din Studiul Rancho Bernardo, o cohortă de indivizi care locuiesc în comunitate, un raport mai mare de acizi graşi n-6:n-3 (pe baza chestionarelor de frecvenţă alimentară) a fost asociat cu o densitate minerală osoasă mai mică a şoldului atât la bărbaţi, cât şi la femei. acizii graşi, în special DHA, au fost asociaţi cu densitatea minerală osoasă maximă în întregul corp şi coloanei vertebrale şi cu acumularea osoasă în coloana vertebrală.274

Datele de intervenţie încă lipsesc, totuşi. Într-un studiu mic care a înrolat adulţi cu depresie, nu a fost observată nicio modificare a telopeptidei de reticulare C-terminală a colagenului de tip 1, un marker de resorbţie osoasă, după 1,45 g EPA/DHA timp de 12 săptămâni. Cu toate acestea, acest studiu nu numai că ar putea fi criticat pentru utilizarea unei doze mici într-o perioadă scurtă de timp şi evaluarea doar a unui singur marker de resorbţie osoasă, mai important, populaţia de pacienţi nu a avut neapărat o resorbţie osoasă crescută pentru început. Acesta a fost un eşantion de pacienţi de o gamă largă de vârste cu depresie, nu osteoporoză sau alţi factori de risc pentru pierderea osoasă. Concluzia autorilor că suplimentarea cu n-3 ar putea să nu fie utilă pentru prevenirea pierderii osoase poate fi adecvată doar pentru populaţia pe care a studiat-o, nu în general, şi poate nu folosind doze sau markeri diferiţi ai sănătăţii osoase.275 Un studiu publicat în 2007 a constatat exact contrariul. Deşi cercetătorii au folosit acizi graşi n-3 pe bază de plante, care ar putea să nu fie echivalent cu DHA/EPA, au descoperit că suplimentarea cu ALA a avut un efect protector şi a inhibat resorbţia osoasă. Acest lucru indică faptul că, în principiu, acizii graşi n-3 joacă un rol important.276 Impactul suplimentării cu ulei de peşte ca intervenţie pentru prevenirea şi/sau tratarea osteoporozei aşteaptă studii clinice bine concepute.

Într-un studiu publicat în 2008, a fost efectuată o analiză retrospectivă a unei cohorte de aproape 3000 de bărbaţi şi femei cu vârsta cuprinsă între 59 şi 73 de ani. La examinarea influenţelor dietetice multiple asupra forţei de prindere, un potenţial marker al forţei şi funcţiei musculare, consumul de peşte gras a apărut ca având cel mai mare efect.277 Deşi foarte mic, un al doilea studiu intervenţional a comparat efectele fie ale uleiului de porumb, fie ale suplimentării cu acizi graşi n-3 asupra sintezei musculare la adulţii în vârstă; S-a demonstrat că 1,86 g EPA şi 1,50 g DHA cresc sinteza proteinelor musculare. În special, suplimentarea a crescut sinteza musculară indusă de hiperaminoacidemie-hiperinsulinemie, sugerând că poate fi benefică pentru tratamentul şi/sau prevenirea sarcopeniei.278

Sarcina şi alăptarea

Multe studii au fost publicate acum privind efectele DHA şi/sau ulei de peşte în timpul sarcinii şi alăptării, multe indicând că aportul matern de acizi graşi n-3 reduce şansa de naştere prematură, îmbunătăţeşte dezvoltarea neurologică a copiilor şi, de asemenea, reduce riscul de depresie maternă.253.279.280 2,7 g/zi acizi graşi n-3 cu lanţ lung în studiile randomizate. După cum am menţionat mai devreme, cu cât suplimentele începe mai devreme în timpul (sau înainte) sarcinii, cu atât sunt mai mari şansele de beneficiu, cel puţin în ceea ce priveşte depresia maternă.257

Un studiu publicat recent în Journal of the American Medical Association, totuşi, nu a găsit o reducere a depresiei materne sau îmbunătăţirea cogniţiei şi/sau a limbajului la copiii mamelor cărora li s-au administrat 800 mg DHA şi 100 mg EPA în timpul sarcinii şi a contestat gândirea existentă cu privire la suplimente.281 O posibilă limitare a acestui studiu a fost eşecul lor de a evalua aportul n-3 din suplimentul de sânge, deşi participanţii au sugerat un supliment de sânge. un aport scăzut în grupul de control. Vârsta gestaţională medie a fost de 19 săptămâni în acest studiu. Poate că suplimentarea mai devreme sau înainte de concepţie ar fi avut un efect mai mare. În schimb, o revizuire a studiilor intervenţionale şi epidemiologice a susţinut utilizarea suplimentelor cu DHA şi EPA pentru cunoaşterea şi dezvoltarea copilăriei, precum şi pentru prevenirea tulburărilor psihiatrice ale copilăriei.282

Toxicitatea mercurului este, de asemenea, îngrijorătoare şi poate însoţi un consum crescut de peşte. Un studiu publicat în 2008 a constatat că, deşi consumul de peşte matern a fost asociat cu un beneficiu asupra cogniţiei copiilor la vârsta de 3 ani, nivelurile de mercur au fost asociate cu scoruri mai slabe la teste. Acest lucru sugerează cu siguranţă că obţinerea uleiului de peşte din suplimente purificate sau peşte cu conţinut scăzut de mercur este de preferat şi poate oferi un beneficiu mai mare decât este adesea citat din cauza consumului de peşte (care poate fi contaminat cu mercur).283 Recomandările pentru evitarea peştelui (poate din cauza mercurului) pot fi asociate cu rezultate mai proaste, aşa cum sugerează un studiu observaţional Lancet28.

În cele din urmă, un articol publicat în 2011 a sugerat că variaţia genetică ar putea modula semnificativ nivelurile de acizi graşi n-3 în sarcină, copii şi în compoziţia laptelui matern.285 Şi aici, utilizarea unui biomarker precum indicele ro-3 ar putea avea valoare clinică.

p TOXICITATE ŞI CONTAMINARE CU TOXINĂ

În ciuda utilizării pe scară largă, toxicitatea cu uleiul de peşte este destul de rară, cele mai frecvente efecte secundare fiind dispepsia uşoară, greaţa şi eructaţiile („ructurile de peşte”). Cu toate acestea, o preocupare din ce în ce mai mare este contaminarea din ce în ce mai mare cu toxine de mediu, cum ar fi mercurul şi POP (de exemplu, pesticidele organoclorurate). A fost publicată o analiză excelentă a riscurilor şi/sau beneficiilor consumului de peşte şi a oferit o analiză specifică speciei a conţinutului de ro-3, precum şi a contaminării cu mercur a fiecărei specii.286 Autorii acestui studiu au sugerat că, teoretic, suplimentarea cu ulei de peşte dintr-o sursă de înaltă calitate evită contaminarea peştelui consumator. Studiile anterioare au constatat că uleiul de peşte din comerţ nu conţine mercur, bifenili policloruraţi şi organoclaţi, dar controlul calităţii este esenţial.287 În plus, suplimentele care folosesc ulei de peşte derivat din peşti graşi mici, de apă rece sunt mult mai puţin probabil să fie contaminate.288

De asemenea, trebuie avut grijă să folosiţi ulei de peşte, nu ulei de ficat de peşte, deoarece acesta din urmă poate fi excesiv de bogat în vitaminele A şi D şi poate duce la toxicitate.

În cele din urmă, dozele mari de suplimente cu ulei de pește pot duce la o creștere semnificativă a aportului caloric total, care poate fi ameliorat printr-o creștere a cheltuielilor energetice.

Timp de sângerare

Au fost exprimate îngrijorări cu privire la timpul prelungit de sângerare în populațiile care au un aport relativ mare de pește. Mai multe studii au arătat că acest efect pare să fie dependent de doză, deși nu s-a dovedit că agregarea trombocitară indusă de colagen este inhibată.289 Multe studii au arătat că suplimentele cu ulei de pește prelungesc timpul de sângerare, inhibă agregarea trombocitelor și scad producția de TXA2.58,108,290"300.

Cu toate acestea, multe dintre aceste studii sunt vechi de câteva decenii. Într-un editorial recent publicat în martie 2007 în American Journal of Cardiology, autorul a concluzionat că cercetările actuale au fost aproape unanime: „suplimentele de acizi grași omega-3 nu cresc riscul de sângerare semnificativă clinic, chiar și la pacienții care sunt tratați și cu medicamente antiplachetare sau antitrombotice. Rapoartele anecdotice ale unei tendințe crescute de vânătăi într-un cadru controlat nu au fost testate." El a considerat, de asemenea, că acest lucru este la nivelul „A" al dovezilor, adică, bazat pe studii clinice controlate, bine concepute, randomizate. O atenție a fost că interacțiunile cu medicamente antiplachetare mai noi, cum ar fi clopidogrel, nu au fost evaluate.301 O a doua revizuire în aceeași problemă a concluzionat, de asemenea, că studiile clinice au arătat că consumul de ulei de pește în doze mari este sigur, chiar și atunci când este administrat concomitent cu alți agenți care pot crește sângerarea, inclusiv aspirina și warfarina. Această analiză a sugerat, de asemenea, că efectele antiaterotrombotice raportate ale uleiurilor de pește ar putea depăși riscurile de sângerare nedovedite, în special pentru acei pacienți cu risc crescut de tromboză.302

Unele cercetări timpurii au sugerat că efectul suplimentării cu ulei de pește asupra timpului de sângerare a fost determinat în mare măsură de doza, durata și compoziția suplimentului, iar regimurile de tratament tipice sunt sigure. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, suplimentarea zilnică cu 30 ml dintr-o formulă de ulei de pește scandinav (ESKIMO-3: 35% acizi grași n-3, 18% EPA și 12% DHA) administrată atât pentru durate scurte (4 săptămâni) cât și lungi (6 luni) nu au dus la nicio modificare a timpului utilizat în sângerare. 6 g de uleiuri de pește (SuperEPA) ca supliment timp de 3 luni și nu a găsit niciun efect asupra timpului de sângerare la 45 de voluntari bărbați sănătoși, cu trigliceride normale.303 În studiul mare Enoxaparin MaxEPA Prevention of Angioplasty Restenosis (EMPAR) (din peste 800 de pacienți cărora li s-a administrat ulei de pește și scăderea frecvenței de ulei de pește în grupul cu greutate moleculară mică), a fost observată o scădere a frecvenței la grupul cu ulei de pește. comparativ cu placebo.304

Dovezile cu privire la gradul în care uleiul de pește poate afecta fibrinoliza sunt contradictorii. Inhibitorul activatorului plasminogenului plasmatic (PAI-1) este un inhibitor al fibrinolizei. Creșterea activității PAI-1 a fost legată de dezvoltarea infarctului miocardic și a trombozei de către mai mulți investigatori. În cel puțin un studiu dublu-orb, randomizat,

efectuat pe o populaţie hipertensivă esenţială netratată, s-a observat o creştere modestă a nivelurilor de fibrinogen după consumul de ulei de peşte şi ulei de porumb cu 4 g de PUFA W-3.305 Cu toate acestea, nu a fost găsită nicio modificare a activităţii PAI-1 sau a activităţii activatorului de plasminogen tisular. Un studiu încrucişat recent a constatat că uleiul de peşte are acelaşi efect asupra activităţii PAI-1 ca şi uleiul de măsline.306

Oxidare

Într-un studiu pe animale s-a raportat că o dietă bogată în ulei de peşte luată timp de mai multe luni poate induce o deficienţă de vitamina E, ducând la necroză cardiacă.307,308 Din acest motiv, suplimentarea periodică cu vitamina E (amestec de tocoferol sau y-tocoferol) poate fi justificată. Cu toate acestea, nu există dovezi că incidenţa necrozei cardiace este mai mare la eschimosi.

Acizii graşi W-3 găsiţi în uleiul de peşte sunt susceptibili la descompunerea oxidativă. Din acest motiv, ele trebuie protejate de oxidare prin extracţie şi depozitare corespunzătoare, încapsulare sau stabilizare cu un antioxidant precum vitamina E. Uleiurile de peşte depozitate necorespunzător (adică expunerea la oxigen) pot duce la formarea de peroxizi lipidici toxici în timp.

MĂSURAREA P A PRODUSELOR DE OXIDAREA LIPIDELOR ESTE ESENŢIALĂ ÎN SUPLIMENTELE DE ACIDI GRAŞI

Consumul de suplimente de acizi graşi esenţiali şi de uleiuri vegetale este în creştere, uleiul de peşte fiind acum unul dintre cele mai des consumate suplimente nutritive. Cu toate acestea, concentraţia mare de acizi graşi nesaturaţi din aceste produse le face mai susceptibile la deteriorare şi deteriorare oxidativă. O serie de factori accelerează alterarea acestor uleiuri, inclusiv prezenţa metalelor reactive, conţinutul ridicat de apă sau temperaturile ridicate în timpul procesării şi depozitării.

Consumatorii percep daunele oxidative ca râncezire sau arome şi mirosuri neplăcute. Implicaţiile asupra sănătăţii pentru această daune sunt importante. Daunele oxidative diminuează valoarea nutritivă a acestor uleiuri prin distrugerea vitaminelor şi a altor substanţe nutritive. Produsele oxidative pot interacţiona, de asemenea, cu proteinele şi carbohidraţii. În plus, produsele secundare ale oxidării lipidelor pot prezenta un risc pentru sănătatea consumatorilor.

Unele uleiuri comestibile sunt mai rezistente la daune oxidative. De exemplu, uleiurile vegetale pot conţine în mod natural antioxidanţi precum tocoferolii sau vitamina E. Antioxidanţii previn reactivii oxidativi care pot duce la râncezire. Multe căi de oxidare a lipidelor nu sunt complet înţelese. Două căi care au primit atenţie sunt râncezirea oxidativă şi hidrolitică.

Reacţiile oxidative tind să fie mai complexe, iar produsele lor secundare sunt greu de măsurat. Iniţial, oxigenul se combină cu acizii graşi liberi pentru a forma hidroperoxizi şi radicali liberi. Aceste reacţii sunt influenţate de mulţi factori: procentul de acizi graşi

nesaturaţi prezenţi în ulei; temperaturi de prelucrare şi depozitare; concentraţia de oxigen; expunerea la lumină; prezenţa antioxidanţilor în ulei; conţinutul de umiditate al uleiului; şi prezenţa metalelor de tranziţie reactive, cum ar fi fierul, nichelul sau cuprul.

Produşii oxidativi primari sunt instabili. Hidroperoxizii sunt degradaţi rapid în aldehide, cetone, alcooli şi hidrocarburi. Aceste produse secundare sunt relativ stabile şi sunt responsabile pentru aroma şi mirosul caracteristic asociate uleiurilor râncede.

Din punct de vedere istoric, producătorii de uleiuri comestibile s-au bazat pe două teste analitice pentru a determina nivelul de oxidare în ulei: procentul de acizi graşi liberi şi valoarea peroxidului. Mai recent, două măsuri suplimentare, valoarea anizidinei şi valoarea totală de oxidare, au fost în centrul atenţiei.

Procentul de acizi graşi liberi din ulei este un indiciu al prospeţimii. Pe măsură ce uleiul îmbătrâneşte, trigliceridele se unesc la glicerol şi la acizii graşi liberi prin hidroliză. Acizii graşi liberi sunt mai predispuşi la oxidare decât trigliceridele, aşa că prezenţa lor în uleiuri creşte posibilitatea râncezirii. Un ulei proaspăt, prelucrat cu grijă, are un procent de acizi graşi liberi mai mic de 0,05%.

Valoarea peroxidului măsoară nivelul hidroperoxizilor din ulei. Hidroperoxizii sunt principalul produs secundar al oxidării. De exemplu, 4-hidroxi-hexenalul este un produs secundar al peroxidării DHA cunoscut a fi crescut în stările de boală.309 Numai valoarea peroxidului nu este indicativă pentru starea oxidativă reală a uleiului, deoarece hidroperoxizii se descompun rapid în produşi secundari secundari, cum ar fi aldehidele. Prin urmare, un ulei poate avea, de asemenea, o valoare scăzută a peroxidului, ca urmare a oxidării extinse, mai degrabă decât datorită nivelurilor scăzute de oxidare. În teorie, un ulei proaspăt ar avea o valoare a peroxidului de zero. În practică, majoritatea uleiurilor vegetale au valori ale peroxidului cuprinse între 0,1 şi 1. Pe lângă valoarea peroxidului, trebuie calculată şi valoarea anisidinei.

Valoarea anisidinei este o măsură a cantităţii de aldehide a- şi Ş-nesaturate. Anisidina este o amină aromatică. Sinonime pentru anisidină includ aminoanisol, metoxianilină, metoxifenilamină şi metoxibenzenamină. Anisidina are două forme izomerice. Ambele au fost raportate că sporesc mutagenitatea în tulpinile bacteriene.310 Izomerul orto-anisidină a fost asociat cu tumorile vezicii urinare. Datele despre carcinogenitate se referă aproape exclusiv la orto-izomer, nu la para-izomer, pe care majoritatea companiilor se concentrează atunci când măsoară valorile anisidinei din uleiurile de peşte.

Valoarea oxidativă totală utilizată pentru a exprima gradul de oxidare a unui ulei este suma valorii peroxidului şi a valorii anisidinei. Testele pentru valoarea peroxidului trebuie să respecte metoda oficială Cd 8-53 a American Oil Chemists, Society (AOCS) şi să nu depăşească maximum 5 mEq/kg, în timp ce valoarea para-anisidinei ar trebui să respecte metoda oficială AOCS 18-90 şi să nu depăşească maximum 20.

Multe uleiuri disponibile comercial conţin niveluri ridicate de hidroperoxizi şi produse secundare secundare ale oxidării. În anii 1990, Shukla şi Perkins311 au analizat diferite

uleiuri pentru stabilitatea oxidativă. Rezultatele lor au arătat că uleiurile de peşte sunt mai predispuse la oxidare decât uleiurile vegetale. Valorile totale de oxidare ale uleiurilor de peşte au variat între 20 şi 60, comparativ cu 5 până la 20 pentru uleiurile vegetale (Tabelele 91-2 şi 91-3).19

Shukla şi Perkins au făcut următoarele recomandări pentru a preveni oxidarea în timpul procesului de fabricaţie39:

Utilizaţi întotdeauna materii prime de calitate superioară, proaspăt produse, depozitate în instalaţii cu temperatură şi umiditate controlate.

Preveniţi expunerea la oxigen utilizând recipiente închise, impermeabile.

TABELUL 91-3 Constante analitice ale aceleiaşi mărci de capsule de ulei de peşte cumpărate în patru ţări diferite

Date de la Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Acizi graşi polinesaturaţi n-3 dietetici şi ameliorarea bolilor cardiovasculare: mecanisme posibile. Am J Clin Nutr. 1990 iulie;52(1):1-28.

Evitaţi expunerea materiilor prime la lumina soarelui.

Utilizaţi un control strict al calităţii.

Utilizaţi echipament din oţel inoxidabil.

Minimizaţi încălzirea uleiului în timpul procesării.

Utilizaţi antioxidanţi pentru a prelungi durata de valabilitate.

Când utilizaţi capsule moi de gelatină, alegeţi o înveliş cu cea mai mică concentraţie de plastifiant posibil.

Până la începutul secolului XXI, mulţi producători de suplimente cu acizi graşi şi uleiuri vegetale au preluat conducerea pentru a proteja consumatorii prin producerea de uleiuri cu cel mai scăzut nivel posibil de subproduse oxidative. Educaţia consumatorilor şi măsurarea precisă a valorilor peroxidului şi anisidinei sunt vitale pentru acest efort.

p DOZAJE

O doză zilnică de 1000 mg EPA+DHA poate fi suficientă ca adjuvant general pentru sănătate. Cu toate acestea, pentru mai multe indicaţii terapeutice, intervalul de dozare bazat pe majoritatea studiilor clinice este între 3 şi 4 g/zi de EPA+DHA. Cercetările sugerează, de asemenea, că evaluarea biomarkerilor poate fi utilă pentru determinarea dozei optime pentru o varietate de afecţiuni, în special pentru protecţia împotriva bolilor cardiovasculare. Într-un studiu mic, suplimentarea cu 1296 mg EPA + 864 mg DHA pe zi a crescut indicele

ro-3 al eritrocitelor, un potenţial biomarker pentru cel puţin riscul de boli cardiovasculare, până la aproape 8%.312 Diferenţele interindividuale în metabolismul eicosanoidului, precum şi funcţia digestivă şi/sau absorbtivă, împreună cu polimorfisme genetice, pot necesita o dozare mai individualizată. După cum evidenţiază în mod clar studiile clinice, cum ar fi cele privind PR, beneficiul poate să nu fie observat timp de 2 până la 3 luni.

Raportul optim EPA/DHA nu este bine stabilit şi poate varia în funcţie de indivizi, precum şi de condiţii. Cercetările în depresie sugerează că, deşi DHA este acidul gras mai răspândit în ţesutul cerebral, EPA poate fi mai eficient din punct de vedere clinic. Acest lucru ar trebui să fie reţinut atunci când luaţi în considerare alte afecţiuni, cum ar fi suplimentarea cu ulei de peşte pentru boli neurodegenerative.

De asemenea, forma de peşte şi suplimente de ulei de peşte este un aspect important. Într-un mic studiu care a comparat suplimentarea cu ulei de ficat de cod cu consumul real de peşte, somonul fiert a crescut nivelurile serice într-o măsură mai mare decât uleiul de ficat de cod, în ciuda faptului că la peşte, acizii graşi sunt triacilgliceroli şi fosfolipide, în timp ce în aproape toate studiile rafinate uleiurile de peşte au fost utilizate sub formă de esteri etilici sub formă de EPA şi DHA. În prezent, suplimentele EPA/DHA sunt disponibile pe scară largă în forme de trigliceride, fosfolipide şi ester etilic. În timp ce mai multe studii au arătat o absorbţie similară pentru esterii etilici, fosfolipide sau trigliceride, alte studii au arătat că EPA/DHA consumat sub formă de triacilgliceride a crescut indicele ro-3 mai rapid şi într-o măsură mai mare decât esterii etilici ai DHA/EPA.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Persoanele despre care se cunoaşte sau se suspectează că au o tulburare de sângerare, precum şi nivelurile terapeutice prescrise de aspirină sau warfarină, ar trebui să li se măsoare parametrii timpului de sângerare, deşi, aşa cum s-a descris anterior (vezi „Timpul de sângerare”), acest risc nu este probabil să existe în realitate. Pacienţii pot beneficia de ulei de peşte atunci când iau ciclosporină.317 Uleiul de peşte poate avea, de asemenea, efecte sinergice sau aditive cu medicamentele care scad colesterolul şi trigliceridele, pravastatina şi simvastatina şi au o valoare terapeutică mai largă.318 Uleiul de peşte este probabil să moduleze citotoxicitatea multor agenţi chimioterapeutici, fără a creşte eficienţa chimioterapeutică descrisă anterior, până la creşterea eficacităţii descrise anterior. De asemenea, poate reduce efectele adverse ale multor regimuri chimioterapeutice, inclusiv pierderea neintenţionată a greutăţii. Poate creşte eficacitatea unor antidepresive fără o creştere a toxicităţii.260 O analiză amănunţită realizată de Stargrove şi colab.319 a constatat că aproape fiecare interacţiune medicamentoasă este una benefică.

p CONCLUZIE

Un corp substanţial de dovezi continuă să crească, documentând siguranţa şi eficacitatea acizilor graşi n-3 din peşte şi ulei de peşte pentru o gamă largă de boli, precum şi pentru îmbunătăţirea funcţiei celulare şi fiziologice optime. Mecanismele prin care EPA şi DHA din uleiul de peşte modulează funcţia celulară şi structura membranei continuă să fie elucidate

mai detaliat, iar potenţialul biomarkerilor, cum ar fi indicele ro-3, precum şi variantele genetice legate de metabolismul uleiului de peşte, evidenţiază nevoia unei suplimente individualizate şi direcţionate cu ulei de peşte.

Lista afecţiunilor pentru care uleiul de peşte este benefic se extinde cu mult dincolo de acest capitol, deoarece utilizarea sa a fost cercetată pentru majoritatea afecţiunilor medicale. Aici am evidenţiat multe dintre utilizările comune şi cele mai bine stabilite pentru uleiul de peşte, cum ar fi pentru bolile cardiovasculare şi modularea activităţii inflamatorii. Contaminarea în creştere a peştilor, precum şi scăderea potenţială a stocurilor de peşte la nivel mondial reprezintă o preocupare considerabilă, mai ales având în vedere beneficiul amplu al acestui nutrient subconsumat. De asemenea, o conştientizare tot mai mare a importanţei nu doar a aportului de n-3, ci şi a raportului de acizi graşi n-6 poate ajuta la creşterea eficacităţii modulării nutriţionale a acestuia. Un articol recent a menţionat că, în ciuda unei modificări de 0,005% a genelor noastre în ultimii 10.000 de ani, o schimbare extraordinar de semnificativă a raportului n-6:n-3 a avut loc doar recent şi ar putea ajuta la explicarea atât de multe dintre bolile moderne de astăzi.28

REFERINȚE

Kromann N, Green A. Studii epidemiologice în districtul Upernavik. Groenlanda. Acta Med Scand. 1980;208:401-406.

Yamori Y, Nara Y, Iritani N, et al. Comparaţie a acizilor graşi fosfolipidici seric în rândul populaţiilor de pescuit şi agricultură japoneze şi americani din interior. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1985;31:417-422.

Bulliyya G, Reddy KK, Reddy GP şi colab. Profilele lipidelor în rândul populaţiilor de coastă consumatoare de peşte şi ale populaţiilor din interiorul care nu sunt consumatoare de peşte. Eur J Clin Nutr. 1990;44:481-485.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Efectele modificărilor aportului de grăsimi, peşte şi fibre asupra morţii şi a reinfarctului miocardic: studiu privind dieta şi reinfarctul. Lancet. 1989;2:757-761.

Burr ML, Fehily AM, Rogers S, et al. Studiu de dietă şi reinfarct (DART): proiectare, recrutare şi conformitate. Eur Heart J. 1989;10:558-567.

Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardic. Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic: rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Lancet. 1999;354:447-455.

Brown M. Vitamina E şi uleiul de peşte protejează împotriva bolilor cardiace ischemice? Lancet. 1999;354:441-442.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Dieta mediteraneană, factorii de risc tradiţionali şi rata complicaţiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: Raportul final al studiului Lyon Diet Heart. Circulaţie. 1999;99: 779-785.

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M,

et al. Efectele acidului eicosapentaenoic asupra evenimentelor coronariene majore la pacienţii cu hipercolesterolemie (JELIS): o analiză randomizată, deschisă, oarbă. Lancet. 2007;369:1090-1098.

Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, et al. Reducerea recurenţei accidentului vascular cerebral de către acidul eicosapentaenoic la pacienţii hipercolesterolemici: subanaliza studiului JELIS. Accident vascular cerebral. 2008;39:2052-2058.

Pottala JV, Garg S, Cohen BE, et al.

Acizii eicosapentaenoic şi docosahexaenoic din sânge prezic mortalitatea de orice cauză la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiul Heart and Soul. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:406-412.

Hock CE, Holahan MA, Reibel DK. Efectul uleiului de peşte alimentar asupra fosfolipidelor miocardice şi a leziunilor ischemice miocardice. Am J Physiol. 1987;252:H554-H560.

Reibel DK, Holahan MA, Hock CE.

Efectele uleiului de peşte alimentar asupra răspunsului cardiac la stimularea adrenoceptorilor. Am J Physiol.

1988;254:H494-H499.

Lands WE, Libelt B, Morris A, et al. Menţinerea unor proporţii mai mici de precursori eicosanoizi n-6 în fosfolipidele din plasmă umană ca răspuns la acizii graşi n-3 din dietă adăugaţi. Biochim Biophys Acta. 1992;1180:147-162.

Aterizează NOI. Aportul de grăsimi pe termen lung şi biomarkeri. Am J Clin Nutr. 1995;61:721S-772S.

Nair SS, Leitch JW, Falconer J, şi colab. Prevenirea aritmiei cardiace prin acizi graşi polinesaturaţi din dietă (n-3) şi mecanismul lor de acţiune. J Nutr. 1997;127:383-393.

Nestel P, Shige H, Pomeroy S, şi colab. Acizii graşi n-3 acidul eicosapentaenoic şi acidul docosahexaenoic cresc complianţa arterială sistemică la om. Am J Clin Nutr. 2002;76:326-330.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ.

Consumul de peşte, ulei de peşte, acizi graşi omega-3 şi boli cardiovasculare.

Circulaţie. 2002;106:2747-2757.

Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Acizi graşi polinesaturaţi n-3 dietetici şi ameliorarea bolilor cardiovasculare: mecanisme posibile. Am J Clin Nutr. 1990;52:1-28.

Erasmus U. Grăsimi şi uleiuri. Vancouver, BC: Alive; 1986248-249.

van Vliet T, Katan MB. Raport mai mic de acizi graşi n-3 până la n-6 în peştii de cultură decât în peştii sălbatici. Am J Clin Nutr. 1990;51:1-2.

Bustnes JO. Fermele de somon ca sursă de contaminanţi organohalogenaţi în peştii sălbatici. Environ Sci Technol. 2010;44:8736-8743.

Dorea JG. Studiile privind consumul de peşte ca sursă de metilmercur ar trebui să ia în considerare peştele de crescătorie hrănit cu făină de peşte şi alte alimente de origine animală. Mediu Res. 2009;109:131-132.

Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, et al. Modificări ale consumului de acizi graşi omega-3 şi omega-6 în Statele Unite în timpul secolului al XX-lea. Am J Clin Nutr. 2011;93:950-962.

Sanders TA. Statutul DHA al vegetarienilor. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2009;81:137-141.

Doughman SD, Krupanidhi S, Sanjeevi CB. Acizi graşi Omega-3 pentru nutriţie şi medicină: luând în considerare uleiul de microalge ca o sursă vegetariană de EPA şi DHA. Curr Diabetes Rev. 2007;3:198-203.

Bjerve KS, Thoresen L, Borsting S. Seminţele de in şi uleiul de ficat de cod induc creşterea rapidă la o fetiţă de 7 ani cu deficit de acizi graşi omega-3. J Parenter Enteral Nutr. 1988;12:521-525.

27a. Kuipers RS, Luxwolda MF, Dijck-Brouwer DA, et al. Aportul estimat de macronutrienţi şi acizi graşi dintr-o dietă din Paleoliticul est-african. Br J Nutr. 2010;104(11):1666-1687.

Simopoulos. Raportul de acizi graşi omega-6/omega-3, variaţia genetică şi bolile cardiovasculare. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17(S1):131-134.

Russo GL. Acizi graşi polinesaturaţi n-6 şi n-3 dietetici: de la biochimie la implicaţiile clinice în prevenirea cardiovasculară. Biochem Pharmacol. 2009;77:937-946.

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS şi colab. Aportul alimentar obişnuit de acizi graşi n-3 şi n-6 în relaţie cu markerii inflamatori în rândul bărbaţilor şi femeilor din SUA. Circulaţie. 2003;108: 155-160.

Thiebaut AC, Chajes V, Gerber M, et al. Aportul alimentar de acizi graşi polinesaturaţi omega-6 şi omega-3 şi riscul de cancer de sân. Int J Cancer. 2009;124:924-931.

Murff HJ, Shu XO, Li H şi colab. Acizii graşi polinesaturaţi dietetici şi riscul de cancer de sân la femeile chineze: un studiu de cohortă prospectiv. Int J Cancer. 2011;128:1434-1441.

Burdge GC, Calder PC, et al. Conversia acidului alfa-linolenic în acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ mai lung la adulţii umani. Reprod Nutr Dev. 2005;45: 581-597.

Welch AA. Aportul alimentar şi statutul de acizi graşi polinesaturaţi n-3 într-o populaţie de consumatori de carne, vegetarieni şi vegani, care mănâncă şi nu peşte, şi raportul produs-precursor [corectat] dintre acidul a-linolenic şi acizii graşi polinesaturaţi n-3 cu lanţ lung: rezultate din cohortul EPIC-Norfolk. Am J Clin Nutr. 2010;92:1040-1051.

Stephensen CB, Armstrong P, Newman JW, et al. Variantele genei ALOX5 afectează producţia de eicosanoid şi răspunsul la suplimentarea cu ulei de peşte. J Lipid Res. 2011;52:991-1003.

Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM şi colab. Genotipul promotorului de arahidonat 5-lipoxigenază, acid arahidonic alimentar şi ateroscleroză. N Engl J Med. 2004;350:29-37.

Rudkowska I, Caron-Dorval D, Verreault M, et al. Polimorfismul PPARalpha L162V modifică potenţialul acizilor graşi n-3 de a creşte activitatea lipoprotein lipazei. Mol Nutr Food Res. 2010;54:543-550.

Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Către stabilirea aportului alimentar de referinţă pentru acizii eicosapentaenoic şi docosahexaenoic. J Nutr. 2009;139:804S-819S.

Shukla VK, Perkins EG. Prezenţa materialelor polimerice oxidative în uleiurile de peşte încapsulate. Lipidele. 1991;26:23-26.

Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM,

et al. Acizi graşi N-3 şi evenimente cardiovasculare după infarct miocardic. N Engl J Med. 2010;363:2015-2026.

Barradas MA, Christofides JA, Jeremy JY, et al. Efectul suplimentării cu ulei de măsline asupra funcţiei trombocitelor umane, variabilelor legate de colesterolul seric şi concentraţiile plasmatice de fibrinogen. Nutr Res. 1990;10:403-411.

Tichelaar HY. Compoziţia de acid eicosapentaenoic a diferitelor concentrate de ulei de peşte. Lancet. 1990;336:1450.

De Caterina R. N-3 acizi graşi în bolile cardiovasculare. N Engl J Med. 2011;364:2439-2450.

Block RC, Harris WS, Pottala JV, et al. Determinanţi ai conţinutului de acizi graşi omega-3 din celulele sanguine. Open Biomarkers J. 2008;1:1-6.

Budiarso IT. Ulei de peşte versus ulei de măsline. Lancet. 1990;336:1313-1314.

Allard JP, Kurian R, Aghdassi E, et al. Peroxidarea lipidelor în timpul suplimentării cu acizi graşi n-3 şi vitamina E la om. Lipidele. 1997;32:535-541.

Haglund O, Luostarinen R, Wallin R,

et al. Efectele uleiului de peşte asupra trigliceridelor, colesterolului, lipoproteinei (a), indicelui aterogen şi fibrinogenului. Influenţa gradului de purificare a uleiului. Nutr Res. 1992;12:445-468.

Saldeen AS, Engstrom K, Ronneberg R, et al. Uleiul de peşte stabil are un efect mai bun asupra colesterolului şi rigidităţii articulaţiilor decât uleiul de peşte obişnuit. Igienă. 1996;105:373: [suedez].

Oh DY, Talukdar S, Bae EJ şi colab. GPR120 este un receptor de acizi graşi omega-3 care mediază efecte antiinflamatorii puternice şi de sensibilizare la insulină. Celulă. 2010;142:687-698.

Serhan CN. Faza de rezoluţie a inflamaţiei: noi mediatori şi căi lipide endogeni antiinflamatorii şi prorezolvare. Annu Rev Immunol. 2007;25:101-137.

Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interacţiunile dintre grăsimile alimentare, peştele şi uleiurile de peşte şi efectele acestora asupra funcţiei trombocitelor la bărbaţii cu risc de boli cardiovasculare. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:279-286.

Prisco D, Filippini M, Francalanci I,

et al. Efectul suplimentării de ester etilic al acizilor graşi n-3 asupra compoziţiei de acizi graşi a fosfolipidelor unice trombocite şi asupra funcţiilor trombocitelor. Metabolism. 1995;44:562-569.

Needleman P, Raz A, Minkes MS, et al. Prostaglandine triene: biosinteză de prostaciclină şi tromboxan şi proprietăţi biologice unice. Proc Natl Acad Sci USA. 1979;76:944-948.

Knapp HR, Reilly IA, Alessandrini P, et al. Indicii in vivo ai funcţiei trombocitelor şi vasculare în timpul administrării uleiului de peşte la pacienţii cu ateroscleroză. N Engl J Med. 1986;314:937-942.

Lands WE, Culp BR, Hirai A, et al. Relaţia dintre generarea de tromboxan şi agregarea trombocitelor de la oameni: efectele acidului eicosapentaenoic. Prostaglandine. 1985;30:819-825.

Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Aportul alimentar şi nivelul membranei celulare de acizi graşi polinesaturaţi n-3 cu lanţ lung şi riscul de stop cardiac primar. JAMA. 1995;274:1363-1367.

Dyerberg J. Acizi graşi polinesaturaţi derivaţi din linolenat şi prevenirea aterosclerozei. Nutr Rev. 1986;44: 125-134.

Thorngren M, Gustafson A. Efectele creşterilor de 11 săptămâni ale acidului eicosapentaenoic alimentar asupra timpului de sângerare, lipidelor şi agregării trombocitelor. Lancet. 1981;2:1190-1193.

Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. Compoziţia hranei eschimoşilor din nord-vestul Groenlandei. Am J Clin Nutr. 1980;33:2657-2661.

Sinclair HM. Avantajele şi dezavantajele unei diete eschimoşi. În: Fumagalli R, Kritchevsky D, Paoletti R, eds. Medicamente care afectează metabolismul lipidelor. Amsterdam: Elsevier; 1980:363-370.

Haglund O, Wallin R, Luostarinen R, et al. Efectele unui nou concentrat fluid de ulei de peşte, ESKIMO-3, asupra trigliceridelor, colesterolului, fibrinogenului şi tensiunii arteriale. J Intern Med. 1990;227:347-353.

Conner NOI. Impactul acizilor graşi omega-3 din dietă asupra sintezei şi eliminării lipoproteinelor apo B şi a chilomicronilor. Proceedings of Scientific Conference on Omega-3 Fatty Acids in Nutrition. Houston, TX: Biologie vasculară şi Medicină; 1994:19-32.

Hwang DH, Chanmugam PS, Ryan DH şi colab. Uleiul vegetal atenuează efectele benefice ale uleiului de peşte în reducerea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare? Am J Clin Nutr. 1997;66:89-96.

Kestin M, Clifton P, Belling GB şi colab. Acizii graşi N-3 de origine marina scad tensiunea arterială sistolică şi trigliceridele, dar cresc colesterolul LDL în comparaţie cu acizii graşi n-3 şi n-6 din plante. Am J Clin Nutr. 1990;51:1028-1034.

Weisburger JH. Grăsimile alimentare şi riscul de boli cronice: perspective mecaniciste din studii experimentale. J Am Dieta Asoc. 1997;97:S16-S23.

Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, şi colab. Capacitatea uleiului de peşte de a suprima producţia de factor de necroză tumorală alfa de către celulele mononucleare din sângele periferic la bărbaţii sănătoşi este asociată cu polimorfisme ale genelor care influenţează producţia de factor de necroză tumorală alfa. Am J Clin Nutr. 2002;76:454-459.

Khairallah RJ, Sparagna GC, Khanna N, şi colab. Suplimentarea alimentară cu acid docosahexaenoic, dar nu cu acid eicosapentaenoic, modifică dramatic compoziţia de acid gras fosfolipidic mitocondrial cardiac şi previne tranziţia permeabilităţii. Biochim Biophys Acta. 2010;1797:1555-1562.

Khairallah RJ, O'Shea KM, Brown BH şi colab. Tratamentul cu acid docosahexaenoic, dar nu acid eicosapentaenoic, întârzie tranziţia permeabilităţii mitocondriilor indusă de Ca2+ în miocardul normal şi hipertrofiat. J Pharmacol Exp Ther. 2010;335:155-162.

Wilson PW. Dovezi ale inflamaţiei sistemice şi estimarea riscului de boală coronariană: o perspectivă a populaţiei. Am J Med. 2008;121(10 suppl 1):S15-S20.

von Schacky C. Indexul Omega-3 ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare. Prostaglandine Alţi mediatori lipidici. 2011 noiembrie;96(1-4):94-98.

Harris WS. Indicele omega-3 ca factor de risc pentru boala coronariană. Am J Clin Nutr. 2008;87:1997S-2002S.

Block RC, Harris WS, Reid KJ şi colab. EPA şi DHA în membranele celulelor sanguine de la pacienţii cu sindrom coronarian acut şi controale. Ateroscleroza. 2008;197:821-828.

Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, et al. Asocierea nivelurilor de acizi graşi omega-3 marini cu îmbătrânirea telomerică la pacienţii cu boală coronariană. JAMA. 2010;303:250-257.

Horrocks LA, Farooqui AA. Acidul docosahexaenoic în dietă: importanţa sa în menţinerea şi restabilirea funcţiei membranei neurale. Prostaglandine Leukot. Acizi graşi esenţi. 2004;70:361-372.

Yang X, Sheng W, Sun GY şi colab. Efectele numerelor de nesaturare a acizilor graşi asupra fluidităţii membranei şi procesării proteinei precursoare de amiloid dependentă de a-secretaza. Neurochem Int. 2011;58:321-329.

Bouwens M, van de Rest O, Dellschaft N, et al. Suplimentarea cu ulei de peşte induce profiluri de expresie a genelor antiinflamatorii în celulele mononucleare din sângele uman. Am J Clin Nutr. 2009;90:415-424.

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE, et al. Rezolvarea inflamaţiei: mediatori lipidici duali antiinflamatori şi pro-rezoluţie. Nat Rev Immunol. 2008;8:349-361.

Norling LV, Serhan CN şi colab. Profilarea în rezolvarea exsudatelor inflamatorii identifică noi mediatori antiinflamatori şi pro-rezolvare şi semnale pentru terminare. J Intern Med. 2010;268:15-24.

Calder PC. Acizi graşi şi inflamaţie: marginea dintre alimente şi farmaceutice. Eur J Pharmacol. 2011 Sep;668(suppl 1):S50-S58:Epub 2011 Jul 28.

Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) acizi graşi, boli cardiovasculare şi stabilitatea plăcilor aterosclerotice. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2010;56: 28-37.

Cawood AL, Ding R, Napper FL şi colab. Acidul eicosapentaenoic (EPA) din esterii etilici ai acizilor graşi n-3 foarte concentraţi este încorporat în plăcile avansate de ateroscleroză, iar EPA mai mare în plăci este asociat cu scăderea inflamaţiei plăcii şi o stabilitate crescută. Ateroscleroza. 2010;212:252-259.

Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M şi colab. Efectele acizilor graşi omega-3 asupra markerilor serici ai riscului de boli cardiovasculare: o revizuire sistematică. Ateroscleroza. 2006;189:19-30.

Fetterman Jr JW, Zdanowicz MM, et al. Potenţialul terapeutic al acizilor graşi polinesaturaţi n-3 în boală. Am J Health Syst Pharm. 2009;66:1169-1179.

Wang C, Harris WS, Chung M, et al. Acizii graşi N-3 din peşte sau suplimente cu ulei de peşte, dar nu acidul alfa-linolenic, beneficiază de rezultatele bolilor cardiovasculare în studiile de prevenire primară şi secundară: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr. 2006;84:5-17.

Harris WS. Indicele omega-3: utilitate clinică pentru intervenţia terapeutică. Curr Cardiol Rep. 2010;12:503-508.

Connor NOI. Acizii graşi n-3 din peşte previn decesele din cauza bolilor cardiovasculare? Am J Clin Nutr. 1997;66: 188-189.

Phillipson BE, Rothrock DW, Conner WE şi colab. Reducerea lipidelor plasmatice, lipoproteinelor şi apoproteinelor prin uleiul de peşte alimentar la pacienţii cu hipertrigliceridemie. N Engl J Med. 1985;312: 1210-1216.

Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF,

et al. Suprimarea prin diete bogate în ulei de peşte a producţiei de lipoproteine cu densitate foarte scăzută la om. J Clin Invest. 1984;74:82-89.

Simons LA, Hickie JB, Balasubramaniam S. Despre efectele acizilor graşi n-3 din dietă (MaxEPA) asupra lipidelor şi lipoproteinelor plasmatice la pacienţii cu hiperlipidemie. Ateroscleroza. 1985;54:75-88.

Davidson MH. Măsurătorile apolipoproteinei: este indicată clinic utilizarea mai răspândită? Clin Cardiol. 2009;32: 482-486.

Shin MJ, Krauss RM, et al. Apolipoproteina CIII legată de lipoproteinele care conţin apoB este asociată cu LDL mici, dense, independent de nivelurile de trigliceride plasmatice la bărbaţii sănătoşi. Ateroscleroza. 2010 iulie;211(1):337-341.

Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, et al. Efectele modificării raportului dintre acizii graşi n-6 şi n-3 din dietă asupra sensibilităţii la insulină, mărimii lipoproteinelor şi lipemiei postprandiale la bărbaţi şi femei în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 45 şi 70 de ani: Studiul OPTILIP. Am J Clin Nutr. 2006;84:1290-1298.

Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. Efectele EPA asupra bolii coronariene la pacienţii hipercolesterolemici cu factori de risc multipli: subanaliză a cazurilor de prevenţie primară din Studiul de intervenţie lipidic EPA din Japonia (JELIS). Ateroscleroza. 2008;200:135-140.

Dart AM, Riemersma RA, Oliver MF. Efectele MaxEPA asupra lipidelor serice la subiecţii hipercolesterolemici. Ateroscleroza. 1989;80:119-124.

Riemersma RA, Sargent CA, Abraham RA, et al. Peştele şi inima. Lancet. 1989;2:1450-1452.

Demke DM, Peters GR, Linet OI, et al. Efectele unui concentrat de ulei de peşte la pacienţii cu hipercolesterolemie. Ateroscleroza. 1988;70:73-80.

Bilo HJ, Gans RO, Donker AJ. Ulei de peste pentru prevenirea restenozei coronariene. Lancet. 1989;2:693-694.

Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, et al. Suplimentarea cu acid docosahexaenoic îmbunătăţeşte profilurile lipidice postprandiale şi postprandiale la bărbaţii hipertrigliceridemici. Am J Clin Nutr. 2007;86:324-333.

Garrido-Sanchez L, Garcia-Fuentes E, Rojo-Martinez G, et al. Relaţie inversă între nivelurile de anticorpi anti-LDL oxidaţi şi acidul eicosapentanoic (EPA). Br J Nutr. 2008;100:585-589.

Matsuura E, Hughes GR, Khamashta MA, et al. Oxidarea LDL şi implicaţia sa clinică. Autoimmun Rev. 2008;7:558-566.

Yetiv JZ. Aplicaţii clinice ale uleiurilor de peşte. JAMA. 1988;260:665-670.

Saynor R, Gillott T. Uleiul de peşte revizuit. Lancet. 1989;2:810-812.

Bays HE, McKenney J, Maki KC şi colab. Efectele esterilor etilici ai omega-3-acizilor eliberaţi pe bază de prescripţie medicală asupra colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate atunci când sunt administraţi concomitent cu doze crescânde de atorvastatină. Mayo Clin Proc. 2010;85:122-128.

Davidson MH, Stein EA, Bays HE şi colab. Eficacitatea şi tolerabilitatea adăugării acizilor graşi omega-3 4 g/zi la simvastatina 40 mg/zi la pacienţii cu hipertrigliceride: un studiu de 8 săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Ther. 2007;29:1354-1367.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE,

et al. Răspunsul tensiunii arteriale la suplimentarea cu ulei de peşte: analiza de metaregresie a studiilor randomizate. J Hipertens. 2002;20:1493-1499.

Cicero AF, Ertek S, Borghi C, et al. Acizi graşi polinesaturaţi Omega-3: rolul lor potenţial în prevenirea şi gestionarea tensiunii arteriale. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7:330-337.

Ueshima H, Stamler J, Elliott P, et al. Aportul alimentar de acizi graşi omega-3 al indivizilor (total, acid linolenic, cu lanţ lung) şi tensiunea arterială a acestora: studiu INTERMAP. Hipertensiune arterială. 2007;50:313-319.

Lorenz R, Spengler U, Fisher S, et al. Funcţia trombocitelor, formarea tromboxanului şi controlul tensiunii arteriale în timpul suplimentării dietei occidentale cu ulei de ficat de cod. Circulaţie. 1983;67: 504-511.

Singer P, Wirth M, Voigt S, et al. Studii clinice privind efectul de scădere a lipidelor şi a tensiunii arteriale al dietei bogate în acid eicosapentaenoic. Biomed Biochim Acta. 1984;43:S421-S425.

Rylance PB, Gordge MP, Saynor R, et al. Uleiul de peşte modifică lipidele şi reduce agregabilitatea trombocitelor la pacienţii cu hemodializă. Nefron. 1986;43:196-202.

Lorenz R, Spengler U, Seiss W, et al. Acizi graşi în membrană, agregarea trombocitelor şi formarea tromboxanului la suplimentele alimentare cu ulei de ficat de cod. În: Prostaglandins, Fifth International Conference. Florenţa, Italia: Fondazione Giovanni Lorenzini; 1982:695-699.

Singer P, Jaeger W, Wirth M şi colab. Efectul de scădere a lipidelor şi a tensiunii arteriale al dietei cu macrou asupra omului. Ateroscleroza. 1983;49:99-108.

van Houwelingen AC, Hornstra G. Efectul unui consum moderat de peşte asupra tensiunii arteriale, funcţiei trombocitelor şi aspectele de siguranţă. Acţiunile agenţilor. 1987;22: 371-372.

Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Suplimente alimentare cu ulei de peşte şi ulei de măsline la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1990;33: 810-820.

Margolin G, Huster G, Glueck CJ şi colab. Scăderea tensiunii arteriale la subiecţii în vârstă: un studiu încrucişat dublu-orb al acizilor graşi omega-3 şi omega-6. Am J Clin Nutr. 1991;53:562-572.

Knapp HR, Fitzgerald GA. Efectele antihipertensive ale uleiurilor de peşte. Un studiu controlat al suplimentelor cu acizi graşi polinesaturaţi în hipertensiunea esenţială. N Engl J Med. 1989;320:1037-1043.

Raloff J. Uleiul de peşte scade chiar şi tensiunea arterială normală. Ştiri ştiinţifice. 1989;136:181.

He K. Consumul de peşte şi riscul de accident vascular cerebral la bărbaţi. JAMA. 2002;288:3130-3136.

Mozaffarian D, Longstreth Jr WT, Lemaitre RN, et al. Consumul de peşte şi riscul de accident vascular cerebral la persoanele în vârstă. Arch Intern Med. 2005;165:200-206.

Nahab F, Le A, Judd S, et al. Diferenţele rasiale şi geografice în consumul de peşte: studiul REGARDS. Neurologie. 2011;76:154-158.

Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ şi colab. Aportul de peşte şi acizi graşi omega-3 şi riscul de accident vascular cerebral la femei. JAMA. 2001;285:304-312.

Von Schacky C. N-3 acizi graşi şi prevenirea aterosclerozei coronariene. Am J Clin Nutr. 2000;71:S224-S227.

Benedetto U, Melina G, di Bartolomeo R, et al. Acizi graşi polinesaturaţi N-3 după grefarea bypassului coronarian. Ann Thorac Surg. 2011;91:1169-1175.

Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Aportul de peşte şi riscul de fibrilaţie atrială incidentă. Circulaţie. 2004;110:368-373.

Mozaffarian D. Peşte şi acizi graşi n-3 pentru prevenirea bolilor coronariene fatale şi a morţii cardiace subite. Am J Clin Nutr. 2008;87:1991S-1996S.

Rennison JH, Van Wagoner DR. Impactul acizilor graşi dietetici asupra aritmogenezei cardiace. Electrofiziol de aritmie circ. 2009;2:460-469.

Flachs P, Horakova O, Brauner P, et al. Acizii graşi polinesaturaţi de origine marina reglează biogeneza mitocondrială şi induc beta-oxidarea în grăsimea albă. Diabetologia. 2005;48:2365-2375.

Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, et al. Aportul de acizi graşi n-3 cu lanţ foarte lung din peşte şi incidenţa fibrilaţiei atriale. Studiul de la Rotterdam. Am Heart J. 2006;151:857-862.

Frost L, Vestergaard P, et al. Acizi graşi N-3 consumaţi din peşte şi risc de fibrilaţie atrială sau flutter: studiul danez privind dieta, cancerul şi sănătatea. Am J Clin Nutr. 2005;81:50-54.

Berry JD. Aportul alimentar de peşte şi fibrilaţia atrială incidentă (de la Women's Health Initiative). Sunt J Cardiol. 2010;105:844-848.

Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M,

et al. Prevenirea fibrilaţiei atriale cu acizi graşi omega-3: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. inima. 2011;97:1034-1040.

Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, et al. Eficacitatea şi siguranţa acizilor graşi omega-3 pe bază de prescripţie medicală pentru prevenirea fibrilaţiei atriale simptomatice recurente: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010;304:2363-2372.

Brouwer IA, Raitt MH, Dullemeijer C, et al. Efectul uleiului de peşte asupra tahiaritmiei ventriculare în trei studii la pacienţi cu defibrilatoare cardioverter implantabile. Eur Heart J. 2009;30:820-826.

Nattel S, Van Wagoner DR, et al. Fibrilaţia atrială: terapia cu acizi graşi omega-3-cazul este închis? Nat Rev Cardiol. 2011;8:126-128.

Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Protecţia timpurie împotriva morţii subite prin acizi graşi polinesaturaţi n-3 după infarct miocardic: analiza în timp a rezultatelor Grupului Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulaţie. 2002;105:1897-1903.

Macchia A. Disfuncţie sistolică a ventriculului stâng, mortalitate totală şi moarte subită la pacienţii cu infarct miocardic trataţi cu acizi graşi polinesaturaţi n-3. Eur J Insuficienţă cardiacă. 2005;7:904-909.

Matsuzaki M, Yokoyama M, Saito Y, et al. Efectele incrementale ale acidului eicosapentaenoic asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii trataţi cu statine cu boală coronariană. Circ J. 2009;73:1283-1290.

Origasa H, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. Importanţa clinică a aderenţei la tratamentul cu acid eicosapentaenoic de către pacienţii cu hipercolesterolemie. Circ J. 2010;74:510-517.

Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, un studiu randomizat, controlat cu placebo, pentru a testa efectul acizilor graşi omega-3 înalt purificaţi pe lângă terapia modernă ajustată după infarctul miocardic. Circulaţie. 2010;122:2152-2159.

McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Uleiul de peşte alimentar previne fibrilaţia ventriculară după ocluzia şi reperfuzia arterei coronare. Am Heart J. 1988;116:709-717.

Riemersma RA, Sargent CA. Ulei de peşte alimentar şi aritmii ischemice. J Intern Med. 1989;225:111-116.

Lepran I, Nemecz G, Koltai M, et al. Efectul unei diete bogate în acid linoleic asupra fazei acute a ocluziei arterei coronare la şobolanii conştienţi: influenţa indometacinei şi a aspirinei. J Cardiovasc Pharmacol. 1981;3:847-853.

De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Dieta mediteraneană bogată în acid alfa-linolenic în prevenirea secundară a bolii coronariene. Lancet. 1994;343:1454-1459.

Myerburg RJ. Epidemiologia tahicardiei ventriculare/fibrilaţiei ventriculare şi a morţii subite cardiace. Stimularea Clin Electrophysiol. 1986;9:1334-1338.

Buxton AE. Moarte subită cardiacă. Ann Intern Med. 1986;104:716-718.

Haberka M, Mizia-Stec K, Mizia M, et al. Suplimentarea precoce cu acizi graşi polinesaturaţi N-3 îmbunătăţeşte indicii ecografici ai funcţiei endoteliale, dar nu prin inhibitori de NO la pacienţii cu infarct miocardic acut: suplimentarea cu N-3 PUFA în infarctul miocardic acut. Clin Nutr. 2011;30:79-85.

Hardarson T, Kristinsson A, Skuladottir G, et al. Uleiul de ficat de cod nu reduce extrasistolele ventriculare după infarctul miocardic. J Intern Med. 1989;226: 33-37.

Wahlqvist ML, Lo CS, Myers KA. Aportul de peşte şi caracteristicile peretelui arterial la persoanele sănătoase şi la pacienţii diabetici. Lancet. 1989;2:944-946.

Bjerregaard LJ, Joensen AM, Dethlefsen C şi colab. Consumul de peşte şi sindromul coronarian acut. Eur Heart J. 2010;31:29-34.

Pounis GD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. Consumul de peşte pe termen lung este asociat cu un risc mai mic de evenimente cardiovasculare de 30 de zile la supravieţuitorii unui sindrom coronarian acut. Int J Cardiol. 2009;136: 344-346.

Amin AA, Menon RA, Reid KJ şi colab. Pacienţii cu sindrom coronarian acut cu depresie au un nivel scăzut al acizilor graşi omega-3 din membrana celulelor sanguine. Psychosom Med. 2008;70:856-862.

Zhao YT, Chen Q, Sun YX şi colab. Prevenirea morţii subite cardiace cu acizi graşi omega-3 la pacienţii cu boală coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Ann Med (Helsinki). 2009;41:301.

Aucamp AK, Schoeman HS,

Coetzee JH. Test pilot pentru a determina eficacitatea unei doze mici de ulei de peşte în tratamentul anginei pectorale la pacientul geriatric. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 1993;49:687-689.

Solomon SA, Cartwright I, Pockley G,

et al. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al uleiului de peşte bogat în acid eicosapentaenoic la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Curr Med Res Opin. 1990;12:1-11.

Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M,

et al. Relaţiile dintre compoziţia acizilor graşi din plasmă şi boala coronariană. J Trombul ateroscler. 2011;18:99-107.

Sijben JW. Imunomodularea diferenţială cu PUFA n-3 cu lanţ lung în sănătate şi boli cronice. Proc Nutr Soc. 2007;66: 237-259.

Kew S, Mesa MD, Tricon S, et al. Efectele uleiurilor bogate în acizi eicosapentaenoic şi docosahexaenoic asupra compoziţiei şi funcţiei celulelor imune la oamenii sănătoşi. Am J Clin Nutr. 2004;79: 674-681.

Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, şi colab. Capacitatea uleiului de peşte de a suprima producţia de factor de necroză tumorală alfa de către celulele mononucleare din sângele periferic la bărbaţii sănătoşi este asociată cu polimorfisme ale genelor care influenţează producţia de factor de necroză tumorală alfa. Am J Clin Nutr. 2002;76:454-459.

Rees D, Miles EA, Banerjee T, et al. Efectele legate de doză ale acidului eicosapentaenoic asupra funcţiei imune înnăscute la oamenii sănătoşi: o comparaţie între bărbaţi tineri şi bătrâni. Am J Clin Nutr. 2006;83:331-342.

Kew S, Banerjee T, Minihane AM şi colab. Relaţia dintre compoziţia de acizi graşi a celulelor mononucleare din sângele periferic şi măsurile funcţiei celulelor imune la subiecţii sănătoşi, cu viaţă liberă, cu vârsta cuprinsă între 25-72 de ani. Am J Clin Nutr. 2003;77:1278-1286.

Gorjão R, Verlengia R, Lima TM, et al. Efectul suplimentelor cu ulei de pește bogat în acid docosahexaenoic asupra funcției leucocitelor umane. Clin Nutr. 2006;25:923-938.

Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, et al. Resolvin D1 leagă fagocitele umane cu dovezi pentru receptorii de prorezolvare. Proc Natl Acad Sci US A. 2010;107:1660-1665.

Spite M, Norling LV, Summers L și colab. Resolvin D2 este un regulator puternic al leucocitelor și controlează sepsisul microbian. Natură. 2009;461:1287-1291.

Rudin DO. Boala dominantă a societăților modernizate ca sindromul deficitului de acizi grași esențiali omega-3: substratul beriberi. Ipoteze Med. 1982;8:17-47.

Voorhees JJ. Leucotriene și alte produse lipoxigenaze în patogeneza și terapia psoriazisului și a altor dermatoze. Arch Dermatol. 1983;119:541-547.

Prickett JD, Robinson DR, Steinberg AD. Efectele îmbogățirii dietei cu acid eicosapentaenoic asupra nefritei autoimune la șoarecii femele NZB X NZW/F1. Artrita Rheum. 1983;26:133-139.

Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, et al. Suplimentarea cu acizi grași Omega-3 scade producția de metaloproteinază-9 a matricei în scleroza multiplă recidivantă-remisiva. Prostaglandine Leukot Essenti acizi grași. 2009;80:131-136.

Shapiro JA, Koepsel TD, Voigt LF, et al. Dieta și artrita reumatoidă la femei: un posibil efect protector al consumului de pește. Epidemiologie. 1996;7:256-263.

Isseroff RR. Pește din nou la cină! Rolul peștelui și al altor uleiuri alimentare în terapia bolilor de piele. J Am Acad Dermatol. 1988;19:1073-1080.

Vincentini O, Quaranta MG, Viora M, et al. Acidul docosahexaenoic modulează in vitro inflamația bolii celiace în celulele epiteliale intestinale prin inhibarea cPLA(2). Clin Nutr. 2011;30:541-546.

Duffy EM, Meenagh GK, McMillan SA, et al. Efectul clinic al suplimentelor alimentare cu uleiuri de pește omega-3 și/sau cupru în lupusul eritematos sistemic. J Reumatol. 2004;31:1551-1556.

Wright SA, O'Prey FM, McHenry MT,

et al. Un studiu intervențional randomizat al acizilor grași omega-3-polinesaturați asupra funcției endoteliale și a activității bolii în lupusul eritematos sistemic. Ann Rheum Dis. 2008;67:841-848.

Navarro E, Esteve M, Olive A, et al. Model anormal de acizi grași în artrita reumatoidă. O justificare pentru tratamentul cu lipide marine și botanice. J Reumatol. 2000;27:298-303.

Cleland LG, James MJ, et al. Artrita reumatoidă și echilibrul acizilor grași esențiali N-6 și N-3 din dietă. Br J Rheumatol. 1997;36:513-514.

Ruggiero C, Lattanzio F, Lauretani F, et al. Acizi graşi polinesaturaţi Omega-3 şi boli mediate imun: boli inflamatorii intestinale şi artrită reumatoidă. Curr Pharm Des. 2009;15:4135-4148.

Goldberg RJ, Katz J, şi colab. O metaanaliză a efectelor analgezice ale suplimentelor cu acizi graşi polinesaturaţi omega-3 pentru durerile inflamatorii articulare. Durere. 2007;129:210-223.

Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Siguranţa cardiovasculară a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene: metaanaliză de reţea. BMJ. 2011;342:c7086.

Galarraga B, Ho M, Youssef HM, et al. Ulei de ficat de cod (acizi graşi n-3) ca agent de economisire a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene în artrita reumatoidă. Reumatologie (Oxford). 2008;47:665-669.

Caughey GE, James MJ, Proudman SM şi colab. Suplimentarea cu ulei de peşte creşte activitatea inhibitoare a ciclooxigenazei a paracetamolului la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Complement Ther Med. 2010;18:171-174.

Das Gupta AB, Hossain AK, Islam MH, et al. Rolul suplimentelor de acizi graşi omega-3 cu indometacină în suprimarea activităţii bolii în artrita reumatoidă. Bangladesh Med Res Conc Bull. 2009;35:63-68.

James M, Proudman S, Cleland L, et al. Uleiul de peşte şi artrita reumatoidă: trecut, prezent şi viitor. Proc Nutr Soc. 2010;69:316-323.

Adam O. Efectele antiinflamatorii ale unei diete sărace în acid arahidonic şi ulei de peşte la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Rheumatol Int. 2003;23:27-36.

Shils ME, Young VR. Alimentaţia modernă în sănătate şi boală. a 7-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988:1473-1474.

Kragballe K, Fogh K. O dietă cu conţinut scăzut de grăsimi suplimentată cu ulei de peşte dietetic (Max-EPA) are ca rezultat îmbunătăţirea psoriazisului şi formarea leucotrienei B5. Acta Derm Venereol. 1989;69:23-28.

Balbăs GM, Regana MS, Millet P, et al. Studiu privind utilizarea acizilor graşi omega-3 ca supliment terapeutic în tratamentul psoriazisului. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011;4:73-77.

Danno K, Sugie N. Terapie combinată cu etretinat în doză mică şi acid eicosapentaenoic pentru psoriazis vulgar. J Dermatol. 1998;25:703-705.

Escobar SO, Achenbach R, Iannantuono R, et al. Ulei de peşte topic în psoriazis: un studiu controlat şi orb. Clin Exp Dermatol. 1992;17:159-162.

Calder PC, Kremmyda LS, Vlachava M, et al. Există un rol pentru acizii graşi în programarea timpurie a sistemului imunitar? Proc Nutr Soc. 2010;69: 373-380.

Olsen SF, 0sterdal ML, Salvig JD, et al. Consumul de ulei de pește în comparație cu aportul de ulei de măsline la sfârșitul sarcinii și astmul la urmași: 16 ani de urmărire bazată pe registru dintr-un studiu controlat randomizat. Am J Clin Nutr. 2008;88:167-175.

Toelle BG. Rezultatele de opt ani ale studiului de prevenire a astmului în copilărie. J Allergy Clin Immunol. 2010;126: 388-389.

Tecklenburg-Lund S, Mickleborough TD, Turner LA, et al. Studiu controlat randomizat cu ulei de pește și montelukast și combinația lor asupra inflamației căilor respiratorii și bronhoconstricției induse de hiperpnee. PLoS One. 2010;5:e13487.

Moreira A, Moreira P, Delgado L, et al. Studiu pilot al efectelor acizilor grași polinesaturați n-3 asupra oxidului nitric expirat la pacienții cu astm bronșic stabil. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17:309-313.

Mickleborough TD, Rundell KW, et al. Acizi grași polinesaturați dietetici în bronhoconstricția indusă de astm și efort. Eur J Clin Nutr. 2005;59:1335-1346.

Kalayci O, Birben E, Sackesen C, et al. Genotipul promotorului ALOX5, severitatea astmului și producția de LTC de către eozinofile. Alergie. 2006;61:97-103.

Koki AT, Masferrer JL. Celecoxib: un inhibitor specific de COX-2 cu proprietăți anticanceroase. Controlul cancerului. 2002;9:28-35.

Hammamieh R, Chakraborty N, Miller S, et al. Efecte diferențiate ale acizilor grași omega-3 și omega-6 asupra expresiei genelor în celulele cancerului de sân. Tratament pentru cancerul de sân. 2007;101:7-16.

Berquin IM, Edwards IJ, Chen YQ, et al. Terapia multidirecționată a cancerului cu acizi grași omega-3. Rac Lett. 2008;269:363-377.

Janakiram NB, Rao CV, et al. Rolul lipoxinelor și rezoluvinelor ca mediatori antiinflamatori și prorezolvatori în cancerul de colon. Curr Mol Med. 2009;9:565-579.

Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA, et al. Consumul de pește și riscul de cancer de prostată: o revizuire și meta-analiză. Am J Clin Nutr. 2010;92:1223-1233.

Thiebaut AC, Chajes V, Gerber M, et al. Aportul alimentar de acizi grași polinesaturați omega-6 și omega-3 și riscul de cancer de sân. Int J Cancer. 2009;124:924-931.

Fradet V, Cheng I, Casey G și colab. Acizi grași omega-3 din dietă, variație genetică a ciclooxigenazei-2 și risc agresiv de cancer de prostată. Clin Cancer Res. 2009;15:2559-2566.

Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, și colab. Consumul de pește și riscul de cancer de sân: un studiu ecologic. Nutr Cancer. 1989;12:61-68.

Pala V, Krogh V, Muti P, et al. Acizii grași din membrana eritrocitară și cancerul de sân ulterior: un studiu prospectiv italian. J Natl Cancer Inst. 2001;93:1088-1095.

Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C,

et al. Consumul de pește, acizi grași n-3 și cancerul colorectal: o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă. Am J Epidemiol. 2007;166:1116-1125.

Norat T, Bingham S, Ferrari și colab. Riscul de cancer la carne, pește și colorectal: investigația europeană prospectivă asupra cancerului și nutriției. J Natl Cancer Inst. 2005;97:906-916.

West NJ, Clark SK, Phillips RK și colab. Acidul eicosapentaenoic reduce numărul și dimensiunea polipilor rectali în polipoza adenomatoasă familială. Intestin. 2010;59:918-925.

Anti M, Armelao F, Marra G, et al. Efectele diferitelor doze de ulei de pește asupra proliferării celulelor rectale la pacienții cu adenoame colonice sporadice. Gastroenterologie. 1994;107:1709-1718.

Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Grăsimi, pește, ulei de pește și cancer. Br J Cancer. 1996;74:159-164.

Wolk SC, Larsson JE, Johansson JE,

et al. Consumul de pește gras pe termen lung și incidența carcinomului cu celule renale la femei. JAMA. 2006;296:1371-1376.

Barber MD, Ross JA, Voss AC și colab. Efectul unui supliment nutritiv oral îmbogățit cu ulei de pește asupra pierderii în greutate la pacienții cu cancer pancreatic. Br J Cancer. 1999;81:80-86.

Wigmore SJ, Ross JA, Falconer JS, et al. Efectul acizilor grași polinesaturați asupra progresului cașexiei la pacienții cu cancer pancreatic. Nutriție. 1996;12:S27-S30.

Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS și colab. Intervenția nutrițională cu ulei de pește oferă un beneficiu față de standardul de îngrijire pentru greutate și masa musculară scheletică la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici care primesc chimioterapie. Cancer. 2011;117:1775-1782.

Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS și colab. Suplimentarea cu ulei de pește crește eficacitatea chimioterapiei de primă linie la pacienții cu cancer pulmonar cu celule non-mici avansate. Cancer. 2011;117: 3774-3780.

van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, et al. Suplimentele nutritive orale care conțin (n-3) acizi grași polinesaturați afectează starea nutrițională a pacienților cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul III în timpul tratamentului multimodal. J Nutr. 2010;140: 1774-1780.

Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, et al. Acizii grași polinesaturați omega-3 din dietă plus vitamina E restabilesc imunodeficiența și prelungesc supraviețuirea pacienților grav bolnavi cu malignitate generalizată. Cancer. 1998;82:395-402.

Shaikh IA, Brown I, Wahle KW, et al. Îmbunătățirea terapiilor citotoxice pentru cancerul de sân și prostată cu acizi grași polinesaturați. Nutr Cancer. 2010;62:284-296.

Menendez JA, Lupu R, Colomer R, et al. Suplimentarea exogenă cu acid gras polinesaturat omega-3 acid docosahexaenoic (DHA; 22:6n-3) îmbunătățește sinergic citotoxicitatea taxanului și reglează în jos expresia oncogenei Her-2/neu (c-erbB-2) în celulele cancerului de sân uman. Eur J Cancer Prev. 2005;14:263-270.

Manna S. Uleiul de pește reglează proliferarea celulară, protejează daunele ADN și scade expresia proteinei HER-2/neu și c-Myc în carcinogeneza mamară la șobolan. Clin Nutr. 2010;29:531-537.

Biondo PD, Brindley DN, Sawyer MB, et al. Potențialul de tratament cu acizi grași n-3 polinesaturați cu lanț lung alimentar în timpul chimioterapiei. J Nutr Biochem. 2008;19:787-796.

Gillet L, Gillet L, Roger S, et al. Efectele benefice ale acizilor grași omega-3 cu lanț lung în cancerul de sân și bolile cardiovasculare: canalele de sodiu dependente de tensiune ca o caracteristică comună? Biochimie. 2011;93:4-6.

Gleissman H, Johnsen JI, Kogner P,

et al. Acizii grași Omega-3 în cancer, protectorii binelui și ucigașii răului? Exp Cell Res. 2010;316:1365-1373.

Bruera E, Strasser F, Palmer JL, et al. Efectul uleiului de pește asupra apetitului și a altor simptome la pacienții cu cancer avansat și anorexie/cașexie: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Oncol. 2003;21:129-134.

Burns CP, Halabi S, Clamon G, et al. Studiu de fază II al capsulelor de ulei de pește cu doze mari pentru pacienții cu cașexie legată de cancer. Cancer. 2004;101:370-378.

Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN, et al. Îmbunătățirea rezultatului chimioterapiei cancerului de sân metastatic cu acid docosahexaenoic: un studiu de fază II. Br J Cancer. 2009;101:1978-1985.

Harel Z, Gascon G, Riggs S. Suplimentarea cu acizi grași polinesaturați omega-3 în gestionarea migrenelor recurente la adolescenți. J Sănătate Adolesc. 2002;31:154-161.

Pradalier A, Bakouche P, Baudesson G, et al. Eșecul acizilor grași polinesaturați omega-3 în prevenirea migrenei: un studiu dublu-orb versus placebo. Cefalalgie. 2001;21:818-822.

Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L, et al. Factori dietetici care determină diabetul și toleranța afectată la glucoză: o urmărire de 20 de ani a cohortelor finlandeze și olandeze ale studiului șapte țări. Îngrijirea diabetului. 1995;18: 1104-1112.

Scott EM, Griffith IV, și colab. Diabetul zaharat la eschimoși. Metabolism. 1957;6:320-325.

Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Acizi graşi omega-3 din dietă şi consumul de peşte şi riscul de diabet de tip 2. Am J Clin Nutr. 2011;93:143-450.

Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, et al. Acizi graşi omega-3 cu lanţ lung, consumul de peşte şi riscul de diabet zaharat de tip 2. Am J Clin Nutr. 2009;90:613-620.

Brostow DP, Odegaard AO, Koh WP,

et al. Acizi graşi omega-3 şi diabet zaharat de tip 2 incident: Studiul de sănătate chinezesc din Singapore. Am J Clin Nutr. 2011;94:520-526.

Djousse L, Biggs ML, Lemaitre RN. Acizi graşi omega-3 din plasmă şi diabet incident la adulţii în vârstă. Am J Clin Nutr. 2011;94:527-533.

Wang L, Folsom AR, Zheng ZJ şi colab. Compoziţia acizilor graşi din plasmă şi incidenţa diabetului la adulţii de vârstă mijlocie: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi (ARIC). Am J Clin Nutr. 2003;78:91-98.

Laaksonen DE, Lakka TA, Lakka HM, et al. Compoziţia serică a acizilor graşi prezice dezvoltarea glicemiei insuficiente şi diabet zaharat la bărbaţii de vârstă mijlocie. Diabet Med. 2002;19:456-464.

Lee DH. O relaţie puternică doză-răspuns între concentraţiile serice ale poluanţilor organici persistenti şi diabet: rezultate din Sondajul Naţional de Sănătate şi Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006.

Jul;29(7):1638-1644.

Gallo MV, Schell LM, DeCaprio AP şi colab. Nivelurile de poluant organic persistent şi predictorii acestora în rândul adulţilor tineri. chimioferă. 2011;83:1374-1382.

Schecter A, Colacino J, Haffner D, et al. Compuşi perfluoruraţi, bifenili policloruraţi şi contaminare cu pesticide organoclorurate în probe de alimente compozite din Dallas, Texas, SUA. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2010;118:796-802.

McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, et al. Uleiul de peşte îmbunătăţeşte complianţa arterială în diabetul zaharat non-insulino-dependent. Trombul arterioscler. 1994;14:1425-1429.

Luo J, Rizkalla SW, Vidal H, et al.

Aportul moderat de acizi graşi n-3 timp de 2 luni nu are niciun efect dăunător asupra metabolismului glucozei şi ar putea ameliora profilul lipidic la bărbaţii cu diabet de tip 2. Îngrijirea diabetului. 1998;21:717-724.

Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, et al. Efectele pe termen lung ale uleiului de peşte asupra rezistenţei la insulină şi a lipoproteinelor plasmatice la pacienţii cu NIDDM cu hipertrigliceridemie. Îngrijirea diabetului. 1996;19:1207-1213.

Rizza S, Tesauro M, Cardillo C, et al.

Suplimentarea cu ulei de peşte îmbunătăţeşte funcţia endotelială la descendenţii normoglicemici ai pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2. Ateroscleroza. 2009;206:569-574.

Norris JM, Yin X, Lamb MM şi colab.

Aportul de acizi graşi polinesaturaţi Omega-3 şi autoimunitatea insulelor la copiii cu risc crescut de diabet de tip 1. JAMA. 2007;298:1420-1428.

Kabir M, Skurnik G, Naour N, et al.

Tratamentul timp de 2 luni cu acizi graşi polinesaturaţi n 3 reduce adipozitatea şi unii factori aterogeni, dar nu îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină la femeile cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat. Am J Clin Nutr. 2007;86: 1670-1679.

Jicha GA, Markesbery WR, et al.

Acizi graşi Omega-3: rol potenţial în gestionarea bolii Alzheimer precoce. Clin Interv Aging. 2010;5: 45-61.

Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barrett Connor E, et al. Nivelurile ridicate din dietă şi din plasmă ale acidului gras omega-3 acid docosahexaenoic sunt asociate cu scăderea riscului de demenţă: studiul Rancho Bernardo. J Nutr Health Aging. 2011;15:25-31.

Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Modele alimentare şi risc de demenţă: studiul de cohortă Three-City. Neurologie. 2007;69:1921-1930.

Huang TL, Zandi PP, Tucker KL şi colab.

Beneficiile peştilor grasi asupra riscului de demenţă sunt mai puternice pentru cei fără APOE epsilon4. Neurologie. 2005;65: 1409-1414.

Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM şi colab. Conţinutul membranei eritrocitelor de acizi graşi N-3, APOE varepsilon4 şi variaţia cognitivă: un studiu observaţional de urmărire la vârsta adultă târziu. Am J Clin Nutr. 2008;87:449-454.

Quinn JF, Raman R, Thomas RG şi colab. Suplimentarea cu acid docosahexaenoic şi declinul cognitiv în boala Alzheimer: un studiu randomizat. JAMA. 2010;304:1903-1911.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Tratamentul cu acizi graşi Omega-3 la 174 de pacienţi cu boală Alzheimer uşoară până la moderată: studiu Omega-AD: un studiu randomizat dublu-orb. Arch Neurol. 2006;63:1402-1408.

de Lau LM, Bornebroek M, Witteman JC, et al. Acizii graşi dietetici şi riscul bolii Parkinson: studiul de la Rotterdam. Neurologie. 2005;64:2040-2045.

Ozsoy O, şi colab. Influenţa şi mecanismul acidului docosahexaenoic asupra unui model de şoarece al bolii Parkinson. Neurochem Int. 2011 Oct;59(5): 664-670.

Golding J, Steer C, Emmett P, şi colab. Niveluri ridicate de simptome depresive în sarcină cu un aport scăzut de acizi graşi omega-3 din peşte. Epidemiologie. 2009;20:598-603.

Tanskanen JR, Hibbeln JR, Tuomilehto J, şi colab. Consumul de peşte şi simptomele depresive în populaţia generală din Finlanda. Psihiatru Serv. 2001;52: 529-531.

Lin PY, Huang SY, Su KP şi colab. O revizuire meta-analitică a compoziţiilor de acizi graşi polinesaturaţi la pacienţii cu depresie. Biol Psihiatrie. 2010;68:140-147.

Freeman MP, Rapaport MH şi colab. Acizi graşi Omega-3 şi depresie: de la mecanismele celulare la îngrijirea clinică. J Clin Psihiatrie. 2011;72: 258-259.

Wojcicki JM, Heyman MB. Suplimentarea maternă cu acizi graşi omega-3 şi riscul de depresie maternă perinatală. J Matern Fetal Neonatal Med.

2011;24:680-686.

Martins JG. EPA, dar nu DHA, pare a fi responsabil pentru eficacitatea suplimentelor cu acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ lung omega-3 în depresie: dovezi dintr-o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. J Am Coll Nutr. 2009;28:525-542.

Lin PY, Su KP, et al. O revizuire meta-analitică a studiilor dublu-orb, controlate cu placebo, privind eficacitatea antidepresivă a acizilor graşi omega-3. J Clin Psihiatrie. 2007;68:1056-1061.

Jazayeri M, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, et al. Comparaţia efectelor terapeutice ale acidului gras omega-3 acid eicosapentaenoic şi fluoxetina, separat şi în combinaţie, în tulburarea depresivă majoră. Aust NZJ Psihiatrie. 2008;42:192-198.

Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, et al. Tulburarea depresivă majoră este asociată cu factori de risc cardiovascular şi cu indice Omega-3 scăzut. J Clin Psihiatrie. 2011 septembrie;72(9):1242-1247.

Su KP, Huang SY, Peng CY şi colab. Genele fosfolipazei A2 şi ciclooxigenazei 2 influenţează riscul de depresie indusă de interferon-alfa prin reglarea nivelului de acizi graşi polinesaturaţi. Biol Psihiatrie. 2010;67:550-557.

DiGiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Suplimentarea alimentară cu ulei de peşte la pacienţii cu fenomenul Raynaud: un studiu dublu-orb, controlat, prospectiv. Am J Med. 1989;86:158-164.

Malenfant D, Catton M, Pope JE, et al. Eficacitatea medicinei complementare şi alternative în tratamentul fenomenului Raynaud: o revizuire a literaturii şi meta-analiză. Reumatologie (Oxford). 2009;48:791-795.

Anonim. Uleiul de peşte: o nouă speranţă în combaterea malariei. Ştiri ştiinţifice. 1989;135:237.

Fevang P, Sääv H, H0stmark AT, et al. Uleiuri de peşte dietetice şi protecţie pe termen lung împotriva malariei la şoareci. Lipidele. 1995;30:437-441.

Yerlikaya FH. Compoziţia acizilor graşi din plasmă la pacienţii cu dializă peritoneală ambulatorie continuă: un raport omega-6/omega-3 crescut şi deficienţă de acizi graşi esenţiali. Ren Fail. 2011;33(8):819-823.

Madsen T, Christensen JH, Svensson M, et al. Acizi graşi polinesaturaţi n-3 marini la pacienţii cu insuficienţă renală în stadiu terminal şi la subiecţii fără boală renală: un studiu comparativ. J Ren Nutr. 2011;21:169-175.

Madsen T, Christensen JH, Toft E, et al. Efectul perfuziei intravenoase de acizi graşi omega-3 şi hemodializei asupra compoziţiei acizilor graşi a acizilor graşi liberi şi fosfolipidelor la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. J Parenter Enteral Nutr. 2011;35:97-106.

Bakker D, Haberstroh B, Philbrick D şi colab. Scăderea trigliceridelor la pacienţii cu sindrom nefrotic care consumă un concentrat de ulei de peşte. Nutr Res. 1989;9:27-34.

Donadio JV, Bergstralh EJ, Bibus DM, et al. Este mărimea corpului un biomarker pentru optimizarea dozării acizilor graşi polinesaturaţi omega-3 în tratamentul pacienţilor cu nefropatie IgA? Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:933-939.

Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y. Efectele suplimentării cu acid eicosapentaenoic asupra nefropatiei imunoglobulinei A. Acolo Apher Dial. 2010;14:303-307.

Weiss LA, Barrett-Connor E, von Muhlen D, et al. Raportul dintre acizii graşi n-6 şi n-3 şi densitatea minerală osoasă la adulţii în vârstă: Studiul Rancho Bernardo. Am J Clin Nutr. 2005;81:934-938.

Hogstrom M, Barrett-Connor E, von Muhlen D, et al. Acizii graşi N-3 sunt asociaţi pozitiv cu densitatea minerală osoasă de vârf şi acumularea osoasă la bărbaţii sănătoşi: studiul NO2. Am J Clin Nutr. 2007;85:803-807.

Appleton KM, Fraser WD, Rogers P, et al. Suplimentarea cu o doză mică-moderată de PUFA n-3 cu lanţ lung nu are efect pe termen scurt asupra resorbţiei osoase la adulţii umani. Br J Nutr.

2011;105:1145-1149.

Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, et al. O creştere a acizilor graşi n-3 din dietă scade un marker al resorbţiei osoase la om. Nutr J. 2007:6-2. doi:10.1186/1475-2891-6-2.

Robinson SM, Jameson KA, Batelaan SF şi colab. , Dieta şi relaţia sa cu puterea de prindere la bărbaţii şi femeile în vârstă care locuiesc în comunitate: Studiul de cohortă din Hertfordshire. J Am Geriatr Soc. 2008;56:84-90.

Smith GI, Atherton P, Reeds DN, et al. Suplimentarea alimentară cu acizi graşi omega-3 creşte rata de sinteză a proteinelor musculare la adulţii în vârstă: un studiu controlat randomizat. Am J Clin Nutr. 2011;93:402-412.

Helland IB, Smith L, Saarem K, et al. Suplimentarea mamei cu acizi graşi n-3 cu lanţ foarte lung în timpul sarcinii şi alăptării creşte IQ-ul copiilor la

vârsta de 4 ani. Pediatrie. 2003;111:e39-e44.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, et al. Aportul alimentar de grăsimi pentru femeile însărcinate şi care alăptează. Br J Nutr. 2007;98:873-877.

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Efectul suplimentării cu DHA în timpul sarcinii asupra depresiei materne şi a dezvoltării neurologice a copiilor mici: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010;304:1675-1683.

Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, et al. Efectele suplimentării cu acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ lung asupra dezvoltării neurologice în copilărie: o revizuire a studiilor umane. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2010;82:305-314.

Oken E. Aportul matern de peşte în timpul sarcinii, nivelurile de mercur din sânge şi cunoaşterea copilului la vârsta de 3 ani într-o cohortă din SUA. Am J Epidemiol. 2008;167:1171-1181.

Hibbeln JR, Davis JM, Steer C şi colab. Consumul matern de fructe de mare în timpul sarcinii şi rezultatele neurodezvoltării în copilărie (studiu ALSPAC): un studiu de cohortă observaţional. Lancet. 2007;369:578-585.

Glaser C, Lattka E, Rzehak P, et al. Variaţia genetică a metabolismului acizilor graşi polinesaturaţi şi potenţiala relevanţă pentru dezvoltarea şi sănătatea umană. Mama Copil Nutr.

2011;7(suppl 2):27-40.

Ginsberg, Toal BF şi colab. Abordare cantitativă pentru încorporarea riscurilor legate de metilmercur şi a beneficiilor acizilor graşi omega-3 în elaborarea de sfaturi specifice pentru consumul de peşte. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2009;117:267-275.

Melanson SF, Lewandrowski EL, Flood JG, et al. Măsurarea organoclorurilor în preparatele comerciale de ulei de peşte fără prescripţie medicală: implicaţii pentru recomandările dietetice şi terapeutice pentru acizii graşi omega-3 şi o revizuire a literaturii. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:74-77.

Bourdon JA, Bazinet TM, Arnason TT, et al. Contaminarea cu bifenili policloruraţi (PCB) şi activitatea agonistă a receptorilor de hidrocarburi arii (AhR) a suplimentelor de acizi graşi polinesaturaţi Omega-3: implicaţii pentru aportul zilnic de dioxine şi PCB. Food Chem Toxicol. 2010;48:3093-3097.

Ahmed AA, Holub BJ. Modificarea şi recuperarea timpilor de sângerare, agregarea trombocitelor şi compoziţia de acizi graşi a fosfolipidelor individuale din trombocitele subiecţilor umani care primesc un supliment de ulei de ficat de cod. Lipidele. 1984;19:617-624.

Noapte bună Jr SH, Harris WS, Connor WE. Efectele acizilor graşi omega 3 din dietă asupra compoziţiei şi funcţiei trombocitelor la om: un studiu prospectiv, controlat. Sânge. 1981;58: 880-885.

Sanders TA, Roshanai F. Influenţa diferitelor tipuri de acizi graşi polinesaturaţi omega 3 asupra lipidelor din sânge şi a funcţiei trombocitelor la voluntari sănătoşi. Clin Sci (Londra). 1983;64:91-99.

Siess W, Roth P, Scherer B şi colab. Acizi graşi trombocitar-membrană, agregarea trombocitară şi formarea de tromboxan în timpul unei diete cu macrou. Lancet. 1980;1:441-444.

Brox JH, Killie JE, Gunnes S, et al. Efectul uleiului de ficat de cod şi al uleiului de porumb asupra trombocitelor şi a peretelui vaselor la om. Tromb Haemost. 1981;46:604-611.

Hirai A, Terano T, Hamazaki T, et al. Efectele administrării orale a uleiului de peşte se concentrează asupra eliberării şi metabolismului acidului 14C-arahidonic şi acidului 14C-eicosapentaenoic de către trombocitele umane. Tromb Res. 1982;28: 285-298.

Bradlow BA, Chetty N, van der West-huyzen J, şi colab. Efectele unei diete mixte de peşte asupra funcţiei trombocitelor, a acizilor graşi şi a lipidelor serice. Tromb Res. 1983;29:561-568.

Schimke E, Hildebrandt R, Beitz J, et al. Influenţa dietei cu ulei de ficat de cod la diabeticii de tip I asupra modelelor de acizi graşi şi agregării trombocitelor. Biomed Biochim Acta. 1984;43:S351-S353.

Von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Efectele pe termen lung ale acizilor graşi omega-3 marini din dietă asupra lipidelor plasmatice şi celulare, funcţiei trombocitelor şi formării eicosanoidelor la om. J Clin Invest. 1985;76:1626-1631.

Srivastava KC. Acidul docosahexaenoic (C22: 6 omega 3) şi acidul linoleic sunt anti-agregatori şi modifică metabolismul acidului arahidonic în trombocitele umane. Prostaglandine Leukot Med. 1985;17:319-327.

Sanders TA, Hochland MC. O comparaţie a influenţei asupra lipidelor plasmatice şi a funcţiei trombocitelor a suplimentelor de acizi graşi polinesaturaţi omega 3 şi omega 6. Br J Nutr. 1983;50:521-529.

Croft KD, Beilin LJ, Vandongen R. Efectul uleiului de peşte dietetic asupra metabolismului trombocitar al acidului arahidonic 14C. Tromb Res. 1986;42:99-104.

Harris WS. Opinia expertului: acizi graşi omega-3 şi sângerări-motiv de îngrijorare? Sunt J Cardiol. 2007;99(suppl 6A): 44C-46C.

Bays HE. Consideraţii de siguranţă în terapia cu acizi graşi omega-3. Sunt J Cardiol. 2007;99(suppl 6A):35C-43C.

Blonk MC, Bilo HJ, Nauta JJ. Efectele doză-răspuns ale suplimentării cu ulei de peşte la voluntari sănătoşi. Am J Clin Nutr. 1990;52:120-127.

Cairns JA, Gill J, Morton B, et al. Uleiuri de peşte şi heparină cu greutate moleculară mică pentru reducerea restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată. Studiul EMPAR. Circulaţie. 1996;94: 1553-1560.

Toft I, Bonaa KH, Ingebretsen OC, et al. Funcţia fibrinolitică după suplimentarea dietei cu acizi graşi polinesaturaţi omega-3. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1997;17:814-819.

Jones PJ, Demonty I, Chan YM şi colab. Esterii de ulei de peşte ai sterolilor vegetali diferă de esterii de steroli de ulei vegetal în scăderea trigliceridelor, biodisponibilitatea carotenoidelor şi impactul asupra concentraţiilor de inhibitor al activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) la subiecţii hipercolesterolemici. Lipide Sanatate Dis. 2007;6:28.doi:10.1186/1476- 511X-6-28.

Ruiter A, Jongbloed AW, van Gent CM, et al. Influenţa uleiului alimentar de macrou asupra stării organelor şi asupra compoziţiei lipidelor din sânge la porcul tânăr în creştere. Am J Clin Nutr. 1978;31:2159-2166.

Gudbjarnason S, Hallgrimsson J. Rolul lipidelor membranei miocardice în dezvoltarea necrozei cardiace. Acta Med Scand Suppl. 1976;587:17-27.

Long EK, Picklo Sr MJ şi colab. Trans-4-hidroxi-2-hexenal, un produs al peroxidării acizilor graşi n-3: faceţi puţin loc HNE. Free Radic Biol Med. 2010;49:1-8.

Thompson DC, Josephy PD, Chu JW şi colab. Mutagenicitatea sporită a izomerilor de anisidină în tulpinile bacteriene care conţin activitate crescută de N-acetiltransferază. Mutat Res. 1992;279: 83-89.

Shukla VK, Perkins EG. Ranciditatea în uleiurile alimentare sănătoase încapsulate. Informa. 1998;9:955-961.

Cao J, Schwichtenberg KA, Hanson NQ, et al. Încorporarea şi eliminarea acizilor graşi omega-3 în membranele eritrocitare şi fosfolipidele plasmatice. Clin Chem. 2006;52:2265-2272.

Elvevoll EO, Barstad H, Breimo ES, et al. Încorporare îmbunătăţită a acizilor graşi n-3 din peşte în comparaţie cu uleiurile de peşte. Lipidele. 2006;41:1109-1114.

Lawson LD, Hughes BG. Absorbţia acidului eicosapentaenoic şi a acidului docosahexaenoic din triacilglicerolii de ulei de peşte sau esterii etilici ai uleiului de peşte co-ingeraţi cu o masă bogată în grăsimi. Biochem Biophys Res Commun. 1988;156:960-963.

Neubronner J, Schuchardt JP, Kressel G şi colab. Creşterea sporită a indicelui omega-3 ca răspuns la suplimentarea pe termen lung cu acizi graşi n-3 din triacilgliceride faţă de esterii etilici. Eur J Clin Nutr. 2011;65:247-254.

Dyerberg J, Madsen P, M0ller JM, et al. Biodisponibilitatea formulărilor marine de acizi graşi n-3. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2010;83:137-141.

Andreassen AK, Hartmann A, Offstad J, et al. Profilaxia hipertensiunii arteriale cu acizi graşi omega-3 la pacientii cu transplant de inimă. J Am Coll Cardiol. 1997;29:1324-1331.

Nakamura N, Hamazaki T, Ohta M, et al.

Efectele comune ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază şi acizilor eicosapentaenoic asupra profilului lipidic seric şi concentraţiilor plasmatice de acizi graşi la pacienţii cu hiperlipidemie. Int J Clin Lab Res.

1999;29:22-25.

Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Interacţiuni cu plante, nutrienţi şi medicamente. St Louis, MO: Mosby Elsevier; 2008.

Flavonoide - quercetina, flavonoide citrice şi hidroxietilrutozide

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Flavonoidele, un grup de pigmenţi vegetali, sunt în mare măsură responsabili pentru culorile multor fructe şi flori. Cercetări recente sugerează că flavonoidele pot fi utile în tratamentul şi prevenirea multor afecţiuni de sănătate. Multe dintre acţiunile medicinale ale alimentelor, sucurilor, ierburilor şi polenului de albine sunt acum cunoscute ca fiind direct legate de conţinutul lor de flavonoide. Peste 4000 de compuşi flavonoizi au fost caracterizaţi şi clasificaţi în funcţie de structura lor chimică. Flavonoidele sunt un pic o enigmă pentru oamenii de ştiinţă, deoarece sunt compuşi destul de reactivi. Ei pot intra în aproape orice tip de reacţie cunoscut de chimia organică, cum ar fi reacţiile de oxidare-reducere, reacţia carbonil, reacţiile acido-baze, reacţia radicalilor liberi, interacţiunile hidrofobe, tautomeria şi izomerizările.1 Ca atare, caracterizarea numeroaselor proprietăţi fiziologice diverse ale flavonoidelor este o provocare considerabilă pentru biochimişti şi cercetători. Acest capitol discută câţiva reprezentanţi ai acestei clase de agenţi clinici utili (quercetină, bioflavonoide din citrice şi hidroxietilrutozide).

Un alt grup benefic de flavonoide din plante sunt proantocianidinele (numite şi procianidine). În mod colectiv, amestecurile de dimeri de proantocianidină, trimeri, tetrameri şi molecule mai mari sunt denumite oligomeri procianidolici (PCO). Capitolul 117 discută despre PCO.

p PERSPECTIVĂ ISTORICĂ

Flavonoidele, precum şi vitamina C, au fost descoperite de Albert Szent-Gyorgyi (1893-1986), unul dintre cei mai respectaţi şi onoraţi biochimişti ai secolului XX. Szent-Gyorgyi a primit Premiul Nobel în 1937 pentru descoperirea unora dintre proprietăţile acestor molecule.

Szent-Gyorgyi a descoperit flavonoidele în timp ce izola vitamina C. Un prieten cu gingii care sângera a oprit sângerarea luând un preparat brut de vitamina C izolat din lămâie. Când problema a reapărut, Szent-Gyorgyi i-a oferit prietenului său o formă mai pură de vitamina C. Se aştepta să observe un rezultat şi mai impresionant, dar forma mai pură a vitaminei C nu a funcţionat. Szent-Gyorgyi a izolat apoi fracţia de flavonoid din preparatul original de vitamina C brută, i-a dat-o prietenului său şi a observat vindecarea completă.

Szent-Gyorgyi a numit descoperirea sa „vitamina P" datorită capacităţii sale de a reduce permeabilitatea vasculară, una dintre caracteristicile distinctive ale scorbutului. El a continuat să arate că simptomele clinice ale scorbutului sunt rezultatul unei deficienţe combinate de vitamina C şi flavonoide. Cu toate acestea, deoarece flavonoidele nu puteau îndeplini toate cerinţele unei vitamine, denumirea de vitamina P a fost abandonată. Deşi flavonoidele sunt adesea denumite nutrienţi „semiesenţiali", importanţa lor în nutriţia umană pare a fi la fel de importantă pentru sănătatea bună ca şi vitaminele şi mineralele esenţiale.

Sursele dietetice bune de flavonoide includ citrice, fructe de pădure, ceapă, pătrunjel, leguminoase, ceai verde şi vin roşu. Aportul mediu zilnic de flavonoide în Statele Unite este estimat a fi între 150 şi 200 mg.

p DESCRIERI CHIMICE

Quercetină

Quercetina (Figura 92-1) este un flavonoid care serveşte drept aglicon pentru multe alte flavonoide, inclusiv flavonoidele citrice rutin, quercitrin şi hesperidin.

FIGURA 92-1 Quercetina.

Aceşti derivaţi diferă de quercetină prin faptul că au molecule de zahăr ataşate de coloana vertebrală a quercetinei. Quercetina este în mod constant cea mai activă dintre flavonoide din studiile experimentale, iar multe plante medicinale îşi datorează o mare parte a activităţii conţinutului lor ridicat de quercetină.

Bioflavonoide din citrice

Preparatele bioflavonoide din citrice pot include rutina, hesperidina, quercitrina si naringina. Majoritatea cercetărilor clinice asupra rutinei şi complexelor de bioflavonoide brute au avut loc înainte de 1970. De atunci, cea mai mare parte a cercetării clinice a folosit un amestec standardizat de rutinozide cunoscut sub numele de hidroxietilrutozide (HER). Au fost obţinute rezultate clinice impresionante în tratamentul permeabilităţii capilare, a vânătăilor excesive, a hemoroizilor şi a venelor varicoase cu HER (discutat în „Collagen Matrix Support"). Bioflavonoidele citrice pot fi considerate ca oferind efecte similare, dar probabil nu la fel de puternice precum HER sau quercetina.

FARMACOLOGIE

Ca o clasă de compuşi, flavonoidele au fost denumiţi „modificatori ai răspunsului biologic al naturii" datorită capacităţii lor de a modifica reacţia organismului la alţi compuşi, cum ar fi alergeni, viruşi şi agenţi cancerigeni, aşa cum este demonstrat de proprietăţile lor antiinflamatorii, antialergice, antivirale şi anticancerigene. daune;3 au, de asemenea, capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică, exercitând astfel un efect neuroprotector.4 Flavonoidele sunt cunoscute că formează complexe de liganzi puternici cu ionii de metale grele şi se pot dovedi a fi un bun agent de detoxifiere a metalelor grele.1

Aspectul practic al acestei activităţi antioxidante a fost evidenţiat de rezultatele unui studiu pe 805 bărbaţi menit să determine efectul flavonoidelor dietetice asupra protecţiei împotriva bolilor de inimă. Studiul a demonstrat o corelaţie inversă între aportul de flavonoide şi moartea în urma unui atac de cord.5 Acest efect a fost probabil rezultatul efectelor antioxidante puternice ale flavonoidelor care împiedică, similar vitaminelor C şi E, formarea colesterolului oxidat. Cu toate acestea, activitatea antioxidantă a flavonoidelor este în general mai puternică şi mai eficientă împotriva unei game mai largi de oxidanţi decât nutrienţii antioxidanţi tradiţionali, cum ar fi vitaminele C şi E, seleniul şi zincul.6,7

Deoarece flavonoidele diferite tind să ofere beneficii diferite, efectele benefice suplimentare şi mai specifice sunt discutate în categoriile cheie de flavonoide selectate. Cu toate acestea, există o suprapunere semnificativă între aceste flavonoide.

Quercetină

Quercetina demonstrează în mod constant cea mai mare activitate dintre flavonoidele studiate în modele experimentale, în special studiile in vitro. Acţiunile primare care sunt analizate pe scurt aici sunt efectele sale antiinflamatorii, inhibarea aldozo-reductazei, activitatea antivirală şi proprietăţile anticancerigene.

Efecte antiinflamatorii

Quercetina a demonstrat activitate antiinflamatoare semnificativă datorită inhibării directe a mai multor procese iniţiale de inflamaţie prin interacţiunea cu canalele de calciu sau cu calmodulina (proteina intracelulară care leagă calciul) sau ambele. Funcţionează şi prin alte

mecanisme, cum ar fi inhibarea degranulării mastocitelor şi bazofilelor, secreţia lizozomală de neutrofile şi monocite, formarea de prostaglandine (în special, leucotriene), peroxidarea lipidelor şi cascada rezultată de efecte care sunt adesea rezultatul acestor procese. De exemplu, inhibă atât producerea, cât şi eliberarea histaminei şi a altor mediatori alergici/inflamatori. În plus, exercită activitate antioxidantă puternică şi acţiune de economisire a vitaminei C.6-9

Efect asupra eliberării histaminei

Eliberarea histaminei şi a altor mediatori inflamatori din mastocite şi bazofile este implicată în patogeneza răspunsurilor alergice şi inflamatorii acute. Mastocitele sunt distribuite pe scară largă în corpul uman, dar se găsesc în concentraţii mai mari în vasele de sânge ale ţesutului conjunctiv subepitelial al tractului respirator, conjunctivă, tract gastrointestinal şi piele. Degranularea mastocitelor şi bazofilelor este un proces activ care necesită aflux de calciu. Quercetina şi multe alte flavonoide s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai degranulării mastocitelor, neutrofilelor şi bazofilelor. O ipoteză general acceptată pentru această acţiune este că quercetina inhibă influxul de calciu mediat de receptori, inhibând astfel semnalul primar pentru degranulare. Cu toate acestea, quercetina este activă şi în condiţiile în care mecanismul canalului de calciu nu este operaţional, ceea ce indică faptul că şi alte mecanisme sunt responsabile.6-9

Stabilizarea membranei, activitatea antioxidantă şi inhibarea hialuronidazei

Quercetina inhibă multe dintre procesele inflamatorii atribuite neutrofilelor activate. Acest efect se datorează probabil acţiunii sale de stabilizare a membranei, efectului antioxidant puternic (care previne producerea de radicali liberi şi leucotriene inflamatorii), inhibării enzimei hialuronidază (prevenind astfel descompunerea matricei de colagen a ţesutului conjunctiv şi a substanţei fundamentale) şi în final inhibarea citokinelor proinflamatorii. Efectul de stabilizare a membranei al quercetinei ar putea explica, de asemenea, acţiunea sa în prevenirea degranulării mastocitelor şi bazofilelor. Acest efect inhibă, de asemenea, inflamaţia prin scăderea secreţiei de enzime lizozomale neutrofile.10 Neutrofilele şi monocitele conţin lizozomi care, la secreţia conţinutului lor, contribuie foarte mult la procesul inflamator.

Efecte asupra metabolismului eicosanoid

Formarea excesivă de leucotriene a fost legată de astm, psoriazis, dermatită atopică, gută, colită ulceroasă şi, posibil, cancer. S-a demonstrat că quercetina inhibă mulţi paşi în metabolismul eicosanoid. Inhibarea fosfolipazei A2 şi a enzimelor lipoxigenazei este probabil cea mai semnificativă acţiune (vezi capitolul 149 pentru diagramă). Rezultatul net este o reducere semnificativă a formării de leucotriene. Leucotrienele C4, D4 şi E4 (compunând substanţele cu reacţie lentă ale anafilaxiei) sunt derivate din acidul arahidonic şi sunt de 1000 de ori mai puternice decât histamina în promovarea inflamaţiei. Leucotrienele promovează inflamaţia provocând vasoconstricţie (prin creşterea permeabilităţii vasculare) şi bronhoconstricţie (inducând astfel astmul bronşic) şi prin

promovarea chemotaxia și agregarea globulelor albe. Reducerea formării de leucotriene de către quercetină are efecte antiinflamatorii semnificative.

Inhibarea aldozei reductazei

Quercetina este un inhibitor puternic al aldozo-reductazei, enzima responsabilă de conversia glucozei din sânge în sorbitol. Acest compus este puternic implicat în dezvoltarea complicațiilor diabetice, cum ar fi cataracta diabetică, neuropatia și retinopatia.11 Mecanismul prin care sorbitolul este implicat în dezvoltarea complicațiilor diabetice este cel mai bine înțeles luând în considerare implicarea sa în formarea cataractei. Deși cristalinul nu are vas de sânge, este un țesut care metabolizează activ, care crește continuu de-a lungul vieții. Nivelurile crescute ale zahărului din sânge duc la derivarea glucozei către calea sorbitolului.

Deoarece membranele cristalinului sunt practic impermeabile la sorbitol și nu au enzima necesară descompunerii sorbitolului (poliol dehidrogenaza), sorbitolul se acumulează în concentrații mari. Aceste concentrații mari persistă chiar dacă nivelurile de glucoză revin la normal. Această acumulare creează un gradient osmotic care are ca rezultat aspirarea apei în celule pentru a menține echilibrul osmotic. Pe măsură ce apa este atrasă, celula trebuie să elibereze molecule mici precum aminoacizi, inozitol, glutation, niacină, vitamina C, magneziu și potasiu pentru a menține echilibrul osmotic. Deoarece acești din urmă compuși funcționează pentru a proteja lentila de deteriorare, pierderea lor are ca rezultat o susceptibilitate crescută la deteriorare. Ca urmare, fibrele proteice delicate din cristalin devin opace și se formează o cataractă.

Quercitrina, care este hidrolizată de bacteriile intestinale pentru a produce quercetină și o porțiune de zahăr, s-a dovedit că scade semnificativ acumularea de sorbitol în cristalinul animalelor cu diabet zaharat, întârziind efectiv apariția cataractei.12 Pe lângă efectul său asupra aldozo-reductazei, quercetina este, de asemenea, valoroasă în diabet pentru capacitatea sa de a proteja secretia pancreatică de pancreatice și de a proteja celulele de pancreatice. efectele radicalilor liberi și pentru inhibarea acesteia a agregării trombocitelor.6,7

Activitate antivirală

Flavonoidele ca grup posedă activitate antivirală semnificativă, cu quercetina având cea mai mare activitate antivirală împotriva virusului herpes tip I, parainfluenzae 3, virusului poliomielitei tip I și virusului respirator sincițial.13 S-a demonstrat, in vitro, cărcetina inhibă atât replicarea virală, cât și infectia. Studiile in vivo la animale au arătat, de asemenea, că quercetina inhibă infecția virală.14 Acest lucru ar sugera că quercetina ar putea fi de un anumit beneficiu în infecțiile virale, inclusiv răceala comună.

Proprietăți anticancerigene

S-a dovedit, de asemenea, că multe flavonoide inhibă formarea tumorii, dar din nou quercetina a fost în mod constant cea mai eficientă. În modelele experimentale, quercetina a

demonstrat activitate antitumorală semnificativă împotriva unei game largi de tipuri de cancer, inclusiv carcinomul cu celule scuamoase, leucemia şi cancerele de sân, ovare, colon, rect şi creier. Efectele de prevenire a cancerului ale quercetinei au fost atribuite diferitelor mecanisme, inclusiv activităţii antioxidante, inhibarea enzimelor care activează agenţii cancerigeni, modificarea căilor de transducţie a semnalului şi interacţiunile cu receptorii şi alte proteine, cum ar fi receptorul androgenic implicat în dezvoltarea şi progresia cancerului de prostată.15-17.

Din punct de vedere clinic, quercetina este foarte promiţătoare în inversarea rezistenţei la mai multe medicamente (MDR) în celulele canceroase. Efluxul activ mediat de transportor al agenţilor citotoxici este unul dintre cele mai bine caracterizate mecanisme prin care celulele canceroase dezvoltă MDR. Quercetina a demonstrat efecte multidirecţionate în inversarea MDR.17

Suport pentru matricea de colagen

Pe lângă faptul că posedă activitate antioxidantă şi capacitatea de a creşte nivelurile intracelulare de vitamina C, rutina, hesperidina şi HER exercită multe efecte benefice asupra permeabilităţii capilare şi a fluxului sanguin, în primul rând prin întărirea celulelor endoteliale şi susţinerea structurilor de colagen. Colagenul, cea mai abundentă proteină din organism, este responsabilă pentru menţinerea integrităţii „substanţei fundamentale", precum şi a integrităţii tendoanelor, ligamentelor şi cartilajului. Colagenul este, de asemenea, structura de susţinere a pielii şi a vaselor de sânge. Flavonoidele citrice afectează metabolismul colagenului în mai multe moduri.

Ele întăresc legarea naturală a colagenului care formează aşa-numita matrice de colagen a ţesutului conjunctiv şi protejează împotriva daunelor radicalilor liberi cu acţiunea lor puternică antioxidantă şi de captare a radicalilor liberi. Ele inhibă, de asemenea, scindarea enzimatică a colagenului de către enzimele secretate de leucocite în timpul inflamaţiei şi microbii în timpul infecţiei. Ca şi quercetina, flavonoidele citrice împiedică, de asemenea, eliberarea şi sinteza compuşilor care favorizează inflamaţia şi alergiile, cum ar fi histamina, serin proteaze, prostaglandine şi leucotriene. Acest metabolit este produs ca produs al bacteriilor intestinale, ceea ce subliniază necesitatea unei flore intestinale echilibrate pentru a obţine beneficiile antihistaminice ale bioflavonoidelor din citrice.18

Efecte asupra metabolismului osos

Cercetările histomorfometrice pe şoareci ovariectomizaţi au arătat că scăderile marcate ale volumului osului trabecular şi ale grosimii trabeculare a metafizei distale femurale au fost prevenite semnificativ de hesperidină. În plus, concentraţiile de calciu, fosfor şi zinc în femur au fost semnificativ mai mari în grupul hrănit cu hesperidină, în timp ce serul şi lipidele hepatice au fost mai scăzute la şoarecii care au consumat diete care conţineau hesperidină.19

Farmacocinetica

Înainte de a discuta despre aplicaţiile clinice ale quercetinei, este important să se abordeze absorbţia şi metabolismul. Studiile farmacocinetice anterioare la animale şi la oameni au indicat că puţină quercetină este absorbită intactă, majoritatea dozei orale (53%) fiind excretată în fecale.20,21 Una dintre principalele probleme în studierea absorbţiei quercetinei şi altor flavonoide este degradarea lor de către microorganisme în colon. Pentru a evita această problemă, un studiu a examinat absorbţia quercetinei la pacienţii sănătoşi cu ileostomie cu intestin subţire complet.22 Studiul a examinat absorbţia quercetinei din ceapa prăjită (o sursă bogată de glicozide quercetinei), rutina sau 100 mg de quercetină pură. Absorbţia a fost definită ca aportul oral minus excreţia ileostomiei şi corectată pentru degradarea în punga de ileostomie. Rezultatele absorbţiei au fost următoarele: 52% din ceapă, 17% din quercetină rutinozidă şi 24% din quercetină pură. Aceste rezultate indică faptul că oamenii absorb cantităţi apreciabile de quercetină şi că absorbţia (dar nu neapărat activitatea farmacologică) poate fi îmbunătăţită atunci când quercetina este legată de glucoză. Cu alte cuvinte, preparatele bioflavonoide din citrice sau HER, sau ambele, se pot dovedi a fi mai eficiente din punct de vedere clinic.

Studiile ulterioare aruncă o lumină suplimentară asupra absorbţiei şi metabolismului quercetinei. Într-un studiu pe 35 de voluntari sănătoşi, voluntarii au fost repartizaţi aleatoriu să ia 50, 100 sau 150 mg/zi (grupurile Q50, Q100 şi, respectiv, Q150) quercetină timp de 2 săptămâni. Au fost recoltate probe de sânge a jeun la începutul şi sfârşitul perioadei de suplimentare. Comparativ cu valoarea iniţială, suplimentarea cu quercetină a crescut semnificativ concentraţiile plasmatice ale quercetinei cu 178% (Q50), 359% (Q100) şi 570% (Q150). Farmacocinetica quercetinei a fost investigată la un subgrup de 15 voluntari. Zonele sub curbele concentraţiei plasmatice-timp au variat între 76,1 şi 305,8 pmol/min/L(-1) (doze de 50 şi, respectiv, 150 mg). Concentraţiile plasmatice maxime mediane de quercetină (431 nmol/L) au fost observate la 360 de minute după administrarea a 150 mg quercetină.23

Într-un studiu mult mai amplu, 1002 subiecţi au fost randomizaţi într-unul din trei grupuri: Q-500 (500 mg/zi), Q-1000 (1000 mg/zi) sau placebo. Suplimentarea cu quercetină de-a lungul a 12 săptămâni a determinat o creştere semnificativă a quercetinei plasmatice a jeun peste noapte, cu o creştere netă de 332 şi 516 mcg/L pentru Q-500 şi Q-1000, comparativ cu 53,6 mcg/L pentru placebo. Cu toate acestea, creşterea quercetinei plasmatice a fost foarte variabilă în cadrul fiecărui grup de suplimentare cu quercetină.24

Odată absorbită, o mare parte din quercetină absorbită este conjugată la acid glucuronic în ficat de către enzimele de fază II. Se crede că Ş-glucuronidază eliberată de neutrofile la locurile inflamatorii poate fi capabilă să se deconjugă şi astfel să activeze glucuronidele de quercetină. Acest efect a fost demonstrat in vitro.25

Având în vedere biodisponibilitatea relativ slabă şi variabilitatea ridicată a absorbţiei în rândul subiecţilor, se pot obţine rezultate clinice îmbunătăţite cu forme mai noi de quercetină, cum ar fi izoquercitrina modificată enzimatic (EMIQ) pentru a depăşi aceste deficienţe (discutate în „Formele comerciale”).

P APLICAȚII CLINICE

Afecțiuni alergice și inflamatorii

În mare parte, pe baza studiilor in vitro, quercetina pare să fie indicată în aproape toate afecțiunile inflamatorii și alergice, inclusiv astmul, febra fânului, artrita reumatoidă și lupusul, precum și în diabet și cancer. Lipsește însă documentația clinică în aceste domenii. Într-un studiu care a utilizat un EMIQ foarte biodisponibil, s-au obținut rezultate foarte bune. Într-un studiu de grup paralel, dublu-orb controlat cu placebo, 20 de subiecți cu febră fânului din cauza polinozei de cedru japonez au luat zilnic două capsule de 100 mg EMIQ sau un placebo timp de 8 săptămâni în timpul sezonului de polen. Pe parcursul întregului studiu, scorul total ocular și scorul de mâncărime oculară pentru grupul EMIQ au fost semnificativ mai mici decât cele din grupul placebo. Când este limitat la perioadele individuale, scorul total al simptomelor pentru grupul EMIQ a fost semnificativ mai mic decât cel pentru grupul placebo. Nivelurile de citokine serice, cum ar fi interleukină (IL)-4, IL-5, IL-12, IL-13, interferon-y și eotaxină și imunoglobulina-E, nu au fost reduse semnificativ de aportul de EMIQ, dar concentrațiile serice ale lipoproteinelor oxidate de joasă densitate și ale chemoproteinelor2 și ale timusului au fost reduse.

Într-un alt studiu al EMIQ la subiecți cu febră fânului din cauza polinozei de cedru japonez, 24 de subiecți au luat 100 mg EMIQ sau un placebo timp de 8 săptămâni, începând cu 4 săptămâni înainte de debutul eliberării polenului. Pe parcursul întregii perioade de studiu, scorul simptomelor oculare plus medicație pentru grupul EMIQ a fost semnificativ mai mic decât cel al grupului placebo. Când sunt limitate la perioada de eliberare a polenului, scorurile simptomelor oculare și scorurile de congestie oculară pentru grupul EMIQ au fost semnificativ mai mici decât cele pentru grupul placebo, în timp ce alte scoruri pentru grupul EMIQ, cum ar fi scorurile de mâncărime oculare, scorurile de lacrimare și scorurile de congestie oculară, toate au avut tendința de a fi mai mici. Cu toate acestea, nu au fost găsite diferențe semnificative în simptomele nazale între cele două grupuri. Aceste rezultate indică faptul că EMIQ este util în reducerea simptomelor oculare ale febrei fânului, în special a congestiei oculare.27

Aplicarea locală a quercetinei a arătat efecte antiinflamatorii. Într-un studiu pe 40 de pacienți cu stomatită aftoasă împărțiți aleatoriu în două grupe (pacienții din grupul 1 au folosit o apă de gură cu clorhidrat de benzidamină de trei ori pe zi; pacienții din grupul 2 au plasat două până la trei doze de quercetină de trei ori pe zi direct pe ulcer), aplicarea locală a cremei cu quercetină la ulcere bucale minore a atenuat durerea bucală minoră și a atenuat durerea bucală la șapte pacienți. (35%) în 2 până la 4 zile, la 18 pacienți (90%) în 4 până la 7 zile și la 20 de pacienți (100%) în 7 până la 10 zile. Deși ulcerele aftoase se rezolvă de obicei de la sine în 1 până la 2 săptămâni, aplicarea topică zilnică a quercetinei ar putea fi utilă în accelerarea procesului de vindecare a ulcerelor aftoase minore.28

Efecte de performanță, ergogenice și mitocondriale

De departe cea mai populară aplicaţie, quercetina se află în băuturile concepute pentru performanţă sportivă. Succesul comercial al acestei aplicaţii a condus la o investigaţie ştiinţifică semnificativă a capacităţii quercetinei de a îmbunătăţi performanţa fizică. Într-un număr de studii clinice, s-a demonstrat că quercetina îmbunătăţeşte performanţa mentală/fizică şi reduce riscul de infecţie după exerciţii fizice intense.29 Într-un studiu mic, 12 voluntari au fost repartizaţi aleatoriu la unul dintre cele două tratamente: (1) 500 mg de quercetină de două ori pe zi dizolvate în Tang îmbogăţit cu vitamine sau (2) un loc nedistins. Au fost stabilite consumul maxim de oxigen (VO2max) şi timpii de mers cu bicicleta până la oboseală. Tratamentele au fost administrate timp de 7 zile folosind un design de studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. După tratament, s-au determinat atât VO2max, cât şi timpul de călătorie până la oboseală. Şapte zile de hrănire cu quercetină au fost asociate cu o creştere modestă a VO2max (3,9% faţă de placebo) împreună cu o creştere substanţială (13,2%) a timpului de călătorie până la oboseală. Aceste date sugerează că doar 7 zile de suplimentare cu quercetină pot creşte rezistenţa fără antrenament fizic la participanţii neantrenaţi. Cu toate acestea, un studiu similar folosind testarea pe banda de alergare nu a reuşit să arate acelaşi tip de efect.30

Într-un studiu mai detaliat, 26 de bărbaţi tineri adulţi au primit quercetină (1 g/zi) sau placebo timp de 2 săptămâni şi apoi au fost încrucişaţi. Nivelurile plasmatice de quercetină au crescut semnificativ în timpul perioadei de suplimentare cu quercetină de 2 săptămâni. Quercetina a produs o distanţă netă crescută cu 2,9% în timpul procesului de 12 minute; Expresia ARN-ului mesager al muşchilor scheletici a avut tendinţa de a creşte (interval, 16% până la 25%) în timpul utilizării quercetinei pentru sirtuina 1, receptorul activat de proliferator de peroxizomi Y coactivator-1a, citocrom c oxidaza şi citrat sintetaza. ADN-ul mitocondrial muscular (numărul de copii relativ per genom nuclear diploid) a crescut cu 4,1% cu quercetină, comparativ cu o scădere de 6,0% cu placebo. Acest rezultat pare să indice că quercetina oferă un anumit beneficiu în îmbunătăţirea performanţei fizice la voluntarii neantrenaţi.

În ceea ce priveşte bărbaţii şi femeile cu pregătire moderată, datele nu sunt clare cu privire la indicatorii de performanţă, dar quercetina a arătat alte beneficii în acest grup. Într-un studiu, 58 de subiecţi au fost repartizaţi aleatoriu în grupuri cu quercetină (1 g/zi) sau placebo. Şase săptămâni de suplimentare alimentară cu quercetină nu a îmbunătăţit VO2max sau alţi indicatori de performanţă.32 În studiile dublu-orb, totuşi, quercetina (1 g/zi) s-a dovedit că reduce infecţiile respiratorii superioare la indivizii moderat antrenaţi.

în timpul şi timp de 2 săptămâni, după o perioadă de 3 zile în care subiecţii au pedalat timp de 3 ore/zi la aproximativ 57% volum maxim de muncă, doar 1 din 20 a dezvoltat simptome de infecţie a căilor respiratorii superioare în grupul cu quercetină, comparativ cu 9 din 20 în grupul placebo. 1000 mg/zi quercetină timp de 12 săptămâni care s-au evaluat ca fiind apţi fizic.34

Efecte cardiovasculare

Diverse studii au indicat quercetina şi bioflavonoidele citrice au afectat în mod benefic factorii de risc cardiovascular. În studiile pe animale, s-au observat creşteri ale lipoproteinelor cu densitate mare şi scăderi ale nivelurilor plasmatice ale lipoproteinelor cu densitate joasă, lipidelor totale şi trigliceridelor la şobolanii normolipidemici şi la şobolanii cu dietă şi hiperlipidemie indusă. din studiile pe animale care au evaluat efectele antihipertensive şi efectele antiaterogene la şobolani hipertensivi spontani.37,38.

O varietate de studii pe oameni au fundamentat unele dintre aceste efecte şi multe altele. Ambele, hesperidina şi quercetina au îmbunătăţit funcţia endotelială.39,40 În special, quercetina la o doză de 200 mg/zi a crescut statusul de oxid nitric şi au redus concentraţiile de endotelină-1 pentru a îmbunătăţi funcţia endotelială. 50 sau 300 mg au avut o inhibare semnificativă a agregării trombocitelor la 30 şi 120 de minute după ingestie.41

În cel mai detaliat studiu asupra beneficiilor cardiovasculare ale quercetinei până în prezent, efectul suplimentelor cu quercetină asupra tensiunii arteriale, metabolismului lipidic, markerilor stresului oxidativ, inflamaţiei şi compoziţiei corporale a fost studiat la o populaţie cu risc de 93 de voluntari supraponderali obezi (cu vârsta cuprinsă între 25 şi 65 de ani) cu sindrom metabolic în relaţie cu trăsăturile apolip Apoin-E. genotip.42,43 Participanţii au fost randomizaţi să primească 150 mg/zi quercetină într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat, cu perioade de tratament de 6 săptămâni separate de o perioadă de eliminare de 5 săptămâni. Participanţii au fost clasificaţi în următoarele 3 fenotipuri Apo-E: Apo-E2 (n = 3), Apo-E3 (n = 60) şi Apo-E4 (n = 26). Datele au fost analizate pentru subgrupurile Apo-E3 şi Apo-E4. Quercetina a scăzut tensiunea arterială sistolică cu 3,4 mm Hg în grupul Apo-E3, în timp ce nu a fost observat niciun efect semnificativ în grupul Apo-E4. Quercetina a scăzut colesterolul seric al lipoproteinelor cu densitate mare (adică, de la 52 la 47 mg/dL), ducând la o creştere uşor a raportului lipoproteine cu densitate joasă/lipoproteine cu densitate mare în subgrupul Apo-E4, în timp ce subgrupul Apo-E3 nu a avut modificări semnificative ale acestor variabile. Quercetina a scăzut semnificativ lipoproteina de joasă densitate oxidată cu plasmă şi factorul de necroză tumorală-a în grupurile Apo-E3 şi Apo-E4, în timp ce nu au fost găsite diferenţe semnificative între grupuri. Proteina C reactivă seric şi starea nutriţională (greutatea corporală, circumferinţa taliei, masa de grăsime, masa fără grăsimi) nu au fost afectate în comparaţie cu placebo. În concluzie, quercetina a prezentat efecte de scădere a tensiunii arteriale la purtătorii obezi supraponderali ai genotipului Apo £3/£3, dar nu şi la purtătorii alelei £4. Deşi gradul de scădere a tensiunii arteriale nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic în acest studiu, într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat, 730 mg/zi de quercetină timp de 28 de zile s-a dovedit a duce la reduceri semnificative ale presiunii sistolice (-7 mm Hg), diastolice (-5 mm Hg) şi ale presiunii arteriale medii (-5 mm Hg) hipertensive (-5 mm Hg) la pacienţii în stadiul de hipertensiune -5 mm Hg.

Insuficienţă venoasă cronică, fragilitate capilară, vânătăi excesive şi hemoroizi

O deficienţă de hesperidină în dietă a fost asociată cu scurgerile capilare anormale, precum şi durerea la nivelul extremităţilor, provocând dureri, slăbiciune şi crampe nocturne la

picioare.45 Studiile timpurii au demonstrat că rutina este eficientă în reducerea fragilităţii capilare, vânătăi uşoare, umflături şi vânătăi după leziuni sportive48 şi mai multe studii mai extinse. au fost efectuate cu HER. Există studii clinice pozitive dublu-orb în tratamentul insuficienţei venoase, incluzând vene varicoase, hemoroizi, boli vasculare diabetice şi retinopatie diabetică.49'60

În studiile dublu-orb la pacienţii cu insuficienţă venoasă cronică, HER a îmbunătăţit fluxul sanguin microvascular şi simptomele clinice (durere, picioare obosite, crampe nocturne şi picioare agitate) la 73% până la 100% dintre pacienţi. semne şi simptome hemoroidale. Într-un studiu, 90% dintre femeile cărora li sa administrat HER (1000 mg/zi timp de 4 săptămâni) au avut simptome îmbunătăţite, comparativ cu doar 12% din grupul placebo.60 Au fost raportate, de asemenea, rezultate similare la hemoroizii care nu sunt asociaţi cu sarcina.59

Într-un studiu foarte practic, efectele HER în doză de 1 g/zi asupra prevenirii şi controlului microangiopatiei de zbor şi edemului au fost studiate la subiecţii cu vene varicoase şi insuficienţă venoasă cronică moderată care au zburat mai mult de 11 ore. 3 ore după zboruri. Edemul rezultat după zboruri a fost evaluat cu un scor de edem compus (linie de scară analogică). Un grup de 20 de subiecţi a fost tratat cu HER (1 g/zi, începând cu 2 zile înainte de zbor şi 1 g la fiecare 12 ore în ziua călătoriei). Un alt grup de 18 subiecţi a format grupul de control. Durata zborurilor a fost între 11 şi 13 ore; toate locurile erau în clasa autocarului. Au fost înrolaţi 50 de pacienţi, iar 38 de pacienţi au fost evaluabili la sfârşitul studiului. Rezultatele au arătat clar că HER a fost utilă pentru reducerea nivelului de microangiopatie şi filtrarea capilară crescută şi în controlul edemului la pacienţii cu boală venoasă în timpul zborurilor lungi. Nivelul mai ridicat de flux şi răspuns venoarteriolar şi reducerea edemului au indicat un efect pozitiv al HER asupra microcirculaţiei.

Există o serie de agenţi terapeutici naturali din care puteţi alege în insuficienţa venoasă cronică. Într-un studiu dublu-orb, efectele HER au fost comparate cu diosmină micronizată plus hesperidină (D+H). Un prim grup de 90 de pacienţi cu hipertensiune venoasă severă a fost randomizat la tratament cu HER sau D+H. Grupul HER a primit HER oral (2 g/zi); grupul D+H a primit 3 (500 mg) comprimate zilnic la fiecare 8 ore timp de 8 săptămâni. Un al doilea grup de 122 de pacienţi comparabili a fost inclus într-un registru urmând acelaşi format de studiu. Rezultatele au arătat că HER a fost mai eficientă în ameliorarea semnelor şi simptomelor insuficienţei venoase cronice, precum şi în îmbunătăţirea calităţii vieţii în acest studiu.57

Diabet

Flavonoidele par a fi importante în îngrijirea pe termen lung a diabetului zaharat din mai multe motive. Una dintre caracteristicile distinctive ale diabetului zaharat este o tulburare semnificativă a fluxului sanguin prin vasele de sânge mici. HER par să îmbunătăţească fluxul sanguin la diabetici în mod semnificativ şi pot fi utile în tratamentul bolii microvasculare diabetice şi al retinopatiei. Flavonoidele pot stimula, de asemenea, un efect al insulinei, altfel slab, în mai multe moduri. De exemplu, ele pot influenţa proteinele fosfokinaze, care

modulează căile mesagerului secund cunoscute pentru a regla gena care codifică transportatorii de glucoză.1 PCO sau extractele de afine pot fi mai bune decât quercetina, flavonoidele citrice şi HER la diabetici.49,61,62.

talasemii

Deşi poate fi dificil să se trateze rezultatele pe termen lung ale stărilor de talasemie, este posibil ca quercetina să servească la protejarea limfocitelor anormal de sensibile de substanţele alimentare comune. Un studiu in vitro a evaluat efectul mutagenilor alimentari asupra limfocitelor de la trei tipuri diferite de pacienţi cu talasemie: ['-talasemie majoră, Ş-talasemie/Hb E şi o trăsătură ['-talasemie cu o deleţie de 3,7 kb. Când expunerea la mutagen a fost combinată cu quercetină, s-au observat sensibilităţi reduse între diferitele genotipuri talasemice într-o manieră dependentă de doză.62a Deşi sunt necesare studii pe oameni pentru a confirma acest efect benefic, quercetina ar putea merita încercarea de a atenua efectele mutagene toxice întâlnite în mod obişnuit la aceşti pacienţi susceptibili.

p FORME DISPONIBILE COMERCIAL

Quercetină

Quercetina este disponibilă singură sub formă de pulbere şi capsule. Cu toate acestea, dacă quercetina este utilizată pentru proprietăţile sale antiinflamatorii, produsele care o combină cu enzima bromelaină din ananas pot oferi beneficii suplimentare. Bromelaina (vezi capitolul 71) exercită o activitate antialergică şi antiinflamatoare singură şi poate, de asemenea, îmbunătăţi absorbţia quercetinei. S-a demonstrat că preparatele combinate de enzime care digeră proteinele, cum ar fi bromelaina şi flavonoide, îşi potenţează reciproc activitatea antiinflamatoare.54

EMIQ este o nouă formă de quercetină care a demonstrat o absorbţie mai mare atât în studiile pe oameni, cât şi pe animale. Se prepară prin glicozilare enzimatică şi a-oligoglucozilarea ulterioară a quercetin-3-O-rutinozidei (rutina). Nivelul plasmatic al conjugaţilor de quercetină este crescut instantaneu prin administrarea orală de EMIQ.63,64 Într-un studiu la șobolan, absorbția EMIQ a fost comparată cu quercetină, quercetin-3-O-rutinozidă (rutină), quercetin-3-O-glucozidă (izoquercitrină [IQC]), quercetin-3-O-rutinozidă (QC), (Q3-M) O-gentiobiozidă (Q3G), a-monoglucozil rutina (a-MR) și a-oligoglucosil rutina (a-OR). Biodisponibilitatea (valoarea F) a fost calculată din concentrațiile de quercetină totală din plasmă de la 0 la 12 ore după administrare. Valoarea F a quercetinei a fost de 2,0%, iar cele ale IQC, Q3M și EMIQ au fost de 12%, 30% și, respectiv, 35%. Deși Q3G, a-MR și a-OR au solubilitate ridicată în apă, valorile lor F au fost scăzute (3,0%, 4,1%, respectiv 1,8%). Într-un studiu in vitro, omogenatul epiteliului intestinal de șobolan a hidrolizat rapid EMIQ, IQC și Q3M la quercetină și a-MR și a-OR la rutina. Cu toate acestea, nu a putut hidroliza Q3G sau rutina la quercetină. Aceste rezultate au indicat că enzimele epiteliale intestinale, cum ar fi lactază-frolizin hidrolaza sau maltaza-glucoamilaza mucoasei, ar putea juca un rol important în hidroliza și absorbția glicozidelor flavonolice precum EMIQ.

Bioflavonoide din citrice

Preparatele mixte de bioflavonoide din citrice sunt cele mai utilizate şi mai puţin costisitoare surse de flavonoide. Cu toate acestea, flavonoidele citrice mixte sunt cea mai puţin activă şi, în general, cea mai puţin cuantificată sursă de flavonoide, deoarece majoritatea surselor disponibile comercial de flavonoide citrice mixte conţin doar 50% flavonoide. Preparatele care conţin rutină şi hesperidină pură sau cele care indică clar nivelurile de rutină şi hesperidină sunt mai bune decât produsele care nu cuantifică cantitatea de componente flavonoide individuale. HER sunt probabil cea mai bună alegere atunci când optaţi pentru beneficiile din această clasă de flavonoide.

p DOZAJE

Intervalul de dozare recomandat pentru quercetină este de 200 până la 400 mg cu 20 de minute înainte de mese (de trei ori pe zi). Dacă quercetina este utilizată pentru proprietăţile sale antiinflamatorii şi este indicată şi suplimentarea cu bromelaină, administrarea cu bromelaină poate îmbunătăţi absorbţia. S-a demonstrat că preparatele combinate de enzime proteolitice şi flavonoide au activitate antiinflamatoare semnificativă în studiile experimentale.54 Dacă sunt utilizate cu bromelaină, cantitatea de bromelaină (1800 unităţi de coagulare a laptelui [mcu]) ar trebui să fie egală cu cantitatea de quercetină.

Dozele utilizate pentru HER în studiile clinice dublu-orb pentru tratamentul insuficienţei venoase şi hemoroizilor au variat între 1000 şi 3000 mg/zi. Aceasta se traduce printr-o doză de bioflavonoide din citrice, rutină şi hesperidină de 3000 până la 6000 mg/zi.

P TOXICITATE

Quercetina pare a fi bine tolerată la om. Studiile cancerigene şi teratogene la şobolani şi iepuri au arătat că quercetina nu are efecte secundare evidente, chiar şi atunci când este consumată în cantităţi mari (2000 mg/kg greutate corporală şi 5% până la 10% din dieta totală) pentru perioade lungi de timp (până la 2 ani). efecte teratogene.70 Ponderea dovezilor disponibile susţine siguranţa quercetinei.72 Aşa cum este adevărat pentru orice alt compus, pot apărea reacţii alergice. Deşi mai puţin frecvente, dacă apar, întrerupeţi utilizarea. EMIQ are un statut general recunoscut ca sigur în Statele Unite.

Bioflavonoidele citrice, rutina, hesperidina şi HER par a fi extrem de sigure şi fără efecte secundare chiar şi în timpul sarcinii.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Rutina, hesperidina şi HER nu par să interacţioneze cu niciun medicament. S-a demonstrat că quercetina creşte concentraţiile plasmatice ale fexofenadinei la subiecţii sănătoşi, probabil prin efluxul mediat de fosfoglicoproteină (Pgp) la om.72 Pgp îmbunătăţeşte absorbţia din intestin a multor medicamente, inclusiv vinblastină, ciclosporină, digoxină, fexofenadina şi, de asemenea, creşte capacitatea de losartan, bioavilpina şi losartan. felodipină, verapamil şi terfenadina, precum şi inhibă descompunerea diferitelor

medicamente, în special cofeina, cumarina şi estrogenii. Spre deosebire de naringina din grapefruit, quercetina nu pare să afecteze activitatea CYP2C8 şi are puţine posibilităţi de a interacţiona cu medicamentele care sunt metabolizate de această enzimă.73

Preparatele bioflavonoide din citrice, în general, nu reprezintă o problemă. Cu toate acestea, dacă sunt derivate din grapefruit, acestea pot conţine naringină şi pot interacţiona cu multe medicamente. Naringina activează Pgp şi suprimă expresia genei citocromului P450 3A4, care poate îmbunătăţi descompunerea oxidativă a unor medicamente, inclusiv medicamentele utilizate frecvent în terapia cancerului, virusului imunodeficienţei umane, tulburărilor imunitare, hipertensiunii arteriale şi a altor afecţiuni grave. sunt probabile.

REFERINȚE

Havsteen BH. Biochimia şi semnificaţia medicală a flavonoidelor. Pharmacol Ther. 2002;96:67-202.

Middleton Jr E, Kandaswami C, Theoharides TC. Efectele flavonoidelor din plante asupra celulelor mamiferelor: implicaţii pentru inflamaţie, boli de inimă şi cancer. Pharmacol Rev. 2000;52:673-751.

Rice-Evans C. Antioxidanţi flavonoizi. Curr Med Chem. 2001;8:797-807.

Youdim KA, Dobbie MS, Kuhnle G, et al. Interacţiunea dintre flavonoide şi bariera hemato-encefalică: studii in vitro. J Neurochem. 2003;85:180-192.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC şi colab. Flavonoidele antioxidante alimentare şi riscul de boală coronariană: Studiul Zutphen Elderly. Lancet. 1993;342:1007-1011.

Bischoff SC. Quercetina: potenţiale în prevenirea şi terapia bolilor. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11:733-740.

Boots AW, Haenen GR, Bast A. Efectele quercetinei asupra sănătăţii: de la antioxidant la nutraceutic. Eur J Pharmacol. 2008;585:325-337.

Middleton Jr E, Drzewieki G. Flavonoidele care apar în mod natural şi eliberarea histaminei de basofile umane. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1985;77:155-157.

Amella M, Bronner C, Briancon F şi colab. Inhibarea eliberării histaminei mastocitelor de către flavonoide şi bioflavonoide. Planta Med. 1985;51:16-20.

Busse WW, Kopp DE, Middleton Jr E. Modularea flavonoide a funcţiei neutrofilelor umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Chaudhry PS, Cabrera J, Juliani HR, et al. Inhibarea aldozo-reductazei lentilelor umane de către flavonoide, sulindac şi indometacin. Biochem Pharmacol. 1983;32:1995-1998.

Varma SD, Mizuno A, Kinoshita JH. Cataractă diabetică şi flavonoide. Ştiinţă. 1977;195:205-206.

Kaul TN, Middleton Jr E, Ogra PL. Efectele antivirale ale flavonoidelor asupra virusurilor umane. J Med Virol. 1985;15:71-79.

Guttner J, Veckenstedt A, Heinecke H,

et al. Efectul quercetinei asupra cursului infecţiei cu virusul mengo la şoarecii normali şi imunodeficienţi. Un studiu histologic. Acta Virol. 1982;26:148-155.

Hirpara KV, Aggarwal P, Mukherjee AJ şi colab. Quercetina şi derivaţii săi: sinteza, utilizări farmacologice cu accent deosebit pe proprietăţile antitumorale şi promedicament cu biodisponibilitate sporită. Agenţi anticancer Med Chem. 2009;9:138-161.

Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. Rac Lett. 2008;269:315-325.

Chen C, Zhou J, Ji C. Quercetin: un medicament potențial pentru a inversa rezistența la mai multe medicamente. Life Sci. 2010;87:333-338.

Lee NK, Choi SH, Park SH şi colab. Activitatea antialergică a hesperidinei este activată de microflora intestinală. Farmacologie. 2004;71:174-180.

Chiba H, Uehara M, Wu J şi colab. Hesperidina, un flavonoid din citrice, inhibă pierderea osoasă şi scade lipidele serice şi hepatice la şoarecii ovariectomizaţi. J Nutr. 2003;133:1892-1897.

Petrakis PL, Kallianos AG, Wender SH, et al. Studii metabolice ale quercetinei marcate cu C14. Arch Biochem Biophys. 1959;85:264-271.

Gugler R, Leshik M, Dengler HJ. Eliminarea quercetinei la om după doze unice orale şi intravenoase. Eur J Clin Pharmacol. 1975;9:229-234.

Hollman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, et al. Absorbţia glicozidelor dietetice de quercetină şi a quercetinei la voluntarii de ileostomie de sănătate. Am J Clin Nutr. 1995;62:1276-1282.

Egert S, Wolffram S, Bosy-Westphal A, et al. Suplimentarea zilnică de quercetină în funcţie de doză creşte concentraţiile plasmatice de quercetină la oamenii sănătoşi. J Nutr. 2008;138:1615-1621.

Jin F, Nieman DC, Shanely RA, et al. Răspunsul variabil de quercetină din plasmă la suplimente de quercetină de 12 săptămâni la om. Eur J Clin Nutr.

2010;64:692-697.

Bartholome R, Haenen G, Hollman CH,

et al. Cinetica de deconjugare a metaboliților flavonoizi de fază II glucuronidați de către beta-glucuronidază din neutrofile. Medicamentul Metab Pharmacokinet. 2010;25:379-387.

Kawai M, Hirano T, Arimitsu J, et al.

Efectul izoquercitrinei modificate enzimatic, un flavonoid, asupra simptomelor polinozei de cedru japonez: un studiu randomizat dublu-orb controlat cu placebo. Int Arch Allergy Immunol. 2009;149:359-368.

Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, et al. Efectul preventiv al unui flavonoid, izoquercitrinei modificate enzimatic asupra simptomelor oculare ale polinozei cedru japonez. Allergol Int. 2009;58:373-382.

Hamdy AA, Ibrahem MA. Managementul ulcerației aftoase cu quercetină locală: un studiu clinic randomizat. J Contemp Dent Pract. 2010;11:E009-16.

Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S, și colab. Quercetina cu flavonoide din dietă crește VO(2max) și capacitatea de anduranță. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2010;20:56-62.

Ganio MS, Armstrong LE, Johnson EC,

et al. Efectul suplimentării cu quercetină asupra absorbției maxime de oxigen la bărbați și femei. J Sports Sci. 2010;28:201-208.

Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, et al. Influența quercetinei asupra performanței la efort și a biogenezei mitocondriale musculare. Med Sci Sports Exercice. 2010;42:338-345.

Bigelman KA, Fan EH, Chapman DP și colab. Efectele a șase săptămâni de suplimentare cu quercetină asupra performanței fizice la cadeții ROTC. Mil Med. 2010;175:791-798.

Nieman DC, Henson DA, Gross SJ și colab. Quercetina reduce boala, dar nu și perturbările imune după exerciții intensive. Med Sci Sports Exercice. 2007;39:1561-1569.

Heinz SA, Henson DA, Austin MD, et al. Suplimentarea cu quercetină și infecția tractului respirator superior: un studiu clinic comunitar randomizat. Pharmacol Res. 2010;62:237-242.

Monforte MT, Trovato A, Kirjavainen S, et al. Efectele biologice ale hesperidinei, un flavonoid din citrice. (Nota II): activitate hipolipidemică asupra hipercolesterolemiei experimentale la șobolan. Farmaco. 1995;50:595-599.

Ohtsuki K, Abe A, Mitsuzuwi H, și colab. Efectele administrării pe termen lung a hesperidinei și glucozil hesperidinei la șobolanii hipertensivi spontan. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2002;48:420-422.

Emura K, Yokomizo A, Toyoshi T, et al. Efectul izoquercitrinei modificate enzimatic la şobolanii hipertensivi spontan. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53:68-74.

Motoyama K, Koyama H, Moriwaki M, et al. Efectele ateroprotectoare şi de stabilizare a plăcii ale izoquercitrinei modificate enzimatic la şoarecii cu deficit de apoE aterogeni. Nutriţie. 2009;25:421-427.

Morand C, Dubray C, Milenkovic D, et al. Hesperidina contribuie la efectele protectoare vasculare ale sucului de portocale: un studiu randomizat încrucişat la voluntari sănătoşi. Am J Clin Nutr. 2011;93:73-80.

Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM şi colab. Flavonoidele dietetice pure quercetina şi (-)-epicatechina măresc produsele de oxid nitric şi reduc endotelina-1 în mod acut la bărbaţii sănătoşi. Am J Clin Nutr. 2008;88:1018-1025.

Hubbard GP, Wolffram S, Lovegrove JA, et al. Ingestia de quercetină inhibă agregarea trombocitelor şi componentele esenţiale ale căii de activare a trombocitelor stimulate de colagen la oameni. J Tromb Haemost. 2004;2:2138-2145.

Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolffram S, et al. Răspunsurile serice ale lipidelor şi ale tensiunii arteriale la quercetină variază la pacienţii supraponderali în funcţie de genotipul apolipoproteinei E. J Nutr. 2010;140:278-284.

Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, et al. Quercetina reduce tensiunea arterială sistolică şi concentraţiile de lipoproteine cu densitate joasă oxidată în plasmă la subiecţii supraponderali cu un fenotip cu risc crescut de boală cardiovasculară: un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo. Br J Nutr. 2009;102:1065-1074.

Edwards RL, Lyon T, Litwin SE. Quercetina reduce tensiunea arterială la subiecţii hipertensivi. J Nutr. 2007;137:2405-2411.

Garg A, Garg S, Zaneveld LJ, et al. Chimia şi farmacologia hesperidinei bioflavonoide din citrice. Phytother Res. 2001;15:655-669.

Lagrue G, Behar A, Maurel A. Sindroame edematoase cauzate de hiperpermeabilitatea capilară. Angioedem difuz. J Mal Vasc. 1989;14:231-235: [franceză].

Horoschak A. Crampe nocturne ale picioarelor, vânătăi uşoare şi epistaxis la pacienţii la menopauză: tratate cu hesperidină şi acid ascorbic. Del Med J. 1959;31:19-22.

Cragin RB. Utilizarea bioflavonoidelor în prevenirea şi tratamentul leziunilor atletice. Med Times. 1962;90:529-532.

Wadworth AN, Faulds D. Hidroxietilrutozide. O revizuire a farmacologiei sale şi a eficacităţii terapeutice în insuficienţa venoasă şi tulburările asociate. Droguri. 1992;44:1013-1032.

Poynard T, Valterio C. Meta-analiză a hidroxietilrutozidelor în tratamentul insuficienţei venoase cronice. Vasa. 1994;23:244-250.

Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C, et al. Fibrinoliza şi hemoreologia în insuficienţa venoasă cronică: un studiu dublu-orb al eficienţei troxerutinei. J Cardiovasc Surg (Torino). 1995;36:369-374.

Neumann HA, van den Broek MJ. Un studiu clinic comparativ cu ciorapi de compresie gradată şi O-(beta-hidroxietil)-rutozide (HR) în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă venoasă cronică. Z Limfol. 1995;19:8-11.

Renton S, Leon M, Belcaro G, et al. Efectul hidroxietilrutozidelor asupra filtrării capilare în hipertensiunea venoasă moderată: un studiu dublu-orb. Int Angiol. 1994;13:259-262.

MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, şi colab. Hidroxietilrutozide la pacienţii vârstnici cu insuficienţă venoasă cronică: eficacitatea şi tolerabilitatea acesteia. Gerontologie. 1994;40:45-52.

Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L,

et al. HR, 0-(beta-hidroxietil)-rutozide; (Venoruton): ameliorarea rapidă a semnelor/simptomelor în insuficienţa venoasă cronică şi microangiopatia: un studiu prospectiv, controlat. Angiologie. 2005;56:165-172.

Cesarone MR, Belcaro G, Ricci A, et al. Prevenirea edemului şi a microangiopatiei de zbor cu Venoruton (HR), (0-[beta-hidroxietil]-rutozide) la pacienţii cu vene varicoase. Angiologie. 2005;56:289-293.

Cesarone MR, Belcaro G, Pellegrini L, et al. Venoruton vs Daflon: evaluarea efectelor asupra calităţii vieţii în insuficienţa venoasă cronică. Angiologie. 2006;57:131-138.

Bergstein NA. Studiu clinic privind eficacitatea O-(beta-hidroxietil)rutozidei (HR) în varicoza sarcinii. J Int Med Res. 1975;3:189-193.

Annoni F, Boccasanta P, Chiurazzi D, et al. Tratamentul simptomelor acute ale bolii hemoroizilor cu doze mari de O-(beta-hidroxietil)-rutozide orale. Minerva Med. 1986;77:1663-1668: [italiană].

Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L, et al. Un studiu clinic cu hidroxietilrutozide în tratamentul hemoroizilor de sarcină. J Int Med Res. 1992;20:54-60.

Agolini G, Cavallini GM. Terapia pe termen lung a vasculopatiilor retiniene cu administrarea orală de doze mari de O-(beta-hidroxietil)-rutozidă. Clin Ter. 1987;120:101-110: [italiană].

Ruf AA, Webb J, Anderson D. Modularea de către flavonoide a efectelor unui mutagen alimentar în diferite genotipuri de talasemie în testul Comet. Teratog Carcinog Mutagen. 2003;23(suppl 2):93-102.

62a.Tarayre JP, Lauressergues H. Avantajele unei combinaţii de enzime proteolitice, flavonoide şi acid ascorbic în comparaţie cu agenţii antiinflamatori nesteroidi. Arzneimittelforschung. 1977;27:1144-1149.

Murota K, Matsuda N, Kashino Y, et al. Alfa-oligoglucozilarea unui fragment de zahăr îmbunătățește biodisponibilitatea glucozidelor quercetinei la om. Arch Biochem Biophys. 2010;501:91-97.

Makino T, Shimizu R, Kanemaru M, et al. Izoquercitrina modificată enzimatic, alfa-oligoglucozil quercetin 3-O-glucoside, este absorbită mai ușor decât alte quercetin glicozide sau agliconi după administrarea orală la șobolani. Biol Pharm Bull. 2009;32:2034-2040.

Stoewsand GS, Anderson JL, Boyd JN, et al. Quercetina: un mutagen, nu cancerigen, la șobolanii Fischer. J Toxicol Environ Health. 1984;14:105-114.

Hirono I, Ueno H, Hosaka S şi colab. Examinarea carcinogenităţii quercetinei şi rutinei la şobolanii ACI. Rac Lett. 1981;13:15-21.

Kato K, Mori H, Fujii M şi colab. Lipsa efectului de promovare al quercetinei asupra carcinogenezei acetatului de metilazoximetanol la şobolani. J Toxicol Sci. 1984;9:319-325.

Kato K, Mori H, Tanaka T şi colab. Absenţa activităţii iniţiatoare a quercetinei în ficatul de şobolan. Ecotoxicol Environ Saf. 1985;10:63-69.

Hosaka S, Hirono I. Testul de carcinogenitate al quercetinei prin biotestul de adenom pulmonar la şoareci tulpina A. Gann. 1981;72:327-328.

Hirose M, Fukushima S, Sakata T, et al. Efectul quercetinei asupra carcinogenezei în două etape a vezicii urinare de şobolan. Rac Lett. 1983;21:23-27.

Willhite CC. Potenţialul teratogen al quercetinei la şobolan. Food Chem Toxicol. 1982;20:75-79.

Kim KA, Park PW, Park JY. Efectul pe termen scurt al quercetinei asupra farmacocineticii fexofenadinei, un substrat al glicoproteinei P, la voluntari sănătoşi. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65:609-614.

Kim KA, Park PW, Kim HK şi colab. Efectul quercetinei asupra farmacocineticii rosiglitazonei, un substrat CYP2C8, la subiecţii sănătoşi. J Clin Pharmacol. 2005;45:941-946.

Fuhr U, Kummert AL. Soarta naringinei la oameni: o cheie pentru interacţiunile suc de grapefruit-medicament? Clin Pharmacol Ther. 1995;58:365-373.

Ginkgo biloba (Arborele de Ginkgo)

Michael T. Murray, ND

Ginkgo biloba (familia: Ginkgoaceae)

Denumiri comune: arbore de ginkgo, arbore de păr de fată

P DESCRIERE GENERALĂ

Ginkgo biloba este un copac de foioase care trăiește până la 1000 de ani și crește până la o înălțime de 100 până la 122 de picioare și un diametru de 3 până la 4 picioare. Ginkgo are ramuri orizontale scurte cu lăstari scurti purtând frunze în formă de evantai care măsoară 2 până la 4 inci. Deoarece frunza seamănă cu o ferigă maidenhair, ginkgo a fost numit „arborele maidenhair". Ginkgo poartă un fruct necomestibil și urât mirositor și o sămânță interioară comestibilă de culoarea fildeșului care este vândută în piețele din Orient. Extractele din frunzele arborelui de ginkgo sunt folosite medicinal.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Componentele active ale frunzelor de ginkgo sunt glicozidele de ginkgo-flavone sau heterozidele de ginkgo (molecule de flavonoide cu zaharuri atașate, care sunt unice pentru ginkgo), câteva molecule de terpene unice pentru ginkgo (ginkgolide și bilobalide) și acizi organici.

Extractul de Ginkgo biloboa (GBE) este adesea standardizat pentru a conține 24% glicozide flavone, deoarece aceste molecule reprezintă un grup de referință analitic convenabil. Deși joacă un rol major în activitatea farmacologică a GBE, și alte componente sunt importante. Cele trei flavonoide majore ale flavonolilor G. biloba sunt quercetina, kaempferol și izorhamnetina (Figura 93-1). Componentele glucozide sunt glucoza și ramnoza, care sunt prezente sub formă de zaharuri simple sau dizaharide.

Alte componente flavonoide semnificative ale extractului includ proantocianidine, compuse în mare parte din dimeri și oligomeri ai delfinoidinei și cianidinei. Principalele molecule terpenice ale GBE, care reprezintă 6% din extract, sunt ginkgolidele și bilobalidele (Figura 93-2). Aceste substanțe sunt unice pentru ginkgo și nu se găsesc în nicio altă plantă. Alți constituenți ai GBE includ o serie de acizi organici. Acești compuși contribuie cu proprietăți valoroase extractului făcând moleculele de flavonoide și terpene de ginkgo, de obicei insolubile în apă, solubile în apă.

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

G. biloba este cea mai veche specie de arbori vii din lume. Singura specie supraviețuitoare din familia Ginkgoaceae, arborele de ginkgo poate fi urmărit cu mai mult de 200 de milioane de ani până la fosilele din perioada Permian și, din acest motiv, este adesea numit „fosila vie".

Odinioară comună în America de Nord și Europa, ginkgo a fost aproape distrus în timpul erei glaciare în toate regiunile lumii, cu excepția Chinei, unde a fost cultivat de mult timp ca arbore sacru.

La sfârșitul secolului al XVII-lea, Engelbert Kaempfer, un medic și botanist german, a devenit primul european care a descoperit și catalogat arborele de ginkgo. Flavonoidul kaempferol este numit după Kaempfer. În 1771, Linnaeus a numit copacul G. biloba.

Arborele de ginkgo a fost adus în America în 1784 în grădina lui William Hamilton, lângă Philadelphia. Ginkgo este acum plantat în mare parte din

FIGURA 93-1 Flavonoidele majore ale extractului de ginkgo biloba.

OH

FIGURA 93-2 Bilobalide.

Statele Unite ca arbore ornamental. Ginkgo, care este arborele cel mai rezistent la insecte, boli şi poluare, este adesea plantat de-a lungul străzilor din oraşe.1 Prima creştere verde care a reapărut în centrul oraşului Hiroshima în 1946 a fost vlăstarul unui copac de ginkgo care a devenit un copac de mărime normală.2

Utilizarea medicinală a G. bilobas poate fi urmărită până la cea mai veche materia medica chineză (2800 î.Hr.). Frunzele de ginkgo au fost folosite în medicina tradiţională chineză pentru capacitatea lor de a „beneficia creierului", de a ameliora simptomele astmului şi de tuse şi de a ajuta organismul să elimine filaria.

Extractele din frunze de ginkgo se numără acum printre principalele medicamente eliberate pe bază de reţetă atât în Germania, cât şi în Franţa, unde reprezintă 1% şi, respectiv, 1,5% din vânzările totale pe bază de reţetă. În America, a fost cel mai vândut medicament botanic în 1999, cu vânzări de 148 de milioane de dolari.3

p FARMACOLOGIE

Extractul GBE standardizat pentru a conţine 24% glicozide de flavone de ginkgo a demonstrat efecte farmacologice diverse remarcabile. În mod interesant, extractul total este mai activ decât componentele izolate unice.1,4 Acest lucru sugerează sinergia între diferitele componente ale GBE, o explicaţie care este bine susţinută în peste 400 de studii clinice şi experimentale care utilizează extractul.1,4'6

Efecte generale

GBE exercită efecte tisulare profunde, pe scară largă, inclusiv efecte de stabilizare a membranei, antioxidante şi de eliminare a radicalilor liberi. GBE îmbunătăţeşte, de asemenea, utilizarea oxigenului şi a glucozei.1,4,5

Globulele roşii oferă modele excelente pentru evaluarea efectelor substanţelor asupra funcţiilor membranei. Studiile de celule roşii din sânge folosind GBE au demonstrat că, pe lângă stabilizarea directă a structurilor membranei şi eliminarea radicalilor liberi, GBE a îmbunătăţit şi transportul prin membrană al potasiului în celulă şi al sodiului prin activarea pompei de sodiu. În esenţă, GBE duce la o mai bună polarizare a membranei. Acest efect este deosebit de important în ţesuturile excitabile, cum ar fi celulele nervoase.1,4 GBE previne tulburările metabolice şi neuronale în modelele experimentale de ischemie cerebrală.1,4,7'10 Realizează acest lucru prin îmbunătăţirea utilizării oxigenului şi creşterea absorbţiei celulare a glucozei, restabilind astfel producţia de energie.

GBE ajută, de asemenea, la restabilirea perfuziei tisulare eficace în timpul hipoxiei. Deosebit de interesantă este capacitatea GBE de a normaliza circulaţia în zonele cele mai afectate de microembolizare, şi anume, hipocampul şi striatul. Pe scurt, GBE promovează o rată crescută de transmitere a nervilor, îmbunătăţeşte sinteza şi turnover-ul neurotransmiţătorilor cerebrali, normalizează receptorii de acetilcolină din hipocamp (zona a creierului cea mai afectată de boala Alzheimer)1,4 şi inhibă depunerea de ['-amiloid.11.

Efecte vasculare

Mecanismele efectelor vasculare ale GBE au fost investigate folosind o serie de tehnici in vivo şi in vitro (Tabelul 93-1).1,4 Tehnicile vaselor izolate au permis separarea efectelor GBE asupra diferitelor părţi ale sistemului vascular (de exemplu, componentele arteriale, arteriolare, microcirculatorii, venulare şi venoase), în timp ce studiile in vivo au furnizat informaţii cu privire la rata circulatoriei totale a perfuziei GBE la diferite fenomene de perfuzie. regiuni).

În general, GBE îşi exercită efectele vasculare în primul rând prin efectele sale asupra căptuşelii vaselor de sânge (endoteliul vascular) şi a sistemului care reglează tonusul vaselor de sânge. Acţiunea sa vasodilatatoare se explică prin stimularea directă a eliberării factorului de relaxare derivat din endoteliu şi a prostaciclinei (o prostaglandină benefică). În plus, GBE inhibă 3',5'-guanozin monofosfat fosfodiesteraza ciclică, o enzimă care are ca rezultat relaxarea vaselor de sânge.1,4

Pe sistemul venos, GBE stimulează un tonus mai mare, ajutând astfel curăţarea dinamică a metaboliţilor toxici care se acumulează în timpul ischemiei (Figura 93-3).1,4.

GBE normalizează circulaţia producând efecte tonice. Aceste efecte sunt mult mai evidente într-o zonă vasculară ischemică decât într-o zonă normală perfuzată.12 Cu toate acestea, în ciuda investigaţiilor intense, multe dintre efectele tonice ale GBE asupra componentelor vasculare sunt încă în mare măsură neexplicate. GBE poate combate simultan fenomenele rezultate din spasmul vascular şi, cu aceeaşi eficienţă, poate restabili circulaţia în zonele supuse paraliziei vasomotorie.

Importanţa acestei acţiuni duale devine din ce în ce mai evidentă în insuficienţa cerebrală, deoarece medicamentele cu o singură direcţie (adică, vasodilatatoarele) pot adesea agrava

starea prin dilatarea preferenţială a zonelor sănătoase, deviând astfel sângele şi oxigenul departe de zona ischemică.

O altă aplicaţie clinică principală a efectelor GBE asupra endoteliului vascular este nefropatia diabetică în stadiu incipient. Într-un studiu clinic de 8 săptămâni, în grupul GBE, dilatarea dependentă de endoteliu arterial brahial a crescut de la 4,91% înainte de tratament la 6,78% după tratament, în timp ce nivelul factorului von Willebrand a scăzut de la 182% la 128,5%, iar protoxidul de azot a crescut de la 50,16 pmol/L.16 la 50,16 pmol/l.

GBE protejează, de asemenea, împotriva daunelor endoteliale cauzate de colesterolul oxidat al lipoproteinelor de joasă densitate, păstrând astfel proprietăţile adezive endoteliale şi perturbarea homeostaziei ionice.14

Efectele trombocitelor

GBE şi ginkgolidele izolate au efecte profunde asupra funcţiei trombocitelor, inclusiv inhibarea agregării trombocitelor, a aderenţei şi

TABELUL 93-1 Mecanisme celulare şi membranare ale efectelor vasoregulatoare ale extractului de Ginkgo biloba

Potenţarea efectelor a-adrenergice*

CO2, dioxid de carbon; EDRF, factor de relaxare derivat din endoteliu; K, potasiu; PDE, fosfodiesteraza; PGI2, prostaglandina I2. *Parţial prin inhibarea catecol-o-metil transferazei.

FIGURA 93-3 Impactul extractului de Ginkgo biloba asupra ischemiei.

degranulare.5 Aceste efecte par să se datoreze efectelor directe de membrană şi antioxidante, sintezei crescute a prostaciclinei şi unui antagonism al unei substanţe cunoscute sub numele de factor de activare a trombocitelor (PAF).

GBE şi ginkgolidele s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai PAE5,15'17 PAF este un stimulator puternic al degranulării trombocitelor şi este implicat în multe procese inflamatorii şi alergice, inclusiv activarea neutrofilelor, creşterea permeabilităţii vasculare, contracţia muşchilor netezi, inclusiv bronhoconstricţia şi reducerea fluxului sanguin coronarian. GBE şi ginkgolidele concurează cu PAF pentru locurile de legare şi inhibă diferitele evenimente induse

de PAF.1,4,18,19 Aceste acţiuni pot fi responsabile pentru multe dintre efectele clinice ale GBE. Interesant este că, în ciuda acestor efecte asupra PAF, GBE nu exercită nicio inhibare a agregării trombocitelor la om.

Absorbţia şi distribuţia extractului de Ginkgo biloba

Farmacocinetica (absorbţia, distribuţia şi eliminarea) GBE a fost studiată la şobolani folosind extracte radiomarcate.1,4,5 După administrare orală, cel puţin 60% din extractul radiomarcat a fost absorbit. Deoarece nivelurile sanguine au atins vârful după 1,5 ore, a fost suspectată absorbţia tractului gastrointestinal superior.

Flavonoidele par să aibă o afinitate pentru organele bogate în ţesuturi conjunctive, cum ar fi aorta, ochii, pielea şi plămânii. Nivelurile de radioactivitate în aceste ţesuturi sunt de două până la trei ori mai mari decât cele din sânge şi scad puţin în timp. Activitatea specifică reţinută în inimă este de două ori mai mare decât cea găsită în muşchii scheletici. Dintre glande, suprarenalele păstrează cel mai mare nivel de radioactivitate.

La 72 de ore, hipocampul şi corpurile striate prezintă o radioactivitate de cinci ori mai mare decât cea a sângelui. Acest model de depunere, care este paralel cu îmbunătăţirea circulaţiei observată după ischemie din cauza coagulării sângelui la şobolani, este atenuat de

extractele GBE. Alte zone ale creierului, cum ar fi cortexul cerebral, trunchiul cerebral şi cerebelul, nu prezintă niveluri atât de ridicate de radioactivitate.

Complexarea GBE cu fosfolipide a arătat că biodisponibilitatea quercetinei, kaempferolului şi izorhamnetinei a crescut semnificativ, ceea ce indică faptul că aceste preparate ar putea oferi cel mai bun răspuns clinic.20 Pentru efectul sistemului nervos central, complexarea GBE cu fosfatidilserina se poate dovedi superioară fosfatidilcolinei (discutată în „Cerebral Insufficiency" şi în „Cerebral Insufficiency"). aceste aşa-numite tulburări cerebrale legate de vârstă versus un adevărat proces degenerativ.

Într-o revizuire cuprinzătoare, a fost analizată calitatea cercetării pe mai mult de 40 de studii clinice cu GBE în tratamentul insuficienţei cerebrale. Rezultatele au indicat că GBE a fost eficient în reducerea tuturor simptomelor de insuficienţă cerebrală, inclusiv a funcţiei mentale afectate (senilitatea). Calitatea cercetării a fost comparabilă cu Hydergine (dihidroergotamina), un medicament aprobat de Food and Drug Administration, utilizat în tratamentul insuficienţei vasculare cerebrale şi al bolii Alzheimer. Opt studii s-au remarcat ca fiind extrem de bine concepute şi sunt rezumate în Tabelul 93-2.16'19,23'25

Se pare că, prin creşterea fluxului sanguin cerebral şi, prin urmare, a utilizării oxigenului şi a glucozei, GBE oferă scutire de aceste presupuse „efecte secundare" ale îmbătrânirii şi poate oferi o protecţie semnificativă împotriva dezvoltării lor. În plus, efectul antiagregator al G. biloba asupra trombocitelor oferă o protecţie suplimentară împotriva unui accident vascular cerebral. Acest lucru a fost susţinut într-un studiu clinic al pacienţilor după un accident vascular cerebral, care a demonstrat că GBE a îmbunătăţit fluxul sanguin şi vâscozitatea sângelui.26 Într-un alt studiu care a utilizat imagistica prin rezonanţă magnetică cu susceptibilitate dinamică îmbunătăţită cu contrast, subiecţii umani vârstnici care au luat o doză modestă de 60 mg de GBE timp de 4 săptămâni au experimentat o creştere semnificativă a fluxului sanguin cerebral global, 15%, 3% în materie albă şi substanţă albă.

Pe lângă îmbunătăţirea alimentării cu sânge a creierului, studiile experimentale şi clinice au arătat că GBE a crescut rata cu care informaţiile au fost transmise la nivel de celule nervoase.28-30 Un studiu a investigat efectele dozelor acute de GBE standardizate asupra memoriei şi a performanţei psihomotorii la 31 de voluntari sănătoşi, cu vârsta cuprinsă între 30 şi 59 de ani. Studiul a fost randomizat, dublu-orb şi controlat cu placebo, cu un design crossover cu cinci căi. Ginkgo a îmbunătăţit memoria de lucru la toţi voluntarii, în special la cei care aveau între 50 şi 59 de ani.31 Cu toate acestea, efectele de îmbunătăţire a memoriei GBE nu se limitează la vârstnici. Într-un alt studiu dublu-orb, timpul de reacţie la femeile tinere sănătoase care efectuează un test de memorie a fost îmbunătăţit semnificativ după administrarea de GBE.30 GBE complexat cu fosfatidilserina ar putea arăta rezultate şi mai bune în aceste tipuri de aplicaţii. Într-un studiu, 28 de tineri participanţi sănătoşi au primit 120 mg GBE, 120 mg GBE complexat cu fosfatidilserina (Virtiva), 120 mg GBE complexat cu fosfatidilcolină şi un placebo potrivit, în zile separate, la 7 zile. Performanţa cognitivă a fost evaluată folosind bateria de testare computerizată Cognitive Drug Research şi sarcinile de scădere în serie imediat înainte de administrare şi la 1, 2,5, 4 şi 6 ore după

aceea. În conformitate cu cercetările anterioare care utilizează aceeaşi metodologie, 120 mg de GBE nu a fost asociat cu o performanţă îmbunătăţită semnificativ la rezultatele primare. Cu toate acestea, administrarea Virtiva a dus atât la îmbunătăţirea performanţei memoriei secundare, cât şi la creşterea semnificativă a vitezei de performanţă a sarcinilor de memorie în toate sesiunile de testare postdoză. Îmbunătăţirea după GBE complexat cu fosfatidilcolină a fost limitată la o îmbunătăţire modestă a performanţei memoriei secundare, care a fost limitată la un punct de timp postdoză.21

Boala Alzheimer

GBE a fost investigat pe larg în cazurile de demenţă, inclusiv boala Alzheimer (AD). Pe lângă capacitatea GBE de a creşte capacitatea funcţională a creierului prin mecanismele descrise mai devreme, sa demonstrat că normalizează receptorul de acetilcolină din hipocampul animalelor în vârstă, creşte transmiterea colinergică, inhibă depunerea ['-amiloidului11 şi abordează multe dintre celelalte majore.

elemente ale AD.1,4,34 Cu toate acestea, deşi studiile preliminare la pacienţii cu AD stabiliţi au fost destul de promiţătoare, în acest moment se pare că, în cel mai bun caz, GBE ajută doar la inversarea sau pur şi simplu întârzierea deteriorării mentale în stadiile incipiente ale AD. Cu toate acestea, chiar şi această aplicaţie a fost plină de rezultate contradictorii în studiile dublu-orb, adică în mai multe studii nu s-a observat niciun beneficiu faţă de placebo în stoparea declinului cognitiv.33,36,37. În cazurile mai avansate de AD, nu s-a părut că GBE să ofere vreun avantaj semnificativ faţă de placebo.33

Beneficiile GBE în stadiul incipient al AD au fost destul de evidente în mai multe studii dublu-orb şi într-o meta-analiză a studiilor cu o durată mai mare de 6 luni.38 Într-un studiu, 216 pacienţi cu AD sau cu demenţă multiinfarct au primit fie 240 mg/zi de GBE, fie placebo timp de 24 de săptămâni. 93-3. Rezultate similare au fost observate într-un alt studiu dublu-orb, în care doza de 240 mg a fost administrată o dată pe zi.36

Un studiu care merită o menţiune specială a fost primul studiu clinic din SUA privind GBE publicat în Journal of the American Medical Association.40 Studiul a fost realizat la şase centre de cercetare. Harvard Medical School şi New York Institute for Medical Research au aprobat designul studiului, în care 202 de pacienţi cu AD au primit fie o doză modestă de GBE (120 mg/zi), fie un placebo timp de 1 an. GBE nu numai că a stabilizat AD, dar a condus şi la îmbunătăţiri semnificative ale funcţiei mentale la 64% dintre pacienţi. Nu au existat efecte secundare cu GBE.

TABELUL 93-3 Efectul extractului de Ginkgo biloba asupra măsurilor de performanţă cardiovasculară

Distanţă de mers pe jos fără durere, m		62,9	172,4
Distanţa totală de mers pe jos, m	113,8	384	
Debit de repaus, ml/100 ml/min	1,6	2,7	

Debit maxim, ml/100 ml/min

Măsurarea Doppler după deformare, mm Hg la pacienţii cu AD, utilizând măsuri standardizate de cogniţie, inclusiv Scala de evaluare a bolii Alzheimer - subscala cognitivă, sa concluzionat că GBE a produs beneficii comparabile cu inhibitorii standard de colinesterază.42

Pe lângă faptul că poate fi benefică în stadiul incipient al AD, dacă deficitul mental se datorează insuficienţei vasculare sau depresiei şi nu AD, GBE este de obicei eficient în inversarea deficitului.1,4-6 Important, GBE trebuie luat în mod constant timp de cel puţin 12 săptămâni pentru a determina eficacitatea acestuia. Deşi unele persoane cu AD raportează beneficii într-o perioadă de 2 până la 3 săptămâni, majoritatea vor trebui să ia GBE pentru o perioadă mai lungă de timp.

Tinitus

Tinitusul sever şi permanent este o afecţiune extrem de dificil de tratat. Studiile anterioare au arătat rezultate contradictorii ale GBE în tratamentul tinitusului. De exemplu, în studiul lui Meyer43, GBE a îmbunătăţit starea la toţi pacienţii, indiferent de factorul de prognostic. Cu toate acestea, în studiul lui Coles44, 21 de pacienţi cu tinitus au luat GBE timp de 12 săptămâni: 11 au raportat nicio modificare, 4 au raportat o îmbunătăţire uşoară până la foarte uşoară şi 5 au raportat că tinitusul lor a fost mai rău. Explicaţia acestor rezultate diferite este că, în studiul lui Meyer, pacienţii au avut tinitus cu debut recent, în timp ce în studiul lui Coles, 18 pacienţi au avut tinitus timp de cel puţin 3 ani.

Un studiu din 1994 despre GBE în tinitus a folosit un design din două părţi: prima parte a fost o parte deschisă, fără control placebo; a doua parte a fost un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat.45 Cei 80 de pacienţi din studiul deschis au fost direcţionaţi către Departamentul de Audiologie, Spitalul Sahlgren, Goteborg, Suedia, din cauza tinitusului sever permanent. Douăzeci de pacienţi care au raportat un efect pozitiv cu GBE (14,6 mg de două ori pe zi) după 2 săptămâni au fost recrutaţi pentru studiul dublu-orb. Pacienţilor li s-a administrat fie GBE, fie placebo timp de 2 săptămâni şi apoi au trecut în celălalt grup. Evaluarea a indicat că şase pacienţi au preferat GBE, şapte au preferat placebo şi şapte nu au avut nicio preferinţă.

La suprafaţă, acest studiu a arătat că GBE a fost ineficient pentru tinitusul sever şi permanent. Cu toate acestea, studiul a fost cu adevărat conceput pentru ca GBE să eşueze. În primul rând, doza utilizată (14,6 mg de două ori pe zi sau 29,2 mg/zi) a fost mult mai mică decât doza standard de 40 mg de trei ori pe zi (sau aproximativ de patru ori doza zilnică utilizată în studiu). În al doilea rând, în studiile pe pacienţi cu insuficienţă vasculară cerebrală, este bine stabilit că GBE durează adesea cel puţin 2 săptămâni înainte ca beneficiile să devină evidente. Cu cât GBE este folosit mai mult timp, cu atât beneficiul este mai evident. Într-o afecţiune precum tinitusul sever şi permanent, 2 până la 4 săptămâni pur şi simplu nu este suficient timp. Cu toate acestea, având în vedere doza mică,

insuficientă, probabil că nu ar fi contat dacă subiecţii ar fi fost studiati pentru o perioadă mai lungă de timp.

Un studiu mai recent pe 1121 de persoane sănătoase între 18 şi 70 de ani cu tinitus, care a fost comparativ stabil, nu a arătat niciun beneficiu faţă de placebo atunci când i s-au administrat 50 mg de ginkgo standardizat de trei ori pe zi. Deşi aceste date au fost descurajatoare, trebuie remarcat faptul că măsurile de rezultat au fost obţinute prin chestionare şi rapoarte telefonice ale pacienţilor, fără măsurare audiometrică obiectivă.46

Gradul în care GBE este benefic în tinitusul permanent, sever rămâne de stabilit, dar având în vedere profilul de siguranţă excelent al GBE, merită cu siguranţă încercat.

Surditate cohleară/ototoxicitate

Ischemia este de obicei factorul de bază în surditatea cohleară acută. GBE a îmbunătăţit recuperarea în cazurile de surditate cohleară acută din cauza unor factori necunoscuţi sau din cauza traumatismelor sonore sau presiunii (barotraumatisme).47 GBE s-a dovedit, de asemenea, a fi un agent protector împotriva ototoxicităţii în urma tratamentului cu agentul chimioterapeutic cisplatină, fără a scădea eficacitatea antineoplazică.48

Degenerescenţa maculară senilă şi retinopatia diabetică

GBE pare să abordeze destul de eficient patofiziologia multifactorială a degenerescenţei maculare senile, cea mai frecventă cauză a orbirii la adulţi. În studiile dublu-orb, GBE a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă statistic a acuităţii vizuale la distanţă lungă atât în degenerescenta maculară, cât şi în retinopatia diabetică.1,4,49.

GBE a demonstrat efecte protectoare impresionante împotriva leziunilor radicalilor liberi la nivelul retinei în studii experimentale. În plus, s-a demonstrat că GBE previne retinopatia diabetică la şobolanii diabetici, sugerând că ar putea avea un efect protector şi la diabeticii umani.1,4

Insuficienţă arterială periferică

Leziunea primară a bolii arteriale periferice este aceeaşi placă care conţine colesterol care este responsabilă pentru alte afecţiuni asociate cu ateroscleroza (de exemplu, boala coronariană, insuficienţa vasculară cerebrală).

Obstrucţia sau îngustarea arterială determină o reducere a fluxului sanguin în timpul efortului sau în repaus. Simptomele clinice sunt cauzate de ischemia ulterioară. Cel mai frecvent simptom al bolii arteriale periferice este durerea în timpul efortului ca urmare a claudicaţiei intermitente. Durerea apare de obicei la nivelul gambei şi este descrisă ca crampe, constrângere sau oboseală severă. Durerea este de obicei bilaterală. Cauza durerii nu este doar reducerea livrării de oxigen, ci şi creşterea producţiei de metaboliţi toxici şi radicali liberi celulari. Aceşti radicali liberi se acumulează şi reacţionează cu constituenţii lipidici ai membranei celulare.

Durerea în repaus indică o reducere gravă a fluxului sanguin în repaus. Este evident un semn de boală severă. Durerea poate fi localizată la unul sau mai multe degete de la picioare sau poate avea o distribuţie de tip ciorapi. Caracterul durerii este de obicei descris ca arsură sau roade şi este în general mai rău noaptea. Cianoza sau paloarea extremităţii sunt de obicei aparente. În îngustarea moderată până la severă a arterei, există modificări trofice, inclusiv o epidermă uscată, solzoasă şi strălucitoare. Părul poate dispărea, iar unghiile de la picioare pot deveni casante, crestate şi deformate.

Abordarea medicală standard a bolii vasculare periferice şi claudicaţia intermitentă include evitarea tutunului (care provoacă vasoconstricţie), un program regulat de exerciţii fizice constând în mers pe jos şi medicamentele pe bază de prescripţie pentoxifilină (Trental) sau cilostazol (Pletal). Chirurgia este, de asemenea, o opţiune, deşi majoritatea pacienţilor cu claudicaţie intermitentă nu trebuie să îşi asume acest risc.50

Trental a apărut ca „medicamentul de elecţie" în tratamentul medical standard al claudicaţiei intermitente.51 Un total de 17 studii controlate placebo au arătat că Trental prelungeşte distanţa totală şi fără durere de mers pe jos la pacienţii cu claudicaţie intermitentă. Cu toate acestea, nivelul de îmbunătăţire (aproximativ 65% pentru distanţa de mers pe jos fără durere) este mai mic decât cel atins cu exerciţii fizice sau cu GBE.

În nouă studii clinice dublu-orb, randomizate de GBE versus placebo în două grupuri de pacienţi cu insuficienţă arterială periferică a piciorului, GBE s-a dovedit a fi destul de activ şi superior faţă de placebo (opt studii) şi egal cu pentoxifilină (un studiu). (52,6% până la 119%) au crescut dramatic, dar măsurătorile pletismografice şi cu ultrasunete Doppler au demonstrat, de asemenea, un flux sanguin crescut prin membrul afectat. Nivelurile de lactat din sânge au scăzut şi ele.8'10,12,15'19,22

Demonstrarea că GBE îmbunătăţeşte fluxul sanguin la nivelul membrelor, precum şi toleranţa îmbunătăţită la mers (în studiile care au urmat o metodologie strictă şi cu suficienţi pacienţi pentru o evaluare fiabilă), indică faptul că GBE este cu mult superioară pentoxifilinei, cilostazolului şi terapiei medicale standard în insuficienţa arterială periferică. Aceasta include alte tulburări vasculare periferice, cum ar fi boala vasculară periferică diabetică, boala Raynaud, acrocianoza şi sindromul postflebită. În tratamentul claudicaţiei intermitente, efectele sunt oarecum modeste, mai ales în comparaţie cu programele de exerciţii fizice.58-60

Cu cât este mai lungă perioada în care este utilizat GBE, cu atât beneficiul este mai mare. Tabelul 93-3 rezumă un studiu de 2 ani de GBE (160 mg/zi) în tratamentul bolii arteriale periferice (stadiul Fontaine Ilb). Distanţa de mers fără durere a crescut cu mai mult de 270%.1

Doza zilnică obişnuită de GBE este de 120 mg (40 mg de trei ori pe zi); cu toate acestea, unele dintre studii au folosit o doză de 160 mg/zi, inclusiv studiul rezumat în Tabelul 93-3. Având în vedere profilul de siguranţă excelent al GBE, doze similare cu cele utilizate în insuficienţa vasculară cerebrală, de exemplu, 240 mg/zi, se pot dovedi a fi mai eficiente.

Disfuncţie sexuală

Majoritatea cazurilor de impotenţă (disfuncţie erectilă) se datorează deficienţei fluxului sanguin către ţesutul erectil. Dovezile au indicat că GBE ar putea fi extrem de benefică în tratamentul disfuncţiei erectile din cauza lipsei fluxului sanguin.61 Şaizeci de pacienţi cu disfuncţie erectilă dovedită care nu au reacţionat la injecţii cu papaverină de până la 50 mg au fost trataţi cu 60 mg/zi GBE timp de 12 până la 18 luni. Fluxul sanguin penian a fost reevaluat prin ecografie duplex la fiecare 4 săptămâni.

Primele semne de îmbunătăţire a aportului de sânge au fost observate după 6 până la 8 săptămâni. După 6 luni de terapie, 50% dintre pacienţi şi-au recăpătat potenţa, iar în 20% un nou studiu de injectare cu papaverină a avut succes; 25% dintre pacienţi au prezentat un flux sanguin îmbunătăţit, dar papaverină nu a avut succes. Restul de 5% au rămas neschimbate.

Conform rezultatelor studiului preliminar, GBE pare a fi eficient în tratamentul disfuncţiei erectile din cauza lipsei de flux sanguin. Se presupune că îmbunătăţirea fluxului arterial către ţesutul erectil se datorează efectului cunoscut al GBE asupra creşterii fluxului sanguin atât prin artere, cât şi prin vene, fără nicio modificare a tensiunii arteriale sistemice.

Efectele Ginkgo sunt mai evidente cu terapia de lungă durată şi s-ar putea să se fi obţinut rezultate mai bune cu o doză de 120 mg/zi pentru a profita din plin de efectul său asupra îmbunătăţirii fluxului sanguin.

Odată cu utilizarea epidemică actuală a medicamentelor antidepresive, inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, inhibitori ai recaptării serotoninei şi norepinefrinei, inhibitori ai monoaminooxidazei şi triciclice pentru diferite afecţiuni, disfuncţia sexuală indusă de antidepresive devine un efect secundar predominant. Un studiu pe 33 de femei şi 30 de bărbaţi a arătat o rată generală de eficacitate de 84% la reducerea simptomelor, GBE prezentând un efect pozitiv asupra tuturor celor patru faze ale ciclului de răspuns sexual: dorinţă, excitare (erecţie şi lubrifiere), orgasm şi rezoluţie (aterglow). amantadina şi clorhidratul de buspironă au eşuat.63

Într-un studiu efectuat la femei cu tulburare de excitare sexuală, o singură doză de 300 mg GBE a avut un efect mic, dar semnificativ, facilitator asupra excitaţiei sexuale fiziologice, dar nu subiective, în comparaţie cu placebo la 99 de femei disfuncţionale sexual. Administrarea GBE pe termen lung la această doză nu a sporit semnificativ răspunsurile de excitare dincolo de placebo. Autorii au concluzionat că (1) nici administrarea pe termen scurt sau lung de GBE nu a afectat în mod substanţial funcţia sexuală la femei, (2) un efect placebo substanţial asupra funcţiei sexuale a existat la femeile cu preocupări sexuale şi (3) învăţarea femeilor să se concentreze asupra senzaţiilor genitale în timpul sexului a îmbunătăţit anumite aspecte ale funcţiei sexuale a femeilor.64

Sindromul premenstrual şi edemul ciclic idiopatic

Sindromul premenstrual (PMS) este adesea caracterizat prin retenție de lichide, congestie vasculară, permeabilitate capilară crescută și sensibilitate a sânilor. Un studiu recent, dublu-orb, controlat cu placebo, a încercat să determine eficacitatea GBE asupra acestor simptome.65 Populația studiată a fost un grup de 165 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 45 de ani care au avut simptome congestive timp de cel puțin trei cicluri. Pacienții au fost apoi desemnați să primească fie GBE (80 mg de două ori pe zi) fie placebo din a șaisprezecea zi a perioadei până în ziua 5 a următoarei. Pe baza evaluării ample a simptomelor de către pacienți și medici, s-a ajuns la concluzia că GBE a fost eficientă împotriva simptomelor congestive ale sindromului premenstrual premenstrual, în special durerea sau sensibilitatea sânilor. Pacienții care au luat GBE au remarcat, de asemenea, îmbunătățiri ale evaluărilor neuropsihologice. Aceste rezultate au indicat că GBE ar putea avea o anumită promisiune în tratamentul PMS.

Efecte antidepresive

Capacitatea GBE de a îmbunătăți starea de spirit generală la pacienții cu insuficiență vasculară cerebrală în studiile dublu-orb a determinat cercetătorii să înceapă investigarea efectelor antidepresive ale GBE. Într-un studiu recent dublu-orb, 40 de pacienți vârstnici (cu vârste cuprinse între 51 și 78 de ani) cu depresie care nu au beneficiat pe deplin de medicamentele antidepresive standard au primit fie 80 mg de GBE de trei ori pe zi, fie un placebo. În comparație, grupul placebo a scăzut de la 14 la doar 13. Acest studiu a indicat două lucruri:

GBE poate fi utilizat cu antidepresive standard.

GBE a sporit eficacitatea antidepresivelor standard, în special la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.

Important, doza utilizată în studiu (80 mg de trei ori pe zi) a fost mai mare decât doza standard de 40 mg de trei ori pe zi.

Consultați secțiunea anterioară despre „Disfuncția sexuală” referitoare la capacitatea ginkgo de a reduce efectele secundare nedorite ale medicamentelor antidepresive standard.

Alergii/Astm

Amestecuri de ginkgolide, precum și GBE standardizate pentru a conține 24% ginkgoflavonglicozide, au prezentat efecte clinice în condiții alergice datorită inhibării PAF, un mediator chimic cheie în astm, inflamație și alergii.18,19.

Într-un studiu placebo, dublu-orb, a fost investigată capacitatea unui amestec de ginkgolide de a bloca efectele PAF atunci când PAF a fost injectat în piele.18 În mod normal, atunci când PAF este injectat, acesta provoacă formarea imediată a unui stup (reacție clasică de wheal și flare). Cu toate acestea, dacă amestecul de ginkgolidă (120 mg) a fost administrat înainte de injectarea PAF, acesta a contracarat în mod eficient reacția wheal și flare. Mai

exact, ginkgolida a redus zona de erupţie (înroşită) cu o medie de 62,4% şi volumul de roci (stup) cu o medie de 60%.

Un studiu de la Spitalul de Medicină Tradiţională şi Occidentală Integrată din Qingdao din Shandong, China, a evaluat eficacitatea unui lichior oral de ginkgo pentru a atenua hiperreactivitatea căilor respiratorii. Sa constatat că tratamentul a redus semnificativ inflamaţia căilor respiratorii şi a îmbunătăţit funcţia pulmonară şi simptomele clinice ale pacienţilor astmatici.67

Amestecuri de ginkgolide, precum şi ginkgolide purificate, sunt investigate în mai multe ţări europene. Speranţa este că se vor dovedi eficienţa clinică în eczeme, alergii şi multe alte afecţiuni în care PAF joacă un rol central.18,19

Boala Raynaud

Cel mai frecvent la femeile tinere (60% până la 90% din cazurile raportate), boala Raynaud este o afecţiune a răspunsului vasospastic care face ca anumite zone ale corpului, inclusiv degetele de la mâini, degetele de la picioare şi vârfurile nasului şi urechilor să se simtă amorţite şi răcoroase ca răspuns la temperaturi scăzute sau stres. În timpul unui atac Raynaud, aceste vase de sânge care alimentează pielea se îngustează, limitând circulaţia sângelui în zonele afectate. Activitatea vasodilatatoare a ginkgo este cel mai probabil responsabilă pentru eficacitatea sa în tratarea acestei probleme.

Având în vedere profilul efectelor secundare ale tratamentelor farmaceutice pentru boala Raynaud, un studiu recent, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat utilizarea GBE pentru a trata această afecţiune dificilă. Un studiu de 10 săptămâni a arătat o reducere cu 56% a numărului de atacuri săptămânale, în timp ce placebo a redus numărul cu 27%.68 Organizaţia Mondială a Sănătăţii a recomandat utilizarea ginkgo în boala Raynaud, acrocianoză şi sindromul postflebitic.69

Boală de mare altitudine

Un studiu recent a demonstrat utilitatea ginkgo-ului pentru a preveni simptomele raului acut de munte. Pentru o expediţie din Himalaya de altitudine moderată cu expunere treptată, 44 de voluntari au fost împărţiţi într-un grup placebo şi un grup care a primit 80 mg de ginkgo de două ori pe zi. Niciun subiect din grupul cu ginkgo nu a dezvoltat boală acută de munte, spre deosebire de 40,9% dintre subiecţii din grupul placebo. Tulburările vasomotorii ale extremităţilor au fost prevenite şi la lotul cu ginkgo.70

P APLICAŢII VITORIALE ALE EXTRACT DE Ginkgo biloba

Studiile experimentale, precum şi unele dovezi clinice preliminare, indică faptul că GBE poate fi benefică în cazurile de angină pectorală, insuficienţă cardiacă congestivă şi sindrom de detresă respiratorie acută. Acţiunea sa asupra PAF îl poate face util şi pentru un număr mare de alte aplicaţii, în plus faţă de alergii, inclusiv diferite tipuri de şoc, tromboză, protecţia grefei în timpul transplantului de organe, scleroza multiplă şi arsuri.1,4.

p DOZAJE

Majoritatea cercetărilor clinice asupra G. biloba au folosit un extract standardizat, care conţine 24% glicozide ginkgo flavone, în doză de 40 mg de trei ori pe zi. Cu toate acestea, unele studii au folosit doza mai mare de 80 mg de două până la trei ori pe zi.

Elaborarea unui program de dozare folosind alte forme de ginkgo este dificilă din cauza variaţiei extreme a conţinutului de compuşi activi din frunzele uscate şi extractele brute. Indiferent de formă de ginkgo folosită, pare a fi esenţial ca acesta să fie standardizat pentru conţinut şi activitate. De exemplu, o tinctură standard 1:5 obţinută din frunza de ginkgo brută cu cel mai mare conţinut posibil de flavonoide ar necesita 1 oz/zi pentru a furniza nivelul de dozare echivalent al extractului standardizat.

Cercetările clinice arată în mod clar că GBE trebuie luat în mod constant timp de cel puţin 12 săptămâni pentru a determina eficacitatea. Deşi majoritatea oamenilor raportează beneficii în decurs de 2 până la 3 săptămâni, unii pot dura mai mult până să răspundă.

p TOXICITATE

GBE este extrem de sigur, iar efectele secundare sunt mai puţin frecvente. În 44 de studii dublu-orb care au implicat 9772 de pacienţi trataţi cu GBE, numărul reacţiilor adverse raportate a fost extrem de mic. Cel mai frecvent efect secundar, disconfortul gastrointestinal, a apărut în doar 21 de cazuri, urmat de dureri de cap (şapte cazuri) şi ameţeli (şase cazuri).4-6 Datorită inhibării PAF, mulţi practicieni sunt îngrijoraţi de faptul că ginkgo poate creşte riscul de sângerare atunci când este utilizat concomitent cu warfarină (Coumadin), aspirina şi alte antiplatele. Cu toate acestea, un studiu care evaluează utilizarea de ginkgo şi warfarină concomitent nu a evidenţiat nicio modificare a raportului internaţional normalizat, care este testul de sânge ales pentru a monitoriza riscul posibil de sângerare al pacientului ca răspuns la terapia anticoagulante.

Spre deosebire de toleranţa extractului de frunze, contactul sau ingestia pulpei fructului a produs reacţii alergice severe.73,74 Contactul cu acizii ginkgolici din pulpa fructului provoacă eritem şi edem, cu formarea rapidă de vezicule însoţită de mâncărime severă. Aceasta este similară cu o reacţie alergică la grupul de iederă otrăvitoare-stejar-sumac, sugerând o reactivitate încrucişată între fructul G. biloba şi această familie. Sa raportat că ingestia a doar două bucăţi de pulpă de fructe provoacă iritaţii gastrointestinale severe de la gură la anus. Deoarece frunza de ginkgo are un nivel scăzut de acizi ginkgolici iritativi, au fost efectuate studii pe animale pentru a examina posibilitatea reacţiilor adverse la utilizarea extractului de frunze de ginkgo. S-a ajuns la concluzia că extractele de G. biloba luate pe cale orală au fost considerate sigure.74

REFERINŢE

DeFeudis FV, ed. Extract de Ginkgo biloba (EGb 761). Activităţi farmacologice şi aplicaţii clinice. Paris: Elsevier; 1991.

Tesch BJ. Ierburi utilizate în mod obişnuit de femei: o revizuire bazată pe dovezi. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(suppl. 5):S44-S55.

Vânzările Blumenthal M. Herb au scăzut cu 3% în magazinele de vânzare cu amănuntul de pe piaţa de masă — vânzările în magazinele cu produse naturiste continuă să crească, dar la un ritm mai scăzut. Gram din plante. 2000;49:68.

Funfgeld EW, ed. Rokan (Ginkgo biloba). Rezultate recente în farmacologie şi clinică. New York: Springer-Verlag; 1988.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. Lancet. 1992;340:1136-1139.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba pentru insuficienţă cerebrală. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:352-358.

Schaffler VK, Reeh PW. Studiu dublu-orb al efectului de protecţie împotriva hipoxiei al unui preparat standardizat de Ginkgo biloba după administrarea repetată la subiecţi sănătoşi. Arzneimittelforschung. 1985;35:1283-1286: [germană].

Chatterjee SS, Gabard B. Studii privind mecanismul de acţiune al unui extract de Ginkgo biloba, un medicament pentru tratamentul bolilor vasculare ischemice. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1982;320:R52.

Le Poncin Lafitte M, Rapin J, Rapin JR. Efectul Ginkgo biloba asupra modificărilor induse de microembolizarea cerebrală cantitativă la şobolani. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1980;243:236-244.

Karcher L, Zagerman P, Krieglstein J. Efectul unui extract de Ginkgo biloba asupra metabolismului energetic al creierului de şobolan în hipoxie. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1984;327:31-35.

Watanabe CM, Wolffram S, Ader P, et al. Efectele neuromodulatoare in vivo ale medicamentului pe bază de plante ginkgo biloba. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:6577-6580.

Schmidt U, Rabinovici K, Lande S. Einfluss eines Ginkgo biloba specialextrak- tes auf doe befomdlickeit bei zerebraler onsufficizienz. Munch Med Wochenschr. 1991;133:S15-S18: [germană].

Li XS, Zheng WY, Lou SX şi colab. Efectul extractului de frunze de Ginkgo asupra funcţiei endoteliale vasculare la pacienţii cu nefropatie diabetică în stadiu incipient. Chin J Integr Med. 2009;15:26-29.

Pierre SV, Lesnik P, Moreau M, et al. Extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb-761 protejează endoteliul vascular expus la lipoproteinele oxidate de joasă densitate. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2008;54(suppl):OL1032- OL1042.

Bruchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P, et al. 1370 bei alteren patienten mit himleistungsschwache. Multizentrische doppelblindstudie des fachverbandes Deutscher Allegemeinaezte. Munch Med Wochenschr. 1991;133:S9-S14.

Meyer B. Studiu multicentric randomizat dublu-orb versus placebo al tratamentului tinitusului cu extract de Ginkgo biloba. Presse Med. 1986;15:1562-1564: [franceză].

Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP,

et al. Tratamentul tulburărilor de îmbătrânire cerebrală cu extract de Ginkgo biloba. Un studiu longitudinal multicentric dublu-orb faţă de un studiu placebo. Presse Med. 1986;15:1583-1587: [franceză].

Koltai M, Hosford D, Guinot P, et al. Factorul de activare a trombocitelor (PAF). O revizuire a efectelor sale, a antagoniştilor şi a posibilelor implicaţii clinice viitoare (Partea I). Droguri. 1991;42:9-29.

Koltai M, Hosford D, Guinot P, et al. PAF. O revizuire a efectelor sale, a antagoniştilor şi a posibilelor implicaţii clinice viitoare (Partea a II-a). Droguri. 1991;42:174-204.

Chen ZP, Sun J, Chen HX şi colab. Studii comparative de farmacocinetică şi biodisponibilitate ale quercetinei, kaempferolului şi izorhamnetinei după administrarea orală de extracte de Ginkgo biloba, complexe fosfolipide ale extractului de Ginkgo biloba şi dispersii solide de extract de Ginkgo biloba la şobolani. Fitoterapia. 2010;81:1045-1052.

Kennedy DO, Haskell CF, Mauri PL, et al. Efectele cognitive acute ale extractului standardizat de Ginkgo biloba complexat cu fosfatidilserina. Hum Psihofarma- col. 2007;22:199-210.

Haguenauer JP, Cantenot F, Koskas H, et al. Tratamentul tulburărilor de echilibru cu extract de Ginkgo biloba. Un studiu multicentric dublu-orb de droguri vs. placebo. Apăsaţi Med. 1986;15:1569-1572.

Vorberg G, Schmidt U, Schenk N. Wirksam- keit eines neuen Ginkgo biloba extraktes bei 100 patienten mit zerebraler insuffizienz. Herg Gefasse. 1989;9:936-941: [germană].

Eckmann F. Tratamentul insuficientei cerebrale cu extract de Ginkgo-biloba. Momentul apariţiei efectului într-un studiu dublu-orb cu 60 de pacienţi internaţi. Fortschr Med. 1990;108:557-560.

Wesnes K, Simmons D, Rook M, et al. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo al Tanakan în tratamentul deficienţei cognitive idiopatice la vârstnici. Hum Psihofarmacol. 1987;2:159-171.

Anadere I, Chmiel H, Witte S. Constatări hemoreologice la pacienţii cu accident vascular cerebral complet şi influenţa extractului de Ginkgo biloba. Clin Hemorheol. 1985;5:411-420.

Mashayekh A, Pham DL, Yousem DM,

et al. Efectele Ginkgo biloba asupra fluxului sanguin cerebral evaluate prin imagistica cantitativă de perfuzie MR: un studiu pilot. Neuroradiologie. 2011 Mar;53(3):185-191.

Gessner B, Voelp A, Klasser M. Studiul acţiunii pe termen lung a unui extract de Ginkgo biloba asupra vigilenţei şi performanţei mentale determinate prin intermediul măsurătorilor farmaco-EEG cantitative şi psihometrice. Arzneimittelforschung. 1985;35:1459-1465.

Hofferberth B. Efectul extractului de Ginkgo biloba asupra măsurătorilor neurofiziologice şi psihometrice la pacienţii cu sindrom cerebral organic. Un studiu dublu-orb împotriva placebo. Arzneimittel- forschung. 1989;39:918-922.

Subhan Z, Hindmarch I. Efectele psihofarmacologice ale extractului de Ginkgo biloba la voluntari normali sănătoşi. Int J Clin Pharmacol Res. 1984;4:89-93.

Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. Efectele dozelor acute de extract standardizat de ginkgo biloba asupra memoriei şi performanţei psihomotorii la voluntari. Phytother Res. 1999;13:408-415.

Hofferberth B. Eficacitatea Egb761 la pacienţii cu demenţă senilă de tip Alzheimer. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la diferite niveluri de investigaţie. Hum Psihofarmacol. 1994;9:215-222.

Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C,

et al. Efectele Ginkgo biloba în demenţă: revizuire sistematică şi meta-analiză. BMC Geriatr. 2010;10:14-26.

Shi C, Liu J, Wu F şi colab. Extract de Ginkgo biloba în boala Alzheimer: de la mecanismele de acţiune la practica medicală. Int J Mol Sci. 2010;11:107-123.

DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL şi colab. Ginkgo biloba pentru prevenirea demenţei: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2008;300:2253-2262.

Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, şi colab. Eficacitatea şi siguranţa unei formulări o dată pe zi a extractului de Ginkgo biloba EGb 761 în demenţa cu caracteristici neuropsihiatrice: un studiu controlat randomizat. Int J Geriatr Psihiatrie. noiembrie 2011;26(11):1186-1194.

Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS şi colab. Un studiu randomizat controlat cu placebo de Ginkgo biloba pentru prevenirea declinului cognitiv. Neurologie. 2008;70:1809-1817.

Wang BS, Wang H, Song YY şi colab. Eficacitatea extractului standardizat de ginkgo biloba asupra simptomelor cognitive ale demenţei cu un tratament de şase luni: o meta-analiză cu efect aleator bivariat. Farmacopsihiatrie. 2010;43:86-91.

Kanowski S, Hermann WM, Stephan K,

et al. Dovada eficacităţii extractului special de Ginkgo biloba EGb 761 la pacienţii ambulatori care suferă de demenţă degenerativă primară uşoară până la moderată de tip Alzheimer sau demenţă multi-infarct. Fitomedicina. 1997;4:3-13.

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. Un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat al unui extract de Ginkgo biloba pentru demenţă. Grupul de studiu EGb din America de Nord. JAMA. 1997;278:1327-1332.

Wettstein A. Inhibitori de colinesterază şi extracte de Ginkgo — sunt ei comparabili în tratamentul demenţei? Comparaţie dintre studiile de eficacitate controlate cu placebo publicate, cu o durată de cel puţin şase luni. Fitomedicina. 2000;6:393-401.

Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. Eficacitatea Ginkgo biloba asupra funcţiei cognitive în boala Alzheimer. Arch Neurol. 1998;55:1409-1415.

Meyer B. Un studiu multicentric randomizat dublu-orb al extractului de Ginkgo biloba versus placebo în tratamentul tinitusului. În: Funfgeld EW, Rokan, eds. (Ginkgo biloba) - rezultate recente în farmacologie şi clinică. New York: Springer-Verlag; 1988:245-250.

Coles RRA. Testul unui extract de Ginkgo biloba (EGB) pentru tinitus şi pierderea auzului. Clin Otolaryngol. 1988;13:501-504.

Holgers KM, Axelsson A, Pringle I. Extract de Ginkgo biloba pentru tratamentul tinitusului. Audiologie. 1994;33:85-92.

Drew S, Davies E. Eficacitatea Ginkgo biloba în tratarea tinitusului: studiu dublu orb, controlat cu placebo. BMJ. 2001;332:73-75.

Bascher V, Steinert W. Diagnosticul diferenţial al surdităţii subite şi terapia cu infuzii în doze mari de extract de Ginkgo biloba. În: Clausen CF, Kirtane MV, Schlitter K, eds. Vertij, greaţă, tinitus şi hipoacuzie în tulburările metabolice. Amsterdam: Elsevier Science; 1988:575-582.

Fukaya H, Kanno H. Studii experimentale ale efectului protector al extractului de ginkgo biloba (GBE) asupra toxicităţii induse de cisplatină la şobolani. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1999;102:907-917: [Japoneză].

Lanthony P, Cosson JP. Cursul vederii culorilor în retinopatia diabetică precoce tratată cu extract de Ginkgo biloba. Un studiu preliminar dublu-orb versus placebo. J Fr Ophtalmol. 1988;11:671-674: [franceză].

De Felice M, Gallo P, Masotti G. Terapia curentă a bolii arteriale obstructive periferice. Abordarea nechirurgicală. Angiologie. 1990;41:1-11.

Ernst E. Pentoxifilină pentru claudicaţia intermitentă. O revizuire critică. Angiologie. 1994;45:339-345.

Schneider B. Extract de Ginkgo biloba în bolile arteriale periferice. Meta-analiză a studiilor clinice controlate. Arzneimit- telforschung. 1992;42:428-436: [germană].

Thomson GJ, Vohra RK, Carr MH şi colab. Un studiu clinic cu extract de Ginkgo biloba la pacienţii cu claudicaţie intermitentă. Int Angiol. 1990;9:75-78.

Saudreau F, Serise JM, Pillet J, et al. Eficacitatea extractului de Ginkgo biloba în tratamentul arteriopatiilor cronice obliterante ale membrelor inferioare în stadiul III al clasificării Fontaine. J Mal Vasc. 1989;14:177-182.

Rudofsky VG. Efectul extractului de Ginkgo biloba în boala ocluzivă arterială. Studiu încrucişat randomizat controlat cu placebo. Fortschr Med. 1987;105:397-400: [germană].

Bauer U. Extract de Ginkgo biloba în tratamentul arteriopatiei membrelor inferioare. Un proces de 65 de săptămâni. Presse Med. 1986;15:1546-1549.

Bauer U. Studiu clinic randomizat dublu-orb de 6 luni cu extract de Ginkgo biloba versus placebo în două grupuri paralele la pacienţi care suferă de insuficienţă arterială periferică. Arzneimittelforschung. 1984;34:716-721.

Pittler MH, Ernst E. Extract de Ginkgo biloba pentru tratamentul claudicaţiei intermitente: o meta-analiză a studiilor randomizate. Am J Med. 2000;108:276-281.

Jacobs BP, Browner WS. Ginkgo biloba: o fosilă vie. Am J Med. 2000;108:341-342.

Nicolai SP, Gerardu VC, Kruidenier LM, et al. Din biblioteca Cochrane: Ginkgo biloba pentru claudicaţia intermitentă. Vasa. 2010;39:153-158.

Sikora R, Sohn M, Deutz FJ şi colab. Extract de Ginkgo biloba în terapia disfuncţiei erectile. J Urol. 1989;141:188A.

Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba pentru disfuncţia sexuală indusă de antidepresive. J Sex Conjugal Ther. 1998;24:139-143.

Cohen AJ, Bartilik BD. Ginkgo biloba pentru disfuncţia sexuală indusă de medicamente. San Diego, CA: Prezentat la reuniunea anuală a Asociaţiei Americane de Psihiatrie; 17-22 mai 1997.

Meston CM, Rellini AH, Telch MJ. Efectele pe termen scurt şi lung ale extractului de Ginkgo biloba asupra disfuncţiei sexuale la femei. Comportamentul sexual al arcului. 2008;37:530-547.

Tamborini A, Taurelle R. Valoarea extractului standardizat de Ginkgo biloba (Egb 761) în managementul simptomelor congestive ale sindromului premenstrual. Rev Fr Gynecol Obstet. 1993;88:447-457: [franceză].

Schubert H, Halama P. Episodul depresiv care nu răspunde în primul rând la terapie la pacienţii vârstnici. Eficacitatea Ginkgo biloba (Egb 761) în combinaţie cu antidepresive. Geriatr Forsch. 1993;3:45-53.

Li M, Yang B, Yu H şi colab. Observarea clinică a efectului terapeutic al lichiorului oral concentrat din frunze de ginkgo asupra astmului bronşic. Chinese J Integra Med. 1997;3:264-267.

Muir AH, Robb R, McLaren M şi colab. Utilizarea Ginkgo biloba în boala Raynaud: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Vasc Med. 2002;7:265-267.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Monografii ale OMS despre plante medicinale selectate. Vol. 1. Geneva: Organizaţia Mondială a Sănătăţii; 1999:154-167.

Roncin JP, Schwartz F, D'Arbigny P. EGb 761 în controlul bolii acute de munte şi reactivitatea vasculară la expunerea la frig. Aviat Space Environ Med. 1996;67:445-452.

Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Efectul coenzimei Q10 şi Ginkgo biloba asupra dozei de warfarină la pacienţii stabili, pe termen lung trataţi cu warfarină. Un studiu randomizat, dublu orb, cu placebo-încrucişare. Tromb Haemost. 2002;87:1075-1076.

os KM. Interacţiunea potenţială a frunzei de Ginkgo biloba cu medicamentele antiplachetare sau anticoagulante: care sunt dovezile? Mol Nutr Food Res. 2008;52:764-771.

Becker LE, Skipworth GB. Dermatită, stomatită şi proctită din arborele de ginkgo. JAMA. 1975;231:1162-1163.

Hausen BM. Capacitatea de sensibilizare a acizilor ginkgolici la cobai. Am J Contact Dermat. 1998;9:146-148.

CAPITOLUL 94

Glucozamină

Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Glucozamina este o moleculă simplă, fabricată în organism din glucoză şi o amină. Unul dintre rolurile fiziologice primare ale glucozaminei este în articulaţii, unde stimulează producerea de glicozaminoglicani (GAG), componente structurale cheie ale cartilajului. Glucozamina favorizează, de asemenea, încorporarea sulfului în cartilaj. Datorită acestui efect, se consideră că sulfatul de glucozamină (GS) este cea mai bună sursă de glucozamină (Figura 94-1).

Pe măsură ce unii oameni îmbătrânesc, se pare că îşi pierd capacitatea de a produce niveluri suficiente de glucozamină. Rezultatul este că sinteza GAG-urilor nu ţine pasul cu degradarea. Incapacitatea de a produce glucozamină într-o rată adecvată a fost sugerată a fi factorul major care duce la osteoartrita (OA).

Nu există surse alimentare de glucozamină. Sursele disponibile comercial de glucozamină sunt derivate din chitină - exoscheletul creveţilor, homarilor şi crabilor.

P FORMULE DISPONIBILE

Glucozamina este disponibilă comercial ca GS, clorhidrat de glucozamină şi A-acetilglucozamină (NAG). GS, singura formă de glucozamină care a făcut obiectul a peste 300 de investigaţii ştiinţifice şi a peste 20 de studii dublu-orb, este forma preferată. GS a fost, de asemenea, folosit de milioane de oameni din întreaga lume şi este înregistrat ca ajutor în OA în 70 de ţări.

Când autorii sau producătorii discută despre clorhidrat de glucozamină sau NAG, ei citează adesea referinţe ale studiilor clinice care au folosit GS sau combinaţia de acid clorhidric de glucozamină (HCl) şi sulfat de condroitină. Pe baza dovezilor clinice disponibile în prezent, se pare că numai GS oferă eficacitate clinică dovedită atunci când este administrat ca agent

izolat (numeroase studii au arătat că combinaţia de glucozamină HCl şi sulfat de condroitină este eficientă). Nu pare să conteze însă dacă GS este stabilizat fie cu sodiu, fie cu potasiu.1

p SULFAT DE GLUCOSAMINA VERSUS W-ACETILGLUCOSAMINA

NAG diferă de GS prin faptul că, în loc de o moleculă de sulf, NAG are ataşată o parte dintr-o moleculă de acid acetic. GS şi NAG sunt molecule diferite şi par a fi manipulate de organism în mod diferit. Companiile care comercializează NAG susţin că această formă este mai bine absorbită, mai stabilă şi mai bine utilizată decât GS. Aceste afirmaţii sunt fără suport în literatura ştiinţifică. Studii umane detaliate privind absorbţia, distribuţia şi eliminarea GS administrate pe cale orală arată o rată de absorbţie de până la 98% şi că, odată absorbită, este apoi distribuită în primul rând în ţesuturile articulare, unde este încorporată în matricea ţesutului conjunctiv a cartilajelor, ligamentelor şi tendoanelor.2,3 În plus, există studii clinice impresionante pe mii de pacienţi. În contrast, singurul studiu clinic cu NAG utilizat a fost ca un polimer care nu este încă disponibil comercial.4 Se crede că polimerizarea este necesară din cauza disponibilităţii orale slabe a NAG nelegat.

O dovadă suplimentară a superiorităţii GS faţă de NAG este oferită de studiile pe animale de laborator. Mai multe studii au demonstrat că absorbţia şi utilizarea glucozaminei sunt de cel puţin două ori mai mari decât NAG.5-16 Cercetătorii au concluzionat că glucozamina a fost un precursor mai eficient al hexozaminei macromoleculare (GAG) decât NAG. Este posibil ca NAG să nu pătrundă în membranele celulare şi, ca urmare, este

indisponibil pentru încorporare în glicoproteine şi mucopolizaharide.7 Organismul foloseşte de preferinţă GS mai degrabă decât NAG. Această preferinţă apare în mare parte datorită proceselor active care îmbunătăţesc absorbţia GS în intestine.17

Absorbţia NAG de către oameni este slabă din mai multe motive:

NAG este digerat rapid de bacteriile intestinale.

NAG se leagă de lectinele dietetice din intestin, rezultând o lectin-

complex NAG, care este excretat în fecale.

Un procent mare de NAG este metabolizat de celulele intestinale.

Pe lângă problema absorbţiei, mai multe studii au arătat că ţesutul articular nu poate folosi NAG la fel de bine ca şi glucozamina.6,7 Aceste probleme de absorbţie şi utilizare sugerează că este foarte puţin probabil ca NAG să posede acelaşi tip de proprietăţi antiartritice şi antiinflamatorii pe care s-a demonstrat că le posedă GS.

P SULFAT DE GLUCOSAMINĂ VERSUS CLORURĂ DE HIDROGEN DE GLUCOSAMINĂ

Cercetările au arătat că sulful este o componentă extrem de importantă în efectul terapeutic al GS, iar înlocuirea lui este probabil să scadă eficacitatea glucozaminei suplimentare.18 Sulful este un nutrient esenţial pentru ţesutul articular, unde funcţionează în stabilizarea

matricei țesutului conjunctiv a cartilajelor, tendoanelor și ligamentelor. Chiar și oamenii sănătoși au niveluri scăzute de sulfat seric (0,3 până la 0,4 mM) și de sulf sinovial, dar în OA aceste concentrații sunt și mai mici. Încă din anii 1930, cercetătorii au demonstrat că persoanele cu artrită aveau în mod obișnuit deficit de acest nutrient esențial.19,20 Restabilirea nivelurilor de sulf a adus beneficii semnificative acestor pacienți.19 Pe lângă faptul că sulful joacă un rol critic în fabricarea de GAG cum ar fi sulfatul de condroitină și sulfatul de keratan, s-a demonstrat că sulful inhibă diferitele enzime care inhibă, de ex. colagenază, elastaze și hialuronidază).18,21

Deoarece unul dintre efectele principale ale GS este de a promova fabricarea GAG-urilor, o lipsă a fragmentului de sulf poate însemna mai puțină sinteză de GAG atunci când este utilizată glucozamină HCI. Prin urmare, este puțin probabil ca glucozamină HCI să arate aceleași rezultate clinice excelente obținute cu GS, deoarece îi lipsește acest element critic.

Rezultatele studiilor dublu-orb au indicat că glucozamină HCl ar putea să nu fie mai eficientă decât un placebo în ameliorarea OA. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, de 10 săptămâni, a examinat efectele glucozaminei HCl la pacienții cu OA a genunchiului.22 Pacienții au primit fie 500 mg glucozamină HCl, fie un placebo de trei ori pe zi. Patruzeci și cinci de pacienți au primit glucozamină HCI, în timp ce 53 au primit placebo. Rezultatele au indicat că 49% dintre pacienții care au primit glucozamină HCI au simțit că s-au îmbunătățit, comparativ cu 45% din grupul placebo, care au spus că s-au simțit îmbunătățiți. Cu toate acestea, diferența dintre cele două grupuri nu a fost semnificativă statistic. Ceea ce aceste rezultate pun sub semnul întrebării este viabilitatea glucozaminei HCl ca formă eficientă de glucozamină. Din păcate, mai multe studii mari, bine mediatizate, au folosit această formă. De exemplu, studiul Glucozamină/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) a implicat 1583 de pacienți cu OA simptomatică a genunchiului.23 Pacienții au fost randomizați să primească 1500 mg de glucozamină pe zi, 1200 mg de sulfat de condroitin pe zi, atât glucozamină, cât și sulfat de condroitină (aceleași doze de celecoxib sau un singur grup de celecoxib20). timp de 24 de săptămâni. Vârsta medie a pacienților a fost de 59 de ani, iar 64% erau femei. În general, glucozamina și sulfatul de condroitină nu au fost semnificativ mai bune decât placebo în reducerea durerii de genunchi cu 20%. Comparativ cu rata de răspuns la placebo (60,1%), rata de răspuns la glucozamină a fost cu 3,9% mai mare, rata de răspuns la sulfatul de condroitină a fost cu 5,3% mai mare, iar rata de răspuns la tratamentul combinat a fost cu 6,5% mai mare. Rata de răspuns în grupul de control cu celecoxib a fost cu 10,0% mai mare decât cea din grupul de control placebo. Pentru pacienții cu durere moderată până la severă la momentul inițial, rata răspunsului a fost semnificativ mai mare cu terapia combinată decât cu placebo (79,2% față de 54,3%).

Într-o analiză a subiecților GAIT cu o confirmare radiografică a OA, șansele de a obține o reducere cu 20% a scorului de durere Western Ontario și McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), în comparație cu placebo, au fost celecoxib: 1,21, glucozamină: 1,16, combinația de glucozamină/sulfat de condroitin3 și condroitin3 sulfat: 0,69. Aceste rate nu au fost semnificative statistic.24,25

p APLICAȚII CLINICE

Utilizarea principală pentru GS este în tratamentul OA. Această aplicaţie are un sprijin semnificativ în literatura medicală, deoarece numeroase studii dublu-orb au arătat că GS produce rezultate mult mai bune în comparaţie cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), placebo sau acetaminofen în ameliorarea durerii şi inflamaţiei OA26'30. funcţia articulaţiei sau markeri care arată îmbunătăţirea structurii cartilajului. De obicei, avantajele GS faţă de aceste alte tratamente au fost observate după 2 până la 4 săptămâni de utilizare, dar există unele dovezi că cu cât este utilizat mai mult timp GS, cu atât beneficiul terapeutic este mai mare.

Nu toate studiile au arătat rezultate pozitive clare, deoarece există câteva care nu au arătat un beneficiu mai mare pentru GS faţă de placebo în îmbunătăţirea scorurilor simptomelor.31-36 Cu toate acestea, trebuie reţinut că răspunsul placebo în OA este destul de mare şi poate confunda adevăratul beneficiu al GS şi al altor abordări ale OA. Din fericire, au existat mai multe studii care au arătat îmbunătăţiri obiective (discutate în paragrafele imediat următoare).

Cele mai lungi două studii controlate cu placebo au avut o durată de 3 ani. Rezultatele acestor studii au arătat, în mod destul de convingător, că GS a încetinit progresia OA şi în multe cazuri a produs regresia bolii, aşa cum s-a observat prin îmbunătăţirile radiologice, şi a redus semnificativ incidenţa înlocuirii totale a articulaţiilor chiar şi după 5 ani de la întreruperea GS.36'39.

În primul studiu pe termen lung, 212 pacienţi cu OA la genunchi au primit aleatoriu 1500 mg GS oral sau placebo o dată pe zi timp de 3 ani. Radiografiile anteroposterioare cu greutate ale fiecărui genunchi în extensie totală au fost efectuate la înscriere şi după 1 şi 3 ani. Lăţimea medie a spaţiului articular a compartimentului medial al articulaţiei tibiofemurale a fost evaluată prin analiză digitală a imaginii, în timp ce lăţimea minimă a spaţiului articular (adică, în punctul cel mai îngust) a fost măsurată prin inspecţie vizuală cu o lentilă de mărire. Simptomele au fost marcate de indicele WOMAC OA. Cei 106 pacienţi trataţi cu placebo au avut o îngustare progresivă a spaţiului articular, cu o pierdere medie a spaţiului articular după 3 ani de -0,31 mm. Nu a avut loc o pierdere semnificativă a spaţiului articular la cei 106 pacienţi cu GS (-0,06 mm). Rezultate similare au fost raportate cu îngustarea minimă a spaţiului articular. După cum a fost evaluat prin scorurile WOMAC, simptomele s-au înrăutăţit uşor la pacienţii cărora li sa administrat placebo, în comparaţie cu îmbunătăţirea clinică observată în grupul care a primit GS.

Pentru a investiga relaţia dintre severitatea radiografică iniţială a OA a genunchiului şi importanţa îngustării pe termen lung a spaţiului articular mai detaliat, a fost efectuată o subanaliză a datelor din studiul de 3 ani.40 Măsurătorile lăţimii medii a spaţiului articular, evaluate printr-o metodă asistată de computer, au fost efectuate la linia iniţială şi după 3 ani de radiografie anterioară şi anterioară. Cei care au primit GS au demonstrat o tendinţă de reducere semnificativă a îngustarii spaţiului articular la pacienţii din cea mai înaltă cuartilă a lăţimii medii a spaţiului articular (> 6,2 mm). La aceşti pacienţi, o îngustare a spaţiului articular de 14,9% a apărut în grupul placebo după 3 ani, în timp ce pacienţii din grupul GS au prezentat doar o îngustare de 6%.

Din 414 de participanţi randomizati în cele două studii pe termen lung, 319 au fost femei în postmenopauză. Într-o analiză de subgrup, după 3 ani, participanţii în postmenopauză din grupul GS nu au prezentat nicio îngustare a spaţiului articular, în timp ce participanţii din grupul placebo au experimentat o îngustare de -0,33 mm. Modificările procentuale după 3 ani în indicele WOMAC au arătat o îmbunătăţire în grupul GS (-14,1%) şi o tendinţă de agravare în grupul placebo (5,4%). Aceste rezultate au indicat că femeile aflate în postmenopauză ar putea răspunde în special la GS.36

O perspectivă suplimentară asupra cine ar putea răspunde cel mai bine la GS a fost oferită într-o altă analiză din acest studiu de 3 ani care a examinat capacitatea GS de a îmbunătăţi un marker biochimic al degradării colagenului de tip II (CTX-II).41 La momentul iniţial, cei 212 pacienţi aveau o concentraţie medie de CTX-II urinară de 222,4 ng/mmol creatinine. Aceasta a fost semnificativ peste nivelurile CTX-II măsurate în probele de urină de la 415 martori sănătoşi (169,1 ng/mmol). Deşi nu a existat o diferenţă semnificativă în răspunsul CTX-II în grupul placebo şi grupul tratat cu glucozamină, cei cu turnover mare a cartilajului au prezentat o scădere semnificativă a CTX-II după un tratament cu glucozamină de 12 luni.

Grupul cu concentraţii de CTX-II peste media normală plus 1 abatere standard a scăzut cu 15,5% după terapie de 12 luni. Modificarea CTX-II la aceşti pacienţi s-a corelat cu modificarea lăţimii medii a spaţiului articular observată după 36 de luni. Nivelurile iniţiale crescute ale CTX-II în grupul placebo au fost asociate cu o înrăutăţire a indicelui WOMAC. Aceste date au indicat că măsurarea fragmentelor de telopeptidă C de colagen urinar de tip II a permis identificarea pacienţilor cu turnover mare a cartilajului, care păreau a fi cel mai sensibil la terapia GS.

În al doilea studiu, 202 pacienţi cu OA la genunchi au fost randomizaţi pentru a primi GS oral (1500 mg o dată pe zi) sau placebo. Modificările în lăţimea minimă a spaţiului articular radiografic tomografic computerizat au fost măsurate în compartimentul medial al articulaţiei tibiofemurale, iar simptomele au fost evaluate folosind Lequesne (un indice de severitate al osteoartritei) şi WOMAC. Deşi simptomele s-au îmbunătăţit mai semnificativ în grupul GS, rezultatul cel mai elocvent a fost faptul că îngustarea progresivă a spaţiului articular cu utilizarea placebo a fost de -0,19 mm după 3 ani, în timp ce nu a existat nicio modificare medie cu utilizarea GS (o creştere de 0,04 mm a fost media).38

Un alt studiu a încercat să determine modificări ale nivelurilor proteinei matricei oligomerică a cartilajului seric (COMP) şi c-telopeptidei urinare a CTX-II ca markeri pentru turnover-ul cartilajului la pacienţii cu OA a genunchiului, ca răspuns la antrenamentul de forţă musculară în combinaţie cu tratamentul cu glucozamină, ibuprofen sau placebo. Toate cele trei grupuri şi-au crescut forţa musculară după 12 săptămâni de antrenament de forţă. Reducerea glucozaminei a COMP seric a fost semnificativă statistic în comparaţie cu

atât placebo, cât şi ibuprofen; reducerea medie cu glucozamină a fost de 13% faţă de placebo şi de 17% faţă de ibuprofen. Acest lucru a sugerat un efect al glucozaminei asupra răspunsului cartilajului OA la o perioadă de încărcare articulară la oamenii cu OA la genunchi. Nu a fost observat niciun efect asupra CTX-II.42

Mai multe studii directe, dublu-orb, au arătat, de asemenea, că GS a produs rezultate mult mai bune în comparaţie cu AINS şi analgezice în ameliorarea durerii şi a inflamaţiei OA, în ciuda faptului că GS a prezentat puţin efect antiinflamator direct şi nici un efect analgezic sau analgezic direct43-47. poate promova de fapt procesul bolii, GS pare să abordeze cauza OA. Prin promovarea sintezei cartilajului, tratând astfel rădăcina problemei, GS nu numai că ameliorează simptomele, ci şi ajută organismul să repare articulaţiile deteriorate. Efectul clinic este impresionant, mai ales când se ia în considerare siguranţa glucozaminei şi lipsa efectelor secundare.

Într-unul dintre studiile comparative anterioare în care GS (1500 mg/zi) a fost comparat cu ibuprofen (1200 mg/zi), scorurile durerii au scăzut mai rapid în primele 2 săptămâni în grupul cu ibuprofen. Cu toate acestea, până în săptămâna 4, grupul care a primit GS a cunoscut o îmbunătăţire semnificativ mai bună decât grupul cu ibuprofen.43 Medicii au evaluat răspunsul general ca fiind bun la 44% dintre pacienţii trataţi cu GS, comparativ cu doar 15% din grupul cu ibuprofen.

Studii suplimentare concepute pentru a evalua în continuare eficacitatea comparativă a GS faţă de AINS au furnizat dovezi şi mai bune.44'46,48 Un studiu a constat din 200 de subiecţi cu OA a genunchiului cărora li sa administrat fie GS (500 mg de trei ori pe zi) fie ibuprofen (400 mg de trei ori pe zi) timp de 4 săptămâni.44 Cu toate acestea, până la sfârşitul celei de-a doua săptămâni, grupul care a luat GS a avut rezultate la fel de bune ca şi cei din grupul cu ibuprofen, cu o excepţie majoră - deşi rata efectelor secundare cu glucozamină a fost uşoară şi a afectat doar 6% din grup, ibuprofenul a produs efecte secundare mai semnificative mult mai frecvent, cu 35% din grup care le-a experimentat.

Într-un alt studiu, 329 de pacienţi au primit 1500 mg GS, 20 mg piroxicam, ambii compuşi, sau un placebo timp de 90 de zile.45 Principala variabilă de eficacitate a fost reprezentată de indicele Lequesne, o metodă standard de evaluare a activităţii bolii. După cum se poate observa în Figura 94-2, rezultatele studiului au fost izbitor în favoarea numai GS.

Aceste rezultate impresionante cu GS au fost obţinute fără efecte secundare. Pacienţii trataţi cu GS au avut mai puţine reacţii adverse decât placebo şi nicio abandon. (Tabelul 94-1 furnizează efectele secundare şi valorile abandonului dintre cele patru grupuri.)

TABELUL 94-1 Efecte secundare şi abandonuri de la glucozamină în comparaţie cu piroxicam şi placebo

TABELUL 94-2 Rezultate dintr-un studiu dublu-orb

de sulfat de glucozamină versus ibuprofen

TIME GLUCOSAMINA SULFAT IBUPROFEN

Dureri de genunchi (scor mediu)

Sulfat de glucozamină Ibuprofen

ÎMBUNĂTĂȚIRE CLINICĂ DUPĂ 4 DUPĂ 6 DUPĂ 4 DUPĂ 6

Date de la Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, et al. Eficacitatea şi siguranţa sulfatului de glucozamină faţă de ibuprofen la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului. Arzneimittelforschung 1998;48:469-474.

Într-un alt studiu asupra OA a genunchiului (Tabelul 94-2), GS a arătat o ameliorare simptomatică comparabilă, dar a fost mai bine tolerată şi a produs beneficii reziduale după întreruperea tratamentului.46

Un alt studiu a arătat un avantaj evident al GS faţă de ibuprofen la pacienţii diagnosticaţi cu OA articulaţiei temporomandibulare (ATM). În studiul dublu-orb, 40 de femei şi 5 bărbaţi au primit fie GS (500 mg) fie ibuprofen (400 mg) de trei ori pe zi timp de 90 de zile. Cincisprezece pacienţi care au luat GS (71%) şi 11 care au luat ibuprofen (61%) s-au îmbunătăţit, răspunsul clinic pozitiv fiind considerat o scădere cu 20% a durerii şi funcţiei ATM. Comparaţia între grupuri a arătat că pacienţii care au luat GS au avut o scădere semnificativ mai mare a durerii TMJ cu funcţia, efectul durerii şi acetaminofenul utilizat între zilele 90 şi 120, comparativ cu pacienţii care au luat ibuprofen.48

Pe lângă faptul că a arătat beneficii în studiile dublu-orb, GS oral s-a dovedit că oferă beneficii semnificative într-un studiu deschis care a implicat 252 de medici şi 1506 pacienţi din Portugalia.49 Acest studiu amplu a furnizat informaţii clinice valoroase despre utilizarea adecvată a GS. Pacienţii au primit 500 mg de GS de trei ori pe zi pe o perioadă medie de 50 de zile. Simptomele durerii în repaus, în picioare şi în timpul exerciţiilor fizice, precum şi mişcările active şi pasive limitate, toate s-au îmbunătăţit constant pe parcursul perioadei de tratament. Eficacitatea terapeutică obiectivă a fost evaluată de medici drept „bună" la 59% dintre pacienţi şi „suficientă" în alţi 36%. Deşi nu este un studiu controlat, o rată de răspuns de 95% este impresionantă. Rezultatele cu GS au fost evaluate atât de medici, cât şi de pacienţi ca fiind semnificativ mai bune decât cele obţinute cu tratamentul anterior, inclusiv AINS, terapie cu vitamine şi extracte de cartilaj. GS a produs beneficii bune la o parte semnificativă a pacienţilor care nu au răspuns la niciun alt tratament medical.

În studiu, obezitatea a fost asociată cu o schimbare semnificativă de la bun la corect. Această constatare poate indica faptul că ar putea fi necesare doze mai mari pentru persoanele obeze sau că glucozamina orală nu este suficientă pentru a contracara stresul suplimentar al obezității asupra articulațiilor. Pacienții cu ulcer peptic și persoanele care iau diuretice au fost, de asemenea, asociate cu o schimbare de la bună la suficientă în eficacitate, precum și cu toleranță. Persoanele cu ulcer peptic ar trebui să ia GS cu alimente. Persoanele care iau diuretice ar putea avea nevoie să crească doza pentru a compensa eficacitatea redusă. Îmbunătățirea cu glucozamină a durat 6 până la 12 săptămâni după terminarea tratamentului.

P UTILIZAȚI LA ATLETI ȘI CA MĂSURĂ PREVENTIVĂ

GS poate avea un rol ca măsură preventivă împotriva dezvoltării OA, în special la sportivii supuși la efort articular, precum și un ajutor pentru recuperarea după leziuni articulare acute minore (adică, entorse și tulpini). Un studiu a investigat acțiunea condroprotectoare a GS asupra cartilajului articular la sportivi, nivelurile de biomarkeri pentru CTX-II și sinteza colagenului de tip II (CPII) în comparație între jucătorii de fotbal și controalele non-atleți înainte și după administrarea GS sau placebo. Nivelurile de CTX-II și CPII au fost substanțial crescute la jucătorii de fotbal în comparație cu cei de la martori, ceea ce indică faptul că metabolismul cartilajului (CTX-II și CPII) a fost crescut la jucătorii de fotbal. Administrarea GS (1,5 și 3 g/zi timp de 3 luni) a scăzut semnificativ nivelul CTX-II; cu toate acestea, efectul a dispărut după retragerea administrării. În schimb, administrarea GS nu a afectat în mod esențial nivelul crescut de CPII. În plus, deteriorarea cartilajului a fost evaluată folosind raportul CTX-II/CPII. Raportul la jucătorii de fotbal a fost semnificativ mai mare decât cel la control, ceea ce sugerează că CTX-II a fost relativ îmbunătățit în comparație cu CPII la jucătorii de fotbal decât la studenții de control. De o importanță extraordinară, raportul a fost redus prin administrarea de glucozamină, dar a revenit la nivelul preadministrare după ce s-a încheiat suplimentarea cu GS. Împreună, aceste observații sugerează că glucozamina este de așteptat să exercite o acțiune condroprotectoare la sportivi (jucători de fotbal) prin prevenirea CTX-II, dar menținând CPII, deși efectul este tranzitoriu și dispare după oprirea utilizării.51

Într-un studiu menit să examineze efectele a 4 săptămâni de administrare de glucozamină asupra capacității funcționale și a gradului de intensitate a durerii la sportivii de sex masculin competițional după o leziune acută la genunchi, 106 pacienți cu o leziune acută la genunchi au fost randomizați fie să ia GS (1500 mg/zi) fie un placebo pentru 28 de zile. scorurile de intensitate pentru odihnă și mers și gradul de umflare a genunchiului la evaluarea de 7, 14, 21 și 28 de zile. Nu a existat o diferență semnificativă între flexibilitatea pasivă a genunchiului la evaluarea de 7, 14 și 21 de zile, dar după 28 de zile de tratament, pacienții din grupul cu glucozamină au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a flexiei și extensiei genunchiului în comparație cu grupul placebo. Aceste rezultate au arătat beneficii modeste și sugerează utilizarea, dar cu siguranță ar trebui utilizate măsuri suplimentare pentru a accelera recuperarea.

P DOZARE

Doza standard pentru GS este de 1500 mg/zi. Poate fi administrat ca doză unică sau divizată cu eficienţă egală. Persoanele obeze pot avea nevoie de doze mai mari pe baza greutăţii corporale (de exemplu, 20 mg/kg greutate corporală zilnic). Persoanele care iau diuretice ar putea avea nevoie, de asemenea, să ia doze mai mari. Sportivii sau persoanele care îşi supun articulaţiile la o uzură mai mare ar putea avea nevoie să crească doza la 3000 mg pentru a menţine sinteza pozitivă a cartilajului.

P EFECTE SECUNDARE ŞI TOXICITATE

GS are un record de siguranţă excelent în studiile pe animale şi pe oameni. Pe baza acestor studii, mulţi experţi au recomandat ca GS „să fie considerat un medicament de elecţie pentru tratamentul oral prelungit al afecţiunilor reumatice". Efectele secundare, atunci când apar, sunt în general limitate la simptome gastrointestinale uşoare până la moderate, inclusiv tulburări de stomac, arsuri la stomac, diaree, greaţă şi indigestie. Dacă apar aceste simptome, GS trebuie luat în timpul meselor.

În ceea ce priveşte persoanele care sunt „sensibile la sulf", trebuie făcută o distincţie importantă. Când pacienţii raportează că sunt alergici la sulf, ceea ce înseamnă de obicei este că sunt alergici la aşa-numitele medicamente sulfatice sau aditivi alimentari care conţin sulfiţi. Este imposibil să fii alergic la sulf, deoarece sulful este un mineral esenţial. Forma sulfat de sulf este prezentă în sângele uman. Pe scurt, GS este extrem de bine tolerat şi nu au fost raportate reacţii alergice.

S-a exprimat îngrijorarea că glucozamina poate influenţa secreţia sau acţiunea insulinei, sau ambele, pe baza în primul rând pe studiile in vitro cu concentraţii de glucozamină care nu pot fi atinse cu suplimentarea orală sau la dozele recomandate. Studiile detaliate pe oameni au arătat că GS nu a avut niciun impact asupra secreţiei sau acţiunii insulinei nici la subiecţii sănătoşi, la cei cu diabet de tip 2 sau la cei cu rezistenţă la insulină.50,53'55 Studiile pe termen lung cu GS au produs de fapt o scădere nesemnificativă a concentraţiilor de glucoză din sânge la jeun la toate grupurile de subiecţi.55

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

GS poate potenţa efectul warfarinei (Coumadin). Baza de date privind reacţiile adverse la medicamente a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii a documentat 21 de rapoarte spontane de creştere a raportului internaţional normalizat asociat cu consumul de glucozamină, dintre care 17 s-au rezolvat când glucozamina a fost oprită. Există şi două rapoarte de caz suplimentare. Având în vedere utilizarea pe scară largă a GS, nu pare a fi o preocupare semnificativă. Cu toate acestea, utilizarea warfarinei şi a glucozaminei poate duce la un raport internaţional normalizat crescut, iar medicii ar trebui să monitorizeze în consecinţă.56

REFERINȚE

Wangroongsub Y, Tanavalee A, Wilai- ratana V, et al. Rezultate clinice comparabile între sulfat de glucozamină-clorură de potasiu şi sulfat de glucozamină clorură de sodiu la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului uşoară şi moderată: un studiu randomizat, dublu-orb. J Med Asoc Thai. 2010;93:805-811.

Setnikar I, Palumbo R, Canali S, et al. Farmacocinetica glucozaminei la om. Arzneimittelforschung. 1993;43:1109-1113.

Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. Farmacocinetica glucozaminei la câine şi la om. Arzneimittelforschung. 1986;36:729-735.

Rubin BR, Talent JM, Kongtawelert P, şi colab. N-acetil-D-glucozamină polimerică orală şi osteoartrita. J

Am Osteopat Asoc. 2001;101: 339-344.

Setnikar I. Proprietăţile antireactive ale medicamentelor „condroprotectoare". Int J Tissue React. 1992;14:253-261.

Karzel K, Domenjoz R. Efectul derivaţilor de hexozamină şi al derivaţilor acidului uronic asupra metabolismului glicozaminoglicanilor culturilor de fibroblaste. Farmacologie. 1971;5:337-345.

Vidal y Plana RR, Bizzarri D, Rovati AL. Farmacologia cartilajului articular. I. Studii in vitro asupra glucozaminei şi antiinflamatoarelor nesteroidiene. Pharmacol Res Commun. 1978;10:557-569.

Capps JC, Shertlar MR, Bradford RH. Metabolismul hexozaminei. II. Efectul insulinei şi florizinei asupra absorbţiei şi metabolismului, in vivo, a D-glucozaminei şi N-acetil-D-glucozaminei la şobolan. Biochim Biophys Acta. 1966;127: 205-212.

Capps JC, Shetlar MR, Bradford RH. Metabolismul hexozaminei. I. Absorbţia şi metabolismul, in vivo, a D-glucozaminei şi N-acetil-D-glucozaminei administrate oral la şobolan. Biochim Biophys Acta. 1966;127:194-204.

Shetlar MR, Capps JC, Hern DL. Încorporarea glucozaminei radioactive în proteinele serice ale şobolanilor şi iepurilor intacte. Biochim Biophys Acta. 1964;83:93-101.

Richmond JE. Studii asupra metabolismului glicoproteinelor plasmatice. Biochimie. 1963;128:676-683.

Capps JC, Shetlar MR. Încorporarea in vivo a D-glucozaminei-1-C14 în mucopolizaharide acide ale ficatului de iepure. Proc Soc Exp Biol Med. 1963;114:118-120.

Shetlar MD, Hern DL, Bradford RH, et al. Soarta glucozaminei radioactive administrată parenteral la şobolan. Proc Soc Exptl Biol Med. 1962;109:335-337.

Kohn P, Winzler RJ, Hoffman R. Metabolismul D-glucozaminei şi N-acetil-D-glucozaminei la şobolanul intact. J Biol Chem. 1962;237:304-308.

McGarrahan JF, Maley F. Metabolismul hexozaminei. J Biol Chem. 1962;237: 2458-2465.

Shetlar MD, Hern DL, Bradford RH, et al. Încorporarea [1-14C]glucozaminei în proteinele serice. Biochim Biophys Acta. 1961;53:615-616.

Tesoriere G, Dones F, Magistro, et al. Absorbţia intestinală a glucozaminei şi N-acetilglucozaminei. Experienta. 1972;28:770-771.

Annefeld M. Comunicare personală. Chicago, IL. 28 februarie 1997.

Sullivan MX, WC Hess. Conţinutul de cistină al unghiilor degetelor în artrită. J Bone Joint Surg Am. 1935;16:185-188.

Senturia BD. Rezultatele tratamentului artritei cronice şi afecţiunilor reumatoide cu sulf coloidal. J Bone Joint Surg Am. 1934;16:119-125.

Vignon E, Mazieres B, Richard M, et al. Evaluarea in vitro a unui condro-protector. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990 Oct 30;57(9 Pt 2):S15-S18: [franceză].

Houpt JB, McMillan R, Wein C, et al.

Efectul clorhidratului de glucozamină în tratamentul durerii osteoartritei genunchiului. J Reumatol. 1999;26:2423-2430.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucozamină, sulfat de condroitină şi cele două în combinaţie pentru osteoartrita dureroasă a genunchiului. N Engl J Med. 2006;354:795-808.

Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Efectul glucozaminei şi/sau al sulfatului de condroitin asupra progresiei osteoartritei genunchiului: un raport din studiul de intervenţie pentru artrita cu glucozamină/condroitină. Artrita Rheum. 2008;58:3183-3191.

Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Eficacitatea clinică şi siguranţa glucozaminei, sulfatului de condroitin, combinaţia lor, celecoxib sau placebo luate pentru tratarea osteoartritei genunchiului: rezultate pe 2 ani de la GAIT. Ann Rheum Dis. 2010;69:1459-1464.

Crolle G, D'Este E. Sulfat de glucozamină pentru managementul artrozei: o investigaţie clinică controlată. Curr Med Res Opin. 1980;7:104-109.

Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidez FR. Evaluarea clinică dublu-orb a sulfatului de glucozamină oral în tratamentul de bază al osteoartrozei. Curr Med Res Opin. 1980;7:110-114.

Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL. Activitatea terapeutică a sulfatului de glucozamină orală în osteoartroză: o investigaţie dublu-orb controlată cu placebo. Clin Ther. 1980;3:260-272.

D'Ambrosia E, Casa B, Bompani R, et al. Sulfat de glucozamină: o investigaţie clinică controlată în artroză. Farmaterapie. 1982;2:504-508.

Braham R, Dawson B, Goodman C. Efectul suplimentării cu glucozamină asupra persoanelor care se confruntă cu dureri regulate de genunchi. Br J Sports Med. 2003;37:45-49.

Hughes R, Carr A. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al sulfatului de glucozamină ca analgezic în osteoartrita genunchiului. Reumatologie. 2002;41:279-284.

Rindone JP, Hiller D, Collacott E, et al. Studiu randomizat, controlat cu glucozamină pentru tratarea osteoartritei genunchiului. West J Med. 2000;172:91-94.

Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ,

et al. Efectul sulfatului de glucozamină asupra osteoartritei de şold: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2008;148:268-277.

Cibere J, Thorne A, Kopec JA, et al. Sulfatul de glucozamină şi degradarea colagenului de tip II a cartilajului la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului: rezultate ale studiului randomizat de întrerupere care utilizează biomarkeri. J Reumatol. 2005;32:896-902.

Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, et al. Efectul glucozaminei asupra dizabilităţii legate de durere la pacienţii cu dureri lombare cronice şi osteoartrita lombară degenerativă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010;304:45-52.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Sulfatul de glucozamină reduce progresia osteoartritei la femeile în postmenopauză cu osteoartrită a genunchiului: dovezi din două studii de 3 ani. Menopauza. 2004;11:138-143.

Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Efectele pe termen lung ale sulfatului de glucozamină asupra progresiei osteoartritei: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo. Lancet. 2001;357:251-256.

Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Utilizarea sulfatului de glucozamină şi întârzierea progresiei osteoartritei genunchiului: un studiu de 3 ani, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Arch Intern Med. 2002;162:2113-2123.

Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Înlocuirea totală a articulaţiilor după tratamentul cu sulfat de glucozamină în osteoartrita genunchiului: rezultatele unei observări medii de 8 ani

a pacienţilor din două studii anterioare de 3 ani, randomizate, controlate cu placebo. Cartilajul osteoartritei. 2008;16:254-260.

Bruyere O, Honore A, Ethgen O, et al. Corelaţia dintre severitatea radiografică a osteoartritei genunchiului şi progresia viitoare a bolii. Rezultatele unui studiu prospectiv de 3 ani, controlat cu placebo, care evaluează efectul sulfatului de glucozamină. Cartilajul osteoartritei. 2003;1:1-5.

Christgau S, Henrotin Y, Tanko LB, et al. Pacienţii cu osteoartroză cu turnover mare a cartilajului prezintă o reacţie crescută la efectele de protecţie a cartilajului ale sulfatului de glucozamină. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:36-42.

Petersen SG, Saxne T, Heinegard D şi colab. Glucozamina, dar nu ibuprofenul, modifică turnover-ul cartilajului la pacienţii cu osteoartrită, ca răspuns la antrenamentul fizic. Cartilajul osteoartritei. 2010;18:34-40.

Lopes Vaz A. Evaluarea clinică dublu-orb a eficacităţii relative a ibuprofenului şi sulfatului de glucozamină în managementul osteoartrozei genunchiului la pacienţii ambulatori. Curr Med Res Opin. 1982;8:145-149.

Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, et al. Sulfatul de glucozamină în comparaţie cu ibuprofenul în osteoartrita genunchiului. Cartilajul osteoartritei. 1994;2:61-69.

Rovati LC, Giacovelli G, Annefeld M, et al. Un studiu amplu, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb al sulfatului de glucozamină vs piroxicam şi faţă de asocierea lor, asupra cineticii efectului simptomatic în osteoartrita genunchiului. Cartilajul osteoartritei. 1994;2(suppl 1):56.

Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, et al. Eficacitatea şi siguranţa sulfatului de glucozamină faţă de ibuprofen la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului. Arzneimittelforschung. 1998;48:469-474.

Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Sulfat de glucozamină în tratamentul simptomelor osteoartritei genunchiului: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, folosind acetaminofen ca comparator secundar. Artrita Rheum. 2007;56:555-567.

Thie NM, Prasad NG, maiorul PW. Evaluarea sulfatului de glucozamină în comparaţie cu ibuprofenul pentru tratamentul osteoartritei articulaţiei temporomandibulare: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat de 3 luni. J Reumatol. 2001;28:1347-1355.

Tapadinhas MJ, Rivera IC, Bignamini AA. Sulfatul de glucozamină oral în managementul artrozei: raport asupra unei investigaţii deschise multicentre în Portugalia. Farmaterapie. 1982;3:157-168.

Monauni T, Zenti MG, Cretti A, et al. Efectele perfuziei de glucozamină asupra secreţiei de insulină şi asupra acţiunii insulinei la om. Diabet. 2000;49:926-935.

Yoshimura M, Sakamoto K, Tsuruta A, et al. Evaluarea efectului administrării de glucozamină asupra biomarkerilor pentru metabolismul cartilajului şi osos la jucătorii de fotbal. Int J Mol Med. 2009;24:487-494.

Ostojic SM, Arsic M, Prodanovic S, et al. Administrarea de glucozamină la sportivi: efecte asupra recuperării leziunii acute la genunchi. Res Sports Med. 2007;15:113-124.

Scroggie DA, Albright A, Harris MD. Efectul suplimentării cu glucozamină-condroitină asupra nivelurilor de hemoglobină glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Arch Intern Med. 2003;163:1587-1590.

Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Efectul suplimentelor cu glucozamină asupra concentraţiilor plasmatice de glucoză şi insulină serice la persoanele sănătoase. Cartilajul osteoartritei. 2004;12:506-511.

Simon RR, Marks V, Leeds AR, et al. O revizuire cuprinzătoare a utilizării glucozaminei pe cale orală şi a efectelor asupra metabolismului glucozei la persoanele normale şi diabetice. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27:14-22.

Knudsen JF, Sokol GH. Interacţiune potenţială glucozamină-warfarină care are ca rezultat creşterea raportului internaţional normalizat: raport de caz şi revizuire a literaturii şi a bazei de date MedWatch. Farmacoterapia. 2008;28:540-548.

CAPITOLUL 95

Glutamina

Peter B. Bongiorno, ND, LAc

P INTRODUCERE

Glutamina (Figura 95-1) este cel mai abundent aminoacid din sânge şi ţesutul muscular. Acesta cuprinde aproximativ 6% din proteine combinate ale întregului corp şi este unic printre aminoacizi prin faptul că este un combustibil preferat al celulelor care se divid rapid, cum ar fi celulele intestinale şi imunitare şi este importantă în menţinerea funcţiei pancreatice.1-3 Glutamina este implicată în transportul azotului amino circulant şi este un intermediar important care permite accelerarea gluconeogenezei gluconeogenezei care sunt eliberate de aminoacizi în timpul stresului muscular. În plus, glutamina este folosită ca precursor pentru sinteza ADN-ului şi glutationului.5 Fiind unul dintre principalii combustibili utilizaţi de celulele mucoasei intestinale, reprezintă 35% din producţia de energie a enterocitelor.

Deşi este uşor disponibilă în dietă şi sintetizată în organism din glutamat şi amoniac, se ştie că suplimentarea îmbunătăţeşte metabolismul energetic al mucoasei gastrointestinale, stimulând astfel regenerarea.6 Deşi glutamina nu este considerată esenţială la persoanele sănătoase, există dovezi că nevoia crescută de glutamină în stările de stres cum ar fi arsuri, septicemie, endotoxemie poate duce la insuficienţă intestinală critică, afecţiuni intestinale. esenţial."3,7,8

Surse alimentare

Sursele alimentare tipice de glutamina includ proteinele animale şi vegetale. Alimentele tipice sunt varza, carnea de vită, puiul, peştele, leguminoasele, miso (un produs de fasole sărat, fermentat) şi produsele lactate.

Forme

Nomenclatura L-glutaminei şi glutaminei sunt folosite în mod interschimbabil. D-glutamina este stereoizomerul L-glutaminei şi nu are activitate biologică cunoscută. L-glutamina nu este solubilă în apă, iar soluţiile apoase sunt instabile la temperaturi de 22 ° C până la 24 ° C. Ca urmare, dipeptidele mai solubile şi mai stabile, cum ar fi alanil-glutamina, sunt utilizate ca forme de livrare a L-glutaminei în soluţiile de nutriţie parenterală totală.9,10.

Efecte fiziologice

Reparaţie şi protecţie intestinală

Studiile pe animale şi pe oameni sugerează că glutamina stimulează creşterea mucoasei intestinale11 şi protejează de atrofia mucoasei. Glutamina previne deteriorarea mucoasei intestinale şi s-a demonstrat că scade scurgerile bacteriene în intestine după ce sunt

deteriorate, probabil prin stimularea reparării.12 Se crede că glutamina realizează acest lucru prin întărirea joncţiunilor strânse epiteliale şi, de asemenea, prin prevenirea permeabilităţilor paracelulare printr-un mecanism dependent de receptorul factorului de creştere epidermal.

Într-un experiment de cultură de ţesuturi, celulele epiteliului intestinal au fost tratate cu acetaldehidă pentru a compromite funcţia de barieră. Aceste celule au fost tratate cu L-glutamină, D-glutamină, L-asparagină, L-arginină, L-lizină sau L-alanină. Doar L-glutamina a demonstrat un beneficiu prin scăderea efectelor aldehidelor asupra rezistenţei transepiteliale. Mai mult, celulele tratate cu L-glutamină au scăzut permeabilitatea care a fost dependentă de doză. L-glutamina a redus tulburările induse de acetaldehidă ale structurilor transmembranare, cum ar fi occludina, zonula occludens-1,

O O

Oh

nh2

FIGURA 95-1 L-glutamina.

E-caderina şi Ş-catenina din joncţiunile intercelulare. În cele din urmă, L-glutamina a indus o creştere rapidă a fosforilării tirozinei a receptorului factorului de creştere epidermic. Niciun alt aminoacizi nu a demonstrat acest efect.13

Echilibrul acido-bazic

Glutamina joacă un rol important în homeostazia acido-bazică.14 Glutamina este sintetizată din glutamat şi amoniac, deşeul alcalin toxic, de către enzima glutamin sintetaza, care necesită magneziu şi adenozin trifosfat. Când nivelul de amoniac este crescut, organismul elimină eficient amoniacul din sânge prin sintetizarea glutaminei. În schimb, dacă sângele este prea acid, glutamina poate fi descompusă în glutamat şi amoniac, ceea ce creşte pH-ul sângelui. Amoniacul poate lega ionii de hidrogen pentru a produce cationi de amoniu, care sunt excretaţi în urină împreună cu anionii de clorură. Ionii de bicarbonat sunt eliberaţi simultan în fluxul sanguin. Studiile clinice au arătat că dozele orale relativ mici de glutamina pot creşte concentraţiile plasmatice de bicarbonat la adulţii sănătoşi.

Într-un studiu, 2 g de glutamina au fost dizolvate într-o băutură de cola şi ingerate pe o perioadă de 20 de minute la 45 de minute după un mic dejun uşor. Subiecţilor de control li s-a administrat doar sifon. Probele de sânge au fost prelevate cu 1 săptămână înainte, la momentul iniţial şi, ulterior, la trei intervale separate de 30 de minute după ingestia băuturii cu glutamină sau placebo. Opt din nouă subiecţi au răspuns la încărcătura orală de glutamină cu o creştere semnificativă a glutaminei plasmatice la 30 şi 60 de minute înainte de a reveni la valoarea iniţială la 90 de minute. La nouăzeci de minute după administrarea glutaminei, sa constatat că concentraţia plasmatică de bicarbonat a crescut. Concentraţia plasmatică a hormonului de creştere a fost crescută, de asemenea. Concomitent cu secreţia

renală crescută de acid, ingestia de glutamină a determinat şi o creştere a ratei de filtrare glomerulară.15

Autorii acestui studiu au explicat că rezultatele lor au arătat că este puţin probabil ca L-glutamina să fie un precursor direct al bicarbonatului. În schimb, L-glutamina pare să joace un rol indirect în accelerarea secreţiei de acid prin modificări mecanice ale rinichilor. Studiile umane au arătat că excreţia urinară de amoniu este alterată de modificările aportului de glutamină.16

Acidoza metabolică cronică este o problemă clinică frecvent întâlnită în stările catabolice, cum ar fi sepsis, şoc şi diabet, şi este un factor major în multe tulburări biologice.17 Deoarece glutamina devine un aminoacid esenţial în stările catabolice atunci când cererea crescută depăşeşte capacitatea organismului de a o sintetiza,18 suplimentarea cu glutamină poate fi destul de utilă pentru a menţine pacienţii cu acidoză la domiciliu în condiţii de acidoză la domiciliu.

Repleţie de glutation

Glutationul este o tripeptidă formată din glutamat, cisteină şi glicină. Ca sursă rezervor de glutamat în organism, disponibilitatea glutaminei pare crucială pentru regenerarea rezervelor de glutation din ficat în timpul leziunilor hepatice; în muşchiul scheletic după traumatisme majore, sepsis sau intervenţie chirurgicală; şi în muşchiul cardiac lezat prin chimioterapie.19'21 Glutamina poate spori completarea intracelulară a glutationului, un important captator al speciilor reactive de oxigen.22 Studiile la şobolan au demonstrat că în timpul leziunii hepatice mediate de radicali liberi induse de 5-fluorouracil, glutamina a crescut biosinteza glutationului în ţesutul glutation şi păstrează depozitele în tesutul glutation9. Şaptesprezece pacienţi care au fost supuşi unei proceduri chirurgicale standardizate au primit prospectiv 0,56 g/kg greutate corporală/zi de glutamina sau un placebo. Folosind biopsii musculare percutanate şi probe de sânge, nu au existat scăderi semnificative ale glutationului total sau redus în grupul suplimentat cu glutamină la 24 şi 72 de ore după operaţie. În schimb, grupul placebo a înregistrat pierderi totale de glutation muscular de 47 ± 8% şi 37 ± 11%, precum şi scăderi reduse de glutation cu 53 ± 10% şi 45 ± 16% la 24 şi, respectiv, 72 de ore.

Economie de proteine

Glutamina este un regulator al proteolizei musculare23, iar suplimentarea poate atenua pierderea de proteine în muşchi. Experimentele care utilizează modele de cancer animal au demonstrat scăderea pierderii de proteine şi protecţia simultană a funcţiei imune şi a barierei intestinale în timpul radioterapiei la pacienţii cu cancer avansat.5 La copiii cu pierdere musculară severă, s-a demonstrat că 5 ore de glutamină orală au efect de economisire a proteinelor (vezi discuţia ulterioară despre „Caşexie").24

Suport imunitar

Deşi este puţin înţeleasă, se pare că glutamina are un efect de modulare imunitar prin creşterea nivelurilor de interleukine (IL)-625 şi a funcţiei limfocitelor.26 IL-6 joacă un rol esenţial în diferenţierea finală a celulelor Ş în celule secretoare de imunoglobuline, diferenţierea celulelor nervoase şi reactanţii de fază hepato. Se ştie că exerciţiul în sine induce o creştere de unsprezece ori a IL-6 plasmatică. Suplimentarea cu glutamină îmbunătăţeşte şi mai mult nivelurile de IL-6.25 Capacitatea limfocitelor de a prolifera şi de a genera activitatea celulelor ucigaşe activate de limfokine in vitro s-a dovedit a fi dependentă de glutamină.27 În plus, nutriţia parentală îmbogăţită cu glutamină a demonstrat o activitate îmbunătăţită a limfocitelor la pacienţii care au primit doze mari de chimioterapie după transplantul de celule stem maligne hematologice.

p APLICAŢII CLINICE

Condiţii legate de permeabilitatea intestinală

O serie de afecţiuni sunt legate de permeabilităţile intestinale, inclusiv urticaria cronică,28 boala inflamatorie a intestinului (boala Crohn),29'31 boala celiacă,32 ciroza hepatică şi biliară şi cazurile de hipertensiune portală,33,34 scleroza sistemică,35 diabet,36, tulburări reumatismale, fibroză 38,37, fibroză, alcool, 38,37. suprasolicitare,40 astm bronşic la adulţi şi copii,41 virusul imunodeficienţei umane (HIV)/sindromul imunodeficienţei dobândite,42 pacienţi cu artrită trataţi cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene,43 arsuri moderate până la majore,44 consumul de corticosteroizi,45 pacienţi cu bypass cardiopulmonar,46,47, evaluează aceste toxicităţi, toxicităţi şi sucroză,48. un marker pentru permeabilitatea gastroduodenală şi raportul urinar lactuloză/manitol pentru permeabilitatea intestinală, după administrarea acestor zaharuri.28 Din perspectivă naturistă, cauza de bază a multora dintre aceste afecţiuni poate proveni din alergiile alimentare care contribuie mai întâi la inflamaţia cronică a tractului intestinal28 şi apoi la endotoxemia sistemică. Anumite afecţiuni, cum ar fi bypass-ul cardiopulmonar, pot provoca ischemie intestinală49, care este apoi insulta primară care provoacă permeabilităţi la aceşti pacienţi. Utilizarea glutaminei poate ajuta la vindecarea acestor permeabilităţi, eliminând astfel un mod de patogeneză în aceste condiţii variate.

Diareea infectioasa

Modelele animale au arătat utilitatea glutaminei în diaree pentru a creşte absorbţia de sodiu şi apă şi pentru a creşte glicemia şi greutatea corporală. diaree la 128 de copii altfel sănătoşi. Dintre aceşti copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 24 de luni, 63 au primit 0,3 g/kg pe zi de glutamina şi 65 de control au primit un placebo timp de 7 zile. Durata medie a diareei în grupul tratat cu glutamina a fost semnificativ mai scurtă decât cea a grupului placebo (3,40 ± 1,96 faţă de 4,57 ± 2,48 zile, respectiv). Cu toate acestea, nu s-au găsit diferenţe între IL-8 seric şi imunoglobulina-A secretorie între grupuri la începutul tratamentului sau o săptămână mai târziu.51

În mod clar, glutamina este promiţătoare pentru îmbunătăţirea reparării leziunilor mucoasei cauzate de o gamă largă de infecţii sau agenţi toxici şi, prin urmare, are un mare potenţial ca terapie nutriţională pentru pacienţii cu infecţie enterică.52

Complicaţii postchirurgicale ale tractului gastrointestinal

Pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale abdominale, cum ar fi gastrectomii, sigmoidectomii, colecistectomii, colectomii şi rezecţii rectale sunt expuşi riscului de a dezvolta insuficienţă intestinală sau sindrom de intestin scurt (SBS). În SBS, poate apărea o malabsorbţie gravă a fluidelor, electroliţilor şi altor nutrienţi, punând pacientul la un risc mai mare de morbiditate şi mortalitate.53 Trauma de la chirurgia abdominală poate, de asemenea, compromite mucoasa intestinală până la punctul în care bacteriile şi endotoxinele se pot transfera cu uşurinţă prin peretele intestinal şi invadează ţesutul şi sângele într-un eveniment numit translocare bacteriană. Prin mecanisme inflamatorii, bacterii şi condiţii septice endotoxice, bariera mucoasei intestinale poate fi afectată negativ şi poate provoca daune suplimentare, formând astfel un cerc vicios. Cazurile severe au ca rezultat sindromul de răspuns inflamator sistemic şi sindromul de disfuncţie a mai multor organe.54

Într-un regim care include hormoni de creştere şi modificări ale dietei, glutamina poate ajuta cazurile dificile să îmbunătăţească adaptarea intestinală. Într-un studiu pe 10 pacienţi cu SBS care anterior nu au reuşit să se adapteze la nutrienţii enterali, 8 subiecţi au primit hormon de creştere exogen, glutamină suplimentară şi o dietă modificată bogată în carbohidraţi şi fibre. Doi pacienţi au fost trataţi numai cu dieta modificată. Trei săptămâni de tratament cu hormon de creştere, glutamina şi o dietă modificată au crescut semnificativ absorbţia calorică totală de la aproximativ 60% la 75%, absorbţia proteinelor de la 49% la 63% şi absorbţia carbohidraţilor de la 60% la 82%. Absorbţia de apă a crescut de la 46% la 65%, iar sodiul de la 49% la 69%. Absorbţia grăsimilor nu s-a schimbat. Numai dieta nu a influenţat absorbţia nutrienţilor sau producţia de scaune. După 28 de zile de terapie, pacienţii au fost externaţi şi au fost instruiţi să continue dieta şi tratamentul cu glutamină.55 Nu se ştie dacă numai glutamina şi modificările dietei, fără administrarea concomitentă a hormonului de creştere, ar avea acelaşi efect pozitiv.

Într-un al doilea studiu, 20 de pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală abdominală au fost randomizaţi în două grupuri cărora li sa administrat oral 30 g de glutamina sau un placebo în doze divizate timp de 7 zile. Concentraţia serică de glutamină a scăzut semnificativ în grupul placebo şi a crescut în grupul cu glutamină după 7 zile. Markerii permeabilităţii intestinale au crescut semnificativ în grupul placebo şi au scăzut în grupul cu glutamina. În plus, markerii serici ai concentraţiilor de endotoxină, diaminoxidază şi malondialdehidă au fost semnificativ scăzute în grupul cu glutamină, comparativ cu cei din grupul placebo. Temperaturile, ritmul cardiac şi numărul de celule albe din sânge au fost, de asemenea, semnificativ mai scăzute în grupul cu glutamina.54

Ischemia reperfuzia intestinală este, de asemenea, un eveniment comun în diferite afecţiuni clinice, cum ar fi traumatisme, arsuri, şoc septic, chirurgie cardiacă sau aortică şi transplant

de ficat sau intestin subţire şi este asociată cu o rată ridicată a mortalităţii. Reperfuzia ischemiei intestinale poate provoca edem şi perturbarea integrităţii structurale şi a funcţiei mucoasei intestinale şi a ţesutului vascular asociat. Poate crea stadiul pentru translocarea endotoxemică a unui număr de bacterii, inclusiv Escherichia coli, Enterococcus, Pseudomonas, Proteus şi Staphylococcus. Studiile pe modele animale au demonstrat că glutamina, atunci când este suplimentată ca nutriţie parenterală totală, a protejat intestinele de leziunile morfologice şi funcţionale ale mucoasei după reperfuzia ischemiei intestinale. Mai mult, permeabilităţile intestinale şi incidenţa translocaţiei bacteriene la animalele de reperfuzie cu ischemie intestinală au fost, de asemenea, prevenite într-o manieră dependentă de doză prin suplimentarea cu glutamină.56,57.

Tractul gastrointestinal este susceptibil la SBS, permeabilităţi intestinale severe, leziuni ale perfuziei ischemiei, răspuns inflamator sistemic în timpul traumei, diferite afecţiuni medicale şi perioade postoperatorii abdominale. Glutamina poate scădea permeabilitatea intestinală, poate menţine o barieră intestinală şi poate atenua răspunsul inflamator sistemic la pacienţii postoperatori timpurii.

Chimioterapia şi efectele secundare ale radiaţiilor

Terapiile standard pentru cancer includ adesea utilizarea chimioterapiei şi radiaţiilor, care pot afecta celulele intestinale care se divid rapid. S-a demonstrat că în timpul insultelor chimioterapeutice şi radioterapice, glutamina a redus degenerarea mucoasei intestinale la şobolani, a prevenit leziunile mucoasei intestinale56, a protejat funcţia hepatică prin biosinteza şi stocarea glutationului îmbunătăţită în ţesutul hepatic, a crescut funcţia imunitară şi a redus permeabilitatea intestinului.19,26.

Într-o investigaţie, 70 de pacienţi cu cancer colorectal au fost repartizaţi aleatoriu la glutamina orală la 18 g/zi sau placebo înainte de primul regim de 5-fluorouracil şi acid folinic administrat intravenos timp de 5 zile. Glutamina a fost administrată cu 5 zile înainte, în timpul şi după chimioterapie. Folosind excreţia urinară de D-xiloză şi evaluarea celobiozei/manitolului, afectarea intestinelor a fost evaluată la momentul iniţial, precum şi la 4 şi 5 zile după sfârşitul primului ciclu de chimioterapie. După un ciclu de chimioterapie, reducerea absorbţiei D-xilozei şi reducerea manitolului a fost semnificativ mai mare în grupul placebo (7,1% faţă de 3,8% şi, respectiv, 9,2% faţă de 4,5%). Recuperarea urinară a celobiozei nu a fost diferită între braţele de studiu. În consecinţă, raportul celobioză/manitol a crescut mai mult în grupul de tratament cu placebo. În plus, parametrii diareei, precum şi numărul mediu de comprimate de loperamidă opiacee antidiareice necesare, au fost reduse în braţul cu glutamină, susţinând astfel efectul clinic pozitiv al acestui supliment cu cost redus.11

Mucozita orofaringiană sau răni bucale şi dificultăţile de înghiţire care însoţesc sunt alte rezultate nefavorabile ale radioterapiei şi pot fi o sursă majoră de suferinţă la pacienţii cu cancer de cap şi gât. Glutamina în timpul şi după chimioterapie pare a fi o modalitate excelentă de a reduce în siguranţă incidenţa rănilor bucale. O investigaţie a 17 pacienţi cu cancer de cap şi gât care au primit iradiere orală primară sau adjuvantă timp de 5 zile pe

săptămână au fost randomizaţi fie la suspensie de glutamină adjuvantă de 16 g în 240 ml ser fiziologic normal, fie la un placebo salin. Pacienţii au fost instruiţi să treacă soluţiile de testare (30 ml) de patru ori pe zi. Durata mucozitei orale obiective a fost semnificativ mai scurtă în braţul cu glutamină.58 Un al doilea studiu randomizat, dublu-orb, a observat 24 de pacienţi cărora li s-a administrat o suspensie de glutamină sau placebo să înghită şi să înghită în zilele de administrare a chimioterapiei şi timp de cel puţin 14 zile după terapie. S-a observat o îmbunătăţire semnificativă la grupul cu glutamina. În plus, durata durerii bucale a fost cu 4,5 zile mai mică în cursurile de chimioterapie cu suplimente concomitente de glutamină. Severitatea durerii orale a fost redusă atât de semnificativ atunci când a fost utilizată glutamina, încât un pacient s-ar putea aventura cu alimentele moi cu 4 zile mai devreme în comparaţie cu placebo.59

Studiile pe glutamină care validează utilizarea acesteia încep să apară şi în alte domenii ale oncologiei. Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu cancer esofagian, 13 pacienţi au fost randomizaţi în două grupuri, martori şi un grup care a primit glutamină orală suplimentată la o doză de 30 g/zi timp de 4 săptămâni. S-a observat că suplimentarea cu glutamină a îmbunătăţit funcţia mitogenă a limfocitelor şi a redus permeabilitatea intestinului în timpul radiochimioterapiei.5 Pacienţii care au suferit transplant de măduvă osoasă şi chimioterapie mielosupresoare pentru leucemia mieloidă acută au constatat, de asemenea, că terapia parenterală cu glutamină ar putea îmbunătăţi recuperarea neutrofilelor, deşi nicio modificare a structurii glutaminei nu a fost demonstrată. intestinului, este de înţeles că mai mulţi parametri şi markeri ai funcţiei fiziologice sănătoase se vor îmbunătăţi odată cu utilizarea sa.

Trebuie remarcat faptul că eficacitatea glutaminei poate depinde de o serie de alţi factori, inclusiv de chimioterapeutic specific prescris şi de dozaj. Un studiu pe 65 de paciente cu cancer de sân avansat cărora li sa administrat doxifluridină li s-a prescris 30 g/zi de glutamină în trei doze divizate de câte 10 g fiecare sau un placebo timp de 8 zile consecutiv în fiecare interval dintre chimioterapie, care a fost administrat din zilele 1 până la 4. În acest caz, nu a existat nicio diferenţă statistică în ceea ce priveşte diarrea, durata şi morbiditatea tumorii. 61 Interesant, un studiu efectuat pe pacienţii cu transplant de măduvă osoasă a constatat că pacienţii cu transplant alogen (cei care au primit măduvă osoasă de la un alt individ) nu au avut aceeaşi reducere benefică a durerii bucale pe care au experimentat-o pacienţii cu transplant autolog (cei care şi-au donat propria măduvă) atunci când au primit suport cu glutamina. Cu toate acestea, în lucrările menţionate anterior, cantităţile de glutamina au fost mai mici decât cele utilizate în alte studii.

De asemenea, sa teoretizat că utilizarea metotrexatului la pacienţii alogeni ar fi putut fi responsabilă pentru scăderea protecţiei. Cu toate acestea, la pacienţii alogeni, supravieţuirea la 28 de zile a fost încă crescută.62 Un al treilea studiu multicentric pe 129 de pacienţi nu a găsit nicio protecţie împotriva diareei atunci când a fost utilizat în asociere cu radioterapia pelvină. Aceşti pacienţi au primit 4 g de glutamina sau un placebo pe cale orală, care a fost, de asemenea, o doză semnificativ mai mică decât studiile mai de succes utilizate.63

Deşi funcţia intestinală este foarte compromisă de chimioterapie şi radioterapie, funcţia cardiacă este de asemenea afectată. Utilizarea terapiei cu doxorubicină pentru cancerul de sân este adesea limitată de modificările cardiace cardiomiopatice care deseori duc la insuficienţă cardiacă congestivă. Un studiu pe şobolani a simulat tratamentul cu doxorubicină cu şi fără suport de glutamină şi a constatat că afectarea oxidativă a inimii a fost diminuată în grupul tratat cu glutamină, probabil ca rezultat al capacităţii glutaminei de a menţine nivelurile de glutation din ţesutul cardiac (vezi discuţia ulterioară despre „Boala cardiacă").21

Caşexia

Caşexia legată de cancer este cauzată de o combinaţie diversă de descompunere accelerată a proteinelor şi sinteza încetinită a proteinelor.64 A existat un interes considerabil pentru administrarea suplimentară de glutamină pacienţilor cu cancer, deoarece glutamina este absorbită de tumora în creştere şi orice deficienţă ulterioară de glutamină în gazdă poate provoca caşexia canceroasă.5

Un studiu pe animale a constatat că nivelurile de glutamină din plasmă şi din muşchii scheletici au fost scăzute la şobolanii purtători de tumori, în timp ce producţia de glutamină şi conversia argininei în glutamină au crescut. La şobolanii suplimentaţi cu glutamină, nutriţia parenterală totală a demonstrat o rată redusă de degradare a proteinelor din întregul corp în timpul chimioterapiei.5 Un studiu clinic al pacienţilor cu afecţiuni maligne solide în stadiul IV, care au avut o scădere în greutate de cel puţin 5%, au fost repartizaţi aleatoriu, în mod dublu-orb, fie unui amestec de control de aminoacizi neesenţiali, fie unui tratament cu 14 g/zi de metabolit lexi-Şucină al glutaminei. metilbutirat (3 g/zi) şi L-arginină (14 g/zi). În decurs de 4 săptămâni, pacienţii suplimentaţi cu amestecul de glutamină au câştigat 0,95 ± 0,66 kg de masă corporală, în timp ce subiecţii de control au pierdut 0,26 ± 0,78 kg în aceeaşi perioadă. Acest efect a continuat pe parcursul celor 24 de săptămâni, fără niciun efect negativ al tratamentului asupra incidenţei efectelor adverse sau asupra măsurilor de calitate a vieţii.64

Deoarece glutamina derivată din mușchiul scheletic este prinsă de tumoare, există o preocupare teoretică că suplimentarea cu glutamină la pacienţii cu cancer ar putea încuraja creşterea tumorii. Cu toate acestea, un grup de cercetare a arătat că suplimentarea cu glutamină nu pare să îmbunătăţească conţinutul de ADN în celulele tumorale.5,65 În plus, unele studii de cultură de ţesuturi au furnizat dovezi că glutamina ar putea chiar inhiba promovarea cancerului.66 Deşi cercetările sunt necesare pentru a clarifica acest punct, având în vedere riscul imediat de mortalitate datorat pierderii de proteine la pacienţii cu cancer, ar părea prudent să se administreze pacienţilor cu risc mai mare de deces imediat cu cahexie.

Virusul imunodeficienţei umane

Pierderea masei celulare corporale şi probleme gastrointestinale asociate medicamentelor apar adesea la pacienţii cu infecţie HIV. În aceste cazuri, capacitatea de supravieţuire a

pacientului poate fi afectată pe termen lung. Având în vedere rolul pe care îl joacă glutamina în pierderea cahexică a masei corporale (vezi secțiunea anterioară despre „Caşexie"), inversarea malabsorbției67 şi protecţia intestinului subțire68, deficitul de glutamină este un factor cauzal probabil în pierderea asociată HIV69.

Studiile clinice preliminare au sugerat îmbunătăţiri la pacienţii HIV pozitivi dozaţi la 8 g/zi în ceea ce privește permeabilitatea intestinală şi absorbția intestinală. Autorii acestui studiu au sugerat corect că cel puțin 20 g/zi ar putea fi necesare pentru îmbunătăţiri mai semnificative.70 Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 26 de pacienţi cu o scădere în greutate mai mare de 5% de la debutul bolii, a utilizat un regim de glutamină şi antioxidanţi, inclusiv 40 g/zi de glutamină în doze divizate sau 40 g de glicină pentru o săptămână placebo. Pe parcursul a 3 luni, grupul de glutamina/antioxidanţi a câştigat 2,2 kg în greutate corporală (3,2%), în timp ce grupul de control a câştigat doar 0,3 kg (0,4%).

Grupul de glutamină-antioxidanţi a câştigat 1,8 kg în masa celulară, în timp ce grupul de control a câştigat 0,4 kg. De remarcat, apa intracelulară a crescut în grupul glutamina-antioxidanţi, dar nu şi în grupul de control.71 Glutamina poate ajuta pacienţii cu HIV să scadă severitatea diareei iatrogenice. Douăzeci şi cinci de pacienţi care sufereau de mai mult de o lună de diaree asociată cu nelfinavir au fost randomizaţi într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat pentru a primi L-glutamina la 30 g/zi sau un placebo timp de 10 zile. În acest studiu, L-glutamina a redus semnificativ severitatea diareei asociate cu nelfinavir şi a produs o îmbunătăţire a calităţii vieţii în comparaţie cu placebo.72

Ulcere peptice

Sucul de varză, o sursă cheie de glutamina, a fost bine documentat ca având un succes remarcabil în tratarea ulcerului peptic. Un litru pe zi de suc proaspăt, luat în doze divizate, a dus la vindecarea totală a ulcerului în medie de numai 10 zile. Cercetările ulterioare au arătat că conţinutul ridicat de glutamină al sucului este probabil responsabil pentru eficacitatea varzei în tratarea acestor ulcere. Într-un studiu clinic dublu-orb pe 57 de pacienţi, 24 folosind 1,6 g/zi de glutamină şi restul folosind terapie convenţională (antiacide, antispastice, lapte şi dietă blândă), glutamina sa dovedit a fi cel mai eficient tratament. Jumătate dintre pacienţii cu glutamină au prezentat vindecare completă (conform analizei radiografice) în decurs de 2 săptămâni, iar 22 dintre cei 24 au prezentat o uşurare completă şi vindecare în decurs de 4 săptămâni.22 Deşi mecanismul acestor rezultate este necunoscut, autorii au postulat că se datorează rolului glutaminei în biosinteza anumitor fragmente mucoproteine hexozamină. Aceste fragmente pot stimula sinteza mucinei, ceea ce ar beneficia de pacienţii cu ulcer peptic.

Arsuri severe

S-a demonstrat că nivelurile plasmatice de glutamină au scăzut profund după arsuri severe la adulţi. Acest lucru poate explica cel puţin parţial imunitatea celulară afectată care se observă la pacienţii cu arsuri. Victimele arsurilor cărora li s-a administrat glutamina au prezentat o reparaţie intestinală mai bună, o calitate mai bună a vindecării rănilor şi o

spitalizare redusă. Într-un studiu, 48 de pacienţi cu arsuri severe au fost împărţiţi aleatoriu în două grupuri: un grup de control care a luat un placebo şi un grup tratat cu glutamină care a primit 0,5 g de glutamină/kg greutate corporală/zi, ambele timp de 14 zile. După administrarea de glutamină timp de 14 zile, concentraţia plasmatică de glutamină a fost semnificativ crescută în grupul cu glutamină comparativ cu grupul de control. În plus, la pacienţii cu arsuri trataţi cu glutamină s-au înregistrat o calitate mai mare a vindecării rănilor, precum şi şederi mai scurte în spital.73

Într-un alt studiu, doza de L-glutamină la 0,6 g/kg pe zi nu a dus la un câştig imediat de proteine în întregul corp (un factor important în convalescenţa unui pacient ars) şi a dus la o creştere nesemnificativă a glutaminei plasmatice.4 Cu toate acestea, acest studiu a măsurat doar primele 48 de ore, ceea ce ar fi putut să nu fi fost suficient timp pentru a arăta un beneficiu pe termen lung.

Un alt studiu pe 45 de adulţi cu arsuri severe a constatat că cei randomizaţi pentru a primi glutamină enterală au experimentat o reducere a infecţiei sanguine cu un factor de trei, iar riscul de mortalitate a fost scăzut.74 O altă investigaţie a pacienţilor arşi ale căror arsuri totale ale suprafeţei corporale au variat între 50% şi 80% şi arsurile de gradul al treilea au variat de la 20% la 40% la cei care s-au ameliorat respirator. permeabilitate, a scăzut iniţial nivelurile de endotoxine plasmatice şi a redus spitalizarea.75

Sugari cu greutate mică la naştere

Sugarii cu o greutate la naştere mai mică de 1000 până la 1500 g pot fi deosebit de sensibili la epuizarea glutaminei, deoarece aportul nutriţional de glutamină este limitat în primele săptămâni după naştere. Acest lucru poate creşte morbiditatea prin contribuţia la problemele cu integritatea intestinală, precum şi la suprimarea imunităţii.3 Un studiu pe 35 de nou-născuţi prematuri bolnavi cu mai puţin de 1000 g au fost randomizaţi pentru a primi fie nutriţie parenterală suplimentată cu glutamină, fie nutriţie parenterală standard. Deşi nu au existat diferenţe semnificative între grupuri în ceea ce priveşte numărul de celule albe, numărul diferenţial de celule albe, azotul ureic din sânge, amoniacul plasmatic, lactat, piruvat, glutamină plasmatică sau glutamat, timpul median până la atingerea nutriţiei enterale complete a fost mai scurt în grupul cu glutamina (13 faţă de 21 de zile). Glutamina parenterală a fost bine tolerată şi considerată sigură pentru aceşti nou-născuţi prematuri.76

Cu toate acestea, alte studii au constatat că formula suplimentată cu glutamină la sugarii prematuri în creştere a fost complet metabolizată în intestin şi nu a avut un efect vizibil asupra cineticii proteinelor şi a azotului din întregul corp.77 Un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, cu sugari cu o greutate la naştere de 401 până la 1000 g, au fost administraţi fie printr-o soluţie de control, fie printr-o soluţie nutritivă paronitrogenă. 120 de zile, deces sau externare din spital. Din cei 721 de sugari care au fost repartizaţi la suplimente cu glutamină, 370 (51%) au murit sau au dezvoltat sepsis cu debut tardiv, comparativ cu 343 din cei 712 sugari (48%) alocaţi controlului. Deşi nu au fost observate efecte adverse ca urmare a administrării de glutamina, acest studiu a demonstrat că

glutamina nu a scăzut mortalitatea. Acest studiu şi alţii nu au găsit nicio reducere a incidenţei sepsisului la aceşti pacienţi tineri.78,79

Exerciţii şi ridicare de greutăţi

Se consideră că glutamina are un efect anabolic asupra muşchilor scheletici. Având în vedere beneficiile asupra rezervelor de glutation, catabolismul proteinelor şi integritatea intestinală, unii pasionaţi de glutamină cred că suplimentarea cu glutamină poate fi utilă şi pentru exerciţii fizice şi antrenament de forţă. Un mic studiu a sugerat că glutamina orală măreşte eliberarea hormonului de creştere.15 Chiar şi aşa, studiile clinice care studiază glutamina ca ameliorător a performanţei la exerciţii nu sunt încurajatoare.

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat a avut şase bărbaţi antrenaţi pentru rezistenţă să ridice greutăţi după ingestia de glutamină sau glicină la 0,3 g/kg greutate corporală sau un placebo. La o oră după ingestie, subiecţii au efectuat patru seturi totale de exerciţii până la insuficienţă musculară momentană, inclusiv două seturi de prese pentru picioare la 200% din greutatea corporală şi două seturi de presa pe bancă la 100% din greutatea corporală. În ciuda rolului posibil al glutaminei în exerciţii fizice, nu au existat diferenţe reale în numărul mediu de repetări maxime efectuate în exerciţiile de presa pentru picioare sau pe bancă între aceste trei grupuri.80 Alte studii care utilizează 0,3 până la 0,9 g/kg greutate corporală nu au demonstrat, de asemenea, nicio modificare în performanţa la exerciţiu, compoziţia corporală sau degradarea proteinelor musculare la adulţii tineri sănătoşi.81,82 boli şi cei cu fiziologie compromisă în loc de indivizi normali, sănătoşi.

Boli cardiace

Boala cardiacă este un stres recunoscut asupra fiziologiei sistemului gastrointestinal şi imunitar. Studiile pe animale au susţinut ideea că glutamina poate ajuta la recuperarea din ischemia cardiacă şi poate ajuta inima să se recupereze după leziuni de reperfuzie.83,84 După cum sa menţionat mai devreme, glutamina poate proteja inima de daune cauzate de regimurile de chimioterapie prin efectul său de reumplere cu glutation (vezi discuţia anterioară despre „Chimioterapia şi efectele secundare ale radiaţiilor") la pacienţii care suferă de boli gastrointestinale. Episoadele intestinale ischemice după bypass cardiac au fost de asemenea observate anterior.46,47 Cercetările pe animale au arătat că niveluri mai mari de glutamină plasmatică au prevenit, de asemenea, scăderea raportului dintre adenozin trifosfat şi adenozin difosfat în ţesutul miocardic.84

Din păcate, au fost făcute puţine cercetări pentru a evalua utilizarea clinică a glutaminei în diferite situaţii cardiace. O investigaţie a pacienţilor cu angină cronică stabilă a primit o doză orală unică de 80 mg/kg de glutamină sau un placebo în mod dublu-orb, aleatoriu, cu 40 de minute înainte de un test de efort standard. Această doză unică de glutamină a crescut semnificativ concentraţia plasmatică de glutamină de la 419 la 649 pmol/L. Mai mult, glutamina pare să încurajeze modificări pozitive ale depresiei ST pe ecocardiogramă.84 În mod clar, sunt necesare mai multe cercetări, dar având în vedere că boala cardiacă este

principalul motiv al mortalității, tratamentele naturale și sigure precum glutamina ar trebui explorate în continuare.

Alte Conditii

O serie de alte afecțiuni medicale, cum ar fi alcoolismul, pancreatita și leziunile cerebrale, vor afecta în continuare negativ sănătatea unui pacient care are deja nevoi de proteine și energie și este mai susceptibil la infecție. Deși sunt necesare mai multe studii, următoarele includ câteva condiții interesante nemenționate mai devreme.

La alcoolici, s-a dovedit că suplimentarea cu glutamină (1 g/zi) reduce consumul voluntar de alcool în studiile necontrolate pe oameni și studiile experimentale pe animale.85-88 În ciuda faptului că această cercetare are aproximativ 50 de ani, nu a existat niciodată o continuare a acestor studii preliminare. Acest lucru este regretabil, deoarece rezultatele au fost destul de promițătoare, găsind că glutamina este sigură și relativ ieftină. Legat de alcoolismul la mulți pacienți, persoanele cu pancreatită acută au beneficiat și de tratamentul parenteral cu glutamină, cu îmbunătățirea funcției imunitare, scăderea inflamației sistemice și o tendință spre spitalizare mai scurtă.

Într-un studiu interesant pe 20 de pacienți cu leziuni cerebrale, 10 subiecți au fost randomizați pentru a primi fie o dietă enterală timpurie, fie aceeași formulă cu glutamină și probiotice adăugate pentru un interval de 5 până la 14 zile. S-a constatat că rata infecției este de 100% în grupul de control, dar de numai 50% în grupul cu glutamina. Numărul mediu de infecții per pacient a fost semnificativ mai mare în grupul de control comparativ cu grupul de studiu. Cerințele de sedere și ventilație pentru îngrijiri critice au fost mai mult de jumătate în grupul de tratament (10 față de 22 de zile și, respectiv, 14 față de 7 zile). Interesant este că probioticele au fost folosite și în grupul de tratament. Această îmbunătățire sinergică a florei intestinale poate fi utilă pentru a spori beneficiile deja cunoscute ale glutaminei.89

P DOZARE

Doza orală minimă tipică de glutamină este de 100 mg de trei ori pe zi, deși metoda de administrare și doza efectivă efectivă ar trebui să fie specifice stării, ceea ce înseamnă că dozele sunt adesea mult mai mari. Următoarele puncte servesc drept ghid:

Arsuri severe: doza enterală pentru persoanele cu arsuri severe a fost de aproximativ 0,5 g/kg pe zi în majoritatea studiilor.

Prevenirea și tratarea efectelor secundare ale chimioterapiei implică următoarele:

Pacienții tratați cu 5-fluorouracil au primit până la 18 g/zi cu 5 zile înainte, apoi în timpul și 5 zile după tratament.

Chimioterapia în doze mari după transplant de celule stem: nutriție parenterală totală îmbogățită cu glutamina 20 g.26

Mucozită orală: 16 g amestecat cu 240 ml ser fiziologic normal şi 30 ml se amestecă de patru ori pe zi.58

Radioterapia cancerului esofagian a fost administrată cu un supliment de glutamină oral adjuvant de succes de 30 g/zi timp de 4 săptămâni.5

Pacienţii cu caşexie au fost testaţi cu doze de 14 g/zi combinate cu alţi aminoacizi.64

Pacienţi cu oncologie pediatrică: 0,65 g/kg s-a dovedit a fi o doză sigură de glutamină pentru a fi utilizată într-un studiu clinic la pacienţii cu oncologie pediatrică.90

Copii cu diaree acută: s-a folosit cu succes 0,3 g/kg pe zi.51

Ulcere peptice: a băut 1 L pe zi în prize divizate sau 1,6 g/zi timp de 1 lună.23

Pacienţii cu HIV: 30 până la 40 g/zi de glutamina pentru a preveni diareea asociată medicamentelor şi pentru a îmbunătăţi permeabilitatea intestinală71,72; administrarea concomitentă de antioxidanţi ar putea fi de asemenea utilă.

Intervenţii chirurgicale postabdominale: glutamina poate fi dizolvată în apă caldă şi administrată oral sau prin sondă gastrică după operaţie la 30 g/zi timp de 7 zile.54

p TOXICITATE

Glutamina, chiar şi în doze mari, nu are efecte secundare aparente şi este bine tolerată.4,52 Glutamina este sintetizată din glutamat şi amoniac, deşeu alcalin toxic. Dacă sângele este prea acid, glutamina poate fi descompusă în glutamat şi amoniac, ceea ce va creşte pH-ul sângelui. Nivelurile de glutamat din sânge pot creşte uşor cu doze mari de administrare suplimentară de glutamină (aproximativ 15 g într-o singură doză), dar nu şi cu doze moderate (de aproximativ 5 g într-o singură doză). Dozele mai mari pot contribui la nivelurile de glutamat şi trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu boli neurodegenerative, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică şi scleroza multiplă.91 La un pacient oncologic pediatric, s-a constatat că o singură doză de 0,75/kg creşte nivelul de amoniac din sânge la o limită inacceptabil de mare. În legătură cu aceasta, a fost dificil să se disperseze glutamina în mod adecvat la această doză, rezultând că suspensia a fost găsită neplăcută.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

În tratamentul cancerului, glutamina nu pare să modifice eficacitatea medicamentelor pentru cancer, rata de recidivă sau progresia malignităţii.62 Unele studii pe animale au sugerat că suplimentarea cu glutamină ar putea chiar să crească preferabil retenţia tumorală a metotrexat, crescând astfel fereastra terapeutică a acestui medicament. acid, lucrează pentru a bloca activitatea glutamatului din creier. Deoarece glutamina se poate transforma în glutamat, medicii ar trebui să fie precauţi atunci când folosesc glutamina la pacienţii care utilizează aceste medicamente.

REFERINȚE

van den Berg A, van Elburg RM, Twisk JW, et al. Nutriție enterală îmbogățită cu glutamină la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Proiectarea unui studiu controlat randomizat dublu-orb. BMC Pediatr. 2004;4:17.

Sheridan RL, Prelack K, Yu YM și colab. Glutamina enterală pe termen scurt nu mărește acumularea de proteine la copiii arși: un studiu cu izotopi stabili. Chirurgie. 2004;135:671-678.

Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, et al. Suplimentarea cu glutamină la pacienții cu cancer. Nutriție. 2001;17:766-768.

Souba WW. Glutamina: un substrat cheie pentru patul splanhnic. Annu Rev Nutr. 1991;11:285-308.

Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA,

et al. Rolul glutaminei în menținerea unui intestin sănătos și susținerea răspunsului metabolic la leziuni și infecții. J Surg Res. 1990;48:383-391.

Qin HL, Cui HG, Zhang CH și colab. Efectele glutaminei asupra structurii și funcției intestinului la șobolanii endotoxemici. China Natl J New Gastroenterol. 1996;2:69-72.

Sanatate PDR. L-glutamina. Disponibil online la http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/lgl_0125. shtml. Accesat 23.09.2004.

Carneiro-Filho BA, Bushen OY, Brito GA, et al. Analogii de glutamină ca terapie adjuvantă pentru diareea infecțioasă. Curr Infect Dis Rep. 2003;5:114-119.

Daniele B, Perrone F, Gallo C, et al. Glutamina orală în prevenirea toxicității intestinale induse de fluorouracil: un studiu dublu orb, controlat cu placebo, randomizat. Intestin. 2001;48:28-33.

Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M,

et al. Glutamina orală accelerează vindecarea intestinului subțire și îmbunătățește rezultatul după radiația abdominală completă. Arch Surg. 1990;125:1040-1045.

Seth A, Basuroy S, Sheth P, et al. L-Glutamina ameliorează creșterea indusă de acetaldehidă a permeabilității paracelulare în monostratul de celule Caco-2. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2004;287:G510-G517.

Welbourne T, Claville W, Langford M. O încărcătură orală de glutamină îmbunătățește secreția de acid renal și funcția. Am J Clin Nutr. 1998;67:660-663.

Welbourne TC. Creșterea bicarbonatului plasmatic și a hormonului de creștere după o încărcare orală cu glutamină. Am J Clin Nutr. 1995;61:1058-1061.

Welbourne T, Weber M, Bank N. Efectul administrării glutaminei asupra excreției urinare de amoniu la subiecții normali și la pacienții cu boală renală. J Clin Invest. 1972;51:1852-1860.

Pan M, Meng Q, Choudry HA, et al. Stimularea absorbției intestinale a glutaminei în acidoza metabolică cronică. Chirurgie. 2004;136:127-134.

Souba WW. Glutamina: fiziologie, biochimie și nutriție în bolile critice. Austin, TX: Editura RG Landes; 1991.

Yu JC, Jiang ZM, Li DM. Glutamina: un precursor al glutationului și efectul acestuia asupra ficatului. World J Gastroenterol. 1999;5: 143-146.

Flaring UB, Rooyackers OE, Wernerman J, et al. Glutamina atenuează epuizarea post-traumatică a glutationului în mușchii umani. Clin Sci (Londra). 2003;104:275-282.

Cao Y, Kennedy R, Klimberg VS. Glutamina protejează împotriva cardiotoxicității induse de doxorubicină. J Surg Res. 1999;85: 178-182.

Harward TR, Coe D, Souba WW, et al. Glutamina păstrează nivelurile de glutation intestinal în timpul ischemiei/reperfuziei intestinale. J Surg Res. 1994;56:351-355.

May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al. Inversarea risipei cauzate de cancer folosind suplimente orale cu o combinație de beta-hidroxi-beta-metilbutirat, arginină și glutamina. Am J Surg. 2002;183:471-479.

Jensen GL, Miller RH, Talabika DG și colab. Un studiu dublu-orb, prospectiv, randomizat al hrănirii îmbogățite cu glutamină în comparație cu hrănirea standard pe bază de peptide la pacienții în stare critică. Am J Clin Nutr. 1996;64:615-621.

Hiscock N, Petersen EW, Krzywkowski K, și colab. Suplimentarea cu glutamină îmbunătățește și mai mult IL-6 plasmatic indus de efort. J Appl Physiol. 2003;95:145-148.

Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, et al. Nutriție parenterală îmbogățită cu glutamină după transplantul autolog de celule stem din sângele periferic: efecte asupra reconstituirii imune și mucozitei. hematologică. 2003;88:192-200.

Noyer CM, Simon D, Borczuk A. Un studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo al terapiei cu glutamină pentru permeabilitatea intestinală anormală la pacienții cu SIDA. Am J Gastroenterol. 1998;93: 972-975.

Buhner S, Reese I, Kuehl F, et al. Reacțiile pseudoalergice în urticaria cronică sunt asociate cu permeabilitatea gastroduodenală alterată. Alergie. 2004;59:1118-1123.

Danese S, Sans M, Fiocchi C. Boala inflamatorie intestinală: rolul factorilor de mediu. Autoimmun Rev. 2004;3:394-400.

Peeters M, Geypens B, Claus D, et al. Agruparea creşterii permeabilităţii intestinale subţiri în familiile cu boala Crohn. Gastroenterol. 1997;113: 802-807.

Puspok A, Oberhuber G, Wyatt J, et al. Permeabilitatea gastroduodenală în boala Crohn. Eur J Clin Invest. 1998;28:67-71.

Smecuol E, Bai JC, Vazquez H, et al. Permeabilitatea gastrointestinală în boala celiacă. Gastroenterol. 1997;112: 1129-1136.

Di Leo V, Venturi C, Baragiotta A, et al. Permeabilitatea gastroduodenală şi intestinală în ciroza biliară primară. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:967-973.

Campillo B, Pernet P, Bories PN, et al. Permeabilitatea intestinală în ciroza hepatică: relaţie cu complicaţii septice severe. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:755-759.

Catanoso M, Lo Gullo R, Giofre MR, et al. Permeabilitatea gastro-intestinală este crescută la pacienţii cu scleroză sistemică limitată. Scand J Rheumatol. 2001;30:77-81.

Vaarala O. Sistemul imunitar intestinal şi diabetul de tip 1. Ann NY Acad Sci. 2002;958:39-46.

Katz JP, Lichtenstein GR. Manifestări reumatologice ale bolilor gastro-intestinale. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:533-562.

Parke AL. Tulburări gastro-intestinale şi boli reumatismale. Curr Opin Rheumatol. 1991;3:160-165.

Van Elburg RM, Uil JJ, van Aalderen WM, et al. Permeabilitatea intestinală în insuficienţa pancreatică exocrină datorată fibrozei chistice sau pancreatitei cronice. Pediatr Res. 1996;39:985-991.

Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, et al. Intestinul permeabil în ciroza alcoolică: un posibil mecanism pentru afectarea ficatului indusă de alcool. Am J Gastroenterol. 1999;94:200-207.

Hijazi Z, Molla AM, Al-Habashi H, et al. Permeabilitatea intestinală este crescută în astmul bronşic. Arch Dis Copil. 2004;89:227-229.

Uil JJ, van Elburg RM, van Overbeek FM, et al. Implicaţii clinice ale testului de absorbţie a zahărului: test de permeabilitate intestinală pentru evaluarea funcţiei barierei mucoasei. Scand J Gastroenterol Suppl. 1997;223:70-78.

Weber P, Brune T, Ganser G, et al. Simptome gastrointestinale şi permeabilitate la pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă. Clin Exp Rheumatol. 2003;21:657-662.

Deitch EA. Permeabilitatea intestinală este crescută la pacienţii cu arsuri la scurt timp după leziune. Chirurgie. 1990;107:411-416.

Kiziltas S, Imeryuz N, Gurcan T, et al. Terapia cu corticosteroizi creşte permeabilitatea gastroduodenală la zaharoză. Am J Gastroenterol. 1998;93:2420-2425.

Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al. Permeabilitatea intestinală, pH-ul intramucosului gastric şi endotoxemie sistemică la pacienţii supuşi bypass-ului cardiopulmonar. JAMA.

1996;275:1007-1012.

Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, et al. Efectul bypass-ului cardiopulmonar asupra permeabilităţii endoteliale intestinale şi pulmonare. Piept. 1995;108:718-724.

Gotteland M, Araya M, Pizarro F şi colab. Efectul expunerii acute la cupru asupra permeabilităţii gastrointestinale la voluntari sănătoşi. Dig Dis Sci. 2001;46: 1909-1914.

Videm V, Svennevig JL, Fosse E, et al. Concentraţiile de endotoxine plasmatice în timpul intervenţiei chirurgicale cardiace pot fi legate de ateroscleroză. Perfuzie. 2000;15:421-426.

Brooks HW, White DG, Wagstaff AJ şi colab. Evaluarea unei soluţii de rehidratare orală care conţine glutamină pentru tratamentul diareei viţelului folosind un model de Escherichia coli. Vet J. 1997;153:163-169.

Yalcin SS, Yurdakok K, Tezcan I, et al. Efectul suplimentelor cu glutamină asupra diareei, interleukinei-8 şi imunoglobulinei A secretoare la copiii cu diaree acută. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:494-501.

Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacteriile lactice în tratamentul gastroenteritei acute cu rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-338.

Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. Hormon de creştere, glutamină şi dietă modificată pentru adaptarea intestinală. J Am Dieta Asoc. 2004;104:1265-1272.

Quan ZF, Yang C, Li N şi colab. Efectul glutaminei asupra modificării permeabilităţii intestinale postoperatorii timpurii şi a relaţiei sale cu răspunsul inflamator sistemic. World J Gastroenterol. 2004;10:1992-1994.

Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV şi colab. Hormonul de creştere, glutamina şi o dietă modificată îmbunătăţesc absorbţia nutrienţilor la pacienţii cu sindrom de intestin scurt sever. J Parenter Enteral Nutr. 1995;19:296-302.

Wu GH, Wang H, Zhang YW şi colab. Nutriţia parenterală suplimentată cu glutamină previne leziunile de ischemie şi perfuzie intestinală la şobolani. World J Gastroenterol. 2004;10:2592-2594.

Zhang WX, Zhou LF, Zhang L şi colab. Efectele protectoare ale precondiţionării glutaminei asupra leziunilor ischemie-reperfuzie la şobolani. Pancreat hepatobiliar Dis Int. 2011;10:78-82.

Huang EY, Leung SW, Wang CJ şi colab. Glutamina orală pentru a atenua mucozita orală indusă de radiaţii: un studiu pilot randomizat. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:535-539.

Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Glutamina orală reduce durata şi severitatea stomatitei după chimioterapia cancerului citotoxic. Cancer. 1998;83: 1433-1439.

Scheid C, Hermann K, Kremer G, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat al glicil-glutamină-dipeptidei în nutriţia parenterală a pacienţilor cu leucemie acută supuşi chimioterapiei intensive. Nutriţie. 2004;20:249-254.

Bozzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C, et al. Suplimentarea cu glutamină la pacienţii cu cancer care primesc chimioterapie: un studiu randomizat dublu-orb. Nutriţie. 1997;13:748-751.

Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO şi colab. Efectul unei doze mici de glutamină orală asupra stomatitei dureroase în timpul transplantului de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă. 1998;22:339-344.

Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA. Grupul de tratare a cancerului din Centrul de Nord. Studiu dublu-orb de fază III al glutaminei versus placebo pentru prevenirea diareei acute la pacienţii care primesc radioterapie pelvină. J Clin Oncol. 2003;21:1669-1674.

May PE, Barber A, D'Olimpio JT, et al. Inversarea risipei cauzate de cancer folosind suplimente orale cu o combinaţie de beta-hidroxi-beta-metilbutirat, arginină şi glutamina. Am J Surg. 2002;183:471-479.

Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM, et al. Dietele îmbogăţite cu glutamină susţin metabolismul muscular al glutaminei fără a stimula creşterea tumorii. J Surg Res. 1990;48:319-323.

Kaufmann Y, Kornbluth J, Feng Z, et al. Efectul glutaminei asupra fazelor de iniţiere şi promovare a dezvoltării tumorii mamare induse de DMBA. J Parenter Enteral Nutr. 2003;27:411-418.

Dwyer JT. Suport nutriţional al pacienţilor HIV+. Henry Ford Hosp Med J. 1991;39:60-65.

Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ şi colab. Glutamina profilactică protejează mucoasa intestinală de leziunile cauzate de radiaţii. Cancer. 1990;66:62-68.

Shabert JK, Wilmore DW. Deficitul de glutamină ca cauză a risipei virusului imunodeficienţei umane. Ipoteze Med. 1996;46:252-256.

Noyer CM, Simon D, Borczuk A, et al. Un studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo al terapiei cu glutamină pentru permeabilitatea intestinală anormală la pacienţii cu SIDA. Am J Gastroenterol. 1998;93:972-975.

Shabert JK, Winslow C, Lacey JM şi colab. Suplimentarea cu glutamină-antioxidanţi creşte masa celulelor corporale la pacienţii cu SIDA cu pierdere în greutate: un studiu controlat randomizat, dublu-orb. Nutriţie. 1999;15:860-864.

Huffman FG, Walgren ME. Suplimentarea cu L-glutamină îmbunătăţeşte diareea asociată cu nelfinavir la persoanele infectate cu HIV. Testele HIV Clin. 2003;4:324-329.

Peng X, Yan H, You Z şi colab. Efectele suplimentării enterale cu granule de glutamină asupra funcţiei barierei mucoasei intestinale la pacienţii cu arsuri severe. Arsuri. 2004;30:135-139.

Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Scăderea mortalităţii şi a morbidităţii infecţioase la pacienţii adulţi cu arsuri cărora li se administrează suplimente enterale de glutamina: un studiu clinic prospectiv, controlat, randomizat. Crit Care Med. 2003;31:2444-2449.

Zhu M, Tang D, Zhao X şi colab. Impactul glutaminei asupra permeabilităţii intestinale şi prognosticul clinic asupra pacienţilor în vârstă supuşi unei operaţii gastric-intestinale. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2000;22:425-427:[chineză].

Thompson SW, McClure BG, Tubman TR. Un studiu randomizat, controlat de glutamină parenterală la nou-născuţi bolnavi, cu greutate foarte mică la naştere. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:550-553.

Parimi PS, Devapatla S, Gruca LL, et al. Efectul glutaminei enterale sau glicinei asupra cineticii azotului întregului corp la sugarii cu greutate foarte mică la naştere. Am J Clin Nutr. 2004;79:402-409.

Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ şi colab. Institutul Naţional pentru Sănătatea Copilului şi Dezvoltarea Umană Reţeaua de Cercetare Neonatală. Suplimentarea parenterală cu glutamină nu reduce riscul de mortalitate sau de sepsis cu debut tardiv la sugarii cu greutate extrem de mică la naştere. Pediatrie. 2004;113:1209-1215.

Vaughn P, Thomas P, Clark R şi colab. Suplimentarea cu glutamină enterală şi morbiditatea la sugarii cu greutate mică la naştere. J Pediatr. 2003;142:662-668.

Antonio J, Sanders MS, Kalman D şi colab. Efectele ingestiei cu doze mari de glutamină asupra performanţei de haltere. J Forţă Cond. Rez. 2002;16:157-160.

Candow DG, Chilibeck PD, Burke DG,

et al. Efectul suplimentării cu glutamină combinat cu antrenamentul de rezistenţă la adulţii tineri. Eur J Appl Physiol. 2001;86:142-149.

Haub MD, Potteiger JA, Nau KL, et al. Ingestia acută de L-glutamină nu îmbunătăţeşte exerciţiul de efort maxim. J Sports Med Phys Fitness. 1998;38:240-244.

Khogali SE, Harper AA, Lyall JA, et al. Efectele L-glutaminei asupra funcţiei cardiace post-ischemice: protecţie şi salvare. J Mol Cell Cardiol. 1998;30:819-827.

Khogali SE, Pringle SD, Weryk BV, et al. Este glutamina benefică în boala cardiacă ischemică? Nutriţie. 2002;18:123-126.

Rogers LL, Pelton RB, Williams RJ. Consumul voluntar de alcool de către şobolani după administrarea de glutamină. J Biol Chem. 1955;214:503-506.

Rogers LL, Pelton RB. Glutamina în tratamentul alcoolismului; un raport preliminar. QJ Stud Alcool. 1957;18: 581-587.

Ravel JM, Felsing B, Lansford EM, et al. Inversarea toxicităţii alcoolului prin glutamină. J Biol Chem. 1955;214:497-501.

Rogers LL, Pelton RB, Williams RJ. Consumul voluntar de alcool de către şobolani după administrarea de glutamină. J Biol Chem. 1955;214:503-506.

Falcao de Arruda IS, de Aguilar- Nascimento JE. Beneficiile nutriţiei enterale timpurii cu glutamina şi probiotice la pacienţii cu leziuni cerebrale. Clin Sci (Londra). 2004;106:287-292.

Ward E, Picton S, Reid U, et al. Glutamina orală la pacienţii oncologici pediatrici: un studiu de determinare a dozei. Eur J Clin Nutr. 2003;57:31-36.

Dharmananda S. Suplimente de aminoacizi I: glutamină cu referire la compusul înrudit Glutamat. Director, Institutul de Medicină Tradiţională, Portland, Oregon. http://www.itmonline.org/arts/glutamine. htm. Accesat 07.04.2009.

Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, et al. Efectul glutaminei asupra eficacităţii şi toxicităţii metotrexatului. Ann Surg. 1998;227:772-778.

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce)

Michael T. Murray, ND

Glycyrrhiza glabra (familia: Leguminosae)

Denumiri comune: lemn dulce, gliciriză

P DESCRIERE GENERALĂ

Glycyrrhiza glabra este o plantă sau un subarbust peren, din zonă temperată, cu o înălțime de 3 până la 7 picioare, cu un portaltoi lung, cilindric, ramificat, flexibil și vizuit, cu alături. Părțile folosite sunt rădăcinile și rădăcinile uscate, care sunt colectate toamna.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Componenta activă majoră a rădăcinii de lemn dulce este saponin glicirizin triterpenoid (cunoscut și ca acid glicirizic sau acid glicirizinic; Figura 96-1), care se găsește de obicei în concentrații cuprinse între 6% și 10%. Se crede că flora intestinală hidrolizează glicirizina, producând molecula de aglicon (acid gliciretinic) și o porțiune de zahăr, ducând la absorbția ambelor.1

Un extract de lemn dulce procesat, lemn dulce deglicirrizinat (DGL), care este utilizat în tratamentul ulcerelor peptice și aftoase, este obținut prin îndepărtarea moleculei de glicirizină. Componentele active ale DGL sunt flavonoidele. Acești compuși au demonstrat o protecție impresionantă împotriva formării ulcerului indus chimic în studiile pe animale.2

Alți constituenți activi ai lemnului dulce includ izoflavonoide (de exemplu, izoflavonol, kumatakenin, licoricone, glabrol); calconi; cumarine (de exemplu, umbelliferona, herniarina); triterpenoide; și steroli, lignine, aminoacizi, amine, gume și uleiuri volatile.3

p ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea medicinală a lemnului dulce atât în cultura occidentală, cât și în cea orientală datează de câteva mii de ani. A fost folosit în principal ca demulcent, expectorant, antitusiv și laxativ ușor. Lemnul dulce este unul dintre cele mai populare componente ale medicamentelor chinezești. Utilizările sale tradiționale includ tratarea ulcerelor peptice, astmului, faringitei, malariei, durerilor abdominale, insomniei și infecțiilor.3

p FARMACOLOGIE

Se știe că lemnul dulce prezintă multe acțiuni farmacologice, inclusiv următoarele3:

Estrogenic

Acțiune asemănătoare aldosteronului

Antiinflamator (acțiune asemănătoare cortizolului)

Antialergic

Antibacterian, antiviral și antitrichomonas

Antihepatotoxic

Anticonvulsiv

coleretic

Anticancer

Expectorant

Activităţi antitusive

Majoritatea acestor acţiuni sunt discutate individual ulterior. Deşi o mare parte din farmacologie se concentrează pe glicirizină şi acid gliciretinic, merită

FIGURA 96-1 Acid glicirizinic.

amintindu-ne că lemnul dulce are multe alte componente, cum ar fi flavonoidele, care pot avea efecte farmacologice semnificative.

Activitate estrogenică

Majoritatea plantelor în plante consideră în general că gliciriza prezintă acţiune alterativă asupra metabolismului estrogenului (adică, când nivelurile de estrogen sunt prea mari, inhibă acţiunea estrogenului, iar când estrogenii sunt prea scăzuti, potenţează acţiunea estrogenului atunci când este utilizat în cantităţi mai mari). Acţiunea glicirizei se datorează conţinutului său de izoflavone, deoarece multe structuri de izoflavone (de exemplu, daidzeina şi genisteina din soia) sunt cunoscute ca posedă efect estrogenic. Activitatea estrogenică a izoflavonelor pare a fi mai semnificativă decât antagonismul estrogen al acidului gliciretinic.6 Interesant este că aceleaşi componente inhibă creşterea celulelor canceroase de sân.7

Activitatea pseudoaldosteronului

Ingestia pe termen lung a glicirizei în doze mari duce la un sindrom pseudoaldosteronism bine documentat (adică, hipertensiune arterială, hipokaliemie, retenţie de sodiu şi apă, activitate scăzută a reninei plasmatice şi niveluri suprimate de aldosteron în urină şi ser). la aproximativ 10 până la 14 g de plantă brută.9 Deşi gliciriza posedă activitate mineralocorticoidă (aproximativ patru ordine de mărime mai mică decât aldosteronul) şi se leagă de receptorii de aldosteron, este în mare măsură fără efect la animalele adrenalectomizate sau la pacienţii cu insuficienţă adrenocorticoidă severă. Prin urmare, se poate concluziona că efectele sale primare sunt în mare parte ca urmare a inhibării acidului gliciretinic în descompunerea aldosteronului în ficat.14 S-a demonstrat că glicirizina şi acidul gliciretinic suprimă 5-^-reductaza, principala enzimă la om responsabilă de inactivarea cortizolului, progesteronului şi progesteronului. Aceste efecte pot fi folosite în mod adecvat în tratamentul bolii Addison, o boală severă a insuficienţei suprarenale.13

Activitate antiinflamatoare şi antialergică

Gliciriza are o activitate antiinflamatoare şi antialergică semnificativă.15,16 Deşi atât glicirizina, cât şi acidul gliciretinic se leagă de receptorii glucocorticoizi, iar o mare parte din activitatea antiinflamatoare a glicirizei a fost explicată prin „efectele sale asemănătoare cortizolului", multe dintre efectele glicirizantei contracarazează sau contracarază cortizolismul. la astfel de acţiuni ale cortizolului includ activarea triptofanoxigenazei, acumularea de glicogen hepatic, stimularea sintezei hepatice de colesterol, inhibarea atrofiei timusului şi inhibarea sintezei şi secreţiei hormonului adrenocorticotrop. Glicirizina, totuşi, întăreşte inhibarea cortizolului asupra formării de anticorpi, a reacţiei la stres şi a inflamaţiei. Ca şi efectul său mineralocorticoid, influenţa majoră a glicirizei asupra metabolismului glucocorticoizilor este probabil legată de suprimarea activităţii 5-^-reductazei, crescând astfel timpul de înjumătăţire al cortizolului. Acidul gliciretinic poate creşte şi conversia cortizolului în cortizonul mai puternic.18

Efectul major asemănător cortizolului al glicirizei se referă la capacitatea sa de a inhiba fosfolipaza A2.19 Această enzimă este responsabilă de scindarea lipidelor din biomembrane pentru metabolismul eicosanoid. În plus faţă de acest efect, s-a dovedit, de asemenea, că glicirizina inhibă adenozin monofosfat fosfodiesteraza ciclică, crescând astfel nivelurile de adenozin monofosfat ciclic şi formarea de prostaglandine de către macrofagele peritoneale activate de la şobolani. Fenomenul Shwartzman şi anafilaxia Forssman şi să fie un antidot împotriva multor toxine, inclusiv difterie, tetanos şi tetrodotoxina.21,22

Glicirizina exercită efecte antitrombotice, dar nu potenţează activitatea inhibitoare a antitrombinei III sau a cofactorului II de heparină faţă de trombină.23

Efecte imunostimulatoare şi antivirale

S-a demonstrat că glicirizina şi acidul gliciretinic induc interferonul.24 Inducerea interferonului duce la o activitate antivirală semnificativă, deoarece interferonii se leagă de suprafeţele celulare, unde stimulează sinteza proteinelor intracelulare care blochează transcripţia ADN-ului viral. Inducerea interferonului este, de asemenea, urmată de activarea macrofagelor şi de creşterea activităţii celulelor natural killer.

S-a demonstrat că glicirizina inhibă în mod direct creşterea mai multor virusuri ADN şi ARN în culturile celulare (vaccinia, Epstein-Barr, Herpes simplex, boala Newcastle, virusurile stomatitei veziculoase, coronavirusul asociat sindromului respirator acut sever [SARS] şi HIV) şi inactivează virusul herpes simplex 1 (HSV-1) Administrarea ireversibilă a virusului herpes simplex 1 (HSV-1) şoarecii cu encefalită herpetică şi-au crescut rata de supravieţuire în medie de aproximativ 2,5 ori, în timp ce a redus replicarea HSV-1 în creier la 45,6% din martori. Alte componente de lemn-dulce au exercitat şi efecte imunomodulatoare.30

Efecte anticancerigene

Componentele lemnului dulce exercită o gamă largă de efecte anticancerigene.31 Cele mai active par să fie flavonoidele şi cumarinele. De exemplu, s-a demonstrat că izoliquiritigenina suprimă cancerul de colon la şoareci prin scăderea semnificativă atât a prostaglandinei E2, cât şi a producţiei de oxid nitric în celulele macrofagelor de şoarece. carcinomul cu celule

renale şi a prevenit leucocitopenia cauzată de administrarea de 5-fluorouracil.34 Un compus cumarinic, identificat ca licocumaronă, s-a dovedit a fi factorul în lemn dulce care induce apoptoza.35

Activitate antibacteriană

Extractele alcoolice de glicyrrhiza au manifestat activitate antimicrobiană in vitro împotriva Helicobacter pylori, Staphylococcus aureus (inclusiv tulpini rezistente la antibiotice), Streptococcus mutans, Mycobacterium smegmatis, Bacillus subtilis, S. pyogenes, Haemophilus influenzae, Moraisella Thessabica 3 şi Cantarhal al 3 , Moraisella 3 . majoritatea efectelor antimicrobiene se datorează componentelor izoflavonoide, saponinele având un efect antibacterian mai mic.

Activitate antihepatotoxică

Acidul gliciretinic inhibă afectarea ficatului indusă de tetraclorura de carbon şi galactozamină. Mecanismul de acţiune este prevenirea peroxidării lipidelor neenzimatice şi inhibarea producţiei de radicali liberi prin acţiunea enzimatică a nicotina adenin difosfonucleotidei, redusă - citocrom P450 reductază pe CCl4.40

Efect de îmbunătăţire a memoriei

Lemnul dulce poate exercita unele efecte de îmbunătăţire a memoriei. Într-un studiu pe şoareci, s-a demonstrat că lemnul dulce îmbunătăţeşte învăţarea şi memoria la şoareci, aşa cum este determinat de paradigma de evitare pasivă şi de labirint în plus. Mai mult, lemnul dulce a inversat semnificativ amnezia indusă de diazepam şi scopolamină. Deşi proprietăţile antiinflamatorii şi antioxidante pot contribui favorabil la efectul de îmbunătăţire a memoriei, deoarece amnezia indusă de scopolamină a fost, de asemenea, inversată, este posibil ca efectul benefic asupra învăţării şi memoriei să se fi datorat facilitării transmiterii colinergice.41

Activitate antinefritică

Glabridin, un izoflavan izolat din G. glabra, a îmbunătăţit excreţia urinară de proteine, colesterolul total, creatinina serică şi nivelurile de azot ureic din sânge după administrarea sa orală la şoareci cu boală glomerulară.42

P APLICAŢII CLINICE

Lemnul dulce este o componentă a mai multor formule tradiţionale din plante chinezeşti şi japoneze decât orice altă plantă. Deşi extrem de diverse din punct de vedere farmacologic, aplicaţiile clinice actuale ale lemnului dulce pot fi împărţite în patru categorii principale:

Utilizarea DGL

Utilizarea preparatelor orale din lemn dulce care conţin glicirizină

Utilizarea uleiului flavonoid de lemn dulce (LFO)

Utilizarea preparatelor topice care conţin acid gliciretinic

Utilizarea cheie a DGL este în afecţiunile ulcerative ale tractului gastrointestinal (de exemplu, ulcere peptice, afte, boli inflamatorii intestinale), în timp ce utilizările cheie ale lemnului dulce oral care conţine glicirizin includ infecţii virale (de exemplu, răceală comună, HIV şi SIDA, hepatită virală); sindrom premenstrual (PMS) şi menopauză; porfirie acută intermitentă; boala Addison; inflamaţie; sindromul X; şi ca îndulcitor. Preparatele topice care conţin acid gliciretinic pot fi utilizate în eczeme, psoriazis, herpes şi melasmă.

p LEGEMUL DEGLICIRIZINAT

Deşi acidul gliciretinic a fost primul medicament dovedit că promovează vindecarea ulcerului gastric şi duodenal43, majoritatea medicilor care folosesc lemn dulce în tratamentul ulcerului peptic folosesc acum DGL. DGL s-a dovedit de fapt a fi mai eficient decât acidul gliciretinic, fără efecte secundare.44

Modul de acţiune al DGL este diferit de cel al medicamentelor actuale, cum ar fi antiacidele şi antagoniştii receptorilor H2, care se concentrează pe reducerea acidităţii gastrice. Deşi eficiente, aceste tratamente pot fi costisitoare, prezintă un anumit risc de toxicitate, perturbă procesele digestive normale şi pot modifica structura şi funcţia celulelor care căptuşesc tractul digestiv. Cel din urmă factor este doar unul dintre motivele pentru care ulcerul peptic se dezvoltă din nou dacă se utilizează antiacide, cimetidină, ranitidină şi medicamente similare.

În loc să inhibe eliberarea acidului, DGL stimulează mecanismele normale de apărare care previn formarea ulcerului şi stimulează vindecarea membranelor mucoase deteriorate. Mai exact, DGL creşte următoarele45,46:

Alimentarea cu sânge a mucoasei deteriorate

Numărul de celule producătoare de mucus care protejează membranele mucoase

Cantitatea de mucus pe care o produc celulele

Durata de viaţă a celulei intestinale

În plus, mai multe componente flavonoide ale G. glabra au demonstrat activitate semnificativă împotriva H. pylori, inclusiv tulpini rezistente la antibiotice.38

Ulcere gastrice

Numeroase studii clinice de-a lungul anilor au descoperit că DGL este un compus antiulcer eficient. DGL sa dovedit a fi extrem de eficient în tratamentul ulcerului gastric.47-51 Într-un studiu, 33 de pacienţi cu ulcer gastric au fost trataţi fie cu DGL (760 mg, de trei ori pe zi), fie cu placebo timp de 1 lună.50 A existat o reducere semnificativ mai mare a dimensiunii ulcerului în grupul DGL (78%) decât în grupul placebo (34%). Vindecarea completă a avut loc la 44% dintre cei care au primit DGL, dar numai la 6% din grupul placebo.

În mai multe studii comparative directe, DGL s-a dovedit a fi mai eficient decât cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac) sau antiacidele atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în terapia de întreţinere a ulcerului peptic.

Studiile ulterioare au arătat că DGL este la fel de eficient ca Tagamet şi Zantac atât pentru tratamentul pe termen scurt, cât şi pentru terapia de întreţinere a ulcerului gastric.47'49 De exemplu, într-o comparaţie directă cu Tagamet, 100 de pacienţi au primit fie DGL (760 mg, de trei ori pe zi, între mese), fie Tagamet (200 mg, de trei ori pe zi, de trei ori la culcare). ulcerele vindecate după 6 şi 12 săptămâni au fost similare în ambele grupuri. Deşi Tagamet este asociat cu o anumită toxicitate, DGL este extrem de sigur de utilizat.

Ulcerele gastrice sunt adesea rezultatul consumului de alcool, aspirina sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, cofeina şi alţi factori care scad integritatea mucoasei gastrice. Deoarece în studiile pe oameni s-a demonstrat că DGL reduce sângerarea gastrică cauzată de aspirină, DGL este puternic indicat pentru prevenirea ulcerului gastric la pacienţii care necesită tratament pe termen lung cu medicamente ulcerogene, cum ar fi aspirina, agenţi antiinflamatori nesteroidieni şi corticosteroizi.51

Ulcere duodenale

DGL este eficient şi în ulcerele duodenale. Acest lucru este poate cel mai bine ilustrat de un studiu la pacienţii cu ulcer duodenal sever: 40 de pacienţi cu ulcer duodenal cronic de 4 până la 12 ani şi mai mult de şase recăderi în anul precedent au fost trataţi cu DGL53. Jumătate dintre pacienţi au primit 3 g/zi de DGL timp de 8 săptămâni; cealaltă jumătate a primit 4,5 g/zi timp de 16 săptămâni. Toţi cei 40 de pacienţi au prezentat o îmbunătăţire substanţială, de obicei în decurs de 5 până la 7 zile, şi niciunul nu a necesitat intervenţie chirurgicală pe parcursul unui an de urmărire. Deşi ambele doze au fost eficiente, doza mai mare a fost semnificativ mai eficientă decât doza mai mică.

Într-un alt studiu mai recent, efectul terapeutic al DGL a fost comparat cu cel al antiacidelor sau al cimetidinei la 874 de pacienţi cu ulcer duodenal cronic confirmat.52 Nouăzeci şi unu la sută din toate ulcerele s-au vindecat în decurs de 12 săptămâni; nu a existat nicio diferenţă semnificativă în rata de vindecare în grupuri. Cu toate acestea, au existat mai puţine recăderi în grupul DGL (8,2%) decât la cei care au primit cimetidină (12,9%) sau antiacide (16,4%). Aceste rezultate, împreună cu efectele protectoare ale DGL, sugerează că DGL este un tratament superior al ulcerului duodenal.

Ulcere aftoase

Stomatita aftoasă recurentă (afte) este o problemă frecventă. DGL poate fi eficient în promovarea vindecării. Într-un studiu, 20 de pacienţi au fost instruiţi să utilizeze o soluţie de DGL ca apă de gură (200 mg DGL sub formă de pulbere dizolvată în 200 ml apă caldă) de patru ori pe zi. DGL sub formă de tabletă poate produce rezultate şi mai bune.

PREPARATE ORALE DE LEGUM LUMEL CARE CONŢIN GLICIRRIZINĂ

Cea mai populară utilizare a preparatelor orale din lemn dulce care conţin glicirizină este în tratamentul bolilor virale, în special al răcelii comune. Lemnul dulce a fost folosit de mult timp în această aplicaţie. Această utilizare istorică este justificată de efectele sale de îmbunătăţire a sistemului imunitar şi antivirale. În plus, s-a demonstrat că componentele din lemn dulce exercită acţiune antibacteriană împotriva agenţilor patogeni comuni 5. pyogenes, Haemophilus influenzae şi Moraxella catarrhalis.55

O altă utilizare populară a lemnului dulce este în tratamentul problemelor ginecologice, în primul rând PMS şi menopauză. În ceea ce priveşte PMS, deoarece glicirizina şi acidul gliciretinic posedă efecte antiestrogenice şi suprimă descompunerea progesteronului, administrarea de lemn dulce cu 2 săptămâni înainte de debutul menstruaţiei (faza luteală mijlocie) poate ajuta la reducerea simptomatologiei PMS. Studiile clinice au arătat că administrarea de combinaţii de plante conţinând lemn dulce a fost utilă în dismenoree.56 Izoflavonele din gliciriză au arătat o capacitate de a inhiba recaptarea serotoninei şi, prin urmare, ar putea prezenta şi unele efecte antidepresive în sindromul premenstrual.57

Virusul imunodeficienţei umane şi sindromul imunodeficienţei dobândite

Preparatele care conţin glicirizină sunt promiţătoare în tratamentul bolilor legate de HIV, inclusiv SIDA. Deşi o mare parte din cercetări au vizat administrarea intravenoasă, această cale de administrare ar putea să nu fie necesară, deoarece glicirizina şi acidul gliciretinic sunt uşor absorbite pe cale orală şi sunt bine tolerate. Acest lucru a fost cel mai evident într-un studiu recent dublu-orb privind eficacitatea clinică a glicirizinei prin administrarea orală pe termen lung la 16 pacienţi hemofili cu dovezi de infecţie HIV.58 Pacienţii au primit doze zilnice de 150 până la 225 mg de glicirizină timp de 3 până la 7 ani.

Au fost monitorizate numărul de limfocite T helper şi totale, alţi parametri ai sistemului imunitar şi nivelurile de glicirizine şi acid gliciretinic din sânge. Rezultatele au indicat că glicirizina administrată oral a fost transformată în acid gliciretinic, care a fost detectat în seruri, fără a manifesta efecte secundare. Niciunul dintre pacienţii cărora li s-a administrat glicirizină nu a avut progresie a anomaliilor imunologice sau dezvoltare la SIDA. În schimb, grupul care nu a primit acid gliciretinic a prezentat scăderi ale numărului de celule T helper şi totale şi ale nivelurilor de anticorpi. Doi dintre cei 16 pacienţi din grupul de control au dezvoltat SIDA.

Într-un alt studiu, 10 pacienţi HIV pozitivi fără SIDA au luat 150 până la 225 mg/zi de glicirizină.59 După 1 până la 2 ani, niciunul nu a dezvoltat simptome asociate cu SIDA sau cu complexul asociat SIDA, în timp ce 1 din 10 pacienţi dintr-un grup de control potrivit a dezvoltat complex legat de SIDA, iar 2 au progresat sub formă de SIDA.

Rezultatul glicirizinei la pacienţii cu HIV şi SIDA este o îmbunătăţire aproape imediată a funcţiei imunitare. Într-un studiu, nouă pacienţi HIV pozitivi fără simptome au primit 200 până la 800 mg/zi de glicirizină intravenos. După 8 săptămâni, grupurile au crescut celulele T-helper, au îmbunătăţit raporturile helper/supresor şi au îmbunătăţit funcţia hepatică.60

Într-un alt studiu, şase pacienţi cu SIDA au primit intravenos 400 până la 1600 mg/zi de glicirizină.61 După 30 de zile, cinci dintre cei şase au prezentat o reducere sau dispariţie a antigenului P24, ceea ce indică o boală activă. Rezultatele acestor studii şi ale altora la pacienţii cu HIV şi SIDA sunt încurajatoare.

hepatită

Unele studii ale pacienţilor cu HIV au folosit un produs care conţine glicirizină intravenoasă, Stronger Neo-Minophagen C (SNMC), constând din 0,2% glicirizină, 0,1% cisteină şi 2,0% glicină în soluţie salină fiziologică. Acest produs este utilizat în Japonia în principal pentru tratamentul hepatitei. Celelalte componente, glicina şi cisteina, par să moduleze acţiunile glicirizinei. S-a demonstrat că glicina previne efectele aldosteronului ale glicirizinei, în timp ce cisteina ajută ficatul în reacţiile de detoxifiere.

Pe lângă SIDA, SNMC a demonstrat rezultate benefice în tratarea hepatitei cronice B şi C, adesea infecţii dificil de curăţat pentru organism.22,62'64 Mai exact, s-a demonstrat că SNMC îmbunătăţeşte funcţia hepatică şi scad nivelurile de enzime hepatice. Terapia cu glicirizină pare deosebit de utilă la pacienţii cu hepatită cronică C care nu răspund la interferon şi la cei care nu pot fi trataţi cu acesta din diverse motive.

Porfirie acută intermitentă

Această tulburare a biosintezei hemului se caracterizează prin atacuri recurente de disfuncţie neurologică şi psihiatrică. Simptomele includ următoarele:

Plângeri abdominale de greaţă, vărsături şi dureri colici, uneori suficient de severe pentru a se prezenta ca un abdomen acut, fără febră sau leucocitoză

Semne şi simptome neurologice variabile (de exemplu, parestezie, hipestezie, durere nevritică, căderea încheieturii mâinii sau a piciorului, pierderea reflexelor tendinoase profunde)

Tulburări mentale şi emoţionale variabile, de obicei nelinişte, dezorientare şi halucinaţii vizuale (observate la o treime dintre pacienţi)

Deoarece se ştie că estrogenii exacerbează sau induc porfiria acută intermitentă (AIP), este foarte posibil ca unele dintre aşa-numitele simptome PMS să fie exacerbări ale AIP din cauza creşterii estrogenului la mijlocul ciclului.

Un deficit parţial (50%) de uroporfirinogen I sintază are ca rezultat creşterea inductibilităţii acidului aminolevulinic sintaza de către medicamente şi substanţe chimice străine şi de metaboliţii steroizi 5-Ş-reductaze (inductori potenţi ai acidului aminolevulinic sintaza). AIP este, de asemenea, asociat cu o deficienţă marcată a activităţii 5-a-reductazei, ceea ce duce la creşterea activităţii 5-Ş-reductazei.65 S-a demonstrat că acidul gliciretinic şi glicirizina reduc semnificativ 5-Ş-reductazei în timp ce cresc 5-a-reductazei.66 (Plombul creşte, de asemenea, 5-Ş-reductaza.

activitate, rezultând o imagine de prezentare similară cu AIP.66 Toxicitatea cronică sau acută a plumbului trebuie exclusă la aceşti pacienţi.)

Obezitatea şi sindromul metabolic

Preparatele care conţin acid gliciretinic pot fi eficiente în reducerea diferitelor probleme legate de sindromul X sau sindromul metabolic. De exemplu, într-un studiu preliminar, 15 subiecţi cu greutate normală (7 bărbaţi, între 22 şi 26 de ani şi 8 femei, între 21 şi 26 de ani), care au consumat timp de 2 luni 3,5 g/zi dintr-un preparat comercial de lemn dulce care conţinea acid gliciretinic, au avut o greutate corporală redusă de 1,2% la femei, iar această pierdere în greutate ar fi putut fi de 1,28% la bărbaţi şi la femei. mediată nu numai prin suprimarea activităţii reninei şi a nivelurilor de aldosteron prin inhibarea 11-Ş-hidroxisteroid dehidrogenazei, ci şi prin îmbunătăţirea controlului glicemiei - un obiectiv cheie în sindromul X.68-701

Într-un alt studiu, suplimentarea unui extract de rădăcină de lemn dulce la pacienţii cu hipercolesterolemie moderată timp de 1 lună a redus susceptibilitatea plasmatică la oxidare (cu 19%). De asemenea, a crescut rezistenţa lipoproteinelor cu densitate joasă a plasmei împotriva a trei modificări aterogene majore: oxidare (cu 55%), agregare (cu 28%) şi retenţie (cu 25%). A redus nivelul de colesterol plasmatic (cu 5%), care s-a datorat unei reduceri de 9% a nivelurilor plasmatice de colesterol din lipoproteinele cu densitate joasă, şi a redus (cu 14%) nivelurile de trigliceride plasmatice. Suplimentarea cu extract de lemn dulce a redus, de asemenea, tensiunea arterială sistolica cu 10%.71

Boala Addison

După cum este descris în „Activitatea pseudoaldosteronului", lemnul dulce exercită un efect asemănător aldosteronului, care este util în tratarea bolii Addison.

Inflamaţie

Practic, orice afecţiune inflamatorie sau alergică poate fi redusă de lemn dulce prin mecanismele discutate mai devreme în secţiunea „Farmacologie". Din punct de vedere istoric, lemnul dulce a fost folosit cu succes pentru tratarea astmului şi a altor afecţiuni atopice.3,15

S-a demonstrat că lemnul dulce îmbunătăţeşte acţiunea corticosteroizilor precum prednison şi prednisolon, precum şi nivelurile propriilor corticosteroizi din organism.72,73 Într-un studiu, şase subiecţi au primit o doză intravenoasă de prednisolon cu sau fără 200 mg glicirizină. S-a constatat că glicirizina creşte semnificativ concentraţia de prednisolon total şi liber prin inhibarea defalcării acestuia. În plus, efectele prednisolonului păreau a fi potenţate de glicirizină.73

O aplicaţie interesantă prezentată cu rezultate clinice pozitive într-un studiu dublu-orb a fost reducerea durerii în gât postoperatorie.74 Patruzeci de adulţi care au suferit o laminectomie lombară electivă au fost randomizaţi în două grupuri de câte 20 de pacienţi

fiecare. Un grup a primit apă (Grupa C); celălalt a primit 0,5 g lemn dulce în apă (Grupa L). Ambele grupuri au făcut gargara cu 5 minute înainte de anestezie. Incidența și severitatea durerii în gât postoperatorii, precum și tusea postextubare au fost reduse pentru toate momentele în grupul cu lemn dulce, comparativ cu grupul cu apă în repaus și la înghițire. Tusea postextubare a fost redusă în grupul L comparativ cu grupul C (P <0,05). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește efectele secundare între grupuri (P > 0,05).

Agent de îndulcire

Deoarece glicirizina este de 50 până la 100 de ori mai dulce decât zaharoza, lemnul dulce poate fi folosit ca îndulcitor sau agent de aromatizare pentru a masca gustul amar al altor medicamente.3

TABELUL 96-1 Greutatea și masa corporală în comparație cu valoarea inițială după flavonoid din lemn dulce

Tratament cu ulei

p ULEI FLAVONOID DE DOMĂLĂ

LFO este promițător ca agent antiobezitate și de slăbit. Este standardizat să conțină 30% polifenoli cu glabridină standardizată la 3%. Flavonoidele sunt extrase cu etanol și apoi solubilizate în ulei de trigliceride cu lanț mediu (prin urmare, 70% din LFO sunt trigliceride cu lanț mediu). Flavonoidele din lemn dulce extrase sunt compuși hidrofobi și practic lipsiți de compușii hidrofili glicirizină și acid glicirizinic (există mai puțin de 0,005% acid glicirizic în LFO).

LFO scade activitatea acetil coenzimei A carboxilază și a acizilor grași sintetazei, enzimele limitatoare de viteză din calea de sinteză a acizilor grași, în timp ce crește activitatea enzimatică a acil coenzimei A dehidrogenazei, enzima limitatoare de viteză din calea oxidativă a acizilor grași. Se crede că aceste efecte sunt responsabile pentru reducerea grăsimii abdominale în studiile la animale și la oameni.75-78

Într-un studiu dublu-orb, 56 de bărbați și 28 de femei în postmenopauză, cu vârsta cuprinsă între 40 și 60 de ani, cu indici de masă corporală de 24 până la 30 kg/m2, au fost randomizați în 4 grupuri: grupul placebo a luat trei capsule placebo pe zi, grupul cu doză mică a luat o capsulă LFO și două placebo pe zi (grupul LFO cu două capsule pe zi, două capsule LFO/zi, un grup LFO/zi). zi (600 mg/zi LFO), iar grupul cu doze mari a luat trei capsule LFO pe zi (900 mg/zi LFO). Subiecții din grupul LFO de 900 mg au prezentat scăderi semnificative față de valoarea inițială a greutății corporale și a indicelui de masă corporală în comparație cu grupul placebo (Tabelul 96-1).78

Subiecții din toate cele 3 grupuri LFO, dar nu grupul placebo, au avut mase de grăsime corporală semnificativ mai mici comparativ cu valoarea inițială după 8 săptămâni de tratament. Scanările tomografice computerizate au arătat că masa de grăsime viscerală a

scăzut semnificativ în comparaţie cu valoarea iniţială în grupul LFO de 900 mg (122,37 până la 113,02 cm2).

Un studiu de siguranţă a demonstrat că LFO este sigur atunci când este administrat o dată pe zi până la 1200 mg/zi.79 Nu au existat modificări demne de remarcat clinic în parametrii hematologici sau biochimici înrudiţi.

p APLICAŢII TIPICE

Eczeme şi psoriazis

Acidul gliciretinic exercită un efect asemănător cu cel al hidrocortizonului local în tratamentul eczemelor, dermatitelor de contact şi alergice şi psoriazisului.80-84 În mai multe studii, acidul gliciretinic s-a dovedit a fi superior cortizonului topic, în special în cazurile cronice. De exemplu, într-un studiu cu pacienţi cu eczemă, 93% dintre pacienţii care au aplicat acid gliciretinic au demonstrat o îmbunătăţire, comparativ cu 83% care au utilizat cortizon.85 Într-un alt studiu, un gel topic care conţine acid gliciretinic 2% s-a dovedit a fi eficient pentru tratamentul dermatitei atopice şi a fost mai eficient decât preparatele care conţin acid glicir reducând scorul de acid glicir1. eritem, edem şi mâncărime pe parcursul a 2 săptămâni.80

Acidul gliciretinic poate fi, de asemenea, utilizat pentru a potenţa efectele hidrocortizonului aplicat local prin inhibarea

Ş-hidroxisteroid dehidrogenază, care catalizează conversia hidrocortizonului într-o formă inactivă.81,82 De asemenea, creşte permeabilitatea steroizilor aplicaţi local. Într-un studiu, acidul gliciretinic într-o concentraţie de 0,1% în gel a crescut de zece ori valoarea fluxului de diclofenac de sodiu în comparaţie cu un gel de control.83

Herpes Simplex

Studiile clinice au arătat că acidul gliciretinic local şi derivaţii sunt destul de utile în reducerea timpului de vindecare şi a durerii asociate cu herpes labial şi herpes genital.86,87 După cum sa menţionat anterior, glicirizina inactivează HSV-1 ireversibil şi stimulează sinteza şi eliberarea interferonului.25

Melasma

Două componente, glabrena şi izoliquiritigenina, pot inhiba tirozinaza — o enzimă cheie în biosinteza melaninei.88 Tulburările dermatologice precum melasma, petele de vârstă şi locurile de leziuni actinice apar din acumularea melasmei. Glabrene şi izoliquiritigenina pot servi drept candidaţi pentru agenţi de iluminare a pielii.

P DOZARE

Doza de lemn dulce pentru majoritatea aplicaţiilor clinice se bazează pe conţinutul de acid gliciretinic. Excepţia este în tratamentul ulcerului peptic. În această aplicaţie, DGL este

preferat, deoarece produce rezultate la fel de eficiente în comparaţie cu acidul gliciretinic, dar nu are efecte secundare.

Pentru majoritatea scopurilor, scopul este de a atinge un nivel ridicat de acid gliciretinic în sânge fără a produce efecte secundare (discutate în „Toxicologie"). În general, următoarele doze de trei ori pe zi sunt sigure şi eficiente în creşterea nivelului de acid gliciretinic:

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

În tratamentul SIDA se recomandă produse sau extracte de acid gliciretinic pur sau standardizate pentru acidul gliciretinic. Toxicitatea poate deveni o problemă pentru pacienţii care iau lemn dulce pentru orice perioadă mai mare de 1 lună (vezi „Toxicologie" şi „Interacţiuni medicamentoase").

Instrucţiuni de dozare pentru lemn dulce deglicirrizinat

Pentru a fi eficient în vindecarea ulcerului peptic, se pare că DGL trebuie să se amestece cu saliva. DGL poate promova eliberarea de compuşi salivari, care stimulează creşterea şi regenerarea celulelor stomacului şi intestinale. DGL sub formă de capsule nu sa dovedit a fi eficace.89,90

Doza standard pentru DGL este de două până la patru comprimate masticabile de 380 mg între sau 20 de minute înainte de masă. Luarea DGL după mese este asociată cu rezultate slabe.91 DGL trebuie continuat timp de 8 până la 16 săptămâni, în funcţie de răspuns.

Instrucţiuni de dozare pentru uleiul flavonoid de lemn dulce

Doza standard pentru LFO este de 900 mg/zi, de obicei administrată ca 300 mg de trei ori pe zi.

p TOXICOLOGIE

Principalele pericole ale administrării lemnului dulce se datorează efectelor asemănătoare aldosteronului ale acidului gliciretinic. Dacă sunt ingerate în mod regulat, rădăcina de lemn dulce (>3 g/zi timp de mai mult de 6 săptămâni) sau glicirizina (>100 mg/zi) pot provoca retenţie de sodiu şi apă, hipertensiune arterială şi hipokaliemie. acid.18,82,95 Se sugerează monitorizarea tensiunii arteriale şi a electroliţilor şi creşterea aportului alimentar de potasiu, deoarece efectele pseudoaldosteronului pot fi destul de semnificative. Efectul maxim asupra tensiunii arteriale în cazul ingestiei pe termen lung se observă după 2 săptămâni de utilizare.96

Există o mare variaţie individuală în susceptibilitatea la efectele producătoare de simptome ale glicirizinei, în primul rând datorită diferenţelor de farmacocinetică şi conversiei la acidul gliciretinic mai puternic (de 100 până la 200 de ori mai activ în suprimarea 11-Ş-

hidroxisteroid-dehidrogenazei).97 frecvent la niveluri de peste 400 mg/zi.9 Cu toate acestea, unele persoane pot fi susceptibile la doze pe termen lung la niveluri chiar mai mici, mai ales dacă acidul gliciretinic mai puternic este disponibil sub formă liberă. Un studiu a determinat un nivel fără efect de acid gliciretinic ca 2 mg/kg, din care un aport zilnic acceptabil de 0,2 mg/kg greutate corporală poate fi extrapolat cu un factor de siguranţă de 10. Acest lucru se traduce printr-un consum de 12 mg/zi de acid gliciretinic pentru o persoană cu o greutate corporală de 8860 kg9.

Prevenirea efectelor secundare ale glicirizinei poate fi posibilă prin respectarea unei diete bogate în potasiu şi sărace în sodiu. Deşi nu a fost efectuat niciun studiu oficial, s-a raportat că pacienţii care consumă în mod normal alimente bogate în potasiu şi restricţionează aportul de sodiu, chiar şi cei cu hipertensiune arterială şi angină pectorală, nu au efecte secundare asemănătoare aldosteronului ale glicirizinei.99

Lemnul dulce probabil nu trebuie utilizat la pacienţii cu antecedente de hipertensiune arterială sau insuficienţă renală sau la cei care utilizează în prezent preparate digitalice.

Preparatele din lemn dulce care conţin glicirizină pot reduce nivelul seric şi salivar de testosteron la bărbaţi. Într-un studiu, bărbaţii care consumau echivalentul a 500 mg de glicirizină au experimentat o scădere cu 26% a nivelului seric de testosteron.100 Cu toate acestea, într-un alt studiu, nu a fost observat niciun efect semnificativ.101

Consumul de lemn dulce în timpul sarcinii este în general considerat sigur, cu excepţia cazului în care hipertensiunea arterială devine o problemă. A existat un studiu detaliat privind consumul matern de glicirizină şi modul în care acesta a afectat greutatea la naştere.102 Aportul de glicirizină a fost calculat din chestionare detaliate privind consumul de lemn dulce. Expunerea la glicirizină a fost grupată în trei niveluri: scăzută (<250 mg/săptămână), moderată (250 până la 499 mg/săptămână) şi grea (>500 mg/săptămână). Greutatea la naştere şi vârsta gestaţională (din măsurători cu ultrasunete) au fost obţinute din fişele spitalului. Bebeluşii cu expunere puternică la glicirizină nu au fost semnificativ mai uşori la naştere, dar au fost semnificativ mai probabil să se nască mai devreme - 2,52 zile mai devreme. Nu s-au putut face alte asociaţii.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu au apărut rapoarte semnificative privind interacţiunile medicamentoase, deşi din motive teoretice, componentele lemnului dulce au arătat interacţiuni considerabile cu diferite sisteme enzimatice. S-a demonstrat că extractul de rădăcină de lemn dulce şi glabridina purificată inhibă P450 3A4, principalul medicament uman care metabolizează enzima P450, în moduri dependente de timp şi concentraţie, potenţând astfel acţiunea multor medicamente.103 Aportul de glicirizină poate fi problematic pentru persoanele care utilizează digitalice, diuretice sau antihipertenice. De asemenea, persoanele care utilizează medicamente hipoglicemiante orale sau insulină trebuie să monitorizeze îndeaproape nivelul zahărului din sânge atunci când folosesc gliciriză.

Acidul gliciretinic poate reduce prevalenţa efectelor secundare legate de activitatea diuretică a spironolactonei. Într-un studiu efectuat pe 32 de femei cu sindrom ovarian polichistic, femeile care au primit 3,5 g de lemn dulce pe zi cu spironolactonă au eliminat simptomele legate de depleţia de volum, iar activarea sistemului renină-aldosteron a fost semnificativ mai scăzută în timpul spironolactonei plus lemn-dulce decât cu spironolactonă în monoterapie. Prevalenţa metroragiei a fost şi ea mai mică cu terapia combinată.104

REFERINȚE

Hattori M, Sakamoto T, Kobashi K, et al. Metabolizarea glicirizinei de către flora intestinală umană. Planta Med. 1983;48:38-42.

Yamamoto K, Kakegawa H, Ueda H şi colab. Acţiunile anti-ulcerogenice citoprotectoare gastrice ale hidroxicalconelor la şobolani. Planta Med. 1992;58:389-393.

Chandler RF. Lemn dulce, mai mult decât o aromă. Can Pharm J. 1985;118:421-424.

Kumagai A, Nishino K, Shimomura A, et al. Efectul glicirizinei asupra acţiunii estrogenului. Endocrinol Jpn. 1967;14:34-38.

Kraus S, Kaminskis A. Acţiunea antiestrogenică a acidului beta-gliciretinic. Exp Med Surg. 1969;27:411-420.

Tamir S, Eizenberg M, Somjen D şi colab. Activitate asemănătoare estrogenului a glabrenei şi a altor constituenţi izolaţi din rădăcina de lemn dulce. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001;78:291-298.

Maggiolini M, Statti G, Vivacqua A, et al. Activităţile estrogenice şi antiproliferative ale izoliciritigeninei în celulele cancerului de sân MCF7. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;82:315-322.

Farese Jr RV, Biglieri EG, Shackleton CH, et al. Hiperminer indus de lemn dulce-alocorticoidism. N Engl J Med. 1991;325:1223-1227.

Stormer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liqource—evaluation of health hazard. Food Chem Toxicol. 1993;31:303-312.

Takeda R, Morimoto S, Uchida K, et al. Pseudoaldosteronism prelungit indus de glicirizină. Endocrinol Jpn. 1979;26:541-547.

Baron J. Efecte secundare ale carbenoxolonei. Acta Gastroenterol Belg. 1983;46: 469-484.

Epstein MT, Espiner EA, Donald RA şi colab. Efectul consumului de lemn dulce asupra axei renină-angiotensină aldosteron la subiecţii normali. BMJ. 1977;1:488-490.

Armanini D, Karbowiak I, Funder JW. Afinitatea derivaţilor de lemn dulce pentru receptorii mineralocorticoizi şi glucocorticoizi. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;19:609-612.

Tamura Y, Nishikawa T, Yamada K. Efectele acidului gliciretinic şi derivaţii săi asupra delta 4-5 alfa- şi 5 beta-reductază în ficatul de şobolan. Arzneimittel- forschung. 1979;29:647-649.

Kuroyanagi T, Saito M. Efectul prednisolonului şi al glicirizinei asupra transferului pasiv al encefalomielitei alergice experimentale. Arerugi. 1966;15:67-74: [Japoneză].

Cyong J, Otsuka Y. Un studiu farmacologic al activităţii antiinflamatorii a plantelor chinezeşti. O recenzie. Acupunct Electrother Res. 1982;7:173-202.

Kumagai A, Nanaboshi M, Asanuma Y, et al. Efectele glicirizinei asupra acţiunii timolitice şi imunosupresoare a cortizonului. Endocrinol Jpn. 1967;14:39-42.

Van Uum SH, Walker BR, Hermus AR, et al. Efectul acidului gliciretinic asupra activităţii 11 beta-hidroxisteroid dehidrogenazei la subiecţii normotensivi şi hipertensivi. Clin Sci (Colch). 2002;102:203-211.

Okimasa E, Moromizato Y, Watanabe S, et al. Inhibarea fosfolipazei A2 de către glicirizină, un medicament antiinflamator. Acta Med Okayama. 1983;37:385-391.

Amer MS, Mckinney GR, Akcasu A. Efectul acidului gliciretinic asupra sistemului nucleotidic ciclic al stomacului de şobolan. Biochem Pharmacol. 1974;23:3085-3092.

Ohuchi K, Kamada Y, Levine L, et al. Glicirizina inhibă producţia de prostaglandine E2 de către macrofagele peritoneale activate de la şobolani. Prostaglandine Med. 1981;7:457-463.

Suzuki H, Ohta Y, Takino T şi colab. Efectele glicirizinei asupra testelor biochimice la pacienţii cu hepatită cronică - studiu dublu orb. Asian Med J. 1984;26: 423-438.

Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B,

et al. Efectul antitrombotic al glicirizinei, un inhibitor de trombină derivat din plante. Tromb Res. 2003;112:93-98.

Abe N, Ebina T, Ishida N. Inducerea interferonului de către glicirizină şi acid gliciretinic la şoareci. Microbiol Immunol. 1982;26:535-539.

Pompei R, Pani A, Flore O, et al. Activitatea antivirală a acidului glicirizic. Experienta. 1980;36:304.

Lin JC. Mecanismul de acţiune al acidului glicirizic în inhibarea replicării virusului Epstein-Barr in vitro. Antiviral Res. 2003;59:41-47.

Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glicirizină, o componentă activă a rădăcinilor de lemn dulce şi replicarea coronavirusului asociat SARS. Lancet. 2003;361:2045-2046.

Sasaki H, Takei M, Kobayashi M şi colab. Efectul glicirizinei, o componentă activă a rădăcinilor de lemn dulce, asupra replicării HIV în culturi de celule mononucleare din sângele periferic de la pacienţi seropozitivi HIV. Patobiologie. 2003;70:229-236.

Sekizawa T, Yanagi K, Itoyama Y. Glycyrrhizin creşte supravieţuirea şoarecilor cu encefalită herpes simplex. Acta Virol. 2001;45:51-54.

Barfod L, Kemp K, Hansen M, et al. Calconii din lemn dulce chinezesc inhibă proliferarea celulelor T şi producerea de citokine. Int Imunofarmacol. 2002;2:545-555.

Wang ZY, Nixon DW. Lemn dulce şi cancer. Nutr Cancer. 2001;39:1-11.

Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, et al. Izoliciritigenina, un flavonoid din lemn dulce, reduce prostaglandina E2 şi oxidul nitric, provoacă apoptoza şi suprimă dezvoltarea focarelor aberante de criptă. Cancer Sci. 2004;95:448-453.

Kanazawa M, Satomi Y, Mizutani Y, et al. Izoliciritigenina inhibă creşterea cancerului de prostată. Eur Urol. 2003;43: 580-586.

Yamazaki S, Morita T, Endo H, et al. Izoliciritigenina suprimă metastazele pulmonare ale carcinomului cu celule renale de şoarece. Rac Lett. 2002;183:23-30.

Watanabe M, Hayakawa S, Isemura M, et al. Identificarea licocumaronei ca o componentă care induce apoptoza în lemn dulce. Biol Pharm Bull. 2002;25: 1388-1390.

Mitscher L, Park Y, Clark D. Agenţi antimicrobieni din plante superioare. Izoflavonoide antimicrobiene şi substanţe înrudite din Glycyrrhiza glabra L. var. tipic. Produse J Nat. 1980;43: 259-269.

Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al. Activitatea antimicrobiană a flavonoidelor din lemn dulce împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Fitoterapia. 2002;73:536-539.

Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al. Flavonoide anti-Helicobacter pylori din extract de lemn dulce. Life Sci. 2002;71: 1449-1463.

Tsukiyama R, Katsura H, Tokuriki N şi colab. Activitatea antibacteriană a licocalconei A împotriva bacteriilor care formează spori. Agenţi antimicrobieni Chemother. 2002;46:1226-1230.

Kiso Y, Tohkin M, Hikino H, et al. Mecanismul activităţii antihepatotoxice a glicirizinei, I: Efect asupra generării de radicali liberi şi a peroxidării lipidelor. Planta Medica. 1984;50:298-302.

Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK. Activitatea de îmbunătățire a memoriei a Glycyrrhiza glabra la șoareci. J Etnofarmacol. 2004;91:361-365.

Fukai T, Satoh K, Nomura T, et al. Evaluarea preliminară a antinefritei și a activităților de captare radicală a glabridinei din Glycyrrhiza glabra. Fitoterapia. 2003;74:624-629.

Doll R, Hill I, Hutton C și colab. Studiu clinic al unui compus triterpenoid din lemn dulce în ulcerul gastric și duodenal. Lancet. 1962;2:793-796.

Wilson JA. O comparație între carbenoxolonă sodică și lemn dulce deglicirizată în tratamentul ulcerului gastric la pacientul ambulant. Br J Clin Pract. 1972;26:563-566.

Van Marle J, Aarsen PN, Lind A, et al. Lemn dulce glicirizinizat (DGL) și reînnoirea epiteliului stomacal de șobolan. Eur J Pharmacol. 1981;72:219-225.

Goso Y, Ogata Y, Ishihara K, et al. Efectele medicinei tradiționale pe bază de plante asupra mucinei gastrice împotriva leziunilor gastrice induse de etanol la șobolani. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1996;113:17-21.

Morgan AG, Pacsoo C, McAdam WA. Terapie de întreținere. O comparație de doi ani între tratamentul cu Caved-S și cimetidină în prevenirea ulcerului gastric simptomatic. Intestin. 1985;26:599-602.

Morgan AG, McAdam WA, Pacsoo C și colab. Comparație între cimetidină și Caved-S în tratamentul ulcerației gastrice și terapia de întreținere ulterioară. Intestin. 1982;23:545-551.

Glick L. Lemn dulce glicirrizinat pentru ulcer peptic. Lancet. 1982;2:817.

Turpie AG, Runcie J, Thomson TJ. Studiu clinic al lemnului dulce glicirizinizat în ulcerul gastric. Intestin. 1969;10:299-303.

Rees WD, Rhodes J, Wright JE, et al. Efectul lemnului dulce deglicirrizinat asupra leziunilor mucoasei gastrice de către aspirina. Scand J Gastroent. 1979;14:605-607.

Kassir ZA. Studiu controlat endoscopic a patru regimuri de medicamente în tratamentul ulcerației duodenale cronice. Ir Med J. 1985;78:153-156.

Tewari SN, Wilson AK. Lemn dulce glicirizat în ulcer duodenal. Practicant. 1973;210:820-823.

Das SK, Das V, Gulati AK, et al. Lemn dulce glicirizat în ulcere aftoase. J Assoc Physicians India. 1989;37:647.

Tanaka Y, Kikuzaki H, Fukuda S, et al. Compuși antibacterieni ai lemnului dulce împotriva agenților patogeni ai căilor respiratorii superioare. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2001;47:270-273.

Tanaka TA. Terapie nouă anti-dismenoree cu administrare ciclică a două medicamente din plante japoneze. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30:95-98.

Ofir R, Tamir S, Khatib S, et al. Inhibarea recaptarii serotoninei de catre constituentii lemnului dulce. J Mol Neurosci. 2003;20:135-140.

Ikegami N, Akatani K, Yamazaki S, et al. Efectul profilactic al administrării orale pe termen lung a glicirizinei asupra dezvoltării SIDA la pacienţii asimptomatici. Int Conf SIDA. 1993;9:234 (rezumat).

Ikegami N, Akatani K, Yamazaki S, et al. Evaluarea clinică a glicirizinei la pacienţii hemofili asimptomatici infectaţi cu HIV din Japonia. A cincea Conferinţă Internaţională privind SIDA. Rezumat WBP

iunie 1989:298.

Mori K, Sakai H, Suzuki S, et al. Starea actuală în profilaxia şi tratamentul pacienţilor infectaţi cu HIV cu hemofilie în Japonia. Rinsho Byhori. 1989;37:1200-1208: [Japoneză].

Hattori T, Ikematsu S, Koito A, et al. Dovezi preliminare pentru efectul inhibitor al glicirizinei asupra replicării HIV la pacienţii cu SIDA. Antiviral Res. 1989;11:255-261.

Eisenburg J. Tratamentul hepatitei cronice B. Partea 2. Efectul acidului glicirizinic asupra evoluţiei bolii. Fortschr Med. 1992;110:395-398: [germană].

Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, şi colab. Un studiu preliminar deschis asupra stimulatorului de interferon (SNMC) derivat din Glycyrrhiza glabra în tratamentul insuficienţei hepatice subacute. Indian J Med Res. 1993;98:69-74.

Kumada H. Tratamentul pe termen lung al hepatitei cronice C cu glicirizin [neo-minofagen C mai puternic (SNMC)] pentru prevenirea cirozei hepatice şi a carcinomului hepatocelular. Oncologie. 2002;62:94-100.

Anderson K, Bradlow H, Sassa S şi colab. Studii în porfirie VII. Relaţia dintre metabolismul 5 alfa-reductor al hormonilor steroizi cu expresia clinică a defectului genetic în porfiria acută intermitentă. Am J Med. 1979;66:644-650.

Tomita T, Sato T, Saito K, et al. Efectele plumbului şi arsenicului asupra formării de 5 steroizi beta-H. Toxicol Lett. 1979;3:291-297.

Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, et al. Efectul lemnului dulce asupra reducerii masei de grăsime corporală la subiecţii sănătoşi. J Endocrinol Invest. 2003;26:646-650.

Kuroda M, Mimaki Y, Sashida Y, et al. Fenolici cu activitate de legare a ligandului PPAR-gamma obţinuţi din lemn dulce (rădăcini de Glycyrrhiza uralensis) şi efecte de ameliorare ale glicirinei asupra şoarecilor KK-A(y) diabetici genetic. Bioorg Med Chem Lett. 2003;13:4267-4272.

Mae T, Kishida H, Nishiyama T, et al. Un extract etanolic de lemn dulce cu activitate de legare a receptorului-ligand gamma activat de proliferatorul peroxizomului afectează diabetul la şoarecii KK-Ay, obezitatea abdominală la şoarecii obezi C57BL induşi de dietă şi hipertensiunea la şobolanii hipertensivi spontan. J Nutr. 2003;133:3369-3377.

Armanini D, Fiore C, Mattarello MJ, et al. Istoricul efectelor endocrine ale lemnului dulce. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2002;110:257-261.

Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M, et al.

Efectele antiaterosclerotice ale suplimentării cu extract de lemn dulce la pacienţii cu hipercolesterolemie: creşterea rezistenţei LDL la modificările aterogene, scăderea nivelului lipidelor plasmatice şi scăderea tensiunii arteriale sistolice. Nutriţie. 2002;18:268-273.

MacKenzie MA, Hoefnagels WH, Jansen RW, et al. Influenţa acidului gliciretinic asupra cortizolului şi cortizonului plasmatic la tinerii voluntari sănătoşi. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:1637-1643.

Chen MF, Shimada F, Kato H, et al.

Efectul glicirizinei asupra farmacocineticii prednisolonului după doze mici de hemisuccinat de prednisolon. Endocrinol Jpn. 1990;37:331-341.

Agarwal A, Gupta D, Yadav G, et al. O evaluare a eficacităţii gargarării cu lemn dulce pentru atenuarea durerii în gât postoperatorie:

un studiu prospectiv, randomizat, single-orb. Anesth Analg. 2009;109:77-81.

Honda K, Kamisoyama H, Tominaga Y, et al. Mecanismul molecular care stă la baza reducerii acumulării de grăsime abdominală de către uleiul de flavonoid de lemn dulce la şobolanii obezi induşi de dieta bogată în grăsimi. Anim Sci J. 2009;80:562-569.

Kamisoyama H, Honda K, Tominaga Y, et al. Investigarea acţiunii anti-obezitate a uleiului flavonoid de lemn dulce la şobolanii obezi induşi de dietă. Biosci Biotech- nol Biochim. 2008;72:3225-3231.

Aoki F, Honda S, Kishida H, et al. Suprimarea de către flavonoidele din lemn dulce a acumulării de grăsime abdominală şi a creşterii în greutate corporală la şoarecii obezi C57BL/6J induşi de dieta bogată în grăsimi. Biosci Biotechnol Biochim. 2007;71:206-214.

Tominaga Y, Nakagawa K, Mae T, et al. Uleiul flavonoid de lemn dulce reduce grăsimea corporală totală şi grăsimea viscerală la subiecţii supraponderali: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Obes Res Clin Prac. 2009;3:159-178.

Aoki F, Nakagawa K, Kitano M, et al. Siguranţa clinică a uleiului flavonoid de lemn dulce (LFO) şi farmacocinetica glabridinei la oamenii sănătoşi. J Am Coll Nutr. 2007;26:209-218.

Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. Tratamentul dermatitei atopice cu gel de lemn dulce. J Dermatolog Treat. 2003;14:153-157.

Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, et al. Potenţarea activităţii hidrocortizonului în piele de către acidul gliciretinic. Lancet. 1990;335:1060-1063.

Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, et al. Subiecţii cu hipertensiune arterială esenţială sunt mai sensibili la inhibarea 11 beta-HSD de către lemn dulce. J Hum Hipertens. 2003;17:125-131.

Nokhodchi A, Nazemiyeh H, Ghafourian T şi colab. Efectul glicirizinei asupra ratei de eliberare şi a penetrării pielii a diclofenacului de sodiu din formulările topice. Farmaco. 2002;57:883-888.

Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. Tratamentul dermatitei atopice cu gel de lemn dulce. J Dermatolog Treat. 2003;14:153-157.

Evans FQ. Utilizarea raţională a acidului gliciretinic în dermatologie. Br J Clin Pract. 1958;12:269-274.

Partridge M, Poswillo D. Carbenoxolonă sodică topică în managementul infecţiei cu herpes simplex. Br J Oral Maxillofac Surg. 1984;22:138-145.

Csonka GW, Tyrrell DA. Tratamentul herpesului genital cu creme de carbenoxolonă şi cicloxolonă. Un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Fr. J Vener Dis. 1984;60:178-181.

Nerya O, Vaya J, Musa R, et al. Glabrena şi izoliquiritigenina ca inhibitori ai tirozinazei din rădăcinile de lemn dulce. J Agric Food Chim. 2003;51:1201-1207.

Bardhan KD, Cumberland DC, Dixon RA, et al. Studiu clinic al lemnului dulce glicirizinizat în ulcerul gastric. Intestin. 1978;19:779-782.

Proces multicentric. Tratamentul ulcerului duodenal cu lemn dulce redus cu acid glicirinină. BMJ. 1973;3:501-503.

Feldman H, Gilat T. A trial of deglycyr-rhizinated lemn dulce în tratamentul ulcerului duodenal. Intestin. 1971;12: 499-555.

Belhadj-Tahar H, Nassar B, Coulais Y, et al. Sindromul pseudo-aldosteronismului acut indus de lemn dulce. Terapie. 2003;58:375-378.

Lin SH, Yang SS, Chau T şi colab. O cauză neobişnuită a paraliziei hipokaliemice: ingestia cronică de lemn dulce. Am J Med Sci. 2003;325:153-156.

Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman HA, Ali BH, et al. Lemn dulce (Glycyrrhiza glabra) şi axul suprarenal-rinichi-hipofizar la şobolani. Food Chem Toxicol. 2002;40:1525-1527.

Tanahashi T, Mune T, Morita H, et al. Acidul glicirizic suprimă expresia beta-hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 2 11 in vivo. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002;80:441-447.

Sigurjonsdottir HA, Franzson L, Manhem K, et al. Creşterea tensiunii arteriale indusă de lemn dulce: o relaţie liniară doză-răspuns. J Hum Hipertens. 2001;15:549-552.

Ploeger B, Mensinga T, Sips A, et al. Farmacocinetica acidului glicirizic evaluată prin modelare farmacocinetică bazată pe fiziologic. Drug Metab Rev. 2001;33:125-147.

Van Gelderen CE, Bijlsma JA, van Dokkum W, et al. Acid glicirizic: evaluarea nivelului fără efect. Hum Exp Toxicol. 2000;19:434-439.

Baron J, Nabarro J, Slater J, et al. Studii metabolice, rata de secreţie de aldosteron şi renina plasmatică după carbenoxolonă sodică ca biogastronă. BMJ. 1969;2:793-795.

Armanini D, Bonanni G, Mattarello MJ şi colab. Consumul de lemn dulce şi testosteronul seric la omul sănătos. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2003;111:341-343.

Josephs RA, Guinn JS, Harper ML, et al. Consumul de lemn dulce şi concentraţiile salivare de testosteron. Lancet. 2001;358:1613-1614.

Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen H, et al. Rezultatul naşterii în raport cu consumul de lemn dulce în timpul sarcinii. Am J Epidemiol. 2001;153:1085-1088.

Kent UM, Aviram M, Rosenblat M, et al. Glabridina izoflavană derivată din rădăcina de lemn dulce inhibă activităţile citocromului uman P450S 3A4, 2B6 şi 2C9. Drug Metab Dispos. 2002;30:709-715.

Armanini D, Castello R, Scaroni C, et al. Tratamentul sindromului ovarului polichistic cu spironolactonă plus lemn dulce. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;131:61-67.

Hydrastis canadensis (Goldenseal) şi alte plante botanice care conţin berberină

Michael T. Murray, ND

Hydrastis canadensis (familia: Ranunculaceae)

Denumiri comune: sigiliu de aur, rădăcină galbenă, turmeric indian, rădăcină de ochi, rădăcină de icter Berberis vulgaris (familia: Berberidaceae)

Nume comun: arpaca

Berberis aquifolium (familia: Berberidaceae)

Denumiri comune: struguri din Oregon, mahona trasă

Coptis chinensis (familia: Ranunculaceae)

Nume comun: fir de aur

P INTRODUCERE

Plantele sigiliu de aur (Hydrastis canadensis), arpaş (Berberis vulgaris), struguri din Oregon (Berberis aquifolium) şi fire de aur (Coptis chinensis) au indicaţii şi efecte similare datorită conţinutului lor ridicat de alcaloizi berberis. Alcaloidul principal de berberis, berberina, a fost studiat pe larg atât în medii experimentale, cât şi clinice. Efectele sale farmacologice sunt revizuite mai târziu. Descrierea generală, istoricul şi utilizarea populară, compoziţia chimică şi indicaţiile clinice specifice pentru fiecare plantă sunt prezentate aici. Farmacologia acestor plante este discutată în primul rând în ceea ce priveşte activitatea berberinei.

p DESCRIERE GENERALĂ

Hydrastis canadensis

Goldenseal este originar din estul Americii de Nord şi este cultivat în Oregon şi Washington. Este o plantă perenă cu un rizom galben noduri din care iese o singură frunză şi o tulpină păroasă erectă. La începutul primăverii, are două frunze rotunjite, cu cinci până la nouă lobi, aproape de vârf, care se termină cu o singură floare alb-verzuie. Părţile folosite sunt rizomul uscat şi rădăcinile.1,2

Berberis vulgaris

Arpaşul comun este un arbust spinos de foioase care poate atinge 16 ft în înălţime. Originar din Europa, a fost naturalizat în estul Americii de Nord. Părţile folosite sunt scoarţele tulpinii şi rădăcinii.1,2

Berberis aquifolium

Strugurii din Oregon sunt un arbust ornamental veşnic verde, fără spinare, cu înălţimea de 3 până la 7 picioare. Este originară din Munţii Stâncoşi din Columbia Britanică până în California. Părţile folosite sunt rizomul şi rădăcinile.1,2

Coptis chinensis

Goldthread este o plantă perenă originară din China. Părţile folosite sunt rizomii şi rădăcina.3

p COMPOZIŢIA CHIMĂ

Structura chimică a berberinei este prezentată în Figura 97-1.

Hydrastis canadensis

Alcaloizii izolaţi din hydrastis includ următorii:

Hidrastină (1,5% până la 4%)

Berberină (0,5% până la 6%)

Berberastină (2% până la 3%)

Canadine

Candaline

Hidrastinina

Alţi alcaloizi înrudiţi

Alţi constituenţi includ meconina, acidul clorogenic, fitosterinele şi răşinile.1,2

Berberis vulgaris

Arpacul conţine mai mulţi alcaloizi în rădăcini:

Jatrorizine

Berberina

berberubină

Berbamină

Bervulcine

Palmatină

Columbamină

Oxiacantină

De asemenea, conţine acizi chelidonic, citric, malic şi tartric.1,2

Berberis aquifolium

Strugurii din Oregon conţin alcaloizii berbamină, berberină, canadină, corypalmină, hidrastină, izocoridină, mahonină şi oxiacantină. De asemenea, au fost raportate răşini şi taninuri.1,2

Coptis chinensis

Rădăcina Goldthread conţine berberină (5% până la 8%) şi alţi alcaloizi similari cu cei găsiţi în sigiliu de aur.3

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Hydrastis canadensis

Originar din America de Nord, hydrastis a fost folosit pe scară largă de indienii americani ca medicament pe bază de plante şi vopsea pentru îmbrăcăminte. Utilizarea sa medicinală s-a centrat pe capacitatea sa de a calma membranele mucoase ale tractului respirator, digestiv şi genito-urinar în condiţii inflamatorii induse de alergie sau infecţie. Cherokee şi alte triburi indiene foloseau hydrastis în afecţiuni ale ochiului şi ale pielii.1,2

Berberis vulgaris

Această plantă este originară din cea mai mare parte a Europei. Specii similare se găsesc în Africa de Nord şi Asia. Utilizarea istorică a Barberry este ca agent antidiareic, tonic amar, antipiretic şi antihemoragic.1,2

Berberis aquifolium

Utilizarea istorică şi populară a strugurilor din Oregon este similară cu cea a hydrastis. În plus, strugurii din Oregon au fost folosiţi în tratamentul afecţiunilor cronice ale pielii, cum ar fi acneea, psoriazisul şi eczemele.1,2

Coptis chinensis

În China, firul de aur a fost folosit în sistemul medicinei tradiţionale pentru a „scura focul". A fost folosit în principal în condiţii infecţioase, similar utilizării istorice a sigiliului de aur. Utilizările specifice au inclus febră, dizenterie, infecţii gastrointestinale, furunculi, furunculi şi infecţii oculare.3

p FARMACOLOGIE

Se crede că valoarea medicinală a hydrastis, arpaş, rădăcină de struguri din Oregon şi fir de aur se datorează conţinutului lor ridicat de alcaloizi de izochinolină, dintre care berberina a fost cea mai studiată. Berberina demonstrează activitate antibiotică, imunostimulatoare, anticonvulsivă, sedativă, hipotensivă, uterotonă, coleretică şi carminativă. Activităţile farmacologice ale berberinei susţin utilizarea istorică a ierburilor care conţin berberină.

Activitate antimicrobiană

Poate că cel mai celebru dintre efectele berberinei a fost activitatea sa antibiotică. Deşi nu este la fel de puternică ca multe antibiotice prescrise, berberina prezintă un spectru larg de activitate antibiotică. Berberina a demonstrat activitate antimicrobiană împotriva bacteriilor, protozoarelor şi ciupercilor, inclusiv următoarele 1-13:

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Chlamydia spp.

Corynebacterium diphtheriae

Escherichia coli

Salmonella typhi

Vibrio cholerae

Diplococcus pneumoniae

Pseudomonas spp.

Shigella dysenteriae

Entamoeba histolytica

Trichomonas vaginalis

Neisseria gonorrhoeae

Neisseria meningitidis

Treponema pallidum

Giardia lamblia

Leishmania donovani

Candida albicans

Acţiunea sa împotriva unora dintre aceşti agenţi patogeni este de fapt mai puternică decât cea a antibioticelor prescrise în mod obişnuit pentru aceşti agenţi patogeni. Acţiunea Berberinei în inhibarea Candidai, precum şi a altor bacterii patogene, previne creşterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor. Tabelul 97-1 enumeră sensibilitatea in vitro a diferitelor organisme la sulfatul de berberină.

Activitatea antimicrobiană a berberinei creşte odată cu pH-ul în toate organismele studiate.5 La un pH de 8, activitatea sa antimicrobiană in vitro este de obicei de două până la patru ori mai mare decât este la pH 7, care la rândul său este de una până la patru ori mai mare decât la pH 6. Acest lucru sugerează că alcalinizarea îşi va îmbunătăţi eficacitatea clinică, în special în tratamentul infecţiilor tractului urinar.

TABELUL 97-1 Sensibilitatea in vitro a microorganismelor la sulfatul de berberină

*Concentraţie minimă care inhibă total creşterea într-un mediu lichid la pH 8. Concentraţia maximă testată a fost de 100 mg/mL, dacă nu este menţionat altfel.

^ Testat într-un mediu solid, care necesită de obicei o concentraţie de 4 până la 10 ori mai mare pentru acelaşi nivel de inhibiţie.

Date de la referinţele 5, 6 şi 9.

Activitate antiinfecţioasă

Cercetătorii au investigat capacitatea berberinei de a inhiba aderarea streptococilor de grup A la celulele gazdă pe baza faptului că efectul terapeutic al berberinei părea a fi mai mare decât efectele sale antibiotice directe.14 Studii recente au arătat că anumiţi agenţi antimicrobieni pot bloca aderenţa microorganismelor la celulele gazdă în doze mult mai mici decât cele necesare pentru a inhiba creşterea celulelor sau pentru a inhiba celulele.

Capacitatea berberinei de a inhiba aderenţa streptococilor la celulele gazdă are mai multe moduri de acţiune. În primul rând, berberina face ca streptococii să piardă acidul lipoteicoic. Acidul lipoteicoic este principala substanţă responsabilă de aderenţa bacteriilor la ţesuturile gazdă. O altă acţiune importantă a berberinei este prevenirea aderenţei fibronectinei la streptococi, precum şi eluarea fibronectinei deja legate.

Rezultatele acestui studiu sunt destul de profunde. Rezultatele ridică multe întrebări şi obligă cercetătorii şi practicienii să privească tratamentul infecţiilor bacteriene într-o lumină nouă. Este mai bine să folosiţi o substanţă cu acţiune bactericidă sau bacteriostatică faţă de o substanţă care împiedică aderarea bacteriilor la celulele gazdă? Este adevărata valoare a produselor botanice cu acţiuni „antiinfecţioase" un efect multifactorial asupra tuturor aspectelor infecţiilor, de la stimularea imună până la acţiunile antimicrobiene şi antiaderenţă?

Rezultatele studiului indică faptul că berberina interferează cu infecţiile cauzate de streptococii de grup A nu numai prin inhibarea creşterii streptococilor, ci şi prin blocarea acestor organisme la celulele gazdă. Studiul sugerează că plantele care conţin berberină pot fi ideale în tratamentul „faringitelor streptococi", o afecţiune tratată istoric cu sigiliu de aur de către medicii naturisti americani. Acţiunea Berberinei în inhibarea C. albicans previne creşterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor.

Activitate imunostimulatoare

S-a demonstrat că berberina măreşte aportul de sânge către splină.15 Această îmbunătăţire a aportului de sânge poate promova activitatea optimă a splinei prin creşterea eliberării de compuşi, cum ar fi tuftsin, care potenţează funcţia imună. De asemenea, sa demonstrat că berberina activează macrofagele, atât prin amorsare îmbunătăţită, cât şi prin declanşare

Efecte anticancerigene

Berberina prezintă o activitate anticanceroasă puternică atât direct prin uciderea celulelor tumorale, cât şi indirect prin stimularea celulelor albe din sânge.16- 20 Cel mai

impresionant efect a fost observat într-un studiu care demonstrează activitatea antitumorală împotriva tumorilor cerebrale maligne la om şi şobolan.18 În studiu au fost utilizate mai multe abordări experimentale. Studiile in vitro au fost efectuate pe o serie de şase linii de celule tumorale cerebrale maligne umane şi celule tumorale cerebrale 9L de şobolan. Berberina utilizată singură la o doză de 150 mg/mL a arătat o ucidere medie a celulelor canceroase de 91%. Această rată a uciderii a fost de peste două ori mai mare decât a 1,3-bis(2-clor-etil)-1-nitrozureea (BCNU), agentul chimioterapeutic standard pentru tumorile cerebrale, care a avut o rată a uciderii celulelor de 43%. Studiile la şobolani care adăpostesc tumori cerebrale solide de 9L au arătat, de asemenea, că berberina are efecte antitumorale. Şobolanii trataţi cu berberină, 10 mg/kg, au avut o ucidere a celulelor de 81%. Cu toate acestea, tratamentul combinat de berberină şi BCNU a prezentat efecte aditive asupra uciderii celulelor canceroase. Aceste rezultate indică faptul că berberina se poate dovedi a fi mai eficientă decât BCNU sau, cel puţin, un adaos terapeutic valoros în tratamentul cancerelor cerebrale dificile.

Berberina a prezentat, de asemenea, efecte antioxidante şi anti-mutagene unice.21,22

Activitate antipiretică

Din punct de vedere istoric, plantele care conţin berberină au fost folosite ca febrifuge. Berberina produce un efect antipiretic de trei ori mai puternic decât aspirina într-un model piretic la şobolani.23 Cu toate acestea, deşi aspirina suprimă febra prin acţiunea sa asupra prostaglandinelor, berberina pare să scadă febra prin creşterea manipulării de către sistemul imunitar a compuşilor care produc febră din microorganisme.

Acţiuni antidiabetice

S-a dovedit că berberina posedă o gamă largă de efecte antidiabetice, inclusiv capacitatea de a creşte expresia receptorului de insulină şi de a îmbunătăţi utilitatea glucozei atât in vitro, cât şi pe modele animale, reduce rezistenţa la insulină prin reglarea crescută dependentă de protein kinaza C a exprimării receptorului de insulină, stimulează secreţia de insulină, blochează absorbţia glucozei prin inhibarea transportului de a-glucozidază şi a nivelului de liglucozidă în epitelizidază şi seuri. modele animale de toleranţă alterată la glucoză.24-26

P APLICAŢII CLINICE

Efectele antimicrobiene ample ale berberinei, combinate cu acţiunile sale antiinfecţioase şi de stimulare a imunităţii, susţin utilizarea istorică a plantelor care conţin berberină în infecţiile membranelor mucoase. Plantele care conţin berberină pot fi, de asemenea, utile ca adjuvant la terapia standard a cancerului. În sfârşit, cercetările clinice privind utilizarea berberinei în tratamentul diabetului de tip 2 şi sindromului metabolic sunt extrem de promiţătoare.27

Diareea infectioasa

Berberina a arătat un succes semnificativ în tratamentul diareei acute în mai multe studii clinice. S-a dovedit a fi eficient împotriva diareei cauzate de E. coli (diareea călătorului), Shigella dysenteriae (shigelloză), Salmonella paratyphi (intoxicaţii alimentare), speciile Klebsiella, G. lamblia (giardioza) şi V. cholerae (holera).28-38 Entamoeba histolytica, organismul cauzator al amibiazei.7,8

Se pare că berberina este eficientă în tratarea majorităţii infecţiilor gastrointestinale comune. Studiile clinice au produs rezultate cu berberina comparabile cu antibioticele standard în majoritatea cazurilor. În mai multe studii, rezultatele au fost mai bune.

De exemplu, într-un studiu pe 65 de copii sub 5 ani cu diaree acută cauzată de E. coli, Shigella, Salmonella, Klebsiella sau Faecalis aerogenes, cei cărora li sa administrat tanat de berberină (25 mg/6 h) au răspuns mai bine decât cei trataţi cu antibioticoterapie standard.33

Într-un alt studiu, 40 de copii, care aveau între 1 şi 10 ani şi infectaţi cu parazitul Giardia, au primit fie berberină (5 mg/kg greutate corporală în fiecare zi), medicamentul metronidazol (10 mg/kg greutate corporală în fiecare zi), fie un placebo de sirop de vitamina B în trei doze împărţite34. gratuit. În grupul cu metronidazol (Flagyl), 33% dintre pacienţi au fost fără simptome şi, la analiza scaunului, toţi au fost fără giardie. În comparaţie, 15% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo au fost asimptomatici şi, în urma analizei scaunului, 25% au fost lipsiţi de giardia. Aceste rezultate au indicat că berberina a fost de fapt mai eficientă decât metronidazolul în ameliorarea simptomelor la jumătate din doză, dar mai puţin eficientă decât medicamentul în curăţarea organismului din intestine.

În cele din urmă, într-un studiu pe 200 de pacienţi adulţi cu diaree acută, subiecţilor li s-a administrat tratament antibiotic standard cu sau fără clorhidrat de berberină (150 mg/zi). Pacienţii cărora li sa administrat berberină s-au recuperat mai repede.35 Alte 30 de cazuri de diaree acută au fost tratate numai cu berberină. Berberina a oprit diareea în toate aceste cazuri, fără mortalitate sau toxicitate.

În ciuda acestor rezultate, din cauza consecinţelor grave ale unei diarei infecţioase tratate ineficient din cauza organismelor foarte patogene, cea mai bună abordare poate fi utilizarea plantelor care conţin berberină ca adjuvant la terapia antibiotică standard.

O mare parte din eficacitatea berberinei se datorează, fără îndoială, unei combinaţii dintre activitatea sa antimicrobiană directă, inhibarea ataşării microbiene la mucoase şi blocarea acţiunii toxinelor produse de mai multe bacterii patogene. diaree, respectiv.36-39

Deşi holera este o afecţiune gravă care necesită terapie standard cu antibiotice, diareea călătorului este de obicei autolimitată. S-au obtinut rezultate bune cu berberina in tratamentul diareei calatorului. Într-un studiu, pacienţii cu diaree de călătorie au primit aleatoriu 400 mg de sulfat de berberină într-o singură doză sau au servit drept martori.36 La pacienţii trataţi, volumele medii ale scaunului au fost semnificativ mai mici decât cele ale martorilor în trei perioade consecutive de 8 ore după tratament. La 24 de ore după

tratament, semnificativ mai mulţi pacienţi trataţi au încetat să aibă diaree în comparaţie cu martorii (42% faţă de 20%).

Pentru persoanele care intenţionează să călătorească într-o ţară subdezvoltată sau într-o zonă cu o calitate slabă a apei sau salubritate, utilizarea profilactică a ierburilor care conţin berberină cu 1 săptămână înainte, în timpul şi 1 săptămână după vizită poate fi utilă.

Trahomul

Extractele apoase din plante care conţin berberină au fost folosite pentru a trata diverse plângeri oculare, inclusiv procese infecţioase de către culturi din întreaga lume. Recent, berberina a arătat un efect remarcabil în tratamentul trahomului.42,43 Trahomul, o boală infecţioasă a ochiului cauzată de organismul Chlamydia trachomatis, este o cauză majoră a orbirii şi a tulburărilor de vedere în ţările subdezvoltate. Afectează aproximativ 500 de milioane de oameni din întreaga lume şi duce la orbire la 2 milioane.

Medicamentul sulfacetamida este în prezent cel mai utilizat medicament antitrahom. În studiile clinice care au comparat berberina (0,2%) şi sulfacetamidă (soluţie 20%), sulfacetamida a prezentat cea mai bună îmbunătăţire (scăderea secreţiei conjunctivale, edem şi reacţii papilare), dar răzuirea conjunctivală la toţi pacienţii cărora li s-a administrat sulfacetamidă au fost încă pozitive pentru C. trachomatis. Aceşti pacienţi au avut o rată ridicată de recurenţă a simptomelor. În schimb, pacienţii trataţi cu soluţie de berberină au prezentat simptome oculare uşoare, care au dispărut mai treptat, dar răzuirile lor conjunctivale au fost întotdeauna negative pentru C. trachomatis. Aceşti pacienţi nu au avut recidive nici la 1 an după tratament, ceea ce sugerează că berberina este probabil curativă pentru trahom.42,43

Se crede că eficacitatea berberinei se datorează stimulării unui mecanism de apărare al gazdei, mai degrabă decât pur şi simplu unei acţiuni directe asupra organismului. Deoarece concentraţia de berberină utilizată în aceste studii a fost de 100 de ori mai mică decât concentraţia de sulfacetamidă, iar berberina este mult mai ieftină, poate fi mai rentabilă decât alte tratamente pentru trahom. Berberina (soluţie 0,2%) este o terapie adecvată pentru multe tipuri de conjunctivită.

Colecistita şi ciroza hepatică

În mai multe studii clinice, s-a demonstrat că berberina stimulează secreţia bilei (efect coleretic) şi bilirubinei.44-46 Într-un studiu pe 225 de pacienţi cu colecistită cronică, dozele orale de berberină de 5 până la 20 mg de trei ori pe zi, înainte de mese, au determinat, pe o perioadă de 24 până la 48 de ore, o scădere a simptomelor clinice, o scădere a bilirubinei, o scădere a nivelului de bilirubină. volumul biliar al vezicii biliare.

S-a demonstrat că berberina corectează hipertiraminemia la pacienţii cu ciroză hepatică. A prevenit creşterea tiraminei serice după încărcarea orală cu tirozină prin inhibarea enzimei tirozin decarboxilază găsită în bacteriile din intestinul gros.46 Berberina inhibă activităţile tirozin decarboxilazei şi triptofanazei Streptococcus faecalis şi E. coli, dar nu şi pe cele ale

enzimelor animale. Se crede că tiramina este responsabilă pentru unele dintre complicaţiile cardiovasculare şi neurologice ale bolilor hepatice, cum ar fi encefalopatia hepatică. Acumularea de tiramină şi derivaţii săi poate determina scăderea rezistenţei periferice, rezultând un debit cardiac ridicat, reducerea funcţiei renale şi disfuncţie cerebrală. Berberina, prin scăderea nivelului plasmatic de tiramină, ajută la prevenirea complicaţiilor cirozei. Acest efect de scădere a tiraminei al berberinei poate avea semnificaţie şi în alte condiţii.

Cancer

S-a demonstrat că berberina şi un alt alcaloid găsit în plantele care conţin berberină, berbamina, exercită efecte benefice ca adjuvanti în terapia cancerului. Berbamina a fost folosită în China din 1972 în tratamentul numărului de celule albe deprimate din sânge (WBC) din cauza chimioterapiei şi radiaţiilor.

Într-un studiu, 405 pacienţi cu un număr de leucocite mai mic de 4000 au primit 150 mg/zi de berbamină (50 mg oral de trei ori pe zi) timp de 1 până la 4 săptămâni. Berbamina a fost considerată „semnificativ eficientă" dacă numărul leucocitelor a crescut la mai mult de 4000 după 1 săptămână sau a crescut la mai mult de 1000 după 2 săptămâni; „eficient" dacă numărul leucocitelor a crescut la mai mult de 4000 după 2 săptămâni sau a crescut mai mult de 1000 după 4 săptămâni; şi „ineficient" dacă nu a existat nicio modificare a numărului de leucocite după 4 săptămâni de tratament. Rezultatele generale pentru cei 405 pacienţi au fost următoarele:

Eficient semnificativ în 163 de cazuri (40,2%)

Eficient în 125 de cazuri (38,8%)

Ineficient în 117 cazuri (29%)

Rata efectivă totală a fost de 71%. Cu toate acestea, numărul leucocitelor înainte de terapie a fost legat de eficacitatea generală. Rata efectivă a fost de numai 54,8% în 31 de cazuri în care numărul leucocitelor a fost mai mic de 1000 şi 82,7% în cazurile în care numărul leucocitelor a fost între 3100 şi 3800.47

Insuficienţă cardiacă congestivă

Plantele care conţin berberină pot exercita efecte benefice în insuficienţa cardiacă congestivă cronică (CHF). Într-un studiu dublu-orb, 156 de pacienţi cu ICC şi mai mult de 90 de complexe ventriculare premature (VPC) sau tahicardie ventriculară nesusţinută, sau ambele, la monitorizarea Holter de 24 de ore au fost împărţiţi aleatoriu în două grupuri. Toţi pacienţii au primit terapie convenţională pentru ICC, constând din inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, digoxină, diuretice şi nitraţi. Pacienţilor li s-a administrat berberină 1,2 până la 2 g/zi sau un placebo. Simptomele, un test de mers de 6 minute, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (LVEF), frecvenţa şi complexitatea VPC şi calitatea

vieţii au fost evaluate după 8 săptămâni de tratament şi pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 24 de luni.

După tratamentul cu berberină, a existat o creştere semnificativ mai mare a FEVS, a capacităţii de efort, ameliorarea indicelui de dispneefatigue şi o scădere a frecvenţei şi complexităţii VPC în comparaţie cu grupul de control. A existat, de asemenea, o scădere semnificativă a mortalităţii la pacienţii trataţi cu berberină în timpul urmăririi pe termen lung (7 pacienţi care au primit tratament au murit faţă de 13 cărora li sa administrat placebo). Nu au existat efecte secundare aparente în grupul cu berberină. Cercetătorii au ajuns la concluzia că berberina a îmbunătăţit calitatea vieţii şi a scăzut VPC şi mortalitatea la pacienţii cu CHF.48

Diabet de tip 2

Studiile clinice umane au validat efectele antidiabetice observate în modelele in vitro şi in vivo, deoarece au arătat că berberina (500 mg de trei ori pe zi) a scăzut semnificativ glicemia, hemoglobina A1C (HbA1c), trigliceridele şi nivelurile de insulină la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2.49'51 similare cu cele ale metforminei şi rosiglitazonei. De exemplu, într-un studiu, berberina a redus HbA1c de la 9,5% la 7,5%, glicemia a jeun de la 10,6 la 6,95 mmol/L, glicemia postprandială de la 19,8 la 11,1 ± 0,9 mmol/L, iar trigliceridele plasmatice de la 1,894 mmol/L într-un alt studiu, la 1,894 mmol/L. o doză de 1,0 g/zi timp de 3 luni a scăzut glicemia a jeun de la 7,0 la 5,6 mmol/L, HbA1c de la 7,5% la 6,6%, trigliceridele de la 2,51 la 1,61 mg/dL, colesterolul total de la 5,31 la 4,35 mg/dL şi deproteinitate scăzută (lipoproteină) 3,23 până la 2,55 mg/dL.51

În concordanţă cu modelele in vitro şi in vivo, pacienţii trataţi cu berberină au prezentat o creştere semnificativă statistic a procentelor de limfocite din sângele periferic care exprimă expresia receptorului de insulină.49 La pacienţii cu hepatită virală cronică (B şi C), funcţia hepatică a fost îmbunătăţită mult prin reducerea enzimelor hepatice. Mecanismele suplimentare de valoare pentru pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 includ capacitatea de a inhiba aldoza reductazei, scăderea nivelului lipidelor din sânge (inclusiv capacitatea de a reduce nivelul de acizi graşi liberi) şi de a proteja şi îmbunătăţi funcţia endotelială. 35%, iar colesterolul LDL cu 25%.53 Berberina scade LDL prin suprareglarea expresiei hepatice a receptorilor LDL printr-un mecanism de stabilizare a ARNm.54

P DOZARE

Deoarece nu există studii clinice detaliate care au diferenţiat ce plantă care conţine berberină să fie utilizată pentru afecţiuni specifice, următoarele sunt oferite doar ca ghid bazat pe studii experimentale şi utilizarea istorică. În general, plantele pot fi privite ca interschimbabile.

H. canadensis:

Stări infecţioase, congestive şi inflamatorii ale membranelor mucoase

Tulburări digestive

Gastrită

Ulcere peptice

Colita

anorexie

Menstruație dureroasă

Berberis vulgaris: Tratamentul bolii vezicii biliare, inclusiv calculilor biliari, și ca formă mai puțin costisitoare de berberină în tratamentul afecțiunilor enumerate mai devreme pentru hidrastis.

Berberis aquifolium: Cel mai bine utilizat în tratamentul bolilor cronice de piele și în afecțiunile enumerate mai devreme pentru hydrastis.

Coptis chinensis: Poate fi utilizat în tratamentul stărilor infecțioase, congestive și inflamatorii ale mucoaselor, febrei și afecțiunilor infecțioase ale pielii.

Doza trebuie să se bazeze pe conținutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, se recomandă extractele standardizate. Într-un studiu pe 20 de produse achiziționate de la farmacii locale sau magazine naturiste, 17 au fost etichetate ca conținând rădăcină de goldenseal și 3 conțineau plantă de goldenseal ca singurul ingredient activ din plante.55 Concentrația de berberină a variat de la 0,82% la 5,86%, în timp ce concentrația de hidrastină a variat de la 0% la 2,93%. Doar 10 din 17 produse au îndeplinit standardele propuse din Farmacopeea SUA pentru conținutul de hidrastină și berberină al rădăcinii de sigiliu de aur. Cinci produse au conținut puțin sau deloc hidrastină, proporții neobișnuite de berberină-hidrastină și vârfuri suplimentare neobservate cu alte produse.

Dozele de trei ori pe zi sunt următoarele:

Rădăcină uscată sau infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conținut de alcaloizi): 250 până la 500 mg

Sulfat de berberină: vezi nivelurile de dozare utilizate în studiile clinice menționate mai sus (de exemplu, în diabetul de tip 2: 500 mg de două până la trei ori pe zi)

P TOXICITATE

Berberina şi plantele care conţin berberină sunt, în general, netoxice la dozele recomandate. Cu toate acestea, plantele care conţin berberină nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii, iar dozele mai mari pot interfera cu metabolismul vitaminei B. Berberina este excretată prin mecanisme hepatobiliare.56

Doza letală mediană orală la şobolani pentru berberină este mai mare de 1000 mg/kg greutate corporală, ceea ce indică faptul că toxicitatea este extrem de scăzută.57

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Plantele care conţin berberină pot interfera cu absorbţia tetraciclinei şi a antibioticelor înrudite. Într-un studiu dublu-orb, administrarea subiecţilor de 100 mg de berberină în acelaşi timp cu 500 mg de tetraciclină de patru ori pe zi a condus la o reducere a eficacităţii tetraciclinei la subiecţii cu holeră.34 Cu toate acestea, un alt studiu dublu-orb nu a arătat nicio interacţiune.36 Cu toate acestea, utilizarea simultană nu este recomandată până când această problemă nu este clarificată.

Berberina produce o inhibare semnificativă a enzimelor CYP3A la om.54,58 Deoarece majoritatea medicamentelor sunt metabolizate de aceste enzime, berberina poate scădea clearance-ul multor medicamente. CYP3A este implicat în metabolismul a aproximativ jumătate din medicamentele utilizate astăzi, inclusiv acetaminofen, codeină, ciclosporină, diazepam şi eritromicină. Uneori, acest efect inhibitor al berberinei asupra CYP3A poate fi util pentru îmbunătăţirea beneficiului terapeutic. De exemplu, utilizarea combinată a ciclosporinei cu berberină a crescut semnificativ concentraţia sanguină a ciclosporinei la pacientii cu transplant de inimă, a redus doza de ciclosporină necesară şi nu a arătat nicio reacţie adversă evidentă.59 Berberina creşte, de asemenea, eficacitatea medicamentelor cu statine pentru a scădea colesterolul; într-un studiu, efectul unei combinaţii de simvastatină şi berberină a fost cu 30% mai mare decât simvastatină în monoterapie.60

Plantele care conţin berberină pot spori efectele medicamentelor hipoglicemiante orale prin multitudinea de efecte antidiabetice. Pacienţii care iau medicamente hipoglicemiante orale trebuie să monitorizeze nivelul glucozei din sânge dacă iau plante care conţin berberină. Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului.

REFERINŢE

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:78, 238-289.

Leung AY. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: John Wiley; 1980:52-53, 189-190.

Chang HM, dar PPH. Farmacologia şi aplicaţiile materiei medicale chinezeşti. Vol. 2. Teaneck, NJ: World Scientific; 1987:1029-1040.

Hahn FE, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină. Activitatea antimicrobiană, biotestul şi modul de acţiune. Can J Microbiol. 1969;15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II.

Berberină, fizostigmină şi sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol. 1952;8: 71-78.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creşterii şi structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia şi Tricomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85:417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Ghosh AK, Rakshit MM, Ghosh DK. Efectul clorurii de berberină asupra Leishmania donovani. Indian J Med Res. 1983;78:407-416.

Majahan VM, Sharma A, Rattan A. Activitatea antimicotică a sulfatului de berberină: un alcaloid dintr-o plantă medicinală indiană. Sabouraudia. 1982;20:79-81.

Kim SH, Shin DS, Oh MN şi colab. Inhibarea proteinei de suprafaţă bacteriene de ancorare a transpeptidaza sortază de către alcaloizii izochinolin. Biosci Biotechnol Biochim. 2004;68:421-424.

Freile ML, Giannini F, Pucci G, et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor apoase şi a berberinei izolate din Berberis heterophylla. Fitoterapia. 2003;74: 702-705.

Hwang BY, Roberts SK, Chadwick LR, et al. Constituenţi antimicrobieni din sigiliu de aur (Rizomii de Hydrastis canadensis) împotriva agenţilor patogeni orali selectaţi. Planta Med. 2003;69:623-627.

Sun D, Courtney HS, Beachey EH. Sulfatul de berberină blochează aderenţa Streptococcus pyogenes la celulele epiteliale, fibronectină şi hexadecan. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1988;32:1370-1374.

Sabir M, Bhide NK. Studiul unor acţiuni farmacologice ale berberinei. Indian J Physiol Pharmacol. 1971;15:111-132.

Kumazawa Y, Itagaki A, Fukumoto M,

et al. Activarea macrofagelor peritoneale de către alcaloizi de tip berberină în ceea ce priveşte inducerea activităţii citostatice. Int J Imunofarmacol. 1984;6:587-592.

Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. Studii suplimentare privind farmacologia berberinei. Indian J Physiol Pharmacol. 1978;22:9-23.

Zhang RX, Dougherty DV, Rosenblum ML. Studii de laborator ale berberinei utilizate singure şi în combinaţie cu 1,3-bis(2-cloretil)-1-nitrozuree pentru tratarea tumorilor cerebrale maligne. Chin Med J. 1990;103:658-665.

Cordero CP, Gomez-Gonzalez S, Leon- Acosta CJ, et al. Activitatea citotoxică a cinci compuşi izolaţi din plante columbiene. Fitoterapia. 2004;75:225-227.

Jantova S, Cipak L, Cernakova M, et al. Efectul berberinei asupra proliferării, ciclului celular şi apoptozei în celulele HeLa şi L1210. J Pharm Pharmacol.

2003;55:1143-1149.

Yokozawa T, Ishida A, Kashiwada Y, et al. Coptidis Rhizoma: efecte protectoare împotriva daunelor oxidative induse de peroxinitrit şi elucidarea componentelor sale active. J Pharm Pharmacol. 2004;56:547-556.

Cernakova M, Kost'alova D, Kettmann V, et al. Activitate antimutagenă potenţială a berberinei, un constituent al Mahonia aquifolium. Complement BMC Altern Med. 2002;19:2-6.

Nishino H, Kitagawa K, Fujiki H şi colab. Sulfatul de berberină inhibă activitatea de promovare a tumorii a teleocidinei în carcinogeneza în două etape pe pielea şoarecilor. Oncologie. 1986;43:131-134.

Leng SH, Lu FE, Xu LJ. Efectele terapeutice ale berberinei la şobolani cu toleranţă redusă la glucoză şi influenţa acesteia asupra secreţiei de insulină. Acta Pharmacol Sin. 2004;25:496-502.

Pan GY, Huang ZJ, Wang GJ şi colab. Activitatea antihiperglicemică a berberinei rezultă din scăderea absorbției glucozei. Planta Med. 2003;69:632-636.

Kong WJ, Zhang H, Song DQ şi colab. Berberina reduce rezistenţa la insulină prin reglarea exprimării receptorului de insulină dependentă de protein kinaza C. Metabolism. 2009;58:109-119.

Gu Y, Zhang Y, Shi X şi colab. Efectul berberinei din medicina tradiţională chineză asupra diabetului de tip 2, bazat pe metabonomica cuprinzătoare. Talanta. 2010;81:766-772.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129:866.

Bhakat MP, Nandi N, Pal HK şi colab. Studiu terapeutic al sulfatului de berberină în gastroenterita nespecifică. Indian Med J. 1974;68:19-23.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberina în tratamentul diareei. Ind Pediatr. 1971;8:462-465.

Sharma R, Joshi CK, Goyal RK. Tanatul de berberină în diareea acută. Ind Pediatr. 1970;7:496-501.

Sack RB, Froehlich JL. Berberina inhibă răspunsul secretor intestinal al toxinelor Vibrio cholerae şi enterotoxinelor Escherichia coli. Infectează Imun. 1982;35:471-475.

Choudry VP, Sabir M, Bhide VN. Berberină în giardioză. Indian Pediatr. 1972;9:143-146.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Khin-Maung-U, Myo-Khin, Nyunt-Nyunt-Wai şi colab. Studiu clinic al berberinei în diareea acută apoasă. BMJ. 1985;291:1601-1605.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil.

1975;129:866.

Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al. Studiu controlat randomizat al terapiei cu sulfat de berberină pentru diareea cauzată de Escherichia coli enterotoxigenă şi Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987;155:979-984.

Akhter MH, Sabir M, Bhide NK. Posibil mecanism al efectului antidiareic al berberinei. Indian J Med Res. 1979;70:233-241.

Tai YH, Feser JF, Mernane WG şi colab. Efectele antisecretorii ale berberinei în ileonul şobolanului. Am J Physiol. 1981;241:G253-G258.

Swabb EA, Tai YH, Jordan L. Inversarea secreţiei induse de toxina holeră în ileonul şobolanului de către berberina luminală. Am J Physiol. 1981;241:G248-G252.

Babbar OP, Chhatwal VK, Ray IB şi colab. Efectul picăturilor oftalmice cu clorură de berberină asupra pacienţilor cu trahom pozitiv clinic. Indian J Med Res. 1982;76:83-88.

Mohan M, Pant CR, Angra SK, et al. Berberină în trahom. Indian J Oftalmol. 1982;30:69-75.

Preininger V. Farmacologia şi toxicologia alcaloizilor papaveraceae. Alcaloizi. 1975;15:207-251.

Chan MEU. Efectul berberinei asupra excreţiei bilirubinei la şobolan. Comp Med East West. 1977;5:161-168.

Watanabe A, Obata T, Nagashima H. Terapia berberină a hipertiraminemiei la pacienţii cu ciroză hepatică. Acta Med Okayama. 1982;36:277-281.

Liu CX, Xiao PG, Liu GS. Studii asupra resurselor vegetale, farmacologie şi tratament clinic cu berbamină. Phytother Res. 1991;5:228-230.

Zeng XH, Zeng XJ, Li YY. Eficacitatea şi siguranţa berberinei pentru insuficienţa cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Sunt J Cardiol. 2003;92:173-176.

Zhang H, Wei J, Xue R. Berberine scade glicemia la pacientii cu diabet zaharat de tip 2 prin cresterea expresiei receptorilor de insulina. Metabolism. 2010;59:285-292.

Yin J, Xing H, Ye J. Eficacitatea berberinei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Metabolism. 2008;57:712-717.

Zhang Y, Li X, Zou D şi colab. Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 şi al dislipidemiei cu alcaloidul vegetal natural berberină. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2559-2565.

Wang JM, Yang Z, Xu MG şi colab. Scăderea microparticulelor circulante CD31+/CD42- indusă de berberină este asociată cu îmbunătăţirea funcţiei endoteliale la om. Eur J Pharmacol. 2009;614:77-83.

Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberina este un nou medicament de scădere a colesterolului care funcţionează printr-un mecanism unic distinct de statine. Nat Med. 2004;10:1344-1351.

Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Suplimentarea cu goldenseal (Hydrastis canadensis), dar nu kava kava (Piper methysticum), inhibă activitatea CYP3A umană in vivo. Clin Pharmacol Ther. 2008;83:61-69.

Edwards DJ, Draper EJ. Variaţii ale conţinutului de alcaloizi al produselor pe bază de plante care conţin sigiliu de aur. J Am Pharm Assoc (Spălă). 2003;43:419-423.

Tsai PL, Tsai TH. Excreţia hepatobiliară a berberinei. Drug Metab Dispos. 2004;32:405-412.

Kowalewski Z, Mrizikiewicz A, Bobkiewicz T, et al. Toxicitatea sulfatului de berberină. Acta Pol Pharm. 1975;32:113-120.

Xin HW, Wu XC, Li Q şi colab. Efectele berberinei asupra farmacocineticii ciclosporinei A la voluntari sănătoşi. Metode Găsiţi Exp Clin Pharmacol. 2006;28:25-29.

Zhong Xi Zhongguo. Efectul clorhidratului de berberină asupra concentraţiei sanguine a ciclosporinei A la primitorii transplantaţi cardiac. Yi Jie He Za Zhi. 2008;28:702-724.

Kong WJ, Wei J, Zuo ZY. Combinaţia de simvastatină cu berberină îmbunătăţeşte eficacitatea de scădere a lipidelor. Metabolism. 2008;57:1029-1037.

CAPITOLUL 98

5-hidroxitriptofan

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

5-Hidroxitriptofanul (5-HTP) (Figura 98-1) este intermediarul între triptofan şi serotonină.1 Deşi utilizarea 5-HTP poate fi relativ nouă pentru majoritatea clinicienilor, acesta a fost disponibil prin farmacii de câţiva ani şi a fost intens cercetat în ultimele trei decenii. A fost utilizat clinic din anii 1970.

p METABOLISMUL TRIPTOFANULUI ŞI 5-HIDROXITRIPTOPANUL

Odată ce triptofanul este absorbit din intestine, acesta este transportat de sânge la ficat, împreună cu alţi aminoacizi consumaţi în timpul mesei. Triptofanul ingerat poate trece în circulaţia generală, se poate metaboliza în proteine din sânge sau se poate transforma în chinurenină (care apoi formează acid nicotinic, picolinat şi alţi metaboliţi importanţi) în ficat. După transformarea în chinurenină, aceasta nu poate fi transformată în serotonină.

Acelaşi lucru este probabil adevărat dacă triptofanul este încorporat în proteinele din sânge. Triptofanul nemodificat poate fi convertit în 5-HTP şi apoi în serotonină. Cu toate acestea, dacă această conversie are loc în afara creierului, chimia creierului nu va fi influenţată. Chiar şi în cel mai bun scenariu, doar 3% dintr-o doză de L-triptofan în formă suplimentară sau alimentară este probabil transformată în serotonină în creier.2

Fabricarea serotoninei din triptofan în creier este foarte dependentă de nivelul de triptofan sau 5-HTP care traversează bariera hematoencefalică. Deşi 5-HTP traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică, livrarea triptofanului în creier depinde de mai mulţi factori. Primul factor important este nivelul de triptofan liber din sânge. Într-un număr de situaţii, conversia hepatică a triptofanului în chinurenină are loc într-o rată crescută (adică stres, niveluri crescute de cortizol, stare scăzută de vitamina B şi doze mari de L-triptofan [mai mare de 2000 mg]). Toate aceste situaţii conduc la creşterea activităţii triptofan oxidazei şi a chinurenin formamidazei, care transformă triptofanul în chinurenină. Nivelurile crescute de chinurenină blochează intrarea triptofanului în creier şi nivelurile de serotonine mai scăzute din creier. Creşterea aportului de triptofan înrăutăţeşte situaţia atunci când activitatea triptofan oxidazei este crescută.

Spre deosebire de 5-HTP, care intră cu uşurinţă în creier, transportul triptofanului prin bariera hemato-encefalică implică legarea triptofanului de o moleculă de transport. Deoarece triptofanul împărtăşeşte acest vehicul de transport cu câţiva alţi aminoacizi, atunci când raportul dintre triptofan şi aceşti alţi aminoacizi este scăzut, puţin triptofan este transportat în creier. Proteina din aproape toate alimentele conţine cantităţi relativ mici de triptofan şi proporţii mai mari de alţi aminoacizi. Acest lucru duce, în general, la niveluri scăzute de serotonină cu un aport ridicat de proteine. Opusul se întâmplă cu o masă bogată în carbohidraţi.

FARMACOLOGIE

Mai multe studii farmacocinetice au arătat că aproximativ 70% dintr-o doză de 5-HTP administrată pe cale orală este eliberată în fluxul sanguin.3,4 Restul de 30% este metabolizat de celulele intestinale.

Dovezi ample din aceste studii farmacocinetice, precum şi din studiile clinice, indică faptul că, odată absorbit, 5-HTP este livrat la creier, ducând la creşterea formării nu numai a serotoninei, ci şi a altor substanţe chimice ale creierului (de exemplu, monoaminele).

FIGURA 98-1 5-hidroxitriptofan.

melatonină, endorfine, dopamină şi norepinefrină). Prin creşterea nivelului serotoninei din creier, precum şi prin alte efecte, 5-HTP a arătat efecte pozitive în diferitele condiţii asociate cu nivelurile scăzute de serotonine.

Pe lângă creşterea nivelurilor de serotonină şi melatonină, s-a demonstrat că 5-HTP creşte nivelul de Ş-endorfină. Multe beneficii de ameliorare a durerii şi de creştere a stării de spirit ale 5-HTP ar putea fi legate mai mult de capacitatea sa de a creşte nivelul de endorfine decât de capacitatea sa de a creşte nivelul de serotonină. Această acţiune de creştere a endorfinelor este utilă atât pentru migrenă, cât şi pentru durerile de cap tensionale, fibromialgie şi alte situaţii dureroase. În plus, creşterea nivelului de endorfine produce efecte semnificative asupra dispoziţiei şi comportamentului.

Prin creşterea nivelurilor de serotonină, melatonină şi Ş-endorfină, 5-HTP are un impact semnificativ în a ajuta la reglarea şi îmbunătăţirea chimiei creierului. De asemenea, sa demonstrat că 5-HTP ridică nivelurile altor neurotransmiţători importanţi, cum ar fi dopamina şi norepinefrina.5 Capacitatea 5-HTP de a creşte atât serotonina (şi alte indolamine) cât şi catecolaminele este destul de semnificativă şi unică pentru 5-HTP. Este un efect pe care 5-HTP nu îl împarte cu L-triptofanul. Tratamentul eficient al depresiei necesită mai mult decât simpla creştere a nivelului serotoninei; nivelurile de catecolamine trebuie de asemenea crescute. 5-HTP oferă creierului ambele seturi de instrumente.

Hidroxitriptofan versus L-triptofan

Medicii orientaţi spre nutriţie au folosit mult timp terapia precursor pentru a afecta chimia creierului. Din păcate, L-triptofanul a produs rezultate inconsistente. Aceste rezultate inconsistente s-au datorat probabil creşterii inconsistente a nivelurilor de serotonine din creier.

Într-un studiu comparativ între 5-HTP şi L-triptofan în tratamentul depresiei, 5-HTP s-a dovedit superior.6 Motivul propus este faptul că 5-HTP traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică şi nu este afectat de aminoacizii concurenţi. 5-HTP afectează chimia creierului într-un mod mai larg şi mai pozitiv. L-triptofanul este adesea eficient în cazurile de serotonină scăzută, în special insomnie, dar 5-HTP este mai eficient în general.

Există multe avantaje ale 5-HTP faţă de L-triptofan. Principalul dintre ele este că 5-HTP traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică şi este cu un pas mai departe pe calea sintezei serotoninei. Conversia triptofanului în 5-HTP de către triptofan hidrolază este cel mai important pas în fabricarea serotoninei. Această enzimă este inhibată de o serie de factori, inclusiv următorii:

Stres

Insuficienţă de vitamina B6

Niveluri scăzute de magneziu

Insensibilitate la insulină

Diversi hormoni

Factori genetici

În plus, după cum s-a menţionat mai devreme, aceşti factori şi alţii sunt cunoscuţi că cresc activitatea triptofan oxigenazei, crescând conversia L-triptofanului în chinurenină.

Poate cel mai mare avantaj al 5-HTP faţă de L-triptofan este că este mai sigur.7 Deşi L-triptofanul este sigur dacă este pregătit corespunzător şi nu conţine contaminanţii legaţi de mialgia eozinofiliei

CASETA 98-1 Condiţii asociate cu niveluri scăzute de serotonine

Depresie

Anxietate

Tulburare obsesiv-compulsivă

Obezitatea

Pofta de carbohidraţi

Bulimie

Insomnie

Narcolepsie

Apneea în somn

Dureri de cap migrenoase

Dureri de cap tensionale

Dureri de cap cronice zilnice

Sindromul premenstrual

Fibromialgie

Epilepsie

Mioclonie

Tulburări de durere cronică

(EMS), 5-HTP este în mod inerent mai sigur. Motivele sunt că administrarea de L-triptofan pentru a produce efecte pozitive în tratamentul depresiei, insomniei şi a altor afecţiuni cu serotonină scăzută necesită o doză relativ mare (de exemplu, un minim de 2000 mg în insomnie şi 6000 mg în depresie). La doze mari ca acestea, L-triptofanul este potenţial problematic, deoarece mai mult L-triptofan va fi deviat către calea chinureninei, iar L-triptofanul promovează deteriorarea oxidativă. Nivelurile excesive de triptofan alimentar sau dozele mari de L-triptofan au ca rezultat ca triptofanul să acţioneze ca un radical liber.8

În schimb, 5-HTP este un antioxidant.9 Această diferenţă antioxidantă se datorează moleculei suplimentare de oxigen şi hidrogen din 5-HTP. Această schimbare simplă a structurii moleculare permite structurii inelului fenolic să accepte sau să stingă în mod eficient electronul nepereche al unui radical liber.

p APLICAŢII CLINICE

O cantitate masivă de dovezi sugerează că nivelurile scăzute de serotonină sunt o consecinţă comună a vieţii moderne. Stilul de viaţă şi practicile alimentare ale multor oameni care trăiesc în această eră plină de stres au ca rezultat scăderea nivelului de serotonină din creier. Drept urmare, mulţi oameni sunt supraponderali, au poftă de zahăr şi de alţi carbohidraţi, au crize de depresie, au dureri de cap frecvente şi au dureri musculare vagi. Toate aceste boli sunt corectabile prin creşterea nivelului de serotonină din creier. Aplicaţiile terapeutice primare pentru 5-HTP sunt stările scăzute de serotonină, aşa cum sunt enumerate în Caseta 98-1.

Depresie

Unele dintre primele studii clinice privind 5-HTP pentru tratamentul depresiei au început la începutul anilor 1970 în Japonia. Primul studiu a implicat 107 pacienţi fie cu depresie unipolară, fie cu depresie maniaco-bipolară.10 Aceşti pacienţi au primit 5-HTP la doze cuprinse între 50 şi 300 mg/zi. Cercetătorii au observat un răspuns rapid (în decurs de 2 săptămâni) la mai mult de jumătate dintre pacienţi. Şaptezeci şi patru dintre pacienţi fie au experimentat o uşurare completă, fie s-au îmbunătăţit semnificativ şi niciunul nu a prezentat efecte secundare semnificative. Aceste rezultate promiţătoare au fost repetate în mai multe alte studii japoneze. Un aspect interesant în două dintre aceste studii a fost faptul că 5-HTP sa dovedit a fi eficient la unii pacienţi (50% într-un studiu, 35% în altul) care nu au răspuns pozitiv la niciun alt agent antidepresiv.11,12.

Cel mai detaliat dintre studiile japoneze a fost realizat în 1978.13 Studiul a înrolat 59 de pacienţi cu depresie (30 de bărbaţi şi 29 de femei). Grupurile au fost mixte, prin aceea că au fost incluse atât depresiile unipolare, cât şi cele bipolare, împreună cu o serie de alte subcategorii de depresie. Severitatea depresiei în majoritatea cazurilor a fost moderată până la severă. Pacienţii au primit 5-HTP în doze de 50 sau 100 mg de trei ori pe zi timp de cel puţin 3 săptămâni.

Activitatea antidepresivă şi eficacitatea clinică a 5-HTP au fost determinate folosind o scală de evaluare dezvoltată de Grupul de Cercetare în Psihofarmacologie Clinică din Japonia. Îmbunătăţirile dintre diferiţii pacienţi sunt detaliate în Tabelul 98-1. Aceste rezultate au indicat că 5-HTP a fost util la 14 din 17 pacienţi cu depresie unipolară şi 12 din 21 de pacienţi cu depresie bipolară. Gradul de îmbunătăţire în majoritatea cazurilor a variat de la excelent la foarte bun.

Rezultatele obţinute în acest studiu deschis au fost destul de bune, având în vedere cât de rapid au fost atinse. Treizeci şi doi dintre cei 40 de pacienţi care au răspuns la 5-HTP au făcut acest lucru în primele 2 săptămâni de terapie. De obicei, în majoritatea studiilor cu

medicamente antidepresive, beneficiile nu sunt evidente decât după 2 săptămâni până la 1 lună de utilizare. Din acest motiv, durata studiului atunci când se evaluează medicamentele antidepresive ar trebui să fie de cel puţin 6 săptămâni, deoarece poate dura atât de mult pentru a afecta semnificativ chimia creierului într-un mod pozitiv. În schimb, multe dintre studiile cu 5-HTP au fost mai scurte de 6 săptămâni, deoarece au fost obţinute rezultate semnificative statistic atât de curând (Tabelul 98-2). Cu toate acestea, cu cât se foloseşte mai mult 5-HTP, cu atât rezultatele sunt mai bune. Unele persoane ar putea avea nevoie să fie pe 5-HTP timp de cel puţin 2 luni înainte de a experimenta beneficii.

Singurul efect secundar major observat în acest studiu a fost greaţa uşoară. Apariţia de greaţă din cauza 5-HTP este de fapt mai puţin frecventă decât cea experimentată cu alte medicamente antidepresive (aproximativ 10% dintre subiecţii care iau 5-HTP la o doză zilnică de peste 300 mg prezintă greaţă, comparativ cu aproximativ 23% care iau Prozac) şi aproximativ aceeaşi cu cea care apare cu un placebo. În studiile dublu-orb, aproximativ 10% dintre persoanele care iau placebo se plâng de obicei de greaţă. Cu toate acestea, greaţa uşoară poate fi o consecinţă naturală a nivelurilor crescute de serotonina cu 5-HTP. Aproximativ 30% din 5-HTP administrat oral este transformat în serotonină în tractul intestinal. Acest lucru poate duce la un caz uşor de greaţă. Din fericire, acest efect dispare după câteva săptămâni de utilizare.

O doză de 5-HTP de 150 până la 300 mg/zi este suficientă în majoritatea cazurilor. De exemplu, într-un studiu, s-a arătat că 13 din 18 subiecţi cu depresie cărora li sa administrat 5-HTP la un nivel de 150 sau 300 mg/zi au avut rezultate bune până la excelente. În unele cazuri, poate fi necesară o doză mai mare.

Măsurătorile din Tabelul 98-3 sugerează că nivelurile de serotonine la indivizii depresivi sunt considerabil mai mici decât cele găsite la subiecţii normali şi că indivizii care răspund la 5-HTP arată o creştere a serotoninei la niveluri în concordanţă cu subiecţii normali. Nivelul de serotonină la cei care nu răspund la 5-HTP rămâne destul de scăzut. Aceste rezultate implică faptul că persoanele care nu răspund pot necesita doze mai mari pentru a creşte nivelul serotoninei sau că poate fi necesar un sprijin suplimentar. Când se prescriu doze mai mari, este important ca 5-HTP să fie luat în doze divizate nu numai pentru a reduce problema cu greaţa, ci şi pentru că rata de absorbţie a celulelor creierului de 5-HTP este limitată.

Primele studii ale 5-HTP au fost studii deschise.15 Efectele antidepresive ale 5-HTP au fost, de asemenea, comparate cu L-triptofanul la începutul anilor 1970.6 Într-un studiu, 45 de subiecţi cu

TABELUL 98-1 Îmbunătăţirea diferitelor subtipuri de depresie

Îmbunătăţire*

1 + 2 +

îmbunătăţire: 1, îmbunătăţire marcată; 2, moderat îmbunătăţit; 3, uşor îmbunătăţit;

4, neschimbat; 5, 6, 7, s-au simţit mai rău; 8, a abandonat.

Numărul de subiecţi care s-au îmbunătăţit (scoruri de îmbunătăţire 1, 2 sau 3) în comparaţie cu numărul total de subiecţi din acel subtip.

TABELUL 98-2 Ziua în care au fost observate pentru prima dată îmbunătăţirile

TABELUL 98-3 Nivelul serotoninei din sânge (nanograme pe mililitru): martori, respondenţi şi nonrespondenţi

5-HTP, 5-hidroxitriptofan.

depresiei au primit L-triptofan (5 g/zi), 5-HTP (200 mg/zi) sau un placebo. Pacienţii au fost comparaţi în funcţie de caracteristicile clinice (de exemplu, vârsta, sexul) şi severitatea depresiei. Principala măsură a rezultatului a fost o scală de evaluare numită Hamilton Depression Scale (HDS), cel mai utilizat instrument de evaluare în cercetarea clinică a depresiei.

TABELUL 98-4 Scala de depresie Hamilton dintr-un studiu comparativ al 5-hidroxitriptofanului (5-HTP), L-triptofanului şi placebo

Scorul HDS este determinat prin solicitarea subiectului de testare să completeze o serie de întrebări în care el sau ea evaluează severitatea simptomelor pe o bază numerică, după cum urmează:

0—nu este prezent

1—prezent dar blând

2 — moderată

3—severă

4—foarte sever

Simptomele evaluate de HDS includ depresie, sentimente de vinovăţie, insomnie, simptome gastrointestinale şi alte simptome corporale de depresie (de exemplu, dureri de cap, dureri musculare, palpitaţii ale inimii) şi anxietate. HDS este popular în cercetare, deoarece oferă o evaluare bună a simptomelor generale ale depresiei. Tabelul 98-4 prezintă rezultatele studiului.

O revizuire a studiilor comparative cap la cap a arătat că 5-HTP, la o doză de 200 mg/zi, a produs un succes terapeutic la egalitate cu medicamentele antidepresive triciclice. combinat cu un inhibitor de monoaminooxidază a demonstrat avantaje semnificative în comparaţie cu inhibitorul de monoaminoxidază singur (Tabelul 98-5).21

Această linie de cercetare sugerează că 5-HTP ar putea fi utilizat şi împreună cu extractul de sunătoare şi extractul de Ginkgo biloba, două medicamente din plante cu activitate antidepresivă dovedită.

Deoarece 5-HTP era scump în 1972, cercetătorii au dezvoltat un test pentru a determina cine era cel mai probabil să răspundă la acesta, astfel încât să nu fie irosit pe oameni care erau puţin probabil să răspundă.15,23 Testul a implicat pacienţii să aibă mai întâi o pungă vertebrală pentru a măsura nivelul acidului 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA, produsul de degradare al serotoninei). Medicamentul probenecid, care împiedică transportul 5-HIAA din LCR în fluxul sanguin, a fost administrat în următoarele 3 zile. Ca rezultat al acestei acţiuni de blocare, cantitatea de serotonină produsă într-o perioadă de 4 zile a putut fi calculată printr-o repetare a coloanei vertebrale în ziua 4. Deoarece 5-HIAA nu a putut părăsi LCR, s-a acumulat şi a furnizat o măsură a producţiei de serotonine.

Cercetătorii au descoperit că nivelul mediu de 5-HIAA după 3 zile de probenecid a fost semnificativ mai scăzut la indivizii depresivi decât la martorii potrivite pentru vârstă, sex şi greutate. Acest nivel scăzut de serotonină a reflectat o rată scăzută de producţie în creier. 5-HTP a fost cel mai eficient la pacienţii cu un răspuns scăzut de 5-HIAA la 3 zile de probenecid.23'25 Cu alte cuvinte, 5-HTP este cel mai eficient ca antidepresiv atunci când cantitatea de serotonină fabricată în creier este redusă.

După cum sa menţionat mai devreme, 5-HTP produce adesea rezultate bune la pacienţii care nu răspund la medicamentele antidepresive. Unul dintre cele mai impresionante studii a implicat 99 de pacienţi descrişi ca având depresie „rezistentă la terapie”.26 Aceşti pacienţi nu au răspuns la nicio terapie anterioară, inclusiv toate medicamentele antidepresive disponibile şi terapia electroconvulsivă. Aceşti pacienţi rezistenţi la terapie au primit 5-HTP la doze în medie de 200 mg/zi, dar variind de la 50 la 600 mg/zi. Recuperarea completă a fost observată în 43 dintre

TABELUL 98-5 Modificarea Scalei de Evaluare Hamilton pentru Depresie

5-HTP, 5-hidroxitriptofan; MAO, monoaminoxidază.

Modificat din Alino JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML. 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) şi un IMAO (nialamidă) în tratamentul depresiilor. Un studiu controlat dublu-orb. Int Pharmacopsychiatry 1976;11:8-15.

99 de pacienţi şi a fost observată o îmbunătăţire semnificativă la încă 8. O astfel de îmbunătăţire semnificativă la pacienţii cu depresie de lungă durată, care nu răspunde este destul de impresionantă, determinând autorul unui alt studiu să afirme următoarele27:

L-5-HTP merită un loc în primele rânduri ale antidepresivelor în loc să fie folosit ca ultimă soluţie. Nu am folosit niciodată în 20 de ani un agent care (1) a fost eficient atât de repede; (2) a readus pacienţii atât de complet la persoanele pe care le-au fost şi partenerii lor pe care le-au cunoscut; şi (3) a fost atât de complet fără efecte secundare.

Un articol de revizuire din 1987 despre 5-HTP în depresie a evidenţiat necesitatea unor studii bine concepute, dublu-orb, cap la cap ale 5-HTP faţă de medicamentele antidepresive standard28. inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) precum Prozac, Paxil şi Zoloft. În 1991, un studiu dublu-orb care a comparat 5-HTP cu un SSRI a fost efectuat în Elveţia.29 5-HTP a fost comparat în studiu cu SSRI fluvoxamină (Luvox). Fluvoxamina este folosită în principal în Statele Unite ca tratament pentru tulburarea obsesiv-compulsivă, o tulburare de anxietate caracterizată prin obsesii şi compulsii care afectează aproximativ 5 milioane de americani. Fluvoxamina exercită o activitate antidepresivă comparabilă (dacă nu mai bună decât) altor ISRS precum Prozac, Zoloft şi Paxil.

În studiu, subiecţii au primit fie 5-HTP (100 mg) fie fluvoxamină (50 mg) de trei ori pe zi timp de 6 săptămâni. Metodele de evaluare utilizate pentru a evalua eficacitatea au inclus HDS, scala de autoevaluare a depresiei (SADS) şi evaluarea medicului (Impresie clinică globală). După cum este indicat în Tabelul 98-6, scăderea procentuală a depresiei a fost puţin mai bună în grupul cu 5-HTP (60,7% faţă de 56,1%). 5-HTP a acţionat mai rapid decât fluvoxamina şi un procent mai mare de pacienţi au răspuns la 5-HTP decât la fluvoxamină.

Avantajele 5-HTP faţă de fluvoxamină sunt evidente atunci când ne uităm la subcategoriile HDS: stare de spirit depresivă, anxietate, simptome fizice şi insomnie. Pentru starea de spirit depresivă, 5-HTP a produs o reducere cu 65,7% a severităţii, comparativ cu 61,8% pentru fluvoxamină; pentru anxietate, 5-HTP a produs o reducere cu 58,2% a severităţii, comparativ cu 48,3% pentru fluvoxamină; pentru simptomele fizice, 5-HTP a produs o scădere a severităţii cu 47,6%, comparativ cu 37,8% pentru fluvoxamină; iar pentru insomnie, 5-HTP a produs o scădere cu 61,7% a severităţii, comparativ cu o scădere cu 55,9% pentru fluvoxamină. Cu toate acestea, poate mai important decât pur şi simplu ameliorarea insomniei a fost capacitatea 5-HTP de a îmbunătăţi calitatea somnului. În schimb, medicamentele antidepresive perturbă foarte mult procesele de somn. Pe SADS, 5-HTP a produs o scădere de 53,3% a valorilor SADS, comparativ cu o scădere de 47,6% pentru grupul fluvoxamină. O scădere mai mare de 50% este un rezultat excelent. O scădere de 50% este cel mai bun SSRI pe care îl produc în general.

5-HTP este egal sau mai bun decât medicamentele antidepresive standard, iar efectele secundare sunt mult mai puţin severe (Tabelul 98-7). În studiu

TABELUL 98-6 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) versus fluvoxamină în modificări procentuale ale Scalei de depresie Hamilton (HDS)

TABELUL 98-7 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) versus medicamente antidepresive: comparaţie dintre efectele secundare

ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

comparând 5-HTP cu fluvoxamină, astfel medicii au descris diferenţele dintre cele două grupuri: în timp ce cele două grupuri de tratament nu au diferit semnificativ în ceea ce priveşte numărul de pacienţi care au suferit evenimente adverse, interacţiunea dintre gradul de severitate şi tipul de medicament a fost foarte semnificativă: fluvoxamina a produs predominant reacţii adverse moderate până la severe; oxitriptanul (5-HTP) a produs în principal forme uşoare de efecte adverse.

Paisprezece (38,9%) dintre pacienţii cărora li sa administrat 5-HTP au raportat reacţii adverse, comparativ cu 18 pacienţi (54,5%) din grupul fluvoxamină. Cele mai frecvente efecte secundare ale 5-HTP au fost greaţă, arsuri la stomac şi probleme gastrointestinale (flatulenţă, senzaţie de plenitudine şi senzaţii de zgomot). Aceste reacţii adverse au fost evaluate ca fiind foarte uşoare până la uşoare. În schimb, cele mai multe dintre efectele secundare experimentate în grupul fluvoxamină au fost de intensitate moderată până la severă. Singurul subiect care a renunţat la grupul 5-HTP a făcut acest lucru după 35 de zile (5 săptămâni), în timp ce patru subiecţi din grupul fluvoxamină au renunţat după doar 2 săptămâni. Pe baza studiilor privind pierderea în greutate, cu cât se utilizează mai mult timp 5-HTP (de exemplu, după 4 până la 6 săptămâni de utilizare), cu atât mai puţină este problema cu greaţa uşoară.

S-a demonstrat că 5-HTP are „echipotenţă" cu ISRS şi antidepresivele triciclice în ceea ce priveşte eficacitatea, dar oferă câteva avantaje prin faptul că este mai bine tolerat şi asociat cu efecte secundare mai puţine şi mult mai uşoare. În plus, mulţi oameni preferă să folosească o substanţă naturală precum 5-HTP în detrimentul drogurilor sintetice.

L-tirozină: un adjuvant la 5-hidroxitriptofan

La începutul anilor 1970, cercetătorii au descoperit că, la aproximativ 20% dintre pacienţii care au răspuns bine la 5-HTP, rezultatele au avut tendinţa de a scădea după 1 lună de tratament. Efectele antidepresive ale 5-HTP la aceşti subiecţi au început să dispară treptat după prima lună, în ciuda faptului că nivelul 5-HTP din sânge şi, probabil, nivelul serotoninei din creier, a rămas la acelaşi nivel ca atunci când aceştia experimentau beneficii.8

Cercetătorii au descoperit că, deşi nivelurile de serotonină păreau să rămână la aceleaşi niveluri după 1 lună de tratament, nivelurile celorlalţi neurotransmiţători importanţi de monoamine, dopamină şi norepinefrină, au scăzut.28 După cum sa discutat mai devreme, atunci când pacienţii depresivi sunt trataţi cu 5-HTP, ei experimentează o creştere nu numai a serotoninei şi a norefinei, precum şi a catecholaminei. La aproximativ 20% dintre subiecţi, efectele de creştere a catecolaminei ale 5-HTP au avut tendinţa de a se dispărea. Furnizarea acestor pacienţi cu L-tirozină, aminoacidul precursor al catecolaminelor, a contribuit la restabilirea eficacităţii 5-HTP8,30. Doza a fost de 200 mg/zi pentru 5-HTP şi 100 mg/kg

greutate corporală pentru L-tirozină. Această doză pentru L-tirozină este destul de mare şi necesită o supraveghere clinică substanţială.

Anxietate şi tulburare de panică

5-HTP a arătat o capacitate de a ameliora anxietatea în studiile la indivizi depresivi. Scăderea disponibilităţii serotoninei la creier prin epuizarea triptofanului a crescut vulnerabilitatea pacienţilor cu tulburare de panică pentru o provocare experimentală de panică cu dioxid de carbon, iar creşterea disponibilităţii serotoninei a inhibat răspunsul la o astfel de provocare. Când 5-HTP sau placebo a fost administrat la 24 de pacienţi cu tulburare de panică şi 24 de voluntari sănătoşi înainte de provocarea de panică, 5-HTP a redus semnificativ reacţia la provocarea de panică la pacienţii cu tulburare de panică în ceea ce priveşte anxietatea subiectivă, scorul simptomelor de panică şi numărul de atacuri de panică, spre deosebire de placebo.

Pierderea în greutate

Un număr considerabil de dovezi ştiinţifice documentează rolul major pe care îl joacă serotonina din creier în influenţarea comportamentului alimentar. O descoperire cheie este că atunci când animalele şi oamenii sunt hrăniţi cu diete fără triptofan, apetitul creşte semnificativ, ceea ce duce la consumul excesiv de alimente — carbohidraţii ar fi de preferat, dar animalele consumă orice este disponibil.2,3 O dietă săracă în triptofan duce la niveluri scăzute de serotonine în creier; ca urmare, creierul simte ca moare de foame si stimuleaza centrii de control al apetitului intr-un mod puternic. Această stimulare are ca rezultat o preferinţă pentru carbohidraţi.

Cercetătorii au descoperit că atunci când animalele sau oamenii sunt hrăniţi cu o masă de carbohidraţi, mai mult triptofan este livrat în creier, rezultând mai multă serotonină. Acest scenariu a condus la ideea că nivelurile scăzute de serotonine duc la „pofta de carbohidraţi" şi joacă un rol major în dezvoltarea obezităţii, precum şi a bulimiei.32

Pofta de carbohidraţi poate fi uşoară sau destul de severă. Acestea pot varia ca severitate, de la dorinţa de a ronţăi o bucată de pâine sau prăjitură până la agăţarea incontrolabilă. La capătul superior al spectrului de dependenţă de carbohidraţi se află bulimia, o tulburare alimentară potenţial gravă caracterizată prin alimentaţie excesivă şi purjare a alimentelor prin vărsături forţate sau prin utilizarea laxativelor. Teoria serotoninei a bulimiei este că nivelurile scăzute de serotonine declanşează alimentaţia excesivă, ceea ce duce la producerea şi eliberarea de serotonine în creier.33,34 Acest efect crescut al serotoninei produce o scurtă reducere a sentimentelor de stres şi tensiune. Această „remediere" a serotoninei este de scurtă durată şi este urmată de sentimente de vinovăţie şi stima de sine scăzută. Tratamentul medical actual pentru bulimie este utilizarea de medicamente care sporesc efectele serotoninei. Deşi nu există rapoarte în literatura medicală despre utilizarea 5-HTP în tratamentul bulimiei, având în vedere efectele sale asupra nivelului serotoninei, merită luată în considerare.

5-HTP poate ajuta la prevenirea scăderii nivelurilor de serotonine asociată cu un aport caloric redus. Concentrațiile de triptofan în sânge și nivelurile ulterioare de serotonine din creier scad odată cu dieta.35 Ca răspuns la scăderile severe ale nivelului de serotonină, creierul transmite un mesaj puternic pentru a mânca. Această situație creează scenariul pentru a explica de ce majoritatea dietelor nu funcționează.

Încă din 1975, cercetătorii au demonstrat că administrarea de 5-HTP la șobolani care au fost crescuți genetic pentru a mânca în exces și a fi obezi a dus la o reducere semnificativă a aportului de alimente.36 Se dovedește că acești șobolani crescuți pentru a fi grăsimi aveau o activitate scăzută a enzimei care transformă triptofanul în 5-HTP și, ulterior, în serotonină.

Există dovezi circumstanțiale că mulți oameni sunt predispuși genetic la obezitate. Această predispoziție poate implica același mecanism ca și șobolanii predispuși genetic la obezitate. Prin furnizarea de 5-HTP preformat, acest defect genetic este ocolit și se produce mai multă serotonină.

Primele studii pe animale cu 5-HTP ca ajutor pentru pierderea în greutate au fost urmate de o serie de trei studii clinice umane. Primul studiu a implicat 19 subiecți de sex feminin semnificativ supraponderali, cu un indice de masă corporală cuprins între 30 și 40 kg/m2.37 Analiza aportului alimentar înainte de tratament a concluzionat că aceste femei aveau tendința de a consuma exces de carbohidrați. Aportul alimentar și comportamentul alimentar au fost evaluate folosind un jurnal de dietă de 3 zile la începutul și sfârșitul celor două perioade de tratament. Toate alimentele au fost cântărite cu atenție înainte de masă și cântărite din nou dacă au rămas resturi. Participanții au completat, de asemenea, o autoevaluare a apetitului și a sațietății de două ori pe săptămână, iar starea de spirit a fost evaluată folosind teste psihologice standard.

Doza zilnică de 5-HTP utilizată în studiu a fost de 8 mg/kg greutate corporală. Pacienților li s-a administrat fie 5-HTP, fie placebo cu 20 de minute înainte de masă timp de 5 săptămâni, iar după un interval de 1 săptămână au fost trecuți pentru a primi celălalt tratament. Nu au fost prescrise restricții alimentare, deoarece cercetătorii au vrut să răspundă la întrebarea „5-HTP reduce pofta de mâncare și promovează pierderea în greutate fără niciun efort conștient?" Pentru a se asigura că femeile au luat efectiv 5-HTP, cercetătorii au măsurat nivelul produsului de descompunere a serotoninei, 5-HIAA, în urină. Tabelul 98-8 prezintă rezultatele studiului.

Aceste rezultate cu 5-HTP au fost obținute fără ca femeile să depună niciun efort conștient pentru a reduce consumul de alimente. Cantitatea medie de pierdere în greutate în timpul perioadei de 5 săptămâni de 5-HTP

TABELUL 98-8 Efectul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra aportului de alimente

TABELUL 98-9 Impactul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra pierderii în greutate

Suplimentarea a fost puţin mai mare de 3 lb, comparativ cu mai puţin de 1 lb de pierdere totală în greutate în timpul perioadei placebo.

În mod interesant, evaluarea diferitelor autotestări a indicat că apetitul sau gradul de foame iniţială nu diferă între cele două grupuri. Ceea ce diferă a fost saţietatea. Cu alte cuvinte, 5-HTP-ul nu a redus pofta de mâncare înainte de masă, dar după ce au consumat o cantitate adecvată de alimente, centrii de saţietate din creier au fost stimulaţi, iar femeile nu au simţit foame. Ca urmare, aportul lor caloric a fost redus dramatic.

Nivelul de 5-HIAA, produsul de degradare al serotoninei, în grupul care a primit 5-HTP a crescut de peste cincizeci de ori faţă de grupul de control. Această creştere a oferit două lucruri: (1) a asigurat cercetătorilor că subiecţii au luat de fapt 5-HTP şi (2) a indicat în mod clar că 5-HTP a crescut producţia de serotonină.

Următorul studiu a căutat să determine dacă 5-HTP a ajutat persoanele supraponderale să adere la recomandările dietetice.38 Paisprezece subiecţi de sex feminin supraponderali cu un indice de masă corporală între 30 şi 40 kg/m2 au fost înrolaţi în studiul dublu-orb.10 Din nou, analiza aportului alimentar pretratament a concluzionat că aceste femei aveau tendinţa de a mânca în exces. Femeile au fost repartizate aleatoriu pentru a primi fie 5-HTP (300 mg) fie placebo cu 30 de minute înainte de mese. Studiul de 12 săptămâni a fost împărţit în două perioade de 6 săptămâni. În primele 6 săptămâni, nu au existat recomandări alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni femeile au fost puse pe o dietă de 1200 de calorii.

Femeile au fost văzute la fiecare 2 săptămâni pentru a evalua greutatea corporală, jurnalele de dietă, autoevaluările apetitului şi saţietatea. De asemenea, femeile au fost întrebate dacă au experimentat prezenţa aversiunii pentru carne; modificări ale gustului sau mirosului; saţietate precoce; şi greaţă sau vărsături, sau ambele. Pentru a verifica conformitatea pacientului, a fost determinată din nou măsurarea urinară a 5-HIAA. După cum se arată în Tabelul 98-9, femeile care au luat placebo au pierdut 2,28 lb, în timp ce femeile care au luat 5-HTP au pierdut 10,34 lb.

Ca şi studiul anterior, 5-HTP pare să promoveze pierderea în greutate prin promovarea saţietăţii. Deşi unele femei au raportat o oarecare aversiune faţă de carne sau gust şi miros modificat, fiecare femeie (100%) a raportat saţietate timpurie (Tabelul 98-10). Majoritatea femeilor primesc

TABELUL 98-10 Impactul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra apetitului şi a saţietăţii

5-HTP a prezentat, de asemenea, greaţă uşoară în primele 6 săptămâni ale studiului, dar în ultimele 6 săptămâni niciunul nu s-a plâns de greaţă. Faptul că pierderea în greutate a fost accelerată în a doua perioadă de 6 săptămâni face foarte puţin probabil ca 5-HTP să promoveze pierderea în greutate ca urmare a producerii de greaţă.

Un studiu cu 5-HTP a înrolat femei supraponderale cu un indice de masă corporală cuprins între 30 şi 40 kg/m2 şi un apetit hiperactiv.39 Cei 28 de subiecţi ai studiului au primit fie 5-HTP (300 mg de trei ori pe zi înainte de mese) fie un placebo. În primele 6 săptămâni, nu au existat restricţii alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni, femeile au fost puse la o dietă de 1200 de calorii/zi. Carbohidraţii au contribuit cu 53% din calorii, grăsimile au reprezentat 29%, iar proteinele au furnizat 18%. Nu au fost permise alimente bogate în carbohidraţi între mese. Subiecţii au fost examinaţi la fiecare 2 săptămâni pentru a evalua aportul alimentar şi greutatea corporală. De asemenea, au fost efectuate măsurători de sânge de rutină la început, la 6 săptămâni şi la sfârşitul studiului. Pentru a verifica conformitatea pacientului, a fost determinată măsurarea urinară a 5-HIAA.

Rezultatele acestui studiu au fost chiar mai impresionante decât studiile anterioare din mai multe motive. Grupul care primeşte

HTP a pierdut o medie de 4,39 lb după primele 6 săptămâni şi o medie de 11,63 lb după 12 săptămâni. În comparaţie, grupul placebo a pierdut în medie doar 0,62 lb după primele 6 săptămâni şi 1,87 lb după 12 săptămâni. Lipsa pierderii în greutate în timpul celui de-al doilea

Perioada de săptămână în grupul placebo a reflectat în mod evident faptul că femeile au avut dificultăţi în a adera la dietă.

Saţietatea precoce a fost raportată de 100% dintre subiecţi în primele 6 săptămâni. În timpul celei de-a doua perioade de 6 săptămâni, chiar şi cu restricţie calorică severă, 90% dintre femeile care au luat 5-HTP au raportat saţietate timpurie. Încă o dată, multe dintre femeile care au primit 5-HTP au raportat greaţă uşoară în primele 6 săptămâni de terapie. Cu toate acestea, simptomul nu a fost niciodată suficient de sever pentru ca vreuna dintre femei să renunţe la studiu. Nu au fost raportate alte efecte secundare.

Pe baza măsurătorilor urinare de 5-HIAA, femeile şi-au luat 300 mg de 5-HTP la mese şi, ca urmare, au obţinut pierderea în greutate. Cantitatea de pierdere în greutate a fost amplificată de o capacitate mai bună de a adera la o dietă de 1200 de calorii. Structura modificărilor dietetice a reflectat în primul rând o reducere a pastelor, pâinii şi a altor alimente bogate în carbohidraţi (studiul a fost realizat la Roma).

În cel mai recent studiu, 25 de pacienţi diabetici supraponderali non-dependenţi de insulină au fost înrolaţi într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo şi randomizati pentru a primi fie 5-HTP (750 mg/zi) fie placebo timp de 2 săptămâni consecutive, timp în care nu au fost prescrise restricţii alimentare. aportul de grăsimi şi le-au redus greutatea corporală.

Insomnie

Mai multe studii clinice au arătat că 5-HTP a produs rezultate bune în promovarea şi menţinerea somnului la subiecţii normali, precum şi la cei care se confruntă cu insomnie.39'46 Unul dintre beneficiile cheie ale 5-HTP în tratamentul insomniei este capacitatea sa de a creşte calitatea somnului. Acest efect este evident prin capacitatea sa de

a crește somnul cu mișcarea rapidă a ochilor (REM) (de obicei cu aproximativ 25%), în timp ce crește simultan etapele 3 și 4 de somn profund, fără a crește timpul total de somn. Într-unul dintre studii, subiecții care au primit 200 mg de 5-HTP și-au crescut cantitatea de somn REM cu 15,5 minute în timpul studiului de cinci nopți.39 Subiecții care au primit 600 mg de 5-HTP au crescut timpul de somn REM cu o medie de 20 de minute pentru studiul de cinci nopți. Aceste rezultate au indicat că 5-HTP a crescut timpul de vis cu aproximativ 3 până la 4 minute pe noapte.

Deși a existat un efect clar legat de doză, doza mai mică este suficientă în majoritatea cazurilor. În plus, administrarea prea multă 5-HTP poate crește somnul REM la un nivel anormal, ceea ce duce la un risc crescut de coșmaruri. Acestea fiind spuse, 5-HTP s-ar putea dovedi eficient în terorile de somn la copii. Pentru a testa această ipoteză, un studiu deschis pe un grup de copii cu terori de somn a fost comparat cu un grup de copii cu aceeași tulburare, dar fără tratament cu 5-HTP.47 5-HTP a fost administrat (2 mg/kg pe zi) la culcare la 31 de pacienți selectați aleatoriu timp de 20 de zile consecutive. După 1 lună de tratament, 29 din 31 (93,5%) pacienți au prezentat un răspuns pozitiv. În lotul de comparație fără terapie medicamentoasă, după 1 lună, episoadele au dispărut doar la patru copii (28,6%), în timp ce zece copii (71,4%) au prezentat persistența episoadelor cu aceeași frecvență ca înainte. După 6 luni, 26 din 31 (83,9%) copii tratați cu 5-HTP au fost lipsiți de teroare în somn, în timp ce la cinci copii (16,1%) episoadele de teroare în somn au persistat. Dintre copiii din grupul de comparație, 10 (71,4%) au continuat să prezinte terori de somn la 6 luni de urmărire. Aceste rezultate reprezintă dovezi preliminare că tratamentul cu 5-HTP este capabil să moduleze nivelul de excitare la copii și să induce o îmbunătățire pe termen lung a terorilor de somn.

Migrenă și cefalee tensională

Relația dintre serotonina și durerile de cap este descrisă pe deplin în capitolul 190. Deoarece pacienții cu migrenă au niveluri scăzute de serotonină în țesuturile lor, unii cercetători se referă la migrenă drept „sindrom serotoninergic scăzut”.46 Deși beneficiul principal al 5-HTP în prevenirea atât a migrenei, cât și a durerilor de cap tensionale este legat de capacitatea sa de a normaliza sistemul, influențând și dezechilibrele în sistemul serotonin. sistem într-un mod pozitiv.

Mai multe studii clinice privind utilizarea 5-HTP pentru durerile de cap, atât vasculare, cât și nevasculare, au arătat rezultate excelente. În special, utilizarea 5-HTP în prevenirea migrenei oferă avantaje considerabile față de terapia medicamentoasă. Deși un număr de medicamente s-a dovedit a fi utile în prevenirea migrenei, toate au efecte secundare semnificative.

Problema terapiei medicamentoase în prevenirea durerilor de cap migrenoase este poate cel mai bine exemplificată de unul dintre cele mai frecvent utilizate medicamente, metisergida (Sansert). Terapia cu metisergidă pentru prevenirea atacurilor de migrenă este eficientă în aproximativ 60% până la 80% din cazuri. Cu toate acestea, această eficacitate nu este lipsită de un preț ridicat, deoarece efectele secundare sunt destul de frecvente și pot fi

severe. Fibroza retroperitoneală, fibroza pleuropulmonară şi îngroşarea fibrotică a valvelor cardiace pot apărea la pacienţii cărora li se administrează pe termen lung.

TABELUL 98-11 5-hidroxitriptofan (5-HTP) versus metisergidă: efectele clinice ale tratamentului la 124 de pacienţi

terapia cu maleat de metisergidă. Prin urmare, acest preparat trebuie rezervat profilaxiei la pacienţii ale căror cefalee vasculare sunt frecvente sau severe şi incontrolabile, precum şi pentru cei aflaţi sub supraveghere medicală atentă.

Mai multe studii au comparat 5-HTP cu metisergida în prevenirea migrenei. Într-unul dintre cele mai mari studii dublu-orb, 124 de pacienţi au primit fie 5-HTP (600 mg/zi) fie metisergidă (3 mg/zi) în pastile identice timp de 6 luni.48 Tratamentul a fost determinat cu succes dacă a existat o reducere mai mare de 50% a frecvenţei atacurilor sau a numărului de atacuri severe. Deşi 75% (30 din restul de 40 de pacienţi) care au luat metisergidă au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă, comparativ cu 71% (32 din cei 45 de pacienţi), această diferenţă nu a fost considerată semnificativă statistic (Tabelul 98-11). Avantajul 5-HTP faţă de metisergidă a fost demonstrat atunci când cercetătorii au analizat efectele secundare. Efectele secundare au fost mai frecvente în grupul care a primit metisergidă decât în grupul cu 5-HTP. Cinci pacienţi din grupul cu metisergidă s-au retras în timpul studiului din cauza efectelor secundare.

Alte două studii care au comparat 5-HTP cu medicamentele utilizate în prevenirea migrenelor (pizotifen şi propranolol) au demonstrat că 5-HTP s-a comparat destul de favorabil în ceea ce priveşte eficacitatea.49,50 Deşi aceste medicamente au efecte secundare semnificative, 5-HTP este extrem de bine tolerat chiar şi la doze de până la 600 mg/zi. Una dintre celelalte diferenţe cheie observate în aceste studii între 5-HTP şi medicamente a fost capacitatea 5-HTP de a îmbunătăţi starea de spirit şi de a ameliora sentimentele de depresie.

Într-un studiu dublu-orb al 5-HTP în cefaleea tensională cronică, 78 de pacienţi cu cefalee tensională cronică au fost trataţi cu 5-HTP (300 mg/zi) sau placebo timp de 8 săptămâni.48 În comparaţie cu grupul tratat cu placebo, nu au existat modificări semnificative statistic în numărul de zile cu cefalee sau în grupul tratat cu 5-TP cu intensitate; s-a observat totuşi o scădere semnificativă a consumului de analgezice.51 Pe parcursul celor 2 săptămâni după tratament s-a înregistrat şi o scădere semnificativă a numărului de zile cu cefalee. Opinia subiectivă în această ultimă perioadă a fost, de asemenea, favorabilă 5-HTP.

Cefalee juvenilă

Una dintre cele mai bune utilizări ale 5-HTP este în durerile de cap cronice la copii. Aceste dureri de cap sunt o mare problemă din cauza riscului imens de efecte secundare ale medicamentelor actuale utilizate pentru a le trata, precum şi pentru a le preveni. Mai multe studii ale 5-HTP în tratamentul durerilor de cap cronice la copii şi adolescenţi au arătat

rezultate excelente.52-54 Având în vedere riscurile medicamentelor curente utilizate în durerile de cap cronice din copilărie, o încercare a 5-HTP timp de 2 luni pare cu siguranţă rezonabilă. Dacă durerile de cap sunt însoţite şi de tulburări de somn, 5-HTP pare a fi deosebit de potrivit.

Într-un studiu, 48 de elevi din ciclul primar şi gimnazial cu dureri de cap recurente (cel puţin o durere de cap la 2 săptămâni) şi tulburări de somn, inclusiv dificultăţi de a adormi, treziri frecvente, mersul în somn, coşmaruri şi enurezis, au fost împărţiţi în două grupuri. A fost necesar să se împartă grupul A într-un subgrup de nouă pacienţi, Grupul C. Aceşti nouă pacienţi s-au descurcat atât de bine cu 5-HTP, încât nu au vrut să treacă la celălalt medicament, deşi habar nu aveau dacă, de fapt, iau 5-HTP sau erau la un placebo. Doza de 5-HTP sa bazat pe greutatea copilului (4,5 mg/kg pe zi).

Indicele durerilor de cap a fost redus cu aproximativ 70% atunci când copiii luau 5-HTP, comparativ cu o scădere de 11,5% când luau placebo. La cei nouă pacienţi din grupul C, a existat o scădere cu 81,8% a indicelui cefaleei după a doua lună. Interesant este că aceşti pacienţi au prezentat doar o reducere de 18,2% după prima lună. Aceste rezultate au indicat că evaluarea beneficiilor 5-HTP în tratamentul durerilor de cap a necesitat un proces de cel puţin 2 luni. Eşecul de a arăta beneficii cu 5-HTP în unele studii privind durerile de cap s-ar putea datora faptului că acestea au durat mai puţin de 2 luni. Cei 25 de pacienţi au experimentat o reducere modestă a trezirilor frecvente, a coşmarurilor, a mersului în somn şi a vorbirii în timp ce dormeau, şi nicio modificare a dificultăţii de a adormi sau în enurezis.

În general, acest studiu a demonstrat efecte foarte bune la aceşti copii. Poate cel mai impresionant aspect de luat în considerare, însă, a fost faptul că aceste beneficii au fost obţinute fără efecte secundare. Niciun copil nu a raportat un efect secundar în timpul tratamentului cu 5-HTP. Interesant este că, din anumite motive, copiii au rareori greaţă chiar uşoară de la 5-HTP.

Posibilele beneficii ale utilizării 5-HTP la copiii cu dureri de cap recurente sau tulburări de somn, sau ambele, sunt de amploare. Evaluarea celor 48 de copii din studiu a demonstrat progrese şcolare inadecvate în comparaţie cu colegii lor de clasă. Copiii s-au dovedit a fi de capacitate intelectuală normală, dar au demonstrat neatenţie similară cu cea observată în depresie. Mulţi dintre copii ar fi avut depresie. Nedorinţa celor nouă subiecţi din grupul C de a trece la un alt medicament necunoscut (care a fost placebo) este un indicator puternic că aceşti copii şi părinţii lor au observat unele îmbunătăţiri destul de dramatice dincolo de simpla reducere a durerilor de cap sau îmbunătăţirea somnului.

Modul în care 5-HTP poate fi benefic în cefaleea migrenoasă nu poate fi pur şi simplu depăşirea unui defect în sinteza serotoninei. După cum sa menţionat anterior, o parte a beneficiului clinic al 5-HTP poate fi prin capacitatea de a creşte nivelurile de P-endorfină. O scădere a nivelului de P-endorfine la pacienţii cu migrenă, precum şi la cefaleea tensională, a fost demonstrată de mai mulţi investigatori.55,56.

Un studiu clinic a măsurat efectele 5-HTP asupra nivelurilor serotoninei şi P-endorfinei la 20 de pacienţi tineri cu migrenă sau cefalee tensională.57 Pacienţii au fost monitorizaţi şi evaluaţi pentru frecvenţa şi intensitatea atacurilor de cefalee timp de 3 luni înainte de tratamentul cu 5-HTP şi 3 luni de terapie. Cercetătorii au raportat o reducere semnificativă statistic a scorului cefaleei cu tratamentul cu 5-HTP atât la pacienţii cu migrenă, cât şi la pacienţii de tip tensiune. Aceste îmbunătăţiri s-au datorat probabil nivelurilor crescute de P-endorfină, aşa cum este menţionat în Tabelul 98-12. Cu toate acestea, nivelul de P-endorfine atins cu 5-HTP, în special măsurat în celulele albe din sânge, a fost încă mult mai mic decât cel observat la pacienţii de control fără dureri de cap recurente. Aceste rezultate sugerează că pot fi necesare perioade mai lungi de suplimentare cu 5-HTP înainte de a exista o normalizare a nivelurilor de P-endorfină la copiii predispuşi la dureri de cap.

TABELUL 98-12 Nivelurile de serotonină şi p-endorfină la pacienţii minori cu dureri de cap înainte şi după administrarea de 5-hidroxitriptofan (5-HTP)

TABELUL 98-13 Opiniile pacienţilor şi ale medicilor cu privire la eficacitatea 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) versus placebo în fibromialgie

Tip de tensiune (7 subiecte)

Aceste rezultate pot indica faptul că 5-HTP singur nu este capabil să crească nivelurile de Ş-endorfină suficient pentru a reduce sau elimina durerile de cap, sugerând că alte terapii concepute pentru a creşte nivelurile de Ş-endorfină ar trebui utilizate împreună cu 5-HTP. Exemple de alte terapii care s-au dovedit a creşte nivelul de Ş-endorfină sunt exerciţiile fizice, acupunctura şi biofeedback-ul.

Fibromialgie

Istoria dezvoltării 5-HTP ca tratament eficient pentru fibromialgie a început cu studiile asupra medicamentului fenclonina.58 Acest medicament blochează enzima care inhibă conversia triptofanului în 5-HTP şi, ca urmare, blochează producţia de serotonină. La sfârşitul anilor 1960 şi începutul anilor 1970, s-a crezut că creşterea formării serotoninei ar putea promova durerile de cap migrenoase (opusul a ceea ce s-a dovedit mai târziu, adică creşterea nivelului de serotonine a redus apariţia migrenei). Cercetătorii au descoperit că furnizarea de fenclonină a pacienţilor cu cefalee a dus la dureri musculare severe. Acest efect a fost exact opusul a ceea ce era de aşteptat, dar a condus la unele progrese importante în înţelegerea fibromialgiei - o modalitate de a induce simptomele sale severe ale (precum şi simptomele aproape identice cu) EMS, afecţiunea cauzată de L-triptofan contaminat. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, că pacienţii cu migrenă au avut o reacţie mai mare la medicament decât subiecţii fără dureri de cap. La majoritatea subiecţilor normali, fenclonina nu a produs fibromialgie. Aceste apariţii au evidenţiat cât de sensibili sunt pacienţii cu migrenă la nivelurile scăzute de serotonină.

Durerile de cap migrenoase şi fibromialgia au o trăsătură comună: ambele sunt sindroame cu serotonină scăzută.59 După mai bine de 25 de ani de cercetare, unul dintre cercetătorii principali a declarat: „Din experienţa noastră, precum şi în cea a altor specialişti în durere, 5-HTP poate îmbunătăţi în mare măsură imaginea dureroasă a fibromialgiei primare."60

Un studiu dublu-orb pe 50 de pacienţi cu fibromialgie a constatat că 100 mg de 5-HTP de trei ori pe zi le-au îmbunătăţit semnificativ simptomele.61 După cum se arată în Tabelul 98-13, 5-HTP a fost evaluat substanţial mai bine decât placebo de către subiecţi şi de către medicii evaluatori. S-au observat îmbunătăţiri în toate categoriile de simptome: numărul de zone dureroase, rigiditate matinală, tipare de somn, anxietate şi oboseală. Într-un alt studiu, 100 mg de 5-HTP luate de trei ori pe zi au demonstrat rezultate maxime până în ziua 30 a studiului de 90 de zile.62

Unul dintre beneficiile principale ale 5-HTP în fibromialgie poate fi capacitatea sa de a îmbunătăţi calitatea somnului. O constatare cheie la pacienţii cu fibromialgie este un somn REM redus şi o creştere a somnului nonREM.63 În plus, nivelurile mai profunde (stadiile III şi IV) nu sunt atinse pentru perioade suficient de lungi. Drept urmare, persoanele cu fibromialgie se trezesc cu senzaţie de oboseală şi durere. Severitatea durerii fibromialgiei se corelează cu evaluarea calităţii somnului. De exemplu, un studiu pe 50 de femei cu sindrom de fibromialgie a înregistrat calitatea somnului, intensitatea durerii şi atenţia faţă de durere timp de 30 de zile, folosind computere palmare programate ca intervievatori electronici.64 Ei au descris calitatea somnului din noaptea anterioară în 30 de minute de la trezire în fiecare zi şi la ore alese aleatoriu dimineaţa, după-amiaza şi seara şi-au evaluat durerea prezentă. Cercetătorii au descoperit că o noapte de somn slab a fost urmată de o zi semnificativ mai dureroasă, iar o zi mai dureroasă a fost urmată de o noapte de somn şi mai slab. 5-HTP ar putea ajuta la întreruperea ciclului prin abordarea nivelului scăzut de serotonină, precum şi prin promovarea unui somn odihnitor.

Boala Parkinson

Utilizarea 5-HTP în boala Parkinson oferă un oarecare beneficiu, dar numai dacă este utilizat în combinaţie cu medicamentul Sinemet (combinaţia de L-dopa cu inhibitorul decarboxilazei carbidopa). Deşi nivelurile creierului de serotonine sunt scăzute în boala Parkinson, reducerea receptorilor de dopamină este mai severă. Creşterea nivelului serotoninei cu 5-HTP la pacienţii care nu iau Sinemet este asociată cu agravarea simptomelor, în special a rigidităţii.65

Unul dintre beneficiile cheie ale administrarii de 5-HTP în boala Parkinson este că poate ajuta la contracararea efectelor negative pe care L-dopa din Sinemet le are asupra somnului şi stării de spirit.66"68 În plus, s-a demonstrat că 5-HTP îmbunătăţeşte simptomele fizice ale bolii Parkinson.

Aproximativ 9 din 10 persoane cu boala Parkinson au depresie. Gradul de depresie din boala Parkinson este o reflectare a nivelului lor de serotonina. Cu cât nivelul serotoninei este mai scăzut, cu atât depresia lor este mai gravă. Un studiu a examinat efectul 5-HTP la

şapte pacienţi cu boala Parkinson, toţi fiind trataţi cu Sinemet.65 Doza iniţială de 5-HTP a fost de 75 mg, care a fost crescută cu 25 mg la fiecare 3 zile până când pacienţii au raportat o ameliorare a depresiei, sau până la un maxim de 500 mg/zi timp de 4 luni. Rezultatele impresionante obţinute la aceşti pacienţi sunt prezentate în Tabelul 98-14.

Şase din şapte pacienţi au răspuns la 5-HTP. Trebuie remarcat faptul că dozele de 5-HTP la cinci dintre cei şase pacienţi care au răspuns au variat între doar 75 şi 125 mg. Singurul pacient care nu a răspuns a luat 500 mg de 5-HTP.

TABELUL 98-14 Efectul 5-hidroxitriptofanului (5-HTP) asupra depresiei în boala Parkinson

HDS, Scala de depresie Hamilton.

Tulburări convulsive

Majoritatea cercetărilor recente privind 5-HTP s-au concentrat pe utilizarea sa în tratamentul mai multor tulburări convulsive.69-73 5-HTP a arătat rezultate bune în majoritatea (dar nu în toate) studiile la pacienţii cu boli caracterizate prin mioclonie, cu excepţia epilepsiei, care nu este ajutată de 5-HTP.

Cel mai bun răspuns la 5-HTP pentru mioclonie apare la persoanele care au mioclonie intenţionată, care este cel mai adesea produsă ca urmare a unei leziuni ischemice a creierului.35 Mioclonia intenţionată poate fi o problemă după un accident vascular cerebral sau atac de cord, supradozaj cu un medicament cum ar fi heroina, un atac de astm bronşic sever sau o reacţie adversă la o altă substanţă chimică. Au fost demonstrate îmbunătăţiri cu 5-HTP la pacienţii cu mioclon intenţionat. 5-HTP a produs, de asemenea, rezultate bune la pacienţii cu epilepsie mioclonică progresivă, mioclon esenţial, mioclon palatin şi ataxie Friedreich.74

Într-un articol din 1983, un cercetător al 5-HTP a declarat: „Unii pacienţi neputincioşi imobilizaţi la pat s-au îmbunătăţit dramatic în măsura în care au putut să meargă din nou şi să reia viaţa independentă.”75 Datorită rezultatelor fenomenale, 5-HTP a fost primul compus care a fost evaluat ca medicament orfan de către Comisia de medicamente pentru medicamentele Rare a Asociaţiilor de Producţie Farmaceutică.

P DOZARE

Preparatele cu acoperire enterică sunt necesare pentru a evita greaţa. Doza trebuie începută cu 50 mg de trei ori pe zi. Dacă răspunsul este inadecvat după 2 săptămâni, creşteţi doza la 100 mg de trei ori pe zi. Această recomandare va reduce foarte mult simptomele uşoare de greaţă adesea experimentate în primele câteva săptămâni de terapie cu 5-HTP. Deoarece 5-HTP nu se bazează pe acelaşi vehicul de transport ca L-triptofanul, poate fi luat şi cu alimente. Deoarece timpul de înjumătăţire al 5-HTP este relativ scurt (3 până la 4 ore, cu niveluri serice maxime atinse la 1 până la 2 ore), dozele mai frecvente pot fi mai eficiente decât dozele unice mai mari.

Pentru insomnie, recomandarea generală este de 100 până la 300 mg, cu 30 până la 45 de minute înainte de pensionare. Începeţi cu doza mai mică timp de cel puţin 3 zile înainte de a creşte doza.

P TOXICOLOGIE

Preocuparea majoră cu 5-HTP este o posibilă legătură cu L-triptofan şi EMS. Cu toate acestea, trebuie făcută o distincţie importantă în procesul de fabricaţie. Deşi L-triptofanul este produs prin fermentare şi filtrare bacteriană, 5-HTP este disponibil comercial printr-un proces de extracţie din sămânţa de Griffonia simplicifolia, o plantă africană. 5-HTP extras din această sursă naturală evită problema de contaminare asociată cu fabricarea anterioară a L-triptofanului.

Analizele detaliate ale tuturor dovezilor de către Centers for Disease Control and Prevention şi alţi experţi au condus la concluzia că cauza epidemiei de EMS ar putea fi urmărită la un singur producător japonez, Showa Denko.76,77 Dintre cele şase companii japoneze care au furnizat L-triptofan în Statele Unite, Showa Denko a fost cea mai mare (50% până la 60% din totalul L-triptofan). L-triptofanul a fost folosit nu numai ca supliment nutriţional, ci şi în formulele pentru sugari şi amestecurile de nutrienţi pentru hrănirea intravenoasă.

Un singur raport de caz a legat 5-HTP de o afecţiune similară cu EMS în 1980.78 Cu toate acestea, acest caz a implicat utilizarea de doze mari de 5-HTP (1400 mg) pe o perioadă de 20 de luni. O examinare ulterioară a pacientului a indicat un defect în metabolismul triptofanului care a dus la creşteri ale chinureninei. Astfel de defecte în metabolismul triptofanului sunt frecvente la pacienţii cu sclerodermie, care împărtăşeşte multe caracteristici comune cu EMS. Se pare că fie 5-HTP ar fi putut conţine un contaminant la care acest bărbat era sensibil, fie că administrarea unor doze atât de mari de 5-HTP pe o perioadă prelungită de timp a agravat manipularea lui anormală a L-triptofanului.

De asemenea, a existat un raport despre o femeie de 28 de ani, soţul ei şi cei doi fii ai săi, de 33 şi 13 luni, care au dezvoltat o boală asemănătoare EMS ca răspuns la 5-HTP contaminat.76 Băieţii tineri au moştenit incapacitatea de a converti triptofanul în 5-HTP. Ca rezultat, au necesitat administrarea zilnică de 5-HTP (5 până la 7 mg/kg). Ambii băieţi au primit 5-HTP aproape de la naştere.

Mama nu lua 5-HTP, dar l-a pregătit pentru băieţi, deschizând capsulele, amestecând pulberea în suc sau apă şi dându-le pe cale orală cu o seringă. Nu a luat niciodată 5-HTP; l-a atins doar cu mâinile în timp ce golea capsulele.

Când al doilea băiat avea aproximativ 9 luni, mama a început să aibă simptome de EMS. După ce a consultat un medic în iulie 1991, sa observat că numărul ei de eozinofile era cu mult peste 30%. Ea a continuat să se înrăutăţească şi a fost spitalizată în august 1991 cu un diagnostic provizoriu de EMS. În acest moment, ea a fost trimisă la National Institutes of Health pentru o evaluare ulterioară.

Din cauza posibilei legături dintre simptomele mamei şi 5-HTP, băieţii şi tatăl au fost, de asemenea, evaluaţi. Băiatul mai mare a avut un număr de eozinofile de 9% (normal este de 1% până la 4%), iar băiatul mai mic a avut un număr de 6%. Tatăl nu a avut anomalii.

5-HTP-ul pe care l-au folosit băieţii a fost analizat prin cromatografie lichidă de înaltă presiune şi s-a constatat că conţine o impuritate care nu se găseşte în 5-HTP-ul pe care National Institutes of Health l-au folosit în studiile sale pentru ataxie şi mioclon. Trecerea băieţilor la 5-HTP fără contaminanţi a dus la normalizarea numărului de eozinofile. Cazul mamei a fost interesant pentru că ea a fost cea mai grav afectată şi a intrat în contact cu 5-HTP-ul contaminat doar prin piele.

În 1998, cercetătorii de la Clinica Mayo au identificat urme ale unui compus numit „vârf X" ca contaminant cheie, utilizând o tehnică sensibilă de laborator.79 Ca rezultat, producătorii de 5-HTP verifică acum prezenţa acestui compus pentru a se asigura că toate 5-HTP-urile de pe piaţă sunt lipsite de vârful X, aşa cum este subliniat în metodologia actuală Food and Drug Administration. Un vârf cromatografic minor (vârful X) raportat în unele probe de 5-HTP nu are credibilitate din cauza artefactelor cromatografice şi a concentraţiilor infinitezimale şi a ridicat speculaţii nejustificate cu privire la chimia şi toxicitatea sa. Ar putea fi, de asemenea, un punct discutabil, deoarece analizele extinse ale mai multor surse de 5-HTP nu au arătat contaminanţi toxici similari cu cei asociaţi cu L-triptofan şi nici prezenţa oricăror alte impurităţi semnificative.80

Nu au existat rapoarte despre o singură persoană care să dezvolte EMS de la 5-HTP, în ciuda popularităţii sale în ultimii 20 de ani. Cu toate acestea, pentru a fi în siguranţă, unii experţi recomandă ca utilizarea continuă pe termen lung a 5-HTP să fie monitorizată prin determinarea regulată (la fiecare 6 luni) de eozinofile.

Dovezile că 5-HTP necontaminat nu provoacă EMS sunt furnizate şi de cercetătorii care folosesc 5-HTP de mai mult de 25 de ani. Ei afirmă că: „EMS nu a apărut niciodată la pacienţii de-ai noştri care au primit doar L-triptofan sau 5-hidroxtriptofan (5-HTP) necontaminat."81 Mai mult, cercetătorii de la National Institutes of Health care studiază efectele 5-HTP necontaminat asupra diferitelor afecţiuni metabolice nu au observat niciun caz de EMS şi nici un caz de eozinofil-HTP nu a fost atribuit crescut la 5-HTP. studii.82 Pe scurt, nu a existat niciodată un raport de 5-HTP necontaminat care să provoace EMS.

Deşi nu a existat niciodată o singură persoană care a dezvoltat EMS din produse 5-HTP dovedite a fi lipsite de contaminanţi, utilizarea continuă pe termen lung a 5-HTP ar trebui monitorizată prin determinarea regulată (la fiecare 6 luni) de eozinofile. Pentru orice persoană cu sclerodermie din cauza problemei cu metabolismul triptofanului observată la aceşti pacienţi, este indicată o determinare a eozinofilelor după prima lună de utilizare a 5-HTP, mai ales dacă dozele sunt mai mari de 500 mg/zi. În plus, este următorul sfat:

Nu utilizaţi 5-HTP în timpul sarcinii sau alăptării.

Nu utilizaţi 5-HTP în boala Parkinson decât dacă pacientul este pe Sinemet.

Nu utilizaţi 5-HTP la pacienţii cu sclerodermie.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deoarece 5-HTP este precursorul direct al serotoninei, nu ar trebui să fie utilizat de persoanele care iau medicamente antidepresive fără supraveghere medicală atentă. Deşi 5-HTP a fost utilizat în condiţii de siguranţă în combinaţie cu medicamente antidepresive pe bază de prescripţie medicală în studiile clinice, administrarea acestei combinaţii ar putea duce la o cantitate prea mare de serotonină în organism. Rezultatul este o afecțiune cunoscută sub numele de „sindrom serotoninergic", caracterizată prin confuzie, febră, frisoane, transpiraţii, diaree şi spasme musculare.

5-HTP poate antagoniza efectele medicamentelor utilizate în durerile de cap migrenoase, cum ar fi metisergida şi ciproheptadina, care blochează efectele serotoninei.

Medicamentul carbidopa măreşte mult timpul de înjumătăţire şi produce un clearance aparent de cel puţin 14 ori mai mic, precum şi o zonă sub curbă de 15,4 ori mai mare, comparativ cu 5-HTP 100 mg administrat fără carbidopa.83 Prin combinarea 5-HTP cu carbidopa, biodisponibilitatea crescută pentru penetrarea creierului şi scăderea efectelor secundare periferice ar fi de aşteptat ca urmare a reducerii efectelor secundare periferice. decarboxilarea 5-HTP la serotonină. Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb pe voluntari de sex masculin sănătoşi, greaţa şi vărsăturile au apărut în funcţie de doză ca efecte secundare cele mai frecvente, ducând la abandonul legat de doză de 6,6% la 100 mg şi 45,5% la 300 mg 5-HTP.80

REFERINȚE

Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonina a la carte: suplimentarea cu precursorul serotoninei 5-hidroxitriptofan. Pharmacol Ther. 2006;109:325-338.

Filippini GA, Costa CVL, Bertazzo A, eds. Progrese recente în cercetarea triptofanului, căile triptofanului şi serotoninei. New York, NY: Plenum Publ Corp; Exp Biol Med 1996;398:1-762.

Magnussen IE, Nielsen-Kudsk F. Biodisponibilitatea şi farmacocinetica asociată la om a L-5-hidroxitriptofanului administrat oral în stare de echilibru. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1980;46:257-262.

Magnussen I, Jensen TS, Rand JH şi colab. Acumularea plasmatică a metabolismului de L-5-hidroxitriptofan administrat oral în doză unică la om. Acta Pharmacol Toxicol. 1981;49:184-189.

Van Praag HM, Lemus C. Precursori de monoamine în tratamentul tulburărilor psihice. În: Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. Nutriţia şi creierul. Vol. 7. New York: Raven Press; 1986:89-139.

Van Praag HM. Studii privind mecanismul de acţiune al precursorilor serotoninei în depresie. Psihofarmacol Bull. 1984;20:599-602.

Das YT, Bagchi M, Bagchi D, et al. Siguranţa 5-hidroxi-L-triptofanului. Toxicol Lett. 2004;150:111-122.

Aviram M, Cogan U, Mokady S. Triptofanul alimentar excesiv creşte peroxidarea lipidelor plasmatice la şobolani. Ateroscleroza. 1991;88:29-43.

Simic MG, al-Sheikhly M, Jovanovic SV. Inhibarea proceselor de radicali liberi de către antioxidanţi-triptofan şi 5-hidroxi-triptofan. Bibl Nutr Dieta. 1989;43:288-289.

Sano I. Terapia cu L-5-hidroxitriptofan-(L-5-HTP). Folia Psychiatr Neurol Japan. 1972;26:7-17: [Japoneză].

Takahashi S, Kondo H, Kato N. Efectul L-5-hidroxitriptofanului asupra metabolismului monoaminei cerebrale şi evaluarea efectului său clinic la pacienţii depresivi. J Psihiatru Res. 1975;12: 177-187.

Fujiwara J, Otsuki S. Subtip de psihoză afectivă clasificată în funcţie de răspuns la precursorii aminei şi metabolismul monoaminei. J Oral Pathol. 1973;2:93-100.

Nakajima T, Kudo Y, Kaneko Z. Evaluarea clinică a 5-hidroxi-L-triptofanului

ca medicament antidepresiv. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1978;32: 223-230.

Kaneko M, Kumashiro H, Takahashi Y, et al. Tratamentul cu L-5-HTP şi nivelul seric de 5-HTP după încărcarea cu L-5-HTP la pacienţii depresivi. Neuropsihobiologie. 1979;5:232-240.

van Praag HM, Korf J, Dols LC, et al. Un studiu pilot al valorii predictive a testului probenecid în aplicarea 5-hidroxitriptofanului ca antidepresiv. Psihofarmacologia. 1972;25:14-21.

van Praag HM. Managementul depresiei cu precursori de serotonina. Biol Psihiatrie. 1981;16:291-310.

Robie TR, Flora A. Chimioterapie antidepresivă, 1965. Răspuns rapid la precursorul serotoninei potenţat de Ritalin. Psihosomatica. 1965;6:351-354.

Nardini M, De Stefano R, Iannuccelli M, et al. Tratamentul depresiei cu L-5-hidroxitriptofan combinat cu clorimipramină, un studiu dublu-orb. Int J Clin Pharmacol Res. 1983;3:239-250.

Rousseau JJ. Efectele unei combinații de levo-5-hidroxitriptofan-dihidroergocristină asupra depresiei și performanței neuropsihice. Un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo la pacienți vârstnici. Clin Ther. 1987;9:267-272.

Mendlewicz J, Youdim MB. Potențarea antidepresivă a 5-hidroxitriptofanului de către L-deprenil în bolile afective. J Afect Disord. 1980;2:137-146.

Alino JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML. 5-Hidroxitriptofan (5-HTP) și un IMAO (nialamidă) în tratamentul depresiilor. Un studiu controlat dublu-orb. Int Farmacopsihiatrie. 1976;11:8-15.

Angst J, Woggon B, Schoepf J. Tratamentul depresiei cu L-5-hidroxitriptofan versus imipramină. Rezultatele a două studii deschise și unul dublu-orb. Arch Psihiatru Nervenkr. 1977;224:175-186.

Van Praag HM, Korf J. 5-Hidroxitritofan ca antidepresiv. Valoarea predictivă a testului probenecid. J Nerv Ment Dis. 1974;158:331-337.

Van Praag HM, Korf J. Metabolismul serotoninei în depresie: aplicarea clinică a testului probenecid. Int Farmacopsihiatrie. 1974;9:35-51.

Van Praag HM. Metabolismul central al monoaminelor în depresii. I. Serotonina și compușii înrudiți. Compr Psihiatrie. 1980;21:30-43.

Van Hiele JJ. L-5-hidroxitriptofan în depresie. Prima terapie de substituție în psihiatrie? Neuropsihobiologie. 1980;6:230-240.

Kielholz P. Tratament pentru depresia rezistentă la terapie. Psihopatologie. 1986;19:194-200.

Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW și colab. 5-hidroxitriptofan. O revizuire a eficacității sale antidepresive și a efectelor adverse. J Clin Psychopharmacol. 1987;7:127-137.

Poldinger W, Calanchini B, Schwarz W. O abordare funcțional-dimensională a depresiei: deficiența de serotonină ca sindrom țintă într-o comparație a 5-hidroxitriptofanului și fluvoxaminei. Psihopatologie. 1991;24:53-81.

Van Praag HMC. În căutarea modului de acțiune al antidepresivelor: amestecuri 5-HTP/tirozină în depresie. Adv Biochem Psychopharmacol. 1984;39:301-314.

Schruers K, van Diest R, Overbeek T, et al. Administrarea acută de L-5-hidroxitriptofan inhibă panica indusă de dioxid de carbon la pacienții cu tulburare de panică. Psihiatrie Res. 2002;113:237-243.

Wurtman RJ, Wurtman JJ. Serotonina cerebrală, pofta de carbohidraţi, obezitatea şi depresia. Adv Exp Med Biol. 1996;398:35-41.

Weltzin TE, Fernstrom MH, Kaye WH. Serotonina şi bulimia nervoasă. Nutr Rev. 1994;52:399-408.

Weltzin TE, Fernstrom MH, Fernstrom JD, et al. Depleţia acută a triptofanului şi creşterea aportului de alimente şi iritabilitate în bulimia nervoasă. Am J Psihiatrie. 1995;152:1668-1671.

Goodwin GM, Cowen PJ, Fairburn CG,

et al. Concentraţiile plasmatice de triptofan şi dieta. BMJ. 1990;300:1499-1500.

Blundel JE, Leshem MB. Efectul 5-HTP asupra aportului alimentar şi asupra acţiunii anorexice a amfetaminei şi fenfluraminei. J Pharm Pharmacol. 1975;27:31-37.

Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al. Efectele administrării orale de 5-hidroxitriptofan asupra comportamentului alimentar la subiecţii de sex feminin adulţi obezi. J Transm. Neural. 1989;76:109-117.

Cangiano C, Ceci F, Cairella M, et al. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra comportamentului alimentar şi aderării la prescripţiile alimentare la subiecţii adulţi obezi. Adv Exp Med Biol. 1991;294:591-593.

Cangiano C, Ceci F, Cascino A, et al. Comportamentul alimentar şi respectarea prescripţiilor alimentare la subiecţii adulţi obezi trataţi cu 5-hidroxitriptofan. Am J Clin Nutr. 1992;56:863-867.

Cangiano C, Laviano A, Del Ben M, et al. Efectele 5-hidroxi-triptofanului pe cale orală asupra aportului de energie şi selecţiei macronutrienţilor la pacienţii diabetici nedependenţi de insulină. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:648-654.

Guilleminault C, Cathala HP, Castaigne P. Efectele 5-HTP asupra somnului unui pacient cu leziune a trunchiului cerebral. Electroencefalog Clin Neurophysiol. 1973;34:177-184.

Wyatt RJ, Zarcone J, Engelman K. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra somnului subiecţilor umani normali. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1971;30:505-509.

Autret A, Minz M, Bussel B, et al. Somnul uman şi 5-HTP. Efectele dozelor mari repetate şi ale asocierii cu benserazidă. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1976;41:408-413.

Zarcone Jr VP, Hoddes E. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra fragmentării somnului REM la alcoolici. Am J Psihiatrie. 1975;132:74-76.

Soulairac A, Lambinet H. Efectul 5-hidroxitriptofanului, un precursor al serotoninei, asupra tulburărilor de somn. Ann Med Psychol (Paris). 1977;1:792-798: [franceză].

Sicuteri F. Ipoteza: migrenă, o disnocicepţie biochimică centrală. Durere de cap. 1976;16:145-149.

Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. Tratamentul cu L-5-Hidroxitriptofan al terorilor de somn la copii. Eur J Pediatr. 2004;163:402-407.

Titus F, Davalos A, Alom J, et al. 5-Hidroxitriptofan versus metisergidă în profilaxia migrenei. Studiu clinic randomizat. Eur Neurol.

1986;25:327-329.

Bono G, Criscuoli M, Martignoni E, et al. Precursori ai serotoninei în profilaxia migrenei. Adv Neurol. 1982;33:357-363.

Maissen CP, Ludin HP. Comparaţia efectului 5-hidroxitriptofanului şi propranololului în tratamentul interval al migrenei. Schweiz Med Wochenschr. 1991;121:1585-1590: [germană].

Ribeiro CA. L-5-Hidroxitriptofan în profilaxia cefaleei cronice de tip tensiune: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Pentru Societatea Capului Portughez. Durere de cap. 2000;40:451-456.

De Giorgis G, Miletto R, Iannuccelli M, et al. Cefalee în asociere cu tulburări de somn la copii. O evaluare psihodiagnostic şi clinic controlat

studiu - L-5-HTP versus placebo. Drugs Exp Clin Res. 1987;13:425-433.

Santucci M, Cortelli P, Rossi PG, et al. L-5-hidroxitriptofan versus placebo în profilaxia migrenei în copilărie: un studiu încrucişat dublu-orb. Cefalalgie. 1986;6:155-157.

Longo G, Rudoi I, Iannuccelli M. Tratamentul durerilor de cap esenţiale la vârsta de dezvoltare cu L-5-HTP (studiu încrucişat dublu-orb versus placebo). Pediatr Med Chir. 1984;6:241-245: [italiană].

Fettes, Gawel M, Kuzniak S. Nivelurile de endorfine în sindroamele cefaleei. Durere de cap. 1985;25:37-39.

Leone M, Sacerdote P, D'Amico, et al. Nivelurile de beta-endorfine sunt reduse în celulele mononucleare periferice ale pacienţilor cu cefalee în cluster. Cefalalgie. 1993;13:413-416.

Battistella PA, Bordin A, Cernetti R, et al. Beta-endorfina în plasmă şi monocite în cefaleea juvenilă. Durere de cap. 1996;36:91-94.

Sicuteri F. Ingestia precursorilor serotoninei (L-5-hidroxitriptofan si L-triptofan) amelioreaza migrena. Durere de cap. 1973;13:19-22.

Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromialgia şi migrena, două feţe ale aceluiaşi mecanism. Serotonina ca indiciu comun pentru patogeneză şi terapie. Adv Exp Med Biol. 1996;398:373-379.

Nicolodi M, Sicuteri F. Eozinophilia myalgia syndrome. Rolul contaminanţilor, rolul metabolismului serotoninergic pus. Adv Exp Med Biol. 1996;398:351-357.

Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al. Studiu dublu-orb al 5-hidroxitriptofanului versus placebo în tratamentul sindromului de fibromialgie primară. J Int Med Res. 1990;18:201-209.

Puttini PS, Caruso I. Sindromul de fibromialgie primară şi 5-hidroxi-L-triptofan: studiu deschis de 90 de zile. J Int Med Res. 1992;20:182-189.

White KP, Harth M. O revizuire analitică a 24 de studii clinice controlate pentru sindromul fibromialgiei (FMS). Durere. 1996;64:211-219.

Affleck G, Urrows S, Tennen H, et al. Relaţii zilnice secvenţiale de somn, intensitatea durerii şi atenţia la durere în rândul femeilor cu fibromialgie. Durere. 1996;68:363-368.

Chase TN, Ng LK, Watanabe AM. boala Parkinson. Modificare de către 5-hydroxytryptophan. Neurologie. 1972;22:479-484.

Mayeux R, Stern Y, Sano M, et al. Relaţia dintre serotonina şi depresia în boala Parkinson. Mov Disorder. 1988;3:237-244.

Bastard J, Truelle JL, Emile J. Eficacitatea hidroxitriptofanului 5 în boala Parkinson. Nouv Presse Med. 1976;5:1836-1837: [franceză].

Sano I, Taniguchi K. Terapia L-5-hidroxitriptofan (L-5-HTP) a bolii Parkinson. Munch Med Wochenschr. 1972;114:1717-1719: [germană].

Pranzatelli MR, Tate E, Galvan I, et al. Un studiu controlat cu 5-hidroxi-L-triptofan pentru ataxie în epilepsia mioclonică progresivă. Clin Neurol Neurosurg. 1996;98:161-164.

Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, et al. Forma levogitoare a 5-hidroxitriptofanului în ataxia lui Friedreich. Rezultatele unui studiu dublu-orb de cooperare medicament-placebo. Arch Neurol. 1995;52:456-460.

Wessel K, Hermsdorfer J, Deger K şi colab. Studiu încrucişat dublu-orb cu forma levogitoare a hidroxitriptofanului la pacienţii cu boli degenerative cerebeloase. Arch Neurol. 1995;52:451-455.

Pranzatelli MR, Tate E, Huang Y, et al. Neurofarmacologia epilepsiei mioclonale progresive. Răspuns la 5-hidroxi-L-triptofan. Epilepsie. 1995;36:783-791.

Trouillas P, Brudon F, Adeleine P. Îmbunătăţirea ataxiei cerebeloase cu forma levogitoare a 5-hidroxitriptofanului. Arch Neurol. 1988;45:1217-1222.

Van Woert MH, Jutkowitz R, Rosenbaum D, et al. Serotonina şi mioclonia. Monogr Neural Sci. 1976;3:71-80.

Van Woert MH. Mioclonie și L-5-hidroxitriptofan (L-5-HTP). Prog Clin Biol Res. 1983;127:43-52.

Kilbourne EM. Sindromul eozinofilie-mialgie: abordarea unei noi boli. Epidemiologic Rev. 1992;14:16-36.

Kilbourne EM, Philen RM, Kamb ML. Triptofan produs de Showa Denko și sindromul epidemic de eozinofilie-mialgie.

J Rheumatol Suppl. 1996;46:81-88.

Sternberg EM, Van Woert MH, Young SN și colab. Dezvoltarea unei boli asemănătoare sclerodermiei în timpul terapiei cu L-5-hidroxitriptofan și carbidopa. N Engl J Med. 1980;303:782-787.

Klarskov K, Johnson KL, Benson LM și colab. Sindromul eozinofiliei-mialgiei contaminanți asociati cu cazurile în 5-hidroxitriptofanul disponibil comercial. Adv Exp Med Biol. 1999;467:461-468.

Smarius LJ, Jacobs GE, Hoeberechts- Lefrandt DH, et al. Farmacologia creșterii dozelor orale de 5-hidroxitriptofan cu carbidopa. J Psihofarmacol. 2008;22:426-433.

Nicolodi M, Sicuteri F. Eozinophilia myalgia syndrome. Rolul contaminanților, rolul metabolismului serotoninergic pus. Adv Exp Med Biol. 1996;398:351-357.

Michelson D, Page SW, Casey R, et al. O tulburare legată de sindromul eozinofiliei-mialgie asociată cu expunerea la L-5-hidroxitriptofan. J Reumatol. 1994;21:2261-2265.

Gijsman HJ, van Gerven JM, de Kam ML, et al. Comparație controlată cu placebo a trei regimuri de doză de test de provocare cu 5-hidroxitriptofan la voluntari sănătoși. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:183-189.

Hypericum perforatum (sunătoare)

Peter B. Bongiorno, ND, LAc, și Michael T. Murray, ND

Hypericum perforatum (familia: Hypericaceae)

Denumiri comune: sunătoare, buruiană Klamath, hypericum

P DESCRIERE GENERALĂ

Probabil cea mai bine studiată botanică din toate timpurile, sunătoarea (Hypericum perforatum) este o plantă perenă cu arbusti, cu numeroase flori galbene strălucitoare. Se găsește de obicei în soluri uscate, pietrișoase, câmpuri și locuri însorite. Sunătoarea este originară din multe părți ale lumii, inclusiv din Europa, Asia și Statele Unite. Se dezvoltă mai ales bine în nordul Californiei și în sudul Oregonului.1

Planta este glabră peste tot, verde sau uneori glaucescentă; tulpinile sunt erecte, ramificate în vârf şi lungi de 30 până la 100 cm. Frunzele sunt (1) ovale sau eliptice; (2) alungit-ovat sau mai degrabă îngust, alungit-liniar, subobtuz şi plat; sau (3) mai mult sau mai puţin revoluţi – marginalizaţi cu numeroase puncte pelucide şi câteva puncte granulare negre. Florile galbene sunt numeroase, formând o inflorescenţă lată, paniculată, aproape corimboză, de 7 până la 11 cm lungime şi 5 până la 11 cm lăţime. Bractele lanceolate au 0,5 cm lungime şi sunt acute. Caliciul este adânc despărţit, are 5 mm lungime şi de aproximativ două până la trei ori mai scurt decât corola. Sepalele sunt lanceolate sau lanceolate înguste, de 4 până la 5 mm lungime, 1 mm lăţime, cât o lungime de ovar, acute sau acuminate, puţin mobilate cu puncte ovale negre, cu marginea netedă sau puţin dinţată. Petalele sunt alungite până la alungite-eliptice, de 1,2 până la 1,5 cm lungime şi 0,5 până la 0,6 cm lăţime, cu sau fără numeroase puncte şi linii granulare negre pe margine în partea superioară, în timp ce suprafaţa este plină de puncte glandulare galbene, linii subţiri şi dungi. Staminele cu trei fascicule sunt numeroase; ovarul este ovoid, lung de 3 până la 5 mm. Sămânţa are 1 mm lungime, cilindric, maro şi minut sâmburiat longitudinal.1

Întreaga plantă este folosită medicinal. Perioada de recoltare este, în general, din iulie până în august. Planta trebuie uscată imediat pentru a preveni degradarea principiilor active.1

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Compuşii majori de interes sunt hipericina (Figura 99-1) şi pseudohipericina. Aceşti compuşi se găsesc de obicei în concentraţii scăzute, variind de la 0,0095% la 0,466% în frunze şi până la 0,24% în flori.1

Mai recent, cercetătorii s-au interesat de ceilalţi constituenţi chimici (în special de diferitele flavonoide şi xantone). Interesul pentru aceste alte componente provine în mare măsură din studiile farmacologice cu extracte disponibile comercial care demonstrează efecte şi beneficii dincolo de hipericina şi pseudohipericina. De exemplu, s-a dovedit că amentoflavona se leagă de receptorii benzodiazepinei şi că acţionează ca un modulator al acidului y-aminobutiric, care poate fi un mecanism anxiolitic major.2 Componentele active includ1,3:

Flavonoide (flori 16%, frunze 12% şi plantă întreagă 9%)

Xantone

Acizi carboxilici fenolici (acizi cafeic, clorogenic, ferulic şi gentizic)

Uleiuri esenţiale (conţinut de plante întregi 0,13%)

Carotenoide

Alcani

Derivaţi de floroglucinol

Fitosteroli

Alcooli de acizi graşi cu catenă medie

Peste 27 de studii randomizate dublu-orb, care au implicat peste 2200 de pacienţi cu depresie uşoară până la moderat severă, au arătat că extractele de sunătoare standardizate pentru hipericină au avut rezultate excelente în tratamentul depresiei, cu mult mai puţine efecte secundare decât medicamentele antidepresive standard. decât antidepresivele triciclice.5 Nu întâmplător, extractele de sunătoare au devenit printre cele mai utilizate antidepresive în Germania, cu o cotă de piaţă de peste 25% în 19976,7.

FARMACOLOGIE

Extractele de sunătoare (în primul rând din vârfurile înflorite) au arătat o mare varietate de efecte în studii experimentale şi clinice. Unele dintre activităţile demonstrate includ următoarele1,3:

Efecte antidepresive

Efecte antivirale

Efecte antibiotice

Creşterea vindecării rănilor şi arsurilor

Activitatea antidepresivă

Dintre diferitele ipoteze biologice pentru depresie, ipoteza aminei biogene este cea mai larg acceptată. Această ipoteză sugerează că depresia este rezultatul unei deficienţe în funcţie a aminelor biogene (de exemplu, serotonina, catecolaminele, dopamina). Aceşti neurotransmiţători sunt stocaţi în granule în interiorul neuronilor. După stimularea neuronilor, aceşti neurotransmiţători sunt eliberaţi în fanta sinaptică prin exocitoză. După legarea de receptorii postsinaptici, neurotransmiţătorii fie sunt preluaţi din nou şi restauraţi în vezicule, fie sunt catabolizaţi de enzimele MAO sau catecol-O-metiltransferaza (COMT). Majoritatea medicamentelor antidepresive cresc disponibilitatea acestor amine, în special serotonina, fie prin inhibarea recaptării, fie prin blocarea MAO.

După cum sa menţionat mai devreme, studiile iniţiale au indicat că acţiunea antidepresivă a extractului de sunătoare se bazează pe capacitatea preparatelor brute de hipericină de a inhiba ambele tipuri de MAO A şi B.8,9 Ca urmare a acestei inhibiţii, există o creştere a nivelului de neurotransmiţători din creier care menţin starea de spirit normală şi stabilitatea emoţională, inclusiv serotonina şi catechotonina. Aceste rezultate preliminare au identificat hipericina drept constituentul activ presupus. Cu toate acestea, analiza chimică ulterioară a acestor preparate brute de hipericină a identificat conţinutul activ ca fiind de până la 20% din ceilalţi constituenţi ai sunătoarei, flavonoidele fiind cele mai

importante. Cu alte cuvinte, nu se ştie în ce măsură hipericina sau flavonoidele contribuie individual la orice inhibiţie a MAO.

A fost efectuat un studiu pentru a înţelege mai bine influenţa hipericinei, extractului total de hypericum şi fracţiilor de hipericum asupra activităţii MAO şi COMT.10 A fost demonstrată o inhibare a MAO utilizând următoarele concentraţii:

Hipericină la 10-3 mol/L

Extract total de Hypericum la 10-4 mol/L

O fracţie de extract până la 10-5 mol/L

O inhibare COMT nu a putut fi demonstrată pentru hipericină, cu extract de hypericum la 10-4 mol/L şi cu două fracţii de extract, de asemenea, până la 10-4 mol/L. Fracţia inhibitoare a MAO conţinea hipericine, precum şi flavonoli, fracţia de inhibare a COMT fiind în principal flavonoli şi xantone. Rezultatul cheie din acest studiu, precum şi într-un alt studiu in vitro/ex vivo, a fost demonstraţia că concentraţiile de inhibiţie arătate, în special în ceea ce priveşte inhibarea activităţii MAO, au fost probabil insuficiente pentru a explica efectul antidepresiv dovedit clinic al extractului de sunătoare.10,11 Prin urmare, mecanismele suplimentare sunt probabil responsabile pentru aceste beneficii clinice.

Au fost propuse cel puţin alte trei mecanisme: modularea activităţii interleukinei-6 (IL-6), inhibarea recaptării serotoninei şi acţiunea agonistă a receptorilor O. Efectul modulator al extractului de sunătoare asupra IL-6 este cel mai interesant, deoarece propune un mecanism prin care sunătoarea interacţionează cu legătura dintre sistemul imunitar şi starea de spirit. Sistemul imunitar şi sistemul nervos au multe caracteristici biochimice comune şi interacţiuni de reglementare. Citokina, IL-6, este puternic implicată în comunicarea dintre celulele din interiorul şi din afara sistemului imunitar. În ceea ce priveşte sistemul nervos, se ştie că IL-6 modulează axele organelor de la capătul hipotalamo-hipofizar, în special axa hipotalamo-hipofizar-suprarenală. Ipoteza este că o creştere a IL-6 are ca rezultat activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale, ceea ce duce la creşterea hormonului de eliberare a corticotropinei şi a altor hormoni de reglare suprarenale - caracteristici distinctive în depresie. Extractul de sunătoare a arătat capacitatea de a reduce nivelul IL-6; prin urmare, această acţiune poate explica eficacitatea clinică a extractului de sunătoare.12

Studiile pe animale care au comparat efectele hipericului la şoareci care produc niveluri normale de IL-6 faţă de şoarecii knockout IL-6 (cei fără expresie IL-6), au găsit niveluri mai mari de serotonină produsă în primul grup.13 Un studiu in vitro care demonstrează reducerea nivelului de IL-6 a implicat prelevarea de probe de sânge de la cinci voluntari sănătoşi şi patru pacienţi cu eliberare IL-162, IL-162, necroză IL-162. factorul-a a fost măsurat cantitativ după un timp de incubare de 24 de ore pe plăci de microtitrare. O suprimare masivă a eliberării IL-6 a fost găsită pentru extractul de sunătoare stimulat cu fitohemaglutinină. Dacă aceste efecte pot fi duplicate in vivo, ar oferi un mecanism prin care

extractul de sunătoare modulează eliberarea hormonului de eliberare a corticotropinei și, ulterior, starea de spirit.

De asemenea, sa demonstrat că extractul de sunătoare inhibă recaptarea serotoninei într-un mod similar cu medicamente precum fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil) și sertralina (Zoloft). Studiul care a demonstrat o inhibare de 50% a recaptării serotoninei a folosit extractul standardizat cu conținut de hipericină de 0,3% la o concentrație de 6,2 mg/ml și nu a încercat să identifice inhibitorii activi.14 Autorii studiului au concluzionat că „activitatea antidepresivă a extractului de hipericum se datorează inhibării absorbției serotoninei de către receptorii post-napți". Cu toate acestea, rezultatele au fost contradictorii în ceea ce privește efectul dozelor acute de extracte de sunătoare asupra sistemului serotoninergic la rozătoare.15 O creștere marcată atât a serotoninei, cât și a metabolitului său acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) a fost raportată în cortexul creierului de șobolan. Alți cercetători au raportat niveluri ridicate de 5-HIAA și serotonină în hipotalamusul și hipocampul șoarecelui, dar nu și în cortexul cerebral, unde doar 5-HIAA a crescut. Cu toate acestea, alte cercetări nu au găsit modificări semnificative nici ale serotoninei, nici ale 5-HIAA după un program de tratament în timpul testului de înot forțat. Un studiu al locusului coeruleus de șobolan a arătat că hiperforina sistemică a indus o creștere durabilă și marcată (100% până la 200%) a concentrațiilor extracelulare de serotonină, dar nu și 5-HIAA.16

Se adună informații că sunătoarea poate afecta funcționarea prin intermediul receptorilor O. S-a demonstrat că receptorii Sigma1 joacă un rol important în efectele antidepresive, deoarece agoniștii selectivi ai receptorilor O1, precum și antidepresivele tipice, au redus timpul de imobilitate în testele de înot forțat și suspensie de coadă. Activitatea de tip antidepresiv a trimetoxibenzoatului de hiperforină a fost complet antagonizată prin pretratarea șobolanilor cu BD 1047, un antagonist selectiv O1. Aceste rezultate, împreună cu observația anterioară conform căreia agoniștii receptorilor O1 sunt activi în modelele antidepresive la șobolani, sugerează că efectele antidepresive ale sunătoarei ar putea fi mediate parțial de o acțiune indirectă asupra receptorilor O.15

Un studiu fascinant a evaluat efectul atât al sunătoarei cât și al imipraminei asupra transcripției genelor în hipotalamusul de șobolan. Această cercetare a găsit o corelație semnificativă a șase gene modulate direct de ambii acești compuși de testare. Probabilitatea ca acest lucru să se întâmple întâmplător a fost de 1,14 x 10-23. Funcțiile acestor gene specifice includ sinteza și degradarea proteinelor, schelele celulare și transportul intracelular, metabolismul energetic mitocondrial și glicolitic și semnalizarea celulară prin modularea proteinelor care leagă calciul. Deși implicația acestei cercetări nu este complet clară, autorii au postulat că aceste funcții ale genelor modulate ar putea fi legate de reglarea imună și inflamatorie în jos cu protecție neuronală împotriva leziunilor celulare.

Amentoflavona, unul dintre multele conținuturi de flavone din sunătoarea, s-a dovedit că traversează bariera hemato-encefalică prin difuzie pasivă.18 Acest lucru ar putea explica capacitatea acestei plante botanice de a călători în creier și de a afecta transcripția genei SNC. Cu toate acestea, ar trebui subliniat un punct referitor la efectele sinergice probabile

ale constituenţilor sunătoarei: având în vedere multitudinea de componente active din acest medicament botanic, este probabil ca locurile de acţiune sinergice din afara SNC, în conformitate cu efectele SNC, să explice acţiunile globale complete şi eficiente ale sunătoarei.

Extractele de sunătoare au fost testate pe diverse modele animale concepute pentru a studia efectele sale antidepresive. În aceste studii, sa constatat că extractul de sunătoare îmbunătăţeşte activitatea de explorare a şoarecilor într-un mediu străin, extinde timpul de somn narcotic într-o manieră dependentă de doză, antagonizează efectele rezerpinei şi scade comportamentul agresiv la şoarecii masculi izolaţi social.

Activitate antivirală

Studiile in vitro au arătat că hipericina şi pseudohipericina prezintă o activitate antivirală puternică împotriva virusului herpes simplex I şi II, precum şi a gripei de tip A şi B şi a virusului stomatitei veziculoase.20 Aceşti compuşi au demonstrat, de asemenea, o activitate antivirală remarcabilă împotriva virusului Epstein-Barr.21

Cercetătorii de la Centrul Medical al Universităţii din New York şi de la Institutul de Ştiinţă Weizmann din Israel au generat o cantitate enormă de entuziasm când au demonstrat activitatea antiretrovială a hipericinei şi pseudohipericinei.22 Acest studiu preliminar a examinat efectul acestor compuşi asupra a două retrovirusuri animale, virusul leucemiei Friend şi virusul leucemiei prin radiaţii, atât in vitro, cât şi in vivo (la şoareci). Cercetătorii au descoperit că doza eficientă de hipericină la şoareci este de 1,5 până la 2 mg/mL. Cercetătorii au concluzionat următoarele:

Hipericina şi pseudohipericina prezintă o activitate antivirală extrem de eficientă atunci când sunt administrate la şoareci după infecţia retrovirală. Activitatea antivirală este remarcabilă atât prin mecanismul său de acţiune, cât şi prin potenţa unei administrări a unei doze relativ mici de compuşi. Disponibilitatea şi procedura relativ convenabilă şi ieftină pentru extracţia şi purificarea hipericinei şi pseudohipericinei sporesc şi mai mult potenţialul acestor compuşi.

Mai târziu, au fost descrise două mecanisme posibile pentru a explica activitatea antivirală atât a hipericinei, cât şi a pseudohipericinei.23 În primul rând, a fost inhibarea asamblarii sau procesării virionilor intacţi din celulele infectate – virionii eliberaţi nu conţin activitate detectabilă a transcriptazei inverse. În al doilea rând, aceşti compuşi inactivează direct retrovirusurile mature şi asamblate corespunzător.

Activitatea antivirală a hipericinei împotriva virusului imunodeficienţei umane (HIV) pare să necesite interacţiunea cu lumina pentru a activa hipericina.24,25 O altă cerinţă este concentraţiile suficiente, deoarece intrarea hipericinei în celulele infectate depinde de concentraţia de hipericină în sânge. La concentraţii suficiente, hipericina incubată cu sânge integral infectat cu HIV scade HIV cultivabil, indicând o activitate antivirală semnificativă.26

Activitate antibacteriană

Extractele de sunătoare au activitate antimicrobiană cu spectru larg împotriva bacteriilor gram-negative şi gram-pozitive.27 Organismele studiate au inclus Staphylococcus aureus, Streptococcus mutans, Proteus vulgaris, Escherichia coli şi Pseudomonas aeruginosa.

Studii farmacocinetice

Studiile farmacocinetice indică faptul că hiperforina, precum şi hipericina şi pseudohipericina, au fost absorbite pentru a produce niveluri serice care corespund nivelurilor care arată beneficii în studiile in vitro.28 Cu toate acestea, hiperforina este singurul ingredient al H. perforatum care ar putea fi determinat în creierul rozătoarelor după administrarea orală a extractelor alcoolice. Acest rezultat şi altele par să indice că acesta poate fi principalul constituent responsabil pentru efectele antidepresive ale H. perforatum.

P APLICAŢII CLINICE

Utilizarea principală a sunătoarei este în tratamentul depresiei. De asemenea, poate fi benefic în tratamentul infecţiilor virale cronice şi, local, în diferite produse pentru piele.

Depresie

Extractele de sunătoare standardizate pentru conţinutul de hipericină (majoritatea studiilor au folosit extractul cu conţinut de hipericină de 0,3%) au un sprijin semnificativ în tratamentul depresiei uşoare până la moderate. must.

În studiile iniţiale,1,29,30,32 extractul de sunătoare a îmbunătăţit multe simptome psihologice, inclusiv următoarele:

Depresie

Anxietate

Apatie

Tulburări de somn

Insomnie

anorexie

Sentimente de inutilitate

Şi mai impresionant este că extractul de sunătoare a reuşit să obţină aceste beneficii fără a produce efecte secundare semnificative.

Istoria meta-analizei studiilor hypericum a fost plină de tumult şi contradicţie. O meta-analiză din 1996 din 23 de studii randomizate a inclus 1757 de pacienţi ambulatori cu simptome depresive în principal uşoare sau moderat severe. A arătat că extractele de hypericum au fost semnificativ superioare placebo şi la fel de eficiente ca antidepresivele

standard. Această analiză a evidenţiat 0,8% abandon pentru efectele secundare cu hipericum şi 3,0% cu medicamentele antidepresive standard. În această cercetare, efectele secundare au apărut la 19,8% pacienţi trataţi cu hipericum şi la 52,8% pacienţi trataţi cu antidepresive standard.33

Cu toate acestea, au existat două studii clinice bine mediatizate care susţin că hipericum a fost ineficient în tratarea depresiei.34 Un studiu de 8 săptămâni a folosit doze suboptime de hipericum, utilizând 900 mg/zi pentru pacienţii cu depresie severă. Dacă nu a existat niciun răspuns, dozele au fost crescute la doar 1200 mg/zi. Într-un studiu anterior privind depresia severă, pacienţii s-au îmbunătăţit semnificativ la hipericum, în comparaţie cu placebo şi medicamentul antidepresiv imipramină, la o doză de 1800 mg/zi.35,36 Având în vedere că studiul a fost finanţat de o companie care produce medicamente antidepresive şi având în vedere un istoric puternic de studii pozitive cu hipericum, este îndoielnic o acurateţe a acestei clinici. botanică bine studiată.

Un al doilea studiu de 8 săptămâni din 2002 a făcut o eroare similară de dozare suboptimă şi, ulterior, a considerat hipericum ineficient. O notă valoroasă în acest studiu a fost că medicamentul de comparaţie, sertralina (cu un profil de efecte secundare mult mai puternic decât hipericum), nu a fost mai eficient decât hipericum sau placebo.37

O a treia meta-analiză din 2008 a inclus doar studii din 1995 până în 2006 care au fost randomizate şi dublu-orb, care au implicat pacienţi cu depresie majoră. Extractele de hypericum au fost comparate cu placebo sau antidepresive standard, inclusiv fluoxetină, sertralină, imipramină, citalopram, paroxetină şi amitriptilină. În total, au fost analizate 29 de studii care au implicat 5489 de pacienţi. Extractele de Hypericum testate în studii au fost superioare placebo şi la fel de eficiente ca antidepresivele standard. Pacienţii cărora li sa administrat extracte de hypericum au renunţat la studii mai puţin frecvent din cauza efectelor adverse decât cei cărora li sa administrat antidepresive standard. S-a ajuns la concluzia că rezultatele „implică faptul că o încercare de tratare a depresiei majore uşoare până la moderate cu unul dintre preparatele cu hipericum testate pozitiv în studiile clinice este în mod clar justificată", dar a adăugat că dovezile sunt „încă insuficiente pentru a trage concluzii despre eficacitatea hipericului în tratarea depresiei majore severe". Autorii au menţionat că efectele secundare fizice uşoare asociate cu hipericum ar putea îmbunătăţi efectul placebo. O a doua îngrijorare a fost că hipericumul a fost popular în Germania, astfel încât efectele mai puternice din studiile din ţările vorbitoare de limbă germană ar putea fi atribuite unui efect de „legenţă". O a treia preocupare a fost că, deşi pozitive, studiile la scară mai mare utilizate în analiză au produs efecte generale mai mici.38

Hypericum a fost comparat cu principalele medicamente antidepresive.38-40 Într-un studiu randomizat, controlat, dublu-orb, 70 de pacienţi cu depresie uşoară până la moderată au primit câte un comprimat fie din extract de hipericum, fie din fluoxetină de două ori pe zi timp de 6 săptămâni. După cum a fost evaluat de Scala de evaluare Hamilton pentru depresie (HAMD), cu 17 articole, scala de depresie von Zerssen (DS) şi răspunsul pacienţilor, au existat scăderi semnificative (P <0,001) ale simptomelor în grupul cu sunătoare (50%) şi în grupul fluoxetină (58%) a scorurilor HAMD. Extractul de hypericum a

atins 83% din eficacitatea fluoxetinei pe HAMD şi 78% pe DS. Evaluările efectuate de medici şi pacienţi au indicat îmbunătăţiri considerabile, fără diferenţe între tratamente.39 Autorii au concluzionat că hipericul testat în acest studiu a fost echivalent terapeutic cu fluoxetina şi că a fost o alternativă rezonabilă la antidepresivele sintetice.

Extractul de hipericum a fost testat în mod similar şi s-a dovedit cel puţin la fel de eficient ca sertralina în tratamentul depresiei uşoare până la moderate la un grup mic de pacienţi ambulatori.40 Eficacitatea şi tolerabilitatea extractului de hipericum au fost, de asemenea, comparate cu imipramina şi s-au găsit echivalente cu medicamentul în tratarea depresiei uşoare până la moderate. În plus, aşa cum era de aşteptat, pacienţii au tolerat mai bine hipericul.41

Deşi preliminar, sunătoarea poate fi o recomandare sigură în timpul sarcinii şi depresiei postpartum (vezi „Sarcina" şi „Alăptarea" pentru mai multe informaţii). Sunătoarea a fost studiată şi la copii. Trei studii deschise pe copii depresivi au descoperit beneficii cu efecte secundare minime. Primul studiu pe 101 copii, cu vârsta sub 12 ani, li s-a administrat 300 până la 1800 mg/zi la o doză standardizată de 900 mcg hipericină.42 Un al doilea studiu deschis, de 8 săptămâni, pe 33 de tineri cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, a utilizat o doză de 90% şi s-a bucurat de un răspuns de 90 mg/zi. rata.43 Un al treilea studiu cu 26 de adolescenţi cărora li sa administrat 300 mg de trei ori pe zi a avut o rată de răspuns de 82% la cei 11 pacienţi care au finalizat studiul. Cu toate acestea, în acest studiu, 15 pacienţi s-au retras fie din cauza nerespectării, fie din cauza agravării simptomologiei.44,45.

Tulburare afectivă sezonieră

Tulburarea afectivă sezonieră (TAS) reprezintă un subgrup de depresie majoră cu o apariţie regulată a simptomelor toamna/iarna şi remisie completă primăvara/vara. Terapia cu lumină a devenit tratamentul standard pentru acest tip de depresie. În afară de aceasta, farmacoterapia cu antidepresive pare să ofere şi o îmbunătăţire a simptomelor SAD. Scopul unui studiu controlat, single-orb a fost de a evalua dacă sunătoarea ar putea fi benefică în tratarea pacienţilor cu SAD şi dacă combinaţia cu terapia cu lumină ar fi suplimentar avantajoasă.46 Pacienţii care au îndeplinit Manualul de diagnostic şi statistică al tulburărilor mintale, ediţia a 3-a Criteriile revizuite pentru depresia majoră cu un model sezonier au fost randomizaţi într-un studiu de tratament de 90 mg/zi. extract de must (0,3% conţinut de hipericină) combinat cu lumină puternică (3000 lux; n = 10) sau slabă (terapie cu mai puţin de 300 lux). Reducerea semnificativă a Scalei de depresie Hamilton în ambele grupuri (72% şi, respectiv, 60%) a indicat că extractul de sunătoare ar putea beneficia de pacienţii cu SAD ca agent terapeutic unic, precum şi în combinaţie cu terapia cu lumină.

Insomnie

S-a demonstrat că sunătoarea îmbunătăţeşte calitatea somnului şi bunăstarea la subiecţii vârstnici sănătoşi.47 Cu medicamentele antidepresive, în special antidepresivele triciclice şi inhibitorii MAO, somnul cu mişcarea rapidă a ochilor este redus. Sunătoarea nu a interferat

cu somnul cu mişcarea rapidă a ochilor ca şi alte antidepresive şi s-a dovedit că creşte intensitatea somnului profund în timpul perioadei totale de somn, aşa cum au demonstrat studiile undelor cerebrale. Deşi sunătoarea a îmbunătăţit calitatea somnului, nu a acţionat ca un sedativ (adică, nu a redus debutul somnului) şi nici nu a schimbat durata totală a somnului.

Funcţia mentală

Unul dintre cele mai interesante studii comparative a fost un studiu dublu-orb în care extractul de sunătoare (0,3% conţinut de hipericină) a fost comparat cu maprotilina la 24 de voluntari sănătoşi prin măsurarea traselor undelor cerebrale de repaus (electroencefalografie) şi a activităţii mentale (potenţialele evocate vizuale şi acustice).48 funcţia mentală, sunătoarea de fapt a îmbunătăţit memoria şi alte activităţi mentale. Administrarea pe termen lung de sunătoare la şobolani a îmbunătăţit învăţarea şi memoria spaţială cu modificări semnificative ale conţinutului de monoamine în mai multe regiuni ale creierului.49

Sindromul imunodeficienţei dobândite şi alte infecţii virale

Cercetările sugerează că sunătoarea poate fi un tratament adjuvant util pentru herpes simplex, mononucleoză şi gripă, deşi sunt necesare studii suplimentare pe oameni pentru a stabili doza optimă a extractului standardizat. Combinată cu activitatea sa antidepresivă, sunătoarea pare a fi, de asemenea, un tratament promiţător pentru sindromul de oboseală cronică.

Cea mai mare promisiune a sunatoarei poate fi insa in tratamentul sindromului imunodeficientei dobandite (SIDA). Ca răspuns la studiile in vitro şi pe animale, mulţi pacienţi cu SIDA au început să se auto-administreze sunătoare. Deşi majoritatea pacienţilor au raportat că se simt mai bine cu o perspectivă mai pozitivă, mai multă energie şi mai puţină oboseală, nu se ştia în ce măsură acest lucru s-a datorat unui efect placebo.50,51 Studiile in vitro au raportat capacitatea sunătoarei de a inhiba activarea indusă de lumină a expresiei genei HIV.52

Pentru a determina mai bine beneficiile, o serie de studii au evaluat eficacitatea extractelor standardizate de sunatoare in tratamentul persoanelor infectate cu HIV.

Într-un studiu, extractele de sunătoare, care furnizează aproximativ 1 mg/zi de hipericină, au fost studiate la 31 de pacienţi.53 Au fost efectuate măsurători iniţiale şi la 4 luni, inclusiv examen fizic, subseturi de celule T şi alţi parametri de laborator. Utilizarea concomitentă a azidotimidinei (AZT) şi a altor tratamente a fost permisă. Rezultatele studiului au fost încurajatoare. În subgrupul de 10 pacienţi care nu au luat AZT nici înainte, nici în timpul studiului („AZT virgin"; niciunul nu a avut SIDA), numărul mediu de celule T helper a crescut cu 13% faţă de valoarea iniţială după 1 lună de sunătoare; această creştere a fost menţinută timp de 4 luni. Deşi aceste creşteri nu au fost semnificative din punct de vedere statistic, în schimb, numărul de celule T-helper la cei 10 pacienţi care au utilizat AZT pe parcursul studiului a scăzut semnificativ după o creştere uşoară iniţială. Efectele secundare

au fost limitate la creşteri reversibile ale enzimelor hepatice la cinci pacienţi, toate nivelurile revenind la valoarea iniţială după 1 lună fără extract de sunătoare.

Într-un alt studiu pilot deschis, 18 pacienţi cu HIV (3 cu clasificarea Centers for Disease Control CDC II, 8 cu CDC III, 4 cu CDC IV B şi 3 cu clasificare CDC IV C1) au fost trataţi numai cu extract standardizat de sunătoare (injecţie intravenoasă săptămânală şi aport oral zilnic), oferind un aport zilnic de hipericină de 16 mg 14 pacienţi. a arătat un număr stabil sau chiar în creştere de celule T-helper absolute pe parcursul celor 40 de luni de observaţie. De asemenea, raportul celulelor T helper/supresor a arătat o îmbunătăţire la majoritatea acestor pacienţi. Din punct de vedere clinic, a fost de remarcat faptul că doar 2 dintre aceşti 16 pacienţi au întâlnit o infecţie oportunistă pe parcursul celor 40 de luni de observaţie. Ceilalţi 14 din 16 pacienţi au rămas stabili din punct de vedere clinic şi activi în muncă şi în viaţă. Această situaţie de echilibru a infecţiei cu HIV s-a corelat şi cu valori stabile ale hemoglobinei, leucocitelor şi trombocitelor. Mai mult, nici una dintre complicaţiile virale cunoscute altfel datorate citomegalovirusului, herpesului sau virusului Epstein-Barr nu au fost întâlnite la aceşti 16 pacienţi.

În ciuda acestor rezultate preliminare bune, studiile s-au dovedit dezamăgitoare, deoarece nivelurile sanguine semnificative de hipericină nu au fost atinse folosind extractul nici pe cale orală, nici intravenoasă. Utilizarea extractului standardizat pentru tratamentul infecţiei cu HIV a fost înlocuită de atunci cu utilizarea hipericinei sintetice administrată intravenos. Studiile preliminare produc din nou rezultate încurajatoare cu o bună siguranţă, deşi poate apărea fotosensibilitate (vezi discuţia ulterioară despre „Toxicitate") şi este necesară o evaluare controlată pe termen lung (pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 173).55,56.

Aplicaţie topică

Sunătoarea are o utilizare istorică ca ajutor în vindecarea rănilor. Cercetările au demonstrat activitate antibacteriană şi de vindecare a rănilor.3 Preparatele de sunătoare au fost folosite şi în arsuri, ca protecţie solară şi în tratamentul durerilor musculare.3 Preparatele pe bază de ulei sunt preferate pentru aplicaţii topice.

p DOZAJE

Dozele preparatelor de sunătoare se bazează pe conţinutul lor de hipericină. Majoritatea covârşitoare a studiilor în depresie au folosit extract de sunătoare standardizat pentru a conţine 0,3% hipericină şi 3% până la 5% hiperforină. Acest extract este produs printr-o extracţie cu 80% metanol (care este ulterior îndepărtat). Deşi hipericina şi hiperforina sunt componente cheie, acest extract este compus dintr-o gamă largă de compuşi care constituie restul de 95% din extract. Producătorii acestor extracte standardizate folosesc tehnici de cromatografie lichidă de înaltă performanţă pentru a identifica nu numai hipericina, pseudohipericina şi hiperforina, ci şi compuşii înrudiţi, componentele flavonoide, xantonele, acidul cinamic şi alte câteva componente cheie. Ideea este că, deşi doza se bazează pe nivelurile de hipericină, asigurarea nivelurilor adecvate ale acestor alţi constituenţi este, de asemenea, de o importanţă vitală.

Pentru a obține beneficiile observate în studiile clinice, este dificil să se recomande orice alte forme în afara extractelor standardizate. Cu toate acestea, iată recomandări de dozare pentru diferite forme de sunătoare:

Flori uscate: 2 până la 4 g de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 3 până la 6 ml de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 1 până la 2 ml de trei ori pe zi

Extract solid standardizat (pulbere uscată) (0,3% hipericină și 3% până la 5% hiperforină): 900 până la 1800 mg pe zi

p TOXICITATE

Profilul efectelor secundare ale extractului de hipericum este minor, mai ales în comparație cu efectele secundare bine-cunoscute ale medicamentelor antidepresive.57 Simptomele care corespund nivelurilor excesive de serotonină trebuie de asemenea monitorizate atunci când se utilizează hipericum cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, triptofan sau 5-hidroxitriptofan. Potrivit Administrației SUA pentru Alimente și Medicamente, simptomele „sindromului serotoninergic" pot include modificări ale stării mentale (de exemplu, agitație, halucinații și comă), instabilitate autonomă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială labilă și hipertermie), aberații neuromusculare (de exemplu, hiperreflexie și necoordonare) și/sau simptome ale tractului gastro-intestinal, vărsături și vărsături (de exemplu). Cazurile severe pot semăna cu sindromul neuroleptic malign, care include hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate autonomă cu posibilă fluctuație rapidă a semnelor vitale și modificări ale stării mentale. Un exemplu în acest sens a fost raportat într-un studiu pe patru pacienți vârstnici care au dezvoltat aparent sindrom serotoninergic ca urmare a interacțiunii dintre tramadol și mirtazapină.58 Deși polifarmacia antidepresivelor a cauzat acest sindrom, nu au fost raportate până în prezent nicio raportare privind substanțele naturale care cauzează acest sindrom. Deoarece actiunea sa asupra serotoninei este minora, este putin probabil ca hipericum sa provoace acest sindrom, dar monitorizarea este prudenta.

Fotosensibilitate

Deși s-a demonstrat că hipericum induce fotosensibilitate la unii pacienți (mai puțin de 1% dintre persoanele care iau 900 mg o dată pe zi sau mai mult), acest lucru nu este probabil cu dozele standard. Cazurile de fotosensibilitate au apărut în principal la pacienții cu HIV, utilizând cantități mai mari decât cele normale pentru un efect antiviral.59 S-a sugerat că tinctura sau extractul pot fi înlocuite cu capsule dacă apare fotosensibilitate.60 Datorită posibilității de fotosensibilitate, evitarea expunerii la lumina puternică a soarelui și la alte surse de lumină ultravioletă atunci când se utilizează sunătoare este adesea recomandată celor cu pielea de sunătoare. Cu toate acestea, deși această recomandare poate fi adecvată, trebuie subliniat că doza terapeutică de 2,7 mg/zi de hipericină este de aproximativ 30 până la 50 de ori sub nivelul necesar pentru a produce fototoxicitate.61

Sarcina

În ciuda cercetărilor ample privind sunătoarea, cercetările relativ puţine s-au concentrat asupra siguranţei în timpul sarcinii şi alăptării. Studiile de toxicologie a sarcinii la animale nu au arătat nicio modificare a creşterii în greutate a mamei sau a duratei gestaţionale62 şi nicio modificare a ratelor de anomalii ale descendenţilor.63,64 Aceste studii negative pe animale pot fi liniştitoare deoarece sugerează o lipsă de deficite structurale sau funcţionale atribuibile expunerii la hipericum în timpul gestaţiei.

Studiile umane sunt puţine. În 1998, au existat rapoarte despre două femei care au luat hipericum în timpul sarcinii pentru a evita utilizarea medicamentelor sintetice convenţionale. Ambele cazuri păreau să nu dezvăluie nicio îngrijorare. Unul dintre aceste cazuri a fost al unei femei de 38 de ani care a început hipericum la 24 de săptămâni de sarcină. Sarcina a fost neremarcabilă, cu excepţia debutului tardiv al trombocitopeniei (pe care autorul nu a atribuit-o hipericului). Puiul s-a născut sănătos, a avut o greutate normală la naştere, scoruri APGAR normale, iar examenul fizic şi rezultatele de laborator au fost normale. Evaluarea comportamentală a sugarului la 4 şi 23 de zile a fost normală.66

O revizuire din 2006 efectuată de medici naturisti a analizat dovezile privind utilizarea, siguranţa şi farmacologia hipericumului. Această revizuire a căutat în şapte baze de date, inclusiv bazele Cochrane, MedLine, baza de date naturală şi standardul natural. Au fost incluse şi unele cercetări şi bibliografii nepublicate. Datele au fost compilate în funcţie de gradul de evidenţă. Cercetătorii au găsit diferite niveluri de dovezi ştiinţifice. Ei au ajuns la concluzia că au existat dovezi in vitro din studiile pe animale că hipericum în timpul sarcinii nu afectează dezvoltarea cognitivă şi nici nu cauzează defecte comportamentale pe termen lung, dar au găsit unele dovezi ale unei greutăţi mai mici la naştere a puilor. Este important să ne amintim că rozătoarele au abilităţi de detoxifiere foarte diferite, iar extrapolarea la oameni poate să nu fie prudentă. Această revizuire a evidenţiat, de asemenea, dovezi ştiinţifice slabe că hipericum a indus enzimele CYP450, care pot scădea nivelurile serice de medicaţie sub intervalul terapeutic, ceea ce ar fi îngrijorător atunci când se administrează medicamente în timpul sarcinii. Autorii au concluzionat că se recomandă prudenţă la utilizarea hypericum în timpul sarcinii până când se efectuează cercetări umane de înaltă calitate pentru a determina siguranţa acestuia.67

Primul studiu al hypericum, care a avut ca scop să determine dacă expunerea ar putea fi asociată cu malformaţii majore, a urmărit prospectiv 54 de subiecţi care au utilizat hipericum şi i-a comparat cu un grup de 108 gravide care iau alt tratament farmacologic pentru depresie, precum şi cu un al treilea grup de femei sănătoase, care nu au fost expuse la niciun teratogen cunoscut. Studiul a arătat că ratele de malformaţii au fost similare în cele trei grupuri, cu 5%, 4% şi 0% la hipericum, subiecţii farmaceutici şi, respectiv, grupurile sănătoase (P = 0,26). Acest lucru nu a fost diferit de riscul de 3% până la 5% aşteptat în populaţia generală. De asemenea, ratele de naştere vii şi de prematuritate nu au fost diferite între cele trei grupuri. Autorii au sugerat că acest prim studiu asupra efectelor hipericumului în sarcina umană a furnizat unele dovezi ale siguranţei fetale.68

Alăptarea

Deşi la început, studiile care utilizează hypericum în timpul alăptării încep să susţină utilizarea şi siguranţa acestuia pentru starea de spirit depresivă la mame în timpul alăptării. Studiile la animale care au utilizat doze de până la 25 de ori doza echivalentă recomandată la om pe parcursul alăptării nu au putut evidenţia efecte neurocomportamentale sau de dezvoltare asupra descendenţilor.69 Un studiu de evaluare a siguranţei sunătoarei în timpul alăptării a studiat 33 de femei care alăptează pe o perioadă de 2 ani. În comparaţie cu 101 martori potriviţi în funcţie de boală şi 33 de martori potriviţi în funcţie de vârstă, nu au existat diferenţe semnificative statistic găsite în demografia mamei sau a sugarului sau evenimentele adverse materne. Nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă în frecvenţa raportului matern de scădere a producţiei de lapte între grupuri şi nici o diferenţă în greutatea sugarilor în primul an de viaţă.70 O revizuire a mai multor baze de date a sugerat, de asemenea, că consumul de hipericum în timpul alăptării nu a afectat producţia de lapte matern sau greutatea sugarului, dar ar putea provoca colici, somnolenţă sau letargie. Autorii acestei revizuiri au concluzionat că utilizarea hipericumului în timpul alăptării pare să prezinte un risc minim, dar ar putea provoca unele efecte secundare.71 Sunătoarea poate fi o alegere dacă alte recomandări naturale nu sunt suficiente pentru femela care alăptează, deşi mai multe date ar fi binevenite pentru a confirma siguranţa.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Din punct de vedere istoric, cei care iau sunătoare au fost sfătuiţi să evite alimentele şi medicamentele despre care se ştie că interacţionează negativ cu medicamentele care inhibă MAO, cum ar fi alimentele care conţin tiramină (de exemplu, brânzeturi, bere, vin, hering murat, drojdie). Medicamentele precum L-dopa şi serotonina trebuie evitate. Cu toate acestea, având în vedere cercetările recente care demonstrează lipsa inhibării MAO in vivo, această recomandare nu mai este justificată.

Dovezi puternice justifică precauţie atunci când combinaţi sunătoarea cu terapiile farmaceutice. S-a constatat că sunătoarea scade concentraţiile plasmatice de alprazolam, amitriptilină, digoxină, ciclosporină, indinavir, irinotecan, metadonă, nevirapină, simvastatină, tacrolimus, teofilină, warfarină, fenprocumon şi contraceptive orale. În cazul ciclosporinei, interacţiunea a dus la unele respingeri ale grefei de transplant. De asemenea, sa demonstrat că hipericumul scade biodisponibilitatea formelor R şi S ale verapamilului.72,73

Atunci când este combinat cu inhibitori ai recaptării serotoninei, antidepresive (de exemplu, sertralină, paroxetină, nefazodonă) sau buspirona, hipericumul poate contribui teoretic la „sindromul serotoninergic”73, un sindrom cauzat de excesul de serotonine. Acest sindrom a fost indus iatrogen de administrarea concomitentă de medicamente psihotrope şi nepsihotrope şi poate include simptome precum agitaţie, confuzie, frison sever, diaforeză, mioclonie, hiperreflexie, midriază, tahicardie şi febră.74

Femeile care utilizează contracepţie orală ar trebui, de asemenea, să fie informate cu privire la posibila scădere a eficacităţii contracepţiei cu hipericum. Sunătoarea provoacă o inducere a metabolismului etinilestradiolului şi norethindronei în concordanţă cu creşterea activităţii CYP3A şi poate contribui la sângerare intraciclică.75 Un studiu a evaluat utilizarea sunătoarei şi a contracepţiei orale. Sunătoarea a părut să contribuie la sângerarea interioară la 7 din 12 femei (faţă de 2 din 12 femei din grupul de contracepţie orală). Când iau pilule contraceptive orale cu sunătoare, femeile pot prezenta sângerări interioare şi ar trebui să ia în considerare adăugarea unei metode contracepţionale de barieră.76

Hypericum începe, de asemenea, să fie studiat pentru efectele sale pozitive asupra rezultatelor medicamentelor. Un studiu care a utilizat inhibitorul plachetar clopidogrel a constatat că 2 din 10 pacienţi care au utilizat clopidogrel au răspuns slab, dar 300 mg de hipericum timp de 2 săptămâni la aceşti pacienţi au dus la o creştere a inhibării trombocitelor cu 20%. Un studiu anterior folosind 300 mg de trei ori pe zi a demonstrat o creştere de 36%. Mai mult, nu s-au observat modificări negative la pacienţii trataţi cu statine.77 Hypericum poate fi o alegere bună la respondenţii slabi sau pentru a ajuta la scăderea dozei necesare la respondenţii normali care au reacţii adverse.

REFERINȚE

Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Sunătoare (Hypericum perforatum L.): o revizuire a chimiei, farmacologiei şi proprietăţilor clinice. J Pharm Pharmacol. 2001;53:583-600.

Hanrahan JR, Chebib M, Davucheron NL, et al. Prepararea semisintetică a amentoflavonei: un modulator negativ la receptorii GABA(A). Bioorg Med Chem Lett. 2003;13:2281-2284.

Hobbs C. Sunătoare, Hypericum perforatum L. HerbalGram. 1989;18/19:24-33.

Linde K, Mulrow CD. Sunătoare pentru depresie. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD000448.

Czekalla J, Gastpar M, Hubner WD şi colab. Efectul extractului de hypericum asupra conducerii cardiace, aşa cum se observă în electrocardiogramă, comparativ cu cel al imipraminei. Farmacopsihiatrie. 1997;30(suppl 2):86-88.

Wong ML, O'Kirwan F, Hannestad JP, et al. Profilurile de expresie genetică induse de sunătoare şi imipramină identifică funcţiile celulare relevante pentru acţiunea antidepresivă şi noi candidaţi farmacogenetici pentru fenotipul răspunsului la tratamentul antidepresiv. Mol Psihiatrie. 2004;9:237-251.

De Smet PA, Nolen WA. Sunătoarea ca antidepresiv. BMJ. 1996;313:241-242.

Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, et al. Inhibarea monoaminoxidazei de către hipericină. Planta Medica. 1984;50:272-274.

Holzl J, Demisch L, Gollnik B. Investigaţii despre efectele antidepresive şi de schimbare a stării de spirit ale Hypericum perforatum. Planta Med. 1989;55:643.

Thiede HM, Walper A. Inhibarea MAO şi COMT prin extracte de hipericum şi hipericină. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S54-S56.

Bladt S, Wagner H. Inhibarea MAO de către fracţii şi constituenţi ai extractului de hypericum. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S57-S59.

Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by hypericum extract. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7:S60-S62.

Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, et al. Implicarea interleukinei-6 în acţiunea antidepresivă a Hypericum perforatum. Farmacopsihiatrie. 2001;34(suppl 1):S8-10.

Perovic S, Muller WE. Profilul farmacologic al extractului de hypericum. Efectul captării serotoninei de către receptorii postsinaptici. Arzneimittelforschung. 1995;45:1145-1148.

Mennini T, Gobbi M. Mecanismul antidepresiv al Hypericum perforatum. Life Sci. 2004;75:1021-1027.

Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, et al. Hiperforina creşte concentraţiile extracelulare de catecolamine, serotonine şi glutamat în locus coeruleus de şobolan. Neurosci Lett. 1999;262:199-202.

Noda Y, Kamei H, Nabeshima T. Liganzii receptorilor sigma şi acţiunile antistres. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1999;114:43-49: [Japoneză].

Gutmann H, Bruggisser R, Schaffner W, şi colab. Transportul amentoflavonei prin bariera hemato-encefalică in vitro. Planta Med. 2002;68:804-807.

Okpanyi SN, Weischer ML. Experimente pe animale privind acţiunea psihotropă a unui extract de Hypericum. Arzneim Forsch. 1987;37:10-13: [germană].

Muldner H, Zoller M. Efectul antidepresiv al unui extract de Hypericum standardizat la un complex activ de hipericină. Studii biochimice şi clinice. Arzneimittelforschung. 1984;34:918-920.

Lavie D. Compoziţii farmaceutice antivirale care conţin hipericină sau pseudohipericină. Cerere de brevet european, nr. 87111467.4, depusă 8/8/87, Oficiul European de Brevete. Publ Nr 0 256 A2. 175-177. 1987.

Someya H. Efectul unui constituent al Hypericum erectum asupra infecţiei şi înmulţirii virusului Epstein-Barr. J Tokyo Med Coll. 1985;43:815-826.

Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Agenţi terapeutici cu activitate antiretrovială dramatică şi toxicitate redusă la doze eficiente. Dione policiclice aromatice hipericina si pseudohipericina. Proc Natl Acad Sci US A. 1988;85:5230-5234.

Lavie G, Valentin F, Levin B, et al. Studii ale mecanismului de acţiune al agenţilor antiretrovirali hipericinei şi pseudohipericinei. Proc Natl Acad Sci

US A. 1989;86:5963-5967.

Degar S, Prince AM, Pascual D, et al. Inactivarea virusului imunodeficienţei umane de către hipericină. Dovezi pentru modificări fotochimice ale p24 şi un bloc în decoating. AIDS Res Human Retroviruses. 1992;8:1929-1936.

Valentine FT, Lavie G, Levin B şi colab. Hipericina sintetică pătrunde în limfocitele şi monocitele din sânge in vitro şi scade HIV cultivabil în sângele obţinut de la indivizi infectaţi. Int Conf SIDA. 1991;7:97:(rezumat).

Barbagallo C, Chisari G. Activitatea antimicrobiană a trei specii de Hypericum. Fitoterapia. 1987;58:175-177.

Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Hypericum perforatum: un antidepresiv „modern" pe bază de plante: farmacocinetica ingredientelor active. Clin Pharmacokinet. 2006;45(5):449-468.

Ernst E. Sunătoare, un antidepresiv? O revizuire sistematică, bazată pe criterii. Fitomedicina. 1995;2:67-71.

Muldner VH, Zoller M. Efectul antidepresiv al unui extract de Hypericum standardizat la un complex activ de hipericină. Studii biochimice şi clinice. Arzneimittelforschung. 1984;34:918-920: [germană].

Harrer G, Schulz V. Investigarea clinică a eficacităţii antidepresive a hypericum. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S6-S8.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD şi colab. Sunătoare pentru depresie - o prezentare generală şi meta-analiză a studiilor clinice randomizate. BMJ. 1996;313:253-258.

Linde K, Ramirez G, Mulrow CD şi colab. Sunătoare pentru depresie - O prezentare generală şi meta-analiză a studiilor clinice randomizate. BMJ. 1996;313:253-258.

Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Eficacitatea sunătoarei în depresia majoră: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2001;285:1978-1986.

Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD. Eficacitatea şi tolerabilitatea extractului de sunătoare LI 160 faţă de imipramină la pacienţii cu episoade depresive severe conform ICD-10. Farmacopsihiatrie. 1997;30:S81-S85.

Miller AL. Vitamina C provoacă cancer! Sunătoarea inutilă pentru depresie! Altern Med Rev. 2001;6:353-354.

Grupul de studiu privind depresia hipericumului. Efectul Hypericum perforatum (sânătoarea) în tulburarea depresivă majoră: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2002;287:1807-1814.

Linde K, Berner MM, Kriston L. Sunătoare pentru depresie majoră. Cochrane Database Syst Rev. 2008(4):448.

Behnke K, Jensen GS, Graubaum HJ şi colab. Hypericum perforatum versus fluoxetină în tratamentul depresiei uşoare până la moderate. Adv Ther. 2002;19:43-52.

Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, şi colab. Comparaţia unui extract de hypericum (LI 160) şi sertralină în tratamentul depresiei: un studiu pilot dublu-orb, randomizat. Clin Ther. 2000;22:411-419.

Woelk H. Comparaţie dintre sunătoare şi imipramină pentru tratarea depresiei: studiu controlat randomizat. BMJ. 2000;321:536-539.

Hubner WD, Kirste T. Experienţă cu sunătoare (Hypericum perforatum) la copii sub 12 ani cu simptome de depresie şi tulburări psihovegetative. Phytother Res. 2001;15:367-370.

Findling RL, McNamara NK, O'Riordan MA, et al. Un studiu pilot deschis al sunătoarei în depresia juvenilă. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2003;42:908-914.

Simeon J, Nixon MK, Milin R, et al. Studiu pilot deschis de sunătoare în depresia adolescenţilor. J Copil Adolescent Psihofarmacol. 2005;15:293-301.

Potter M, Moses A, Wozniak J. Tratamente alternative în tulburarea bipolară pediatrică la copil şi adolescent. Psihiatrie Clin North Am. 2009;18:483-514.

Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, et al. Hipericum în tratamentul tulburărilor afective sezoniere. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S29-S33.

Schulz H, Jobert M. Efectele extractului de hypericum asupra EEG-ului somnului la voluntari mai în vârstă. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S39-S43.

Johnson D, Ksciuk H, Woelk H şi colab. Efectele extractului de hypericum LI 160 în comparaţie cu maprotilina asupra EEG de repaus şi potenţialele evocate la 24 de voluntari. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S44-S46.

Widy-Tyszkiewicz E, Piechal A, Joniec I, et al. Administrarea pe termen lung a Hypericum perforatum îmbunătăţeşte învăţarea spaţială şi memoria în labirintul de apă. Biol Pharm Bull. 2002;25:1289-1294.

James JS. Raport. Hypericin/Sf. Sunătoare: experienţă de până acum. Stiri despre tratarea SIDA. 1989:74.

James JS. Raport. Hypericin/Sf. Sunătoare: experienţă de până acum. Stiri despre tratarea SIDA. 1989:91.

Taher MM, Lammering GM, Hershey CM, et al. Sunătoarea antidepresivă care îmbunătăţeşte starea de spirit inhibă activarea expresiei genei virusului imunodeficienţei umane prin lumina ultravioletă. Viaţa IUBMB. 2002;54:357-364.

Cooper WC, James J. Un studiu observaţional al siguranţei şi eficacităţii hipericinei la subiecţii HIV+. Int Conf SIDA. 1990;6:369:(rezumat).

Steinbeck-Klose A, Wernet P. Tratament de succes de lungă durată peste 40 de luni a pacienţilor HIV cu hipericină intravenoasă. Int Conf SIDA. 1993;9:470:(rezumat).

Furner V, Bek M, Gold J. Un studiu de fază I/II, fără oarbă, cu privire la intervalul de doze al hipericinei la subiecţii HIV-pozitivi. Int Conf SIDA. 1991;7:199:(rezumat).

Gulick R, Lui H, Anderson R, et al. Hiperism uman: o reacţie de fotosensibilitate la hipericină (sânătoarea). Int Conf SIDA. 1992;8:B90:(rezumat).

Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Mortalitate relativă prin supradozaj cu antidepresive. BMJ. 1995;310:221-224.

Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, et al. Interacţiunea dintre antidepresivele serotoninergice şi analgezicele opioide:

Sindromul serotoninergic trece nedetectat? J Am Med Dir Conf. univ. 2005;6:265-269.

Gulick R, Lui H, Anderson R, et al. Hipericismul uman: O reacţie de fotosensibilitate la hipericină (sânătoarea). Int Conf SIDA. 1992;8:B90:(rezumat).

Low Dog T. După cum este citat în: Barendsen K (autor) Yoga Journal Issue: November/ December 1996. http://www.natural-connection.com/resource/yoga_journal/self_care.html. Accesat 19.05.2009.

Siegers CP, Biel S, Wilhelm KP. Zur frage der phototoxizitat von hypericum. Nervenheilkunde. 1993;12:320-322.

Cada AM, Hansen DK, LaBorde JB, et al. Efecte minime ale expunerii asupra dezvoltării la sunătoare (Hypericum perforatum) la şobolani Sprague-Dawley. Nutr Neurosci. 2001;4:135-141.

Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD şi colab. Impactul hipericumului (sunătoarea) administrat prenatal asupra cogniţiei puilor de şoareci. Neurotoxicol Teratol. 2001;23:629-637.

Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. Efectul expunerii prenatale la sunătoare (Hypericum) asupra comportamentului neurologic al şoarecilor în curs de dezvoltare. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:1225-1231.

Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD şi colab. Efectul hipericumului (sunătoarea) administrat prenatal asupra creşterii şi maturizării fizice a puilor de şoarece. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:191-195.

Grush LR, Nierenberg A, Keefe K, et al. sunătoare în timpul sarcinii. JAMA. 1998;280:1566.

Dugoua JJ, Mills E, Perri D şi colab. Siguranţa şi eficacitatea sunătoarei (hipericum) în timpul sarcinii şi alăptării. Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e268-e276.

Moretti ME, Maxson A, Hanna F, et al. Evaluarea siguranței sunătoarei în sarcina umană. Reprod Toxicol. 2009;28:96-99.

Cada AM, Hansen DK, LaBorde JB, et al. Efecte minime ale expunerii asupra dezvoltării la sunătoare (Hypericum perforatum) la şobolani Sprague-Dawley. Nutr Neurosci. 2001;4:135-141.

Lee A, Minhas R, Matsuda N, et al. Siguranţa sunătoarei (Hypericum perforatum) în timpul alăptării. J Clin Psihiatrie. 2003;64:966-968.

Dugoua JJ, Mills E, Perri D şi colab. Siguranţa şi eficacitatea sunătoarei (hipericum) în timpul sarcinii şi alăptării. Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e268-e276.

Tannergren C, Engman H, Knutson L şi colab. Sunătoarea scade biodisponibilitatea R- şi S-verapamil prin inducerea metabolismului de primă trecere. Clin Pharmacol Ther. 2004;75:298-309.

Izzo AA. Interacţiuni medicamentoase cu sunătoare (Hypericum perforatum): o revizuire a dovezilor clinice. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42:139-148.

Houlihan DJ. Sindromul serotoninergic rezultat din administrarea concomitentă de tramadol, venlafaxină şi mirtazapină. Ann Pharmacother. 2004;38:411-413.

Pfrunder A, Schiesser M, Gerber S, et al. Interacţiunea sunătoarei cu terapia contraceptivă orală cu doze mici: un studiu controlat randomizat. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:683-690.

Hall SD, Wang Z, Huang SM şi colab. Interacţiunea dintre sunătoare şi un contraceptiv oral. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:525-535.

Lau WC, Gurbel PA. Sesiunea ştiinţifică anuală a Colegiului American de Cardiologie. Mai 2010. Ştiri medicale globale Elsevier. http://www.clinicalpsychia-

trynews.com/news/psychosomatic-medicine/ single-article/st-john-s-wort-enhances-clopidogrel-response/9cc182cfdd.html. Accesat pe 7/7/2010.

CAPITOLUL 100

Lobelia inflata (tutun indian)

Michael T. Murray, ND

CUPRINS CAPITOLUL

Descriere generală, 842 Compoziţie chimică, 842 Istorie şi utilizare populară, 842

Farmacologie, 842

Efecte respiratorii, 842

Efecte gastrointestinale, 843

Efecte asupra sistemului nervos central,

Aplicaţii clinice, 843 Dozaj, 843

Toxicologie, 843

Interacţiuni medicamentoase, 843

843

Lobelia inflata (familia: Campanulaceae)

Denumiri comune: tutun indian, pukeweed, buruiană pentru astm bronşic, gagroot, vomitwort

P DESCRIERE GENERALĂ

Lobelia este o plantă anuală sau bienală indigenă din America de Nord, cu o tulpină erectă, colțoasă, păroasă, care conține o seva lăptoasă şi creşte de la 6 inci la 3 ft în înălțime. Numeroase flori mici, albastre, cu două buze, cresc în raceme în formă de vârfuri din iulie până în noiembrie.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Lobelia conține aproximativ 0,48% alcaloizi piridină (piperidină) compuşi în principal din lobelină (Figura 100-1), cu cantităţi mai mici de lobelanină, lobelanidină şi alcaloizi.1 Alţi constituenţi includ răşină, gumă, lipide şi acid chelidonic.2

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Lobelia a fost numită după Matthias de Lobel (1570 - 1616), un botanist francez celebru și medic la curtea regelui James I. După ce au mestecat planta, primii coloniști au remarcat că gustul era similar cu cel al tutunului și producea efecte precum cel al nicotinei, principalul alcaloid din tutunul domestic, tutunul Nicotiana. Nativii americani au afumat și frunzele uscate pentru a obține efectele asupra sistemului nervos central ale alcaloizilor din plantă. Astfel, lobelia a fost denumită în mod obișnuit „tutun indian".

Lobelia a devenit una dintre cele mai utilizate plante medicinale de către Thomsonieni, care o foloseau ca emetic, diaforetic, expectorant, sedativ, antispastic și antiastmatic. A fost utilizat în următoarele condiții:

Astm

Tuse convulsivă

Vânătăi

Entorse

Pecingine

Înțepături de insecte

Simptome de iedera otrăvitoare

Thomson a declarat: „Nu există legumă pe care pământul să o producă mai inofensivă în efectul său asupra sistemului uman și nici una mai puternică în eliminarea bolilor și promovarea sănătății decât lobelia."3

FARMACOLOGIE

Lobelina posedă multe dintre aceleași acțiuni farmacologice ca nicotina, doar că mai puțin puternică. Cu toate acestea, acțiunile sale complexe nu pot fi explicate pur și simplu ca fiind o versiune mai slabă a nicotinei. Investigații farmacologice detaliate care compară efectele lobelinei cu cele ale nicotinei indică faptul că lobelina posedă efecte noi asupra receptorilor nicotinici.4,5

Efecte respiratorii

Una dintre cele mai vechi utilizări cunoscute ale lobelinei a fost ca un stimulent respirator sigur, cu acțiune scurtă. S-a dovedit că această stimulare respiratorie se datorează stimulării directe a chemoreceptorilor corpului carotidian. Acțiunea puternică de stimulare respiratorie a

FIGURA 100-1 Lobelină.

lobelina a fost folosită pentru stimularea respiraţiei în cazuri de febră, cazuri de paralizie a centrilor respiratori din cauza intoxicaţiei cu narcotice, alcool, soporifici, morfină, narcoză sau rahianestezie. Lobeline a fost, de asemenea, folosită pentru a trata victimele accidentelor care au fost îngropate, aproape înecate, lovite de fulgere sau electrocutate şi otrăvite de gaze asfixiante.

Efecte gastrointestinale

Acţiunea emetică a lobelinei este mediată de stimularea acesteia a zonei de declanşare a chemoreceptorilor emetici în zona postrema a medulei oblongate (în afara barierei hematoencefalice) şi de activarea nervilor vagali şi spinali aferenti care formează intrarea senzorială a căilor reflexe implicate în vărsături.6

Efecte asupra sistemului nervos central

Una dintre cele mai promiţătoare linii de cercetare cu lobelina este că pare să perturbe mecanismele fundamentale de stocare şi eliberare a dopaminei. Această acţiune poate ajuta la antagonizarea efectelor neurochimice şi comportamentale ale psihostimulanţilor

amfetaminei şi metamfetaminei. S-a descoperit că lobelina inhibă eliberarea de dopamină indusă de amfetamine in vitro şi hiperactivitatea indusă de amfetamine, discriminarea drogurilor şi autoadministrarea în experimente pe animale.7,8 Deoarece lobelina nu dă dependenţă în sine, poate reduce responsabilitatea abuzului acestor psihostimulante.

P APLICAȚII CLINICE

Lobelia este folosită în principal ca expectorant în afecţiuni precum pneumonia, astmul şi bronşita. Se pare că unele dintre acţiunile sale pot fi mediate de cortexul suprarenal.9 Edemul pulmonar indus experimental la şobolani a fost sensibil la lobelină în multe modele care nu au răspuns la niciun alt medicament. În plus, deşi lobelina provoacă bronhoconstricţie la câini şi şobolani, la cobai şi (probabil) la oameni, apare opusul - bronhodilataţia.10

Deşi eficient atunci când este utilizat singur în tratamentul astmului bronşic, a fost utilizat în mod tradiţional în combinaţie cu alţi agenţi botanici, inclusiv Capsicum frutescens şi Symphlocarpus factida.

Lobelia a fost, de asemenea, folosită ca ajutor în renunţarea la fumat, cu rezultate echivoce din studiile clinice.11

p DOZAJE

Planta uscată: 0,2 până la 0,6 g de trei ori pe zi

Tinctură: 15 până la 30 de picături de trei ori pe zi

Extract fluid: 8 până la 10 picături de trei ori pe zi

p TOXICOLOGIE

Deşi lobelia are reputaţia de a fi toxică, o revizuire amănunţită a literaturii medicale nu a putut găsi niciun caz bine documentat de probleme grave sau deces din cauza lobeliei.12 Motivul principal poate fi că lobelia provoacă greaţă şi vărsături atunci când cantitatea utilizată este prea mare, evitând astfel absorbția cantităţilor toxice. În general, o doză de mai mult de 1 ml de tinctură o dată este suficientă pentru a produce greaţă semnificativă şi posibil vărsături. Lobelia nu trebuie utilizat pentru mai mult de

luna consecutiv si trebuie evitat in timpul sarcinii si alaptarii.

La fel ca otrăvirea cu nicotină, simptomele toxice ale lobeliei includ următoarele:

Greaţă

Salivaţie

Diaree

Auz şi vedere tulburări

Confuzie mentală

Slăbiciune marcată

Urmează leşin şi prosternare; scade tensiunea arterială; pulsul devine slab, rapid şi neregulat; respiraţia este dificilă; iar colapsul are loc, urmat de convulsii. Moartea poate rezulta din insuficienţă respiratorie. Antidotul in intoxicatiile acute este

mg de atropină, care se administrează subcutanat.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu sunt cunoscute interacţiuni medicamentoase cu lobelia.

REFERINŢE

Karawya MS, Abdel-Wahab SM, Zaki AY. Metoda colorimetrică pentru estimarea alcaloizilor din lobelia şi preparatele farmaceutice ale acesteia. J Assoc Off Anal Chem. 1971;54:1423-1425.

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: Wiley; 1980: 220-223.

Christopher J. Şcoala de vindecare naturală. Provo, UT: BiWorld Publishers; 1976: 358-367.

Damaj MI, Patrick GS, Creasy KR, et al. Farmacologia lobelinei, un ligand al receptorului nicotinic. J Pharmacol Exp Ther. 1997;282:410-419.

Miller DK, Harrod SB, Green TA şi colab. Lobelina atenuează stimularea locomotorie indusă de administrarea repetată de nicotină la şobolani. Pharmacol Biochem Behav. 2003;74:279-286.

Laffan RJ, Borison HL. Acţiunea emetică a nicotinei şi lobelinei. J Pharmacol Exp Ther. 1957;121:468-476.

Dwoskin LP, Crooks PA. Un nou mecanism de acţiune şi utilizare potenţială pentru lobelină ca tratament pentru abuzul de psihostimulanţi. Biochem Pharmacol. 2002;63:89-98.

Harrod SB, Dwoskin LP, Crooks PA, et al. Lobelina atenuează autoadministrarea d-metanfetaminei la şobolani. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298:172-179.

Halmagyi DF, Kovacs A, Neumann P. Calea adrenocorticală de protecţie lobelină în unele forme de edem pulmonar experimental al şobolanului. Dis Piept. 1958;33:285-296.

Cambar PJ, Shore SR, Aviado DM. Efectele bronhopulmonare şi gastrointestinale ale lobelinei. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1969;177:1-27.

Stead LF, Hughes JR. Lobeline pentru renuntarea la fumat. Cochrane Database Syst Rev. 2000:(2):CD000124.

Bergner P. Este lobelia toxică? Med Herbal. 1998;10(1):15-32.

CAPITOLUL 101

Ciuperci medicinale

Terry Willard, CIH, PhD

P INTRODUCERE

Ciupercile medicinale au o istorie foarte lungă de utilizare în Asia, Europa şi Rusia, dar au devenit doar o categorie importantă de medicină naturală în America de Nord în ultimul deceniu sau cam aşa ceva. La nivel mondial, ciupercile sunt una dintre categoriile de suplimente medicinale cu cea mai rapidă creştere, cu 1,2 milioane de tone de ciuperci

medicinale produse în 1981, 7 milioane de tone în 1999 şi 9,9 milioane de tone în 2004. Cu toate acestea, piaţa americană este doar o mică parte din acest volum.

P DESCRIERE GENERALĂ

Ciuperca nu este o categorie taxonomică, ci un nume folosit în mod obişnuit. Definiţia ciupercii este: „o macrociupercă cu un corp fructifer distinctiv, care poate fi fie hipogee (sub pământ) fie epigee (asupra pământului), suficient de mare pentru a fi văzută cu ochiul liber şi pentru a fi culesă cu mâna.”2 Taxonomic, ciupercile sunt în principal bazidiomicete cu mai multe specii de ascomicete. Ciupercile nu sunt nici plante, nici animale, ci se află într-un regn separat al ciupercilor. Există între 14.000 şi 22.000 de specii de ciuperci cunoscute, cu aproximativ 140.000 de specii în întreaga lume. Acest lucru arată că acestea sunt potenţial o resursă foarte mare neexploatată, cu aproximativ 7000 de specii care au adus beneficii omenirii.3 Chiar şi printre speciile cunoscute, există un număr foarte mic de ciuperci investigate temeinic. Faptul că există o cantitate mare de utilizări etnomedicale documentate şi o bioactivitate puternică a speciilor cercetate ne dă impresia că ar trebui să ne aşteptăm la mult mai multe substanţe medicinale naturale de la ciuperci în viitor.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Există mai mulţi constituenţi de interes în ciupercile medicinale, cu aproximativ 400 de substanţe izolate numai din Ganoderma (Reishi). Cei mai studiaţi constituenţi sunt polizaharidele, triterpenoidele, nucleozidele, ergosterolul, acizii graşi, proteinele/peptidele şi oligoelemente. Dintre acestea, cele mai studiate sunt diverse polizaharide ramificate şi triterpenoide. Cel mai probabil, din cauza gamei mari de activităţi găsite dintr-o varietate de constituenţi, mulţi practicieni din domeniul sănătăţii consideră ciupercile medicinale ca fiind multiple suplimente medicinale, asemănătoare cu multiple vitamine şi minerale.

Polizaharide

Polizaharidele (în special Ş-D-glucanii) şi complexele proteice polizaharide au efecte imunomodulatoare asupra organismului. Nu sunt noi în tărâmurile vindecării naturale, polizaharidele s-au dovedit că stimulează funcţia nespecifică a sistemului imunitar şi exercită activitate antitumorală prin stimularea mecanismului de apărare al gazdei.4-6 Aceşti ['-glucani au fost numiţi „modificatori ai răspunsului biologic”, datorită gamei mari de funcţii care le sunt atribuite. Deşi mecanismele din spatele diferitelor polizaharide au fost doar parţial elaborate, există multe teorii fără un consens complet.

Atât studiile clinice, cât şi cele pe animale au arătat că ['-glucanii pot activa anumite aspecte ale sistemului imunitar. [-glucanii găsiţi în ciupercile medicinale

au capacitatea de a stimula macrofagele,7 celulele natural killer,8 celulele T9 şi producţia de citokine ale sistemului imunitar. Polizaharidele ciupercilor pot fi, de asemenea, capabile să mărească funcţia celulelor dendritice.10 Există dovezi că Ş-glucanii funcţionează prin legarea de receptorul de complement membranar de tip 3 (CR3, integrină a-MŞ2 sau CD11b/CD18) pe celulele efectoare imune. Evenimentele intercelulare care apar după

legarea receptorului glucan nu au fost pe deplin rezolvate. Forma, dimensiunea, gradul de ramificare şi asocierea cu grupele de proteine sau peptide afectează în mod semnificativ activitatea biologică observată.

O mare parte din cercetarea teoretică se face in vitro, fără o înţelegere clară a modului în care aceste molecule extrem de mari sunt absorbite în fluxul sanguin şi ajung la locurile receptorilor. Conceptul de pinocitoză sau „băutură celulară" a fost sugerat ca un mecanism de absorbţie care lasă intacte moleculele întregi sau parţiale.

Unii subscriu la o teorie alternativă a semnalelor generate de diferitele polizaharide şi complexe de proteine din localizarea lor în tractul intestinal. Se crede că aceste semnale sunt cele care activează cu adevărat locurile receptorilor din sistemul imunitar.

Triterpenoizi

Triterpenoizii conţin un schelet de lanostan adesea cu forme asemănătoare steroizilor. Greutăţile moleculare mai mici au demonstrat activitate biologică, cum ar fi efecte antitumorale, imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antivirale şi antioxidante.11 Există multe varietăţi de triterpenoide, Reishi având numai peste 120.12,13.

Vitamina D2

Ciupercile sunt singura sursă neanimală de vitamina D. Atunci când sunt expuse la lumină ultravioletă, ciupercile s-a dovedit că transformă ergosterolul în vitamina D2. Cantitatea de vitamina D găsită în aceste ciuperci este suficient de mare pentru a sprijini veganii în lunile de iarnă. Ciupercile bogate în vitamina D2 sunt acum disponibile în Statele Unite, dar sunt încă necesare studii de valabilitate şi mai multe cercetări în acest domeniu.14-16

Farmacologie

Mai jos este listată doar o mică parte a cercetării, deoarece domeniul este foarte mare şi activităţi similare pot fi observate în mai multe ciuperci.

Activitate antioxidantă

Multe dintre ciupercile medicinale conţin antioxidanţi precum acid ascorbic, carotenoide, ergotioneină, compus fenolic, superoxid dismutaze şi tocoferoli. Shiitake.26,27

Activitate antibacteriană şi antifungică

Datorită mediului natural al majorităţii ciupercilor, nu este surprinzător faptul că acestea au o activitate puternică împotriva bacteriilor şi ciupercilor. Este interesant că doar compuşii din ciuperci microscopice au fost comercializaţi ca antibiotice, când există o gamă largă de compuşi din majoritatea ciupercilor medicinale. Mai mulţi constituenţi au prezentat activitate cu spectru larg. Unele, inclusiv hidrochinone sesquiterpenoide de la Ganoderma sp. au demonstrat activitate împotriva tulpinilor bacteriene multirezistente, cum ar fi Staphylococcus aureus rezistent la meticilină.28'30 Acidul oxalic, aşa cum se găseşte în

Shiitake, precum şi extractul micelial etanolic, au demonstrat acţiune antimicrobiană.31,32 Un rezumat al Aphyllophorales este furnizat de Zjawiony.33

Activitate antivirală

Spre deosebire de infecţiile bacteriene şi fungice, medicina alopată are puţine pentru infecţiile virale. Există o mare promisiune atât din extractele întregi de ciuperci, cât şi din compuşi izolaţi. Acest lucru poate fi observat la contactul direct cu virusurile şi efectul antiviral indirect rezultat din activitatea imunologică a polizaharidelor şi a altor compuşi.34 Mai multe triterpene de Reishi şi extractul apos de Chaga au activitate împotriva HIV-1.35,36 Extractul de Chaga prezintă, de asemenea, acţiune antivirală împotriva gripei A şi B.37 Ergosterolul, găsit şi în mai multe ciuperci, are acţiune antivirală. inclusiv extract de apă miceliu Shiitake şi polizaharide legate de proteine (polizaharidă-K [PSK] şi polizaharidă-peptidă [PSP]) din Coriolus şi fracţiunea D din Maitake, prezintă funcţii antivirale multiple.39-44

Activitate antitumorală

Unele ciuperci au folclor îndelungat asociat cu utilizarea lor împotriva cancerului, inclusiv Chaga, care a fost folosit în secolele al XVI-lea şi al XVII-lea în Europa de Est pentru a trata cancerul45 şi Reishi (Ling Zhi), care a fost folosit în China cu peste 2000 de ani în urmă. Mai multe extracte de ciuperci întregi, precum şi compuşi izolaţi, inclusiv triterpene, ergosterol şi polizaharide, au demonstrat acţiune antitumorală bine documentată. Majoritatea ciupercilor medicinale analizate aici au prezentat diverse acţiuni în acest domeniu.

Activitate imunosupresoare şi antialergică

Deşi câteva dintre ciuperci pot stimula sistemul imunitar, unele pot suprima funcţia imunitară. Interesant este că uneori atât funcţiile stimulatoare, cât şi cele inhibitorii pot fi găsite în aceeaşi ciupercă. S-a demonstrat că Reishi inhibă eliberarea de histamină.46,47 Izolatele de Chaga, inclusiv ergosterol, hispolon şi hispidin, s-au găsit în multe ciuperci ca având acţiune antialergică.48,49,49a.

Activitate antiaterogenă

Mai multe ciuperci au acţiune puternică de reglare a colesterolului. S-a demonstrat că Reishi50,51 şi Agaricus blazei52,53 scad nivelul colesterolului. Ciuperca Shiitake conţine un compus anticolesterol numit eritadenină.54 Ciuperca de stridii are o statină naturală cunoscută sub numele de lovastatin (nume de marcă: Mevacor, Altoprev).55 Multe studii au arătat că consumul mai multor dintre aceste ciuperci poate controla colesterolul.30,56.

Activitate hipoglicemică

Odată cu creşterea diabetului de tip 1 şi de tip 2 în întreaga lume, sunt necesare tratamente mai eficiente. Mai multe ciuperci medicinale pot reduce nivelul de zahăr din sânge. Polizaharida din Maitake,57-59 Ganoderan A şi B din Reishi,59-62 complexul glucan-proteic din Coriolus63, precum şi extractul întreg şi constituenţii din Chaga,64 A. blazei,65'67 şi

Cordyceps68-70 au toate efecte de reglare a zahărului din sânge. Mecanismul nu a fost elaborat pentru majoritatea ciupercilor, dar acţiunea Maitake s-a dovedit a fi un inhibitor al a-glucozidazei.71

Activitate antiinflamatoare

S-a demonstrat că mai mulţi acizi ganoderic din Reishi au o acţiune antiinflamatoare mai puternică decât acidul acetilsalicilic.72 S-a demonstrat că ergosterolul găsit în multe ciuperci inhibă activitatea ciclooxigenazei 1 şi 2.23

Activitate hepatoprotectoare

Acizii ganoderic, unii glucani şi alţi compuşi din Reishi au arătat protecţie hepatică atât in vitro, cât şi vivo.73-75 S-a demonstrat că Reishi are, de asemenea, activitate împotriva hepatitei B.76 Alte ciuperci, în special Coriolus, au arătat o acţiune puternică de protecţie pentru ficat.

Activitatea sistemului neurologic

Coama leului a arătat o posibilă activitate antidemenţă, demonstrând în acelaşi timp capacitatea de a stimula creşterea celulelor nervoase.77,78,79 Coama leului a arătat, de asemenea, capacitatea de a stimula mielinizarea.80 Mai multe ciuperci au fost studiate ca un analgezic funcţional cu acţiune asemănătoare opioidelor.81-84.

P CIUCPERCI MEDICINALE INDIVIDUALE

Doar câteva dintre cele mai proeminente ciuperci medicinale sunt enumerate aici datorită spaţiului. După cum sa sugerat, multe dintre modelele care se potrivesc unei ciuperci sunt similare cu modelele altor ciuperci.

Reishi (Ganoderma lucidum şi G. applanatum,

tsugae, Lingzhi ^S, o*l)

Folosit ca medicament în China de peste două mii de ani, Reishi este descris în Shen Nong's Classic şi Pen T'sao Kang Mu. Reishi a fost atât de important pentru clasa superioară a Chinei, încât a fost un simbol major al sănătăţii şi longevităţii pentru împăratul din Oraşul Interzis. Având sute de Ş-glucani şi triterpene, Reishi are o gamă largă de utilizări. Cercetările au arătat că poate fi utilizat terapeutic pentru cancer,85,86 probleme ale sistemului imunitar,87,88 probleme ale sistemului cardiovascular şi respirator, precum şi simptome ale tractului urinar. Este antibacterian89, antiviral,90,91 antifungic,92 un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei93, inhibă agregarea trombocitelor din sânge, este protector pentru ficat94,95 şi protejează organismul de radiaţii.96 Reishi scade colesterolul din sânge şi alte lipide din sânge,51 reduce problemele autoimune, alergiile şi în acelaşi timp. Este antioxidant, hipoglicemiant, antifibrotic si creste vitalitatea organismului. Reishi calmează mintea, reduce argumentele circulare şi ajută la insomnie.

Cordyceps (Cordyceps sinensis, dong chong xia cao ^^MM)

Cordyceps este o ciupercă parazită care creşte din insecte. Are o lungă istorie de utilizare în China şi Tibet, dar a fost folosit şi de popoarele indigene din întreaga lume.97 Cordyceps este specific tractului respirator, funcţionând ca dilatator bronşic. Folosit intens de sportivi, Cordyceps ajută atât la introducerea mai multor oxigen în celule, cât şi la creşterea rezistenţei.98 Cordyceps este folosit mai ales pentru ameliorarea inflamaţiei bronşice şi ca expectorant. Este bine cunoscut că ameliorează epuizarea, transpiraţiile nocturne, impotenţa sexuală şi acţionează ca un sedativ. Beneficiază rinichii, plămânii şi funcţia gonadală. Este specific fibromului uterin. Cordyceps va stimula funcţia imunitară (datorită CS-1) prin activarea celulelor T şi a celulelor B, în timp ce creşte interleukina-1 (dar nu 2) şi interferonul y. De asemenea, sa demonstrat că creşte celulele progenitoare eritroide şi unităţile formatoare de colonii eritroide din măduva osoasă. Activitatea sedativă şi chiar hipnotică poate fi atribuită conţinutului de aminoacizi. S-a observat reducerea colesterolului şi a trigliceridelor plasmatice, precum şi creşterea spermatogenezei. Au fost observate îmbunătăţiri ale aritmiei, problemelor cronice ale rinichilor, funcţiei hepatice după hepatita B şi un succes bun în tratarea tinitusului. HIV,108,108a pentru a creşte atât fertilitatea masculină, cât şi feminină şi ca afrodisiac.109

Coriolus versicolor (Trametes versicolor; coada de curcan, Kawaratake, Yun-Zhi, Ă2)

Această ciupercă şi izolatele sale sunt unele dintre cele mai studiate dintre toate ciupercile medicinale. În special, complexul glucan-protein al PSK (Kresin, PSP) este utilizat în terapia cancerului pentru a contracara acţiunea de deprimare imună a chimioterapiei comune. Aprobat în 1980 de către echivalentul japonez al US Food and Drug Administration pentru utilizare concomitentă cu chimioterapie, este acoperit de toate planurile de îngrijire a sănătăţii din Japonia.110 S-a demonstrat că atât izolatul, cât şi ciuperca măresc timpul de supravieţuire al pacienţilor cu cancer.111 În studii mari, s-a dovedit, de asemenea, că este util în cancerul de stomac, cancerul colorectal şi carcinomul pulmonar cu celule mici11211. carcinom.113 S-a demonstrat că PSK îmbunătăţeşte activitatea medicamentelor chimioterapeutice doxorubicină şi etoposidă.114,115 Medicii americani de cancer au recunoscut că atât PSK, cât şi extractul de ciuperci întregi sunt promiţătoare pentru chimioprevenţie datorită efectelor multiple asupra procesului malign şi reducerii efectelor secundare ale dozei orale. semnificativ.117-119 Vânzările pentru aceşti compuşi unici complet naturali au atins câteva sute de milioane de dolari pe an în Japonia şi China, făcându-le cele mai utilizate produse în acele ţări de către persoanele care se confruntă cu provocări imunitare grave.120

A existat un mare interes în capacitatea lui Coriolus de a lucra ca antiviral în tratarea HIV, virusului papiloma uman, hepatitei şi a multor alte viruşi.43,121.

Ciuperca Chaga (Inonotus obliquus, Kabanoanatake)

Această ciupercă a fost folosită de cel puţin câteva sute de ani în Rusia şi Europa de Est şi este bine cunoscută şi folosită pe scară largă de indigenii din nordul Canadei, Europa şi

Siberia. În Rusia, un extract de Chaga este cunoscut sub numele de befungin şi este un medicament aprobat.122 Cunoscut pentru proprietăţile sale anticancerigene şi calităţile imunomodulatoare, a fost intens cercetat.123,124 Se ştie că creşte ratele de supravieţuire a animalelor de testare.125 Creşte mai ales pe mesteacăn, conţine betulină şi inotodiol.126 începe să capete o reputaţie destul de mare ca antioxidant.128,129 Chaga poate fi folosit ca antiinflamator, reducând senzaţia de durere.130 Proprietăţi de reglare a zahărului din sânge au fost, de asemenea, observate la această ciupercă.64

Maitake (Grifola frondosa; Găina din lemn)

Această ciupercă comestibilă a fost cercetată pe larg ca adaptogen şi pentru efectul său împotriva cancerului.131,132 Polizaharidul primar, Ş-D-glucanul, este bine absorbit atunci când este administrat pe cale orală şi este în prezent în curs de revizuire pentru prevenirea şi tratarea cancerului şi ca instrument de sprijin pentru infecţia cu HIV. S-a demonstrat că stimulează sistemul imunitar. Studiile pe animale au sugerat că Maitake ar putea scădea nivelul grăsimilor din sânge şi scădea tensiunea arterială.133-137 Sa demonstrat că Maitake inhibă angiogeneza.138 Efectul de scădere a zahărului din sânge al lui Maitake este bine cercetat; are un inhibitor natural al a-glucozidazei.59,71,139,140 Efectul antioxidant al lui Maitake se poate datora inhibării parţial a ciclooxigenazei.23

Agaricus blazei (Agaricus subrufescens; Kawarihiratake, Himematsutake,

Această ciupercă foarte populară este folosită pe scară largă în Orient, deşi iniţial a fost descoperită în America de Sud. Agaricus este folosit pentru a stimula sistemul imunitar şi împotriva unei game largi de tipuri de cancer.141 Cu peste 500.000 de oameni care folosesc această ciupercă, este considerată unul dintre cele mai populare remedii alternative din Orient.142 S-a demonstrat că inhibă angiogeneza,143 precum şi are un efect larg împotriva virusurilor şi altor factori patogeni asupra cercetării asupra44. colesterol52 şi nivelurile de zahăr din sânge.65,66

Ciupercă de stridii (Pleurotus ostreatus, Hiratake, pfng gu, YS)

S-a dovedit că ciupercile stridii scad colesterolul, din cauza unui medicament cu statine care apare în mod natural, lovastatina, conţinut în ea. Atât studiile in vivo, cât şi in vitro au arătat efecte împotriva cancerelor de sân şi de colon datorate ['-glucanilor.147-149.

Shiitake (Lentinula edodes; >S, iTh)

O ciupercă comestibilă, Shiitake a fost folosit pe scară largă ca remediu popular în Orient. S-a demonstrat că stimulează sistemul imunitar150 şi posedă proprietăţi antibacteriene151-153 şi antivirale.154-156 S-a demonstrat că Shiitake reduce agregarea trombocitară157 şi scade colesterolul.54 Ciuperca şi, mai important, extractul de miceliu lentinan au arătat activitate împotriva multor tulpini de cancer, în special cancerul gastric1625.

Coama leului (Hericium erinaceus; Yamabushitake,

UhttW, ^S)

Coama leului lucrează mai ales asupra sistemului nervos; a fost folosit pentru a combate demenţa şi pentru a stimula creşterea celulară nervoasă,77,78 stimulând în acelaşi timp mielinizarea80 şi îmbunătăţind capacitatea cognitivă.163

Enokitake (Flammulina velutipes; ®0|H-|^)

Enokitake este o ciupercă comestibilă, care, prin studii epidemiologice, s-a demonstrat că are activitate antitumorală.164 Sa demonstrat că unul dintre compuşii izolaţi (proflamină) produce o rată de supravieţuire cu 85% mai mare la şoarecii bolnavi de cancer.165 Enokitake are, de asemenea, un efect antioxidant.166

p TOXICOLOGIE

Multe dintre aceste ciuperci medicinale sunt consumate şi ca alimente în diferite părţi ale lumii şi sunt considerate sigure chiar şi atunci când sunt consumate în cantităţi mari în mod regulat. Totuşi, trebuie să ştiţi că, deoarece unele dintre aceste ciuperci pot chela metalele grele din substratul lor, condiţiile de creştere trebuie întotdeauna luate în considerare. Se sugerează cu tărie ca ciupercile medicinale să fie obţinute din surse ecologice de încredere şi certificate.

Deşi în literatură au fost raportate efecte secundare uşoare, ca şi în cazul majorităţii produselor naturale de sănătate, un medic se va confrunta rar cu aceste probleme.

Au fost raportate două cazuri de toxicitate hepatică legate de utilizarea pe termen lung a Reishi.167,168 A existat şi un caz de toxicitate cronică.

REFERINŢE

diaree la un bărbat de 49 de ani cu limfom non-Hodgkin după consumul prelungit de extract de Reishi.169

Consumul prelungit de Shiitake a fost legat de câteva cazuri de dermatită şi fotosensibilitate.170,171 Au fost observate eozinofilie şi tulburări gastrointestinale la utilizarea Shiitake.172.

p DOZAJE

Intervalul de dozare variază considerabil în funcţie de ciupercă, de aplicare şi de concentraţia produsului. Deoarece unele dintre ciuperci, cum ar fi ciuperca stridii, sunt, de asemenea, folosite ca hrană, intervalul terapeutic este de aproximativ 20 g/zi sau mai mult.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

O scurtă listă de interacţiuni medicamentoase cu ciupercile medicinale a fost găsită la revizuirea literaturii de specialitate, dar cele mai multe dintre acestea au fost teoretice şi nu au fost dovedite. Practicantul obişnuit nu va întâlni probabil niciodată aceste interacţiuni.

Cea mai comună categorie a acestor interacţiuni medicamentoase este una de „acumulare teoretică”. Multe dintre aceste ciuperci lucrează asupra problemelor de zahăr din sânge, tensiune arterială şi lipide din sânge - tipul de preocupări pentru care pacienţilor li se prescriu adesea medicamente deja prescrise. Frecvent, după ce a consumat preparate de ciuperci împreună cu medicamentele timp de aproximativ o lună, pacientul va avea nevoie de mai puţine sau deloc medicamente pentru aceste afecţiuni, în continuare. Acest efect devine mai puţin legat de interacţiunile medicament-ciuperci şi mai mult despre preparatul de ciuperci care îşi exercită efectele. Utilizarea preparatului de ciuperci la pacienţii diabetici sau hipertensivi necesită o monitorizare atentă în primele câteva luni de tratament, deoarece doza farmaceutică poate necesita ajustare.

Ciuperca care a fost pusă în evidenţă cel mai mult în această zonă este Reishi, datorită gamei sale mari de utilizări terapeutice şi a numărului mare de persoane care o consumă. Deşi în literatura de specialitate pot fi găsite preocupări privind interacţiunea anticoagulante, antiplachetare, imunosupresoare şi citocrom p450, este dificil de găsit cercetări cu privire la cazurile reale ale acestor probleme. Din nou, preocupările par să se situeze mai mult în domeniul teoriei şi al precauţiei decât în cazurile reale.

p REZUMAT

După cum se vede, s-au făcut multe cercetări în domeniul ciupercilor medicinale, dar suprafaţa abia a fost zgâriată. Putem găsi multe ciuperci cu utilizări terapeutice puternice. Bioactivitatea poate fi găsită adesea în polizaharide şi triterpene, dar pot fi găsite şi multe alte mecanisme. Unele dintre diferitele ciuperci au activitate în multe domenii şi, prin urmare, au fost utilizate de către practicienii din domeniul sănătăţii ca substanţe multimedicinale. Trebuie să existe mult mai multă cercetare în acest domeniu, cu stimulente puternice pentru prospectarea farmaceutică.

Adams C. Dezvăluirea misterelor ciupercilor medicinale. http://www. nutraceuticalsworld.com/contents/ view/13993. Accesat la 10.1.2008.

Chang ST, Miles PG. Biologia ciupercilor - o nouă disciplină. Micolog. 1992;6:64-65.

Hawksworth DL. Ciuperci: amploarea potenţialului neexplorat. Int J Med Ciuperci. 2001;3:333-337.

Chihara G, Maeda Y, Sasaki T, et al. Inhibarea sarcomului de şoarece 180 de către polizaharide din Lentinus edodes (Berk.). Natură. 1969;222:687-688.

Mizuno T. Extracţia şi dezvoltarea polizaharidelor active antitumorale din ciupercile medicinale în Japonia (recenzie). Int J Med Ciuperci. 1999;1:9-30.

Reshetnikov SV, Wasser SP, Tan KK. Bazidiomicete superioare ca sursă de polizaharide antitumorale şi imunostimulatoare (recenzie). Int J Med Ciuperci. 2001;3:361-394.

Hetland G, Sandven P. Beta-1,3-glucanul reduce creşterea Mycobacterium tuberculosis în culturile de macrofage. FEMS Immunol Med Microbiol. 2002;33:41-45.

Amino M, Noguchi R, Yata J. Studii privind efectul lentinanului asupra sistemului imunitar uman. II. Efectul in vivo asupra activităţii NK, activitatea ucigaşă indusă de MLR şi răspunsul blastic indus de PHA al limfocitelor la pacienţii cu cancer. Gan către Kagaku Ryoho. 1983;10:2000-2006: [Japoneză].

Chan Y, Chang T, Chan CH. Efectele imunomodulatoare ale Agaricus blazei Murill la şoarecii Balb/cByJ. J Microbiol Immunol Infect. 2007;40:201-208.

Borchers AT, Krishnamurthy A, Keen CL, et al. Imunobiologia ciupercilor. Exp Biol Med. 2008;233:259-276.

Kim HW, Kim BK. Triterpenoizi biologici de Ganoderma lucidum (Curt.:Fr) P. Kardt (Aphyllophoromycetidea). Int J Med Ciuperci. 1999;1:121-138.

Zhou S, Gao Y. Efectele imunomodulatoare ale Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P.Karst (LingZhi, Reishi Mushroom) (Aphylloromycetidae). Int J Med Ciuperci. 2002;4:1-11.

Kim HW, Kim BK. Triterpenoide biomedicinale de Ganoderma lucidum (Curt.: Fr.) P.Karst (Aphyllophoromyceti- dae). Int J Med Ciuperci. 1999;1: 121-138.

Wasser SP, Weis AL. Efectele terapeutice ale substanţelor care apar în ciupercile superioare Basidiomycetes: o perspectivă modernă. Crit Rev Immunol. 1999; 19:65-96.

Bowerman S. Dacă ciupercile văd lumina. Los Angeles Times. 31 martie 2008.

Lee GS, Byun HS, Yoon KH şi colab. Suplimentarea dietetică de calciu şi vitamina D2 cu Lentinula edodes îmbunătăţită îmbunătăţeşte simptomele asemănătoare osteoporozei şi induce expresia genei de transport de calciu activ duodenal şi renal la şoareci. Eur J Nutr. 2009;48:75-83.

Ferreira IC, Barros L, Abreu RM. Antioxidanţi în ciupercile sălbatice. Curr Med Chem. 2009;16:1543-1560.

Ker YB, Chen KC, Chyau CC. Capacitatea antioxidantă a polizaharidelor fracţionate din micelia Agaricus blazei cultivată prin scufundare. J Agricul Food Chim. 2005;53: 7052-7058.

Cui Y, Kim DS, Park KC. Efectul antioxidant al Inonotus obliquus. J Etnofarma- macol. 2005;96:79-85.

Park YK, Lee HB, Jeon EJ şi colab. Extractul de ciupercă Chaga inhibă deteriorarea oxidativă a ADN-ului în limfocitele umane, aşa cum a fost evaluat prin testul cometei. BioFactors. 2004;21:109-112.

Babitskaia VG, Shcherba VV, Ikonnikova NV. Complexul de melanină al ciupercii Inonotus obliquus. Prikladnaia Biokhi- miia I Mikrobiologiia. 2000;36: 439-444: [rusă].

Bao HN, Ushio H, Ohshima T. Activitatea antioxidantă şi eficacitatea antidecolorare a ergotioninei din extractul de ciuperci (Flammulina velutipes) adăugat la carnea de vită şi de peşte. J Agricul Food Chim. 2008;56:10032-10040.

Zhang Y, Mills GL, Nair MG. Compuşi inhibitori ai ciclooxigenazei şi antioxidanţi din miceliul ciupercii comestibile Grifola frondosa. J Agricul Food Chim. 2002;50:7581-7585.

Kim MY, Seguin P, Ahn JK. Concentraţia de compuşi fenolici şi activităţile antioxidante ale ciupercilor comestibile şi medicinale din Coreea. J Agricul Food Chim. 2008;56:7265-7270.

Wu Y, Wang D. O nouă clasă de glicopeptide naturale cu activităţi antioxidante dependente de fragmentele de zahăr derivate din corpurile fructifere Ganoderma lucidum.

J Proteome Res. 2009;8:436-442.

Ye SF, Wakame K, Ichimura K şi colab. Ameliorarea prin compusul activ corelat cu hexoză a tulburărilor endocrine induse de stresul oxidativ la şobolan. Endocr Regulat. 2004;38:7-13.

Ye SF, Ichimura K, Wakame K şi colab. Efectele supresoare ale compusului activ corelat cu hexoză asupra activităţii crescute a ornitin decarboxilazei hepatice şi renale induse de stresul oxidativ. Life Sci. 2003;74:593-602.

Lindequist U, Truscher E, Narbe G. Neue Wirkstoffe aus Basidiomyceten.

Z. Phytother. 1990;11:139-149: [germană].

Mothana RAA, Jansen R, Julich WD,

et al. Ganomycin A şi B noi farnesil hidrochinone antimicrobiene din basidiomicetul Ganoderma pfeifferi.

J Nat Prod. 2000;63:416-418.

Lindequist U, Niedermeyer THJ, Julich WD. Potenţialul farmacologic al ciupercilor. Complement bazat pe dovezi Alter Med. 2005;2:285-289.

Bender S, Dumitrache CN, Backhaus J, et al. Un caz de precauţie în evaluarea activităţii antibiotice a extractelor de ciupercă Shiitake culinar-medicinal [Lentinus edodes (Berk.) Singer] (Agaricomycetidae). Int J Med Ciuperci. 2003;5:31-35.

Badalyan SM. Activitatea antiprotozoală şi efectul mitogen al miceliului ciupercii shiitake culinar-medicinale Lentinus edodes (Berk.) Singer (Agaricomycetidae). Int J Med Ciuperci. 2004;6:131-138.

Zjawiony J. Compuşi biologic activi din fungi Aphyllophorales (Polypore). J Nat Prod. 2004;67:300-310.

Brandt CR, Piraino F. Antivirale pentru ciuperci. Recent Res Dev Antimicrob Agents Chemother. 2000;4:11-26.

Mothana RAA, Awadh NAA, Jansen R, şi colab. Triterpenele lanostanoide antivirale din ciuperca Ganoderma pfeiffer BRES. Fitoterapia. 2003;74:177-180.

Ichimura T, Watanabe O, Maruyama S. Inhibarea proteazei HIV-1 de către substanţa hidrosolubilă asemănătoare ligninei dintr-o ciupercă comestibilă, Fuscoporia obliqua. Biosci Biotechnol Biochim. 1998;62: 575-577.

Awadh AAN, Mothana RAA, Lesnau A, et al. Activitatea antivirală a extractelor şi compuşilor din Inonotus hispidus. Fitoterapie. 2003;74:483-485.

Lindequist U, Lesnau A, Teuscher E, et al. Untersuchungen zur antiviralen. Wirksamkeit von Ergosterolperoxid Pharmazie. 1989;44:579-580: [germană].

Tochikura TS, Nakashima H, Ohashi Y, et al. Inhibarea (in vitro) a replicării şi a efectului citopatic al virusului imunodeficienţei umane printr-un extract din mediul de cultură de Lentinus edodes mycelia. Med Microbiol Immunol. 1988; 177:235-244.

Suzuki H, Okubo A, Yamazaki S, et al. Inhibarea infectivităţii şi a efectului citopatic al virusului imunodeficienţei umane de către lignina solubilă în apă într-un extract din mediul de cultură de Lentinus edodes mycelia (LEM). Biochem Biophys Res Commun. 1989; 160:367-373.

Yoshida O, Nakashima H, Yoshida T,

et al. Sulfarea polizaharidei imunomodulatoare lentinan: o nouă strategie pentru antivirale împotriva virusului imunodeficienţei umane (HIV). Biochem Pharmacol. 1988;37:2887-2891.

Tochikura TS, Nakashima H, Hirose K şi colab. Un modificator de răspuns biologic, PSK, inhibă infecţia cu virusul imunodeficienţei umane in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 1987;148:726-733.

Collins RA, Ng TB. Polizaharopeptida din Coriolus versicolor are potenţialul de utilizare împotriva infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1. Life Sci. 1997;60: PL383-PL387.

Nanba H, Kodama N, Schar D şi colab. Efectele glucanului maitake (Grifola frondosa) la pacienţii infectaţi cu HIV. Micoştiinţa. 2000;41:293-295.

Molitoris HP. Ciupercile în medicină. Folia Microbiol. 1994;39:91-98.

Tasaka K, Mio M, Izushi K, et al. Constituenţi antialergici în mediul de cultură de Ganoderma lucidum. (II). Efectul inhibitor al ciclooctasulfurului asupra eliberării histaminei. Acţiunile agenţilor. 1988;23:157-160.

Kohda H, Tokumoto W, Sakamoto K,

et al. Constituenţii biologic activi ai Ganoderma lucidum (Fr.) Karst. Triterpene care inhibă eliberarea histaminei. Chem Pharm Bull. 1985;33:1367-1373.

Kreisel H, Lindequist U, Horak M. Distribuţie, ecologie şi proprietăţi imunosupresoare ale Tricholoma populinum (Basidiomycetes). Zentralbl Mikrobiol. 1990;145:393-396.

Ali NAA, Pilgrim H, Ludke J, et al. Inhibarea răspunsului de chemiluminiscenţă a celulelor mononucleare umane şi suprimarea proliferării induse de mitogen a limfocitelor splinei la şoareci de către hispolon şi hispidină. Pharmazie. 1996;51:

667-670.

49a. Mizuno T. Substanţe bioactive în Hericium erinaceus (Bull.:Fr.) Pers. (Yamabushitake) şi utilizarea sa medicinală. Int J Med Ciuperci. 1999; 1:105-119.

Komoda Y, Shimizu M, Sonoda Y, et al. Acidul ganoderic şi derivaţii săi ca inhibitori ai sintezei colesterolului. Chem Pharma Bull. 1989;37:531-533.

Hajjaj H, Mace C, Roberts M, et al. Efectul 26-oxigenosterolilor din Ganoderma lucidum şi activitatea lor ca inhibitori ai sintezei colesterolului. Appl Environ Microbiol. 2005;71:3653-3658.

Liu Y, Fukuwatari Y, Okumura K, et al. Activitatea imunomodulantă a agaricus brasiliensis KA21 la şoareci şi la voluntari umani. Complement bazat pe dovezi Alter Med. 2008;5:205-219.

Kim YW, Kim KH, Choi HJ şi colab. Activitatea antidiabetică a beta-glucanilor şi oligozaharidelor lor hidrolizate enzimatic din Agaricus blazei. Biotechnol Lett. 2005;27:483-487.

Enman J, Rova U, Berglund KA. Cuantificarea compusului bioactiv eritadenină în tulpini selectate de ciuperci shiitake (Lentinus edodes). J Agricul Food Chim. 2007;55:1177-1180.

Gunde-Cimerman N, Cimerman A. Corpurile fructifere Pleurotus conţin inhibitorul 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A reductazei-lovastatinei. Exp Mycol. 1995;19:1-6.

Ciuperci medicale. http://en.wikipedia.
org/wiki/Medicinal_mushrooms#Efect_on_colesterol.

Konno S, Aynehchi S, Dolin DJ, et al. Efectele anticancerigene şi hipoglicemiante ale polizaharidelor în ciuperca Maitake comestibilă şi medicinală [Grifola frondosa (Dicks.:Fr.) SFGray]. Int J Med Ciuperci. 2002;4:185-195.

Konno S, Tortorelis DG, Fullerton SA,

et al. Un posibil efect hipoglicemiant al ciupercii maitake asupra pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2. Med. diabetic. 2001;18:1010.

Manohar V, Talpur NA, Echard BW, et al. Efectele unui extract solubil în apă de ciupercă maitake asupra concentraţiilor circulante de glucoză/insulină la şoarecii KK. Diabet Obes Metab. 2002;4:43-48.

Hikino H, Konno C, Mirin Y şi colab. Izolarea şi activităţile hipoglicemiante ale ganoderanilor A şi B, glucanilor din corpurile fructifere Ganoderma lucidum. Planta Med. 1985;51:339-340.

Zhang HN, Lin ZB. Efectul hipoglicemiant al polizaharidelor Ganoderma lucidum. Acta Pharmacol Sinica. 2004;25:191-195.

Ang BK, Jung YS, Song CH. Efectele hipoglicemiante ale Ganoderma applanatum şi exo-polimerii Collybia confluens la şobolanii diabetici induşi de streptozotocină. Phytother Res. 2007;21:1066-1069.

Ikuzawa M, Oguchi Y, Matsunaga K, et al. Preparat farmaceutic care conţine o glicoproteină. Brevet german DE. 1985;3:429-551.

Mizuno T. Activităţile antitumorale şi hipoglicemiante ale polizaharidelor din scleroţii şi micelii Inonotus obliquus. Int J Med Ciuperci. 1999;1: 301-316.

Kim YW, Kim KH, Choi HJ, Lee DS. Activitatea antidiabetică a beta-glucanilor şi oligozaharidelor lor hidrolizate enzimatic din Agaricus blazei. Biotechnol Lett. 2005;27:483-487.

Hsu CH, Liao YL, Lin SC şi colab. Ciuperca Agaricus Blazei Murill în combinaţie cu metformină şi gliclazidă îmbunătăţeşte rezistenţa la insulină în diabetul de tip 2: un studiu clinic randomizat, dublu-orb şi controlat cu placebo. J Alter Complement Med. 2007;13:97-102.

Fortes RC, Novaes MR, Recova VL, et al. Efectele imunologice, hematologice şi glicemie ale suplimentelor alimentare cu Agaricus sylvaticus asupra cancerului colorectal al pacienţilor. Exp Biol Med. 2009; 234:53-62.

Kiho T, Hui J, Yamane A, et al. Polizaharide în ciuperci. XXXII. Activitatea hipoglicemiantă şi proprietăţi chimice ale unei polizaharide din miceliul cultural al Cordyceps sinensis. Biol Pharma Bull. 1993;16:1291-1293.

Zhao CS, Yin WT, Wang JY. CordyMax Cs-4 îmbunătăţeşte metabolismul glucozei şi creşte sensibilitatea la insulină la şobolanii normali. J Alter Complement Med. 2002;8:309-314.

Li SP, Zhang GH, Zeng Q. Activitate hipoglicemică a polizaharidei, cu antioxidare, izolat din miceliul Cordyceps cultivat. Fitomedicina. 2006;13: 428-433.

Matsuur H, Asakawa C, Kurimoto M, et al. Inhibitor de alfa-glucozidază din seminţele de pere balsam (Momordica charantia) şi corpurile fructifere de Grifola frondosa. Biosci Biotechnol Biochim. 2002;66:1576-1578.

Koyama K, Imaizumi T, Akiba M, et al. Componentele antinociceptive ale Ganoderma lucidum. Planta Med. 1997;63:224-227.

Hirotani M, Ino C, Furuya T, et al. Acizi ganoderic T, S şi R, noi triterpenoizi din miceliul cultivat de Ganoderma lucidum. Chem Pharm Bull. 1986;34:2282-2285.

Chen RY, Yu DQ. Studii asupra constituenţilor triterpenoizi ai sporilor din Ganoderma lucidum Karst. J Chin Pharm Sci. 1993;2:91-96.

Wang MY, Liu Q, Che QM şi colab. Efectele extractului total de triterpenoide din Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P.Karst. (Ciuperca Reishi) pe modele experimentale de leziuni hepatice induse de tetraclorura de carbon sau D-galactozamină la şoareci. Int J Med Ciuperci. 2002;4:337-342.

Gao Y, Zhou S, Chen G, et al. Un studiu de fază I/ II al unui Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P.Karst. (Ling Zhi, ciuperca Reishi) extract la pacientii cu hepatita cronica B. Int J Med Mushrooms. 2002;4:2321-2327.

Park YS, Lee HS, Won MH şi colab. Efectul unei exo-polizaharide din bulionul de cultură de Hericium erinaceus asupra îmbunătăţirii creşterii şi diferenţierii celulelor nervoase suprarenale de şobolan. Citotehnologie. 2002;39:155-162.

Mori K, Obara Y, Hirota M. Activitatea de inducere a factorului de creştere nervoasă a Hericium erinaceus în celulele de astrocitom uman 1321N1. Biol Pharma Bull. 2008;31: 1727-1732.

Mizuno T. Substanţe bioactive în Hericium erinaceus (Bull.:Fr.) Pers. (Yamabushitake) şi utilizarea sa medicinală. Int J Med Ciuperci. 1999;1: 105-119.

Kolotushkina EV, Moldavan MG, Voronin KY, et al. Influenţa extractului de Hericium erinaceus asupra procesului de mielinizare in vitro. Fiziolohichnyi Zhurnal. 2003; 49:38-45.

Saito T, Aoki F, Hirai H, et al. Erinacina E ca agonist al receptorilor opioizi kappa şi noii săi analogi dintr-un bazidiomicet, Hericium ramosum. J Antibiot. 1998;51:983-990.

Melzig MF, Pieper S, Siems WE, et al. Screeningul bazidiomicetelor selectate pentru activitatea inhibitoare asupra endopeptidazei neutre (NEP) şi a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Pharmazie. 1996;51:501-503.

Szallasi A, Biro T, Szabo T, et al. Un triprenil fenol neînţepător de origine fungică, scutigeral, stimulează neuronii ganglionilor rădăcinii dorsale de şobolan prin interacţiunea la receptorii vaniloizi. Br J Pharmacol. 1999;126:1351-1358.

Liu J. Substanţe biologic active din ciuperci din Yunnan, China. Heterocicluri. 2002;57:157-167.

Yuen JW, Gohel MD. Efectele anticanceroase ale Ganoderma lucidum: o revizuire a dovezilor ştiinţifice. Nutr Cancer. 2005;53:11-17.

Sliva D. Ganoderma lucidum (Reishi) în tratamentul cancerului. Integr Cancer Ther. 2003;2:358-364.

Lin ZB, Zhang HN. Activităţile antitumorale şi imunoreglatoare ale Ganoderma lucidum şi posibilele sale mecanisme. Acta Pharmacol Sinica. 2004;25:1387-1395.

Kuo MC, Weng CY, Ha CL, et al. Ganoderma lucidum mycelia sporeşte imunitatea înnăscută prin activarea NF-kappaB. J Etnofarmacol. 2006;103:217-222.

Moradali MF, Mostafavi H, Hejaroude GA, et al. Investigarea potenţialelor proprietăţi antibacteriene ale extractelor de metanol din ciuperca Ganoderma applanatum. Chimioterapia. 2006;52: 241-244.

Li Y, Yang Y, Fang L şi colab. Activităţi anti-hepatită în bulionul de Ganoderma lucidum suplimentat cu un medicament din plante chinezeşti. Am J Chinese Med. 2006;34:341-349.

Wang HX, Ng TB. O lacază de la ciuperca medicinală Ganoderma lucidum. Appl Microbiol Biotechnol. 2006;72:508-513.

Wang H, Ng TB. Ganodermin, o proteină antifungică din corpurile fructifere ale ciupercii medicinale Ganoderma lucidum. Peptide. 2006;27:27-30.

Origiwa A, Kitabatake K, Fujimoto Y, et al. Triterpenele inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei din Ganoderma lucidum. Chem Pharma Bull. 1986;34: 3025-3028.

Wang X, Zhao X, Li D şi colab. Efectele polizaharidei Ganoderma lucidum asupra activităţilor CYP2E1, CYP1A2 şi CYP3A în leziunile hepatice imune BCG la şobolani. Bio Pharma Bull. 2007;30:1702-1706.

Bună Y, Sun J, He H şi colab. Efectele hepatoprotectoare ale peptidelor Ganoderma lucidum împotriva leziunilor hepatice induse de D-galactozamină la şoareci. J Etnofarmacol. 2008;117:415-419.

Pillai T, Nair C, Janardhanan K. Polizaharidele izolate din Ganoderma lucidum care apar în părţile de sud ale Indiei, protejează daunele induse de radiaţii atât in vitro, cât şi in vivo. Environ Toxicol Pharmacol. 2008;26:80-85.

Halpern GM, Miller A. Ciuperci medicinale: remedii antice pentru boli moderne. New York: M. Evans and Co.; 2002;64-65.

Wang GD. Cordyceps, ecologia, cultivarea şi aplicaţiile sale. Presă de literatură de ştiinţă şi tehnologie; 1995.

Hobbs C, ed. Ciuperci medicinale. a 2-a ed. Santa Cruz, CA: Botanica Press; 1995:81.

Plageman, Erabe, 1971.

Hubbell HR, Pequignot EC, Willis DH,

et al. Acţiuni antiproliferative diferenţiate ale miezului trimerului 2'S oligo A şi analogului său de cordicepină asupra celulelor tumorale umane. Int J Cancer. 1985;36:389-394.

Nishizawa K, Torii K, Kawasaki A. Efectul asemănător antidepresiv al Cordyceps sinensis în testul suspensiei de coadă a şoarecelui. Biolog Pharma Bull. 2007;30: 1758-1762.

Liu WC, Wang SC, Tsai ML. Protecţie împotriva leziunilor măduvei osoase şi intestinale induse de radiaţii de către Cordyceps sinensis, un medicament din plante chinezeşti. Radiaţie Res. 2006;166:900-907.

Ko WS, Hsu SL, Chyau CC şi colab. Compusul Cordyceps TCM-700C prezintă o capacitate hepatoprotectoare puternică la modelul animal. Fitoterapia. 2009;81:1-7.

Yang şi colab. Tratamentul hipofuncţiei sexuale cu Cordyceps sinensis. Jiangxi Zhongyiyao. 1985;5:46-47. În: Rezumate ale medicinei chineze. 1:401.

Gong M, Zhu Q, Wang T şi colab. Shengwu Huaxue Zazhi. 1990;6:486-492.

Kiho T, Hui J, Yamane A, et al. Activitatea hipoglicemiantă şi proprietăţi chimice ale unei polizaharide din miceliul cultural al Cordyceps sinensis. Biol Pharm Bull. 1993;16:1291-1293.

Montefiori DC, Sobol Jr RW, Li SW, et al. Fosforotioat şi analogi de cordicepină ai 2',5'-oligoadenilatului: inhibarea transcriptazei inverse a virusului imunodeficienţei umane de tip 1 şi infecţia in vitro. Proc Natl Acad Sci

US A. 1989 Sept;86(18):7191-7194.

108a. Muller WE, Weiler BE, Charubala R, et al. Analogii de cordycepin ai 2',5'-oligoadenilatului inhibă infecţia cu virusul imunodeficienţei umane prin inhibarea transcriptazei inverse. Biochimie. 26 februarie 1991;30(8):2027- 2033:1991.

Yang WZ, Deng XA, Hu W. Tratamentul hipofuncţiei sexuale cu Cordyceps sinensis. Jiangxi Zhongyiyao. 1985;5:46-47.

Jimenez-Medina E, Berruguilla E, Romero I, et al. Imunomodulatorul PSK induce activitate citotoxică in vitro în liniile celulare tumorale prin oprirea ciclului celular şi inducerea apoptozei. Societatea Americană de Cancer. BMC Cancer. 24 martie 2008;8:78.

Kobayashi H, Matsunaga K, Oguchi Y. Efectele antimetastatice ale PSK (Krestin), o polizaharidă legată de proteine obţinută din bazidiomicete: o prezentare generală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1995;4:275-281.

Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, et al. Eficacitatea imunochimioterapiei adjuvante cu polizaharidă K pentru pacienţii cu rezecţii curative ale cancerului gastric. Cancer Immunol Immunother. 2007;56:905-911.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y. Efectul Krestin ca tratament adjuvant după radioterapia radicală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Cancer Detect Prev. 1997;2:71-77.

Wan JM, Sit WH, Louie JC. Polizaharopeptida îmbunătăţeşte activitatea anticanceroasă a doxorubicinei şi a etoposidei asupra celulelor canceroase de sân umane ZR-75-30. Int J Oncol. 2008;32:689-699.

Hui KP, Sit WH, Wan JM. Inducerea opririi celulelor în faza S şi a activării caspazei de către peptida polizaharidă izolată din Coriolus versicolor a îmbunătăţit activitatea dependentă de ciclul celular şi moartea celulară apoptotică a doxorubicei şi etoposidei, dar nu şi citarabinei în celulele HL-60. Oncol Rep. 2005;14:145-155.

Cassileth BR, Vickers AJ. Coriolus versicolor. Terapii complementare şi alternative pentru bolnavii de cancer. Universitatea din California. http://www. jcojournal.org/content/23/12/2590.full

Nakazato H, Koike A, Saji S, et al. Eficacitatea imunochimioterapiei ca tratament adjuvant după rezecţia curativă a cancerului gastric. Lancet. 1994;343:1122-1126.

Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y,

et al. Efectul Krestin (PSK) ca tratament adjuvant asupra prognosticului după radioterapia radicală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Anticancer Res. 1993; 13:1815-1820.

Iino Y, Yokoe T, Maemura M, et al. Imunochimioterapii vs. chimioterapia ca tratament adjuvant după rezecţia curativă a cancerului de sân operabil. Anticancer Res. 1995;15:2907-2912.

Stamets P, Wu Yao C. Mycomedicinals. Olympia, WA: MycoMedia Publications; 1998.

Couto JS. Evaluarea suplimentării cu Coriolus versicolor la pacienţii cu LSIL HPV. Townsend Lett Doctors Pacienţi. 2006:77-81:NUMB 280.

Kukulianskaia TA, Kurchenko NV, Kurchenko VP, et al. Proprietăţile fizico-chimice ale melaninelor produse de Inonotus obliquus („chagi") în natură şi ciuperca cultivată. Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 2002;38:

68-72: [rusă].

Taji S, Yamada T, Wada S, et al. Triterpenoide de tip lanostan din scleroţii Inonotus obliquus care posedă activitate de promovare antitumorală. Eur J Med Chem. 2008;43:2373-2379.

Nakata T, Yamada T, Taji S, et al. Determinarea structurii inonotsuoxizilor A şi B şi a activităţii in vivo de promovare antitumorală a inotodiolului din scleroţii Inonotus obliquus. Bioorg Med Chim. 2007;15:257-264.

Kim YO, Park HW, Kim JH şi colab. Efectul anticancerigen şi caracterizarea structurală a endo-polizaharidei din miceliul cultivat de Inonotus obliquus. Life Sci. 2006;79:72-80.

Nomura M, Takahashi T, Uesugi A, et al. Inotodiolul, un triterpenoid lanostan, din Inonotus obliquus inhibă proliferarea celulară prin apoptoză dependentă de caspază-3. Anticancer Res. 2008;28: 2691-2696.

Mullauer FB, Kessler JH, Medema JP. Betulin este un agent anti-tumoral puternic care este îmbunătăţit de colesterol. PLoS ONE. 2009;4:e1.

Ajith TA, Janardhanan KK. Ciuperca medicinală indiană ca sursă de agenţi antioxidanti şi antitumorali. J Clin Biochen Nutr. 2007;40:157.

Extractul de ciupercă Najafzadeh M. Chaga inhibă deteriorarea oxidativă a ADN-ului în limfocitele pacientului. Biofactor. 2007;31:191-200.

Park YM, Won JH, Kim YH şi colab. Efectele antiinflamatorii şi antinociceptive in vivo şi in vitro ale extractului metanolic de Inonotus obliquus. J Med Food. 2007:1080-1090.

Deng G, Lin H, Seidman A, şi colab. Un studiu de fază I/II a unui extract polizaharidic din Grifola frondosa (ciuperca Maitake) la pacienţii cu cancer de sân: efecte imunologice. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135:1215-1221.

Kodama N, Komuta K, Nanba H. Efectul fracţiunii D Maitake (Grifola frondosa) asupra activării celulelor NK la pacienţii cu cancer. J Med Food. 2003;6:371-377.

Nanba H, Hamaguchi AM, Kuroda H.

Structura chimică a unei polizaharide antitumorale în corpurile fructifere de Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull. 1987;35:1162-1168.

Kubo K, Nanba H. Efectul anti-hiperlipoză al corpului fructului maitake (Grifola frondosa). I. Biol Pharm Bull. 1997;20: 781-785.

Yamada Y, Nanba H, Kuroda H. Efectul antitumoral al extractelor administrate oral din corpul fructifer de Grifola frondosa (maitake). Chimioterapia. 1990;38:790-796.

Adachi K, Nanba H, Otsuka M şi colab. Activitate de scădere a tensiunii arteriale prezentă în corpul fructifer al Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull. 1988;36: 1000-1006.

Kodama N, Murata Y, Nanba H. Administrarea unei polizaharide din Grifola frondosa stimulează funcţia imună a şoarecilor normali. J Med Food. 2004;7: 141-145.

Lee JS, Park BC, Ko YJ. Extractul apos de Grifola frondosa (ciuperca maitake) inhibă angiogeneza indusă de factorul de creştere a endoteliului vascular prin inhibarea speciilor reactive de oxigen şi a fosforilării kinazei reglate de semnal extracelular. J Med Food. 2008;11:643-651.

Hong L, Xun M, Wutong W. Efectul anti-diabetic al unui alfa-glucan din corpul de fructe de maitake (Grifola frondosa) pe şoarecii KK-Ay. J Pharm Sci. 2007;59:575-582.

Lo HC, Hsu TH, Chen CY. Miceliul de cultură scufundată şi bulionul de Grifola frondosa îmbunătăţesc răspunsurile glicemice la şobolanii diabetici. Am J Chin Med. 2008;36: 265-285.

Hetland G, Johnson E, Lyberg T, et al. Efectele ciupercii medicinale Agaricus blazei Murill asupra imunităţii, infecţiei şi cancerului. Scand J Immunol. 2008;68:363-370.

Hyodo I, Amano N, Eguchi K. Sondaj la nivel naţional privind medicina complementară şi alternativă la pacienţii cu cancer din Japonia. J Clin Oncol. 2005;23:2645-2654.

Niu YC, Liu JC, Zhao XM şi colab. O polizaharidă cu greutate moleculară mică izolată din Agaricus blazei suprimă creşterea tumorii şi angiogeneza in vivo. Oncol Rep. 2009;21:145-152.

Chen L, Shao HJ, Su YB. Coimunizarea extractului de Agaricus blazei Murill cu proteina de bază a virusului hepatitei B prin vaccinul ADN îmbunătăţeşte răspunsurile imune celulare şi umorale. Int Immuno- pharmacol. 2004;4:403-409.

Chen L, Shao H. Extractul din Agaricus blazei Murill poate spori răspunsurile imune provocate de vaccinul ADN împotriva febrei aftoase. Imunol veterinar Imunopatol. 2006;109:177-182.

Ryggestad AMA, Espevik T, Forland DT şi colab. Ciuperca medicală Agaricus blazei Murill activează NF-kB prin TLR2. Al 13-lea Congres Internaţional de Imunologie. Rio de Janeiro: Medimond; 2-25 august 2007;2-23.

Jedinak A, Sliva D. Pleurotus ostreatus inhibă proliferarea celulelor cancerului de sân şi de colon uman prin calea dependentă de p53, precum şi independentă de p53. Int J Oncol. 2008;33: 1307-1313.

Zusman I, Reifen R, Livni O. Rolul apoptozei, proliferarea antigenului nuclear celular şi proteinei p53 în cancerul de colon indus chimic la şobolanii hrăniţi cu fibre de cob de porumb trataţi cu ciuperca Pleurotus ostreatus. Anticancer Res 2997;17: 2105-2113.

Bobek P, Galbavy S. Efectul pleuranului (beta-glucan din Pleurotus ostreatus) asupra statutului antioxidant al organismului şi asupra leziunilor precanceroase induse de dimetilhidrazină în colonul de şobolan. Br J Biomed Sci. 2001;58:164-168.

Yamamoto Y, Shirono H, Kono K şi colab. Activitatea imunopotențiatoare a fracției bogate în lignină solubilă în apă preparată din LEM-extractul mediului de cultură solid de Lentinus edodes mycelia. Biosci Biotechnol Biochim. 1997;61:1909-1912.

Hirasawa M, Shouji N, Neta T, et al. Trei feluri de substanțe antibacteriene din Lentinus edodes (Berk.) Sing. (Shiitake, o ciupercă comestibilă). Int J Agenți antimicrobi. 1999;11:151-157.

Tsujinaka T, Yokota M, Kambayashi J,

et al. Modificarea proceselor septice prin administrare de beta-glucan. Eur Surg Res. 1990;22:340-346.

Hatvani N. Efectul antibacterian al fluidului de cultură al miceliului Lentinus edodes crescut în cultură lichidă scufundată. Int J Agenți antimicrobi. 2001;17:71-74.

Yamamoto Y, Shirono H, Kono K şi colab. Activitatea imunopotențiatoare a fracției bogate în lignină solubilă în apă preparată din LEM-extractul mediului de cultură solid de Lentinus edodes mycelia. Biosci Biotechnol Biochim. 1997;61:1909-1912.

Gordon M, Bihari B, Goosby E, et al. Un studiu controlat cu placebo al modulatorului imun, lentinan, la pacienții HIV pozitivi: un studiu de fază I/II. J Med. 1998;29: 305-330.

Sarkar S, Koga J, Whitley RJ, et al. Efectul antiviral al extractului de mediu de cultură de Lentinus edodes mycelia asupra replicării virusului herpes simplex tip 1. Antiviral Res. 1993;20: 293-303.

Shimada S, Komamura K, Kumagai H, et al. Activitatea inhibitoare a aromei shiitake împotriva agregării trombocitelor. Biofactori. 2004;22:177-179.

Ang P, Liang M, Zhang Y şi colab. Aplicarea clinică a unei terapii combinate de lentinan, RFA multi-electrozi şi TACE în HCC. Adv Ther. 2008;25:787-794.

Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N. S-1 combinat cu lentinan la pacienții cu cancer gastric nerezecabil sau recurent. Gan către Kagaku Ryoho. 2006;33:106-109: [Japoneză].

Oba K, Kobayashi M, Matsui T, et al. Meta-analiză individuală a lentinanului bazată pe pacient pentru cancerul gastric nerezecabil/recurent. Anticancer Res. 2009;29:2739-2745.

Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, et al. Eficacitatea lentinanului dispersat superfin ({beta}-1,3-glucan) administrat oral pentru tratamentul cancerului colorectal avansat. Anticancer Res. 2009;29: 2611-2617.

Shimizu K, Watanabe S, Watanabe S, et al. Eficacitatea lentinanului dispersat superfin administrat oral pentru cancerul pancreatic avansat. Hepatogas-troenterologie. 2009;56:240-244.

Mori K, Inatomi S, Ouchi K, et al. Îmbunătăţirea efectelor ciupercii Yamabushitake (Hericium erinaceus) asupra deficienţelor cognitive uşoare: un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo. Phytother Res. 2009;23:367-372.

Monro JA. Tratamentul cancerului cu produse din ciuperci. Sănătate Arch Envir. 2003;58:533-537.

Ikekawa T, Maruyama H, Miyano T. Proflamin, un nou agent antitumoral: preparat, proprietăţi fizico-chimice şi activitate antitumorală. Jpn J Cancer Res. 1985;76:142-148.

Bao HN, Ushio H, Ohshima T. Activităţi antioxidante ale extractului de ciuperci (Flammulina velutipes) adăugat la carnea de ton obez: eficacitate dependentă de doză şi comparaţie cu alţi antioxidanţi biologici. J Food Sci. 2009;74:C162-C169.

Yuen MF, Ip P, Ng WK şi colab. Hepatotoxicitate datorată unei formulări de Ganoderma lucidum (lingzhi). J Hepatol. 2004;41: 686-687.

Wanmuang H, Leopairut J, Kositchaiwat C, şi colab. Hepatită fulminantă fatală asociată cu pulbere de ciuperci Ganoderma lucidum (Lingzhi). J Med Asoc Thai. 2007;90:179-181.

Wanachiwanawin D, Piankijagum A, Chaiprasert A, et al. Ganoderma lucidum: o cauză a pseudoparazitozei. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med. 2006;37:1099-1102.

Hanada K, Hashimoto I. Dermatită şi fotosensibilitate cu ciuperci flagelate (Shiitake). Dermatologie. 1998;197: 255-257.

Garg S, Cockayne SE. Dermatita Shiitake diagnosticata dupa 16 ani! Arch Dermatol. 2008;144:1241-1242.

Levy AM, Kita H, Phillips SF şi colab. Eozinofilie şi simptome gastrointestinale după ingestia de ciuperci shiitake. J Allergy Clin Immunol. 1998;101:613-620.

Melaleuca alternifolia (Arbore de ceai)

Michael T. Murray, ND

Melaleuca alternifolia (familia: Myrtaceae)

Nume comun: arbore de ceai

p DESCRIERE GENERALĂ

Arborele de ceai (Melaleuca alternifolia) este un arbore mic originar dintr-o singură zonă a lumii: regiunea de coastă de nord-est a New South Wales, Australia. Frunzele, porţiunea de plantă care se foloseşte medicinal, sunt sursa unui ulei terapeutic valoros. Deşi există peste 50 de membri ai familiei Melaleuca, uleiul din frunza de M. alternifolia a primit cea mai mare atenţie în cercetare.

p COMPOZIȚIA CHIMĂ

Frunzele de arbore de ceai conţin aproximativ 1,8% din uleiul obţinut prin distilare cu abur.1 Acest ulei conţine mai mult de 48 de compuşi, dar este compus în principal din următoarele2:

1-terpinen-4-ol

1,8-cineol

Gamma-terpinen (vezi Figura 102-1)

p-cimen

Alte terpene

Standardul australian (AS 2782-1985) pentru „Uleiul de Melaleuca (tip Terpinen-4-ol)" stabileşte un conţinut minim de terpinen-4-ol la 30% şi un conţinut maxim de 1,8-cineol de 15%.1

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Proprietățile medicinale ale frunzelor de arbore de ceai zdrobite erau cunoscute de aborigenii Bundjalung din nordul New South Wales, Australia. Apele unei lagune în care frunzele de arbore de ceai căzuseră şi s-au putrezit timp de sute de ani erau privite ca având proprietăţi vindecătoare extraordinare.1

Numele popular de arbore de ceai a fost raportat pentru prima dată în 1777, în relatarea căpitanului Cook despre cea de-a doua călătorie, intitulată A Voyage to the South Pole. Frunzele de M. alternifolia au fost folosite şi de primii colonişti din Australia pentru a face ceai; de aici, utilizarea în continuare a numelui popular „arborele de ceai".1

Primul raport despre utilizarea medicinală a arborelui de ceai a apărut în Medical Journal of Australia în 1930.3 Un chirurg din Sydney a raportat rezultate impresionante folosind o soluție de ulei de arbore de ceai pentru a curăța rănile chirurgicale. Conform acestui raport3:

Rezultatele obţinute într-o varietate de condiţii atunci când a fost încercat pentru prima dată (ulei de arbore de ceai) au fost cele mai încurajatoare, o caracteristică izbitoare fiind că a dizolvat puroiul şi a lăsat curată suprafaţa rănilor infectate, astfel încât acţiunea sa germicidă a devenit mai eficientă fără nicio afectare aparentă a ţesuturilor. Acesta a fost ceva nou, deoarece cele mai eficiente germicide distrug ţesuturile, precum şi bacteriile.

În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, uleiul de arbore de ceai a fost eliberat soldaţilor pentru a fi folosit ca dezinfectant. Armata australiană a mers atât de departe încât a preluat proviziile de ulei şi a scutit tăietorii de frunze de la serviciul naţional pentru a menţine producţia. Producţia de ulei de arbore de ceai în timpul celui de-al Doilea Război Mondial a fost privită ca o industrie „esenţială".1

După cel de-al Doilea Război Mondial, industria uleiului de arbore de ceai a stagnat timp de mai bine de 30 de ani. Au existat o serie de motive pentru aceasta, inclusiv tendința generală de îndepărtare de la medicamentele naturale și către medicamentele medicale sintetice. Cu toate acestea, la sfârșitul anilor 1970 și începutul anilor 1980, industria australiană a uleiului de arbore de ceai a renaștet pe măsură ce au fost înființate plantații de succes în creșterea M. alternifolia.1

h3c ch3

FIGURA 102-1 Gamma-terpinen.

Uleiul de arbore de ceai a fost utilizat în tratamentul următoarelor afecțiuni1:

Acnee

Stomatita aftoasa

Furuncule

Arsuri

Carbuncule

Bataturi

Gingivita

Herpes

Impetigo

Infecții ale patului unghial

Înțepături de insecte

Păduchii

Ulcere bucale

Faringită

Psoriazis

Pecingine

Tratament de canal

Infecții ale sinusurilor

Infecții cutanate și vaginale

Sturz

Tinea pedis (picior de atlet)

Amigdalită

Pe piață există o varietate de produse cosmetice pe bază de ulei de arbore de ceai, inclusiv paste de dinți, șampoane și balsamuri, creme, loțiuni de mâini și de corp, săpunuri, geluri, linimente și produse de îndepărtare a lacului de unghii.

FARMACOLOGIE

Uleiul de arbore de ceai are proprietăți antiseptice semnificative și este considerat de mulți drept dezinfectantul ideal pentru piele. Această afirmație este susținută de eficacitatea sa împotriva unei game largi de organisme, de penetrarea sa bună și de lipsa iritației pielii.1 Utilizările terapeutice ale uleiului de arbore de ceai se bazează în mare parte pe proprietățile sale antiseptice și antifungice. Bacteriile și organismele fungice inhibate de uleiul de arbore de ceai sunt enumerate în tabelele 102-1 și 102-2.1,4'6

P APLICAȚII CLINICE

Utilizările istorice ale uleiului de arbore de ceai demonstrează gama sa largă de aplicații ca antiseptic. Trei dintre cele mai populare și mai documentate utilizări sunt în tratamentul infecțiilor cutanate, infecțiilor vaginale și a plângerilor comune ale picioarelor.

Infecții ale pielii

Uleiul de arbore de ceai este util într-o gamă largă de infecții dermice, nu numai datorită proprietăților sale antiseptice cu spectru larg, ci și datorită capacității sale de a se amesteca cu secrețiile sebacee și de a pătrunde în epidermă.

Un studiu clinic la pacienți cu furunculi a demonstrat că uleiul de arbore de ceai a încurajat o vindecare mai rapidă fără cicatrici decât a fost observată la subiecții de control potriviți.7 Probabil că efectele clinice pozitive s-au datorat activității germicide a uleiului împotriva Staphylococcus aureus. Uleiul de arbore de ceai ucide eficient S. aureus în faza de creștere staționară și în cadrul biofilmelor, făcându-l un instrument promițător pentru eradicarea S. aureus.8 În studiul clinic, metoda de aplicare a constat în curățarea locului urmată de vopsirea liberă a suprafeței furunculului cu ulei de arbore de ceai de două sau trei ori pe zi.

Pentru cele mai multe infecții ale pielii, cel mai eficient tratament pare a fi aplicarea directă a uleiului complet nediluat la locul infecției. Dacă apare iritație, pot fi încercate preparate diluate.

Infestări cu păduchi

Tratamentul Pediculosis capitis (infestarea cu păduchii capului) implică de obicei aplicarea de insecticide topice, cum ar fi piretrină sau permetrin. Un studiu in vitro a arătat că uleiul de arbore de ceai a exercitat cel mai mare efect al uleiurilor esențiale testate împotriva

păduchilor de cap.9 Un studiu clinic a comparat eficacitatea şi siguranţa a trei pediculicide topice. Un pediculicid care conţine arbore de ceai şi ulei de lavandă a fost comparat cu un produs care conţine piretrine şi butoxid de piperonil; procentul subiecţilor care au fost fără păduchi la o zi după ultimul tratament cu ulei de arbore de ceai şi produs de lavandă a fost de 97,6% (41 din 42 de pacienţi) comparativ cu 25% (10 din 40 de pacienţi) dintre cei care au folosit produsul care conţine piretrine şi piperonil butoxid. produse pe bază de piretrină.

Infecţii bucale

Sa demonstrat că uleiul de arbore de ceai exercită o activitate semnificativă împotriva agenţilor patogeni orali, atât bacterieni cât şi fungici, şi s-a sugerat a fi o alternativă potrivită la clorhexidină.11 Din punct de vedere clinic, aceste efecte pot fi utilizate cel mai bine în tratamentul candidozei bucale (afte). Într-un studiu deschis, 27 de pacienţi cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) şi candidoză orală care a fost clinic refractar la fluconazol au fost repartizaţi aleatoriu să primească o soluţie orală de melaleuca pe bază de alcool sau fără alcool de patru ori pe zi timp de 2 până la 4 săptămâni. În general, 60% dintre pacienţi au demonstrat un răspuns clinic la soluţia orală de melaleuca (şapte cazuri au fost vindecate şi opt cazuri s-au îmbunătăţit clinic) la o evaluare de 4 săptămâni.12

Uleiul de arbore de ceai pare a fi destul de util în candidoza orală la pacienţii cu cancer. Adesea, aceste drojdii sunt rezistente la medicamentele antifungice azolice. Într-un studiu, 301 drojdii izolate din gura a 199 de pacienţi cu cancer avansat s-au dovedit a fi sensibile la uleiul de arbore de ceai, inclusiv 41 de drojdii despre care se ştie că sunt rezistente atât la fluconazol, cât şi la itraconazol.13

Mătreaţă

Există dovezi că mătreaţa pare să fie legată de drojdia Pityrosporum ovale. Deoarece uleiul de arbore de ceai are activitate antifungică împotriva P. ovale, a fost conceput un studiu de 4 săptămâni pentru a investiga eficacitatea şi tolerabilitatea şamponului cu ulei de arbore de ceai 5% faţă de un placebo la 126 de pacienţi de sex masculin şi feminin, cu vârsta de 14 ani şi peste, cu mătreaţă moderată. Grupul de şampon cu ulei de arbore de ceai cu 5% a arătat o îmbunătăţire cu 41% a scorului de severitate a zonei cadranului, comparativ cu o îmbunătăţire de 11% în grupul placebo. De asemenea, s-au observat îmbunătăţiri semnificative statistic în ceea ce priveşte scorul total al zonei de implicare, scorul total de severitate şi mâncărimea.

TABELUL 102-1 Bacteriile inhibate de uleiul de Melaleuca alternifolia

MBC, concentraţie bactericidă minimă; CMI, concentraţie inhibitorie minimă.

Date de la Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Ulei de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai): o revizuire a proprietăţilor antimicrobiene şi a altor proprietăţi medicinale. Clin Microbiol Rev. 2006;19:50-62.

şi componentele grase ale autoevaluărilor pacienţilor. Componenta de scalare a autoevaluării pacientului sa îmbunătăţit, dar nu a fost semnificativă statistic. Nu au existat efecte adverse.14

Acnee

Aplicarea locală a uleiului de arbore de ceai este o alternativă potrivită la preparatele cu peroxid de benzoil. Într-un studiu, 124 de pacienţi cu acnee uşoară până la moderată au primit aleatoriu fie un gel de 5% ulei de arbore de ceai, fie o loţiune de peroxid de benzoil 5% pentru a fi aplicat local în fiecare zi. După 3 luni, ambele tratamente au produs o îmbunătăţire semnificativă a numărului mediu atât de leziuni neinflamate, cât şi de inflamate, deşi în cazul leziunilor neinflamate, peroxidul de benzoil s-a dovedit a fi mai eficient. O constatare importantă a fost că au existat mai puţine rapoarte de efecte secundare (uscăciune, prurit, usturime, arsură şi înroşire a pielii) cu uleiul de arbore de ceai (44% faţă de 79%).15

Probleme comune la picioare

Uleiul de arbore de ceai, sub formă emolientă (8% ulei de arbore de ceai) sau în soluţie (40%), poate fi masat zilnic în picioare pentru tratamentul tineei pedis, iritaţiei picioarelor şi bromhidrozei (picioare foarte urât mirositoare).

MBC, concentraţie bactericidă minimă; CMI, concentraţie inhibitorie minimă.

Date de la Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Ulei de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai): o revizuire a proprietăţilor antimicrobiene şi a altor proprietăţi medicinale. Clin Microbiol Rev. 2006;19:50-62.

Un cercetător a concluzionat, după 6 ani de utilizare a diferitelor concentraţii şi preparate, că uleiul de arbore de ceai a eradicat sau a îmbunătăţit simptomele tinea pedis atunci când este utilizat zilnic de către pacienţi acasă. S-a descoperit că uleiul de arbore de ceai diluat în soluţie reduce iritaţia piciorului şi promovează vindecarea rănilor prin incizie chirurgicală în cazurile de bataturi, calusuri, bunions şi degete în ciocan şi a fost extrem de eficient în diminuarea bromhidrozei.

În tinea pedis, un studiu dublu-orb a constatat că 10% cremă de ulei de arbore de ceai se compară destul de favorabil cu tolnaftat antifungic în ameliorarea simptomelor, dar a fost mai puţin eficient în eliminarea ciupercilor din culturi. inflamaţie, mâncărime şi arsuri, dar numai 30% dintre subiecţii care au aplicat cremă cu ulei de arbore de ceai au fost testaţi negativ în cultură, comparativ cu 85% în grupul cu tolnaftat.

Într-un alt studiu dublu-orb, 158 de pacienţi cu tinea pedis au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie placebo, fie soluţie de ulei de arbore de ceai 25% sau 50%.16 Pacienţii au aplicat soluţia de două ori pe zi pe zonele afectate timp de 4 săptămâni şi au fost evaluaţi după 2 şi 4 săptămâni de tratament. Un răspuns clinic marcat a fost observat la 68% din

grupul cu 50% ulei de arbore de ceai şi la 72% din grupul cu 25% ulei de arbore de ceai, comparativ cu 39% în grupul placebo. Cura micologică a fost evaluată de

cultura de răzuire a pielii luate la momentul iniţial şi după 4 săptămâni de tratament. Rata de vindecare micologică a fost de 64% în grupul cu 50% ulei de arbore de ceai, comparativ cu 31% în grupul placebo. Patru (3,8%) pacienţi care au aplicat ulei de arbore de ceai au prezentat dermatită moderată până la severă, care s-a îmbunătăţit rapid după încetarea tratamentului cu medicamentul de studiu.

Infecţie fungică a unghiilor

Infecţiile fungice ale unghiilor (onicomicoza) sunt cea mai frecventă cauză a bolii unghiilor, afectând aproximativ 2% până la 13% din populaţie. Tratamentele medicale standard includ debridare, antifungice topice şi antifungice sistemice. Toate terapiile actuale au rate ridicate de recurenţă. Terapia orală are dezavantajele suplimentare de cost ridicat şi efecte adverse potenţial grave.

Un studiu a comparat eficacitatea şi tolerabilitatea aplicării topice a soluţiei de clotrimazol (CL) 1% cu cea a uleiului de arbore de ceai 100% pentru tratamentul onicomicozei unghiilor de la picioare.17 Cei 117 pacienţi au primit de două ori pe zi fie o soluţie 1% CL sau ulei de arbore de ceai 100% timp de 6 luni. Debridarea şi evaluarea clinică au fost efectuate la 0, 1, 3 şi 6 luni. Specimenele de cultură au fost obţinute la 0 şi 6 luni. Evaluarea subiectivă a fiecărui pacient a fost, de asemenea, obţinută la 3 luni după încheierea terapiei. După 6 luni de terapie, cele două grupuri de tratament au fost comparabile pe baza culturii cură (CL = 11%, arbore de ceai = 18%) şi evaluarea clinică care documentează rezoluţia parţială sau totală (CL = 61%, arbore de ceai = 60%). Trei luni mai târziu, aproximativ jumătate din fiecare grup a raportat o îmbunătăţire continuă sau rezoluţie (CL = 55%, arbore de ceai = 56%). Aceste rezultate indică faptul că terapia topică cu ulei de arbore de ceai, împreună cu debridarea, asigură o îmbunătăţire excelentă a aspectului şi simptomatologiei unghiilor.

Infecţii vaginale

Uleiul de arbore de ceai demonstrează activitate germicidă împotriva unui număr de agenţi patogeni vaginali comuni şi organisme oportuniste, inclusiv Trichomonas vaginalis şi Candida albicans.18

O soluţie de 40% de ulei de arbore de ceai emulsionat cu alcool izopropilic şi apă s-a dovedit într-un studiu clinic a fi foarte eficientă pentru tratamentul cervicitei, endocervicitei cronice, vaginitei tricomonale şi candidozei vaginale18. pHisoHex a fost utilizat în studiu). După uscare, zonele afectate au fost spălate cu o soluţie de ulei de arbore de ceai 1%. Aceasta a fost urmată de inserarea unui tampon (trei bureţi de 4 x 4 inci) saturat cu soluţia de ulei de arbore de ceai 40%. Pacienţii au fost instruiţi să îndepărteze tamponul după 24 de ore.

Pentru procesele infecţioase - trichomonas şi candidoză - au fost prescrise duşuri vaginale zilnice care conţineau 1 litru de apă cu o concentraţie de ulei de 0,4%. Nu s-au raportat sau observate iritaţii, arsuri sau alte efecte secundare nici cu aplicaţiile de birou, nici cu duşurile.

p DOZAJE

O serie de produse comerciale conţin ulei de arbore de ceai. Uleiul de arbore de ceai poate fi folosit ca antiseptic topic pentru reducerea numărului de microbi în răni, incizii chirurgicale şi infecţii cutanate şi vaginale. În plus, frunzele de arbore de ceai pot fi folosite pentru a face ceaiuri care pot fi benefice în cazurile de durere în gât, amigdalita, infecţii ale sinusurilor şi colită.

p TOXICITATE

Uleiul de arbore de ceai pare a fi extrem de sigur pentru utilizare ca antiseptic topic.19 Cu toate acestea, poate provoca dermatită alergică de contact la unele persoane. Pe parcursul unei perioade de 3 ani, şapte pacienţi au fost consultaţi într-o clinică de dermatologie ambulatorie din Kona, Hawaii, pentru dermatită de contact din cauza utilizării unui produs disponibil comercial care conţine 100% ulei de arbore de ceai. Toţi pacienţii s-au prezentat cu o dermatită eczematoasă. Testele cu plasture au indicat că toţi pacienţii au fost sensibili la o soluţie de 1% de ulei de arbore de ceai. Se recomandă ca persoanele să aplice uleiul pe o zonă mică de piele înainte de a utiliza uleiul de arbore de ceai pentru prima dată, pentru a evita deranjamentul de a suferi dermatită de contact pe o suprafaţă mai mare.

Ingestia orală a uleiului de arbore de ceai nu poate fi recomandată deoarece ar putea duce la o reacţie toxică. Cu toate acestea, utilizarea populară sugerează că ingestia orală a ceaiului din frunze este relativ sigură.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Uleiul de arbore de ceai poate produce un efect sinergic cu alte antimicrobiene topice. Într-un studiu in vitro, uleiul de arbore de ceai şi tobramicină în combinaţie au produs concentraţii minime inhibitorii semnificativ mai scăzute împotriva Escherichia coli şi Staphylococcus aureus.21 Un sinergism similar a fost demonstrat între uleiul de arbore de ceai şi compusul antifungic amfotericina în inhibarea speciilor de Candida.22

REFERINŢE

Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Ulei de Melaleuca alternifolia (Arbore de ceai): o revizuire a proprietăţilor antimicrobiene şi a altor proprietăţi medicinale. Clin Microbiol Rev. 2006;19:50-62.

Swords G, Hunter GLK. Compoziţie de ulei de arbore de ceai australian (Melaleuca alternifolia). J Agric Food Chim. 1978;26:734-737.

Humphery EM. Un nou germicid australian. Med J Australia. 1930;1:417-418.

Walker M. Investigaţie clinică a uleiului australian de Melaleuca alternifolia pentru o varietate de probleme comune ale picioarelor. Podiatrie curentă. 1972;18:30-35.

Tong MM, Altman PM, Barnetson RS. Ulei de arbore de ceai în tratamentul tineei

pedis. Australas J Dermatol. 1992;33:145-149.

Carson CF, Riley TV. Activitatea antimicrobiană a uleiului de arbore de ceai. Med J Aust. 1994;160:236.

Feinblatt HM. Ulei de tip Cajeput pentru tratamentul furunculozei. J Nat Med Conf. univ. 1960;52:32-34.

Kwiecinski J, Eick S, Wojcik K. Efectele uleiului de arbore de ceai (Melaleuca alternifolia) asupra Staphylococcus aureus în

biofilme şi faza de creştere staţionară. Int J Agenţi antimicrobi. 2009;33:343-347.

Williamson EM, Priestley CM, Burgess IF. O investigaţie şi o comparaţie a bioactivităţii uleiurilor esenţiale selectate asupra păduchilor umani şi acarienilor de praf de casă. Fitoterapia. 2007;78:521-525.

Barker SC, Altman PM. Un studiu de eficacitate randomizat, orb, evaluator, grup paralel, comparativ cu trei produse pentru tratamentul păduchilor de cap la copii - ulei de melaleuca şi ulei de lavandă, piretrine şi butoxid de piperonil şi un produs de „sufocare”. BMC

Dermatol. 2010;10:6:doi: 10.1186/14715945-10-6.

Groppo FC, Ramacciato JC, Simoes RP, et al. Activitatea antimicrobiană a usturoiului, uleiului de arbore de ceai şi clorhexidinei împotriva microorganismelor orale. Int Dent J. 2002;52:433-437.

Vazquez JA, Zawawi AA. Eficacitatea soluţiei orale de melaleuca pe bază de alcool şi fără alcool pentru tratamentul candidozei orofaringiene refractare la fluconazol la pacienţii cu SIDA. Testele HIV Clin. 2002;3:379-385.

Bagg J, Jackson MS, Petrina Sweeney M, et al. Susceptibilitate la uleiul de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai) al drojdiilor izolate din gura pacienţilor cu cancer avansat. Oncol oral. 2006;42:487-492.

Satchell AC, Sauragen A, Bell C şi colab. Tratamentul matretii cu sampon 5% ulei de arbore de ceai. J Am Acad Dermatol. 2002;47:852-855.

Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. Un studiu comparativ al uleiului de arbore de ceai versus peroxid de benzoil în tratamentul acneei. Med J Aust. 1990;153:455-458.

Satchell AC, Sauragen A, Bell C şi colab. Tratamentul tinea pedis interdigitală cu soluție de ulei de arbore de ceai 25% şi 50%: un studiu randomizat, controlat cu placebo, orb. Australas J Dermatol. 2002;43:175-178.

Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparaţia a două preparate topice pentru tratamentul onicomicozei. Ulei de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai) şi clotrimazol. J Fam Pract. 1994;38:601-605.

Pena EF. Uleiul de Melaleuca alternifolia: se foloseşte pentru vaginita tricomonală şi alte infecţii vaginale. Obstet Gynecol. 1962;19:793-795.

Hammer KA, Carson CF, Riley TV şi colab. O revizuire a toxicităţii uleiului de Melaleuca alternifolia (arbore de ceai). Food Chem Toxicol. 2006;44:616-625.

Knight TE, Hausen BM. Dermatită cu ulei de melaleuca (ulei de arbore de ceai). J Am Acad Dermatol. 1994;30:423-427.

D'Arrigo M, Ginestra G, Mandalari G, et al. Sinergismul şi efectul postantibiotic al uleiului de tobramicină şi Melaleuca alternifolia (arbore de ceai) împotriva Staphylococcus aureus şi Escherichia coli. Fitomedicina. 2010;17:317-322.

Rosato A, Vitali C, Gallo D, et al. Inhibarea speciilor de Candida prin uleiuri esenţiale selectate şi sinergia lor cu amfotericina B. Fitomedicină. 2008;15:635-638.

CAPITOLUL 103

Melatonina

Ronald G. Reichert, BA, ND

P INTRODUCERE

Melatonina (A-acetil-5-metoxitriptamina) este un neurohormon sintetizat ca răspuns la semnalele neuronale care sosesc de la nucleul suprachiasmatic (SCN) al hipotalamusului anterior.1,2 Acţiunea sa în promovarea somnului şi a ciclului asociat somn/veghe este în primul rând rezultatul a doi receptori cuplati cu proteina G din cadrul receptorilor MT1 şi MT2 din modulul neuronal SCN3. SCN şi influenţează activarea ritmului circadian.4 Biochimic, melatonina este sintetizată astfel: L-triptofan la 5-hidroxitriptofan la serotonină. Amină serotonina biogene este apoi convertită în A-acetilserotonină şi în cele din urmă în melatonină, cu etapele limitatoare ale vitezei de producere a melatoninei catalizate de două enzime, arilalchilamină A-acetil transferaza şi hidroxiindol-O-metiltransferaza. Această din urmă acţiune a fost descrisă în mod elegant drept „deschiderea porţii de somn."6

P FARMACOCINETICĂ

Concentraţiile plasmatice maxime ale melatoninei endogene la adulţi ating un nivel maxim de 60 până la 70 pg/ml şi apar de obicei între 2:00 şi 4:00 am.5 Melatonina exogenă suplimentară, conform rezultatului unui studiu uman, are o biodisponibilitate absolută de 15% la dozele orale de 2 şi 4 mg. Într-un alt studiu care a utilizat 250 mcg de melatonină în timpul zilei la voluntari sănătoşi, sa observat că melatonina a avut o absorbţie rapidă, cu un timp mediu pentru a atinge concentraţia maximă (Tmax) de 23 de minute. Timpul mediu de înjumătăţire terminal al melatoninei a fost de 36 ± 6 minute şi 45 ± 14 minute, la bărbaţi şi, respectiv, la femei. Melatonina cu eliberare susţinută (2 mg), în schimb, are un Tmax de 3 ore, care este întârziat în prezenţa alimentelor (Tmax 0,75 ore). Timpul de înjumătăţire terminal este de 3,5 până la 4 ore.

Somn acut

Se estimează că 50 până la 70 de milioane de adulţi americani au dificultăţi de somn.13 Această problemă a calităţii proaste a somnului poate avea consecinţe profunde pentru individ şi societate în general, inclusiv un risc crescut de accidente şi schimbări de dispoziţie

şi comportament, precum şi o reducere a productivităţii muncii. tratarea problemelor de insomnie cronică.

Utilizarea acută a melatoninei la adulţii sănătoşi, fără insomnie, în doze de 0,3 până la 1 mg la 8:00 sau 21:00 reduce semnificativ latenţa de apariţie a somnului şi latenţa somnului în stadiul 2 în comparaţie cu placebo (P <0,001). Mai mult decât atât, melatonina nu produce niciun simptom de „mahmureală în somn" (conform Profile of Mood States şi Four Choice Reaction Time Test) asociat în mod obişnuit cu consumul de droguri de tip benzodiazepină.15

Insomnia la vârstnici

Majoritatea persoanelor în vârstă raportează că dorm în medie 7 ore pe noapte. Deşi durata totală a timpului de somn nu se modifică odată cu înaintarea în vârstă, modificările arhitecturii somnului sunt frecvente.16 Aceasta include o scădere atât a somnului profund (stadiile 3 şi 4 a somnului cu unde lente), cât şi a somnului cu mişcări rapide ale ochilor (REM), precum şi o creştere a somnului în stadiul 1 (uşor). perturbă ciclul normal de veghe/somn.18

Într-un studiu clinic controlat, 30 de bărbaţi şi femei de peste 50 de ani cu atât insomnie cronică, cât şi modele normale de somn au fost randomizaţi pentru a primi capsule fie cu 0,1, 0,3 sau 3 mg de melatonină sau placebo cu 30 de minute înainte de culcare timp de 7 zile. Tratamentele au fost separate printr-o perioadă de spălare de 1 săptămână. Folosind polisomnografia, cercetătorii au concluzionat că, deşi melatonina nu a îmbunătăţit eficienţa somnului la subiecţii normali, cei cu insomnie cronică au avut îmbunătăţiri semnificative ale eficienţei somnului la toate cele trei doze de melatonină utilizate, doza de 0,3 mg declanşând cel mai puternic efect (P <0,0001). Doza fiziologică a acţionat în primul rând în partea de mijloc a nopţii şi a crescut nivelul de melatonina plasmatică la normal. Autorii au observat că 3 mg de melatonină au crescut semnificativ nivelurile plasmatice pe parcursul unei porţiuni a zilei şi au declanşat scăderi ale temperaturii centrale ale corpului după ingestia hormonului.6

Melatonina cu eliberare prelungită la vârstnici

După o perioadă de timp de 2 săptămâni, 354 de bărbaţi şi femei în vârstă (cu vârsta cuprinsă între 55 şi 80 de ani) cu insomnie primară au fost randomizaţi pentru a primi 2 mg de melatonină cu eliberare prelungită (PR) sau placebo cu 2 ore înainte de culcare, timp de 3 săptămâni. Subiecţii înscrişi în studiu au fost rugaţi să completeze un jurnal de somn care măsoară calitatea zilei şi a nopţii, plus o serie de chestionare de somn, inclusiv Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ), precum şi calitatea vieţii (World Health Organization-5 [WHO-5] Well Being Index) şi clinician Clinical Clinical Impression Global (CGI). La încheierea studiului, cei care au luat melatonină au îmbunătăţit (26%) calitatea somnului şi vigilenţa dimineţii, aşa cum a fost înregistrat de LSEQ, spre deosebire de placebo (15%) (P = 0,014). Latenţa somnului, aşa cum s-a observat de rezultatele PSQI, s-a îmbunătăţit la subiecţii care au folosit melatonina PR cu 24,3

minute, comparativ cu 12,9 minute pentru grupul placebo (P = 0,028). Calitatea vieţii înregistrată de indicele OMS-5 a fost, de asemenea, îmbunătăţită în grupul activ (P = 0,034).19 Un studiu similar a susţinut ultima concluzie cu un efect pozitiv constatat asupra valorii reparatoare a somnului la pacienţii vârstnici care utilizează 2 mg de melatonină PR. Mai mult, utilizatorii de melatonină nu au prezentat nicio insomnie de rebound sau simptome de sevraj la încheierea studiului controlat. Autorii au observat că cortizolul plasmatic a crescut la adulţii de vârstă mijlocie, iar acest fenomen ar putea afecta somnul. Administrarea melatoninei PR la adulţii în vârstă cu insomnie primară poate întârzia producţia de cortizol pe timp de noapte, cu îmbunătăţiri ulterioare atât în ceea ce priveşte calitatea somnului, cât şi vigilenţa dimineţii.20

Magneziul, melatonina şi zincul asupra insomniei primare şi a persoanelor în vârstă

Magneziul, împreună cu zincul, este crucial pentru sinteza endogenă a melatoninei, conform rezultatelor unui studiu. Bărbaţii şi femeile în vârstă (n = 43; vârsta medie 78,3 ani) care locuiesc într-o unitate de îngrijire pe termen lung au fost invitaţi să participe la un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 60 de zile, asupra melatoninei, zincului şi magneziului în insomnia primară. Fiecare voluntar a fost randomizat pentru a primi un supliment alimentar cu pulpă de pere de 100 g cu 5 mg melatonină, 225 mg magneziu şi 11,25 mg zinc sau placebo cu 1 oră înainte de culcare timp de 2 luni. La încheierea studiului, cei care au folosit suplimentul activ au înregistrat o îmbunătăţire a scorurilor lor generale PSQI în comparaţie cu placebo (P < 0,001). Mai mult, rezultatele LSEQ au confirmat că cei care au folosit amestecul alimentar nu numai că au avut o calitate mai bună a somnului, dar au avut mai multă uşurinţă în a adormi (P <0,001). Calitatea vieţii a fost măsurată prin scala Medical Outcomes Study Short-Form 36, care a remarcat că grupul activ a avut o funcţionare fizică şi mentală mai bună după 8 săptămâni de tratament (P = 0,006). Efectele adverse au fost minime, doar doi participanţi din grupul de tratament plângându-se de dureri de cap, în timp ce un voluntar din grupul placebo s-a plâns de durere epigastrică.21

Insomnia la femeile în perimenopauză

Într-o serie de cazuri de raportări, 11 femei în perimenopauză (45 până la 52 de ani) cu insomnie au fost tratate cu 7,5 până la 15 mg de mirtazapină timp de 2 până la 4 săptămâni. Două miligrame de melatonină au fost apoi adăugate la regimul de tratament, împreună cu o reducere şi întreruperea concomitentă a mirtazapinei timp de 30 până la 90 de zile. Scorurile globale PSQI au scăzut de la 17,45 la momentul iniţial la 8,55 la a doua vizită (mirtazapină şi melatonină PR) la 6 la a treia vizită (melatonină PR) (P <0,01). Aceste din urmă modificări au fost paralele cu o scădere similară a scorurilor de latenţă a somnului PSQI, cu 52,73, 21,36 şi 18,64 minute la momentul iniţial, vizita 2 şi, respectiv, vizita 3 (P <0,01). Voluntarii au remarcat, de asemenea, că calitatea vieţii lor, măsurată prin scorul OMS-5, sa îmbunătăţit semnificativ cu 89% faţă de valoarea iniţială (P <0,01).22

Insomnie cronică cu debut în somn la copii

Se estimează că insomnia pediatrică afectează 1% până la 6% dintre copii, dar poate fi crescută semnificativ la 50% până la 75% dacă există alte probleme psihiatrice sau neurodezvoltare asociate, cum ar fi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), tulburările spectrului autist (ASD) şi epilepsia.23

Un grup de copii (49 de băieţi, 13 fete; cu vârste cuprinse între 6 şi 12 ani) cu insomnie cronică de somn cu o durată mai mare de 12 luni au fost randomizaţi pentru a primi 5 mg melatonină sau placebo la ora 19:00 timp de 30 de zile. Folosind mai multe chestionare care măsoară starea generală de sănătate (RAND General Health Rating Index şi Functional Status II), copiii care au utilizat melatonină au avut rezultate mai bune în ceea ce priveşte mâncarea, somnul, răspunsul la atenţie, oboseala, boală şi sănătatea generală decât cei care au primit placebo (P <0,05). În plus, utilizatorii de melatonină au avut o avansare în debutul somnului cu 57 de minute (P = 0,003), o reducere a latenţei somnului cu 17 minute (P = 0,048) şi o scădere a debutului cu melatonină în lumină slabă (DLMO) cu 82 de minute (P <0,001).24

Fibromialgie

Fibromialgia (FM) este o afecţiune provocatoare, cu simptome caracteristice care includ durere cronică larg răspândită şi variabilă, precum şi oboseală, rigiditate, tulburări cognitive, depresie şi insomnie.25 Deşi la pacienţii cu FM s-au observat modificări ale secreţiei de melatonină, indiferent dacă acest ultim fenomen contribuie sau nu la studiile mai controversate ale acestei patologii26. a sugerat, totuşi, că melatonina este de valoare în tratarea acestei afecţiuni musculo-scheletice cronice.

Douăzeci şi unu de femei (vârsta medie 51 de ani) care au îndeplinit criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) pentru FM primară timp de cel puţin 6 luni înainte de a participa la un studiu pilot necontrolat au fost invitate să ajute la evaluarea efectelor unei capsule de 3 mg de melatonină cu 30 de minute înainte de culcare timp de 1 lună. Din cei 21 de pacienţi care au finalizat studiul, 19 s-au dovedit a avea o reducere semnificativă faţă de valoarea iniţială a numărului de puncte sensibile musculo-scheletice (-28,6%), severitatea durerii (-33,4%) şi tulburări de somn (-67,2%), măsurate prin VAS (P <0,05). Deşi oboseala, depresia şi anxietatea nu au arătat îmbunătăţiri statistice ale VAS, scorurile globale de evaluare a tratamentului global VAS ale medicului şi ale pacientului pentru starea bolii FM (cu 10 reprezentând cel mai slab scor) s-au îmbunătăţit de la 7,6 la 5,7 şi, respectiv, de la 7 la 4,7. Patru pacienţi au prezentat reacţii adverse uşoare şi tranzitorii în timpul studiului, inclusiv tremor, arsuri la stomac, anxietate şi somnolenţă.27

Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 101 pacienţi (6 bărbaţi, 95 femei; 18 până la 65 de ani) cu FM primară confirmată ACR au fost randomizaţi la unul din cele patru grupuri de tratament: (A) 20 mg/zi fluoxetină şi placebo; (B) 5 mg/zi melatonină şi placebo; (C) 20 mg/zi fluoxetină cu 3 mg/zi melatonină; şi (D) 20 mg/zi fluoxetină şi 5 mg/zi melatonină timp de 2 luni. Folosind Chestionarul de impact asupra fibromialgiei (FIQ) pentru a evalua rezultatele clinice, cercetătorii au stabilit că, în comparaţie cu valoarea iniţială, atât fluoxetina, cât şi melatonina ca terapii unice au redus semnificativ

scorurile simptomelor din cadrul grupului cu 21,5% şi, respectiv, 18,9% (P <0,05). Cu toate acestea, acei voluntari care au combinat fluoxetină şi melatonină în doze de 3 şi 5 mg au experimentat reduceri aproape comparabile (28,8% faţă de 28,9%) şi foarte semnificative ale scorurilor lor FIQ (P <0,001). Deşi toate tratamentele au redus scorurile de durere FIQ, a fost interesant de observat că reducerea scorurilor de oboseală în grupurile B, C şi D cu 23,7%, 20,3% şi, respectiv, 34,7%, comparativ cu doar 9,9% în grupul de tratament numai cu fluoxetină. Fluoxetina ca agent unic nu a modificat scorul de odihnă/somn în comparaţie cu îmbunătăţirile semnificative observate în grupurile B, C şi D.28

Sindromul de oboseală cronică

La fel ca FM, sindromul de oboseală cronică (SFC) este asociat cu o serie de simptome, inclusiv oboseală intensă şi invalidantă care nu se ameliorează odată cu odihna.29 Unul dintre factorii care contribuie la oboseală şi tulburări de somn în SFC este perturbarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. sugerând că hormonul nu are nici un rol de jucat în această tulburare.30 Cercetările privind DLMO au concluzionat că un anumit subgrup de pacienţi cu SFC poate răspunde la utilizarea terapeutică a melatoninei. DLMO este un eveniment natural care poate explica sindromul fazei de somn întârziat la 10% dintre persoanele cu insomnie cronică.31

Douăzeci şi nouă de pacienţi (24 de femei, 5 bărbaţi; vârsta medie 33,2 ani) cu CFS au fost rugaţi să ia 5 mg de melatonină la culcare timp de 3 luni. Folosind chestionarul cu lista de verificare a puterii individuale (CIS) pentru a măsura mai multe variabile, autorii au determinat că scorul total (P = 0,006), precum şi subscorurile de oboseală (P = 0,017), concentraţie (P = 0,031), motivaţie (P = 0,010) şi activitate (P = 0,008, 0,010) şi activitate (P = 0,008, 0,008) s-au îmbunătăţit semnificativ după 90 de zile de utilizare. Mai mult, acei pacienţi cu DLMO întârziat (>21,30 ore) global CIS şi subscorurile sale au fost mai bune decât la acei pacienţi cu CFS cu DLMO precoce.32

Copii cu epilepsie

Copii epileptici fără convulsii (n = 31; cu vârsta cuprinsă între 3 şi 12 ani) cu antecedente de convulsii parţiale sau generalizate şi care utilizează 10 mg/kg pe zi de valproat de sodiu au participat la un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 8 săptămâni. Copiii au fost randomizaţi pentru a primi fie comprimate de melatonină (6 mg pentru cei cu vârsta mai mică de 9 ani şi mai puţin de 30 kg greutate corporală sau 9 mg pentru cei peste 9 ani şi peste 30 kg greutate corporală, care urmează să fie luate seara) sau placebo comparabil cu 1 oră înainte de culcare. Obiectivul principal al studiului a fost evaluat folosind chestionarul parental privind comportamentul în somn. Până la încheierea studiului controlat, acei copii care au utilizat melatonină suplimentară au avut o reducere procentuală medie semnificativ mai mare a scorurilor totale de somn (24,4%) comparativ cu placebo (14,4%) (P <0,05). Mai mult, reducerea mediană a scorurilor parasomniei i-a favorizat semnificativ pe cei care au luat melatonină (60%) faţă de placebo (36,4%) (P <0,05). Nu au fost observate efecte adverse în timpul studiului.33

Autism/Sindromul X Fragil

Într-o revizuire recentă şi o meta-analiză, autorii au remarcat că copiii cu TSA nu numai că au o incidenţă mai mare a problemelor asociate somnului, dar că utilizarea melatoninei a condus la îmbunătăţiri semnificative ale duratei somnului şi ale latenţei la debutul somnului în comparaţie cu placebo (P <0,01). Acest model slab de somn poate duce la rândul său la o agravare a simptomelor generale de comportament autist.23

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat, 18 subiecţi (16 băieţi, 2 fete; vârsta medie 6 ani) cu TSA sau sindrom X fragil, sau ambele, şi insomnie au fost randomizaţi pentru a primi 3 mg melatonină sau placebo cu 30 de minute înainte de culcare timp de 14 zile. După 2 săptămâni, subiecţii au fost încrucişaţi, astfel încât grupul activ a primit placebo şi invers. Copiii au fost evaluaţi folosind actigrafie şi jurnale de somn înregistrate de părinţi. După 4 săptămâni şi la 12 din 18 copii care au avut seturi complete de date, autorii au observat că cei care au utilizat melatonină au avut o îmbunătăţire a duratei totale a somnului a nopţii (+21 de minute mai lungă decât placebo; P = 0,02), o reducere a timpului de latenţă a somnului (28 de minute faţă de placebo; P = 0,0001) şi o reducere a timpului de somn cu 42 minute faţă de grupul placebo. (P = 0,02).24a

Copii cu insomnie şi atenţie

Tulburare cu deficit de hiperactivitate

Douăzeci şi şapte de copii (cu vârste între 6 şi 14 ani) diagnosticaţi cu ADHD şi insomnie şi care foloseau medicamente stimulatoare (de exemplu, metilfenidat, dextroamfetamina), au participat la un studiu controlat. Acei subiecţi care nu au răspuns la un regim de igienă de somn de 10 zile au fost randomizaţi să primească 5 mg de melatonină sau placebo cu 20 de minute înainte de culcare timp de 1 lună. Comparativ cu placebo, copiii care au luat melatonină au avut o reducere semnificativă a latenţei de somn, măsurată prin sonlog (46,4 minute faţă de 62,1 minute placebo) şi actigrafie (P <0,01) la încheierea studiului. Evenimentele adverse au fost considerate uşoare de către anchetatori. Tratamentul cu melatonină şi îmbunătăţirea ulterioară a somnului nu au îmbunătăţit, totuşi, simptomele ADHD, aşa cum s-a observat de către Conner's Attention Deficit Scale, scorurile versiunii parentale.34

O sută cinci copii fără medicamente (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani) cu ADHD au fost randomizaţi pentru a primi 3 mg de melatonină sau 6 mg de melatonină dacă greutatea corporală era mai mică de 30 kg sau, respectiv, mai mare de 30 kg, sau placebo la 19:00 timp de 30 de zile. Acei subiecţi care au utilizat melatonină au avut progrese în declanşarea somnului, măsurată prin actigrafie, (26,9 ± 47,8 minute) în comparaţie cu o întârziere (10,5 ± 37,4 minute) în grupul placebo (P <0,0001). În plus, a existat o creştere semnificativă a timpului total de somn (19,8 ± 61,9 minute) faţă de o reducere (13,6 ± 50,6) observată în grupul placebo (P = 0,01). Copiii trataţi cu compusul activ au prezentat un avans în DLMO de 44,4 ± 67,9 minute în comparaţie cu o întârziere la copiii cărora li s-a administrat placebo (P <0,001). Nu au fost observate modificări în comportament şi cogniţie.

Evenimentele adverse nu au fost diferite între grupurile active şi placebo.35 O urmărire pe termen lung de 3,7 ani folosind acelaşi grup de copii (rată de răspuns de 93%) a verificat că utilizarea melatoninei nu a fost asociată cu niciun efect secundar grav, dar nici nu a oferit un tratament permanent pentru insomnie la copiii cu ADHD.36.

Copii cu migrenă/dureri de cap de tip tensional

Durerile de cap şi migrenele sunt două dintre cele mai probabile motive care îi vor face pe copii să se plângă de durere. Prevalenţa anuală a migrenei şi a durerilor de cap de tip tensional poate varia cu o apariţie între 3% până la 11% şi, respectiv, 10% până la 24%37.

Într-un studiu pilot necontrolat, 22 de copii (10 băieţi şi 12 fete; intervalul de vârstă 6 până la 16 ani) cu diverse tipuri de disconfort de lungă durată (medie 40,05 ± 30,2 luni) de tip cefalee (13 migrene recurente/fără aură; 8 cefalee de tip tensiunii cronice) au participat la un studiu cu efect de 12 săptămâni a migrenelor pe cale orală. melatonina. După o perioadă de eliminare de o lună în care a fost întreruptă toată terapia preventivă, copiii au fost rugaţi să ia 3 mg de melatonină la culcare timp de 90 de zile. La încheierea studiului şi conform rezultatelor unui jurnal de cefalee zilnic structurat, frecvenţa (adică numărul de atacuri pe lună) şi durata atacurilor (ore) au scăzut de la 12,3 la 5,7 şi, respectiv, de la 13,5 la 9,7 (P <0,001). În mod pragmatic, şi după cum au remarcat autorii, 14 dintre cei 21 de subiecţi (un copil a oprit melatonina din cauza somnolenţei excesive) au avut o reducere mai mare de 50% a atacurilor de cefalee. În special, patru dintre copii au avut o rezolvare completă a durerilor de cap.38

Dispepsia funcţională

Plenitudinea postprandială şi saţierea precoce, împreună cu durerea epigastrică şi arsurile fără dovezi ale patologiei structurale gastrointestinale superioare la endoscopie sunt semnul distinctiv al criteriilor de diagnosticare Roma III pentru dispepsia funcţională.39 Un grup de cercetători a sugerat că utilizarea melatoninei stimulează enterocitele să producă bicarbonat, care la rândul său poate ajuta la neutralizarea simptomelor gastrice şi, prin urmare, prin studiul clorului de hidrogen40. Şaizeci de pacienţi (18 bărbaţi, 42 femei; cu vârsta cuprinsă între 19 şi 39 de ani) cu un istoric de 3 până la 12 ani de simptome dispeptice non-ulceroase (adică durere epigastrică cronică sau recurentă) au fost randomizaţi pentru a primi 5 mg de melatonină sau placebo seara timp de 3 luni. După 12 săptămâni de tratament şi folosind o scală de 10 puncte (0 = fără simptome; 10 = simptome maxime) pentru evaluarea terapeutică, 17 din 30 (56,6%) pacienţi care au utilizat melatonină s-au rezolvat complet, astfel încât nu au necesitat tratament suplimentar, în timp ce alţi 9 din 30 (30%) pacienţi au prezentat o reducere parţială a simptomelor (ameliorarea dureroasă) (ameliorarea parţială a durerii). <0,01). Deşi patru pacienţi din grupul de tratament activ nu au observat nicio modificare a simptomelor, un procent mai mare de subiecţi (93,3%) care au utilizat placebo nu au observat nicio modificare a stării lor. Autorii au observat că cei care au avut o infecţie anterioară cu Helicobacter pylori au avut mai puţine şanse de a răspunde la tratamentul cu melatonină.40

Sindromul intestinului iritabil

Se estimează că 7% până la 15% din populaţia SUA are sindromul colonului iritabil (IBS), o afecţiune abdominală dureroasă, care este asociată în principal cu diaree şi/sau constipaţie, împreună cu o serie de alte simptome, inclusiv gaze şi balonare.41 Cercetări recente au arătat că excreţia metabolitului urinar al melatoninei a fost semnificativ mai mică decât subiectul de control 6-sulfatoximelatoninei. (P = 0,0004), sugerând că melatonina este implicată în patogeneza IBS prin acţiunea asupra celulelor enterocromafine din tractul gastrointestinal.42

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, 18 pacienţi (12 bărbaţi, 6 femei; cu vârste cuprinse între 18 şi 65 de ani) cu IBS au fost randomizaţi pentru a primi 3 mg de melatonină la culcare sau un placebo potrivit timp de 2 luni. Până la încheierea studiului, acei subiecţi care au luat melatonină au avut o îmbunătăţire cu 45% a scorurilor generale ale simptomelor IBS (adică severitatea şi frecvenţa durerii, balonare) comparativ cu 16,7% la cei care au primit placebo (P <0,05). Mai mult, scorurile simptomelor extracolonice, inclusiv dureri de cap, dureri de spate, dureri de corp, dureri de coapsă şi letargie, au fost semnificativ mai mici în grupul cu melatonină în comparaţie cu valorile pretratament (P <0,001) şi grupul placebo (P <0,05). În general, acei subiecţi care au luat melatonină au înregistrat un scor îmbunătăţit al calităţii vieţii (43,63%), spre deosebire de cei care au primit placebo (14,64%) (P <0,05). Trei subiecţi au prezentat efecte secundare, inclusiv scăderea libidoului şi somnolenţă.43

Boala de reflux gastroesofagian

În 2004, s-a estimat că 20% din populaţia americană are boala de reflux gastroesofagian (GERD), care este responsabilă pentru

milioane de reţete anual.44 Conform mai multor studii, melatonina are valoare terapeutică cu sau fără omeprazol.

În acest studiu, 36 de persoane cu BRGE au fost selectate şi plasate în mod egal în patru grupuri: control; 3 mg melatonină la culcare; 20 mg omeprazol de două ori pe zi; şi 3 mg de melatonină şi 20 mg de omeprazol de două ori pe zi timp de 2 luni. După 8 săptămâni, cei care au folosit singur melatonină au avut o reducere semnificativă a simptomelor GERD, creşterea presiunii sfincterului esofagian inferior (LES) (ton mai bun LES), creşterea gastrinei serice, o reducere a producţiei de acid bazal gastric şi o creştere a melatoninei serice.

niveluri (P <0,05). În schimb, deşi omeprazolul a fost, de asemenea, eficient în reducerea simptomelor GERD (P <0,05), nu a modificat tonul LES într-un mod semnificativ. Combinaţia de melatonină şi omeprazol a avut rezultate similare în grupul cu melatonină unică, dar a avut o reducere mai bună a producţiei de acid bazal şi o creştere a gastrinei serice (P <0,05).45

Persoanele (141 bărbaţi, 210 femei; vârsta medie de 44 de ani) cu cel puţin un episod de arsuri la stomac moderate până la severe în săptămâna anterioară înainte de începerea tratamentului în cadrul unui studiu clinic au fost randomizaţi să primească 6 mg melatonină plus vitamina B6 (25 mg), vitamina B]2 (50 mcg), acid folic (10 mg), tryptomină (10 mg), triptomină betainã (100 mg) sau 1 capsulă (20 mg) omeprazol pe zi, seara, timp de 40 de zile. După 40 de zile, persoanele care au utilizat combinaţia de produse naturale au avut o reducere de 100% a simptomelor, măsurată printr-o scală de severitate de cinci puncte, în comparaţie cu reducerea simptomelor observată (65,7%) în grupul cu omeprazol (P <0,05). Ca o observaţie, acei 34,3% dintre subiecţii care au experimentat o persistenţă a simptomelor lor de BRGE cu utilizarea omeprazolului au avut o rezoluţie completă a simptomelor după 40 de zile cu combinaţia naturală de vitamine, melatonină şi aminoacizi.46

Autorii au sugerat că eficacitatea medicamentelor lor combinate se datorează mai multor factori. Melatonina poate bloca producţia de oxid nitric sintetază, care poate ajuta la scăderea gradului de relaxare a LES. Melatonina stimulează, de asemenea, producţia de bicarbonat, care protejează împotriva acţiunii producţiei de acid gastric. Mai mult, combinaţia de vitamina B6, triptofan şi vitamina B]2 poate reduce durerea gastrointestinală acută datorită inhibării serotoninei a sistemului nociceptiv. Metionina şi betaina pot induce producţia de S-adenosil metionină, care are atât proprietăţi antiinflamatorii, cât şi analgezice.46,47

Cancer

Conform rezultatelor unei revizuiri sistemice, melatonina a scăzut riscul de deces din cauza tumorilor solide la un an.48 Acest lucru a fost susţinut de mai multe articole publicate independent, în primul rând de către unul dintre cercetătorii de prim rang în utilizarea melatoninei şi cancer, profesorul Paolo Lissoni.

Cancer pulmonar metastatic fără celule mici

O sută de pacienţi (59 de bărbaţi, 41 de femei; vârsta medie de 39 până la 81 de ani) cu cancer pulmonar cu celule non-mici metastatic au fost randomizaţi pentru a primi chimioterapie (cisplatină şi etoposidă) la fiecare 21 de zile timp de patru cicluri sau chimioterapie plus 20 mg de melatonină seara. Pacienţii din grupul cu melatonină au continuat să utilizeze melatonină după întreruperea chimioterapiei. Analizând răspunsul clinic după 60 până la 72 de luni de urmărire, autorii au stabilit că cei care au utilizat combinaţia de melatonină şi chimioterapie au avut un răspuns complet şi parţial semnificativ mai bun (35%; 17 din 49 de pacienţi) la tratament faţă de grupul cu chimioterapie (18%; 9 din 51 de pacienţi) (P <0,05). Mai mult, o stare de boală progresivă a fost observată la 20 din 51 de pacienţi din grupul de chimioterapie, în contrast cu 6 din 49 de pacienţi din grupul de chimioterapie/melatonină (P <0,01). Efectele secundare ale chimioterapiei, inclusiv neurotoxicitatea, trombocitopenia, pierderea în greutate de peste 10% şi astenia au fost reduse considerabil în grupul cu melatonină. Rata globală de supravieţuire la 5 ani a fost semnificativ mai mare la cei trataţi concomitent cu melatonină

(P <0,001). Trei dintre cei 49 de pacienţi erau încă în viaţă la 5 ani de la data începerii terapiei în grupul de asociere, comparativ cu niciun pacient din secţiunea de chimioterapie în monoterapie.49

Tumori metastatice solide: cancer pulmonar gastric, colorectal şi fără celule mici

Trei sute şaptezeci de pacienţi cu cancer pulmonar non-mici cu celule metastatice, cancer colorectal sau cancer gastric au fost randomizaţi şi trataţi numai cu chimioterapie adecvată sau chimioterapie plus melatonină 20 mg/zi seara. După 24 de luni, rata de răspuns globală (remisie completă şi parţială) a fost mai mare în grupul cu melatonină şi chimioterapie (68 din 167 de pacienţi; 36%) faţă de chimioterapie în monoterapie (37 din 183 de pacienţi; 20%) (P <0,001). În plus, rata de supravieţuire la 2 ani la cei care au utilizat melatonină adjuvant a fost mai bună (47 din 187 de pacienţi; 25%) faţă de cei care au folosit chimioterapia ca unic tratament (24 din 183 de pacienţi; 13%) (P <0,05).50

Cancerul mamar metastatic

Melatonina poate spori efectele medicamentului tamoxifen conform rezultatelor unui studiu preliminar. Paisprezece femei (cu vârsta cuprinsă între 42 şi 80 de ani) cu cancer de sân metastatic, al căror cancer de sân nu a răspuns la terapia cu tamoxifen (n = 3) sau care au progresat după ce tulburarea lor s-a stabilizat (n = 11) pe tamoxifen, au participat la acest studiu de fază II. După o lună de eliminare a tamoxifenului, pacienţilor li sa administrat 20 mg melatonină seara, cu 1 săptămână înainte de începerea tratamentului cu tamoxifen şi 20 mg la prânz timp de cel puţin 12 luni. Deşi nu a fost observat niciun răspuns complet la terapia combinată la niciunul dintre pacienţi, 28,5% (4 din 14 pacienţi) au obţinut un răspuns parţial. Mai mult, 10 din 14 pacienţi erau încă în viaţă după 1 an. Nivelurile serice ale factorului de creştere asemănător insulinei (IGF-1) au fost reduse ca răspuns la tratament atât la 1 (P <0,05) cât şi la 3 luni (P <0,01). Nivelurile de prolactină au fost, de asemenea, reduse de la 25 ± 3 ng/mL1 la 13 ± 2 ng/mL-1 după 12 săptămâni (P <0,05). Nu a fost observată nicio toxicitate.51

Cancerul de prostată metastatic

Paisprezece bărbaţi (vârsta medie de 71,5 ani) cu cancer de prostată metastatic (grade tumorale G2 [n = 9] şi G3 [n = 5], ale căror scoruri pentru antigenul prostatic specific [PSA] s-au înrăutăţit utilizând o combinaţie de triptorelină [3,75 mg intramuscular la 28 de zile] şi flutamidă au participat la această clinică numai pe gură deschisă [750 mg/zi] pe lună [75] proces. După o perioadă de eliminare de 30 de zile în care nu a fost administrată triptorelină, pacienţilor li s-a cerut să înceapă 20 mg melatonină noaptea cu 7 zile înainte de a începe injecţiile lunare cu medicamentul analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH). După 90 de zile, 8 din 14 pacienţi au avut o reducere mai mare de 50% a scorurilor lor PSA în comparaţie cu valorile pretratament. În plus, concentraţiile plasmatice medii de PSA au fost reduse de la o valoare pretratament de 421 ± 118 ng/mL la 108 ng/mL (P <0,05) după 3 luni de melatonină şi triptorelină. Valorile serice de IGF-1 şi

prolactină au fost semnificativ reduse la pacienţii care au utilizat combinaţia celor două medicamente (P <0,05).52

Neuropatie legată de taxan

Deşi cele două tipuri de taxani (paclitaxel şi docetaxel) sunt utilizate pe scară largă în oncologie, ei au mai multe efecte secundare, inclusiv neuropatie.53 Un studiu recent a sugerat că melatonina ar putea ajuta în această problemă. În acest studiu pilot deschis de fază II, 22 de femei cu cancer de sân (cu vârsta de 33 până la 68 de ani) care au fost supuse chimioterapiei cu taxani au fost instruite să ia 21 mg de melatonină la culcare timp de până la 6 luni. Folosind scala Institutului Naţional de Cancer-Centrul de Tratament al Cancerului pentru neuropatie, autorii au remarcat că, „în studiul nostru, pacienţii care au primit melatonină în timpul chimioterapiei cu taxani au avut o incidenţă redusă a neuropatiei de toate gradele (46%), comparativ cu martorii istorici (aproximativ 60%)". Cincizeci şi cinci la sută dintre pacienţi (n = 11) nu au raportat nicio neuropatie (gradul zero). Evenimentele adverse au inclus greaţă, vărsături şi oboseală. Niciunul dintre pacienţi nu a raportat vreo incidenţă a sedării în timpul zilei.54

Caşexia

Pierderea progresivă în greutate, anorexia şi reducerea masei celulare a corpului sunt semne distinctive ale caşexiei legate de cancer.55 Factorul de necroză tumorală citokină-alfa (TNF-a) joacă un rol în caşexia cancerului conform concluziilor unui studiu. Pacienţii (56 de bărbaţi, 30 de femei; 39 până la 76 de ani) cu tumori solide netratabile (de exemplu, cancer de sân, colorectal, gastric, pulmonar fără celule mici, etc.) şi metastaze în diferite locuri au fost stratificaţi în funcţie de tipul tumorii şi randomizaţi fie la îngrijire standard (antiinflamatoare nesteroidiene şi opioide pentru durere) fie la îngrijire standard (20 mg la cel puţin 30 mg pentru durere). Autorii au observat că la sfârşitul celor 16 săptămâni, scăderea în greutate mai mare de 10% a avut loc la 32% dintre pacienţii trataţi cu îngrijire convenţională faţă de doar 4% dintre pacienţii trataţi cu melatonină şi îngrijire convenţională (P <0,01). Concomitent cu reducerea mai scăzută a pierderii în greutate, valorile serice ale TNF-a au fost, de asemenea, semnificativ mai mici la pacienţii care au utilizat îngrijirea standard şi melatonină, comparativ cu grupul de îngrijire standard în monoterapie (P <0,01).56

Fertilitate

Se estimează că aproximativ 6,1 milioane de femei din Statele Unite cu vârste cuprinse între 15 şi 44 de ani au dificultăţi fie să rămână însărcinate, fie să rămână însărcinate. Deoarece rata de succes cu fertilizările in vitro (FIV) şi sarcinile ulterioare poate varia57, cercetătorii au luat în considerare alte opţiuni, inclusiv melatonina. O sută cincisprezece femei (24 până la 45 de ani) care nu au rămas însărcinate folosind fertilizarea in vitro au fost împărţite în două grupuri şi au primit 3 mg de melatonină la ora 22:00 din a cincea zi a ciclului menstrual anterior până în ziua preluării ovocitelor. Cei care au utilizat melatonina în combinaţie cu a doua FIV au avut o rată de fertilizare mai mare (50,0 ± 38,0%; P <0,01)

comparativ cu primul studiu FIV (20,2 ± 19,0%), fiind raportat un număr mai mare de sarcini (19,6%; 11 din 56 de pacienţi). În schimb, utilizatorii non-melatonină nu au avut nicio îmbunătăţire a ratelor de fertilizare (20,9 ± 16,5% prima FIV faţă de 22,8 ± 19,0% a doua FIV), rezultând un număr mai mic de sarcini de succes (10,2%; 6 din 59 de pacienţi) în timpul celui de-al doilea studiu FIV-ET. Diferenţa dintre ratele de sarcină ale celor două grupuri nu a fost semnificativă statistic. Într-o analiză suplimentară a 54 de femei infertile, s-a determinat de către autori că 3 mg de melatonină la ora 22:00 sau 200 mg de vitamina E (administrate din a cincea zi a ciclului menstrual anterior până la recuperarea ovocitelor) de trei ori pe zi au scăzut semnificativ stresul oxidativ intrafolicular prin scăderea concentraţiei G în primul ciclu IV-OH. <0,05).58

Patruzeci şi şase de femei infertile (cu vârsta de 38 până la 42 de ani) care nu concepuseră anterior utilizând FIV au fost recrutate pentru a primi 2 g de mioinozitol plus 200 mg de acid folic dimineaţa şi ultima combinaţie seara plus 3 mg de melatonină zilnic timp de 90 de zile. După 3 luni de utilizare a tratamentului, a fost instituit un al doilea ciclu de FIV, rezultând o îmbunătăţire semnificativă a numărului de embrioni (0,48 ± 0,51 vs 0,80 ± 0,69; P = 0,01) şi a calităţii embrionilor transferaţi (0,13 ± 0,48 vs = 0,35; ± P = 0,35). Rata de implantare în timpul celui de-al doilea ciclu de FIV a fost de 22,8% comparativ cu 0% în ciclul iniţial de FIV, rezultând 13 sarcini. Patru dintre cele treisprezece sarcini nu au avut succes şi au fost avortate spontan.59

Depresie

Deşi 6 mg de melatonină timp de 4 săptămâni nu au arătat o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor tulburării depresive majore, unele persoane pot beneficia de utilizarea melatoninei, cum ar fi cele cu depresie şi sindromul fazei de somn întârziat şi femeile în perioada perimenopauzei sau menopauzei.60

Depresie şi Sindromul Fazei de Somn Întârziat

Într-un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo, 13 bărbaţi (vârsta

± 14 ani) şi 7 femei (în vârstă de 30,8 ± 12,4 ani) cu sindromul fazei de somn întârziat stabilit au fost împărţite în grupuri: cele cu (grupul I; n = 8; trei bărbaţi şi cinci femei) sau fără depresie (grupul II; n = 12; patru femei şi opt bărbaţi) pe baza unei evaluări clinice şi a rezultatelor Studiilor Scamiologice ale Centrului pentru Depresie şi Depresie Hamilton (CES-D) Scară (HDRS). Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu fie la 5 mg de melatonină, fie la placebo şi li s-a cerut să consume medicamentul între orele 19:00 şi 21:00 timp de 4 săptămâni, urmate de o curăţare de 1 săptămână înainte de trecerea tratamentului timp de încă 4 săptămâni. Cei din grupul I au avut o reducere semnificativă a scorurilor lor HDRS şi CES-D în comparaţie cu placebo (P <0,05). În plus, conform rezultatelor polisomnografice, latenţa la apariţia somnului a fost redusă în ambele grupuri I şi II în comparaţie cu măsurile placebo şi iniţiale (P = 0,03).61

Depresia în menopauză/perimenopauză

Femeile cu perimenopauză (n = 36), premenopauză (n = 25) şi postmenopauză (n = 18), cu vârsta cuprinsă între 42 şi 62 de ani, au fost împărţite în două grupe de vârstă (42 până la 49 de ani şi 50 până la 62 de ani) şi au primit fie 3 mg de melatonină sintetică, fie placebo, la ora 13:00: 10:00: 6 luni. Subiecţii au fost evaluaţi pentru melatonina salivară şi nivelurile serice ale mai multor hormoni, inclusiv hormonul de stimulare a tiroidei (TSH), T3, T4, hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculostimulant (FSH), prolactină, estronă, estradiol şi progesteron la timpul 0, 3 şi 6 luni. După 6 luni de tratament, utilizarea melatoninei a crescut semnificativ T3 şi T4 (P <0,0001) comparativ cu timpul 0. Grupul placebo a avut, de asemenea, creşteri ale T3 după 3 luni (P <0,05), dar nu la 6 luni. TSH nu a fost afectat de niciun grup de tratament. Utilizarea melatoninei a redus, de asemenea, nivelurile plasmatice de LH la grupul mai tânăr de femei (28,6%), dar nu şi la grupul în vârstă (P <0,05). Nivelurile de FSH au fost, de asemenea, semnificativ reduse, în special la femeile cu niveluri bazale scăzute de melatonină (P <0,05). Spre deosebire de placebo, femeile care au luat melatonină au avut o îmbunătăţire a stării lor de dispoziţie, doar 6,7% din grupul activ raportând depresie de dimineaţă, comparativ cu 21% dintre utilizatorii placebo (P <0,05).62

Boala Alzheimer

Demenţa Alzheimer (AD) este o preocupare tot mai mare atât în Statele Unite, cât şi în întreaga comunitate globală. Se estimează că în 2001 existau 24,3 milioane de oameni cu demenţă în întreaga lume şi că această cifră va creşte la 81,1 milioane până în anul 2040.63 În mod similar, în America, se aşteaptă ca AD să crească până la aproximativ 13 milioane până în anul 20 5 0,64 În plus faţă de deteriorarea funcţiei memoriei şi a funcţiei de memorie şi a sindromului nocturn, sindromul de zi sau apus obişnuit găsită la 2,4% până la 25% dintre cei diagnosticaţi cu AD.65 Apusul soarelui poate apărea de obicei între orele 15:00 şi 19:00 şi este asociat cu un grad crescut de agitaţie, iritaţie şi confuzie.66 Deoarece această problemă poate provoca o suferinţă mare atât pentru îngrijitori, cât şi pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, câţiva cercetători au remarcat că apusul soarelui este asociat bine cu tulburările de apus şi deficienţa ritmului circadian. la melatonină.67

Fenomenul apusului în boala Alzheimer

Într-un studiu retrospectiv, 14 pacienţi (8 femei, 6 bărbaţi; vârsta medie 72 de ani) diagnosticaţi cu AD au primit 9 mg melatonină zilnic la culcare, timp de 22 până la 35 de luni. Cercetătorii au ajuns la concluzia că, deşi utilizarea melatoninei le-a îmbunătăţit semnificativ calitatea somnului (P = 0,001), niciunul dintre ceilalţi parametri ai testului neuropsihiatric (adică Functional Assessment Staging [FAST] sau Scala de evaluare a bolii Alzheimer [ADAS]) nu a arătat vreo diferenţă între evaluarea iniţială şi cea finală. Cu toate acestea, starea apusului nu a mai fost detectabilă clinic la 12 din 14 pacienţi. Mai mult, utilizatorii de melatonină nu au prezentat deteriorarea tipică cognitivă şi comportamentală observată în mod normal la aceşti pacienţi pe o perioadă de la 1 la

evoluţia anului a demenţei. Nu au fost observate efecte secundare.68

Mai mult, într-un studiu pilot preliminar, 11 participanţi la azilul de bătrâni (8 femei, 3 bărbaţi; 79 până la 82 de ani) cu demenţă au primit un comprimat de 3 mg de melatonină seara, timp de 3 săptămâni. Folosind chestionarul Nurses Ratings of Sleep Patterns ca instrument de evaluare, somnolenţa în timpul zilei (cât timp şi cât de des au dormit rezidenţii) a fost semnificativ redusă (P = 0,0245 şi P = 0,0105), dar nu s-au observat modificări în orele de seară sau de noapte. Frecvenţa agitaţiei, aşa cum este înregistrată de Cohen-Mansfield Agitation Inventory, a fost redusă semnificativ la cinci subiecţi (P = 0,05), în special în timpul serii, când apusul soarelui este cel mai răspândit.69

Demenţa Alzheimer

În acest studiu controlat randomizat, 20 de pacienţi cu AD confirmată (3 bărbaţi, 17 femei; 67 până la 90 de ani) au fost randomizaţi să primească fie 3 mg de melatonină, fie placebo la 20:30 zilnic, timp de 1 lună. La cei care utilizează melatonină, datele actigrafice au demonstrat că utilizatorii de melatonină au avut o creştere a timpului mediu de somn de seară (33,2 ± 37,6%), comparativ cu o reducere a utilizatorilor placebo (0,2 ± 13,7%) (P = 0,017). În mod similar, a existat o reducere a numărului de activităţi pe timp de noapte în grupul activ (-44,9 ± 21,9%) în comparaţie cu creşterea (29,8 ± 77%) observată cu utilizarea placebo (P = 0,014). Nu a existat nicio schimbare în somnul sau activitatea în timpul zilei între cele două grupuri. Cei care utilizează melatonină au avut, de asemenea, un scor ADAS de cogniţie şi non-cogniţie îmbunătăţit semnificativ (-4,3 ± 3,6 şi -4,1 ± 2,2) faţă de placebo (-0,3 ± 3,7 şi respectiv -0,8 ± 1,0), respectiv (P = 0,017 şi P = 70).

Durere de cap

Migrenă

Persoanele cu migrene cronice au niveluri scăzute ale 6-sulfatoximelatoninei urinare, susţinând rolul melatoninei în patofiziologia migrenei. Într-un studiu deschis, 34 de pacienţi (29 bărbaţi, 5 femei) cu migrene episodice au primit 3 mg de melatonină cu 30 de minute înainte de culcare timp de 3 luni. În comparaţie cu valoarea iniţială şi după 12 săptămâni de terapie, utilizarea melatoninei a scăzut frecvenţa, intensitatea şi durata durerilor de cap (P <0,001). Rezolvarea completă a migrenei a fost observată la 25% dintre pacienţi. Utilizarea medicamentelor (adică, analgezice şi triptan) pentru tratamentul migrenei a fost, de asemenea, redusă (P <0,001).71

Cefalee în cluster

Douăzeci de pacienţi cu dureri de cap în grup (2 cronice; 18 episodice) (15 bărbaţi, 5 femei; 30 până la 40 de ani) care au îndeplinit criteriile Societăţii Internaţionale de Cefalee (IHS) au fost invitaţi să participe la acest studiu. După o perioadă de eliminare de 1 săptămână în care tratamentul profilactic a fost oprit, pacienţii au fost randomizaţi să primească 10 mg de melatonină seara sau placebo timp de 14 zile. Cei care au folosit melatonina au avut o reducere semnificativă a atacurilor zilnice, de la 3,31 la 1,51, până la sfârşitul săptămânii 2 (P <0,03). S-a observat, de asemenea, o scădere a utilizării zilnice de analgezice de către grupul cu melatonină, dar aceasta nu a fost semnificativă statistic (P <0,06). În plus, şi spre

deosebire de placebo, frecvența durerilor de cap a fost redusă atât în prima (P <0,03) cât și în a doua săptămână de tratament cu melatonină (P = 0,01). Cu toate acestea, cei doi pacienți cu cefalee cronică în grup nu au răspuns la utilizarea melatoninei. Autorii au speculat că melatonina ar putea acționa prin modularea receptorilor 5HT2, să inhibe sinteza prostaglandinei E2 sau să crească nivelul pragului de activare al căilor durerii acidului aminobutiric.72

Tinitus

Percepția unui țiuit sau un vuiet sau un zumzăit în urechi fără nicio stimulare acustică este cunoscută sub numele de tinitus.73 Cercetătorii au speculat că melatonina ar putea ajuta la reducerea simptomelor tinitusului prin reducerea presiunii labirintului.74 Pe baza rapoartelor de caz în care melatonina utilizează pacienți medicali ameliorați simptomatic pe un grup de pacienți care au îmbarcat tinnitu. Studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo, la 30 de pacienți (15 bărbați, 8 femei; vârsta medie 64,4 ani) cu această afecțiune. Pacienții au fost randomizați fie la 3 mg de melatonină cu 1 până la 2 ore înainte de culcare sau placebo timp de 30 de zile. După o

spălarea zilei, pacienții au fost încrucișați pentru încă 30 de zile. Dintre cei 23 de pacienți care au finalizat studiul, nu a existat nicio diferență statistică între grupurile active și placebo în ceea ce privește scorurile Inventarului de Handicap Tinitus (THI). Cu toate acestea, acei utilizatori de melatonină (n = 9) cu un scor THI inițial pretratament de

și care au raportat o îmbunătățire generală a simptomelor lor au avut scoruri semnificativ mai mari decât media pretratament (25,1) în comparație cu utilizatorii de melatonină (n = 14) care nu au răspuns la terapie (P = 0,02). Acest lucru sugerează că pacienții cu scoruri THI inițiale mai mari au șanse mai mari de a răspunde la utilizarea melatoninei. În plus, 7 din 15 pacienți care au raportat dificultăți de a adormi ca urmare a simptomelor de tinitus au putut adormi mai ușor, spre deosebire de doar 3 din 15 pacienți din grupul placebo (P = 0,04). Visele urâte au fost observate ca efect secundar la 17% atât din utilizatorii activi, cât și din cei placebo.75

Un studiu controlat mai recent care a implicat 102 subiecți cu tinitus a determinat că numai combinația de 3 mg melatonină seara cu un sulodexid (250 mg de două ori pe zi timp de 40 de zile; apoi 250 mg/zi timp de încă 40 de zile) le-a îmbunătățit semnificativ simptomele, măsurate prin scorurile THI și evaluarea acufenonometrică în comparație cu metrica76.

Sevraj de nicotină

În ciuda faptului că fumatul este puternic asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare, mulți indivizi continuă să fumeze.77 Unul dintre factorii care contribuie la angajarea în renunțarea la fumat este simptomele asociate cu sevrajul acut de nicotină. Într-un studiu, 12 subiecți (19 până la 53 de ani) care au fumat în medie timp de 3 până la 27 de ani au primit 0,3 mg de melatonină sau placebo la ora 23:30 în a doua noapte a experimentului, la 3,5 ore după retragerea nicotinei. Cei care au folosit melatonină au avut reduceri semnificative ale

scorurilor de autoevaluare VAS pentru anxietate (P <0,01), iritabilitate (P = 0,001), furie (P <0,05) şi pofta de ţigări (P <0,005) în comparaţie cu placebo.78

P DOZARE

Melatonina a fost utilizată într-o varietate de doze diferite, aşa cum este descris în secţiunea Aplicaţii clinice. Pentru utilizarea sa cea mai populară pentru a îmbunătăţi calitatea somnului, doza tipică este de 3 mg treizeci până la patruzeci şi cinci de minute înainte de culcare. Intervalele de dozare pentru aplicațiile clinice sunt prezentate în Tabelul 103-1. În general, utilizaţi acelaşi nivel de dozare utilizat în studiile clinice pozitive pentru aplicaţia specifică.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Efectele secundare frecvente ale consumului de melatonine în doze mari includ dureri de cap, ameţeli, greaţă şi somnolenţă.79 Un autor observă că „... în ciuda rolului bine-cunoscut al melatoninei în reglarea reproducerii la speciile fotoperiodice, pare puţin probabil ca ingestia cronică de melatonină moderată să aibă un impact profund în dozele umane, fără a avea o funcție reproductivă profundă, fără a avea efecte clinice80. de siguranţă, melatonina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii şi alăptării. Un studiu efectuat la femei a observat că dozele mari de melatonină (300 mg/zi timp de 4 luni) ar putea reduce semnificativ nivelurile medii de LH, spre deosebire de martorii nemedicaţi (P <0,001) (vezi Tabelul 103-1).81

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deşi melatonina în general are un record de siguranţă excelent, medicii ar trebui să cunoască mai multe interacţiuni medicamentoase, în special zolpidem şi melatonina.

Zolpidem

Într-un studiu controlat, 16 subiecţi sănătoşi (12 bărbaţi, 4 femei; vârsta medie 59,4 ani) au fost randomizaţi pentru a primi placebo, 2 mg melatonină cu eliberare prelungită, 10 mg zolpidem sau ambele medicamente active timp de 2 zile seara (20:00) cu o perioadă de spălare de 2 până la 10 zile între tratamente. Funcțiile psihomotorii (adică timpul de reacție, vigilenţă), memoria, dexteritatea, sedarea şi conducerea simulată a maşinii au fost evaluate la 1 până la 4 ore, a doua zi dimineaţă după administrarea medicamentului. Rezultatele au demonstrat că, în comparaţie cu placebo, melatonina PR în sine nu a afectat niciuna dintre variabilele testate. Cu toate acestea, utilizarea zolpidemului şi a zolpidemului cu melatonină PR a afectat semnificativ memoria şi performanţa psihomotorie la 1 până la 4 ore după administrare. Într-o sarcină de conducere simulată, numărul de coliziuni a crescut semnificativ la intervalul de la 1 până la 4 ore cu 1,4 şi 2,8 în grupurile cu zolpidem (P <0,05) şi, respectiv, zolpidem-PR melatonină (P <0,001), comparativ cu placebo. Anchetatorii nu au observat modificări în dimineaţa următoare, cu excepţia faptului că scăderea memoriei a fost încă evidentă cu zolpidem.82

S-au utilizat 50 mg de fluvoxamină împreună cu 5 mg de melatonină, în medie, a existat o creştere de şaptesprezece ori (P <0,05) a zonei sub curba concentraţie-timp (ASC) şi o concentraţie maximă seric (Cmax) de 12 ori mai mare (P <0,01) a melatoninei. Timpul de înjumătăţire prin eliminare nu a fost afectat semnificativ.83

Fluoxetină

Melatonina a fost utilizată împreună cu fluoxetina pentru a reduce incidenţa dischineziei. Într-un raport de caz, un bărbat de 23 de ani cu tulburare obsesiv-compulsivă şi depresie majoră a dezvoltat dischinezie la umăr şi gât după ce a luat 60 mg fluoxetină timp de 4 luni. Pentru că pacientul şi medicii nu au vrut să oprească medicaţia, care se dovedise utilă din punct de vedere clinic, au adăugat 6 mg de melatonină de două ori pe zi. În 2 săptămâni, dischinezia s-a rezolvat. Secundar de a experimenta somnolenţă în timpul zilei, pacientul a întrerupt melatonina cu reapariţia şi agravarea discineziei. Reluarea melatoninei 6 mg noaptea a rezolvat din nou problema în 2 săptămâni de la debut. Autorii au remarcat că efectele antioxidante ale melatoninei ar putea ajuta la eliminarea radicalilor liberi toxici care pot declanşa diskinezia.84

Cofeină

Aportul de cofeină poate afecta biodisponibilitatea melatoninei, care se datorează probabil inhibării activităţii CYP1A2. La 12 voluntari sănătoşi, când s-au administrat concomitent 600 mg de cofeină cu 6 mg de melatonină, Cmax şi ASC ale melatoninei au crescut în medie cu 142% (P = 0,001) şi, respectiv, 120% (P <0,001). Efectul inhibitor al cofeinei a fost mai pronunţat la nefumători şi la persoanele cu genotipul *1F/*1F.85

CYP1A

Deoarece melatonina este metabolizată de CYP1A in vitro, pot apărea o serie de interacţiuni medicamentoase potenţiale, inclusiv administrarea concomitentă de acetaminofen, omeprazol, teofilină, warfarină şi estradiol. Medicii trebuie să fie precauţi atunci când administrează melatonina şi medicamentele pe bază de prescripţie medicală metabolizate de CYP1A.86

Progesteron

La femei, 300 mg melatonină şi 75 mg melatonină combinate cu 0,3 mg de progesteron sintetic noretisteron au determinat o scădere semnificativă a nivelurilor de LH, estradiol şi progesteron în comparaţie cu un grup de control nemedicamentat în prima şi a patra luni de investigaţie (P <0,05). Acest lucru sugerează cu tărie că melatonina şi progesteronul au un efect aditiv şi nu ar trebui să fie utilizate de femeile care iau progesteron.87

Fluvoxamină

Biodisponibilitatea melatoninei este crescută prin administrarea concomitentă a inhibitorului selectiv al recaptării serotoninei fluvoxamină. Când

TABEL 103-1 Domenii de doză

ADHD, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie; TSA, tulburare din spectrul autist; CFS, sindromul de oboseală cronică; GERD, boala de reflux gastroesofagian; IBS, sindromul colonului iritabil; FIV, fertilizare in vitro; TID, de trei ori pe zi.

REFERINȚE

Rios ERV, Venancio ET, Rocha NFM şi colab. Melatonina: aspecte farmacologice şi tendinţe clinice. Int J Neurosci. 2010;120:583-590.

Srinivasan V, Trahkt SR, Spence DW şi colab. Melatonina şi medicamentele melatonergice asupra somnului: posibile mecanisme de acţiune. Int

J Neurosci. 2009;119:821-846.

Dubocovich ML, Markowska M. Receptorii funcţionali MT1 şi MT2 la mamifere. Endocrin. 2005;27:101-110.

Dubocovich ML. Receptorii melatoninei: rol în reglarea somnului şi a ritmului circadian. Sleep Med. 2007;8(suppl 3):34-42.

Doyen C, Mighiu D, Kaye K, et al. Melatonina la copiii cu tulburări de spectru autist: date recente şi practice. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2011;20:231-239.

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Tratament cu melatonina pentru insomnia legata de varsta. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4727-4730.

DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. Biodisponibilitatea absolută a melatoninei orale. J Clin Pharmacol.

2000;40:781-784.

Fourtillan JB, Brisson AM, Gobin P, şi colab. Biodisponibilitatea melatoninei la om după administrarea în timpul zilei a melatoninei D(7). Biopharm Drug Dispos. 2000;21:15-22.

Agenţia Europeană pentru Medicamente, „Circadin”, http://www.ema.europa.eu/ema/index. jsp?curl=pages/medicines/human/ medicines/000695/human_med_000701. jsp&murl=meniuri/medicamente/medicamente. jsp. Accesat 29.08.2011.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonină pentru prevenirea şi tratamentul jet lag-ului. Cochrane Database Sys Rev. 2002; 2: CD001520.

Petrie K, Conaglen JV, Thompson L şi colab. Efectul melatoninei asupra jet lag-ului după zboruri pe distanţe lungi. BMJ. 1989;298:705-707.

Sac RL. Diferenţa de fus orar. N Engl J Med. 2010;362:440-447.

Somnul insuficient este o epidemie de sănătate publică. http://www.cdc.gov/Features/dsSleep. Accesat 16 februarie 2011.

Pandi-Perumal SR, Verster JC, Kayumov L, et al. Tulburări de somn, somnolenţă şi siguranţă în trafic: o ameninţare pentru sănătatea publică. Braz J Med Biol Res. 2006;39: 863-871.

Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ şi colab. Efecte de inducere a somnului ale dozelor mici de melatonină ingerate seara. Clin Pharmacol Therap. 1995;57:552-558.

Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Tulburări de somn la adultul în vârstă-o mini-recenzie. Gerontologie. 2010;56:181-189.

Fetveit A. Insomnia tardivă: o revizuire. Geriatr Gerontol Int. 2009;9: 220-234.

Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, et al. Melatonina şi somnul la populaţia în vârstă. Exp Gerontol. 2005;40: 911-925.

Wade A, Ford I, Crawford G, et al. Eficacitatea melatoninei cu eliberare prelungită la pacienţii cu insomnie cu vârsta cuprinsă între 55 şi 80 de ani: calitatea somnului şi rezultatele vigilenţei în ziua următoare. Curr Med Res Opinie. 2007;23:2597-2605.

Lemoine P, Nir T, Laudon M, et al. Melatonina cu eliberare prelungită îmbunătăţeşte calitatea somnului şi vigilenţa dimineţii la pacienţii cu insomnie cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu are efecte de sevraj. J Sleep Res. 2007;16:372-380.

Rondanelli M, Opizzi A, Montefarrario F, et al. Efectul melatoninei, magneziului şi zincului asupra insomniei primare la rezidenţii unei unităţi de îngrijire pe termen lung din Italia: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Geriatr Soc. 2011;59:82-90.

Dolev Z. Seria de cazuri de femei în perimenopauză cu insomnie tratate cu mirtazapină urmată de monoterapie suplimentară cu melatonină cu eliberare prelungită. Sănătatea mentală a femeilor Arch. 2011; 14:269-273.

Rossingol DA, Frye RE. Melatonina în tulburările din spectrul autist: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Dev Med Child Neurol. 2011;53:782-792.

Smits MG, Van Stel HF, van der Heijden K şi colab. Melatonina îmbunătăţeşte starea de sănătate şi somnul la copiii cu insomnie cronică idiopatică cu debut de somn: un studiu randomizat controlat cu placebo. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2003 noiembrie;42(11): 1286-93.

24a. Wirojanan J, Jacquement S, Diaz R, et al. Eficacitatea melatoninei pentru problemele de somn la copiii cu autism, sindrom X fragil sau autism şi sindrom X fragil. J Clin Sleep Med. 2009;5:145-150.

McCarberg BH. Prezentare clinică a fibromialgiei. Am J Therap. 2011.

Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, et al. Efectele analgezice ale melatoninei: o revizuire a dovezilor actuale din studii experimentale şi clinice.

J Pineal Res. 2011;51(3):270-277.

Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. Efectul melatoninei la pacienţii cu fibromialgie: un studiu pilot. Clin Rheumatol. 2000;19:9-13.

Hussain SAR, Al-Khalifa II, Jasim NA, et al. Utilizarea adjuvantă a melatoninei pentru tratamentul fibromialgiei. J Pineal Res. 2011;50:267-271.

Avellaneda FA, Perez Martin A, Izquierdo MM, et al. Sindromul de oboseală cronică: etiologie, diagnostic şi tratament. BMC Psihiatrie. 2009;9(suppl 1):S1.

Cleare AJ. Neuroendocrinologia sindromului de oboseală cronică. Endocr Rev. 2003;24:236-252.

Rahman SA, Kayumov L, Tchmoutina EA, et al. Eficacitatea clinică a testării declanşării melatoninei în lumină slabă în diagnosticarea sindromului întârziat al fazei de somn. Sleep Med. 2009;10:549-555.

Van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, et al. Influenţa melatoninei asupra severităţii oboselii la pacienţii cu sindrom de oboseală cronică şi secreţie tardivă de melatonină. Eur J Neurol. 2006;13:55-60.

Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonina îmbunătăţeşte comportamentul de somn la copiii cu epilepsie: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Child Neurol. 2005;20:112-115.

Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, et al. Igiena somnului şi tratament cu melatonină pentru copiii şi adolescenţii cu ADHD şi insomnie iniţială. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2006;45:512-519.

Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW şi colab. Efectul melatoninei asupra somnului, comportamentului şi cogniţiei în ADHD şi insomnia cronică de somn. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2007;46:233-241.

Hoebert M, Van der Heijden KB, Van Geijiswijk KB, et al. Urmărirea pe termen lung a tratamentului cu melatonină la copiii cu ADHD şi insomnie cronică de somn. J Pineal Res. 2009;47:1-7.

Kernick D, Reinhold D, Campbell JL. Impactul durerilor de cap asupra tinerilor dintr-o populaţie şcolară. Br J Gen Pract. 2009;59:678-681.

Milano S, Parisi P, Pellicia A, et al. Melatonina pentru prevenirea migrenei sau a durerilor de cap de tip tensional la copii. Neurol Sci. 2008;29:285-287.

Loyd RA, McClellan DA. Actualizare privind evaluarea şi managementul dispepsiei funcţionale. Sunt un medic de familie. 2011;83:547-552.

Klupinska G, Poplawski T, Drzewoski J, et al. Efectul terapeutic al melatoninei la pacienţii cu dispepsie funcţională. J Clin Gastroenterol. 2007;41:270-274.

Khan S, Chang L. Diagnosticul şi managementul IBS. Nature Rev: Gastroenterol Hepatol. 2010;7:565-581.

Radwan P, Skrzydlo-Radomanska B, Radwan-Kwiatek K, şi colab. Este melatonina implicată în sindromul colonului iritabil? J Physiol Pharmacol. 2009;60(suppl 3):67-70.

Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. Un studiu preliminar al melatoninei în sindromul colonului iritabil. J Clin Gastroenterol. 2007;41:29-32.

Statistici privind bolile digestive pentru Statele Unite http://digestive.niddk.nih. gov/statistics/statistics.htm. Accesat 2/2/12.

Kandil TS, Mousa AA, El-Gendy AA,

et al. Efectul terapeutic potenţial al melatoninei în boala de reflux gastro-esofagian. BMC Gastroenterol. 2010;10: 7-16.

De Souza Pereira R. Regresia simptomelor bolii de reflux gastroesofagian folosind suplimente alimentare cu melatonină, vitamine şi aminoacizi: comparaţie cu omeprazol.

J Pineal Res. 2006;41:195-200.

De Oliveira Torres JDF, de Souza Pereira R. Care este cea mai bună alegere pentru tulburările gastroesofagiene: melatonină sau inhibitori ai pompei de protoni? World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2010;1: 102-106.

Mills E, Wu P, Seely D şi colab. Melatonina în tratamentul cancerului: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate şi a meta-analizei. J Pineal Res. 2005; 39:360-366.

Lissoni P, Chilelli M, Villa S, et al. Cinci ani la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule non-mici metastatice trataţi numai cu chimioterapie sau chimioterapie şi melatonină: un studiu randomizat. J Pineal Res. 2003;35:12-15.

Lissoni P. Biochimioterapia cu chimioterapii standard plus melatonina hormonului pineal în tratamentul neoplasmelor solide avansate. Calea Biologie. 2007;55:201-204.

Lissoni P, Barni S, Meregalli S, et al. Modularea terapiei endocrine a cancerului de către melatonină: un studiu de fază II cu tamoxifen plus melatonină la pacienţii cu cancer de sân metastatic care progresează numai cu tamoxifen. Br J Cancer. 1995;71:854-856.

Lissoni P, Cazzaniga M, Tancini G, et al. Inversarea rezistenţei clinice la analogul LHRH în cancerul de prostată metastatic de către hormonul pineal melatonina: eficacitatea analogului LHRH plus melatonina la pacienţii care progresează numai cu analogul LHRH. Eur Urol. 1997;31:178-181.

Hagiwara H, Sunada Y. Mecanism of taxane neurotoxicity. Cancer mamar. 2004;11:82-85.

Nahleh Z, Pruemer J, Lafollette J, şi colab. Melatonina, un rol promiţător în neuropatia legată de taxani. Clin Med Perspective: Oncol. 2010;4:35-41.

Kern KA, Norton JA. Caşexia cancerului. J Parenter Enteral Nutr. 1988;12: 286-298.

Lissoni P, Paolorossi F, Tancrini G, et al. Există un rol pentru melatonina în tratamentul caşexiei neoplazice? Eur J Cancer. 1996;32A:1340-1343.

Fişă informativă despre infertilitate. http://www.womens health.gov/faq/infertility.cfm. Accesat 2/2/12.

Tamura H, Takasaki A, Miwa I, et al. Stresul oxidativ afectează calitatea ovocitelor, iar melatonina protejează de deteriorarea radicalilor liberi şi îmbunătăţeşte rata de fertilizare.

J Pineal Res. 2008;44:280-287.

Unfer V, Raffone E, Rizzo P, et al. Efectul unei suplimente cu mio-inozitol plus melatonină asupra calităţii ovocitelor la femeile care nu au reuşit să conceapă în ciclurile anterioare de fertilizare in vitro pentru o calitate slabă a ovocitelor: un studiu prospectiv, longitudinal, de cohortă. Ginecol Endocrin. 2011;27(11):857-861.

Serfaty MA, Osborne D, Buszewicz MJ, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de tratament ca de obicei plus melatonină exogenă cu eliberare lentă (6 mg) sau placebo pentru tulburările de somn şi starea depresivă. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25: 132-142.

Rahman SA, Kayumov L, Shapiro CM. Acţiunea antidepresivă a melatoninei în tratamentul sindromului fazei de somn întârziat. Sleep Med. 2010;11:131-136.

Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, et al. Efectele melatoninei la femeile în perimenopauză şi menopauză: un studiu randomizat şi controlat cu placebo. Exp Gerontol. 2001;36:297-310.

Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Boala Alzheimer. Boala-o-lună. 2010;56:484-546.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. boala Alzheimer. Lancet. 2011; 19(377):1019-1031.

Sharer J. Abordarea apusului la un pacient cu boala Alzheimer. MedSurg Nursing. 2008;17:27-29.

Burney-Puckett M. Sindromul Sundown: etiologie şi management. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 1996;34:40-43.

De Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, et al. Eficacitatea tratamentului cu melatonină asupra tulburărilor de ritm circadian în demenţă. Există implicaţii pentru delir? O revizuire sistematică. Int J Geriatr Psihiatrie. 2010;25:1201-1208.

Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Tratamentul cu melatonina stabilizeaza simptomele cronobiologice si cognitive in boala Alzheimer. Neuroendocrinol Lett. 2000;21:39-42.

Cohen-Mansfield J, Garfinkel D, Lipson

S. Melatonina pentru tratamentul apusului soarelui la persoanele în vârstă cu demenţă - un studiu preliminar. Arch Gerontol Geriatr. 2000;31:65-76.

Asayama K, Yamadera H, Ito T şi colab. Studiu dublu-orb al efectelor melatoninei asupra ritmului somn-veghe, funcţiilor cognitive şi noncognitive în demenţa de tip Alzheimer. J Nippon Med Sch. 2003;70:334-341.

Peres MFP, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, et al. Melatonina, 3 mg, este eficientă pentru prevenirea migrenei. Neurologie. 2004;63:757-758.

Leone M, D'Amico D, Moschiano F, et al. Melatonina versus placebo în profilaxia cefaleei cluster: un studiu dublu-orb cu grupuri paralele. Cefalalgie. 1996;16:494-496.

Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. Efectele melatoninei asupra tinitusului şi somnului. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2006;134:210-213.

Rudin DO. Glaucom, glaucom auditiv, glaucom articular şi al treilea ochi. Ipoteze Med. 1980;6:427-430.

Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT şi colab. Efectul melatoninei asupra tinitusului. Laringoscop. 1998;108:305-310.

Neri G, DeStefano A, Baffa C, et al. Tratamentul tinnitei centrale şi senzorineurale cu melatonină şi sulodexid administrate oral: experienţă personală dintr-un studiu controlat randomizat. Acta Otorinolaringol Ital. 2009;29:86-91.

Lakier JB. Fumatul şi bolile cardiovasculare. Am J Med. 1992;3(suppl 1):S8-S12.

Jdanova IV, Piotrovskaya VR. Tratamentul cu melatonina atenuează simptomele sevrajului acut de nicotină la om. Pharmacol Biochem Behav. 2000;67:131-135.

Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Eficacitatea şi siguranţa melatoninei exogene pentru tulburările secundare de somn şi tulburările de somn care însoţesc restricţia de somn: meta-analiză. BMJ. 2006;18:385-393.

Weaver DR. Siguranţa reproductivă a melatoninei: un „medicament minune" de care să ne întrebăm. J Biol Ritmuri. 1997;12:682-689.

Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE,

et al. Melatonina şi combinaţiile de melatonină-progestin modifică funcţia hipofizo-ovariană la femei şi pot inhiba ovulaţia. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:108-117.

Otmani S, Demazieres AS, Tanner C, et al. Efectele unei melatonine cu eliberare prelungită, zolpidem şi combinaţia lor asupra funcţiilor psihomotorii, reamintirii memoriei şi abilităţilor de conducere la voluntari sănătoşi de vârstă mijlocie şi în vârstă. Human Psychopharmacol Clin Exp. 2008;23:693-705.

Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, et al. Biodisponibilitate crescută a melatoninei orale după administrarea concomitentă de fluvoxamină. Clin Pharmacol Ther. 2000;67:1-6.

Savita GB, Andrade C. Tratamentul cu melatonina al dischineziei de umar si gat, posibil legat de tratamentul cu fluoxetina. World J Biol Psych. 2009;10:1047-1048.

Hartter S, Nordmark A, Rose DM, et al. Efectele consumului de cofeină asupra farmacocineticii melatoninei, un medicament probă pentru activitatea CYP1A2. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:679-682.

Yeleswaram K, Vachharajani N, Santone K. Implicarea izoenzimelor citocromului P-450 în metabolismul melatoninei şi implicaţii clinice. J Pineal Res. 1999;26:190-191.

Voordouw BC, Euser R, Verdonk RE,

et al. Melatonina şi combinaţiile de melatonină-progestin modifică funcţia hipofizo-ovariană la femei şi pot inhiba ovulaţia. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74:108-117.

Melissa officinalis (melisă de lămâie)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) şi Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Melissa officinalis (familia: Lamiaceae)

Denumiri comune: balsam de lamaie, balsam, melissa, balsam de menta

P DESCRIERE GENERALĂ

Melissa officinalis, o mentă, are tulpini pătrate şi frunze opuse. Frunzele sunt folosite medicinal şi emană un miros de lămâie atunci când sunt periate sau zdrobite. Melisa este

originară din sudul Eurasiei. Cuvântul balsam este derivat din termenul „balsam", referindu-se la mirosul încântător al plantei. Numele genului Melissa este derivat dintr-un cuvânt grecesc pentru albine, care sunt puternic atrase de această plantă.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Frunzele de melisa conţin ulei volatil, dând plantei parfumul de lămâie. Două clase majore de terpenoide se găsesc în acest ulei—terpene de hidrocarburi, în special citrali a şi b, şi sesquiterpene, în special Ş-cariofilena.1 Melisa este, de asemenea, o sursă bogată de glicozide flavonoide.2,3 Mai mult de 3% din greutatea uscată a melisei este compusă din derivat de acid rosmarinic-propanoid4041.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Melisa de lămâie a fost folosită de milenii în Europa, în primul rând pentru dispepsie şi nervozitate.5 Grecii antici îl foloseau şi pentru vindecarea rănilor şi înţepăturile de insecte.6 Herboristul din secolul al XVII-lea Nicholas Culpeper a lăudat beneficiile balsamului de lămâie în îmbunătăţirea digestiei, ameliorarea melancoliei şi „deschiderea creierului".

Poporul basc folosea melisa ca digestiv pentru stomacurile nervoase şi ca sedativ pentru insomnie, isterie şi depresie, precum şi pentru palpitaţiile inimii cauzate de nervi. De asemenea, l-au folosit pentru nevralgii şi pentru reglarea menstruaţiei şi l-au combinat cu cuişoare ca topic pentru durerile de dinţi.8

Medicii eclectici din America de Nord au folosit melisa ca un stimulent moderat, diaforetic şi antispastic.9 Infuzia standard a fost adesea combinată cu suc de lămâie pentru a trata febra şi menstruaţia dureroasă. Cherokee a folosit planta în mod similar, iar tribul Costanoan a folosit decoctul pentru colicile şi durerile de stomac ale sugarilor.10

p FARMACOLOGIE

Farmacodinamica melisei este complexă din cauza numărului mare de constituenţi activi şi secundari prezenţi în plantă. Fracţia de ulei volatil pare să aibă activitate antimicrobiană, antivirală şi antiparazitară şi contribuie la efectele anxiolitice şi relaxante ale balsamului de lămâie. Flavonoidele şi acidul rosmarinic sunt antioxidante, anxiolitice, sedative şi antivirale şi inhibă atât sinteza complementului, cât şi a proteinelor. Diverse extracte ale acestor constituenţi prezintă proprietăţi similare, precum şi efecte antitiroidiene.

Efecte sedative

Studiile pe animale au confirmat că balsamul de lămâie are un efect calmant. De exemplu, o tinctură de melisa a fost sedativă, analgezică şi hipnotică la şoareci şi a potenţat fenobarbital.11 Studiile in vitro asupra neuronilor umani cu extracte etanolice de melisa au arătat că are activitate colinergică.12

Efecte antivirale

Melisa a arătat în mod constant efecte antivirale şi antiretrovirale in vitro, în special împotriva virusului herpes simplex, dar şi împotriva HIV-1.13-16 Uleiul volatil de melisa a fost activ împotriva Trypanosoma brucei, dar a avut activitate minimă împotriva Leishmania major.17

Efecte tiroidiene

Melisa de lămâie are efecte diverse asupra glandei tiroide şi hormonilor tiroidieni. Inhibă iodotironina deiodinaza de şobolan şi împiedică hormonul de stimulare a tiroidei bovine (TSH) să stimuleze membranele tiroidiene umane in vitro.18,19 Ultimul efect s-a datorat formării de aduct între polifenoli şi TSH, prevenind astfel legarea receptorului TSH. De asemenea, s-au format aducti cu anticorpi de imunoglobulina-G formati la pacientii cu boala Graves, care imita TSH, blocand legarea acestora de receptorul TSH in vitro.20

Alte Efecte

Investigaţiile preliminare sugerează o mulţime de alte efecte diverse: acidul rosmarinic a inhibat convertazele C3 şi C5, sugerând un efect antiinflamator.21,22 Flavonoidele din melisa prezintă o activitate antiperoxidantă puternică.23 Melisa a fost antiulcerogenă la şobolani într-un singur studiu, atât singur cât şi în combinaţie cu diferite alte plante medicinale.

P APLICAŢII CLINICE

Virusul Herpes Simplex

Două studii clinice au investigat efectul balsamului de lămâie asupra leziunilor herpesului labial. Într-un studiu dublu-orb, 116 pacienţi cu un focar acut de herpes au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi tratament cu o cremă care conţine un extract 70:1 de melisa sau placebo.25 Roşeaţa a fost redusă mai mult în grupul cu melisa, dar alte simptome nu au fost semnificativ diferite de grupul placebo. Nu au apărut efecte adverse majore în niciunul dintre grupuri.

Într-un al doilea studiu dublu-orb, 66 de pacienţi au fost desemnaţi aleatoriu să aplice fie o cremă de melisa, fie placebo.26 Ameliorarea simptomatică medie zilnică a fost semnificativ mai bună la cei cărora li sa administrat melisa. Alte măsuri ale eficacităţii nu au fost semnificativ diferite între grupuri, deşi a existat o tendinţă consistentă în favoarea melisei.

Anxietate, Agitaţie, Insomnie

Melisa a fost studiată la persoanele cu anxietate uşoară şi ca un relaxant la persoanele sănătoase. Într-un studiu dublu-orb, 102 indivizi cu anxietate uşoară au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie un produs combinat de melisa, fie placebo timp de 8 săptămâni. Într-un studiu efectuat pe 24 de indivizi sănătoşi, un amestec de balsam de lămâie şi Valeriana officinalis (valeriană) a avut un efect anxiolitic dependent de doză.28

Un alt studiu randomizat, dublu-orb, a administrat doze variate de extract de melisa la 20 de indivizi sănătoşi.29 La doze mai mici, melisa a avut un efect calmant, iar la doze moderate, a crescut vigilenţa, efect pierdut la cea mai mare doză testată. Investigaţiile in vitro au sugerat că aceste rezultate ar fi putut fi mediate de efectele colinergice ale constituenţilor de melisa de lămâie.

Acest mecanism de acţiune i-a determinat pe cercetători să investigheze efectele uleiului volatil de melisa aplicat sub formă de loţiune într-un studiu dublu-orb cu pacienţi cu boala Alzheimer.30

Melisa a fost studiată şi la pacienţii cu insomnie. Un studiu dublu-orb pe 98 de indivizi cu insomnie uşoară a comparat o combinaţie de rădăcină de valeriană şi balsam de lămâie cu placebo timp de 1 lună.31 Extractul a fost semnificativ mai eficient decât placebo în îmbunătăţirea calităţii somnului evaluat subiectiv, deşi înregistrările calităţii somnului pe o scară vizuală analogică nu au arătat nicio diferenţă între cele două grupuri. Un produs similar combinat a avut o acţiune pozitivă într-un studiu pe 918 copii cu nelinişte şi disomnie.32 Melisa a fost aprobată de Comisia E germană pentru tratamentul tulburărilor nervoase de somn.33

Dispepsia şi sindromul intestinului iritabil

Frunza de melisa a fost aprobată de Comisia E germană pentru tratamentul dispepsiei şi, eventual, a sindromului de colon iritabil (IBS). Toate studiile au inclus balsa de lămâie doar ca componentă a produselor din plante. O revizuire sistematică a formulei Iberogast I (Iberogast, pe lângă melisa, conţine Iberis amara [bomboană amară], Matricaria recutita [muşeţel], Menthaxpiperita [mentă], Carum carvi [chimen], Glycyrhiza glabra [lem dulce], Angelica an archangelicater [garden], [garden] celandine] şi Silybum marianum [ciulinul de lapte]) au găsit formula eficientă în dispepsie.34 Un alt studiu preliminar pe 32 de pacienţi cu IBS a constatat că un amestec de melisa, Mentha spicata (mentă) şi Coriandrum sativum (coriandru) a redus durerile abdominale şi balonarea.35. Foeniculum vulgare (fenicul) a redus simptomele colicilor.36 Deşi aceste studii nu au abordat eficacitatea balsamului de lămâie în mod izolat, ele susţin utilizarea istorică a melisei la pacienţii cu dispepsie sau IBS.

Protecţie împotriva radiaţiilor

Într-un singur studiu deschis, lucrătorii dintr-un departament de radiologie medicală au folosit ceai de melisa (1,5 g în 100 ml apă de două ori pe zi) timp de 30 de zile. Studiile controlate sunt garantate la persoanele expuse la radiaţii ionizante cronice cu doze mici.

p DOZAJE

Balsamul de lămâie este folosit în mod tradiţional ca ceai sau tinctură. Frunza uscată ar trebui să miros puternic a lămâie şi să fie verde închis; daca nu, este de calitate inferioara. Pentru un ceai, 2 până la 3 linguriţe de plantă sunt înmuiate în 1 cană de apă fierbinte timp de 10 până la 15 minute; trei căni din acesta se beau zilnic.37 Doza unei tincturi, făcută de

preferință din material proaspăt și cât mai concentrată posibil (raport greutate/volum 1:2 până la 1:3), se ia de 2 până la 6 ml de trei ori pe zi.37

Nu există o standardizare larg acceptată pentru a asigura extracte de melisa de lămâie de calitate, deși Comisia Germană recomandă un conținut de ulei volatil de minim 0,05% E.33 Uleiul volatil pur de melisa poate fi utilizat și în doză de 1 până la 3 picături administrate intern de trei ori pe zi la adulți sau prin aplicare locală pe piele într-o bază de cremă, loțiune sau ulei fix. Din cauza cheltuielilor de extragere a uleiului din această plantă, totuși, există multe produse alterate pe piață care conțin parfum de lămâie, iarbă de lămâie sau alte ierburi cu parfum de lămâie și nu melisa.

P TOXICOLOGIE

Melisa nu are efecte toxice cunoscute. În ciuda preocupării teoretice că ar putea suprima funcția tiroidiană la pacienții eutiroidieni sau hipotiroidieni, nu există rapoarte publicate cu privire la această apariție. Studiile controlate la oameni au demonstrat că melisa, combinată cu extracte de rădăcină de V. officinalis (valeriană), nu interferează cu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje grele.38

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate pentru balsa de lămâie. Nu interacționează cu alcoolul.38 Având în vedere efectele sale asupra funcției tiroidiene in vitro, există o preocupare teoretică că planta poate avea efecte aditive sau sinergice cu medicamentele tirosupresoare și poate interacționa în moduri imprevizibile cu agenții de înlocuire a hormonilor tiroidieni. Melisa de lămâie trebuie combinată cu aceste clase de medicamente numai sub supraveghere atentă de către un profesionist cu experiență în domeniul sănătății.

REFERINȚE

Mrlianova M, Tekel'ova D, Felklova M, et al. Influența înălțimii de tăiere a recoltei asupra calității medicamentelor pe bază de plante Melissae folium și Melissae herba. Planta Med. 2002;68:178-180.

Heitz A, Carnat A, Fraisse D, et al. 3'-glucuronida de luteolină, principalul flavonoid din Melissa officinalis subsp. officinalis. Fitoterapia. 2000;71:201-202.

Patora J, Klimek B. Flavonoide din melisa (Melissa officinalis L, Lamiaceae). Acta Pol Pharm. 2002;59:139-143.

Lamaison JL, Petitjean-Freytet C, Carnat A. Acid rosmarinic, derivaţi hidroxicinamici totali şi activitate antioxidantă a Apiaceae. Medicamente Boraginaceae şi Lamiaceae. Ann Pharm pr. 1990;48: 103-108: [franceză].

Weiss RF. Medicina pe bază de plante. Göteborg, Suedia: Ab Arcanum şi Beaconsfield; 1988.

Îndureraţi MA. O plantă modernă. New York: Dover Publications; 1971:76-77.

Culpeper N. Culpeper's Complete Plant. Hertfordshire, Marea Britanie: Wordsworth Reference; 1995:21.

Molina GV. Plante medicinale din Ţara Bascilor. San Sebastian, Spania: Editorial Txertoa; 1999:161-162: [spaniolă].

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. Vol. 2. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications; 1983:1252-1253.

Moerman DE. Etnobotanica nativilor americani. Portland, OR: Timber Press; 1998:338.

Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, et al. Acţiunea neurotropă a extractului hidroalcoolic de Melissa officinalis la şoarece. Planta Med. 1991;57:105-109.

Wake G, Court J, Pickering A, et al. Activitatea receptorilor de acetilcolină SNC în plantele medicinale europene utilizate în mod tradiţional pentru a îmbunătăţi memoria defectuoasă. J Etnofarma- col. 2000;69:105-114.

Kucera LS, Cohen RA, Herrmann Jr EC. Activităţi antivirale ale extractelor de melisa de lămâie. Ann NY Acad Sci. 1965;130:474-482.

Dimitrova Z, Dimov B, Manolova N, et al. Efectul antiherpetic al Melissa officinalis

L. extracte. Acta Microbiol Bulg. 1993;29:65-72.

Yamasaki K, Nakano M, Kawahata T, et al. Activitatea anti-HIV-1 a plantelor din Labiatae. Biol Pharm Bull. 1998;21:829-833.

Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, et al. Efectul antiviral al extractelor apoase din speciile din familia Lamiaceae împotriva virusului Herpes simplex tip 1 şi tip 2 in vitro. Planta Med. 2006;72: 1378-1382.

Mikus J, Harkenthal M, Steverding D şi colab. Efectul in vitro al uleiurilor esenţiale şi al mono- şi sesquiterpenelor izolate asupra Leishmania major şi Trypanosoma brucei. Planta Med. 2000;66:366-368.

Auf'mkolk M, Kohrle J, Gumbinger H, şi colab. Efecte antihormonale ale extractelor de plante: iodotironina deiodinaza ficatului de şobolan este inhibată de extractele şi metaboliţii secundari ai plantelor. Horm Metab Res. 1984;16:188-192.

Auf'mkolk M, Ingbar JC, Amir SM, et al. Inhibarea de către anumite extracte de plante a efectului de legare şi stimulare a adenilat-ciclazei al tirotropinei bovine în membranele tiroidiene umane. Endocrinologie. 1984;115:527-534.

Auf'mkolk M, Ingbar JC, Kubota K, et al. Extractele şi constituenţii auto-oxidaţi ai anumitor plante inhibă legarea receptorilor şi activitatea biologică a imunoglobulinelor lui Graves. Endocrinologie. 1985;116:1687-1693.

Englberger W, Hadding U, Etschenberg E, et al. Acid rosmarinic: un nou inhibitor al complementului C3-convertazei cu activitate antiinflamatoare. Int J Imunofarma- macol. 1988;10:729-737.

Peake PW, Pussell BA, Martyn P, et al. Efectul inhibitor al acidului rosmarinic asupra complementului implică convertaza C5. Int J Imunofarmacol. 1991;13:853-857.

Hohmann J, Zupko I, Redei D, et al. Efectele protectoare ale părţilor aeriene ale Salvia officinalis, Melissa officinalis şi Lavandula angustifolia şi ale constituenţilor acestora împotriva peroxidării lipidelor dependente de enzime şi independente de enzime. Planta Med. 1999;65:576-578.

Khayyal MT, el-Ghazaly MA, Kenawy SA, et al. Efectul antiulcerogen al unor extracte de plante cu acţiune gastrointestinală şi combinaţia lor. Arzneimittelforschung. 2001;51:545-553.

Wolbling RH, Leonhardt K. Terapia locală a herpesului simplex cu extract uscat de Melissa officinalis. Fitomedicina. 1994;1:25-31.

Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm extract de mentă (Lo-701) pentru tratamentul topic al herpesului labial recurent. Fitomedicina. 1999;6:225-230.

Buchner KH, Hellings H, Huber M şi colab. Studiu dublu-orb ca dovadă a efectului terapeutic al Melissengeist asupra sindroamelor psiho-vegetative. Med Klin. 1974;69:1032-1036: [germană].

Kennedy DO, Little W, Haskell CF, et al. Efectele anxiolitice ale unei combinaţii de Melissa officinalis şi Valeriana officinalis în timpul stresului indus de laborator. Phytother Res. 2006;13:383-387.

Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, et al. Modularea stării de spirit şi a performanţei cognitive în urma administrării acute de Melissa officinalis (melisă de lămâie). Pharmacol Biochem Behav. 2002;72:953-964.

Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. Aromaterapia ca tratament sigur şi eficient pentru gestionarea agitaţiei în demenţa severă: rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu Melissa.

J Clin Psihiatrie. 2002;63:553-558.

Cerny A, Schmid K. Tolerabilitatea şi eficacitatea valerianei/balsamului de lămâie la voluntari sănătoşi (un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric). Fitoterapia. 1999;70:221-228.

Muller SF, Klement S. O combinaţie de valeriană şi balsam de lămâie este eficientă în tratamentul neliniştii şi disomniei la copii. Fitomed. 2006;13:383-387.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, eds. Monografiile complete ale Comisiei germane E: Ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Austin, TX: Consiliul botanic american; 1998:160161.

Melzer J, Iten F, Reichling J, et al. şi Iberogast-rezultatele unei revizuiri sistematice privind dispepsia funcţională. J Herbal Pharmacol. 2004;4:51-59.

Vejdani R, Shalmani HRM, Mir-Fattahi M, et al. Eficacitatea unui medicament pe bază de plante, Carmint, pentru ameliorarea durerii abdominale şi a balonării la pacienţii cu sindrom de colon iritabil: un studiu pilot. Dig Dis Sci. 2006;51:1501-1508.

Savino F, Cresi F, Castagno E, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a unui extract standardizat de Matricariae recutita, Foeniculum vulgare şi Milissa officinalis (ColiMil) în tratamentul sugarilor cu colici alăptaţi. Phytother Res. 2005;19:335-340.

36a.Zeraatpishe A, Oryan S, Bagheri MH, et al. Efectele Melissa officinalis L. asupra stării oxidative şi a leziunilor ADN la subiecţii expuşi la radiaţii ionizante cu doze mici pe termen lung. Toxicol Ind Sănătate. 2011;27(3):205-212.

Hoffmann D. The New Holistic Herbal. New York: Barnes & Noble Books; 1990:177.

Albrecht M, Berger W, Laux P, et al. Psihofarmaceutice şi siguranţă în trafic. Z Allemmeinmed. 1995;71: 1215-1221: [germană].

Mentha piperita (Menta)

Michael T. Murray, ND

Mentha piperita (familia: Labitae) Denumire comună: mentă

P DESCRIERE GENERALĂ

Menta este un hibrid natural de mentă de grădină (Mentha spicata) şi mentă de apă (Mentha aquatica). Descrisă pentru prima dată în Anglia în 1696, menta creşte acum în

toată lumea.1 Cele mai populare două soiuri sunt menta albă (Menthapiperita var. officinalis) şi menta neagră (M. piperita var. vulgaris). Ambele sunt membri tipici ai familiei mentei, adică ierburi cu tulpini pătrate, rizomi orizontali şi frunze lanceolate cu margine zimţată. Menta neagră are tulpini de un roşu intens cu frunze de verde închis, în timp ce menta albă are tulpini verzi cu frunze de un verde mai deschis. Ambele soiuri produc flori violet în timpul lunilor de vară. Pentru efecte medicinale, porţiunea aeriană a plantei este cea mai utilizată.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Componenta medicinală majoră a mentei este uleiul său volatil, care poate fi găsit în concentraţii de până la 1,5% în plantă, dar este prezent de obicei în intervalul de la 0,3% la 0,4%. Componentele principale ale uleiului sunt mentolul (28% până la 29%) (Figura 105-1), mentona (20% până la 31%) şi acetatul de mentil (3% până la 10%), deşi analiza gazcromatografică a uleiului de mentă arată de obicei mai mult de 40 de vârfuri diferite. Majoritatea componentelor uleiurilor volatile sunt terpenoide.1

Compoziţia mentolului şi a altor componente volatile ale uleiului este sensibilă la climă şi latitudine, precum şi la maturitatea plantei. Uleiul de mentă de calitate farmaceutică este produs prin distilarea părţilor aeriene proaspete ale plantei recoltate chiar la începutul ciclului de înflorire. Uleiul este standardizat pentru a conţine nu mai puţin de 44% mentol liber şi un minim de 5% esteri calculati ca acetat de mentil. Componenta cetonă (calculată ca mentonă) variază de obicei între 15% şi 30%, restul uleiului fiind compus din diferiţi terpenoizi.1 Mentolul este de asemenea sintetizat prin hidrogenarea timolului.

Alte componente ale plantei de mentă care pot contribui la efectele sale medicinale sunt polifenolii polimerizaţi (19% din greutatea uscată), flavonoidele (12%), tocoferolii, carotenii, betaina şi colina.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Deşi menta nu a fost recunoscută oficial până în secolul al XVII-lea, menta a fost folosită pentru efectele lor medicinale de mii de ani. Înregistrările din epocile antice egipteană, greacă şi romană arată că au fost folosiţi alţi membri ai familiei mentei, în special menta (M. spicata).1

Cele mai populare utilizări ale mentei în scopuri medicinale au fost în tratamentul indigestiei şi colicilor intestinale, răcelii, febrei şi durerilor de cap.

FARMACOLOGIE

Farmacologia mentei este atribuită aproape în întregime componentelor sale mentolate. Principalele categorii de acţiuni pentru menta şi mentol sunt următoarele:

Carminativ

Antispasmodic

H3C ch3

FIGURA 105-1 Mentol.

coleretic

Analgezic extern Decongestionant nazal

Efecte carminative

Carminativele favorizează eliminarea gazelor intestinale. Menta şi uleiul de mentă sunt carminative bine acceptate. Deşi mecanismul exact de acţiune nu a fost determinat, un mecanism propus este relaxarea sfincterului esofagian, care duce la eliberarea presiunii gazoase în stomac.3

Efecte antispastice

A fost determinat mecanismul din spatele efectelor antispastice ale uleiului de mentă. Cercetătorii au concluzionat că uleiul de mentă inhibă contracţiile muşchilor netezi izolaţi prin blocarea afluxului de calciu în celulele musculare.4,5 Cercetătorii au emis ipoteza că eficacitatea clinică a uleiului de mentă în tratamentul sindromului de colon iritabil (IBS) este rezultatul inhibării hipercontractilităţii muşchilor netezi intestinali, readucerea astfel muşchiului la tonusul corespunzător.

Efecte coleretice

Colereticele stimulează fluxul bilei. S-a demonstrat că mentolul şi terpenele înrudite exercită un efect coleretic şi îmbunătăţesc solubilitatea bilei.6-10

Efecte analgezice externe

Efectele analgezice externe şi contrairitante ale mentolului sunt bine acceptate. Atunci când este aplicat pe piele, uleiul de mentă sau mentolul stimulează nervii care percep frigul şi simultan îi deprimă pe cei pentru durere. Efectul iniţial de răcire este urmat de o perioadă de căldură.

P APLICAŢII CLINICE

Uleiul de mentă este cel mai utilizat pe scară largă dintre toate uleiurile volatile. Preparatele farmaceutice folosesc adesea ulei de mentă sau mentol pentru proprietăţile sale terapeutice şi aromatizante. De exemplu, este utilizat pe scară largă în produse antiacide şi laxative iritante atât pentru aroma sa, cât şi pentru efectele sale terapeutice. Acelaşi lucru este valabil şi pentru includerea sa în preparatele pentru apă de gură şi în mentele de după cină.

Efectele farmacologice ale mentei şi uleiului de mentă sunt utile într-o serie de situaţii clinice. Cele mai notabile sunt următoarele:

IBS

Colica intestinală

Litiază biliară

Dureri musculo-scheletice

Răceala comună

Sindromul intestinului iritabil

Uleiul de mentă acoperit enteric (ECPO) s-a dovedit a fi destul de util în îmbunătățirea funcției gastrointestinale (GI) la persoanele cu IBS, o tulburare funcțională comună a intestinului gros caracterizată printr-o combinație de: (1) dureri abdominale; (2) alterarea funcției intestinale, constipație sau diaree; (3) hipersecreția de mucus colonic; (4) simptome dispeptice (flatulență, greață, anorexie); și (5) diferite grade de anxietate sau depresie.

Mai multe studii dublu-orb au arătat că ECPO este eficientă în ameliorarea tuturor simptomelor IBS în aproximativ 70% până la 85% din cazuri în decurs de 2 până la 4 săptămâni.11-15 Într-un studiu, 42 de copii cu vârsta cuprinsă între 8 și 10 ani cu IBS au primit ECPO sau placebo timp de 2 săptămâni. Doza a fost de o capsulă de trei ori pe zi pentru copiii cu o greutate de 30 până la 45 kg și de două capsule de trei ori pe zi pentru copiii cu o greutate mai mare de 45 kg. După 2 săptămâni, 76% din grupul ECPO au raportat îmbunătățiri semnificative, comparativ cu doar 19% din grupul placebo.15

Într-un studiu dublu-orb, 57 de pacienți cu IBS, cu teste respiratorii normale pentru lactoză și lactuloză și screening negativ al anticorpilor pentru boala celiacă, au fost tratați cu ulei de mentă (două capsule acoperite enteric de două ori pe zi sau placebo) timp de 4 săptămâni într-un studiu dublu-orb. Rezultatele au arătat că 75% dintre pacienții din grupul ECPO au prezentat o reducere cu peste 50% a scorului bazal total al simptomelor IBS, comparativ cu 38% în grupul placebo.16

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 8 săptămâni, pe 90 de pacienți ambulatori cu IBS, numărul de subiecți care nu suferă de dureri sau disconfort abdominal s-a modificat de la 0 la săptămâna 0 la 14 la săptămâna 8 în grupul ECPO și de la 0 la 6 la control. Severitatea durerii abdominale a fost de asemenea redusă semnificativ în grupul ECPO comparativ cu martorii.17

Una dintre descoperirile centrale ale IBS este o hipercontractilitate (contracție excesivă) a mușchiului neted intestinal. Uleiul de mentă, în special atunci când este combinat cu ulei de chimen, inhibă hipercontractilitatea mușchiului neted intestinal, făcându-l util în IBS, precum și în spasmele esofagiene și colici intestinale.18 Poate afecta, de asemenea, funcția vezicii biliare și a intestinului subțire. Un studiu farmacodinamic cu 90 mg ulei de mentă și 50 mg ulei de chimion a demonstrat că inhibarea completă a golirii vezicii biliare a fost cauzată de ambele uleiuri, iar timpul de tranzit în intestinul subțire, precum și timpul de tranzit orocecal a fost prelungit semnificativ de uleiul de mentă.19

Deşi eficient în sine, ECPO este cel mai bine utilizat într-un protocol cuprinzător de tratament pentru IBS (vezi capitolul 183).

Dispepsie nonulceroasă

Pe lângă efectele sale asupra IBS, ECPO are beneficii în dispepsia nonulceroasă (NUD), tulburarea de reflux gastroesofagian (GERD) şi creşterea excesivă intestinală a Candida albicans (o drojdie comună implicată în multe cazuri de IBS) şi Helicobacter pylori.

NUD şi GERD sunt, practic, termeni generali care reflectă un fel de diagnostic de coş de gunoi pe care medicii îl folosesc atunci când nu găsesc niciun motiv real pentru disfuncţia GI superioară a pacientului, la fel cum IBS este folosit ca diagnostic de coş de gunoi pentru disfuncţia GI inferioară. Simptomele NUD şi GERD includ arsuri la stomac, precum şi dificultăţi la înghiţire, senzaţii de presiune sau greutate după masă, senzaţii de balonare după masă, dureri şi crampe de stomac sau abdominale şi simptomele IBS. Aproximativ 3 din 10 pacienţi cu NUD şi GERD îndeplinesc, de asemenea, criteriile pentru IBS.

Mai multe dintre studiile clinice la pacienţii cu IBS au prezentat combinaţia de ulei de mentă şi ulei de chimen într-o capsulă acoperită enteric (ECPCO). Rezultatele acestor studii au indicat că această combinaţie a produs rezultate mai bune decât uleiul de mentă singur pentru simptomele IBS. Studiile ulterioare au indicat, de asemenea, că combinaţia de uleiuri de mentă şi chimen a fost destul de utilă în îmbunătăţirea NUD.20,21 Într-un studiu dublu-orb, la 120 de pacienţi cu NUD li sa administrat fie combinaţia ECPCO, fie cisapridă (Propulsid) timp de 4 săptămâni.21 Reducerea medie a scorului durerii a fost comparabilă în cele două grupuri.64; Alte simptome ale NUD s-au îmbunătăţit, de asemenea, într-un mod similar. Rezultate pozitive au fost găsite şi la H. pylori - indivizi pozitivi.

Deşi combinaţia ECPCO este extrem de sigură la nivelurile recomandate, cisaprida a cauzat probleme fatale ale ritmului cardiac. Potrivit Administraţiei pentru Alimente şi Medicamente din SUA, cel puţin 111 persoane au murit ca urmare a utilizării cisapridei şi aproape 400 au prezentat anomalii cardiace. Cisaprida (Propulsid) a fost ulterior scoasă de pe piaţă.

colelitiaza

Mai multe studii au arătat că o formulă care conţine mentol şi terpene înrudite (mentonă, pinen, borneol, cineol şi camfenă) a demonstrat eficacitatea în dizolvarea calculilor biliari.6-10 Această abordare pentru îndepărtarea calculilor biliari oferă o alternativă eficientă la intervenţie chirurgicală şi sa dovedit a fi sigură chiar şi atunci când formula a fost consumată pentru perioade prelungite (până la 4 ani). Terpenele, precum mentolul, ajută la dizolvarea calculilor biliari prin reducerea nivelului de colesterol biliar în timp ce creşte nivelul de acid biliar şi lecitină din vezica biliară. Deoarece mentolul a fost componenta majoră a acestei formule, uleiul de mentă, mai ales dacă este acoperit enteric, poate oferi beneficii similare.

Analgezic extern

Mentolul şi substanţele înrudite pot fi utilizate ca contra-iritante în tratamentul artritei, fibromiozitei, tendinitei şi a altor afecţiuni inflamatorii care implică sistemul musculo-scheletic.

Răceala comună

Uleiurile de mentol şi mentă sunt adesea folosite în tratamentul răcelii comune ca componente ale decongestionantelor nazale topice, pastile pentru tuse şi gât, unguente, unguente şi inhalante. Dacă utilizarea acestor produse este benefică, nu a fost dovedit în studiile clinice. Cu toate acestea, popularitatea lor pare să reprezinte capacitatea lor de a ajuta la uşurarea respiraţiei în timpul răcelii comune. Cea mai bună metodă de utilizare a uleiului de mentol sau de mentă este aplicarea preparatelor din comerţ pe partea superioară a pieptului în timpul perioadelor de repaus, astfel încât vaporii să poată fi inhalaţi continuu.

Ceaiul de mentă poate fi, de asemenea, benefic în timpul răcelii comune. Menta, precum şi alţi membri ai familiei mentei au demonstrat o activitate antivirală semnificativă, precum şi un efect diaforetic uşor.22 Cele mai active componente antivirale, polifenolii, sunt concentrate în ceai. Uleiul de mentă a arătat, de asemenea, activitate antivirală împotriva bolii Newcastle, herpes simplex şi vaccinia.

Durere de cap

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat încrucişat, aplicarea topică a uleiului de mentă pe frunte şi tâmple a dus la o scădere semnificativă statistic a tensiunii musculare, aşa cum este raportată subiectiv şi măsurată obiectiv prin activitatea electromiografică a muşchiului temporal. În plus, aplicarea uleiului a scăzut sensibilitatea la durere.23

P DOZARE

Menta este cea mai utilizată ca ceai (infuzie), singură sau în combinaţie cu alte plante botanice. Infuzia se prepară de obicei cu 1 până la 2 linguriţe de frunze uscate la 8 oz de apă.

Doza de ulei de mentă administrată într-o capsulă acoperită enteric pentru tratamentul IBS este de una până la două capsule (0,2 ml per capsulă) de trei ori pe zi între mese. Această doză este potrivită şi pentru tratamentul calculilor biliari.

Doza de mentol ca analgezic extern este de 1,26% până la 16% aplicată pe zona afectată de cel mult trei sau patru ori pe zi.

P TOXICOLOGIE

Planta de mentă este în general considerată sigură atunci când este folosită ca ceai; cu toate acestea, au fost raportate reacţii de hipersensibilitate. Reacţiile adverse la capsulele ECPO sunt rare, dar includ reacţii de hipersensibilitate (erupţie cutanată), arsuri la stomac, bradicardie şi tremor muscular.

Când se aplică local, uleiul de mentă sau mentolul pot induce dermatită de contact şi reacţii de hipersensibilitate. Probabilitatea dezvoltării unei astfel de reacţii este sporită atunci când plăcuţele de încălzire sunt utilizate în combinaţie cu preparate aplicate local care conţin mentol.24

La şobolani, doza letală pentru 50% dintre subiecţi de mentol este de 3280 mg/kg. Doza orală fatală la om este calculată la 1 g/kg. Într-un studiu, hrănirea repetată a şobolanilor cu doze mari timp de 28 de zile cu ulei de mentă a produs semne de leziuni cerebrale legate de doză, dar doza (40 mg/kg) administrată şobolanilor a depăşit cu mult cea utilizată la om1,25,26.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Uleiul de mentă poate îmbunătăţi biodisponibilitatea orală a anumitor medicamente. Cel mai remarcabil, într-un studiu la şobolani, uleiul de mentă (100 mg/kg) a triplat concentraţia maximă medie de ciclosporină şi a crescut aria de sub curba concentraţie faţă de timp.27 Această doză nu reflectă doza utilizată în studiile clinice; cu toate acestea, medicii ar trebui să fie conştienţi de faptul că uleiul de mentă poate creşte nivelurile serice ale anumitor medicamente atunci când agenţii sunt administraţi concomitent.

REFERINŢE

Giachetti D, Taddei E, Taddei I. Activitatea farmacologică a uleiurilor esenţiale pe sfincterul Oddi. Planta Med. 1988;54:389-392.

Hills JM, Aaronson PI. Mecanismul de acţiune al uleiului de mentă în muşchii netezi gastrointestinali: o analiză folosind electrofiziologia clampului şi farmacologia ţesuturilor izolate la iepure şi cobai. Gastroenterol. 1991;101:55-65.

Hawthorne M, Ferrante J, Luchowski E, et al. Acţiunile uleiului de mentă şi mentolului asupra proceselor dependente de canalele de calciu din preparatele intestinale, neuronale şi cardiace. Aliment Pharmacol Ther. 1988;2:101-118.

Hordinsky BZ. Terpenele în tratamentul calculilor biliari. Minn Med. 1971;54:649-652.

Bell GD, Doran J. Dizolvarea calculilor biliari la om folosind un preparat de ulei esenţial. BMJ. 1979;1:24.

Doran J, Keighley RB, Bell GD. Rowachol - un posibil tratament pentru calculii biliari de colesterol. Intestin. 1979;20:312-317.

Ellis WR, Bell GD. Tratamentul calculilor din canalele biliare cu un preparat terpenic. BMJ. 1981;282:611.

Somerville KW, Ellis WR, Whitten BH şi colab. Pietre în căile biliare comune: experienţă cu terapia medicală de dizolvare. Postgrad Med J. 1985;61:313-316.

Mascher H, Kikuta C, Schiel H. Farmacocinetica mentolului şi carvonei după administrarea unei formulări acoperite enteric care conţine ulei de mentă şi ulei de chimen. Arzneimittelforschung. 2001;51:465-469.

Somerville K, Richmond C, Bell G. Capsule de ulei de mentă cu eliberare întârziată (Colpermin) pentru sindromul colonului spastic: un studiu farmacocinetic. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:638-640.

Rees W, Evans B, Rhodes J. Tratarea sindromului de colon iritabil cu ulei de mentă. BMJ. 1979;2:835-836.

Lech Y, Olesen KM, Hey H, şi colab. [Tratamentul sindromului de colon iritabil cu ulei de mentă: un studiu dublu-orb cu un placebo.] Ugeskr Laeger. 1988;150:2388-2389: [daneză].

Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, et al. Capsule de ulei de mentă cu acoperire enterică, dependente de pH, pentru tratamentul sindromului de colon iritabil la copii. J Pediatr. 2001;138:125-128.

Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, et al. Ulei de mentă (Mintoil) în tratamentul sindromului de colon iritabil: un studiu prospectiv, dublu orb, controlat cu placebo. Dig Liver Dis. 2007;39:530-536.

Merat S, Khalili S, Mostajabi P, et al. Efectul uleiului de mentă cu acoperire enterică, cu eliberare întârziată, asupra sindromului de colon iritabil. Dig Dis Sci. 2010;55:1385-1390.

Micklefield GH, Greving I, May B. Efectele uleiului de mentă şi ale uleiului de chimen asupra motilităţii gastroduodenale. Phytother Res. 2000;14:20-23.

Goerg KJ, Spilker T. Efectul uleiului de mentă şi al uleiului de chimen asupra motilităţii gastrointestinale la voluntari sănătoşi: un studiu farmacodinamic folosind determinarea simultană a golirii gastrice şi a vezicii biliare şi a timpului de tranzit orocecal. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:445-451.

May B, Kuntz HD, Kieser M, et al. Eficacitatea unei combinaţii fixe de ulei de mentă/ulei de chimen în dispepsia non-ulceroasă. Arzneimittelforschung. 1996;46: 1149-1153.

May B, Kohler S, Schneider B. Eficacitatea şi tolerabilitatea unei combinaţii fixe de ulei de mentă şi ulei de chimen la pacienţii care suferă de dispepsie funcţională. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1671-1677.

Herrmann EC, Kucera L. Substanţe antivirale în plantele din familia mentei (Labiatae). 3. Menta (Mentha piperita) si alte plante de menta. Proc Soc Exp Biol Med. 1967;124:874-878.

Gobel H, Schmidt G, Dworshak M şi colab. Uleiuri esenţiale de plante şi mecanisme de durere de cap. Fitomedicina. 1995;2:93-102.

Heng MC. Necroză locală şi nefrită interstiţială datorită salicilatului de metil local şi mentolului. Cutis. 1987;39:442-444.

Olsen P, Thorup I. Neurotoxicitate la şobolani dozaţi cu ulei de mentă şi pulegon. Arch Toxicol. 1984 (Suppl 7):408-409.

Thorup I, Wurtzen G, Carstensen J, et al. Studiu de toxicitate pe termen scurt la şobolani dozaţi cu ulei de mentă. Toxicol Lett. 1983;19:211-215.

Wacher VJ, Wong S, Wong HT. Uleiul de mentă îmbunătăţeşte biodisponibilitatea orală a ciclosporinei la şobolani: comparaţie cu succinatul de o-alfa-tocoferil poli(etilen glicol 1000) (TPGS) şi ketoconazolul.

J Pharm Sci. 2002;91:77-90.

Terapia cu enzime microbiene: aplicaţii clinice ale enzimelor fungice

Corey Resnick, ND

P INTRODUCERE

Enzime derivate din specii fungice precum Aspergillus oryzae, A. niger şi Rhizopus spp. s-au dovedit a fi sigure şi eficiente în tratamentul unei varietăţi de tulburări clinice. În unele cazuri, enzimele fungice pot fi mai eficiente decât enzimele de origine animală sau alte terapii disponibile. Unele preparate de enzime fungice sunt deosebit de potrivite pentru aplicarea clinică datorită capacităţii lor inerente de a rezista la degradarea de către acidul din stomac şi a capacităţii lor de a hidroliza substraturi importante din punct de vedere fiziologic sau patologic pe o gamă largă de pH.

Din punct de vedere clinic, preparatele cu enzime fungice sunt cel mai adesea administrate pe cale orală în timpul mesei pentru a ajuta digestia prin hidroliza substraturilor dietetice, cum ar fi grăsimile, carbohidraţii şi proteinele. Ele au fost, de asemenea, utilizate intravenos pentru tratamentul obstrucţiei vasculare, tulburărilor trombotice şi bolii ischemice. Studiile controlate la oameni şi animale au demonstrat eficacitatea diferitelor preparate enzimatice fungice administrate oral sau parenteral într-o gamă largă de condiţii, inclusiv următoarele:

Maldigestie şi malabsorbţie

Insuficienţă pancreatică

Steatoree

Intoleranţă la lactoză

Obstrucţie arterială

Boala ischemică

Boala trombotică

Acest capitol analizează dovezile eficacităţii preparatelor cu enzime fungice într-un număr dintre condiţiile de mai sus. De asemenea, prezintă dovezi indirecte că o parte din enzimele fungice administrate oral pot fi absorbite intacte într-o formă activă enzimatic. În măsura în care o astfel de absorbţie are loc, suplimentele de enzime fungice administrate oral între mese pot fi de un posibil beneficiu ca adjuvant în tratamentul afecţiunilor sistemice, cum ar fi următoarele:

Condiţii inflamatorii

Alergii alimentare

p DEFICIENTE DE ENZIME DIGESTIV

Digestia adecvată este o condiţie prealabilă pentru funcţia gastrointestinală normală şi sănătatea generală. Deficienţele enzimelor digestive şi dezechilibrele pH-ului gastrointestinal pot duce la digestie afectată, care poate provoca sau agrava o serie de afecţiuni, inclusiv următoarele1-6:

Insuficienţă pancreatică

Maldigestie şi malabsorbţie

Defecte de permeabilitate intestinală

Intoleranţă alimentară

Disconfort gastro-intestinal

Alergia alimentară

Condiţii autoimune

Creşterea excesivă bacteriană

Administrarea orală de enzime digestive suplimentare poate ajuta la tratarea deficienţelor enzimatice şi la îmbunătăţirea stărilor care sunt legate de digestie afectată, cum ar fi acestea.

P ENZIME FUNGICE STABILE LA ACID

Suplimentarea orală cu enzime fungice stabile la acid, cunoscute şi sub numele de enzime vegetale sau enzime microbiene, s-a dovedit a fi sigură şi eficientă în tratamentul unui număr de tulburări la oameni şi animale. La persoanele cu dezechilibre ale pH-ului

gastrointestinal, aceste enzime pot oferi avantaje faţă de pancreatina convenţională şi preparatele cu enzime pancreatice acoperite enteric.2,7'10.

Enzimele pancreatice au activitate optimă în condiţii neutre până la alcaline în jurul pH-ului 7 şi peste. Sunt instabile în condiţii acide. Ca urmare, expunerea la acid gastric poate distruge până la 90% din lipaza pancreatică administrată oral şi 65% din tripsina pancreatică conform unor studii.10 Preparatele cu acoperire enterică sunt concepute pentru a proteja enzimele pancreatice de aciditatea gastrică; cu toate acestea, acestea nu funcţionează fiabil în toate cazurile.2,10,11 Acest lucru se datorează faptului că majoritatea pacienţilor cu insuficienţă pancreatică nu sunt capabili să concentreze bicarbonatul suficient pentru a alcaliniza intestinul subţire superior. Ca rezultat, tabletele sau capsulele acoperite enteric nu reuşesc adesea să se dizolve şi să-şi elibereze enzimele în duoden sau jejun, aşa cum este prevăzut. Hiperaciditatea jejunală rezultată poate, de asemenea, inhiba activitatea enzimelor pancreatice, chiar dacă învelişurile enterice se dizolvă aşa cum este intenţionat.2,7,10,12 Hiperaciditatea gastrică poate duce, de asemenea, la afectarea digestiei grăsimilor prin cauzarea pH-ului jejunal acid.12 Deşi antagoniştii receptorilor H2, cum ar fi cimetidina, sunt adesea utilizaţi împreună cu inactivarea pancreatică, această abordare intrapancreatică este adesea utilizată pentru inactivarea pancreatică. nu reuşeşte să îmbunătăţească digestia lipidelor la mulţi pacienţi şi prezintă riscul posibil de reacţii adverse.13

Studiile arată că anumite preparate de enzime fungice stabile la acid sunt stabile în mod natural şi active enzimatic atât în condiţii de pH acid, cât şi alcalin. De exemplu, preparatele de lipază derivate atât din A. oryzae, cât şi din R. arrhizus s-au dovedit a fi active şi stabile în intervalul larg de pH 2 până la pH 10,7,8 Ca rezultat, astfel de preparate nu necesită acoperiri enterice sau administrarea concomitentă de medicamente care modifică pH-ul. Sunt eficiente chiar şi la pacienţii cu dezechilibre ale pH-ului gastrointestinal, cum ar fi insuficienţa pancreatică, hiperaciditatea jejunală şi hiperaciditatea gastrică, care pot limita eficacitatea enzimelor pancreatice.

Datorită domeniului lor larg de activitate al pH-ului, enzimele fungice stabile în acid încep să digere alimentele în mediul acid al stomacului şi continuă să lucreze în pH-ul alcalin al intestinului subţire.2,10,14 După cum sa discutat în acest capitol, s-a demonstrat că următoarele enzime fungice ajută digestia la om atunci când sunt administrate oral în momentul consumului de alimente:

Lipaza

Proteaza

Amilază

Lactază

Fitaza

Celulaza

P TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI PANCREATICE ȘI AL ALTOR TULBURĂRI DIGESTIVE

Studiile au comparat eficacitatea enzimelor pancreatice și a lipazei fungice stabile în acid în tratamentul insuficienței pancreatice exocrine la oameni și animale. Unele studii au arătat că lipaza fungică stabilă în acid este eficientă la o doză substanțial mai mică de activitate enzimatică decât cea necesară pancreatinei pentru a reduce nivelurile de grăsime fecale crescute patologic, greutatea scaunului și diareea.7,8.

Un studiu clinic controlat, cu design încrucișat, pe 17 pacienți cu insuficiență pancreatică severă, a comparat efectele unui preparat de enzime fungice stabile în acid cu enzimele pancreatice convenționale și pancreatina acoperită enteric. Un grup de nouă pacienți cu duodenopancreatectomie și rezecție intestinală (procedura Whipple) s-a dovedit a avea niveluri de enzime pancreatice mai mici de 10% din normal la secreția stimulată înainte de studiu. Un al doilea grup de opt pacienți neoperatori au stimulat nivelurile enzimelor pancreatice mai mici de 29% din normal. Ambele grupuri au fost plasate pe o dietă care conținea 100 g/zi de grăsime. Scaunele au fost colectate timp de 72 de ore înainte de începerea tratamentului cu 5 zile după întreruperea tuturor medicamentelor și a enzimelor suplimentare. Ulterior, toți pacienții au fost plasați pe perioade consecutive de tratament de 2 săptămâni, începând cu pancreatina acoperită enteric (100.000 de unități de lipază [FIP] al Federației Internaționale de Farmacie [FIP]), urmată de pancreatină convențională (360.000 FIP LU) și, în final, lipază fungică stabilă în acid (FIP5LU,0000). Preparatul de enzime fungice și ambele preparate de enzime pancreatice au conținut, de asemenea, activitate de protează și amilază. Scaunele au fost colectate în ultimele 72 de ore ale fiecărei perioade de tratament și analizate pentru conținutul de grăsime fecale și greutatea scaunului. Toate cele trei protocoale de tratament cu enzime au condus la o reducere semnificativă a excreției de grăsime fecală în ambele grupuri ($P < 0,05$), iar toți pacienții au devenit practic lipsiți de simptome în ceea ce privește diaree și disconfort abdominal. De notat, doza de pancreatină acoperită enteric a fost cu o treime mai mare, iar doza convențională de pancreatină a fost de aproape cinci ori mai mare decât cea necesară pentru lipaza fungică pentru a produce o îmbunătățire clinică comparabilă.8

Un studiu similar randomizat, control placebo, cu design încrucișat la câini a comparat eficacitatea a 4000 LU de lipază fungică stabilă în acid derivată din A. oryzae cu 60 000 LU de lipază din pancreatină în tratamentul insuficienței pancreatice induse chirurgical și al steatoreei. Câinii din grupul placebo au avut o scădere în greutate semnificativă din cauza malabsorbției, precum și a conținutului de grăsime fecale și a greutății fecalelor crescute patologic. În comparație cu placebo, câinii din ambele grupuri de tratament cu enzime au prezentat reduceri semnificative ale grăsimii fecale și ale scaunului, fără o pierdere semnificativă în greutate. În acest studiu, doza de enzimă a pancreatinei a fost de 15 ori mai mare decât cea necesară pentru ca lipaza fungică stabilă la acid să producă rezultate clinice comparabile.7

Un studiu clinic controlat a arătat că o lipază fungică stabilă în acid derivată din R. arrhizus a fost eficientă în reducerea steatoreei cu 56,5% şi a greutăţii scaunelor cu 45,2%, comparativ cu placebo la 7 pacienţi cu insuficienţă pancreatică. Studiul a demonstrat, de asemenea, că lipaza fungică a reţinut mai mult de 80% din activitatea sa enzimatică în condiţii de aciditate gastrică simulată la pH 3 timp de 1 oră.15

Un alt studiu pe 100 de pacienţi ambulatori a evaluat eficacitatea unui preparat de enzime fungice care conţine lipază derivată din R. arrhizus şi protează şi amilază din A. oryzae într-o serie de plângeri gastrointestinale, inclusiv durere şi presiune epigastrică, flatulenţă, arsuri la stomac, eructaţii şi greaţă. Anchetatorii au raportat că 96% dintre pacienţi au experimentat o oarecare ameliorare a simptomelor şi au evaluat rezultatele tratamentului ca fiind bune până la foarte bune la 65% dintre pacienţi.16

Unele studii clinice au raportat eficacitatea preparatelor enzimatice care conţin protează, amilază, celulază şi hemicelulază derivate din A. oryzae în combinaţie cu enzime pancreatice în tratamentul unei game de tulburări digestive. Pacienţii spitalizaţi de geriatrie (cu vârste cuprinse între 70 şi 90 de ani) au descoperit că această combinaţie de enzime a fost semnificativ eficientă în îmbunătăţirea globală a diverselor simptome gastrointestinale (P <0,05) care includ durere, greaţă, arsuri la stomac, balonare, flatulenţă, constipaţie şi diaree.17

P TRATAMENTUL INTOLERANŢEI LA LACTOZĂ

Secreţia deficitară de lactază intestinală (j'-galactozidază) poate produce semne şi simptome de intoleranţă la lactoză alimentară, inclusiv dureri abdominale, diaree, balonare, flatulenţă şi o creştere a excreţiei de hidrogen în respiraţie. Studiile indică faptul că deficitul de lactază apare la mai mult de jumătate din populaţia umană adultă.19 Un anumit grad de maldigestia lactozei este, de asemenea, o problemă comună la copii, care apare la 76% dintre copiii aparent sănătoşi într-un studiu şi 56% într-un alt studiu controlat. Producţia deficitară de lactază poate produce sau nu simptome clinice de intoleranţă la lactoză.3 Un studiu pe 232 de copii cu biopsii intestinale a constatat că activitatea lactază a scăzut semnificativ odată cu vârsta şi este corelată cu gradul de leziune intestinală. Alte studii au arătat, de asemenea, că secreţia intestinală de lactază, zaharază şi maltază a fost scăzută în condiţiile cu leziuni ale mucoasei intestinale şi modificări morfologice, inclusiv cele observate în boala celiacă şi diareea cronică.21-24.

Un număr de studii controlate la om au arătat că lactaza fungică administrată pe cale orală în momentul consumului de lapte sau adăugată în lapte în timpul mesei a fost fiecare eficientă în prevenirea sau tratarea semnelor şi simptomelor intoleranţei la persoanele cu intoleranţă la lactoză3,20,25. reducerea excreţiei de hidrogen în respiraţie şi tratarea simptomelor clinice la 18 copii cu intoleranţă la lactoză (cu vârste cuprinse între 8 şi 14 ani). Subiecţilor de testat li s-au administrat tablete care conţineau j'-galactosidasc derivat din A. oryzae co-ingerată cu o soluţie de lactoză (3000 de unităţi de lactază Food Chemicals Codex [FCC] [ALU]/5 g lactoză) după un post minim de 8 ore. Hidrogenul din respiraţie a fost măsurat la fiecare 30 de minute şi simptomele clinice au fost monitorizate pentru

perioada de testare de 120 de minute. Tratamentul cu lactază a redus cu succes hidrogenul din respiraţie sub nivelul pragului de malabsorbţie a lactozei la 89% dintre pacienţi (P <0,001). În grupul placebo, 89% au avut dureri abdominale, 83% balonare, 61% diaree şi 44% au avut flatulenţă. În grupul cu lactază, doar 6% au prezentat dureri abdominale, 6% au avut diaree şi niciunul dintre subiecţii de testare nu a prezentat balonare sau flatulenţă.3

P Îmbunătăţirea absorbţiei de nutrienţi

Biodisponibilitatea mineralelor poate fi redusă considerabil prin fitat alimentar. Oamenii şi animalele monogastrice produc puţină sau deloc fitază endogenă în tractul gastrointestinal.26 Un studiu clinic controlat la oameni a arătat că suplimentarea dietei cu o fitază fungică stabilă la acid de la A. niger a crescut absorbţia fierului din dietă. Studiul a arătat, de asemenea, că fitaza fungică a fost stabilă şi activă într-un interval larg de la pH 1,0 până la 7,5 şi că a iniţiat digestia fitatului alimentar începând cu stomacul.14 Studiile pe animale au arătat că suplimentarea cu fitază fungică a ajutat la îmbunătăţirea biodisponibilităţii zincului, calciului şi fosforului şi creşte rezistenţa osoasă într-o doză dependentă de doză.

Studiile au arătat că suplimentarea cu celulază fungică a ajutat la creşterea valorii nutriţionale a cerealelor alimentare la animale. Celulaza a îmbunătăţit semnificativ digestibilitatea componentelor peretelui celular din dietă şi a crescut solubilitatea calciului, fosforului, fierului, zincului şi cuprului asociat cu pereţii celulari.29 Studiile care utilizează combinaţii de multienzime, inclusiv amilază fungică, protează, invertază, fitază şi celulază, au arătat o digestibilitate crescută a nutrienţilor şi o creştere îmbunătăţită la porci130.

P TRATAMENTUL BOLILOR VASCULARE

Un număr de studii clinice controlate cu placebo au confirmat eficacitatea unei enzime fungice proteolitice în tratamentul obstrucţiei arteriale cronice la om.32-35 Un studiu încrucişat, controlat cu placebo, unic-orb, a evaluat eficacitatea proteazei din A. oryzae faţă de placebo la 18 pacienţi (cu vârste cuprinse între 63 şi 75 de ani), împărţiţi în clauză experimentală. grup şi un grup placebo de nouă subiecţi fiecare, iar toţi pacienţii au fost evaluaţi înainte de testare. Aortograma translombară, ecografia Doppler şi tensiunea arterială sistolica periferică au fost utilizate pentru a evalua permeabilitatea a opt segmente arteriale diferite la fiecare pacient (un total de 72 de segmente arteriale în fiecare grup). Terapia anticoagulantă cu warfarină a fost introdusă după evaluare şi a continuat pe o perioadă de observaţie de 3 luni şi o perioadă de probă ulterioară de 2 săptămâni. Pacienţii au fost reevaluaţi după perioada de observaţie de 3 luni. Ulterior, o serie de şase perfuzii intravenoase de protează fungică sau placebo salin normal au fost administrate grupurilor experimentale şi, respectiv, de control, pe parcursul

perioadă de probă de o săptămână. Evaluarea circulaţiei periferice a fost repetată la sfârşitul perioadei de probă. Nu a fost administrată nicio altă formă de terapie, cu excepţia warfarinei pentru anticoagulare. Înainte de tratament, pacienţii din grupul experimental s-au dovedit a avea 27 de segmente obstrucţionate (complet obstrucţionate), 34 de segmente

stenozate (obstrucţionate parţial) şi doar 11 segmente arteriale patentate. Pacienţii din grupul placebo au avut 25 de segmente arteriale obstrucţionate, 26 stenozate şi 21 de segmente arteriale patentate înainte de tratament.

La sfârşitul perioadei de observare de 3 luni, nu s-au găsit modificări ale rezultatelor ecografiei Doppler sau ale tensiunii arteriale periferice în niciunul dintre grupuri. La sfârşitul perioadei de probă de 2 săptămâni, trei dintre segmentele arteriale stenozate din grupul placebo au progresat până la obstrucţie completă şi niciunul dintre segmentele obstrucţionate nu devenise patent (adică, cu 4% mai rău). În grupul cu protează, 16 dintre cele 17 segmente arteriale care au fost complet obstrucţionate au devenit patente şi 1 s-a îmbunătăţit până la starea de stenoză în timpul perioadei de tratament de 2 săptămâni. În general, tratamentul cu perfuzie de protează fungică a îmbunătăţit permeabilitatea a 33 din 72 de segmente arteriale, o îmbunătăţire cu 46% (P <0,001).

O analiză ulterioară a rezultatelor acestui studiu a sugerat că o creştere a numărului şi/sau a dozei de perfuzii cu protează ar fi putut duce la o îmbunătăţire şi mai mare a segmentelor arteriale obstrucţionate şi stenozate. Alte studii au arătat că administrarea intravenoasă a proteazei fungice este eficientă în tratamentul obstrucţiei arteriale la pacienţii cu afecţiuni mai avansate, cum ar fi gangrena şi alte boli ischemice severe.33,35.

FARMACOLOGIA PROTEAZEI FUNGICE

Proteazele fungice au fost folosite de mulţi ani în producţia de alimente şi aplicaţii medicale. Cele mai frecvente proteaze fungice utilizate în aplicaţiile de suplimente medicale şi alimentare sunt derivate din A. oryzae şi A. niger. A. oryzae — preparatele derivate din protează sunt utilizate pe cale orală pentru prevenirea şi tratamentul tulburărilor digestive şi sunt tratate ca medicamente în acest scop în unele ţări. în literatură ca proteaza I de A. oryzae, a fost utilizată pentru tratamentul bolilor vasculare în studiile clinice citate anterior.32,33 Studiile au arătat că efectele trombolitice pe care le-a prezentat se datorau activităţii sale fibrinolitice.38,39 Are şi activitate enzimatică hidrolitică împotriva fibrinogenului. Nu afectează sistemul plasminogen-plasmină şi nici nu interferează cu coagularea normală a sângelui în doze terapeutice.40

Proteaza I de A. oryzae are o greutate moleculară de aproximativ 35 kDa.39 Este transportată în sânge legată de proteinele inhibitoare de protează „2- macroglobulină şi a1-antitripsină.32,39 Acestea sunt aceleaşi proteine plasmatice care acţionează ca purtători pentru tripsină, chimotripsină şi bromelainăă.41-43. sângele menţinând în acelaşi timp proteazele pe care le poartă într-o formă activă enzimatic.

După cum sa menţionat anterior, proteaza fungică stabilă în acid a fost utilizată şi studiată clinic pentru a ajuta digestia proteinelor dietetice în tractul gastrointestinal la administrarea orală în timpul mesei. Un posibil mecanism de acţiune pentru aceste aplicaţii este susţinut de dovezi indirecte că o parte din enzimele fungice administrate oral este probabil absorbită intactă şi păstrează activitatea enzimatică în sânge.

Absorbţia enzimelor administrate oral

Spre deosebire de teoriile susţinute de multă vreme, potrivit cărora mucoasa intestinală sănătoasă este o barieră impermeabilă pentru proteinele intacte, inclusiv pentru enzime, există dovezi convingătoare că astfel de macromolecule pot trece intacte din intestinul uman în fluxul sanguin atât în condiţii normale, cât şi în condiţii patologice.1,44-47.

Numeroase proteine întregi, inclusiv enzime de origine animală şi vegetală, s-au dovedit în studiile pe oameni şi animale a fi absorbite intacte în fluxul sanguin după administrare orală. Mai multe studii pe oameni au arătat că tripsina pancreatică exogenă (greutate moleculară de aproximativ 23 kDa) şi chimotripsina (25 kDa) au fost absorbite intacte, într-o formă activă enzimatic, după administrarea orală. circulaţia, sunt reabsorbite de pancreas şi resecretate înapoi în intestin în amestec cu enzime nou sintetizate.51,52.

Alte exemple de enzime şi alte proteine care sunt absorbite intacte la administrarea enterală includ amilaza (54 kDa), elastaza, chimotripsinogenul, albumina umană şi lactalbumina, albumina bovină, ovalbumina, lactoglobulina şi alte molecule mari, cum ar fi feritina (500 kDa) şi toxina botulismului (Da). 47,50,53-55 Studiile au demonstrat, de asemenea, absorbţia intactă a enzimelor vegetale administrate oral, cum ar fi bromelaina (24 kDa), papaina (39 kDa) şi peroxidaza din hrean (40 kDa).41,50,56.

Unele studii au examinat semnificaţia cantitativă a absorbţiei enzimelor administrate oral. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a măsurat absorbţia de bromelainăadministrată oral la 19 bărbaţi sănătoşi (cu vârste cuprinse între 18 şi 45 de ani). Bromelaina acoperită enteric a fost administrată grupului de testat în şase doze zilnice, cu o medie de 660 mg fiecare pe o perioadă de 2 zile. S-a constatat că bromelaina este absorbită intactă într-o formă activă enzimatic şi în concentraţii dependente de timp în sângele tuturor subiecţilor din grupul de testare. Indivizii din grupul placebo nu au avut niveluri detectabile de bromelainăBromelaina totală măsurată în sângele subiecţilor de testat pe o perioadă de monitorizare de 4 zile a fost echivalentă cu aproximativ 0,7% din doza administrată oral.41

Studiile la animale au analizat procentul din dozele totale de enzime pancreatice şi papainăcare au fost absorbite intacte după administrarea enterală. Un studiu la şobolani a constatat că aproximativ 27% din doza totală de tripsinăadministrată, 14% de chimotripsină, 8% de amilază şi 6% din doza de papainăadministrată au fost absorbite în fluxul sanguin sub formă de macromolecule intacte, într-o formă activă enzimatic, după administrarea enterală.50

Pe baza dovezilor indirecte la oameni şi animale, cum ar fi aceasta, se pare că o parte din protează derivată din A. oryzae şi alte enzime fungice sunt absorbite intacte după administrarea orală între mese. În măsura în care o astfel de absorbţie are loc, proteazele fungice administrate oral pot prezenta proprietăţi terapeutice în circulaţia sistemică şi ţesuturi. Aceste proprietăţi includ activitatea fibrinolitică care poate fi un beneficiu potenţial în tratamentul stărilor inflamatorii din diferite ţesuturi din organism. Acestea includ, de asemenea, capacitatea de a hidroliza proteinele alimentare şi polipeptidele care pot fi de beneficiu potențial în tratamentul alergiilor alimentare.

P ALERGII ALIMENTARE

În condiţii sănătoase, digestia adecvată a proteinelor, permeabilitatea intestinală normală şi funcţia imună sănătoasă sunt mecanisme fiziologice importante care acţionează împreună pentru a limita cantitatea de proteine şi polipeptide alimentare nedegradate care este absorbită în circulaţia generală. În condiţii patologice, aceste macromolecule derivate din alimente pot acţiona ca antigene şi pot contribui la alergii alimentare.1,47,57 Proteaza fungică administrată oral în timpul mesei ajută la hidroliza proteinelor dietetice în intestin17,18,36 şi, prin urmare, poate ajuta la reducerea aportului de macromolecule străine disponibile pentru a se scurge în sânge. În plus, este posibil ca proteaza fungică administrată pe cale orală între mese să fie parţial absorbită într-o formă activă enzimatic şi să ajute într-o oarecare măsură la „digerarea" antigenelor derivate din proteine alimentare din sânge. Acest lucru ar putea reduce cantitatea de antigene circulante şi ar putea fi benefic în tratamentul alergiilor alimentare sau poate chiar al tulburărilor autoimune legate de alimente. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua aceste mecanisme de acţiune propuse şi pentru a confirma dacă suplimentarea cu enzime fungice poate fi un adjuvant util în tratamentul alergiilor alimentare.

P REZUMAT

Cercetările au arătat că anumite enzime derivate din specii fungice precum A. oryzae, A. niger şi Rhizopus spp. sunt sigure şi eficiente în creşterea digestiei şi tratarea anumitor tulburări digestive atunci când sunt administrate pe cale orală în timpul mesei. Aceste enzime sunt în mod inerent stabile la expunerea la acidul din stomac şi prezintă activitate enzimatică digestivă pe o mare varietate de substraturi alimentare pe un interval larg de pH. Datorită acestor proprietăţi, enzimele fungice pot oferi avantaje clinice faţă de enzimele pancreatice şi medicamentele care modifică pH-ul în unele afecţiuni, cum ar fi insuficienţa pancreatică.

Dovezile indirecte sugerează că enzimele fungice pot fi parţial absorbite într-o formă intactă şi activă enzimatic atunci când sunt administrate oral între mese. În măsura în care o astfel de absorbţie are loc, este posibil ca proteaza A. oryzae administrată oral să aibă un potenţial beneficiu ca agent antiinflamator datorită activităţii sale fibrinolitice cunoscute; cu toate acestea, orice eficacitate în această aplicaţie rămâne nedovedită. De asemenea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma un posibil beneficiu pentru utilizarea enzimelor fungice în tratamentul alergiilor alimentare.

REFERINŢE

Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Trecerea antigenului alimentar nedegradat în sângele adulţilor sănătoşi: caracterizarea în continuare a cineticii absorbţiei şi distribuţia mărimii antigenului. Scand J Immunol. 1986;24:447-455.

Roberts IM. Terapia enzimatică pentru malabsorbţie în insuficienţa pancreatică exocrină. Pancreas. 1989;4:496-503.

Medow MS, Thek KD, Newman LJ şi colab. Comprimate de beta-galactozidază în tratamentul intoleranţei la lactoză la copii. Am J Dis Copil. 1990;144:1261-1264.

Hvatum M, Kanerud L, Hallgren R, et al. Axa intestinului-articulaţie: anticorpi alimentari reactivi încrucişaţi în artrita reumatoidă. Intestin. 2006;55:1240-1247.

Mack DR, Flick JA, Durie PR, et al. Corelarea permeabilităţii lactulozei intestinale cu disfuncţia pancreatică exocrină. J Pediatr. 1992;120: 696-701.

Mancilla A, Madrid S, Hurtado H, et al. Creşterea bacteriană a intestinului subţire la pacienţii cu pancreatită cronică. Rev Med Chil. 2008;136:976-980: [spaniolă].

Griffin SM, Alderson D, Farndon JR. Lipaza rezistentă la acid ca terapie de substituţie în insuficienţa exocrină pancreatică cronică: un studiu la câini. Intestin. 1989;30:1012-1015.

Schneider MU, Knoll-Ruzicka ML, Domschke S, et al. Terapia de substituţie a enzimelor pancreatice: efectele comparative ale pancreatinei microsferice convenţionale şi acoperite enteric şi ale preparatelor cu enzime fungice stabile la acid asupra steatoreei în pancreatita cronică. Hepatogastroenterol. 1985;32:97-102.

Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Disfuncţie pancreatică şi opţiuni de tratament. Pancreas. 1998;16:329-336.

Lebenthal E, Rolston DD, Holsclaw DS. Terapia enzimatică pentru insuficienţa pancreatică: starea prezentă şi nevoile viitoare. Pancreas. 1994;9:1-12.

Zentler-Munro PL, Fitzpatrick WJ, Batten JC, et al. Efectul acidităţii intrajejunale şi al concentraţiilor apoase de acid biliar şi lipide în steatoreea pancreatică din cauza fibrozei chistice. Intestin. 1984;25:500-507.

Go VL, Poley JR, Hofmann AF şi colab. Tulburări în digestia grăsimilor induse de pH-ul jejunal acid din cauza hipersecreţiei gastrice la om. Gastroenterol. 1970;58:638-646.

Staub JL, Sarles H, Soule JC şi colab. Nu există efecte ale cimetidinei asupra răspunsului terapeutic la enzimele orale în insuficienţa pancreatică severă. N Engl J Med. 1981;304:1364-1365.

Sandberg AS, Hulthen LR, Turk M. Dietary Aspergillus niger fitaza creşte absorbţia fierului la om. J Nutr. 1996;126:476-480.

Pointner H, Flegel U. Tratamentul insuficienţei pancreatice exocrine cu lipază fungică. Arzneimittelforschung. 1975;25:1833-1835: [germană].

Zorn J. Experienţe cu terapia de substituţie folosind o nouă enzimă pancreatică de origine vegetală. Fortschr Med. 1978;96:1941-1943: [germană].

Karani S, Kataria MS, Barber AE. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv. Br J Clin Pract. 1971;25:375-377.

Kataria MS, Bhaskarrao D. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv cu spectru larg (Combizym) în practica geriatrică. Br J Clin Pract. 1969;23:15-17.

Jarvela I, Torniainen S, Kolho KL. Genetica moleculară a deficienţelor umane de lactază. Ann Med. 2009;41: 568-575.

Barillas C, Solomons NW. Reducerea eficientă a maldigestiei lactozei la copiii preşcolari prin adăugarea directă de beta-galactozidaze în lapte în timpul mesei. Pediatrie. 1987;79:766-772.

O'Grady JG, Stevens FM, Keane R. Lactază intestinală, zaharază şi fosfatază alcalină la 373 de pacienţi cu boală celiacă. J Clin Pathol. 1984;37:298-301.

Simadibrata M, Wanders RJ, Jan G, et al. Examinarea enzimelor intestinului subţire în diareea cronică. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:53-56.

Langman JM, Rowland R. Activitatea dizaharidazelor duodenale în raport cu morfologia mucoasei normale şi anormale. J Clin Pathol. 1990;43:537-540.

Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Activităţile dizaharidazei la copii: valori normale şi comparaţie bazată pe simptome şi modificări histologice. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28: 246-251.

Corazza GR, Benati G, Sorge M, et al. Beta-galactozidaza din Aspergillus niger în malabsorbţia lactozei la adulţi: un studiu încrucişat dublu-orb. Aliment Pharmacol Ther. 1992;6:61-66.

Pallauf J, Rimbach G. Semnificaţia nutriţională a acidului fitic şi a fitazei. Arch Tierernahr. 1997;50:301-319.

Lei X, Ku PK, Miller ER, et al. Fitaza microbiană suplimentară îmbunătăţeşte biodisponibilitatea zincului alimentar la porcii înţărcaţi. J Nutr. 1993;123:1117-1123.

Venum TL, Ellersieck MR. Efectul dozelor mici de fitază de Aspergillus niger asupra performanţei de creştere, rezistenţei oaselor şi absorbţiei şi excreţiei de nutrienţi prin creşterea şi terminarea dietelor cu făină de porumb hrăniţi cu porumb şi deficit de fosfor şi calciu disponibile. J Anim Sci. 2008;86:858-870.

Friesen OD, Guenter W, Rotter BA, et al. Efectele suplimentării enzimatice asupra valorii nutritive a boabelor de secară (Secale cereale) pentru puiul de carne tânăr. Poult Sci. 1991;70:2501-2508.

Omogbenigun FO, Nyachoti CM, Slominski BA. Suplimentarea alimentară cu preparate multienzimatice îmbunătăţeşte utilizarea nutrienţilor şi performanţa de creştere la porcii înţărcaţi. J Anim Sci. 2004;82:1053-1061.

Cowieson AJ, Acamovic T, Bedford MR. Suplimentarea dietelor care conţin făină de mazăre cu enzime exogene: efecte asupra creşterii în greutate, conversiei hranei, digestibilităţii nutrienţilor şi morfologiei brute a tractului gastrointestinal al puiilor de carne în creştere. Br Poult Sci. 2003;44:427-437.

Fitzgerald DE, Frisch EP, Milliken JC. Ameliorarea obstrucţiei arteriale cronice folosind saramură intravenoasă: un studiu de control. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1979;13:327-332.

Verhaeghe R, Verstraete M, Schetz J, et al. Studiu clinic cu saramură şi anticoagulante ca metodă de tratament pentru ischemia avansată a membrelor. Eur J Clin Pharmacol. 1979;16:165-170.

Frisch EP, Fitzgerald DE. Ameliorarea obstrucţiei cronice a arterelor periferice prin saramură intravenoasă. J Ir Med Conf. univ.

1973;66:313-318.

Lund F, Ekestrom S, Frisch EP, et al. Tratamentul trombolitic cu saramură iv a bolii arteriale obliterative avansate ale membrelor. Angiologie. 1975;26:534-556.

Haussner K, Hilgendorf P, Hofbauer C, et al. Nouă metodă internaţională FIP pentru determinarea activităţii proteazelor Aspergillus oryzae. Pharmazie. 1996;51:946-950.

Bergkvist R. Enzimele proteolitice ale Aspergillus oryzae: II. Proprietăţile enzimelor proteolitice. Acta Chem Scand. 1963;17:1541-1551.

Kiessling H, Svensson R. Influenţa unei enzime din Aspergillus oryzae, proteaza I, asupra unor componente ale sistemului fibrinolitic. Acta Chem Scand. 1970;24:569-579.

Larsson LJ, Frisch EP, Torneke K, et al. Proprietăţile complexului dintre alfa-2-macroglobulină şi saramură, o proteinază din Aspergillus oryzae cu efect trombolitic. Tromb Res. 1988;49:55-68.

Vanhove P, Donati MB, Claeys H, et al. Acţiunea brinazei asupra fibrinogenului şi plasminogenului uman. Tromb Haemost. 1979;42:571-581.

Castell JV. Absorbţia intestinală a bromelainei nedegradate la om. În: Gardner MLG, Steffens KJ, eds. Absorbţia enzimelor administrate oral. Berlin: Springer-Verlag; 1995:46-60.

Cohen AB. Interacţiunea alfa-1-antitripsinei cu chimotripsina, tripsina şi elastaza. Biochem Biophys Acta. 1975;391:193-200.

Protsenko AV. Activitatea antiproteinază a alfa 2-macroglobulinei. Ukr Biokhim Zh. 1984;56:546-549: [rusă].

Gardner ML. Absorbţia gastrointestinală a proteinelor intacte. Ann Rev Nutr. 1988;8:329-350.

Gardner ML. Asimilarea intestinală a peptidelor şi proteinelor intacte din dietă – un domeniu neglijat? Biol Rev Camb Philos Soc. 1984;59:289-331.

Warshaw AL, Walker WA, Isselbacher KJ. Absorbţia de proteine de către intestin: dovezi pentru absorbția macromoleculelor intacte. Gastroenterol. 1974;66:987-992.

Husby S, Foged N, Host A, şi colab. Trecerea antigenelor dietetice în sângele copiilor cu boală celiacă: cuantificarea şi distribuţia mărimii antigenelor absorbite. Intestin. 1987;28:1062-1072.

Ambrus JL, Lassman HB, DeMarchi JJ. Absorbţia enzimelor proteolitice exogene şi endogene. Clin Pharmacol Ther. 1967;8:362-368.

Kabacoff BL, Wohlman A, Umhey M, et al. Absorbţia chimotripsinei din tractul intestinal. Natură. 1963;199:815.

Seifert J, Siebrecht D, Lange JP, et al. Absorbţia cantitativă a proteinelor administrate oral şi evidenţa histologică a enzimelor din rană. În: Gardner MLG, Steffens KJ, eds. Absorbţia enzimelor administrate oral. Berlin: Springer-Verlag; 1995:29-38.

Leibow C, Rothman SS. Circulaţia enteropancreatică a enzimelor digestive. Ştiinţă. 1975;189:472-474.

Rothman S, Liebow C, Isenman L. Conservarea enzimelor digestive. Physiol Rev. 2002;82:1-8.

Jakobsson I, Lindberg T, Lothe L, et al. Alfa-lactalbumina umană ca marker al absorbţiei macromoleculare. Intestin. 1986;27:1029-1034.

Andre C, Lambert R, Bazin H, et al. Interferenţa imunizării orale cu absorbția intestinală a albuminei heterologe. Eur J Immunol. 1974;4: 701-704.

Dannaeus A, Inganas M, Johansson SG, et al. Absorbţia intestinală a ovalbuminei în malabsorbţie şi alergie alimentară în raport cu anticorpul IgG seric şi cromoglicatul de sodiu administrat oral. Clin Alergy. 1979;9:263-270.

McLean E, Ash R. Cursul de timp al apariţiei şi acumularea netă a peroxidazei de hrean (HRP) prezentată pe cale orală la tineretul de crap, Cyprinus carpio. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol. 1986;84:687-690.

Hemmings WA. Absorbția produselor mari de degradare a proteinelor dietetice în țesuturile corpului, inclusiv în creier. În: Hemmings G, Hemmings WA, eds. Bazele biologice ale schizofreniei. Lancaster, PA: MTP Press; 1978: 239-257.

Controlul calităţii produselor naturale

Rick Liva, RPh, ND

P FUNDAL

Suplimentele alimentare (DS) sunt în mod evident benefice pentru a promova sănătatea, a restabili echilibrul şi a trata bolile. Oamenii le iau pentru perioade lungi de timp, adesea ani şi ani. O strategie sensibilă pentru limitarea contaminanţilor din DS, asigurându-vă că aceştia sunt autentici şi potenţa pe care pretind că sunt, este de a solicita furnizorilor să demonstreze că efectuează în mod obişnuit teste amănunţite pentru a verifica şi asigura aceşti parametri de calitate. Medicii şi consumatorii DS trebuie să solicite dovada legitimă a calităţii de la fiecare producător.

Înainte de a se lansa în detaliile şi provocările controlului calităţii produselor, autorul şi editorii doresc să recunoască şi să laude acele companii producătoare de suplimente nutritive care efectuează majoritatea sau toate procesele necesare pentru verificarea calităţii. Din păcate, prea mulţi din industrie — comerţul cu amănuntul, comandă prin corespondenţă, profesionale şi online — nu reuşesc să furnizeze DS-uri de calitate verificată în mod legitim.

Abrevieri şi definiţii

COA: Certificat de analiză.

DS: Supliment(e) alimentar(e).

DS CGMP-uri: Suplimente alimentare curente bune practici de fabricaţie. „Actualul" este inclus deoarece acestea sunt supuse actualizărilor şi modificărilor, iar producătorii DS sunt responsabili pentru a fi la curent cu actualizările din reglementări.

Producător DS: o companie care obţine materii prime de la furnizori interni sau străini şi care utilizează aceste materiale pentru a produce, eticheta şi vinde capsule, tablete, pulberi, lichide etc.

EMA: Adulterare motivată economic.

FDA: Food and Drug Administration.

FP: Produs finit.

HPLC: Cromatografie lichidă de înaltă performanţă. Un instrument utilizat pentru a analiza şi a verifica nivelul de potenţă al materiilor prime botanice şi nebotanice şi al FP.

HPTLC: Cromatografie în strat subţire de înaltă performanţă. Un instrument folosit pentru a analiza şi a verifica genul şi speciile (identitatea) corecte de materii prime botanice.

OOS: În afara specificaţiilor (studii).

RM: Materia primă, cunoscută și ca componentă sau ingredient DS folosit pentru a face DS final.

Metodă validă din punct de vedere științific: Aceasta este din secțiunea de preambul a regulii finale CGMP FDA pentru operațiunile de fabricație, ambalare, etichetare sau deținere a suplimentelor alimentare: „În concordanță cu punctul de vedere pe care l-am exprimat în Propunerea CGMP din 2003, credem că o metodă validă științific este una care este exactă, precisă și consecventă. este destinat să facă."

POS: proceduri standard de operare.

Furnizor: o companie națională sau străină care vinde materii prime DS, ca distribuitor, broker, agent sau poate fi producătorul direct original.

Verificați: Pentru a dovedi adevărul, ca prin probe; confirma; fundamentare; pentru a constata adevărul sau corectitudinea, ca prin examinare; a acționa ca dovadă sau dovadă finală a; servesc la confirmare.

P STAREA INDUSTRIEI

Există aproximativ 1500 de companii producătoare de DS în Statele Unite. În plus, există o serie de companii de marketing care își fac DS-urile de către un producător cu etichetă privată și își vând marca la nivel național sau mondial. Multe dintre aceste companii de producție au efectuat, în mod istoric, puține sau deloc teste asupra materiilor lor prime (RM) sau a DS-urilor lor finite. Acceptă un certificat de analiză (COA) de la furnizorul lor. COA este doar o bucată de hârtie care spune că materialul este ceea ce ar trebui să fie. Când un producător DS acceptă orbește un COA ca „singura" dovadă a autenticității, potenței și purității, renunță la rolul de verificare. De ce fac asta? Pentru că este rapid, ușor, ieftin și economisește bani, bătăi de cap, întârzieri și personal. Pe scurt, ei iau calea ușoară. Este posibil ca această practică să continue până când practicienii și consumatorii cer cu cunoștință de cauză calitate sau Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) reprimă și îi scoate din activitate pe producătorii care nu se conformează sau îi face să se conformeze sub amenințarea unui control constant, a amenzilor abrupte sau a închiderii afacerii lor. Lanțul de evenimente necesar pentru a produce DS-uri de înaltă calitate este prea lung și complicat de „a avea încredere", se va întâmpla cu integritate consecventă fără testarea completă a materiilor prime și a produselor finite (FP).

Medicamentele farmaceutice sunt prea des vândute ca DS. Producătorii de DS fără scrupule sau companiile de marketing vor vinde produse pentru pierderea în greutate, disfuncția erectilă, oboseala, performanța atletică etc. Aceste produse sunt promovate ca DS, dar ingredientul activ este un medicament farmaceutic. În plus, mențiunile privind medicamentele și bolile sunt adesea folosite în comercializarea DS. Aceste două practici dau industriei DS un nume prost, pătând producătorii legitimi și conducând FDA la neîncredere în companiile care produc DS.

p ADMINISTRAȚIA ALIMENTELOR ȘI MEDICAMENTELOR

FDA a avut supraveghere de reglementare a industriei DS timp de 15 ani sau mai mult. În 2007, au pus în aplicare reglementările actuale privind bunele practici de fabricaţie (CGMP). Reglementările sunt practic reguli de urmat atunci când se produc DS, la fel ca o reţetă strictă care trebuie urmată pentru a obţine rezultatul dorit. Ele sunt „legea" şi fiecare producător trebuie să le respecte. A fost destul de recent (de la sfârşitul anului 2007) că FDA a efectuat inspecţii ale companiilor DS pentru a vedea dacă acestea respectă noile reglementări. Pe stradă se spune că mulţi producători nu se conformează. Poate că o vor face la un moment dat în viitor, dar cum veţi şti dacă o anumită companie respectă sau nu DS CGMP-urile?

Puncte referitoare la FDA:

Misiunea FDA este de a promova şi proteja sănătatea publică, ajutând produsele sigure şi eficiente să ajungă pe piaţă în timp util şi monitorizarea produselor pentru o siguranţă continuă după ce sunt utilizate.

FDA este probabil subfinanţată şi suprasolicitată. În prezent, probabil că nu au capacitatea de a supraveghea cu strictețe industria DS şi de a impune conformitatea largă într-o perioadă scurtă de timp.

Reglementările DS CGMP au fost scrise vag pentru a fi flexibile. Aceasta este o problemă serioasă, deoarece permite fiecărui producător să aplice „propria" interpretare a ceea ce va fi necesar pentru a se conforma reglementărilor, ceea ce poate duce la DS-uri de proastă calitate pe piaţă.

Deoarece reglementările au fost scrise pentru a fi flexibile, FDA oferă producătorilor de DS puţine sau deloc îndrumări cu privire la detaliile specifice ale „Cele mai bune practici aşteptate". Lipsa parametrilor de orientare specifici FDA îi face pe toată lumea să ghicească dacă modul în care „ei" interpretează reglementările va fi sau nu acceptabil pentru FDA.

FDA va aplica strict CGMP-urile DS. Aşa cum o fac, este probabil să aducă schimbări pozitive semnificative în industria DS, care în cele din urmă vor aduce beneficii consumatorului.

Dacă un producător de DS spune că respectă CGMP-urile FDA, nu înseamnă că a făcut suficient pentru a-şi testa şi verifica în mod adecvat materiile prime şi FP-urile şi pentru a se asigura că produsul final este autentic, puternic şi nu are maximum de contaminare. În plus, este important de ştiut că FDA a impus prin lege că, dacă un produs are o dată de expirare sau este cel mai bine utilizat data de pe etichetă, producătorul DS trebuie să aibă date care să susţină perioada de timp pentru data expirării.

Ce date trebuie să arate un producător DS? FDA tace asupra acestui punct. CGMP-urile FDA nu oferă industriei nicio îndrumare cu privire la ceea ce este acceptabil pentru a îndeplini această cerinţă. Acesta este un exemplu perfect al FDA care nu oferă nicio îndrumare cu privire la o parte importantă a CGMP-urilor DS şi lăsă producătorului DS să ghicească şi să interpreteze ceea ce poate fi adecvat.

Bazele Administraţiei pentru Alimente şi Medicamente bune practici actuale de fabricaţie

Companiile care furnizează ingrediente DS (interne sau străine) producătorilor de DS nu trebuie să respecte CGMP-urile FDA DS. Potrivit FDA, aceasta înseamnă că responsabilitatea pentru calitatea ingredientelor materiilor prime revine producătorului FP DS şi nu furnizorului materialelor. Acest lucru este regretabil şi o deficienţă majoră în CGMP-urile DS. De ce? Pentru că companiile care furnizează ingrediente producătorilor DS pot produce şi vinde ingrediente de proastă calitate sau contaminate şi nu sunt trase la răspundere. Dacă furnizorul ingredientelor şi producătorul care foloseşte ingredientele ar trebui să respecte aceleaşi reglementări, ar exista o sinergie pentru a aduce ingrediente de calitate pe piaţă.

Următoarele informaţii provin de pe site-ul web al FDA (www.fda.gov) şi oferă suficiente detalii pentru a vedea ce trebuie să facă producătorii de DS pentru a se conforma acestor reglementări impuse legal. CGMP-urile FDA DS nu sunt voluntare, dar trebuie respectate pentru că sunt lege. Toţi producătorii de DS sunt obligaţi să respecte aceste reguli începând cu iunie 2010.

Regula finală CGMP:

Regula finală actuală privind bunele practici de fabricaţie (CGMP) va necesita stabilirea unor controale adecvate pentru suplimentele alimentare, astfel încât acestea să fie procesate într-o manieră consecventă şi să îndeplinească standardele de calitate.

CGMP-urile se aplică tuturor companiilor interne şi străine care produc, ambalează, etichetează sau deţin suplimente alimentare, inclusiv celor implicate în activităţile de testare, control al calităţii, ambalare şi etichetare şi care le distribuie în SUA.

Regula stabileşte CGMP-uri pentru utilizare la nivelul întregii industrie, care sunt necesare pentru a solicita ca suplimentele alimentare să fie fabricate în mod constant în ceea ce priveşte identitatea, puritatea, puterea şi compoziţia.

Cerinţele includ prevederi legate de:

proiectarea şi construcţia de instalaţii fizice care facilitează întreţinerea,

curatenie,

operaţiuni de fabricaţie adecvate,

proceduri de control al calităţii,

testarea produsului final sau a materialelor primite şi în curs de procesare,

gestionarea reclamaţiilor consumatorilor şi

păstrarea înregistrărilor.

Beneficii pentru consumator:

Consumatorii ar trebui să aibă acces la suplimente alimentare care îndeplinesc standardele de calitate şi care nu sunt contaminate şi sunt etichetate corect.

Regula va oferi consumatorilor mai multă încredere că suplimentul alimentar pe care îl folosesc a fost fabricat pentru a-i asigura identitatea, puritatea, puterea şi compoziţia.

Regula se referă la calitatea proceselor de fabricaţie a suplimentelor alimentare şi la lista exactă a ingredientelor suplimentelor. Nu limitează accesul consumatorilor la suplimente alimentare şi nu abordează siguranţa ingredientelor lor sau efectele acestora asupra sănătăţii atunci când sunt utilizate tehnici de fabricaţie adecvate. Producători:

În conformitate cu Legea privind sănătatea şi educaţia suplimentelor alimentare (DSHEA), producătorii au responsabilitatea esenţială de a dovedi siguranţa produselor lor şi de a determina că orice declaraţii sau afirmaţii făcute cu privire la produsele lor sunt susţinute de dovezi adecvate care să arate că nu sunt false sau înşelătoare.

CGMP-urile vor ajuta să se asigure că producătorii produc suplimente alimentare nealterate şi etichetate corespunzător.

Conform regulii CGMP, producătorii sunt obligaţi să:

Angajaţi angajaţi şi supraveghetori calificaţi;

Proiectaţi şi construiţi instalaţia fizică într-un mod care să protejeze ingredientele alimentare şi suplimentele alimentare împotriva falsificării în timpul producţiei, ambalării, etichetării şi deţinerii;

Folosiţi echipamente şi ustensile care au un design, construcţie şi execuţie adecvate pentru utilizarea prevăzută;

Stabiliţi şi utilizaţi înregistrările principale de producţie şi producţie în loturi;

Stabilirea procedurilor pentru operaţiunile de control al calităţii;

Deţine şi distribuie suplimente alimentare şi materiale utilizate pentru fabricarea suplimentelor alimentare în condiţii adecvate de temperatură, umiditate, lumină şi salubritate, astfel încât calitatea suplimentului alimentar să nu fie afectată;

Păstraţi o evidenţă scrisă a fiecărei plângeri de produs legate de CGMP; şi

Păstraţi înregistrările timp de 1 an după data de valabilitate, dacă se utilizează datarea de valabilitate, sau 2 ani după data de distribuţie a ultimului lot de suplimente alimentare asociate cu acele înregistrări.

Exemple de probleme de calitate a produselor pe care regula le va ajuta să le prevină sunt:

suplimente alimentare care conţin ingrediente în cantităţi mai mari decât cele enumerate pe etichetă,

suplimente alimentare care conţin ingrediente în cantităţi mai mici decât cele enumerate pe etichetă,

ingredient greşit,

alţi contaminanţi (de exemplu, bacterii, pesticide, sticlă, plumb),

material străin într-un recipient pentru suplimente alimentare,

ambalare necorespunzătoare şi

etichetarea greşită

Reglementările impun ca fiecare producător de DS să stabilească, să documenteze şi să îndeplinească specificaţiile de calitate pentru ingredientele materiilor prime şi FP. Fiecare producător poate să-şi stabilească propriile specificaţii pe baza a ceea ce simte şi/sau consideră că este important şi respectă regulamentul pentru a asigura cele patru cuvinte de interes: identitate, puritate, putere şi compoziţie. Aici constă o problemă majoră cu CGMP-urile. FDA oferă puţine îndrumări, sau deloc, cu privire la stabilirea specificaţiilor.

Puritatea este unul dintre cuvintele la modă; un aspect al purităţii este contaminarea. Partea 111.70 a regulamentului prevede: „Trebuie să stabiliţi limite pentru acele tipuri de contaminare care pot altera sau pot duce la alterarea lotului finit de supliment alimentar pentru a asigura calitatea suplimentului alimentar". Nu sunt oferite îndrumări cu privire la tipurile de contaminare de luat în considerare. În seminariile CGMP desfăşurate în toată ţara în ultimii câţiva ani, FDA a menţionat câteva exemple de contaminare şi, în cele din urmă, a declarat că producătorul DS ar trebui să ştie la nivel global ce contaminanţi să ia în considerare.

Iată un exemplu pentru a ilustra:

Producătorul DS „A" stabileşte o specificaţie pentru testarea unui panou larg de reziduuri de solvenţi chimici în fiecare lot de RM primite, examinează acele rezultate pentru limite acceptabile şi aprobă sau respinge materiale pe baza acestor limite.

Producătorul DS „B" stabileşte o specificaţie pentru testarea reziduurilor de solvenţi chimici numai dacă acestea sunt listate în COA ale furnizorilor, examinează acele rezultate pentru limite acceptabile şi aprobă sau respinge materiale pe baza acestor limite.

Producătorul DS „C" stabileşte o specificaţie care nu include testarea reziduurilor de solvenţi chimici.

Fiecare producător de DS a stabilit o specificaţie conform CGMP-urilor, dar fiecare a fost diferit. Sunt toate acceptabile de FDA? Nu ştim. Ce produse de la producător aţi prefera să prescrieţi?

p IMPORTANȚA CONTROLULUI CALITĂȚII

Primul motiv pentru care controlul calității este foarte important este eficacitatea clinică. Cu alte cuvinte, va avea efectul fiziologic dorit asupra organismului? Calitatea mare nu asigură întotdeauna un răspuns clinic semnificativ, dar cei mai mulţi ar fi de acord că un produs cu potenţă scăzută sau unul care nici măcar nu a fost ceea ce pretindea a fi nu ar putea ajuta pacienţii.

Al doilea motiv pentru care controlul calităţii este foarte important este că poate fi prezentă un fel de contaminare în produs. Utilizarea pe termen lung a DS contaminate poate provoca daune. În funcţie de natura botanică sau nebotanica, contaminanţii prezenţi pot fi plumb, mercur, cadmiu, arsen, o serie de solvenţi chimici, aflatoxine (toxine hepatice de la creşterea mucegaiului), erbicide şi pesticide, bacterii dăunătoare şi substanţe chimice industriale.

Din păcate, având în vedere că RM-urile vin din toată lumea, contaminarea este un risc care este inevitabil.

Food and Drug Administration Definiția calității

Regulamentul FDA DS CGMP are definiţii specifice pentru calitate şi controlul calităţii.

Calitate înseamnă că suplimentul alimentar îndeplineşte în mod constant specificaţiile stabilite pentru identitate, puritate, putere, compoziţie şi limitele de contaminanţi şi a fost fabricat, ambalat, etichetat şi păstrat în condiţii pentru a preveni falsificarea conform secţiunii 402(a)(1), (a)(2), (a)(3) şi (a)(4) din act.

Controlul calităţii înseamnă o operaţiune sau o procedură planificată şi sistematică pentru asigurarea calităţii unui supliment alimentar.

Singurul test impus în mod special de FDA care trebuie efectuat este testarea identităţii. Necesitatea unor teste suplimentare este deschisă interpretării de către producătorul DS.

O definiție mai specifică şi mai solidă a calității

Un DS este un produs de calitate sau nu, bazat pe trei parametri.

Este real?

Cu alte cuvinte, este RM autentic, adică a fost identificat în mod corespunzător printr-o metodă de testare care este larg acceptată ca validă din punct de vedere ştiinţific? Dacă nu a fost efectuată nicio testare pentru a verifica sau identifica RM şi a fost folosit oricum într-un FP, includerea sa în produs ar fi putut duce nu numai la o scădere a răspunsului, ci ar fi putut provoca un rău în mod activ.

Identificarea şi autentificarea produselor botanice poate fi o provocare, mai ales dacă acestea sunt extracte sub formă de pulbere faţă de părţi de plante sau părţi de plante sub formă de pulbere care nu au fost extrase. Părţile plantelor (frunze, rădăcini, tulpini) atunci când sunt întregi sau în bucăţi pot fi identificate mai uşor prin examinări macroscopice şi

microscopice pentru a asigura conformitatea cu criteriile publicate care sunt specifice plantei. Majoritatea extractelor botanice sub formă de pulbere trebuie să fie supuse unui fel de teste chimice sau tehnice pentru a verifica genul şi speciile corecte.

Vitaminele, aminoacizii şi multe alte materiale nebotanice sunt oarecum mai uşor de identificat chimic decât botanicele, iar botanicele sunt mult mai predispuse la falsificare.

Formele minerale pot prezenta, de asemenea, o provocare serioasă pentru a se autentifica cu adevărat. De exemplu, se crede că glicinatul de magneziu are un avantaj de absorbţie faţă de oxidul de magneziu şi alte forme de magneziu. Se presupune că glicinatul de magneziu este legat chimic de magneziu într-un mod special de glicină. Acesta este un adevărat chelat, adică o moleculă. Unii furnizori de minerale RM omit partea de lipire fie parţial, fie complet şi amestecă doar carbonat de magneziu sau oxid de magneziu cu glicină şi îl numesc glicinat de magneziu. În esenţă, este un amestec uscat de doi compuşi cu doar parţial sau fără legături.

Este puterea ce pretinde a fi?

În cele mai multe cazuri (există câteva excepţii pentru testarea cu salt lot dacă un furnizor RM este calificat corespunzător; mai multe în „Certificarea furnizorului şi testarea skip lot") testarea fiecărui lot de material primit pentru potenţă ajută la asigurarea unui FP constant puternic. Dacă cele mai multe loturi sunt identificate exclusiv ca fiind autentice şi nu sunt testate pentru potenţă, acest lucru nu documentează potenţa FP.

O mare parte din problema potenţei are de-a face şi cu afirmaţiile de pe etichetă. Câteva exemple:

Scenariul 1: Dacă un produs cu extract de lemn dulce are o etichetă care indică extract de lemn dulce 12% 200 mg (adică extractul de lemn dulce conţine 12% glicirizină), ar trebui să se verifice potenţa (prin testare) a RM care intră în FP şi ar trebui, de asemenea, să verifice prin testare că a existat 12% gliciriză în glicir.

Dacă o etichetă are o menţiune de potenţă, producătorul DS trebuie să dovedească că afirmaţia a fost îndeplinită şi că FP conţinea 100% din menţiunea de potenţă etichetată. Respectarea întotdeauna a 100% a unei menţiuni de potenţă este stipulată de legea actuală de etichetare DS.

Scenariul 2: O altă opţiune ar putea fi un extract de lemn dulce 200 mg fără menţiune de glicirizină. Pe etichetă scrie doar extract de lemn dulce 200 mg. Cantitatea de glicirizină nu trebuie să fie verificată în stadiul RM sau FP. Singurul lucru care trebuie verificat este că 200 mg sunt în fiecare capsulă şi că este într-adevăr lemn dulce. În acest scenariu, potenţa produsului nu a fost verificată, poate fi mare, scăzută sau foarte scăzută.

Scenariul 3: Aceeaşi etichetă de produs cu extract de lemn dulce 200 mg ca şi în scenariul 2. Pe etichetă scrie doar extract de lemn dulce 200 mg. Cantitatea de glicirizină nu trebuie să fie verificată ca RM sau în stadiul FP, dar producătorul conştiincios a testat oricum pentru a

asigura potenţa materialului în stadiul RM, adică cât de multă glicirizină este în RM. Pentru a rămâne consecvenţi, să spunem că potenţa a fost de 12% glicirizină, deoarece acesta este nivelul cunoscut ca fiind eficient din punct de vedere clinic. Nu este nevoie să testaţi în stadiul FP, deoarece nu se face nicio afirmaţie pe etichetă pentru o anumită potenţă. Singura nevoie este să verificaţi dacă 200 mg sunt în fiecare capsulă. În final, potenţa a fost verificată prin testarea RM.

Diferenţa dintre scenariile 2 şi 3 este producătorul de DS în cazul în care 3 a avut cunoştinţe complete şi a verificat potenţa extractului de lemn dulce RM, în timp ce în scenariul 2, producătorul de DS poate să nu fi avut nicio idee despre cât de puternic este extractul de lemn dulce FP (mare sau scăzut), deoarece nu a fost efectuată nicio testare pe RM sau FP.

În mod clar, indiferent de obligaţia de testare a potenţei pe etichetă, este întotdeauna cel mai bine să cunoaşteţi puterea unei plante botanice într-un FP. Acest lucru poate fi realizat doar prin testarea potenţei lotului RM. Trebuie făcută o precizare. Multe produse botanice RM nu au compuşi markeri de testat sau nu există o metodă validă ştiinţific pentru a efectua testarea potenţei. În acest caz, nicio testare de potenţă/rezistenţă nu este singura opţiune.

În mod ideal, ar trebui să întrebaţi şi să ştiţi dacă un producător de DS efectuează în mod obişnuit teste de potenţă/rezistenţă pe RM şi/sau FP.

Produsul conţine contaminanţi?

Un alt mod de a spune acest lucru este: are libertate maximă de contaminare? De obicei, contaminanţii pot fi găsiţi numai prin testarea RM. În general, nu este posibil să se detecteze un nivel scăzut de contaminare bazându-se pe inspecţie fizică şi fără testare. O inspecţie fizică poate găsi plastic, metal, sticlă, părţi de bug-uri şi alte murdărie.

După cum sa menţionat anterior, reglementările FDA CGMP lasă la latitudinea producătorului DS să determine dacă se va face testarea contaminanţilor şi, dacă da, să stabilească specificaţiile acceptabile pentru astfel de teste. Unii producători de DS efectuează teste cuprinzătoare ale contaminanţilor, unii efectuează teste parţiale, iar alţii nu efectuează niciuna. În calitate de prescriptor de DS, care profil de testare a contaminanţilor vă face să vă simţiţi cel mai confortabil şi în siguranţă?

p TESTARE A CONTAMINANTELOR

Materii prime nebotanice

Metale grele Unde este indicat

Un exemplu de contaminare cu metale grele este conţinutul de plumb din calciu şi magneziu sau din produsele fabricate din scoici de crustacee.

Rezidu de solvent

Multe vitamine, minerale, aminoacizi, enzime și produse glandulare sunt fabricate folosind una sau mai multe substanţe chimice sau solvenţi chimici. În prezent, industria produselor naturale nu are limite privind reziduurile chimice sau solvenţi permise în produsele naturale. S-ar putea folosi şi respecta limitele admisibile de substanţe chimice şi solvenţi pentru industria farmaceutică. Testarea unui panou de solvenţi multipli este recomandată atunci când încercaţi să găsiţi nivelurile de solvenţi reziduali în substanţe botanice sau nebotanice. De ce un panou? Majoritatea furnizorilor de DS nu oferă informaţii adecvate, exacte sau, adesea, despre nivelurile de solvenţi reziduali de pe COA pentru un RM aflat în considerare pentru achiziţie. Adesea, producătorii de DS din industrie nu vor efectua teste pentru niciun solvenţi dacă nu există solvenţi enumeraţi în COA. Aceasta este o greşeală, deoarece atunci când o plasă largă este turnată în căutarea reziduurilor de solvenţi, se găsesc frecvent unul sau mai mulţi solvenţi.

Bacterian, drojdie, mucegai

Toate loturile de RM şi FP ar trebui testate pentru aceşti parametri microbiologici.

Elemente diverse de luat în considerare acolo unde este cazul

De exemplu, testaţi nivelul de melamină din pulberile de proteine sau alimente.

Botanice

Metale grele

Fiecare lot de RM ar trebui testat pentru plumb, mercur, cadmiu şi arsenic.

Rezidu de solvent

Se recomandă un panou de solvenţi multipli atunci când încercaţi să găsiţi nivelurile de solvenţi reziduali în botanice, aşa cum sa explicat anterior.

Bacterian, drojdie, mucegai

Toate loturile de RM și FP ar trebui testate pentru acești parametri microbiologici. Unele forme de materiale botanice sunt mai predispuse la niveluri mai mari ale acestor articole în comparație cu materialele nebotanice.

Reziduuri de erbicid, pesticide şi fungicide

În mod ideal, fiecare lot de produse botanice achiziționate ar trebui testat pentru cantitățile reziduale dintr-o varietate de erbicide, pesticide și fungicide. Produsele botanice ecologice certificate pot fi exceptate. Există o serie de profiluri de testare din care puteți alege: FDA, Farmacopeea Statelor Unite (USP), Farmacopeea Europeană sau Departamentul pentru Alimentație și Agricultură din California. Testarea pe scară largă pentru organoclorați, organofosfați, organoazotați și carbamați este ideală și acoperă un spectru larg. Fiecare lot ar trebui testat pentru că medicamentele din plante provin din toată lumea, iar diverse țări au reguli stricte sau laxe cu privire la ceea ce este permis sau nu se aplică pe culturi. În ciuda

regulilor și reglementărilor din unele țări din lumea a treia, ar putea exista o lipsă de aplicare, ceea ce creează o gaură mare mare pentru ignorarea regulilor și chiar mai mult un motiv pentru a testa în mod cuprinzător fiecare lot primit. De exemplu, testarea unei probe de extract de kava din Indonezia ar putea dezvălui reziduuri de diclorodifeniltricloretan (DDT), care este interzis în Statele Unite și este de ani de zile. FDA are o limită de toleranță zero pentru DDT și metaboliții săi.

Rezidu de aflatoxină

Aflatoxinele sunt metaboliți toxici produși de anumite ciuperci care se află în sau pe alimente și materiale vegetale. Au fost identificate patru aflatoxine diferite, B1, B2, G1 și G2, B1 fiind cea mai toxică, cancerigenă și răspândită. Aflatoxinele sunt probabil cele mai cunoscute și mai intens cercetate toxine fungice din lume. Aflatoxinele au fost asociate cu diferite boli, cum ar fi aflatotoxicoza la animale, animale domestice și oameni din întreaga lume. Aflatoxinele au primit o atenție mai mare decât orice alte toxine fungice din cauza efectului lor cancerigen puternic demonstrat la animalele de laborator susceptibile și a efectelor lor toxicologice acute la oameni. Multe țări au încercat să limiteze expunerea la aflatoxine prin impunerea unor limite de reglementare pentru produsele alimentare și furajele pentru animale. FDA a stabilit o limită de mai puțin de 20 ppb pentru aflatoxinele totale din alimente și furaje. Uniunea Europeană are o toleranță generală mult mai mică (10 ppb) și este mai specifică pentru limitele de aflatoxine individuale, în special B1 la 2 ppb sau 5 ppb, în funcție de aliment.

Testarea contaminanților pentru ulei de pește și produse din ulei vegetal Metale grele

Fiecare lot de RM ar trebui testat pentru plumb, mercur, cadmiu și arsenic.

Bacterian, drojdie, mucegai

Toate loturile de RM și FP ar trebui testate pentru acești parametri microbiologici.

Dioxine și compuși asemănători dioxinei

Testarea fiecărui lot primit este ideală deoarece nivelurile acestor substanțe chimice sunt prezente de la lot la lot. Același lucru se poate spune și pentru bifenilii policloruraţi (PCB), așa cum se explică în cele ce urmează. Procesarea uleiului de pește poate elimina multe dintre aceste reziduuri dacă materialul brut este curățat. O parte din uleiul de pește brut vândut în întreaga lume și folosit pentru a face capsule sau ulei de pește lichid nu este curățat și poate conține niveluri mai mari de aceste substanțe chimice.

Dioxină este un termen generic folosit pentru a descrie o familie de 210 compuși. Cei mai periculoși din această familie sunt 17 membri ai acestui grup caracterizat prin prezența atomilor de clor în pozițiile 2, 3, 7 și 8. Fiecăruia dintre acești 2, 3, 7, 8 congeneri substituiți i s-a atribuit un factor de echivalent toxic, care este utilizat pentru calcularea coeficientului de echivalență toxică. Această scară este utilizată în studiile de evaluare a riscurilor pentru a

calcula probabilitatea de a provoca cancer şi alte boli care pun viaţa în pericol la oameni. Uniunea Europeană a stabilit o limită de toleranţă pentru uleiul de peşte pentru consumul uman pentru dioxine.

Bifenili policloruraţi

PCB-urile sunt un amestec de substanţe chimice individuale care nu mai sunt produse în Statele Unite, dar încă se găsesc în mediu. Efectele asupra sănătăţii care sunt asociate cu expunerea la PCB includ afecţiuni ale pielii asemănătoare acneei la adulţi şi modificări neurocomportamentale şi imunologice la copii. Se ştie că PCB-urile provoacă cancer la animale. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane a concluzionat că PCB-urile pot fi anticipate în mod rezonabil a fi cancerigene. Agenţia pentru Protecţia Mediului şi Agenţia Internaţională de Cercetare a Cancerului au stabilit că PCB-urile sunt probabil cancerigene pentru oameni.

Testarea râncezirii

În mod ideal, produsele petroliere ar trebui testate pentru produsele secundare de oxidare primară (nivelul de peroxid) şi subprodusele secundare de oxidare (nivelul de anisidină). Un nivel ridicat al oricăruia dintre ele indică râncezirea acizilor graşi cu lanţ lung din produsul uleios. Este esenţial să se testeze pentru ambele, deoarece peroxizii sunt tranzitori şi pot scădea la un nivel scăzut pe măsură ce se transformă în produse secundare de oxidare secundară (anisidine). Odată ce uleiul a început pe calea râncezirii, de obicei trece la niveluri mai ridicate de râncezire.

P DATA DE EXPIRARE A PRODUSULUI TERMINAT ŞI TESTARE DE STABILITATE

Multe companii DS nu au date care să le susţină data de expirare sau afirmaţiile „cel mai bine dacă sunt folosite de". Următoarele informaţii sunt preluate din preambulul regulamentelor FDA DS GMP:

„Deoarece regula finală nu cere să stabiliţi o dată de expirare, noi (FDA) refuzăm să oferim îndrumări cu privire la tipurile de date care sunt acceptabile pentru a susţine o dată de expirare, în afară de a repeta că orice dată de expirare pe care o plasaţi pe eticheta unui produs (inclusiv o dată „cel mai bun dacă este utilizat până la") ar trebui să fie susţinută de date."

Deoarece FDA nu oferă îndrumări în acest sens, ce ar trebui să fie cerut unui producător de DS? Testarea rezistenţei/eficienţei este probabil cea mai importantă, deoarece potenţa produsului în timp ar putea fi critică pentru ca produsul să producă rezultatele dorite.

Câteva întrebări de pus sunt:

Efectuaţi vreo testare de stabilitate pe FP-urile dvs.?

Daca da, ce testare? Forţă/Potenţă? Testarea bacteriilor, drojdiei, mucegaiului?

Dacă nu are loc nicio testare, efectuaţi inspecţii ale parametrilor fizici (aspect; greutate; integritatea capsulei, tabletei sau pulberii etc.)?

Dacă nu are loc nicio testare, cum verificaţi puterea/eficacitatea produsului în perioada de valabilitate a termenului de valabilitate? Ce date aveţi pentru a susţine perioada de expirare şi stabilitatea produsului(lor) dvs.?

EVALUAREA CALITĂȚII PRIN TESTARE CUPRINȚĂ

Începeţi cu conceptul că „găseşti doar ceea ce cauţi". Acest lucru poate şi ar trebui aplicat ingredientelor DS RM. Când un producător de DS cumpără un RM (intern sau străin), în general, nu poate spune că materialul este de bună calitate. Măsura calităţii unui DS FP este o funcţie de calitatea ingredientelor care au intrat în el. Dacă un producător DS analizează calitatea unui ingredient într-o manieră superficială şi efectuează doar cele mai minime teste, este posibil ca unii parametri esenţiali de calitate să nu fie rataţi, iar ingredientul nu este verificat în general. Dacă se efectuează teste cuprinzătoare pentru o serie de parametri de calitate, ingredientul poate fi considerat verificat ca ingredient de calitate dacă rezultatele testelor sunt acceptabile.

Definiţia verificării este repetată pentru a face un punct cu privire la valoarea evaluării calităţii prin testare cuprinzătoare. A verifica înseamnă:

Pentru a dovedi adevărul, ca prin probe; confirma; fundamenta

Pentru a constata adevărul sau corectitudinea, ca prin examinare

Pentru a acţiona ca dovadă sau dovadă finală a; servesc la confirmare

Verificarea calităţii prin testare oferă dovezi, dovezi, fundamentare şi confirmare a parametrilor de calitate. Cum altfel se poate realiza? Testarea este rege atunci când vine vorba de confirmarea şi evaluarea parametrilor de calitate ai ingredientelor DS şi FP.

Dacă un producător DS efectuează teste extinse şi cuprinzătoare pentru toate ingredientele RM care intră în FP, calitatea generală a FP este în mare parte asigurată. Pentru a asigura pe deplin calitatea în acest scenariu, singurele elemente rămase de testat pe FP ar fi rezistenţa/enţa (dacă se fac declaraţii de potenţă) şi profilul microbiologic pentru a vă asigura că nu a fost contaminat cu bacterii, drojdie sau mucegai pe măsură ce a trecut prin fabricaţie. În mod ideal, FP ar fi rulat şi printr-un detector de metale pentru a exclude posibila introducere a pieselor metalice din procesul de fabricaţie. În cele din urmă, dacă oricare dintre constituenţii activi ar putea fi deteriorat de procesul de fabricaţie, cum ar fi o substanţă termolabilă, eficienţa acestuia ar trebui verificată înainte de lansarea controlului de calitate.

P CERTIFICAREA FURNIZORULUI ŞI TESTAREA LOTULUI SĂRĂT

CGMP-urile FDA DS permit certificarea unui furnizor DS. Odată ce un furnizor DS este certificat, producătorul DS poate efectua teste reduse ale loturilor RM, adică sări peste

anumiţi parametri de testare, deoarece au făcut suficientă diligenţă pentru a „încrede” în calitatea furnizorului DS.

Regulamentul FDA CGMP din Subpartea E, §111.75 prevede:

O firmă se poate baza pe un certificat de analiză (COA) de la furnizorul său al unei componente (cu alte cuvinte, nu test), cu condiţia să fie îndeplinite anumite criterii care includ următoarele:

Firma califică mai întâi furnizorul prin stabilirea fiabilităţii COA a furnizorului prin confirmarea rezultatelor testelor sau examinărilor furnizorului;

păstrează documentaţia privind modul în care a calificat furnizorul;

reconfirmă periodic COA-ul furnizorului;

personalul de control al calităţii examinează şi aprobă documentaţia care stabileşte baza pentru calificarea (şi recalificarea) oricărui furnizor.

Rămân câteva întrebări cu privire la aceste linii directoare. FDA nu oferă criterii acceptabile pentru stabilirea fiabilităţii furnizorului - trebuie să se întâmple acest lucru o dată, de două ori, de şase ori? Cum a fost confirmat acest lucru? Cât de des este reconfirmat COA de la furnizor? În fiecare an, 2, 3 sau 5 ani?

Oficialii de la FDA au spus următoarele la numeroase târguri şi conferinţe. Din păcate, acest lucru nu oferă îndrumări pentru producătorii DS. „Apreciem că industria va fi creativă în calificarea lanţului global de aprovizionare.” În plus, FDA a spus industriei DS că calificarea unui furnizor trebuie să includă un audit cuprinzător la faţa locului al unităţii furnizorului (oriunde s-ar afla) şi procese de fabricaţie şi de asigurare a calităţii pentru ingredientele în cauză.

P ÎNCERCĂRI DE LABORATOR ŞI CALITATE DE LABORATOR

DS sunt testate de laboratoarele contractuale pentru a asigura identitatea (asigura autenticitatea fără alterare), puritatea (evaluează nivelurile de contaminare) şi rezistenţa (verifica potenţa declarată). Laboratoarele folosesc „metode” pentru a testa DS. În mod ideal, ar fi utilizată o metodă validată pentru articolul specific din amestecul specific de ingrediente. Cu toate acestea, puţine laboratoare au metode validate în mod adecvat pentru a acoperi toate situaţiile.

Cea mai presantă problemă privind asigurarea calităţii în laborator este, de departe, lipsa metodelor validate disponibile. Validarea metodei arată că o metodă este potrivită şi potrivită scopului său - demonstrând acurateţea şi reproductibilitatea. Este uşor de definit şi greu de implementat, deoarece pentru a-l realiza trebuie efectuate multe experimente diferite, care necesită timp. Validarea metodei este extrem de importantă în industria DS, mai ales pentru că FDA cere producătorilor să-şi susţină afirmaţiile pe eticheta ingredientelor.

Validarea unei metode dovedește dincolo de orice îndoială rezonabilă că rezultatele sunt exacte și reproductibile. Validarea metodei este absolut necesară pentru a asigura cel mai înalt grad de fiabilitate. În plus, este necesară validarea metodei pentru a stabili rezultatele variante de la laborator la laborator. Dacă laboratorul are o varietate de sisteme de calitate, atunci acest lucru poate să nu fie complet necesar într-un singur laborator.

Sistemele de calitate ale oricărui laborator sunt esențiale pentru atingerea obiectivului de a produce în mod constant rezultate exacte, precise și reproductibile. Cu toate acestea, nu există o modalitate sistematică de a ști că laboratoarele produc rezultate precise. Multe dintre ele nu au sistemele sau metodele necesare pentru a asigura rezultate de calitate. Unele laboratoare încep să utilizeze o metodă validată, dar mai târziu „modifică" metoda pentru a se potrivi scopurilor lor. Făcând acest lucru, ei invalidează validarea deoarece metoda a fost schimbată. Această „metodă de manipulare" poate introduce inexactități și nesiguranță în rezultate.

Sistemele de calitate pe care trebuie să le folosească fiecare laborator contractual includ:

Utilizarea standardelor de referință adecvate.

Studii de repetabilitate.

Asigurarea respectării cerințelor de adecvare a sistemului, cum ar fi:

Determinarea dacă instrumentul este calibrat corect și funcționează corect.

Urmând proceduri de operare standard scrise (SOP).

Efectuarea de studii în afara specificațiilor (OOS). Un studiu OOS este declanșat atunci când un laborator obține o valoare de test care este fie substanțial mai mică, fie mai mare decât valoarea anticipată. Studiul OOS verifică dacă laboratorul a avut totul corect (prin reverificarea tuturor parametrilor necesari) atunci când a fost efectuată analiza. Apoi laboratorul repetă analiza pentru a vedea dacă se obține sau nu aceeași valoare.

Efectuarea regulată a studiilor de recuperare folosind compusul pur pentru recuperare pentru a testa performanța și echipamentul de extracție. Un studiu de recuperare este atunci când analistul pregătește o probă (extracție) cu o concentrație cunoscută de substanță și o rulează în mașină. Recuperarea rezultatului ar trebui să fie concentrația așteptată. Dacă nu, ceva nu este în regulă cu echipamentul sau cu pregătirea probei (extracția).

Asigurarea că metoda utilizată se bazează pe știință bună și validă și este aplicabilă pentru DS care este testat.

Permite audituri independente ale procedurilor, practicilor și datelor.

Dacă nu este disponibilă o metodă validată aprobată oficial, o metodă analitică validă științific este una care se bazează pe date științifice sau pe rezultate publicate, de exemplu,

în reviste ştiinţifice, referinţe, manuale sau cercetări de proprietate. Aceste metode pot da rezultate bune dacă nu sunt modificate într-o măsură semnificativă şi sunt adecvate pentru analiză. Autorul a testat un extract de schisandra (Schisandra chinensis sau S. sphenanthe) la un laborator care a dat un rezultat de 10% schisan drins şi la un alt laborator care a dat un rezultat mai mic de 2%. Primul laborator folosea o metodă care a fost concepută pentru a testa material în sânge sau ser şi nu un extract botanic. În mod clar, nu a fost o metodă „ştiinţifică bună", deoarece nu era adecvată scopului propus.

Metodele validate sunt standardul de aur pentru obţinerea unor rezultate de laborator precise. Din păcate, metode oficiale (adică recunoscute de guvern) sau neoficiale validate nu există pentru multe suplimente alimentare. Concluzia: aveţi încredere numai în laboratoarele care urmează şi aderă la sistemele de calitate prezentate anterior şi depuneţi eforturi pentru a utiliza metode valide ştiinţific atunci când metodele validate nu sunt disponibile.

p ADULTEREA MOTIVATĂ ECONOMIC

Falsificarea motivată economic (EMA) este înlocuirea sau adăugarea frauduloasă, intenţionată, a unei substanţe într-un produs în scopul creşterii valorii aparente a produsului sau al reducerii costului producţiei acestuia, adică pentru un câştig economic. EMA include diluarea produselor cu cantităţi crescute dintr-o substanţă deja prezentă (de exemplu, creşterea ingredientelor inactive ale unui medicament, cu o reducere a puterii FP, sau diluarea sucului) în măsura în care o astfel de diluare prezintă un risc cunoscut sau posibil pentru sănătatea consumatorilor, precum şi adăugarea sau înlocuirea de substanţe pentru a masca diluarea.

Exemple de produse care sunt predispuse la adulterare motivată din punct de vedere economic

Extract de Ginkgo biloba: Cea mai comună metodă de a adultera ginkgo este adăugarea unei surse de flavonoide ieftine care umflă artificial nivelul total de flavonoizi din extract pentru a atinge 24%. Rutina, o sursă de flavonoide extrasă din hrişcă cu un cost redus, a fost cel mai frecvent aditiv folosit în acest scop. Sophora japonica (Pagodatree japonez) este, de asemenea, folosit pentru a ridica artificial nivelul de flavonoide al extractului de ginkgo.

Panax şi extract de ginseng american: rădăcina de ginseng este considerată pe scară largă sursa activităţii terapeutice a plantei; totuşi, se pot adăuga cantităţi mari de frunză pentru a creşte pe clandestinitate şi artificial nivelurile unor ginsenozide.

Extract de rădăcină Goldenseal: rădăcina Goldenseal conţine în mod natural un compus numit berberină la o concentraţie de aproximativ 4% până la 8%. Extractul de rădăcină de Goldenseal poate fi adăugat cu berberină pură sau înlocuit cu alte plante care conţin berberină.

Extract de Coptis chinensis: Acesta poate fi adăugat cu berberină sau înlocuit cu alte plante care conţin berberină.

Extract de afine 25% antocianozide: conţinutul de antocianozide poate fi manipulat prin amestecarea unor fructe de pădure mai ieftine, cum ar fi coacăzele negre şi fructele de soc; rapoartele au arătat că chiar şi vopseaua de amarant a fost folosită pentru a împinge afinul în încercarea de a păcăli testarea şi a trece drept un produs de calitate.1

Extract de Saw Palmetto: Acest extract poate fi umplut cu efluent vegetal epuizat (pulbere rămasă după extragerea plantei) sau alterat cu ulei de palmier. Adăugarea de ulei de palmier permite ca conţinutul de acizi graşi să îndeplinească afirmaţia, dar distruge echilibrul natural al acizilor graşi din extract, care poate fi detectat prin testare adecvată. În plus, fructele de pădure necoapte pot fi folosite faţă de utilizarea tradiţională a fructelor coapte.

Extract de seminţe de struguri: adăugarea de flavonoide ieftine poate permite unui produs de proastă calitate să treacă drept produs de înaltă calitate.

Extract de cohosh negru: Alte specii de cohosh sunt utilizate mai degrabă decât Cimicifuga racemosa. Speciile substituite nu sunt active terapeutic sau au o activitate terapeutică diferită.

Extract de rodie: La extractul de rodie se poate adăuga acid elagic pentru a atinge în mod fraudulos cantitatea garantată în extractul final, fără a cheltui banii pe material uscat de rodie scump.

Ulei de peşte: acesta poate fi alterat cu uleiuri vegetale. Testarea analitică adecvată a profilului acizilor graşi şi examinarea proporţiilor de grăsimi pot detecta de obicei dacă unui produs din ulei de peşte i s-a adăugat ulei vegetal.

Pulberi de proteine: adăugarea unui agent asemănător plasticului numit melamină poate creşte artificial nivelul aparent de proteine. Este disponibil un test pentru a detecta alterarea pulberilor proteice cu melamină. Melamina poate provoca probleme grave de sănătate, inclusiv deces.

SOLVENTI CHIMICI REZIDUALI IN SUPLIMENTELE DIETICE

Este important de reţinut că testarea reziduurilor de solvenţi nu este obligatorie ca parte a ghidurilor FDA pentru CGMP în ceea ce priveşte DS. Este la latitudinea producătorului DS însuşi să determine dacă este necesară testarea reziduurilor de solvenţi.

Aceasta este o mare gaură în CGMP-urile FDA, deoarece multe componente RM utilizate pentru fabricarea DS-urilor au un anumit nivel de reziduuri de solvenţi chimici. Întrebarea este cât de mult reziduu chimic este prezent şi nivelul este acceptabil, sigur şi nu va cauza rău pe o perioadă lungă de ingerare? Prin urmare, nivelurile inacceptabile de solvenţi reziduali vor reprezenta o provocare continuă de calitate pentru mulţi producători de DS şi, prin urmare, o preocupare continuă privind calitatea.

Un grund cu solvent

Problema solvenţilor este complexă şi implicată. Politica oficială a SUA a început în 1997, când o inițiativă comună care implică atât autoritățile de reglementare, cât şi membrii industriei bazate pe cercetare din numeroase ţări a publicat Conferinţa internaţională privind armonizarea cerinţelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman, Ghidul tripartit armonizat ICH, Impurități: Ghid pentru solvenţi reziduali. Acesta a fost apoi adoptat de FDA. Pe baza acestor linii directoare, USP a revizuit capitolul 467, „Solvenţi reziduali", în 2007. Aceasta a devenit apoi o politică oficială la 1 iulie 2008. Practic, există 4 clase de solvenţi. Următorul este un primer simplu bazat pe revizuirile USP mai actuale.2

Reţineţi că aceste recomandări sunt pentru produsele farmaceutice. Nu există linii directoare pentru DS. Deci, în absenţa solventului rezidual DS

TABEL 107-1 Solvenţi din clasa I (solvenţi care ar trebui evitaţi)

orientărilor, pare evident să folosiţi standardul existent pentru produse farmaceutice, mai degrabă decât să nu faceţi nimic şi să ignoraţi complet problema.

Solvenţi clasa I

Aceşti solvenţi nu ar trebui folosiţi la fabricarea de substanţe medicamentoase, excipienţi şi produse medicamentoase (şi, prin urmare, nici medicamente naturale) din cauza toxicităţii lor inacceptabile sau a efectelor lor dăunătoare asupra mediului. Cu toate acestea, pentru a produce un produs medicamentos (sau un medicament natural), dacă utilizarea lor este inevitabilă, atunci nivelurile lor ar trebui limitate, aşa cum se arată în Tabelul 107-1.

Solvenţi clasa II

Utilizarea acestor solvenţi ar trebui să fie limitată din cauza toxicităţii lor inerente. Există 27 în această categorie, cu limite acceptabile de la 50 la 4840 ppm. Câteva exemple sunt cloroformul, ciclohexanul, hexanul, metanolul şi toluenul.

Solvenţi clasa III

Aceşti solvenţi sunt consideraţi mai puţin toxici şi cu risc mai mic pentru sănătatea umană. Există şi 27 în această categorie, toate cu limite de 5000 ppm. Câteva exemple sunt acetona, dimetilsulfoxidul, etanolul, acetatul de etil şi acetatul de metil.

Solvenţi clasa IV

Aceşti solvenţi pot fi de interes, dar nu au fost găsite date de toxicitate.

P DECIZIA DE CUMPARARE

Majoritatea consumatorilor şi practicienilor fac puţin sau nimic pentru a evalua şi verifica calitatea produsului înainte de a alege un furnizor sau de a lua o decizie de cumpărare. De

prea multe ori deciziile noastre de cumpărare se bazează pe ceea ce ne-au spus alţi oameni, clinicieni, educatori, cărţi, reviste şi materiale de marketing ale companiei DS. Ne poate plăcea o reclamă, ambalajul, agentul de vânzări, să credem povestea de calitate a companiei, să fim influenţaţi de afirmaţiile lor de marketing sau să recunoaştem că compania are o bună educaţie clinică care leagă produsele lor de piesa educaţională. În esenţă, de obicei totul, cu excepţia dovezilor de verificare a calităţii, determină decizia noastră. Este esenţial să se verifice afirmaţiile de calitate.

A verifica înseamnă a dovedi adevărul a ceva prin prezentarea de dovezi. De obicei, oamenii nu cer acele dovezi pentru a verifica dacă un producător oferă produse de calitate verificată. De ce nu? Probabil pentru că suntem prea ocupaţi, presupunem că companiile oferă calitatea pe care o căutăm, nu suntem suficient de educaţi pentru a şti cum să separăm hype-ul de marketing de dovezile reale ale verificării calităţii şi, în cele din urmă, persoana obişnuită poate fi prea intimidată pentru a suna compania şi a pune întrebări foarte clare de calitate.

Aceasta este o piesă uriaşă care lipseşte. Profesioniştii din domeniul sănătăţii ar fi înţelept să ceară să vadă dovezile care susţin afirmaţiile de marketing ale produselor de calitate. Dacă alegem să nu o facem, trebuie să realizăm că am putea prescrie produse subpotente, neautentice şi/sau contaminate.

Autorul (şi editorii) a văzut mult prea multe exemple de subpotenţă, lipsă de autenticitate, contaminare şi o lipsă generală de asigurare a calităţii pe tot parcursul lanţului de aprovizionare care alimentează industria produselor naturale. Dacă credem că toate companiile de la care achiziţionăm şi-au făcut toate temele de asigurare a calităţii şi le-au aplicat, trebuie să ne gândim din nou. Nu ştim pentru că majoritatea companiilor nu divulgă ceea ce fac sau, mai important, ce nu fac în ceea ce priveşte întreaga poveste a asigurării calităţii pe care o aplică produselor lor.

Mesajul de bază este următorul: ieşiţi din zona dvs. de confort şi sunaţi companiile de la care intenţionaţi să cumpăraţi şi faceţi tot posibilul pentru a determina practicile lor de calitate, punând întrebări foarte clare şi solicitând nişte dovezi care să susţină răspunsurile lor. Puteţi citi şi vă familiarizaţi cu chestionarul oferit în acest capitol pentru a vă oferi o idee despre ce să cereţi. A cere un anumit nivel de responsabilitate din partea companiei de la care intenţionaţi să cumpăraţi este mai bine decât a presupune orbeşte că efectuează o asigurare adecvată a calităţii pentru a vă proteja pe dumneavoastră şi pacienţii dumneavoastră.

Verificarea calităţii unei mărci trebuie să se facă întrebând companiei dacă au implementat şi urmează în mod constant un protocol de testare cuprinzător pentru a testa RM-urile şi FP-urile la lansare şi pentru a efectua teste de stabilitate FP. Puteţi folosi chestionarul furnizat aici pentru a vă oferi informaţii şi îndrumări cu privire la întrebările pe care să le adresaţi şi informaţiile necesare pentru a le aduna.

P PREŢUL ŞI CALITATEA SUPLIMENTULUI DIETICE

O anumită marcă de DS poate avea un preţ ridicat. Un DS cu preţ ridicat sau scăzut nu se corelează neapărat cu calitatea produsului. Două idei de luat în considerare în ceea ce priveşte preţul şi calitatea: În primul rând, un produs DS cu preţ scăzut sau foarte mic nu este probabil să fi fost supus unor teste de calitate cuprinzătoare. Costul efectuării consecvente a testelor de calitate cuprinzătoare pe produsele DS este foarte mare, iar preţurile produselor trebuie să reflecte acea investiţie financiară. În al doilea rând, aderarea deplină la CGMP-urile DS FDA este foarte, foarte costisitoare, deoarece necesită investiţii financiare în testare, educaţie şi formare a personalului, schimbări ale sistemului de instalaţii şi manageri de calitate cu experienţă pentru a conduce departamentul de calitate şi pentru a respecta dezvoltarea şi menţinerea volumelor de documentaţie dictate de CGMP-urile FDA. Zilele DS-urilor ieftine se apropie probabil de sfârşit.

PROGRAME CERTIFICATE DE BUNE PRACTICĂ DE PRODUCŢIE ACTUALE

În Statele Unite şi în străinătate, există agenţii guvernamentale şi neguvernamentale care efectuează audituri ale producătorilor de DS pentru a evalua conformitatea lor CGMP cu standardul stabilit de agenţia de audit. Dacă producătorul DS trece cu succes unul sau mai multe audituri necesare, primeşte un certificat „CGMP Compliant" sau „CGMP Certified" de la agenţia de audit. Producătorii DS folosesc aceste certificări pentru a-şi trâmbiţa calitatea. Natura cuprinzătoare a procesului de audit şi criteriile aplicate pentru a primi un permis variază de la organism de audit la organism de audit. Toate programele de certificare conţin o anumită valoare, dar unele pot avea limitări serioase şi pot să nu spună medicilor tot ce trebuie să ştie pentru a avea încredere într-un producător DS şi în produsele lor. Fiţi conştienţi de faptul că certificarea nu garantează calitatea şi, de asemenea, că lipsa certificării nu înseamnă lipsă de calitate.

Există elemente de luat în considerare cu privire la aceste organisme independente de certificare CGMP. În primul rând, CGMP-urile FDA depăşesc toate aceste organisme de audit, deoarece respectarea reglementărilor FDA impuse legal este în prezent cea mai importantă. Am descris deja unele dintre problemele de interpretare şi conformitate cu CGMP ale FDA „confuze şi nespecificate". Până când aceste probleme sunt definite şi specificate, orice agenţie de audit externă îşi face cea mai bună ghicire şi îşi aplică interpretarea a ceea ce va trece cu FDA. În al doilea rând, cea mai importantă practică a calităţii de verificat şi înţeles cu orice producător DS este cât de cuprinzător efectuează testele pentru a verifica identitatea, rezistenţa/enţa, puritatea (contaminarea) şi datarea termenului de valabilitate. Niciunul dintre aceste sigilii certificate CGMP nu vă va oferi aceste informaţii. Trebuie să încercaţi să obţineţi aceste informaţii direct de la compania DS.

Chestionar de calitate, un instrument pentru a ajuta la verificarea afirmaţiilor de calitate şi a practicilor de testare

Drumul către asigurarea calităţii înalte este parcurs cu succes atunci când clinicienii solicită, obţin şi evaluează informaţiile furnizate de producătorul DS cu privire la conformitatea CGMP şi dovezi valide (rezultatele testelor) ale identităţii unui produs (autenticitate),

purității (libertatea maximă de contaminare), rezistență/eficiență și rezistență la valabilitate.

Un chestionar intitulat „Formularul de auto-audit pentru asigurarea calității producătorului" este disponibil pentru utilizare.3 Formularul este destinat să ofere clinicienilor o bază pe care să pună întrebări sau să solicite documentație de la producători și/sau furnizori cu privire la practicile lor de control al calității/asigurare a calității și programele de testare. Există, de asemenea, un document de conformitate care poate fi folosit pentru a evalua unele dintre răspunsurile obținute de la producătorii DS.

"Nu ai informațiile de care ai nevoie atunci când ai nevoie de ele te lasă cu dorință. Nu știi unde să cauți acele informații te lasă fără putere. Într-o societate în care informația este rege, niciunul dintre noi nu își poate permite asta."

Lois Horowitz

REFERINȚE

Penman KG, Halstead CW, Matthias A și colab. Falsificarea afinului folosind colorantul alimentar amarant. J Agric Food Chim. 2006;54:7378-7382.

Farmacopeea SUA. <467> Solvenți reziduali. Al doilea supliment, USP-NF. http://www.usp.org/pdf/EN/USPNF/generalChapter467 2ndSupp.pdf. Accesat la 6 aprilie 2012.

Formularul de audit al calității suplimentului IMCJ. Medicină integrativă: Jurnalul unui clinician. http://www.imjournal.com/resources/web_pdfs/0609_auditform.pdf. Accesat la 6 aprilie 1012.

Antioxidanți naturali

Dr. Robert A. Ronzio

Un corp de cercetare în creștere implică daune oxidative excesive în procesele multiple ale bolii, precum și îmbătrânirea. Acest capitol examinează impactul radicalilor liberi și al pro-oxidanților și rolul antioxidanților în combaterea stresului oxidativ și a reglării redox dezechilibrate.

P RADICALI LIBERI ŞI OXIDANŢI NERADICALI

Radicalii liberi

Aceste molecule posedă un electron nepereche; prin urmare, ei participă la oxidările unui singur electron. În organism, radicalul hidroxil ('OH) este unul dintre cei mai reactivi radicali liberi, excluzând orice rol fiziologic util. Radicalii mai puţin reactivi, oxidul nitric (NO*) şi superoxidul (O2*-), sunt capabili să participe la funcţiile autocrine şi paracrine. În sistemele izolate, un eveniment de iniţiere a lanţului generează radicali liberi, cum ar fi radicalii alchil (RO*) şi peroxil (ROO*). Etapele de propagare radicală repetate de multe ori pot duce la reacţii în lanţ. Cu toate acestea, este puţin probabil ca reacţiile în lanţ ale radicalilor liberi să fie propagate in vivo, datorită ţintelor moleculare abundente, enzimelor de captare a radicalilor şi antioxidanţilor cu greutate moleculară mică.

Pe lângă radicalii liberi, organismul generează o serie de agenţi oxidanţi neradicali care participă la oxidarea perechilor de electroni. Acest grup include peroxid de hidrogen (H2O2), peroxizi lipidici (ROOH), hipoclorit, peroxinitrit, chinone şi disulfuri. Oxidanţii neradicali variază în ceea ce priveşte reactivitatea lor, hipocloritul şi peroxinitratul reprezentând oxidanţi puternici, iar H2O2 o moleculă de semnalizare mult mai puţin reactivă, difuzabilă.

Metabolismul normal generează specii reactive de oxigen

Speciile reactive de oxigen (ROS) reprezintă agenţi oxidanţi mai mult sau mai puţin reactivi, indiferent dacă sunt sau nu radicali liberi. Acestea includ NO, O2*- şi H2O2. Speciile reactive de azot (RNS) includ peroxinitrit şi produşii săi de reacţie, cum ar fi NO2. Procesele celulare multiple produc ROS.

Oxidaze

Nicotina adenin difosfonucleotidă, redusă (NADPH) oxidaza este singura enzimă care produce exclusiv superoxid; prin urmare, este atent reglementat. Peroxizomii oxidează acizii graşi în timp ce produc ROS. Xantin oxidaza oxidează purinele din ADN, ARN şi adenozin trifosfat (ATP). Oxidazele cu funcţii mixte microzomale (citocromul P450) generează ROS în detoxifierea metaboliţilor şi xenobioticelor. Medicamentele care provoacă proliferarea peroxizomilor, cum ar fi clofibratul, pot stimula producţia de H2O2 prin acest mecanism.

Ciclooxigenază şi lipoxigenază

Inflamaţia activează cascada acidului arahidonic, care transformă arahidonatul în eicosanoizi care mediază inflamaţia şi activează NADPH oxidaza pentru a creşte producţia de ROS.1

Ciclism redox

Mai multe xenobiotice, cum ar fi paraquatul şi alloxanul, catalizează formarea superoxidului prin reacţii ciclice, promovând auto-oxidarea.

Specii reactive de oxigen generate direct din oxigen

În prezenţa ionilor redusi de fier sau cupru, oxigenul poate produce H2O2 şi radicali hidroxil. Oxigenul poate reacţiona spontan şi cu proteinele hem, cum ar fi mioglobina, hemoglobina şi citocromul c pentru a genera superoxid. Fierul excesiv şi supraîncărcarea cu fier pot cauza producerea de radicali hidroxil. În consecinţă, eliberarea fierului din locurile de depozitare în timpul inflamaţiei şi rănilor poate promova producerea spontană de radicali liberi.2

Stresul oxidativ

Termenul de stres oxidativ se referă la o schimbare a raportului dintre agenţi reducători şi/sau oxidanţi şi consecinţele acesteia în organism. Stresul oxidativ apare atunci când oxidanţii depăşesc diferitele sisteme antioxidante ca urmare a producţiei excesive de ROS şi/sau a apărării antioxidante limitate. După descoperirile că oxidanţii cu greutate moleculară mică servesc adesea ca mesageri secundi, o definiţie extinsă a stresului oxidativ include acum semnalizarea redox disfuncţională şi mecanismele de reglementare dezechilibrate. În timpul stresului oxidativ, apărările endogene pot fi consumate sau nu pot fi completate prin reciclare. Scăderea aportului alimentar de nutrienţi antioxidanti sau sindroamele de malabsorbţie pot reduce apărarea antioxidantă şi pot crea dezechilibre cronice.

Teoria radicalilor liberi a îmbătrânirii

Conform acestei propuneri fundamentale, radicalii liberi din metabolismul normal sau din surse externe depăşesc treptat mecanismele antioxidante, ducând la deteriorarea oxidativă cumulată a elementelor celulare esenţiale: proteine, ADN şi lipide.3 În consecinţă, prevalenţa crescută a bolilor cronice degenerative poate fi privită în termeni de deficite celulare ireversibile. Consecinţele stresului oxidativ sunt adesea subtile: fluiditatea crescută a membranei şi deteriorarea proteinelor receptorilor membranari pot modifica mecanismele de reglare celulară, cum ar fi transducţia semnalului, inactivarea proteinelor necesare pentru producerea de ATP sau homeostazia calciului. Producţia mai mult sau mai puţin continuă de ROS de către fagocitele activate în timpul inflamaţiei cronice, posibil de nivel scăzut, poate epuiza în cele din urmă apărarea antioxidantă, permiţând ROS să atace celulele cu leziuni tisulare care rezultă.

Peste 100 de afecţiuni oferă dovezi circumstanţiale care leagă daunele oxidative de procesele bolii, deşi corelaţia nu poate distinge cauza sau consecinţa. Această listă include mai multe forme de cancer,4,5 ateroscleroză,6,7 hipertensiune arterială, diabet zaharat,8 cataractă,9 inflamaţie şi boli autoimune,10,11 boli pulmonare,12 tulburări neurologice, inclusiv boala Alzheimer şi boala Parkinson,13,14 hepatită,15 obezitate şi sindromul de oboseală cronică17 moartea18 şi atributele îmbătrânirii.19,20 Stresul psihologic şi răspunsurile la factorii de stres social pot afecta enzimele antioxidante.21

Deteriorarea mitocondrială

Deteriorarea mitocondrială reprezintă un test al teoriei radicalilor liberi. Se estimează că 3% din moleculele de oxigen care trec prin mitocondrii sunt superoxid convertit, datorită scurgerii lanţului de transport de electroni.22 Mitocondriile produc, de asemenea, H2O2 şi peroxizi lipidici, care pot deteriora ADN-ul mitocondrial foarte susceptibil şi pot modifica permeabilitatea membranei mitocondriale pentru a elibera substanţe apoptogene cum ar fi c . În mod paradoxal, şoarecii cărora le lipseşte enzima defensivă mitocondrială, mangan superoxid dismutaza (MnSOD), au o patologie crescută şi o deteriorare crescută a ADN-ului, totuşi durata de viaţă este neschimbată.23

Radicali hidroxil şi peroxinitrit

Radicali hidroxil din H2O2 şi superoxid. H2O2 nu este foarte reactiv; cu toate acestea, formează spontan radicali hidroxil în prezenţa ionilor de fier şi cupru. Nici superoxidul nu este foarte reactiv şi, de obicei, concentraţiile de superoxid din citoplasmă şi mitocondrii sunt ţinute sub control de superoxid dismutaze (SOD), care produc H2O2. De asemenea, superoxidul formează rapid radicali hidroxil în prezenţa ionilor de metal de tranziţie. Deoarece radicalii hidroxil sunt oxidanţi atât de puternici, ei difuzează probabil doar câţiva angstromi înainte de a ataca constituenţii celulari şi de a forma produşi de descompunere caracteristici ai lipidelor, proteinelor şi ADN-ului.

Peroxinitrit din superoxid şi oxid nitric. Nivelurile ridicate şi susţinute de NO şi superoxid sunt asociate cu toxicitatea tisulară, cancerul şi afecţiunile inflamatorii, cum ar fi artrita, diabetul juvenil şi colita ulceroasă.24 Stresul oxidativ poate rezulta din producţia crescută de superoxid, care reacţionează spontan cu NO pentru a produce peroxinitrit (ONOO-). Superoxidul în exces poate proveni din xantin oxidaza sau citocromul P450 reglat în sus. ROS decupla oxid nitric sintaza (NOS) pentru a produce superoxid, nu NO. Astfel, expunerea celulelor endoteliale umane la lizofosfatidilcolină duce la reglarea în jos a NOS şi SOD endotelial, rezultând o supraîncărcare cu superoxid.25,26 În condiţii inflamatorii, producţia simultană de superoxid şi NO poate creşte de 1000 de ori, iar producţia de peroxinitrit poate creşte de un milion de ori.

Specii reactive de oxigen: funcţionează ca antibiotice cu spectru larg. Infecţia, expunerea la toxicitate, ischemia şi trauma activează celulele fagocitare - macrofage, monocite, neutrofile şi eozinofile pentru a crea ROS. capabil să oxideze virusii şi bacteriile. Superoxidul excesiv din NADPH oxidaza suferă dismutarea la H2O2 prin SOD. Mieloperoxidaza din lizozomi transformă apoi H2O2 şi ionul de clorură în hipoclorit, care produce spontan cloramine foarte reactive din amine.

Stresul oxidativ şi cascadele de semnalizare celulară

Nivelurile fiziologice ale ROS influenţează procesele de reglare a celulelor la fel de diverse precum apoptoza, creşterea celulară şi chemotaxia.29,30 Multe cascade de semnale sunt sensibile la echilibrul redox şi pot fi modulate de ROS şi antioxidanţi. Esenţiale pentru

aceste căi sunt proteine kinaze multiple, ai căror produse de fosforilare sunt adesea alte kinaze sau inhibitori de kinaze. Protein fosfatazele înrudite inversează aceste efecte.

Factori de transcriere. Factorul nuclear-KB (NF-kB) şi proteina activatoare-1 (AP-1) ajută la reglarea inflamaţiei şi a răspunsului la stresul oxidativ. Factorii se leagă de elementele de răspuns antioxidant (ARE) din regiunile promotoare pentru a induce transcripţia citokinelor inflamatorii şi a moleculelor de adeziune.

Factorul nuclear-KB. Citokinele proinflamatorii şi lipopolizaharidele (LPS) promovează activarea NF-kB. Supreglarea NF-kB poate contribui la stresul oxidativ cronic şi la boli, cum ar fi artrita reumatoidă, hipertensiunea şi chiar supraponderalitatea şi obezitatea.31 În schimb, factorii de transcripţie pot stimula apărarea împotriva ROS, în funcţie de cascada de semnalizare activată, pentru a creşte transcripţia glutation-S transferazei (GSH, S-transferaza S.

Factorul nuclear Factor legat de eritroid 2. Factorul nuclear legat de factorul eritroid acţionează ca un comutator redox principal pentru a activa proteinele de protecţie a celulelor şi enzimele de detoxifiere, care includ NADPH:chinonă

reductază, glutamat cistein ligază, GSH S-transferaza, GSH peroxidază (GPx) şi tioredoxină. Eliberarea din complexul său citoplasmatic inactiv este dependentă de redox.32

AP-1. Acest factor de transcripţie controlează procesele suplimentare care influenţează proliferarea celulară şi suprimarea apoptozei, inclusiv expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2). Ca exemplu de activare a AP-1, factorul de creştere epidermic şi factorul de creştere derivat din trombocite se leagă de receptorii lor, activând fosfatidilinozitol kinaza, urmată de activarea Rac (guanozin trifosfatază [GTPaza]), stimulând la rândul său NADPH oxidaza pentru a produce superoxid.33

Protein Kinaze şi Protein Fosfataze. Familia kinazei include gruparea protein kinazei C (PKC), care include serin/treonin kinaze care sunt dependente de calciu şi fosfolipide; familia protein kinazei activate de mitogen (MAPK) (kinaze reglate de semnal extracelular, kinaze N-terminale Jun [JNK] şi kinaze p38); şi tirozin protein kinaze. Fosfatazele înrudite îşi inversează acţiunile. Membrii acestor familii largi pot participa la controlul post-transcripţional datorită domeniilor lor cisteinil sensibile la redox.34 De exemplu, vasocontracţia are loc atunci când angiotensina II se leagă de receptorul său şi activează PKC, activând la rândul său NADPH oxidaza pentru a produce superoxid, care distruge NO. Ca un alt exemplu, H2O2 din SOD poate oxida fragmentele cisteinil catalitice ale tirozin fosfatazelor, prevenind astfel inactivarea tirozin kinazelor, inclusiv Src, pentru a stimula AP-1.33

Citokine proinflamatorii. Factorii de transcripţie pot fi activaţi de citokinele inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-a (TNF-a). Inhibarea activării NF-kB şi AP-1 blochează transcripţia citokinelor proinflamatorii, inclusiv interleukina (IL)-1Ş, IL-2, IL-4, IL-6 şi TNF-a.

Eicosanoide inflamatorii. Cascada de arahidonat prezintă hidroperoxizi proinflamatori și eicosanoizi endoperoxidici: prostaglandine precum PGG2, PGH2 și PGE2 (prin COX); leucotriene; și acid hidroxieicosatetraenoic (prin lipoxigenază). COX-2 poate fi indusă de superoxid, H2O2 și citokine inflamatorii cum ar fi IL-1 și TNF-a. Lipoxigenaza stimulată poate declanșa producția de ROS prin activarea secvențială a GTPazei (Rac), PKC, fosforilarea subunității NOx a NADPH oxidazei, ducând la activarea membranei plasmatice a NADPH oxidazei și în final la sinteza superoxidului.35

Homeostazia calciului. Factorii de transcripție pot fi reglați prin mecanisme de semnalizare a calciului, iar H2O2 poate stimula eliberarea de calciu din mitocondrii.33 H2O2 poate creşte canalele de calciu de tip L și afluxul de calciu de către celulele musculare netede vasculare legate de hipertensiune arterială.36

Apoptoza și reglarea ciclului celular. Moartea celulară programată este reglată de căi complexe care implică factori de transcripție; prin urmare, se bazează și pe echilibrul redox celular. Stresul oxidativ declanșează apoptoza în mai multe sisteme model, iar apoptoza poate fi reglată de antioxidanți.37,38 Condițiile variind de la diabet zaharat și insuficiență cardiacă până la infecția cu HIV pot implica apoptoză alterată.39

Reglarea metabolismului xenobiotic, fitochimic și cancerigen. ROS modulează componentele sistemului citocromului P450 pentru a activa potențialii cancerigeni. Enzimele de detoxifiere de faza II (sulfotransferaze, chinona reductază, GSH S-transferaza, uridin difosfat glucuronil transferaza) pot bloca efectele carcinogene și pot modula detoxifierea.40

Specii specifice de oxigen reactiv ca mesageri secundari pentru cascade de semnalizare

Oxid de azot. NO este sintetizat de NOS, iar nivelurile fiziologice de NO reglează procese multiple; astfel, NO produs de izoforma endotelială (eNOS) reglează vasodilatația. În schimb, cantități mari de NO sunt produse în timpul inflamației de către celulele fagocitare de către o izoformă inductibilă (iNOS) ca răspuns la citokinele proinflamatorii.41 NO este implicat în S-nitrozilarea proteinelor prin reacția cu resturile de cisteinil pentru a forma S-nitrotioli, care posedă activitate de vasodilatație și rezistă superoxidului în plasmă. De exemplu, ROS, cum ar fi H2O2, poate inhiba proteina tirozin fosfataza și acțiunile sale în aval prin activarea NOS, cu producție crescută de NO și S-nitrozilarea cisteinilului la situs activ reversibil.42 Nivelurile ridicate de NO induc apoptoza prin stimularea eliberării citocromului c din mitocondrii, activând calea dependentă de AKDK1, kinazei AKDK1, kinazei JCD1 și ciclicei. conducând la caspaze active care declanșează moartea celulelor.43

Peroxid de hidrogen. Sursa primară de H2O2 este superoxidul, produs în mod constitutiv de mitocondrii și NADPH oxidaze. Pentru a controla H2O2, catalaza și peroxidazele degradează în mod specific H2O2, în timp ce SOD limitează superoxidul pentru a reduce acumularea de H2O2. Un nivel ridicat de H2O2 la starea de echilibru,

asociat cu inflamaţia, creşte producţia de NF-kB şi AP-1. În mecanismele post-transcripţionale, H2O2 oxidează fragmentele cisteinil din enzimele de comutare redox. Acest proces activează tirozin kinazele şi inhibă fosfatazele înrudite,44 conducând la translocarea factorului nuclear şi la creşterea expresiei moleculelor de adeziune, a moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) şi a moleculei de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), pentru a promova legarea neutrofilelor. ROS, ca şi H2O2, poate oxida GSH peroxidaza, peroxiredoxinele (Prx) şi factorii de transcripţie inactivi direct prin formarea disulfurilor proteice sau a derivaţilor acidului sulfenic.45

Roluri de reglementare pentru superoxid şi peroxinitrit

Importanţa superoxidului în mecanismele de reglare a cascadei este limitată de timpul său scurt de înjumătăţire şi difuzia limitată. Studiile cu inhibitori SOD sugerează că superoxidul poate media excitaţia simpatică în creierul iepurelui şi poate regla răspunsurile cardiovasculare la stres.46 Unii autori propun că peroxinitritul participă la mecanismele de control.47 La concentraţie scăzută in vitro, peroxinitritul poate modula căile de semnalizare prin nitrarea reziduurilor de tirozină din enzimele ţintă, cum ar fi tirozin kina. Inhibarea semnalizării dependente de fosfotirozină pentru a bloca producţia de molecule de adeziune celulară sugerează un rol în modularea transducţiei semnalului. Mai mult, peroxinitritul poate promova fosforilarea (activarea) tirozinei în diferite tipuri de celule, de exemplu, prin activarea MAPK-urilor sau prin inhibarea fosfotirozin fosfatazelor. Această suprareglare poate fi tranzitorie şi reversibilă şi poate fi realizată la concentraţii relativ scăzute de peroxinitrit in vitro.48

Evaluarea de laborator a stresului oxidativ

Metodele utilizate în prezent măsoară o mică parte din potenţialii produşi de oxidare, având în vedere gama largă de ROS şi posibilele ţinte celulare. Aceşti markeri includ produse urinare şi/sau plasmatice ale peroxidării lipidelor, cum ar fi izoprostanii F2,49 şi aldehide, cum ar fi malondialdehida din fragmentarea lipidelor; Produse de degradare a proteinelor ca carbonili proteici şi aducti nitrosilati; şi produse de oxidare a purinelor, cum ar fi

oxo-2-deoxiguanozina.19,50,51 Inflamaţia şi stresul oxidativ sunt legate mecanic. Proteina C reactivă serveşte ca marker pentru inflamaţia sistemică, precum şi pentru disfuncţia hepatică52 şi poate fi redusă prin suplimentarea cu antioxidanti.53 Gammaglutamiltransferaza (y-glutamiltranspeptidaza [GTT]) este legată de starea redox şi de echilibrul GSH/GSH oxidat (GSSH), prin urmare promovează producţia de GSH. GTT poate fi util în evaluarea stresului oxidativ asociat cu diabetul de tip 2, sindromul metabolic54 şi boala Alzheimer,55 în plus faţă de boala coronariană şi accidentul vascular cerebral.56 Testul capacităţii de reducere a ionilor ferici (FRAP) a fost utilizat pentru a corela capacitatea antioxidantă totală (TAC) a serului cu factorii de risc metabolici. Ingestia de alimente cu valori ridicate de TAC a redus markerii inflamaţiei sistemice şi a disfuncţiei hepatice.52,57.

P ANTIOXIDANTI

Antioxidanţii inhibă oxidarea moleculelor ţintă de către radicali şi ROS.58 Există o aparentă „ordonare de ciocolată" între antioxidanţi; unii sunt mai uşor oxidaţi decât alţii şi vor fi consumaţi rapid dacă nu sunt completaţi sau reciclaţi.59 Anumiţi antioxidanţi sunt inhibitori preventivi care blochează iniţierea atacului radicalilor liberi. Inhibitorii preventivi includ enzime defensive precum catalaza, SOD şi peroxidazele (GPx), precum şi compuşi cu greutate moleculară mică, inclusiv GSH redus. Betacarotenul, agenţii de chelare precum acizii organici şi polifenolii vegetali reprezintă antioxidanţi preventivi atunci când stinge oxigenul singlet sau sechestrează catalizatorii ioni metalici. Antioxidanţii pot funcţiona ca rupturi de lanţ, care transformă radicalii liberi în produse stabili şi blochează astfel reacţiile în lanţ ale radicalilor liberi. Vitamina E şi acidul ascorbic sunt antioxidanţi care rup lanţul.

Evaluarea de laborator a activităţii antioxidante

Studiile despre ROS şi stingerea radicalilor de către antioxidanţi folosesc frecvent puncte de timp unice (testele punctului final). O abordare mai fiabilă evaluează IC50, concentraţia de antioxidant producând o inhibare de 50% a unui oxidant sau radical dat. De asemenea, este important să se compare activităţile antioxidante în mai multe sisteme de testare. Studiile au arătat că oligomerii procianidolici (PCO) găsiţi în numeroase alimente şi utilizaţi în suplimente (de exemplu, coajă de pin şi extract de sâmburi de struguri) stinge eficient radicalii difenil picrhidrazil60.

Capacitatea de absorbţie a radicalilor de oxigen (ORAC) este adesea folosită pentru a compara activitatea antioxidantă a alimentelor şi a amestecurilor complexe. Acest test măsoară degradarea fluorescenţei (posibil de la radicalii peroxil), iar rezultatele sunt exprimate ca „echivalenţi trolox."62 Valorile ORAC pentru alimente au fost publicate de Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA (FDA).63 În plus, testul FRAP este uneori utilizat. Această metodă evaluează reducerea ferică la feroasă pentru a evalua TAC. Conţinutul de TAC a peste 3000 de alimente şi suplimente a fost publicat.64 Pentru a stabili funcţionalitatea celulelor, studiile preliminare au explorat fezabilitatea măsurării protecţiei antioxidante a eritrocitelor şi a activităţii chimioatractante a polimorfilor după suplimentarea orală.65 Activitatea celulară antioxidantă (CAA), măsurată prin capacitatea de a stinge radicalul peroxil indus de fluoresceină, într-o cultură de fluorescentă celulară indusă de sonde de fluorescentă. dezvoltat pentru a ţine cont de actualizarea şi metabolismul antioxidanţilor.66 Este de remarcat faptul că valorile CAA ale flavonoidelor nu se corelează cu valorile ORAC.

Enzimele ca antioxidanti

Superoxid dismutază: rol antioxidant pentru mangan, cupru şi zinc

SOD-urile convertesc rapid superoxidul în H2O2. Enzima mitocondrială (SOD2) necesită mangan, în timp ce enzimele citoplasmatice (SOD1) şi extracelulare (SOD3) necesită atât cupru, cât şi zinc. SOD2 este indusă în timpul inflamaţiei acute67, în timp ce SOD3 în pereţii vaselor joacă un rol major în reglarea ROS vasculară. Şoarecii care nu au SOD1 dezvoltă patologii legate de ROS cu durată de viaţă redusă. SOD poate fi eficient în tratarea colitei

ulcerative experimentale.69 Sugarii prematuri cu risc ridicat trataţi cu SOD1 uman recombinant profilactic au avut leziuni pulmonare precoce reduse la 1 an.70 Dovezile preliminare sugerează că SOD poate reduce daunele radicalilor liberi la nivelul pielii după tratamentul cu radiaţii pentru cancerul de sân.71

Mai multe linii de dovezi sugerează o implicare a SOD în anomalii neurologice. Mutaţiile genei SOD1 reprezintă 20% dintre pacienţii cu o formă dominantă familială de scleroză laterală amiotrofică, deşi mecanismul este necunoscut.72 Supraexprimarea SOD2 într-un model de şoarece al bolii Alzheimer s-a demonstrat că reduce superoxidul cerebral şi previne pierderile de memorie.73

Catalaza

Această enzimă dependentă de fier transformă H2O2 în oxigen diatomic extrem de eficient. Apare pe scară largă în celule şi este o componentă a peroxizomilor. Studiile la animale cu catalază, de obicei în combinaţie cu SOD, sugerează protecţie împotriva leziunilor ischemice ale plămânului,74 leziuni intestinale ROS,75 şi radiaţii.76 Examinarea arterelor coronare aterosclerotice umane a arătat că enzimele antioxidante vasculare, inclusiv catalaza, au fost crescute selectiv în celulele musculare netede şi macrofagele în leziunile aterosclerotice, contrastul catalazei. au fost normale din punct de vedere fenotipic, posibil datorită captarii eficiente de către peroxidaze.78

Familia peroxidazei

Glutation Peroxidazele: rol antioxidant pentru seleniu. GPxs reduc H2O2, precum şi peroxizii lipidici în prezența GSH redus. Spre deosebire de catalază şi SOD, GPxs necesită selenocisteină. GPx-urile există ca mai multe izoforme. GPx1 este o izoformă citoplasmatică care preferă H2O2 ca substrat. GPx4 are o mare afinitate pentru hidroperoxizii lipidici, reducând peroxizii lipidici membranari la alcooli de acizi graşi netoxici.79 Enzimele antioxidante, inclusiv peroxidaza GSH extracelulară, sunt induse de stresul oxidativ asociat cu bolile pulmonare.80 Soarecii lipsiţi de GPx1 au o durată de viaţă normală; cu toate acestea, ei dezvoltă cataracte precoce. În contrast, şoarecii knockout GPx4 nu supravieţuiesc dezvoltării embrionare timpurii.81 În mod curios, nivelurile reduse de GPx4 pot creşte durata de viaţă a şoarecelui.82

Peroxiredoxină. Acest grup de şase tiol peroxidaze reduce H2O2, peroxidul lipidic şi peroxinitrit prin intermediul unui situs activ cisteinil, -SH. Izoforma PrxII este una dintre cele mai abundente proteine din eritrocite. Prxs controlează nivelurile intracelulare de H2O2 pentru a regla semnalizarea celulară în diferite tipuri de celule. Şoarecii care nu au PrxI sau PrxII dezvoltă anemie hemolitică severă şi sunt predispuşi la cancer din cauza H2O2 crescută. Şoarecii knockout Prx1 prezintă leziuni aterosclerotice din cauza disfuncţiei celulelor endoteliale.83 NO poate proteja macrofagele împotriva stresului oxidativ şi nitrozativ prin inducerea Prx.84

Proteine de depozitare şi transport

Feritină, transferină și ceruloplasmină. Ionii liberi de fier și cupru catalizează conversia H2O2 în radicali hidroxil; prin urmare, proteinele care leagă acești ioni ajută la protejarea țesuturilor împotriva ROS. Fierul stocat în feritină nu participă la generarea de radicali liberi. În circumstanțe normale, puțin fier nelegat este prezent în celule. Cu toate acestea, în cazul inflamației cronice, fierul nelegat poate fi eliberat din feritină, prezentând un pericol potențial. Boala de depozitare a fierului este legată de deteriorarea oxidativă. Transferrina (care are o mare afinitate pentru fier) și ceruloplasmina (care leagă cuprul) pot fi considerate parte a apărării antioxidante.85

Metalotioneina. Această proteină bogată în cisteină leagă multe metale. Este indusă de citokine, metale toxice și stres oxidativ. Generatoarele ROS specifice mitocondriale pot crește producția de metalotioneină în ficat de 3,7 până la 11,8 ori la șoareci, mult mai mult decât peroxidaza SOD sau GSH.86 În mod similar, hepatotoxicitatea acută indusă de etanol și stresul oxidativ asociat au fost reduse la șoarecii care au fost manipulați genetic pentru a supraexprima metalotionina de tip sălbatic.

Selenoproteina P. Aproape 60% din seleniul plasmatic este reprezentat de selenoproteina P, care transportă seleniul către țesuturi. In vitro, selenoproteina P protejează împotriva daunelor induse de peroxinitrit și reduce hidroperoxizii fosfolipidici.88

Reglementarea redox: sistemul glutationului

Glutation. Acest agent sulfhidril reducător este o tripeptidă care conține cisteină care apare în concentrații milimolare în majoritatea celulelor, unde acționează ca un agent de detoxifiere, ajută la transportul aminoacizilor și stinge radicalii liberi, în plus față de reglarea mediului redox intern al celulelor. Împreună cu ascorbatul, GSH participă la regenerarea vitaminei E, care subliniază cooperarea antioxidanților. GSH redus reacționează direct cu oxigenul singlet, radicalii hidroxil și radicalii superoxid pentru a forma glutation oxidat (GSSG). Odată cu îmbătrânirea, există o scădere generală a nivelurilor de GSH, iar nivelurile scăzute de GSH sunt asociate cu o varietate de afecțiuni cronice, cum ar fi diabetul, degenerescența maculară legată de vârstă, tulburările gastrointestinale și bolile neurodegenerative.89

GSH reductaza reduce GSSG cu NADPH, legând reglarea tiolului de un metabolism robust al glucozei. GSH reductaza ajută la menținerea unui raport ridicat GSH/GSSG. Stresul oxidativ reduce acest raport, activează factorii de transcripție și crește producția de IL-1 și TNF.90 NADPH și GSH sunt cofactori pentru alte reductaze care ajută la regenerarea tocoferolului și ascorbatului, demonstrând principiul că echilibrul metabolic global este o condiție prealabilă pentru o apărare antioxidantă adecvată.

GSH S-transferaza adaugă GSH la substanțele potențial toxice și este considerată o componentă a enzimelor de detoxifiere de faza II, deși funcționează și în sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor. Ca și peroxidazele GSH și Prxs, GSH S-transferaza necesită o cantitate mare de GSH redus.

Reglementarea redox: sistemul tioredoxinei: rol antioxidant pentru seleniu

Tioredoxina (TRX) este o proteină sulfhidril mică care acţionează ca un agent reducător pentru Prxs şi ribonucleotid reductază, iar TRX promovează, de asemenea, activarea mai multor factori de transcripţie.91 TRX reductaza este o enzimă care conţine selenocisteină care catalizează în mod specific reducerea TRX. Împreună, TRX şi TRX reductaza reprezintă un sistem endogen de reglare redox cu roluri multiple în semnalizarea intracelulară şi rezistenţa la stresul oxidativ. Astfel, tioredoxina activează kinaza-1 care reglează semnalul apoptozei. Reduce factorul redox-1 (REF-1), care apoi reduce factorii de transcripţie oxidaţi (inactivi), cum ar fi NF-kB şi Nref-2. Endonucleaza apurinică/apirimidinică 1 (APE-1), o enzimă de reparare a ADN-ului dublă funcţională care poate reduce şi factorii de transcripţie (cum ar fi AP-1 şi p53) este regenerată de tioredoxină, legând repararea ADN-ului de echilibrul redox celular.92

Enzime antioxidante ca răspuns la stresul oxidativ

Nivelurile enzimelor antioxidante tind să scadă odată cu afecţiunile legate de vârstă.93,94 În schimb, mai multe enzime antioxidante sunt adesea induse în timpul stresului oxidativ. În arterele coronare aterosclerotice umane, catalaza, peroxidaza GSH şi SOD au fost suprareglate în leziunile aterosclerotice, posibil ca rezultat al stresului oxidativ.77 Aceste enzime fac parte dintr-o baterie de proteine reglate de gene defensive. Factorii de transcripţie nucleari, cum ar fi Nfr2, pot fi priviţi ca un sistem de detectare celulară pentru stresul oxidativ şi electrofil, care răspunde în 15 minute după expunerea la un factor de stres.95 Transactivarea ARE este reglată de echilibrul redox, în care factorul nuclear Nrf2 migrează către nucleu ca răspuns la ROS, unde activează genele antioxidante responsabile de enzimele Px-6, GPSH, o baterie antioxidantă, o baterie. transferaza, TRX, precum si enzimele de detoxifiere de faza II.32

Micronutrienţii ca antioxidanti

Vitamina C

Acidul ascorbic poate reacţiona cu o gamă largă de ROS, inclusiv superoxid, oxigen singlet, hipoclorit şi radicali sulf.96 Acidul ascorbic este un antioxidant eficient de rupere a lanţului în plasma umană,97 unde protejează lipidele şi membranele prin eliminarea radicalilor peroxil şi hidroxil. probabil o subestimare. Femeile tinere sănătoase pot necesita cel puţin 400 mg/zi de acid ascorbic conform studiilor de saturaţie a ţesuturilor.99 Vitamina C poate reduce toxicitatea metalelor grele.100 Dehidroascorbatul este redus înapoi la ascorbat prin GSH şi NADPH. La modelele animale, nivelurile ridicate de ascorbat au compensat producţia scăzută de GSH şi invers. O combinaţie de ascorbat cu vitamina E este posibil mai eficientă decât ascorbatul singur pentru adulţii în vârstă.101 Acidul ascorbic funcţionează cu GSH şi acidul lipoic pentru a regenera a-tocoferol.

Boli Cardiovasculare. Studiile observaţionale sugerează că acidul ascorbic are, în cel mai bun caz, efecte modeste asupra riscului de boală coronariană. Deşi o meta-analiză nu a găsit niciun beneficiu cu suplimentarea cu vitamina C asupra riscului de

supraviețuire și boli cardiovasculare (CVD),102 alții au raportat beneficii cu un supliment ridicat de vitamina C103. mortalitatea.105 Studiul Physicians' II a constatat că suplimentarea cu vitamina C la 500 mg/zi nu a fost cardioprotectoră pentru bărbații de vârstă mijlocie.106

Hipertensiune arterială. La femeile tinere sănătoase, un nivel mai mare de vitamina C plasmatică a fost asociat cu scăderea tensiunii arteriale.107 Un studiu controlat randomizat de hipertensivi suplimentați cu acid ascorbic 500 mg/zi a constatat o scădere semnificativă a tensiunii arteriale doar în prima lună de tratament, sugerând un beneficiu pe termen scurt.108

Cancer. Aportul ridicat de acid ascorbic a fost asociat cu un risc redus de cancer de cavitate bucală și esofag,109 ovare,110 stomac,111 și colon. Cu toate acestea, analiza grupată a opt studii prospective a constatat că aportul de vitamina C nu are legătură cu cancerul pulmonar.112 Tratamentul medicilor de sex masculin cu vârsta egală sau mai mare de 50 de ani cu 500 mg acid ascorbic pe zi, timp de 8 ani, nu a găsit niciun risc redus de cancer de prostată sau cancer total. administrare intraperitoneală) a acționat ca un agent antitumoral la animale și la oameni printr-un mecanism prooxidant. Un mecanism plauzibil implică reducerea cu ascorbat a metalelor de tranziție (cuprice la cupros, ferice la feroase), care reacționează cu oxigenul, dând superoxid și H2O2, la care celulele tumorale sunt susceptibile.114

Neurodegenerare. Studiul de la Rotterdam a sugerat că un aport ridicat de acid ascorbic și vitamina E a fost asociat cu un risc redus de apariție a bolii Alzheimer, în special în rândul fumătorilor de țigări.115 Deși ascorbatul în plasmă sau lichidul cefalorahidian la 32 de pacienți cu boala Alzheimer nu s-a corelat cu declinul cognitiv pe parcursul unui an, raportul dintre lichidul cefalorahidian și corbat posibil a crescut ca fiind asociat cu impodobirea și lichidul cefalorahidian. capacitatea creierului de a concentra nutrienții neuroprotectori.116

Cataractă. Deși unele investigații au raportat riscul apariției cataractei și leziunilor retinei cu statutul scăzut de vitamina C, un studiu prospectiv care a folosit 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E și 15 mg de Ș-caroten nu a găsit niciun efect asupra dezvoltării sau progresiei cataractei.117

Diabet. Un studiu prospectiv de 12 ani asupra participanților nediabetici în cadrul Studiului European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk Study a remarcat că cei cu cel mai mare 20% din vitamina C plasmatică aveau un risc cu 62% mai mic de a dezvolta diabet de tip 2, comparativ cu cei cu cel mai mic 20%118.

Vitamina C: un modificator al răspunsului celular? Vitamina C a fost capabilă să mărească eficiența generării de celule stem pluripotente de șoarece și umane din celulele somatice, în parte prin atenuarea senescenței celulare.119 În alte cercetări, expresia a cinci grupe de proteine funcționale legate de semnalizare, apoptoză și transcripție activată, printre altele, a fost detectată în celulele T tratate cu vitamina

C.120. de situaţii, cum ar fi atenuarea detoxifierii citocromului P450 sau nivelurile plasmatice ale proteinei C reactive.

Vitamina E (tocoferoli)

Vitamina E se referă la patru tocoferoli (a, Ş, y, 8) şi tocotrienoli (a, Ş, y, 8) care posedă un lanţ lateral izoprenoid nesaturat. Vitamina E reprezintă un antioxidant primar de rupere a lanţului de lipide, lipoproteine şi membrane, unde acţionează ca un captator de radicali peroxil, creând un radical tocoferil. Acest radical se va descompune dacă nu este convertit înapoi în tocoferol de către acid ascorbic, GSH şi coenzima Q10 (CoQ10), ilustrând faptul că apărarea antioxidantă se completează reciproc.97,121 Vitamina E poate exacerba hipertensiunea la persoanele susceptibile. Nivelurile ridicate pot antagoniza alte vitamine solubile în grăsimi, scăzând astfel mineralizarea osoasă. Această vitamină poate fi contraindicată la pacienţii care primesc anticoagulante sau la cei cu deficit de vitamina K.

Suplimentele de vitamina E încorporează adesea a-tocoferol sintetic, un amestec de izomeri D şi L, dar numai forma D (RRR-a-tocoferol) este activă în organism. A-tocoferolul esterificat este considerabil mai stabil decât tocoferolul neesterificat, iar suplimentele folosesc adesea esteri ai vitaminei E, care sunt uşor hidrolizaţi şi absorbiţi. Ca şi în cazul altor vitamine liposolubile, suplimentarea este prudentă la pacienţii cu sindroame de malabsorbţie.

Imunitate. Suplimentarea persoanelor vârstnice sănătoase (care consumă o dietă tipică) cu 60 până la 800 mg de vitamina E a îmbunătăţit mai multe aspecte ale imunităţii mediate celular în decurs de 6 până la 12 luni.122 În alte cercetări, ingestia a 268 mg/zi de vitamina E naturală timp de 8 luni a redus semnificativ imunoglobulina serică la majoritatea pacienţilor cu dermatită atopică2, cu leziuni aparente3.

Boli Cardiovasculare. Ipotetic, oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) şi a altor lipoproteine poate iniţia ateroscleroza. Creşterea aportului alimentar de vitamina E de peste 20 de ori mai mult decât aportul obişnuit într-o dietă de tip occidental a fost sugerată pentru a reduce riscul de boli de inimă şi manifestările sale, cum ar fi infarctul miocardic, în rândul populaţiilor cu risc scăzut.

Doar 5 din 12 studii clinice privind antioxidanţii de vitamine şi BCV au raportat o reducere a deceselor cardiovasculare şi a infarctului miocardic nefatal. Acestea includ Studiul Cambridge Heart and Antioxidant Study (CHAOS), Studiul asupra sănătăţii femeilor (risc redus de moarte subită din cauza BCV) şi studiul Prevenirea secundară cu antioxidanti a BCV în boala renală în stadiu terminal (SPACE) al pacienţilor cu hemodializă, care prezentau un risc ridicat de stres oxidativ. Rezultatele inconsecvente cu vitamina E pot reflecta variabile combinate, inclusiv heterogenitatea factorilor de risc pentru boala coronariană, tratamentul pentru cursul tardiv al bolii versus tratamentul pentru stresul oxidativ cu debut precoce126 şi diferenţele genotipice între subgrupuri, de exemplu, genotipul haptoglobinei 2-2 la pacienţii cu diabet de tip 2.127 În general, este nerealist ca dozarea antioxidantă să înlocuiască unul sau doi antioxidanti. factori care sprijină interconectarea căilor de reglementare în reducerea riscurilor de boli cronice degenerative.

Boala Neurodegenerativa. Potrivit studiului de la Rotterdam, un aport ridicat de vitamina E și vitamina C a fost asociat cu un risc redus de apariție a bolii Alzheimer.115 Într-un studiu controlat de pacienți cu boala Alzheimer moderat severă, a-tocoferolul administrat la un nivel zilnic de 2000 UI a întârziat apariția demenței severe sau a decesului în comparație cu pacienții de control cu control cognitiv128. afectarea a constatat că tratamentul cu 2000 UI de vitamina E nu a reușit să încetinească declinul mental.129

Cancer. Efectele suplimentării cu antioxidanți depind adesea de starea nutrițională a subiectului. Studiile clinice cu vitamina E ilustrează acest principiu. Studiul Shanghai Breast Cancer Study a observat o reducere cu 20% a riscului de cancer de sân prin suplimentarea cu vitamina E în rândul femeilor cu un aport alimentar scăzut.130 Trialul Linxian General Population Nutrition Intervention Trial, care a inclus adulți cu deficit de mai mulți micronutrienți, a examinat efectele a 50 mcg/zi de seleniu, 30 mg/zi de vitamina E/zi și Ș1-caroten. Suplimentarea a dus la scăderea mortalității de orice cauză, inclusiv a riscului general de cancer.131 În schimb, studiile americane despre vitamina E privind ratele de cancer au raportat rezultate negative pentru cancerul de sân, cancerul endometrial133, cancerul pulmonar (analiza combinată a opt studii)134 sau incidența cancerului și mortalitatea prin cancer. Studiul II al bărbaților în vârstă de cincizeci de ani sau mai mult nu a găsit nicio reducere a riscului cu suplimentarea cu vitamina E la 400 UI după opt ani.113 Suplimentarea bărbaților cu 400 UI pe zi pe zi pentru bărbați cu 400 UI pe zi a crescut riscul de cancer de prostată cu 17%. Bărbații care au luat vitamina E împreună cu selenometionină (200 mcg pe zi) nu au avut un risc mai mare decât cei care au luat un placebo.136 Variabilele de asociere în astfel de studii au inclus statusul vitaminei D, acizilor grași W-6 și y-tocoferol, statusul testosteronului, în plus față de polimorfismele pentru proteina asociată a-tocoferol.137.

Diabet. Dacă a-tocoferolul poate beneficia diabetul nu a fost stabilit prin studii clinice bine controlate. Tratamentul pacienților vârstnici cu reglare afectată a glucozei cu a-tocoferol 1000 UI și vitamina C 1000 mg/zi a redus markerii stresului oxidativ și ai inflamației, îmbunătățind în același timp sensibilitatea la insulină.138

Gamma-tocoferol. Deși dieta tipică din SUA furnizează de două ori mai mult y-tocoferol decât forma a sau tocotrienolii, a-tocoferol predomină în organism, datorită selecției de către proteina de transfer hepatică a tocoferolului. Gamma-tocoferolul este, de asemenea, degradat rapid. Acesta blochează selectiv speciile reactive de azot și completează acțiunile antioxidante ale a-tocoferolului.139 Gammatocoferolul poate proteja celulele Ș pancreatice împotriva inhibării NO in vitro.140 Suplimentarea la șoareci cu un amestec de a- și Y-tocoferol (nu numai a-tocoferol) a redus modificările transcripționale legate de vârstă utilizând modificările transcripționale din clinica Y-141. limitată. Pacienții cu sindrom metabolic tratați cu Y-tocoferol 800 mg și a-tocoferol 800 mg/zi timp de 6 săptămâni au avut markeri semnificativ scăzuti de

inflamație și stres oxidativ (proteină C reactivă de mare sensibilitate și nitrotirozină) comparativ cu placebo. cancer.143

Tocotrienoli. Distribuțiile tisulare ale tocotrienolilor și tocoferolilor diferă, ceea ce poate indica mecanismele selective în diferite țesuturi.144 Tocotrienolii pot induce apoptoza în cancerul de prostată și celulele cancerului de sân.145 Tocotrienolii pot suprima markerii inflamatori, cum ar fi IL-6, TNF-a4 și studiile clinice NO, sunt stimulate de studiile lor macrofatice și macrofatice. copilărie. Subiecții hipercolesterolemici tratați zilnic cu amestecuri de tocotrienoli timp de 28 de zile nu au prezentat îmbunătățiri ale concentrațiilor serice ale lipidelor sau glucozei sau peroxidării lipidelor (8-izo-prostaglandine urinare F2a).147 În schimb, tratamentul adulților sănătoși cu tocotrienoli 160 mg/zi a rezultat în mod aleatoriu dublu la 6 luni ale ADN-ului, în conformitate cu protocolul randomizat de 6 luni. daune.148

Vitamina E: un modificator specific al răspunsului celular? Mai multe studii sugerează că administrarea de vitamina E poate crește expresia genelor legate de rapoartele Th1/Th2 la șoarecii mai în vârstă. pare să reflecte polimorfisme în genele citokinelor.151 Cu toate acestea, astfel de observații reflectă starea redox alterată a celulelor și țesuturilor. Deoarece alți antioxidanți produc efecte similare cu a-tocoferolul, unii autori susțin că vitamina E protejează domeniile membranare și căile acizilor grași polinesaturați de ROS ca mecanism de acțiune de bază, mai degrabă decât implicarea în acțiuni specifice de semnalizare.152

Carotenoide

Acești pigmenți vegetali sunt împărțiți în mod convenabil în caroteni și xantofile (caroteni oxigenați). Cel mai cunoscut carotenoid, Ş-carotenul, reprezintă doar 25% până la 33% din carotenoizii plasmatici. În general, carotenoizii sunt antioxidanți versatili. Beta-carotenul este eficient în special la tensiunea scăzută a oxigenului, așa cum se găsește în țesuturi.153 Nivelurile crescute de carotenoizi au fost asociate cu scăderea oxidării LDL.154 Ele pot stinge ROS produse în timpul inflamației și pot modula nivelurile de prostaglandine și leucotriene proinflamatorii.155,156.

Cancerul pulmonar. Deși studiile retrospective au sugerat o corelație inversă, analiza rezultatelor grupate din șase studii prospective de cohortă nu a găsit nicio relație între Ş-carotenul alimentar și reducerea riscului de cancer pulmonar.157 O revizuire sistematică recentă a studiilor prospective a concluzionat că aportul alimentar de carotenoizi totale nu a redus semnificativ riscul de cancer pulmonar. Cele două studii (Alpha-Tocopherol, beta-caroten Cancer Prevention Trial și beta-caroten and Retinol Efficacy Trial) au raportat un risc crescut de cancer pulmonar la grupurile cu risc crescut suplimentate cu Ş-caroten. În schimb, Studiul de sănătate a medicilor (doar 11% fumători) nu a găsit niciun efect cu suplimentele cu Ş-caroten.

Cancer de prostată. O meta-analiză a 11 studii caz-control și 10 studii prospective a constatat că cel mai mare aport de licopen sau roșii a reprezentat o reducere cu 11%

până la 19% a riscului de cancer de prostată.159 Aportul alimentar de licopen nu a fost legat de riscul de cancer de prostată într-un studiu prospectiv mai recent, de amploare143.

Cancer mamar. Relația inversă dintre consumul de fructe și legume bogate în carotenoizi pentru riscul de cancer de sân a fost cea mai puternică în rândul femeilor aflate în premenopauză.160 Pentru femeile care au fost fumătoare și nu au folosit suplimente, aportul alimentar de a-caroten și Ş-caroten a fost invers asociat cu riscul de cancer de sân. cancer.

Boli Cardiovasculare. Deși mai multe studii prospective au constatat că alimentele bogate în carotenoizi se corelează cu un risc redus de BCV, altele nu.103 Patru RCT nu au găsit niciun efect al Ş-carotenului oral, variind de la 20 la 50 mg/zi, în prevenirea BCV.

Degenerescenta maculara adulta. Xantofilele luteina și zeaxantina sunt singurele carotenoide din retină și mană, unde filtrează lumina albastră. Studiile transversale și retrospective de caz-control au sugerat că consumul crescut de carotenoizi, în special luteină și zeaxantină, se corelează cu un risc mai scăzut de degenerescență maculară avansată, legată de vârstă.162 Persoanele cu risc intermediar de degenerescență maculară adultă (AMD) sau cu DMLA avansată într-un ochi ar trebui să ia în considerare utilizarea unei combinații de vitamina C-cartenă și zinc, recomandată de vitamina C, E și vitamina C, Ş, și vitamina E, recomandată de Ş. Studiu privind bolile oculare legate de vârstă (AREDS). Un studiu clinic pe scară largă cu luteină, zeaxantina și acizi grași ro-3 este în desfășurare (AREDS-2).163

Carotenoizi: Modificatori ai răspunsului celular?

Interpretarea efectelor Ş-carotenului și a altor carotenoide de provitamina A este complicată de formarea lor potențială de retinoizi, care sunt specii reglatoare bine-cunoscute. Deși sunt antioxidanți eficienți, carotenoizii non-provitamina A (licopen, luteină, cantaxantina și astaxantina) nu prezintă această complicație. O mare parte din activitatea licopenului este legată de acțiunile sale antioxidante; totuși, metaboliții săi ar putea oferi efecte de reglare.164 Carotenoizii non-provitamina A pot afecta celulele canceroase prin creșterea apoptozei, scăderea progresiei ciclului celular sau scăderea producției de citokine. Alternativ, inhibarea de către licopen a proliferării celulelor canceroase poate implica o comunicare intercelulară mediată de joncțiunea intercelulară crescută.165.

Coenzima Q10 (Ubichinona)

Ubichinonele conțin lanțuri laterale cu unități de izopren, iar forma predominantă la om este ubichinona 10 (CoQ10). Funcționează ca un purtător de electroni esențial în producția mitocondrială de ATP. Fiind singurul antioxidant lipofil sintetizat în organism, CoQ10 stabilizează, de asemenea, membranele și funcționează ca un antioxidant important care poate recicla a-tocoferol.166 Ubiquinolul, forma redusă a CoQ10, protejează LDL împotriva peroxidării lipidelor.167 Sinteza CoQ10 necesită vitaminele B2, B6 și B12, B6, poate să nu

fie optime în sinteza de vitamine B12, B6 şi B12, şi poate să nu fie optimă în sinteză. aportul acestor vitamine importante.

Imunitate. CoQ10 poate îmbunătăţi sistemul imunitar. Suplimentarea voluntarilor sănătoşi cu CoQ10 3 mg/kg pe zi timp de 12 săptămâni s-a dovedit a creşte nivelul de celule albe şi a scădea deteriorarea ADN-ului limfocitelor.168

Boli Cardiovasculare. Într-un model de şoarece pentru ateroscleroză, doze mari de CoQ10 au redus formarea plăcii.169 Într-un studiu clinic randomizat al pacienţilor cu risc de BCV, un tratament de 6 luni cu o combinaţie de vitamine C şi E, CoQ10 şi seleniu a crescut elasticitatea arterială, a scăzut hemoglobina glicozilată şi a crescut creşterea lipoproteinelor de înaltă densitate în tratamentul colesterolului de control, comparativ cu tratamentul cu colesterolul de control convenţional. insuficienta cardiaca congestiva. Studiile care au utilizat doze cuprinse între 100 şi 200 mg/zi timp de până la 3 luni au raportat îmbunătăţiri minore.171 Medicamente precum [''-blocante şi inhibitori ai 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A reductazei scad nivelurile serice de CoQ10.172 Cu toate acestea, necesitatea suplimentării CoQ10 rămâne incertă în aceste situaţii. O meta-analiză a 12 studii clinice cu diferite protocoale a sugerat o reducere a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice crescute în rândul pacienţilor hipertensivi suplimentaţi cu CoQ10.173 Sunt necesare studii mari, bine controlate, ale CoQ10. Rezultatele unui RCT multinaţional al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă (New York Heart Association Clasele III şi IV) care primesc terapie standard şi 300 mg de CoQ10 zilnic pot fi aşteptate în viitorul apropiat.174

Tiolii ca antioxidanti

Acid alfa-lipoic

Ca coenzimă a piruvat dehidrogenazei şi a-cetoglurat dehidrogenazei, acidul a-lipoic (ALA) este necesar în catabolismul mitocondrial al carbohidraţilor şi acizilor graşi. ALA elimină, de asemenea, radicalii hidroxil, peroxinitrit, superoxid şi radicalii peroxil şi poate regenera antioxidanţii endogeni, inclusiv acidul ascorbic şi GSH.

Diabet. Meta-analiza a patru RCT cu ALA intravenos a indicat o îmbunătăţire semnificativă a neuropatiei diabetice.175 Dacă suplimentarea orală cu ALA oferă beneficii este mai puţin clar. Cel mai înalt nivel de ţesut care poate fi atins din doze orale este mai puţin de 10% din alţi antioxidanţi intracelulari, cum ar fi GSH.176 Folosind un model de diabet la şobolani, cercetătorii au arătat că tratamentul intraperitoneal cu ALA pe o lună a înrăutăţit echilibrul energetic şi a crescut acumularea de grăsime.177

Îmbătrânire - Studiile pe animale au sugerat că ALA şi/sau acetil-L-carnitină în doze mari pot îmbunătăţi funcţia creierului,178 reduce peroxidarea lipidelor cerebrale şi creşte activităţile enzimelor antioxidante ale creierului în creierul şobolanilor în vârstă,179 în special în hipocamp. biogeneza, dar a avut şi o pierdere crescută a masei corporale slabe.181 Nu este clar că aceste rezultate pot fi extrapolate clinic.

Boli Cardiovasculare. Hrănirea cu doze mari de ALA a redus, de asemenea, producția de oxidant miocardic la nivelurile observate la șobolanii tineri sănătoși.182 Suplimentarea de ALA a fost utilizată în modelele de șoarece de reperfuzie de ischemie și ateroscleroză, unde a încetinit formarea leziunilor aterosclerotice.183 Într-un model de diabet zaharat la șobolan, ALA intraperitoneal a redus expresia MSOD și apoptoza cardiacă sporită, activitatea MSOD și creșterea apoptozei cardiace. niveluri.184

Obezitatea. Datele preliminare sunt sugestive. Un studiu pe 1127 de subiecți obezi și preobezi suplimentați timp de 4 luni cu ALA 800 mg/zi a raportat o reducere semnificativă a greutății, tensiunii arteriale, indicelui de masă corporală și circumferinței abdominale.185

Boala Neurologică. Rezultatele clinice sunt preliminare. Pacienții cu diferite stadii ale bolii Alzheimer cărora li s-au administrat 600 mg/zi de ALA timp de 48 de luni au prezentat o progresie încetinită a bolii la pacienții cu demență ușoară, nu moderată.186

Acid alfa-lipoic: un modificator al răspunsului celular? ALA poate induce mai multe enzime antioxidante și tiol-protectoare de faza 2, inclusiv enzimele necesare pentru sinteza GSH. S-a constatat că șobolanii bătrâni tratați cu ALA intraperitoneal au o activitate crescută a y-glutamilcisteinei ligazei (GGL), reflectând legarea indusă a Nrf2 la ARE și nivelurile transcripționale crescute ale subunităților GGL, inversând astfel pierderile legate de vârstă.

N-acetilcisteină și glutation

Sinteza GSH este reglată parțial de disponibilitatea cisteinei. Ca supliment, ^-acetilcisteina este un precursor eficient pentru GSH. Este deacetilat în intestin pentru a elibera cisteina, iar suplimentarea orală poate crește eficient GSH189 intracelular în sistemele model și la indivizii sănătoși. printr-un sistem de transport GSH.192

Stresul oxidativ. Suplimentarea bărbaților sănătoși și antrenați cu ^-acetilcisteină 1800 mg/zi timp de 3 zile înainte de exercițiul de rezistență exhaustiv a crescut semnificativ tiolii plasmatici și TAC și a redus peroxidarea lipidelor și oxidarea proteinelor.193. LDL, proteina C-reactivă, VCAM și oxidarea proteinelor (tirozină plasmatică), sugerând o funcție endotelială îmbunătățită împreună cu stresul oxidativ redus.194

Minerale și stresul oxidativ

Magneziu

Ca cofactor pentru aproape toate reacțiile care necesită ATP, magneziul este parte integrantă a metabolismului intermediar. Statutul scăzut de magneziu este legat de inflamație și activarea răspunsului la stres sistemic. Deficitul subclinic de magneziu este

comun în Statele Unite, iar deficitul de magneziu este corelat cu bolile cronice asociate cu îmbătrânirea.195

La rozătoare, starea scăzută de magneziu a cauzat eliberarea substanţei P, ducând la creşterea celulelor inflamatorii circulante, a citokinelor şi a ROS, cu epuizarea antioxidanţilor asociaţi cu cardiomiopatie.196 În plus, deficienţa de magneziu a promovat senescenţa în fibroblastele umane primare. eliberarea de citokine, formarea proteinelor de fază acută şi stresul oxidativ. Mecanismele posibile au inclus deschiderea canalelor de calciu şi activarea NF-kB.198 Aportul ridicat de fructoză, de exemplu, din aportul excesiv de sirop de fructoză, cuplat cu un nivel scăzut de magneziu, ar putea crea stadiul pentru stresul oxidativ, rezistenţa la insulină şi sindromul metabolic la persoanele susceptibile.199.

Zinc

Dincolo de rolul său în SOD, zincul este necesar de mulţi factori de transcripţie, inclusiv proteina de supresie tumorală p53. „Degetele de zinc" – domenii care leagă mai mulţi atomi de zinc – stabilizează aceste proteine. Pe lângă stabilizarea membranelor, zincul este implicat în apoptoză, eliberare de hormoni şi transmitere nervoasă.200 Deficitul subclinic de zinc se manifestă ca inflamaţie şi stres oxidativ şi adesea însoţeşte îmbătrânirea.201 Că deficienţa de zinc diminuează funcţia imună, în special activitatea Th1, este bine stabilit. Zincul este esenţial pentru activarea celulelor T mediată de IL-2. Mecanismul pare să se bazeze pe activarea NF-kB, rezultând o expresie crescută a citokinelor TNF-a, IL-1B şi IL-8.202 Deşi un RCT de subiecţi peste 65 de ani a constatat că suplimentarea cu zinc 25 mg/zi timp de 3 luni a crescut nivelurile de celule T citotoxice şi celule T CD4, alte rezultate negative au raportat studii clinice0423.

Metaboliţii ca antioxidanti secundari

L-carnitină

Acest metabolit este sintetizat în principal de ficat şi rinichi, apoi transportat în ţesuturi folosind acizi graşi şi carbohidraţi ca combustibil. Transportul acizilor graşi în mitocondrii se bazează pe o navetă de carnitină pentru ['-oxidare. O scădere a carnitinei se corelează cu scăderea legată de vârstă a producţiei de energie mitocondrială şi creşterea ROS.205 După demonstraţiile că suplimentarea cu acetil-L-carnitină a inversat scăderea legată de vârstă a nivelului de carnitină tisulară la şobolani, experimentele ulterioare au arătat că animalele suplimentate cu doze mari de ALA-L-carnitină şi-au îmbunătăţit substratul de ALA-L-carnitină. carnitina acetiltransferaza creierului,178,206 a îmbunătăţit memoria,207 şi a scăzut deteriorarea ADN-ului.208 Dacă astfel de îmbunătăţiri cu doze mari de acetil-L-carnitină se traduc în beneficii pe termen lung pentru pacienţi, rămâne de investigat.

Acid uric (urat)

Acidul uric este un produs rezidual al metabolismului purinelor care are loc în niveluri ridicate în plasmă. Uratul este un antioxidant cu spectru larg capabil să capteze radicalii liberi şi poate chela metalele de tranziţie.209 Acidul uric este responsabil pentru 21% până

la 34% din activitatea antioxidantă totală a plasmei, în care pare să protejeze a-tocoferolul de radicalii peroxil.210 De asemenea, testele TAC au indicat că 49% din acidul uquiric uman se datorează211 acidului uquiric. antioxidant, urat crescut nu este neapărat benefic.

Un ciclu de bilirubină-biliverdin protejează împotriva speciilor reactive de oxigen? Bilirubina legată de albumină poate acționa ca un antioxidant in vitro, deși mecanismul in vivo este neclar. Studiile anterioare ale culturii celulare au sugerat un rol protector al bilirubinei-biliverdinei prin ciclul hemoxigenazei și biliverdin reductazei. Cu toate acestea, date mai recente au indicat că bilirubina este degradată de ROS, mai degrabă decât să fie convertită în biliverdină și reciclată.212

Melatonina: un hormon cu potențial antioxidant

Pe lângă faptul că ajută la stabilirea ritmului circadian și a tiparelor de somn, acest hormon acționează, de asemenea, ca un antioxidant in vitro și in vivo.213 La șoarecii accelerați de senescență, administrarea pe termen lung a nivelurilor fiziologice de melatonine a corectat disfuncția mitocondrială hepatică, sugerând că melatonina poate reduce daunele oxidative asociate cu inhibarea exprimării eNOSinei.214 la animalele de laborator.215 De asemenea, poate modifica SOD și catalaza în creierul și ficatul șobolanilor expuși la agenți cancerigeni.216 Într-un model experimental de diabet zaharat, s-a demonstrat că melatonina reduce peroxidarea lipidelor și reglează GSH reductaza, GPx și y-glutamilcisteina sintetaza.217.

Antioxidanți non-nutritivi

Flavonoide

Flavonoidele (bioflavonoide) reprezintă una dintre cele mai mari clase de polifenoli și au fost identificate peste 4000 de flavonoide diferite. Proprietățile lor antioxidante, activitățile fiziologice și biodisponibilitatea variază în funcție de subclasele majore.218

Modele alimentare. Pentru dietele occidentale tipice, consumul zilnic estimat de flavonoide totale este în intervalul 100 până la 200 mg,219 deși aportul reflectă preferințele culturale și chiar regionale. Ca exemple, acizii fenolici simpli (acid cafeic, acid ferulic, acid gallic și acizi cumaric) au reprezentat 75% din aportul total de fenolici în rândul adulților finlandezi, în timp ce flavonoidele au reprezentat 24% din total. pentru 60% din total.221

Biodisponibilitatea/Biotransformarea flavonoidelor. Absorbția de flavonoide individuale este, în general, destul de limitată. Majoritatea flavonoidelor au o solubilitate foarte scăzută în apă. Complexele de fosfatidilcolină ale flavonoidelor slab solubile pot îmbunătăți absorbția.222 Flavonoidele agliconi absorbite sunt rapid conjugate (sulfați, glucuronide) sau metilați de către sistemele intestinale și hepatice, apoi sunt excretate. Astfel de derivați de flavonoide pot avea efecte biologice diferite față de compușii de bază. În plus, bacteriile intestinale pot degrada polifenolii prin sesiunea inelului, iar monofenolii absorbiți pot acționa diferit față de compușii de bază.

Reciclarea enterohepatică şi enterică a metaboliţilor flavonoizi este o altă complicaţie.223 Analiza plasmei şi urinei voluntarilor sănătoşi la 2 ore după ingerarea a 200 mg de quercetină sau flavonoizi verzi nu a reuşit să detecteze creşteri ale vreunuia dintre cei 71 de metaboliţi aromatici observabili la 5 ore după ingestie, sugerând că răspunsul rapid al metaboliţilor nu este responsabili de răspunsul rapid al metaboliţilor flavonoizi. alimente sau băuturi bogate în flavonoide.224

Sunt flavonoidele antioxidanţi importanţi in vivo? In vitro, diverşi flavonoizi captează o varietate de radicali225,226 şi blochează oxidarea LDL227. Ca chelatori, flavonoidele pot inhiba generarea spontană de radicali hidroxil228 catalizaţi de ionii de cupru şi fier. Deşi datele sunt contradictorii, se pare că flavonoidele şi derivaţii lor au, probabil, mici contribuţii ca antioxidanţi direcţi in vivo.229 Creşterea capacităţii antioxidante observate în plasmă după ingestia de fructe, suc de fructe şi alimente bogate în flavonoizi se poate datora producţiei crescute de acid uric antioxidant, mai degrabă decât din cauza flavonoidelor.230,231. mai puţin de 1 pmol/L, cu câteva ordine de mărime mai mici decât concentraţiile plasmatice sau intracelulare de acid ascorbic, acid uric şi GSH.

Flavonoidele în prevenirea cancerului

Dovezile pentru o relaţie între flavonoide şi incidenţa cancerului sunt contradictorii. Printre femeile sănătoase aflate în postmenopauză, a existat o asociere inversă între incidenţa aportului de flavanone şi proantocianidine pentru cancerul pulmonar pentru fumătorii actuali sau foşti232; cel mai mare aport de quercetină a avut o incidenţă mai mică a cancerului pulmonar, iar cei cu cel mai mare aport de miricetină au avut un risc redus de cancer de prostată. În schimb, printre olandezii vârstnici, catechinele alimentare, în principal din ceai, nu au fost asociate cu un risc redus de cancer pulmonar sau cancer epitelial.233 În studiile anterioare, consumul de flavonoide nu a fost asociat cu riscul redus de cancer la această populaţie234, deşi a fost invers legat de mortalitatea datorată CHD.235.

Soia. Izoflavonele din soia pot suprima tumorile la modelele animale. Genisteina poate induce apoptoza prin reglarea în jos a Bcl-2 şi Bcl-XL, proteinele antiapoptotice în liniile celulare de hepatom uman,236 precum şi în celulele canceroase de sân, prostată, pancreas şi non-mici pulmonare. Genisteina inhibă, de asemenea, activarea căilor de semnalizare NF-kB şi Akt care echilibrează în mod normal supravieţuirea celulară şi apoptoza.237 O meta-analiză recentă a sugerat o asociere semnificativă între consumul de alimente pe bază de soia şi reducerea riscului de cancer de prostată.238 Studiile epidemiologice privind relaţia dintre un risc redus de cancer de sân au încă furnizat dovezi definitive pentru luarea de suplimente. RCT-urile sunt în desfăşurare.

Ceai. Ceaiul verde conţine epigalocatechină, epigalocatechin-3 galat (EGCG) şi epicatechin-3 galat. Aceste flavonoide pot bloca căile de transducţie a semnalului şi pot induce apoptoza în diferite celule tumorale, inclusiv piele, prostată, colon, sân şi plămân.239 EGCG a blocat creşterea celulelor canceroase de col uterin uman prin stoparea ciclului celular şi a indus apoptoza.240 A făcut acest lucru prin inhibarea

tirozin kinazelor, blocând astfel căile de semnalizare MAPK-1-NFa-240 şi APK-1-NFa-B. Catechinele pot limita oxidarea ADN-ului, peroxidarea lipidelor şi producţia de radicali liberi la fumători.242

Analiza a aproape 200 de studii epidemiologice a examinat asocierile dintre consumul de ceai verde şi riscurile de cancer la diferite locuri şi a constatat că majoritatea rapoartelor nu au arătat un efect preventiv. Inhibarea consumului de ceai verde a fost mai frecventă în rândul populațiilor asiatice conform studiilor caz-control.239,243 Consumul de ceai poate ajuta subgrupuri specifice, mai degrabă decât o populaţie generală, cum ar fi scăderea riscului de cancer de sân numai în rândul femeilor cu catecol-O-metil transferază scăzută.244 Studiile de intervenţie sunt o modalitate mai eficientă de a stabili riscul de protecţie a tea asupra cancerului. Într-un studiu dublu-orb, pacienţii cu risc de cancer de prostată trataţi cu catechine de ceai verde 600 mg/zi timp de 1 an au avut o rată a cancerului de 3%, comparativ cu o rată de 30% pentru grupul placebo.245 Un studiu prospectiv al pacienţilor după rezecţie pentru cancer de colon sau polipectomie a folosit o doză zilnică de EGCG până la 20 mg şi 24 mg api ani. Rata de recurenţă a neoplaziei a fost de 7% pentru pacienţii trataţi faţă de 47% pentru pacienţii netrataţi.246

Flavonoidele în protecţia cardiovasculară

Nu este clar dacă consumul crescut de alimente bogate în flavonoide poate reduce riscul de BCV. De exemplu, un studiu asupra femeilor americane aflate în postmenopauză a găsit reduceri semnificative ale riscului de BCV şi a mortalităţii de orice cauză cu aportul crescut de flavonoide.247 Rezultatele studiului de prevenire a cancerului II Nutrition Cohort au sugerat o relaţie inversă între aportul total de flavonoide din dietă şi riscul de accident vascular cerebral şi BCV total, în special pentru bărbaţi, în special pentru bărbaţi. flavone şi boala coronariană249 şi nu a existat o relaţie puternică între aportul de flavonoide şi boala coronariană totală în rândul profesioniştilor americani din domeniul sănătăţii de sex masculin.250

Băuturi bogate în antioxidanţi. Investigaţiile pe termen scurt sugerează că consumul regulat de cantităţi destul de mari de cacao, ceai verde şi negru, vin, suc de struguri şi soia poate îmbunătăţi funcţiile celulelor vasculare şi endoteliale. Nu se ştie dacă aceste rezultate se traduc prin reduceri pe termen lung a riscului de BCV.

Vin şi suc de struguri. Vinul conţine polifenoli abundenţi, iar consumul de vin roşu poate creşte capacitatea antioxidantă a serului.251,252 O meta-analiză a 133 de studii clinice randomizate care studiază efectele flavonoidelor şi ale alimentelor bogate în flavonoide au sugerat că consumul de vin roşu nu a îmbunătăţit dilataţia mediată de flux, a modifica tensiunea arterială sau a modifica nivelul LDL pentru amestecul de struguri. Voluntarii supraponderali care au consumat 480 ml/zi suc de struguri timp de 12 săptămâni nu au avut capacitate antioxidantă plasmatică sau profil lipidic îmbunătăţit.254

Cacao. Un studiu dublu-orb al femeilor aflate în postmenopauză, cu hipercolesterolemie, a constatat că un consum ridicat de flavonol de cacao zilnic, timp de 6 săptămâni, a îmbunătăţit funcţiile endoteliale.255 Adulţii supraponderali care au ingerat băuturi de cacao au prezentat o dilatare mediată de flux semnificativ îmbunătăţită într-un studiu randomizat.256 ICAM-1 si P-selectina la pacientii cu risc crescut cu BCV.257

Ceai. La animalele de laborator, ceaiul verde a prevenit pierderea activităţilor hepatice SOD, GSH peroxidazei şi catalazei din cauza intoxicaţiei cu alcool, protejând în acelaşi timp lipidele membranei de peroxidare.258 La şoarecii knockout genei apolipoproteinei-E, un model animal de ateroscleroză, teaflavina cu quercetină a redus formarea de superoxid de aterosclerotic şi leziuni vasculare IL-B. în timp ce creşte activitatea endotelială vasculară NOS, producţia de NO şi vasodilataţia.259 O meta-analiză a şapte studii de cohortă şi de caz-control a raportat o scădere cu 11% a riscului de infarct miocardic cu consumul zilnic de trei căni de ceai.260 O meta-analiză ulterioară a nouă studii observaţionale a sugerat că consumul echivalent de ceai verde sau negru a fost asociat în mod semnificativ cu consumul zilnic de trei căni de ceai pe zi. risc redus de accident vascular cerebral ischemic.261

Soia. Studiile cu celule vasculare sugerează că izoflavonele de soia pot creşte activitatea eNOS262, activând în acelaşi timp calea semnalului Nfr2-Keap1 reglată redox pentru a creşte transcripţia enzimelor de faza 2 şi a enzimelor antioxidante.263 Unele studii epidemiologice au implicat soia, în special proteinele din soia, cu risc redus de boală coronariană.253. cu izoflavone de soia.264 Într-un RCT, suplimentarea femeilor aflate în postmenopauză cu genisteina timp de până la 36 de luni a scăzut homocisteina şi glicemia a jeun.265 Cu toate acestea, rezultatele au fost inconsecvente.

Quercetină

Acest flavonol bine studiat acţionează ca un antioxidant puternic in vitro şi posedă antiinflamaţie în celulele de cultură.

Inflamaţie. Experimentele cu celule epidermice de cobai sugerează că flavonoidele, cum ar fi quercetina, pot inhiba căile COX-2 şi 5-lipoxigenazei pentru a reduce producţia de eicosanoizi inflamatori. Quercetina şi kaempferolul au inhibat expresia moleculei de adeziune indusă de TNF-a în celulele endoteliale aortice umane. Pre-expunerea hepatocitelor la flavonoide a blocat acest efect inhibitor, sugerând că biotransformarea ficatului reduce capacitatea flavonoidelor de a influenţa celulele endoteliale.267 Suplimentarea cu quercetină a voluntarilor sănătoşi cu quercetină (500 sau 1000 mg) împreună cu vitamina C sau o creştere semnificativă a vitaminei C (122 mg pe săptămână) în plasmă (125 mg pe săptămână). quercetină fără modificarea capacităţii de oxidare a plasmei (FRAP şi ORAC).268

Stresul oxidativ. Stresul indus de exercițiile fizice intense a crescut cortizonul plasmatic și peroxizii lipidici și a scăzut SOD, GPx și catalaza în creierul șobolanului. Tratamentul cu quercetină a crescut semnificativ aceste activități, în timp ce a scăzut peroxizii plasmatici.269 În schimb, suplimentarea pe termen lung cu quercetină (1000 mg/zi) la sportivi nu a protejat împotriva stresului oxidativ indus de efort, deși suplimentarea ar putea duce la o îmbunătățire modestă a absorbției maxime de oxigen la persoanele neantrenate.270,271.

Boli Cardiovasculare. Consumul pe termen scurt de alimente și băuturi bogate în flavonoizi poate îmbunătăți factorii de risc cardiovascular, inclusiv funcția endotelială la voluntari sănătoși și la pacienții cu boală coronariană. Interesul a fost stimulat de studiul Zutphen, care a raportat o relație inversă între incidența accidentului vascular cerebral și a bolii coronariene și consumul de flavonoide, în special de quercetină.235

Folosind un RCT cu design încrucișat, bărbații sănătoși care au ingerat 200 mg de quercetină au prezentat o scădere a endotelinei-1 plasmatice și o creștere a nitriților plasmatici și a S-nitrotiolilor, care sunt biomarkeri ai producției de NO272.

Chimioprevenire. Quercetina poate induce apoptoza și poate stimula producția de enzime antioxidante, cum ar fi activitatea NADPH chinona oxidoreductazei în celulele cancerului de sân uman. relație inversă între aportul de alimente bogate în quercetină și riscul de cancer pulmonar, în special pentru fumătorii înrăiți. Acest efect a corespuns cu reglarea în sus a izoenzimelor GSH transferazei și cu reglarea în jos a izoformelor citocromului P450.276

Proantocianidine (Proantocianidine oligomerice)

Extract de scoarță de pin. Extractul de scoarță de pin (PBE) reprezintă un amestec complex de polifenoli îmbogățiți în oligomeri procianidolici (PCO), care conține doi până la șapte monomeri de catechină și epicatechină. PCO-urile sunt antioxidanți eficienți in vitro și pot proteja și/sau regenera a-tocoferol și vitamina C. PBE poate, de asemenea, să regleze enzimele antioxidante din celulele de cultură.277

Inflamație. PBE poate inhiba producția de ROS de către macrofage care blochează expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1 Ș.278 Plasma de la subiecții tratați cu PBE poate bloca activarea NF-kB și producția de metaloproteinaze matriceale în monocite umane.279 Rozătoarele hrănite cu diete suplimentate cu PBE au avut capacitatea de peroxidare reactivă a acidului liopidic crescut substanțe).280 Plasma prelevată de la subiecți sănătoși la 30 de minute după ingestia unei doze unice de 300 mg PBE a inhibat COX-1 și COX-2 în monocitele umane.281 Aceste observații sugerează că PCO-urile pot fi utile în reducerea inflamației; PBE standardizat a fost utilizat pentru a trata disfuncția capilară la pacienții cu diabet zaharat, anomalii venoase270 și osteoartrita genunchiului.282

Extract de semințe de struguri

Stresul oxidativ. Flavonoidele din vin, inclusiv PCO, sunt antioxidanți eficienți in vitro. Ele pot reduce peroxizii lipidici și pot scădea susceptibilitatea LDL izolate la oxidare. Tratamentul cu extract de sâmburi de struguri (GSE) a condus la o reducere postprandială semnificativă a hidroperoxizilor lipidici din plasmă și la creșterea capacității antioxidante la voluntarii sănătoși.283 Bărbații fumători cărora li sa administrat GSE au avut o scădere semnificativă a reactivității plachetare în comparație cu subiecții de control cărora li s-a administrat placebo.284 Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au primit GSE 600 mg/zi conform unui protocol controlat dublu-orb. După 4 săptămâni, s-au observat scăderi semnificative pentru fructozamină plasmatică și proteina C reactivă cu sensibilitate ridicată și s-au observat creșteri semnificative pentru GSH din sângele întreg în comparație cu placebo.285

Boala Neurologică. După experimente pe animale care indică faptul că GSE-urile pot limita peroxidarea lipidelor în creier286, s-a descoperit că polifenolii GSE inhibă formarea de protofibrile și oligomerizarea protofibrelor într-un model de șoarece al bolii Alzheimer.287

Chimioprevenire. GSE este capabil să inhibe proliferarea unei varietăți de linii de celule canceroase care implică ținte de reglementare cum ar fi MAPK-uri, NF-kB, fosfoinozitide 3-kinaze (PI 3-kinaze) și angiogeneza. stres.286.289

Alți potențiali antioxidanti fitochimici

Silimarina. Silimarina, un concentrat de flavonoid din ciulinul de lapte, și silibinina, un constituent principal al silimarinei, pot elimina ROS și pot reduce inflamația.

hepatoprotecție. Silimarina a redus stresul oxidativ și a prevenit necroza hepatică la șoarecii expuși la agenți toxici.290 Silimarina a blocat producția de TNF-a, interferon-y și IL-2 de către celulele mononucleare din sângele periferic stimulate și celulele T izolate de la subiecții infectați cu virusul hepatitei C și neinfectați.291. histologie la pacienții cu hepatită C.292

Diabet. Un studiu deschis cu pacienți cu diabet cirotic tratați cu 600 mg/zi silimarină timp de 12 luni a raportat o reducere semnificativă a glucozuriei, hemoglobinei glicozilate și a nivelurilor de malondialdehie în comparație cu martori.293 Rezultate pozitive similare au fost găsite într-un RCT al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 cu 600 mg/zi de silimarină timp de 600 mg/zi.

Cancer. Celulele canceroase de prostată sensibile la androgeni pot fi inhibate de silimarină. Folosind un model de cancer de prostată la șoarece transgenic, complexul alimentar de fosfatidilcolină-silibinină a inhibat creșterea tumorii și metastaza prin reducerea expresiei metaloproteinazelor și a factorului de creștere a endoteliului vascular și a receptorului acestuia, blocând în același timp epitelial până la mezenchimal asociat cu metastaze.295

Resveratrol. Strugurii, afinele şi alunele conţin resveratrol şi resveratrol metilat aparţinând familiei de polifenoli stilbeni. Resveratrolul poate acţiona ca un antioxidant pentru a proteja eritrocitele umane împotriva peroxidării lipidelor induse de H2O2 in vitro.296 Stilbenele prezintă solubilitate scăzută şi clearance-ul rapid, iar ingestia de doze acute de resveratrol de către subiecţii sănătoşi a atins doar concentraţii plasmatice nanomolare, concentraţii cu câteva ordine de mărime mai mici decât cele utilizate pentru studiile in vitro sau animale.

Inflamaţie. Mecanismele posibile legate de efectele antiinflamatorii includ inhibarea COX şi lipoxigenazei şi blocarea acţiunii NK-kB şi AP-1 în celulele de cultură.297

Protecţie cardiovasculară. Expunerea la resveratrol s-a corelat cu scăderea leziunilor miocardice asociate cu reperfuzia ischemiei şi inhibarea oxidării LDL.298 Studiul proteomic şi imunoblot a evidenţiat reglarea în sus a cinci proteine diferite reglate redox, inclusiv MAPK.299 Resveratrolul poate promova şi vasodilataţia. Resveratrolul a activat eNOS trombocitar uman, a crescut producţia de NO şi a redus activitatea NOx, scăzând astfel producţia de superoxid.300

Diabet. Folosind diabetul indus experimental la şobolani, resveratrolul a redus nivelul de glucoză în comparaţie cu animalele netratate. Cardioprotecţia şobolanilor diabetici a implicat inducerea eNOS, factorul de creştere a endoteliului vascular şi hemoxigenaza.301

Chimioprevenire. În diferite linii de celule canceroase, expunerea la resveratrol poate stimula apoptoza şi inhiba proliferarea celulară.302 Un studiu pe şobolani hrăniţi cu resveratrol a demonstrat că resveratrolul în doze mari a suprimat un model transgenic de cancer de prostată spontan.303.

Îmbătrânire. Resveratrolul poate creşte longevitatea într-o varietate de organisme, inclusiv şoareci.304 Poate modula transcripţia familiei de gene sirtuine implicate în senescenţă, funcţia endotelială şi angiogeneză. Sirt1, o deacetilază care reduce la tăcere transcripţia, poate fi indusă de resveratrol in vitro. Este de remarcat faptul că dozele mici de resveratrol pot îmbunătăţi supravieţuirea celulară prin reglarea în creştere a proteinelor anti-apoptotice şi reglatoare redox, în timp ce dozele mari induc moartea celulară prin reglarea în jos a proteinelor redox şi inducerea producţiei de proteine apoptotice.

Ginkgo biloba. O varietate de dovezi sugerează beneficiile extractului de Ginkgo biloba pentru insuficienţa vasculară, insuficienţa cerebrală şi îmbunătăţirea cogniţiei. Cele mai multe studii au folosit un extract standardizat, EGb 761.

Stresul oxidativ. Parţial, efectele benefice apar legate de acţiunile antioxidante şi antiinflamatorii şi este probabil ca constituenţii activi, ginkgolidele şi flavonoidele înrudite să reducă stresul oxidativ. expuşi la LDL oxidat ar putea fi prevenit prin EGb 761.310. Şobolanii trataţi cu EGb 761 au avut o activitate crescută a catalazei şi a SOD

şi a redus peroxidarea lipidelor în hipocamp, striat şi substanţa neagră în comparaţie cu martori.311

Îmbătrânire. Soarecii suplimentati cu EGb 761 au avut, de asemenea, mai putina apoptoza indusa de ROS in limfocite decat soarecii netratati; acest rezultat a fost mai mare la şoarecii bătrâni decât la animalele tinere.312 În studiile clinice, pacienţii cu diabet de tip 2 trataţi cu EGb 761 timp de 3 luni s-au dovedit a avea markeri reduşi ai peroxidării lipidelor în trombocite, potenţial prin inhibarea cascadei mediate de COX-1.313. CVD.314

Curcumină. Curcuminoizii sunt pigmenţi galbeni strălucitori găsiţi în turmeric, o familie de dicetone lipofile. Curcumina, principalul curcuminoid, este slab absorbită cu concentraţii serice în intervalul nanomolar până la micromolar după ingestia orală de până la 8 g.315 Extinderea observaţiei că curcumina captează ROS şi RNS in vitro, consumul de 200 mg/zi de curcuminoizi a scăzut nivelul seric de peroxid de lipide şi peroxid de lipide în peroxid de lipide36.

Inflamaţie. În celulele colonice cultivate, curcumina a inhibat iNOS şi a blocat lipoxigenaza, COX-2 şi fosfolipaza A şi a redus producţia de prostaglandine proinflamatorii, tromboxani şi leucotriene prin inhibarea activării NF-kB.317 Studiile clinice sunt preliminare. De exemplu, un RCT de pacienţi care se confruntă cu remisiunea colitei ulcerative a examinat suplimentarea cu doze mari de curcumină în plus faţă de tratamentul standard. După 6 luni, 2 din 43 de pacienţi au recidivat, comparativ cu 8 din 39 de pacienţi dintr-un grup placebo.318

Cancer. Curcumina poate induce apoptoza şi inhiba angiogeneza şi producerea de metaloproteinaze de matrice în mai multe linii de celule canceroase. Administrarea orală de curcumină a inhibat un model de şoarece de polipsis adenomatos familial319 şi a inhibat creşterea tumorilor umane la modelele animale de xenotransplant. Studiile clinice sunt limitate. Doi din 21 de pacienţi cu cancer pancreatic avansat cărora li s-au administrat 8 g/zi curcumină până la regresul cancerului au experimentat o activitate anticanceroasă.320 Mai multe studii clinice de fază II şi III sunt aproape de finalizare (Curcuminoids in colon cancer prevention, University of Pennsylvania; curcumin and capecitabin in rectal cancer, MD Anderson Cancer Center; mucozită, Organizaţia Medicală Hadassah).

Neurodegenerare. Curcumina se poate lega de depozitele de amiloid. Un model de şoarece al bolii Alzheimer tratat cu curcumină timp de 7 zile a redus plăcile existente şi neregularităţile structurale în dendritele distrofice.321 Din cele patru studii clinice de suplimentare cu curcumină pentru boala Alzheimer, cele două care au fost raportate nu au găsit diferenţe semnificative în performanţa cognitivă între grupul tratat şi grupul placebo.322.

Usturoi. Multe atribute de sănătate ale usturoiului sunt derivate din mai mulți compuși organosulfurați, inclusiv alicina și derivații săi din usturoi. Unele pot influența starea antioxidantă.

Stresul oxidativ. Iepurii hrăniți cu o dietă aterogenă, iar extractul de usturoi avea un statut antioxidant semnificativ mai bun și o suprafață redusă a plăcii în comparație cu animalele care nu erau hrănite cu usturoi.323 S-alil cisteina a inhibat daunele oxidative și a blocat formarea de H2O2 în celulele endoteliale cultivate.324 Folosind un model animal de diabet de tip 2, cercetătorii au descoperit că peroxidarea și extractul de usturoi îmbătrânit au scăzut și au crescut extractul de usturoi GP cu comenzi.325

Un studiu pilot pe fumători și nefumători a constatat că suplimentarea zilnică cu extract de usturoi învechit timp de 2 săptămâni a redus peroxidarea lipidelor (8-izo-prostaglandina F2). protocol crossover, investigatorii au observat că suplimentarea bărbaților cu boală coronariană cu extract de usturoi învechit timp de 1 lună a crescut dilatarea mediată de fluxul arterial fără a scădea markerii inflamației stresului oxidativ (LDL oxidat) (proteina C reactivă).328

Inflamație și detoxifiere. Usturoiul poate atenua producția de citokine inflamatorii în macrofagele stimulate prin suprimarea producției de NO.329 Usturoiul reglează, de asemenea, enzimele de detoxifiere de faza II in vitro. Celulele umane de hepatom expuse la sulfuri de dialil au activat ARE și familia Nerf2 de enzime de detoxifiere, posibil prin semnalizare dependentă de calciu.330

Mecanisme antioxidante specifice pentru polifenoli in vivo?

Interpretarea „efectelor antioxidante" polifenolice este complicată de mai mulți factori. Majoritatea datelor privind activitățile polifenolilor provin din celule și țesuturi cultivate și adesea testează concentrații de flavonoide individuale care le depășesc cu mult pe cele găsite in vivo. Flavonoidele precum quercetina și catechinele de ceai verde produc rapid H2O2 în condiții tipice de cultură celulară, complicând astfel interpretarea. Identitatea speciilor polifenolice care afectează celulele și țesuturile este incertă din cauza biotransformării lor. Concentrațiile localizate ale speciilor active in vivo sunt, de asemenea, incerte.

Mecanism. În funcție de designul experimental, polifenolii pot inhiba COX, lipooxigenaza, telomeraza, xantinoxidaza, citocromul P450 și glicarea proteinei, precum și modularea sistemelor de transport a medicamentelor și a funcției trombocitelor. Flavonoidele pot influența mai multe căi de semnalizare, ceea ce face dificilă atribuirea unor acțiuni specifice. De exemplu, polifenolii din vin roșu administrați șobolanilor timp de 16 săptămâni au inhibat cancerul de colon indus chimic.331 În acest proces, răspunsurile la stresul oxidativ au fost reglate în jos. Analiza microarray a modificărilor celulare după tratamentul cu polifenol timp de 14 zile a relevat următoarele frecvențe ale genelor reglate în jos: receptori și transducția

semnalului, 22%; proteine de transport și legare, 14%; răspuns inflamator și imun, 11%; enzime metabolice, 4%; expresia/controlul genei, 4%; metabolism xenobiotic, 3%; iar reglarea ciclului celular, 3%. În analiza finală, efectele protectoare observate ale alimentelor bogate în flavonoide la oameni pot fi independente de flavonoide.

Tractul gastrointestinal ca țintă primară pentru polifenoli

Tractul GI este expus continuu la ROS și RNS din surse multiple. Epiteliul intestinal poate să nu se adapteze la stresul oxidativ pe termen lung și, din cauza nivelurilor inițiale scăzute de enzime defensive, poate fi susceptibil la leziuni oxidative chiar și cu inflamație moderată.332 După ingestia de alimente bogate în flavonoizi, compușii fenolici sunt prezenți în stomac și lumenul intestinal la concentrații mult mai mari decât cei găsiți în bolile intestinale,333 și inflamatorii inflamatorii. boli hepatice.334,335 SRO sunt prezente la niveluri ridicate în colonul pacienților cu colită ulceroasă.336 Polifenolii din ceaiul verde pot reduce inflamația în modelele de boală inflamatorie intestinală.337 Subprodușii polifenolici ai metabolismului intestinal, precum acidul hidroxibenzoic și acidul protocatechuic, prezintă proprietăți importante. Ca exemplu, ele pot induce apoptoza în celulele canceroase gastrice.338

p UTILIZAREA TERAPEUTICĂ A ANTIOXIDANȚILOR

Imunodeficiență, stres oxidativ și antioxidanți

S-a raportat că suplimentarea cu antioxidanți, inclusiv vitaminele C și E și carotenoide, împreună cu seleniu, cupru și zinc, îmbunătățește aspectele imunității înnăscute și umorale. Utilizați singuri sau în combinație, acești nutrienți pot îmbunătăți proliferarea limfocitelor, răspunsurile de hipersensibilitate întârziate și funcțiile celulelor imune. Acestea includ răspunsuri mediate de citokine Th1. Nivelurile adecvate de citokine proinflamatorii ajută la echilibrarea răspunsurilor antiinflamatorii mediate de Th2.339,340 Cu toate acestea, un mic RCT de indivizi alergici nu a găsit nicio modificare a răspunsurilor imune, a capacității antioxidante serice sau a markerilor stresului oxidativ după suplimentarea de 4 săptămâni cu vitamine C și E, Ş-caroten, seleniu și zinc la un nivel mai mare decât cel recomandat alimentar.

Literatura de specialitate sugerează că infecția cu HIV este asociată cu stresul oxidativ. Pacienții cu HIV seropozitivi s-au dovedit că au redus semnificativ TAC plasmatic în comparație cu martorii sănătoși, o constatare care s-a corelat cu peroxidarea lipidelor semnificativ crescută și niveluri reduse de vitamine C și E, SOD342 și stresul oxidativ, care ar putea avea legătură cu demența HIV.342,343. Indivizii infectați cu HIV în comparație cu martorii sănătoși.344 Nivelurile scăzute de GSH redus ar putea activa factorul de transcripție NF-kB pentru a crește transcripția genomului HIV.345.

Este logic să propunem că tratamentul cu antioxidanti ar putea aduce beneficii persoanelor HIV pozitive. Polifenolii pot inhiba infectarea cu HIV a celulelor in vitro.346 Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice sunt mixte. O revizuire a 6 ECR a concluzionat că Ş-caroten/vitamina A nu a modificat mortalitatea generală, morbiditatea sau numărul de CD4

şi CD8, în timp ce 4 ECR cu alţi micronutrienţi nu au îmbunătăţit mortalitatea globală. cu terapie cu indinavir.349

Exerciţii fizice, stres oxidativ şi antioxidanţi

Beneficiile pentru sănătate ale activităţii fizice regulate sunt bine stabilite, dar mecanismele exacte sunt incerte. Unele date sugerează că exerciţiile pe termen lung măresc apărarea antioxidantă ca o adaptare. În mod clar, exerciţiile fizice intense măresc producţia de ROS şi deteriorarea fibrelor musculare. Deşi vitamina C, vitamina E, ALA, L-carnitina şi flavonoidele pot atenua anumite semne şi simptome din cauza antrenamentului de rezistenţă, ele nu elimină leziunile tisulare. Extractele de ceai verde par să aibă efecte marginale asupra metabolismului şi performanţei la sportivii antrenaţi.350 Suplimentarea cu vitamine antioxidante precum E, C şi CoQio poate reduce daunele oxidative asociate la persoanele neantrenate, în special la persoanele în vârstă. au fost folosite. În plus, multe studii folosesc nivelurile sanguine de antioxidanţi şi subproduse induse de ROS ca puncte finale pentru a evalua starea antioxidantă după efort, contribuind la rezultate variabile ale testelor. Este îndoielnic dacă aceste obiective reprezintă modificări ale nivelului tisular. Beneficiile suplimentelor sunt observate cel mai adesea la populaţiile neantrenate, mai degrabă decât la sportivi, mai ales atunci când există deficienţe de nutrienţi. De exemplu, la bărbaţii antrenaţi pentru rezistenţă, suplimentarea cu 1000 mg/zi de vitamina C şi 378 mg/zi de tocoferoli amestecaţi sau placebo timp de 14 zile nu a schimbat markerii leziunii musculare sau ai stresului oxidativ (carbonili şi peroxizi de proteine din sânge). sportivii.354.355 Suplimentarea cu antioxidanti poate fi de fapt contraproductiva. Un RCT de caiacisti cărora li s-au administrat antioxidanţi standard (vitamina C 400 mg, a-tocoferol 272 mg, Ş-caroten 30 mg, luteină 2 mg, seleniu 400 mcg, zinc 30 mg, magneziu 600 mg) zilnic timp de 4 săptămâni a constatat că suplimentarea nu a reuşit să scădeze lipidele şi să reducă recuperarea musculară indusă de peroxidarea lipidelor5 şi de recuperarea musculară indusă36.

Antioxidanţii explică beneficiile pentru sănătate ale alimentelor pe bază de plante?

Consumul de alimente pe bază de plante bogate în antioxidanţi a fost raportat că reduce daunele oxidative la oameni de către unii autori,333 deşi alţii au constatat un efect redus.357. Analiza recentă a datelor din studiul EPIC a constatat că consumul de cinci porţii de fructe şi legume zilnic a scăzut riscul general de cancer cu 9%, mult mai puţin decât se aştepta. reduce riscul de cancer de cavitate bucală, intestin şi plămân; şi reduce riscul de obezitate. Antioxidanţii reprezintă astfel de beneficii? Rezultatele analizelor antioxidanţilor şi evaluările stresului oxidativ sunt sugestive, dar încă nu există o demonstraţie fermă că măsurătorile in vitro se traduc în beneficii specifice pentru sănătate. FDA din SUA şi Autoritatea Europeană pentru Siguranţa Alimentară au concluzionat că nu pot fi făcute afirmaţii care leagă alimentele şi constituenţii alimentelor de protecţia celulelor şi moleculelor corpului, cum ar fi ADN-ul, proteinele şi lipidele împotriva daunelor oxidative.359

Suplimentare cu antioxidanti

Obiective specifice

Un obiectiv principal este de a ajusta suplimentele pentru a corecta orice dezechilibre în starea nutriţională a unui individ. În general, studiile sugerează că cantităţile alimentare recomandate pentru antioxidanţi sunt inadecvate pentru o funcţie imunitară optimă pentru anumite grupuri. Tabelul 108-1 oferă un rezumat al aportului recomandat de antioxidanţi pentru întreţinere, compilat de Federaţia Europeană a Producătorilor de Produse de Sănătate.301 Pentru majoritatea adulţilor, aporturile de vitamina C până la 2000 mg/zi sunt considerate sigure.360 Nivelurile de vitamine şi minerale prescrise adesea în protocoalele de tratament pot fi considerabil mai mari decât cele enumerate în Tabelul 1108-1.

Un al doilea obiectiv este sprijinirea sistemelor de apărare ale organismului. Cerinţele de antioxidanţi trebuie echilibrate cu încărcătura oxidantă. Multiplii antioxidanţi complementari sunt mult mai eficienţi decât cantităţile mari dintr-un singur antioxidant, deoarece antioxidanţii funcţionează adesea sinergic.361 Studiile pe animale sugerează că consumul

Date de la Flynn A, Moreiras O, Stehle P, et al. Vitamine şi minerale: un model pentru adăugarea în siguranţă la alimente. Eur J Nutr 2003;42:118-130.

*Consiliul pentru Alimentaţie şi Nutriţie din SUA, Niveluri superioare tolerabile ale Institutului de Medicină. ^Comitetul ştiinţific al Comisiei Europene pentru alimente, nivel superior tolerabil.

o diversitate mai mare de antioxidanţi este mai eficientă decât utilizarea de antioxidanţi individuali. Suplimentarea zilnică cu vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), Ş-caroten (15 mg), zinc (80 mg) şi cupru (2 mg) a încetinit semnificativ progresia AMD avansată, deşi acest regim nu a afectat riscul de cataractă sau pierderea acuităţii vizuale. peroxidarea lipidelor in vitro.363

Cât de frecvente sunt deficienţele de antioxidanţi?

Prevalenţa deficienţelor subclinice de nutrienţi cu rol antioxidant poate fi destul de mare - magneziu (56%), zinc (12%), vitamina E (93%) şi vitamina C (31%) pentru populaţia generală, după cum se apreciază după aportul mai mic decât necesarul mediu estimat19. previne miopatia şi neuropatia.364 Succesul cu suplimentarea cu antioxidanţi este cel mai notabil atunci când există deficienţe, evidente sau nu. Conform unei ipoteze de „triaj" metabolic, aportul scăzut de micronutrienţi poate creşte riscul de boli cronice degenerative fără deficienţe evidente, deoarece mecanismele homeostatice ale organismului direcţionează nutrienţii esenţiali pentru a susţine cele mai critice funcţii.19

Limitele suplimentelor cu antioxidanti

Utilizarea suplimentelor cu antioxidanti pentru a stinge complet radicalii liberi este contraproductiva. După cum sa discutat mai devreme, nivelurile fiziologice de ROS sunt esenţiale în menţinerea homeostaziei pentru mai multe sisteme fiziologice, de exemplu,

superoxidul şi NO joacă roluri esenţiale în menţinerea apărării organismului şi a mecanismelor homeostatice. Suplimentarea cu antioxidanti poate fi contraproductiva, ca de exemplu, suplimentarea acuta cu vitamine C, E si acid a-lipidic a anulat reducerea tensiunii arteriale si imbunatatirea vasodilatatiei mediate de flux datorita exercitiului fizic la barbatii varstnici hipertensivi.365 Stresul oxidativ tranzitoriu, indus de activitatea fizica pe termen scurt, poate ameliora rezistenta la insulina. Cu toate acestea, pretratamentul cu a-tocoferol 400 UI/zi şi vitamina C 1000 mg/zi timp de 4 săptămâni a prevenit sensibilitatea la insulină indusă de efort şi a blocat inducerea enzimelor antioxidante endogene la voluntari sănătoşi.366 Quercetina şi miricetina au inhibat eficient TRX reductaza pentru a induce apoptoza directă a celulelor tumorale şi a ciclului de celule tumorale prin oprirea ciclului radical al celulelor tumorale. oxidarea.367 Cu toate acestea, sistemul TRX afectează în linii mari echilibrul redox în celulele şi ţesuturile normale, iar inhibarea acestuia poate fi dăunătoare sănătăţii.

Nici un singur supliment, nutrient sau aliment nu poate menţine antioxidanţii organismului, nu poate preveni bolile sau nu poate fi eficient în tratament. Pur şi simplu, există prea mulţi oxidanţi pentru a fi neutralizaţi, prea multe straturi de apărare antioxidantă pentru a fi susţinute, iar gama de reactivitate a ROS solubile în apă şi lipide este mult prea mare. Nici suplimentele cu antioxidanţi nu pot înlocui o dietă prudentă şi schimbări de susţinere a stilului de viaţă, inclusiv renunţarea la fumat, exerciţii fizice regulate şi gestionarea eficientă a stresului. Rezultatele frecvente negative sau conflictuale din studiile clinice pot reflecta variaţii mari în starea nutriţională şi eterogenitatea aportului de antioxidanţi în populaţiile studiate, precum şi individualitatea biochimică (polimorfisme genetice) şi istoricul medical, în special pentru o populaţie în vârstă pentru care sunt prescrise mai multe produse farmaceutice.

Care este cel mai eficient mod de a creşte aportul unui spectru larg de antioxidanţi definiţi şi nedefiniti? Consumul crescut al unei varietăţi de alimente bogate în antioxidanţi – în special fructe colorate, legume şi leguminoase şi băuturi precum ceaiul verde – rămâne o strategie prudentă. Deoarece intervenţiile pe termen scurt cu vitaminele C sau E, Ş-caroten sau flavonoide nu au demonstrat beneficii consistente asupra sănătăţii, datele sugerează că alţi factori alimentari din plante pot reprezenta o astfel de protecţie.368 De exemplu, flavonoidele par să reprezinte doar un mic procent din capacitatea oxidantă a extractelor de mere.230

Consideraţii suplimentare pentru suplimentarea cu antioxidanţi

Vitamina E creşte riscul de mortalitate? Meta-analiza a 68 de studii randomizate a constatat că suplimentarea cu până la 800 UI/zi nu a schimbat riscul de mortalitate de orice cauză.102 O analiză mai recentă de meta-regresie a 29 de studii clinice reprezentând un total de 138.462 de participanţi şi dozele de vitamina E cuprinse între 16,5 şi 5000 UI/zi nu au găsit o relaţie cauzală între vitamina E9/zi şi mortalitate mare. Nu este recomandată utilizarea indiscriminată a dozelor mari de vitamina E.136.370 Vitamina E poate interfera cu factorii de coagulare dependenţi de vitamina K, iar dozele mari cresc riscul de sângerare la persoanele cu risc.

Beta-carotenul în exces contribuie la îmbolnăvire? Betacarotenul poate acționa ca un pro-oxidant pentru cei expuși riscului de stres oxidativ (fumat, consum de alcool); Ş-carotenul poate crește, de asemenea, riscul de cancer pulmonar în populațiile cu risc înalt, cu excepția cazului în care este protejat de antioxidanți precum vitamina E.371 Când Ş-carotenul este suplimentat în timpul stresului oxidativ, se produc produse de scindare, care sunt genotoxice, iar aceștia pot explica efectele carcinogene observate în Studiul Alfa Tocoferol, Beta Caroten și Prevenirea Cancerului Beta Caroten (Beta Caroten Efficace) și Beta Caroten (Prevenirea Cancerului BC) (CARET).372 Nivelurile ridicate de Ş-caroten pot fi contraindicate la fumătorii cu infarct miocardic. Într-un studiu, rata bolii coronariene fatale a crescut la pacienții care au primit 20 mg/zi Ş-caroten (cu sau fără a-tocoferol).373 Carotenoizii își pierd, în general, eficacitatea la concentrații mari și la presiuni parțiale mari de oxigen. Această caracteristică poate explica posibilele beneficii ale consumului de alimente bogate în carotenoizi, deși dozele terapeutice de carotenoizi izolați pot fi dăunătoare.374

Antioxidanții pot contribui la stresul oxidativ? Potențiala activitate prooxidantă a radicalilor polifenolici este bine documentată.375 Flavonoidele sunt metabolizate și detoxificate de enzimele hepatice, iar dozele farmacologice pot induce enzime de detoxifiere de fază I, crescând capacitatea de a transforma toxinele. Compensația constă în posibila sensibilitate mai mare la mutageni. Vitaminele C și E prezintă activitate pro-oxidantă in vitro în anumite condiții. Atunci când este expus la niveluri catalitice de ioni de fier sau de cupru, ascorbatul promovează formarea de H2O2 și radicali hidroxil.376,377 Studiile in vitro sugerează că acidul ascorbic poate descompune peroxizii lipidici în genotoxine.378 In vivo, aceste efecte ar necesita probabil concentrații mari de ascorbat, cuplate cu epuizarea ironului alimentar37 sau a excesului de fier. acumularea ar putea promova oxidarea indusă de ascorbat, iar ascorbatul ar putea acționa ca un oxidant în prezența fierului sau a cuprului eliberat în timpul inflamației sau rănilor. Într-un RCT, pacienții hipertensivi au fost tratați cu 500 mg acid ascorbic și/sau 1000 mg polifenoli din semințe de struguri pe zi, timp de 6 săptămâni. Deși acidul ascorbic singur a redus presiunea sistolică crescută, combinația a crescut semnificativ atât tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică.380

Antioxidanții ca terapie adjuvantă a cancerului. O revizuire sistematică a constatat că 24 din 33 de studii randomizate, controlate au raportat o toxicitate scăzută a chimioterapiei cu utilizarea concomitentă de antioxidanți, inclusiv vitamina E și vitamina C, un studiu despre vitamina A raportând o toxicitate crescută. ^-acetilcisteina zilnic timp de 28 de zile a constatat că copiii care iau suplimente au prezentat mai puțină toxicitate hepatică, mai puține anomalii ale sângelui și mai puține transfuzii de sânge.382 Utilizarea succinatului de a-tocoferol pentru a inhiba creșterea tumorii in vivo rămâne nedovedită. Deoarece acest derivat nu posedă activitate antioxidantă, probabil că inhibarea proliferării celulelor canceroase și inducerea apoptozei în celulele tumorale se bazează pe alte mecanisme.

Avertismente privind potenţialele interacţiuni nutrienţi-medicament şi interacţiunile fitochimice-medicament

Popularitatea suplimentelor cu antioxidanţi vine cu preocupări suplimentare cu privire la interacţiunile cu medicamentele eliberate fără prescripţie medicală şi pe bază de reţetă. Literatura în aceste domenii este în continuă creştere şi sunt disponibile mai multe compendii utile.383-386 În plus, editorii Scrisorii farmacistului publică baza de date cuprinzătoare a medicamentelor naturale, care este actualizată frecvent.

P DIRECŢII VITORIALE

Sunt stabilite liniile generale pentru apărarea antioxidantă împotriva stresului oxidativ. Cu toate acestea, înţelegerea noastră a funcţionării interioare a acestor mecanisme rămâne incompletă, iar detaliile răspunsului organismului la stresul oxidativ rămân prost înţelese. Utilizarea unor instrumente de cercetare mai noi, cum ar fi animalele de laborator manipulate genetic (de exemplu, animalele SOD-/- sau GPx1-/-) şi analiza modificărilor globale ale expresiei genelor induse de stresul oxidativ, oferă abordări puternice pentru înţelegerea răspunsurilor in vivo.387 Încorporarea unei analize de biologie a sistemelor poate oferi, de asemenea, perspective puternice.388

În general, consumul unui spectru larg de antioxidanţi în cantităţi adaptate pentru a satisface sarcina oxidantă a unui individ şi starea nutriţională poate minimiza efectele predispoziţiei genetice care compromit apărarea împotriva îmbătrânirii şi a bolilor degenerative şi promovează sănătatea optimă. Cu toate acestea, pentru majoritatea antioxidanţilor, utilizaţi individual sau în combinaţii, doza, durata, eficacitatea, siguranţa şi nivelurile necesare pentru a menţine sănătatea optimă rămân necunoscute. Acest lucru este valabil mai ales pentru polifenoli.389 În plus, o fereastră terapeutică pentru acţiunea antioxidantă este adesea dedusă, deşi nu este definită. Aporturile de referinţă dietetice vizate pentru substanţe fitochimice pot reflecta în cele din urmă compozite dincolo de cele cinci porţii zilnice recomandate în prezent pentru fructe şi legume.390

Cu toate acestea, datele esenţiale necesare pentru a susţine utilizarea terapeutică a antioxidanţilor nu pot fi obţinute din studii in vitro sau pe animale. Afirmaţiile viitoare privind impactul antioxidanţilor asupra sănătăţii trebuie să aştepte studii suplimentare, inclusiv studii clinice de intervenţie care să demonstreze o funcţionare mai bună cu suplimente şi studii prospective care explorează reducerea riscului pentru bolile degenerative. îmbogăţit în antioxidanţi presupusi poate modula stresul oxidativ de grad scăzut şi inflamaţia la bărbaţii supraponderali. Potenţialul ierburilor şi al plantelor botanice în prevenirea şi tratarea afecţiunilor care implică patologia radicalilor liberi îmbogăţeşte şi mai mult viitorul cercetării antioxidanţilor.393

REFERINŢE

Cho KJ, Seo JM, Kim JH. Stimularea metaboliţilor lipoxigenazei bioactive ai NADPH oxidazelor şi a speciilor reactive de oxigen. Celulele Mol. 2011;32:1-5.

Li L, Frei B. Expunerea prelungită la LPS creşte nivelul de fier, hem şi p22phox şi activitatea NADPH oxidazei în celulele endoteliale aortice umane: inhibarea de către desferioxamină. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2009;29:732-738.

Harman D. Îmbătrânirea: o teorie bazată pe chimia radicalilor liberi şi a radiaţiilor. J Gerontol. 1957;2:298-300.

Kovacic P, Jacintho JD. Mecanisme de carcinogeneză: concentrare pe stresul oxidativ şi transferul de electroni. Curr Med Chem. 2001;8:773-796.

Droge W. Radicalii liberi în controlul fiziologic al funcţiei celulare. Physiol Rev. 2002;82:47-95.

Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ şi colab. Ateroscleroza şi cancerul: căi moleculare comune de dezvoltare şi progresie a bolii. Ann NY Acad Sci. 2001;947:271-292.

Iuliano L. Ipoteza stresului oxidant a aterogenezei. Lipidele. 2001;36:S41-S44.

Wei W, Liu Q, Tan Y şi colab. Stresul oxidativ, diabet şi complicaţii diabetice. Hemoglobină. 2009;33:370-377.

Ottonello S, Foroni C, Carta A, et al. Stresul oxidativ şi cataracta legată de vârstă. Oftalmologica. 2000;214:78-85.

D'Odorico A, Bortolan S, Cardin R, et al. Reducerea concentraţiilor de antioxidanţi în plasmă şi creşterea leziunilor oxidative ale ADN-ului în boala inflamatorie intestinală. Scand J Gastroenterol. 2001;36:1289-1294.

Tak PP, Zvaifler NJ, Green DR şi colab. Artrita reumatoidă şi p53: cum stresul oxidativ ar putea modifica cursul bolilor inflamatorii. Immunol Astăzi. 2000;21:78-82.

Rahman I. Stresul oxidativ, factorii de transcripţie şi remodelarea cromatinei în inflamaţia pulmonară. Biochem Pharmacol.

2002;64:935-942.

Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V, et al. O revizuire a antioxidanţilor dietetici specifici şi a efectelor asupra mecanismelor biochimice legate de procesele neurodegenerative. Neurobiol Îmbătrânire. 2002;23:719-735.

Moosmann B, Behl C. Antioxidanţii ca tratament pentru tulburările neurodegenerative. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11:1407-1435.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A, şi colab. Stresul oxidativ în hepatita cronică C: nu doar o caracteristică a bolii în stadiu avansat. J Hepatol. 2002;36:805-811.

Vincent HK, Taylor AG. Biomarkeri şi mecanisme potenţiale ale stresului oxidativ indus de obezitate la oameni. Int J Obes (Londra). 2006;30:400-418.

Maes M, Twisk FN. De ce encefalomielita mialgică/sindromul de oboseală cronică (ME/SFC) vă poate ucide: tulburările în căile inflamatorii şi stresului oxidativ şi nitrozativ (IO&NS) pot explica tulburările cardiovasculare în ME/SFC. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30:677-693.

Curtin JF, Donovan M, Cotter TG. Reglarea şi măsurarea stresului oxidativ în apoptoză. J Immunol Methods. 2002;265:49-72.

Ames BN. Aportul scăzut de micronutrienţi poate accelera bolile degenerative ale îmbătrânirii prin alocarea de micronutrienţi rare prin triaj. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:17589-17594.

Wei YH, Lee HC. Stresul oxidativ, mutaţia ADN-ului mitocondrial şi afectarea enzimelor antioxidante în îmbătrânire. Exp Biol Med. 2002;227:671-682.

Goncalves L, Dafre AL, Carobrez SG, et al. O analiză temporală a relaţiilor dintre stresul social, răspunsul imun umoral şi apărarea antioxidantă legată de glutation. Behav Brain Res. 2008;192:226-231.

Lanza IR, Nair KS. Funcţia mitocondrială ca factor determinant al duratei de viaţă. Pflugers Arch. 2010;459:277-289.

Van Remmen H, Jones DP. Gânduri actuale despre rolul mitocondriilor şi al radicalilor liberi în biologia îmbătrânirii. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64A:171-174.

Keshavarzian A, Sedghi S, Kanotsky J, et al. Producţia excesivă de metaboliţi reactivi ai oxigenului de către colon inflamat: analiză prin sonda de chemiluminiscenţă. Gastroenterol. 1992;103:177-185.

Droge W. Radicalii liberi în controlul fiziologic al funcţiei celulare. Phys Rev. 2002;82:47-95.

Choi S, Park S, Laing GH, et al. Superoxidul generat de lizofosfatilcolina induce reglarea scăderii oxidului nitric sintazei endoteliale în celulele endoteliale umane. Cell Physiol Biochim. 2010;25:233-240.

Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Oxid nitric şi peroxinitrit în sănătate şi boală. Physiol Rev. 2007;87:315-424.

Roos D. Implicarea radicalilor de oxigen în mecanismele microbicide ale leucocitelor şi macrofagelor. Klin Wochenschr. 1991;69:975-980.

Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. Free Radic Biol Med. 1997;22:269-285.

Lam GY, Huang J, Brumell JH. Numeroasele roluri ale ROS derivate din NOX2 NADPH oxidază în imunitate. Semin Imunopatol. 2010;32:415-430.

Pierce GL, Lesniewski LA, Lawson BR, et al. Activarea factorului nuclear kappaB contribuie la disfuncţia endotelială vasculară prin stresul oxidativ la oamenii de vârstă mijlocie şi în vârstă supraponderali/obezi. Circulaţie. 2009;119: 1294-1292.

Suhr YJ, Kundu JK, Na HK. Nfr2 ca un comutator redox principal în pornirea semnalizării celulare implicate în inducerea genelor citoprotectoare de către unele fitochimice chimioprotectoare. Planta Med. 2008;74:1526-1539.

Fruefhauf JP, Meyskens Jr FL. Specii reactive de oxigen: un suflu de viaţă sau de moarte? Clin Cancer Res. 2007;13:789-794.

Giorgi C, Agnoletto C, Baldini C, et al. Controlul redox al protein kinazei C: aspecte specifice celulelor şi bolii. Semnal antioxid Redox. 2010;13:1051-1058.

Edderkoui M, Hong P, Vaquero EC, et al. Matricea extracelulară stimulează producţia specifică de oxigen reactiv şi creşte supravieţuirea celulelor pancreatice prin 5-lipoxigenază şi NADPH oxidază. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2005;289:G1137-G1147.

Tabet F, Savoia C, Schiffrin EL, et al. Reglarea diferenţială a calciului prin peroxid de hidrogen şi superoxid în celulele musculare netede vasculare de la şobolanii hipertensivi spontan. J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44:200-208.

Vissers MC, Lee WG, Hampton MB. Reglarea apoptozei de către vitamina C. Protecţia specifică a maşinilor apoptotice împotriva expunerii la oxidanţi clorurati. J Biol Chem. 2001;276:46835-46840.

Roberts RA, Soames AR, James NH, et al. Stresul indus de dozare provoacă apoptoza hepatocitelor la şobolani amorsaţi de rozătoarele hepatocarcinogen acetat de ciproteronă nongenotoxic. Toxicol Appl Pharmacol. 1995;135:192-199.

Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptoza în miocite în insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med. 1996;335:1182-1189.

Moon YJ, Wang X, Morris ME. Flavonoide dietetice: efecte asupra metabolismului xenobiotic şi cancerigen. Toxicol in vitro. 2006;20:187-210.

Pfeilschifter J, Eberhardt W, Huwiler A. Oxid nitric şi mecanisme de semnalizare redox. J Am Soc Nephrol. 2003;14:S237-S240.

Barrett DM, Black SM, Todor H, et al. Inhibarea protein-tirozin fosfatazelor de către stresul oxidativ uşor este dependentă de S-nitrozilarea. J Biol Chem. 2005;280:14453-14461.

Snyder CM, Shroff EH, Jing L şi colab. Oxidul nitric induce moartea celulelor prin reglarea membrilor familiei BCL-2 anti-apoptotice. PloS ONE. 2009;4:e7059.

Cho SH, Lee CH, Ahn Y, şi colab. Reglarea redox a PTEN şi a proteinei tirozin fosfatazelor în semnalizarea celulară mediată de H2O2. FEBS Lett. 2004;560:7-13.

Forman HJ, Maiorino M, Ursini F. Funcţiile de semnalizare ale speciilor reactive de oxigen. Biochimie. 2010;49:835-842.

Mayorov DM. Superoxidul creierului ca un regulator cheie al răspunsului cardiovascular la stresul emoţional la iepuri. Exp Physiol. 2007;92:471-479.

Liaudet L, Vassalli G, Pacher P. Rolul peroxinitritului în reglarea redox a căilor de transducţie a semnalului celular. Front Biosci. 2009;14:4809-4814.

Kohr MJ, Traynham CJ, Roof SR, et al. Activarea independentă de cAMP a proteinei kinazei A de către generatorul de peroxinitrit SIN-1 determină efecte inotrope pozitive în cardiomiocite. J Mol Cell Cardiol. 2010;48:645-648.

Roberts 2nd LJ, Morrow JD. Produse ale căii izoprostanului: compuşi bioactivi unici şi markeri ai peroxidării lipidelor. Cell Mol Life Sci. 2002;59:808-820.

Chevion M, Berenshtein E, Stadtman ER. Studii umane legate de oxidarea proteinelor: conţinutul de proteine carbonil ca marker de deteriorare. Radic liber Res. 2000;33:S99-S108.

Halliwell B, Lee CY. Folosirea izoprostanilor ca biomarkeri ai stresului oxidativ: Unii au luat în considerare probleme rare. Semnal antioxid Redox. 2010;13:145-156.

Valtuena S, Pellegrini N, Franzini L, et al. Selecţia alimentelor pe baza capacităţii antioxidante totale poate modifica aportul de antioxidanţi, inflamaţia sistemică şi funcţia ficatului fără a modifica markerii stresului oxidativ. Am J Clin Nutr. 2008;87:1290-1297.

Block G, Jensen C, Dietrich M, et al. Concentraţiile de proteină C-reactivă în plasmă la fumătorii activi şi pasivi: influenţa suplimentării cu antioxidanti. J Am Coll Nutr. 2004;23:141-147.

Forlani G, Di Bonito P, Mannucci E, et al. Prevalenţa enzimelor hepatice crescute în diabetul zaharat de tip 2 şi asocierea acesteia cu sindromul metabolic. J Endocrinol Invest. 2008;31:146-152.

Yavus BB, Yavuz B, Halil M, et al. Nivelurile plasmatice crescute ale gamma glutamiltransferazei pot fi un marker pentru stresul oxidativ în boala Alzheimer. Int Psychogeriatr. 2008;20:815-823.

Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Gamma-glutamiltransferaza este asociată cu evenimente vasculare incidente, independent de conţinutul de alcool: analiza British Women's Heart and Health Study şi meta-analiză. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2007:2729-2735.

Kwak HK, Yoon S. Relaţia dintre statusul antioxidant total al serului cu factorii de risc metabolici la adulţii coreeni. Nutr Res Pract. 2007;1:335-340.

CV Smith. Mecanismele radicalilor liberi în leziunile tisulare. În: Moslen MY, Smith CV, eds. Mecanismele radicalilor liberi ale leziunilor tisulare. Boca Raton: CRC Press; 1992:2-22.

Buettner GR. Ordinea generală a radicalilor liberi şi a antioxidanţilor: peroxidarea lipidelor, a-tocoferol şi ascorbat. Arch Biochem Biophys. 1993;300:535-543.

Sandoval M, Ronzio RA, Muanza DN,

et al. Apoptoza indusă de peroxinitrit în liniile celulare epiteliale (T84) şi macrofage (RAW 264.7): efectul polifenolilor derivaţi din leguminoase (phytolens). Oxid de azot. 1997;1:476-483.

Yang B, Kotani A, Arai K şi colab. Relaţia oxidării electrochimice a catechinelor cu activitatea lor antioxidantă în peroxidarea lipidelor microzomale. Chem Pharm Bull. 2001;49:747-751.

Garrett AR, Murray BK, Robinson RA şi colab. Măsurarea capacităţii antioxidante folosind testele ORAC şi TOSC. Metode Mol Biol. 2010;594:251-262.

Laborator de date nutritive, Serviciul de Cercetare Agricolă. USDA Capacitatea de absorbţie a radicalilor de oxigen (ORAC) a alimentelor selectate. Washington, DC: USDA; 2007.

Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K şi colab. Conţinutul total de antioxidanţi a peste 3100 de alimente, ierburi, băuturi, condimente şi ierburi şi suplimente utilizate în întreaga lume. Nutr J. 2010;9:3:PMCID: (PMC2841576).

Jensen GS, Wu X, Patterson KM şi colab.

Capacităţile antioxidante in vitro şi in vivo ale unui amestec de fructe şi suc de fructe de pădure bogat în antioxidanţi. Rezultatele unui studiu încrucişat pilot şi randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. J Agric Food Chim. 2008;56:8326-8333.

Wofe KL, Liu RH. Analiza activităţii antioxidante celulare (CAA) pentru evaluarea antioxidanţilor, alimentelor şi suplimentelor alimentare. J Agric Food Chim. 2007;55: 8896-8907.

Visner GA, Dougall WC, Wilson JM şi colab. Reglarea mangan superoxid dismutaza de către lipopolizaharidă, interleukină-1 şi factorul de necroză tumorală. J Biol Chem. 1990;265:2856-2864.

Fukai T, Folz RJ, Landmesser U, et al. Superoxid dismutaza extracelulară şi boli cardiovasculare. Cardiovasc Res. 2002;55:239-249.

Segui J, Gironella M, Sans M, et al. Superoxid dismutaza ameliorează colita indusă de TNBS prin reducerea stresului oxidativ, expresiei moleculei de adeziune şi recrutarea leucocitelor în intestinul inflamat. Leukoc Biol. 2004;76:537-544.

Davis JM, Parad RB, Michele T, et al. Rezultatul pulmonar la vârsta de 1 an corectat la sugarii prematuri trataţi la naştere cu superoxid dismutază CuZn recombinant uman. Pediatrie. 2003;111: 469-476.

Campana F, Zevoudis S, Perdereau B, et al. Superoxid dismutaza locală reduce fibroza cancerului de sân post-iradiere. J Cell Mol Med. 2004;8:109-116.

Deng HX, Hentati A, Tainer JA, et al. Scleroza laterală amiotrofică şi defecte structurale în Cu, Zn superoxid dismutază. Ştiinţă. 1993;261:1047-1051.

Massaad CA, Washington TM, Paulter RG, et al. Supraexprimarea SOD2 reduce superoxidul hipocampal şi previne deficitele de memorie într-un model de şoarece al bolii Alzheimer. Proc Natl Acad Sci US A. 2009;106:13576-13581.

Muzykantov VR. Livrarea proteinelor enzimelor antioxidante la plămân. Semnal antioxid Redox. 2001;3:39-62.

Sanders LM, Henderson CE, Hong MY, et al. Mediul pro-oxidant al colonului în comparaţie cu intestinul subţire poate contribui la o susceptibilitate mai mare la cancer. Rac Lett. 2004;208: 155-161.

Jones JB, Cramer HM, Inch WR, et al. Efectul radioprotector al enzimelor de captare a radicalilor liberi. J Otolaringol. 1990;19:299-306.

Kobayashi S, Inoue N, Azumi H, şi colab. Modificări expresive ale sistemului antioxidant vascular în arterele coronare aterosclerotice. J Trombul ateroscler. 2002;9:184-190.

Ho YS, Xiong Y, Ma W şi colab. Şoarecii lipsiţi de catalază se dezvoltă normal, dar prezintă o sensibilitate diferenţială la leziunile tisulare oxidante. J Biol Chem. 2004;279: 32804-32812.

Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. J Biol Chem. 2009;284:723-727.

Comhair SA, Erzurum SC. Răspunsuri antioxidante la bolile pulmonare mediate de oxidanţi. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;283:L246-L255.

Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, et al. Tendinţe în teoriile îmbătrânirii oxidative. Free Radic Biol Med. 2007;43:477-503.

Ran Q, Liang H, Ikeno Y. Reducerea glutationului peroxidaza 4 creşte durata de viaţă prin creşterea sensibilităţii la apoptoză. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62:932-942.

Kisucka J, Chauhan AK, Patten IS şi colab. Peroxiredoxina-1 previne activarea excesivă şi ateroscleroza precoce. Circ Res. 2008;103:598-605.

Dieta A, Abbas K, Bouton C şi colab. Reglarea peroxiredoxinelor de către oxid nitric în macrofagele imunostimulate. J Biol Chem. 2007;282:36199-36205.

Krsek-Staples JA, Webster RO. Ceruloplasmina inhibă formarea carbonilului în proteinele celulare endogene. Free Radic Biol Med. 1993;14:115-125.

Kondoh M, Inoue Y, Atagi S, et al. Inducerea specifică a sintezei metalotioneinei prin stres oxidativ mitocondrial. Life Sci. 2001;69:2137-2146.

Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Protectie metalotioneina impotriva leziunilor hepatice alcoolice prin inhibarea stresului oxidativ. Exp Biol Med. 2002;227:214-222.

MP Moschos. Selenoprotein P. Cell Mol Life Sci. 2000;57:1836-1845.

Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, et al. Dereglarea glutationului şi etiologia şi progresia bolilor umane. Biol Chem. 2009;390:191-214.

Peristeris P, Clark BD, Gatti S, et al. N-acetilcisteina şi glutationul ca inhibitori ai producţiei de factor de necroză tumorală. Imunol celular. 1992;140: 390-399.

Nordberg J, Arner ES. Specii reactive de oxigen, antioxidanţi şi sistemul de tioredoxină la mamifer. Free Radic Biol Med. 2001;31:1287-1312.

Luo M, He H, Kelley MR şi colab. Reglarea redox a reparării ADN-ului: implicaţii pentru sănătatea umană şi dezvoltarea terapeutică a cancerului. Semnal antioxid Redox. 2010;12:1247-1269.

Wei YH, Lee HC. Stresul oxidativ, mutaţia ADN-ului mitocondrial şi afectarea enzimelor antioxidante în îmbătrânire. Exp Biol Med. 2002;227:671-682.

Ansari MA, Scheff SW. Stresul oxidativ în progresia bolii Alzheimer în cortexul frontal. J Neuropathol Exp Neurol. 2010;69:155-167.

Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: Semnalizarea Inrf2(keap1) în stresul oxidativ. Free Radic Biol Med. 2009;47: 1304-1309.

Krinsky NI. Mecanismul de acţiune al antioxidanţilor biologici. Proc Soc Exp Biol Med. 1992;200:248-254.

Frei B, Anglia L, Ames BN. Ascorbatul este un antioxidant remarcabil în plasma sanguină umană. Proc Natl Acad Sci US A. 1989;86:6377-6381.

Chakraborty S, Nandi A, Mukhopadhyay M şi colab. Ascorbatul protejează ţesuturile de cobai împotriva peroxidării lipidelor. Free Radic Biol Med. 1994;16:417-426.

Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, et al. O nouă doză alimentară recomandată de vitamina C pentru femeile tinere sănătoase. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:9842-9846.

Calabrese EJ, Stoddard A, Leonard DA, et al. Efectul suplimentelor cu vitamina C asupra nivelului de cadmiu, plumb şi mercur din sânge şi păr. Ann NY Acad Sci. 1987;498:347-353.

Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Utilizarea suplimentelor de vitamina E şi vitamina C şi riscul de mortalitate pentru toate cauzele şi bolile coronariene la persoanele în vârstă: populaţiile stabilite pentru studii epidemiologice ale vârstnicilor. Am J Clin Nutr. 1996;64:190-196.

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortalitatea în studiile randomizate ale suplimentelor antioxidante pentru prevenirea primară şi secundară: revizuire sistemică şi meta-analiză. JAMA. 2007;297: 842-857.

Knekt P, Ritz J, Pereiara MA, et al. Vitaminele antioxidante şi riscul de boală coronariană: o analiză comună a 9 cohorte. Am J Clin Nutr. 2004;80:1508-1520.

Osganian SK, Stampfer MJ, Rimm E, et al. Vitamina C şi riscul de boală coronariană la femei. J Am Coll Cardiol. 2003;42:246-252.

Lee DH, Folsom AR, Harnack L, et al. Suplimentele de vitamina C cresc riscul de boli cardiovasculare la femeile cu diabet? Am J Clin Nutr. 2004;80:1194-1200.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG şi colab. Vitaminele E şi C în prevenirea bolilor cardiovasculare şi a cancerului la bărbaţi: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. JAMA. 2008;300:2123-2133.

Block G, Jensen CD, Norkus EP, et al. Vitamina C din plasmă este invers legată de tensiunea arterială şi de modificarea tensiunii arteriale în cursul anului precedent la femeile tinere albe şi negre. Nutr J. 2008;7:35:PMCID: PMC2621233.

Hajjar IM, George V, Sasse EA, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat al vitaminei C în gestionarea hipertensiunii arteriale şi a lipidelor. Am J Ther. 2002;9:289-293.

Negri E, Franceschi S, Bosetti C, et al. Micronutrienţi selectaţi şi cancer bucal şi faringian. Int J Cancer. 2000;86:122-127.

Fleischauer AT, Olson SH, Mignone L, et al. Antioxidanţi alimentari, suplimente şi risc de cancer ovarian epitelial. Nutr Cancer. 2002;40:92-98.

You WC, Zhang L, Gail MH şi colab. Displazie gastrică şi cancer gastric: Helicobacter pylori, vitamina C serică şi alţi factori de risc. J Natl Cancer Inst. 2000;92:1607-1612.

Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D şi colab. Aportul de vitamina A, C şi E şi folat şi multivitamine şi cancer pulmonar: o analiză comună a 8 studii prospective. Int J Cancer. 2006;118:970-978.

Gaziaono JM, Glynn RJ, Christen WG,

et al. Vitaminele E şi C în prevenirea cancerului de prostată şi total la bărbaţi: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. JAMA. 2009;301:52-62.

Chen Q, Espey MG, Sun AY şi colab. Dozele farmacologice de ascorbat acţionează ca un prooxidant şi scad creşterea xenografelor tumorale agresive la şoareci. Proc Natl Acad Sci US A.

2008;105:11105-11109.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Aportul alimentar de antioxidanţi şi riscul bolii Alzheimer. JAMA. 2002;287:3223-3229.

Bowman GL, Dodge H, Frei B şi colab. Acidul ascorbic şi ratele de declin cognitiv în boala Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2009;16:93-98.

Grupul de cercetare pentru studiul bolilor oculare legate de vârstă. Raportul AREDS nr. 9. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, de suplimentare a dozelor mari cu vitamine C, E şi beta caroten pentru cataracta şi pierderea vederii legate de vârstă. Arch Oftalmol. 2001;119:1439-1452.

Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, et al. Nivelul plasmatic de vitamina C, consumul de fructe şi legume şi riscul de apariţie a diabetului zaharat de tip 2: investigaţie prospectivă europeană a cancerului - Norfolk Prospective Study. Arch Intern Med. 2008;168:1493-1499.

Estaban MA, Wang I, Qin B, et al. Vitamina C îmbunătăţeşte generarea de celule stem pluripotente induse de şoarece şi om. Celulă stem celulară. 2010;6:71-79.

Grant MM, Mistry N, Lunec J, et al. Modularea dependentă de doză a proteomului celulei T de către acid ascorbic. Br J Nutr. 2007;97:19-26.

Chan AC. Parteneri în apărare, vitamina E şi vitamina C. Can J Physiol Pharmacol. 1993;71:725-731.

Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, et al. Suplimentarea cu vitamina E şi

răspunsul imun in vivo la subiecţii vârstnici sănătoşi. JAMA. 1997;277: 1380-1386.

Tsoureli-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, et al. Evaluarea aportului alimentar de vitamina E în tratamentul dermatitei atopice: un studiu al cursului clinic şi evaluarea nivelurilor serice ale imunoglobulinei E. Int J Dermatol. 2002;41:146-150.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Consumul de vitamina E şi riscul bolilor coronariene la femei. N Engl J Med. 1993;328:1444-1449.

Sesso HD, Buring JE, Christen WG şi colab. Vitaminele E şi C în prevenirea bolilor cardiovasculare şi a cancerului la bărbaţi: Studiul de sănătate al medicilor II, studiu controlat randomizat. JAMA. 2008;300:2123-2133.

Frei B. Eficacitatea antioxidanţilor dietetici pentru a preveni deteriorarea oxidativă şi a inhiba bolile cronice. J Nutr. 2004;134: S3196-S3198.

Milman U, Blum S, Shapira C, et al. Suplimentarea cu vitamina E reduce evenimentele cardiovasculare la un subgrup de indivizi de vârstă mijlocie cu diabet zaharat de tip 2 şi genotipul haptoglobinei G2-2. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2008;28:341-347.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG şi colab. Un studiu controlat cu selegilină, alfa tocoferol sau ambele ca tratament pentru boala Alzheimer. N Engl J Med. 1997;336:1216-1222.

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamina E şi donepezil pentru tratamentul deficienţelor cognitive uşoare. N Engl J Med. 2005;352:2379-2388.

Dorjgochoo T, Shrubsole MJ, Suh XO,

et al. Utilizarea suplimentelor de vitamine şi riscul de cancer de sân: Studiul Shanghai Breast Cancer. Tratament pentru cancerul de sân. 2008;111:269-278.

Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F şi colab. Mortalitatea totală şi prin cancer după suplimentarea cu vitamine şi minerale: urmărirea studiului Linxian General Population Intervention Trial. J Natl Cancer Inst. 2009;101:507-518.

Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA şi colab. Un studiu prospectiv al aportului de vitamine C, E şi A şi al riscului de cancer de sân. N Engl J Med.

1993;329:234-240.

Cui X, Rosner B, Wilett WC, et al. Aportul de antioxidanţi şi riscul de cancer endometrial: rezultate din Studiul de sănătate a asistentelor. Int J Cancer. 2011;128:1169-1178.

Slatore CG, Littman AJ, Au DH, et al. Utilizarea pe termen lung a multivitaminelor suplimentare de vitamina C, vitamina E şi acid folic nu reduce riscul de cancer pulmonar. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177: 524-530.

Lin J, Cook NR, Albert C, et al. Suplimentarea cu vitamine C şi E şi beta-caroten şi riscul de cancer: un studiu randomizat, controlat. J Natl Cancer Inst. 2009;101:14-23.

Klein EA, Thompson IM, Tangen Jr IM, şi colab. Vitamina E şi riscul apariţiei cancerului de prostată: Trialul de prevenire a cancerului cu seleniu şi vitamina E (SELECT). JAMA. 2011;306:1549-1556.

Wright ME, Peters U, Gunter MJ, et al. Asocierea variantelor a două gene de transport a vitaminei E cu concentraţiile circulante de vitamina E şi riscul de cancer de prostată. Cancer Res. 2009;69:1429-1438.

Rizzo MR, Abbatecola AM, Barbieri M, et al. Dovezi pentru efectele antiinflamatorii ale administrării combinate de vitamine E şi C la persoanele în vârstă cu glucoză a jeun afectată: impact asupra acţiunii insulinei. J Am Coll Nutr. 2008;27:505-511.

Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, et al. Gamma tocoferolul captează electrofilii mutageni precum Nox şi completează alfa tocoferol. Implicaţii fiziologice. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94:3217-3222.

Sjoholm A, Berggren PO, Coney RV. Gamma tocoferolul protejează parţial celulele secretoare de insulină împotriva inhibării funcţionale de către oxidul nitric. Biochem Biophy Res Commun. 2000;277:334-340.

Park SK, Page GP, Kim K şi colab. Efectul diferenţial al suplimentării cu alfa şi gama-tocoferol în modificările transcripţionale legate de vârstă în inima şi creierul şoarecilor B6/C3H. J Nutr. 2008;138:1010-1018.

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, et al. Suplimentarea gamma-tocoferol în monoterapie sau în combinaţie cu alfatocoferol modifică biomarkerii stresului oxidativ şi inflamaţiei la subiecţii cu sindrom metabolic. Free Radica Biol Med. 2008;44:1203-1208.

Key TJ, Appleby PN, Allen NE şi colab. Carotenoidele plasmatice, retinolul şi tocoferolii şi riscul de cancer de prostată în Studiul European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition Study. Am J Clin Nutr. 2007;86:672-681.

Podda M, Weber C, Traber MG, et al. Determinarea simultană a tocoferolilor tisulari, tocotrienolilor, ubichinolilor şi ubichinonelor. J Lipid Res. 1996;37:893-901.

Bachawal SV, Wali VB, Sylvester PW. Răspuns antiproliferativ şi apoptotic îmbunătăţit la tratamentul combinat al gamma-tocotrienolului cu erlotinib sau gefitinib în celulele tumorale mamare. BMC Cancer. 2010;10:84-97.

Yam ML, Abdul Haifid SR, Cheng HM,

et al. Tocotrienolii suprimă markerii proinflamatori şi expresia ciclooxigenazei-2 în macrofagele RAW264.7. Lipidele. 2009;44:787-797.

Mustad VA, Smith CA, Ruey PP, et al. Suplimentarea cu 3 suplimente de tocotrienol diferite din punct de vedere al compoziţiei nu îmbunătăţeşte factorii de risc de boli cardiovasculare la bărbaţi şi femei cu hipercolesterolemie. Am J Clin Nutr. 2002;76:1237-1243.

Chin SF, Hamid NA, Latiff AA, et al. Reducerea daunelor ADN-ului la adulţii în vârstă sănătoşi prin suplimentarea cu Tri E Tocotrienol. Nutriţie. 2008;24:1-10.

Han SN, Adolfsson O, Lee CK, et al. Modificări induse de vârstă şi vitamina E ale profilurilor de expresie genică ale celulelor T.

J Immunol. 2006;177:6052-6061.

Tan BH, Sagoo P, Chan C şi colab. Inhibarea NF-kB şi a căilor oxidative în celulele dendritice umane de către vitaminele antioxidante generează celule T reglatoare. J Immunol. 2005;174:7633-7644.

Belisle SE, Leka LS, Delgado-Lista J, et al. Polimorfismele genelor de citokine pot determina efectul vitaminei E asupra producţiei de citokine la vârstnici.

J Nutr. 2009;139:1855-1860.

Traber MG, Atkinson J. Vitamina E, antioxidant si nimic mai mult. Free Radic Biol Med. 2007;43:4-15.

Vile GF, Winterbourn CC. Inhibarea peroxidării lipidelor microzomale promovată de adriamicină de către beta-caroten, alfatocoferol şi retină la presiuni parţiale de oxigen ridicate şi scăzute. FEBS Lett. 1988;238:353-356.

Jialal I, Norkus EP, Cristol L, et al. Beta-carotenul inhibă modificarea oxidativă a lipoproteinelor cu densitate scăzută. Biochim Biophys Acta. 1991;1086:134-138.

Rock CL. Carotenoizi: biologie şi tratament. Pharmacol Ther.

1997;75:185-197.

Bendich A. Carotenoidele şi răspunsul imun. J Nutr. 1989;119:112-115.

Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Carotenoizii dietetici şi riscul de cancer pulmonar într-o analiză comună a şapte studii de cohortă. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:40-48.

Gallichio L, Boyd K, Matanoski G, et al. Carotenoizii şi riscul de a dezvolta cancer pulmonar: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr. 2008;88:372-383.

Etminan M, Takkouche B, Caamano- Isora F. Rolul produsului de tomate şi al licopenului în prevenirea cancerului de prostată: o meta-analiză a studiilor observaţionale. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2004;13:340-345.

Zhang S, Hunter DJ, Forman MR şi colab. Carotenoizi dietetici şi vitaminele A, C şi E şi riscul de cancer de sân. J Natl Cancer Inst. 1999;91:547:556.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Dietary carotenoids and risk of hormone-receptor defined breast cancer intr-o cohorta prospectiva de femei suedeze. Eur J Cancer. 2010;46:1079-1085.

Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD,

et al. Carotenoizi dietetici, vitamine A, C şi E şi degenerescenţă maculară avansată legată de vârstă. Grupul de studiu de caz-control al bolilor oculare. JAMA. 1994;272:1413-1420.

Coleman H, Chew E. Suplimentarea nutriţională în degenerescenta maculară legată de vârstă. Curr Opin Opthalmol. 2007;18:220-223.

Erdman Jr JW, Ford NA, Lindshield BL. Sunt atributele de sănătate ale licopenului legate de funcţia sa antioxidantă? Arch Biochim Biofizica. 2009;483:229- 235.

Chalab N, Delort L, Satih S, et al. Expresia imunohistochimică a RARalpha, RARbeta şi CX43 în liniile celulare tumorale de sân după tratamentul cu licopen şi corelarea cu RT-QPCR. J Histochem Cytochem. 2007;55:877-883.

Maguire JJ, Kagan V, Ackrell BA, et al. Reciclarea legată de succinat-ubichinonă reductază a alfa-tocoferolului în sisteme reconstituite şi mitocondrii: cerinţa pentru ubichinonă redusă. Arch Biochem Biophys. 1992;292:47-53.

Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protejează lipoproteinele umane de joasă densitate mai eficient împotriva peroxidării lipidelor decât alfa tocoferol. Proc Natl Acad Sci US A. 1991;88: 1646-1650.

Niklowitz P, Sonnenshein A, Janetzky B şi colab. Îmbogăţirea coenzimei Q10 în plasmă şi celule sanguine. Apărare împotriva daunelor oxidative. Int J Biol Sci. 2007;3:257-262.

Witting PK, Pettersson K, Letters J şi colab. Efectul anti-aterogenic al coenzimei Q10 la şoarecii knockout al genei apolipoproteinei E. Free Radic Biol Med. 2000;29:295-305.

Shargorodsky M, Debbi O, Matas Z, et al. Efectul tratamentului pe termen lung cu antioxidanţi (vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 şi seleniu) asupra complianţei arteriale, factorilor umorali şi markerilor inflamatori la pacienţii cu factori de risc cardiovascular multipli. Nutr Metab. 2010;7:55:PMCID: PMC2911454.

Molyneux SL, Florkowski CM, Richards AM şi colab. Coenzima Q10: o terapie adjuvantă pentru insuficienţa cardiacă congestivă? NZ Med J. 2009;122:74-79.

De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Said M, et al. Medicamente hipolipemiante şi funcţia mitocondrială: efectele inhibitorilor de HMG-CoA reductază asupra ubichinonei serice şi a raportului lactat/piruvat din sânge. Br J Clin Pharmacol. 1996;42:333-337.

Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, şi colab. Coenzima Q10 în tratamentul hipertensiunii arteriale. O meta-analiză a studiilor clinice. J Hum Hipertens. 2007;21:297-306.

Mortensen SA. Prezentare generală asupra coenzimei Q10 ca terapie adjuvantă în insuficienţa cardiacă cronică. Motivaţia, designul şi obiectivele „Q-symbio" - un studiu multinaţional. Biofactori. 2003;18:79-89.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Tratamentul neuropatiei diabetice simptomatice cu acid alfa lipoic antioxidant: o meta-analiză. Med. diabetic. 2004;21:114-121.

Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M,

et al. Acidul lipoic ca terapie potenţială pentru bolile cronice asociate cu stresul oxidativ. Curr Med Chem. 2004;11:1135-1146.

Luz J, Zemdengs JCS, Amaral LSG. Tratamentul cronic cu acid lipoic agravează dezechilibrele energetice la şobolanii diabetici induşi de streptozotocină. Diabetic Metab. 2009;35:137-142.

Liu J, Killilea DW, Ames BN. Dezintegrarea oxidativă mitocondrială asociată vârstei: îmbunătăţirea afinităţii şi activităţii de legare a substratului carnitinei acetiltransferazei în creier prin hrănirea şobolanilor bătrâni cu acetil-L-carnitină şi/sau acid R-alfa-lipoic. Proc Natl Acad Sci US A. 2002;99:1876-1881.

Arivazhagan P, Shila S, Kumaran S, şi colab. Efectul acidului DL-alfa-lipoic asupra stării peroxidării lipidelor şi a enzimelor antioxidante în diferite regiuni ale creierului la şobolani în vârstă. Exp Gerontol. 2002;37:803-811.

Aliev G, Liu J, Shenk JC, et al. Ameliorarea mitocondrială neuronală prin hrănirea şobolanilor în vârstă cu acetil-L-carnitină şi acid lipoic. J Cell Mol Med. 2009;13:320-333.

Wang Y, Li X, Guo Y şi colab. Acidul alfa lipoic creşte consumul de energie prin îmbunătăţirea semnalizării receptorului gamma coactivator-1-alfa activat de protein kinaza activată de adenozin monofosfat-peroxizom activat de proliferator în muşchiul scheletic al şobolanilor în vârstă. Metabolism. 2010;59:967-976.

Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, et al. Stresul oxidativ în inima de şobolan îmbătrânită este inversat prin suplimentarea dietei cu acid (R)-(alfa)-lipoic. FASEB J. 2001;15:700-706.

Zhang WJ, Bird KE, McMillen TS şi colab. Suplimentarea alimentară cu acid lipoic inhibă dezvoltarea leziunilor aterosclerotice la şoarecii cu deficit de Apolipoprotein E şi Apolipoprotein E/receptor de lipoproteine cu densitate joasă. Circulaţie. 2008;117:421-428.

Li CJ, Zhang QM, Zhang J şi colab. Atenuarea apoptozei miocardice de către acidul alfa lipoic prin suprimarea stresului oxidativ pentru a reduce cardiomiopatia diabetică. Chinese Med J. 2009;122:2580-2586.

Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, et al. Suplimentarea cu acid alfa lipoic: un instrument pentru terapia obezităţii? Curr Pharm Des. 2010:16840-16846.

Maczurek A, Hager K, Kenlies M, et al. Acidul lipoic ca tratament antiinflamator şi neuroprotector pentru boala Alzheimer. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60: 1463-1470.

Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM şi colab. Scăderea activităţii transcripţionale a Nrf2 determină pierderea legată de vârstă a sintezei glutationului, care este reversibilă de către acidul lipoic. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:3381-3386.

Zhang L, Xing GQ, Barker JL şi colab. Acidul alfa lipoic protejează neuronii corticali de şobolan împotriva morţii celulare induse de amiloid şi peroxid de hidrogen prin calea de semnalizare Akt. Neurosci Lett. 2001;312:125-128.

Yim CY, Hibbs Jr JB, McGregor JR, et al. Utilizarea N-acetil cisteinei pentru a creşte glutationul intracelular în timpul inducerii răspunsurilor antitumorale de către IL-2. J Immunol. 1994;152:5796-5805.

Roes EM, Raijmakers MT, Peters WH şi colab. Efectele N-acetilcisteinei pe cale orală asupra homocisteinei plasmatice şi a nivelurilor de glutation din sângele integral la femeile sănătoase, care nu sunt însărcinate. Clin Chem Lab Med. 2002;40:496-498.

Wu G, Fang YZ, Yang S şi colab. Metabolismul glutationului şi implicaţiile sale pentru sănătate. J Nutr. 2004;134:489-492.

Iantomasi T, Favilli F, Marraccini P, et al. Sistemul de transport al glutationului în celulele epiteliale ale intestinului subţire uman. Biochim Biophys Acta. 1997;1330:274-283.

Zembron-Lacny A, Ostapiuk J, Szyszka K. Efectele compuşilor care conţin sulf asupra statutului redox al plasmei în exerciţiul de deteriorare musculară. Chin J Physiol. 2009;52:289-294.

Martina V, Masha A, Gigliardi VR, et al. Administrarea pe termen lung a N-acetilcisteinei şi L-argininei reduce activarea endoteliului şi tensiunea arterială sistolica la pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2008;31:940-943.

Ames BN. Aportul scăzut de micronutrienţi poate accelera bolile degenerative ale îmbătrânirii, prin alocarea de micronutrienţi rare prin triaj. Proc Natl Acad Sci US A. 2006;103:17589-17594.

Tejero-Taldo MI, Kramer JH, Mak I, et al. Conexiunea nerv-inima în răspunsul pro-oxidant la deficitul de Mg. Heart Fail Rev. 2006;11:35-44.

Killilea DW, Ames BN. Deficienţa de magneziu accelerează senescenţa celulară în cultura fibroblastelor umane. Proc Natl Acad Sci US A. 2008;105:5768-5773.

Mazur A, Maier JA, Rock E, et al. Magneziul şi răspunsul inflamator: potenţiale implicaţii fiziopatologice. Arch Biochem Biophys. 2007;458:48-56.

Rayssiguier Y, Gueux E, Nowacki W, et al. Consumul ridicat de fructoză, combinat cu aportul scăzut de magneziu, poate creşte incidenţa sindromului metabolic prin inducerea inflamaţiei. Magnes Res. 2006;19:237-243.

Truong-Tan AQ, Ho LH, Chai F şi colab. Fluxurile celulare de zinc şi reglarea apoptozei/moartei celulare dirijate de gene. J Nutr. 2000;130(supliment 5):S1459-S1466.

Prasad AS. Zincul: mecanisme de apărare a gazdei. J Nutr. 2007;137:1345-1349.

Shen H, Oesterling E, Stromberg A, et al. Deficienţa de zinc induce parametrii proinflamatori vasculari asociaţi cu semnalizarea NF-kappaB şi PAR. J Am Coll Nutr. 2008;27:577-587.

Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, et al. Efectul suplimentelor cu zinc şi vitamina A asupra răspunsului imun la o populaţie în vârstă. J Am Geriatr Soc. 1998;46:19-26.

Prasad AS. Rolurile clinice, imunologice, antiinflamatorii şi antioxidante ale zincului. Exp Gerontol. 2008;43:370-377.

Ames BN, Liu J. Întârzierea dezintegrarii mitocondriale a îmbătrânirii cu acetilcarnitină. Ann NY Acad Sci. 2004;1033:108-116.

Savitha S, Sivarajan K, Haripriya D şi colab. Eficacitatea levo-carnitinei şi a acidului alfa lipoic în ameliorarea declinului enzimelor mitocondriale în timpul îmbătrânirii. Clin Nutr. 2005;24:794-800.

Liu J, Head E, Gharib AM, et al. Pierderea memoriei la şobolanii bătrâni este asociată cu degradarea mitocondrială a creierului şi oxidarea ARN/ADN: inversare parţială prin hrănirea cu acetil-L-carnitină şi/sau acid alfa-lipoic. Proc Natl Acad Sci US A. 2002;99:2356-2361.

Savitha S, Panneerselvan C. Atenuarea daunelor oxidative dependente de vârstă la ADN-ul în inima de şobolan prin carnitină şi acid lipoic. Mech Aging Dev. 2007;128:206-212.

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Acidul uric oferă o apărare antioxidantă la oameni împotriva îmbătrânirii şi cancerului cauzate de oxidanţi şi radicali: o ipoteză. Proc Natl Acad Sci US A. 1981;78: 6858-6862.

Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, et al. Măsurarea cantitativă a capacităţii antioxidante totale de captare a radicalilor peroxil a plasma sanguină umană prin peroxidare controlată. FEBS Lett. 1985;187:33-37.

Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, et al. O nouă metodă automată pentru determinarea capacităţii totale antioxidante (TAC) a plasmei umane, bazată pe testul de albire cu crocină. BMC Clin Pathol. 2002;2:3:PMCID: PMC128814.

McDonagh AF. Ciclul antioxidant biliverdină-bilirubină de protecţie celulară: lipseşte o roată? Free Radic Biol Med. 2010;49:814-820.

Stetinova V, Smetanova L, Grossmann V, et al. Evaluarea in vitro şi in vivo a activităţii antioxidante a melatoninei şi a derivaţilor indol înrudiţi. Gen Physiol Biophys. 2002;21:153-162.

Okatani Y, Wakatsuki A, Reiter RJ, et al. Disfuncţia mitocondrială hepatică la şoarecii cu senescenţă accelerată: corecţia prin niveluri fiziologice de melatonine pe termen lung, administrate oral. J Pineal Res. 2002;33:127-133.

Aydogan S, Yerer MB, Goktas A. Melatonină şi oxid nitric. J Endocrinol Invest. 2006;29:281-287.

Murawska-Cialowicz E, Jethon Z, Magdalen J, et al. Efectele melatoninei asupra peroxidării lipidelor şi activităţilor enzimelor antioxidante în ficat, rinichi şi creier la şobolani administraţi cu benzo(a)piren. Exp Toxicol Pathol. 2009;63:97-103.

Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D şi colab. Melatonina atenuează stresul oxidativ indus de diabet la iepuri. J Pineal Res. 2006;40:168-176.

Tapiero H, Tew KD, Ba GN şi colab. Polifenoli: joacă ei un rol în prevenirea patologiilor umane? Biomed Pharmacother. 2002;56:200-207.

Manach C, Williamson G, Morand C, et al. Biodisponibilitatea şi bioeficacitatea polifenolilor la om. I. Revizuirea a 97 de studii de biodisponibilitate. Am J Clin Nutr. 2005;81(suppl):S230-S242.

Ovaskainen ML, Torronen R, Koponen JM şi colab. Aportul alimentar şi sursele alimentare majore de polifenoli la adulţii finlandezi. J Nutr. 2008;138:562-566.

Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventos RM, et al. Estimarea sursei alimentare de aport de flavonoide la populaţia adultă spaniolă (EPIC-Spania). J Am Dieta Asoc. 2010;110:390-398.

Kidd PM. Biodisponibilitatea şi activitatea complecşilor fitozomici din polifenoli botanici: extracte de silimarină, curcumină, ceai verde şi sâmburi de struguri. Alt Med Rev. 2009;14:226-246.

Liu Z, Hu M. Dispoziţie naturală de polifenoli prin căi metabolice cuplate. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2007;3:389-406.

Loke WM, Jenner AM, Proudfoot JM şi colab. O abordare de profilare metabolică pentru identificarea biomarkerilor aportului de flavonoide la om. J Nutr. 2009;139:2309-2314.

Rice-Evans CA, Miller NJ, Pagangu G. Relaţii structură-activitate antioxidantă ale flavonoidelor şi acizilor fenolici. Radic liber Bio Med. 1996;20: 933-956.

Roy MK, Coide M, Rao TP, et al. Comparaţia testelor ORAC şi DPPH pentru a evalua capacitatea antioxidantă a infuziilor de ceai: relaţia dintre polifenol total şi conţinutul individual de catechine. Int J Food Sci Nutr. 2010;61:109-124.

De Whalley CV, Rankin SM, Hoult JR, et al. Flavonoidele inhibă modificarea oxidativă a lipoproteinelor de joasă densitate de către macrofage. Biochem Pharmacol. 1990;39:1743-1750.

Afanas'ev IB, Dorozhko AI, Brodskii AV, et al. Mecanisme de chelare şi captare a radicalilor liberi de acţiune inhibitoare a rutinei şi quercetinei în peroxidarea lipidelor. Biochem Pharmacol. 1989;38:1763-1769.

Lotito SB, Frei B. Consumul de alimente bogate in flavonoide si capacitatea antioxidanta plasmatica crescuta la om: cauza, consecinta sau epifenomen? Free Radic Biol Med. 2006;41:1727-1746.

Lotito SB, Frei B. Relevanţa polifenolilor de mere ca antioxidanţi în plasma umană: efecte contrastante in vitro şi in vivo. Free Radic Biol Med. 2004;36: 201-211.

Lotito SB, Frei B. Creşterea capacităţii antioxidante plasmatice după consumul de mere se datorează efectului metabolic al fructozei asupra uraţilor, nu a flavonoidelor antioxidante derivate din mere. Free Radic Biol Med. 2004;37:251-258.

Cutler GJ, Nettleton JA, Ross JA, et al. Aportul alimentar de flavonoide şi riscul de cancer la femeile aflate în postmenopauză: Studiul de sănătate a femeilor din Iowa. Int J Cancer. 2008;123:664-671.

Arts IC, Hollman PC, Bueno De Mesquita HB, et al. Catechinele alimentare şi incidenţa cancerului epitelial: studiul Zutphen vârstnici. Int J Cancer. 2001;92:298-302.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC şi colab. Flavonoidele dietetice şi riscul de cancer în studiul Zutphen pe vârstnici. Nutr Cancer. 1994;22:175-184.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC şi colab. Flavonoidele antioxidante din dietă şi riscul de boală coronariană: studiul Zutphen pe vârstnici. Lancet. 1993;342:1007-1011.

Su SJ, Chow NH, Kung ML, et al. Efectele izoflavonelor de soia asupra inducerii apoptozei şi opririi G2-M în celulele hepatomate umane implicarea activării capzazei-3, reglarea în jos a Bcl-2 şi Bcl-XL şi activitatea Cdc2. Nutr Cancer. 2003;45:113-123.

Sarkar FH, Li Y. Izoflavone de soia şi prevenirea cancerului. Cancer Invest. 2003;21:744-757.

Yan L, Spitznagel EL. Consumul de soia şi riscul de cancer de prostată la bărbaţi: o revizuire a unei meta-analize. Am J Clin Nutr. 2009;89:1156-1163.

Ju J, Lu G, Lambert JD, et al. Inhibarea carcinogenezei de către constituenţii ceaiului. Semin Cancer Biol. 2007;17:395-402.

Qiao Y, Cao J, Xie L şi colab. Inhibarea creşterii celulare şi reglarea expresiei genelor de către (-)-epigallocatechin-3-galat în celulele canceroase de col uterin umane. Arch Pharm Res. 2009;32:1309-1315.

Shimizu M, Shirakami Y, Moriwaki H. Direcţionarea receptorilor tirozin kinazelor pentru chimioprevenirea prin catechina din ceaiul verde, EGCG. Int J Mol Sci. 2008;9:1034-1049.

Klaunig JE, Xu Y, Han C şi colab. Efectul consumului de ceai asupra stresului oxidativ la fumători şi nefumători. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;220:249-254.

Yang CS, Wang X, Lu G şi colab. Prevenirea cancerului prin ceai: studii pe animale, mecanisme moleculare şi relevanţă umană. Nat Rev Cancer. 2009;9:429-439.

Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D şi colab. Consumul de ceai, genotipul COMT şi cancerul de sân la femeile de origine asiatică-americană. Cancer Res. 2003;63:7526-7529.

Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chimioprevenirea cancerului de prostată uman prin administrarea orală de catechine de ceai verde la voluntari cu neoplazie interepitelială de

prostată de grad înalt: un raport preliminar dintr-un studiu de principiu de un an. Cancer Res. 2006;66:1234-1240.

Hoensch H, Groh B, Edler L, Kirch W. Comparaţie prospectivă de cohortă a tratamentului cu flavonoizi la pacienţii cu cancer colorectal rezecat pentru a preveni recurenţa. World J Gastroenterol. 2008;14:2187-2193.

Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, et al. Aportul de flavonoide şi riscul de boli cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză. Am J Clin Nutr. 2007;85:895-909.

McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, et al. Aportul de flavonoide şi mortalitatea bolilor cardiovasculare într-o cohortă prospectivă de adulţi din SUA. AM J Clin Nutr. 2012;95:454-464.

Lin J, Rexrode KM, Hu F şi colab. Aportul alimentar de flavanoli şi flavone şi bolile coronariene la femeile din SUA. Am J Epidemiol. 2007;165:1305-1313.

Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, et al. Relaţia dintre aportul de flavonoide şi riscul de boală coronariană la profesioniştii din domeniul sănătăţii de sex masculin. Ann Intern Med. 1996;125:384-389.

Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, et al. Efectul ingestiei vinului rosu asupra capacitatii antioxidante a serului. Clin Chem. 1995;41:32-35.

Simonetti P, Gardana C, Pietta P. Nivelurile plasmatice ale acidului cafeic şi statutul antioxidant după consumul de vin roşu. J Agric Food Chim. 2001;49:5964-5968.

Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoide, alimente bogate în flavonoide şi risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr. 2008;88:38-50.

Hollis JH, Houchins JA, Blumberg JB, et al. Efectele sucului de struguri Concord asupra apetitului, dietei, greutăţii corporale, profilului lipidic şi statusului antioxidant la adulţi. J Am Coll Nutr. 2009;289:574-582.

Wang-Polagruto JF, Villablanca AC, Polagruto JA, et al. Consumul cronic de cacao bogată în flavanoli îmbunătăţeşte funcţia endotelială şi scade molecula de adeziune vasculară la femeile aflate în postmenopauză cu hipercolesterolemie. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(suppl 2):S177-S186.

Njike VY, Faridi Z, Shuval K şi colab. Efectul cacaoului îndulcit cu zahăr şi fără zahăr asupra funcţiei endoteliale la adulţii supraponderali. Int J Cardiol. 2011;149:83-88.

Monagas M, Kahan N, Andres-Lacueve C, et al. Efectul pudrei de cacao asupra modulării biomarkerilor inflamatori la pacienţii cu boli cardiovasculare. Am J Clin Nutr. 2009;90:1144-1150.

Skrzydlewska E, Ostrowska J, Stankiewicz A, et al. Ceaiul verde ca antioxidant puternic în intoxicaţia cu alcool. Dependent Biol. 2002;7:307-314.

Loke WM, Proudfoot JM, Hodgson JM şi colab. Polifenolii dietetici specifici atenuează ateroscleroza la şoarecii cu apolipoproteină E-knockout prin atenuarea inflamaţiei şi a disfuncţiei endoteliale. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2010;30:749-757.

Peters U, Poole C, Arab L. Afectează ceaiul bolile cardiovasculare? O meta-analiză. Am J Epidemiol. 2001;154:495-503.

Arab L, Liu W, Elashoff D. Consumul de ceai verde şi negru şi riscul de accident vascular cerebral: o meta-analiză. Accident vascular cerebral. 2009;40:1786-1792.

Joy S, Siow RC, Rowlands DJ şi colab. Isoflavona equol mediază relaxarea vasculară rapidă: activarea independentă de Ca a sintetazei endoteliale de oxid nitric care implică fosforilarea ERK1/2 şi Akt în celulele endoteliale umane. J Biol Chem. 2006;281:27335-27345.

Mann GE, Bonacasa B, Ishi TY, et al. Dirijarea căii Nrf2-Keap1 sensibile la redox în bolile cardiovasculare: protecţie oferită de izoflavonele dietetice. Curr Opin Pharmacol. 2009;9:139-145.

Hall WL, Formanuik NL, Harnparich DM, et al. O masă îmbogăţită cu izoflavone de soia creşte vasodilataţia mediată de oxid nitric la femeile sănătoase aflate în postmenopauză. J Nutr. 2008;138:1288-1292.

Marini H, Bitto A, Altavilla D, et al. Eficacitatea agliconului de genisteină asupra unor factori de risc cardiovascular şi a nivelurilor de homocisteină: un studiu de urmărire. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20:332- 340.

Kim HP, Mani I, Iversen L, et al. Efectele flavonoidelor şi bioflavonoidelor care apar în mod natural asupra ciclooxigenazei şi lipoxigenazei epidermice de la cobai. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 1998;58:17-24.

Lotito SB, Frei B. Flavonoidele dietetice atenuează expresia moleculei de adeziune indusă de factorul de necroză tumorală în celulele endoteliale aortice umane. J Biol Chem. 2006;281:37102-37110.

Shanely RA, Knab AM, Nieman DC şi colab. Suplimentarea cu quercetină nu modifică statutul antioxidant la om. Free Radica Res. 2010;44:224-231.

Haleagrahara N, Radhakrishnan A, Lee N, et al. Quercetina flavonoidă protejează împotriva modificărilor induse de stresul de înot în biomarkerii oxidativi din hipotalamusul şobolanilor. Eur J Pharmacol. 2009;621:46-52.

McAnulty SR, McAnulty LS, Nieman DC, et al. Ingestia cronică de quercetină şi daune oxidative şi inflamaţii induse de efort. Appl Physiol Nutr Metab. 2008;33:254-262.

Davis JM, Carlstedt CJ, Chen S, şi colab.

Quercetina cu flavonoide din dietă creşte VO(2max) şi capacitatea de anduranţă. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2010;20:56-62.

Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM şi colab. Flavonoidele dietetice pure quercetina şi (-)-epicatechina măresc produsele de oxid nitric şi reduc endotelina-1 în mod acut la bărbaţii sănătoşi. Am J Clin Nutr. 2008;88:1018-1025.

Chien SY, Wu YC, Chung JG şi colab. Apoptoza indusă de quercetină acţionează prin căi mitocondriale şi dependente de caspază-3 în celulele cancerului de sân uman MDA-MB-231. Hum Exp Toxicol. 2009;28:493-503.

Valerio Jr LG, Kepa JK, Pickwell GV, et al. Inducerea expresiei genei NADPH chinona oxidoreductazei (NQO1) umană de către flavonol quercetina. Toxicol Lett. 2001;119:49-57.

Kamaraj S, Vinodhkumar R, Anandaku- mar R, et al. Efectele quercetinei asupra statusului antioxidant şi a markerilor tumorali în plămâni şi serul şoarecilor trataţi cu benzo(a)piren. Biol Pharmac Bull. 2007;30:2268-2273.

Lam TK, Rotunno M, Lubin JH şi colab. Quercetina alimentară, interacţiunea quercetină-genă, expresia metabolică a genelor în ţesutul pulmonar şi riscul de cancer pulmonar. Carcinogeneza. 2010;31:634-642.

Rohdewald P. O revizuire a extractului francez de scoarţă de pin maritim (Pycnogenol), un medicament pe bază de plante cu o farmacologie diversă. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40:158-168.

Cho KJ, Yun CH, Packer L şi colab. Mecanisme de inhibare a bioflavonoidelor extrase din scoarţa de Pinus maritima asupra expresiei citokinelor proinflamatorii. Ann NY Acad Sci. 2001;928:141-156.

Grimm T, Chovanova Z, Muchova J, et al. Inhibarea secreţiei de NF-kappaB şi MM-9 de către plasma voluntarilor umani după ingestia extractului de scoarţă de pin maritim (Pycnogenol). J Inflamm.

2006;3:1:PMCID: PMC1413525.

Busserolles J, Geux E, Balasinska B, et al. Capacitatea antioxidantă in vivo a extractelor bogate în procianidină din seminţe de struguri şi scoarţă de pin (Pinus maritima) la şobolani. Int J Vitamina Nutr Res. 2006;76:22-27.

Schafer A, Chovanova Z, Muchova J, et al. Inhibarea activităţii COX-1 şi COX-2 de către plasma voluntarilor umani după ingestia extractului de scoarţă de pin maritim francez (Pycnogenol). Biomed Pharmacother. 2006;60:5-9.

Cisar P, Jany R, Waczulikova I, et al. Efectul extractului de scoarţă de pin (Pycnogenol) asupra simptomelor osteoartritei genunchiului. Phytother Res. 2008;22:1087-1092.

Natella F, Belelli F, Gentili V, et al. Proantocianidinele din seminţe de struguri previn stresul oxidativ postprandial plasmatic la om. J Agric Food Chim. 2002;50:7720-7725.

Polagruto JA, Gross HB, Kamangar F,

et al. Reactivitatea trombocitelor la bărbaţi care fumează după consumul acut de extract din seminţe de struguri bogate în flavonol. J Med Food. 2007;10:725-730.

Kar P, Laight D, Rooprai HK, et al. Efectele extractului de seminţe de struguri la subiecţii diabetici de tip 2 cu risc cardiac ridicat: un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, care examinează markerii metabolici, tonusul vascular, inflamaţia, stresul oxidativ şi sensibilitatea la insulină. Diabet Med. 2009;26:526-531.

Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ şi colab.

Radicali liberi şi extract de proantocianidină din seminţe de struguri: importanţă în sănătatea umană şi prevenirea bolilor. Toxicologie. 2000;148:187-197.

Ono K, Condron MM, Ho L, et al. Efectele polifenolilor derivaţi din seminţe de struguri asupra autoasamblarii şi citotoxicităţii beta-proteinei amiloid. J Biol Chem. 2008;283: 32176-32187.

Nandakumar V, Singh T, Katiyar SK. Prevenţie şi terapie multidirecţionată prin proantocianidine. Rac Lett. 2008;269:378-387.

Li W, Zu B, Xu J şi colab. Procianidinele produc o atenuare semnificativă a cardiotoxicităţii induse de doxorubicină prin suprimarea stresului oxidativ. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;104:192-197.

Patel J, Joseph C, Corcoran GB, et al. Silimarina modulează stresul oxidativ indus de doxorubicină, expresia Bcl-xL şi p35, prevenind în acelaşi timp moartea celulelor apopotice şi necrotice în ficat. Toxicol Appl Pharmacol. 2010;245:143-152.

Mroishima C, Shuhart MC, Wang CC şi colab. Silimarina inhibă in vitro proliferarea celulelor T şi producţia de citokine în infecţia cu virusul hepatitei C. Gastroenterol. 2010;138:671-681.

Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA şi colab. Studii de fază I cu doze orale multiple ascendente de silimarină la pacienţii necirotici cu hepatită cronică C. J Clin Pharmcol. 2010;50:434-449.

Velussi M, Cerrigoi AM, De Monte A,

et al. Tratamentul pe termen lung (12 luni) cu un medicament antioxidant, silimarina, este eficient asupra hiperinsulinemiei, necesarului de insulină exogenă şi nivelurilor de malondialdehidă la pacienţii cu diabet cirotic. J Hepatol. 1997;26:871-879.

Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, et al. Eficacitatea silybum marianum (L) Gaertn. (silimarină) în tratamentul diabetului de tip II: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Phytother Res. 2006;20:1036-1039.

Singh RP, Raina K, Sharma G, et al. Silibinina inhibă creşterea, progresia, invazia şi metastaza tumorii de prostată stabilite şi suprimă angiogeneza tumorii şi tranziţia epitelial-mezenchimală în adenocarcinomul transgenic al modelului de prostată de şoarece. Clin Cancer Res. 2008;14:7773-7780.

Mijkstacka R, Rimando AM, Ignatowicz E. Efectul antioxidant al trans resveratrolului, pterostilbenului, quercetinei şi combinaţiilor lor în eritrocitele umane

in vitro. Alimente vegetale Hum Nutr. 2010;65:57-63.

Das S, Das DK. Răspunsurile antiinflamatorii ale resveratrolului. Ţinte pentru medicamente pentru alergii Inflamm. 2007;6:168-173.

Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC şi colab. Mecanism de cardioprotecţie prin resveratrol, un antioxidant fenolic prezent în vinul roşu. Int J Mol Med. 2001;8:3-17.

Bezstaresti K, Das S, Lamers JM, et al. Profilare proteomică diferenţială pentru a studia mecanismul precondiţionării farmacologice cardiace de către resveratrol. J Cell Mol Med. 2006;10:896-907.

Gresele P, Pignatelli P, Guglielmini G, et al. Resveratrolul în concentraţii atinse cu un consum moderat de vin stimulează producţia de oxid nitric trombocitar uman. J Nutr. 2008;138: 1602-1608.

Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, et al. Resveratrolul ameliorează disfuncţia cardiacă în diabetul indus de streptozotocină: rolul oxidului nitric, tioredoxinei şi hemoxigenazei. Free Radic Biol Med. 2007;43:720-729.

Udenigwe CC, Ramprasath VR, Aluko RE şi colab. Potenţialul resveratrolului în terapia anticanceroasă şi antiinflamatoare. Nutr Rev. 2008;66:445-454.

Harper CE, Cook LM, Patel BB, et al. Genisteina şi resveratrolul, singure şi în combinaţie, suprimă cancerul la şobolanii marcaţi SV-40. Prostata. 2009;69:1668-1682.

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrolul îmbunătăţeşte sănătatea şi supravieţuirea şoarecilor cu o dietă bogată în calorii. Natură. 2006;444:337-342.

Dudley J, Das S, Mukherjee S, et al. Resveratrolul, o fitoalexină unică prezentă în vinul roşu, furnizează fie semnal de supravieţuire, fie semnal de moarte miocardului ischemic, în funcţie de doză. J Nutr Biochem. 2009;20:443-452.

Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier- Morizot C, et al. Biodisponibilitatea şi toxicitatea resveratrolului la om. Mol Nutr Food Res. 2010;54:7-16.

Rong Y, Geng Z, Lau BH. Ginkgo biloba atenuează stresul oxidativ la macrofage şi celulele endoteliale. Free Radic Biol Med. 1996;20:121-127.

Otamiri T, Tagesson C. Extractul de Ginkgo biloba previne afectarea mucoasei asociată cu ischemia intestinală subţire. Scand J Gastroenterol. 1989;24:666-670.

Rimbach G, Gohil K, Matsugo S, et al. Inducerea sintezei glutationului în keratinocite umane prin extract de Ginkgo biloba (EGb 761). Biofactori. 2001;15:39-52.

Pierre SV, Lesnik P, Bonello L, et al. Extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb-761 protejează endoteliul vascular expus la lipoproteinele oxidate de joasă densitate. Cell Mol Biol. 2008;54(suppl):1032-1042.

Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM, et al. Activitatea antioxidantă a extractului standardizat de Ginkgo biloba (EGb 761) la şobolani. Phytother Res. 2001;15:449-451.

Schindowski K, Leutner S, Kressmann S, et al. Creşterea legată de vârstă a apoptozei induse de stresul oxidativ în prevenirea şoarecilor prin extract de Ginkgo biloba (EGb 761). J Transm. Neural. 2001;108:969-978.

Kudolo GR, Delaney D, Blodgett J. Ingestia pe termen scurt de extract de Ginkgo biloba (EGb 761) reduce nivelurile de malondialdehidă în trombocitele spălate ale pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2. Diabet Res Clin Pract. 2005;68:29-38.

Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL şi colab. Ginkgo biloba reduce riscul de evenimente cardiovasculare? Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:41-47.

Cheng AL, Ch Hsu, Lin JK şi colab. Studiu clinic de fază I cu curcumină, un agent chimiopreventiv, la pacienţii cu leziuni premaligne sau risc crescut. Anticancer Res. 2001;21:2895-2900.

Miquel J, Bernd A, Sempere JM, et al. Antioxidanţii curcumei: efecte farmacologice şi perspective pentru utilizarea chimică viitoare. O recenzie. Arch Gerontol Geriatr. 2002;34:37-46.

Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, et al. Inhibarea exprimării ciclooxigenazei 2 în celulele colonului de către agentul chemopreventiv curcumină implică inhibarea activării NF-kappa prin intermediul complexului de semnalizare NIK/IKK. Oncogene. 1999;18:6013-6020.

Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Terapia de întreţinere cu curcumină pentru colita ulceroasă: studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1502-1506.

Perkins K, Vershoyle RD, Hill K, et al. Eficacitatea chimiopreventivă şi farmacocinetica curcuminei la şoarece min/+, un model de polipoză adenomatoasă familială. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2002;11:535-540.

Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, et al. Studiu de fază II cu curcumină la pacienţii cu cancer pancreatic avansat. Clin Cancer Res. 2008;14:4491-4499.

Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, et al. Curcumina etichetează patologia amiloidului in vivo, perturbă plăcile existente şi restabileşte parţial neurita distorsionată într-un model de şoarece Alzheimer. J Neurochem. 2007;102:1095-1104.

Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Curcumină şi boala Alzheimer. CNS Neurosci Ther. 2010;16:285-297.

Durak I, Ozturk HS, Olcay E, et al. Efectele extractului de usturoi asupra statusului oxidant/antioxidant şi a formării plăcii aterosclerotice asupra aortei iepurelui. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2002;12:141-147.

Ho SE, Ide N, Lau BH. S-alil cisteina reduce încărcătura oxidantă în celulele implicate în procesul aterogen. Fitomedicina. 2001;8:39-46.

Lee YM, Gweon OC, Se YJ, et al. Efectul antioxidant al usturoiului şi usturoiului negru îmbătrânit la modelul animal de diabet zaharat de tip 2. Nutr Res Pract. 2009;3:156-161.

Dillon SA, Lowe GM, Billington D, et al. Suplimentarea alimentară cu extract de usturoi îmbătrânit reduce concentraţiile plasmatice şi urinare ale 8-izoprostaglandinei F(2alfa) la bărbaţii şi femeile fumători şi nefumători. J Nutr. 2002;132:168-171.

Dhawan V, Jain S. Suplimentarea cu usturoi previne deteriorarea oxidativă a ADN-ului în hipertensiunea esenţială. Mol Cell Biochim. 2005;275:85-94.

Williams MJ, Sutherland WH, McCormick MP şi colab. Extractul de usturoi îmbătrânit îmbunătăţeşte funcţia endotelială la bărbaţii cu boală coronariană. Phytother Res. 2005;19:314-319.

Chang HP, Huang SY, Chen YH. Modularea secreţiei de citokine de către derivaţii de ulei de usturoi este asociată cu producerea suprimată de oxid nitric în macrofagele stimulate. J Agri Food Chem. 2005;53:2530-2534.

Chen C, Pung D, Loeng V, et al. Inducerea enzimelor detoxifiante de către compuşii organo-sulfuraţi de usturoi prin factorul de transcripţie Nrf2: efectul structurii chimice şi al semnalelor de stres. Free Radic Biol Med. 2004;37:1570-1580.

Dolara P, Luceri C, De Filippo C, et al. Polifenolii din vin roşu influenţează carcinogeneza, microflora intestinală, deteriorarea oxidativă şi profilurile de expresie genetică ale mucoasei colonului la şobolanii F344. Mutat Res. 2005;591:237-246.

Grisham MB, MacDermott RP, Deitch EA. Mecanisme de apărare oxidantă în colonul uman. Inflamaţie. 1990;14: 669-680.

Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Promovarea sănătăţii prin flavonoide, tocoferoli, tocotrienoli şi alţi fenoli: efecte directe sau indirecte? Antioxidant sau nu? Am J Clin Nutr. 2005;81(suppl):S268-S276.

Dryden GW, Song M, McClain C. Polifenoli şi boli gastrointestinale. Curr Opin Gastroenterol. 2006;22:165-170.

Romier B, Schneider YJ, Larondelle Y, et al. Polifenolii dietetici pot modula răspunsul inflamator intestinal. Nutr Rev. 2009;67:363-378.

Keshavarzian A, Sedghi S, Kanotsky J, et al. Producţia excesivă de metaboliţi reactivi ai oxigenului de către colon inflamat: analiză prin sonda de chemiluminiscenţă. Gastroenterol. 1992;103:177-185.

Mota KS, Dias ME, Luiz-Ferreira A, et al. Flavonoide cu activitate gastroprotectoare. Molecule. 2009;14:979-1012.

Hoensch HP, Krich W. Rolul potenţial al flavonoidelor în prevenirea neoplaziei intestinale: o revizuire a modului lor de acţiune şi perspectivelor clinice primare. Int J Gastroenterol Cancer. 2005;35:187-195.

Webb AL, Villamor E. Actualizare: efectele suplimentelor antioxidante şi non-antioxidante asupra funcţiei imune. Nutr Rev. 2007;65:181-217.

Wintergerst ES, Maggini S, Horrig DH. Contribuţia unor vitamine şi oligominerale selectate la funcţia imunitară. Ann Nutr Metab. 2007;51:301-323.

Dunstan JA, Breckler L, Hale J, et al. Suplimentarea cu vitaminele C, E, beta-caroten şi seleniu nu are niciun efect asupra stării antioxidante şi a răspunsurilor imune la persoanele alergice. Un studiu randomizat controlat. Clin Exp Alergie. 2007;37:180-187.

Suresh DR, Annam V, Pratibha K, et al. Capacitate antioxidantă totală - un nou marker biochimic timpuriu al stresului oxidativ la persoanele infectate cu HIV. J Biomed Sci. 2009;16:61:PMCID: PMC2714592.

Steiner J, Haugey N, Li W, et al. Stresul oxidativ şi abordări terapeutice în demenţa HIV. Semnal Antiox Redox. 2006;8:2089-2100.

Wanchu A, Rana SV, Pallikkuth S, et al. Comunicare scurtă: stresul oxidativ la persoanele infectate cu HIV: un studiu transversal. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 2009;25:1307-1311.

Greenspan HC. Rolul speciilor reactive de oxigen, al antioxidanţilor şi al fitofarmaceuticilor în activitatea virusului imunodeficienţei umane. Ipoteze Med. 1993;40:85-92.

Nance CL, Siwak EB, Shearer WT. Dezvoltarea preclinica a galatului de epigalocatechin de catechina de ceai verde ca terapie HIV-1. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:459-465.

Irlam JH, Visser ME, Rollins N, et al. Suplimentarea cu micronutrienţi la copii şi adulţi cu infecţie HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2005;19:CD003650.

Austin J, Singhal N, Voight R şi colab. Un studiu clinic controlat randomizat de comunitate privind suplimentele mixte de carotenoizi şi micronutrienţi la pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Eur J Clin Nutr. 2006;60:1266-1276.

Slain D, Amsden JR, Khakoo RA şi colab. Efectul dozei mari de vitamina C asupra farmacocineticii la starea de echilibru a inhibitorului de protează indinavir la voluntari sănătoşi. Farmacoterapia. 2005;25:165-170.

Eichenberger P, Colomban PC, Mettler S. Efectele consumului de 3 săptămâni de extracte de ceai verde asupra metabolismului întregului corp în timpul exerciţiilor de ciclism la bărbaţii antrenaţi de rezistenţă. Int J Vitam Nutr Res. 2009;79:24-33.

Goldfarb AH. Antioxidanţi: rolul suplimentelor pentru a preveni stresul oxidativ indus de efort. Med Sci Sports Exercice. 1993;25:232-236.

Bloomer RJ. Rolul suplimentelor nutritive în prevenirea leziunilor musculare scheletice induse de rezistenţă. Sports Med. 2007;37:519-532.

Bloomer RJ, Falvo MJ, Schilling BK şi colab. Exerciţii anterioare şi suplimentare cu antioxidanţi: efect asupra stresului oxidativ şi a leziunilor musculare. J Int Soc Sport Nutr. 2007;4:9:PMCID: PMC2131751.

Williams SL, Strobel NA, Lexis LA, et al. Cerinţe antioxidante ale sportivilor de anduranţă: implicaţii pentru sănătate. Nutr Rev. 2006;64:93-108.

Margaritis I, Rousseau AS. Exerciţiul fizic modifică cerinţele de antioxidanţi? Nutr Res Rev. 2008;21:2-12.

Teixeria VH, Valente HF, Casal SI, et al. Antioxidanţii nu previn peroxidarea după exerciţiu şi pot întârzia recuperarea musculară. Med Sci Sports Exercice. 2009;49:1752-1760.

McAnulty SR, McAnulty LS, Morrow JD, et al. Efectul consumului zilnic de fructe asupra activităţii enzimei de conversie a angiotensinei, tensiunii arteriale şi stresului oxidativ la fumătorii cronici. Radic liber Res. 2005;39:1241-1248.

Boffetta P, Couto E, Wichmann J, et al. Consumul de fructe şi legume şi riscul general de cancer în Investigaţia europeană prospectivă asupra cancerului şi nutriţiei (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2010;102:529-537.

Aviz ştiinţific al Autorităţii Europene pentru Siguranţa Alimentară. Grupul EFSA pentru produse dietetice, nutriţie şi alergii (NDA). EFSA. 2011;9:2474-2486.

Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, et al. Vitaminele E şi C sunt sigure într-o gamă largă de aporturi. Am J Clin Nutr. 2005;81:736-745.

May JM, Qu ZC, Whitesell RR, et al. Reciclarea ascorbatului în eritrocitele umane: rolul GSH în reducerea dehidroascorbatului. Free Radic Biol Med. 1996;20:543-551.

Grupul de cercetare pentru studiul bolilor oculare legate de vârstă. Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, al suplimentării în doze mari cu vitamine C şi E, beta caroten şi zinc pentru degenerescenţa maculară legată de vârstă şi pierderea vederii: raportul AREDS nr. 8. Arch Oftalmol. 2001;119:1417-1436.

Schneider D, Elstner EF. Coenzima Q10, vitamina E şi acidul dihidrotioctic previn în mod cooperant conjugarea dienei în lipoproteine izolate cu densitate joasă. Semnal antioxid Redox. 2000;2:327-333.

Maras JE, Bermudez OI, Qiano N. Aportul de alfa-tocoferol este limitat în rândul adulţilor din SUA. J Am Dieta Asoc. 2004;104:567-575.

Wray DW, Uberoi A, Lawrenson L, et al. Antioxidanţii orali şi sănătatea cardiovasculară la vârstnici antrenaţi şi neantrenaţi: un rezultat radical diferit. Clin Sci (Londra). 2009;116:433-441.

Ristow M, Zarse K, Oberback A, et al. Antioxidanţii previn efectele de promovare a sănătăţii ale exerciţiului fizic la oameni. Proc Natl Acad Sci US A. 2009;106: 8665-8670.

Lu J, Papp LV, Fang J, et al. Inhibarea tioredoxinei reductazei la mamifere de către unele flavonoide: implicaţii pentru miricetină şi quercetină. Cancer Res. 2006;66:4410-4418.

Halliwell B. Efectul dietei asupra dezvoltării cancerului: este deteriorarea oxidativă a ADN-ului un biomarker? Free Radic Biol Med. 2002;32:968-974.

Gerss J, Kopcke W. Asocierea îndoielnică a suplimentării cu vitamina E şi a mortalităţii - rezultate inconsistente din diferite abordări meta-analitice. Cell Mol Biol. 2009;55(suppl O):L1111- L1120.

Dolan Y, Lichtenberg D, Pincuk I. Nicio dovadă nu susţine suplimentarea nediscriminată cu vitamina E. Biofactori. 2009;35:469-473.

Paiva SA, Russell RM. Beta caroten şi alţi carotenoizi ca antioxidanţi. J Am Coll Nutr. 1999;18:426-433.

Alija AJ, Bresgen N, Sommerburg O, et al. Potenţialul cito- şi genotoxic al beta-carotenului şi al produselor de scindare sub stres oxidativ. Biofactori. 2005;24:159-163.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Consumul de vitamina E şi riscul bolilor coronariene. N Engl J Med. 1993;328:1450-1456.

Young AJ, Lowe GM. Proprietăţile antioxidante şi prooxidante ale carotenoizilor. Arch Biochem Biophys. 2001;385:20-27.

Galati G, Sabzevari O, Wilson JX, et al. Activitatea prooxidantă şi efectele celulare ale radicalilor fenoxil ai flavonoidelor dietetice şi a altor polifenolici. Toxicologie. 2002;177:91-104.

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidanţi, antioxidanţi şi boli degenerative ale îmbătrânirii. Proc Natl Acad Sci US A. 1993;90:7915-7922.

Chen LH. Interacţiunea dintre vitamina E şi acidul ascorbic. In Vivo. 1989;3:199-209.

Lee SH, Oe T, Blair IA. Descompunerea hidroperoxizilor lipidici indusă de vitamina C în genotoxine endogene. Ştiinţă. 2001;292:2083-2086.

Childs A, Jacobs C, Kaminski T, et al. Suplimentarea cu vitamina C şi N-acetilcisteină creşte stresul oxidativ la oameni după o leziune musculară acută indusă de exerciţiul excentric. Free Radic Biol Med. 2001;31:745-753.

Ward NC, Hodgson JM, Croft KD şi colab. Combinaţia de vitamina C şi polifenoli din seminţe de struguri creşte tensiunea arterială: un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. J Hipertens. 2005;23:427-434.

Block KI, Koch AC, Mead MN, et al. Impactul suplimentării cu antioxidanţi asupra toxicităţii chimioterapeutice: o revizuire sistematică a dovezilor din studiile controlate randomizate. Int J Cancer. 2008;123:1227-1239.

Al-Tonbary Y, Al-Haggar M, El-Ashry R, şi colab. Vitamina E şi N-acetilcisteină ca terapie adjuvantă antioxidantă, la copiii cu leucemie limfoblastică acută. Adv Hematol. 2009:689639:PMCID: PMC2778172.

Cassileth BR, Yeung KS, Gubili J. Interacţiuni plante-medicament în oncologie. a 2-a ed. China: Centrul de Cancer Sloan Kettering, Serviciul de Medicină Integrativă. Editura Medicală Populară; 2010.

Harkness R. Mosby's Handbook of Drug-Herb and Drug-Supliment interactions. St. Louis: Mosby; 2002.

Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Interacţiuni cu plante, nutrienţi şi medicamente: implicaţii clinice şi strategii terapeutice. St. Louis: Mosby; 2007.

PDR pentru medicamente pe bază de plante. Referinţă la biroul medicilor. a 3-a ed. Montvale, NJ: Thompson PDR; 2004.

Han ES, Muller FL, Perez V, et al. Semnătura expresiei genice in vivo a stresului oxidativ. Physiol Genomics. 2008;34:112-126.

Zhang Q, Pi J, Woods CG şi colab. O perspectivă a biologiei sistemelor asupra răspunsului antioxidant mediat de Nrf2. Toxicol Appl Pharmacol. 2010;244:84-97.

Canada AT, Watkins WD, Nguyen TD. Toxicitatea flavonoidelor pentru enterocitele de cobai. Toxicol Appl Pharmacol. 1989;99:357-361.

Williamson G, Holst B. Valoarea consumului de referinţă alimentar (DRI) pentru polifenoli dietetici: ne îndreptăm în direcţia corectă? Br J Nutr. 2008;99(suppl 3):S55-S58.

Van't Veer P, Kok FJ. Studii umane pentru a fundamenta efectele antioxidanţilor asupra sănătăţii: de ce este necesar? Radic liber Res. 2000;33:S109-S115.

Bakker GC, van Erk MJ, Pellis L, et al.

Un amestec alimentar antiinflamator modulează inflamaţia şi stresul oxidativ şi metabolic la bărbaţii supraponderali: o abordare nutrigenomică. Am J Clin Nutr. 2010;91:1044-1059.

Hasani-Ranibar S, Larijani B, Abdollahi M. 2009. O revizuire sistematică a potenţialelor surse pe bază de plante ale viitoarelor medicamente eficiente în bolile induse de oxidanţi. Ţinte pentru medicamente pentru alergii Inflamm. 2009; 8:2-10.

Specia Opuntia (peră)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) şi Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Opuntia spp. (familia: Cactaceae)

Denumiri uzuale: figură, nopal

p DESCRIERE GENERALĂ

Există aproximativ 260 de specii de Opuntia.1 Aceşti cactusi sunt arbuşti, iar pernițele lor plate, în formă de pară, sunt tulpini sau ramuri, nu frunze, aşa cum presupun mulţi. Unele soiuri de pere închipuşoare formează desişuri înalte de mulţi metri şi la mulţi metri. Florile de fibră variază de la galben la portocaliu şi de la roşu la trandafir. Fructele lor vin în nuanţe de galben prin roşu până la violet. Cele mai multe specii au glohide, denumite uneori spini mici, deşi sunt de fapt peri de frunze cu ghimpe mici.2 Tulpinile, fructele şi florile sunt toate folosite ca medicamente.

p COMPOZIŢIA CHIMĂ

Comparaţiile dintre constituenţii multor specii de pere de figur sunt rare şi nu există nicio indicaţie că o anumită specie este o plantă medicinală mai bună. Tampoanele conţin, de asemenea, un amestec de esteri alifatici cu catenă lungă saturaţi şi nesaturaţi; daidzeină; genisteina; Ş-sitosterol; şi acizii vanilic, ferulic, miristic, palmitic şi stearic.3-6 Fructele de fibră de mâine sunt bogate în carbohidraţi şi conţin pigmenţii indicaxantina şi betanină.7 Florile conţin flavonoide precum quercetina şi izorhamnetin-3 glucozide în cantităţi variate.8

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Părul negru are o istorie lungă de utilizare medicinală. Aztecii foloseau rădăcină de figură cu Geranium spp. (cranesbill) ca febrifug, pentru a atenua herniile şi pentru a calma ficatul iritat.9 Fructele şi seminţele erau folosite pentru a preveni diareea. Popoarele indigene de-a lungul râului Yaqui foloseau lichidul din tampoanele de pere prăjite pentru a ameliora durerea.10 În New Mexico, tampoanele de pere au fost folosite ca cataplasme pentru afecţiuni dureroase, inflamate ale pielii, pentru glandele umflate de la gât şi pentru sânii congestionaţi, violet, la femeile care alăptau. Tampoanele au fost folosite şi ca emolienţi pentru tumori, negi şi calusuri. Tarahumara foloseau tampoanele pentru durerea muşcăturilor şi arsurilor, iar Paipai le foloseau pentru a vindeca rănile purulente. Yaqui şi hispanicii din New Mexico înmoaie tampoanele tăiate cubuleţe în apă şi beau lichid pentru sete şi diabet; de asemenea, folosesc tamponul prăjit pentru a trata infecţiile diabetice. Părul a fost adus din Americi în Africa şi Europa şi au urmat utilizările sale medicinale.11

Astăzi, maurii aplică tampoanele încălzite la umflături ale corpului, bantui din Africa de Sud folosesc pere de fibră pentru o varietate de tumori, iar zimbabweenii folosesc pere de fibră intern ca tratament pentru durerea din artrita gută. În regiunea mediteraneană se folosesc pernutele de pere închipuşoare pentru tratarea ulcerului gastric, iar în medicina populară siciliană se foloseşte o infuzie de flori pentru acţiunea sa diuretică şi relaxantă asupra rinichilor.14

p FARMACOLOGIE

Efect analgezic

Fructele şi tampoanele de figură au avut efecte analgezice semnificative la şoareci.15 Fructele de figură injectate intraperitoneal (400 mg/kg) au avut un efect analgezic comparabil cu cel al aspirinei (70 mg/kg) in vivo.

Efect antiinflamator

Părul a redus semnificativ edemul la labele de şobolan şi a arătat un efect antiinflamator într-un model de şoarece de inflamaţie cronică.16 Componenta activă a fost identificată ca Ş-sitosterol. Un alt studiu a arătat că extractul de fructe de figoră (O. dillenii) injectat intraperitoneal a avut acţiune antiinflamatoare.17 Pretratamentul cu fiur de moară a redus semnificativ edemul în funcţie de doză, iar efectul său maxim a fost similar cu cel al indometacinei.

Efect antiviral

După rapoarte conform cărora o femeie a oprit focarele frecvente recurente de herpes genital prin administrarea a 2 g de fibră pe zi, studiile au investigat efectele antivirale ale plantei.18 În celulele de rinichi de hamster, pera a redus în mod specific replicarea virusului herpes simplex de tip 2 (HSV-2) la 3,5 mg/mL şi a inhibat complet replicarea la 15 mg/mL. Părul a inhibat, de asemenea, alte virusuri herpetice (virusul pseudorabiei, virusul

mamilitei bovine, virusul herpesului ecvin tip 1, precum şi virusul herpesului uman mai asociat celulelor, citomegalovirusul şi virusul varicelo-zoster).

Părul a inhibat replicarea HSV-2 în ţesutul uman infectat al colului uterin şi a inhibat replicarea virusului ARN.18 Testarea a inclus o tulpină de laborator a virusului gripal A, un izolat de virus respirator sinciţial şi tulpini de virus encefalomiocardită (EMC) şi HIV-1. Singurul virus care nu a reuşit să-l inhibe a fost picornavirusul EMC. Cercetătorii au descoperit că smochinul este un agent antiviral promiţător, deoarece combină o amploare de reactivitate in vitro cu un indice ridicat de siguranţă clinică. Cu toate acestea, plăcuţele de pere de figur combinate cu fructe proaspete Capsicum frutescens (cayenne) şi Citrus limon (lămâie) proaspete nu au protejat puii de virusul Newcastle.19

Efect cicatrizant

Atunci când a fost administrat pe cale orală, pernuţa uscată de fibră (O. ficus indica) a inhibat semnificativ leziunile gastrice induse de clorhidrat, de aspirina şi de etanol la şobolani. Extractele de O. ficus indica au prezentat o activitate semnificativă de vindecare a rănilor la şobolani.22

Diuretice şi alte efecte renale

Infuziile de fructe şi flori de O. ficus indica au crescut semnificativ diureza la şobolani, iar infuzia de fructe a avut un efect antiuric.23 Tampoanele de fiur-chip (20 mg/100 g greutate corporală pe zi, timp de 5 săptămâni) au scăzut semnificativ nivelurile de acid uric şi a crescut aportul de apă, în timp ce doar uşor creşterea debitului de urină la şobolani24 sugerează că debitul de urină la şobolani ar putea creşte uşoară24. explica excreţia mai mare de acid uric. Tampoanele O. megacantha (20 mg/kg zilnic timp de 5 săptămâni) au crescut semnificativ debitul urinar de sodiu la şobolanii diabetici şi la şobolani normali, comparativ cu martori. În studiile anterioare, extractul de fiur de moară administrat pe cale orală (20 mg/100 g greutate corporală) a crescut clearance-ul creatininei la şobolanii diabetici şi a crescut concentraţiile plasmatice de creatinine şi uree la toţi şobolanii.24,26.

Efect hipoglicemiant

Studiile la animale au arătat că perna de fibră a avut un efect hipoglicemiant în diabetul indus de streptozotocină la şobolani şi iepuri, deşi un studiu nu a arătat niciun efect dacă celulele Ş pancreatice ale iepurilor au fost complet şterse. nu sa normalizat, nivelurile de glucoză şi insulină la şobolanii diabetici. Prizele combinate cu insulina au avut un efect sinergic. Şobolanii diabetici cărora li sa administrat combinaţia au atins rapid niveluri normale de glucoză, iar la 7 săptămâni au devenit hipoglicemianţi. În acel moment, singurul fiur de mâine era suficient pentru a menţine nivelurile normale de glucoză.28

Efecte hipocolesterolemice

Pectina de fibră a avut un efect hipocolesterolemiant la cobai.30,31 Perele a redus constant nivelurile de colesterol din sânge, a redus colesterolul din lipoproteine cu densitate joasă (LDL) şi a crescut densitatea acestuia.

p APLICAȚII CLINICE

Intoxicatia cu alcool

Extractul de figură de figur administrat cu 5 ore înainte de consumul de alcool a redus simptomele de mahmureală. Se pare că acţionează prin inhibarea producţiei de mediatori inflamatori.32

Diabet (debut la adulţi, non-dependent de insulină)

Există o serie de studii clinice privind efectul pernei de pere în diabetul zaharat non-insulino-dependent (NIDDM).33-39. O meta-analiză preliminară a studiilor clinice privind beneficiul perelui în NIDDM a concluzionat că datele intervenţiei au arătat că scădea nivelurile de glucoză din sânge cu 10 până la 30 mg, care susţineau un efect metabolic real de pere/peră. în diabet.40 Deşi datele de control au fost insuficiente pentru o meta-analiză completă, o reducere semnificativă statistic a glicemiei şi, atunci când a fost urmărită, a nivelurilor de insulină, a fost observată în mod consecvent atunci când s-a administrat fibră la grătar. Amploarea efectului hipoglicemic a variat de la uşoară la moderată, în funcţie de doză. De exemplu, o doză de 300 g de tampon frit a scăzut în mod acut nivelurile de glucoză din sânge cu 30 mg/dL la opt subiecţi, în timp ce 500 g au scăzut nivelurile cu o medie de 45 mg/dL la aceiaşi subiecţi.

Cele mai multe studii au folosit tampoane la grătar. Unul care folosea preparat omogenizat de pere de fibră nu a găsit un efect hipoglicemiant.39 Cu toate acestea, atunci când tamponul a fost măcinat într-un blender obişnuit, mai degrabă decât ultraomogenizat, a avut un efect echivalent cu cel al plăcuţelor la grătar. Doar un efect uşor a fost observat la voluntarii care au luat 30 de capsule pe zi timp de 10 zile - o doză nepractică pentru majoritatea oamenilor.

În contrast, s-a dovedit că s-a dovedit a afecta nivelul de glucoză în mod uşor sau deloc la indivizii normali.34,36,42 În două studii, perna de fibră nu a redus nivelurile de glucoză sau insulină la voluntari sănătoşi. Într-un al treilea studiu, indivizii non-diabetici care au mâncat tampoane de pere prăjite înainte de masă timp de 10 zile au arătat o reducere uşoară, dar semnificativă a nivelului de glucoză a jeun, dar tamponul de pere a avut un efect hipoglicemiant semnificativ la voluntarii aflaţi într-o stare de hiperglicemie indusă41-44. efect.45

Hiperlipidemie

Tampoanele cu pere închipuşoare au scăzut nivelurile de colesterol şi trigliceride şi au îmbunătăţit proporţiile de colesterol într-un studiu mic, necontrolat cu placebo.36 Opt pacienţi sănătoşi, paisprezece pacienţi obezi şi şapte pacienţi cu NIDDM au mâncat 100 g de

tampoane de pere noştri la grătar înainte de masă de trei ori pe zi timp de 10 zile. Fiecare grup a experimentat o reducere semnificativă a nivelului de colesterol total; nivelurile de trigliceride au scăzut semnificativ şi la pacienţii obezi şi diabetici (23% până la 27%). Un studiu pilot de 8 săptămâni a constatat că pulpa de fibră a normalizat grăsimile din sânge, precum şi alţi indicatori ai sindromului metabolic la 24 de bărbaţi hipercolesterolemici.46 Într-un alt studiu de 6 săptămâni pe 68 de femei cu sindrom metabolic, un extract de fiur de moară a îmbunătăţit semnificativ nivelurile de grăsime din sânge.47 La 10 pacienţi cu hipercolesterolemie familială a crescut.

Hiperplazia de prostată

Florile uscate de fiur de mâine au îmbunătăţit simptomatologia subiectivă a hiperplaziei de prostată într-un studiu deschis preliminar.49 Optzeci de pacienţi din două centre au luat două capsule de 250 mg de extract de flori de trei ori pe zi timp de 2 până la 6 luni. Mulţi pacienţi au raportat scăderi ale urgenţei, urinarea de urgenţă şi senzaţia de plinătate a vezicii urinare, dar nu toţi pacienţii au experimentat uşurare.

Pierderea în greutate

Într-un studiu mic, deschis, tampoanele cu pere-de-fibre au redus semnificativ greutatea corporală a subiecţilor obezi şi diabetici şi au arătat o tendinţă spre pierderea în greutate la subiecţii normali. Fiecare grup a arătat o reducere medie a greutăţii de 1,5 kg, menţinând în acelaşi timp dietele obişnuite.

p DOZAJE

Studiile privind utilizarea acestei plante au folosit o varietate de forme de pernuţă de pere. Majoritatea au folosit tampoane la grătar sau la grătar, în timp ce unele studii au folosit suspensii cu suc. Aceste studii au folosit 100 până la 500 g (3 până la 17 oz) de tampoane de trei ori pe zi, luate înainte de masă. Există puţine informaţii despre preparatele uscate, dar aşa cum sa menţionat anterior, astfel de preparate nu au obţinut rezultate în unele încercări mici.

p TOXICOLOGIE

Părul negru a arătat un grad ridicat de siguranţă în studiile efectuate pe şoareci, cai şi oameni.29 Are o istorie lungă de utilizare ca aliment, factor care indică, de asemenea, un nivel ridicat de siguranţă. Cele mai multe reacţii adverse care implică planta sunt rezultatul glohidelor sale (copii mici, aproape invizibili), care pot deveni încorporate în piele.50 Dermatita Sabra este o boală profesională în rândul mânuitorilor de fructe de figur, în care glohidele provoacă o erupţie cutanată larg răspândită asemănătoare cu râia, care în cazuri cronice implică formarea granulomului. Cu toate acestea, în două studii pe animale, perele a crescut semnificativ ureea din sânge şi a creatininei la şobolani şi a crescut ratele de clearance-ul urinar al creatininei numai la şobolanii diabetici. Cu toate acestea, aceiaşi cercetători nu au raportat rezultate similare într-un studiu ulterior şi niciun alt studiu nu a raportat astfel de efecte.26

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu sunt disponibile date la om privind interacţiunile medicamentoase pentru fibră. Toate plantele bogate în carbohidraţi complecşi pot afecta timpul de tranzit şi astfel pot modifica absorbţia practic oricărui medicament.

Multe dintre studiile cu diabet zaharat ale acestei plante au inclus pacienţi care luau agenţi hipoglicemianţi orali (tolbutamidă, gliburidă, clorpropamidă) şi nu au fost raportate interacţiuni adverse.34-36,38,51 Fibre-de-chicot şi insulina au avut un efect sinergic la şobolani, mai întâi normalizând nivelurile de zahăr din sânge şi apoi inducând hipoglicemia asupra subiecţilor şi nu au prickină asupra umană28. fost studiat.

REFERINȚE

Thornber JJ, Bonker F. Clanul Fantastic: Familia Cactus. New York: Macmillan; 1932.

Moore M. Plante medicinale ale deşertului şi canionului de vest. Santa Fe: Museum of New Mexico Press; 1989.

Smestad PB, Steinar LP. Polizaharidele solubile în apă ale Opuntia ficus-indica cv „Burbank's spineless". Fitochimie. 1979;18:569-571.

Munoz EC, Millan AL, Braverman V, et al. Izoflavonele din alimentele mexicane şi din produsele din soia. FASEB J. 2001;15:A286.

Abramovitch RA, Coutts RT, Knaus EE. Identificarea constituenţilor Opuntia fragilis. Planta Med. 1968;16:147-157.

McGarvie D, Parolis H. The mucilage of Opuntia aurantiaca. Carbohidraţi Res. 1981;94:67-71.

Fernandez-Lopez JA, Almela L. Aplicarea cromatografiei lichide de înaltă performanţă la caracterizarea pigmenţilor de betalaină din fructele de figură. J Chromatog A. 2001;913:415-420.

Clark DW, Parfitt BD. Flavonoide de flori din seria Opuntia Opuntiae. Fitochimie. 1980;19:1856-1857.

Dunmire WW, Tierney GD. Plante sălbatice din provincia Pueblo. Santa Fe: Museum of New Mexico Press; 1995:31-34.

Curtin LSM, Moore M, eds. Ierburi vindecătoare din Upper Rio Grande: Medicină tradiţională din sud-vest. Santa Fe: Western Edge Press; 1997:116-120.

Kay MA. Vindecarea cu plante în vestul american şi mexican. Tucson: University of Arizona Press; 1996:201-202.

Dimmitt MA. Genul Opuntia (inclusiv Cylindropuntia, Grusonia şi Corynopuntia). În: Phillips SJ, Comus PW, eds. O istorie naturală a deşertului Sonoran. Tucson: Arizona-Sonoran Desert Museum Press; 2000:209-218.

Hartwell JL. Plante folosite împotriva cancerului. Lawrence, MA: Quarterman Publications; 1982:86.

Galati EM, Tripodo MM, Trovato A, et al. Efectul biologic al Opuntia ficus indica (L.) Mill. (Cactaceae) deşeuri. Nota 1: Activitate diuretică. J Etnofarmacol. 2002;79:17-21.

Choi J, Chung KL, Young CL, et al. Screening privind activităţile biologice ale extractelor din fructe şi tulpină de figură (Opuntia ficus indica var. saboten). J Pharmacogn. 2001;32:330-337: [coreeană].

Park EH, Kahng JH, Lee SH şi colab. Un principiu antiinflamator din cactus. Fitoterapia. 2001;72:288-290.

Loro JF, del Rio I, Perez-Santana L. Studii preliminare ale proprietăţilor analgezice şi antiinflamatorii ale extractului apos de Opuntia dillenii. J Etnofarmacol. 1999;67:213-218.

Ahmad A, Davies J, Randall S, et al. Proprietăţile antivirale ale extractului de Opuntia streptacantha. Antiviral Res. 1996;30:75-80.

Mtambo MM, Mushi EJ, Kinabo LD şi colab. Evaluarea eficacităţii extractelor brute de Capsicum frutescens, Citrus limon şi Opuntia vulgaris împotriva bolii Newcastle la păsările domestice din Tanzania. J Etnofarmacol. 1999;68:55-61.

Lee EB, Hyun JE, Li da W, et al. Efectele Opuntia ficus-indica var. Saboten asupra leziunilor gastrice la şobolani. Arch Pharmacal Res. 2002;25:67-70.

Galati EM, Monforte MT, Tripodo MM, et al. Activitatea antiulceroasă a Opuntia ficus indica (L.) Mill. (Cactaceae): Studiu ultrastructural. J Etnofarmacol. 2001;76:1-9.

Park EH, Chun MJ. Activitatea de vindecare a rănilor a Opuntia ficus indica. Fitoterapia. 2001;72:165-167.

Galate EM, Tripod MM, Trovata A, et al. Efectul biologic al Opuntia ficus indica (L.) Mill. (Cactaceae) deşeuri: Nota I: activitate diuretică. J Etnofarmacol. 2002;79:17-21.

Bwititi P, Zamurawo M, Mabhachi G, et al. Efectele toxice şi hipericemice ale extractului de Opuntia megacantha la şobolani. Phytother Res. 1997;11:389-391.

Bwititi PT, Machakaire T, Nhachi CB, et al. Efectele extractului de frunze de Opuntia megacantha asupra electroliților renali și manipulării fluidelor la șobolanii diabetici cu streptozotocină (STZ). Insuficiență renală. 2001;23:149-158.

Bwititi P, Musabayane CT, Nhachi CF. Efectele Opuntia megacantha asupra glicemiei și funcției renale la șobolanii diabetici cu streptozotocină. J Etnofarmacol. 2000;69:247-252.

Trejo-Gonzalez A, Gabriel-Ortiz G, Puebla-Perez AM, et al. Un extract purificat din pere de figur (Opuntia fuliginosa) controlează diabetul indus experimental la șobolani. J Etnofarmacol. 1996;55:27-33.

Ibanez-Camacho R, Roman-Ramos R. Efectul hipoglicemic al cactusului Opuntia. Arch Invest Med (Mex). 1979;10:223-230.

Ibanez-Camacho R, Meckes-Lozoya M, Mellado-Campos V. Efectul hipoglicemic al Opuntia streptacantha studiat în diferite modele experimentale animale. J Etnofarmacol. 1983;7:175-181.

Fernandez ML, Trejo A, McNamara DJ. Pectina izolată din pere de figur (Opuntia sp.) modifică metabolismul lipoproteinelor cu densitate scăzută la cobai hrăniți cu colesterol. J Nutr. 1990;120:1283-1290.

Fernandez ML, Lin EC, Trejo A, et al. Pectina de fibră (Opuntia sp.) inversează suprimarea receptorilor de lipoproteine cu densitate joasă indusă de o dietă hipercolesterolemică la cobai. J Nutr. 1992;122:2330-2340.

Weise J, McPherson S, Odden MC, et al. Efectul Opuntia ficus asupra simptomelor mahmurelii de alcool. Arch Intern Med. 2004;164:1334-1340.

Frati AC, Jimenez E, Ariza CR. Efectul hipoglicemiant al Opuntia ficus-indica la pacienții cu diabet zaharat nedependenți de insulină. Fitoterapie Res. 1990;4:195-197.

Frati AC, Gordillo BE, Altamirano P, et al. Efectul hipoglicemiant acut al Opuntia streptacantha Lemaire în NIDDM. Îngrijirea diabetului. 1990;13:455-456.

Frati-Munari AC, Gordillo BE, Altamirano P, et al. Efectul hipoglicemiant al Opuntia streptacantha Lemaire în NIDDM. Îngrijirea diabetului. 1988;11:63-66.

Frati-Munari AC, Fernandez-Harp JA, De La Riva H, et al. Efectele nopalului (Opuntia sp.) asupra lipidelor serice, glicemiei și greutății corporale. Arch Invest Med (Mex). 1983;14:117-125: [spaniolă].

Frati-Munari AC, Del Valle-Martinez LM, Ariza-Andraca CR, et al. Efectul hipoglicemiant al diferitelor doze de nopal (Opuntia streptacantha Lemaire) la pacienții cu diabet zaharat de tip II. Arch Invest Med (Mex). 1989;20:197-201: [spaniolă].

Frati-Munari AC, Gil UR, Ariza-Andraca CR, et al. Durata acțiunii hipoglicemiante a Opuntia streptacantha Lem. Arch Invest Med (Mex). 1989;20:297-300.

Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante E, Rodriguez-Barcenas N, et al. Acţiunea hipoglicemiantă a Opuntia streptacantha Lemaire: studiu folosind extracte brute. Arch Invest Med (Mex). 1989;20:321-325: [spaniolă].

Aguilar C, Ramirez C, Castadeda-Andrade I, et al. Opuntia (cactus) şi controlul metabolic în rândul pacienţilor cu diabet zaharat. Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care. 1996;12:14.

Frati-Murnari AC, Vera-Lastra O, Ariza- Andraca CR. Evaluarea capsulelor de nopal în diabetul zaharat. Gac Med Mex. 1992;128:431-436: [spaniolă].

Frati-Munari AC, Yever-Garces A, Islas-Andrade S, et al. Studii privind mecanismul efectului „hipoglicemic" al nopalului (Opuntia sp.). Arch Invest Med (Mex). 1987;18:7-12.

Frati-Munari AC, Quiroz-Lazaro JL, Altamirano-Bustamante P, et al. Efectul diferitelor doze de nopal (Opuntia streptacantha Lemaire) asupra testului de toleranţă la glucoză la indivizi sănătoşi. Arch Invest Med (Mex). 1988;19:143-148.

Frati-Munari AC, Licona-Quesada R, Araiza-Andraca C, et al. Activitatea Opuntia streptacantha la indivizi sănătoşi cu hiperglicemie indusă. Arch Invest Med (Mex). 1990;21:99-102: [spaniolă].

Godard MP, Ewing BA, Ziegler A, et al. Efecte acute de scădere a glicemiei şi siguranţa pe termen lung a suplimentării cu OpunDia la bărbaţi şi femei pre-diabetici. J Etnofarmacol. 2010;130:631-634.

Wolfram RM, Kritz H, Efthimiou Y, et al. Efectul perelui (Opuntia robusta) asupra metabolismului glucozei şi lipidelor la non-diabetici cu hiperlipidemie - un studiu pilot. Weiner Klinische Wochenschrift. 2002;114:19-20.

Linares E, Thimonier C, Degre M. Efectul NeOpuntia asupra parametrilor lipidelor din sânge-factori de risc pentru sindromul metabolic (sindrom X). Avansurile Ther. 2007;24:1115-1125.

Palumbo B, Efthimiou Y, Stamatopoulos J, şi colab. Prizele induce reglarea în creştere a legării LDL hepatice în hipercolesterolemia heterozigotă familială. Nuclear Med Rev. 2003;6:35-39.

Palevitch D, Earon G, Levin I. Tratamentul hipertrofiei benigne de prostată cu Opuntia ficus-indica (L.) Miller. J Herbs Spices Med Plants. 1993;2:45-49.

Whiting DA, Bristow JH. Dermatită şi keratoconjunctivită cauzate de un fibră (Opuntia microdasys). S Afr Med J. 1975;49:1445-1448.

Meckes-Lozyoa M, Roman-Ramos R. Opuntia streptacantha: un coadjutor în tratamentul diabetului zaharat. Am J Chin Med. 1986;14:116-118.

Panax ginseng (ginseng coreean)

Michael T. Murray, ND

Panax ginseng CA Meyer (familia: Araliaceae)

Sinonim: Panax schinseng Nees

Denumiri comune: ginseng coreean, ginseng chinezesc, ginseng asiatic, ginseng oriental

P DESCRIERE GENERALĂ

Ginsengul coreean sau chinezesc este o plantă perenă mică care a crescut inițial sălbatic în pădurile umede din nordul Chinei, Manciuria și Coreea. Ginsengul sălbatic este acum extrem de rar. Cu toate acestea, ginsengul este o plantă cultivată pe scară largă, în special în Coreea, dar și în Rusia, China și Japonia. Pe lângă Panax ginseng CK Meyer, sunt adesea folosite următoarele patru alte specii strâns înrudite:

Panax quinquefolius (ginseng american)

Panax japonicus CA Meyer (ginseng japonez)

Panax pseudoginseng (ginseng himalayan)

Panax trifolium

P ginseng CA Meyer este specia cea mai utilizată și mai pe larg studiată.1,2

Farmacologia sa este punctul central al acestui capitol.

Complet matur, ginsengul coreean este o plantă erbacee cu rădăcină pivotantă, frunze palmate cu cinci lobi și flori alb-verzui într-o umbelă. În primul său an, ginseng poartă doar o singură frunză cu trei foliole. În al doilea an, poartă o singură frunză cu cinci foliole, iar în al treilea an, are două frunze cu cinci foliole. De obicei, începe să înflorească în al patrulea an, în timp ce poartă trei frunze. Rădăcinile plantei cultivate au 3 până la 4 mm în diametru și 10 cm lungime, iar rădăcinile plantelor sălbatice pot atinge 10 cm în diametru și o lungime de 50 până la 60 cm.

Ginseng este adesea procesat în două forme, alb și roșu. Ginsengul alb este rădăcina uscată a cărei piele periferică este frecvent decojită. Ginsengul roșu este rădăcina aburită, care are o culoare asemănătoare caramelului.2

Există multe tipuri și grade de ginseng și extracte de ginseng, care variază în funcție de sursa, vârsta și părțile rădăcinii utilizate, unde a fost cultivată, momentul recoltării și metodele de preparare.1-3 Rădăcinile vechi, sălbatice, bine formate sunt cele mai apreciate, în timp ce rădăcinile plantelor cultivate sunt considerate cel mai scăzut grad. Preparatele de înaltă calitate sunt de obicei sub formă de extracte din rădăcina principală a plantelor cu

vârsta cuprinsă între 4 și 6 ani, care au fost standardizate pentru conținutul de ginsenozide (vezi mai târziu) și raport pentru a asigura un efect farmacologic optim.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Ginsengul conține cel puțin 13 saponine triterpenoide diferite, cunoscute ca ginsenozide, despre care se crede că sunt cei mai importanți constituenți activi. Concentrația obișnuită de ginsenozide este între 2% și 3%. Ginsenozidele au fost desemnate R0, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Re, Rf, 20-gluco-Rf, Rg1 și Rg2. Ginsenozidele provin din următoarele trei agliconi fundamentale:

Acid oleanolic (ginsenozid R0)

20-S-protopanaxadiol (ginsenozide de la Rb1 la Rd)

20-S-protopanaxatriol (ginsenozide Re la Rg2)

După cum se poate observa din Figura 110-1, ginsenozidele diferă în principal în grupele lor de zahăr.

Ginsenozidele Rb1, Rb2, Rc, Re și Rg1 sunt prezente în concentrații semnificative în ginsengul coreean. În schimb, ginsengul american (P. quinquefolius) conține în primul rând

Ara, Arabinose; Glc, glucoză; Rha, rabinoză; Xil, xiloză.

FIGURA 110-1 Ginsenozide de Panax ginseng.

ginsenozide R|,| și Re și nu conține ginsenozide Rf, Rb2 sau, în unele cazuri, Rgi-4. Aceste caracteristici permit detectarea ușoară a speciilor prin cromatografie lichidă de înaltă presiune.

Alte componente ale ginsengului sunt următoarele1,2:

Panacene, un ulei volatil

Steroli liberi și legați de glucozide (de exemplu, Ș-sitosterol și ai acestuia

Ș-glucozidă)

Derivați poliacetilenici Ș-elemenă și panaxinol

8% până la 32% amidon

Polizaharide cu greutate moleculară mică

Pectină

Vitamine (de exemplu, tiamină, riboflavină, B12, acid nicotinic, acid pantotenic, biotină)

0,1% până la 0,2% colină

Minerale (inclusiv germaniu)5

Zaharuri simple (glucoza, fructoza, zaharoza, maltoza, trizaharidele etc.)

Proteine unice (de exemplu, panaxagin, o proteină care posedă activităţi antifungice, antivirale, de inhibare a translaţiei şi ribonuclează)6

Diverse flavonoide

Deşi s-a raportat că ginsengul conţine cantităţi mari de germaniu (adică, 300 ppm), un studiu ulterioar folosind spectrometria de absorbţie atomică fără flacără (limită de detecţie de 1 ppb), combinată cu extracţia cu solvent, a demonstrat că cea mai mare concentraţie de germaniu măsurată în mostrele de ginseng achiziţionate de pe piaţa de la Osaka a fost determinată cu exactitate. medicamente botanice, deoarece concentraţiile raportate variază foarte mult. Aceste niveluri scăzute sugerează că o legătură între farmacologia ginsengului şi conţinutul său de germaniu este puţin probabilă.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Poate cea mai faimoasă plantă medicinală din China, ginsengul a fost folosit în general singur sau în combinaţie cu alte ierburi pentru a restabili calitatea „Yang". De asemenea, a fost folosit ca a

CASETA 110-1 Condiţii pentru care se foloseşte ginsengul în medicina populară

tonic pentru proprietatile sale revitalizante, mai ales dupa o boala indelungata. Condiţiile pentru care ginsengul este utilizat în medicina populară sunt prezentate în Caseta 110-1. A fost folosit ca alterative, anodin, aperitiv, afrodisiac, cardiotonic, carminativ, emetic, estrogenic, expectorant, gonadotrofic, nervin, sedativ, sialogog, stimulant, stomachic şi tranchilizant.1,2 După cum se poate observa din această listă, ginsengul a fost utilizat pentru o gamă largă de proprietăţi nutritive şi medicinale.

p FARMACOLOGIE ŞI INDICAŢII CLINICE

Începând cu anii 1950, la nivel mondial s-au efectuat o mare cantitate de cercetări pentru a determina dacă proprietăţile terapeutice atribuite ginseng-ului aparţin tărâmului legendei sau realităţii. Din păcate, rezultatele inconsecvente (din cauza în mare parte procedurilor diferite de preparare a extractelor, folosirii părţilor neoficiale ale plantei, folosirii de adulteranţi şi lipsei de control al calităţii ginsengului utilizat) au făcut dificilă determinarea adevăratelor proprietăţi ale ginsengului. Cu toate acestea, există suficiente cercetări bune

pentru a indica faptul că ginseng-ul posedă activitate farmacologică în concordanţă cu statutul său aproape legendar, mai ales atunci când sunt utilizate extracte de înaltă calitate, standardizate pentru constituenţi activi.

De-a lungul anilor, s-a raportat că ginsengul are numeroase efecte farmacologice la oameni şi animale de laborator, inclusiv următoarele1,2,7:

Efecte generale de stimulare în timpul stresului

Scăderea sensibilităţii la stres

Creşterea capacităţii mentale şi fizice de muncă

Îmbunătăţirea funcţiei sistemului endocrin

Ameliorarea bolii de radiaţii, a nevrozei experimentale şi a cancerului

Sinteza proteinelor şi reproducerea celulară îmbunătăţite

Control îmbunătăţit al glucozei în diabet

Modularea diverşilor parametri ai sistemului imunitar

Scăderea colesterolului seric

Protejarea ficatului de hepatotoxine

Unele dintre aceste acţiuni sunt discutate mai detaliat în secţiunile următoare.

Activitate adaptogenă şi antistres

Ginseng a fost investigat iniţial pentru calităţile sale adaptogene. Un adaptogen a fost definit în 1957 de către farmacologul rus II Brekhman2 ca o substanţă cu următoarele proprietăţi:

Trebuie să fie inofensiv şi să provoace tulburări minime în funcţiile fiziologice ale unui organism.

Trebuie să aibă o acţiune nespecifică (adică, ar trebui să crească rezistenţa la influenţe adverse printr-o gamă largă de factori fizici, chimici şi biochimici).

Are de obicei o acţiune de normalizare, indiferent de direcţia stării patologice.

Conform tradiţiei şi dovezilor ştiinţifice, ginseng-ul posedă acest tip de acţiune echilibrantă, tonifică, antistres, aşa că termenul adaptogen este destul de potrivit pentru a descrie efectele sale generale.2,7,8.

Din punct de vedere clinic, ginseng-ul poate fi folosit ca tonic general, mai ales la persoanele debilitate şi slabe. Utilizarea în acest mod este în concordanţă cu aplicarea sa istorică. Poate fi folosit şi ca ajutor antistres, deoarece s-a dovedit că îmbunătăţeşte capacitatea de a face faţă diverşilor factori de stres, atât fizici, cât şi psihici.

Ginsengul întârzie răspunsul în faza de alarmă în modelul clasic de stres al lui Selye. Studiile pe animale au constatat că nivelurile de colesterol suprarenale au fost de multe ori mai mari la animalele cărora li s-a administrat ginseng decât la martorii potriviţi, ceea ce indică o toleranţă mai mare la stres şi un răspuns întârziat în faza de alarmă.9-11

Cercetătorii italieni au studiat efectul unui extract standardizat de ginseng, a cărui compoziţie de ginsenozidă a fost determinată cu precizie, asupra funcţiilor suprarenale ale şobolanilor expuşi la frig.10 Extractul de ginseng a contracarat semnificativ scăderea temperaturii corpului fără a afecta nivelul de glucoză din sânge sau de cortizon. La un grup de şobolani adrenalectomizati, extractul de ginseng nu a avut efecte semnificative. Administrarea de hidrocortizon la şobolanii suprarenectomizaţi a determinat, totuşi, menţinerea temperaturii corpului atunci când şobolanii au fost expuşi la frig.

Rezultatele histologice din acest studiu au fost următoarele:

Dovezi de hiperfuncţionare în nucleele supraoptice şi paraventriculare ale hipotalamusului la şobolanii hrăniţi cu extract de ginseng

Creştere remarcabilă a celulelor bazofile corticotrope (producătoare de hormon adrenocorticotrop [ACTH]) în partea distală a glandei pituitare

Hiperplazia zonei fasciculate suprarenale, indicând faptul că hiperfuncţionarea suprarenalei a fost promovată prin administrarea extractului de ginseng

Alţi cercetători au demonstrat că saponinele de ginseng au crescut semnificativ ACTH plasmatic şi corticosteroizi (într-un model cinetic paralel).12,13 Deoarece acest efect ar putea fi blocat de dexametazonă (care acţionează asupra hipotalamusului şi hipofizarului pentru a preveni eliberarea de ACTH), s-a ajuns la concluzia că ginsenozidele acţionează predominant asupra hipotalamusului sau a secreţiei de ACTH către pituitar. Această concluzie a fost confirmată în continuare de studii indirecte. ACTH stimulează mai întâi o creştere a adenozin monofosfatului ciclic (AMPc) în suprarenale şi apoi promovează sinteza corticosteroizilor. S-a demonstrat că administrarea de ginseng creşte AMPc suprarenal la şobolani normali, dar nu şi la şobolanii hipofizectomizaţi.

Aceste investigaţii arată destul de clar că acţiunea antistres a ginsengului este mediată de axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, după cum urmează:

Acţiunea antistres a ginsengului este mult redusă de adrenalectomie.

Ginseng-ul continuă să-şi exercite acţiunea antistres după hipofizectomie numai dacă se administrează ACTH.

Dovezile histologice şi chimice demonstrează o legătură puternică între ginseng şi axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală.

Dexametazona blochează efectele ginsengului.

Această eliberare de ACTH şi substanţe hipofizare asociate (de exemplu, Ş-lipoproteina, endorfinele, encefalinele) cuplată cu efectele lor endorgan este probabil responsabilă pentru multe dintre acţiunile anti-oboseală şi antistres ale ginsengului, deoarece s-a demonstrat că ACTH şi corticosteroizii se leagă direct de ţesutul cerebral pentru a creşte activităţile mentale în timpul stresului. Dintr-o perspectivă clinică, este evident că ginsengul are un efect de echilibrare sau acţiune alterativă asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale prin ajustarea sistemelor metabolice şi funcţionale care guvernează controlul hormonal al homeostaziei. Acest efect ajută la răspunsul organismului la provocarea stresului şi, prin urmare, este indicat atunci când este evidentă perturbarea acestei axe.

Ginseng se poate dovedi deosebit de eficient în restabilirea funcţiei suprarenale normale şi prevenirea atrofiei suprarenale asociate cu administrarea de corticosteroizi. La şobolani, s-a descoperit că ginsengul inhibă atrofia suprarenală şi timică indusă de cortizon.14

Activitate antioboseală (mentală şi fizică).

Unele dintre primele studii ale activităţilor adaptogene ale ginsengului au fost efectuate la sfârşitul anilor 1950 şi începutul anilor 1960 de către Brekhman şi Dardymov7,8 în Uniunea Sovietică şi de către Petkov15-17 în Bulgaria.

Într-unul dintre experimentele lui Brekhman, soldaţii sovietici cărora li sa administrat un extract de ginseng au alergat mai repede într-o cursă de 3 km decât cei cărora li sa administrat un placebo. În altul, operatorii radio testaţi după administrarea extractului de ginseng au transmis textul semnificativ mai rapid şi cu mai puţine greşeli decât cei cărora li sa administrat placebo. Aceste rezultate şi rezultate similare raportate de cercetătorii europeni, care au demonstrat îmbunătăţirea performanţei fizice şi mentale umane după administrarea de extracte de ginseng, i-au determinat pe cercetători să confirme rezultatele în modele experimentale folosind şoareci.2,7,8,15.

În, probabil, cel mai cunoscut dintre aceste experimente, şoarecii au fost supuşi să înoate în apă rece sau să alerge pe o frânghie aparent nesfârşită pentru a determina dacă ginseng ar putea prelungi timpul până la epuizare. Rezultatele au indicat că ginseng-ul poseda activitate antioboseală semnificativă, deoarece s-a observat o creştere clar dependentă de doză a timpului până la epuizare la şoarecii care au primit ginseng.2,8,18-20 Într-un studiu, timpul până la epuizare a fost prelungit cu până la 183% la şoarecii cărora li s-a administrat ginseng cu 30 de minute înainte de exerciţiu, comparativ cu controlul8.

Studiile experimentale pe animale au indicat că o mare parte din acţiunea antioboseală a ginsengului se datorează efectului stimulant al ginsengului asupra sistemului nervos central (SNC). Stresul cuplat cu ingestia de ginseng a indus modificări ale metabolismului energetic în timpul exerciţiilor prelungite.9,16-20.

S-a demonstrat că ginsengul îmbunătăţeşte activitatea locomotorie21, modifică trasările electroencefalografice (EEG),16 îmbunătăţeşte activitatea metabolică în SNC şi afectează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (discutată mai târziu), toate acestea putând fi în mare parte responsabile pentru activitatea antioboseală a ginsengului în performanţa mentală şi

fizică. Activitatea SNC a ginsengului este esenţial diferită de cea a stimulentelor obişnuite. Deşi stimulentele sunt active în majoritatea situaţiilor, ginseng-ul îşi dezvăluie acţiunea stimulatoare doar cu provocarea stresului.22

La nivel fizic, proprietăţile antioboseli ale ginsengului par a fi strâns legate de capacitatea sa de a preveni utilizarea glicogenului în exerciţiul muscular9. Dacă muşchiul care lucrează este disponibil un aport adecvat de oxigen, acizii graşi neesterificaţi sunt substratul energetic preferenţial, economisind astfel utilizarea glicogenului muscular, a glucozei din sânge şi, în consecinţă, a glicogenului hepatic. Cu cât este mai mare capacitatea de a conserva depozitele de carbohidraţi din organism prin mobilizarea şi oxidarea acizilor graşi, cu atât este mai mare timpul până la epuizare. Ginseng îmbunătăţeşte oxidarea acizilor graşi în timpul exerciţiilor prelungite, economisind astfel depozitele de glicogen în muşchi.

Efectele activităţii psihice şi fizice anti-oboseală au fost demonstrate atât în studiile pe animale, cât şi în studiile clinice dublu-orb la oameni. Într-un studiu clinic dublu-orb, asistentele care au trecut de la serviciul de zi la cel de noapte s-au evaluat pentru competenţă, dispoziţie şi bunăstare generală şi au fost evaluate cu un test obiectiv de performanţă psihofizică, număr de celule sanguine şi analiză chimică a sângelui. Grupul căruia i s-a administrat ginseng a demonstrat scoruri mai mari în ceea ce priveşte competenţa, parametrii de dispoziţie şi performanţa psihofizică obiectivă decât cei cărora li s-a administrat un placebo.23

Din punct de vedere clinic, proprietăţile antioboseli ale ginseng-ului pot fi utile ori de câte ori este evidentă oboseala sau lipsa de vigilenţă. În special, pacienţii cu cancer care au fost supuşi chimioterapiei, pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi sportivii s-au dovedit a beneficia de pe urma consumului de ginseng. În ceea ce priveşte BPOC, într-un studiu dublu-orb, 92 de adulţi cu BPOC au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi fie ginseng, fie placebo.24 Testele funcţiei pulmonare, ventilaţia maximă voluntară, presiunea inspiratorie maximă şi consumul maxim de oxigen au fost studiate înainte de tratament şi la fiecare 2 săptămâni pentru studiul de 3 luni. În grupul cu ginseng, dar nu şi în grupul de control, toţi parametrii au fost semnificativ mai mari decât valoarea iniţială şi mai mari decât parametrii din grupul placebo. Creşterile maxime, în comparaţie cu valoarea iniţială, au fost capacitatea vitală forţată 32,5%, volumul expirator forţat1 0 27,0%, ventilaţia maximă voluntară 40,4%, presiunea inspiratorie maximă 47,0% şi consumul maxim de oxigen 37,5%. Nu au fost observate efecte secundare.

Într-un studiu amplu pe 290 de pacienţi cu cancer, subiecţii au fost randomizaţi în mod dublu-orb pentru a primi ginseng american în doze de 750, 1000 sau 2000 mg/zi sau placebo administrat în doze de două ori pe zi timp de 8 săptămâni. De peste două ori mai mulţi pacienţi trataţi cu ginseng au perceput un beneficiu şi au fost mulţumiţi de tratament faţă de cei trataţi cu placebo.25 Într-un alt studiu dublu-orb, 53 de pacienţi cu cancer au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi ginseng (3000 mg/zi) sau placebo timp de 12 săptămâni. Calitatea vieţii a fost evaluată folosind Evaluarea calităţii vieţii a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii-BREF (WHOQOL-BREF) şi Chestionarul general de sănătate-12.26

După 12 săptămâni de terapie, scorul „domeniului psihologic” al WHOQOL-BREF a fost semnificativ îmbunătăţit la pacienţii randomizaţi la ginseng, în comparaţie cu cei randomizaţi la placebo. A existat o tendinţă ca ginseng să îmbunătăţească scorurile din domeniul „sănătate fizică” şi „mediu” ale WHOQOL-BREF, în comparaţie cu placebo. Scorul total al Chestionarului general de sănătate-12 a fost semnificativ îmbunătăţit la pacienţii trataţi cu ginseng decât la cei cu placebo. Aceste rezultate din studiile clinice indică ginseng-ul este benefic în îmbunătăţirea anumitor aspecte ale funcţionării mentale şi fizice la pacienţii cu cancer.

Performanţa cognitivă

S-a demonstrat că extractele standardizate de P ginseng singure sau în combinaţie cu Ginkgo biloba (o formulă numită Gincosan) îmbunătăţesc performanţa cognitivă în studiile clinice şi pe animale.27-36 Într-unul dintre studiile anterioare (un design dublu-orb, încrucişat) la studenţi din Italia, extractul de ginseng singur a fost comparat cu placebo în diferite teste de performanţă. Un efect favorabil al ginseng-ului în raport cu performanţa de bază a fost observat în atenţie (test de anulare), aritmetică mentală, deducţie logică, funcţie senzoriomotorie integrată (timp de reacţie la alegere) şi timpul de reacţie auditivă. Cu toate acestea, superioritatea semnificativă statistic a grupului de ginseng faţă de grupul placebo a fost observată numai pentru aritmetica mentală. A fost interesant de observat că pe parcursul studiului, studenţii care au luat ginseng au raportat o senzaţie mai mare de bunăstare.29 Studiile ulterioare la studenţi de vârstă universitară au arătat rezultate similare, cu o dependenţă clară de doză.

Beneficiile ginseng-ului asupra performanţei cognitive, dispoziţiei şi evaluării calităţii vieţii sunt considerabil mai mari la adulţii de vârstă mijlocie decât la adulţii mai tineri. În mai multe studii privind administrarea de ginseng singur sau în combinaţie cu extract de G. biloba, s-au observat îmbunătăţiri semnificative, nu numai în testele de cunoaştere şi memorie, ci şi în ceea ce priveşte funcţionarea socială şi sănătatea mintală.33-35 Într-un studiu, totuşi, rezultatele s-au atenuat după 4 săptămâni de utilizare, indicând că terapia asociată cu G. biloba poate fi o doză mai eficientă sau necesară pentru a obţine o doză mai eficientă. efect prelungit.35

S-a demonstrat că atât G. biloba cât şi P ginseng modulează aspecte ale performanţei cognitive, inclusiv efectele asupra înregistrărilor EEG. Un experiment dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat echilibrat, a evaluat, la 15 voluntari sănătoşi, efectele dozelor unice de extract de G. biloba (360 mg), a unui extract de ginseng P brevetat (200 mg G115) şi a unui placebo identic asupra potenţialelor evocate auditiv, variaţiei negative contingente şi puterii de repaus în banda , 8 , j 6 9 . a arătat că utilizarea de ginseng a dus la o scurtare semnificativă a latenţei componentei P300 a potenţialului evocat. Atât ginseng-ul, cât şi ginkgo au dus, de asemenea, la reduceri semnificative ale activităţii frontale „ochii închişi” 9 şi j, cu o reducere suplimentară pentru ginseng în banda de undă a. Aceste descoperiri au demonstrat pentru prima dată că P. ginseng poate modula direct activitatea EEG şi că aceste efecte sunt mai pronunţate decât cele care urmează ingerării G. biloba. Studii suplimentare

cu G115 au arătat, de asemenea, capacitatea de a îmbunătăţi funcţia cognitivă la subiecţii normali.37-39

În ceea ce priveşte îmbunătăţirea performanţei cognitive în boala Alzheimer (AD), pare să existe un anumit beneficiu pe baza rezultatelor unui studiu deschis.40 În studiu, pacienţii consecutivi cu AD au fost repartizaţi aleatoriu în grupul de ginseng (n = 58) sau grupul de control (n = 39), iar grupul de ginseng a fost tratat cu ginseng P pentru 4,5 g/zi pulbere (4,5 g/zi/zi) Performanţele cognitive au fost monitorizate folosind Mini-Mental State Examination (MMSE) şi scala de evaluare a bolii Alzheimer (ADAS) pe parcursul a 12 săptămâni de tratament cu ginseng şi timp de 12 săptămâni după întreruperea tratamentului cu ginseng. Scalele MMSE şi ADAS nu au arătat nicio diferenţă iniţială între grupuri. După tratamentul cu ginseng, subscalele cognitive ale ADAS şi scorurile MMSE au început să prezinte îmbunătăţiri şi au continuat până la 12 săptămâni. După întreruperea administrării de ginseng, scorurile îmbunătăţite ADAS şi MMSE au scăzut la nivelurile grupului de control. Aceste rezultate sugerează că ginseng-ul P este eficient din punct de vedere clinic în performanţa cognitivă a pacienţilor cu AD.

Ca ajutor ergogenic

Beneficiile ginseng-ului asupra performanţei atletice nu sunt clare. Rezultatele studiilor ulterioare dublu-orb au fost negative. De exemplu, un studiu, în care 36 de bărbaţi tineri sănătoşi au primit un extract de ginseng standardizat (Ginsana) în doză de 400 mg/zi, a arătat că ginseng-ul nu a avut niciun efect asupra niciunui parametru legat de exerciţiu (de exemplu, concentraţia de acid lactic în sânge, ritmul cardiac şi efortul perceput).41 îmbunătăţirea oricărui parametru.42,43 Totalitatea rezultatelor la acest moment nu oferă suport pentru afirmaţiile conform cărora ginsengul îmbunătăţeşte performanţa atletică. Cu toate acestea, au fost observate şi alte beneficii, cum ar fi capacitatea de a proteja împotriva leziunilor musculare şi inflamaţiei la sportivi, reducerea stresului oxidativ indus de efort, niveluri reduse de creatin kinazei plasmatice după exerciţiu, precum şi îmbunătăţirea performanţei psihomotorii în repaus în timpul unui test de efort gradat.44-47.

Diabet

Ginseng, folosit fie singur, fie în combinaţie cu alte plante botanice, are o utilizare populară îndelungată în tratamentul diabetului. Această activitate hipoglicemiantă a fost confirmată atât în studiile experimentale, cât şi în cele clinice. Într-un studiu dublu-orb în diabetul de tip 2, terapia cu ginseng a redus nivelul de glucoză din sânge, a crescut starea de spirit, a îmbunătăţit performanţa psihofizică şi a scăzut greutatea corporală şi hemoglobina glicozilată.48

Principalii constituenţi responsabili pentru acest efect sunt următorii49-53:

Cinci glicani (polizaharide desemnate panaxani de la A la E)

Adenozină

Un acid carboxilic

O peptidă

O fracţie desemnată DPG-3-2

Raportul dintre ginsenozide pare a fi, de asemenea, un factor important. Într-un studiu uman, raportul protopanaxadiol/protopanaxatriol a fost singurul predictor al faptului că un preparat de ginseng ar exercita sau nu efecte hipoglicemiante.54 Se pare că este important să se utilizeze extracte brute, standardizate, având un raport mai mare protopanaxadiol/protopanaxatriol, cum ar fi cele din extractul de ginseng american, pentru a produce beneficiul dorit.

S-a demonstrat că rădăcina de ginseng american pulbere (P quinquefolius) la o doză de aproximativ 3 g înainte de fiecare masă reduce semnificativ glicemia postprandială la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. S-a stabilit că ginsengul american a funcţionat prin stimularea celulelor Ş pancreatice, cu o creştere ulterioară a secreţiei de insulină. Această substanţă are, de asemenea, proprietăţi antioxidante semnificative şi îmbunătăţeşte funcţia cognitivă. În plus, s-a demonstrat că ginsengul american posedă proprietăţi de protecţie şi regenerare a nervilor. Acest lucru s-ar putea dovedi a fi valoros în diabetul zaharat, în care leziunile nervilor periferici şi autonomi apar atât de des.55-57.

Este interesant de observat că ginseng-ul creşte nivelul de cortizol seric la persoanele nondiabetice, dar reduce nivelul de cortizol seric la pacienţii cu diabet.58 Deoarece cortizolul antagonizează insulina, acesta este probabil un efect benefic. Această acţiune demonstrează din nou efectul de echilibrare nespecific al ginsengului, care este derutant pentru cercetătorii obişnuiţi să investigheze compuşii cu efecte farmacologice consistente.

Într-un studiu de design dublu-orb, randomizat, încrucişat, pe 19 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat, fiecare participant a primit preparatul de ginseng selectat (rădăcină) şi placebo la doza selectată (2 g/masă = 6 g/zi) şi modul de administrare (agent oral preprandial [-40 minute]) timp de 12 săptămâni ca adjuvant al terapiei lor (sau adjuvant al dietei/medicamentului). Deşi nu a existat nicio modificare a punctului final primar, hemoglobină glicozilată, tratamentul cu ginseng a scăzut indicii de glucoză plasmatică cu 75 g de test oral de toleranţă la glucoză (OGTT-PG) cu 8% până la 11% şi indicile de insulină plasmatică a jeun (PI) şi indici OGTT-PG de 75 g cu 33% până la 38% şi a crescut indicele de sensibilitate şi insulină de jeun cu 38% la 387%, OGTT-indicele de sensibilitate la insulină cu 33%, comparativ cu placebo.59

Într-un alt studiu dublu-orb, s-au observat îmbunătăţiri cu suplimentarea cu ginseng american în ceea ce priveşte glicemia şi rezistenţa la insulină la pacienţii cu diabet de tip 2. Mecanismele propuse au inclus efectele asupra eliberării de insulină din celulele Ş pancreatice, eliminarea glucozei stimulată de insulină şi creşterea sensibilităţii la insulină legată de receptorul activat de proliferatorul peroxizomal60.

Pe baza informaţiilor actuale, ginsengul pare util ca terapie adjuvantă în tratamentul diabetului zaharat, atât pentru efectul său anti-hiperglicemic, cât şi pentru capacitatea sa de a scădea indicele aterogen (vezi mai târziu). Deşi rădăcina a primit cea mai mare atenţie, studiile pe animale indică faptul că extractele din boabe de ginseng pot fi chiar mai benefice datorită unei concentraţii mai mari de ginsenozidă Re.58,61.

Efecte asupra reproducerii

Deşi se pretinde că este un „întineritor sexual" şi afrodisiac, studiile umane care susţin această credinţă sunt puţine. În studiile pe animale, totuşi, s-a demonstrat că ginsengul are următoarele efecte62,63:

Promovează creşterea testiculelor şi creşte spermatogeneza la iepuri

Accelerează creşterea ovarului şi îmbunătăţeşte ovulaţia la broaşte

Stimulează depunerea ouălor la găini

Facilitează răspunsul lordotic la femelele de şobolan

Creşte greutatea gonadale atât la şobolani masculi, cât şi la femele

Creşte conţinutul de acid nucleic testicular la şobolani

Creşte activitatea sexuală şi comportamentul de împerechere la şobolanii masculi

Rezultatele acestor studii pe animale par să susţină utilizarea ginseng-ului ca ajutor pentru fertilitate şi virilitate.

În alte studii experimentale pe animale, s-a demonstrat că ginsengul creşte nivelul de testosteron în timp ce reduce greutatea prostatei.64 Această constatare sugerează că ginsengul ar trebui să aibă efecte favorabile în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată; cu toate acestea, nu au fost raportate încă studii clinice.

De asemenea, s-a demonstrat că ginsenozidele se leagă de proteinele receptorilor miometrului uman şi, aparent, exercită acţiune asemănătoare estrogenului asupra epiteliului vaginal. Aceste activităţi sunt suficient de semnificative pentru a preveni modificările vaginale atrofice asociate cu postmenopauză şi alte simptome ale menopauzei.65

Alte indicaţii clinice care implică sistemul reproducător (pe baza utilizării istorice şi a dovezilor experimentale) sunt scăderea numărului de spermatozoizi, atrofia sau hipofuncţia testiculară, alte cauze organice ale infertilităţii masculine, atrofie sau hipofuncţie ovariană, amenoree şi alte cauze organice ale infertilităţii feminine. Trebuie remarcat faptul că mai multe raportări de mastalgie au fost raportate la femeile care luau ginseng.66,67

Cele mai multe dintre studiile clinice ulterioare care au implicat efecte asupra reproducerii s-au concentrat pe efectul ginseng-ului asupra disfuncţiei erectile (DE). Un mecanism

plauzibil implică dovezi că ginsenozidele pot facilita erecţia penisului prin inducerea directă a vasodilataţiei şi relaxării corpului cavernos al penisului, care este mediată de eliberarea şi/sau modificarea eliberării de oxid nitric din celulele endoteliale şi nervii perivasculari.68-70.

Într-un studiu dublu-orb, încrucişat, 45 de pacienţi cu DE diagnosticat clinic au prezentat scoruri medii semnificativ mai mari ale Indicelui Internaţional al Funcţiei Erectile (IIEF) cu ginseng roşu coreean decât cei care au primit placebo. Ca răspuns la întrebarea privind eficacitatea globală, 60% dintre pacienţi au răspuns că ginsengul roşu coreean a îmbunătăţit erecţia.70

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, un extract de ginseng de munte cultivat în ţesut (TMGE) sau placebo a fost administrat la 86 de bărbaţi cu DE. Pe parcursul a 8 săptămâni, un grup a luat 1000 mg de TMGE de două ori pe zi, iar celălalt grup a luat 1000 mg de placebo de două ori pe zi. Efectele TMGE şi ale placebo au fost analizate folosind chestionarul IIEF. Toţi cei 86 de pacienţi au finalizat 8 săptămâni de tratament. Scorurile pe cele cinci domenii ale IIEF după medicaţie au fost semnificativ mai mari decât scorurile de bază în grupul tratat cu TMGE, în timp ce nu s-a observat nicio îmbunătăţire semnificativă în grupul placebo. Funcţia erectilă şi scorurile generale de satisfacţie după medicaţie au fost semnificativ mai mari în grupul TMGE decât în grupul placebo.71

Într-un alt studiu dublu-orb, la 60 de pacienţi care prezentau ED uşoară sau uşoară până la moderată li sa administrat fie ginseng P la o doză de 1000 mg de trei ori pe zi, fie un placebo. Scorul IIEF după tratament a fost semnificativ mai mare în grupul cu ginseng, comparativ cu cel dinainte de tratament. În schimb, nu a existat nicio diferenţă înainte şi după tratament în grupul placebo.72

Menopauza

Ginseng a fost, de asemenea, un tratament popular pentru simptomele menopauzei; cu toate acestea, cercetarea clinică este neconvingătoare. Un studiu dublu-orb pe 384 de femei aflate la menopauză a fost efectuat pentru a compara efectele unui extract standardizat de ginseng cu cele ale unui placebo asupra calităţii vieţii, simptomelor menopauzei şi markerilor fiziologici ai menopauzei (nivelurile de hormon foliculostimulant şi estradiol, grosimea endometrului, indicele de maturitate şi pH-ul vaginal). Deşi extractul de ginseng nu a arătat efecte semnificative statistic asupra parametrilor fiziologici, inclusiv simptome vasomotorii (bufeuri), a fost asociat cu îmbunătăţiri semnificative statistic ale stării de spirit şi ale stării de bine.73

Efecte de proliferare celulară, antioxidante şi antiîmbătrânire

Ginsengul are un dublu efect asupra creşterii celulare: stimulează diviziunea celulară într-un mediu nutriţional adecvat, dar acţionează citostatic în condiţii adverse (aşa cum este descris în secţiunea „Diabet”).73 În plus, ginsengul a dat rezultate impresionante în prelungirea duratei de viaţă a celulelor în cultură.74

Această îmbunătăţire a proliferării şi funcţiei celulare a fost demonstrată într-o varietate de tipuri de celule (epiteliale, hepatice, limfocite, fibroblaste, timice etc.), dar mai ales în celulele nervoase, ceea ce pare a fi rezultatul potenţerii factorului de creştere nervoasă de către ginsenozide.3,75-77.

Din punct de vedere clinic, aceste rezultate indică o potenţială utilizare a ginseng-ului în vindecarea daunelor la aproape toate tipurile de ţesuturi, dar în special a creierului. În studiile pe animale, s-a demonstrat că ginsengul reduce stresul oxidativ, elimină radicalii liberi în mod direct, protejează celulele endoteliale de deteriorare şi creşte enzimele antioxidante celulare precum superoxid dismutaza.78-83 Din nou, aceste efecte demonstrează acţiunea nespecifică a ginsengului. Efectul său asupra îmbunătăţirii funcţiei endoteliale arteriale este deosebit de nou.84

Efecte imunomodulatoare

Că ginsengul posedă activitate imunomodulantă este evidenţiată de capacitatea sa de a îmbunătăţi următoarele funcţii imunitare85-92:

Răspunsul celulelor formatoare de placi de anticorpi

Titrul de anticorpi circulatori împotriva eritrocitelor de oaie

Imunitatea mediată celular

Activitatea celulelor Natural Killer (NK).

Producerea interferonului

Mitogeneza limfocitelor

Funcţiile proliferative şi fagocitare ale sistemului reticuloendotelial

Pe lângă aceste aspecte imunostimulatoare, s-a demonstrat că componentele de ginseng exercită efecte antialergice şi antiinflamatorii în modelele experimentale.93,94.

Din punct de vedere clinic, ingestia pe termen lung de ginseng de către persoanele cu imunodeficienţă uşoară poate reduce riscul de infecţie virală. Utilizarea sa în acest mod este în concordanţă cu utilizarea istorică a ginseng-ului de către persoanele debilitate. Există dovezi clinice de beneficiu în aceste aplicaţii. S-a descoperit că extractele de ginseng P stimulează funcţia NK la indivizi normali şi la pacienţii fie cu sindrom de oboseală cronică, fie cu SIDA.95 S-a demonstrat că ginsengul previne infecţiile virale respiratorii într-un mediu de azil de bătrâni (reducere de 89% a riscului relativ) şi potenţează vaccinările împotriva gripei.96,97.

Trebuie remarcat faptul că dozele mari de ginseng pot fi contraindicate în infecţiile acute. Motivul poate fi inhibarea sa in vitro a transformării limfocitelor (similar cu cortizonul) la concentraţii mari (de exemplu, mai mult de 1 mg/ml), dar nu scăzute. mcg/mL.98 Cel mai mare nivel de inhibiţie, totuşi, a fost observat atunci când ginseng a fost utilizat în

combinaţie cu cortizon. Aceste rezultate sugerează că ginsengul în doze mari poate fi eficient împotriva bolilor inflamatorii mediate de celulele T, fără a produce efecte secundare asemănătoare glucocorticoizilor. De asemenea, sugerează că ar putea fi utilizată o doză mai mică de cortizon dacă ginseng ar fi administrat simultan.

Când foloseşte ginseng, clinicianul trebuie să reţină: (1) că efectul in vitro al ginseng-ului asupra proliferării limfocitelor este bifazic, adică exercită o inhibiţie puternică la concentraţii mari şi o stimulare moderată la concentraţii scăzute; şi (2) că, deşi ginsengul a demonstrat inhibarea semnificativă a proliferării limfocitelor in vitro, acesta nu a fost efectul observat in vivo, în care proliferarea limfocitelor a fost îmbunătăţită.87 Aceste efecte pot fi legate de o creştere dependentă de doză a interferonului indusă de ginseng (care inhibă proliferarea limfocitelor).

Proprietăţi anticancerigene

Consumul regulat de ginseng poate proteja împotriva cancerului. În două studii populaţionale mari, riscul de dezvoltare a cancerului a fost semnificativ mai mic în rândul persoanelor care consumau ginseng în mod regulat. Extractul şi pulberea de ginseng s-au dovedit a fi mai eficiente decât ginseng-ul proaspăt feliat, sucul de ginseng sau ceaiul de ginseng în reducerea riscului de cancer. S-a observat o relaţie statistică, foarte semnificativă, doză-răspuns între aportul de ginseng şi riscul de cancer. Aceste rezultate susţin efectele preventive şi anticanceroase ale ginsengului demonstrate în studiile pe animale şi in vitro.100-102.

Sa demonstrat că administrarea orală pe termen lung de ginseng la şoareci nou-născuţi reduce incidenţa şi, de asemenea, inhibă proliferarea tumorilor induse de diferiţi agenţi cancerigeni chimici, inclusiv 7,12-dimetilbenz[a]antracen, uretan şi aflatoxina B1.45

Efectele anticanceroase ale ginsengului în alte modele experimentale pot fi rezumate după cum urmează102-106:

Ginseng favorizează apoptoza.

Efectul se observă numai în tumorile cu creştere lentă, cum ar fi Ehrlich şi sarcomul 180 tumorii ascitice.

Efectul nu este observat în tumorile cu creştere rapidă, cum ar fi l1210, p388 şi carcinomul Walker.

Nu există nicio relaţie doză-răspuns sau efect cumulativ.

Lipsa unei relaţii doză-răspuns sugerează că efectele anticancer ale ginseng-ului sunt indirecte şi supuse unui mecanism de prag. Astfel, ginseng-ul pare să demonstreze încă o dată efecte nespecifice.

Pe lângă un posibil rol în prevenirea cancerului, unii cercetători investighează extractele de ginseng P ca un posibil adjuvant în tratamentul cancerului.107 Exercând unele acţiuni

directe și indirecte anticancer, ginsengul poate oferi și protecție împotriva deteriorării celulelor normale induse de chimioterapie. Într-un studiu pe animale, sa demonstrat că extractul de ginseng P protejează împotriva nefrotoxicității cu cisplatină.108

Efecte cardiovasculare

Din punct de vedere clinic, ginsengul poate oferi o anumită protecție împotriva bolii aterosclerotice, susținând în continuare utilizarea sa ca tonic general. De asemenea, poate avea un efect de reglare a tensiunii arteriale prin îmbunătățirea disfuncției endoteliale care stau la baza multor cazuri de hipertensiune arterială.109

S-a demonstrat că ginsengul administrat subiecților umani cu hiperlipidemie reduce colesterolul seric total, trigliceridele și nivelurile de acizi grași neesterificati în timp ce crește nivelul seric al colesterolului lipoproteinelor cu densitate mare. Adezivitatea trombocitelor a fost, de asemenea, scăzută.110 Aceste rezultate la oameni au confirmat studiile anterioare pe șobolani hrăniți cu diete bogate în colesterol.111,112 Mecanismul de acțiune pare să fie printr-o degradare accelerată, conversie și excreție a colesterolului și trigliceridelor, în ciuda creșterii lipogenezei și colesterogenezei. De asemenea, s-a demonstrat că ginsengul este eficient în inhibarea agregării trombocitelor și a conversiei fibrinogenului în fibrină.113

Efecte hepatice

Evident, orice substanță adaptogenă trebuie să afecteze ficatul din cauza rolului central al acestui organ în reacțiile metabolice și de detoxifiere. Ginsengul afectează ficatul în mai multe moduri. Poate cea mai importantă este capacitatea sa de a produce o hiperplazie marcată a celulelor Kupffer ale ficatului și a foliculilor din splină și ganglioni limfatici.10 Foliculii hiperplazici prezintă o creștere a numărului și volumului de centri de lumină, demonstrând astfel dovezi morfologice ale creșterii capacității de apărare a gazdei împotriva unei game largi de atacuri externe. Deoarece aceste celule sunt responsabile pentru filtrarea multor toxinele și resturile din circulația portală, creșterea numărului și activității lor ar putea avea efecte profunde.

De asemenea, s-a demonstrat că ginsengul crește biosinteza ARN nuclear, indicând o mai mare sinteză a proteinelor.3,114 S-a demonstrat că ginsengul crește nu numai sinteza ARN nuclear, ci și ARN-ul ribozomal și mesager, cantitatea de reticul endoplasmatic rugos și activitatea ARN polimerazei. Deoarece sinteza proteinelor este adesea redusă la vârstnici, semnificația efectelor descrise asupra îmbunătățirii sintezei proteinelor hepatice ar putea fi extrem de mare. Cu toate acestea, aceste rezultate nu au fost încă confirmate de studii clinice.

De asemenea, s-a demonstrat că ginsengul inversează ficatul gras indus de dietă la animale și că posedă o acțiune antihepatotoxică semnificativă.117 Indicațiile clinice ale acestor acțiuni hepatice ale ginsengului sunt destul de largi și susțin proprietățile sale generale tonice/adaptogene.

Efecte de protecţie împotriva radiaţiilor

S-a demonstrat că ginsengul oferă o anumită protecţie împotriva radiaţiilor dăunătoare, atât in vivo, cât şi in vitro, şi că grăbeşte recuperarea după boala de radiaţii.118,119 În prezenţa contaminării din ce în ce mai mari cu radiaţiile mediului, ginsengul poate fi un profilactic adecvat împotriva expunerii la radiaţii.

p TOXICOLOGIE

Problema controlului calităţii face toxicologia dificil de abordat. Acest lucru este exemplificat de un articol din 1979 din Jurnalul Asociaţiei Medicale Americane intitulat „Sindromul abuzului de ginseng".120 În acest articol, au fost raportate o serie de efecte secundare ale preparatelor comerciale de ginseng, inclusiv următoarele:

Hipertensiune arterială

Euforie

Nervozitate

Insomnie

Erupţii cutanate

Diaree de dimineaţă

Având în vedere variaţia extremă a calităţii ginseng-ului pe piaţa americană şi utilizarea atât a părţilor neoficiale ale plantei, cât şi a adulteranţilor, nu este surprinzător că au fost observate efecte secundare. Niciunul dintre preparatele comerciale utilizate în studiu nu a fost supus unei analize controlate. În plus, speciile de ginseng utilizate au inclus P ginseng, Panax quinquefolius, Eleutherococcus senticosus şi Rumex hymenosepalus într-o varietate de forme diferite - rădăcini, capsule, tablete, ceaiuri, extracte, ţigări, gumă de mestecat şi bomboane. Este practic imposibil să tragem concluzii ferme din datele prezentate în articolul JAMA. Cuvintele finale ale autorului par totuşi sensibile şi adecvate:

Un avertisment important este că aceste efecte GAS [sindromul abuzului de ginseng] nu sunt nici uniform negative, nici previzibile în mod uniform. Cu toate acestea, ingerarea pe termen lung a unor cantităţi mari de ginseng ar trebui evitată, deoarece chiar şi un panaceu poate cauza probleme dacă este abuzat.

Studiile efectuate pe extracte standardizate de ginseng au demonstrat absenţa efectelor secundare şi a efectelor mutagene sau teratogene.121-123 Aceste studii diferă semnificativ de studiul raportat în JAMA, prin aceea că au fost utilizate extracte de înaltă calitate. O analiză amplă a siguranţei P ginseng a concluzionat: „Datele din studiile clinice sugerează că incidenţa evenimentelor adverse cu monopreparatele de ginseng este similară cu cea cu placebo."120

p DOZAJE

Doza de ginseng este invers proporţională cu conţinutul de ginsenozidă; adică dacă un extract sau un preparat de ginseng conţine concentraţii mari de ginsenozide (şi probabil alte componente active), este suficientă o doză mai mică. Doza standard pentru ginseng este în intervalul de 4,5 până la 6 g/zi.

În prezent, există aproape o lipsă totală de control al calităţii produselor cu ginseng comercializate în Statele Unite. Cercetări independente şi studii publicate au documentat în mod clar o variaţie uriaşă a conţinutului de ginsenozid al preparatelor comerciale. Multe produse de pe piaţă conţin doar urme de ginsenozide, iar unele formulări nu conţin deloc ginseng. Această situaţie a dus la mai multe probleme, variind de la reacţii de toxicitate (discutate mai târziu) până la lipsa efectului medicinal. Nerespectarea larg răspândită pentru controlul calităţii în industria alimentară sănătoasă a făcut mult pentru a păta reputaţia ginseng-ului, precum şi a altor substanţe botanice importante.

Recomandăm utilizarea preparatelor standardizate de ginseng pentru a asigura un conţinut suficient de ginsenozidă, rezultate terapeutice consistente şi un risc redus de toxicitate. Produsele ar trebui să fie standardizate în conţinutul lor de ginsenozidă. Doza tipică (luată de una până la trei ori pe zi) pentru efectele tonice generale trebuie să conţină un conţinut de saponină de cel puţin 5 mg de ginsenozide cu un raport Rb1/Rg1 de 2:1. De exemplu, pentru o pudră de rădăcină de ginseng de înaltă calitate, care conţine 5% ginsenozide, doza ar fi de 100 mg.123

Deoarece răspunsul fiecărui individ la ginseng este unic, pacientul trebuie monitorizat pentru semne de posibilă toxicitate cu ginseng (vezi mai târziu). Cel mai bine este să începeţi cu o doză mai mică şi să o creşteţi treptat. Abordarea rusă pentru administrarea pe termen lung este de a folosi ginseng în mod ciclic pentru o perioadă de 15 până la 20 de zile, urmată de un interval de 2 săptămâni fără ginseng.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Utilizarea preparatelor de ginseng poate creşte eficacitatea insulinei şi a medicamentelor care scad nivelul zahărului din sânge, cum ar fi gliburida (diabeta, micronaza). Este important să discutăm despre monitorizarea adecvată a nivelului de zahăr din sânge cu pacienţii care au diabet înainte de a prescrie ginseng. P. ginseng poate potenţa inhibitorul de monoaminooxidază fenelzina (Nardil) pentru a produce simptome asemănătoare maniacalei.123

Ginseng poate reduce eficacitatea Coumadin (warfarina). Într-un studiu dublu-orb conceput pentru a evalua interacţiunile dintre ginseng american şi Coumadin (warfarină), douăzeci de voluntari sănătoşi au primit warfarină timp de 3 zile în săptămânile 1 şi 4.124 Începând cu săptămâna 2, pacienţii au fost desemnaţi să primească fie ginseng american, fie placebo. Raportul internaţional de vârf normalizat a scăzut semnificativ statistic după 2 săptămâni de administrare de ginseng în comparaţie cu placebo, diferenţa dintre ginseng şi placebo fiind zero. Raportul internaţional normalizat aria sub curbă, nivelul maxim de warfarină în plasmă şi aria warfarinei sub curbă au fost, de asemenea, reduse semnificativ statistic în

grupul cu ginseng, comparativ cu grupul placebo. Aceste rezultate indică un potenţial ca ginseng să reducă eficacitatea warfarinei; cu toate acestea, într-un studiu la pacienţii cu AVC, nu a fost observată nicio interacţiune.125 Până când această interacţiune nu este clarificată în continuare, ginseng-ul trebuie utilizat numai cu monitorizare atentă, dacă este cazul, la pacienţii trataţi cu Coumadin.

REFERINȚE

Leung AY, Foster S. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi cosmetice. New York: John Wiley; 1996:277-281.

Shibata S, Tanaka O, Shoji J, et al. În: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. Cercetare economică şi medicinală a plantelor. Vol. 1. Londra: Academic Press; 1985:217-284.

Dong TT, Cui XM, Song ZH şi colab. Evaluarea chimică a rădăcinilor Panax notoginseng în China: variaţii regionale şi sezoniere ale constituenţilor săi activi. J Agric Food Chim. 2003;51:4617-4623.

Assinewe VA, Baum BR, Gagnon D, et al. Fitochimia populaţiilor sălbatice de Panax quinquefolius L. (ginseng nord-american). J Agric Food Chim. 2003;51:4549-4553.

Mino Y, Oto N, Sakao S, et al. Determinarea germaniului în plante medicinale prin spectrometrie de absorbţie atomică cu atomizare electrotermală. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1980;28:2687-2691.

Ng TB, Wang H. Panaxagin, o nouă proteină din ginseng chinezesc, posedă activităţi antifungice, antivirale, de inhibare a translaţiei şi ribonuclează. Life Sci. 2001;68:739-749.

Brekhman II, Dardymov IV. Substanţe noi de origine vegetală care cresc rezistenţa nespecifică. Annu Rev Pharmacol. 1969;9:419-430.

Brekhman II, Dardymov IV. Investigarea farmacologică a glicozidelor din ginseng şi Eleutherococcus. Lloydia. 1969;32:46-51.

Avakian Jr EV, Evonuk E. Efectul extractului de ginseng Panax asupra glicogenului tisular şi epuizării colesterolului suprarenal în timpul exerciţiilor prelungite. Planta Med. 1979;36:43-48.

Bombardelli E, Cristoni A, Lietti A. Efectul tratamentului cu saponine de ginseng acute şi cronice (Panax) asupra funcţiei suprarenale; biochimice şi farmacologice. În: Proceedings of

the 3rd International Ginseng Symposium. Seul: Institutul coreean de cercetare în ginseng; 1980:9-16.

Fulder SJ. Ginseng şi controlul hipotalamo-hipofizar al stresului. Am J Chin Med. 1981;9:112-118.

Hiai S, Yokoyama H, Oura H. Caracteristici ale secreţiei de corticosteron induse de saponină de ginseng. Endocrinol Jpn. 1979;26:737-740.

Hiai S, Yokoyama H, Oura H, et al. Evaluarea activităţilor de inducere a secreţiei de corticosteron ale ginsenozidelor şi ale prosapogeninelor şi sapogeninelor acestora. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1983;31:168-174.

Tanizawa H, Numano H, Odani T, et al. Studiul saponinei din Panax ginseng CA Meyer. I. Efect inhibitor asupra atrofiei suprarenale, atrofiei timusului şi scăderii concentraţiei serice de K+ indusă de acetatul de cortizon la şobolanii suprarenalectomizaţi unilateral. Yakugaku Zasshi. 1981;101:169-173: [Japoneză].

Petkov W. Farmacologia medicamentului Panax ginseng. Arzneimittelforschung. 1959;9:305-311: [germană].

Petkov W. Despre mecanismul de acţiune al Panax ginseng CA Mey: despre problema unei farmacologii a reactivității.2. Arzneimittelforschung.

1961;11:288-295:418-422: [germană].

Petkov V. Efectul ginseng-ului asupra monoaminelor biogene ale creierului şi asupra sistemului 3'-5'-AMP. Experimente la şobolani. Arzneimittelforschung. 1978;28: 388-393: [germană].

Saito H, Yoshida Y, Takagi K. Efectul rădăcinii de ginseng Panax asupra exerciţiului exhaustiv la şoareci. Jpn J Pharmacol. 1974;24:119-127.

Kaku T, Miyata T, Uruno T, et al. Studii chimico-farmacologice asupra saponinelor din Panax ginseng CA Meyer. II. Partea farmacologică. Arzneimittelforschung. 1975;25:539-547.

Sterner W, Kirchdorfer AM. Teste comparative de sarcină de lucru pe şoareci cu extract de ginseng standardizat şi un preparat farmaceutic care conţine ginseng. Z Gerontol. 1970;3:307-312.

Cicero AF, Bandieri E, Arletti R. Influenţa Panax notoginseng administrată oral asupra comportamentului spontan la şobolan. J Etnofarmacol. 2000;73:387-391.

Samira MM, Attia MA, Allam M, et al. Efectul extractului standardizat de ginseng G115 asupra metabolismului şi activităţii electrice a creierului iepurelui. J Int Med Res. 1985;13:342-348.

Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Efectul ginseng-ului asupra performanţei asistentelor la serviciul de noapte. Comp Med East West. 1982;6:277-282.

Gross D, Shenkman Z, Bleiberg B şi colab. Ginseng îmbunătăţeşte funcţiile pulmonare şi capacitatea de efort la pacienţii cu BPOC. Monaldi Arch Chest Dis. 2002;57:242-246.

Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Studiu pilot de Panax quinquefolius (ginseng american) pentru a îmbunătăți oboseala legată de cancer: o evaluare randomizată, dublu-orb, de determinare a dozei: studiu NCCTG N03CA. Suport Care Cancer. 2010;18:179-187.

Kim JH, Park CY, Lee SJ. Efectele ginsengului solar asupra calităţii subiective a vieţii la pacienţii cu cancer: un studiu pilot dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Pharm Ther. 2006;31:331-334.

Petkov VD, Belcheva S, Petkov VV. Efectele comportamentale ale Ginkgo biloba L., Panax ginseng CA Mey. şi Gincosan. Am J Chin Med. 2003;31:841-855.

Petkov VD, Kehayov R, Belcheva S, et al. Efectele de memorie ale extractelor standardizate de Panax ginseng (G115), Ginkgo biloba (GK 501) şi combinaţia lor Gincosan (PHL-00701). Planta Med. 1993;59:106-114.

D'Angelo L, Grimaldi R, Caravaggi M,

et al. Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectul unui extract de ginseng standardizat asupra performanţei psihomotorii la voluntari sănătoşi. J Etnofarmacol. 1986;16:15-22.

Scholey AB, Kennedy DO. Efecte cognitive acute, dependente de doză ale Ginkgo biloba, Panax ginseng şi combinaţia lor la voluntari tineri sănătoşi: interacţiuni diferenţiate cu cererea cognitivă. Hum Psihofarmacol. 2002;17:35-44.

Kennedy DO, Scholeya AB, Wesnes KA. Modificări dependente de doză în performanţa cognitivă şi starea de spirit în urma administrării acute de ginseng la voluntari tineri sănătoşi. Nutr Neurosci. 2001;4:295-310.

Cardinalul BJ, Engels HJ. Ginsengul nu îmbunătăţeşte bunăstarea psihologică la adulţii tineri şi sănătoşi: rezultatele unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. J Am Dieta Asoc. 2001;101:655-660.

Coleman CI, Hebert JH, Reddy P. Efectele ginsengului Panax asupra calităţii vieţii. J Clin Pharm Ther. 2003;28:5-15.

Ellis JM, Reddy P. Efectele ginsengului Panax asupra calităţii vieţii. Ann Pharmacother. 2002;36:375-379.

Wesnes KA, Ward T, McGinty A, et al. Efectele de îmbunătăţire a memoriei ale unei combinaţii de Ginkgo biloba/Panax ginseng la voluntari sănătoşi de vârstă mijlocie. Psihofarmacologie (Berl). 2000;152:353-361.

Kennedy DO, Scholey AB. Ginseng: potenţial de îmbunătăţire a performanţei cognitive şi a dispoziţiei. Pharmacol Biochem Behav. 2003;75:687-700.

Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO. Panax ginseng (G115) îmbunătăţeşte aspectele performanţei memoriei de lucru şi evaluările subiective ale calmului la adulţii tineri sănătoşi. Hum Psihofarmacol. 2010;25:462-471.

Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Efectele ginsengului Panax, consumat cu şi fără glucoză, asupra nivelului de glucoză din sânge şi asupra performanţei cognitive în timpul sarcinilor susţinute „solicitante din punct de vedere mental". J Psihofarmacol. 2006;20:771-781.

Reay JL, Kennedy DO, Scholey AB. Dozele unice de Panax ginseng (G115) reduc nivelul de glucoză din sânge şi îmbunătăţesc performanţa cognitivă în timpul activităţii mentale susţinute. J Psihofarmacol. 2005;19:357-365.

Lee ST, Chu K, Sim JY şi colab. Panax ginseng îmbunătăţeşte performanţa cognitivă în boala Alzheimer. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008;22:222-226.

Engels HJ, Wirth JC. Fără efecte ergogenice ale ginsengului (Panax ginseng CA Meyer) în timpul exerciţiului aerobic maxim gradat. J Am Dieta Asoc. 1997;97:1110-1115.

Engels HJ, Fahlman MM, Wirth JC. Efectele ginsengului asupra IgA secretoare, performanţei şi recuperării după exerciţii de interval. Med Sci Sports Exercice. 2003;35:690-696.

Engels HJ, Kolokouri I, Cieslak 2nd TJ, et al. Efectele suplimentelor cu ginseng asupra performanţei la exerciţii supramaximale şi a recuperării pe termen scurt. J Forţă Cond. Rez. 2001;15:290-295.

Cabral de Oliveira AC, Perez AC, Merino

et al. Efectele protectoare ale Panax ginseng asupra leziunilor musculare şi inflamaţiei după exerciţiul excentric. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2001;130:369-377.

Ziemba AW, Chmura J, Kaciuba-Uscilko

et al. Tratamentul cu ginseng îmbunătăţeşte performanţa psihomotorie în repaus şi în timpul exerciţiilor graduale la sportivii tineri. Int J Sport Nutr. 1999;9:371-377.

Kim SH, Park KS, Chang MJ şi colab. Efectele extractului de ginseng Panax asupra stresului oxidativ indus de efort. J Sports Med Phys Fitness. 2005;45: 178-182.

Hsu CC, Ho MC, Lin LC şi colab. Suplimentarea cu ginseng american atenuează nivelul creatinkinazei indus de exerciţiile fizice submaximale la oameni. World J Gastroenterol. 2005;11:5327-5331.

Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Terapia cu ginseng la pacientii diabetici non-insulino-dependenti. Îngrijirea diabetului. 1995;18:1373-1375.

Ng TB, Yeung HW. Constituenţii hipoglicemici ai Panax ginseng. Gen Pharmacol. 1985;16:549-552.

Waki I, Kyo H, Yasuda M şi colab. Efectele unei componente hipoglicemiante a radixului de ginseng asupra biosintezei insulinei la animalele normale şi diabetice. J Pharmacobiodyn. 1982;5:547-554.

Konno C, Sugiyama K, Kano M şi colab. Izolarea şi activitatea hipoglicemiante a panaxanilor A, B, C, D şi E, glicanii rădăcinilor de ginseng Panax. Planta Med. 1984;50:434-436.

Kimura M, Waki I, Tanaka O, et al. Studii farmacologice secvenţiale pentru fracţionarea componentelor cu activitate hipoglicemiantă la şoareci diabetici alloxan din radix de ginseng. J Pharmacobio- dyn. 1981;4:402-409.

Kimura M, Waki I, Chujo T şi colab. Efectele componentelor hipoglicemice din ginseng radix asupra nivelului de insulină din sânge la şoarecii diabetici alloxan şi asupra eliberării de insulină din pancreasul de şobolan perfuzat. J Farmaco- biodyn. 1981;4:410-417.

Sievenpiper JL, Arnason JT, Leiter LA, et al. Scăderea, nulitatea şi creşterea efectelor a opt tipuri populare de ginseng asupra indicilor glicemici acute postprandiali la oamenii sănătoşi: rolul ginsenozidelor. J Am Coll Nutr. 2004;23:248-258.

Vuksan V, Sievenpiper J, Koo VY, et al. Ginsengul american (Panax quinquefolius L) reduce glicemia postprandială la subiecţii nediabetici cu diabet zaharat de tip 2. Arch Intern Med. 2000;160:1009-1013.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, et al. Reduceri similare ale glicemiei postprandiale cu creşterea dozei şi a timpului de administrare de ginseng american în diabetul de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1221-1226.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Principii şi recomandări de nutriţie în diabet. Îngrijirea diabetului. 2004;27(Suppl 1):S36-S46.

Dey L, Xie JT, Wang A şi colab. Efectele anti-hiperglicemiante ale ginsengului: comparaţie între rădăcină şi boabe. Fitomedicina. 2003;10:600-605.

Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL şi colab. Ginsengul roşu coreean (Panax ginseng) îmbunătăţeşte reglarea glucozei şi a insulinei în diabetul de tip 2 bine controlat: rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea şi siguranţa. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18:46-56.

Ma SW, Benzie IF, Chu TT şi colab. Efectul suplimentării cu Panax ginseng asupra biomarkerilor toleranţei la glucoză, statusului antioxidant şi stresului oxidativ la subiecţii cu diabet de tip 2: rezultatele unui studiu de intervenţie umană controlat cu placebo. Diabet Obes Metab. 2008;10:1125-1127.

Attele AS, Zhou YP, Xie JT, et al. Efectele antidiabetice ale extractului de boabe de ginseng Panax şi identificarea unei componente eficiente. Diabet. 2002;51:1851-1858.

Nocerino E, Amato M, Izzo AA. Proprietăţile afrodisiace şi adaptogene ale ginsengului. Fitoterapia. 2000;71(Supliment 1):S1-S5.

Kim C, Choi H, Kim CC şi colab. Influenţa ginseng-ului asupra comportamentului de împerechere al şobolanilor masculi. Am J Chin Med. 1976;4:163-168.

Fahim MS, Fahim Z, Harman JM şi colab. Efectul Panax ginseng asupra nivelului de testosteron şi a prostatei la şobolani masculi. Arch Androl. 1982;8:261-263.

Punnonen R, Lukola A. Efectul asemănător estrogenului al ginsengului. BMJ. 1980;281:1110.

Yonezawa M. Restaurarea leziunii radiaţiilor prin injectare intraperitoneală a extractului de ginseng la şoareci. J Radiat Res (Tokio). 1976;17:111-113.

Palmer BV, Montgomery AC, Monteiro JC. Gin Seng şi mastalgie. BMJ. 1978;1:1284.

Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, comportament sexual şi oxid nitric. Ann NY Acad Sci. 2002;962:372-377.

Price A, Gazewood J. Ginseng roşu coreean eficient pentru tratamentul disfuncţiei erectile. J Fam Pract. 2003;52:20-21.

Hong B, Ji YH, Hong JH şi colab. Un studiu încrucişat dublu-orb care evaluează eficacitatea ginsengului roşu coreean la pacienţii cu disfuncţie erectilă: un raport preliminar. J Urol. 2002;168:2070-2073.

Kim TH, Jeon SH, Hahn EJ şi colab. Efectele extractului de ginseng de munte cultivat în ţesut (Panax ginseng CA Meyer) asupra pacienţilor de sex masculin cu disfuncţie erectilă. Asiatic J Androl. 2009;11:356-361.

De Andrade E, de Mesquita AA,

Claro Jde A, şi colab. Studiul eficacităţii ginsengului roşu coreean în tratamentul disfuncţiei erectile. Asiatic J Androl. 2007;9:241-244.

Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, et al. Efectele unui extract de ginseng standardizat asupra calităţii vieţii şi a parametrilor fiziologici la femeile simptomatice în postmenopauză: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Grupul Suedez de Medicină Alternativă. Int J Clin Pharmacol Res. 1999;19:89-99.

Fulder SJ. Creşterea fibroblastelor umane de cultură tratate cu hidrocortizon şi extracte din planta medicinală Panax ginseng. Exp Gerontol. 1977;12:125-131.

Yamamoto M, Masaka M, Yamada K,

et al. Efectul stimulator al ginsenozidelor asupra sintezei ADN-ului, proteinelor şi lipidelor în măduva osoasă şi participarea nucleotidelor ciclice. Arzneimittelforschung. 1978;28:2238-2241.

Radad K, Gille G, Moldzio R, et al. Efectele ginsenozidelor Rb1 şi Rg1 asupra supravieţuirii şi creşterii neuritice a celulelor dopaminergice mezencefalice afectate de MPP+. J Transm. Neural. 2004;111:37-45.

Mizumaki Y, Kurimoto M, Hirashima Y, et al. Fracţia lipofilă a ginsengului Panax induce diferenţierea neuronală a celulelor PC12 şi promovează supravieţuirea neuronală a neuronilor corticali de şobolan prin modul dependent de protein kinaza C. Brain Res. 2002;950:254-260.

Fu Y, Ji LL. Consumul cronic de ginseng atenuează stresul oxidativ asociat vârstei la şobolani. J Nutr. 2003;133:3603-3609.

Liu ZQ, Luo XY, Sun YX şi colab. Pot ginsenozidele să protejeze eritrocitele umane împotriva hemolizei induse de radicali liberi? Biochim Biophys Acta. 2002;1572: 58-66.

Siddique MS, Eddeb F, Mantle D şi colab. Extractele de Ginkgo biloba şi Panax ginseng protejează proteinele creierului de daunele oxidative induse de radicalii liberi

in vitro. Acta Neurochir Suppl. 2000;76:87-90.

Kim YK, Guo Q, Packer L. Activitatea de captare a radicalilor liberi a extractelor apoase de ginseng roşu. Toxicologie. 2002;172:149-156.

Kwan CY, Kwan TK. Efectele saponinelor Panax notoginseng asupra celulelor endoteliale vasculare in vitro. Acta Pharmacol Sin. 2000;21:1101-1105.

Kim SH, Park KS. Efectele extractului de ginseng Panax asupra metabolismului lipidelor la om. Pharmacol Res. 2003;48:511-513.

Jovanovski E, Jenkins A, Dias AG, et al. Efectele ginsengului roşu coreean (Panax ginseng CA Mayer) şi ale ginsenozidelor şi polizaharidelor sale izolate asupra rigidităţii arteriale la indivizii sănătoşi. Sunt J hipertens. 2010;23:469-472.

Jie YH, Cammisuli S, Baggiolini M. Efectele imunomodulatoare ale Panax ginseng CA Meyer la şoarece. Acţiunile agenţilor. 1984;15:386-391.

Gupta S, Agarwal SS, Epstein LB, et al. Panax. Un nou producător de mitogen şi interferon. Clin Res. 1980;28:504A.

Singh VK, Agarwal SS, Gupta BM. Activitatea imunomodulatoare a extractului de ginseng Panax. Planta Med. 1984;50: 462-465.

Shin JY, Song JY, Yun YS şi colab. Efectele imunostimulatoare ale extractului de polizaharide acide din Panax ginseng asupra funcţiei macrofagelor. Imunofarmacol Imunotoxicol. 2002;24:

469-482.

Assinewe VA, Amason JT, Aubry A, et al. Polizaharidele extractibile ale rădăcinii de Panax quinquefolius L. (ginseng nord-american) stimulează producţia de TNFalfa de către macrofagele alveolare. Fitomedicina. 2002;9:398-404.

Lim DS, Bae KG, Jung IS şi colab. Efectul antisepticem al polizaharidei din Panax ginseng prin activarea macrofagelor. J Infectează. 2002;45:32-38.

Cho JY, Kim AR, Yoo ES şi colab. Ginsenozidele din Panax ginseng reglează diferenţial proliferarea limfocitelor. Planta Med. 2002;68:497-500.

Lim TS, Na K, Choi EM, et al. Activităţi imunomodulante ale polizaharidelor izolate din Panax ginseng. J Med Food. 2004;7:1-6.

Park EK, Choo MK, Han MJ şi colab. Ginsenoside Rh1 posedă activităţi antialergice şi antiinflamatorii. Int Arch Allergy Immunol. 2004;133:113-120.

Choo MK, Park EK, Han MJ şi colab. Activitatea antialergică a ginsengului şi a ginsenozidelor sale. Planta Med. 2003;69:518-522.

Vezi DM, Broumand N, Sahl L, et al.

Efectele in vitro ale echinaceei şi ginseng-ului asupra citotoxicităţii celulare dependente de anticorpi şi natural killer la subiecţii sănătoşi şi la pacienţii cu sindrom de oboseală cronică sau cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Imunofarmacol. 1997;35:229-235.

McElhaney JE, Gravenstein S, Cole SK, et al. Un studiu controlat cu placebo al unui extract brevetat de ginseng nord-american (CVT-E002) pentru a preveni bolile respiratorii acute la adulţii în vârstă instituţionalizaţi. J Am Geriatr Soc. 2004;52:13-19.

Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M, et al. Eficacitatea şi siguranţa extractului standardizat de ginseng G115 pentru potenţarea vaccinării împotriva sindromului gripal şi protecţie împotriva răcelii comune. Drugs Exp Clin Res. 1996;22:65-72.

Chong SK, Brown HA, Rimmer E, et al.

Efectul in vitro al Panax ginseng asupra transformării limfocitelor induse de fitohemaglutinină. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1984;73:216-220.

Yeung HW, Cheung K, Leung KN. Imunofarmacologia medicinei chineze. 1. Imunosupresia indusă de ginseng la şoarecii infectaţi cu virus. Am J Chin Med. 1982;10:44-54.

Yun TK, Choi SY. Prevenirea cancerului non-specific al ginsengului: un studiu prospectiv în Coreea. Int J Epidemiol. 1998;27:359-364.

Yun TK. Panax ginseng - un preventiv non-organic al cancerului? Lancet Oncol. 2001;2:49-55.

Shin HR, Kim JY, Yun TK şi colab. Potenţialul de prevenire a cancerului al ginsengului Panax: o revizuire a dovezilor umane şi experimentale. Cancerul cauzează controlul. 2000;11:565-576.

Kim HS, Lee EH, Ko SR şi colab. Efectele ginsenozidelor Rg3 şi Rh2 asupra proliferării celulelor canceroase de prostată. Arch Pharm Res. 2004;27:429-435.

Liu WK, Xu SX, Che CT. Efectul anti-proliferativ al saponinelor de ginseng asupra liniei celulare de cancer de prostată uman. Life Sci. 2000;67:1297-1306.

Yun TK, Yun YS, Han IW. Efectul anticancerigen al administrării orale pe termen lung de ginseng roşu la şoarecii nou-născuţi expuşi la diferiţi agenţi cancerigeni chimici. Cancer Detect Prev. 1983;6:515-525.

Lee KD, Huemer RP. Activitatea antitumorală a extractelor de Panax ginseng. Jpn J Pharmacol. 1971;21:299-302.

Chang YS, Seo EK, Gyllenhaal C şi colab. Panax ginseng: un rol în terapia cancerului? Integr Cancer Ther. 2003;2:13-33.

Liu SJ, Zhou SW. Saponinele Panax notoginseng au atenuat nefrotoxicitatea indusă de cisplatină. Acta Pharmacol Sin. 2000;21:257-260.

Sung J, Han KH, Zo JH şi colab. Efectele ginsengului roşu asupra funcţiei endoteliale vasculare la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială. Am J Chin Med. 2000;28:205-216.

Yamamoto M, Uemura T, Nakama S,

et al. Acţiunile serice de creştere a colesterolului HDL şi de îmbunătăţire a ficatului gras ale Panax ginseng la şobolanii hrăniţi cu o dietă de colesterol ridicat cu efect clinic asupra hiperlipidemiei la om. Am J Chin Med. 1983;11:96-101.

Yamamoto M, Kumagai A, Yamamura Y. Acţiuni de scădere a lipidelor plasmatice ale saponinelor de ginseng şi mecanisme de acţiune. Am J Chin Med. 1983;11:84-87.

Joo CN. Efectul preventiv al saponinelor coreene (P ginseng) asupra formării ateromului aortic la iepurii hrăniţi prelungit cu colesterol. În: Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium. Seul: Institutul coreean de cercetare în ginseng; 1980:27-36.

Matsuda H, Namba K, Fukuda S, et al. Studiu farmacologic pe Panax ginseng CA Meyer. III. Efectele ginsengului roşu asupra coagulării intravasculare diseminate experimentale. (2).

Efectele ginsenozidelor asupra sistemelor coagulative şi fibrinolitice ale sângelui. Chem Pharm Bull (Toyko). 1986;34:1153-1157.

Oura H, Hiai S, Seno H. Sinteza şi caracterizarea ARN-ului nuclear indus de extractul de radix ginseng în ficat de şobolan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1971;19:1598-1605.

Oura H, Hiai S, Nabetani S, et al. Efect asupra extractului de ginseng asupra reticulului endoplasmatic şi ribozomului. Planta Med. 1975;28:76-88.

Oura H, Nakashima S, Tsukada K şi colab. Efectul extractului de radix ginseng asupra sintezei proteinelor serice. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1972;20:980-986.

Hikino H, Kiso Y, Kinouchi J, şi colab. Acţiuni antihepatotoxice ale ginsenozidelor din rădăcinile de ginseng Panax. Planta Med. 1985;1:62-64.

Kim TH, Lee YS, Cho CK şi colab.

Efectul protector al ginseng-ului asupra rupturii şi repararea dublei catete ADN induse de radiaţii în limfocitele murine. Cancer Biother Radiopharm. 1996;11:267-272.

Ben-Hur E, Fulder S. Efectul saponinelor Panax ginseng şi Eleutherococcus senticosus asupra supravieţuirii celulelor de mamifere cultivate după radiaţii ionizante. Am J Chin Med. 1981;9:48-56.

Siegel RK. Sindromul abuzului de ginseng: probleme cu panaceul. JAMA. 1979;241:1614-1615.

Hess Jr FG, Parent RA, Stevens KR şi colab. Efectele hrănirii subcronice cu extract de ginseng G115 la câinii beagle. Food Chem Toxicol. 1983;21:95-97.

Hess Jr FG, Parent RA, Cox GE, et al. Studiu de reproducere la şobolani a extractului de ginseng G115. Food Chem Toxicol. 1982;20:189-192.

Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: o revizuire sistematică a efectelor adverse şi a interacţiunilor medicamentoase. Siguranţa medicamentelor. 2002;25:323-344.

Yuan CS, Wei G, Dey L şi colab. Scurtă comunicare: Ginsengul american reduce efectul warfarinei la pacienţii sănătoşi: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med. 2004;141:23-27.

Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, şi colab. Interacţiunea dintre warfarină şi Panax ginseng la pacienţii cu AVC ischemic.

J Complement Altern Med. 2008;14:715-721.

Enzimele pancreatice

Anthony J. Cichoke, Jr., MA, DC, DACBN, PhD

T

Autorul dorește să-și exprime aprecierea profundă prin scrierea acestor două capitole privind enzimele pentru cooperarea următorilor cercetători din Statele Unite, Germania, Republica Cehă și alte țări din Europa de Est: Dr. Barry Ritz, Dr. Winfried Miller, Dr. Claudia Loyall, Dr. Zinovij Masinovsky, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Joseph Pizzorarenno, Dr. Joseph Pizzorarenno, Dr.

P INTRODUCERE

Enzimele pancreatice produse de organism sunt bine cunoscute pentru rolul integral pe care îl joacă în digestia alimentelor pe care le consumăm. Sucul pancreatic conține numeroase enzime, inclusiv amilază, lipază, colesterol esterază și fosfolipază și proenzimele tripsinogen, chimotripsinogen și procarboxipolipeptidază, care sunt transformate în intestinul subțire în formele lor active tripsină, chimotripsină și, respectiv, carboxipeptidază.

Alimentele din dieta umană sunt compuse în principal din proteine, carbohidrați și grăsimi. Proteinele părăsesc stomacul predominant sub formă de proteoze, peptone și polipeptide mari.2 După ce ajung în intestinul subțire, acestea sunt digerate în continuare de enzimele proteolitice tripsină, chimotripsină și carboxipolipeptidază. Digestia proteinelor are loc în principal în duoden și jejun. Carbohidrații sunt digerați de a-amilaza din sucul pancreatic, care descompune amidonul (conversia acestora în maltoză și alți polimeri mici de glucoză), în timp ce lipaza pancreatică, colesterol esteraza și fosfolipaza digeră grăsimile.1,3

Deși sunt esențiale pentru o digestie adecvată, enzimele pancreatice ajută, de asemenea, la o varietate surprinzătoare de funcții ale corpului, inclusiv detoxifierea, imunitatea, îmbătrânirea, fluiditatea sângelui și repararea țesuturilor. Din păcate, o producție inadecvată sau o cerință excesivă a enzimelor pancreatice poate apărea din mai multe motive, inclusiv genetice, boli, răni, exerciții fizice, îmbătrânire și toxine (atât endogene, cât și exogene). Multe autorități consideră că o deficiență a enzimelor pancreatice, indiferent de motiv, poate fi cauza a numeroase boli și afecțiuni degenerative. Când apare o deficiență, pot fi necesare enzime dintr-o sursă externă.

p ISTORIE

Enzimele pancreatice au o istorie lungă de utilizare clinică. La începutul secolului al XX-lea, John Beard, un embriolog scoțian, a tratat cu succes cancerul folosind un extract de pancreas, pe care l-a descris în cartea sa, Tratamentul enzimatic al cancerului și baza științifică a acesteia. Beard a injectat suc pancreatic (proaspăt extras din animalele tinere) pacienților cu cancer și, atunci când este posibil, direct în tumorile acestora. El a descoperit că sucul pancreatic ar putea inhiba creșterea celulelor canceroase.

În 1934, dr. Ernst Freund, un medic vienez, a studiat sângele persoanelor care nu aveau cancer şi a descoperit o substanţă care avea capacitatea de a dizolva celulele canceroase. Pacienţii cu cancer nu aveau acest material, pe care Freund l-a numit „substanţă normală". La începutul anilor 1930, profesorul doctor Max Wolf a lucrat cu Freund la Viena şi a identificat cu succes „substanţa normală" ca o enzimă care descompune materialele grase şi proteinele. Pentru munca sa în domeniul enzimelor, Wolf este în general considerat părintele terapiei moderne cu enzime. Lucrările lui Freund şi John Beard au stârnit interesul lui Wolf faţă de posibilităţile de tratare a bolilor maligne cu enzime. Ulterior, a fondat Institutul de Biologie din New York şi, după ce a studiat diverse enzime şi combinaţii de enzime,

a dezvoltat ceea ce el considera o pregătire optimă pentru tratamentul diferitelor afecţiuni acute şi cronice. Preparatul lui a fost o combinaţie de hidrolizat fracţionat de pancreas de vită, timus de viţel, Pisum sativum (mazăre comună), Lens esculenta (linte comestibilă), manitol şi Carica papaya (papaya, o sursă a enzimei, papaina).

În anii 1960, Irving Innerfield a efectuat cercetări de referinţă în domeniul enzimelor pancreatice, în principal legate de utilizarea clinică a tripsinei, chimotripsinei şi pancreatinei, precum şi a streptokinazei (o enzimă proteolitică microbiană). Profesorul Heinrich Wrba, care timp de mulţi ani a fost şeful Institutului de Cercetare a Cancerului din Austria de la Universitatea din Viena, credea că terapia enzimatică ar trebui considerată un compus cauzal anti-cancer foarte eficient. Interesul doctorului Wrba pentru cancer a fost trezit când şi-a pierdut o fiică din cauza leucemiei. Şi-a dedicat viaţa educării oncologilor din Germania şi din întreaga lume despre terapia cu enzime.

Cu toate acestea, regretatul Karl Ransberger a fost cel care a continuat şi a rafinat cercetările lui Wolf, aducând-o medicilor, spitalelor şi pacienţilor din întreaga lume. Ransberger a încurajat şi finanţat proiecte de cercetare în numeroase spitale şi universităţi din Europa, America şi în alte părţi. Cercetările sale şi ale altora au validat eficacitatea terapiei cu enzime în tratarea a numeroase afecţiuni, inclusiv artrita, cancerul, scleroza multiplă, bolile cardiovasculare, virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA).

p SUPLIMENTE DE ENZIME PANCREATICE

Suplimentele cu enzime pancreatice cel mai frecvent utilizate în îngrijirea sănătăţii sunt chimotripsina, tripsina, pancrelipaza şi pancreatina. Chimotripsina şi tripsina sunt enzime proteolitice care descompun proteinele în peptide. Chimotripsina eliberează aminoacizii, L-tirozina, L-triptofanul şi L-fenilalanina şi alte molecule, inclusiv câţiva esteri şi amide sintetice.4 Tripsina hidrolizează în principal reziduurile de lizil şi arginil. Pancreatina conţine amilază (care descompune amidonul), lipază (care descompune grăsimile) şi protează (care descompune proteinele). Pancrelipaza este similară cu pancreatina, dar cu o concentraţie mai mare de lipază.

Aceste enzime sunt obţinute în principal din pancreasul de porc sau de bou, dar unele (cum ar fi lipaza) pot fi obţinute şi din surse microbiene (de exemplu, Aspergillus niger şi Aspergillus oryzae). Cu toate acestea, numai enzimele izolate din glandele pancreatice animale pot fi considerate enzime pancreatice.

Conform Farmacopeei SUA (USP), chimotripsina şi tripsina sunt cristalizate în mod obişnuit din extract de pancreas de bou, iar pancreatina din surse atât de porc, cât şi de bou, în timp ce pancrelipasul este derivat din pancreasul de porc5. enzime, dar cantităţi substanţial mai mici de lipază şi amilază.4 Germania, Japonia, Anglia, India şi alte ţări îşi folosesc propria farmacopee, iar companiile străine pot folosi alte surse pentru a-şi formula produsele enzimatice.

Concentraţia enzimelor şi nivelurile de activitate pot varia în funcţie de vârstă, sex şi specii de carne de porc sau bou utilizate pentru a produce suplimentul. De exemplu, glandele de scroafe (din carne de porc) sunt bogate în lipază, în timp ce porcii de măcelar (porci masculi tineri, până la 90 kg în greutate şi vârsta de 6 luni) au un conţinut ridicat de protează. Vacile de vită şi taurii au niveluri de enzime diferite faţă de cele de la bovici sau juninci. Carnea de vită, deşi oferă toate cele trei tipuri de enzime de bază, nu prezintă nivelurile de activitate ale cărnii de porc (care are un nivel de activitate cu o treime până la jumătate mai mare). În plus, fiziologia porcilor este mai asemănătoare cu cea a oamenilor decât cu cea a oricărui alt animal.

Enzimele extrase din surse animale sunt sensibile la schimbările de mediu, astfel încât producătorii au o grijă deosebită în timpul extracţiei pentru a controla pH-ul (de obicei cu tampoane), temperatura (folosind soluţii şi aparate prerăcite), substrat şi proteoliză (controlată prin utilizarea inhibitorilor) pentru a face un produs care este activ enzimatic.6

Standardizarea enzimelor

În 2010, Food and Drug Administration (FDA) a început să solicite producătorilor de produse cu enzime pancreatice să le testeze în studii clinice dacă acele produse au fost prescrise pentru a trata persoanele cu boli pancreatice. Până în acel moment, au existat inconsecvenţe frecvente în formularea enzimelor. De exemplu, un studiu pe şase preparate enzimatice diferite a constatat că, în unele cazuri, activitatea reală a lipazei într-un produs a fost de peste două ori mai mare decât cea menţionată pe etichetă.7 Un alt studiu pe nouă produse enzimatice pancreatice a constatat că, deşi în limitele USP, procentul activităţii lipazei după dizolvare nu a fost întotdeauna egal.

Hotărârea FDA asigură că enzimele pancreatice sunt standardizate cu un nivel de activitate constant. Cu toate acestea, enzimele pancreatice comercializate ca suplimente alimentare nu necesită testare sau aprobare din partea FDA. Cerinţele privind nivelul de activitate se aplică numai acelor produse cu enzime pancreatice prescrise pentru insuficienţa pancreatică exocrină cauzată de fibroza chistică (FC), pancreatita cronică şi alte afecţiuni.

p ABSORŢIA PROTEINELOR

În trecut, se credea că mucoasa epitelială intestinală era impermeabilă la moleculele mari de proteine.9 Cu toate acestea, cercetările din ultimele decenii au arătat că epiteliul intestinal poate fi traversat de macromolecule, inclusiv de proteine intacte precum enzimele proteolitice.10

Aceste macromolecule pătrund în mod normal în suprafaţa mucoasei pe cale transcelulară, deoarece, în mucoasa sănătoasă, joncţiunile strânse (zonula occludens) dintre enterocite interzic trecerea paracelulară.11 Legarea de membrana luminală a enterocitelor este urmată de fagocitoză. peptidele şi proteinele pot fi hidrolizate de enzimele lizozomale.13 Alte macromolecule evită digestia intracelulară şi sunt trecute de la enterocite prin membrana bazolaterală în spaţiul interstiţial.14 În spaţiul interstiţial, macromoleculele devin disponibile pentru macrofage şi celulele limfoide. sângele sau limfa.16

Transportul materialului macromolecular de la lumen la interstiţiu a fost studiat pe larg în epiteliul care acoperă structurile limfatice, cum ar fi peticele Peyer sau foliculii izolaţi.12 În aceste regiuni, enterocite specializate, celulele epiteliului asociate foliculilor17 sau celulele M18 (aşa numite din cauza materialului de suprafaţă micromolecular), apar ambele în materialul macromolecular de suprafaţă. direcţii.17 Sistemul imunitar asociat intestinului este astfel alimentat cu macromolecule antigenice din lumenul intestinal.19 Imunoglobulinele produse de plasmocitele din lamina propria (în principal imunoglobulina-A) sunt transportate transcelular la suprafaţa luminală.

TABELUL 111-1 Rata de absorbţie a enzimelor individuale şi combinate (în decurs de 6 ore)27'28

Nivelul exact al absorbţiei intestinale a moleculelor intacte sau a produselor de descompunere mari a proteinelor dietetice nu este încă complet clar şi poate varia de la individ.20 Deşi se presupune în general că, în afară de o proporţie foarte mică, toate proteinele sunt hidrolizate în aminoacizi sau peptide cu greutate moleculară mică înainte de absorbţia de către mucoasă, unele cercetări susţin că proporţia de proteine dietetice este considerabilă în macromolecule. abia apoi hidrolizat intercelular în ţesutul periferic în aminoacizi (proces numit „digestie distribuită”).21

Înţelegerea absorbţiei enzimelor

Înţelegerea transportului intestinal al macromoleculelor este deosebit de importantă pentru înţelegerea funcţiilor şi absorbţiei enzimelor în mod specific. Hidrolazele precum tripsina sau elastaza pot fi transportate intacte din punct de vedere funcţional în fluxul sanguin din lumenul intestinului. Aceste proteinaze circulante se leagă de antiproteinaze, cum ar fi macroglobulina alfa2 sau antiproteinaza alfa1,22 şi pot fi resorbite din fluxul sanguin principal de către celulele pancreatice (circulaţia enteropancreatică ca proces de conservare a enzimelor).23 Astfel, absorbţia intestinală a enzimelor intacte pare a fi importantă pentru echilibrul dintre hidrolasele, spaţiile intracelulare şi antiproteice24. si este un factor important pentru stabilirea si mentinerea stabilitatii interne in organism.

Deşi există o serie de mecanisme de absorbţie, mecanismul principal pentru absorbţia enterală a enzimelor şi a altor macromolecule este transferul pinocitotic de către celulele M ale epiteliului intestinal subţire. Enzimele se conectează la un receptor din mucoasa peretelui intestinal şi sunt apoi absorbite în perete prin pinocitoză, ghidate prin celulele intestinale în vezicule şi, în final, eliberate în sânge prin exocitoză.25

Pentru a clarifica rata de absorbţie, Steffen şi colab.26 au investigat absorbţia unui amestec de enzime „A" (EMA), care conţinea 100 mg de pancreatină, 60 mg de papainã, 10 mg de lipază, 10 mg de amilază, 24 mg de tripsină, 1 mg de chimotrie, 5 mg de chimotrie şi 5 psi de bron, 5 mg de chimotrie. rutina bioflavonoide la iepuri. Folosind electroforeza, aceşti cercetători au descoperit că molecule întregi de enzime au fost absorbite. Deşi au fost prezente şi particule de enzimă, raportul faţă de întreaga cantitate administrată nu a fost măsurat. EMA a fost găsită atât în plămâni, cât şi în ficat după 1 până la 2 ore. După 1 până la 4 ore, s-a găsit aproximativ de două ori mai mult EMA în ficat decât în plămâni. Maximul de absorbţie la toate animalele a avut loc la aproximativ 1 oră după administrare. După 24 de ore, EMA nu a mai fost găsit nici în plămâni, nici în ficat.

Rata de absorbţie a enzimelor individuale şi combinate poate fi găsită în Tabelul 1 11-1.27,28 Rata de absorbţie a EMA ingerată oral este de aproximativ 20% în 6 ore.19

FACTORI P CARE AFECTEAZĂ ACTIVITATEA ENZIMELOR

Numeroşi factori, inclusiv pH-ul, temperatura, substratul (şi concentraţia substratului), cofactorii, ionii metalici, inhibitorii şi acoperirea pot afecta activitatea enzimelor suplimentare.

Interval optim de pH

Fiecare enzimă are un interval optim de pH, în funcţie de variabile precum temperatura şi concentraţia substratului la care reacţia catalitică enzimatică are loc cel mai rapid. Chimotripsina are un pH optim de 8,0, are denaturare reversibilă la un pH sub 3,0 şi devine inactivă la un pH peste 9,0,4 Tripsina are un pH optim între 7,0 şi 9,0, este stabilă la un pH de 3,0 (şi la temperatură scăzută) şi este denaturată ireversibil la un pH normal sau mai mare al stomacului. 1,5 până la 3,0,29 suficient de scăzut pentru a denatura sau inactiva o parte sau tot un supliment de enzime pancreatice dacă nu este acoperit enteric sau tratat în alt mod pentru a-l proteja de un mediu cu pH scăzut.

Efectele temperaturii

În general, o creştere de 50° F (10° C) în mediul enzimatic dublează aproximativ viteza reacţiei chimice.30 Cu toate acestea, deoarece enzimele sunt proteine, temperaturile excesiv de ridicate le pot denatura, distrugându-le astfel activitatea. Temperatura optimă pentru o enzimă este temperatura la care reacţia enzimatică catalizată progresează cel mai rapid fără deteriorarea enzimei. Această temperatură poate varia în funcţie de enzimă. Acesta este un motiv bun pentru evitarea băuturilor fierbinţi atunci când luaţi suplimente de enzime.

Enzimele din corpul uman dezvoltă niveluri ridicate de activitate la aproximativ temperatura corpului, crescând la maxim la aproximativ temperatura unei febre severe, adică 104 ° F (40 ° C).

Concentrarea substratului

Viteza oricărei reacţii este accelerată prin creşterea concentraţiei de substrat până când enzima este saturată de substrat. La acest nivel, viteza de reacţie devine independentă de concentraţia substratului şi nu mai este accelerată prin adăugarea mai multor substrat. Acesta este motivul pentru care este deosebit de important să ingeraţi cantităţi suficiente de enzime suplimentare (care variază în funcţie de afecţiunea tratată).

Cofactori

Deşi toate enzimele constau din proteine, unele sunt proteine complexe, adică au o componentă proteică şi un „cofactor". Dacă cofactorul este îndepărtat, proteina (nu mai este activă enzimatic) se numeşte apoenzimă. Un cofactor poate fi un metal (de exemplu, fier, magneziu, cupru sau zinc), o grupare protetică (o moleculă organică de dimensiuni moderate) sau o coenzimă (compus organic mic). Grupările protetice şi metalele pot ajuta la funcţia catalitică a enzimei, în timp ce coenzimele participă la reacţia enzimatică. Multe vitamine, oligoelemente şi minerale esenţiale pentru funcţionarea corpului uman fac parte din cofactorii enzimatici. Deci, medicul trebuie să se asigure că pacienţii săi iau multivitamine şi multiminerale pentru a-şi „hrăni" enzimele.

Coenzimele sunt esenţiale pentru activitatea multor enzime şi servesc ca tip de substrat în anumite reacţii. În aceste reacţii, coenzima este transformată într-o formă care nu mai este activă în catalizarea reacţiei. Reacţia necesită un amestec care conţine o moleculă de cofactor pentru fiecare moleculă de substrat care urmează să fie convertită.

Ioni metalici

Ioni metalici specifici sunt necesari pentru activitatea multor enzime. Unii ioni metalici cresc activitatea enzimatică, iar alţii o scad sau o inhibă. Calciul, cobaltul, cuprul, fierul, magneziul, manganul, molibdenul, potasiul şi zincul sunt cei mai frecventi activatori ai enzimelor la om. Anumiţi ioni de metale grele inhibă reacţiile enzimatice; sunt bariu, plumb şi mercur şi se combină cu grupa reactivă sulfhidril (-SH) care face parte din situsul activ al multor enzime.

Inhibitori

Ionii, atomii sau moleculele care termină sau întârzie activitatea enzimei sunt numiţi inhibitori. Ele sunt clasificate fie necompetitive, fie competitive. Un inhibitor necompetitiv se combină cu enzima într-o altă locaţie decât locul activ. Inhibitorul necompetitiv întârzie conversia substratului de către enzimă, deşi nu afectează legarea substratului enzimei. Un inhibitor este clasificat drept competitiv dacă se combină cu situsul activ al enzimei, împiedicând substratul să aibă acces la locul activ.

Supliment de acoperire

pH-ul secreţiilor de acid clorhidric din stomac este de aproximativ 0,8,31 Acest pH scăzut inhibă creşterea bacteriilor şi activează anumite enzime. Această natură acidă, totuşi, poate distruge enzimele suplimentare sensibile la pH. Din acest motiv, multe produse enzimatice sunt acoperite enteric. Această acoperire permite produsului să ajungă în intestinul subţire înainte de a se dezintegra. Alte produse sunt încapsulate în „microsfere", întârziind dezintegrarea. De exemplu, proteaza pancreatică încapsulată cu un amestec de ftalat de acetat de celuloză şi amidon de porumb poate rămâne stabilă în condiţii gastrice simulate (pH de 3,97) timp de cel puţin 3 ore.32 Acest lucru ar oferi, teoretic, suficient timp pentru ca capsula să treacă prin fiecare parte a tractului gastrointestinal. Capsula se dezintegrează apoi rapid la pH 6,82 şi la o temperatură de 39,5°C (cum s-ar întâmpla în intestinul subţire).32

Nanotehnologia deschide un nou domeniu pentru livrarea de enzime şi alte proteine mici. Nanotehnologia este studiul materiei mici de o miliardime dintr-un metru. Potrivit National Nanotechnology Initiative, nanoparticulele sunt folosite în livrarea medicamentelor cu eliberare temporizată.33 Enzimele pot fi ataşate la nanoparticule şi efectiv manevrate pentru a distruge celulele bolnave. Cercetările privind nanocapsulele nedegradabile au arătat că proteinele pot fi transportate eficient către celule individuale, supravieţuind diferitelor niveluri de pH.34 Aşadar, nu este de mirare că enzimele (care sunt proteine) pot fi, de asemenea, ataşate la nanoparticule şi utilizate pentru a trata bolile la nivel celular.

p MĂSURAREA ACTIVITĂŢII ENZIMELOR

Când ia în considerare enzimele şi aplicaţiile enzimelor, medicul trebuie să înţeleagă variabilele care afectează performanţa acestora. Selectarea unei enzime în scopuri terapeutice necesită mai mult decât a şti dacă un produs dat conţine amilază, protează, lipază sau alte enzime. Nivelurile de activitate ale enzimelor sunt critice.

După cum sa menţionat anterior, producătorii de enzime pancreatice prescrise pentru tratarea unor afecţiuni specifice trebuie să dezvăluie în mod clar conţinutul şi nivelurile de activitate enzimatică. Din păcate, nu acelaşi lucru este valabil şi pentru produsele enzimatice vândute ca suplimente alimentare, ale căror etichete ar putea să nu indice nivelurile de activitate enzimatică. În plus, chiar şi atunci când activitatea este declarată, consumatorul nu are de unde să ştie ce test enzimatic a folosit producătorul, decât dacă eticheta indică, de asemenea, că produsul este conform cu ghidurile USP. Acest lucru este deosebit de confuz deoarece nivelurile de activitate sunt foarte afectate de condiţiile în care a fost efectuată analiza (inclusiv temperatura, pH-ul şi substratul).

Adăugând la confuzie, producătorii de enzime utilizează diverse metodologii de testare, făcând compararea directă a produselor concurente dificilă, dacă nu imposibilă. Utilizarea unui singur sistem de analiză (cum ar fi detaliat în USP) este necesară pentru a compara direct produsele competitive. Mai multe sisteme de testare standardizate sunt disponibile

pentru furnizorii de enzime şi se găsesc în USP (pentru o analiză definitivă), Compendiul de metode de laborator NFIA şi Codexul chimic pentru alimente.

Etichetarea incompletă şi utilizarea inconsecventă a metodologiilor de testare standardizate fac ca evaluarea produselor competitive să fie extrem de dificilă. Preţul ar putea fi primul indiciu al inechităţilor în procedurile de analiză. De exemplu, dacă compania A vinde un produs la 1000 U/g pentru 30 USD o sticlă, iar compania B vinde un produs la 5000 U/g pentru 10 USD o sticlă, cel mai probabil unităţile nu sunt aceleaşi.

Pentru fiabilitatea clinică, trebuie să utilizaţi numai produse etichetate corespunzător sau să obţineţi procedurile de testare de la fiecare dintre producători. Dacă este posibil, produsele concurente ar trebui comparate prin intermediul analizelor efectuate într-un laborator independent.

p APLICAŢII CLINICE

Din punct de vedere istoric, terapia enzimatică a fost folosită într-o mare varietate de aplicaţii, de la suplimentarea orală pentru tratarea insuficienţei pancreatice, până la aplicarea externă de secole de enzime pentru tratarea ulcerelor la nivelul picioarelor, rănilor topice, ridurilor, petelor, epiziotomiilor, cicatricilor şi aşa mai departe. Administrate de obicei în capsule sau tablete, enzimele sunt disponibile şi sub formă de pastile (dizolvate în gură) sau sub formă de pulbere. Unguentul enzimatic local este utilizat în prezent pentru a debrida ţesutul necrotic şi alte resturi ale rănilor. Enzimele pot fi, de asemenea, administrate prin injecţie (în mod normal într-un cadru spitalicesc din cauza riscului de reacţie anafilactică) sau rectal, prin implant de retenţie.

Enzimele pot fi utilizate individual, dar sunt de obicei mai eficiente atunci când sunt utilizate în amestecuri de enzime. Combinaţiile de enzime nu sunt pur şi simplu forme intensificate de pancreatină. O combinaţie de enzime are o serie de avantaje terapeutice faţă de un preparat cu doar una sau două componente. Combinarea enzimelor din diferite surse - animale, plante şi ciuperci - are ca rezultat o gamă mai largă de pH optim, sinergismul enzimelor combinate, o absorbţie mai mare, un nivel mai ridicat de eficacitate şi o gamă mai largă de aplicaţii. De exemplu, un produs german conţine un extract de enzime constând din proteinaze, triacilglicerol lipază şi alfaglicozidază (amilază); cantităţi minore de elastază, nuclează şi carboxipeptidază; şi ioni de calciu pentru a stimula activitatea.

Dr. Peter Streichhan, un cunoscut cercetător de enzime, a afirmat că anumite amestecuri enzimatice au o gamă mai largă de acţiune decât pancreatina, bromelaina sau orice alt preparat monohidrolitic standardizat - acest lucru se datorează faptului că anumite amestecuri de enzime prezintă caracteristic diferenţe în pH-ul optim şi, de asemenea, diferenţe în proprietăţile reactive ale proteoliticului, hidroliticului, hidroliticului şi lipoacilicului proteolitic, lipoliticului şi lipoliticului.

În debridare, tratamentul abceselor şi ulceraţiilor, lichefierea secreţiilor mucoase

În operaţiile de cataractă oftalmică şi terapia hematoamelor globului ocular şi oftalmoragiilor36,37

Înainte şi după extracţiile dentare, precum şi în stomatologia operativă38,39

După procedurile de epiziotomie40

Ca antihelmintic împotriva viermilor enterozoici41

În recunoaşterea precoce a celulelor tumorale42

În diagnosticul histologic gastroenterologic43

În afecţiuni inflamatorii (locale şi sistemice) pentru a favoriza dispersarea extravazaţilor de sânge şi a revărsărilor din fracturi37,44-51

Traumatisme chirurgicale40,49

Leziuni sportive44-48

Traumatism accidental al ţesuturilor moi44-48,51

Leziuni ale discului intervertebral52

În uveită, hemoragia vitroasă, retinopatia diabetică şi simptomele astmatice53

Are nevoie de ioni de calciu pentru activitatea enzimatică

Acţionează asupra amidonului, glicogenului şi poli- şi oligozaharidelor înrudite.60

În combinaţie cu alte enzime, ca digerant36,61,62

Ca antiinflamator61

În tratamentul deficienţelor pancreasului exocrin, dispepsie amilacee şi fibroză chistică.

CASETA 111-4 Aplicaţii clinice ale lipazei

În remediile care conţin pancreatină pentru creşterea activităţilor pancreatice/lipolitice (terapie de substituţie)63-66

Când se administrează împreună cu pancreatină (în preparate combinate), reduce nivelul de grăsime din scaun67-69

Intensifică sinergic activitatea lipoprotein-lipazei în sânge70 şi migrarea agranulocitelor71

Ca ajutor digestiv69

CASETA 111-2 Aplicaţii clinice ale tripsinei

CASETA 111-5 Aplicaţii clinice ale pancreatinei

În debridarea plăgilor necrozante, ulceraţii, abcese, empiem, hematoame, fistule şi decubit54-57

Pentru a accelera vindecarea leziunilor, inflamaţiilor, edemelor flogistice şi modificărilor traumatice44-51

Ca agent auxiliar în terapia meningitei58

Sub formă de unguent sau pansament (umed sau uscat)4

Ca lichid sau aerosol pentru lichefierea sputei în afecţiunile bronşice şi în pregătirea sputei pentru examenul citologic4

Ca agent antiinflamator; suspensiile uleioase se injectează intramuscular4

Ca ajutor în tratamentul hemoragiei intraoculare, tromboflebite, obstrucţie intestinală (datorită cirozei sau carcinomului)59

Trebuie amintit că, la începutul terapiei, simptomele unui individ pot deveni ocazional mai severe. Acesta este un semn că are loc o reacţie terapeutică şi trebuie evaluat pozitiv. Medicamentul nu trebuie întrerupt, deşi ar putea fi recomandabilă o reducere temporară a dozei.

Utilizările clinice ale enzimelor individuale pot fi găsite în Cutii

1 până la 111-5, în timp ce utilizările clinice ale combinaţiilor pot fi găsite în Caseta 111-6. Pentru mai multe informaţii despre modul în care enzimele pot trata mai mult de 150 de afecţiuni, vă rugăm să consultaţi cartea autorului, Cartea completă a terapiei cu enzime.

Majoritatea afecţiunilor tratate de enzime pot fi atribuite uneia sau mai multor dintre următoarele categorii:

Condiţii digestive

Condiţii inflamatorii

Cancer

Tulburări autoimune sau imunitare

Tulburări cardiovasculare

Tulburări virale şi bacteriene

Alte conditii

Tulburări digestive

Suplimentarea dietei cu enzime pancreatice poate îmbunătăţi digestia alimentelor şi, prin urmare, asimilarea nutrienţilor. Acest lucru este valabil mai ales dacă producerea propriei enzime pancreatice a organismului şi/sau

În insuficienţă pancreatică, secreţie inadecvată a pancreasului exocrin, digestie perturbată şi după gastrectomie64,72-84

În pancreatita cronică85 şi după intervenţia chirurgicală pentru pancreatita cronică86

După pancreatectomie4,85

În obstrucţia ductală de la neoplasm (de exemplu, a pancreasului sau a căii biliare comune)85

Pentru a trata cazurile severe de steatoree (cum se găsesc în fibroza chistică)87-92

aprovizionarea este deficitară, aşa cum poate apărea odată cu vârsta sau din cauza unei stări de sănătate subiacente, cum ar fi insuficienţa pancreatică, pancreatita cronică, steatoreea, boala tractului biliar, boala celiacă sau fibroza chistică (FC). Enzimele pancreatice au o istorie lungă de utilizare în tratarea acestor afecţiuni, precum şi indigestie, arsuri la stomac, gaze, diaree, constipaţie - lista pare nesfârşită.

Pacienţilor cu FC li se prescriu în mod obişnuit capsule de pancreatină sau pancrelipază care conţin mărgele acoperite enteric. Boală ereditară, CF implică o tulburare a glandelor exocrine şi determină producerea de mucus gros, care duce la obstrucţii în diferite glande şi canale din organism. Când mucusul afectează plămânii, duce la tuse severă şi la infecţii repetate ale plămânilor, inclusiv bronşită şi pneumonie. Când mucusul obstrucţionează canalul pancreatic, împiedică sucul pancreatic bogat în enzime să ajungă în intestin, influenţând negativ digestia alimentelor şi absorbţia nutrienţilor. Acest lucru poate duce la malnutriţie, scădere în greutate, steatoree (scaune grase) sau obstrucţie intestinală. Digestia deficitară afectează aproximativ 90% din toţi pacienţii cu FC.180

Suplimentarea enzimatică poate îmbunătăţi digestia grăsimilor, proteinelor şi carbohidraţilor, îmbunătăţind astfel absorbţia nutrienţilor şi, prin urmare, crescând creşterea în greutate,181 controlând steatoreea,182 şi îmbunătăţind nivelurile de albumină serică (nivelurile scăzute reflectă malnutriţia proteinelor calorice).181

Boli şi afecţiuni inflamatorii

Procesul inflamator este implicat în numeroase boli şi afecţiuni, de la leziuni sportive la artrită la sinuzită la fibrozită. Unul dintre conceptele de bază în terapia cu enzime sistemice (adică folosirea enzimelor pentru a trata tulburările din organism) este că toate tipurile

CASETA 111-6 Aplicaţii clinice ale combinaţiilor de enzime

Leziuni ale ţesuturilor moi93'94

Entorsa gleznei94-96

Tendinita97

Reabsorbţia hematoamelor93'98

Medicina sportiva99-106

Meniscectomie (terapie pre si postoperatorie)107'108

Traumatologie109

Fracturi110'111

Pancreatita112

Chirurgie93'113

Chirurgie bypass la nivelul extremităţilor inferioare114

Stomatologie operatorie115

Proctologie116

Sinuzita117-120

Bronsita acuta si cronica121-123

Cistita si infectii ale tractului urinar inferior117'124'125

Prostatita117'125'126

Boala inflamatorie pelviana127'128

Sindrom post-trombotic129-133

Procese venoase patologice129'134-138

Boala arterială ocluzivă139

Limfedemul140-146

Reumatismul ţesuturilor moi (sindrom reumatoid nearticular)147'148

Artrita reumatoida (poliartrita cronica)117'122'131'142'149-164

Spondilita anchilozantă (boala Bekhterev)94'153'154'157

Boala reumatismala degenerativa a articulatiilor102'117

Osteoartroza activată monoarticulară102'123'165

Scleroza multipla121'166-172

infectii HIV173-177

Sepsis178

Boala fibrochistică a sânilor144'179

Colita ulcerativa si boala Crohn117'121'122'168

a proceselor inflamatorii răspund la enzime. Următorii paşi descriu mecanismul de acţiune postulat:

În zona afectată sunt activate diferite mecanisme de reparare, rezultând fibrină care înconjoară regiunea traumatizată (printre alte efecte).

Zona vătămată (după ce a fost parţial sau complet etanşată de microtrombi şi/sau o reţea de fibrină) este tăiată din sistemul circulator normal. Acest lucru duce la stază, inhibând procesul de reparare (nutrienţii nu pot pătrunde în zona deteriorată şi deşeurile nu pot fi îndepărtate). Presiunea creşte în capilarele deteriorate, vasele de sânge devin foarte permeabile şi lichidul este forţat să iasă în ţesutul din jur. Acest lucru provoacă creşterea presiunii, umflare şi durere.

Enzimele suplimentare, după absorbţie, sunt legate în complexe (de exemplu, hidrolaza a2-macroglobulinei) şi circulă prin fluxul sanguin în zona afectată. S-a demonstrat că enzimele reduc interleukina-2 (IL-2), Il-6, tumor necrosis facto ra (TNF-a) şi alte citokine proinflamatorii, în timp ce cresc citokinele antiinflamatorii, cum ar fi IL-4, normalizând astfel homeostazia citokinelor.183

Enzimele proteolitice atacă direct microcheaguri şi formarea fibrinei, lizand fibrina şi rupând vasele înfundate, restabilind astfel circulaţia.

Restabilirea fluxului sanguin normal duce la o rezoluţie mai rapidă a durerii şi edemului postinflamator. La fel de important, procesul esenţial de reparare a inflamaţiei fiziologice nu este blocat sau diminuat (ca şi în cazul agenţilor antiinflamatori), ci mai degrabă este accelerat şi întărit.

Într-un studiu canadian, lucrătorii poştale cu tendinită a manşetei rotatorilor au fost trataţi fie cu îngrijire naturistă (NC), care a inclus consiliere alimentară, acupunctură şi un supliment de enzime (conţinând bromelainã, tripsină şi rutină), fie cu exerciţii fizice (PE), care a inclus exerciţii şi placebo. Indicele durerii şi dizabilităţii) comparativ cu 18% în grupul PE. Grupul NC a avut, de asemenea, o îmbunătăţire semnificativă a amplitudinii de mişcare în comparaţie cu grupul PE.97

Fracturile necesită adesea o intervenţie chirurgicală pentru a repara osul rupt. Cercetătorii cehi au urmărit progresul a 60 de pacienţi după o intervenţie chirurgicală pentru repararea fracturilor osoase lungi. Treizeci de pacienţi au primit un amestec de enzime (conţinând tripsină, bromelaină şi rutină), în timp ce alţi 30 de pacienţi au fost trataţi cu medicamente antiedem standard. Ambele grupuri au primit acelaşi medicament pentru durere. Grupul care a primit amestecul de enzime a avut o reducere semnificativ mai rapidă a umflăturilor posttraumatice şi postoperatorii. În plus, cei care luau enzime au consumat semnificativ mai puţine analgezice.184

Un studiu similar în Rusia, folosind un amestec de enzime pe copii cu oase lungi fracturate, a constatat că umflarea şi durerea s-au diminuat de două ori mai repede în grupul cu enzime decât în grupul care a primit terapie tradiţională.111

Exerciţiile intense pot duce la leziuni şi inflamaţii ale ţesuturilor moi. Cercetătorii au descoperit că suplimentarea cu amestecuri de proteaze ar putea ajuta la ameliorarea durerilor musculare şi la vindecarea musculară după exerciţiu.106

Chiar şi bolile inflamatorii, cum ar fi artrita149 şi herpesul zoster185, s-au dovedit că răspund la aplicarea sistemică a enzimelor. Un studiu dublu-orb, randomizat, a comparat un amestec de enzime orale (conţinând tripsină, bromelaină şi bioflavonoidul, rutina) cu diclofenac (un medicament antiinflamator nesteroidian prescris frecvent pentru osteoartrita şi artrita reumatoidă). Nouăzeci de pacienţi au primit fie amestecul de enzime, fie diclofenac pentru o perioadă de 6 săptămâni. Rezultatele au indicat că amestecul de enzime a fost la fel de eficient ca şi diclofenacul.186

Enzimele individuale şi combinaţiile de enzime (în special cele care includ tripsină, chimotripsină, pancreatină, amilază, lipază, papaină şi bromelaină, cu rutina) sunt eficiente în tratarea inflamaţiei, deoarece ajută la limitarea leziunii, ajută la rectificarea acesteia şi promovează formarea de ţesut nou şi sănătos. Enzimele accelerează eficient procesul inflamator (o componentă necesară a vindecării rănilor). Această accelerare înseamnă, pe de o parte, că munca de control al daunelor, repararea daunelor şi construcţia de noi ţesuturi este efectuată mai activ şi, astfel, finalizată mai rapid. Pe de altă parte, înseamnă că poate exista o creştere temporară a efectelor vizuale şi senzoriale produse de inflamaţie (adică, mai multă roşeaţă, umflare, căldură şi durere).

În ciuda cercetărilor susţinute, administrarea de enzime în traumatologie şi leziuni nu este utilizată pe scară largă în Statele Unite, ceea ce este în contrast cu Europa, unde (deoarece reacţia inflamatorie este atât de universală) toate tipurile de leziuni - entorse, tulpini, hematoame, luxaţii şi chiar afecţiuni postoperatorii - sunt tratate eficient cu enzime. Deşi procesul inflamator este implicat în infecţiile virale şi bacteriene, acele tulburări sunt acoperite într-o secţiune separată „Tulburări virale şi bacteriene” din acest capitol.

Cancer

Aşa cum Beard a cercetat efectele enzimelor asupra cancerului, la fel au făcut şi cercetătorii moderni. Dr. William Kelley a conceput un program anticancer care folosea detoxifiere,

enzime pancreatice (şi alte suplimente nutritive), o nutriţie îmbunătăţită în enzime şi clisme cu cafea.187 Şi-a iniţiat programul de tratament ca răspuns la propria sa criză de cancer pancreatic.

Terapia standard a cancerului poate duce adesea la reacţii adverse grave. De exemplu, radioterapia capului şi gâtului este adesea însoţită de reacţii adverse acute, inclusiv dificultăţi la înghiţire, inflamaţie a membranei mucoase şi înroşire sau durere a pielii. Preparatele enzimatice orale par să protejeze împotriva acestor efecte secundare acute, reducându-le severitatea şi durata.188

Un studiu pe pacienţii cu cancer laringian care au primit radioterapie a constatat că acei pacienţi care au primit un amestec de enzime (conţinând tripsină, bromelaină şi rutină), nu au avut cazuri de radiomucozită de gradul doi şi au putut continua radioterapie. grupa).189

Într-un alt studiu, cercetătorii au testat o combinaţie de enzime la pacienţii care au fost supuşi terapiei cu radiaţii pentru cancerul de col uterin, o terapie care poate provoca numeroase efecte secundare, inclusiv iritarea vezicii urinare, intestine moale, greaţă, vărsături şi uscăciune vaginală. Rezultatele au indicat că pacienţii cărora li s-a administrat amestecul de enzime (care conţinea tripsină, chimotripsină şi papainã) au avut o reducere semnificativă a reacţiilor mucoasei vaginale, a simptomelor genito-urinare şi a modificărilor subcutanate.190

S-a descoperit că Wobe Mugos E (care conţine papainã, tripsină, chimotripsină şi peptide timice) reduce incidenţa leucopeniei, greaţă, vărsături, neuropatie senzorială şi depresie asociată tratamentului la pacienţii cu cancer pulmonar care au fost supuşi chimioterapiei.191

Cancer mamar

Se estimează că una din opt femei va fi diagnosticată cu cancer de sân cândva în timpul vieţii.192 Din păcate, tratamentul standard, inclusiv radiaţii, chimioterapie şi intervenţii chirurgicale, provoacă adesea reacţii adverse grave, inclusiv simptome gastrointestinale, dureri de cap, durere, tulburări ale pielii şi infecţii. Cercetătorii din Germania au evaluat dacă tratamentul cu enzime orale ar putea reduce unele dintre efectele secundare tipice ale terapiei pentru cancerul de sân.193 Ei au descoperit că 74% din grupul de enzime au experimentat o reducere clară a efectelor secundare ale chimioterapiei şi radioterapiei şi că terapia cu enzime orale ar putea îmbunătăţi semnele şi simptomele bolii, reduce efectele secundare şi îmbunătăţi calitatea vieţii.193

Limfedemul. Tratamentul pentru cancerul de sân poate duce uneori la limfedem (umflare cauzată de acumularea limfei). Acest lucru apare de obicei după îndepărtarea unui ganglion limfatic sau după tratamentul cu radiaţii şi se poate dezvolta lent. Simptomele includ umflarea braţului, mâinii, umărului, pieptului sau sânului şi pot fi însoţite de modificări ale texturii pielii, dureri şi mobilitate limitată.

Terapia medicală tipică pentru limfedemul include masaj, exerciţii fizice, bandaj special, drenaj limfatic manual şi utilizarea terapiei diuretice. Un studiu clinic a comparat terapia cu enzime (produsul conţinea pancreatină, papainã, bromelainã, tripsinã, chimotripsinã şi rutozidă) cu un diuretic.146 După 7 săptămâni, semnificativ mai mulţi dintre pacienţii cărora li s-au administrat enzime nu au avut durere în comparaţie cu pacienţii care au primit diuretice.

Cancerul pancreatic

Cancerul pancreatic ucide peste 30.000 de oameni în fiecare an.194 În trecut, ratele de supravieţuire pentru această boală erau extrem de scăzute, deoarece opţiunile de tratament erau limitate, iar diagnosticul nu aparea de obicei până când boala era destul de avansată. Cu toate acestea, îmbunătăţirile tratamentului şi diagnosticul mai devreme au îmbunătăţit dramatic ratele de supravieţuire.195 Tratamentul medical standard pentru cancerul pancreatic implică intervenţii chirurgicale, radioterapie, chimioterapie şi imunoterapie (numită şi terapie biologică).

Cancerul pancreatic poate bloca canalul pancreatic şi poate împiedica enzimele să ajungă în intestinul subţire, ducând la malnutriţie şi scădere în greutate. Se estimează că 80% până la 90% din toţi pacienţii cu cancer pancreatic prezintă malabsorbţie şi pierdere în greutate.196 Suplimentarea cu enzime pancreatice este un pas important de sprijin în tratarea cancerului pancreatic deoarece poate îmbunătăţi digestia şi, prin urmare, absorbţia nutrienţilor.79,182,197.

Boli autoimune şi mediate de complexul imun

În bolile autoimune, complexele imune legate de ţesut activează sistemul complementului. Activarea cascadei enzimatice are ca rezultat un răspuns inflamator intens de distrugere a proteinelor, care duce la distrugerea semnificativă a ţesutului local. De exemplu, atunci când complexele imune se adună în rinichi, activarea complementului provoacă inflamaţie, ducând la glomerulonefrită.

Cercetările au arătat că unele enzime pot inhiba bolile mediate de complexul imun, cum ar fi glomerulonefrita şi artrita reumatoidă, prin întreruperea cascadei complementului. Alte tulburări cu mecanisme similare răspund, de asemenea, la enzime suplimentare. Unele sunt afecţiuni precum boala Crohn, fibroza pulmonară, reumatismul cronic şi spondilita anchilozantă, care nu răspund bine la tratamentele medicale convenţionale.

Scleroza Multiplă

Societatea Naţională de Scleroză Multiplă estimează că există aproximativ 400.000 de persoane cu scleroză multiplă (SM) numai în Statele Unite.198 Deşi cauza acesteia este necunoscută, se crede în general că este o boală autoimună. În SM, anticorpii atacă teaca de mielină care protejează şi acoperă fibrele nervoase. Acest lucru duce la inflamaţie şi deteriorarea tecii de mielină, care la rândul său interferează cu comunicaţiile nervoase.

Pacienţii cu SM au de obicei concentraţii mai mari de complexe imune circulante (CIC) decât persoanele sănătoase. Cercetările au arătat că terapia cu enzime poate ajuta la reducerea acestor CIC şi, prin urmare, la reducerea inflamaţiei.199

Un studiu ucrainean asupra unei combinaţii de enzime care conţine tripsină, bromelainăşi rutină (un flavonoid) a constatat că pacienţii cu SM care au luat combinaţia timp de 1 până la 3 ani au avut complicaţii mai puţine şi mai puţin severe şi remisiuni mai lungi şi au experimentat, de asemenea, o încetinire a progresiei bolii.172

Tulburări cardiovasculare

Tulburările cardiovasculare includ boli ale inimii şi ale vaselor de sânge (inclusiv accidente vasculare cerebrale).

În Statele Unite, bolile de inimă şi accidentele vasculare cerebrale ucid aproape trei sferturi de milion de oameni în fiecare an şi reprezintă aproape o treime din toate decesele.194 Cu toate acestea, aceste afecţiuni nu se limitează la vârstnici, deoarece peste 140.000 de americani mai tineri de 65 de ani mor din cauza acestor boli în fiecare an.194.

În circulaţia normală, există un echilibru dinamic constant între coagularea sângelui şi fibrinoliză.200 Dacă fibrinoliza este afectată, formarea cheagurilor este anormală. Dacă fibrinoliza creşte, rezultă o tendinţă spre sângerare excesivă. Prin urmare, menţinerea unui echilibru adecvat este extrem de importantă pentru sistemul circulator.

Un studiu a examinat efectele diferitelor combinaţii de enzime asupra fibrinolizei şi formării fibrinei.121 Cercetătorii au indus depunerea de fibrină cu ioni de calciu sau stafilocoagulază în plasma sângelui centrifugat, acelular citrat de la oameni sau iepuri şi au tratat cheagul cu diferite concentraţii de suspensii de enzime. Ei au descoperit că, cu cât conţinutul de enzime al soluţiei este mai mare, cu atât cheagurile au fost degradate mai rapid. Se consideră că inflamaţia joacă un rol central în toate procesele aterosclerotice. Prin urmare, utilizarea enzimelor este indicată datorită efectului lor antiinflamator.

Un studiu german a măsurat efectele unei combinaţii de enzime proteolitice (conţinând tripsină, bromelainăşi rutină) asupra fluidităţii sângelui. Cercetătorii au descoperit că chiar şi o concentraţie minimă de enzimă a dus la o reducere semnificativă a vâscozităţii plasmatice şi a agregării eritrocitelor.201

Terapia sistemică cu enzime pare a fi deosebit de eficientă în tratamentul flebitei şi tromboflebitei202, precum şi al insuficienţei venoase cronice (numită şi sindrom postflebitic) care poate apărea din cauza flebitei. Într-un studiu, tratamentul cu terapie cu enzime sistemice a condus la o scădere a mai multor simptome, inclusiv durere, edem şi ulcere trofice.203

Tulburări virale şi bacteriene

Pe măsură ce tot mai multe bacterii devin rezistente la antibiotice, cercetătorii şi medicii investighează tratamente de susţinere, inclusiv terapia cu enzime sistemice. Enzimele reduc

inflamaţia, îmbunătăţesc circulaţia, stimulează şi echilibrează funcţia sistemului imunitar şi sporesc capacitatea antibioticului de a pătrunde în ţesuturile ţintă. Enzimele fortifică acţiunea antibioticelor, ducând la vindecarea completă şi prevenind progresia unei infecţii acute în forma sa cronică. Un bun exemplu este chlamidioza urogenitală, care este o boală cu transmitere sexuală şi o cauză majoră a infertilităţii. Potrivit Centers for Disease Control, au fost raportate peste un milion de cazuri în Statele Unite în 2008.204 Tratamentul standard este cu antibiotice, inclusiv azitromicină sau doxiciclină. Deşi tratamentul cu antibiotice pare a fi extrem de eficient, la unii indivizi infecţia devine persistentă şi cronică, ducând la tulburări pe termen lung la femei, inclusiv boli inflamatorii pelvine, sarcină extrauterină şi sterilitate205. asocierea cu antibioticele a dus la un succes de tratament de peste 90%.206

Multe afecţiuni virale şi bacteriene, inclusiv abcese, acnee, adenoidită, anexită, infecţie a vezicii urinare, furuncule, conjunctivită, diaree, infecţii ale urechii, empiem, epididimita, gingivita, afecţiuni renale, laringită, laringită, febră reumatică, stafililococitită, atonilosicita, sepsisul poate fi ajutat cu enzime.

Sepsisul este un răspuns sistemic deosebit de periculos la infecţie. Cercetătorii din India au descoperit că terapia cu enzime proteolitice a îmbunătăţit timpul de recuperare la copiii cu sepsis.178 Treizeci de băieţi tineri (cu vârste cuprinse între 1 lună şi 12 ani) cu sepsis au primit enzime proteolitice. Un alt grup de 30 de băieţi a primit comprimate placebo. Ambele grupuri au primit tratament de susţinere şi antibiotice adecvate. Febra a scăzut mai repede în grupul cu enzimă (3 zile) decât în grupul placebo (4 zile), iar cei din grupul cu enzimă au putut începe hrănirea orală în 4 zile, spre deosebire de 5 zile în grupul placebo. În plus, sprijinul hemodinamic a fost necesar doar timp de 2 zile în grupul cu enzime (spre deosebire de 3 zile în grupul placebo), iar scala de comă Glasgow modificată sa normalizat pentru participanţii la enzimă în 3 zile (spre deosebire de 5,5 zile în grupul placebo).178

Terapia enzimatică poate ajuta, de asemenea, în tratamentul viruşilor. Corpul uman se apără împotriva viruşilor cu ajutorul macrofagelor sau al celulelor natural killer (NK). Combinaţiile de enzime orale (cum ar fi papaina, tripsina şi chimotripsina) măresc sinergic efectele antivirale ale TNF, macrofagelor şi celulelor NK şi descompunerea CIC. Enzimele pot ajuta la tratarea numeroaselor afecţiuni virale, inclusiv SIDA, răni de şanc, varicela, răceli şi tuse, hepatită, herpes simplex, herpes zoster, gripă, rujeolă, pneumonie (virale) şi veruci.

Alte Conditii

Terapia cu enzime poate fi de valoare în condiţii care nu se încadrează cu uşurinţă într-una din categoriile precedente. Autismul este doar un exemplu. Nu a fost găsit niciun agent cauzal pentru această boală de dezvoltare, deşi multe teorii abundă, inclusiv vaccinări, o legătură genetică, deficienţe nutriţionale şi reacţii la substanţe chimice sau alţi factori de mediu. Unele cercetări indică faptul că terapia cu enzime pentru a îmbunătăţi digestia proteinelor poate fi de un beneficiu deosebit în autism, precum şi în multe alte afecţiuni.207

p DOZAJE

Indiferent de afecţiunea care este tratată, o gamă largă de doze zilnice a fost folosită istoric din următoarele motive:

Există diferenţe individuale în ceea ce priveşte sănătatea pacientului.

Nivelul de absorbţie efectivă în puterea tabletei poate varia.

Există o mare varietate de intervale de influenţă ale pH-ului.

Nivelurile de activitate a enzimelor variază între produse.

De exemplu, doza de pancreatină depinde de afecţiunea tratată, precum şi de dieta şi cerinţele digestive ale pacientului. Doza poate varia din cauza susceptibilităţii pancreatinei la inactivare în stomac şi duoden.192

Tabelul 111-2 indică compoziţia a trei combinaţii de enzime (A, B şi C)208, în timp ce tabelul 111-3 enumeră unele dintre afecţiunile tratate eficient cu aceste produse, doza necesară şi perioada de tratament.

p TOXICOLOGIE

Enzime orale

În general, efectele secundare ale enzimelor administrate oral sunt puţine, pe termen scurt şi se datorează în primul rând dozelor mai mari sau reacţiilor de hipersensibilitate. Potrivit lui Wolf şi Ransberger, doze mari

TABELUL 111-2 Compoziţia combinaţiilor de enzime (miligrame)

Date de la Stauder G, Pollinger W, Fruth C. Systemische Enzymetherapie: Eine Ubersicht uber Neue Klinische Studient. Allgemein Medizin 1990;19:188-191.

(70 de tablete a câte 17,5 g fiecare) dintr-un amestec de enzime proteolitice au fost administrate fără efecte secundare pe termen lung.215 Studiile şi căutările de literatură comandate de autorităţile de reglementare precum FDA din SUA au confirmat aparent că preparatele enzimatice obţinute din surse adecvate (de exemplu, surse netoxice, nepatogene) sunt sigure pentru consum.216.

Efectele secundare potenţiale ale terapiei cu enzime pancreatice includ diaree, gaze intestinale, dureri abdominale sau crampe şi scaune grase, palide sau înţepătoare. Reducerea dozei poate reduce sau elimina de obicei aceste efecte secundare. Hiperuricozuria (exces de acid uric în urină) şi hiperuricemia (exces de acid uric în sânge) au fost asociate cu doze extrem de mari. La persoanele sensibile au fost raportate strănut, lacrimare, erupţie cutanată şi alte reacţii de hipersensibilitate.

Preparatele cu pancreatină ţinute în gură sau mestecate înainte de înghiţire pot avea ca rezultat stomatită sau ulceraţii şi iritaţii ale mucoasei, în special la sugari, la care pancreatina poate provoca şi dureri perianale.217 Cu toate acestea, unele dintre capsulele

care conţin granule enzimatice microîncapsulate pot fi deschise şi distribuite la sugari sau amestecate în alimente sau amestecate la sugari sau amestecate sub formă de lingură. gelatină.

Clismele enzimatice pot provoca uneori mâncărimi sau arsuri ale rectului sau anusului. Acestea sunt însă doar efecte secundare minime în raport cu beneficiile pozitive obţinute.

Contactul prelungit al pielii cu enzimele proteolitice (adică sub formă de unguent) poate provoca iritaţii ale pielii. Trebuie avut grijă atunci când utilizaţi enzime sub formă de pulbere sau capsule enzimatice pentru a evita inhalarea particulelor de praf, deoarece poate rezulta iritarea membranelor mucoase ale gâtului, nasului şi ochilor.216 În plus, inhalarea poate declanşa un atac de astm.218.

Nu se ştie dacă pancreatina sau pancrelipaza administrate femeilor însărcinate pot dăuna fătului, deoarece nu au fost efectuate studii de reproducere la animale. Prin urmare, pancreatina probabil nu ar trebui utilizată în timpul sarcinii.217 De asemenea, nu se ştie dacă pancreatina sau pancrelipaza sunt distribuite în laptele matern. Prin urmare, se recomandă prudenţă la utilizarea acestei substanţe la femeile care alăptează.217

Enzimele nu trebuie utilizate de către hemofili sau cei care utilizează anticoagulante (cu excepţia cazului în care sunt sub îngrijirea unui medic), nici imediat înainte sau după proceduri chirurgicale cu risc crescut de sângerare. Enzimele trebuie evitate şi de cei cu emfizem pulmonar sau trombocitopenie. Pancrelipaza (şi orice altă enzimă derivată din surse de carne de porc) este contraindicată celor care sunt hipersensibili sau alergici la produsele din carne de porc.

Există unele indicii că pacienţii cu FC care sunt supuşi unei terapii pe termen lung cu enzime pancreatice cu doze mari pot demonstra îngroşarea peretelui colonului, o afecţiune numită colonopatie fibrozante (FCP). Se credea cândva că învelişul de copolimer de pe tablete ar putea fi vinovat,219 şi au existat cazuri de FCP la pacienţii cu CF care nu iau niciun fel de preparat enzimatic.220 Cu toate acestea, acum se crede că FCP apare din cauza tratamentului prelungit cu doze foarte mari de enzime pancreatice. Mulţi dintre indivizii care au fost diagnosticaţi pentru prima dată cu FCP luau zeci de mii de unităţi în depăşire faţă de recomandările de pe etichetă.221 Pentru a reduce riscul de FCP, este extrem de important ca pacienţii să urmeze îndeaproape recomandările medicilor cu privire la dozaj.

O notă despre siguranţa suplimentelor: în ultimele decenii, a existat o îngrijorare crescută cu privire la boala vacii nebune (encefalopatia spongiformă bovină [ESB]). Denumită boala Creutzfeldt-Jakob (CJD) la oameni, poate fi cauzată de consumul de carne de vită infectată cu ESB, dar poate fi transmisă şi prin ţesutul de transplant de cornee, din extracte de hormoni (cum ar fi hormonul de creştere uman) şi, eventual, din ingerarea de produse glandulare contaminate. Din păcate, poate dura până la 20 de ani de la infecţie pentru ca simptomele caracteristice BCJ să se manifeste. Din 1995, FDA a cerut producătorilor de suplimente alimentare să se asigure că orice produse de origine animală „cu risc ridicat" utilizate în suplimentele lor nu provin din ţările cu ESB, din ţări cu supraveghere inadecvată sau cu

cerințe mai puțin stricte decât cele care ar fi acceptabile pentru importul în Statele Unite. Lista este actualizată constant; pentru cea mai actuală listă a țărilor cu ESB, consultați site-ul web al FDA: www.FDA.gov. Din fericire, pancreasul bovin (de vacă) (sursa unor enzime pancreatice) nu este considerat un „risc ridicat", ci mai degrabă un țesut de categoria III sau cu infectivitate scăzută. În plus, mulți producători folosesc surse de carne de porc pentru enzimele pancreatice. Din păcate, nu există niciun test pentru a vedea dacă un supliment este infectat cu ESB. Contactați producătorul suplimentului pentru îngrijorări legate de siguranța suplimentului pancreatic sau pentru a vedea ce măsuri folosesc pentru a asigura produse fără ESB.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

În plus față de lipaze și amilaze, enzimele pancreatice conțin proteaze, deci sunt supuse unora dintre aceleași avertismente de interacțiune medicamentoasă ca și bromelaina (vezi Capitolul 71 despre Bromelaina). Ca și în cazul bromelainei, trebuie avută grijă atunci când enzimele pancreatice sunt utilizate cu anticoagulante (diluanți ai sângelui), inclusiv Coumadin, Jantoven, Lovenox și warfarină, precum și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene fără prescripție medicală, inclusiv aspirina și ibuprofenul. În plus, anumite substanțe botanice, inclusiv usturoiul, gingko biloba și ginsengul, pot crește riscul de sângerare și, prin urmare, ar trebui monitorizate atunci când sunt utilizate împreună cu enzimele pancreatice.

Anumite medicamente pentru diabet, cum ar fi acarboza (numele de marcă Glyset și Precose) funcționează ca inhibitori de alfa-glucozidază, scăzând nivelul zahărului din sânge prin întârzierea digestiei carbohidraților din dietă. Acest lucru, la rândul său, limitează creșterea nivelului de zahăr din sânge. Cu toate acestea, amilaza din enzimele pancreatice are potențialul de a reduce eficacitatea inhibitorilor de alfa-glucozidază, deoarece amilaza îmbunătățește digestia carbohidraților. Prin urmare, enzimele pancreatice nu trebuie administrate concomitent cu acarboză și alți inhibitori de alfaglucozidază.

În mod similar, medicamentele care funcționează ca inhibitori de lipază (cum ar fi Orlistat) ar trebui evitate în timp ce iau enzime pancreatice. Orlistat este disponibil sub formă de prescripție medicală (sub formă de Xenical) și fără prescripție medicală (sub formă de Alli). Funcționează prin inhibarea lipazei atât în lumenul stomacului, cât și în intestinul subțire. Deși nu există studii cunoscute privind Orlistat administrat concomitent cu enzimele pancreatice, ar părea contraproductiv să luați un medicament conceput pentru a inhiba activitatea lipazei în timp ce luați un medicament care conține lipază. În plus, deoarece Orlistat inhibă activitatea lipazei, poate interfera cu acțiunea enzimelor pancreatice.

Orice alimente care conțin inhibitori de enzime au potențialul de a scădea activitatea enzimelor pancreatice. Căldura inactivează inhibitorii enzimatici (cum este cazul cartofilor, leguminoaselor și soia, care sunt rareori consumate crude).

p CONCLUZIE

După cum putem vedea, s-a dovedit că utilizarea enzimelor pancreatice este extrem de eficientă în tratarea unei game largi de afecţiuni, de la boli digestive la inflamaţii, cancer, boli autoimune, afecţiuni virale şi bacteriene şi multe altele. Cred că cercetările viitoare nu numai că vor continua să valideze, ci vor dezvălui şi aplicaţii noi şi interesante pentru terapia enzimatică sistemică.

Acest capitol este dedicat memoriei Dr. Max Wolf, părintele terapiei cu enzime sistemice, precum şi Dr. Karl Ransberger, care a validat şi comercializat terapia cu enzime sistemice, făcând-o un tratament foarte acceptat la nivel mondial pentru o mare varietate de boli şi leziuni sistemice.

REFERINȚE

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:799.

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:810.

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:809.

Ruyssen R, Lauwers A, eds. Enzime farmaceutice: proprietăţi şi metode de testare. Gent: Story-Scientia; 1978:3435, 45, 57-58, 70.

US Pharmacopeia XXII. Rockville, MD: Convenţia Farmacopeală din Statele Unite; 1990.

Eisenthal R, Danson MJ. Teste enzimatice: o abordare practică. Oxford: IRL Press; 1992:263-264.

O'Hare MM, McMaster C, Dodge JA. Activitatea lipazei declarată versus reală în suplimentele cu enzime pancreatice; implicaţii pentru utilizarea clinică. J Pediatr Gastr Nutr. 1995;21:59-63.

Cazul CL, Henniges F, Barkin JS. Conţinutul de enzime şi stabilitatea acidă a produselor enzimatice pancreatice acoperite enteric

in vitro. Pancreas. 2005;30:180-183.

Gardner ML. Asimilarea intestinală a peptidelor şi proteinelor intacte din dietă – un domeniu neglijat? Biol Rev Camb Philos. 1984;59:289-331.

Brambell FWR. Transmiterea imunităţii pasive de la mamă la tânăr. Vol. 18. Amsterdam: Editura North-Holland; 1970.

Bjarnason I, Peters TJ. Ajutând mucoasa să înţeleagă macromoleculele. Intestin. 1987;28:1057-1061.

Adibi SA, Mercer DW. Digestia proteinelor în intestinul uman, aşa cum se reflectă în concentraţiile luminale, mucoase şi plasmatice de aminoacizi după mese. J Clin Invest. 1973;52:1586-1594.

Georgopoulou U, Dabrowski MF, Vernier JM. Absorbţia proteinelor intacte de către epiteliul intestinal al păstrăvului, Salmo gairdneri. Ţesut celular Res. 1988;251:145-152.

Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G,

et al. Studii asupra digestiei şi absorbţiei intestinale la om. J Clin Invest. 1957;36:1521-1536.

Seifert J, Sellschopp CH, Sass W. Werden Makromolekule resorbiert und welchen Einfluss hat dabei die Immuni- tatslage? Z Hautkrankheiten. 1987;62:55-59.

Chung YC, Kim YS, Shadchehr A, et al. Digestia şi absorbţia proteinelor în intestinul subţire uman. Gastroenterol. 1979;76:1415-1421.

Bockman DE, Boydston WR, Beezhold DH. Rolul celulelor epiteliale în reactivitatea imună asociată intestinului. Ann NY Acad Sci. 1983;409:129-143.

Pabst R. Anatomische grundlagen fur verdauung und immunfunktion im gastrointestinaltrakt. Z Hautkrankheiten. 1987;62:39-44.

Streichhan P. Resorbtion enterale makromolekule. Verdauungs-krankheiten. 1989;7:28-38.

Hemmings WA, Williams EW. Transportul produselor mari de degradare a proteinelor alimentare prin peretele intestinal. Intestin. 1978;19:715-723.

Hemmings WA. Digestia distribuită. Ipoteze Med. 1980;6:1209-1213.

LeFevre ME, Joel DD. Absorbţia intestinală a particulelor. Life Sci. 1977;21:1403-1408.

Lake-Bakaar G, Smith-Laing G, Summerfield JA. Originea tripsinei imunoreactive serice circulante la om. Dig Dis Sci. 1982;27:143-148.

Seifert J, Ganser R, Brendel W. Die resorbtion eines proteolytischen enzyms pflanzlichen ursprungs aus dem magen-darm-trakt in das blut und die lymphe von erwachsenen ratten. Z Gastroenterol. 1979;17:1-8.

Gebert G. Fiziologie. Stuttgart: Schattauer; 1987.

Steffen C, Menzel J, Smolen H. Untersuchungen uber intestinale resorbtion mit 3H-markiertem enzymgemisch (Wobenzym). Acta Med Aust. 1979;6:13-18.

Seifert J, Siebrecht P, Lange JP. Cantitativ untersuchungen zur resorbtion von tripsină, chimotripsină, amilază, papainăşi pankreatin aus dem magen-darm-trakt nach oraler application. Allgemein Medizin Springer-Verlag. 1990;19:132-137.

Papp M, Feher S, Folly G şi colab. Absorbţia lipazei pancreatice din duoden în limfatice. Experienta. 1977;33:1191-1192.

Burtis G, Davis J, Martin S. Nutriţie aplicată şi terapie dietetică. Philadelphia: WB Saunders; 1988.

Hasselberger FX. Utilizări ale enzimelor şi enzimelor imobilizate. Chicago: Nelson-Hall; 1978.

Guyton GC, Hall JE. Manual de Fiziologie Medicală. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006:796.

Lin CW, Lee TG. O notă despre microîncapsularea proteazei pancreatice pentru protecţia împotriva digestiei gastrice. Anim Prod. 1993;56:413-417.

Mici minuni, frontiere nesfârşite: o revizuire a Iniţiativei Naţionale de Nanotehnologie. Academia Naţională de Ştiinţe. 2002;36. http://www.nap.edu/openbook. php?record_id=10395&page=36. Accesat 11.01.2011.

Yan M, Du J, Gu Z şi colab. O nouă platformă de livrare a proteinelor intracelulare bazată pe nanocapsule cu o singură proteină. Nat Nanotechnol. 2010;5:48-53.

Wobenzym Streichan P. Un preparat combinat administrat pe cale orală constând din enzime hidrolitice şi rutină care acţionează în fluidele corporale circulante. Textul inventarului Partea A, Rezultate preclinice. Geretsried: Mucos Pharma

GmbH & Co; 1993.

Reynolds JEP, ed. Martindale - Farmacopeea suplimentară. Londra: Pharmaceutical Press; 1982.

37 Konotey-Ahulu FID. Tratamentul enzimatic al hemoragiei vitroase. Lancet. 1972;2:714-715.

Sowray JH. O evaluare a valorii chimotripsinei liofilizate în reducerea umflăturii postoperatorii după îndepărtarea molarilor de minte impactaţi. Brit Dent J. 1961;110:30-133.

Wrba F, Messer E. Tratamentul enzimatic al umflăturii traumatice în chirurgia orală şi maxilo-facială. Clin Med. 1967;74:29-31.

Bumgardner HD, Zatuchni GI. Prevenirea durerii epiziotomiei cu chimotripsină orală. Am J Obstet Gynecol. 1965;92: 514-517.

Fiel RA. Tratamiento experimental de la trichuriasis masiva infantil cu quimo- tripsina. Trop Dis Bull Bd. 1968;65:917.

Takahashi M, Hashimoto K, Osada H. Administrarea parenterală a chimotripsinei pentru detectarea precoce a celulelor canceroase în spută. Acta Cytol Bd. 1967;11:61-63.

Brandborg LL, Tankersley CB, Uyeda F. Chimotripsină cu concentrație „scăzută" versus „înaltă" în citologia exfoliativă gastrică. Gastroenterol. 1969;57: 500-505.

Soule SD, Wasserman HC, Burstein R. Terapia orală cu enzime proteolitice (chimoral) la pacienții cu episiotomie. Am J Obstet Gynecol. 1966;95:820-833.

Boyne PS, Medhurst H. Terapia orală cu enzime antiinflamatorii în leziunile la fotbaliștii profesioniști. Practicant. 1967;198:543-546.

Blonstein JL. Tablete de enzime orale în tratamentul leziunilor de box. Practicant. 1967;198:547-548.

Buck JE, Phillips N. Trial of Chymoral la fotbaliști profesioniști. Brit J Clin Pract. 1970;24(9):375-377.

Rathgeber WF. Utilizarea enzimelor proteolitice (chimorale) în leziunile sportive. S Afr Med J. 1971;45:181-183.

De N'Yeurt A. Utilizarea Chimoralului în vasectomie. JR Coll Gen Pract. 1972;22:633-637.

Winsor T. Inhibarea răspunsului la leziunea termică de către enzimele proteolitice orale. J Clin Pharmacol N. 1972;12:325-330.

Rathgeber WF. Utilizarea enzimelor proteolitice în tenosinovite. Clin Med. 1973;80:39-41.

Gibson T, Dilke TF, Grahame R. Chymoral în tratamentul prolapsului discului lombar. Rheumatol Rehabil. 1975;14:186-190.

Transcriere de la Academia Americană de Oftalmologie și Otolaringologie. Chicago:1959:11-16 octombrie.

Wrba H. Trypsin und chymotrypsin— klinisches sachverstan-digengutachten zur systemischen wirkung. Inst f angewante u exptl Onkologie d Univ Wien. Document de lucru. 1988.

Stille G, Tuluwett K. Pharmakologisch- toxikologisches sach-verstandigeng- utachten zut trypsin/chymotrypsin. Document de lucru. 1988.

Gordon B. Utilizarea enzimelor proteolitice topice în tratamentul ulcerelor post-trombotice ale picioarelor. Brit J Clin Pract. 1975;29:143-146.

Sather MR, Weber Jr CE, George J. Leziuni de presiune și pacientul cu leziuni ale măduvei spinării. Drug Intel Clin Phar. 1977;11:154-169.

Marquez OHD, Segur FG. Utilizarea intratecală a enzimelor proteolitice în meningoencefalita tuberculoasă. Comunicare preliminară. Abstr Wld Med. 1968;42:800-801.

Lichtman AL. Leziuni traumatice la sportivi. În Rec Med. 1957;170:322-325.

Dixon M, Webb E. Enzymes. a 3-a ed. New York: Academic Press; 1979:28-29, 40, 860-861.

Windholz M, ed. Indexul Merck - O enciclopedie a substanţelor chimice, a medicamentelor şi a produselor biologice. Rahway, NJ: Merck; 1983.

Auterhoff H, Knage J. Lehrouch der pharmazueutischen chemie. Stuttgart: Verlagsgesellschaft Wissenschafel; 1983.

Graham DY. Terapia de substituţie enzimatică a insuficienţei pancreatice exocrine la om. N Engl J Med. 1977;296:1314-1317.

Meyer JH. Dezavantajele enzimelor pancreatice orale. N Engl J Med. 1977;296:1347-1348.

Da TL, Rubin ML. Potenţa preparatelor cu enzime pancreatice. N Engl J Med. 1977;297:615-616.

Kirshen R. Scrisoare către editor. N Engl J Med. 1977;297:616.

Mackie RD, Levine AS, Levitt MD. Malabsorbţia amidonului în insuficienţa pancreatică. Gastroenterol.

1981;80:1220.

Lankisch PG, Creutzfeldt W. Terapia insuficienţei pancreatice exocrine şi endocrine. Clin Gastroenterol. 1984;13:985-999.

Schneider MU, Knoll-Ruzicka ML, Domschke S, et al. Terapia de substituţie a enzimelor pancreatice. Efectele comparative ale pancreatinei microsferice convenţionale şi cu acoperire enterică şi preparatelor de enzime fungice stabile la acid asupra steatorreei în pancreatita cronică. Hepatogastroenterol. 1985;32:97-102.

Hall DA, Zajac AR, Cox R, et al. Efectul terapiei enzimatice asupra nivelului lipidelor plasmatice la vârstnici. Arteroscleroza. 1982;43:209-215.

Tylewska S, Tyski S, Hrynie-Wicz W. Efectul lipazei Staphylococcus aureus asupra chemotaxiei granulocitelor. Med Dosw Mikrobiol. 1983;35:171-174: [poloneză].

LeBauer E, Smith K, Greenberger NJ. Influenţa pancreatică şi malabsorbţia vitaminei B12. Arch Intern Med. 1968;122:423-425.

Kataria MS, Bhaskarrao D. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv cu spectru larg (Combinzym) în practica geriatrică. Brit J Clin Pract. 1969;23:15-17.

Karani S, Kataria MS, Barber AE. Un studiu clinic dublu-orb cu un produs enzimatic digestiv. Brit J Pract. 1971;25:375-377.

Knill-Jones RP, Pearce H, Batten H şi colab. Studiu comparativ al Nutrizym în insuficienţa pancreatică cronică. BMJ. 1970;4:21-24.

DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relaţiile dintre producţia de enzime pancreatice şi malabsorbţia în insuficienţa pancreatică severă. N Engl J Med. 1973;288:813-815.

Saunders JHB, Wormsley KG. Raport de progres. Extractele pancreatice în tratamentul insuficienţei exocrine pancreatice. Intestin. 1975;16:157-162.

Bank S, Marks IN, Barbezat GO. Tratamentul pancreatitei acute şi cronice. Droguri. 1977;13:373-381.

DiMagno EP, Malagelada JR, Go VLW, et al. Soarta enzimelor ingerate pe cale orală în insuficienţa pancreatică; compararea a două scheme de dozare. N Engl J Med. 1977;296:1318-1322.

Saunders JHB, Drummond S, Wormsley KG. Inhibarea secreţiei gastrice în tratamentul insuficienţei pancreatice. BMJ. 1977;1:418-419.

Anonim. Extracte pancreatice. Lancet. 1977;2:73-74.

Regan PT, Malagelada JR, DiMagno EP, et al. Efecte comparative ale antiacidelor, cimetidinei şi acoperirii enterice asupra răspunsului terapeutic la enzimele orale în insuficienţa pancreatică severă. N Engl J Med. 1977;297:854-858.

Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, et al. Motivul utilizării cimetidinei în insuficienţa pancreatică. Mayo Clin Proc. 1978;53:79-88.

Austad WJ. pancreatită; utilizarea suplimentelor pancreatice. Droguri. 1979;17:480-487.

Referinţă la biroul medicilor. Vol. 47. Montvale, NJ: Medical Economics; 1993:1426.

Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M, et al. Eficacitatea suplimentării enzimatice după intervenţia chirurgicală pentru pancreatita cronică. Pancreas. 1997;14:174-180.

Anonim. Extracte pancreatice. BMJ. 1970;2:161-163.

Anderson CM. Înlocuirea enzimelor pancreatice în tratamentul fibrozei chistice. Prescripters J. 1972;12:45-49.

Roy CC, Weber AM, Morin CL, et al. Compoziţie anormală a lipidelor biliare în fibroza chistică. N Engl J Med. 1977;197:1301-1305.

Smalley AC, Brown GA, Parkes ME şi colab. Reducerea pierderii de acid biliar în fibroza chistică prin mijloace alimentare. Arch Dis Copil. 1978;53:477-482.

Goodschild MC, Sagaro E, Brown GA, et al. Studiu comparativ al Pancrex V. forte şi Nutrizym în tratamentul malabsorbţiei în fibroza chistică. BMJ. 1974;3:712-714.

Nakamura T, Takebe K, Kuoh K şi colab. Efectele enzimelor digestive pancreatice, bicarbonatul de sodiu şi un inhibitor al pompei de protoni asupra steatoreei cauzate de boala pancreatică. J Int Med Res. 1995;23:37-47.

Kleine MW, Pabst H. Die wirkung einer oralen enzymtherapie auf experimented erzeugte hamatoma. Forum des Prakt und Allgemeinarztes. 1988;27:42-48.

Baumuller M. Der einsatz von hydrolytischen enzymen bei steumpfen weichteilverletzungen und sprung- gelenksdistorsionen. Allgemeinmedizin. 1990;19:178-182.

Baumuller M. Enzyme zur wiederherstel- lung nach sprunggelenkdistorsionen. Z Allg Med. 1992;68:61-65.

Baumuller M. Terapia distorsiunilor articulaţiei gleznei cu enzime hidrolitice — Rezultatele unui studiu clinic dublu orb. În: Hermans GPH, Mostard WL, eds. Sport, Medicină şi Sănătate. Amsterdam: Extras Medica; 1990:1137.

Szczurko O, Cooley K, Mills EJ, et al. Tratamentul naturopatic al tendinitei manşetei rotatorilor în rândul lucrătorilor poştali canadieni: un studiu controlat randomizat.

Artrita Rheum. 2009;61:1037-1045.

Cichoke AJ, Marty L. Utilizarea enzimelor proteolitice cu leziuni atletice ale ţesuturilor moi. Sunt Chiro. 1981:32-33.

Helpap B. Leitfaden der Allgemeinen Entzundungslehre. Berlin: Springer; 1987.

Kleine MW. Enzimterapie sistemică în sportmedizin. Deut Z Sportmed. 1990;41:126-134.

Muller-Hepburn W. Anwendung von Enzymen in der Sportmedizin. Forum d Prakt Arztes. 1970;18:7-10.

Niethard FU, Pfeil J. Orthopadie. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1989.

Şuierat WF. Enzyme in der sport- und unfallmedizin. Z Naturheilmethoden: Contincationars;2:1.

Doenicke A, Hoernecke R. Wirksame behandlung von traumen mit schwellung und/oder hamatom im eishockeysport durch enzymtherapie. Deut Z Sportmed. 1993;5:214-219.

Kleine MW. Introducere în terapia enzimatică sistemică şi rezultatele studiilor experimentale. În: Hermans GPH, Mosted WL, eds. Sport, Medicină şi Sănătate. Amsterdam: Extras Medica; 1990:1131.

Miller PC, Bailey SP, Barnes ME, et al. Efectele suplimentării cu protează asupra funcţiei muşchilor scheletici şi DOMS în urma alergării în vale. J Sports Sci. 2004;22:365-372.

Rahn HD, Kilic M. Die wirksamkeit hydrolytischer enzyme in der traumatologie. Ergebnise nach 2 prospektiven randomisierten doppelblindstudien. Allgemeinarzt. 1990;19:183-187.

Rahn HD. Enzima verkurzen rekonvale- leszenz. Prelegere susţinută la cel de-al 13-lea simpozion Systemische Enzymtherapie, Lindau, 1990, 27 mai-1 iunie.

Carillo AR. Klinische untersuchung eines enzymatischen audidungshemmers in der unfallchirurgie. Arztl Praxis. 1972;24:2307-2308.

Kamenicek V, Holan P, Franek P. Terapia sistemică cu enzime în tratamentul şi prevenirea umflăturilor posttraumatice şi postoperatorii. Acta Chir Orthop TrCech. 2001;68:45-49: [cehă].

Isaeva AV, Minaev SV, Sternin IuI, et al. Abordare modernă a reabilitării copiilor cu oase tubulare lungi fracturate. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2009;3:29-31: [rusă].

Chappa-Alvarez R. Pankreatitisbehand- lung mit Wobenzym. Lucru

lucrare, 1992.

Guggenbichler JP. Einfluss hydrolytischer enzyme auf thrombusbildung und thrombolyse. Med Welt. 1988;39:277-280.

Rahn HD. Wobenzymnach Gefassbypas- soperationen am bein. Prelegere susţinută la cel de-al 17-lea Simpozion Systemische Enzymtherapie, Viena, 1991.

Vinzenz K. Odembehandlung bei zahnchirurgischen eingriffen mit hydrolytischen enzymen. Die Quintessenz. 1991;42(7):1053-1064.

Werk W. Ein Polyenzympraparat zur Beschleunigung der Narbenbildung. Proktologie. 1979;3:28-29.

Riede NU, Schaefer HE, Wehner H. Allgemeine und Spezielle Pathologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989.

Ryan RE. O evaluare clinică dublu-orb a bromelainei în tratamentul sinuzitei acute. Durere de cap. 1967;7:13-17.

Zollner N, ed. Innere Medizin. Heidelberg: Springer; 1991.

Wohlrab R. Enzymkombinationspraparat zur therapie der sinusitis acuta. Der Allgemeinarzt. 1993;15:104-114.

Inderst R. Enzymtherapie—grundlagen und anwendungsmoglichkeiten. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1991:3.

Zech R, Domagk G. Enzyme—biochimie, patobiochimie, klinikă, terapie. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH; 1986.

Grimminger A. Enzymtherapie bei thoraxerkrankungen. Erfah- rungsheilkunde. 1971;1:18.

Barsom S, Sasse-Rollenhagen K, Bettermann A. Zur behandlung von zystitden und zystopyelitiden mit hydrolytischen enzymen. Acta Medica Empirica. 1983;32:125-129.

Barsom S, Sasse-Rollenhagen K, Bettermann A. Erfolgreiche prostatitisbe- handlung mit hundrolytischen enzymen. Erfarungsheilkunde. 1982;31:2.

Rugendorff EW, Burghele A, Schneider HJ. Behandlung der chronischen abakteriellen prostatitis mit hydrolytischen enzime. Der Kassenarzt. 1986;14:43-51.

Dittmar FW, Weissenbacher ER. Therapie der annexitis - unterstutzung der antibiotischen basisbehandlung durch hydrolytische enzyme. Int J Exper Clin Chemother. 1992;5:73-82.

Dittmar FW. Enzymtherapie in der gynakologie. Allgemeinmedizin. 1990;19:158-159.

Rahn HD. Wirksamkeit von enzymen bei gefasserkrankungen. Prelegere susţinută la al 2-lea Simpozion de terapie cu enzime sistemică, Dusseldorf, Germania, 1987.

Ernst E, Matrei A. Orale therapie mit proteolytischen enzymen modifiziert die blutrheologie. Klin Wsch. 1987;65:994.

Klein K. Proteolytisches enzympraparat erfolgreich. Therapiewoche Osterreich. 1989;39:448.

Morl H. Behandlung des postthrombo- botischen syndroms mit einem enzymge- misch. Therapiewoche. 1986;36:2443.

Morl H. Therapie und prophylze des post- thrombotischen syndroms mit Woben-zym. Prelegere susţinută la cel de-al 17-lea Simpozion Systemische Enzymtherapie, Viena, 1991.

Valls-Serra J. Proteolytische enzyme in der behandlung von thrombophlebitis. Med Clin. 1967.

Mahr H. Zur enzymtherapie audidli- cher venenerkrankungen der tiefen beinvenenthrombose und des postthrombotischen syndromes. Erfah- rungsheilkunde. 1983:117.

Maehder K. Enzymtherapie venoser gefasserkrankungen. Die Arztpraxis. 1972:2.

Kluken N. Venose krankheiten in klinik und praxis, systemische enzymtherapie, medizinische woche Baden-Baden, 1990. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1991;2:8-13.

Vogler W. Enzymtherapie. Hessen: Hausarzt. 1989;4:116-119.

Rokitansky O. Ozontherapie und enzyme bei der chronisch-arteriellen verschlussk- rankeit. Systemische Enzymtherapie am 31.10.90. Medizinische Woche, Baden-Baden, 1990. Natur- und Ganzheitsmedizin. 1991 (Suppl 1):14-16.

Keim H, Al-Yousef S, Wachter K. Methode zur linderung der lymphstauung am arm nach behandlung des mammakarzinoms. Rontgenberichte. 1972;1:45-41.

Scheef W, Pischnamazadeh M. Proteolytische enzyme als einfache und sichere methode zur verhutung des lymphodems nach ablatio mammae. Med Welt. 1984;35:1032-1033.

Streichhan P, Inderst R. Konventionelle und enzymtherapeutische massnahmen bei der behandlung brustkrebsbedingter armlymphodeme. Der Prakt Arzt. 1991;13:37-38.

Ransberger K, Stauder G, Streichhan P. Wissenschaftliche monographie zur praklinik Wobenzym N, Mulsal N, Phlogenzym. Forum Medizin. 1991.

Konig W. Erfahrungen der Robert-Janker- Klinik, Bonn, mit systemischer enzymtherapie und emulgierten vitaminen. Acta Medica Empirica. 1988;37:11-17.

Konig W. Proteolytische enzyme verhindern limfodem. În: Medizinische Enzym- Forschungesgesell- schaft eV, ed. Systemische Enzymtherapie, Symposium München, 1986; Medizin Aktuell (Seria Enzimatică). Raportul Congresului Internaţional Informat 53, 1986.

Korpan MI, Fialka V. Wobenzyme şi terapia diuretică în limfedemul după operaţia la sân. Wien Med Wochenschr. 1996;146:67-72: [germană].

Uffelmann K, Vogler W, Fruth C. Der eisatz hydrolytischer enzyme beim extraartikularen rheumatismus. Allgemei- nmedizin. 1990;19:151-153.

Vogler W. Der stellenwert der enzymthera- pie bei audidlich-rheumatischen erkrankungen. Systemische Enzymtherapie, Medizinische Woche, Baden-Baden, 1990. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1991;2:23.

Miehlke K. Enzymtherapie bei rheuma-toider artrita. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1988:108-111.

Inderst R. Enzymtherapie. Erfah- rungsheilkunde. 1989;38:305.

Horger I, Moro V, van Schaik W. Zirkulierende Immunkomplexe bei polyarthritis-patienten. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1988;1:117-122.

Steffen C, Smolen J, Miehlke K, şi colab. Enzymtherapie im vergleich mit immunkiomplexbestimmungen bei chonischler polyarthrita. Z Reumatol. 1985;44:51-56.

Reinbold H. Die biologische alternative in der therapie audidlicher rheumatischer erkrankungen. Z Allgemeinmed. 1981:34.

Reinbold H. Die therapie des morbus bechterew mit enzymen. Erfah- rungsheilkunde. 1980:10.

Ekerot L, Ohlsson K, Necking L. Eliminarea complexelor inhibitoare de protează din articulația artritică. Int J Tissue React. 1985:391-395.

Ballachi G. Hydrolytische enzyme bei aktivierten polyarthrosen. Reumatism. 1988:8.

Goebel KM. Enzymtherapie bei spondylitis ankylosans. Prelegere susținută la cel de-al 17-lea Simpozion Systemische Enzymtherapie, Viena, 1991.

Horger I. Enzymtherapie bei einem rheumakollektiv. Therapiewoche. 1983;33:3948-3957.

Panijel M. Entzundlich-rheumatische erkrankungen. Z Allgemeinmedizin. 1985;61:1305-1307.

Steffen C, Zeitlhofer J, Menzel J, et al. Die antigen-induzierte experimentelle artrita als prufverfahren fur audid- ungshemmung durch oral appliqierte substanzen. Z Reumatol. 1979;38:264-278.

Miehlke K. Enzymtherapie bei chro- nischer polyarthritis. Der Kassenarzt. 1989:46.

Miehlke K. Rheumabahandlung mit enzy- men ist mehr als nur antiphlogistische therapie. Prelegere susținută la cel de-al 17-lea Simpozion de terapie enzimatică de sistem, München, 1991.

Klein G, Schwann H, Kullich W. Enzymtherapie bei chronischer polyarthritis. Natur-und Ganzheitsmedizin. 1988;1:112-116.

Klein K. Behandlung der rheumatoiden artrite mit Wobenzym im vergleich zur basistherapie mit gold. Prelegere susținută la 17th Systemische Enzymtherapie la Viena 1991.

Cantareata F. Aktivierte arthrosen knorpel- schonend behandeln. Prelegere susținută la cel de-al 10-lea Simpozion de terapie enzimatică sistemică, Frankfurt, 1990.

Tilwe GH, Beria S, Tutrakhia NH, et al. Eficacitatea și tolerabilitatea terapiei cu enzime orale în comparație cu diclofenac în osteoartrita activă a articulației genunchiului: un studiu clinic controlat randomizat deschis. J Assoc Physicians I. 2001;49:617-621.

Masuhr KF. Neurologie. Stuttgart: Hippocrates; 1989.

Neuhofer Ch, van Schaik W, Stauder G, et al. Complexe imune patogenetice în SM: eliminarea lor de către enzimele hidrolitice. O abordare terapeutică. Conferința Internațională pentru Scleroza Multiplă. Roma. Bologna: Monduzzi Editore SPA; 14-17 septembrie 1988.

Ransberger K, van Schaik W. Enzymtherapie bei multipler sklerose. Der Kassenarzt. 1986;41:42-45.

Neuhofer CH. Enzymtherapie bei multipler sklerose. Hufeland J. 1986:47-50.

Neuhofer CH. Systemische enzymthera- pie bei encephalomyelitis disseminata. Der Prakt Arzt. 1991:702.

Mialovyts'ka OA. Efectul phlogenzym în tratamentul pe termen lung al pacienţilor cu scleroză multiplă. Ca Sprava. 2003 Apr-Iun(3-4):109-113: [ucraineană].

Diringer H. Unkonventionelle viruser- krankungen. Bundesgesundhbl. 1990;33:187-194.

Inderst R, Ransberger K, Brand G. Fortschritte in der therapie der erworbenen immunschwache durch naturhe- ilkundliche methoden. Naturheilpraxis. 1998;41:1050.

Jager H, Popescu M, Samtleben W, et al. Enzimele hidrolitice ca modificatori ai răspunsului biologic (BRM) în infecţia cu HIV. Conferinţele din San Marino— evidenţieri în virologie medicală, imunologie şi oncologie. Vol. 1. Oxford: Pergamon Press; 1988.

Jager H. Hydrolytische enzyme in der therapie der HIV-erkrankung. Z Allgemei- nmedizin. 1990;19:160-164.

Ransberger K. Naturheilkundliche therapie von AIDS mit enzympraparaten. Forum des Prakt und Allgemeinarztes. 1988: Heft 4.27, Jahrgang, aprilie 1988.

Shahid SK, Turakhia NJ, Kunda M, şi colab. Eficacitatea şi siguranţa phlogenzym-o formulare de protează, în sepsis la copii. J Assoc Physicians I. 2002;50:527-531.

Scheef W. Gutartige veranderungen der weiblichen brust. Therapiewoche. 1985;35:5909-5912.

Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Terapia de substituţie a enzimelor pancreatice pentru tinerii pacienţi cu fibroză chistică. J Chist Fibros. 2009;8:14-18.

Trolli PA, Conwell DL, Zuccaro Jr G. Terapia cu enzime pancreatice şi starea nutriţională a pacienţilor ambulatori cu pancreatită cronică. Gastroenterol Nurs. 2001;24:84-87.

Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. Efectele enzimelor pancreatice orale (capsula Creon 10) asupra steatoreei: un studiu multicentric, controlat cu placebo, în grup paralel la subiecţii cu pancreatită cronică. Pancreas. 2006;33:156-162.

Minaev SV, Nemilova TK, Knorring Glu. Terapia polienzimatică în prevenirea proceselor adezive în cavitatea abdominală la copii. Vestn Khir ImGrekov. 2006;165:49-54: [rusă].

Kamenîcek V, Holăn P, Franek P. Terapia enzimatică sistemică în tratamentul şi prevenirea tumefacţiei posttraumatice şi postoperatorii. Acta Chir Orthop. 2001;68:45-49: [cehă].

Kleine MW. Terapia herpesului zoster cu enzime proteolitice. Therapiewoche. 1987;37:1108-1112.

Klein G, Kullich W, Schnitker J, şi colab. Eficacitatea şi toleranţa unei combinaţii de enzime orale în osteoartrita dureroasă a şoldului. Un studiu dublu-orb, randomizat, care compară enzimele orale cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Clin Exp Rheumatol. 2006;24:25-30.

Kelley WD. Un singur răspuns la cancer. Ontario, OR: Fundaţia Kelley; 1974.

Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R şi colab. Eficacitatea enzimelor hidrolitice în prevenirea efectelor secundare induse de radioterapie la pacienţii cu cancer de cap şi gât. Cancer Chemoth Pharm. 2001;47(Suppl):S23-S28.

Pluzhnikov MS, Ryabova MA, Karpiscenko SA. Efectul terapiei cu enzime sistemice (Phlogenzym) în tratamentul radiomucozitei la pacienţii cu cancer laringian. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 1999;5:73-75.

Dale PS, Tamhankar CP, George D şi colab. Comedicaţia cu enzime hidrolitice în terapia cu radiaţii a colului uterin: dovezi ale reducerii efectelor secundare acute. Cancer Chemoth Pharm. 2001;4(Suppl):S29-S34.

Bahl A, Chander S, Julka PK şi colab. Evaluarea micronucleilor a reducerii toxicităţii acute legate de chimioterapia neoadjuvantă în cancerul pulmonar avansat local: o experienţă indiană. J Assoc Physician I. 2006;54:191-195.

Institutul National al Cancerului. Epidemiologie de supraveghere şi rezultate finale (SEER). Fişe informative SEER Stat: Sân. http:// www.Seer.cancer.gov/statfacts/html/ breast.html; Accesat 2/10/2010.

Bleuth J, Ost B, Pakdaman A, et al. Impactul aplicării complementare a enzimelor orale asupra rezultatelor tratamentului postoperator al pacienţilor cu cancer de sân - rezultate ale unui studiu de cohortă epidemiologic retroactiv multicentric. Cancer Chemoth Pharm. 2001;47(Suppl):S45-S54.

Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Rapoarte naţionale de statistică vitală. CDC. 17 aprilie 2009;Vol 57:Number 14. http:// www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr57/nvsr57_14.pdf; Accesat 18.02.2010.

Societatea Americană de Cancer. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009.

Ihse I, Arnesjo B, Kugelberg C, et al. Activităţile intestinale ale tripsinei, lipazei şi fosfolipazei după o masă de test. O evaluare a 474 de examinări. Scand J Gastroentero. 1977;12: 663-668.

Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP şi colab. Studiu controlat cu placebo de tratament cu microsfere pancreatine acoperite enteric la pacienţii cu cancer nerezecabil al regiunii capului pancreatic. Intestin. 1998;42:92-96.

Societatea Nationala de Scleroza Multipla. www. nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/ who-gets-ms/index.aspx; Accesat 2/5/2010.

Neuhofer CH. Autoimmunerkrankungen: scleroză multiplă, scleroză laterală amiotrofă, colită ulceroasă. Erfahrungsheilkunde. 1988;38: 451-454.

Haid-Fischer F, Haid H. Venenerkrankun- gen. Stuttgart: Thieme; 1985.

Saradeth T, Quittan M, Ghanem AH, et al. Îmbunătăţirea caracteristicilor fluidităţii sângelui prin Phlogenzym - Un studiu pilot in vitro. Perfuzie. 1995;8:196-198.

Koshkin VM, Kirienko AI, Leontjev SG şi colab. Terapia sistemică enzimatică a sindromului postflebită a membrelor inferioare. Angiol Vasc Surg. 2000;6:61-64.

Kopadze TSh, Natsvlishvili GA, Tvaladze MG şi colab. Aplicarea Wobenzym şi Phlogenzym în angiologie şi chirurgie vasculară. Ştiri Georg Med. 2001;2:27-29.

Chlamydia -CDC Fact Sheet, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. http://www.cdc.gov/std/chlamydia/ STDFact-Chlamydia.htm; Accesat 27.07.2010.

Askienazy-Elbhar M, Henry-Suchet J. Infecţii persistente „tăcute" Chlamydia trachomatis ale tractului genital feminin. Infect Dis Obst Gyn. 1999;7:31-34.

Sukhikh GT, Loginova NS, Faizullin LZ, et al. Utilizarea Wobenzym pentru a facilita sinteza interferonului în tratamentul chlamidiozei urogenitale cronice. Int J Imunoterapie. 1997:131-133:XIII.

Brudnak MA, Rimland B, Kerry RE, et al. Terapia pe bază de enzime pentru tulburările din spectrul autist - merită o altă privire? Ipoteze Med. 2002;58: 422-428.

Stauder G, Pollinger W, Fruth C. Systemische Enzymetherapie: Eine Ubersicht uber Neue Klinische Studient. Allgemein Medizin. 1990;19:188-191.

Inderst R. Enzymtherapie bei Gefasser- krankungen [Terapia cu enzime în bolile vasculare]. Allgemein Medizin. 1990;19:154-157.

Wrba H. Kombinierte Tumortherapie. Stuttgart: Hippocrates; 1992.

Worschhauser S. Konservative Therapie der Sportverletzungen. Enzympraparate fur Therapie und Prophylaxe [Terapia conservatoare pentru leziunile sportive. Preparate enzimatice pentru terapie şi profilaxie]. Allgemein Medizin. 1990;19:173-177.

Klein G, Pollmann G, Kullich W. Klinische Erfahrungen mit der Enzymtherapie bei Patienten mit Chronischer Polyarthritis im Vergleich Zur Oralen Goldtherapie [Experienta clinica cu terapia enzimatica la pacientii cu artrita reumatoida in comparatie cu aur oral]. Allgemein Medizin. 1990;19:144-147.

Gallacchi G. Der Einsatz Hydrolytischer Enzyme bei der Aktivierten Arthrose [Utilizarea enzimelor hidrolitice în artroza activată]. Allgemein Medizin. 1990;19:148-150.

Dittmar FW, Luh W, Phillipp E. Wobenzym zur Behandlung der Mastopa-thie. Document de lucru, 1993.

Wolf M, Ransberger K. Terapia cu enzime. Los Angeles: Regent House; 1972.

Sears A, Walsh G. Biotehnologia în industria hranei pentru animale: Proceedings of Alltech's Ninth Annual Symposium. Nicholasville, KY: Alltech Technical Publ; 1993.

McEvoy GK, ed. Informaţii despre medicamente AHFS '94, Serviciul de formulare a spitalelor americane. Bethesda, MD: Societatea Americana a Farmacistilor de Spital; 1994.

Park HS, Kim HY, Suh YJ şi colab. Alfa amilaza este o componentă alergenă majoră la pacienţii cu astm bronşic profesional cauzată de extractul pancreatic porcin. J Astm. 2002;39:511-516.

Ramsden WH, Moya EF, Littlewood JM. Grosimea peretelui colonului, doza de enzimă pancreatică şi tipul de preparat în fibroza chistică. Arch Dis Copil. 1998;79:339-343.

Serban DE, Florescu P, Miu N. Colonopatie fibrozată care descoperă fibroza chistică la nou-născut înainte de orice suplimentare de enzime pancreatice. J Pediatr Gastr Nutr. 2002;35:356-359.

Dodge JA. Colonopatia fibrozată: progrese recente. J Roy Soc Med Suppl. 1996;89(Suppl 27):19-23.

Lectură suplimentară

Cichoke AJ. O nouă privire asupra tulburărilor cronice şi terapiei cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. O nouă privire asupra terapiei cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. Traumatisme acute şi sistemice

Terapia cu enzime. Portland, OR: Seven C's Publishing; 1993.

Cichoke AJ. Bromelainã. New Canaan, CT:

Keats; 1998.

Cichoke AJ. Enzime şi terapie cu enzime: cum să porneşti drumul către o sănătate bună pe tot parcursul vieţii. a 2-a ed. New Canaan, CT: Keats; 2000.

Cichoke AJ. Cartea completă a terapiei cu enzime. New York: Editura Avery; 1999.

Terapia cu fagi: bacteriofage ca antibiotice naturale, autolimitante

Elizabeth Kutter, dr., Sarah J. Kuhl, MD, Zemphira Alavidze, dr. şi Bob G. Blasdel, BS

P INTRODUCERE

Terapia cu fagi implică utilizarea bacteriofagelor - viruşi care atacă doar bacteriile şi sunt foarte specifici gazdei - pentru a ucide microorganismele patogene. Arta a fost dezvoltată pentru prima dată la Institutul Pasteur din Paris la începutul secolului al XX-lea, dar de la apariţia antibioticelor chimice în anii 1940, a fost puţin folosită în Occident. Astăzi, totuşi, prevalenţa crescută a bacteriilor care sunt rezistente la majoritatea sau la toate antibioticele disponibile declanşează o criză majoră de sănătate, aşa cum a subliniat din nou cu pasiune Organizaţia Mondială a Sănătăţii în apelul la acţiune de Ziua Mondială a Sănătăţii, 2011.

Rezultatele documentate pe larg ale aplicaţiilor terapeutice ale fagilor franceze şi est-europene sunt încurajatoare, dar cele mai multe au implicat aplicaţii individualizate la infecţii recalcitrante la toate celelalte tratamente disponibile, mai degrabă decât studiile clinice dublu-orb. Au existat, de asemenea, evoluţii recente încurajatoare. În 2006, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) şi Uniunea Europeană (UE) au aprobat ambele preparate de fagi care vizează Listeria monocytogenes pe alimentele gata de consumat. Nestle Corporation desfăşoară în prezent un proiect amplu în Dhaka, Bangladesh, pentru a studia siguranţa şi eficacitatea terapiei cu fagi în tratarea diareei induse de Escherichia coli enterotoxigenă şi E. coli enteropatogenă la copii. Cocktailul de fagi (Microgen) sau un placebo este adăugat la soluţia standard de rehidratare orală utilizată în prezent în mod dublu-orb. Această lucrare demonstrează toate elementele cheie ale studiilor clinice moderne. Fagii utilizaţi pentru braţul experimental principal al studiului au fost izolaţi din scaunele pacienţilor cu diaree pediatrică din Bangladesh, cei cu spectru larg aplicabili pentru terapia cu fagi, toţi s-au dovedit a fi membri ai familiei foarte studiate T4 (vezi următoarele).

Acest capitol a fost scris pentru a pune terapia cu fagi în perspectivă istorică şi ecologică şi pentru a explora cercetări timpurii foarte interesante în Franţa, Statele Unite şi Europa de Est, precum şi studii recente în creştere la nivel mondial, cu speranţa că această modalitate va fi disponibilă în curând pentru aplicaţii externe, în timp ce cercetătorii se confruntă cu provocările de a obţine finanţare pentru studiile clinice la scară completă a abordărilor mai invazive.

CONTEXTUL PISTORIC

Descoperire şi cercetare timpurie

Edward Twort şi Felix d'Herelle au raportat în mod independent izolarea entităţilor filtrabile capabile să lizeze culturi bacteriene şi să producă mai multe zone mici curăţate pe culturile bacteriene atunci când sunt diluate, mai degrabă decât să arate o concentraţie inhibitorie minimă, ceea ce implică faptul că au fost implicate particule discrete. Li se acordă împreună credit pentru descoperirea bacteriofagelor. D'Herelle, un canadian care lucrează la Institutul Pasteur din Paris, a fost cel care a dat numele de bacteriofag acestor entităţi pe care le-a descoperit în scaunele soldaţilor recuperaţi de dizenterie – folosind sufixul fag „nu în sensul său strict de a mânca, ci în acela de a se dezvolta în detrimentul”18. arătând că trei sferturi din

puii netratati au murit, dar toti puii infectati tratati cu fagi au supravietuit. Apoi a acceptat cererea de a trata mai mulţi copii care se luptă cu dizenteria la Paris Hopital des Enfantes Malades; cu o zi înainte de a trata primul copil, el şi câţiva asistenţi au înghiţit mult mai mulţi fagi decât ar fi administrat, realizând astfel primul studiu clinic de fază I cunoscut. Acest studiu a avut succes, dar d'Herelle s-a orientat către un studiu intens al fagilor înainte de a publica rezultatele sau de a efectua aplicaţii terapeutice ulterioare. Astfel, prima publicaţie cunoscută care discută despre terapia cu fagi de succes a fost publicată în 1921 de la belgienii Bruynoghe şi Maisin,19 care au folosit fagi pentru a trata infecţiile cutanate stafilococice.

Într-o carte de 300 de pagini din 1922, The Bacteriophage: Its Role in Immunity, 1'8 d'Herelle a scris descrierile originale, clasice ale formării şi compoziţiei plăcii, a centrilor infecţioşi, a procesului de liză, a specificităţii gazdei a adsorbţiei şi a înmulţirii, dependenţa producţiei de fagi de starea precisă a gazdei, izolarea stabilităţii şi a factorilor de fază liber de diferite surse de fază. El a devenit rapid fascinat de rolul aparent al fagilor în controlul natural al infecţiilor microbiene şi a remarcat specificităţile frecvente ale fagilor izolaţi de la pacienţii în recuperare pentru organismele bolnave care îi infectează şi variaţiile destul de rapide în timp ale populaţiilor de fagi. De-a lungul vieţii, a lucrat pentru a dezvolta potenţialul terapeutic al fagilor selectaţi corespunzător împotriva celor mai devastatoare probleme de sănătate ale zilei, călătorind în multe părţi ale lumii, predând la Yale din 1928 până în 1933 şi înfiinţând propriul său Laboratoire du Bacteriophage la Paris, condus de ginerele său, Theodore Mazure, care a produs prima reclamă, Theodore Mazure. cocktail-uri - Bacte-Coli-Phage, Bacte-Intesti-Phage, Bacte-Dysenterie-Phage, Bacte-Pyo-Phage şi Bacte-Rhino-Phage. Deşi Franţa este în mod clar o ţară vestică, majoritatea recenziilor literaturii de specialitate ale terapiei cu fagi au ignorat continuarea cu succes a terapiei cu fagi în Franţa până la începutul anilor 1990, care a folosit în mare parte preparate de fagi bine făcute produse de laboratorul lui d'Herelle sau de Serviciul Bacteriofagi al filialelor Lyon şi Paris ale Institutului Pasteur.

Cheia multor succese ale lui d'Herelle a fost că s-a concentrat intens pe înţelegerea biologiei fagilor şi pe aplicarea acestor cunoştinţe în producerea şi aplicarea fagilor, inclusiv

controlul continuu atent al calităţii, colaborarea strânsă cu medicii şi dezvoltarea modalităţilor de tratament adecvate. A scris mai multe cărţi mai detaliate despre fagi şi terapie cu fagi, dintre care două au fost traduse şi în engleză (1926 şi 1930). Profunzimea cunoştinţelor sale asupra practicii terapiei cu fagi a devenit mai accesibilă prin publicarea recentă a unei traduceri a apendicelui cărţii sale.18 În mare parte a timpului, el a lucrat îndeaproape cu George Eliava, directorul Institutului Georgian de Microbiologie, care a văzut acţiunea bacteriocidă a apei râului Koura din Tbilisi (Tiflis) (Tiflis) până când nu a putut să-şi explice până când nu a putut să-şi petreacă activitatea. 1920 până în 1921 la Institutul Pasteur.18 De-a lungul anilor, cei doi au dezvoltat planuri de a înfiinţa un Institut de Cercetare în Bacteriofagi la Tbilisi ca centru mondial de terapie cu fagi, incluzând facilităţi ştiinţifice şi industriale şi dotate cu propriile clinici experimentale. Un campus mare pe râul Mtkvari a fost alocat pentru proiect în 1926. D'Herelle a trimis rechizite, echipamente şi materiale de bibliotecă. Între 1934 şi 1935, a vizitat Tbilisi timp de 6 luni, şi-a înfiinţat laboratorul şi a scris o carte, Bacteriofagul şi fenomenul de recuperare20, care a fost tradusă în rusă de Eliava şi a avut un impact foarte puternic asupra lui Stalin şi, prin urmare, asupra implementării terapiei cu fagi în Uniunea Sovietică. D'Herelle intenţiona să se mute în Georgia; cabana lui se află încă pe terenul institutului. Cu toate acestea, în 1937, Eliava a fost arestat ca „duşman al poporului" de către Beria, pe atunci şef al NKVD-ului georgian şi în curând să conducă NKVD-ul sovietic ca slujbaşul mult temut al lui Stalin. Eliava a fost executată, împărtăşind soarta tragică a multor intelectuali progresiste georgieni şi ruşi ai vremii, iar d'Herelle, deziluzionat, nu s-a mai întors niciodată în Georgia. Cu toate acestea, Institutul lor de bacteriofagi a supravieţuit sub conducerea unui grup de femei bine pregătite de Eliava şi d'Herelle. Institutul a fost supus Comisarului Poporului pentru Sănătate din Georgia în 1938 şi a fost transferat la Ministerul Sănătăţii din întreaga Uniune în 1951, asumând rolul de lider în furnizarea de bacteriofagi pentru terapie şi tipărirea bacteriilor în întreaga Uniune Sovietică. Sute de mii de probe de bacterii patogene au fost trimise la Institut din întreaga Uniune Sovietică pentru a izola şi a produce tulpini de fagi mai eficiente şi pentru a le caracteriza mai bine utilitatea. O nouă clădire cu cinci etaje a oferit facilităţi pentru fabricarea a două tone de produse fagice de două sau mai multe ori pe săptămână, 80% din produs fiind destinat armatei sovietice. Acestea includ tablete împotriva dizenteriei, cocktail-uri piofage care vizează răni şi alte infecţii purulente, precum şi intestine destinate unei game largi de agenţi patogeni enterici. O mare parte din clădirea principală a găzduit laboratoare de cercetare care izolează continuu noi fagi, modernizează cocktail-uri terapeutice, lucrează la anaerobi şi apărare împotriva potenţialului război biologic şi colaborează îndeaproape cu medicii militari şi civili pentru a testa preparatele fagilor şi modalităţile de administrare a acestora. Aceştia au fost anii de aur ai Institutului, când angajaţii săi erau printre cei mai bine plătiţi din Tbilisi şi nu existau lipsuri de provizii, noi ţinte de cercetare sau potenţiali clienţi. În 1988, s-a înfiinţat o Uniune Industrială Ştiinţifică oficială „Bacteriofag", centrată în Tbilisi, cu filiale în Ufa, Habarovsk şi Gorki.

După destrămarea Uniunii Sovietice din 1991, site-urile ruseşti au fost atrase treptat în gigantul farmaceutic în curs de dezvoltare, Microgen (eng.microgen.ru) ale cărui produse includ o gamă largă de preparate fagice disponibile în farmacii, online şi în spitale din întreaga Uniune Sovietică. Ceea ce este acum Institutul Eliava şi-a pierdut majoritatea

pieţelor şi a finanţării şi s-a luptat pentru supravieţuire, pe măsură ce porţiunile din fabrică au fost desprinse şi privatizate. Fagii pentru uz georgian au fost fabricaţi în loturi de 30 de litri ambalate manual în fiole mici de 5 ml, câte 10 într-o cutie şi vânduţi în clinica de diagnostic din campusul Eliava, în laboratoare care s-au concentrat cândva pe pregătirile la scară de cercetare şi unde liderii de laborator făcuseră testarea şi diagnosticarea propriu-zisă, sprijinind laboratoarele, continuând să achiziţioneze toate cele mai noi tulpini pentru cercetare şi producţie. Adesea, curentul şi/sau gazul s-au întrerupt şi nu erau antrenaţi tineri noi. Până în 1996, ajutorul a devenit disponibil de la Centrele Internaţionale de Ştiinţă şi Tehnologie şi Fondul Civil de Cercetare şi Dezvoltare, înfiinţat de Organizaţia Tratatului Atlanticului de Nord (NATO) şi Statele Unite, UE, Fundaţia Phage Biotics şi alte surse pentru a finanţa cercetarea civilă a oamenilor de ştiinţă susţinuţi anterior de armată. Cu muncă asiduă şi ajutor extern, institutul prosperă din nou la locul său original de pe Mtkvari. Munca lor este discutată în continuare în cele ce urmează.

Primele încercări de comercializare

Terapia cu fagi a fost explorată pe larg, succesele fiind raportate pentru o varietate de boli, inclusiv dizenterie, febră tifoidă şi paratifoidă, infecţii piogene şi ale tractului urinar şi holera.4 Fagii au fost administraţi oral, prin perfuzie de colon şi ca aerosoli, precum şi direct în leziuni. De asemenea, au fost administrate sub formă de injecţii: intradermică, intramusculară, intraduodenală, intraperitoneală, în pericard şi artere care duc la zonele infectate, precum şi intravenos. Interesul puternic timpuriu pentru terapia cu fagi este reflectat în aproximativ 800 de lucrări publicate pe această temă între 1917 şi 1956. Rezultatele raportate au fost destul de variabile. Mulţi dintre medicii, antreprenorii şi firmele farmaceutice care au devenit iniţial foarte încântaţi de potenţialele implicaţii clinice, în special în era pre-antibiotic, au sărit în eforturile de aplicare cu o înţelegere foarte mică a fagilor, a microbiologiei în general sau a procesului ştiinţific de bază. Astfel, multe dintre studii au fost anecdotice şi/sau prost controlate; multe dintre eşecuri erau previzibile; iar unele dintre succesele raportate nu aveau sens în lumina cunoştinţelor actuale. Prea des, fagi necaracterizat la concentraţii necunoscute au fost administraţi pacienţilor fără diagnostic bacteriologic specific anterior şi nu se menţionează urmărirea, controalele sau placebo. O mare parte din înţelegerea dobândită de d'Herelle a fost ignorată în această lucrare timpurie şi au fost adesea folosite metode neadecvate de preparare, „conservanţi" şi proceduri de depozitare. Cu o ocazie, d'Herelle a raportat că a testat 20 de preparate de la diverse companii şi a constatat că niciunul dintre ele nu conţinea fagi activi! Nu este surprinzător, o verificare a produsului a arătat că un fag i-a întrecut pe toţi ceilalţi şi acesta nu a fost un preparat polivalent. În general, a existat puţin control esenţial al calităţii, cu excepţia câtorva centre de cercetare. Studiile clinice mari au fost rare, iar rezultatele celor puţine care au fost efectuate au fost în mare parte inaccesibile în afara a ceea ce era atunci Uniunea Sovietică.

Probleme specifice ale terapiei fagice timpurii

Unii încă mai cred (în mod eronat) că s-a dovedit că terapia cu fagi nu funcţionează; cu toate acestea, pur şi simplu nu a fost niciodată cercetată în mod adecvat dintr-o varietate de

motive, iar munca care a fost făcută bine nu este suficient de cunoscută. Prin urmare, este important să luăm în considerare cu atenţie motivele problemelor timpurii şi a pune sub semnul întrebării eficacitatea:

Lipsa de înțelegere a eterogenității şi ecologiei fagilor şi a bacteriilor implicate

Lipsa disponibilităţii sau fiabilităţii laboratoarelor bacteriene pentru identificarea cu atenţie a agenţilor patogeni implicaţi (important având în vedere specificitatea relativă a terapiei cu fagi)

Utilizarea prea puţine fagi în infecţii care au implicat amestecuri de diferite specii şi tulpini bacteriene

Neselectarea obligatorie a fagilor litici împotriva bacteriilor ţintă înainte de a le utiliza la pacienţi

Apariţia tulpinilor bacteriene rezistente la fagi, prin selectarea mutanţilor rezistenţi (mai ales dacă a fost utilizată o singură tulpină de fagi împotriva unei anumite bacterii) sau prin lizogenizare (dacă s-au folosit fagi temperaţi, aşa cum se discută în „Proprietăţile bacteriofagelor").

Eşecul de a caracteriza sau titra în mod corespunzător preparatele fagice, dintre care multe, chiar şi de la companii importante, s-au dovedit a fi total inactive21,21a

Eşecul neutralizării pH-ului gastric înainte de administrarea orală a fagilor

Inactivarea fagilor atât de către factori specifici, cât şi nespecifici din fluidele corporale

Toţi aceşti factori trebuie să fie luaţi în considerare, deoarece acum lucrăm pentru a documenta în mod oficial eficacitatea fagilor şi pentru a integra fagii în practica medicală din întreaga lume.

p PROPRIETĂȚI ALE BACTERIOFAGILOR

Particulele virale sunt ca navele spaţiale care sunt capabile să-şi transfere genomul între celulele susceptibile unde se pot reproduce. În cazul bacteriofagelor, ţintele sunt tipuri specifice de celule bacteriene, specifice în diferite grade pentru fiecare fag; nu pot infecta celulele organismelor mai complexe. Fiecare virus constă dintr-un polimer lung de acid nucleic (ADN sau ARN) care conţine informaţiile genetice care determină toate proprietăţile virusului, care este transportat ambalat într-un înveliş proteic (Figura 112-1). Spre deosebire de virusurile eucariote, majoritatea fagilor au cozi, ale căror vârfuri au capacitatea de a se lega de molecule specifice de pe suprafeţele bacteriilor ţintă (Figura 112-2). ADN-ul viral este apoi aruncat prin coadă în celula gazdă, unde direcţionează producţia de fagi descendenţi; adesea mai mult de 100 sunt produse în doar o jumătate de oră din fiecare celulă bacteriană.

Fiecare tulpină de bacterii are molecule caracteristice de proteine, carbohidraţi şi lipopolizaharide prezente în cantităţi foarte mari pe suprafaţa sa. Aceste molecule sunt implicate în formarea porilor, motilitatea şi legarea bacteriilor de anumite suprafeţe. Fiecare astfel de moleculă poate acţiona ca un receptor pentru anumiţi fagi. Dezvoltarea rezistenţei la un anumit fag reflectă în general alterarea mutaţională sau pierderea receptorului său specific; această pierdere are frecvent efecte negative asupra bacteriei, făcând adesea astfel de mutanţi mai puţin virulenţi şi nu conferă protecţie împotriva multor alţi fagi care folosesc receptori diferiţi. Fiecare tip de bacterie are proprii fagi, care în general pot fi izolaţi oriunde creşte acea bacterie: din ape uzate, fecale, sol, chiar şi adâncimi oceanice şi izvoare termale, dar găsirea fagilor potriviţi pentru aplicaţii terapeutice este mult mai ușoară pentru unele specii decât pentru altele; aceasta se referă în mod semnificativ la capacitatea de a creşte gazda în laborator. Procesul de izolare este simplu pentru fagii care vizează mulţi dintre agenţii noştri cei mai bine studiaţi. O probă de mediu este combinată cu un nutrient adecvat fortificat

FIGURA 112-1 Diagrama fagilor (bacteriofag T4).

FIGURA 112-2 Micrografie electronică a fagului care infectează o bacterie.

soluţie şi mai multe bacterii vizate, incubate peste noapte şi câte 10 pl fiecare dintr-o serie de diluţii de zece ori observate pe o placă de agar nutritiv preparată cu o singură tulpină de bacterii ţintă. A doua zi, se vede o peluză bacteriană densă, sperăm cu pete curăţate şi, la o anumită diluţie, punctată cu plăci mici, curăţate. Fiecare placă conţine aproximativ un miliard de fagi, toţi descendenţi ai unui singur fag iniţial. Plăcile individuale sunt smulse şi cultivate pentru a da un stoc omogen al aceluiaşi fag, ale cărui intervale de gazdă şi alte proprietăţi pot fi apoi studiate.

O sursă majoră de confuzie în munca timpurie a fagilor a fost aceea că fagii noi au fost adesea izolaţi de fiecare laborator, astfel încât a existat puţină continuitate sau bază pentru comparaţie. Principalele dezvoltări tehnice din anii 1930-1940 care au ajutat la clarificarea naturii generale şi a proprietăţilor bacteriofagelor au fost (1) concentrarea şi purificarea unor fagi mari prin centrifugare de foarte mare viteză şi demonstrarea că aceştia conţineau cantităţi egale de ADN şi proteine; şi (2) vizualizarea fagilor cu ajutorul microscopului electronic (EM).22,23 Fagii specifici pentru aproape fiecare specie bacteriană bine studiată au fost acum izolaţi şi, din ce în ce mai mult, mulţi devin bine clasificaţi.

Acest lucru EM a ajutat, de asemenea, la rezolvarea problemei majore disputate cu privire la dacă principiul litic numit bacteriofag reflecta pur şi simplu o proprietate inerentă a

bacteriilor specifice sau necesita reinfectarea regulată de către un agent extern, aşa cum susţine d'Herelle. În anii 1930 şi 1940, a devenit treptat clar că, în unele sensuri, ambele erau adevărate - că existau două grupuri de bacteriofagi destul de diferite. Fagii în mod obligatoriu litici trebuie să infecteze întotdeauna din exterior, să reprogrameze celula gazdă şi să elibereze o explozie de fagi prin spargerea sau lizarea celulei după un interval scurt relativ fix. Fagii temperaţi, în schimb, au o altă opţiune; ei îşi pot integra de fapt ADN-ul în ADN-ul gazdă, la fel cum HIV poate integra copia ADN-ului ARN-ului său. Din mai multe motive, astfel de fagi temperaţi nu sunt adecvaţi pentru aplicaţii terapeutice. În general, ele fac gazda rezistentă la fagii înrudiţi, blocând eficacitatea tratamentului şi, de asemenea, pot transporta gene care cresc de fapt patogenitatea gazdei; profagele foarte specifice sunt un factor cheie în boli precum holera şi difteria.

Folosind EM, s-a descoperit că fiecare familie de fagi are propria sa formă şi dimensiune, de la complexitatea în stilul „lunar lander" cu o coadă contractilă şi fibre lungi de coadă ataşate de o placă de bază, până la capete globulare cu cozi lungi sau scurte, până la fagii filamentoşi mici care semănau mult cu pilii bacterieni (Figura 112-3). Odată cu progresele recente în tehnicile de secvenţiere a ADN-ului, înţelegerea noastră asupra diferiţilor fagi explodează în moduri puternice şi importante; genomul mai multor sute de fagi, care infectează o varietate de organisme, au fost acum secvenţiaţi, dezvăluind o varietate remarcabilă de tipuri şi proprietăţi care pot fi foarte importante atunci când se analizează potenţialele aplicaţii terapeutice. În aspectul general, 95% dintre fagii studiaţi aparţin unuia dintre cele trei morfotipuri generale cu coadă: podoviridae cu coadă scurtă, siphoviridae cu cozi lungi, adesea flexibile; şi myoviridae, cu cozi compuse dintr-un tub interior şi o teacă contractilă exterioară ataşată la o placă de bază complexă. Există în mod obligatoriu familii de fagi litici şi temperaţi cu fiecare dintre aceste trei morfotipuri generale, deci sunt necesare şi alte tipuri de date pentru a spune dacă un fag nou izolat este temperat sau litic.

Obligatoriu fagi litici şi dezvoltarea biologiei moleculare

O înţelegere mult mai bună a interacţiunilor dintre ciclul de viaţă litic al fagilor şi bacteriilor a început cu experimente cu curba de creştere într-un singur pas. Acestea au demonstrat o perioadă de eclipsă, în timpul căreia

FIGURA 112-3 Diversi fagi.

ADN-ul a început să se replice şi nu existau fagi liberi în celulă; o perioadă latentă de acumulare a fagilor intracelulari; şi un proces de liză cronometrat precis care a eliberat fagul pentru a merge în căutarea de noi gazde. Acest ciclu de infecţie cu fagi este ilustrat în Figura 112-4 pentru colifagul T4, care face o treabă deosebit de eficientă de a opri toate funcţiile gazdei şi a cărui familie este foarte răspândită în natură şi în preparatele terapeutice de fagi pentru bacteriile enterice.

În 1943, a avut loc un eveniment care a avut un impact major asupra orientării cercetării fagilor în Statele Unite şi în cea mai mare parte a Europei de Vest, mutând puternic accentul de la aplicaţiile practice la ştiinţa de bază. Fizicianul devenit biolog de fagi Max Delbruck sa întâlnit cu Alfred Hershey şi Salvador Luria pentru a forma „Grupul Phage" şi a stabili cursul anual de lungă durată a fagilor şi întâlnirea la Cold Spring Harbor, Long Island. Un element major al succesului fagilor ca sisteme model pentru elaborarea principiilor biologice fundamentale la nivel molecular a fost faptul că Delbruck i-a convins pe majoritatea biologilor de fagi din SUA să se concentreze pe o gazdă bacteriană (E. coli B) şi pe şapte dintre fagii săi extrem de litici, denumiţi în mod arbitrar tipurile T1 până la T7. Din fericire, T2, T4 şi T6 sunt destul de asemănătoare unul cu celălalt, definind o familie de myoviridae numită acum fagi T-even, care au fost esenţiale pentru a demonstra că ADN-ul este materialul genetic, că virusii pot codifica enzime, că expresia genei este mediată prin „ARN mesager" special, că codul genetic este triplet în natură şi alte concepte fundamentale. Partea negativă a acestui accent pe câţiva fagi care cresc pe o gazdă în condiţii bogate de laborator a fost că a existat foarte puţine studii sau conştientizare a intervalelor, rolurilor şi proprietăţilor bacteriofagelor în mediul natural sau a potenţialelor aplicaţii. Pe partea pozitivă, majoritatea fagilor puternic litici selectaţi pentru aplicaţii terapeutice care vizează fagii enterici s-au dovedit a aparţine uneia sau alteia dintre aceste trei familii de fagi foarte bine studiate (după cum este confirmat de datele de secvenţiere, precum şi de detalii morfologice), ceea ce este foarte util deoarece lucrăm pentru a asigura siguranţa lor şi pentru a înţelege proprietăţile fiziologice implicate.

Fagii temperaţi codifică, în general, represori pentru a dezactiva majoritatea propriilor gene atunci când sunt în starea temperată pro-fagică, integrează pentru a le permite să se introducă în ADN-ul

gazdele lor şi enzime de excizie pentru a-şi tăia ADN-ul înapoi pentru a intra într-un ciclu litic. Fagii în mod obligatoriu litici au în general mecanisme mai extinse de închidere a gazdei, implicând adesea nucleaze şi factori de transcripţie, precum şi o varietate de proteine mici fabricate sub controlul unor promotori puternici foarte devreme în infecţie pentru a redirecţiona metabolismul celular; T4, de exemplu, codifică cel puţin 50 de astfel de proteine.

p INTERACŢIUNI FAGICE ÎN CORP

Un număr de experimente timpurii care implică injectarea de fagi la animale au dus la credinţa larg răspândită că terapia cu fagi nu ar putea avea succes, deoarece fagii au fost curăţaţi prea repede de sistemul imunitar. Experimentele timpurii la iepuri, şobolani şi şoareci au arătat dispariţia rapidă a fagilor din sânge şi organe, dar supravieţuirea pe termen lung în splină.24,25 Totuşi, aceste experimente au fost făcute în absenţa bacteriilor gazdă în care fagul s-ar putea multiplica şi au fost efectuate prin modul nenatural de injectare intravenoasă, expunând aproape imediat sistemul refagiculos. Multe studii ulterioare au arătat clar că fagii sunt văzuţi în sistemul circulator al mamiferelor pentru perioade prelungite când intră în el dintr-un fel de rezervor în alte ţesuturi, iar gazda se

confruntă cu infecţia cu o bacterie în care se pot replica - exact genul de situaţie văzută în terapia cu fagi aşa cum se practică în prezent.

Acest model este deosebit de clar în cercetările publicate în 1943 de renumitul bacteriolog de la Harvard Rene Dubos26 (Figura 112-5). Dubos şi colab.26 au injectat şoareci intracerebral cu o doză dintr-o tulpină netedă de Shigella dysenteriae care a fost suficientă pentru a ucide mai mult de 95% dintre şoareci în 2 până la 5 zile şi i-au tratat cu injectarea intraperitoneală a unui amestec de fagi care au fost izolate din apele reziduale din New York City, crescute în aceleaşi bacterii şi purificate numai prin filtrare sterilă. Fără tratament sau atunci când au fost trataţi cu filtrate de culturi bacteriene sau cu fagi ucişi la căldură, doar 3 din 84 de şoareci (3,6%) au supravieţuit; în contrast, 46 din 64 (72%) dintre şoarecii cărora li sa administrat 107 până la 109 fagi au supravieţuit. Studiile farmacocinetice pe şoareci au arătat că atunci când fagii au fost administraţi şoarecilor neinfectaţi, aceştia au apărut în fluxul sanguin aproape imediat, dar nivelurile au început să scadă în câteva ore şi foarte puţini au fost observaţi în creier, aşa cum se arată în Figura 112-5. Cu toate acestea, la animalele infectate, nivelurile creierului de fagi viabile adecvate acelor bacterii au depăşit cu mult nivelurile din sânge; în jur de 107 până la 109 fagi/g au fost adesea observate între 8 şi 114 ore după administrare, nivelul scăzând între 75 şi 138 ore după adăugarea fagilor. După primele 18 ore, nivelurile din sânge au fost mult mai mici decât nivelurile din creier, dar fagii erau încă prezenţi în sânge la 104 până la 105 fagi/mL la acele animale la care nivelul creierului era încă ridicat.

Experimentele la fel de bine controlate efectuate de Henry Morton şi Enrique Perez-Otero între 1943 şi 1945 la Universitatea din Pennsylvania le-au susţinut pe cele ale lui Dubos şi colab.26 şi au arătat în continuare lipsa oricărei protecţii atunci când au fost utilizaţi fagi cu specificităţi nepotrivite ale gazdei. Aceste rezultate au stabilit în mod clar că (1) fagii înşişi au fost responsabili, nu ceva din lizat care doar a stimulat mecanismele imunitare normale; (2) fagii ar putea găsi şi multiplica rapid în focarele de infecţie oriunde în corp, inclusiv traversarea barierei hemato-encefalice; şi (3) fagii puteau fi menţinuţi în circulaţie atâta timp cât a existat un rezervor privilegiat de infecţie în care fagii erau în mod continuu produşi. O analiză finală autorizată de Consiliul pentru Farmacie şi Chimie a discutat avantajele majore ale fagilor, cum ar fi capacitatea lor de a se replica în zonele cu probleme şi de a trata infecţiile localizate care sunt relativ inaccesibile prin sistemul circulator şi faptul că specificitatea lor ridicată a ajutat foarte mult la reducerea problemelor ulterioare de rezistenţă. nu a oferit nicio dovadă nici pro sau împotriva promisiunii fagilor ca antibiotice; prin urmare, concluziile negative ale recenziilor anterioare ale Asociaţiei Medicale Americane nu au fost nici neaşteptate şi nici foarte relevante pentru potenţialul de succes eventual.

Contextul acestor studii oferă perspective lămuritoare asupra cursului istoric al terapiei cu fagi în Statele Unite.28 În 1942, atât The Lancet, cât şi British Medical Journal au publicat editoriale despre utilizarea aparent de succes a fagilor antidizenteriei de către armata sovietică în Orientul Mijlociu şi Îndepărtat. Până în noiembrie 1942, Comitetul pentru Cercetare Medicală a Consiliului Naţional de Cercetare din SUA a început să susţină

posibilităţile de cercetare oferite de fagii anti-dizentarii pentru a face faţă acestui flagel perpetuu al armatelor (inclusiv studiile anterioare) în laboratoarele de bacteriologie de top din SUA, care nu au lucrat cu fagi, cerându-le iniţial să păstreze rezultatele secrete. Această lucrare promiţătoare s-a încheiat în 1944, când sfârşitul celui de-al Doilea Război Mondial a făcut penicilina disponibilă în general. Secretul militar, sfârşitul finanţării de urgenţă a războiului, creşterea rapidă a disponibilităţii antibioticelor şi statutul lor cu spectru larg de „medic minune" şi succesul lui Max Delbruck de a convinge comunitatea fagilor să-şi schimbe atenţia asupra cercetării moleculare de bază care implică câteva sisteme model, toate au contribuit la faptul că aceste rezultate interesante şi de succes au fost puţine din SUA. Deşi rezultatele au fost publicate în reviste importante, puţini oameni chiar ştiau despre ele sau despre aplicaţiile umane în curs de desfăşurare de mare succes, până când au fost redescoperite recent de Thomas Hausler.2

Penicilina funcţionează numai împotriva bacteriilor gram-pozitive, deci nu poate trata febra tifoidă, iar eforturile fagice precoce împotriva tifoidei au avut un succes foarte mixt. S-a descoperit apoi că tulpinile patogene majore de Salmonella typhi poartă toate un antigen anume, numit Vi (pentru „virulenţă"). În 1936, o pereche de canadieni au identificat un număr de fagi specifici împotriva antigenului Vi; aceştia sunt încă folosiţi ca „fagi de tipare" în identificarea rapidă şi urmărirea focarelor. La sfârşitul anilor 1930 şi începutul anilor 1940, medicii de la Spitalul Judeţean din Los Angeles au folosit tratamente cu fagi pentru a ajuta la tratarea focarelor grave repetate de tifoidă care ucideau unul din cinci dintre cei afectaţi.29 Walter Ward a testat fagii specifici Vi împotriva tifosului de şoarece şi a constatat că rata deceselor a scăzut la 929% la controlul acestor fagi. folosit pentru a trata pacienţii cu tifoidă, doar 3 din 56 de pacienţi trataţi au murit în comparaţie cu mortalitatea de 20% pentru celelalte tratamente disponibile la momentul respectiv.30 Cel mai impresionant, acest studiu a raportat că pacienţii care au primit terapie cu fagi s-au schimbat rapid de la a fi în mare comat la plin de vigoare, cu apetit reînnoit, în 24 până la 48 de ore. În 1948 până în 1949, lângă Montreal, Desranleau a tratat aproape 100 de pacienţi cu dizenterie, dându-le un cocktail de şase fagi diferiţi Vi-specifici, iar rata de deces a scăzut de la 20% la 2%. studii clinice pe fagi în emisfera vestică.

Specificitatea ridicată a fagilor joacă încă un rol puternic în seturile de tipizare a fagilor utilizate pentru detectarea şi urmărirea tulpinilor problematice ale unor astfel de bacterii precum Shigella, Salmonella şi E. coli, dar terapia cu fagi în sine abia începe să-şi revină.

P APLICAŢIE CLINICĂ

Înţelegerea tot mai mare a biologiei fagilor are potenţialul de a facilita o gândire mai raţională despre procesul terapeutic şi selecţia fagilor terapeutici. Cu toate acestea, a existat, în general, o interacţiune redusă între cei care foloseau atât de eficient fagii ca instrumente pentru a înţelege biologia moleculară şi cei care lucrează la ecologia fagilor şi aplicaţiile terapeutice. Mulţi din acest din urmă grup au fost stimulaţi de îngrijorarea cu privire la incidenţa în creştere a infecţiilor nosocomiale şi a rezistenţei bacteriilor împotriva majorităţii sau tuturor antibioticelor cunoscute, precum şi de faptul că fagii sunt mult mai eficienţi decât antibioticele în zonele corpului în care circulaţia este slabă şi nu perturbă

flora normală. Acest sentiment puternic al importanţei potenţiale a fagilor a fost observat în special în Polonia, Franţa, Elveţia şi fosta Uniune Sovietică, unde utilizarea fagilor terapeutici nu s-a stins niciodată şi unde au existat cercetări şi experienţă clinică în curs. În Franţa, dr. Jean-Francois Vieu a condus eforturile terapeutice de fagi până la pensionarea sa în urmă cu 15 ani. A lucrat în Service des Enterobacteries al Institutului Pasteur din Paris şi, de exemplu, a pregătit fagii Pseudomonas de la caz la caz pentru pacienţi. Experienţa sa de acolo este discutată în două articole.31,32 În Vevey, Elveţia, mica firmă farmaceutică Saphal a fabricat „Coliphagine", „Intestiphagine", „Pyophagine" şi „Staphagine" în forme potabile şi injectabile, unguente şi spray-uri în anii 1960.28 Proprietarul, Harrmann, a fost încurajat de bătrânul colegul lui Paul Glaus. Hauduroy, care devenise profesor de microbiologie la Universitatea din Lausanne în timpul celui de-al doilea război mondial. Aceste preparate fagice au fost aprobate oficial şi au fost plătite de asigurări.

Terapia cu fagi a fost utilizată pe scară largă în multe părţi ale Europei de Est ca parte obişnuită a practicii clinice, iar companiile din Rusia produc acum fagi în acest scop. Cu toate acestea, cea mai mare parte a cercetării şi cea mai mare parte a pregătirii fagilor au intrat sub conducerea unor centre cheie din Tbilisi, Georgia şi Wroclaw, Polonia. În ambele cazuri, interacţiunile strânse dintre oamenii de ştiinţă şi medici au jucat un rol important în gradul ridicat de succes obţinut, la fel cum a fost cazul lucrărilor timpurii ale lui d'Herelle.

Cercetări clinice la Institutul de Imunologie şi Medicină Experimentală, Academia Poloneză de Ştiinţe

Unele dintre cele mai detaliate publicaţii care documentează terapia cu fagi sunt de la grupul condus de Stefan Slopek, un director de lungă durată al Institutului de Imunologie şi Medicină Experimentală din Wroclaw, precum şi succesorii săi de acolo. Seria iniţială de lucrări a lui Slopek a descris munca finalizată în 1981-1986 cu 550 de pacienţi în 10 centre medicale poloneze. Boli pulmonare. În 518 cazuri, utilizarea fagilor a urmat tratament nereuşit cu toate metodele disponibile, inclusiv antibiotice. Categoriile majore de infecţii au inclus fistule şi abcese supurative persistente, septicemie, infecţii supurative ale tractului respirator, pneumonie şi peritonită purulentă. Într-un articol de rezumat final, rezultatele au fost analizate cu atenţie cu privire la factori precum natura şi severitatea infecţiei şi monoinfectia versus infecţia cu bacterii multiple.35 Ratele de succes au variat de la 75% la 100% (92% în total), măsurate prin îmbunătăţirea marcată a condiţiei fizice relevante, vindecarea rănilor şi dispariţia bacteriilor titrabile; 84% dintre subiecţi au demonstrat eliminarea completă a procesului supurat şi vindecarea rănilor locale. Bebeluşii şi copiii s-au descurcat deosebit de bine. Deloc surprinzător, cele mai slabe rezultate au avut loc la pacienţii vârstnici şi la cei aflaţi în stadiile finale ale bolilor grave prelungite.

Fagii individuali foarte virulenţi adecvaţi au fost selectaţi din colecţia lor extinsă. Numai în primul studiu au fost testaţi 259 de fagi diferiţi (116 pentru Staphylococcus, 42 pentru Klebsiella, 11 pentru Proteus, 39 pentru Escherichia, 30 pentru Shigella, 20 pentru Pseudomonas şi 1 pentru Salmonella); 40% dintre ele au fost selectate pentru a fi utilizate direct pentru terapie. Toate tratamentele au fost efectuate în modul de cercetare, cu fagul preparat la institut prin metode standard şi testat pentru sterilitate. Tratamentul a implicat,

în general, 10 ml de lizat de fagi steril administraţi pe cale orală cu jumătate de oră înainte de fiecare masă, cu sucuri gastrice neutralizate prin ingerarea de apă Vichy (de bază), bicarbonat de sodiu sau gelatină. În plus, compresele îmbibate cu fagi au fost, în general, aplicate de trei ori pe zi, acolo unde a fost dictată de infecţia localizată. Tratamentul a durat 1,5 până la 14 săptămâni (în medie, 5,3 săptămâni). Pentru problemele intestinale, tratamentul scurt a fost suficient, în timp ce utilizarea pe termen lung a fost necesară pentru probleme precum pneumonia cu fistulă pleurală şi artrita piogenă. Nivelurile bacteriene şi sensibilitatea fagilor au fost monitorizate continuu, iar fagii au fost modificaţi dacă bacteriile şi-au pierdut sensibilitatea. În general, terapia a fost continuată timp de 2 săptămâni după ultimul rezultat pozitiv al testului pentru bacterii. Au fost observate puţine efecte secundare; cele care au fost văzute păreau a fi direct asociate cu procesul terapeutic.33

Au fost utilizate cu succes diverse metode de administrare, inclusiv orală, aerosoli şi perfuzie, fie pe cale rectală, fie în plăgi chirurgicale. Administrarea intravenoasă nu a fost recomandată de teama unui posibil şoc toxic de la resturile bacteriene din lizate.33 Cu toate acestea, era clar că fagii au pătruns uşor în organism din tractul digestiv şi s-au înmulţit intern oriunde erau prezente bacterii adecvate, măsurat prin prezenţa lor în sânge şi urină, precum şi prin efectele terapeutice.36 sisteme.37-40

Note detaliate au fost păstrate pe tot parcursul fiecărui pacient. Terapeutul evaluator final a completat, de asemenea, un formular de anchetă special care a fost trimis echipei de cercetare a Academiei Polone de Ştiinţe împreună cu note. Centrul de calculatoare de la Universitatea Tehnică din Wroclaw a efectuat analize ample ale datelor. Aceşti cercetători au folosit categoriile stabilite în Clasificarea Internaţională a Bolilor a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (1977) în evaluarea rezultatelor. Ei au analizat, de asemenea, efectele vârstei, severitatea stării iniţiale, tipul (tipurile) de bacterii implicate, durata tratamentului şi alte tratamente concomitente. După pensionarea lui Slopek, dr. Beatta Weber-Dabrowska a continuat cu munca de tratament, publicând un rezumat în engleză al rezultatelor pentru următorii 16 pacienţi.41 În 1998, imunologul A. Gorski a preluat funcţia de director al Institutului şi a reînviat un accent puternic pe munca fagică, cu accent deosebit pe consecinţele imunologice ale tratamentului imunfagic. Aceşti cercetători lucrează, de asemenea, acum cu grupul de fagi de bază al Dr. M. Lobocka din Varşovia pentru a secvenţa şi a caracteriza în continuare fagii cheie - un pas important în a le pune în cele din urmă la dispoziţie lumii exterioare.

Cercetări clinice la Institutul de Bacteriofagi, Tbilisi

Eforturi deosebit de extinse pentru terapia cu fagi au fost efectuate de-a lungul mai multor decenii de oamenii de ştiinţă de la Institutul Bacteriofagi din Tbilisi, Georgia, lucrând îndeaproape cu medicii locali. Terapia cu fagi este o componentă acceptată a standardului general de îngrijire în Georgia, utilizată pe scară largă în spitalele pediatrice, pentru arsuri şi chirurgicale. Pregătirea fagilor a fost efectuată la o scară enormă înainte de destrămarea Uniunii Sovietice, angajând 700 de oameni în fabrică şi alte câteva sute în braţul de cercetare al Institutului, făcând 2 tone de produse fagice săptămânal pentru a fi expediate în

toată fosta Uniune Sovietică. Acestea erau disponibile atât la ghişeu, cât şi prin intermediul medicilor; 80% au mers la armată pentru infecţii cu răni şi arsuri şi pentru prevenirea epidemilor gastrointestinale debilitante. În spitale, acestea au fost folosite pentru a trata atât infecţiile primare, cât şi cele nosocomiale, singure sau în combinaţie cu alte antimicrobiene. Programul Centrelor Internaţionale de Ştiinţă şi Tehnologie, înfiinţat în comun de Statele Unite, Europa şi Japonia pentru a oferi oportunităţi constructive oamenilor de ştiinţă care au lucrat anterior cu proiecte militare sovietice, este acum unul dintre cei mai puternici susţinători ai cercetării de bază şi aplicate în acest domeniu la Tbilisi.

De la înfiinţarea Institutului Bacteriophage, partea industrială a fost condusă pe o bază de auto-susţinere, în timp ce ramura sa ştiinţifică a fost susţinută de guvern. Institutul a efectuat studiile ample necesare pentru aprobarea de către Ministerul Sănătăţii de la Moscova pentru fiecare tulpină nouă, cocktail terapeutic şi mijloace de livrare. Acest studiu atent al intervalului gazdei, spectrului litic, rezistenţa încrucişată şi alte proprietăţi fundamentale ale fagilor utilizaţi a fost un factor major în succesele raportate ale lucrării lor de terapie cu fagi, la fel ca şi metodele lor de selectare a fagilor extrem de virulenţi dintre mulţi disponibili împotriva oricărei gazde date. Acolo unde a fost necesar, au fost preparate cocktailuri noi cu game mai largi de gazde. Profunzimea şi amploarea muncii implicate sunt impresionante. De exemplu, în anii 1983 până în 1985, Laboratorul de Morfologie şi Biologie a Bacteriofagilor al Institutului a efectuat studii de creştere, caracteristici biochimice şi sensibilitatea fagilor pe 2038 tulpini de Staphylococcus, 1128 de Streptococcus, 328 de Proteus, 373 de clinici, Clostridium şi Aeruginosa din spitale. oraşe din fosta Uniune Sovietică. Au fost izolate noi tulpini de fagi cu acţiune mai largă şi au fost incluse într-o reformulare a preparatului lor de piofagi utilizat pe scară largă. S-a lucrat mult în elaborarea documentaţiei pentru aprobarea de către Ministerul Sănătăţii a sistemelor noi de livrare specializate, cum ar fi un spray pentru utilizare în infecţiile tractului respirator, în tratarea zonei de incizie înainte de operaţie şi în igienizarea zonelor cu probleme ale spitalelor. De asemenea, a fost dezvoltată o pilulă cu acoperire enterică, folosind tulpini de fagi care ar putea supravieţui procesului de uscare şi a reprezentat cea mai mare parte a transporturilor către alte părţi ale fostei Uniuni Sovietice. Multă muncă s-a concentrat pe combaterea infecţiilor nosocomiale, în care organismele multirezistente au devenit o problemă deosebit de letală. Un produs nou interesant a fost licenţiat în 2000 de către Ministerul Sănătăţii din Georgia. PhagoBioDerm este un compozit polimer biodegradabil, netoxic, care permite eliberarea susţinută a cocktail-ului Pyophage de fagi.42,43 Un studiu asupra PhagoBioDerm a implicat 107 pacienţi cu ulcere care nu au răspuns la terapia convenţională - antibiotice sistemice, unguente care conţin antibiotice şi diverşi agenţi de protecţie vasculară şi flebotonice. Ulcerele au fost tratate cu PhagoBio-Derm singur sau în combinaţie cu alte intervenţii în cursul anilor 1999 şi 2000. Rănile sau ulcerele s-au vindecat complet la 70% din cei 96 de pacienţi pentru care au existat date de urmărire. În cele 22 de cazuri pentru care au fost disponibile analize microbiologice complete, vindecarea a fost asociată cu eliminarea concomitentă sau reducerea foarte marcată a bacteriilor patogene din ulcere. O versiune nou formulată a PhagoBioDerm ar trebui să fie în curând pe piaţă; este mult mai puţin costisitor de produs şi are alte avantaje.

Infecţii cu Staphylococcus Aureus, indiferent dacă sunt sau nu rezistente la meticilină

S. Aureus rezistent la meticilină (MRSA) este o preocupare deosebită, având în vedere susceptibilitatea sa redusă la tratamentul cu antibiotice, prevalenţa largă în infecţiile dobândite în spital şi în comunitate şi consecinţele potenţial letale şi în alt mod grave. Aceşti agenţi patogeni sunt vizaţi de anti-S. aureus a preparatelor fagice, cum ar fi Pyophage (care includ fagi anti-stafilococi potenti din familia K de fagi Sb 1-stafilococi cu spectru larg; Kutter EM, rezultate nepublicate). Aici ca şi în altă parte, nu există rezistenţă încrucişată între fagi şi antibiotice. Mai mult, a fost observată o dezvoltare foarte mică a rezistenţei la această familie de fagi, presupunând că receptorul primar încă neidentificat este o moleculă de importanţă semnificativă pentru bacterii. Astfel, în ceea ce priveşte fagii, MRSA este pur şi simplu o altă tulpină de stafilococ. Tratamentul MRSA folosind fagi poate fi realizat prin aplicare locală pentru infecţii locale sau, dacă este necesar, cu mult mai multă prudenţă, dozare mai sistemică, cum ar fi intraperitoneal pentru infecţiile sistemice.44 Utilizarea tratamentului cu fagi pentru infecţiile locale, inclusiv în special cele datorate stafilococului, are distincţia de a fi una dintre cele două strategii de terapie cu fagi care au fost convingătoare şi de eficacitate. Raport Bayne-Jones în 1934,45'47 şi o publicaţie sceptică de terapie cu fagi.48 Prima publicaţie de terapie cu fagi umane a raportat despre tratamentul infecţiilor cutanate cu S. aureus.6,49,50 Preparatele fagice pentru aplicare sistemică au fost dezvoltate la Institutul Eliava în anii 1980, inclusiv studii de siguranţă pe voluntari fără efecte adverse la oameni. Fagii au fost deosebit de eficienţi la sugari şi la pacienţii cu imunitatea deprimată şi pentru perfuzie în uretră în cazurile de boală inflamatorie pelvină. Ulterior, preparatul a fost utilizat pentru a trata 653 de pacienţi.6 Din punct de vedere istoric, au fost ridicate întrebări dacă eficacitatea aparentă documentată în aceste articole clasice s-a datorat faptului că fagul însuşi dă naştere la liză bacteriană in situ. S-a sugerat că resturile din lizatul de fagi, care stimulează sistemul imunitar al gazdei, ar putea fi un factor major în clearance-ul bacterian.6 Vezi Sulakvelidze şi Barrow51 şi Kutter şi colab.5 pentru discuţii despre ceea ce este cunoscut sub numele de Staph Phage Lysate sau pur şi simplu SPL, produs de Delmont Laboratories. Acest produs este comercializat ca vaccin veterinar care conferă rezistenţă la stafilococ prin stimularea imună de către produsele sale de liză bacteriană induse de fagii stafilococi, care este promovat ca ingredient activ principal. Conţine, de asemenea, fagi viabili, adesea la aproximativ 108 unităţi formatoare de plăci (PFU)/ml (Kutter EM, date nepublicate; Kuhl SJ, date nepublicate), un nivel la fel de mare ca fagul total din Pyophage, determinat prin numărarea microscopică fluorescentă directă. 1994, acestea au fost limitate de FDA la utilizarea animalelor în aşteptarea unor studii suplimentare de eficacitate umană, pentru care nu s-a găsit încă finanţare; nu au fost ridicate întrebări cu privire la siguranţa lor.

Utilizarea fagilor pentru prevenirea infecţiilor cu stafilococ a fost atât propusă, cât şi folosită. Fagii au fost folosiţi pentru dezinfecţie în Georgia pentru a igieniza sălile de operaţie şi echipamentele medicale şi pentru a preveni infecţiile nosocomiale.49 O abordare complementară propusă de compania Novolytics este utilizarea „o suspensie apoasă pentru a trata transportul nazal al SARM, reducând astfel în mod semnificativ incidenţa transmiterii SARM" (a se vedea şi www.novolytics.co.uk/Mann.html, see'). O'Flaherty şi

colab.51c au descris îndepărtarea S. aureus prin spălarea experimentală a mâinilor cu o soluție Ringers care conține fagi. S-au observat reduceri de aproximativ 100 de ori ale densităților bacteriene după spălare cu o soluție care conține 108 fagi/mL față de soluția de control fără fagi. Leszczynski și colab.51d au descris utilizarea terapiei cu fagi orale pentru țintirea MRSA la o asistentă care era purtătoare. Această persoană avea MRSA colonizat în tractul gastro-intestinal și, de asemenea, avea o infecție a tractului urinar. Rezultatul a fost eliminarea completă a SARM cultivabil. Într-o publicație anterioară, același grup a susținut că tratamentul MRSA folosind fagi ar putea fi preferabil din punct de vedere economic față de tratamentul MRSA cu antibiotice52; dimpotrivă, a se vedea discuția din Abdul-Hassan și colab.53 Jikia și colab.53a au descris tratamentul cu fagi al arsurilor prin radiații care infectează MRSA. Slopek et al35 au raportat 92,4% cazuri pozitive pentru tratamentul cu fagi a 550 de infecții cu etiologie unică și mixtă care implică S. aureus. Slopek și colab.34 au folosit în mod special tratamentul cu fagi pentru infecțiile stafilococice supurative, cu o rată „eficientă" de 93% raportată „pe baza istoricului cazului și a datelor conținute într-un chestionar special", folosind, de asemenea, acest tratament pentru diferite tipuri de infecții cu stafilococ la copii (95,5% rezultate pozitive pentru cei 90 de copii tratați).

Infecții ale tractului urogenital

Fagii au fost aplicați pentru a trata diferite infecții ale sistemelor urogenitale fie sistemic, prin injectare directă în vezică sau prin aplicare locală. Tratamentul fagic al infecțiilor tractului urogenital ar putea fi completat de protocoalele naturiste actuale care implică alcalinizarea urinei cu citrați și minerale. Eaton și Bayne-Jones45-47 în raportul lor din 1934 au fost convinși de utilizarea eficientă a terapiei cu fagi împotriva cistitei. Letwiewicz et al54 au descris aplicarea fagilor pe cale rectală pentru a ținti infecția cu Enterococcus faecalis a prostatei, cu succes substanțial în eliminarea bacteriilor țintă. În acest caz, s-a presupus că fagii sunt preluați prin peretele rectal. Letarov și colab.55 au remarcat că supozitoare cu fagi rectali sunt disponibile pe piața rusă. Slopek et al35 au raportat 92,9% rezultate pozitive pentru tratamentul cu fagi a 42 de „boli ale tractului genito-urinar". Cartea lui Chanishvili și Sharp56 are capitole despre „Fagoterapia în urologie" și „Fagoterapie în ginecologie". Ei sintetizează rezultatele astfel: „În cazurile de cistita acută, un efect terapeutic a fost observat în 4—5 ore de la prima administrare și a dus la ameliorarea durerii, o scădere a frecvenței urinare și o normalizare a compoziției urinei. Recuperarea completă a fost obținută în 1—3 zile în toate cele 13 cazuri (100%), cu toate acestea, tratamentul cu o formă moderată de cronică a fost mai puțin reușit, cu toate acestea, tratamentul cu o formă moderată de cronică a fost mai mic. îmbunătățirea observată."56 Sprijinit de un grant de 3 ani de la Centrele Internaționale de Știință și Tehnologie, Institutul Eliava a dezvoltat un nou cocktail de fagi, vizat în mod specific împotriva unui mare număr de bacterii din prostatită și infecții ale tractului urinar. La reuniunea Evergreen International Phage Biology Meeting din 2009, Alavidze a raportat despre producția sa și despre studiile preliminare de mare succes care au implicat peste 100 de pacienți. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, în stil occidental, care implică adăugarea acestui fag la tratamentul standard la una dintre clinicile majore din Tbilisi este în prezent în faza de planificare.56a

Infecţii gastrointestinale

Încă de la început, infecţiile diareice acute au fost o parte majoră şi de mare succes a practicii terapiei cu fagi, aşa cum s-a discutat anterior în „Interacţiunile fagilor în organism", iar studiul clinic major în curs de desfăşurare implică munca Nestle din Bangladesh pentru a reduce numărul deceselor cauzate de diareea infantilă (vezi „Introducere"). Cu toate acestea, majoritatea problemelor gastrointestinale, cum ar fi sindromul colonului iritabil, diverticulita şi boala Crohn, pot implica infecţii cronice pe termen lung şi provocări ale sistemului imunitar. Deşi nu există un corp de literatură pe care să se construiască din Tbilisi sau din Polonia cu privire la ultima aplicaţie, aceasta ar părea a fi o zonă care merită explorată.

Infecţii ale tractului respirator

Infecţiile respiratorii pot fi diferenţiate în numeroase tipuri; cu toate acestea, terapia cu fagi este limitată ca eficacitate la cei cu etiologie bacteriană. Weber-Dabrowska et al57 au raportat tratamentul cu succes al pneumoniei la şase pacienţi cu cancer. În mod similar, Slopek şi colab.58 au raportat 86,7% rezultate pozitive pentru tratamentul cu fagi în 180 de „boli ale sistemului respirator" (vezi, de asemenea, Slopek şi colab.33). Recent au fost publicate primele studii de caz ale fagilor utilizaţi pentru tratarea persoanelor pentru infecţii cronice cu 5. aureus şi P aeruginosa din Tbilisi; aceste studii au folosit Pyophage şi un fag 5. aureus complet secvenţial eliberat de nebulizatoare standard pentru fibroză chistică.59,60 Ultimul studiu a inclus o descriere detaliată a tratamentului cu succes al infecţiei cu P. aeruginosa în plămânii unui pacient de 7 ani (folosind Pyophage) împreună cu tratamentul unui pacient cu 5.1 aureus co-infecţios. Compania cunoscută anterior sub numele de Biocontrol a raportat un interes în extinderea eforturilor sale de terapie cu fagi anti-Pseudomonas pentru a include tratamentul copiilor cu fibroză chistică. Tratamentele cu fagi ale infecţiilor pulmonare pot fi, totuşi, utilizate în mod eficient, cel puţin în anumite circumstanţe din circulaţia sistemică, aşa cum au arătat modelele animale.63

Infecţii ale urechii

Otita externă cronică, cunoscută mai puţin formal ca urechea înotătorului, este adesea cauzată de o infecţie a urechii cu P. aeruginosa care rezistă tratamentului cu antibiotice. Otita medie este adesea cauzată de 5treptococcus pneumoniae şi este cauza principală a vizitelor la medic de la copii. Compania, Biocontrol (achizitionata recent de Targeted Genetics din Seattle pentru a forma o noua companie mixta, AmpliPhi Biosciences) a dezvoltat anti-P. fagii aeruginosa care vizează otita externă, după ce au publicat studii similare pe câini.64,65 În 2009, au publicat rezultatele studiului lor dublu-orb de fază 1/2a (siguranţă şi eficacitate în număr mic) la pacienţii umani cu această afecţiune. S-au observat cohorta tratată cu fagi, dar nu şi martorii fagi-negativi. Nu au fost observate efecte secundare. Eradicarea bacteriană completă nu a fost observată, dar amploarea succesului a fost deosebit de notabilă având în vedere că a fost administrată doar o singură doză de fag. Weber-Dabrowska şi colab.57 au raportat, de asemenea, succesul terapiei cu fagi în otita

medie purulentă tratată, iar Slopek şi colab.58 au raportat rezultate pozitive de 93,8% pentru tratamentul cu fagi a 16 cazuri de conjunctivită, blefaroconjunctivită şi otită medie.

P TOXICOLOGIE

Din punct de vedere clinic, toate indicaţiile sunt că fagii sunt foarte siguri. Această caracteristică nu este surprinzătoare, având în vedere că oamenii sunt expuşi la fagi încă de la naştere. Bergh et al67 au raportat că apa nepoluată conţine aproximativ 108 fagi/mL. Fagii se găsesc în mod normal în tractul gastro-intestinal, piele, urină şi gură, unde sunt găzduiţi în salivă şi placa dentară.68-70 S-a dovedit, de asemenea, a fi contaminanţi neintenţionaţi ai serurilor şi, prin urmare, ai vaccinurilor disponibile comercial,71-74 cărora li s-a acordat dispensa pentru a fi vândute în ciuda acestei descoperiri, din cauza consensului general că fagii sunt siguri pentru fagii umani.

Au fost necesare teste preclinice pe animale extinse pentru aprobarea noilor formulări de fagi în fosta Uniune Sovietică, dar puţine dintre aceste studii au fost publicate. De exemplu, Bogovazova et al75,76 au evaluat siguranţa şi eficacitatea fagilor Klebsiella produşi de compania rusă Immunopreparat. Studiile farmacocinetice şi toxicologice folosind administrarea intramusculară, intraperitoneală sau intravenoasă de fagi au fost efectuate la şoareci şi cobai. Cercetătorii nu au găsit semne de toxicitate acută sau modificări histologice, chiar şi folosind o doză de 3500 de ori mai mare decât doza proiectată pentru om. Ei au evaluat apoi siguranţa şi eficacitatea fagilor în tratarea a 109 pacienţi. Preparatul de fagi a fost raportat a fi netoxic pentru oameni şi a fi eficient în tratarea infecţiilor cu Klebsiella, aşa cum se manifestă prin îmbunătăţiri clinice marcate şi clearance-ul bacterian la pacienţii trataţi cu fagi.

Ocazional, efecte secundare uşoare, cum ar fi durerea hepatică şi febra raportate în primele zile ale terapiei cu fagi occidentale, pot fi cauzate de subprodușii bacterieni din preparatele utilizate intravenos.77-79 Preocupată de această posibilitate, grupul polonez nu îşi administrează fagii intravenos. Acelaşi lucru este valabil pentru aproape toată munca terapeutică desfăşurată în Tbilisi şi poate ajută la explicarea lipsei aproape totale a problemelor semnificative în ambele locuri; experienţa lor de mulţi ani, atenţia atentă la detalii şi infrastructura de susţinere sunt, probabil, factori importanţi. Deoarece fagii intră cu uşurinţă în fluxul sanguin după perfuzia în sau în apropierea rănilor şi a altor locuri de infecţie localizată şi călătoresc la locurile de infecţie în tot corpul80, în general, nu pare să existe niciun motiv pentru a fi supuşi riscurilor suplimentare ale administrării intravenoase.

Interacţiuni medicamentoase

Nu au fost raportate nicăieri efecte negative asupra eficacităţii sau siguranţei altor medicamente ca urmare a administrării fagilor. Nu au fost efectuate studii sistematice în acest sens, dar fagii sunt atât de specifici în acţiunile lor încât este greu de determinat unde ar putea apărea astfel de interacţiuni. În schimb, cel puţin unele antibiotice pot interfera cu tratamentul cu fagi a infecţiilor localizate prin distrugerea celei mai accesibile bacterii în care fagii trebuie să se înmulţească pe măsură ce îşi fac drumul mai adânc în leziune;

aceasta ar fi o problemă specială în cazurile în care fagii încă se pot ataşa şi infecta, dar nu îşi pot finaliza ciclul de replicare. Medicii georgieni cred, în general, că antibioticele nu ar trebui niciodată utilizate local pentru răni şi infecţii adânc înrădăcinate, deoarece scăderea concentraţiei de antibiotice sub suprafaţă oferă o selecţie puternică pentru rezistenţa la antibiotice; această problemă nu apare la fagi.

P STRATEGIA DE DOZARE

Cocktailurile fage pot fi concepute în două moduri distincte. Stilul major utilizat în prezent în Georgia, Rusia şi Polonia, denumit tratament activ, utilizează o concentraţie „scăzută" de fagi, astfel încât să se bazeze pe replicarea fagilor in situ pentru a obţine o concentraţie relevantă din punct de vedere terapeutic de fagi. Titrurile fagilor individuali sunt în mod obişnuit de aproximativ 106 până la 107 PFU/ml şi, în general, se utilizează 5 până la 10 ml per doză. Această abordare este preferată în special atunci când antibioticele eşuează din cauza circulaţiei proaste sau a inaccesibilităţii chirurgicale. Celălalt stil, tratamentul pasiv, ignoră natura de auto-replicare a fagilor în favoarea unei strategii de dozare mai convenţionale, în care zona infectată este direct accesibilă şi se aplică un număr suficient de particule pentru a trata infecţia într-o singură doză.81

p CONCLUZIE

Fagii au multe avantaje potenţiale:

Se autoreplică dar şi se autolimitează, deoarece se înmulţesc doar în prezenţa bacteriilor sensibile.

Ele pot fi direcţionate mult mai specific decât majoritatea antibioticelor către bacteriile problematice, cauzând mult mai puţin dezechilibrul bacterian sau „disbioza" care sunt probleme majore cu antibioticele, ducând adesea la infecţii secundare grave care implică bacterii relativ rezistente care pot creşte timpul de spitalizare, cheltuielile şi mortalitatea (vezi capitolele 10 şi 27). Problemele care rezultă sunt Pseudomonadele, care sunt deosebit de dificil de tratat, şi Clostridium difficile, cauza diareei grave şi a colitei membranoase.82

Fagii pot fi adesea direcţionaţi către receptorii de pe suprafaţa bacteriană care sunt implicaţi în patogeneză, astfel încât orice mutanţi rezistenţi sunt mai puţin problematici.

Nu au fost raportate efecte secundare grave pentru terapia cu fagi.

Terapia cu fagi ar putea fi deosebit de utilă pentru persoanele cu alergii la antibiotice.

Fagii selectaţi în mod corespunzător pot fi utilizaţi cu uşurinţă profilactic pentru a ajuta la prevenirea bolilor bacteriene în timpul expunerii sau pentru a igieniza spitalele şi pentru a ajuta la protejarea împotriva infecţiilor dobândite în spital (nozocomiale).

În special pentru aplicaţii externe, fagii pot fi pregătiţi destul de ieftin şi local, facilitând aplicaţiile lor potenţiale la populaţiile defavorizate.

Fagii pot fi utilizaţi fie independent, fie împreună cu alte antibiotice pentru a ajuta la reducerea dezvoltării rezistenţei bacteriene.

A sosit momentul să privim cu mai multă atenţie potenţialul terapiei cu fago pentru practica viitoare, atât prin sprijinirea fermă a noilor cercetări, cât şi prin examinarea cercetărilor deja disponibile, cum ar fi cercetarea foarte interesantă asupra fagului antitifoid uman, efectuată în această ţară în anii 1940,30, precum şi lucrările anterioare extinse în Franţa, Statele Unite, Georgia şi Rusia., Polonia,5,.

Cu posibilităţile enorme şi costurile în scădere ale analizei genomice, acum este posibil să se efectueze secvenţierea genomică a fagilor incluşi în cocktail-uri pentru a afla mai multe despre familiile de fagi implicate şi pentru a exclude fagii din familiile temperate, deoarece este posibil să poarte sau să dobândească gene legate de patogenitate sau producţia de toxine. Aceasta este acum procedura standard pentru fagii terapeutici care se dezvoltă în Occident. Astfel de tehnici moderne încep să fie aplicate unora dintre preparatele fagilor georgiene cu ajutorul granturilor din partea Centrelor Internaţionale de Ştiinţă şi Tehnologie şi a programelor Fundaţiei pentru Cercetare şi Dezvoltare Civilă, ambele fiind înfiinţate pentru a sprijini aplicaţiile civile ale ştiinţei finanţate anterior de armata sovietică. Acesta este un pas important în luarea în considerare a importului unor astfel de fagi pentru uz local în lumea occidentală.

Deşi pare prematură introducerea pe scară largă a preparatelor fagice injectabile în Occident fără cercetări suplimentare extinse, utilizarea lor implementată cu atenţie în aplicaţii externe şi pentru o varietate de scopuri agricole ar putea contribui la reducerea apariţiei tulpinilor rezistente la antibiotice şi la rezolvarea problemelor pe care le rezolvăm cu greu astăzi. Mai mult, utilizarea cu compasiune a fagilor adecvaţi pare justificată în cazurile în care bacteriile rezistente la toate antibioticele disponibile provoacă boli care pun viaţa în pericol. Fagii sunt utili în special în tratarea infecţiilor nosocomiale recalcitrante, în care un număr mare de persoane deosebit de vulnerabile sunt expuse la aceleaşi tulpini de bacterii într-un spital închis. În aceste cazuri, în special, mediul înconjurător, precum şi pacienţii pot fi trataţi eficient cu preparate de fagi.

p MULŢUMIRI

Mulţumiri speciale Dr. Liana Gachechiladze, Amiran Meipariani, Guram Gvasalia, Ramaz Katsarava, Mzia Kutateladze, Rezo Adamia, Teona Danelia, Naomi Hoyle şi colegii lor din Tbilisi, precum şi Beatei Weber-Dabrowski şi Andre Gorski din Wroclaw pentru ospitalitatea lor, munca asiduă la fagoterapie şi eforturile depuse prin munca amplă de terapie a fagilor şi eforturile depuse prin anii de terapie aprofundată Acolo. De asemenea, ne exprimăm mulţumirile numeroşilor biologi fagi şi personalului medical care lucrează acum pentru a aduce terapia cu fagi înapoi în lumea occidentală, în special lui Harald Brussow.

„Ziua Mondială a Sănătăţii – 7 aprilie 2011, Rezistenţa bacteriană: nicio acţiune astăzi, nici un tratament mâine.” www.who.int/world-health-day/2011/en. Accesat 19.09.2011.

Hausler T. Virusuri vs. Superbacterii: O soluţie la criza antibioticelor. New York: Macmillan; 2006.

Kutter E. Terapia cu bacteriofagi: trecut şi prezent. În: Schaechter M, ed. Enciclopedia de microbiologie. New York: Elsevier; 2009:258-266.

Abedon S, Kuhl S, Blasdel B, et al. Tratamentul fagic al infecţiilor umane. Bacteriofag. 2011;1:66-85.

Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, et al. Terapia fagică în practica clinică: tratamentul infecţiilor umane. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:69-86.

Sulakvelidze A, Kutter E. Terapia cu bacteriofagi la om. În: Kutter E, Sulakvelidze A, eds. Bacteriofagi: biologie şi aplicaţii. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2005:381-436.

Brussow H. Terapia fagică: perspectiva occidentală. În: Mc Grath S, van Sinderen D, eds. Bacteriofag: genetică şi microbiologie. Norfolk, Marea Britanie: Caister Academic Press; 2007:159-192.

Gorski A, Borysowski J, Miedzybrodzki R, et al. Bacteriofagii în medicină. În: McGrath S, van Sinderen D, eds. Bacteriofag: genetică şi microbiologie. Norfolk, Marea Britanie: Caister Academic Press; 2007:125-158.

Harper DR, Kutter E. Bacteriofage: utilizare terapeutică. În: Encyclopedia of Life Sciences. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009:1-724.

Gorski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, et al. Terapia cu bacteriofagi pentru tratamentul infecţiilor. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10:766-774.

Alisky J, Iczkonski K, Rapoport A, et al. Bacteriofagul arată promiţător ca agenţi antimicrobieni. J Infecţie. 1998;36:5-13.

Sulakvelidze A, Alavidze A, Morris J. Bacteriophage therapy. Agenţi antimicrobieni Chemother. 2001;45:649-659.

WC de veri. Felix d'Herelle şi Originile Biologiei Moleculare. New Haven, CT: Yale University Press; 1999.

Kutter E, Sulakvelidze A. Bacteriofagi: Biologie şi Aplicaţii. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004.

Tratament antibacterian împotriva diareei în soluţie de rehidratare orală. http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937274. Accesat la 04.03.2012.

Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, et al. Izolarea bacteriofagelor de tip T4 din scaunul pacienţilor cu diaree pediatrică din Bangladesh. J Bacteriol. 2004;186:8287-8294.

Bruttin A, Brussow H. Voluntari umani care primesc Escherichia coli fagul T4 pe cale orală: un test de siguranţă al terapiei cu fagi. Agenţi antimicrobieni Chemother. 2005;49:2874-2878.

D'Herelle F. Bacteriofagul: rolul său în imunitate. Smith GH (trans) Baltimore: Williams & Wilkins; 1922.

Bruynoghe R, Maisin J. Essais de therapeu- tique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. CR Soc Biol. 1921;85:1120-1121.

Eliava G. Bakteriofagi fenomenvyz dorovieniya. Tbilisi, Georgia: Publicaţiile Universităţii Naţionale din Tbilis; 1935.

WC de veri. Terapia cu bacteriofagi. Ann Rev Microbiol. 2001;55:437-451.

21a. Straub ME, Appelbaum M. Studii asupra produselor comerciale bacteriofage. JAMA. 1933;100:110-113.

Ruska H. Die sichtbarmachung der bakteriophagen lyse im ubermikroskop. Naturwissenschaften. 1940;28:45.

Pfankuch E, Kausche G, Isolierung U. Uebermikroskopische abbildung eines bakteriophagen. Naturwissenschaften. 1940;28:46.

Appelmans R. Le bacteriophage dans l'organisme. CR Seances Soc Biol Fil. 1921;85:722-724.

Evans AC. Inactivarea bacteriofagului antistreptococ de către fluidele animale. Rapoarte de sănătate publică. 1933;48:411-46. Citat în Merril C, S Adhya S. Phage therapy. În: Calendar R, ed. Bacteriofagii.

a 2-a ed. Oxford: Oxford University Press; 2006:725-741, ipress.

Dubos RJ, Straus JH, Pierce C. Multiplicarea bacteriofagelor in vivo şi efectele sale protectoare împotriva unei infecţii experimentale cu Ishigella dysenteriae. J Exp Med. 1943;78:161-168.

Morton HE, Engely FB. Bacteriofag de dizenterie: trecerea în revistă a literaturii despre utilizările sale profilactice şi terapeutice la om şi în infecţiile experimentale la animale. JAMA. 1945;17:584-891.

Hausler T. Gesund durch Viren. Munchen. Germania: Piper; 2003.

Ward WE. Acţiunea protectoare a bacteriofagului VI în infecţiile cu Eberthella typhi la şoareci. J Infect Dis. 1943;72:172-176.

Knouf EG, Ward WE, Reichle PA, et al. Tratamentul febrei tifoide cu bacteriofag specific de tip. JAMA. 1946;132: 134-138.

30a. Desranleau JM. Progrese în tratamentul febrei tifoide cu bacteriofagi Vi. Can J Sănătate Publică. 1949 noiembrie;40(11): 473-478.

Vieu JF. Les bacterifagi. În: Fabre J, ed. Tratat terapeutic, seruri şi vaccinuri. Paris: Flammarion; 1975:337-430.

Vieu JF, Guillermet F, Minck R, et al. Date actuale pe aplicaţiile terapeutice ale bacteriofagilor. Bull Acad Natl Med. 1979;163:61-66.

Slopek S, Durlakova I, Weber-Dabrowska B, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecţiilor bacteriene supurative. I. Evaluarea generală a rezultatelor. Arch Immunol Ther Ezp. 1983;31:267-291.

Slopek S, Kucharewica-Krukowska A, Weber-Dabrowska B, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecţiilor bacteriene supurative. VI. Analiza tratamentului infecţiilor stafilococice supurative. Arch Immunol Ther Exp. 1985;33:261-273.

Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecţiilor bacteriene supurative în anii 1981-1986. Arch Immunol Ther Exp. 1987;35:569-583.

Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek

S. Studii privind penetrarea bacteriofagelor la pacienţii supuşi terapiei cu fagi. Rch Immunol Ther Exp (Warsz). 1987;35: 363-368.

Smith HW, Huggins RB. Tratamentul de succes al infecţiilor experimentale cu E. coli la şoareci folosind fagi: superioritatea sa generală faţă de antibiotice. J Gen Microbiol. 1982;128:307-318.

Smith HW, Huggins RB. Eficacitatea fagilor în tratarea diareei experimentale cu E. coli la viţei, purcei şi miei.

J Gen Microbiol. 1983;129:2659-2675.

Smith HW, Huggins RB. Controlul diareei experimentale cu E. coli la viţei prin intermediul bacteriofagului. J Gen Microbiol. 1987;133:1111-1126.

Smith HW, Huggins RB, Shaw KM. Factori care influenţează supravieţuirea şi multiplicarea bacteriofagelor la viţei şi în mediul lor. J Gen Microbiol. 1987;133:1127-1135.

Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Gorski A. Terapia bacteriofagică a infecţiilor bacteriene: o actualizare a experienţei institutului nostru. Arch Immunol Ther Exp. 2000;48:547-551.

Katsarava R, Beridze V, Arabuli N, et al. Polimeri bioanalogi pe bază de aminoacizi. Sinteza şi studiul poli (ester-amidelor) obişnuite pe bază de bis(a-aminoacid), diesteri alfa, omega-alchilen şi acizi dicarboxilici alifatici. J Polymer Sci. 1999;37:391-407.

Markoishvili K, Tsitlanadze G, Katsarava R, et al. O nouă matrice cu eliberare susţinută, bazată pe poli (ester amide) biodegradabile şi impregnată cu bacteriofagi şi un antibiotic, arată promiţătoare în gestionarea ulcerelor de stază venoasă infectată şi a altor răni care se vindecă prost. Int J Dermatol. 2002;41:453-458.

MacNeal WJ, Frisbee FC. O sută de pacienţi cu septicemie Staphylococcus care primesc serviciu de bacteriofagi. Am J Med Sci. 1936;191:179-195.

Eaton MD, Bayne-Jones S. Terapia cu bacteriofagi: trecerea în revistă a principiilor şi rezultatelor utilizării bacteriofagelor în tratamentul infecţiilor (I). JAMA. 1934;103:1769-1776.

Eaton MD, Bayne-Jones S. Terapia cu bacteriofagi: trecerea în revistă a principiilor şi rezultatelor utilizării bacteriofagelor în tratamentul infecţiilor (II). JAMA. 1934;103:1847-1853.

Eaton MD, Bayne-Jones S. Terapia cu bacteriofagi: revizuirea principiilor şi rezultatelor utilizării bacteriofagelor în tratamentul infecţiilor (III). JAMA. 1934;103:1934-1939.

MacNeal WJ, Frisbee FC, McRae MA. Stafilococemie 1931-1940. Cinci sute de pacienţi. Am J Clin Pathol. 1942;12:281-294.

Kutter E. Terapia fagică: bacteriofagii ca antimicrobieni care apar în mod natural. În: Goldman E, Green LH, eds. Manual practic de microbiologie. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:713-730.

Bruynoghe R, Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du Staphylocoque. Compt Rend Soc Biol. 1921;85:1120-1121.

Kutter E, Sulakvelidze A, eds. Bacteriofagi: biologie şi aplicaţii. Boca Raton, FL: CRC Press; 2005:335-380.

51a. Nathan Brown, comunicare personală. 2009.

51b. Mann NH. Potenţialul fagilor de a preveni infecţiile cu MRSA. Res Microbiol. 2008;159:400-405.

51c. O'Flaherty S, Ross RP, Meaney W, et al. Potenţialul bacteriofagului polivalent antistafilococ K pentru controlul stafilococilor rezistenţi la antibiotice din spitale. Appl Environ Microbiol. 2005;71:1836-1842.

51d. Leszczynski P, Weber-Dabrowska B, Kohutnicka M, et al. Eradicarea cu succes a statutului de purtător intestinal Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) la un lucrător din domeniul sănătăţii - un raport de caz. Folia Microbiol. 2008; 51:236-238.

Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, et al. Terapia cu fagi a infecţiilor cu stafilococ (inclusiv MRSA) poate fi mai puţin costisitoare decât tratamentul cu antibiotice. Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej. 2007; 61:461-465.

Abdul-Hassan HS, El-Tahan K, Massoud B, et al. Terapia cu bacteriofagi a sepsisului plăgii de ardere cu pseudomonas. Clubul Ann Med Burn. 1990;3:262-264.

53a. Jikia D, Chkhaidze N, Imedashvili E, et al. Utilizarea unui nou preparat biodegradabil capabil de eliberarea susținută de bacteriofagi și ciprofloxacină, în tratamentul complex al leziunilor locale de radiații infectate cu Staphylococcus aureus multirezistent, cauzate de expunerea la Sr90. Clin Exp Dermatol. 2005;30:23-26.

Letkiewicz S, Miedzybrodzki R, Fortuna W, et al. Eradicarea Enterococcus faecalis prin terapie cu fagi în prostatita bacteriană cronică - raport de caz. Folia Microbiol (Praha). 2009;54:457-461.

Letarov AV, Golomidova AK, Tarasyan KK. Bazele ecologice ale terapiei raționale cu fagi. Acta Naturae. 2010;2:60-71.

Chanishvili N. Terapia fagică în urologie. În: Chanishvili N, Sharp R, eds. O revizuire a literaturii de specialitate a aplicației practice a cercetării bacteriofage. Tbilisi: Georgia: Institutul Eliava; 2009: 59-60.

56a. Alavidze. Corespondenta personala. 2011.

Weber-Dabrowska B, Mulczyk M, Gorski A. Terapia cu bacteriofagi pentru infecții la pacienții cu cancer. Clin Appl Immunol Rev. 2001;1:131-134.

Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, et al. Rezultatele tratamentului bacteriofag al infecțiilor bacteriene supurative în anii 1981-1986. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1987;35:569-583.

Kutateladze M, Adamia R. Bacteriofagii ca potențiale noi terapii pentru înlocuirea sau completarea antibioticelor. Trends Biochim. 2010;28:591-595.

Kvachadze L, Balarjishvili N, Meskhi T, et al. Evaluarea activității litice a bacteriofagului stafilococic Sb-1 împotriva agenților patogeni clinici proaspăt izolați. Biotehnologia microbilor. 2011:4-1-8.

Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, et al. Terapia fagică în practica clinică: tratamentul infecțiilor umane. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:69-86.

Debarbieux L, Leduc D, Maura D, et al. Bacteriofagii pot trata și preveni infecțiile pulmonare cu Pseudomonas aeruginosa. J Infect Dis. 2010;201:1096-1104.

Carmody LA, Gill JJ, Summer EJ și colab. Eficacitatea terapiei cu bacteriofagi într-un model de infecție pulmonară Burkholderia cenocepacia. J Infect Dis. 2010;201:264-271.

Marza JAS, Soothill JS, Boydell P, și colab. Multiplicarea bacteriofagelor administrate terapeutic la pacienții infectați cu Pseudomonas aeruginosa. Arsuri. 2006;32:644-646.

Hawkins C, Harper D, Burch D şi colab. Tratamentul topic al otitei cu Pseudomonas aeruginosa la câini cu un amestec de bacteriofagi: un studiu clinic înainte/după. Microbiol veterinar. 2010;146:309-313.

Wright A, Hawkins CH, Anggard EE, et al. Un studiu clinic controlat al unui preparat bacteriofag terapeutic în otita cronică cauzată de Pseudomonas aeruginosa rezistent la antibiotice; un raport preliminar de eficacitate. Clin Otolaryngol. 2009;34: 349-357.

Bergh O, Borsheim KY, Bratbak G, et al. Abundenţă mare de viruşi găsiţi în mediile acvatice. Natură. 1989;340: 467-468.

Caldwell JA. Studiul bacteriologic şi bacteriofagic al urinelor infectate. J Infect Dis. 1928;43:353-362.

Yeung MK, Kozelsky CS. Transfecţia Actinomyces spp. prin ADN-ul genomic al bacteriofagelor din placa dentară umană. Plasmidă. 1997;35:141-153.

Bachrach G, Leizerovici-Zigmond M, Zlotkin A, et al. Izolarea bacteriofagului din saliva umană. Lett Appl Microbiol. 2003;36:50-53.

Merril CR, Friedman TB, Attallah AF, et al. Izolarea bacteriofagelor din serurile comerciale. In vitro. 1972;8:91-93.

Geier MR, Attallah AF, Merril CR. Caracterizarea virusurilor bacteriene Escherichia coli în serurile comerciale. In vitro. 1975;11:55-58.

Milch H, Fornosi F. Contaminarea bacteriofagelor în vaccinul poliovirus viu. J Biol Stand. 1975;3:2307-2310.

Moody EE, Trousdale MD, Jorgensen JH, şi colab. Bacteriofagi şi endotoxină în vaccinurile cu virus vii autorizate. J Infect Dis. 1975;131:588-591.

Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM. Eficacitatea bacteriofagului Klebsiella pneumoniae în terapia infecţiei experimentale cu Klebsiella. Zh Mikrobiol Epidemiol Imunobiol. 1991;4:5-8: [rusă].

Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM, et al. Proprietăţile imunobiologice şi eficacitatea terapeutică a preparatelor din bacteriofagi Klebsiella. Zh Mikrobiol Epidemiol Imunobiol. 1992;3:30-33: [rusă].

Larkum NW. Bacteriofag ca înlocuitor pentru vaccinul tifoid. J Bacteriol. 1929; 17:42.

Larkum NW. Bacteriofag din punct de vedere al sănătăţii publice. Am J Pub Health. 1929;19:31-36.

King WE, Boyd DA, Conlin JH. Cauza reacţiilor locale în urma administrării bacteriofagului Staphylococcus. Am J Clin Pathol. 1934;4:336-345.

Gorski A, Wazna E, Weber-Dqbrowska B, et al. Translocarea bacteriofagelor. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006;46: 313-319.

Abedon ST, Thomas-Abedon C. Farmacologia terapiei fagice. Curr Pharm Biotechnol. 2010;11:28-47.

Fekety R. Diaree şi colită asociate cu antibiotice. Cur Opin Infect Dis. 1995; 8:391-397.

CAPITOLUL 113

Fosfatidilserina

Parris M. Kidd, BSc, PhD

P INTRODUCERE

Fosfatidilserina (PS) este un nutrient fosfolipidic care apare în mod natural în toate celulele; este o ortomoleculă conform definiţiei lui Linus Pauling.1 PS este cel mai puternic concentrat în celulele creierului şi, ca supliment alimentar, beneficiile sale clinice sunt cele mai evidente în funcţiile legate de creier, inclusiv cogniţia, starea de spirit şi gestionarea stresului.2-6.

PS este esenţial important pentru viaţă. Este o piatră de bază esenţială pentru sistemul membranei celulare care gestionează majoritatea proceselor de viaţă.6 Membranele celulare sunt structuri subţiri, continue, compuse în principal din fosfolipide (un dublu strat lipidic), în care sunt inserate o multitudine de proteine catalitice. PS este un fosfolipid esenţial pentru sistemul membranar, ajutând la crearea mediului fizico-chimic adecvat pentru activitatea optimă a proteinelor.2,7

Molecula PS are un aspect caracteristic (Figura 113-1) – o piesa de cap, o piesa de mijloc si doua piese de coada ("cozi").2,7 Piesa de cap contine serina atasata la un grup fosforil, are o sarcina negativa neta si este pozitionata pe suprafata interioara (citoplasmatica) a membranei. Cele două bucăţi de coadă sunt construite din acizi graşi, se extind adânc în membrană şi ajută la menţinerea interiorului membranei semi-fluide de care proteinele au nevoie pentru activitatea lor catalitică.2

Biochimic, PS nu este o singură moleculă, ci o familie de molecule.2,8 Capul şi piesele din mijloc sunt standard, dar fiecare dintre cele două grupuri de coadă poate fi construită din mulţi acizi graşi diferiţi. Astfel, există tot atâtea molecule de PS câte permutări de acizi graşi. Mai mult, toate celulele poartă enzime („acilaze") care pot detaşa o coadă de acid gras şi o pot înlocui cu alta, în funcţie de nevoia de fluiditate a membranei.8 În materia cenuşie extrem de activă a creierului, moleculele PS transportă în medie mai mulţi acizi graşi ro-3 foarte fluidizaţi; în contrast, PS din substanţa albă are mai puţin ro-3 şi mai multe cozi de acizi graşi saturati şi mono-nesaturaţi (ro-9).8

F ROLURI FIZIOLOGICE

Prezenţa PS în membranele celulare permite activitatea electrică a creierului, proprietăţile de coagulare a sângelui, formarea matricei osoase şi îndepărtarea selectivă a celulelor moarte din ţesuturi.2,7 Toate aceste procese se bazează pe structura şi funcţia membranei celulare. La nivelul membranei celulare, activităţile legate în mod specific de PS includ 8-12:

Energetică: producţia de adenozin trifosfat (ATP) de către mitocondrii se bazează pe fosfatidiletanolamină din membranele lor, generată exclusiv din PS.8

Stabilizarea membranei/celulei: PS se leagă de proteinele structurale pentru a stabiliza membrana exterioară a celulei şi forma generală a celulei.9

Transducţia semnalului: conversia semnalelor externe în transformări celulare interne, care necesită adesea protein kinaza C, o proteină dependentă de PS.10

Secreţie: prezenţa PS permite veziculelor membranare din interiorul celulei să fuzioneze cu membrana celulară exterioară şi să-şi elibereze conţinutul.11

Apoptoză: O celulă care moare îi permite PS să se „întoarcă" către faţa exterioară (externă) a membranei celulare. Acesta serveşte ca un semnal de „sinucidere" pentru ca celulele imune să recicleze acea celulă.12

® NH3

e

H C COO

eu

CH2

eu

O

Glicerol piesa de mijloc

O = P Oe

O

OO

Cozi de acizi graşi hidrofobi

FARMACOLOGIE

Farmacologia PS este în consonanţă cu acţiunile sale diverse în membranele celulare.2,13,14 În studiile pe animale, PS a îmbunătăţit activităţile a cel puţin nouă sisteme transmiţătoare majore (revizuite în Kidd2). În studiile pe animale şi pe oameni, PS a îmbunătăţit gestionarea stresului prin axa hipotalamo-hipofizar-suprarenal (HPA)14, precum şi prin ritmurile secretorii hormonale diurne ale glandei pituitare.15

Alte descoperiri la animale au indicat că PS are un efect trofic general (restaurator) în creier. Hrănirea PS la şobolanii în vârstă a încetinit semnificativ declinul obişnuit legat de vârstă al sinapselor colinergice16 şi al celulelor nervoase şi al densităţilor dendritice ale acestora în hipocamp.17,18 De asemenea, la şobolanii în vârstă, PS pe cale orală a încetinit semnificativ declinul asociat vârstei a receptorilor, a factorilor de creştere a circuitului proteic şi a factorilor de reînnoire a circuitului nervos8.

În concordanţă cu importanţa sa pentru funcţia mitocondrială, PS susţine energia energetică a creierului. Un studiu de imagistică computerizată cu emisie de un singur foton al pacienţilor cu demenţă a constatat că PS administrat oral a îmbunătăţit producţia de energie şi utilizarea în tot creierul.19

425 de pacienţi vârstnici cu Alzheimer (cu vârsta cuprinsă între 65 şi 93 de ani) au primit fie PS (300 mg/zi) fie un placebo timp de 6 luni.5 Grupul PS a arătat îmbunătăţiri ale

memoriei, învăţării, sevrajului, apatiei şi „adaptabilitatii la mediu” care au fost foarte semnificative statistic (P <0,01) în comparaţie cu grupul placebo.

În mai 2003, PS a dobândit statutul de elită ca nutrient pentru creier. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a acordat două „afirmaţii de sănătate calificate” care au permis ca PS poate (1) să reducă riscul de demenţă la vârstnici şi (2) să reducă riscul de disfuncţie cognitivă la vârstnici.

PS poate îmbunătăţi, de asemenea, starea de spirit şi anxietatea.2,30' Într-un mic studiu dublu-orb la femei cu depresie majoră, PS (300 mg/zi faţă de placebo timp de 30 de zile) a îmbunătăţit semnificativ simptomele depresiei şi anxietăţii împreună cu cogniţia, iritabilitatea şi sociabilitatea. PS (200 mg/zi, 30 de zile) a îmbunătăţit din nou semnificativ depresia într-un alt studiu mic controlat cu femei în vârstă. Într-un studiu dublu-orb pe bărbaţi în vârstă cu probleme de cogniţie, PS a redus semnificativ riscul de a dezvolta „blues de iarnă”.

PS a îmbunătăţit, de asemenea, capacitatea subiecţilor tineri şi sănătoşi de a face faţă stresului, fie el fizic sau psihologic. PS a atenuat stresul perceput de elevi de la testarea aritmetică mentală cronometrată (300 mg/zi timp de 30 de zile). Un alt studiu dublu-orb a avut subiecţi sănătoşi care au făcut un discurs de cerere de angajare fără repetiţii şi au făcut aritmetică mentală complexă. În acest studiu, subiecţii cărora li s-a administrat un complex fosfolipidic cu 400 mg PS şi 500 mg acid fosfatidic au prezentat o suferinţă semnificativ mai mică şi au scăzut semnificativ creşterile hormonului de stres ale hormonului adrenocorticotrop şi cortizolului în comparaţie cu placebo.

În arena fizică, PS a îmbunătăţit precizia de conducere a jucătorilor de golf (la doar 200 mg/zi timp de 42 de zile) şi alte performanţe fizice în ciclism, alergare şi antrenament cu greutăţi. Provocările fizice şi mentale cresc adesea cortizolul din sânge, iar PS poate reduce acest răspuns la cortizol, deşi la doze relativ mari (400 până la 800 mg/zi).35,37

PS folosit iniţial în studiile clinice provenea din creierul de vacă („cortexul bovin PS”, „BC-PS”), dar „boala vacii nebune” a făcut această sursă insustenabilă, iar soia a devenit noua sursă. Spre deosebire de BC-PS, iniţial toate PS de soia nu aveau total acid ro-3 docosahexaenoic (DHA) în cozi. Cu toate acestea, acest PS de soia fără DHA a arătat beneficii clinice într-un număr de studii dublu-orb.6,31,32,34'36.

Recent, PS care conţine DHA şi acid eicosapentaenoic (EPA) ("PS ro-3") a devenit disponibil ca supliment alimentar. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe copii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie, consumul unui PS ro-3 care furnizează PS 300 mg/zi, ro-3 EPA 156 mg/zi şi ro-3 DHA 95 mg/zi timp de 3 luni a îmbunătăţit atenţia vizuală susţinută.38 cote din trigliceridele din ulei de peşte.

Într-un studiu dublu-orb din 2010 pe vârstnici fără dement cu probleme de memorie, un alt preparat PS ro-3 (PS 300 mg/zi, EPA 20 mg/zi, DHA 60 mg/zi) a îmbunătăţit semnificativ reamintirea verbală imediată.

p DOZAJE

Doza standard recomandată pentru PS este de 100 mg luate cu mese de una până la trei ori pe zi.

P TOXICOLOGIE ŞI INTERACŢII MEDICAMENTE

După mai mult de 16 ani de utilizare ca supliment alimentar, PS nu are dovezi de interacţiuni medicamentoase sau efecte adverse la doze de până la 800 mg/zi.2,35,37.

Pauling L. Psihiatrie ortomoleculară. Varierea concentraţiilor de substanţe prezente în mod normal în corpul uman poate controla bolile mintale. Ştiinţă. 1968; 160:265-271.

Kidd PM. PS (PhosphatidylSerine), stimulatorul creierului natural. a 2-a ed. St. George, UT: Total Health Communications; 2007.

Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, şi colab. Efectele fosfatidilserinei în tulburările de memorie asociate cu vârsta. Neurologie. 1991;41:644-649.

Crook T, Petrie W, Wells C, et al. Efectele fosfatidilserinei în boala Alzheimer. Psihofarmacol Bull. 1992;28: 61-66.

Cennacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Declinul cognitiv la vârstnici: un studiu multicentric dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea administrării fosfatidilserinei. Îmbătrânire (Milano). 1993;5:123-133.

Starks MA, Starks SL, Kingsley M, et al. Efectele fosfatidilserinei asupra răspunsului endocrin la exerciţii de intensitate moderată. J Intl Soc Sports Nutr. 2008; 5:11-17.

Alberts B, Johnson A, Lewis J şi colab. Biologia moleculară a celulei. New York: Garland Science; 2002.

Vance JE. Fosfatidilserina şi fosfatidiletanolamină în celulele mamiferelor: două aminofosfolipide înrudite metabolic. J Lipid Res. 2008;49: 1377-1387.

Manno S, Takakuwa Y, Mohandas N. Identificarea unui rol funcţional pentru asimetria lipidelor în membranele biologice. Proc Natl Acad Sci US A. 2002;99: 1943-1948.

Manna D, Bhardwaj N, Vora MS, et al. Roluri diferenţiate ale fosfatidilserinei, PtdIns(4,5)P2 şi PtdIns(3,4,5)P3 în ţintirea membranei plasmatice a domeniilor C2. J Biol Chem. 2008;283: 26047-26058.

Borghese CM, Gomez RA, Ramirez OA. Fosfatidilserina creşte eficacitatea sinaptică a hipocampului. Brain Res Bull. 1993; 31:697-700.

Schutters K, Reutelingsperger C. ţintirea fosfatidilserinei pentru diagnosticarea şi tratamentul bolilor umane.

Apoptoza. 2010;15:1072-1082.

Salem N, CD Niebylski. Sistemul nervos are o cerinţă absolută de specie moleculară pentru funcţionarea corectă. Mol Member Biol. 1995;12:131-134.

Samson JC. Baza biologică a farmacologiei fosfatidilserinei. Clin Trials J. 1987;24:1-8.

Masturzo P, Murialdo G, de Palma D, et al. Secreţiile circadiane de TSH la bărbaţii în vârstă şi efectul tratamentului cu fosfatidilserina. Cronobiologia. 1990;17: 267-274.

Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, et al. Proprietăţile terapeutice ale fosfatidilserinei în creierul îmbătrânit. În: Hanin I, Pepeu G, eds. Fosfolipide: consideraţii biochimice, farmaceutice şi analitice. New York: Plenum Press; 1990.

Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, et al. Pierderea coloanei vertebrale dendritice în hipocampul şobolanilor în vârstă. Efectul administrării fosfatidilserinei pe creier. Neurobiol Îmbătrânire. 1987;8:501-510.

Nunzi MG, Guidolin D, Petrelli L, et al. Corelaţii comportamentale şi morfo-funcţionale ale îmbătrânirii creierului: un studiu preclinic cu fosfatidilserina. Adv Exp Med Biol. 1992;318:393-398.

Klinkhammer P, Szelies B, Heiss WD. Efectul fosfatidilserinei asupra metabolismului glucozei cerebrale în boala Alzheimer. Demenţă. 1990;1:197-201.

Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurlet A, et al. Studiu controlat randomizat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienţii cu dement. Acta Neurol Scand. 1986;73:136-140.

Amaducci L. Fosfatidilserina în tratamentul bolii Alzheimer: rezultatele unui studiu multicentric. Psihofarmacol Bull. 1988;24:130-134.

Fuenfgeld EW. Studiu dublu-orb cu fosfatidilserina (PS) la pacienţii parkinsonieni cu demenţă senilă de tip Alzheimer (SDAT). Prog Clin Biol Res. 1989;317:1235-1246.

Hershkowitz M, Fisher M, Bobrov D şi colab. Tratamentul pe termen lung al demenţei de tip Alzheimer cu fosfatidilserina: efect asupra funcţionării cognitive şi a performanţei în viaţa de zi cu zi. În: Bazan NG, Horrocks LA, Toffano G, eds. Fosfolipide în sistemul nervos: patologie biochimică şi moleculară. Padova: Liviana Press; 1989:279-288.

Engel RR, Satzger W, Gunther W, et al. Studiu dublu-orb încrucişat al fosfatidilserinei vs. placebo la pacienţii cu demenţă precoce de tip Alzheimer. Eur Neuropsychopharmacol. 1992; 2: 149-155.

Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, et al. Studiu controlat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienţii cu deteriorare psihică senilă. Clin Trials J. 1987;24: 73-83.

Nerozzi D, Aceti F, Melia E, et al. Fosfatidilserina şi tulburări de memorie la vârstnici. Clin Ter. 1987;120: 399-404:[italiană].

Ransmayr G, Plorer S, Gerstenbrand F,

et al. Studiu dublu-orb controlat cu placebo al fosfatidilserinei la pacienţii vârstnici cu encefalopatie arteriosclerotică. Clin Trials J. 1987;24:62-72.

Villardita C, Grioli S, Salmeri G, et al. Studiu clinic multicentric al fosfatidilserinei cerebrale la pacienţii vârstnici cu deteriorare intelectuală. Clin Trials J. 1987;24:84-93.

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente/Centrul pentru Siguranţa Alimentară şi Nutriţie Aplicată. Fosfatidilserina şi disfuncţie cognitivă şi demenţă (afirmaţie de sănătate calificată: scrisoare de decizie finală).

mai 2003.

Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP,

et al. Efectele terapiei cu fosfatidilserina la pacienţii geriatrici cu tulburări depresive. Acta Psychiatr Scand. 1990; 81:265-270.

Brambilla F, Maggioni M, Panerai AE, et al. Concentraţia de beta-endorfină în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienţilor vârstnici depresivi - efectele terapiei cu fosfatidilserina. Neuropsihobiol. 1996;34:18-21.

Gindin J, Novikov M, Kedar D şi colab. Efectul fosfatidilserinei vegetale asupra tulburărilor de memorie şi a stării de spirit asociate vârstei la vârstnicii funcţionali. Rehovot, Israel: Institutul Geriatric pentru Educaţie şi Cercetare şi Departamentul de Geriatrie, Spitalul Kaplan; 1995.

Nerozzi D, Magnani A, Sforza V, et al. Fenomenul precoce de evadare a cortizolului a fost inversat de fosfatidilserina (Bros) la subiecţii normali vârstnici. Clin Trials J. 1989;26:33-38.

Benton D, Donohue RT, Silance B, et al. Influenţa suplimentelor cu fosfatidilserină asupra dispoziţiei şi ritmului cardiac atunci când se confruntă cu un factor de stres acut. Nutr Neurosci. 2001;4:169-178.

Hellhammer J, Fries E, Buss C şi colab. Efectele acidului fosfatidic de lecitină de soia şi ale complexului de fosfatidilserină (PAS) asupra răspunsurilor endocrine şi psihologice la stresul mental. Stres. 2004;7: 119-126.

Jaeger R, Purpura M, Geiss KR şi colab. Efectul fosfatidilserinei asupra performanţei la golf. J Intl Soc Sports Nutr. 2007;4:23-28.

Jaeger R, Purpura M, Kingsley M. Fosfolipide şi performanţă sportivă. J Intl Soc Sports Nutr. 2007;4:5-13.

Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, et al. Corelaţia dintre modificările compoziţiei acizilor graşi din sânge şi performanţa atenţiei vizuale susţinute la copiii cu neatenţie: efectul acizilor graşi n-3 care conţin fosfolipide. Am J Clin Nutr. 2008;87:1170-1180.

Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, et al. Fosfatidilserina care conţine acizi graşi omega-3 poate îmbunătăţi abilităţile de memorie la vârstnicii fără demente cu plângeri de memorie: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29:467-474.

Piper methysticum (Kava)

Michael T. Murray, ND

Piper methysticum (familia: Piperaceae)

Nume comun: kava

P DESCRIERE GENERALĂ

Kava este o plantă perenă rezistentă, cu creştere lentă, care seamănă, în general, cu alţi membri ai familiei ardeiului. Este un arbust atractiv şi poate atinge înălţimi de peste 9 ft. Planta nu are multe frunze, dar cele pe care le are sunt subţiri, singure, în formă de inimă, alternative, peţiolate, lungi de 4 până la 10 inci şi uneori mai late decât lungi. Deşi Piper methysticum înfloreşte, este incapabil de auto-reproducere; înmulţirea sa este vegetativă şi acum se datorează exclusiv efortului uman.1,2

În scopuri medicinale, portaltoiul este folosit. Portaltoiul este noduri, gros şi uneori tuberos, cu găuri sau crăpături create de distrugerea parţială a parenchimului. Cu alte cuvinte, portaltoiul este adesea oarecum concis. Din portaltoiul principal, există prelungiri ale rădăcinilor laterale până la 9 ft lungime.1,2

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Analiza compoziţiei portaltoiului de kava uscat indică faptul că acesta conţine aproximativ 43% amidon, 12% apă, 3,2% zaharuri simple, 3,6% proteine, 3,2% minerale (în principal potasiu) şi 15% kavalactone (Tabelul 114-1).1,2

Pe baza analizei detaliate a ingredientelor active ale kava, un proces laborios din ultimii 120 de ani, mulţi experţi consideră acum că activităţile farmacologice ale kava se datorează în mare parte, dacă nu în totalitate, prezenţei compuşilor cunoscuţi sub numele de kavalactone (denumite şi kava a-pyrones). Deşi kavalactonele sunt componentele active primare, alte componente par să contribuie la activităţile sedative şi anxiolitice ale kava, deoarece un studiu a constatat că activitatea sedativă a unui preparat brut este mai eficientă decât kavalactonele izolate (Figura 114-1).3 Conţinutul de kavalactonă al rădăcinii poate varia între 3% şi 20%.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Oceania, comunităţile insulare din Pacific din Micronezia, Melanesia şi Polinezia, este una dintre puţinele zone geografice ale lumii care nu aveau băuturi alcoolice înainte de contactul european în secolul al XVIII-lea. Cu toate acestea, aceşti insulari posedau o

băutură „magică” folosită în ceremonii şi sărbători datorită efectului său calmant şi capacităţii de a promova sociabilitatea. Băutura, numită şi kava, este folosită şi astăzi în această regiune a lumii, unde oamenii sunt adesea denumiţi ca fiind cei mai fericiţi şi mai prietenoşi din lume.

Originile utilizării kavei nu sunt cunoscute, deoarece este anterioară istoriei scrise în Oceania.1,2 A fost descrisă pentru prima dată pentru lumea occidentală de căpitanul James Cook în relatarea călătoriei sale în Mările Sudului în 1768.

Multe mituri şi legende înconjoară utilizarea timpurie a kava. Planta în sine îşi are originea probabil în zona Noua Guinee/Indonezia şi a fost răspândită de la o insulă la alta de către exploratorii polinezieni timpurii în canoe, împreună cu alte plante. Fiecare cultură are propria sa poveste despre originile kava. De exemplu, în Samoa, se spune o poveste despre originile kavei şi a trestiei de zahăr. Povestea spune că o fată din Samoan a mers în Fiji unde s-a căsătorit cu un mare şef. După ceva timp, s-a întors în Samoa, dar înainte de a face acest lucru, a observat două plante care creşteau pe un deal. Ea a văzut un şobolan mestecând una dintre plante şi a observat că şobolanul părea să adoarmă. Ea a concluzionat că planta

TABELUL 114-1 Kavalactone

Liniile simple reprezintă o legătură simplă, iar liniuţele duble reprezintă o legătură dublă.

FIGURA 114-1 Kavalactones.

a fost o mâncare reconfortantă. Ea a decis că va lua această plantă, trestia de zahăr, înapoi în Samoa, dar apoi a observat că şobolanul s-a trezit şi a început să mestece rădăcina unei alte plante, kava. Animalul care fusese slab şi timid a devenit îndrăzneţ, puternic şi mai energic. Ea a decis că va lua ambele plante înapoi cu ea pentru a le planta în Samoa. Plantele au crescut foarte bine în Samoa şi, în curând, un şef de pe o insulă vecină a schimbat două găini ouătoare cu rădăcinile celor două plante. Prin urmare, samoanii îşi asumă creditul pentru răspândirea atât a trestiei de zahăr, cât şi a kava.

În Tonga, se spune o legendă despre un mare şef pe nume Loau, care locuia pe insula Euaiki. S-a dus să-şi viziteze servitorul Feva'anga, care voia să dea un ospăţ în cinstea şefului, dar era o vreme de mare foamete. În disperare, el şi soţia sa şi-au ucis şi au gătit singura lor fiică pentru a fi servită şefului. Cu toate acestea, Loau a recunoscut carnea umană din mâncare când a fost servită şi nu a vrut să o mănânce. El l-a instruit pe Feva'anga să planteze hrana în pământ şi să-i aducă planta care va răsări. La primirea plantei mature, Loau a instruit ca din ea să fie preparată o băutură şi consumată cu ceremonia cuvenită.

Ceremonia Kava

Indiferent de originea exactă a kava, a fost folosită în ceremonii de către oamenii oceanici de mii de ani. Există trei ceremonii de bază ale kava: ceremonialul complet promulgat cu fiecare ocazie formală; cea făcută la adunarea bătrânilor, căpeteniilor şi nobililor satului şi pentru căpetenii şi demnitarii în vizită; şi cercul kava mai puţin formal comun la ocaziile sociale.1,2

Primul pas al oricărei ceremonii kava a fost pregătirea băuturii. Următoarea descriere a procesului clasic a fost scrisă în 1777 de Georg Forster, un tânăr naturalist în a doua călătorie a lui James Cook în Pacific:

[Kava] este făcută în modul cel mai dezgustător care poate fi imaginat, din sucul conţinut în rădăcinile unei specii de ardei. Această rădăcină este tăiată mărunt, iar bucăţile sunt mestecate de mai multe persoane, care scuipă masa macerată într-un vas, unde se toarnă puţină apă (lapte) de nucă de cocos. Se strecoară apoi printr-o cantitate de fibre de nucă de cocos, storcând chipsurile, până când toate sucurile lor se amestecă cu laptele de cocos; iar licoarea intreaga se decanta intr-un alt vas. Ei înghit aceste lucruri greaţă cât de repede posibil; iar unii bătrâni toperi se preţuiesc că pot goli un număr mare de boluri.

Pe măsură ce această metodă tradiţională de preparare a devenit consimţită sau a devenit ilegală de guvernele coloniale şi de misionari, metode mai „sanitare" de preparare, care implică măcinarea sau răzătoarea, şi-au luat locul în multe părţi ale Oceaniei.

Ceremonia completă a kava, rezervată oaspeţilor foarte onorati, implică conducerea tuturor oaspeţilor pe o platformă. Ceremonia începe cu sosirea unui grup de tineri îmbrăcaţi în haine de ceremonie şi care poartă un castron cu băutura kava şi ustensilele necesare. Vasul este plasat între preparatorii de kava şi vizitatori. Kava este turnat într-o ceaşcă de o persoană special selectată care apoi se întoarce şi se îndreaptă cu faţa către vizitator şi oferă băutura oaspetelui şef. Oaspetele este instruit să ţină paharul cu ambele mâini şi să bea din ea. Dacă toată ceaşca este scursă fără oprire, toată lumea spune „a maca" (pronunţat „a matha," adică „este goală") şi bate din palme de trei ori cu mâinile în cupă. Paharnicul se întoarce apoi la castronul de kava şi continuă să servească persoana următoare în rang sau importanţă.

Oameni importanţi care vizitează Fiji şi alte insule ale Oceaniei încă participă la ceremoniile kava. De exemplu, în timpul unei vizite de campanie prezidenţială din 1992 în Hawaii, Hillary Clinton a participat la o ceremonie kava condusă de comunitatea samoană pe O'ahu.

Efectele consumului de Kava

Consumatorii de kava raportează la consum un sentiment plăcut de linişte şi sociabilitate. Rapoartele subiective oferite de oamenii de ştiinţă care au prelevat ei înşişi kava sunt relativ abundente. Unul dintre primele studii ştiinţifice despre kava a fost efectuat de renumitul farmacolog Louis Lewin în 1886. O descriere ulterioară scrisă în 1927 este următoarea1:

Când amestecul nu este prea puternic, subiectul atinge o stare de nepreocupare fericită, bunăstare şi mulţumire, lipsită de emoţie fizică sau psihologică. La început, conversaţia vine într-un flux blând, uşor, iar auzul şi vederea sunt perfecţionate, devenind capabili să perceapă nuanţe subtile de sunet şi vedere. Kava calmează temperamentele. Băutorul nu devine niciodată supărat, neplăcut, certăreţ sau zgomotos, aşa cum se întâmplă cu alcoolul. Atât nativii, cât şi albii consideră kava ca un mijloc de a atenua disconfortul moral. Băutorul rămâne stăpân pe conştiinţa şi raţiunea sa. Când consumul este excesiv, totuşi, membrele devin obosite, muşchii par să nu mai răspundă la ordinele şi controlul minţii, mersul devine lent şi instabil, iar băutorul pare parţial ebriat. Simte nevoia să se întindă. El este copleşit de somnolenţă şi, în cele din urmă, pleacă în somn.

O descriere ulterioară a fost oferită de cercetătorul RJ Gregory, care a scris următoarele din propria experienţă:1

Kava prinde mintea cuiva. Aceasta nu este o captură literală, dar ceva se schimbă în procesele prin care informaţiile intră, sunt recuperate sau conduc la acţiuni ca rezultat. Gândirea este cu siguranţă afectată de experienţa kava, dar nu în aceleaşi moduri cum se găseşte din cofeină, nicotină, alcool sau marijuana. Personal, aş caracteriza schimbările pe care le-am experimentat ca trecând de la procesarea liniară a informaţiilor la un sentiment mai mare de „a fi" şi de mulţumire cu a fi. Memoria părea să fie îmbunătăţită, în timp ce restricţionarea intrărilor de date a fost de dorit, în special în ceea ce priveşte perturbările de lumină, mişcări, zgomot şi aşa mai departe. Pacea şi liniştea au fost foarte importante pentru a menţine sentimentul interior de seninătate. Simţurile mele păreau să fie neobişnuit de ascuţite, astfel încât până şi şoaptele păreau a fi puternice, în timp ce zgomotele puternice erau extrem de neplăcute.

Este suficient să bei aproximativ jumătate de coajă de nucă de cocos (100 până la 150 ml) din anumite soiuri de kava pentru a-i aduce pe cei mai mulţi oameni într-un somn profund, fără vise, în decurs de 30 de minute. Spre deosebire de alcool şi alte sedative, kava nu produce o mahmureală de dimineaţă. Băutorul de kava se trezeşte având pe deplin recuperat capacităţile fizice şi mentale normale.

FARMACOLOGIE

Multe dintre primele studii cuprinzătoare asupra activităţilor kavalactonelor au fost efectuate de o echipă de oameni de ştiinţă de la Institutul de Farmacologie al Universităţii Freiburg din Germania, condusă de Hans J. Meyer, în anii 1950 şi 1960.3 Această cercetare a determinat că kavalactonele prezintă efecte sedative, analgezice, anticonvulsivante şi de laborator asupra muşchilor. Aceste studii păreau să confirme observaţiile empirice şi subiective anterioare. Studiile ulterioare au folosit extracte de kava mai bine definite.

Kavalactone izolate în comparaţie cu extractele brute

Unele dovezi sugerează că întregul complex de kavalactone şi alţi compuşi găsiţi în mod natural în kava produc o activitate farmacologică mai mare. În plus, studiile au arătat că kavalactonele sunt absorbite mai rapid atunci când sunt administrate oral ca extract de

rădăcină, mai degrabă decât ca kavalactone izolate. Biodisponibilitatea lactonelor, măsurată prin concentraţiile plasmatice maxime, este de până la trei până la cinci ori mai mare din extract decât atunci când sunt administrate sub formă de substanţe izolate.3 O dovadă suplimentară că extractele de rădăcină de kava sunt superioare kavalactonelor izolate a fost oferită de un studiu pe animale care a arătat că, deşi kavalactonele izolate au fost bine absorbite de creier, preparatele brute de kava au produs concentraţii de rădăcină de kava de ori mai mari. extractele standardizate pentru conţinutul de kavalactonă pot oferi cel mai mare beneficiu terapeutic.

Mai multe studii clinice au prezentat un extract de kava standardizat pentru a conţine 70% kavalactone. Cu toate acestea, acest procent ridicat de kavalactone ar putea sacrifica unii dintre ceilalţi constituenţi care pot contribui la farmacologia kava. Mai important decât procentul real de kavalactone este doza totală de kavalactone şi asigurarea că întreaga gamă de kavalactone şi alţi constituenţi importanţi sunt prezente.

Efecte sedative

Numeroase studii au confirmat şi/sau elaborate asupra efectelor sedative ale kava. Cele mai notabile au fost studiile care au demonstrat că kavalactonele îşi exercită multe dintre efectele lor prin mecanisme netradiţionale. De exemplu, majoritatea medicamentelor sedative, inclusiv benzodiazepinele (de exemplu, diazepam, triazolam, clorazepat dipotasic) funcţionează prin legarea de receptori specifici (receptori de benzodiazepină sau acid y-aminobutiric [GABA]) din creier, ducând la modificări neurochimice (potenciarea efectelor GABA) care promovează sedarea. Studiile la animale au arătat că kavalactonele nu se leagă de receptorii de benzodiazepină sau GABA.5 În schimb, se crede că kavalactonele modifică cumva domeniile receptorilor, mai degrabă decât interacţionează în mod specific cu situsurile de legare la receptor. În plus, alte studii au indicat că kavalactonele par să acţioneze în primul rând asupra sistemului limbic, partea veche a creierului care afectează toate celelalte activităţi ale creierului şi este sediul principal al emoţiilor.6 Se crede că kava poate promova, de asemenea, somnul, modificând modul în care sistemul limbic modulează procesele emoţionale. Se pare că multe dintre modelele de laborator de identificare a modului în care funcţionează o substanţă pentru a promova un efect calmant pur şi simplu nu sunt suficient de sofisticate pentru a evalua efectele fiziologice ale kava.

Efecte analgezice

Într-un alt exemplu de calităţi farmacologice neobişnuite ale kava, un studiu conceput pentru a evalua efectele sale de calmare a durerii nu a putut demonstra nicio legare de receptorii opiacei.7 Semnificaţia acestei constatări a fost că studiul a folosit modele experimentale în care analgezicele neopiacee precum aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene erau ineficiente. În plus, s-a stabilit că efectele sedative sau de relaxare musculară nu sunt responsabile pentru efectele de calmare a durerii. Aceste descoperiri indică faptul că kava reduce durerea într-un mod diferit de morfina, aspirina sau orice alt analgezic.

Efecte anxiolitice

O diferenţă interesantă a kava faţă de alte anxiolitice este că, spre deosebire de medicamente, kava nu îşi pierde eficacitatea în timp. Kavalactones, chiar şi atunci când sunt administrate în doze mari, nu au demonstrat nicio pierdere de eficacitate în studiile pe animale.8 Acesta este un alt exemplu al calităţilor neobişnuite ale kava.

Efecte antiischemie

O altă activitate farmacologică importantă a kava este capacitatea sa de a proteja împotriva leziunilor cerebrale cauzate de ischemie.9 Acest efect a fost demonstrat în două modele animale de ischemie cerebrală focală. Eficacitatea kavalactonelor s-a datorat capacităţii lor de a limita zona infarctului, precum şi de a oferi un efect anticonvulsivant uşor. Extractul de kava se poate dovedi util în recuperarea după un accident vascular cerebral.

P APLICAŢII CLINICE

Aplicaţia clinică principală a kava este în tratamentul anxietăţii. Această aplicaţie este bine susţinută de cercetarea clinică.10 Cu toate acestea, utilizarea medicinală a kava este învăluită în incertitudine din cauza rapoartelor de hepatoxicitate (discutate în secţiunea „Toxicologie").

Studiile clinice timpurii au folosit D,L-kavain, o kavalactonă purificată, la o doză de 400 mg/zi. De exemplu, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 84 de pacienţi cu simptome de anxietate, sa demonstrat că kavain îmbunătăţeşte vigilenţa, memoria şi timpul de reacţie.11 Într-un alt studiu dublu-orb, kavain a fost comparat cu oxazepam (un medicament similar cu diazepam [Valium]) la 38 de pacienţi. Inventar şi Scala de anxietate de autoevaluare) pe o perioadă de 4 săptămâni. Cu toate acestea, deşi oxazepamul şi medicamentele similare creează dependenţă şi provoacă reacţii adverse, kavainul pare să nu prezinte aceste complicaţii.

Într-unul dintre primele studii cu extracte de kava, sa demonstrat că un extract de kavalactonă 70% prezintă beneficii terapeutice semnificative la pacienţii cu anxietate.13 Studiul a fost dublu-orb; 29 de pacienţi au fost desemnaţi să primească 100 mg de extract de kava de trei ori pe zi, iar alţi 29 de pacienţi au primit un placebo. Eficacitatea terapeutică a fost evaluată folosind mai multe evaluări psihologice standard, inclusiv Scala de anxietate Hamilton (HAMA). Rezultatele acestui studiu de 4 săptămâni au indicat că persoanele care au luat extract de kava au avut o reducere semnificativă statistic a simptomelor de anxietate, inclusiv sentimente de nervozitate şi plângeri somatice, cum ar fi palpitaţii ale inimii, dureri în piept, dureri de cap, ameţeli şi senzaţii de iritaţie gastrică. Nu au fost raportate efecte secundare cu extractul de kava.

Studiile au comparat, de asemenea, efectele unui extract de kava standardizat pentru a conţine 30% kavalactone cu buspirona şi opipramol. În studiul dublu-orb, 129 de pacienţi cu tulburare de anxietate generalizată au primit fie 400 mg kava (30% kavalactone), 10 mg buspironă, fie 100 mg opipramol zilnic, timp de 8 săptămâni. Analiza detaliată a arătat că nu

au fost observate diferenţe semnificative în ceea ce priveşte toate măsurile de eficacitate şi siguranţă. Aproximativ 75% dintre pacienţi au fost clasificaţi ca respondenţi (reducere cu 50% a scorului HAMA) în fiecare grup de tratament şi aproximativ 60% au obţinut remisiune completă.14

Kava s-a dovedit, de asemenea, a fi deosebit de eficient în ameliorarea anxietăţii la femeile aflate în perimenopauză şi în postmenopauză.15-17 Într-un studiu dublu-orb, două grupuri de 20 de femei cu simptome legate de menopauză au fost tratate timp de 8 săptămâni cu extract de kavalactonă 70% (100 mg de trei ori pe zi) sau variabila HAMA măsurată din nou.18. Grupul care a primit extract de kava a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă la sfârşitul primei săptămâni de tratament. Scorurile au continuat să se îmbunătăţească pe parcursul studiului de 8 săptămâni. Pe lângă simptomele de stres şi anxietate, o serie de alte simptome s-au îmbunătăţit. În special, a existat o îmbunătăţire generală a bunăstării subiective, a dispoziţiei şi a simptomelor generale ale menopauzei, inclusiv bufeurile. Ca şi în studiile anterioare, nu au fost observate efecte secundare.

Studii suplimentare au arătat că, spre deosebire de benzodiazepine, alcool şi alte medicamente, extractul de kava nu a fost asociat cu funcţia mentală deprimată sau afectarea la conducere sau la utilizarea echipamentelor grele.19,20 Într-unul dintre aceste studii, 12 voluntari sănătoşi au fost testaţi într-o manieră dublu-orb pentru a evalua efectele oxazepamului (testare cu 1 15 mg, 3 zile înainte de 1-3 zile). 75 mg în dimineaţa experimentului), extractul de kava standardizat la 70% kavalactone (200 mg de trei ori pe zi timp de 5 zile) şi un placebo privind comportamentul şi potenţialele legate de evenimente (ERP) în citiri electroencefalografice pe o sarcină de memorie de recunoaştere. Sarcina subiecţilor a fost să identifice într-o listă de cuvinte prezentate vizual cele care au fost afişate pentru prima dată şi cele care au fost repetate. În concordanţă cu alte benzodiazepine, oxazepamul a inhibat recunoaşterea atât a cuvintelor noi, cât şi a celor vechi, aşa cum este observat de ERP. În schimb, kava a permis o rată de recunoaştere puţin mai mare şi o diferenţă ERP mai mare între cuvintele vechi şi cele noi. Rezultatele acestui studiu au demonstrat încă o dată efectele neobişnuite ale kava. În acest caz, a îmbunătăţit anxietatea, dar spre deosebire de anxioliticele standard, kava a îmbunătăţit de fapt funcţia mentală şi, la nivelurile recomandate, nu a promovat sedarea. Un alt studiu a indicat că kava a ajutat la îmbunătăţirea controlului vagal reflex al ritmului cardiac la pacienţii cu tulburare de anxietate generalizată.21

În 2009, a fost publicat primul studiu clinic uman documentat care evaluează eficacitatea anxiolitică şi antidepresivă a unui extract apos de kava.22 Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a sugerat investigarea extractelor apoase de kava ca o modalitate de a reduce riscul de hepatotoxicitate cu preparatele de kava (discutat în secţiunea „Toxicologie"). Studiul Kava Anxiety Depression Spectrum a fost un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo, de 3 săptămâni, care a recrutat 60 de participanţi adulţi cu o lună sau mai mult de anxietate generalizată crescută. Preparatul de kava a produs activitate anxiolitică şi antidepresivă semnificativă şi nu a ridicat probleme de hepatoxicitate sau de siguranţă la doza şi durata studiate. Mai exact, kava a redus scorurile HAMA ale participanţilor în prima

fază controlată cu -9,9 faţă de -0,8 pentru placebo şi în a doua fază controlată cu -10,3 faţă de +3,3. Analizele grupate au relevat, de asemenea, reduceri relative foarte semnificative ale scorurilor scalei de anxietate şi depresie.

P DOZARE

În studiile clinice care au folosit kavalactone pure sau extracte de kava standardizate pentru kavalactone, doza sa bazat pe nivelul de kavalactone. Deoarece conţinutul de kavalactonă al rădăcinii variază între 3% şi 20%, preparatele standardizate pentru conţinutul de kavalactonă sunt preferate preparatelor brute. Un bol standard de băutură kava preparată în mod tradiţional conţine aproximativ 250 mg de kavalactone, iar în Oceania, mai multe boluri pot fi consumate la o singură şedinţă. Dozele sunt după cum urmează:

Doza anxiolitică: 45 până la 80 mg de kavalactone de trei ori pe zi

Doza sedativă: 180 până la 250 mg de kavalactone cu 1 oră înainte de retragere

p EFECTE SECUNDARE ŞI TOXICOLOGIE

În noiembrie 2001, autorităţile germane din domeniul sănătăţii au anunţat că au fost raportate în Germania 24 de cazuri de boală hepatică (inclusiv hepatită, insuficienţă hepatică şi ciroză) asociate cu utilizarea kava; dintre persoanele afectate, una a murit, iar trei au necesitat un transplant de ficat. Drept urmare, în decembrie 2001, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA a început să informeze consumatorii cu privire la riscul potenţial de leziuni hepatice severe asociate cu utilizarea suplimentelor alimentare care conţin kava. Kava a fost ulterior retras de pe piaţa din Uniunea Europeană, Regatul Unit şi Canada. În 2007, Germania a reevaluat datele şi a permis kava înapoi pe piaţă.

În raportul iniţial, adevărata natură a leziunilor hepatice induse de kava a fost întunecată de faptul că, în 18 dintre cazuri, au fost utilizate şi medicamente convenţionale cu prescripţie medicală sau fără prescripţie medicală, cu toxicitate hepatică cunoscută sau potenţială. Susţinătorii kava au susţinut rapid că este cu totul posibil ca utilizarea de kava de către aceşti indivizi să fie o coincidenţă mai degrabă decât cauza problemelor hepatice, din cauza dozării excesive sau a unui alt factor. În 2007, din cele aproximativ 100 de cazuri de hepatoxicitate raportate la nivel mondial, cauzalitatea considerată a fi „probabilă" a apărut în doar 14 cazuri.23 Două studii de monitorizare a medicamentelor, inclusiv un total de 7078 de pacienţi care au luat 120 până la 150 mg extract de kava pe zi, nu au găsit niciun caz de hepatotoxicitate indusă de kava. Cu toate acestea, din 2010, hepatoxicitatea kava nu poate fi exclusă.

Datele existente sunt complexe, dar se pare că factorul major în orice hepatoxocitate indusă de kava a fost utilizarea părţilor aeriene, cum ar fi tulpinile şi frunzele, precum şi cojile de tulpini.24 Se pare că, odată ce cererea de kava a crescut vertiginos, nu a existat suficientă rădăcină de kava pentru a satisface cererea. Furnizorii au cumpărat apoi, cu bună ştiinţă sau fără să ştie, frunzele şi cojile de kava. Până la acel eveniment, singurele părţi ale plantei kava care au fost folosite în mod tradiţional de-a lungul istoriei sale de 3000 de ani au fost

rădăcinile; niciodată cojile sau frunzele. Potrivit unui raport al OMS, industriile farmaceutice germane au preferat să cumpere peeling-uri de tulpini de kava pentru a extrage kavalactone pentru a face medicamente pentru kava; Peelingurile tulpinilor de kava au fost vândute la aproape o zecime din preţul rădăcinilor de kava.25 În plus, doza ar fi putut fi, de asemenea, un factor în unele dintre cazurile de hepatoxicitate. Un studiu efectuat în 400 de cabinete medicale germane a arătat că 78% dintre prescripţiile de kava care au fost scrise înainte de 2001 au depăşit semnificativ doza recomandată.26 Cu toate acestea, au existat rapoarte de hepatită la pacienţii care au utilizat kava la doze egale sau doar puţin mai mari decât nivelurile recomandate, indicând alţi factori dincolo de dozare. toxină hepatocelulară.28

Măsurile sugerate pentru a aborda problema hepatoxicităţii includ: (1) utilizarea unui soi nobil de kava, cum ar fi Borogu, care are cel puţin 5 ani în momentul recoltării, (2) utilizarea rizomilor şi rădăcinilor decojite şi uscate, (3) recomandarea de dozare mai mică sau egală cu 250 mg kavalactone pe zi), (pentru controlul strict al calităţii şi aplicarea medicamentelor din Pacific (pentru sistemul Pacific). Un alt pas important poate fi determinarea flavokawainei B. Trebuie menţionat că, deşi s-a sugerat că extractele apoase tradiţionale ar trebui utilizate în detrimentul extractelor etanolice sau acetonice, toxicitatea este legată de planta de kava în sine, cu o calitate probabil scăzută a soiului de kava sau a părţii plantei de kava utilizate, mai degrabă decât a metodei de extracţie sau a solventului29.

Dozele zilnice mari de kava consumate pe o perioadă prelungită (de la câteva luni până la un an) sunt asociate cu o serie de efecte secundare dincolo de afectarea ficatului, inclusiv dezvoltarea „dermopatiei kava” - o afecţiune a pielii caracterizată printr-o erupţie solzoasă generalizată particulară cunoscută sub numele de kani. S-a crezut la un moment dat că dermopatia kava s-ar putea datora interferenţei cu niacina. Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, niacinamida (100 mg/zi) nu a demonstrat niciun efect terapeutic.31 Se pare că singurul tratament eficient pentru dermopatia kava este reducerea sau încetarea consumului de kava. Nu au fost raportate cazuri de dermatopatie kava la persoanele care au luat extracte standardizate de kava la nivelurile recomandate.

Alte efecte adverse raportate ale dozelor extrem de mari de kava (de exemplu, mai mult de 310 g/săptămână) pentru perioade prelungite sunt următoarele32:

Anomalii biochimice (nivel scăzut de albumină serică, proteine, uree şi bilirubină)

Creşterea enzimelor hepatice

Prezenţa sângelui în urină

Creşterea volumului globulelor roşii

Scăderea numărului de trombocite şi limfocite

Dificultăţi de respiraţie

În acest moment, kava nu este recomandat pentru utilizare de către oricine are probleme cu ficatul sau care este un consumator regulat de alcool. Utilizarea kava pentru mai mult de 4 săptămâni necesită o monitorizare atentă a enzimelor hepatice (o dată la 4 până la 6 săptămâni). Pacienţii trebuie instruiţi să întrerupă utilizarea kava dacă apar simptome de icter (de exemplu, urină închisă la culoare, îngălbenirea ochilor). Simptomele nespecifice ale bolii hepatice includ greaţă, vărsături, scaune deschise la culoare, oboseală neobişnuită, slăbiciune, dureri de stomac sau abdominale şi pierderea poftei de mâncare.

Kava nu este recomandat pentru utilizare de către femeile însărcinate sau care alăptează.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Kava poate potenţa efectele benzodiazepinelor, barbituricelor şi sedativelor prescrise. Kava inhibă, de asemenea, o serie de enzime citocromului P450 care joacă un rol în descompunerea multor medicamente.33 Prin urmare, are potenţialul de a interacţiona cu o gamă largă de medicamente. Există dovezi că kava interferează cu dopamina sau cu alte medicamente utilizate în tratamentul bolii Parkinson; prin urmare, până la rezolvarea acestei probleme, extractul de kava nu trebuie utilizat de către pacienţii cu boala Parkinson.30

REFERINŢE

Lebot V, Merlin M, Lindstrom L. Kava: The Pacific Drug. New Haven, CT: Yale University Press; 1992.

Singh Y. Kava: o privire de ansamblu. J Etnofarma- macol. 1992;37:13-45.

Meyer HJ. Farmacologia kava. În: Efron D, Holmstedt B, Kline NS, eds. Căutare etno-farmacologică de droguri psihoactive. New York: Raven Press; 1979: 133-140.

Keledjian J, Duffield PH, Jamieson DD. Absorbţia în creierul şoarecelui a patru compuşi prezenţi în băutura psihoactivă kava. J Pharm Sci. 1988;77:1003-1006.

Davies LP, Drew CA, Duffield P, et al. Kava pyrones şi răşină: studii asupra locurilor de legare a GABAA, GABAB şi benzodiazepine în creierul rozătoarelor. Pharmacol Toxicol. 1992;71:120-126.

Holm E, Staedt U, Heep J, et al. Profilul de acţiune al lui D,L-kavain. Locurile cerebrale şi ritmul somn-veghe la animale. Arzneimittelforschung. 1991;41: 673-683: [germană].

Jamieson DD, Duffield PH. Acţiunea antinociceptivă a componentelor kava la şoareci. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1990;17:495-507.

Duffield PH, Jamieson D. Dezvoltarea toleranţei la kava la şoareci. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1991;18:571-578.

Backhauss, Krieglstein J. Extractul de kava (Piper methysticum) şi constituenţii săi methysticum protejează ţesutul cerebral împotriva leziunilor ischemice la rozătoare. Eur J Pharmacol. 1992;215:265-269.

Pittler MH, Ernst E. Eficacitatea extractului de kava pentru tratarea anxietăţii: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Clin Psycho- pharmacol. 2000;20:84-89.

Scholing WE, Clausen HD. Despre efectul D,L-kavain: experienţă cu neuronika (traducerea autorului). Med Klin. 1977;72: 1301-1306: [germană].

Lindenberg D, Pitule-Schodel H. D, L-kavain în comparaţie cu oxazepam în tulburările de anxietate. Un studiu dublu-orb al eficacităţii clinice. Forschr Med. 1990;108:49-50:53-54: [germană].

Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Eficacitatea clinică a unui extract de kava la pacienţii cu sindrom de anxietate. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, timp de 4 săptămâni. Arzneimittelforschung. 1991;41:584-588: [germană].

Boerner RJ, Sommer H, Berger W, şi colab. Extractul de Kava-Kava LI 150 este la fel de eficient ca opipramolul şi buspirona în tulburarea de anxietate generalizată - un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, de 8 săptămâni, pe 129 de pacienţi ambulatori. Fitomedicina. 2003;10(Suppl 4):38-49.

Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, et al. Administrarea Kava-Kava reduce anxietatea la femeile aflate in perimenopauza. Maturitas. 2003;44:103-109.

De Leo V, La Marca A, Morgante G, et al. Evaluarea combinării extractului de kava cu terapia de substituţie hormonală în tratamentul anxietăţii postmenopauzei. Maturitas. 2001;39:185-188.

De Leo V, La Marca A, Lanzetta D, et al. Evaluarea asocierii extractului de Kava-Kava şi a terapiei de substituţie hormonală în tratamentul anxietăţii postmenopauzei. Minerva Ginecol. 2000;52:263-267: [italiană].

Warnecke G. Disfuncţii psihosomatice în climactericul feminin. Eficacitatea clinică şi toleranţa extractului de kava WS 1490. Fortschr Med. 1991;109:119-122: [germană].

Herberg KW. Efectul extractului special de kava WS 1490 combinat cu alcool etilic asupra parametrilor de performanţă relevanţi pentru siguranţă. Blutalkohol. 1993;30:96-105: [germană].

Munte TF, Heinze HJ, Matzke M, et al. Efectele oxazepamului şi ale unui extract de rădăcini de kava (Piper methysticum) asupra potenţialelor legate de evenimente într-o sarcină de recunoaştere a cuvintelor. Neuropschobiologie. 1993;27:46-53.

Watkins LL, Connor KM, Davidson JR. Efectul extractului de kava asupra controlului cardiac vagal în tulburarea de anxietate generalizată: constatări preliminare. J Psihofarmacol. 2001;15:283-286.

Sarris J, Kavanagh DJ, Byrne G şi colab. Studiul Kava Anxiety Depression Spectrum (KADSS): un studiu randomizat, controlat cu placebo, folosind un extract apos de Piper methysticum. Psihofarmacologie (Berl). 2009;205:399-407.

Ernst E. O reevaluare a kava (Piper methysticum). Br J Clin Pharmacol. 2007;64:415-417.

Teschke R, Sarris J, Lebot V. Soluţia de hepatotoxicitate Kava: un plan în şase puncte pentru noua standardizare a kava. Fitomedicina. 2011 15 ian;18(2-3):96-103.

OMS (Organizaţia Mondială a Sănătăţii). Evaluări ale riscului de hepatotoxicitate cu produsele Kava. Geneva, Elveţia: Servicii de producţie de documente ale OMS; 2007.

Schroder-Bernhardi D, Dietlein G. Conformitatea cu recomandările de prescripţie de către medici în practici. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001;39:477-479.

Escher M, Desmeules J, Giostra E, et al. Hepatita asociată cu kava, un remediu pe bază de plante pentru anxietate. BMJ. 2001;322:139.

Zhou P, Gross S, Liu JH şi colab. Flavokawaina B, constituentul hepatotoxic din rădăcina de kava, induce stresul oxidativ sensibil la GSH prin modularea căilor de semnalizare IKK/NF-kappaB şi MAPK. FASEB J. 2010;24:4722-4732.

Teschke R, Genthner A, Wolff A. Kava hepatotoxicity: comparaţie dintre extracte de kava apoase, etanolice, acetonice şi amestecuri de kava-ierburi. J Etnofarmacol. 2009;123:378-384.

Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava şi antagonismul dopaminei (lett). J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1995;58:639-640.

Norton SA, Ruze P. Kava dermopatie. J Am Acad Dermatol. 1994;31:89-97.

Ruze P. Dermopatie indusă de Kava. Un deficit de niacină. Lancet. 1990;335:1442-1445.

Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibarea activităţilor citocromului uman P450 de către extractul de kava şi kavalactone. Drug Metab Dispos. 2002;30:1153-1157.

Prebiotice, sibiotice şi alimente pentru colon

Jason Hawrelak, ND, BNat(Hons), PhD

p INTRODUCERE

Un prebiotic este definit ca „un ingredient alimentar nedigerabil care afectează benefic gazda prin stimularea selectivă a creşterii şi/sau a activităţii uneia sau a unui număr limitat de bacterii din colon.”1 Pentru ca ingredientele alimentare să fie clasificate ca prebiotice, acestea trebuie:

Să nu fie digerat şi nici absorbit în stomac sau intestinul subţire.2

Acţionează ca o sursă de hrană selectivă pentru una sau un număr limitat de bacterii comensale potenţial benefice din intestinul gros.2

Schimbarea ecosistemului microflorei colonice către o compoziţie mai sănătoasă.2

Induce modificări luminale sau sistemice care îmbunătăţesc starea de sănătate a gazdei.3

Cel mai mult accent în această etapă s-a pus pe găsirea şi studierea surselor de alimente care sunt utilizate de bacteriile producătoare de acid lactic. Acest lucru se datorează proprietăţilor de promovare a sănătăţii ale acestor organisme.2 Cele mai cunoscute bacterii producătoare de acid lactic aparţin genurilor Lactobacillus şi Bifidobacterium.

Nu toate ingredientele alimentare care ajung la colon nedigerate vor fi prebiotice. Numai compuşii care sunt consumaţi selectiv de membrii benefici ai microflorei, deşi sunt ignoraţi de cei potenţial patogeni, pot fi numiţi cu adevărat prebiotice. Când prebioticele ajung în colon, ele sunt utilizate de preferinţă de acele organisme care au capacitatea de a-şi hidroliza legăturile. Metabolismul prebioticului are ca rezultat creşterea şi activitatea organismului(lor) benefic(e), adesea în detrimentul altor componente ale microflorei.4 Ingredientele alimentare care ajung la colon nedigerate, dar lipsite de selectivitate a fermentaţiei sunt denumite „alimente colonice” şi sunt discutate mai detaliat la sfârşitul acestui capitol.

Există numeroşi compuşi cu potenţialul de a fi numiţi prebiotice. Tabelul 115-1 enumeră aceşti compuşi şi tipul de microorganisme a căror creştere le promovează. Cu toate acestea, cele mai bine cercetate prebiotice sunt fructooligozaharidele (FOS), galactooligozaharidele (GOS) şi lactuloza.

p FRUCTOOLIGOSAHARIDE

Descriere

FOS sunt lanţuri liniare sau ramificate de molecule de fructoză şi glucoză.9 Numărul de unităţi de fructoză conţinute în compus determină denumirea FOS. Oligofructoza este în general compusă din între 2 şi 7 unităţi, în timp ce inulina este compusă din până la 60,10 FOS se găsesc în procente variate în alimente şi au fost descoperite în peste 36.000 de specii de plante, unde funcţionează în principal ca carbohidraţi de depozitare. anghinare şi rădăcină de cicoare. Cu toate acestea, din rădăcina de cicoare (Cichorium intybus) este produsă cea mai mare parte a inulinei şi oligofructozei produse comercial. Fructanii cu lanţ

scurt, cum ar fi oligofructoza, sunt produşi din inulină printr-un proces de hidroliză enzimatică parţială.9

Forme comerciale

Există două moduri în care FOS poate fi consumat, în suplimente şi în alimente.

UHT = Temperatură ultra-înaltă.

Substantele prebiotice si organismele a caror crestere promoveaza.5-8

Suplimente cu fructooligozaharide

Cea mai des folosită metodă pentru purificarea şi concentrarea FOS pentru utilizarea suplimentelor este prin extracţia cu apă fierbinte a rădăcinilor proaspete de cicoare. Acest proces are ca rezultat inulină (cunoscută şi sub numele de Raftiline, un FOS cu lanţ mare) ca produs final. Unii producători utilizează hidroliza enzimatică pentru a produce oligofructoză (cunoscută şi ca Raftiloză, un FOS cu lanţ mediu) din inulină,10 deşi alţi producători sintetizează FOS din zaharoză folosind enzima fungică fructoziltransferaza (de la Aspergillus niger). Acest din urmă proces implică sinteza chimică a unui nou compus (numit Neosugar sau Actilight, un FOS cu lanţ scurt) din alți doi compuşi naturali (fructoză şi glucoză). Compusul finit este similar cu FOS obţinut în mod natural, doar că dimensiuni mai mici.9

FOS sunt rezistente la digestie în tractul gastrointestinal superior (GIT) datorită configuraţiei ^ a legăturilor dintre unităţile de fructoză. Enzimele digestive umane sunt specifice în a necesita legături a; astfel, FOS sunt clasificate ca oligozaharide nedigestibile.9

Surse alimentare de fructooligozaharide

După cum sa menţionat anterior, FOS sunt ingrediente alimentare comune. Persoanele care consumă dieta standard occidentală consumă în medie 5,1 g/zi de FOS.12 Cu toate acestea, aceasta poate fi crescută cu uşurinţă dacă alimentele bogate în FOS sunt consumate zilnic. Alimentele care conţin FOS sunt prezentate în Tabelul 115-2.

Alte alimente care conţin FOS includ mierea, berea, arpagicul chinezesc şi siropul de arţar.

Nu există niciun avantaj deosebit pentru consumul de FOS în suplimente în comparaţie cu alimentele bogate în FOS. Atâta timp cât cantitatea de FOS consumată într-un aliment este similară cu cea utilizată în studiile clinice, aceasta va promova efecte identice, întrucât toate FOS consumate ajung intacte în colon, fie că sunt ingerate în alimente integrale sau în suplimente.

Aplicaţii clinice

Beneficiile pentru sănătate declarate pentru FOS provin în principal din capacitatea lor de a creşte numărul de organisme benefice în colon, de a reduce numărul de microorganisme potenţial patogene (PPM) şi de a stimula producţia de acizi graşi cu lanţ scurt (SCFA). Aceste beneficii pentru sănătate includ:

• Rezistenţă sporită la agenţii patogeni enterici datorită rezistenţei la colonizare oferită de creşterea crescută a acidului lactic

TABELUL 115-2 Alimente care conţin fructo-oligozaharide

Conţinutul de FOS al unor alimente consumate în mod obişnuit.12,13

bacterii şi rezistenţă crescută la infecţii datorită stimulării nespecifice a sistemului imunitar16

Modificarea metabolismului cancerigen16

Absorbţie sporită a mineralelor16

Parametrii lipidelor seric îmbunătăţiţi16

Saţietate îmbunătăţită17

Tratamentul eczemei atopice şi prevenirea dezvoltării atopiei18

A crescut producţia de mucină intestinală şi efectele trofice asupra epiteliului colonic, secundar producţiei crescute de SCFA19

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită.

FIGURA 115-1 Conceptul prebiotic: efectele zaharozei, oligofructozei şi inulinei asupra ecosistemului intestinal. Diagramele ilustrează modul în care se poate dezvolta microflora în timpul hrănirii cu zaharoză şi prebiotice, oligofructoză şi inulină. (Din Gibson GR. Modularea dietetică a microflorei intestinale umane folosind prebiotice. Br J Nutr. 1998;80 [suppl 2]:S209-S21, folosit cu permisiunea.)

Această revizuire se concentrează în primul rând pe capacitatea FOS de a îmbunătăţi creşterea bifidobacteriană, de a îmbunătăţi răspunsul imun, de a îmbunătăţi absorbţia mineralelor, de a trata şi de a preveni bolile atopice şi de a îmbunătăţi saţietatea.

Creşterea îmbunătăţită a bifidobacteriilor

Într-un studiu uman care a utilizat oligofructoză (8 g/zi pe o perioadă de 2 săptămâni), Mitsuoka şi colab.15 au descoperit o creştere cu 0,9 unităţi log a numărului de bifidobacteri cu consumul de oligofructoză (P <0,005). De asemenea, studiul a arătat o scădere a numărului de enterobacterii.15

În încercarea de a determina doza optimă de oligofructoză, în ceea ce priveşte maximizarea numărului de bifidobacterii şi minimizarea efectelor secundare, Bouhnik şi colab.20 au conceput un studiu care a utilizat cinci niveluri de dozare diferite. Dozele utilizate au fost 20, 10, 5 şi 2,5 g/zi de oligofructoză şi 0 g/zi ca placebo. Procesul a durat 7 zile. Datele au indicat că numărul de bifidobacterii nu s-a schimbat la subiecţii care au primit 0 sau 2,5 g/zi de oligofructoză, dar că numărul la acei subiecţi care au ingerat 5, 10 şi 20 g/zi a fost semnificativ mai mare (P <0,05) în ziua 8 decât la momentul iniţial. O corelaţie semnificativă între doza ingerată de oligofructoză şi numărul de bifidobacterie fecale a fost observată în ziua 8 (P <0,01). În ceea ce priveşte efectele secundare, toate grupurile, inclusiv grupul placebo, au prezentat simptome abdominale uşoare, cum ar fi balonare, flatus în exces, borborigmi sau dureri abdominale uşoare. În general, cu cât doza de oligofructoză este mai mare, cu atât sunt mai multe efecte secundare experimentate. Bouhnik şi colab.20 au concluzionat că 10 g/zi a fost bine tolerat şi că această doză a fost probabil doza optimă de oligofructoză, deoarece a condus la o creştere semnificativă a bifidobacteriilor colonice cu efecte secundare minime.

Într-un studiu raportat de Gibson şi colab.21, atât oligofructoza, cât şi inulina au fost studiate pentru a evalua efectele lor asupra nivelurilor de bifidobacterii şi asupra populaţiilor altor membri ai microflorei intestinale. Opt subiecţi au participat la studiul de 45 de zile în care au consumat diete controlate. În primele 15 zile, toţi subiecţii au mâncat 15 g/zi de zaharoză. Pentru mijlocul celor 15 zile, zaharoza a fost înlocuită cu 15 g de oligofructoză. În ultimele 15 zile, patru dintre participanţi au primit 15 g/zi de inulină. Un efect marcat a fost observat în numărul de bifidobacterii, care a crescut cu 0,7 unităţi log pe oligofructoză (P <0,01) şi 0,9 unităţi log pe inulină (P <0,001). A existat, de asemenea, o scădere semnificativă a bacteriilor (P <0,01), clostridiilor (P <0,05) şi fusobacterii (P <0,01) la subiecţii hrăniţi cu oligofructoză, în timp ce nivelurile de coci gram-pozitivi au scăzut la grupul hrănit cu inulină (P <0,001). Administrarea de inulină a crescut, de asemenea, numărul de lactobacili, deşi nu semnificativ (P <0,075). În ambele grupuri, bifidobacteriile au devenit specia predominantă numeric în fecale (vezi Figura 115-1).21

Răspuns imun îmbunătăţit

Prebioticele, cum ar fi FOS, s-au sugerat de multă vreme că au efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar.22,23 Totuşi, abia recent au fost finalizate studiile clinice umane cu rezultate dificile. Unul dintre primele dintre aceste studii a investigat efectele unui amestec de prebiotice (conţinând o combinaţie de FOS şi GOS) în protejarea împotriva infecţiilor în primele 6 luni de viaţă la sugarii hrăniţi cu formulă. În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, sugarii alocaţi grupului cu prebiotice au experimentat semnificativ mai

puţine episoade de toate tipurile de infecţii combinate (P = 0,01) în comparaţie cu cei din grupul placebo. A existat, de asemenea, o tendinţă pentru mai puţine episoade de infecţie a tractului respirator superior (P = 0,07) şi mai puţine infecţii care necesită tratament cu antibiotice (P = 0,10) în grupul prebiotic. În plus, incidenţa cumulativă a infecţiilor recurente şi a infecţiilor recurente ale tractului respirator a fost de 3,9% şi 2,9% în grupul cu prebiotice faţă de 13,5% şi, respectiv, 9,6% în grupul placebo (P <0,05).24

Aceeaşi cohortă de sugari a fost urmărită în următorii 1,5 ani. Acei sugari care au primit formula îmbunătăţită cu prebiotice în primele 6 luni de viaţă au experimentat semnificativ mai puţine episoade de infecţii ale tractului respirator diagnosticate de medic (P <0,01), episoade de febră (P <0,00001) şi mai puţine prescripţii de antibiotice (P <0,05) în comparaţie cu cei din grupul placebo.25

Într-un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, Bruzzese şi colab.26 au investigat, de asemenea, eficacitatea unei formule pentru sugari îmbunătăţite cu prebiotice (o combinaţie de GOS şi FOS) asupra incidenţei infecţiilor la sugari. Formula îmbunătăţită cu prebiotice sau o formulă standard pentru sugari a fost consumată în primele 12 luni de viaţă. În această perioadă, incidenţa gastroenteritei a fost cu 59% mai mică în grupul prebiotic (P = 0,015). În plus, numărul copiilor cu infecţii recurente ale tractului respirator superior a avut tendinţa de a fi mai mic în grupul prebiotic (28% vs 45%; P = 0,06) şi numărul copiilor cărora li s-au prescris mai multe cure de antibiotice pe an a fost, de asemenea, mai mic (40% vs 66%; P = 0,004).26

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a analizat copiii mai mari (cu vârste cuprinse între 7 şi 19 luni) care frecventează centrele de zi, s-a constatat că administrarea pe termen scurt (21 de zile) de FOS reduce semnificativ numărul de boli infecţioase care necesită tratament cu antibiotice (P <0,001), episoade de diaree şi vărsături (P<0,000) (P<0,000, febră) comparativ cu martorii.27

Într-un alt studiu randomizat, controlat, care investighează efectele FOS la copiii mici (cu vârsta cuprinsă între 4 şi 24 de luni) care merg la grădiniţă, sa constatat că administrarea de FOS reduce semnificativ consumul de antibiotice (reducere de 32%; P = 0,001) şi absenteismul la grădiniţă (scădere de 61%; P = 0,025) în comparaţie cu cei din grupul de control. A existat, de asemenea, o reducere de 34% a episoadelor de febră în combinaţie cu orice simptome de răceală (P = 0,001) şi o scădere cu 61% a episoadelor de febră în asociere cu diaree (P <0,05) în grupul suplimentat cu FOS.28

Absorbţie de minerale îmbunătăţită

Studiile care utilizează modele animale au demonstrat că degradarea microflorală a FOS a crescut semnificativ absorbţia de calciu şi magneziu.29'31 Studiile umane au arătat, de asemenea, că consumul de FOS a îmbunătăţit absorbţia de calciu.32'34 Mecanismul propus prin care absorbţia mineralelor este îmbunătăţită de FOS este prin acţiunea SCFA protonaţi. SCFA-urile protonate sunt absorbite de-a lungul membranei apicale a colonocitelor prin difuzie directă. Datorită valorilor scăzute ale pKa ale SCFA în raport cu pH-ul intracelular,

SCFA se disociază odată ce intră în celulă. Aceasta are ca rezultat eliberarea unui ion de hidrogen. Ionul de hidrogen este ulterior secretat din celulă în schimbul unui cation, care poate fi un ion de magneziu sau calciu. Ionul de hidrogen este apoi disponibil pentru a protona un alt SCFA și a-i permite să difuzeze în celulă.32 Cu toate acestea, pot fi implicate și alte mecanisme, cum ar fi scăderea pH-ului colonului, care are ca rezultat solubilitatea crescută a calciului, creșterea fluxului sanguin venos colonic, vilozitățile colonice mărite și exprimarea îmbunătățită a calbindinei-D9k (calea activă de transport a calciului)35. Aceste efecte sunt mai pronunțate în colon. de ce este crescută absorbția de calciu, în timp ce există un impact foarte mic asupra absorbției altor minerale (de exemplu, fier și zinc).36

Biodisponibilitate îmbunătățită a fitoestrogenilor

Un studiu interesant pe animale (șobolani) a constatat recent că consumul concomitent de FOS și izoflavonele de soia genisteina și daid-zeina a îmbunătățit semnificativ biodisponibilitatea acestor compuși. Absorbția relativă a genisteinei a fost cu aproximativ 20% mai mare la șobolanii hrăniți cu FOS decât la martori. În plus, prezența ambilor fitoestrogeni în ser a fost menținută mai mult timp la șobolanii hrăniți cu FOS decât la martori, sugerând că FOS a îmbunătățit absorbția colonică a acestor compuși.37

Acest rezultat poate fi relevant în special pentru femei după terapia cu antibiotice, când metabolismul și absorbția ulterioară a fitoestrogenilor pare să fie afectate.38 S-a demonstrat că bifidobacteriile posedă activitate Ș-glucozidază, iar administrarea FOS a dus la o activitate sporită a Ș-glucozidazei la modelele animale39, precum și o îmbunătățire a capacității de fitoestrogen, nu numai în consumul de fitoestrogen40. restabilirea unei microflore intestinale sănătoase, dar consumul acesteia crește și activitatea Ș-glucozidazei colonice, rezultând o glicozilare îmbunătățită și, astfel, concentrații colonice crescute ale agliconilor activi din punct de vedere medicinal.

Tratamentul eczemei atopice și prevenirea dezvoltării atopiei

O serie de studii au constatat o compoziție aberantă a microflorei GIT la sugarii care au dezvoltat mai târziu alergii alimentare și eczeme atopice.41'43 Mai precis, dezvoltarea eczemei atopice a fost corelată cu concentrații crescute de Bacteroides spp., Clostridia spp. și Escherichia coli, cu o concentrație scăzută de bifidobac. Această modificare a compoziției microbiene a fost teoretizată pentru a priva sistemul imunitar în curs de dezvoltare de semnale de contrareglare împotriva răspunsurilor mediate de T-helper 2 (Th2) și, prin urmare, promovează imunitatea de tip Th2.43 Eczema atopică infantilă este caracterizată printr-un răspuns imun dominat de Th2, precum și prin inflamație intestinală excesivă și absorbție aberantă a mucoasei intestinale4446. caracteristicile pot fi cauzate și de starea disbiotică. Bacteroides, clostridia și E. coli au toate potențialul de a declanșa răspunsuri inflamatorii în intestin și pot elibera toxine care pot afecta permeabilitatea intestinală, ceea ce duce la o expunere crescută la antigeni potențiali. revenirea la echilibru și îmbunătățirea funcției de barieră intestinală. Promovarea unei flore intestinale dominată de bacterii gram-pozitive poate promova, de asemenea, o schimbare către imunitatea Th1 prin producția sporită de interleukină-12 și interferon-y.47

Niciun studiu nu pare să fi evaluat FOS în mod izolat în tratamentul sau prevenirea eczemei atopice. Cu toate acestea, a fost efectuat un studiu care a evaluat eficacitatea unei combinaţii FOS şi GOS în prevenirea dermatitei atopice la sugari.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, Moro şi colab.48 au evaluat efectele unei formule pentru sugari îmbunătăţite cu prebiotice asupra incidenţei dermatitei atopice în primele 6 luni de viaţă la sugarii hrăniţi cu formule cu risc crescut de dezvoltare a atopiei. Dermatita atopică s-a dezvoltat la 23% dintre sugari din grupul de control, comparativ cu 10% din grupul prebiotic (P = 0,014) pe parcursul perioadei de intervenţie de 6 luni. (P = 0,0343), precum şi IgG1 specifică proteinei din laptele de vacă (P = 0,015), sugerând că suplimentarea cu FOS şi GOS a indus un profil de anticorpi antialergici.49

Aceşti sugari au fost urmăriţi în următoarele 18 luni. Acei sugari care au primit formula îmbunătăţită cu prebiotice în primele 6 luni de viaţă au avut un risc redus de a dezvolta boală atopică în perioada de urmărire. Sugarii din grupul de control au prezentat o rată semnificativ mai mare de boală atopică, cum ar fi dermatita atopică (27,9% vs 13,6%), respiraţie şuierătoare recurentă (20,6% vs 7,6%) şi urticarie alergică (10,3% vs 1,5%) comparativ cu sugarii din grupul prebiotic (toţi P <0,05).

Promovarea Saţietăţii

În urma unor cercetări preliminare interesante pe animale50, a fost efectuat un studiu single-orb, încrucişat, controlat cu placebo, pentru a evalua efectele FOS asupra saţietăţii şi a aportului de energie la oameni. Subiecţii au ingerat fie 8 g de FOS de două ori pe zi (cu micul dejun şi cina), fie un placebo. Sa constatat că suplimentarea cu FOS creşte semnificativ saţietatea la micul dejun şi la cină (ambele P = 0,04), dar nu şi la prânz. La cină, s-a constatat că suplimentarea cu FOS reduce foamea (P = 0,04) şi consumul potenţial de alimente (P = 0,05). S-a constatat că aportul de energie la micul dejun (P = 0,01) şi la prânz (P = 0,03) s-a redus semnificativ după suplimentarea cu FOS, rezultând o scădere cu 5% a aportului total de energie pe zi.17

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a investigat efectele suplimentării FOS la subiecţii supraponderali şi obezi. Pe o perioadă de 12 săptămâni, subiecţii au consumat fie un placebo, fie 21 g/zi de FOS. Subiecţii din grupul FOS au experimentat o reducere medie de 1,03 kg greutate corporală, comparativ cu o creştere a greutăţii cu 0,45 kg în grupul de control (P = 0,01). Consumul de FOS a fost, de asemenea, asociat cu o zonă mai mică sub curbă pentru grelină (P = 0,004) şi cu o zonă mai mare sub curbă pentru peptida YY (P = 0,03), sugerând o reglare în sus a secreţiei de hormon de saţietate. Aceste modificări au coincis cu o reducere a aportului caloric auto-raportat (P <0,05). Concentraţiile serice de glucoză şi nivelurile de insulină s-au îmbunătăţit, de asemenea, semnificativ în grupul FOS, comparativ cu măsurile de bază (ambele P <0,05).51

Dozare

Studiile au arătat un efect bifidogen în doze de 4 până la 40 g/zi de FOS. Doza optimă la adulţi, în ceea ce priveşte profilul efectelor secundare şi creşterea bifidobacteriilor, este

considerată a fi de 10 g/zi.20 Cu toate acestea, poate fi o idee bună să începeţi cu o doză mai mică (de exemplu, 3 g/zi) şi să o creşteţi lent pentru a reduce şansele de reacţii adverse ale GIT. Este puţin probabil ca dozele mai mici de 3 g/zi la adulţi să provoace modificări semnificative în microecologia GIT. Studiile la sugari şi copii mici au administrat în general între 1 şi 3 g/zi de FOS.

Toxicitate

FOS sunt componente ale multor alimente comune. Nu există efecte genotoxice, carcinogene, mutagene, teratogene sau toxicologice asociate cu ingerarea oricărui FOS.16,52 Oligofructoza şi inulina sunt recunoscute oficial ca ingrediente alimentare naturale în majoritatea ţărilor europene şi au statutul auto-afirmat „General Regarded as Safe" în Statele Unite.9

Recent, un studiu de caz publicat a descris un caz de anafilaxie atribuit inulinei găsite în legume şi alimente procesate. Acest lucru a fost confirmat ulterior cu testele de înţepătură cutanată şi testele de provocare alimentară orbă.53 Această alergie pare să fie extrem de rară, totuşi, având în vedere consumul pe scară largă de alimente care conţin FOS.

Singurele reacţii adverse observate la administrare sunt simptomele digestive uşoare, cum ar fi flatulenţa, borborigmele, balonarea abdominală şi disconfortul abdominal. Cu toate acestea, aceste efecte sunt dependente de doză şi apar mai puţin regulat în doze mai mici. În timp, aceste simptome se vor diminua pe măsură ce flora intestinală se adaptează la cantitatea mai mare de substrat disponibilă.54 Cu toate acestea, unele persoane pot continua să experimenteze balonare abdominală uşoară şi disconfort chiar şi cu utilizarea continuă.

Au existat unele preocupări în literatura de specialitate cu privire la capacitatea Klebsiella pneumoniae de a utiliza FOS ca substrat de creştere.55,56 S-a demonstrat că FOS stimulează creşterea K. pneumoniae în cutiile Petri. Cu toate acestea, acest lucru s-a întâmplat numai atunci când Klebsiella a fost crescută izolat, fără alte organisme concurente prezente. În experimentele de cultură mixtă, în care Klebsiella a fost cultivată în prezenţa multor alte microorganisme GIT umane, acest lucru nu a avut loc.10 În aceste situaţii, care seamănă mai mult cu mediul GIT uman (unde peste 500 de specii de bacterii concurează pentru substraturile de creştere disponibile),57 FOS nu a stimulat creşterea Klebsiella. GIT după consumul FOS.

P GALACTOOLIGOSACHARIDES

Descriere

Galactooligozaharidele (GOS) sunt lanţuri de molecule de galactoză, care conţin de obicei între trei şi opt unităţi, cu o moleculă de glucoză la capătul reducător. Oligozaharidele care conţin galactoză se găsesc în toate laptele de mamifere.58 Comercial, ele sunt produse sintetic din lactoză folosind enzima derivată bacterian Ş-galactozidaza.59 GOS-urile nu sunt nici descompuse şi nici absorbite în TIG superior, ajungând intact în colon după ingestie.

Forme comerciale

GOS-urile sunt disponibile în două forme principale: sirop şi pulbere. GOS se găsesc în cantităţi semnificative în laptele matern uman (până la 1 g/L) şi au fost adăugate recent la unele formule artificiale pentru sugari.60,61

Aplicaţii clinice

GOS-urile au o serie de aplicaţii clinice, inclusiv:

Promovarea creşterii bifidobacteriene

Tratamentul constipatiei

Prevenirea bolii atopice

Tratamentul sindromului de colon iritabil

Creşterea rezistenţei la infecţii

Prevenirea infecţiilor gastrointestinale

Absorbţie îmbunătăţită a calciului

Promovarea creşterii bifidobacteriene

Într-unul dintre cele mai timpurii studii de investigare a efectului prebiotic al GOS, Ito et al62 au evaluat efectele a 2,5 g/zi asupra microflorei adulţilor sănătoşi. Concentraţiile de bifidobacterii au crescut semnificativ în timpul ingerării GOS în acest studiu deschis (P <0,05). Cu toate acestea, nu au existat modificări semnificative ale nivelurilor altor microorganisme, cum ar fi lactobacili, bacteroides, enterococi, Candida spp. sau enterobacterii. Au existat scăderi semnificative ale activităţii nitroreductazei şi ale concentraţiilor fecale de indol şi acid izovaleric în timpul tratamentului cu GOS (toate P <0,05 comparativ cu valoarea iniţială).62

Ulterior, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a investigat efectele a patru doze diferite de GOS: 2,5, 5, 7,5 şi 10 g/zi. După 7 zile de consum de 10 g/zi, nivelurile de bifidobacterii fecale au crescut cu 0,4 unităţi log (P = 0,007 comparativ cu placebo). În faza doză-răspuns a studiului, nu s-au găsit diferenţe semnificative între diferitele doze de GOS în ceea ce priveşte capacitatea lor de a creşte numărul de bifidobacterii, adică a existat o lipsă de răspuns la doză.63

Un studiu mai recent randomizat, controlat a evaluat efectele a 2,6 g/zi de GOS asupra microflorei subiecţilor vârstnici sănătoşi. După o perioadă de hrănire de 10 săptămâni, numărul de bifidobacteri fecale a crescut semnificativ, la fel ca şi nivelurile fecale de Lactobacillus şi Enterococcus spp. (ambele P <0,001 comparativ cu placebo). În contrast, numărul de Bacteroides spp., grupul Clostridium histolyticum, E. coli şi Desulfovibrio spp. a scăzut comparativ cu tratamentul placebo (toate P <0,001).64

Tratamentul constipatiei

Au fost efectuate o serie de studii pentru a evalua efectele administrării GOS asupra funcției intestinale. Sa constatat că consumul de 9 g/zi de GOS crește frecvența defecării (de la 5,9 la 7,1 mișcări pe săptămână) la subiecții vârstnici pe o perioadă de tratament de 2 săptămâni. A existat, de asemenea, o tendință de defecare mai ușoară (P = 0,07) în timpul fazei GOS a studiului.65

Studiile controlate randomizate au evaluat efectele laxative ale GOS la subiecții adulți sănătoși cu tendință la constipație. La o doză zilnică de 5 și 10 g, s-au înregistrat îmbunătățiri semnificative ale frecvenței defecării, de la 0,92 la 1,07 mișcări pe zi (P <0,05) și respectiv de la 0,85 la 0,97 ori pe zi (P <0,05).66

Prevenirea bolii atopice

Niciun studiu nu pare să fi evaluat GOS în mod izolat pentru tratamentul sau prevenirea eczemei atopice. Totuși, a fost efectuat un studiu care evaluează eficacitatea unei combinații GOS și FOS în prevenirea dermatitei atopice la sugari. Acest studiu este discutat în secțiunea FOS sub „Tratamentul eczemei atopice și prevenirea dezvoltării atopiei".

Tratamentul sindromului intestinului iritabil

Într-un studiu randomizat, single-orb, controlat cu placebo, încrucișat, suplimentarea cu 3,5 g/zi de GOS la subiecții cu sindrom de colon iritabil (IBS) a îmbunătățit semnificativ consistența scaunului, scorurile de flatulență, scorurile de balonare și scorurile generale ale simptomelor IBS în comparație cu placebo (toate P <0,05)

perioada de tratament saptamana. Suplimentarea cu 7 g/zi a dus la îmbunătățiri semnificative ale scorurilor generale ale simptomelor IBS și o reducere a nivelurilor de anxietate în comparație cu placebo (ambele P <0,05). Cu toate acestea, a existat, de asemenea, o creștere semnificativă a scorurilor de balonare față de valoarea inițială atunci când subiecții luau doza mai mare (P <0,05).67

Rezistență crescută la infecții

Niciun studiu uman nu pare să fi evaluat GOS pe cont propriu pentru îmbunătățirea funcției imune. Cu toate acestea, au fost efectuate un număr de studii care evaluează eficacitatea combinațiilor FOS și GOS. Aceste încercări sunt discutate în secțiunea FOS.

Prevenirea infectiilor gastrointestinale

Modelele animale și in vitro au sugerat că suplimentarea cu GOS ar putea avea un efect protector împotriva unei game de agenți patogeni gastrointestinali. S-a demonstrat că GOS reduce aderența tulpinilor patogene de E. coli la celulele gastrointestinale68, inhibă legarea toxinei Vibrio cholerae la receptorul său din GIT uman,69 și reduce colonizarea și patologia asociată cu infecția cu Salmonella typhimurium într-un model murin.70

Aceste rezultate preliminare au inspirat un studiu recent randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează potențialul administrării GOS de a preveni diareea călătorilor. Subiecții au ingerat 2,6 g GOS o dată pe zi, începând cu 7 zile înainte de a ajunge la destinația de vacanță și au continuat să-l ia zilnic pe tot parcursul vacanței. Comparativ cu grupul placebo, subiecții din grupul GOS au prezentat o scădere cu 40% a incidenței (P <0,05) și o reducere cu 48% a duratei diareei călătorilor (P <0,05). În plus, ei au avut mai puține dureri abdominale (P <0,05) și au avut o îmbunătățire a calității vieții (P <0,05).71

Absorbție îmbunătățită a calciului

Cercetările au descoperit că GOS suplimentar a crescut semnificativ absorbția de calciu într-un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat la femeile aflate în postmenopauză. Sa constatat că administrarea a 20 g/zi crește absorbția reală de calciu de la 16% în timpul administrării placebo la 24% în timpul tratamentului GOS (P = 0,04). Această creștere a absorbției nu a fost însoțită de creșteri ale excreției urinare de calciu.72

Dozare

Un efect bifidogen a fost observat în doze de 2,5 până la 15 g/zi. Fără răspuns la doză aparent, pare să existe un beneficiu mic în dozarea mai mare decât doza minimă necesară (adică, 2,5 g/zi) în acest scop. Pentru tratamentul IBS, 3,5 g/zi pare a fi doza optimă, în timp ce pentru prevenirea diareei călătorilor 2,6 g/zi s-a dovedit a fi eficient. Pentru a spori absorbția calciului, pot fi necesare doze mai mari (de exemplu, 20 g/zi).

Toxicitate

GOS se găsesc în toate laptele de mamifere. Cercetările pe animale au demonstrat o lipsă de efecte genotoxice, mutagenice sau toxicologice cu ingestia de GOS.73 Nivelul dozei netoxice de GOS a fost descoperit a fi peste 2000 mg/kg greutate corporală pe zi la modelele murine.74

Toți agenții din această clasă sunt predispuși la aceeași gamă de evenimente adverse - balonare abdominală, flatulență în exces, borborigme și disconfort abdominal - și GOS nu face excepție.63 Aceste efecte sunt, totuși, dependente de doză și apar mai puțin frecvent în doze mai mici. În plus, aceste simptome tind să se diminueze în timp pe măsură ce flora intestinală se adaptează la cantitatea mai mare de substrat disponibil.54 În consecință, atunci când se prescriu agenți prebiotici, dozele ar trebui să fie inițial mici și trebuie crescute lent pe o perioadă de 2 până la 3 săptămâni pentru a minimiza evenimentele gastrointestinale adverse.

P LACTULOZĂ

Introducere

Lactuloza este o dizaharidă semisintetică compusă din monozaharide fructoză și galactoză. A fost sintetizată pentru prima dată din lactoză în 1929 de către Montgomery și Hudson.75 Sistemul digestiv uman nu are capacitatea de a descompune lactuloza în fragmentele sale

componente hexoză şi pentoză. Prin urmare, lactuloza nu este nici catabolizată, nici absorbită în intestinul subţire.

Odată ce lactuloza ajunge în intestinul gros, este fermentată de microflora intestinală normală. Fermentarea este procesul prin care microflora intestinală normală cataboliză carbohidraţii pentru a obţine energie pentru creşterea şi menţinerea funcţiilor celulare. Produşii finali ai fermentaţiei lactulozei includ SCFA, acid lactic, hidrogen şi dioxid de carbon.76 Experimentele in vitro au demonstrat că producţia generală de SCFA este crescută de două până la trei ori prin adăugarea de lactuloză, în timp ce sinteza acetatului este crescută de patru până la şase ori.77

În intestinul gros, aceste SCFA sunt absorbite cu avid de colonocite şi utilizate ca sursă de energie, fie local, fie sistemic. Producerea de SCFA duce, de asemenea, la acidificarea conţinutului colonului.76 Bown şi colab.78 au demonstrat că o doză zilnică de 30 până la 40 g de lactuloză a scăzut pH-ul colonului proximal de la 6,0 la 4,85.

Forme comerciale

Lactuloza este disponibilă în două forme, sirop şi pulbere cristalină. Siropul de lactuloză conţine în general între 5% şi 67% lactuloză (în plus faţă de ceva lactoză şi galactoză), în timp ce pulberea cristalină este compusă din 99% lactuloză. Singura sursă alimentară de lactuloză identificată până acum este laptele tratat termic; totuşi lactuloza este prezentă doar în cantităţi nesemnificative.5

Aplicaţii clinice

Lactuloza are o mare varietate de aplicaţii clinice, inclusiv:

Promovarea creşterii lactobacililor şi a bifidobacteriilor

Scăderea creşterii agenţilor patogeni intestinali

Constipaţie

Prevenirea cancerului de colon

Boală hepatică

Endotoxemie

Prevenirea infecţiilor tractului urinar (ITU)

Creşterea absorbţiei calciului şi magneziului

Promovarea lactobacililor şi a creşterii bifidobacteriene

Într-unul dintre studiile originale care utilizează lactuloză pentru a modifica flora fecală, MacGillivray et al79 au evaluat efectele hrănirii cu lactuloză asupra sugarilor. Toţi sugarii au fost hrăniţi cu formulă şi au fost sub 4 luni. După o perioadă scurtă de hrănire de 2 zile,

hrana pentru formulă care conține lactuloză a produs o preponderență de Lactobacillus bifidus (cunoscut acum ca Bifidobacterium bifidum) în scaunele a 88% dintre sugari. La 66% dintre sugari, B. bifidum a dominat flora fecală în concentrații mai mari de 90%. Niciunul dintre acești sugari nu avea o floră dominată de bifidobacterii la momentul inițial.79

Terada și colab.80 au raportat că 3 g/zi de lactuloză luate pe o perioadă de 2 săptămâni au modificat microflora intestinală și metabolismul bacterian fecal la adulți. Studiul a fost realizat pe opt voluntari sănătoși. În timpul aportului de lactuloză, numărul de bifidobacterii a crescut semnificativ (P <0,001), la fel ca populația de lactobacili (P <0,05), în timp ce numărul de Bacteroidaceae și clostridii a scăzut (P <0,05) comparativ cu valoarea inițială. Bifidobacteriile au devenit microorganismul dominant numeric în flora fecală după administrare de 14 zile. Metaboliții fecale skatol, indol și fenoli au fost, de asemenea, semnificativ scăzute cu aportul de lactuloză (P <0,05). Activitățile fecale de [''-glucuronidază, azoreductază și nitroreductază au scăzut, de asemenea, semnificativ (P <0,05) după 14 zile de tratament. Aceste din urmă rezultate au indicat o scădere a metabolismului organismelor putrefactive (fermentând proteine) ale microflorei. De asemenea, pH-ul fecal mediu a scăzut de la 7,0 la 6,4,80

Ballongue et al81 au efectuat un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, evaluând efectele unei doze zilnice de 20 g de lactuloză asupra microbiotei gastrointestinale. După o perioadă de tratament de 4 săptămâni, populațiile de Bacteroides, Clostridium, coliforms și Eubacterium au scăzut cu 4,1, 2,3, 1,8 și, respectiv, 3,0 log unități. Deși Bifidobacterium, Lactobacillus și Streptococcus au crescut cu 3,0, 1,9 și 1,2 unități log (toate P <0,01 comparativ cu placebo), pH-ul fecal a scăzut, de asemenea, de la o valoare inițială de 6,9 la 5,8 până la sfârșitul perioadei de tratament (P <0,01). Producția de acid acetic a crescut cu 33% și producția de acid lactic cu 30% (P <0,01) prin administrarea de lactuloză.81

Scăderea creșterii microorganismelor potențial patogene

Cercetările sugerează că lactuloza nu numai că îmbunătățește creșterea membrilor benefici ai microflorei GIT, ci și inhibă creșterea potențialilor agenți patogeni intestinali. Studiile au demonstrat că consumul de lactuloză poate scădea concentrațiile colonice de clostridii, Bacteroides spp. și coliformi81, precum și eradicarea stărilor purtătoare ale Salmonella spp.82. Unele dovezi preliminare sugerează, de asemenea, un posibil rol al terapiei cu lactuloză în tratamentul excesului bacterian intestinal subțire.83

Capacitatea lactulozei de a crește numărul de lactobacili și bifidobacterii și de a scădea numărul de bacterii gram-negative se crede că se datorează a două mecanisme. Primul este capacitatea lactulozei de a acționa direct ca sursă de hrană pentru organismele lactobacili și bifidobacterii, fiind în același timp metabolizată doar slab de către organismele gram-negative.84 Al doilea mecanism este modificarea pH-ului colonului cauzată de produșii finali ai metabolismului lactulozei - acid lactic și SCFA. Efectul cuplat al producției de SCFA și scăderea pH-ului s-a dovedit că inhibă creșterea bacteriilor gram-negative. Scăderea pH-

ului rezultat în urma administrării lactulozei s-a dovedit a creşte concentraţia totală a formelor nedisociate de SCFA.81 Aceşti acizi lipofili pot pătrunde în membrana celulară microbiană, iar la pH-ul intracelular mai mare, se disociază pentru a produce ioni de hidrogen. Ionii de hidrogen interferează cu funcţiile metabolice esenţiale, cum ar fi translocarea substratului şi fosforilarea oxidativă şi, prin urmare, inhibă creşterea microbilor gramnegativi.85

Experimentele in vitro au demonstrat, de asemenea, capacitatea lactulozei de a inhiba creşterea Candida albicans. O cultură în flux continuu a fost folosită ca model al ecosistemului GIT uman. În 24 de ore de la introducerea a 0,25% lactuloză, numărul de C. albicans a fost redus cu 97%. Se credea că reducerea numărului de Candida este cauzată de creşterea creşterii bacteriilor lactice şi de scăderea globală a pH-ului.86

Constipaţie

Lactuloza este utilizată în medicina convenţională în principal pentru efectele sale laxative. Funcţionează în primul rând ca un laxativ osmotic, dar producţia crescută de SCFA poate juca, de asemenea, un rol.76,87 Sa constatat că ingestia de lactuloză provoacă creşteri semnificative statistic ale frecvenţei, greutăţii, volumului şi conţinutului de apă al scaunelor şi produce scaune cu consistenţă mai moale, atât în comparaţie cu valoarea iniţială cât şi cu placebo.88

Prevenirea cancerului de colon

Lactuloza poate proteja împotriva dezvoltării cancerului de colon printr-un număr de mecanisme diferite. În primul rând, sa constatat că administrarea de lactuloză scade producţia de acizi biliari secundari în tractul intestinal (acizii biliari secundari au fost postulaţi a fi promotori ai carcinogenezei colonice). Se credea că acest efect este mediat de reducerea pH-ului luminal cauzată de fermentaţia lactulozei.89

În al doilea rând, lactuloza are şi capacitatea de a reduce metabolismul PPM. Această acţiune pare să fie direct legată de capacitatea lactulozei de a scădea pH-ul colonului. pH-ul scăzut suprimă metabolismul general al acestor organisme, care poate fi măsurat indirect prin scăderea activităţii enzimatice fecale a acestor microorganisme. Într-un studiu uman, Ballongue et al81 au demonstrat o scădere semnificativă statistic a activităţii specifice a unui număr de enzime bacteriene despre care se crede că sunt implicate în geneza cancerului de colon. Activitatea azoreductazei a fost redusă cu 45%, 7-a-dehidroxilaza cu 40%, '-glucuronidaza cu 38%, nitroreductaza cu 36% şi ureaza cu 27% (toate P <0,01). Anaerobii facultativi precum coliformii şi anaerobii precum Clostridium şi Bacteroides produc în mod normal „-glucuronidază, 7-a-dehidroxilază şi nitroreductază. Activitatea scăzută a acestor enzime s-a corelat cu numărul scăzut de bacteroide, clostridii şi coliformi găsite în acest studiu clinic după administrarea de lactuloză.81

În al treilea rând, lactuloza pare să inhibe formarea amoniacului în tractul intestinal.90 S-a demonstrat că amoniacul modifică morfologia şi metabolismul intermediar al celulelor intestinale, precum şi creşterea sintezei ADN în şi reducerea duratei de viaţă a celulelor

mucoasei. orice inhibare a producţiei de amoniac ar trebui să fie benefică în prevenirea tumorigenezei colonului.

În plus, un studiu clinic randomizat condus de Roncucci şi colab.93 a demonstrat capacitatea lactulozei de a preveni creşterea polipilor colorectali rezecaţi. Administrarea de lactuloză (20 g/zi) a redus ratele de recurenţă a polipilor colonici cu 66% (P <0,02) comparativ cu martorii.93

Boala de ficat

Encefalopatie hepatică. Encefalopatia hepatică este adesea găsită ca o complicaţie a cirozei hepatice. Este considerată totalitatea manifestărilor sistemului nervos ale insuficienţei hepatice. Simptomele includ tremor, confuzie mentală, pierderi de memorie şi modificări de personalitate. Cauza exactă a encefalopatiei hepatice nu este cunoscută. Cu toate acestea, se crede în mod obişnuit că o acumulare de neurotoxine (în special amoniacul) în circulaţia cerebrală este principalul factor cauzal94. O serie de studii au constatat că lactuloza este eficientă în gestionarea acestei afecţiuni95-97 şi în prevenirea acesteia.98

Endotoxemie. Endotoxinele sunt constituenţi lipopolizaharide ai membranelor exterioare ale bacteriilor gram-negative. Bacteriile gramnegative elimină continuu componente ale membranelor celulare exterioare, ceea ce are ca rezultat eliberarea unei cantităţi enorme de endotoxine. Bacteriile Gram-negative compun o parte semnificativă a microflorei intestinale (de exemplu, Bacteroides spp., Fusobacterium spp. şi Enterobacteriaceae)99.100; astfel, această eliminare a membranei are ca rezultat eliberarea unor cantităţi semnificative de endotoxine în lumenul intestinal. La indivizii sănătoşi, endotoxina luminală provoacă efecte sistemice minime. Cu toate acestea, la persoanele cu o barieră intestinală compromisă sau cu funcţie hepatică suboptimă, această endotoxină intestinală poate avea consecinţe patologice.101

Liehr et al102 au demonstrat recent că lactuloza posedă activitate antiendotoxină. Când şobolanii au fost hrăniţi cu lactuloză cu 4 sau 8 zile înainte de administrarea intravenoasă de galactozamină, afectarea ficatului care se dezvoltă în mod normal a fost prevenită. Deoarece necroza şi inflamaţia hepatică induse de galactozamină este mediată de endotoxemia sistemică de origine intestinală, prevenirea inflamaţiei şi necrozei hepatice după consumul de lactuloză sugerează un efect antiendotoxin. Acest efect a fost cel mai probabil mediat de o alterare a microecologiei intestinale, care a diminuat indirect rezervorul intestinal de endotoxină. Cu toate acestea, autorii au sugerat şi un efect antiendotoxină direct, deoarece administrarea intravenoasă de lactuloză previne şi hepatita indusă de galactozamină.102

Această lucrare a fost urmată de un studiu prospectiv, controlat, care a evaluat utilizarea lactulozei în endotoxemia secundară icterului obstructiv. Lactuloză orală (30 ml/6 ore) a fost administrată la 12 pacienţi timp de 3 zile înainte de operaţie, în timp ce alţi 12 pacienţi au operat ca martori. Administrarea de lactuloză a redus semnificativ incidenţa

endotoxemiei în sângele portal în timpul operației și în sângele sistemic postoperator (ambele P <0,05). Interesant este că lactuloza pare să scadă atât rezervorul luminal de endotoxine, cât și să prevină direct absorbția endotoxinei.103

Prevenirea infectiilor urinare

Două studii pe oameni au demonstrat eficacitatea terapiei cu lactuloză în prevenirea infecțiilor urinare. McCutcheon și Fulton104 au efectuat un studiu retrospectiv folosind ca subiecți 45 de pacienți vârstnici, de lungă durată din spital. Studiul a constatat că terapia zilnică cu lactuloză timp de 6 luni (30 ml sirop de lactuloză) a dus la o reducere semnificativă a ITU în comparație cu martorii (P <0,025). Șaisprezece dintre cei șaptesprezece pacienți tratați cu lactuloză (94%) au rămas fără infecție pe parcursul a 6 luni, comparativ cu 16 dintre cei 28 de pacienți de control (57%) (P <0,005). În plus, a existat o reducere semnificativă a numărului de prescripții de antibiotice (P <0,05) și a numărului de pacienți care au primit antibiotice (P <0,005) în grupul lactuloză.104

În al doilea studiu, Mack și colab. au înrolat 75 de pacienți vârstnici internați într-un studiu randomizat, controlat cu placebo. Treizeci și opt de pacienți au primit placebo și 58 au primit terapie cu lactuloză. Douăsprezece procente din grupul cu lactuloză au dezvoltat infecții urinare în timpul urmăririi, comparativ cu 32% din grupul de control (P <0,01). Astfel, consumul de lactuloză a demonstrat o protecție semnificativă împotriva dezvoltării infecțiilor urinare.105

Microflora intestinală pare să acționeze ca un rezervor pentru agenții patogeni ai tractului urinar. Microorganisme precum E. coli, Enterococcus faecalis, E. faecium și K. pneumoniae sunt toate agenți patogeni frecventi ai tractului urinar, iar aceste organisme se găsesc, de asemenea, în mod obișnuit în GIT. Aceste organisme pot scăpa de limitele intestinului gros, iar la indivizii susceptibili colonizează vaginul, zona periuretrală și uretra distală. Din aceste zone pot urca în vezică. Astfel, intervențiile care pot inhiba creșterea acestor organisme în GIT ar trebui să aibă ca rezultat scăderea numărului acestor organisme care colonizează tractul genito-urinar.99 Acesta este probabil mecanismul prin care terapia cu lactuloză previne ITU. Ingestia de lactuloză acidifică intestinul gros și crește semnificativ producția de SCFA.78,81 La un pH scăzut, acești SCFA (în special butiratul) inhibă creșterea și metabolismul enterococilor și E. coli, reducând substanțial populațiile lor totale în intestinul gros,99 și scăzând astfel rezervorul intestinal de patogen al tractului urinar.

Absorbție îmbunătățită de calciu și magneziu

Într-un studiu randomizat, controlat, sa constatat că consumul de lactuloză în doze mici (2 g/zi) îmbunătățește semnificativ absorbția de magneziu, iar administrarea cu doze mari (4 g/zi) a îmbunătățit semnificativ atât absorbția de calciu, cât și de magneziu la bărbați adulți (toate P <0,01 comparativ cu placebo). Părea să existe un efect clar dependent de doză, doza mai mare de lactuloză fiind mai eficientă decât cea mai mică atât pentru magneziu, cât și pentru calciu.106

Dozare

Dozele de până la 3 g/zi s-au dovedit a provoca modificări benefice în microflora intestinală.80 Cu toate acestea, dozele mai mari (de exemplu, 10 g/zi) par să producă modificări mai substanţiale.81 Ca şi în cazul FOS şi GOS, terapia ar trebui să înceapă cu o doză mai mică. Pentru tratamentul constipaţiei, doza recomandată este de la 15 până la 40 g/zi88,107, deşi de obicei s-au folosit doze mai mari (aproximativ 35 g/zi) pentru managementul bolilor hepatice.108

Toxicitate

Utilizarea terapeutică a lactulozei este considerată a fi extrem de sigură, reacţiile adverse fiind în general uşoare şi puţine. Efectele secundare constau în vărsături, greaţă, diaree şi crampe abdominale.109 Cu toate acestea, aceste reacţii tind să apară doar în doze unice de peste 60 g. Aceasta pare să fie încărcătura maximă de lactuloză pe care flora intestinală este capabilă să o metabolizeze la SCFA la un moment dat. Când capacitatea de fermentare bacteriană este depăşită, pot apărea diaree osmotică, crampe abdominale şi greaţă. Aceste simptome sunt cel mai probabil cauzate de interferenţa cu absorbţia netă a fluidelor în colon, datorită efectului osmotic al zaharurilor mal absorbite şi intacte.76 Cu toate acestea, flatulenţa, balonarea abdominală şi disconfortul sunt simptome comune atunci când se începe terapia cu lactuloză. Cu toate acestea, simptomele gastrointestinale se diminuează pe măsură ce microflora colonului se adaptează la o cantitate mai mare de substrat fermentabil.110

pSINBIOTICE

Sibioticele sunt produse care conţin atât agenţi probiotici, cât şi prebiotici.111 Combinaţia ar trebui să îmbunătăţească supravieţuirea bacteriilor probiotice prin tragiul gastrointestinal superior, să îmbunătăţească implantarea probioticului în colon şi să aibă un efect stimulativ asupra creşterii şi/sau activităţilor atât ale tulpinilor probiotice furnizate exogen, cât şi ale locuitorilor endogeni din ultimii ani ai intestinului.1512 în continuă creştere.

Atunci când se ia în considerare potenţialul terapeutic al unui produs despre care se presupune că este un simbiotic, ar trebui evaluaţi o serie de factori:

Produsul foloseşte tulpini probiotice bine caracterizate şi cercetate? (Vezi capitolul 116 despre probiotice.)

Substanţa „prebiotică” îndeplineşte cerinţele pentru a fi considerată cu adevărat un prebiotic?

S-a demonstrat că „prebioticul” îmbunătăţeşte creşterea tulpinilor exacte de probiotice conţinute în produs?

Ambii agenţi sunt incluşi în dozele terapeutice?

În mod ideal, un produs simbiotic ar trebui să îndeplinească toate aceste patru criterii. Mulţi de pe piaţă în prezent nu o fac.

Combinaţii sibiotice specifice tulpinii

Tulpinile probiotice individuale (vezi Capitolul 116 despre Probiotice) au capacităţi variabile de a utiliza diferite substraturi prebiotice. De exemplu, Bifidobacterium lactis Bb12 poate utiliza GOS, lactuloză şi FOS, dar nu poate utiliza lactitol.113 Lactobacillus rhamnosus GG nu poate folosi lactuloză, lactitol sau FOS.114,115 Atât L. acidophilus NCFM, cât şi FDS1 acido pot folosi creşterea L. acidophilus şi L-DS1 acido NCFM. substrat.115

p ALIMENTE COLONICE

Introducere

Alimentele colonice sunt definite ca „alimente care intră în colon şi servesc drept substrat pentru bacteriile endogene ale colonului, furnizând astfel indirect gazdei energie, substraturi metabolice şi micronutrienţi esenţiali."3 Prin definiţie, alimentele colonice scapă de digestie şi absorbţie în intestinul superior pentru a ajunge intact în colon. Aici membrii microflorei colonice le fermentează pentru a produce SCFA, hidrogen, metan şi dioxid de carbon. Prin producerea de SCFA, ingestia de alimente colonice joacă un rol esenţial în sănătatea gazdei.87

Alimentelor colonice le lipseşte specificul de fermentaţie pe care îl posedă prebioticele. Astfel, ingestia lor promovează creşterea şi/sau activitatea metabolică a unui număr de specii diferite de bacterii din intestinul gros, inclusiv specii care sunt potenţial dăunătoare. Alimentele colonice includ amidonul rezistent, polizaharidele din peretele celular al plantelor (de exemplu, celuloza), hemicelulozele, pectinele şi gingiile.3

Fibrele utilizate în mod obişnuit, cum ar fi ulmul alunecos, pectina, coji de psyllium şi guma de guar ar trebui considerate alimente colonice, nu prebiotice, deoarece sunt utilizate de un număr de specii diferite de bacterii din intestin. De exemplu, guma de guar este metabolizată de Bacteroides spp. şi Ruminococcus spp.116; pectina este fermentată de Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Eubacterium spp. şi Clostridium spp.117; iar cojile de psyllium sunt fermentate exclusiv de Bacteroides spp.116

Unele alimente pentru colon, însă, au demonstrat capacitatea de a promova creşterea unor specii benefice de bacterii, deşi efectele lor nu sunt la fel de specifice ca la prebiotice. Alimentele şi constituenţii alimentari care promovează creşterea bacteriilor benefice sunt enumerate în Tabelul 115-3.

Interacţiuni medicamentoase

FOS şi GOS nu par să interacţioneze cu niciun produs farmaceutic. Atunci când este utilizată în doze prebiotice, este puţin probabil ca lactuloza să provoace interacţiuni medicamentoase. Cu toate acestea, atunci când este administrat în doze mai mari pentru utilizare ca laxativ pe perioade prelungite de timp, există totuşi un risc teoretic de pierdere crescută de electroliţi, care ar putea afecta echilibrul electrolitic. Aceste modificări electrolitice ar putea potenţa riscul unor dezechilibre electrolitice mai severe, cum ar fi

hipokaliemia, care a fost asociată cu utilizarea unor medicamente (de exemplu, corticosteroizi, diuretice şi medicamente care prelungesc intervalul QT). Cu toate acestea, lactuloza este mai puţin probabil să provoace tulburări electrolitice cu utilizarea pe termen lung decât alte laxative din cauza capacităţii microflorei colonice de a se adapta la ingestia de lactuloză, ingestia pe termen lung ducând la o reducere a simptomelor gastrointestinale induse de lactuloză şi a diareei.110,128.

Atunci când este utilizată în doze de laxative, sa constatat că lactuloza creşte semnificativ riscul relativ de supraanticoagulare la pacienţii care iau anticoagulante cumarinice, probabil prin scăderea absorbţiei intestinale.129

REFERINȚE

Roberfroid MB. Prebiotice şi simbiotice: concepte şi proprietăţi nutriţionale. Br J Nutri. 1998;80(supliment 2):S197-S202.

Collins MD, Gibson GR. Probiotice, prebiotice şi sibiotice: abordări pentru modularea ecologiei microbiene a intestinului. Am J Clin Nutr. 1999;69(suppl):S1052-S1057.

Gibson GR, Roberfroid MB. Modularea alimentară a microbiotei colonice umane: introducerea conceptului de prebiotice. J Nutr. 1995;125:1401-1412.

Goldin BR, Gorbach SL. Prebiotice: O revizuire a efectelor lor asupra florei intestinale şi a beneficiilor pentru sănătate. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):1-3.

Hudson MJ, PD Marsh. Metabolismul carbohidraţilor în colon. În: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. Bacteriile colonice umane: rol în nutriţie, fiziologie şi patologie. Boca Raton: CRC Press; 1995:61-73.

Teramoto F, Rokutan K, Kawakami Y. Efectul 4-BD-galactosylsucrose (lactosucrose) asupra microflorei fecale la pacienţii cu boală inflamatorie cronică intestinală. J Gastroenterol. 1996;31:33-39.

Teuri U, Korpela R. Galactooligozaharidele ameliorează constipaţia la persoanele în vârstă. Ann Nutr Metabol. 1998;42:319-327.

Van Loo J, Cummings J, Delzenne N, et al. Proprietăţile alimentare funcţionale ale oligozaharidelor nedigerabile: un raport de consens din proiectul ENDO (DGXII AIRII-CT94-1095). Br J Nutr. 1998;81:121-132.

Roberfroid MB, Delzenne N. Fructani dietetici. Ann Rev Nutr. 1998;18:117-143.

Roberfroid MB, Van Loo J, Gibson GR. Natura bifidogenă a inulinei de cicoare şi a produselor sale de hidroliză. J Nutr. 1998;128:11-19.

Nouă KR. Inulină şi oligofructoză: ce sunt acestea? J Nutr. 1999;129:S1402-S1406.

Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, et al. Prezenţa inulinei şi oligofructozei în alimentaţia americanilor. J Nutr. 1999;129:S1407-S1411.

Van Loo J, Coussement P, De Leenheer L, et al. Despre prezenţa inulinei şi oligofructozei ca ingrediente naturale în dieta occidentală. Crit Rev Food Sci Nutr. 1995;35:525-552.

Înghiţiţi KW, NH scăzut. Analiza şi cuantificarea carbohidraţilor din miere prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă. J Agricul Food Chim. 1990;38:1828-1832.

Mitsuoka T, Hidaka H, Eida T. Efectul fructo-oligozaharidelor asupra microflorei intestinale. Die Nahrung. 1987;31:5-6.

Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotice şi prebiotice: reglarea activităţilor bacteriilor intestinale poate aduce beneficii sănătăţii? BMJ. 1999;318:999-1003.

Cani PD, Joly E, Horsmans Y, et al. Oligofructoza promovează saţietatea la omul sănătos: un studiu pilot. Eur J Clin Nutr. 2006;60:567-572.

Laiho K, Ouwehand A, Salminen S, et al. Inventarea alimentelor funcţionale probiotice pentru pacienţii cu boală alergică. Ann Alergy Astm Immunol. 2002;89(suppl): 75-82.

Latella G. Efectele SCFA asupra colonocitelor umane. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):76-79.

Bouhnik Y, Vahedi K, Achour L, et al. Administrarea fructo-oligozaharidelor cu lanţ scurt creşte în mod dependent de doză bifidobacteriile fecale la oamenii sănătoşi. J Nutr. 1999;129:113-116.

Gibson GR, Beatty ER, Wang X şi colab. Stimularea selectivă a bifidobacteriilor în colonul uman prin oligofructoză şi inulină. Gastroenterologie. 1995;108: 975-982.

Watz B, Girrbach S, Roller M. Inulină, oligofructoză şi imunomodulare. Br J Nutr. 2005;93:S49-S55.

Bornet FR, Brouns F. Proprietăţile de stimulare imunitară şi de promovare a sănătăţii intestinale ale fructo-oligozaharidelor cu lanţ scurt. Recenzii Nutr. 2002;60:326-334.

Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Suplimentarea timpurie cu oligozaharide prebiotice protejează sugarii hrăniţi cu lapte praf împotriva infecţiilor în primele 6 luni de viaţă. J Nutr. 2007;137:2420-2424.

Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Intervenţia alimentară precoce cu un amestec de oligozaharide prebiotice reduce incidenţa manifestărilor alergice şi a infecţiilor în primii doi ani de viaţă. J Nutr. 2010;138:1091-1095.

Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V,

et al. O formulă care conţine galacto- şi fructo-oligozaharide previne infecţiile intestinale şi extra-intestinale: un studiu observaţional. Clin Nutr. 2009;28:156-161.

Waligora-Dupriet AJ, Campeotto F, Nicolis J, et al. Efectul suplimentării cu oligofructoză asupra microflorei intestinale şi a bunăstării la copiii mici care frecventează un centru de zi. Int J Food Microbiol. 2007;113:108-113.

Saavedra JM, Tschernia A. Studii umane cu probiotice şi prebiotice: implicaţii clinice. Br J Nutr. 2002;87(supliment 2):S241-S246.

Ohta A, Ohtsuki M, Baba S, et al. Absorbţia calciului şi magneziului din colon şi rect este crescută la şobolanii hrăniţi cu fructo-oligozaharide. J Nutr. 1995;125:2417-2424.

Younes H, Coudray C, Bellanger J, et al. Efectele a doi carbohidraţi fermentabili (inulina şi amidonul rezistent) şi combinaţia lor asupra echilibrului de calciu şi magneziu la şobolani. Br J Nutr. 2001;86:479-485.

Takahara S, Morohashi T, Sano T, et al. Consumul de fructooligozaharide creşte volumul osului femural şi concentraţiile de minerale la şobolani. J Nutr. 2000;130:1792-1795.

Trinidad P, Wolever TM, Thompson LU. Efectul acetatului şi propionatului asupra absorbţiei de calciu din rect şi colon distal la om. Am J Clin Nutr. 1996;63:574-578.

van den Heuvel E, Muys T, van Dokkum W, et al. Oligofructoza stimulează absorbţia calciului la adolescenţi. Am J Clin Nutr. 1999;69:544-548.

Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Oligozaharide nedigerabile şi absorbţie de calciu la fetele cu aport adecvat de calciu. Br J Nutr. 2002;87(supliment 2):S187-S191.

Scholz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel E, et al. Efectele prebioticelor asupra metabolismului mineral. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S459-S464.

Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C, et al. Efectul suplimentelor cu fibre alimentare solubile sau parţial solubile asupra absorbţiei şi echilibrului de calciu, magneziu, fier şi zinc la bărbaţii tineri sănătoşi. Eur J Clin Nutr. 1997;51:375-380.

Uehara M, Ohta A, Sakai K, et al. Fructooligozaharidele dietetice modifică biodisponibilitatea intestinală a unei singure doze de genisteină şi daidzeină şi afectează excreţia urinară şi cinetica acestora în sângele şobolanilor. J Nutr. 2001;131:787-795.

Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, et al. Utilizarea antimicrobienelor orale scade concentraţia serică de enterolactonă. Am J Epidemiol. 2002;155:472-477.

Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, et al. Efectul Bifidobacterium longum şi inulina asupra metabolismului bacterian intestinal şi a focarelor de criptă aberante induse de carcinogen la şobolani. Carcinogeneza. 1998;19:281-285.

Ohta A, Uehara M, Sakai K, et al. O combinaţie de fructooligozaharide dietetice şi conjugaţi cu izoflavone creşte densitatea minerală osoasă femurală şi producţia de equol la şoarecii ovariectomizaţi. J Nutr. 2002;132:2048-2054.

Bjorksten B, Sepp E, Julge K şi colab. Dezvoltarea alergiilor şi a microflorei intestinale în primul an de viaţă. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:516-520.

Kalliomaki M, Kirjavainen PV, Eerola E, et al. Modele distincte ale microflorei intestinale neonatale la sugarii la care atopia a fost şi nu sa dezvoltat. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:129-134.

Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen S, et al. Compoziţia aberantă a microbiotei intestinale a sugarilor alergici: o ţintă a terapiei bifidobacteriene la înţărcare? Intestin. 2002;51:51-55.

Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosticul alergiei alimentare mediate de IgE în rândul copiilor elveţieni cu dermatită atopică. Pediatr Alergy Immunol. 2000;11:95-100.

Majamaa H, Laine S, Miettinen A. Proteina X eozinofilă şi proteina cationică eozinofilă ca indicatori ai inflamaţiei intestinale la sugarii cu eczemă atopică şi alergie alimentară. Clin Exp Alergie. 1999;29:1502-1506.

Van Der Velden VH, Laan MP, Baert MR, et al. Dezvoltarea selectivă a unui profil puternic de citokine Th2 la copiii cu risc ridicat care dezvoltă atopie: factori de risc şi rolul reglator al IFN-g, IL-4 şi IL-10. Clin Exp Alergie. 2001;31:997-1006.

Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, et al. Caracterizarea compoziţiei microflorei intestinale ca o ţintă de tratament prospectiv în boala alergică a sugarului. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001;32:1-7.

Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. Un amestec de oligozaharide prebiotice reduce incidenţa dermatitei atopice în primele şase luni de vârstă. Arch Dis Copilărie. 2006;91:814-819.

Nauta AJ, Arslanoglu S, Boehm G, et al. Un amestec specific de galacto-oligozaharide cu lanţ scurt şi fructo-oligozaharide cu lanţ lung a indus un profil Ig antialergic la sugarii cu risc de alergie. Proc Nutr Soc. 2008;67:E82.

Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, et al. Oligofructoza promovează saţietatea la şobolanii hrăniţi cu o dietă bogată în grăsimi: Implicarea peptidei asemănătoare glucagonului-1. Obes Res. 2005;13: 1000-1007.

Parnell JA, Reimer RA. Scăderea în greutate în timpul suplimentării cu oligofructoză este asociată cu scăderea grelinei şi creşterea peptidei YY la adulţii supraponderali şi obezi. Am J Clin Nutr. 2009;89:1751-1759.

Roberfroid MB. Fructooligozaharide de cicoare şi tractul gastrointestinal.

Nutr. 2000;16:677-679.

Gay-Crosier F, Schreiber G, Hauser C. Anafilaxia de la inulină în legume şi alimente procesate (lett). N Engl J Med. 2000;342:1372.

Buddington RK, Williams CH, Chen S, et al. Suplimentul alimentar de neozahăr modifică flora fecală şi scade activităţile unor enzime reducătoare la subiecţii umani. Am J Clin Nutr.

1996;63:709-716.

Trenev N. Probiotice: Vindecătorii interni ai naturii. New York: Editura Avery; 1998.

Miller AL. Patogenia, implicaţiile clinice şi tratamentul hiperpermeabilităţii intestinale. Altern Med Rev. 1997;2:330-345.

Moore WEC, Holdeman LV. Flora fecală umană: flora normală a 20 de japonezi-hawaieni. Appl Microbiol.

1974;27:961-979.

Stahl B, Zens Y, Boehm G. Prebiotic cu accent special pe fructo-, galacto-, galacturono- şi xilooligozaharide. În: Kamerling P, ed. Glicoştiinţă cuprinzătoare. Oxford: Elsevier;

2007:725-742.

Gosling A, Stevens GW, Barber AR şi colab. Progrese recente rafinează producţia de galactooligozaharide din lactoză. Food Chim. 2010;121:307-318.

Boehm G, Moro G. Aspecte structurale şi funcţionale ale prebioticelor utilizate în alimentaţia sugarilor. J Nutr. 2008;138: S1818-S1828.

Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Metabolismul bacterian şi efectele legate de sănătate ale galacto-oligozaharidelor şi ale altor prebiotice. J Appl Microbiol. 2008;104:305-344.

Ito M, Deguchi Y, Matsumoto K, et al. Influenţa galactooligozaharidelor asupra microflorei fecale umane. J Nutr Sci Vitaminol. 1993;39:635-640.

Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, et al. Capacitatea carbohidraţilor nedigerabili de a stimula bifidobacteriile fecale la oamenii sănătoşi: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, grup paralel, relaţie doză-răspuns. Am J Clin Nutr. 2004;80:1658-1664.

Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, et al. Modularea profilului microflorei fecale şi a funcţiei imune de către un nou amestec de trans-galactooligozaharide (B-GOS) la voluntari vârstnici sănătoşi. Am J Clin Nutr.

2008;88:1438-1446.

Teuri U, Korpela R. Galactooligozaharidele ameliorează constipaţia la persoanele în vârstă. Ann Nutr Metab. 1998;42:319-327.

Niittyen L, Kajander K, Korpela R. Galacto-oligozaharide şi funcţia intestinală. Scand J Food Nutr. 2007;51:62-66.

Silk DB, Davis A, Vulevic J, et al. Studiu clinic: efectele unui prebiotic trans-galactooligozaharidic asupra microbiotei fecale şi simptomele sindromului de colon iritabil. Aliment Pharmacol Therap. 2009;29:508-518.

Shoaf K, Mulvey GL, Armstrong GD,

et al. Galactooligozaharidele prebiotice reduc aderenţa Escherichia coli enteropatogenă la celulele culturii de ţesuturi. Infectează Imun. 2006;74:6920-6928.

Sinclair HR, de Slegte J, Gibson GR, et al. Galactooligozaharidele (GOS) inhibă legarea toxinei Vibrio cholerae de receptorul său GM1. J Agric Food Chim. 2009;57:3113-3119.

Searle LE, Best A, Nunez A, et al.

Un amestec care conţine galactooligozaharide, produs de activitatea enzimatică a Bifidobacterium bifidum, reduce infecţia cu Salmonella enterica serovar Typhimurium la şoareci. J Med Microbiol.

2009;58:37-48.

Drakoularakou A, Tzortzis G, Rastall RA, et al. Un studiu uman dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, care evaluează capacitatea unui nou amestec de galacto-oligozaharide în reducerea diareei călătorilor. Eur J Clin Nutr. 2009;64:146-152.

van den Heuvel E, Schoterman MHC, Mujis T. Transgalactooligozaharidele stimulează absorbţia calciului la femeile aflate în postmenopauză. J Nutr. 2000;130:2938-2942.

Kobayashi M, Yasutake N, Uchida K şi colab. Siguranţa unei noi galactooligozaharide: studii de genotoxicitate şi doze orale repetate. Human Exp Toxicol. 2009;28:619-630.

Toshihide K, Kazumi U, Kimiyuki K şi colab. Nouăzeci de zile de studiu de toxicitate la doze orale repetate de GOS la şobolani. Raport anual al Institutului Yakult pentru Cercetare Microbiologică. 2004;23: 25-42.

Montgomery E, Hudson CS. Transformarea lactozei într-o nouă dizaharidă, lactocetoză. Ştiinţă. 1929;69:556-567.

Clausen MR, Mortensen PB. Lactuloză, dizaharide şi flora colonică. Droguri. 1997;53:930-942.

Mortensen PB, Rasmussen HS, Holtug K. Lactuloza detoxifică producţia in vitro de acizi graşi cu lanţ scurt în conţinutul colonic indus de sânge: implicaţii pentru coma hepatică. Gastroenterologie. 1988;94:750-754.

Bown RL, Gibson JA, Sladen GE, et al. Efectele lactulozei şi ale altor laxative asupra pH-ului ileal şi colonic măsurat de un dispozitiv de radiotelemetrie. Intestin. 1974;15:999-1004.

MacGillivray PC, Finlay HVL, Binns TB. Utilizarea lactulozei pentru a crea o preponderenţă de lactobacili în intestinul sugarilor hrăniţi cu biberon. Scot Med J. 1959;4:182-189.

Terada A, Hara H, Kataoka M, et al. Efectul lactulozei asupra compoziţiei şi activităţii metabolice a florei fecale umane. Microb Ecol Health Dis. 1992;5:43-50.

Ballongue J, Schumann C, Quignon P. Efectele lactulozei şi lactitolului asupra microflorei colonice şi asupra activităţii enzimatice. Scand J Gatroenterol. 1997;32(suppl 222):41-44.

Knothe H, Knapp G, Meyer M, et al. Terapia enteritei cu salmonella cu referire specială la lactuloză (traducerea autorului). Infecţie. 1980;8(suppl 3):294-298: [germană].

Kurtovic J, Segal I, Riordan SM. Creşterea bacteriană intestinală subţire dovedită în cultură ca o cauză a sindromului de colon iritabil: răspuns la lactuloză, dar nu la antibiotice cu spectru larg. J Gastroenterol. 2005;40:767-770.

Salminen S, Salminen E. Lactuloză, bacterii lactice, microecologie intestinală şi protecţie a mucoasei. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):45-48.

Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Spectrele probiotice ale bacteriilor lactice. Crit Rev Food Sci Nutr. 1999;38:13-126.

Bernhardt H, Knoke M. Aspecte micologice ale microflorei gastrointestinale. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):102-107.

Toping DL. Acizi graşi cu lanţ scurt produşi de bacteriile intestinale. Asia Pacific J Clin Nutr. 1996;5(suppl):15-19.

Bass P, Dennis S. Efectele laxative ale lactulozei la subiecţii normali şi constipaţi. J Clin Gastroenterol.

1981;3(suppl 1):23-28.

Nagengast FM, Hectors MPC, Buys WAM şi colab. Inhibarea formării secundare a acidului biliar în intestinul gros de către lactuloză la subiecţii sănătoşi de două grupe de vârstă diferite. Eur J Clin Invest. 1988;18:56-61.

Bird SP, Hewitt D, Ratcliffe B, et al.

Efectele lactulozei şi lactitolului asupra digestiei şi metabolismului proteinelor la modelele animale convenţionale şi fără germeni: relevanţa rezultatelor pentru utilizarea lor în tratamentul encefalopatiei portosistemice. Intestin. 1990;31:1403-1406.

Macfarlane GT, Gibson GR. Activităţile metabolice ale florei colonice normale. În: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. Sănătatea umană: contribuţia microorganismelor. Londra: Springer-Verlag; 1994:1753.

Macfarlane S, Macfarlane GT. Proteoliza şi fermentarea aminoacizilor. În: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. Bacteriile colonice umane: rol în nutriţie, fiziologie şi patologie. Boca Raton: CRC Press; 1995:75-100.

Roncucci L, Di Donato P, Carati L, et al. Vitamine antioxidante sau lactuloză pentru prevenirea reapariţiei polipilor colorectali. Dis Colon Rectum.

1993;67:227-234.

Porth C, ed. Fiziopatologia: Concepte ale stărilor de sănătate alterate. a 5-a ed.

Philadelphia: Lippincott; 1998.

Horsmans Y, Solbreux PM, Daenens C, et al. Lactuloza îmbunătăţeşte testarea psihommetrică la pacienţii cirotici cu encefalopatie subclinică. Aliment Pharmacol Therap. 1997;11:165-170.

Watanabe A, Sakai T, Sato S, et al.

Eficacitatea clinică a lactulozei la pacienţii cirotici cu şi fără encefalopatie hepatică subclinică. hepatologie. 1997;26:1410-1414.

Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, et al. Eficacitatea lactulozei la pacientii cirotici cu encefalopatie hepatica subclinica. Dig Dis Sci. 2000;45:1549-1552.

Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, et al.

Profilaxia secundară a encefalopatiei hepatice: un studiu deschis controlat randomizat de lactuloză versus placebo. Gastroenterol. 2009;137:885-891.

Tannock GW. Microflora intestinală: o sursă importantă de agenţi patogeni ai tractului urinar. World J Urologie. 1999;17:339-344.

Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Flora intestinală în stări normale şi dezordonate. Chimioterapia. 1995;41(suppl 1):5-15.

Houdijk APJ, Meijer C, Cuesta MA, et al. Strategii anti-endotoxine perioperatorii. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):93-97.

Liehr H, Englisch G, Rasenack U. Lactulose - un medicament cu efect antiendotoxină. Hepato-Gastroenterologie. 1980;27:356-360.

Pain JA, Bailey ME. Studiu experimental şi clinic al lactulozei în icterul obstructiv. Br J Surg. 1986;73:775-778.

McCutcheon J, Fulton JD. Prevalenţa scăzută a infecţiei cu terapia cu lactuloză la pacienţii aflaţi în îngrijire spitalicească pe termen lung. J Hosp Infect. 1989;13:81-86.

Mack DJ, Erwin L, Fulton JD. Constipaţie cronică la pacienţii vârstnici. BMJ. 1993 27 noiembrie;307(6916):1425-1426.

Seki N, Hamano H, Iiyama Y, et al. Efectul lactulozei asupra absorbţiei de calciu şi magneziu: un studiu folosind izotopi stabili la bărbaţi adulţi. J Nutr Sci Vitaminol. 2007;53:5-12.

Sanders JF. Sirop de lactuloză evaluat într-un studiu dublu-orb la pacienţii vârstnici constipaţi. J Am Geriatr Soc. 1978;26:236-239.

Riggio O, Varriale M, Testore GP, et al. Efectul administrării de lactitol şi lactuloză asupra florei fecale la pacienţii cu ciroză. J Clin Gastroenterol. 1990;12:433-436.

Liao W, Cui XS, Jin XY şi colab. Lactuloza - un medicament potenţial pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale. Ipoteze Med. 1994;43:234-238.

Flourie B, Briet F, Florent C, et al. Diareea indusă de lactuloză poate fi redusă prin ingestia prelungită de lactuloză? A.m

J Clin Nutr. 1993;58:369-375.

Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotice, prebiotice şi sibiotice — se apropie de o definiţie. Am J Clin Nutr. 2001;73:361-364.

Casiraghi MC, Canzi E, Zanchi R, et al. Efectele unui produs lactat simbiotic asupra ecosistemului intestinal uman. J Appl Microbiol. 2007;103:499-506.

Vernazza CL, Gibson GR, Rastall RA. Preferinţa carbohidraţilor, toleranţa la acid şi toleranţa la bilă în cinci tulpini de Bifidobacterium. J Appl Microbiol. 2006;100:846-853.

Kontula P, Suihko ML, Von Wright A,

et al. Efectul derivaţilor de lactoză asupra bacteriilor lactice intestinale. J Dairy Sci. 1999;82:249-256.

Kaplan H, Hutkins RW. Fermentarea fructooligozaharidelor de către bacteriile lactice şi bifidobacteriile. Appl Exp Microbiol. 2000;66:2682-2684.

Salyers AA, Leedle JAZ. Metabolismul carbohidraţilor în colonul uman. În: Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate şi boală. New York: Academic Press; 1983: 129-146.

Bernalier A, Dore J, Durand M. Biochemistry of Fermentation. În: Gibson GR, Roberfroid M, eds. Microbiota colonică, nutriţie şi sănătate. Dordoecht: Kluwer Academic Publishers; 1999:37-54.

Benno Y, Endo K, Miyoshi H, et al.

Efectul fibrelor de orez asupra microflorei fecale umane. Microbiol Immunol. 1989;33:435-440.

Tamura Z. Nutriologia bifidobacteriilor. Microflora Bifidobacteria. 1983;2:3-16.

Goto K, Kanaya S, Nishikawa T şi colab. Influenţa catechinelor de ceai asupra florei fecale a rezidenţilor vârstnici din instituţiile de îngrijire pe termen lung. Ann îngrijire pe termen lung. 1998;6:43-48.

Robinsin RR, Feirtag J, Slavin JL. Efectele arabinogalactanului alimentar asupra parametrilor gastrointestinali şi sanguini la subiecţii umani sănătoşi. J Am Coll Nutr. 2001;20:279-285.

Kontula P, Von Wright A, Mattila- Sandholm T. Beta-gluco- şi xilo-oligozaharide tărâţe de ovăz ca substraturi fermentative pentru bacteriile de acid lactic. Int J Food Microbiol. 1998;45:163-169.

Ryhanen EL. Studii privind suplimentarea cu bacterii probiotice la şobolani hrăniţi cu diferite diete, cu referire specială la fibrele alimentare. Finlandeză J Dairy Sci. 1996;52:131-136.

Hara H, Orita N, Hatano H, et al. Efectul polifenolilor din ceai asupra florei fecale şi a produselor metabolice fecale ale porcilor. J Veter Med Sci. 1995;57:45-49.

Terada A, Hara H, Nakajyo S, et al. Efectul suplimentelor de polifenoli din ceai asupra florei cecale şi metaboliţilor cecali ai puilor. Microb Ecol Health Dis. 1993;6:3-9.

Silvi S, Rumney CJ, Cresci A, et al. Amidonul rezistent modifică microflora intestinală şi metabolismul microbian la şobolanii asociaţi florei umane inoculaţi cu fecale de la donatori italieni şi britanici. J Appl Microbiol. 1999;86:521-530.

Jones WE. Nutriţie/spirulină şi mucopolizaharide. Date veterinare ecvine. 1991;12:431-432.

Szilagyi A, Rivard J, Shrier I. Scăderea eficacităţii adaptării colonului la lactuloză apare la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală. Dig Dis Sc. 2002;47:2811-2822.

Visser LE, Penning-van Beest FJA, Wilson JHP şi colab. Supraanticoagularea asociată cu utilizarea combinată de lactuloză şi acenocumarol sau fenprocumon. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:522-524.

CAPITOLUL 116

Probioticele

Jason Hawrelak, ND, BNat(Hons), PhD

P INTRODUCERE

Termenul probiotic este derivat din greacă şi înseamnă literal „pentru viaţă”. A fost inventat pentru prima dată în 1965 de către Lilley şi Stillwell pentru a descrie substanţele secretate de un microorganism care stimulează creşterea altuia.1 În 1974, Parker a modificat această definiţie la „... organisme şi substanţe care contribuie la echilibrul microbian intestinal”.2 Definiţia actuală a probioticelor de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii este „microorganisme vii care, atunci când sunt administrate, oferă o definiţie adecvată pentru sănătate3.” alimente fermentate, cum ar fi iaurt, varză murată şi chefir, precum şi suplimente specifice care conţin bacterii liofilizate. Microorganismele întâlnite în aceste produse sunt de obicei lactobacili şi bifidobacteriile.4

Oamenii consumă probiotice de multe mii de ani, iar alimentele fermentate au fost şi sunt încă de mare importanţă pentru dieta majorităţii oamenilor din lume. Culturile microbiene au fost folosite pentru a produce bere, vin, iaurt, tempeh, varză murată, măsline, brânză şi multe alte alimente fermentate.5 Astfel, relaţia simbiotică dintre oameni şi microorganismele probiotice are o lungă istorie de importante beneficii nutriţionale şi terapeutice pentru oameni.

În prezent, există un interes reînnoit în domeniul alimentelor fermentate şi al probioticelor. Acest interes a fost stimulat de recenta explozie a cercetării în acest domeniu. Acest capitol

se concentrează pe beneficiile pentru sănătate şi utilizările terapeutice ale alimentelor şi suplimentelor care conţin probiotice.

P DESCRIERE

La începutul secolului, Metchnikoff6 a afirmat că iaurtul era elixirul vieţii. El a teoretizat că bacteriile putrefactive din intestinul gros produc toxine care provoacă boli şi scurtează viaţa. El credea că consumul de iaurt ar face ca lactobacilii să devină dominanti în colon şi să înlocuiască bacteriile putrefactive. De ani de zile, aceste afirmaţii privind efectele sănătoase ale alimentelor fermentate au fost considerate folclor neştiinţific. Cu toate acestea, un corp substanţial şi în creştere de dovezi ştiinţifice a demonstrat acum că lactobacilii, bifidobacteriile şi alimentele fermentate joacă un rol semnificativ în sănătatea umană.

Genul Lactobacillus se caracterizează printr-o eterogenitate considerabilă. Bacteriile sunt clasificate ca lactobacili dacă sunt bacterii gram-pozitive, nesporante şi în formă de baghete care produc acid lactic ca produs final major al fermentaţiei carbohidraţilor. Lactobacilii par a fi destul de unici, prin faptul că au fost izolaţi dintr-o serie de medii diverse, cum ar fi legumele fermentate şi produsele lactate, precum şi tractul gastrointestinal uman (TGI) şi vagin.7

În schimb, bifidobacteriile nu se găsesc în procesele fermentative naturale, dar sunt native din GIT.8 Bifidobacteriile sunt, de asemenea, bacterii gram-pozitive, nesporante; totuşi, ele au formă de Y în loc de formă de tijă şi produsul lor final de fermentaţie major este acidul acetic.9

Colonizarea intestinală de către lactobacili şi bifidobacterii începe în timpul procesului de naştere. Înainte de naştere, GIT-ul nou-născutului este complet steril. În timpul naşterii, nou-născutul este inoculat cu microorganisme din canalul de naştere şi flora fecală a mamei, precum şi din organisme din mediu. În prima săptămână se stabilesc organismele care se potrivesc cel mai bine mediului intestinal. Iniţial, există adesea o predominanţă a Escherichia coli, enterococi şi streptococi. O dietă cu lapte matern creează un mediu colonic care favorizează

creşterea unei flore simple de bifidobacterii şi a altor câţiva anaerobi. Laptele matern conţine multe oligozaharide bifidogenice10, precum şi bacterii vii. În mod uimitor, laptele matern de la femeile sănătoase poate conţine până la 109 bacterii/L, inclusiv diverse tulpini de lactobacili şi bifidobacterie.11-13 La sugarii hrăniţi cu lapte praf, microbiota este mai complexă (seamănă cu flora adultă), conţinând mult mai puţine bifidobacterie şi mai multe Bacteroides spp., strepto ancoaccierobice şi cloroaccierobici. Introducerea alimentelor solide la sugarul alăptat provoacă modificări majore ale microflorei. O creştere rapidă a numărului de enterococi şi enterobacterii este urmată de creşteri ale Bacteroides spp., streptococi anaerobi şi clostridii. Pe măsură ce cantitatea de hrană solidă creşte în dietă, flora bacteriană a sugarilor hrăniţi cu lapte praf şi alăptaţi se apropie de cea a adulţilor.14-

16 Speciile obişnuite de lactobacili şi bifidobacterie găsite la sugari şi la TIG uman adult sunt enumerate în Caseta 116-1.11,17-23.

P MECANISME DE ACŢIUNE PROPUSE

Mecanismele exacte prin care probioticele îşi realizează acţiunile benefice nu au fost bine documentate. Cu toate acestea, există mai multe mecanisme postulate care explică multe dintre efectele lor favorabile. Un astfel de mecanism este competiţia pentru locurile de aderenţă.

Multe organisme patogene trebuie să se asocieze cu epiteliul GIT pentru a coloniza eficient. Cu toate acestea, unele tulpini de bifidobacterii şi lactobacili pot adera la epiteliu şi pot acţiona ca „bariere de colonizare" împiedicând agenţii patogeni să adere la mucoasă.24 Acest efect a fost demonstrat cu tulpina de Lactobacillus rhamnosus GG şi L. plantarum 299v. Ambele organisme au arătat capacitatea de a inhiba ataşarea E. coli la celulele colonului uman.25

Un alt posibil mecanism de acţiune este modificarea florei microbiene prin sinteza compuşilor antimicrobieni. Multe tipuri de lactobacili şi bifidobacterii produc bacteriocine sau alţi compuşi antimicrobieni. Bacteriocinele sunt definiţi ca „compuşi produşi de bacterii care au o porţiune proteică biologic activă şi o acţiune bactericidă."26 Alţi compuşi biologic activi produşi de bacteriile de acid lactic includ peroxidul de hidrogen, diacetilul şi acizii graşi cu lanţ scurt. Eliberarea acestor compuşi de către organismele probiotice are ca rezultat o modificare benefică a microflorei.27 Cu toate acestea, nu toate tulpinile de lactobacili sau bifidobacterii produc compuşi antimicrobieni, iar unele produc compuşi care sunt destul de nespecifici în activitatea lor, astfel încât bacteriile benefice, precum şi organismele patogene, pot fi afectate negativ.

De asemenea, s-a observat că probioticele pot stimula răspunsul imunitar. Acest răspuns imun poate lua forma unei secreţii crescute de imunoglobuline A (IgA),28 a unui număr crescut de celule natural killer sau a unei activităţi fagocitare îmbunătăţite a macrofagelor.29 Secreţia crescută de IgA poate scădea numărul de organisme patogene din intestin, îmbunătăţind astfel compoziţia microflorei.24,30.

Probioticele pot, de asemenea, să concureze pentru nutrienţi care altfel ar fi utilizaţi de agenţii patogeni.31 Această situaţie se întâmplă cu Clostridium difficile, un organism potenţial patogen care este dependent de monozaharide pentru creşterea sa. Organismele probiotice în număr suficient pot utiliza majoritatea monozaharidelor disponibile, ceea ce are ca rezultat inhibarea C. difficile.32

P CARACTERISTICI PROBIOTICE

Organismele probiotice necesită anumite caracteristici pentru a le permite să exercite efecte terapeutice maxime. Aceste calităţi sunt rezumate în Tabelul 116-1.

Dintre aceste caracteristici, există unele care sunt considerate aproape esenţiale pentru ca un probiotic să aibă efecte terapeutice. Acestea sunt: (1) stabilitatea acidului gastric şi a sărurilor biliare; (2) o capacitate de a adera la mucoasa intestinală; şi (3) capacitatea de a coloniza tractul intestinal.34 Din păcate, multe suplimente probiotice şi iaurturi disponibile comercial conţin tulpini care nu

TABELUL 116-1 Caracteristicile de dorit ale tulpinilor probiotice eficiente

Originea umană ar trebui să se traducă în capacitatea de a supravieţui condiţiilor din TIG uman, precum şi posibilitatea de a avea efecte asupra sănătăţii specifice speciei.

Supravieţuire prin stomac
şi intestinul subţire

Considerat a fi esenţial pentru modularea celulelor imune şi inhibarea competitivă a agenţilor patogeni.

Înmulţirea în intestine sugerează că ingestia zilnică poate să nu fie necesară; modularea celulelor imune

Efecte adverse absente sau minime; identificarea exactă (gen, specie, tulpină)

Normalizarea florei GIT; creşterea suprimată a agenţilor patogeni

Prevenirea aderenţei şi producerii de toxine de către agenţi patogeni

Clinicienii pot avea încredere în efectele terapeutice; sunt cunoscute datele doză-răspuns pentru doza minimă eficientă în diferite formulări.

GIT, tractul gastrointestinal.

Modificat de la Mattila-Sandholm T, Salminen S. Actualizat cu probioticele în Europa. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):8-16.33 prezintă aceste caracteristici vitale. Dacă o tulpină probiotică nu prezintă aceste caracteristici, atunci nu va fi nici pe departe la fel de eficientă ca cele care le prezintă.

Probiotice în uz

Există multe microorganisme diferite utilizate în prezent ca probiotice. Tabelul 116-2 enumeră speciile probiotice utilizate în mod obişnuit.

Pentru a înţelege mai bine cum sunt numite şi clasificate bacteriile, următoarea discuţie poate fi utilă. Genul este prenumele unei bacterii (de exemplu, Lactobacillus). Este oarecum generală şi se referă la o grupare de organisme bazată pe asemănarea calităţilor, cum ar fi caracteristicile fizice, nevoile metabolice şi produsele finale metabolice. Specia este al doilea nume al unei bacterii (de exemplu, acidophilus). Este o clasificare mult mai restrânsă bazată pe caracteristici comune comune care le deosebesc de alte specii. Tulpina este o clasificare şi mai specifică care împarte membrii aceleiaşi specii în subgrupe pe baza mai multor

proprietăţi pe care aceste bacterii le au în comun şi care sunt distincte de ceilalţi membri ai speciei (de exemplu, tulpina LA5).37

Probleme în Nomenclatura Probiotice

Există unele schimbări în nomenclatură, unele recente şi altele destul de învechite, care ar trebui remarcate pentru a înţelege mai bine literatura despre probiotice.

Specia Lactobacillus bulgaricus este acum denumită Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus.38

Lactobacillus bifidus (cunoscut şi ca „bifidus") a fost redenumit Bifidobacterium bifidum cu peste 30 de ani în urmă, dar nomenclatura necorespunzătoare continuă să fie utilizată pe scară largă.38

Multe tulpini de bacterii care au fost odată clasificate ca Lactobacillus casei au fost reclasificate ca tulpini de Lactobacillus rhamnosus (de exemplu, L. rhamnosus GG) sau Lactobacillus paracasei (de exemplu, tulpina L. paracasei Shirota).39

Tulpinile de Lactobacillus sporogenes au fost redenumite Bacillus coagulans (nu sunt lactobacili adevăraţi deoarece formează spori).40

Tulpinile bacteriene care au fost odată clasificate ca Lactobacillus acidophilus (deseori denumite „acidophilus") au fost acum împărţite în şase specii: L. acidophilus, L. gasseri, L. amylovorus, L. gallinarum, L. johnsonii şi L. crispatus.39

Tulpinile de Saccharomyces boulardii sunt acum considerate definitiv ca un grup distinct în cadrul speciei Saccharomyces cerevisiae.41,42.

Importanţa tulpinii

Tulpinile de bacterii pot fi asemănate cu diferite rase de câini. Toţi câinii aparţin genului Canis şi speciei familiaris. În cadrul acestei specii există o mare diversitate în ceea ce priveşte dimensiunea, formă, rezistenţă şi alte caracteristici fizice - de la câinele lup irlandez la chihuahua. O diviziune similară are loc în cadrul speciilor de bacterii.

În cadrul fiecărei specii de bacterii există o multitudine de tulpini. Unele tulpini de probiotice sunt rezistente şi puternice, capabile să supravieţuiască trecerii prin GIT superior şi să inhibe bacteriile patogene, în timp ce altele sunt slabe şi nu pot supravieţui GIT superior sau ucide bacteriile patogene. De asemenea, este important de menţionat că doar pentru că o tulpină de bacterii dintr-o anumită specie are o acţiune dovedită nu înseamnă că o va avea şi o altă tulpină, chiar dacă sunt strâns legate. Mai mult, acţiunile găsite la o tulpină de L. rhamnosus nu pot fi extrapolate la o tulpină de L. acidophilus sau L. plantarum. Acţiunile şi calităţile sunt în mod fundamental specifice tulpinii.43 Prin urmare, tulpinile de bacterii din cadrul aceleiaşi specii pot avea acţiuni, proprietăţi şi caracteristici semnificativ diferite.

Din păcate, această specificitate a tulpinii nu este bine cunoscută, ceea ce duce la extrapolări inexacte din literatură. De exemplu, unii producători de suplimente vor cita un studiu care a folosit tulpina GG de L. rhamnosus şi apoi vor spune că suplimentul lor probiotic care conţine o tulpină de L. acidophilus sau o altă tulpină de L. rhamnosus va face acelaşi lucru. Acest lucru este destul de incorect. Dacă nu se dovedeşte, nu se poate presupune că o anumită tulpină de L. acidophilus, B. bifidum sau orice altă specie de bacterii lactice va supravieţui tranzitului prin TIG superior, cu atât mai puţin să colonizeze intestinele sau să aibă acţiuni terapeutice specifice. S-ar putea, dar dacă nu este dovedit, este imposibil de ştiut. Două studii recente au demonstrat specificitatea acestei tulpini.

Două tulpini de L. rhamnosus au fost utilizate într-un studiu care le-a evaluat eficacitatea în tratamentul gastroenteritei virale. O tulpină a fost tulpina GG (LGG) de L. rhamnosus; cealaltă a fost o tulpină găsită într-un produs suplimentar (Lactop hilus). LGG a accelerat recuperarea după diaree, în timp ce tulpina strâns înrudită nu a făcut-o.44

Cercetări suplimentare in vitro folosind două tulpini de B. bifidum strâns înrudite (CIDCA 537 şi 5310) au constatat că o tulpină (CIDCA 5310) a inhibat invazia enterocitelor de către Salmonella arizonae, în timp ce cealaltă nu a avut niciun efect.45 Rezultatele ambelor studii demonstrează principiul specificităţii tulpinii, adică, în cadrul aceleiaşi acţiuni bacteriene şi tulpini semnificative diferite, pot avea aceleaşi specii diferite. efecte.

Astfel, clinicienii sunt îndemnaţi să utilizeze tulpini probiotice bine cercetate ori de câte ori este posibil. Alegând tulpini bine cercetate, se poate asigura că obţineţi probiotice care au toleranţă documentată la acidul gastric şi la bilă, pot adera la mucoasa intestinală şi pot coloniza temporar tractul intestinal, precum şi au acţiuni terapeutice dovedite. Acest lucru va creşte probabilitatea de a obţine rezultate clinice bune.

p FORME COMERCIALE

Există două forme principale în care organismele probiotice pot fi ingerate - alimente fermentate şi suplimente. Alimentele fermentate pot fi atât de origine lactate, cât şi vegetale, cele mai cunoscute dintre fiecare dintre ele fiind iaurtul şi, respectiv, varza murată. Suplimentele probiotice constau din bacterii liofilizate (liofilizate) sub formă de pulbere, capsule sau tablete. Indiferent de forma în care sunt consumate microorganismele, pentru eficacitatea clinică, produsele care conţin organisme probiotice trebuie să furnizeze organisme vii în număr suficient pentru a exercita efecte terapeutice. Ambele tipuri de alimente fermentate şi suplimente sunt capabile să facă acest lucru. Sistemele comune de administrare a probioticelor sunt comparate în Tabelul 116-3.

Lactate fermentate - iaurt

Originea produselor lactate fermentate este oarecum obscură, dar se crede că consumul lor datează din cel puţin 5000 î.Hr.46 Laptele acru au fost întotdeauna populare în toată Europa, Asia,

TABELUL 116-3 Avantajele şi dezavantajele diferitelor sisteme de administrare a probioticelor

GIT, tractul gastrointestinal.

şi Africa ca alimente nutritive şi de lungă durată. Laptele fermentat era, de asemenea, considerat medicament, medicii antici precum Hipocrate, Galen şi Avicenna susţinând utilizarea lor pentru tratamentul bolilor gastro-intestinale.47

La începutul secolului al XX-lea, laureatul Premiului Nobel Elie Metchnikoff a popularizat ideea că produsele lactate fermentate ar putea modifica în mod benefic microflora GIT. El a atribuit viaţa lungă a ţăranilor bulgari consumului de lapte acru, despre care el credea că stopează putrefacţia anormală a proteinelor din intestin.6 Metchnikoff a cercetat mai târziu bacteriile găsite în acest lapte bulgar, Bacillus bulgaricus (cunoscut acum ca subspecia L. delbrueckii bulgaricus) şi un tip de cophil cunoscut sub numele de Streptococcus4, cunoscut sub numele de cophilus Streptococcus. aceste culturi în fabricarea unui tip de lapte acru pe care l-a lansat la Paris la începutul secolului al XX-lea.46

Aceste aceleaşi specii de bacterii sunt folosite şi astăzi la fabricarea iaurturilor comerciale. Aceste două specii bacteriene (L. delbrueckii ssp. bulgaricus şi S. thermophilus) sunt responsabile pentru gustul, consistenţa şi mirosul pe care le asociem cu iaurt.48,49 Acum se ştie, totuşi, că aceste specii nu au capacitatea de a supravieţui în TIG uman. Prin urmare, producătorii de iaurt adaugă acum în mod obişnuit specii probiotice suplimentare de bacterii la iaurt în încercarea de a spori efectele sale terapeutice (de exemplu, L. acidophilus şi B. bifidum).46

Eficacitatea terapeutică a unui iaurt specific depinde în mod substanţial de caracteristicile tulpinilor de bacterii pe care le conţine, precum şi de numărul de bacterii viabile prezente la punctul de consum. Un iaurt terapeutic va conţine tulpini bacteriene cu caracteristicile dorite, aşa cum sunt prezentate în Tabelul 116-1, iar aceste tulpini ar trebui să fie în număr suficient pentru a exercita efecte terapeutice odată consumate (adică >106 bacterii/mL din fiecare tulpină bacteriană). iaurtul utilizează adesea tulpini bacteriene cu caracteristicile probiotice dorite.51

O serie de studii au atestat eficacitatea terapeutică şi capacitatea iaurtului şi laptelui fermentat de a livra cu succes bacterii probiotice la GIT uman.52-62 Iaurtul pare să acţioneze ca un mediu de transport ideal pentru bacteriile probiotice, deoarece s-a demonstrat că îmbunătăţeşte supravieţuirea bacteriilor prin GIT superior. peste 1010 organisme administrate sub formă de pulbere liofilizată. Astfel, un număr semnificativ mai mic de bacterii probiotice poate fi administrat în iaurt decât în suplimente pentru a obţine un număr similar de organisme viabile în GIT inferior.63

Legume fermentate - Varză murată şi Kimchi

Alimentele vegetale fermentate au fost întotdeauna o componentă importantă a dietei umane şi sunt încă produse alimentare comune în întreaga lume, de la varză murată în

Europa de Est până la kimchi în Asia de Sud-Est. Preparate în mod tradiţional, ambele aceste alimente conţin cantităţi mari de bacterii probiotice. Tulpinile de L. plantarum sunt implicate în etapele finale ale fermentaţiei atât în kimchi, cât şi în varză murată şi ajung în mod obişnuit la populaţii de peste 108 bacterii/ml până la fazele finale ale fermentaţiei64'67 şi, prin urmare, sunt prezente în cantităţi suficiente pentru a avea efecte terapeutice atunci când sunt consumate. În plus, cercetările au descoperit că multe dintre tulpinile de L. plantarum izolate din alimente fermentate pot supravieţui expunerii la acidul gastric şi la sărurile biliare, indicând astfel capacitatea de a supravieţui tranzitului prin GIT superior. Aceste aceleaşi tulpini au putut, de asemenea, să adere la celulele epiteliale intestinale, îndeplinind astfel trei dintre principalele criterii necesare organismelor probiotice dorite.68 Kimchi şi varza murată pot fi folosite ca instrumente terapeutice într-un mod similar cu suplimentele probiotice şi iaurturile. Cu toate acestea, caracteristicile tulpinilor bacteriene găsite în aceste alimente fermentate nu sunt cunoscute, aşa că efectele terapeutice nu vor fi la fel de sigure.

Unele tulpini de L. plantarum izolate din alimente fermentate utilizează, de asemenea, un mecanism specific manozei pentru a adera la celulele intestinale umane. Multe bacterii şi paraziţi patogene (de exemplu, E. coli enterotoxigenă, Shigella spp., Vibrio cholerae, Salmonella spp. şi Giardia lamblia) utilizează, de asemenea, un mecanism de legare specific manozei.69,70 Prin urmare, tulpinile de L. plantarum concurează direct cu aceste microorganisme de-a lungul unui număr limitat de situsuri de legare a GIT umane. Consumul de kimchi şi varză murată preparate în mod tradiţional poate juca astfel un rol în prevenirea şi tratamentul gastroenteritei cauzate de aceşti agenţi patogeni.

Suplimente

Calitatea suplimentelor probiotice depinde de doi factori principali: (1) caracteristicile tulpinilor conţinute în supliment; şi (2) viabilitate adecvată, astfel încât un număr suficient de bacterii să fie viabil la punctul de consum. Tulpinile bacteriene utilizate în suplimentele probiotice ar trebui să demonstreze în mod ideal toate caracteristicile prezentate în Tabelul 116-1. Viabilitatea la consum depinde de o serie de factori, cum ar fi fabricarea corectă şi „rezistenţa" tulpinii, precum şi ambalarea şi depozitarea produsului în cantitatea potrivită de umiditate şi la temperatura corectă. Multe tulpini de lactobacili şi bifidobacterii nu răspund bine la liofilizare (liofilizare), uscare prin pulverizare sau depozitare convenţională congelată, iar temperatura excesivă în timpul ambalării sau depozitării poate reduce dramatic viabilitatea. De obicei, dacă produsul nu s-a dovedit a fi stabil, refrigerarea este necesară în timpul depozitării şi, în mod ideal, în timpul transportului. Cu toate acestea, este posibil ca unele produse să nu fie refrigerate decât după ce sticla a fost deschisă.

Unii producători folosesc acoperiri enterice pe tabletele şi capsulele lor pentru a îmbunătăţi supravieţuirea prin mediul acid al stomacului. Cercetările sugerează că această practică îmbunătăţeşte supravieţuirea prin GIT superior,71 deşi acoperirile enterice nu sunt necesare dacă tulpina a demonstrat toleranţă satisfăcătoare la acidul gastric.

Deşi există o serie de companii excelente care furnizează produse probiotice de înaltă calitate, este dificil să trimiţi toate afirmaţiile producătorului de superioritate. În plus, studiile de piaţă au constatat că unele suplimente conţin contaminanţi potenţial patogeni72, în timp ce majoritatea nu reuşesc să conţină speciile şi cantitatea de bacterii enumerate pe etichetă.73

În mod clar, clinicianul are nevoie de documentaţie privind caracteristicile tulpinii, calitatea/viabilitatea produsului şi conţinutul microbiologic înainte de a prescrie pacienţilor săi.

P APLICAŢII CLINICE

Flora intestinală joacă un rol major în sănătatea gazdei.15,74 Efectele benefice ale florei intestinale includ stimularea sistemului imunitar, sinteza vitaminelor (grupa B şi K), motilitatea şi funcţia GIT îmbunătăţită, îmbunătăţirea digestiei şi absorbţiei nutrienţilor, îmbunătăţirea distensiei abdominale induse de gaze, inhibarea agenţilor patogeni, metabolismul/producţia de compuşi importanţi ai plantelor, metabolismul/producţia de compuşi ai colonului şi a substanţelor nutritive. acizi graşi cu lanţ scurt şi poliamine.15,75,76 Datorită rolului important al lactobacililor şi al bifidobacteriilor în microflora GIT umană şi, prin urmare, impactul asupra sănătăţii umane, suplimentele probiotice pot fi utilizate pentru a promova starea generală de sănătate bună. Există, totuşi, câteva utilizări mai specifice pentru probiotice. Aceste indicaţii şi cele mai potrivite tulpini de probiotice pentru aceste afecţiuni sunt detaliate în Tabelul 116-4.

P UTILIZAREA TULPSULUI CORECT

Pentru a obţine rezultate clinice de succes şi reproductibile, este imperativ să folosiţi tulpina probiotică exactă care s-a dovedit că are acţiunea terapeutică specifică dorită. De exemplu, s-a descoperit că L. rhamnosus GG previne gastroenterita virală77 şi menţine colita ulceroasă în remisie.78 Nu se poate presupune că alte tulpini de L. rhamnosus acţionează într-o manieră similară. Clinicianul care alege să folosească tulpina exactă care a avut efecte în studiile clinice poate avea încredere în rezultate similare. Utilizarea unei alte tulpini strâns înrudite poate avea sau nu vreun efect. Ori de câte ori este posibil, utilizaţi tulpina exactă folosită în cercetare, deoarece alte tulpini, chiar şi cele strâns înrudite, pot să nu aibă aceleaşi efecte. Tabelul 116-4 prezintă cele mai potrivite tulpini de probiotice disponibile pentru unele afecţiuni comune de sănătate. Dacă nu este posibil să se prescrie tulpinile specifice delimitate în Tabelul 116-4, cea mai bună opţiune este utilizarea unei tulpini bacteriene alternative care posedă caracteristicile prezentate în Tabelul 116-2.

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicaţii terapeutice specifice

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicaţii terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicaţii terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicaţii terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicaţii terapeutice specifice—continuare

TABEL 116-4 Alegerea tulpinii potrivite pentru aplicaţii terapeutice specifice—continuare

AAD = diaree asociată cu antibiotice; C, controlat; CO, crossover; DB, dublu-orb; EHWF, formulă de zer hidrolizată extensiv; GI, gastrointestinal: IBD, boală inflamatorie intestinală; IgE = imunoglobulina-E; IBS, sindromul colonului iritabil; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; OL, deschis; PC, controlat cu placebo; R = randomizat; SB, single-orb; SCORAD = SCORing Dermatita Atopica ; VSL#3 = amestec de probiotice brevetat.

cantităţi mai mari sau egale cu 109, deoarece dozele de mai puţin de 109 bacterii vii pot să nu producă efecte terapeutice.

Iaurturi

Doza minimă de bacterii viabile necesară într-un mediu de lapte este de 108 pe doză. Iaurturile terapeutice conţin mai mult sau egal cu 106 bacterii viabile pe mililitru, astfel încât o porţie de 100 g (aproximativ 1/2 cană) va oferi suficiente bacterii probiotice pentru efecte terapeutice.181 Din păcate, multe aşa-numitele „acidophilus” şi/sau „bifidus” iaurturi nu conţin acest nivel minim. ar trebui să se utilizeze nivelul de bacterii viabile sau cele care au făcut acest lucru în studiile de piaţă. O porţie de iaurt care conţine mai puţin de 108 bacterii viabile este puţin probabil să aibă efecte medicinale în afara conţinutului său nutriţional inerent.

O porţie de iaurt de 100 g conţine doar 3,1 până la 3,5 g lactoză,184 care este mult sub nivelul pragului la persoanele cu intoleranţă la lactoză. Prin urmare, persoanele cu intoleranţă la lactoză ar trebui să poată consuma cantitatea minimă de iaurt fără efecte nocive.185

Legume Fermentate

Legumele fermentate preparate în mod tradiţional conţin în general mai mult de 108 bacterii vii pe gram, astfel încât 10 g este doza minimă necesară.64,65

P TOXICITATE

Lactobacilii au fost consumaţi în număr mare de-a lungul istoriei înregistrate. Fermentarea alimentelor este una dintre cele mai vechi utilizări cunoscute ale biotehnologiei şi, chiar şi astăzi, alimentele şi băuturile fermentate constituie 20% până la 40% din aprovizionarea cu alimente umane la nivel mondial. Astfel, lactobacilii au o istorie lungă de utilizare în siguranţă.5

În 143 de studii clinice umane, niciunul dintre cei 7526 de subiecţi care au participat la aceste studii nu au raportat efecte sau evenimente adverse.5 În ciuda utilizării crescute a suplimentelor probiotice la nivel mondial, dovezile epidemiologice sugerează că nu a existat o creştere corespunzătoare a cazurilor de bacteriemie sau fungemie ca o consecinţă.186

Au existat o serie de cazuri de fungemie raportate în literatura de specialitate din administrarea orală de Saccharomyces cerevisiae (cunoscut şi ca S. boulardii). Acestea au apărut aproape exclusiv la indivizi imunocompromişi sau în stare critică. Astfel, administrarea tulpinilor de S. cerevisiae ar trebui să fie limitată la indivizi imunocompetenţi.187,188.

REFERINȚE

Lilley DM, Stillwell RH. Probiotice: factori care favorizează creşterea produşi de microorganisme. Ştiinţă. 1965;147:747-748.

Parker RB. Probioticele, cealaltă jumătate a poveştii cu antibiotice. Sănătatea animalelor. 1974;29:4-8.

Consultarea de experţi a Organizaţiei pentru Alimentaţie şi Agricultură şi Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Evaluarea proprietăţilor de sănătate şi nutriţionale ale laptelui praf şi ale bacteriilor lactice vii. Organizaţia pentru Alimentaţie şi Agricultură a Naţiunilor Unite şi Organizaţia Mondială a Sănătăţii. 2001.

Collins MD, Gibson GR. Probiotice, prebiotice şi sibiotice: abordări pentru modularea ecologiei microbiene a intestinului. Am J Clin Nutr. 1999; 69(suppl):S1052-S1057.

Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Spectrele probiotice ale bacteriilor de acid lactic (LAB). Crit Rev Food Sci Nutr. 1999;38:13-126.

Metchnikoff E. Prelungirea vieţii: Studii optimiste. Londra: William Heinemann; 1907.

Axelsson L. Bacteriile lactice: clasificare şi fiziologie. În: Salminen S, von Wright A, eds. Bacteriile cu acid lactic: microbiologie şi aspecte funcţionale. a 2-a ed. New York: Marcel Dekker; 1998:1-72.

Mitsuoka T. Taxonomia şi ecologia bifidobacteriilor. Microflora Bifidobacteria. 1984;3:11-28.

Ballongue J. Bifidobacteria şi acţiunea probiotică. În: Salminen S, von Wright A, eds. Bacteriile cu acid lactic: microbiologie şi aspecte funcţionale. a 2-a ed. New York: Marcel Dekker; 1998:519-587.

Miller JB, McVeagh P. Oligozaharide din lapte uman: 130 de motive pentru a alăpta. Br J Nutr. 1999;82:333-335.

Casas IA, Shomikova AV, Vesikari T. Lactobacillus reuteri: Prezenţa la vârsta fragedă a sugarilor. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):136.

Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Ecologia microbiană de dezvoltare a tractului gastrointestinal neonatal. Am J Clin Nutr. 1999;69(suppl):S1035-S1045.

Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, et al. Microflora intestinală în copilăria timpurie: compoziţie şi dezvoltare. Acta Pediatr Suppl. 2003 Sept;91(441):48-55.

Gibson GR, Roberfroid MB. Modularea alimentară a microbiotei colonice umane: introducerea conceptului de prebiotice. J Nutr. 1995;125:1401-1412.

Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, et al. Prezentare generală a florei intestinale şi a probioticelor. Int J Food Microbiol. 1998;41:85-101.

Stark L, Lee A. Microecologia intestinului gros al sugarilor alăptaţi şi hrăniţi cu formulă în timpul primului an de viaţă. J Med Microb. 1982;15:189-203.

Yan F, Polk DB. Bacteriile comensale din intestin: a afla cine sunt prietenii noştri. Curr Opin Gastroenterol. 2004;20: 565-571.

O'Hara AM, Shanahan F. Flora intestinală ca organ uitat. EMBO Rep. 2006 Jul;7(7):688-693.

Ahrne S, Nobaek S, Jeppsson B, et al. Flora Lactobacillus normală a mucoasei rectale şi orale umane sănătoase. J Appl Microbiol. 1998;85:88-94.

Heilig HG, Zoetendal EG, Vaughan EE,

et al. Diversitatea moleculară a Lactobacillus spp. şi alte bacterii lactice din intestinul uman, determinate prin amplificarea specifică a ADN-ului ribozomal 16S. Appl Environ Microbiol. 2002;68:114-123.

Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, et al. Distribuţia speciilor bifidobacteriene în microflora intestinală umană examinată cu primeri specifici speciei vizate de gene ARNr 16S. Appl Environ Microbiol. 1999;65:4506-4512.

Molin G, Jeppsson B, Johansson ML,

et al. Taxonomia numerică a Lactobacillus spp. asociate cu mucoasa sănătoasă şi bolnavă a intestinelor umane. J Appl Bacteriol. 1993;74: 314-323.

Satokari RM, Vaughan EE, Akkermans AD, et al. Diversitatea bifidobacteriană în fecalele umane detectată prin PCR specifică genului şi electroforeză pe gel cu gradient denaturant. Appl Environ Microbiol. 2001;67:504-513.

Fuller R, Gibson GR. Modificarea microflorei intestinale folosind probiotice şi prebiotice. Scand J Gastroenterol. 1997;32(suppl 222):28-31.

Mack DR, Michail S, Wei S, et al. Probioticele inhibă aderenţa E. coli enteropatogenă in vitro prin inducerea expresiei genei mucinei intestinale.

Am J Physiol. 1999;276:G941-G950.

Juven BJ, Melnersmann RJ, Stern NJ. Efecte antagoniste ale lactobacililor şi pediococilor pentru controlul colonizării intestinale de către enteropatogeni umani la păsările de curte vii. J Appl Bacteriol. 1991;70: 95-103.

Mishra C, Lambert J. Producţia de substanţe antimicrobiene prin probiotice. Asia Pac J Clin Nutr. 1996;5: 20-24.

Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY şi colab. Modularea unui răspuns imun umoral specific şi modificări ale florei intestinale mediate prin aportul de lapte fermentat. FEMS Immunol Med Microbiol. 1994;10:55-64.

Schriffin EJ, Rochat F, Link-Amster H, şi colab. Imunomodularea celulelor sanguine umane în urma ingerării bacteriilor lactice. J Dairy Sci. 1995;78:491-497.

Perdigon G, Alvarez S, Nader M, et al. Administrarea orală a bacteriilor lactice creşte imunitatea mucoasei intestinale ca răspuns la enteropatogeni. J Protecţia alimentelor. 1990;53:404-410.

Vanderhoof JA, Young RJ. Utilizarea probioticelor în tulburările gastrointestinale ale copilăriei. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998;27:323-332.

Wilson KH, Perini F. Rolul competiției pentru nutrienți în suprimarea Clostridium difficile de către microflora colonică. Infectează Immunol. 1988;56:2610-2614.

Mattila-Sandholm T, Salminen S. Up-to-date despre probiotice în Europa. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl):8-16.

Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, et al. Criterii de selecţie in vitro pentru bacteriile probiotice de origine umană: corelaţie cu constatările in vivo. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S386-S392.

Goldin BR. Beneficiile probioticelor pentru sănătate. Br J Nutr. 1998;80(supliment 2): S203-S207.

Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotice şi prebiotice: reglarea activităţilor bacteriilor intestinale poate aduce beneficii sănătăţii. BMJ. 1999;318:999-1003.

McKane L, Kandel J, eds. Microbiologie: elemente esenţiale şi aplicaţii. New York: McGraw-Hill; 1986.

Pot B, Ludwig W, Kersters K, et al. Taxonomia bacteriilor lactice. În: De Vuyst L, Vandamme EJ, eds. Bacteriocine ale bacteriilor cu acid lactic: microbiologie, genetică şi aplicaţii. Londra: Blackie Academic & Professional; 1994:13-90.

Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R,

et al. Taxonomia şi caracteristicile importante ale microorganismelor probiotice în alimentaţie şi nutriţie. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S365-S373.

Dellaglio F, Bertazzoni-Minelli E, Morelli L, et al. Taxonomia microorganismelor probiotice: probleme şi perspective. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl 1):137.

McCullough MJ, Clemons K, McCusker JH şi colab. Identificarea speciilor şi atributele de virulenţă ale Saccharomyces boulardii (nom. inval.). J Clin Microbiol. 1998;36:2613-2617.

Mitterdorfer G, Mayer HK, Kneifel W, şi colab. Agruparea tulpinilor de Saccharomyces boulardii în cadrul speciei S. cerevisiae folosind tehnici de tipizare moleculară. J Appl Microbiol. 2002;93:521-530.

Lewis SJ, Freedman AR. Articol de recenzie: Utilizarea agenţilor bioterapeutici în prevenirea şi tratamentul bolilor gastrointestinale. Aliment Pharmacol Therap. 1998;12:807-822.

Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacteriile lactice în tratamentul gastroenteritei acute cu rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-338.

Bibiloni R, Perez PF, De Antoni GL. O capacitate mare de aderenţă într-o tulpină probiotică va garanta excluderea agenţilor patogeni din epiteliul intestinal? Anaerob. 1999;5:519-524.

Molin G. Probiotice în alimentele care nu conţin lapte sau constituenţi ai laptelui, cu referire specială la Lactobacillus plantarum 299v. Am J Clin Nutr. 2001;73(suppl):S380-S385.

Oberman H, Libudzisz Z. Lapte fermentat. În: Wood BJB, ed. Microbiologia alimentelor fermentate- Volumul I. Ed. a II-a. Londra: Blackie Academic & Professional; 1998:308-350.

Robinson RK. Microorganisme din laptele fermentat. În: Robinson RK, ed. Proprietăţile terapeutice ale laptelui fermentat. Londra: Elsevier Press; 1991:23-43.

Sohier D, Berthier F, Reitz J. Evaluarea siguranţei microorganismelor din lapte: taxonomie bacteriană. Int J Food Microbiol. 2008 Sep 1;126(3):267-270.

Kailasapathy K, Chin J. Supravieţuirea şi potenţialul terapeutic al organismelor probiotice cu referire la Lactobacillus acidophilus şi Bifidobacterium spp. Immunol Cell Biol. 2000;78:80-88.

Anonim. Iaurt pentru echilibru interior. Alegere. 1999; septembrie: 14-16.

Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestia de iaurt care contine Lactobacillus acidophilus ca profilaxie pentru vaginita candidoza. Ann Intern Med. 1992;116:353-357.

Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, et al. Suplimentarea tulpina GG de Lactobacillus scade activităţile hidrolitice şi reductive ale enzimelor colonice la femeile adulte sănătoase. J Nutr. 1994;124:18-23.

Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. Efectul consumului de lapte fermentat de tulpina Lactobacillus casei Shirota asupra microflorei intestinale şi a parametrilor imunitari la om. Eur J Clin Nutr. 1998;52:899-907.

Gonzalez S, Albarracin G, Locascio de Riuz Pesce M, et al. Prevenirea diareei infantile prin lapte fermentat. Microbiol Alimente Nutr. 1990;8:349-354.

Gonzalez S, Cardoza R, Appela M, et al. Rolul bioterapeutic al laptelui fermentat. Bioterapie. 1995;8:129-134.

Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestia de iaurt care contine Lactobacillus acidophilus ca profilaxie pentru vaginita candidoza. Ann Intern Med. 1992;116:353-357.

Ling WH, Korpela R, Mykkanen H, et al. Suplimentarea tulpina GG de Lactobacillus scade activităţile hidrolitice şi reductive ale enzimelor colonice la femeile adulte sănătoase. J Nutr. 1994;124:18-23.

Manley KJ, Fraenkel MB, Mayall BC şi colab. Tratamentul probiotic al enterococilor rezistenţi la vancomicină: un studiu controlat randomizat. MJA. 2007;186:454-457.

Nanno M, Kato I, Kobayashi T şi colab. Efectele biologice ale probioticelor: ce impact are Lactobacillus casei shirota asupra noastră? Int J Immunopathol Pharmacol. 2011 ian-mar;24(suppl 1):S45-S50.

Wang KY, Li SN, Liu CS şi colab. Efectele ingerării iaurtului care conţine Lactobacillus şi Bifidobacterium la subiecţii cu Helicobacter pylori colonizat. Am J Clin Nutr. 2004;80: 737-741.

Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S,

et al. Efectul iaurtului Lactobacillus GG în prevenirea diareei asociate cu antibiotice. Ann Med. 1990;22:57-59.

Saxelin M. Colonizarea tractului gastrointestinal uman de către bacterii probiotice (Lactobacillus GG). Nutr Astăzi. 1996;31:S5-S9.

Abdel Gadir AM, Mohamed M, Abd-el-Malek Y, et al. Alimente fermentate indigene care implică o fermentaţie acidă. În: Steinkraus KH, ed. Manualul alimentelor fermentate indigene. a 2-a ed. New York: Marcel Dekker; 1996:111-148.

Cheigh HS, Park KY. Aspecte biochimice, microbiologice şi nutriţionale ale kimchi (produse vegetale fermentate coreene). Crit Rev Food Sci Nutr. 1994;34:175-203.

Ried K. Sănătatea gastrointestinală. Rolul pro- şi pre-bioticelor în alimentele standard. Aust Fam Medic. 2004 Apr;33(4):253-255.

Lee H, Yoon H, Ji Y şi colab. Proprietăţile funcţionale ale tulpinilor de Lactobacillus izolate din kimchi. Int J Food Microbiol. 2011 31 ian;145(1): 155-161.

Haller D, Colbus H, Ganzle MG, et al. Proprietăţile metabolice şi funcţionale ale bacteriilor de acid lactic în ecosistemul gastro-intestinal: un studiu comparativ in vitro între bacteriile de origine intestinală şi alimente fermentate. Syst Appl Microbiol. 2001;24:218-226.

Adlerberth I, Ahrne S, Johansson ML, et al. Un mecanism de aderenţă specific manozei în Lactobacillus plantarum care conferă legarea la linia celulară colonică umană HT-29. Appl Environ Microbiol. 1996;62:2244-2251.

Sousa MC, Goncalves CA, Beiros VA, et al. Aderarea trofozoiţilor Giardia lamblia la celulele intestinale umane Int-407. Clin Diagn Lab Immunol. 2001;8:258-265.

Saxelin M. Formulări şi aplicaţii probiotice, piaţa actuală a probioticelor şi schimbările pe piaţă: o perspectivă europeană. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(suppl. 2):S76-S79.

Hamilton-Miller JMT, Shah S, Winkler JT. Probleme de sănătate publică care decurg din calitatea microbiologică şi de etichetare a alimentelor şi suplimentelor care conţin microorganisme probiotice. Sănătate Publică Nutr. 1999;2:223-229.

Hamilton-Miller JMT, Shah S, Smith CT. Remediile „probiotice" nu sunt ceea ce par. BMJ. 1996;312:55-56.

Salminen S, Isolauri E, Onnela T. Flora intestinală în stări normale şi dezordonate. Chimioterapia. 1995;41(suppl 1):5-15.

Gibson GR. Modularea alimentară a microflorei intestinale umane folosind prebiotice. Br J Nutr. 1998;80(suppl 2):S209-S212.

Noack J, Kleessen B, Proll J, et al. Guma de guar alimentară şi pectina stimulează sinteza de poliamine microbiene intestinale la şobolani. J Nutr. 1998;128:1385-1391.

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Eficacitatea Lactobacillus GG în prevenirea diareei nosocomiale la sugari. J Pediatr. 2001;138:361-365.

Zocco MA, Zileri Dal Verme L, Cremonini F, et al. Eficacitatea Lactobacillus GG în menţinerea remisiunii colitei ulcerative. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1567-1574.

Ouwehand AC, Nermes M, Carmen Collado M, et al. Probioticele specifice atenuează rinita alergică în timpul sezonului polenului de mesteacăn. World J Gastroenterol. 2009;15:3261-3268.

Kawase M, He F, Kubota A, et al. Efectul laptelui fermentat preparat cu două tulpini probiotice asupra polinozei de cedru japonez într-un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo. Int J Food Microbiol. 2009;128:429-434.

Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotice în prevenirea diareei asociate cu antibiotice la copii: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. J Pediatr. 2010;149:367-372.

Lonnermark E, Friman V, Lappas G,

et al. Aportul de Lactobacillus plantarum reduce anumite simptome gastrointestinale în timpul tratamentului cu antibiotice. J Clin Gastroenterol. 2010;44:106-112.

Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, et al. Terapia cu Lactobacillus reuteri pentru a reduce efectele secundare în timpul tratamentului antiHelicobacter pylori la copii: un studiu randomizat controlat cu placebo. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24:1461-1468.

Wenus C, Goll R, Loken EB, et al. Prevenirea diareei asociate antibioticelor printr-o băutură de lapte probiotic fermentat. Eur J Clin Nutr. 2008;62:299-301.

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN şi colab. Prevenirea diareei asociate cu beta-lactamice de către Saccharomyces boulardii comparativ cu placebo. Am J Gastroenterol. 1995;90:439-448.

West CE, Hammarstrom ML, Hernell O. Probioticele în timpul înţărcării reduc incidenţa eczemei. Pediatr Alergy Immunol. 2009;20:430-437.

Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF şi colab. Probioticele în prevenirea eczemei asociate cu IgE: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:1174-1180.

Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probioticele în prevenirea primară a bolii atopice: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet. 2001; 357:1076-1079.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T,

et al. Probioticele şi prevenirea bolii atopice: urmărirea pe 4 ani a unui studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2003;361:1869-1871.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T,

et al. Probiotice în primii 7 ani de viaţă: o reducere cumulativă a riscului de eczemă într-un studiu randomizat, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol. 2007;119: 1019-1021.

Wickens K, Black PN, Stanley TV şi colab. Un efect diferenţial al 2 probiotice în prevenirea eczemei şi atopiei: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:788-794.

Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, et al. Probioticele în managementul eczemei atopice. Clin Exp Alergie. 2000; 30:1604-1610.

Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. Efectele probioticelor asupra dermatitei atopice: un studiu controlat randomizat. Arch Dis Copil. 2005;90:892-897.

Klarin B, Wullt M, Palmquist I, et al. Lactobacillus plantarum 299v reduce colonizarea Clostridium difficile la pacienţii în stare critică trataţi cu antibiotice. Acta Anesthesiol Scand. 2008;52:1096-1102.

Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN. Căutarea unui tratament mai bun pentru boala recurentă Clostridium difficile: utilizarea de vancomicină în doză mare combinată cu Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis. 2000;31:1012-1017.

Bennett RG, Gorbach SL, Goldin BR,

et al. Tratamentul diareei recidivante cu Clostridium difficile cu Lactobacillus GG. Nutr Astăzi. 1996;31:S35-S39.

Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Vindecarea îmbunătăţită a vaginozei bacteriene cu o singură doză de tinidazol (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi Lactobacillus reuteri RC-14: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Can J Microbiol. 2009;55:133-138.

Anukam KC, Osazuwa EO, Osemene GI şi colab. Studiu clinic care compară probioticele Lactobacillus GR-1 şi RC-14 cu gel vaginal de metronidazol pentru a trata vaginoza bacteriană simptomatică. Microbii Infectează. 2006;8:2772-2776.

Aso Y, Akaya H, Katake T şi colab. Efectul preventiv al preparatului cu Lactobacillus casei asupra reapariţiei cancerului de vezică superficială într-un studiu dublu-orb. Eur Urol. 1995;27:104-109.

Seow SW, Cai S, Rahmat JH, et al. Lactobacillus rhamnosus GG induce regresia tumorii la şoarecii purtători de tumori ortotopice ale vezicii urinare. 2010 Mar;101(3):751-758.

Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, et al. Suplimentarea cu lactobacillus pentru diaree legată de chimioterapia cancerului colorectal: un studiu randomizat. Br J Cancer. 2007;97:1028-1034.

Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, et al. Un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al unui probiotic în simptomele emoționale ale sindromului de oboseală cronică. Agenții patogeni intestinali. 2009; 1:6.doi:10.1186/1757-4749-1-6.

Sullivan A, Nord CE, Evengard B. Efectul suplimentului cu bacterii producătoare de acid lactic asupra oboselii și activității fizice

la pacientii cu sindrom de oboseala cronica. Nutr J. 2009;8:4.doi:10.1186/1475- 2891-8-4.

Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L,

et al. Tratamentul probiotic al colitei colagenoase: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu Lactobacillus acidophilus și Bifidobacterium animalis subsp. Lactis. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:395-401.

Tromm A, Niewerth U, Khoury M, et al. Tulpina probiotică de E. coli Nissle 1917 pentru tratamentul colitei colagenoase: primele rezultate ale unui studiu deschis.

Z Gastroenterol. 2004;42:365-369.

Goldin BR, Gorbach SL. Efectul hrănirii cu lapte și Lactobacillus asupra activității enzimelor bacteriene intestinale umane. Am J Clin Nutr. 1984;39:756-761.

Pitkala KH, Strandberg TE, Finne-Soveri UH, et al. Cerealele fermentate cu bifidobacterie specifice normalizează mișcările intestinale la rezidenții de azil de bătrâni. Un studiu randomizat, controlat. J Nutr Health Aging. 2007;11:305-311.

Mollenbrink M, Bruckschen E. Tratamentul constipației cronice cu bacterii fiziologice Escherichia coli. Rezultatele unui studiu clinic al eficacității și toleranței terapiei microbiologice cu tulpina E. coli Nissle 1917 (Mutaflor). Med Klin. 1994;89:587-593.

Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, et al. Băutura probiotică care conține Lactobacillus casei Shirota ameliorează simptomele gastrointestinale la pacienții cu constipație cronică. Can J Gastroenterol. 2003;17:655-659.

Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii în tratamentul de întreținere al bolii Crohn. Dig Dis Sci. 2000;45:1462-1464.

Bruzzese E, Raia V, Immacolata M, et al. Efectul suplimentării cu Lactobacillus GG asupra exacerbărilor pulmonare la pacienții cu fibroză chistică: un studiu pilot. Clin Nutr. 2007;26:322-328.

Fric P, Zavoral M. Efectul Escherichia coli nepatogen în boala diverticulară necomplicată simptomatică a colonului. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:313-315.

Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML, et al. Suplimentarea orală cu Lactobacillus casei subspecia rhamnosus previne colonizarea enterică de către speciile Candida la nou-născuții prematuri: un studiu randomizat. Clin Infect Dis. 2006;42:1735-1742.

Humen MA, De Antoni GL, Benyacoub J, et al. Lactobacillus johnsonii La1 antagonizează Giardia intestinalis in vivo. Infectează Imun. 2005;73:1265-1269.

Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Efectele unui produs lactat fermentat special conceput, care conţine probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 şi eradicarea H. pylori la copii: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb. J Clin Gastroenterol. 2005;39:692-698.

Gotteland M, Andrews M, Toledo M,

et al. Modularea colonizării Helicobacter pylori cu suc de afine şi Lactobacillus johnsonii La1 la copii. Nutriţie. 2008;24:421-426.

Saggioro A, Caroli M, Pasini M, et al. Eradicarea Helicobacter pylori cu Lactobacillus reuteri. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Dig Liver Dis. 2005;S37:S88.

Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, şi colab. Pretratamentul cu iaurt care conţine Lactobacillus şi Bifidobacterium poate îmbunătăţi eficacitatea terapiei cvadruple în eradicarea infecţiei reziduale cu Helicobacter pylori după tripla terapie eşuată. Am J Clin Nutr. 2006;83:864-869.

Sahagun-Flores JE, Lopez-Pena LS, de la Cruz-Ramirez Jaimes J, et al. Eradicarea Helicobacter pylori: schema de tratament triplu plus Lactobacillus vs. tratament triplu singur. Cir Cir. 2007;75:333-336.

Mrda Z, Zivanovic M, Rasic J, et al. Terapia infecţiei cu Helicobacter pylori folosind Lactobacillus acidophilus (rezumat). Medicinski Pregled. 1998;51:343-345: [croată].

Anukam KC, Osazuwa EO, Osadolor HB şi colab. Iaurtul care conţine probiotice Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi L. reuteri RC-14 ajută la rezolvarea diareei moderate şi creşte numărul de CD4 la pacienţii cu HIV-SIDA. J Clin Gastroenterol. 2008;42:239-243.

Bukowska H, Pieczul-Mroz J, Jastrzebska M, et al. Scăderea nivelurilor de fibrinogen şi LDL-colesterol la suplimentarea dietei cu Lactobacillus planarum la subiecţii cu colesterol moderat crescut. Ateroscleroza. 1998;137:437-438.

Mohan JC, Arora R, Khalilullah M. Efecte hipolipidemice pe termen scurt ale terapiei orale cu Lactobacillus sporogenes la pacienţii cu dislipidemii primare. Indian Heart J. 1990;42:361-364.

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Efectul unei formule probiotice pentru sugari asupra infecţiilor din centrele de îngrijire a copiilor: compararea a doi agenţi probiotici. Pediatrie. 2005;115:5-9.

Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Efectele probiotice asupra incidenţei şi duratei simptomelor de răceală şi gripă la copii. Pediatrie. 2009;124:e172- e179.

Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, et al.

Administrarea orală a probioticului Lactobacillus fermentum VRI-003 şi imunitatea mucoasei la sportivii de anduranţă. Br J Sports Med. 2010 Mar;44(4):222-226.

Fukushima Y, Miyaguchi S, Yamano T, et al. Îmbunătăţirea stării nutriţionale şi a incidenţei infecţiei la vârstnici spitalizaţi, hrăniţi enteral, prin hrănirea cu lapte fermentat care conţine probiotic Lactobacillus johnsonii La1 (NCC533). Br J Nutr. 2007;98:969-977.

Tubelius P, Stan V, Zachrisson A. Creşterea sănătăţii la locul de muncă cu probioticul Lactobacillus reuteri: un studiu randomizat, dublu-orb controlat cu placebo. Sănătatea Mediului. Global Access Sci Source. 2005;4:25.doi:10.1186/1476- 069X-4-25.

Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Efectul consumului pe termen lung de lapte probiotic asupra infecţiilor la copiii care frecventează centrele de zi: studiu dublu-orb, randomizat. BMJ. 2001;322:1327.

Hojsak I, Snovak N, Abdovic S, et al. Lactobacillus GG în prevenirea infecţiilor gastrointestinale şi ale tractului respirator la copiii care frecventează centrele de zi: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Nutr. 2010 iunie;29(3):312-316.

Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Probiotice specifice în reducerea riscului de infecţii acute la sugar - un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Br J Nutr. 2009;101:1722-1726.

Savino F, Pelle E, Palumeri E, et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simeticone în tratamentul colicii infantile: un studiu prospectiv randomizat. Pediatrie. 2007;119:e124-e130.

Benno Y, He F, Hosoda M, et al. Efectele iaurtului Lactobacillus GG asupra microecologiei intestinale umane la subiecţii japonezi. Nutr Astăzi. 1996;31:S9-S12.

Mohan R, Koebnick C, Schildt J, et al. Efectele suplimentării cu Bifidobacterium lactis Bb12 asupra microbiotei intestinale a sugarilor prematuri: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat.

J Clin Microbiol. 2006;44:4025-4031.

Ahmed M, Prasad J, Gill H, et al. Impactul consumului de diferite niveluri de Bifidobacterium lactis HN019 asupra microflorei intestinale a subiecţilor umani în vârstă. J Nutr Health Aging. 2007;11:26-31.

Yamano T, Iino H, Takada M, et al. Îmbunătăţirea florei intestinale umane prin ingestia tulpinii probiotice Lactobacillus johnsonii La1. Br J Nutr. 2006;95:303-312.

Williams EA, Stimpson J, Wang D şi colab. Studiu clinic: un preparat probiotic cu mai multe tulpini reduce semnificativ simptomele sindromului de colon iritabil într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Aliment Pharmacol Ther. 2008;29:97-103.

Amansec S, Shew R, Hing M, et al. Lactobacillus fermentum PCC™ ameliorează simptomele sindromului de colon iritabil diagnosticat medical. Manuscris nepublicat. 2005.

Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. Un studiu controlat, dublu-orb, randomizat asupra eficacităţii Lactobacillus plantarum 299V la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:1143-1147.

Kajander K, Hatakka K, Poussa T, et al. Un amestec de probiotice ameliorează simptomele la pacienţii cu sindromul colonului iritabil: o intervenţie controlată de 6 luni. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:387-394.

Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovics M, et al. Studiu clinic: suplimentarea cu probiotice multispecie ameliorează simptomele sindromului de colon iritabil şi stabilizează microbiota intestinală. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27:48-57.

Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. Un studiu controlat randomizat al unei combinaţii de probiotice VSL#3 şi placebo în sindromul colonului iritabil cu balonare. Neurogastroenter Motil. 2005;17:1-10.

Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. Un studiu randomizat controlat al unui probiotic, VSL # 3, privind tranzitul intestinal şi simptomele sindromului de colon iritabil cu predominanţă de diaree. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:895-904.

Lin MY, Savaiano D, Harlander S. Influenţa produselor lactate nefermentate care conţin culturi de iniţiere bacteriene asupra maldigestiei lactozei la om. J Dairy Sci. 1991;74:87-95.

Montes RG, Bayless TM, Sasvedra JM, et al. Efectele laptelui inoculat cu Lactobacillus acidophilus sau o cultură de iaurt starter la copiii care digeră lactoză. J Dairy Sci. 1995;78:1657-1664.

Lata J, Novotny I, Pribramska V, et al. Efectul probioticelor asupra florei intestinale, nivelul de endotoxină şi scorul Child-Pugh la pacienţii cu ciroză: rezultatele unui studiu randomizat dublu-orb. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:1111-1113.

Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, et al. Efectul tratamentului cu probiotice asupra funcţiei deranjante a neutrofilelor şi a răspunsurilor la citokine la pacienţii cu ciroză alcoolică compensată. J Hepatol. 2008;48:945-951.

Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Efectul ingestiei de Lactobacillus asupra modificărilor barierei mucoasei gastrointestinale induse de indometacină la om. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:11-17.

Laitinen K, Ilmonen J, Isolauri E. Consilierea dietetică şi intervenţia probiotică iniţiată la începutul sarcinii modifică adipozitatea maternă peste 12 luni postpartum. Fapte despre obezitate. 2009;2(suppl 2):4.

Nase L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Efectul consumului pe termen lung al unei bacterii probiotice, Lactobacillus rhamnosus GG, în lapte asupra cariei dentare şi a riscului de carie la copii. Cariile Res. 2001;35:412-420.

Caglar E, Kuscu OO, Selvi KS, et al. Efectul pe termen scurt al îngheţatei care conţine Bifidobacterium lactis Bb-12 asupra numărului de streptococi mutanţi salivari şi lactobacili. Acta Odontol Scand. 2008;66:154-158.

Caglar E, Kuscu OO, Cildir SK, et al. Dispozitiv medical administrat de pastile probiotice şi efectul acestuia asupra streptococilor mutanţi salivari şi lactobacililor. Int J Pediatr Dent. 2008;18:35-39.

Luoto R, Laitinen K, Nermes M, et al. Impactul consilierii materne suplimentate cu probiotice asupra rezultatului sarcinii şi asupra creşterii prenatale şi postnatale: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo.

Br J Nutr. 2010 iunie;103(12):1792-1799.

Black F, Anderson P, Orskov J, şi colab. Eficacitatea profilactică a lactobacililor asupra diareei călătorilor. Travel Med. 1989;7:333-335.

Hilton E, Kolakowski P, Singer C şi colab. Eficacitatea Lactobacillus GG ca prevenire a diareei la călători. J Travel Med. 1997;4:41-43.

Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G şi colab. Prevenirea diareei călătorilor: compararea diferitelor preparate neantibiotice. Travel Med Int. 1989:9-17.

Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Utilizarea probioticelor pentru prevenirea diareei induse de radiaţii. World J Gastroenterol. 2007;13:912-915.

Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J,

et al. Conservarea integrităţii intestinale în timpul radioterapiei folosind culturi vii de Lactobacillus acidophilus. Clin Radiol. 1988;39:435-437.

Barrett JS, Canale KEK, Gearry RB, et al. Efecte probiotice asupra modelelor de fermentaţie intestinală la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. World J Gastroenterol. 2008;14:5020-5024.

Rembacken BJ, Hawkey PM, Chalmers DM şi colab. Escherichia coli non-patogenă versus mesalazină pentru tratamentul colitei ulcerative: un studiu randomizat. Lancet. 1999;354:635-639.

Sood A, Midha V, Makharia GD şi colab. Preparatul probiotic, VSL#3 induce remisiunea la pacientii cu colita ulcerativa usoara pana la moderat activa. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1202-1209.

Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Efectul unui preparat probiotic (VSL#3) asupra inducerii şi menţinerii remisiunii la copiii cu colită ulceroasă. Am J Gastroenterol. 2009; 104:437-443.

Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, şi colab. Menţinerea remisiunii colitei ulcerative cu probioticul Escherichia coli Nissle 1917 este la fel de eficientă ca şi cu mesalazina standard. Intestin. 2004;53:1617-1623.

Henker J, Muller S, Laass MW, et al. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) pentru menţinerea cu succes a remisiunii a colitei ulcerative la copii şi adolescenţi: un studiu pilot deschis.

Z Gastroenterol. 2008;46:874-875.

Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impactul asupra compoziţiei florei fecale a unui nou preparat probiotic: date preliminare privind tratamentul de întreţinere al pacienţilor cu colită ulceroasă. Aliment Pharmacol Therapeut. 1999;13:1103-1108.

Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Terapie cu probiotice în doză mare o dată pe zi (VSL#3) pentru menţinerea remisiunii în pouchita recurentă sau refractară. Intestin. 2004;53:108-114.

Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM şi colab. Întârzierea primului debut al pouchitei prin administrarea orală a tulpinii probiotice Lactobacillus rhamnosus GG. Dis Colon Rectum. 2005;47:876-884.

Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. Probiotice în doze mari pentru tratamentul pouchitei active. Dis Colon Rectum. 2007;50:2075-2082.

Reid G, Bruce AW, Taylor M. Instilarea de Lactobacillus şi stimularea organismelor indigene pentru a preveni reapariţia infecţiilor tractului urinar. Microecol Ther. 1995;23:32-45.

Williams AB, Yu C, Tashima KBJ şi colab. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001;12:51-57.

Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Tratament îmbunătăţit al candidozei vulvovaginale cu fluconazol plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi Lactobacillus reuteri RC-14. Lett Appl Microbiol. 2009;48:269-274.

Hilton E, Rindos P, Isenberg HD. Supozitoare vaginale Lactobacillus GG şi vaginită. J Clin Microbiol. 1995;33:1433.

Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al lactobacililor orali pentru a îmbunătăţi flora vaginală a femeilor aflate în postmenopauză. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;141:54-57.

Reid G, Charbonneau D, Erb J, et al. Utilizarea orală a Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi L. fermentum RC-14 modifică semnificativ flora vaginală: studiu randomizat, controlat cu placebo la 64 de femei sănătoase. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;35:131-134.

Cianci A, Giordano R, Delia A, et al. Eficacitatea Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi a Lactobacillus reuteri RC-14 în tratamentul şi prevenirea vaginozelor şi recidivelor vaginitei bacteriene. Minerva Ginecol. 2008;60:369-376.

Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Hrănirea sugarilor în spital cu Bifidobacterium bifidum şi Streptococcus thermophilus pentru prevenirea diareei şi eliminarea rotavirusului. Lancet. 1994;344:1046-1049.

Szajewska H, Skorka A, Rszczynski M,

et al. Metaanaliză: Lactobacillus GG pentru tratarea diareei acute la copii. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:871-881.

Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen N, et al. Bacterioterapie cu Lactobacillus reuteri în gastroenterita cu rotavirus. Pediatr Infect Dis. 1997;16:1103-1107.

Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, et al. Utilizarea VSL#3 în tratamentul diareei cu rotavirus la copii. J Clin Gastroenterol. 2008;42:S126-S129.

Bazzocchi G, Campieri M, Gionchetti P, et al. Modificarea funcţiei colonului şi a activităţilor microbiologice şi enzimatice fecale induse de un nou preparat probiotic. Gastroenterol Int. 1998;11(suppl):111.

Lourens-Hattingh A, Viljoen BC. Iaurt ca aliment purtător de probiotice. Int Dairy J. 2001;11:1-17.

Reid G, Beuerman D, Heinemann C şi colab. Doza de probiotic Lactobacillus necesară pentru restabilirea şi menţinerea unei flore vaginale normale. FEMS Immunol Med Microbiologie. 2001;32:37-41.

Rybka S, Fleet GH. Populaţiile de Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus şi speciile Bifidobacterium în iaurturile australiene. Alimente Australia. 1997;49:471-475.

O'Brien J. Profilurile de zahăr ale produselor lactate de cultură în Marea Britanie. J Dieta cu nuci umane. 1999;12:245-250.

Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. Câtă lactoză are un nivel scăzut de lactoză? J Am Dieta Asoc. 1996;96:243-247.

Snydman DR. Siguranţa probioticelor. CID. 2008;46:S104-S11.

Lherm T, Monet C, Nougiere B, et al. Şapte cazuri de fungemie cu Saccharomyces boulardii la pacienţi în stare critică. Intens Care Med. 2002;28:797-801.

Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. Fungemia Saccharomyces cerevisiae după tratamentul cu Saccharomyces boulardii la pacienţii imunocompromişi. J Clin Gastroenterol. 2003;36:41-43.

Daikos GK, Kontomichalou P, Bilalis D şi colab. Ecologia florei intestinale după administrarea orală a antibioticelor. Chimioterapia. 1968;13:146-160.

Finegold SM, Mathisen GE, George WL. Modificări ale florei intestinale umane legate de administrarea de agenţi antimicrobieni. În: Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate şi boală. Londra: Academic Press; 1983:355-448.

Pradhan A, Majumdar MK. Metabolizarea unor medicamente de către lactobacilii intestinali şi consideraţiile toxicologice ale acestora. Acta Pharmacol Toxicol. 1986;58: 11-15.

CAPITOLUL 117

Oligomeri procianidolici

Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Proantocianidinele (numite și „procianidine”) sunt unul dintre cele mai benefice grupuri de flavonoide din plante. Cele mai active proantocianidine sunt cele legate de alte proantocianidine. În mod colectiv, amestecurile de dimeri de proantocianidină, trimeri, tetrameri și molecule mai mari sunt denumite oligomeri procianidolici (PCO) sau proantocianidine oligomerice (OPC).1,2 Deși PCO există în multe plante, precum și în vinul roșu, sursele disponibile comercial de PCO-uri includ extractele de coajă din grape setime și extractele maritime din bara de vină. (Landes) pin.1,2 Acest capitol trece în revistă beneficiile PCO din semințele de struguri și scoarța de pin în mod interschimbabil, datorită compoziției lor chimice și profilurilor farmacologice similare.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Extractele PCO din semințe de struguri și coajă de pin sunt bine definite din punct de vedere chimic. Sunt disponibile extracte din semințe de struguri care conțin 92% până la 95% PCO, în timp ce conținutul de PCO al extractelor din coajă de pin variază de la 80% până la 85%. Proantocianidina B2 este prezentată în Figura 117-1.

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

În 1534, exploratorul francez Jacques Cartier a condus o expediție în susul râului Saint Lawrence în ceea ce avea să devină America de Nord. Prinși de gheață, Cartier și echipajul său au fost nevoiți să supraviețuiască cu o rație de carne sărată și biscuiți. Echipajul lui Cartier a început să prezinte semne și simptome de scorbut, a cărui cauză nu era cunoscută la acel moment. Din fericire pentru Cartier și membrii supraviețuitori ai echipajului său, au întâlnit un nativ american care i-a sfătuit să facă un ceai din scoarța și ace de pini. Drept urmare, Cartier și oamenii săi au supraviețuit.

Peste 400 de ani mai târziu, profesorul Jacques Masquelier de la Universitatea din Bordeaux, Franța, a citit cartea scrisă de Cartier în care detaliază expediția sa. Intrigați de povestea lui Cartier, Masquelier și alții au ajuns la concluzia că scoarța de pin trebuie să conțină puțină vitamina C, precum și bioflavonoide, care pot exercita efecte asemănătoare vitaminei C.

Masquelier a numit componentele active ale scoarței de pin picnogenoli.1,3 Acest termen a fost folosit pentru a descrie un întreg complex de complexe de proantocianidine găsite într-o varietate de plante, inclusiv coajă de pin, semințe de struguri, coajă de lămâie, alune, merișoare și coji de citrice. Termenul picnogenol a fost înlocuit în comunitatea științifică cu termenii proantocianidine, OPC și PCO. În Statele Unite, Pycnogenol este o marcă înregistrată a Horphag Ltd din Guernsey, Regatul Unit, și se referă la PCO extras din scoarța pinului maritim francez.

Masquelier a brevetat metoda de extragere a PCO din scoarța de pin în Franța în 1951 și din sâmburi de struguri în 1970. Cele două surse de PCO au crescut în popularitate, în mare parte, pe baza cărora se concentrează asupra cercetării și a sprijinului de marketing.

FARMACOLOGIE

Extrase de PCO demonstrează o gamă largă de activitate, aşa cum este enumerată în Caseta 117-1. Studiile farmacocinetice au arătat că proantocianidinele şi alţi produşi de descompunere ai PCO din extractul de seminţe de struguri sau din pinul maritim sunt detectabile în ser după administrare orală.4,5 Studiile farmacocinetice la oameni şi animale cărora li s-au administrat PCO marcate cu C14 au arătat, de asemenea, o absorbţie orală eficientă.6,7

CASETA 117-2 Activităţile antioxidante şi de eliminare a radicalilor liberi ale oligomerilor procianidolici

Capcană radicalii liberi hidroxil

Capcană peroxizii lipidici şi radicalii liberi

Întârzie semnificativ debutul peroxidării lipidelor

Molecule de fier fără chelat, prevenind astfel peroxidarea lipidelor indusă de fier

Inhiba producerea de radicali liberi prin inhibarea necompetitiva a xantin oxidazei

Inhibarea efectelor dăunătoare ale enzimelor (de exemplu, hialuronidază, elastază, colagenază) care pot degrada structurile ţesutului conjunctiv

CASETA 117-1 Activitatea farmacologică de bază a proantocianidinelor

Creşterea nivelului intracelular de vitamina C

Reduce permeabilitatea capilară şi fragilitatea

Elimina oxidanţii şi radicalii liberi

Inhiba distrugerea colagenului

Reduce inflamaţia

Date de la referinţele 1 şi 2.

Activitate antioxidantă şi de eliminare a radicalilor liberi

Poate că cele mai celebre efecte ale PCO în Statele Unite sunt activităţile lor puternice antioxidante şi de captare a radicalilor liberi. Efectele antioxidante şi de captare a radicalilor liberi ale PCO au fost descoperite de Masquelier în 1986.1

Un studiu a evaluat activitatea de captare a radicalilor liberi a PCO şi a determinat efectele inhibitoare ale acestora asupra xantin oxidazei (un generator primar de radicali liberi derivaţi de oxigen) şi a sistemului enzimatic lizozomal (care guvernează eliberarea

enzimelor care pot deteriora cadrul ţesutului conjunctiv acţionând ca o teacă protectoare în jurul pereţilor capilare). explicaţia acţiunii de protecţie vasculară a PCO şi o justificare puternică pentru utilizarea lor în bolile vasculare.

În modelele experimentale, activitatea antioxidantă a PCO este mult mai mare (de aproximativ 50 de ori) decât cea a vitaminei C şi a vitaminei E. PCO-urile reduc peroxidarea lipidelor9 şi oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL),10 cresc nivelurile bazale de a-tocoferol în celulele endoteliale, protejează endoteliul de speciile de azot reactive1, stresul oxidativ12 şi de celulele reactive induse de azot12. din epuizarea glutationului indusă de macrofage activate.13 Din punct de vedere celular, una dintre cele mai avantajoase caracteristici ale activităţii de captare a radicalilor liberi a PCO este că, datorită structurii lor chimice, aceştia sunt încorporaţi în membranele celulare. Această caracteristică fizică, împreună cu capacitatea lor de a proteja atât împotriva radicalilor liberi solubili în apă, cât şi în grăsimi, oferă o protecţie celulară semnificativă împotriva daunelor cauzate de radicalii liberi.8

Protecţia colagenului

Colagenul, cea mai abundentă proteină din organism, este responsabilă pentru menţinerea integrităţii substanţei fundamentale, precum şi a integrităţii tendoanelor, ligamentelor şi cartilajului. Colagenul este, de asemenea, structura de susţinere a dermului şi a vaselor de sânge. PCO sunt remarcabile prin efectele lor de susţinere a structurilor de colagen şi de prevenire a distrugerii colagenului. Ele afectează metabolismul colagenului în mai multe moduri. Au capacitatea unică de a lega fibrele de colagen, ceea ce duce la întărirea legăturii naturale a colagenului care formează aşa-numita matrice de colagen a ţesutului conjunctiv. PCO previne, de asemenea, eliberarea şi sinteza compuşilor care promovează inflamaţia şi alergiile, cum ar fi histamina, serin proteazele, prostaglandinele şi leucotrienele.1,2,17,18.

Activitate antiinflamatoare

Studiile in vitro şi in vivo au arătat că PCO inhibă semnificativ ciclooxigenaza (COX-1) şi enzimele COX-2, precum şi formarea de citokine proinflamatorii, interleukina-1Ş şi factorul de necroză tumorală-Ş, precum şi eliberarea de histamină din mastocite. probele de ser au arătat o inhibare semnificativă statistic atât a COX-1 cât şi a COX-2 (P <0,002). Probele de sânge înainte şi după 5 zile de administrare a 200 mg Pycnogenol la cinci oameni sănătoşi au arătat o inhibiţie similară.

Protecţie cardiovasculară

Pe lângă protecţia împotriva daunelor oxidative ale LDL şi celulelor endoteliale, PCO-urile cresc fluiditatea membranei eritrocitelor; reduce agregarea trombocitelor; îmbunătăţirea activităţii endoteliale de oxid nitric sintaza (eNOS) pentru a creşte nivelurile de oxid nitric; şi inhibă angiotensin-I-enzima de conversie (ACE).23'27 S-a demonstrat că extractele PCO scad nivelul colesterolului din sânge şi micşorează dimensiunea depozitelor de colesterol din artere în studiile la animale şi la oameni.1,28,29.

De asemenea, PCO scad semnificativ proteina C reactivă (CRP), un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare. Într-un studiu dublu-orb, 29 de subiecţi din grupul Pycnogenol şi 26 de pacienţi din grupul placebo au avut niveluri CRP mai mari de 3 mg/L la momentul iniţial.21 După

lună de tratament cu Pycnogenol, la o doză de 100 mg/zi, CRP a scăzut semnificativ radicalii liberi din plasmă la 70,1% din valorile iniţiale. Mai exact, nivelurile plasmatice ale CRP au scăzut de la 3,9 mg/L la momentul iniţial la 1,1 mg/L în grupul Pycnogenol, în timp ce grupul de control a avut valori iniţiale de 3,9 mg/L care au scăzut la 3,6 mg/L. S-a constatat că nivelurile de fibrinogen au fost scăzute la 62,8% din valorile iniţiale în grupul Pycnogenol.

Activitate anticanceroasă

PCO exercită o serie de efecte anticancer dincolo de acţiunile lor antioxidante generale. S-a demonstrat că PCO induc selectiv apoptoza (moartea celulară programată) în celulele cancerului de sân uman, inhibă proliferarea celulară şi induc diferenţierea şi apoptoza în celulele leucemice şi inhibă activarea nitrozaminei în microzomii pulmonari.30-33.

p APLICAŢII CLINICE

Aplicaţiile clinice primare ale PCO sunt în tratamentul următoarelor afecţiuni:

Terapia cu antioxidanti

Astm

Ateroscleroza, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic şi diabetul de tip 2

Tulburare cu deficit de atenţie

Infertilitate masculină

Osteoartrita (OA)

Boala parodontala

Insuficienţă venoasă şi fragilitate capilară

Funcţia vizuală, retinopatie şi degenerescenţă maculară

Terapia cu antioxidanti

PCO exercită o activitate antioxidantă cu spectru larg şi sunt utile din punct de vedere clinic în multe afecţiuni de sănătate doar datorită acestei acţiuni. La subiecţii umani sănătoşi, s-a demonstrat că suplimentarea cu PCO timp de 6 săptămâni îmbunătăţeşte considerabil scorul capacităţii de absorbţie a radicalilor oxigenului în plasmă (ORAC).28 Într-un studiu dublu-orb, efectul unei formulări standardizate a PCO legat de fosfatidilcolină (Leucoselect-Fitosome) a fost determinat asupra susceptibilităţii LDL la oxidare în grupul de concentraţii

grele de oxidare4. a substanţelor reactive la acid tiobarbituric a fost redus semnificativ la subiecţii care au luat extract PCO, iar faza de întârziere a fost prelungită în comparaţie cu valorile la subiecţii care au luat placebo, precum şi cu valorile iniţiale.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 101 participanţi în vârstă (60 până la 85 de ani), consumul unei doze zilnice de 150 mg de Pycnogenol timp de 3 luni a produs îmbunătăţiri semnificative în mai multe evaluări cognitive bazate pe memorie şi produse de peroxidare a lipidelor (F2-izoprostani) comparativ cu grupul de control.35

Astm

PCO par să aibă o afinitate pentru plămâni, indicând un posibil beneficiu în tulburările pulmonare, inclusiv astmul. Într-un studiu dublu-orb care a implicat 60 de subiecţi (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani) cu astm bronşic uşor până la moderat, pacienţilor li sa administrat fie Pycnogenol (1 mg/lb greutate corporală pe zi) fie placebo timp de 3 luni. Subiecţii au fost instruiţi să-şi înregistreze debitul expirator maxim cu un debitmetru de evaluare a debitului maxim în fiecare seară. În comparaţie cu subiecţii care au luat placebo, grupul care a luat Pycnogenol a avut o îmbunătăţire semnificativ mai mare a funcţiei pulmonare şi a simptomelor de astm. Grupul Pycnogenol a reuşit să reducă sau să întrerupă utilizarea inhalatoarelor de salvare mai des decât grupul placebo. A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a leucotrienelor urinare în grupul Pycnogenol. Rezultatele acestui studiu demonstrează eficacitatea Pycnogenol ca adjuvant în gestionarea astmului bronşic uşor până la moderat la copil. Având în vedere siguranţa PCO, doze mai mari (de exemplu, 2 până la 3 mg/lb greutate corporală) pot produce rezultate mai bune decât doza mai mică utilizată în studiul clinic.36

Ateroscleroza, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic şi diabetul de tip 2

Extractele PCO, deşi sub formă de supliment, ar trebui privite ca un aliment necesar în prevenirea şi tratamentul aterosclerozei, sindromului metabolic şi diabetului de tip 2. PCO sunt similare cu componentele vinului roşu care sunt atât de protectoare împotriva bolilor de inimă.37 Componentele active din vin sunt considerate a fi proantocianidine. Consumul de flavonoide, în general, are o corelaţie inversă cu decesul din cauza infarctului.38 Atât Pycnogenol, cât şi extractul de seminţe de struguri au demonstrat o capacitate considerabilă de a reduce factorii de risc cardiovascular, în special la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2.39,40 Cu toate acestea, chiar şi subiecţii sănătoşi pot profita de efectele benefice ale PCO împotriva factorilor de risc cardiovascular. Într-un studiu, când 25 de subiecţi sănătoşi au primit Pycnogenol (150 mg/zi) timp de 6 săptămâni, s-a observat o creştere semnificativă a ORAC în plasmă pe parcursul perioadei de suplimentare (revenirea la valoarea iniţială după o perioadă de eliminare de 4 săptămâni). Deşi modificările LDL s-au inversat în timpul spălării, creşterea HDL nu a făcut-o. Ca şi alte surse de flavonoide, extractele PCO par a fi foarte utile în îmbunătăţirea funcţiei endoteliale. Din nou, acest efect poate fi deosebit de important la pacienţii cu hipertensiune arterială, sindrom metabolic şi diabet. Într-un studiu dublu-orb la 58 de pacienţi cu hipertensiune arterială care au primit suplimente cu 100 mg PCO timp de 12 săptămâni, concentraţiile de endotelină-1 au fost semnificativ mai mici, iar

concentrațiile plasmatice ale 6-ceto-prostaglandinei F1a au fost semnificativ mai mari în grupul PCO decât în grupul placebo. În plus, PCO-urile au ajutat la reducerea dozei eficiente de antagonist de calciu nifedipină într-o manieră semnificativă statistic.41 Într-un alt studiu dublu-orb, s-a demonstrat că PCO din extractul din semințe de struguri produc un efect hipotensiv ușor (-11 mm Hg atât pentru citiri sistolice cât și diastolice) la pacienții cu sindrom metabolic la doze de 3010 mg/zi.

PCO se poate dovedi a fi de o importanță vitală în menținerea funcției renale la pacienții hipertensivi. Un studiu dublu-orb a evaluat efectele Pycnogenol ca adjuvant la tratamentul cu ramipril cu inhibitori ECA la pacienții hipertensivi care prezintă semne precoce de insuficiență renală. Un grup de 26 de pacienți a fost medicat numai cu 10 mg/zi de ramipril; un al doilea grup de 29 de pacienți a luat Pycnogenol (150 mg/zi) în plus față de inhibitorul ECA timp de 6 luni. La sfârșitul studiului, au fost găsite tensiuni arteriale sistolice și diastolice mai scăzute în ambele grupuri, cu o reducere suplimentară semnificativă a presiunii diastolice în grupul căruia i s-a administrat Pycnogenol în plus față de ramipril. De asemenea, studiul a arătat că Pycnogenol a fost eficient pentru îmbunătățirea tensiunii arteriale la pacienții cu sindrom metabolic. Studiul a constatat că administrarea de Pycnogenol ca adjuvant la ramipril a scăzut semnificativ și mai mult tensiunile arteriale sistolice și diastolice, comparativ cu grupul care a luat singur ramipril. Deși tensiunea arterială medie în grupul cu ramipril a fost scăzută la o valoare limită de 128,2/90,2 mm Hg, valorile din grupul care a luat Pycnogenol cu ramipril au atins valori practic normale (122,2/85,3 mm Hg) după 6 luni de tratament.

Funcția rinichilor s-a îmbunătățit în ambele grupuri, după cum se apreciază printr-o reducere semnificativă a proteinelor detectate în urina colectată. Doar cu ramipril, proteinele urinare au scăzut cu 22%, iar cu adăugarea de Pycnogenol au scăzut cu 52,7%. În plus, grupul care a luat Pycnogenol a avut un nivel mai scăzut al glicemiei a jeun, care a fost redus de la o valoare medie ridicată de 135,6 mg/dL la momentul inițial la o valoare de referință în esență sănătoasă de 102,3 mg/dL după 6 luni de tratament. Pycnogenolul a condus, de asemenea, la o îmbunătățire remarcabilă a vitezei fluxului sanguin al arterelor renale. Viteza fluxului sanguin în rinichi a crescut semnificativ cu ramipril de la 17,2 la 23,8 cm/s pentru sistolic și 4,2 până la 2,0 cm/s pentru diastolic; adăugarea de Pycnogenol a fost mai eficientă, îmbunătățind fluxul sanguin de la 18,2 la 27,2 cm/s pentru sistolic și 4,1 până la 9,8 cm/s pentru diastolic.

Alte studii au arătat că PCO ar putea scădea nivelul glucozei a jeun. Într-un studiu cu diabet zaharat de tip 2, pacienții au primit, succesiv, 50, 100, 200 și 300 mg Pycnogenol la intervale de 3 săptămâni.43 Fiecare

săptămâni, au fost analizate glucoza a jeun și postprandială, endotelina-1, hemoglobina glicozilată (HbAlc) și insulina. Glicemia a jeun a fost scăzută în funcție de doză până când a fost administrată o doză de 200 mg Pycnogenol. Creșterea dozei de la 200 la 300 mg nu a scăzut și mai mult glicemia. Comparativ cu valoarea inițială, 100 până la 300 mg de Pycnogenol au scăzut semnificativ glicemia a jeun de la 8,64 la 7,54 mmol/L (155 până la 135 mg/dL). Scăderea maximă a glucozei postprandiale a fost observată cu 200 mg

Pycnogenol (0,07 ± 2,69 mmol/dL [180 mg/dL]). Nivelurile de HbA1c au scăzut continuu de la 8,02% la 7,37%. Endotelina-1 a scăzut semnificativ după 100 până la 300 mg Pycnogenol, de la 104 la 91 pg/mL. Stimularea secreţiei de insulină a fost exclusă ca o cauză a nivelurilor scăzute de glucoză, deoarece nivelurile de insulină nu au fost afectate.

Aceste efecte au fost confirmate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu 77 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 2. După 8 săptămâni de tratament, scăderea mediană a glicemiei a jeun în grupul Pycnogenol a fost de 1,96 mmol/L (35,28 mg/dL).44

PCO sunt deosebit de utile în abordarea patologiei microvasculare a diabetului. Într-un studiu la pacienţi cu microangiopatie diabetică severă, 30 de pacienţi au primit Pycnogenol oral (capsule de 50 mg, de 3 ori pe zi, pentru un total de 150 mg/zi timp de 4 săptămâni), în timp ce 30 de pacienţi comparabili au fost observaţi ca martor.45 După

săptămâni, evaluările microcirculatorii şi clinice au arătat o scădere progresivă a fluxului cutanat în repaus la picior (indicând o îmbunătăţire a nivelului de microangiopatie), o scădere semnificativă a filtrării capilare şi o îmbunătăţire semnificativă a răspunsului venoarteriolar la toţi subiecţii trataţi. Nu au existat efecte vizibile la martori, cu excepţia unei uşoare reduceri a fluxului cutanat în repaus la picior.

PCO sunt, de asemenea, foarte mult indicate în tratamentul retinopatiei diabetice. Intervenţia precoce în retinopatia diabetică a condus la îmbunătăţiri semnificative ale microcirculaţiei, edem retinian şi acuitate vizuală.46

Tulburarea cu deficit de atenţie

Creşterea daunelor oxidative este considerată a fi un factor central în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), indicând o posibilă aplicare pentru terapia PCO. Până în prezent, au fost efectuate patru studii pe această populaţie de pacienţi. Într-un studiu, copiii cu ADHD suplimentaţi cu PCO (1 mg/kg greutate corporală pe zi) au avut un raport îmbunătăţit între glutation şi glutation oxidat (o indicaţie a stării antioxidante îmbunătăţite).47 Un al doilea studiu a confirmat acest efect şi, de asemenea, a arătat o concentraţie redusă de catecolamine urinare, ceea ce duce la mai puţină hiperactivitate.48 Un alt studiu a arătat că PCO au redus nivelul puroinelor oxidate,87. 8-dihidroguanină în urină şi, de asemenea, a crescut statusul antioxidant total.49 În cele din urmă, 61 de copii cu ADHD suplimentaţi cu 1 mg/kg pe zi Pycnogenol sau placebo timp de 4 săptămâni au arătat că administrarea Pycnogenol la o lună a determinat o reducere semnificativă a hiperactivităţii, îmbunătăţirea atenţiei şi coordonarea vizual-motorie şi îmbunătăţirea concentraţiei copiilor cu ADHD50. Ca evaluări au fost utilizate chestionare standard, scala de evaluare a profesorilor pentru problemele de atenţie a copiilor, scala de evaluare a profesorilor lui Conner, scala de evaluare a părinţilor lui Conner şi o scară de inteligenţă Wechsler modificată pentru copii. Aceste rezultate indică o opţiune de utilizare a Pycnogenol ca adjuvant nutriţional la copiii cu ADHD.

Infertilitate masculină

Pycnogenolul singur51 şi în combinaţie cu L-arginina52 s-a dovedit a fi util în îmbunătăţirea calităţii şi funcţiei spermei (a se vedea capitolul 180, Infertilitatea masculină, pentru mai multe informaţii).

Osteoartrita

Au fost efectuate două studii dublu-orb cu Pycnogenol în OA. În primul studiu, Pycnogenol (100 mg) sau placebo a fost administrat zilnic timp de 3 luni la 156 de pacienţi cu osteoartrită. Chestionarul global Western Ontario şi Universitatea McMasters pentru scorul OA a scăzut cu 56% în grupul de tratament faţă de 9,6% în grupul placebo. Distanţa de mers pe jos în testul cu banda de alergare a fost prelungită de la 68 m la începutul studiului la 198 m în grupul cu Pycnogenol, comparativ cu 65 până la 88 m în grupul placebo. Utilizarea medicamentelor a scăzut cu 58% în grupul Pycnogenol faţă de 1% în grupul placebo. Edemul piciorului a scăzut la 79% dintre pacienţii trataţi cu Pycnogenol faţă de 1% la control. Rezultate similare au fost observate într-un al doilea studiu când Pycnogenol a fost administrat la o doză de 100 mg/zi.

Boala parodontala

Având în vedere importanţa susţinerii structurilor de colagen parodontal în boala parodontală, PCO reprezintă o consideraţie clinică importantă (a se vedea capitolul 199 despre boala parodontală pentru mai multe informaţii).

Insuficienţă venoasă şi fragilitate capilară

PCO sunt foarte indicate pentru tratamentul venelor varicoase, insuficienţei venoase şi fragilităţii capilare, datorită capacităţii lor de a:

Reduce edemul microvascular

Creşteţi integritatea peretelui venos

Inhibaţi descompunerea compuşilor care compun substanţa fundamentală

Îmbunătăţeşte tonusul muscular al venei

Numeroase studii dublu-orb cu Pycnogenol au validat eficacitatea PCO în insuficienţa venoasă cronică, inclusiv studii care arată capacitatea de a scădea dimensiunea ulcerului venos,53,54 reduc edemul şi tromboza asociate călătoriilor cu avionul55,56 reduc claudicaţia pe timp de noapte şi reduc alte semne şi simptome ale insuficienţei venoase cronice55 şi micro-suficienţei venoase57.

Funcţia vizuală, retinopatia şi degenerescenţa maculară

Aportul crescut de PCO este probabil să beneficieze aproape toată lumea. Această sugestie este poate cel mai bine ilustrată de cercetările care evaluează efectele extractului de PCO din seminţe de struguri asupra funcţiei vizuale la subiecţii sănătoşi.60,61 Într-unul dintre studii, 100 de voluntari normali fără tulburări retiniene au primit fie 200 mg/zi de PCO, fie

placebo timp de 5 sau 6 săptămâni. Grupul care a primit PCO a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a performanței vizuale în testele de întuneric și după strălucire în comparație cu grupul placebo. De asemenea, extractele PCO s-au dovedit a fi benefice în tratarea retinopatiilor, în special a retinopatiei diabetice. Într-un studiu, 40 de pacienți cu diabet, ateroscleroză și alte boli vasculare care implică retina au fost tratați aleatoriu cu placebo sau extract de PCO (50 mg de 3 ori pe zi timp de 2 luni). Rezultatele au demonstrat un efect benefic al PCO asupra progresiei retinopatiei. La pacienții fără tratament (grupul placebo), retinopatia s-a agravat progresiv în timpul studiului, iar acuitatea vizuală a scăzut semnificativ. În schimb, pacienții tratați cu PCO nu au prezentat nicio deteriorare a funcției retinei și s-a obținut, de asemenea, o recuperare semnificativă a acuității vizuale. Fluorangiografia a arătat o îmbunătățire a vascularizației retinei și a redus permeabilitatea endotelială și scurgerile în grupul PCO, dar nu și la pacienții tratați cu placebo. Oftalmoscopia și electroretinografia au confirmat, de asemenea, efectele benefice ale PCO. În plus față de PCO-urile care exercită activități de captare a radicalilor liberi, antiinflamatorii și de protecție capilară, s-a sugerat că PCO-urile s-ar putea lega de proteinele peretelui vaselor de sânge și de mucopolizaharide și de a produce un efect de „etanșare" capilar, ceea ce duce la reducerea permeabilității capilare și a formării de edem.62

P DOZARE

Ca suport antioxidant, este potrivită o doză zilnică de 50 până la 100 mg fie din semințe de struguri, fie din extract de coajă de pin. Pentru comparație, acum se estimează că aportul zilnic mediu de flavonoide totale în Statele Unite este de aproximativ 25 mg. Un aport mai mare de 30 mg oferă o reducere semnificativă a riscului de mortalitate cardiovasculară.38

Când extractele PCO sunt utilizate în scopuri terapeutice, doza zilnică trebuie crescută la 150 până la 300 mg/zi.

P TOXICITATE

Extractele PCO nu au efecte secundare cunoscute.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Nu există interacțiuni medicamentoase documentate pentru procianidine.

REFERINȚE

Rohdewald P. O revizuire a extractului francez de scoarţă de pin maritim (Pycnogenol), un medicament pe bază de plante cu o farmacologie clinică diversă. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40:158-168.

Schwitters B, Masquelier J. OPC în practică: biflavanolii şi aplicarea lor. Roma: Alfa Omega; 1993.

Masquelier J. [Oligomeri procianidolici.] J Parfums Cosmetiques Aromes. 1990; 95:89-97: [franceză].

Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, et al. Farmacocinetica cu doze unice şi multiple de extract de scoarţă de pin maritim (picnogenol) după administrarea orală la voluntari sănătoşi. BMC Clin Pharmacol. 2006;6:4:doi: 10.1186/1472-6904-6-4.

Sano A, Yamakoshi J, Tokutake S, et al. Procianidina B1 este detectată în serul uman după aportul de extract de seminţe de struguri bogat în proantocianidină. Biosci Biotechnol Biochim. 2003;67:1140-1143.

Benakis A, Schopfer C, Ritschard J. Dispoziţie de ENDOTELON marcat cu 14C la om. Eur J Drug Metab Pharmacoki- net. 2008;33:37-43.

Tsang C, Auger C, Mullen W, şi colab. Absorbţia, metabolismul şi excreţia de flavan-3-oli şi procianidine în urma ingerării unui extract de seminţe de struguri de către şobolani. Br J Nutr. 2005;94:170-181.

Maffei Facino R, Carini M, Aldini G, et al. Acţiunea de captare a radicalilor liberi şi activităţile antienzimatice ale procianidinelor din Vitis vinifera. Un mecanism pentru acţiunea lor de protecţie capilară. Arzneimitte- forschung. 1994;44:592-601.

Virgili F, Kim D, Packer L. Procianidinele extrase din scoarţa de pin protejează alfatocoferolul în celulele endoteliale ECV 304 provocate de macrofagele RAW 264.7 activate: rolul oxidului nitric şi al peroxinitritului. FEBS Lett. 1998;431: 315-318.

Virgili F, Kobuchi H, Packer L. Procianidine extrase din Pinus maritima (Pycnogenol): captatori ai speciilor de radicali liberi şi modulatori ai metabolismului monoxidului de azot în macrofagele RAW 264.7 murine activate. Free Radic Biol Med. 1998;24:1120-1129.

Rimbach G, Virgili F, Park YC, et al. Efectul procianidinelor din Pinus maritima asupra nivelurilor de glutation în celulele endoteliale provocate de 3-morfolinosidnonimină sau macrofage activate. Redox Rep. 1999;4:171-177.

Devaraj S, Vega-Lopez S, Kaul N, et al. Suplimentarea cu un extract de scoarţă de pin bogat în polifenoli creşte capacitatea antioxidantă a plasmei şi modifică profilul lipoproteinelor plasmatice. Lipidele. 2002;37: 931-934.

Dvorakova M, Sivonova M, Trebaticka J, et al. Efectul extractului polifenolic din scoarţa de pin, Pycnogenol asupra nivelului de glutation la copiii care suferă de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Redox Rep. 2006;11:163-172.

Masquelier J, Dumont MC, Dumas J. Stabilization ofcolagen by procyanidolic oligomers. Acta Therap. 1981;7:101-105: [franceză].

Tixier JM, Godeau G, Robert AM. Dovezi prin studii in vivo şi in vitro că legarea picnogenolului de elastină afectează rata de degradare a acesteia de către elastaze. Biochem Pharmacol. 1984;33:3933-3939.

Meunier MT, Duroux E, Bastide P. Activitatea de captare a radicalilor liberi a oligomerilor procianidolici şi a antocianozidelor în ceea ce priveşte anionul superoxid şi peroxidarea lipidelor. Plant Med Phytother. 1989;4:267-274.

Sharma SC, Sharma S, Gulati OP. Pycnogenolul inhibă eliberarea histaminei din mastocite. Phytother Res. 2003;17:66-69.

Cho KJ, Yun CH, Packer L şi colab. Mecanisme de inhibare a bioflavonoidelor extrase din scoarţa de Pinus maritima asupra expresiei citokinelor proinflamatorii. Ann NY Acad Sci. 2001;928:141-156.

Schafer A, Chovanova Z, Muchova J, et al. Inhibarea activităţii COX-1 şi COX-2 de către plasma voluntarilor umani după ingestia extractului de scoarţă de pin maritim francez (Pycnogenol). Biomed Pharmaco- ther. 2006;60:5-9.

Blazso G, Gabor M, Rohdewald P. Activităţi antiinflamatorii ale extractelor care conţin procianidină din Pinus pinaster Ait. după aplicarea orală şi cutanată. Pharmazie. 1997;52:380-382.

Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, et al. Variaţii ale valorilor proteinei C reactive, radicalilor liberi plasmatici şi fibrinogenului la pacienţii cu osteoartrită trataţi cu Pycnogenol. Redox Rep. 2008;13:271-276.

Sharma SC, Sharma S, Gulati OP. Pycnogenolul inhibă eliberarea histaminei din mastocite. Phytother Res. 2003;17:66-69.

Chang WC, Hsu FL. Inhibarea agregării trombocitelor şi a metabolismului arahidonatului în trombocite de către procianidine. Prostagland Leukot Essenti acizi graşi. 1989;38: 181-188.

Meunier MT, Villie F, Jonadet M. Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei I de către compuşi flavanolici: studii in vitro şi in vivo. Planta Med. 1987;54:12-15.

Sivonova M, Waczulikova I, Kilanczyk E, et al. Efectul Pycnogenolului asupra fluidităţii membranei eritrocitelor. Gen Physiol Biophys. 2004;23:39-51.

Golanski J, Muchova J, Golanski R, et al. Intensifică picnogenolul eficacitatea acidului acetilsalicilic în inhibarea funcţiei trombocitelor? Experienţă in vitro. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2006;60:316-321.

Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P. Efectele vasculare dependente de endoteliu ale Pycnogenol. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;32:509-515.

Devaraj S, Vega-Lopez S, Kaul N, et al. Suplimentarea cu un extract de scoarţă de pin bogat în polifenoli creşte capacitatea antioxidantă a plasmei şi modifică profilul lipoproteinelor plasmatice. Lipidele. 2002;37: 931-934.

Wegrowski J, Robert AM, Moczar M. Efectul oligomerilor procianidolici asupra compoziţiei aortelor de iepure normale şi hipercolesterolemic. Biochem Pharmacol. 1984;33:3491-3497.

Huynh HT, Teel RW. Inducerea selectivă a apoptozei în celulele canceroase mamare umane (MCF-7) de către picnogenol. Anticancer Res. 2000;20:2417-2420.

Huang WW, Yang JS, Lin CF şi colab. Pycnogenolul induce diferenţierea şi apoptoza în celulele HL-60 de leucemie promieloidă umană. Leuk Res. 2005;29: 685-692.

Huynh HT, Teel RW. Efectele picnogenolului asupra metabolismului microzomal al nitrozaminei specifice tutunului NNK în funcţie de vârstă. Rac Lett.

1998;132:135-139.

Huynh HT, Teel RW. Efectele Pycnogenolului administrat intragastric asupra metabolismului NNK la şobolanii F344. Anticancer Res. 1999;19(3A):2095-2099.

Vigna GB, Costantini F, Aldini G şi colab. Efectul unui extract standardizat de seminţe de struguri asupra susceptibilităţii lipoproteinelor cu densitate scăzută la oxidare la fumătorii înrăiţi. Metabolism. 2003;52:1250-1257.

Ryan J, Croft K, Mori T, et al. O examinare a efectelor antioxidantului Pycnogenol asupra performanţei cognitive, a profilului lipidic seric, a biomarkerilor de stres endocrinologic şi oxidativ la o populaţie în vârstă. J Psihofarmacol. 2008;22:553-562.

Lau BH, Riesen SK, Truong KP şi colab. Pycnogenol ca adjuvant în managementul astmului copilăriei. J Astm. 2004;41:825-832.

Frankel EN, Kanner J, German JB, et al. Inhibarea oxidării lipoproteinei umane de joasă densitate de către substanţele fenolice din vinul roşu. Lancet. 1993;341:454-457.

Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC şi colab. Flavonoidele antioxidante alimentare şi riscul de boală coronariană: Studiul Zutphen Elderly. Lancet. 1993;342: 1007-1011.

Zibadi S, Rohdewald PJ, Park D şi colab. Reducerea factorilor de risc cardiovascular la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 prin suplimentarea cu Pycnogenol. Nutr Res. 2008;28:315-320.

Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Îmbunătăţirea parametrilor seminali cu Prelox: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. Phytother Res. 2009;23:297-302. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, et al. Ulcere venoase: îmbunătăţirea microcirculaţiei şi vindecare mai rapidă cu utilizarea locală a Pycnogenol. Angiologie. 2005;56:699-705.

Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Comparaţia dintre Pycnogenol şi Daflon în tratarea insuficienţei venoase cronice: un studiu prospectiv, controlat. Clin Appl Tromb Hemost. 2006 Apr;12(2):205-212.

Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, et al. Prevenirea trombozei venoase şi a tromboflebitei în zborurile pe distanţe lungi cu picnogenol. Clin Appl Tromb Hemost. 2004;10:373-377.

Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Prevenirea trombozei venoase în zborurile pe distanţe lungi cu Flite Tabs: studiul randomizat, controlat LONFLIT-FLITE. Angiologie. 2003;54:531-539. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Îmbunătăţirea semnelor şi simptomelor insuficienţei venoase cronice şi microangiopatiei cu Pycnogenol: un studiu prospectiv, controlat. Fitomedicina. 2010;17:835-839.

Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Ameliorarea rapidă a semnelor/simptomelor în microangiopatia venoasă cronică cu picnogenol: un studiu prospectiv, controlat. Angiologie. 2006;57:569-576:erratum Angiology 2008;59:385.

Nuzum DS, Gebru TT, Kouzi SA. Pycnogenol pentru insuficienţa venoasă cronică. Am J Health Syst Pharm. 2011 septembrie 1;68(17):1589-1590:1599-1601. Corbe C, Boissin JP, Siou A. Vedere uşoară şi circulaţie corioretinală: studiu al efectului oligomerilor procianidolici Endotelon. J Fr Ophtalmol. 1988;11: 453-460: [franceză].

Boissin JP, Corbe C, Siou A. Circulaţia corioretinală şi orbirea: utilizarea oligomerilor de procianidol. Bull Soc Ophtalmol Fr. 1988;88:173-174:177-179.

Spadea L, Balestrazzi E. Tratamentul retinopatiilor vasculare cu Pycnogenol. Phytother Res. 2001;15:219-223.

Pygeum africanum (migdale amare)

Michael T. Murray, ND

Pygeum africanum (familia: Rosaceae)

Sinonim: Prunus africanum

Denumiri comune: migdale amare, lemn împuţit roşu

P DESCRIERE GENERALĂ

Pygeum africanum este un copac veşnic verde originar din Africa, care poate creşte până la o înălţime de 120 până la 150 de picioare. Are ramuri pendule cu frunze groase, alungite, asemănătoare pielii, de culoarea mată şi flori albe crem. Fructul (drupa) seamănă cu o cireşă când este copt. Scoarţa trunchiului de culoare maro închis până la gri este partea folosită în scopuri medicinale.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Principalele componente active ale scoarţei sunt următoarele:

Triterpene pentaciclice liposolubile

Triterpenele sterolice

Acizi graşi

Esteri ai acidului ferulic (Figura 118-1)

Componentele triterpenice pentaciclice sunt acidul ursolic (Figura 118-2), acidul oleanolic, acidul crataegolic şi derivaţii acestora. Fracţia sterolică este compusă în principal din ['-sitosterol şi |-sitosteron (Figura 118-3). Acizii graşi variază de la C12 la C24, iar esterii importanţi ai acidului ferulic sunt cei legaţi de n-tetracosanol şi n-docosanol.1'4

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Scoarţa sub formă de pulbere de P africanum a fost folosită de nativii din Africa tropicală ca tratament pentru tulburările urinare. Se dădea adesea cu ulei de palmier sau lapte. Din aproximativ 1970, scoarţa a fost colectată în întregime în sălbăticie, principalii exportatori fiind Camerun, Madagascar, Guineea Ecuatorială şi Kenya. Două companii, Groupe Fournier din Franţa şi Indena din Italia, produc 86% din extractul de scoarţă din lume, atât pentru produsele proprii, cât şi pentru piaţa liberă. Exporturile mondiale de scoarţă uscată în 2000 au fost estimate la 1350 până la 1525 de tone metrice pe an, în scădere faţă de vârful său de 3225 de tone în 1997. Extractele de scoarţă (6370 până la 7225 kg/an) valorează aproximativ 4,36 milioane USD pe an. Cu toate acestea, colectarea sălbatică a scoarţei nu mai este durabilă. Din 1995, P africanum a fost declarată specie pe cale de dispariţie. Alternativele la colectarea sălbatică pentru a satisface cererea viitoare a pieţei includ practicile de conservare, plantaţiile de îmbogăţire şi producţia la scară mică şi mare. În prezent, specia se află la începutul unei tranziţii de la o specie exclusiv culesă în sălbăticie la cea a unui arbore medicinal cultivat.5

FARMACOLOGIE

Screeningul farmacologic al diferitelor extracte preparate cu solvenţi cu grade diferite de polaritate a indicat că cea mai mare activitate a fost găsită în extractele lipofile.1 Această constatare este interesantă în lumina administrării istorice a lui pygeum în medii lipofile (ulei de palmier sau lapte). Practic, toate cercetările farmacologice au prezentat un extract de pygeum standardizat pentru a conţine 14% triterpene, inclusiv I-sitosterol şi 0,5% n-docosanol. Acest extract a fost studiat pe larg atât în studiile experimentale pe animale, cât şi în studiile clinice cu oameni.

O

H

HC = CC OH

OH

FIGURA 118-1 Acid ferulic.

Organul ţintă principal pentru efectele pygeum la bărbaţi este prostata. Cele trei componente active majore ale pygeum par să exercite efecte diferite, dar complementare, în hiperplazia benignă de prostată (HBP). În plus, s-a demonstrat că pygeum sporeşte secreţiile prostatei şi ale glandelor bulbouretrale, atât din punct de vedere cantitativ, cât şi calitativ.

Esteri ai acidului ferulic

Esterii acidului ferulic acţionează în primul rând asupra sistemului endocrin. Studiile la animale au arătat că docosanolul a redus nivelurile de hormon luteinizant şi testosteron în timp ce creşte secreţia de steroizi suprarenalieni atât a androgenilor suprarenali, cât şi a corticosteroizilor.6,7 Docosanolul scade semnificativ, de asemenea, nivelurile serice de prolactină. Această reducere a prolactinei este destul de semnificativă, deoarece prolactina

creşte atât absorbţia de testosteron, cât şi sinteza dihidrotestosteronului în cadrul prostatei. Acumularea de testosteron în prostată şi conversia sa ulterioară în dihidrotestosteronul mai puternic este considerată a fi factorul major care contribuie la hiperplazia celulelor prostatice observată în BPH.8 Deşi urme de docosanol sunt prezente în pygeum, esterificarea cu acid ferulic are ca rezultat o biodisponibilitate şi activitate mai mare.2,4,9.

Esterii acidului ferulic şi fracţiunea sterolică a pygeum exercită acţiune de scădere a colesterolului la nivel sistemic, precum şi la nivelul prostatei.9 S-a demonstrat că produsele de descompunere a colesterolului se acumulează în ţesutul de prostată afectat fie de HBP, fie de cancer.8 Aceşti metaboliţi ai colesterolului iniţiază degenerarea celulelor prostatice, care pot promova mărirea prostatei. S-a demonstrat că medicamentele care scad nivelul colesterolului au o influenţă favorabilă asupra HBP, prevenind acumularea de colesterol în celulele prostatice şi limitând formarea ulterioară a metaboliţilor colesterolului dăunători. Scăderea conţinutului de colesterol intraprostatic este un aspect important al farmacologiei pygeum.

Fracţia sterolică este, de asemenea, înzestrată cu acţiune competitivă împotriva acumulării de testosteron în prostată. În plus, s-a demonstrat că sterolii de pygeum reduc inflamaţia prin prevenirea formării intraprostatice a prostaglandinelor inflamatorii.9,10

Alte componente

Alte componente ale pygeum sunt de asemenea importante. De exemplu, triterpenele pentaciclice prezintă efecte antiinflamatorii în epiteliul prostatic şi pot fi responsabile pentru stimularea celulelor secretoare ale prostatei, veziculelor seminale şi glandelor bulbouretrale. a extractului lipofil.

P APLICAŢII CLINICE

Tulburări de prostată

Acţiunile farmacologice ale extractului standardizat de pygeum susţin utilizarea acestuia în afecţiunile prostatei, în special HBP. Adăugarea unui sprijin suplimentar sunt rezultatele a numeroase studii clinice pe mai mult de 600 de pacienţi.12-34 Aceste studii au demonstrat în mod constant că pygeum reduce în mod eficient simptomele şi semnele clinice ale HBP, în special în cazurile incipiente. Cu toate acestea, trebuie subliniat că ameliorarea este în mare măsură simptomatică, deoarece reducerile de dimensiune a prostatei şi a conţinutului de urină reziduală a vezicii urinare sunt modeste. Rezultatele studiilor clinice pe pygeum sunt prezentate în Tabelul 118-1. Urmează o discuţie asupra unora dintre cele mai importante aspecte ale acestor studii.

Una dintre descoperirile majore în evaluarea eficacităţii pygeum-ului în BPH a fost rata mare de răspuns la placebo. Acest lucru a fost bine demonstrat într-unul dintre studiile dublu-orb mai mari.30 Ca şi în alte studii dublu-orb, extractul de pygeum sa dovedit a fi statistic superior placebo în reducerea simptomelor majore ale HBP (frecvenţa nocturnă, dificultatea de a începe micţiunea şi golirea incompletă a vezicii urinare). Cu toate acestea, a

existat un procent mare de răspunsuri la placebo (Tabelul 118-2). Se pare că simpla luare a unei capsule oferă o uşurare multor suferinzi.

Un alt studiu a evidenţiat importanţa studiilor dublu-orb care au prezentat atât constatări obiective, cât şi subiective. În studiu, atât pacienţii, cât şi medicii au evaluat placebo şi extractul de pygeum ca fiind eficiente în ameliorarea simptomelor subiective, care au fost frecvenţa în timpul zilei, nicturie, flux slab, după dribling, ezitare şi întrerupere a fluxului.29 Cu toate acestea, variabilele urodinamice (flux, frecvenţă şi histograma) au demonstrat în mod clar superioritatea suprabopygeum.

Unul dintre deficienţele unora dintre cercetările clinice privind pigeul în HBP a fost lipsa, în multe dintre studii, a unor măsuri obiective, cum ar fi debitul de urină (mililitri pe secundă), conţinutul rezidual de urină şi dimensiunea prostatei. Studiile care au folosit măsurători obiective au arătat unele rezultate bune. De exemplu, într-un studiu deschis, 30 de pacienţi cu HBP cărora li s-au administrat 100 mg/zi de extract de pygeum timp de 75 de zile au demonstrat îmbunătăţiri semnificative

TABELUL 118-2 Pacienţi care prezintă răspuns la placebo şi Pygeum

Date de la referinţele 12-22 şi 24-34.

în parametri obiectivi: debitul maxim de urină a crescut de la 5,43 la 8,20 mL/s, iar volumul rezidual de urină a scăzut de la 76 la 33 mL.23

Pygeum poate apărea ca un protector semnificativ împotriva cancerului de prostată (PCa), deoarece extractul de pygeum şi componentele sale (de exemplu, acidul atraric şi AThutilbenzen-sulfonamida) inhibă transactivarea mediată de receptorul androgenului uman (AR) activat de ligand. Inhibarea AR umană prin terapia de ablaţie cu androgeni şi antiandrogeni sintetici este scopul principal în tratamentul PCa. Atât studiile in vitro, cât şi in vivo au arătat că componentele pygeum au inhibat transportul nuclear al AR şi expresia antigenului prostatic specific endogen şi au reprimat eficient creşterea atât a celulelor de cancer de prostată androgeni-dependente, cât şi a unor tipuri de androgeni independente. AR, dar AR legat de antagonist este încă translocat în nucleu unde recrutează presori de bază pentru a-şi bloca activitatea transcripţională. Componentele Pygeum acţionează puţin diferit, prin faptul că se leagă selectiv de AR şi inhibă translocarea către nucleu şi, în consecinţă, funcţionează ca un factor de transcripţie activat de androgeni. Această diferenţă de mecanism poate depăşi o deficienţă majoră cu terapia antihormonală în PCa. De obicei, tratamentul antihormon este eficient doar pentru o perioadă limitată de aproximativ 16 până la 24 de luni, după care PCa devine independentă de androgeni. Diferite mecanisme par să fie implicate în acest proces, dar mutaţiile AR în timpul progresiei PCa transformă antiandrogenii utilizaţi terapeutic în agonişti AR. În consecinţă, acele terapii devin inutile şi chiar contraproductive, deoarece pot promova progresia PCa.

Infertilitate masculină şi impotenţă

Pygeum poate fi eficient în îmbunătăţirea fertilităţii atunci când secreţia prostatică diminuată joacă un rol semnificativ în această problemă. S-a demonstrat că Pygeum creşte secreţiile prostatice şi îmbunătăţeşte compoziţia lichidului seminal.39-41 Mai exact, administrarea de pygeum la bărbaţii cu secreţie prostatică scăzută a dus la niveluri mai mari de lichid seminal total plus creşteri ale fosfatazei alcaline şi ale proteinelor. Pygeum pare a fi cel mai eficient în cazurile în care nivelul activităţii fosfatazei alcaline este redus (adică, mai puţin de 400 UI/cm), şi nu există dovezi de inflamaţie sau infecţie (adică, absenţa globulelor albe şi a imunoglobulinei A [IgA]). Lipsa IgA în spermă este un bun predictor al succesului clinic. Într-un studiu, pacienţii fără IgA în material seminal au demonstrat o creştere a fosfatazei alcaline de la 265 la 485 UI/cm3.39 În schimb, subiecţii al căror material seminal conţinea IgA au prezentat doar o creştere modestă, de la 213 la 281 UI/cm3.

Extractul de Pygeum a arătat, de asemenea, capacitatea de a îmbunătăţi capacitatea de a obţine o erecţie la pacienţii cu HBP sau prostatită, aşa cum a fost determinată de tumescenţa peniană nocturnă într-un studiu clinic dublu-orb.42 HBP şi prostatita sunt adesea asociate cu disfuncţia erectilă şi alte tulburări sexuale. Probabil, prin îmbunătăţirea stării de bază, pygeum poate îmbunătăţi funcţia sexuală.

Pygeum versus Serenoa

Extractul liposterolic standardizat de Serenoa repens este un alt tratament botanic popular pentru HBP (vezi capitolul 122). Într-un studiu dublu-orb care a comparat extractul de pygeum cu extract de serenoa, extractul de serenoa a produs o reducere mai mare a simptomelor şi a fost mai bine tolerat.43 În plus, îmbunătăţirea parametrilor obiectivi, în special debitul de urină şi conţinutul rezidual de urină, a fost mai bună în studiile clinice cu serenoa. Cu toate acestea, pot exista circumstanţe în care pygeum este mai eficient decât serenoa. De exemplu, nu s-a demonstrat că serenoa are efectele asupra secreţiei prostatei pe care le are pygeum, iar efectele anticancer ale pygeum pot fi mai semnificative. Deşi cele două extracte au mecanisme de acţiuni oarecum suprapuse, ele pot fi utilizate în combinaţie.

P DOZARE

Doza de extract lipofil de P africanum standardizat pentru a conţine 14% triterpene inclusiv Ş-sitosterol şi 0,5% n-docosanol este de 100 până la 200 mg/zi. De obicei, doza a fost împărţită pentru administrare de două ori pe zi; cu toate acestea, rezultatele au fost similare într-un studiu dublu-orb cu 100 mg administrate o dată pe zi şi 50 mg de două ori pe zi, indicând faptul că administrarea de pygeum o dată pe zi este echivalentă cu utilizarea dozelor divizate.44 Planta brută nu este utilizată.

p TOXICOLOGIE

Testele de toxicitate acută şi pe termen lung la şobolan şi şoarece au arătat că extractul standardizat de scoarţă de P. africanum este netoxic. Creşterea dozei de la 1 la 6 g/kg la şoarece şi de la 1 la 8 g/kg la şobolan nu a provocat decese în decurs de 48 de ore. În

studiile de toxicitate pe termen lung, administrarea animalelor de la 60 la 600 mg/kg timp de 11 luni nu a produs niciun efect negativ.

Extractul de Pygeum nu a demonstrat nicio toxicitate semnificativă în studiile clinice umane. Cel mai frecvent efect secundar este iritaţia gastrointestinală, care are ca rezultat simptome variind de la greaţă la dureri severe de stomac; cu toate acestea, prezenţa acestor reacţii adverse duce rareori la întreruperea terapiei.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Nu există interacţiuni medicamentoase documentate pentru P. africanum.

REFERINȚE

Hinman F. Hiperplazia benignă de prostată. New York: Springer-Verlag; 1983.

Bombardelli E. Metode, compoziţie şi compuşi pentru tratamentul adenomului de prostată. EP Appl 8330491.3. 10 iunie 1985.

Marcoli M. Activitatea antiinflamatoare şi antiedemigenă a extractului de Pygeum africanum la şobolan. Noi tendinţe Androl Sci. 1985;1:89-93.

Latalski M. Ultrastructura epiteliului glandelor bulbouretrale după administrarea preparatului Tadenan. Folia Morphol. 1979;1:193-201.

Guillemin P. Studii clinice ale V1326, sau Tadenan, în adenom de prostată. Med Prat. 1970;386:75-76.

Lange J, Muret P. Studiul clinic al V1326 în boala prostatică. Med. 1970;11:2807-2811.

Wemeau L, Delmay J, Blankaert J. Tadenan în adenomul de prostată. Vie Medicale. 1970; ianuarie: 585-588.

Viollet G. Experimentarea clinică a unui nou medicament din adenom de prostată. Vie Medicale. 1970; iunie: 3457-3458.

Lhez A, Leguevague G. Studii clinice ale unui nou complex lipido-sterolic de origine vegetală în tratamentul adenomului de prostată. Vie Medicale. 1970; Dec: 5399-5404.

Thomas JP, Rouffilange F. Acţiunea Tadenanului în adenomul de prostată. Rev Int Serv. 1970;43:43-45: [franceză].

Huet JA. Boala de prostată la bătrâneţe. Intern med. 1970;5:405-408.

Rometti A. Tratamentul medical al adenomului de prostată. Prov Med. 1970;38:49-51.

Gallizia F, Gallizia G. Tratamentul medical al hipertrofiei benigne de prostată cu un nou principiu fitoterapeutic. Recent Med. 1972;9:461-468.

Durval A. Despre utilizarea unui nou medicament în terapia adenomului de prostată: Tadenan. Consideraţii clinice pentru 23 de cazuri. Minerva Urol. 1970;22:106-111: [italiană].

Pansadoro V, Benincasa A. Hipertrofie de prostată. Rezultate obţinute cu extract de Pygeum africanum. Minerva Med. 1972;11:119-144.

Zurita IE, Pecorini M, Cuzzoni G. Tratamentul hipertrofiei de prostată cu extract de Pygeum africanum. Rev Bras Med. 1984;41:364-366.

Maver A. Tratamentul medical al hipertrofiei fibroadenomatoase a prostatei cu o nouă substanţă vegetală. Minerva Med. 1972;63:2126-2136.

Bongi G. Tadenan în tratamentul adenomului de prostată: studiu anatomo-clinic. Minerva Urol. 1972;24:129-139.

Doremieux J, Masson JC, Bollack C. Hipertrofie prostatică, efecte clinice şi modificări histologice produse de un complex lipidic extras din Pygeum africanum. J Med Strasbourg. 1973;4: 253-257: [franceză].

Del Valio B. Utilizarea unui nou medicament în tratamentul prostatitei cronice. Minerva Urol. 1974;26:81-94.

Colpi G, Farina U. Studiul activităţii extractului cloroformic de scoarţă de Pygeum africanum în tratamentul sindromului obstructiv uretral cauzat de prostapatia necanceroasă. Urologie. 1976;43:441-448.

Donkervoort T, Sterling J, van Ness J,

et al. Un studiu clinic şi urodinamic al Tadenanului în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată. Eur Urol. 1977;8:218-225.

Dufour B, Choquenet C, Revol M, et al. Studiu controlat al efectelor extractului de Pygeum africanum asupra simptomelor funcţionale ale adenomului de prostată. Ann Urol. 1984;18:193-195.

Legramandi C, Ricci-Barbini V, Fonte A. Importanţa Pygeum africanum în tratamentul prostatitei cronice fără bacterii. Gazz Med Ital. 1984;143:73-76: [italiană].

Ranno S, Minaldi G, Viscusi G, et al. Eficacitate si tolerabilitate in tratamentul adenomului de prostata cu Tadenan 50. Progr Med. 1986;42:165-169.

Frasseto G, Bertoglio S, Mancuso S, et al. Studiul eficacităţii şi tolerabilităţii Tadenan 50 la pacienţii cu hipertrofie de prostată. Progr Med. 1986;42:49-52.

Bassi P, Artibani W, De Luca V, et al. Extract standardizat de Pygeum africanum în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată: studiu clinic controlat vs. placebo. Minerva Urol. 1987;39:45-50.

Shenouda NS, Sakla MS, Newton LG şi colab. Phytosterol Pygeum africanum reglează cancerul de prostată in vitro şi in vivo. Endocrin. 2007;31:72-81.

Papaioannou M, Schleich S, Prade I, et al. Compusul natural acid atraric este un antagonist al receptorului uman de androgeni, inhibă invazivitatea celulară şi creşterea celulelor canceroase de prostată. J Cell Mol Med. 2009;13:2210-2223.

Papaioannou M, Schleich S, Roell D, et al. NBBS izolat din scoarţa de Pygeum africanum prezintă activitate antagonistă a androgenilor, inhibă translocarea nucleară AR şi creşterea celulelor canceroase de prostată. Investeşte noi medicamente. 2010;28:729-743.

Quiles MT, Arbos MA, Fraga A, et al. Efectele antiproliferative şi apoptotice ale agentului vegetal Pygeum africanum asupra celulelor stromale de prostată cultivate de la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată (HBP). Prostata. 2010;70:1044-1053.

Lucchetta G, Weill A, Becker N şi colab. Reactivarea secreţiei din glanda prostatică în cazurile de fertilitate redusă: studiu biologic al modificărilor lichidului seminal. Urol Int. 1984;39:222-224.

Menchini-Fabris GF, Giorgi P, Andreini F, et al. Noi perspective asupra utilizării Pygeum africanum în patologia prostato-vezicii urinare. Arch Int Urol Nefrol Androl. 1988;60:313-322.

Clavert A, Cranz C, Riffaud JP, et al. Efectele unui extract din scoarţa de Pygeum africanum (V.1326) asupra secreţiilor prostatice la şobolan şi om. Ann Urol.

1986;20:341-343.

Carani C, Salvioli C, Scuteri A, et al. Evaluarea urologică şi sexuală a tratamentului bolii benigne de prostată folosind Pygeum africanum în doze mari. Arch Ital Urol Nefrol Androl.

1991;63:341-345.

Duvia R, Radice GP, Galdini R. Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy. Med Praxis. 1983;4:143-148.

Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparaţia formelor de dozare de o dată şi de două ori pe zi de extract de Pygeum africanum la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată: un studiu randomizat, dublu-orb, cu extensie deschisă pe termen lung. Urologie. 1999;54:473-478.

Ruscus aculeatus (Mătura de măcelar)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) şi Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Ruscus aculeatus (familia: Liliaceae)

Denumiri uzuale: mătură de măcelar, mătură de cutie, ilucă de genunchi, sfântă de genunchi, mătură de genunchi, mirt evreiesc, mătură dulce, pettigree, Maeusedornwurzelstock (germană)

P DESCRIERE GENERALĂ

Ruscus aculeatus (mătura de măcelar) este un arbust veşnic verde originar din Europa şi Africa mediteraneeană.1 Are frunze rigide care se termină într-o singură coloană ascuţită. Boabele sale rămân ataşate de plantă pe timpul iernii. Rădăcina, partea folosită medicinal, este groasă, de obicei de 2 până la 4 inci lungime, cu multe rădăcini lemnoase crescând pe suprafaţa sa inferioară.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Ingredientele active primare ale măturii de măcelar sunt saponinele steroidice ruscogenina şi neoruscogenina (până la 6%). Planta conţine, de asemenea, alte sapogenine şi saponine steroidiene (cum ar fi ruscina şi ruscozida), acizi graşi, steroli, flavonoide, cumarine, sparteină, tiramină şi acid glicolic1-5 (vezi Figura 119-1).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

În Grecia antică, mătura de măcelar era folosită ca laxativ şi pentru a trata pietrele la rinichi.6 În Europa, un decoct de vin din rădăcină era folosit ca diuretic pentru a trata obstrucţiile urinare, pietrele la rinichi şi pietrişul. De asemenea, a fost folosit pentru reglarea menstruaţiei, ameliorarea icterului şi tratarea durerilor de cap. În America de Sud, rădăcina prăjită a fost transformată într-o băutură pentru tumorile de prostată.7

FARMACOLOGIE

Efect anticancer

Saponinele de mătură de măcelar au un efect citostatic asupra celulelor leucemiei HL-60 in vitro.8

Efect antielastaza

Ruscinogenii izolaţi din mătura de măcelar au un efect antielastazic remarcabil in vitro.9

Efect antihipoxic

Activarea celulelor endoteliale indusă de hipoxie poate fi o cauză a bolii venoase. Un extract brevetat de mătură de măcelar cunoscut sub numele de Cyclo 3 Fort a protejat în funcție de doză celulele endoteliale umane de hipoxia indusă in vitro.9

Efect antiinflamator

Extractul de mătură de măcelar şi saponinele sale steroidiene izolate au fost antiinflamatoare la mai multe modele animale.10 Injectat intravenos, inhibă efectele de creştere a permeabilităţii bradikininei, leucotrienei B4 şi histaminei în preparatele pentru pungi pentru obraz de hamster.11

Efect antimicrobian

Mătura de măcelar a arătat o activitate foarte scăzută împotriva Candida albicans.12

Efect fibrinolitic

Tromboza în insuficienţa venoasă cronică (CVI) este asociată cu niveluri reduse de activator tisular al plasminogenului în vene varicoase. Într-un mic studiu, 20 de pacienţi programaţi pentru o intervenţie chirurgicală de stripare a venelor au luat mătură de măcelar (150 mg) şi metil hesperidin calconă (150 mg) sau placebo de trei ori pe zi timp de 14 zile înainte de operaţie13.

Efectul fluxului limfatic

Doza de mătură a măcelarului a sporit în mod dependent durata şi intensitatea fluxului vaselor limfatice la câini.14 Acest efect nu s-a schimbat atunci când a fost injectat nifedipină, antagonistul canalului de calciu, indicând faptul că efectul limfatic al măturii de măcelar nu implică deschiderea canalelor de calciu, ci pare să acţioneze direct asupra limfaticelor periferice.

Efect vasoconstrictiv

Administrarea topică a extractului de mătură de mătură într-un preparat de obraz de hamster a inhibat dependent de doză creşterile induse de histamină ale permeabilităţii.15 Cercetările au sugerat că efectul vasoconstrictiv al măturii de măcelar este mediat de receptorii de calciu şi a-1 adrenergici. Căldura creşte, iar frigul scade, capacitatea măturii de măcelar de a creşte eliberarea de norepinefrină din adrenoreceptori.15

P APLICAŢII CLINICE

Există puţine studii clinice privind efectul numai măturii de măcelar. În schimb, cele mai multe dintre studiile clinice au investigat o formulă de combinaţie proprie cunoscută sub numele de Cyclo 3 Fort de Pierre Fabre Medicament din Paris, Franţa, sau Phlebodril de

Pierre Fabre Pharma GmbH din Freiburg, Germania. Aceste formule combină mătura de măcelar cu trimetilhesperidină calconă (un precursor de flavonoid) şi acid ascorbic. Mătura de măcelar are acţiune independentă de ceilalţi compuşi din formulă, iar unele studii au indicat că mătura de măcelar folosită singură poate avea un efect mai puternic. Cu toate acestea, alte studii au indicat că combinaţia poate avea un efect sinergic. Toate discuţiile despre încercările măturii de măcelar din cele ce urmează includ, prin urmare, posibilitatea ca mătura de măcelar în sine să nu fi fost activă.

Mătura de măcelar este, de asemenea, asociată cu Melilotus spp. (trifoiul dulce) în unele preparate topice. Nu există studii care să indice dacă mătura de măcelar singură ar obţine aceleaşi rezultate.

Insuficienţă venoasă cronică

Mătura de măcelar este cel mai frecvent folosită pentru a atenua simptomele CVI, inclusiv edem de gleznă, mâncărime, tensiune şi crampe ale picioarelor. Atât studiile pe animale, cât şi cele clinice susţin eficacitatea acesteia în CVI, iar Comisia E germană a aprobat mătura de măcelar ca tratament adjuvant pentru această afecţiune.1 O meta-analiză a evaluat 20 de studii dublu-orb, controlate cu placebo şi 5 studii randomizate împotriva unui medicament comparator, împreună cu 6 studii cu un singur braţ fără placebo. Revizuirea a inclus informaţii despre 10.246 de subiecţi. Deşi calitatea datelor a variat, Cyclo 3 Fort a redus semnificativ simptomele CVI în comparaţie cu placebo.15a

Nouă dintre aceste studii sunt rezumate în Tabelul 119-1.16-24 Toate, cu excepţia a două, au fost studii randomizate dublu-orb. Într-un studiu multicentric de amploare, 81,6% dintre medicii curători au evaluat eficacitatea acestuia ca fiind excelentă, iar medicii rămaşi au evaluat-o ca fiind bună.20 Mătura de măcelar acţionează cel mai puternic atunci când circulaţia este afectată, dar unii cercetători avertizează că este mai puţin eficient atunci când boala a compromis activitatea receptorului peretelui venos.18

Edem şi varice

Mătura de măcelar arată promiţătoare ca tratament pentru o mare varietate de edem şi tulburări circulatorii ale sistemului venos. Rezultatele acestor studii clinice sunt rezumate în Tabelul 119-2.25-34 Aceste studii au fost, de asemenea, pe extracte combinate cu mătură de măcelar ca componentă majoră. Multe dintre studii sunt mici, iar unele sunt prost concepute, dar imaginea de ansamblu susţine capacitatea măturii de măcelar de a reduce umflarea şi disconfortul asociate cu edemul primar şi secundar. Are efecte pozitive asupra insuficienţei venoase legate de sarcină, varicozităţi, limfedemul, simptome de umflare a gleznelor şi sensibilitate a sânilor în sindromul premenstrual (PMS), edem secundar terapiei cu antagonişti ai canalelor de calciu a hipertensiunii şi umflarea secundară leziunii ţesuturilor moi.

Hemoroizi

Comisia E germană a aprobat mătura de măcelar ca tratament pentru hemoroizi.1 Într-un studiu multicentric deschis pe 124 de pacienţi cu hemoroizi, 69% dintre pacienţi şi 75% dintre medicii curători au evaluat extractul combinat de mătură de măcelar Cyclo 3 Fort ca având o eficacitate bună sau excelentă ca fiind o eficacitate bună sau excelentă, 35 şi 9% dintre medici. tolerat. S-au observat efecte pozitive semnificative după 7 zile de tratament. Deşi studiile controlate sunt justificate, mătura de măcelar poate fi un tratament util pentru pacienţii cu hemoroizi.

Retinopatie diabetică

Retinopatia diabetică poate provoca brusc deteriorarea severă a vederii şi se estimează că incidenţa retinopatiei poate fi de până la 80% la pacienţii cu diabet zaharat de lungă durată, slab controlat. Într-un studiu pe 60 de pacienţi cu diabet zaharat non-insulino-dependent, mătura de măcelar s-a comparat favorabil cu troxerutina.34 Mătura de măcelar a produs o regresie de 23% a modificărilor negative ale fundului ochiului, fără semn de progresie. Troxerutina a produs o regresie ceva mai mare (27,8%), dar a avut şi o rată de progresie mai mare (5,8%). Mătura de măcelar a scăzut, de asemenea, nivelurile de glucoză şi colesterol din sânge şi a crescut semnificativ lipoproteinele cu densitate mare în acest studiu preliminar.

TABEL 119-1 Studii privind mătura de măcelar în insuficienţa vasculară cronică (CVI)

Sindromul premenstrual

Mătura de măcelar a redus semnificativ simptomele sensibilităţii sânilor la femeile cu SPM diagnosticat într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb pe 40 de femei cu SPM, cu o durată medie de 67 de luni.32 Nu a fost precizată cantitatea de mătură de măcelar administrată timp de 90 de zile. Optzeci la sută dintre femeile din grupul activ au raportat o rezoluţie completă a simptomelor mastalgiei PMS

TABELUL 119-2 Studii clinice asupra măturii de măcelar în edeme şi varice

REFERINȚE

Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds. Medicina pe bază de plante: monografii ale Comisiei E extinse. Newton, MA: Comunicaţii de Medicină Integrativă; 2000:40.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. a 2-a ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002:130-131.

Fetrow CW, Avila JR. Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA: Springhouse Corp; 1999.

Rauwald HW, Grunwidl J. Extract de Ruscus aculeatus: dovada clară a absorbţiei glicozidelor de spirostanol în plasma umană după administrare orală. Planta Med. 1991;57:A75-A76.

Dunouau C, Belle R, Oulad-Ali A, et al. Triterpene şi steroli din Ruscus aculeatus. Planta Med. 1996;62:189-190.

Potterton D. Culpeper's Color Herbal. New York: Sterling Publishing; 1983:35.

Hartwell JL. Plante folosite împotriva cancerului. Lawrence, MA: Quarterman Publications; 1982:340.

Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, et al. Noi constituenţi steroizi ai părţilor subterane ale Ruscus aculeatus şi activitatea lor citostatică asupra celulelor HL-60. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998;46:298-303.

Baurain R, Dom G, Trouet A. Efectul de protecţie al Cyclo 3 Fort şi constituenţii săi pentru celulele endoteliale umane sub hipoxie. Clin Hemorheol. 1994;14:S15.

Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, et al. Saponine steroidice din părţile subterane ale Ruscus aculeatus şi activitatea lor citostatică asupra celulelor HL-60. Fitochimie. 1998;48:485-493.

Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Efectul inhibitor al extractului de Ruscus şi al flavonoidului hesperidină metilcalconă asupra permeabilităţii microvasculare crescute indusă de diverşi agenţi în punga obrajului de hamster. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22:225-230.

Ali-Shtayeh MS, Yaghmour RM, Faidi YR, et al. Activitatea antimicrobiană a 20 de plante utilizate în medicina populară în zona palestiniană. J Etnofarmacol. 1998;60:265-271.

Facino RM, Carini M, Stefani R, et al. Activităţile antielastazice şi antihialuronidază ale saponinelor şi sapogeninelor din Hedera helix, Aesculus hippocastanum şi Ruscus aculeatus: factori care contribuie la eficacitatea lor în tratamentul insuficienţei venoase. Arch Pharm. 1995;328: 720-724.

Pouget G, Ducros L, Marcelon G. Efectul extractului de Ruscus asupra presiunii şi fluxului vaselor limfatice periferice. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libby Eurotext; 1991:89-95.

Bouskela E, Cyrino FZ, Marcelon G. Efectele extractului de Ruscus asupra diametrului intern al arteriolelor şi venulelor microcirculaţiei pungii obrazului de hamster.

J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22: 221-224.

15a.Boyle P, Diehm C, Robertson C. Metaanaliza studiilor clinice ale Cyclo 3 Fort în tratamentul insuficienţei venoase cronice. Int Angiol. 2003;22:250-262.

Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. Utilizarea extractului de Ruscus aculeatus în boala venoasă a membrelor inferioare. Drugs Exp Clin Res. 1988;14:277-283.

Rudofsky G. Eficacitatea extractului de Ruscus în edemul venolimfatic utilizând volumetria piciorului. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:121-130.

Haas S, Lill G, Stiller A, et al. Influenţa extractului de Ruscus şi a calconei de metilhesperidină asupra activităţii fibrinolitice a peretelui venei. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991: 157-162.

Kiesewetter H, Scheffler P, Jung F şi colab. Efectul extractului de Ruscus în stadiul I, II şi III de insuficienţă venoasă cronică. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:163-169.

Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. Un studiu multicentric, deschis, randomizat, care compară eficacitatea şi siguranţa Cyclo 3 Fort faţă de hidroxietil rutozide în insuficienţa limfatică venoasă cronică. Angiologie. 2000;51:535-544.

Le Devehat C, Khodabandehlou T, Dougny M. Efectele tratamentului Cyclo 3 Fort asupra tulburărilor hemoreologice în timpul unei staze venoase provocate la pacienţii cu insuficienţă venoasă cronică. Clin Hemorh. 1994;14(supliment 1):S53-S63.

Seydewitz V, Berg D, Welbers P, et al. Investigaţii biochimice asupra acţiunii extractului de Ruscus şi trimethylhesperidinchalcon (TMHC). În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991: 151-156.

Guex JJ, Enrique Vega DME, Avril L, et al. Evaluarea calităţii vieţii la pacienţii mexicani care suferă de tulburare venoasă cronică - impactul tratamentului oral cu Ruscus aculeatus-hesperadin-metil-chalcone-acid ascorbic - „studiu de calitate". Flebol. 2009;24:157-165.

Vanscheidt W, Jost V, Wolna P, et al. Eficacitatea şi siguranţa unui preparat de mătură de măcelar (extract de Ruscus aculeatus L.) în comparaţie cu placebo la pacienţii care suferă de insuficienţă venoasă cronică. Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 2002;52:243-250.

Berg D. Primele rezultate cu extract de Ruscus în tratamentul varicelor legate de sarcină. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:55-61.

Baudet JH, Collet D, Aubard Y, et al. Testul terapeutic al extractului de Ruscus la gravide: evaluarea toleranţei fetale aplicând metoda Doppler puls a cordonului. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:63-71.

Bohmer D. Acţiunea cremei cu extract de Ruscus în tratamentul leziunilor sportive acute. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:171-179.

Cluzan RV, Alliot F, Ghabboun S, et al. Tratamentul limfedemului secundar al membrului superior cu Cyclo 3 Fort. Limfologie. 1996;29:29-35.

Jimenez Cossio JA, Magallon Ortin PJ, Capilla Montes MT, et al. Efectul terapeutic al extractului de Ruscus în limfedemele extremităţilor. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:111-119.

Jager K, Eichlisberger R, Jeanneret CH,

et al. Efectele farmacodinamice ale extractului de Ruscus (Cyclo 3 Fort) asupra venelor superficiale şi profunde la pacienţii cu vene varicoase primare evaluarea prin ecografie duplex. Clin Drug Invest. 1999;17:265-273.

Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U. Kontrollierte studie zur oralen venen- nisierung der primaeren varikosis mit Ruscus aculeatus und trimethylhesper- dinechalckon. Z Hautkr. 1987;62:28-38.

Lagrue G, Behar A, Chaabane A, et al.

Edemul indus de antagoniştii de calciu: efectele extractului de Ruscus asupra parametrilor clinici şi biologici. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:105-109.

Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, et al. Concepte hemoreologice în insuficienţa venoasă şi implicaţii pentru tratamentul cu extract de Ruscus. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:225-236.

Monteil-Seurin J, Ladure PH. Eficacitatea extractului de Ruscus în tratamentul sindromului premenstrual. În: Vanhoutte PM, ed. Circulaţie de retur şi norepinefrină. Paris: John Libbey Eurotext; 1991:43-53.

Bennani A, Biadillah MC, Cherkaoui A, et al. Atacul acut de hemoroizi: Eficacitatea Cyclo 3 Fort pe baza rezultatelor în 124 de cazuri raportate de specialişti. Flebologie. 1999;52:89-93: [franceză].

Archimowicz-Cyrylowska B, Adamek B, Drozdzik M, et al. Efectul clinic al plantei de hrişcă, al extractului de Ruscus şi al troxerutinei asupra retinopatiei şi lipidelor la pacienţii diabetici. Phytother Res. 1996; 10:659-662.

Dharancy S, Dapvril V, Dupont-Evrard F, et al. Colita limfocitară indusă de Cyclo 3 Fort asociată cu atrofia viloasă ileală. Gastroenterol Clin Biol. 2000;24: 134-135: [franceză].

Mennecier D, Thiolet C, Bredin C, et al. Colita limfocitara dupa ingestia extractului de flavonoid de Rustacea. Presse Med. 2001;30:1063.

Rubanyi G, Marcelon G, Vanhoutte PM. Efectul temperaturii asupra sensibilităţii venelor cutanate la extractul de Ruscus aculeatus. Gen Pharmacol. 1984;15:431-434.

SAMe (S-adenosilmetionină)

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

S-adenosilmetionina (SAMe) este un agent fiziologic important format în organism prin combinarea aminoacidului esenţial metionină cu adenozil trifosfat (ATP) (Figura 120-1). SAMe a fost descoperit în Italia în 1952. Nu este surprinzător, majoritatea cercetărilor privind SAMe au fost efectuate în ţara în care a fost descoperit.

Deoarece SAMe este fabricat din metionină, s-ar crede că sursele alimentare de metionină ar oferi aceleaşi beneficii ca şi SAMe. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că dozele mari de metionină cresc nivelurile de SAMe şi nici nu oferă aceeaşi activitate farmacologică ca SAMe. Dozele mari de metionină sunt asociate cu un anumit grad de toxicitate.1

În mod normal, organismul produce tot ceea ce are nevoie din aminoacidul metionină. Cu toate acestea, o deficienţă de metionină, vitamina B|2 sau acid folic poate duce la scăderea sintezei SAMe. În plus, nivelurile tisulare ale SAMe sunt de obicei scăzute la vârstnici şi la pacienţii cu osteoartrită, depresie şi diferite afecţiuni hepatice.

FARMACOLOGIE

SAMe este implicat în peste 40 de reacţii biochimice din organism. Funcţionează îndeaproape cu acidul folic şi vitamina B]2 în reacţiile de „metilare”. Metilarea este procesul de adăugare a unei singure unităţi de carbon (o grupare metil) la o altă moleculă. SAMe este de multe ori mai eficient în transferul grupărilor metil decât alţi donatori de metil. Reacţiile de metilare sunt critice în fabricarea multor componente ale corpului, în special substanţele chimice ale creierului, precum şi în reacţiile de detoxifiere.

SAMe este, de asemenea, necesar în fabricarea tuturor compuşilor care conţin sulf din corpul uman, inclusiv glutation (discutat mai târziu) şi diferite componente de cartilaj care conţin sulf.

Efectele benefice ale suplimentării cu SAMe sunt de anvergură datorită rolului central al acestui agent în atât de multe procese metabolice.

Formulare disponibile

SAMe este disponibil comercial în Europa din 1975 şi în Statele Unite din 1999. Forma comercială a SAMe este o sare stabilizată produsă sub brevetele SUA nr. 3.954.726 (1976) şi nr. 4.057.686 (1977).

P INDICAŢII CLINICE

Cele cinci utilizări principale ale SAMe sunt pentru depresie, osteoartrita, fibromialgie, tulburări hepatice şi migrene.

Depresie

SAMe este necesar în fabricarea unor compuşi importanţi ai creierului, cum ar fi neurotransmiţătorii şi fosfolipidele precum fosfatidilcolina şi fosfatidilserina. Adăugarea de SAMe în dieta pacienţilor depresivi creşte nivelul de serotonină, dopamină şi fosfatidilserina şi îmbunătăţeşte legarea neurotransmiţătorilor de receptor

H—C—NH3+

eu 3

CH2

Ch2

I 2
h3c—S+

HO OH

FIGURA 120-1 S-adenosilmetionină (SAMe).

situs, rezultând o activitate crescută a serotoninei şi dopaminei şi o fluiditate mai bună a membranei celulelor creierului, ceea ce duce la o îmbunătăţire clinică semnificativă.2-4

Efectele antidepresive ale acidului folic (vezi capitolul 142) sunt uşoare în comparaţie cu efectele observate în studiile clinice cu SAMe. Pe baza rezultatelor unui număr de studii clinice, se pare că SAMe este poate cel mai eficient antidepresiv natural (deşi s-ar putea face un argument puternic pentru extractul de sunătoare standardizat pentru a conţine 0,3% hipericină).5-11.

Deşi cele mai multe dintre studiile timpurii au folosit SAMe injectabil, studiile ulterioare au folosit o doză orală de 400 mg de patru ori pe zi (1600 mg total) şi au demonstrat că SAMe este la fel de eficient administrat pe cale orală ca şi atunci când este administrat intravenos.4,10-15 Nu este surprinzător, deoarece nu există diferenţe semnificative în parametrii farmacocinetici administraţi sau administraţi pe cale orală. intravenos.16

Mai multe studii au comparat SAMe cu antidepresivele triciclice. Înainte de creşterea inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), triciclicele erau principalul tratament farmaceutic pentru depresie. O analiză din 2002 a concluzionat că „la doze de 200 până la

1600 mg/zi, SAMe este superioară placebo şi este la fel de eficient ca antidepresivele triciclice în ameliorarea depresiei, deşi unii indivizi pot necesita doze mai mari". în plus, şase din opt studii de comparaţie au arătat că SAMe a fost la fel de eficient ca şi antidepresivele triciclice. Aceste studii au arătat că SAMe este mai bine tolerat decât triciclicele şi are un debut mai rapid al acţiunii antidepresive.11

Într-un studiu care a comparat SAMe cu desipramină, pe lângă determinarea răspunsului clinic, nivelul sanguin al SAMe a fost determinat în ambele grupuri. La sfârşitul studiului de 4 săptămâni, 62% dintre pacienţii trataţi cu SAMe şi 50% dintre cei trataţi cu desipramină s-au îmbunătăţit semnificativ. Indiferent de tipul de tratament, pacienţii cu o scădere de 50% a scorurilor pe Scala Hamilton Depression au prezentat o creştere semnificativă a concentraţiei plasmatice de SAMe. Aceste rezultate sugerează că unul dintre modalităţile prin care agenţii antidepresivi triciclici îşi exercită efectele antidepresive este prin creşterea nivelului SAMe.17

În două studii separate, dublu-orb, SAMe a fost administrată oral (1600 mg pe zi) sau intramuscular (400 mg pe zi) şi a fost comparată cu 150 mg de imipramină administrată pe cale orală zilnic. În ambele studii, rezultatele tratamentului cu SAMe şi imipramină nu au diferit semnificativ pentru nicio măsură de eficacitate. Cu toate acestea, au fost observate semnificativ mai puţine evenimente adverse la pacienţii trataţi cu SAMe. Cercetătorii au concluzionat că eficacitatea antidepresivă a 1600 mg SAMe oral şi 400 mg SAMe intramuscular este comparabilă cu cea a 150 mg imipramină, dar că SAMe este semnificativ mai bine tolerat.18

Într-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, care a durat 6 săptămâni, 73 de pacienţi cu depresie care nu au răspuns la medicamentele ISRS în monoterapie au primit 800 mg de SAMe sau placebo de două ori pe zi împreună cu ISRS. placebo (17,6% faţă de 11,7%, respectiv). Aceste rezultate indică faptul că SAMe poate fi utilizat în siguranţă cu ISRS şi poate avea un efect sinergic.

Într-un studiu pe 20 de persoane HIV-seropozitive cu depresie, SAMe ca un singur medicament antidepresiv a arătat un efect semnificativ. A existat o reducere semnificativă a simptomatologiei depresive acute, atingând pragul de răspuns clinic definit de o reducere mai mare de 50% a scorurilor simptomelor. Cercetătorii au remarcat, de asemenea, că SAMe a avut un efect rapid încă de după numai 1 săptămână, cu scăderi progresive ale scorurilor simptomelor pe parcursul studiului.20

De asemenea, sa demonstrat că SAMe produce efecte semnificative în alte afecţiuni asociate cu depresia, cum ar fi în perioada postpartum şi în reabilitarea medicamentelor. Beneficiile lui SAMe în aceste condiţii se datorează probabil unei combinaţii a efectelor sale asupra chimiei creierului şi a funcţiei hepatice (discutate mai târziu). În studiul privind depresia postpartum, administrarea de SAMe (1600 mg/zi) a fost asociată cu scoruri semnificativ mai bune de dispoziţie în comparaţie cu placebo.21 Într-un alt studiu, SAMe (1200 mg/zi) s-a dovedit că reduce semnificativ suferinţa psihologică (în special anxietatea şi depresia) în detoxifierea şi reabilitarea consumatorilor de opiacee.

SAMe poate fi, de asemenea, util în gestionarea simptomatologiei schizofreniei. Într-un studiu dublu-orb, 18 pacienţi cu schizofrenie cronică au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie SAMe (800 mg) fie placebo timp de 8 săptămâni. Rezultatele au indicat o oarecare reducere a comportamentului agresiv şi o îmbunătăţire a calităţii vieţii după administrarea SAMe. Pacienţii de sex feminin au prezentat o îmbunătăţire a simptomelor depresive, în timp ce pacienţii de sex masculin nu au prezentat nicio schimbare în comparaţie cu placebo. Nivelurile de dopamină din sânge au crescut la femei, dar au scăzut la bărbaţii care au primit SAMe. Îmbunătăţirea clinică nu s-a corelat cu nivelurile serice de SAMe. Doi pacienţi cărora li sa administrat SAMe au prezentat o oarecare exacerbare a iritabilităţii; de aceea trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi.23

Evaluările clinice detaliate folosind electroencefalografia, potenţialele legate de evenimente şi tomografia electromagnetică a creierului cu rezoluţie scăzută au indicat în mod clar o acţiune antidepresivă a sistemului nervos central a SAMe.18

Osteoartrita

SAMe a demonstrat, de asemenea, rezultate impresionante în tratamentul osteoartritei.24-26 Un deficit de SAMe în ţesutul articular, la fel ca şi un deficit de glucozamină, duce la pierderea naturii de gel şi a calităţilor de absorbţie a şocurilor ale cartilajului. Ca urmare, se poate dezvolta osteoartrita.

Studiile in vitro au arătat că SAMe exercită o serie de efecte care par a fi foarte relevante în tratamentul osteoartritei. În primul rând, agentul sa dovedit a fi foarte important în fabricarea componentelor cartilajului.27 Acest efect a fost demonstrat foarte bine la om. Într-un studiu dublu-orb efectuat în Germania, cei 14 pacienţi cu osteoartrită a mâinilor cărora li sa administrat SAMe au prezentat o formare mai mare a cartilajului la imagistica prin rezonanţă magnetică.28 Aceste rezultate indică faptul că SAMe este capabil să îmbunătăţească structura şi funcţia cartilajului în articulaţiile afectate de osteoartrită. În al doilea rând, SAMe a demonstrat unele efecte uşoare de calmare a durerii şi antiinflamatoare în studiile pe animale.1 Toate aceste efecte se combină pentru a produce beneficii clinice excepţionale.

În studiile dublu-orb, SAMe a demonstrat reduceri similare ale scorurilor durerii şi ale simptomelor clinice cu cele produse de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cum ar fi ibuprofenul, indometacina, naproxenul, nabumetona, celecoxib şi piroxicam. Într-un studiu dublu-orb, SAMe a fost comparat cu ibuprofen.29 Cei 36 de subiecţi cu osteoartrită a genunchiului, şoldului şi/sau coloanei vertebrale au primit o doză orală zilnică de 1200 mg SAMe sau 1200 mg ibuprofen timp de 4 săptămâni. Rigiditatea matinală, durerea în repaus, durerea la mişcare, crepitaţia (zgomot trosnet la mişcarea unei articulaţii), umflarea şi limitarea mişcării articulaţiilor afectate au fost evaluate înainte şi după tratament. Scorul total obţinut prin evaluarea tuturor parametrilor clinici individuali sa îmbunătăţit în aceeaşi măsură la pacienţii trataţi cu SAMe şi la cei trataţi cu ibuprofen. În alte două studii, sa demonstrat că SAMe produce rezultate puţin mai bune.30,31

SAMe a fost, de asemenea, comparat cu naproxenul (Naprosyn). Într-un studiu dublu-orb, 20 de pacienţi cu osteoartrită a genunchiului au primit fie SAMe, fie naproxen timp de 6 săptămâni.32 În timpul primei săptămâni, SAMe a fost administrat în doză de 400 mg de trei ori pe zi şi apoi la o doză de 400 mg de două ori pe zi, în timp ce doza de naproxen a fost de trei ori pe zi şi în prima săptămână sub 250 mg de trei ori pe zi. de două ori pe zi. În primele 2 săptămâni, pacienţilor li s-a permis să ia medicamentul paracetamol ca analgezic suplimentar dacă durerea era severă. Pacienţii au fost examinaţi la începutul studiului şi după 2, 4 şi 6 săptămâni. Parametrii testaţi au fost durerea, crepitaţia, umflarea articulaţiilor, circumferinţa articulaţiei, gradul de motilitate şi timpul de mers de 10 metri. La sfârşitul celei de-a şasea săptămâni, nu a fost găsită nicio diferenţă semnificativă statistic între cele două grupuri de pacienţi; ambele grupuri au prezentat o îmbunătăţire marcată a tuturor parametrilor.

Un alt studiu dublu-orb a comparat SAMe atât cu naproxen, cât şi cu placebo în tratamentul osteoartritei şoldului, genunchiului, coloanei vertebrale şi mâinii. Studiul a implicat 33 de centre medicale reumatologice şi ortopedice şi un total de 734 de subiecţi. SAMe administrat pe cale orală la o doză de 1200 mg pe zi s-a dovedit că exercită aceeaşi activitate analgezică (de calmare a durerii) ca şi naproxenul la o doză de 750 mg pe zi. Cu toate acestea, SAMe s-a dovedit a fi semnificativ mai eficient decât naproxenul, atât în ceea ce priveşte judecăţile medicilor şi pacienţii, cât şi în ceea ce priveşte numărul de pacienţi cu reacţii adverse. De fapt, SAMe a fost mai bine tolerat decât placebo. Un total de 10 pacienţi din grupul SAMe şi 13 din grupul placebo s-au retras din studiu din cauza intoleranţei la medicament.33 Alte studii dublu-orb au arătat că SAMe oferă beneficii de calmare a durerii şi antiinflamatoare similare cu cele ale medicamentelor precum indometacina şi piroxicam, fiind, de asemenea, în general mult mai bine tolerate decât aceste AINS puternice334.

Poate cel mai semnificativ studiu al SAMe în tratamentul osteoartritei a fost un studiu multicentric deschis, pe termen lung, de 2 ani, care a implicat 97 de pacienţi cu osteoartrită a genunchiului, şoldului şi coloanei vertebrale. două comprimate a câte 200 mg fiecare) până la sfârşitul celei de-a 24-a luni de tratament. Au fost făcute evaluări separate pentru osteoartrita genunchiului, şoldului, coloanei vertebrale cervicale şi coloanei vertebrale dorso-lombare. Severitatea simptomelor clinice (rigiditatea matinală, durerea în repaus şi durerea la mişcare) a fost evaluată cu punctaj înainte de începerea tratamentului, la sfârşitul primei şi a doua săptămâni de tratament, şi apoi lunar până la sfârşitul perioadei de 24 de luni. SAMe a arătat o eficacitate clinică bună şi a fost bine tolerat. Îmbunătăţirea simptomelor clinice în timpul terapiei cu SAMe a fost deja evidentă după primele săptămâni şi a continuat până la sfârşitul tratamentului. Reacţii adverse nespecifice au apărut la 20 de pacienţi, dar în niciun caz nu a trebuit întreruptă terapia. Majoritatea reacţiilor adverse au dispărut în timpul tratamentului. Mai mult, în ultimele 6 luni de tratament, nu a fost înregistrat niciun efect advers. Testele de laborator detaliate efectuate la începutul şi după 6, 12, 18 şi 24 de luni de tratament nu au evidenţiat modificări patologice. Administrarea SAe a îmbunătăţit, de asemenea, sentimentele depresive asociate adesea cu osteoartrita.

Un studiu a comparat eficacitatea şi tolerabilitatea SAMe (1200 mg/zi) şi nabumetonei (Relafene, 1000 mg/zi) la 134 de pacienţi cu osteoartrită a genunchiului timp de 8 săptămâni.37 O analiză a modificărilor intensităţii durerii între săptămânile 0 şi 8 a constatat că atât SAMe, cât şi nabumet au redus efectiv intensitatea de bază şi intensitatea durerii de la fiecare grup de nabume. scăderea intensităţii durerii nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Evaluările globale ale pacienţilor cu privire la starea bolii, evaluarea globală a medicului a răspunsului la terapie şi scorurile indicelui de artrită al Universităţilor de Vest Ontario şi McMaster (WOMAC) nu au fost semnificativ diferite între grupuri.

Un studiu randomizat dublu-orb încrucişat, care compară SAMe (1200 mg) cu celecoxib (Celebrex 200 mg) timp de 16 săptămâni pentru a reduce durerea asociată cu osteoartrita genunchiului la 56 de subiecţi, a arătat că SAMe are un debut mai lent de acţiune, dar este la fel de eficient ca celecoxib în gestionarea simptomelor osteoarthritei38.

În cele din urmă, în cel mai mare studiu, 20.641 de pacienţi cu osteoartrită a genunchiului, şoldului şi coloanei vertebrale şi, de asemenea, cu poliartrită osteoartritică a degetelor au fost studiati pe parcursul a 8 săptămâni. Nu a fost permis niciun tratament analgezic sau antiinflamator suplimentar. Eficacitatea SAMe a fost comparabilă cu rezultatele obţinute cu AINS. Eficacitatea a fost descrisă ca foarte bună sau bună în 71% din cazuri, moderată în 21% şi slabă în 9%; toleranţa agentului a fost evaluată ca foarte bună sau bună în 87%, moderată în 8% şi slabă în 5%.

Ceea ce indică toate aceste studii este că SAMe pare să ofere avantaje semnificative faţă de AINS. Aceste din urmă medicamente sunt asociate cu riscuri semnificative de toxicitate, efecte secundare şi promovarea efectivă a procesului bolii în osteoartrita, dar SAMe oferă beneficii similare fără riscuri sau efecte secundare.

Fibromialgie

În patru studii clinice dublu-orb s-a demonstrat că SAMe produce beneficii excelente la pacienţii care suferă de fibromialgie.40"43 În două dintre studii, a fost utilizat SAMe injectabil (200 mg pe zi). În timpul tratamentului, subiecţii au demonstrat reduceri semnificative ale numărului de puncte de declanşare şi zone dureroase, precum şi îmbunătăţiri ale dispoziţiei.40,41.

Într-unul dintre studii, SAMe oral (800 mg/zi) a fost comparat cu un placebo timp de 6 săptămâni la 44 de pacienţi cu fibromialgie.42 Au fost evaluate scorul punctului de sensibilitate, puterea musculară, activitatea bolii, simptomele subiective, parametrii de dispoziţie şi efectele secundare. Pacienţii cărora li sa administrat SAMe au demonstrat îmbunătăţiri ale activităţii clinice a bolii, dureri experimentate în ultima săptămână, oboseală, rigiditate matinală şi dispoziţie; cu toate acestea, scorul punctului sensibil şi forţa musculară nu au fost diferite în cele două grupuri de tratament. SAMe a fost fără efecte secundare.

Într-unul dintre studii, SAMe a fost comparat cu stimularea nervoasă electrică transcutanată - un tratament popular pentru fibromialgie - la 30 de pacienţi cu această tulburare.43

Pacienţii cărora li s-a administrat SAMe (200 mg prin injecţie şi 400 mg/zi pe cale orală) au experimentat beneficii clinice semnificativ mai mari, aşa cum arată un număr scăzut de puncte sensibile, scăderea stării de spirit şi starea de oboseală îmbunătăţită. Stimularea nervoasă electrică transcutanată a oferit puţin beneficii pentru majoritatea simptomelor, în timp ce SAMe a fost considerată „eficientă în ameliorarea semnelor şi simptomelor fibromialgiei primare."43

Tulburări hepatice

SAMe s-a dovedit a fi benefic în mai multe afecţiuni hepatice, inclusiv ciroză, sindromul Gilbert şi leziuni hepatice induse de contraceptive orale. Beneficiile sale sunt legate de funcţia sa ca principal donator de metil în ficat, precum şi de activitatea sa lipotropică. Unul dintre principalii factori care contribuie la afectarea funcţiei hepatice este diminuarea fluxului biliar sau colestaza. SAMe este benefic pentru o varietate de afecţiuni hepatice datorită capacităţii sale de a promova fluxul biliar şi de a ameliora colestaza.44,45.

Una dintre funcţiile cheie ale SAMe în ficat este inactivarea estrogenilor. Studiile clinice au arătat că SAMe este util în protejarea ficatului de leziuni şi îmbunătăţirea funcţiei hepatice în condiţiile asociate cu excesul de estrogen - şi anume, utilizarea contraceptivelor orale, sarcină şi sindromul premenstrual46-48.

O altă indicaţie cheie pentru utilizarea SAMe este în tratamentul sindromului Gilbert, o afecţiune comună caracterizată printr-un nivel crescut de bilirubină seric cronic (1,2 până la 3,0 mg/dL). Considerată anterior rară, se ştie că această tulburare afectează până la 5% din populaţia generală. Afecţiunea este de obicei fără simptome, deşi unii pacienţi se plâng de pierderea poftei de mâncare, stare de rău şi oboseală (simptome tipice ale funcţiei hepatice afectate). SAMe la o doză de 400 mg de trei ori pe zi a dus la o scădere semnificativă a bilirubinei serice la pacienţii cu sindrom Gilbert.49

Pe lângă aceste tulburări relativ minore ale funcţiei hepatice, SAMe oferă beneficii în tratamentul afecţiunilor hepatice mai severe, inclusiv ciroza. Efectul său în ciroză pare să se datoreze capacităţii de a depăşi depleţia SAMe caracterizată de tulburare. Deoarece SAMe este implicat în atât de multe procese hepatice, epuizarea nivelurilor de SAMe din ficat are consecinţe grave. Suplimentarea cu SAMe la pacienţii cu ciroză hepatică nu numai că îmbunătăţeşte fluxul biliar şi semnele şi simptomele clinice, dar promovează şi funcţia membranei şi creşte nivelurile de glutation.50-53 Glutationul îşi asumă un rol critic în detoxifiere, precum şi în apărarea împotriva unei varietăţi de agenţi nocivi prin combinarea directă cu aceste substanţe toxice pentru a forma eventual compuşi toxici. Deoarece mulţi dintre compuşii toxici sunt solubili în lipide (grăsimi), conversia în compuşi solubili în apă are ca rezultat o excreţie mai eficientă prin rinichi. Când sunt prezente niveluri mai mari de compuşi toxici sau funcţia hepatică este afectată, sunt necesare niveluri mai mari de glutation.

Unul dintre cele mai mari riscuri de boli hepatice cronice, cum ar fi hepatita cronică, este cancerul de ficat. Suplimentarea cu SAMe pare să fie puternic indicată la pacienţii cu astfel

de boli în încercarea de a reduce riscul de cancer hepatic. Studiile pe animale au arătat un efect protector semnificativ al SAMe suplimentar împotriva cancerului hepatic la animalele expuse la substanţe cancerigene hepatice.54

Migrenă

SAMe s-a dovedit, de asemenea, a fi benefic în tratamentul migrenei. Beneficiul apare treptat şi este necesar un tratament pe termen lung pentru eficacitatea terapeutică.55

P DOZARE

În general, cu cât este folosit mai mult timp SAMe, cu atât rezultatele sunt mai benefice. Acest agent este perfect potrivit pentru utilizare pe termen lung datorită profilului său de siguranţă excelent. Deşi unele studii au utilizat doze intravenoase, nu au existat diferenţe semnificative în parametrii farmacocinetici ai SAMe între administrarea în doză unică şi multiplă a unei doze standard de 1000 mg administrată oral sau intravenos. Nu s-au găsit dovezi de acumulare a SAMe în plasmă la doze multiple. Intervalele de dozare pentru diferitele indicaţii clinice sunt următoarele:

Depresie: 400 până la 1600 mg pe zi. Deoarece SAMe poate provoca greaţă şi tulburări gastrointestinale la unii oameni, se recomandă să fie început cu o doză de 200 mg de două ori pe zi în prima zi, crescută la 400 mg de două ori pe zi în ziua 3 şi, în final, crescută la doza completă de 800 mg de două ori pe zi după 10 zile, dacă este necesar.

Osteoartrita: Doza este cel mai bine începută ca mai sus pentru depresie. După 21 de zile la o doză de 1600 mg pe zi, doza de întreţinere este redusă la 200 mg de două ori pe zi.

Fibromialgie: 200 până la 400 mg de două ori pe zi.

Tulburări hepatice: 200 până la 400 mg de două până la trei ori pe zi.

Migrene Dureri de cap: 200 până la 400 mg de două ori pe zi.

P TOXICOLOGIE

Nu au fost raportate reacţii adverse semnificative cu SAMe oral, în afară de greaţă ocazională şi tulburări gastro-intestinale. Totuşi, persoanele cu depresie bipolară (maniacă) nu ar trebui să ia SAMe decât dacă sunt sub strictă supraveghere medicală, deoarece activitatea antidepresivă a SAMe poate duce la faza maniacale la aceşti indivizi; acest efect este observat doar la unele persoane cu depresie bipolară.

P INTERACŢIUNI ŞI CONTRAINDICAŢII

SAMe funcţionează foarte strâns cu vitamina B12, acidul folic, vitamina B6 şi colina în reacţiile de metilare. Datorită efectelor SAMe asupra ficatului, poate spori eliminarea diferitelor medicamente din organism.56 Semnificaţia clinică a acestui efect nu a fost pe deplin determinată.

S-a avertizat că SAMe trebuie evitat la pacienţii cu boala Parkinson. Studiile pe animale indică faptul că metilarea excesivă este asociată cu boala Parkinson, iar excesul de SAMe a cauzat efecte asemănătoare bolii Parkinson în studiile pe animale.57 În plus, atât studiile pe animale, cât şi studiile pe oameni indică faptul că metilarea crescută poate provoca epuizarea dopaminei şi poate bloca efectele L-dopa. funcţia asociată adesea cu această tulburare.50 Cu toate acestea, se recomandă ca pacienţii cu boala Parkinson să evite suplimentarea cu SAMe până când se cunosc mai multe.

REFERINȚE

Stramentinoli G. aspecte farmacologice ale S-adenosilmetioninei: farmacocinetică şi farmacodinamică. Am J Med. 1987;83:35-42.

Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. Potenţialul clinic al ademetioninei (S-adenosilmetionina) în tulburările neurologice. Droguri. 1994;48:137-152.

Fava M, Rosenbaum JF, MacLaughlin R, et al. Efectele neuroendocrine ale S-adenosil-L-metioninei, un nou antidepresiv presupus. J Psihiatru Res. 1990;24:177-184.

Papakostas GI. Dovezi pentru S-adenosil-L-metionina (SAM-e) pentru tratamentul tulburării depresive majore. J Clin Psihiatrie. 2009;70(suppl 5):18-22.

Bressa GM. S-adenosil-L-metionina (SAMe) ca antidepresiv: meta-analiză a studiilor clinice. Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:7-14.

Janicak PG, Lipinski J, Davis JM şi colab. S-adenosil-metionină parenterală (SAMe) în depresie: revizuire a literaturii şi date preliminare. Psihofarmacol Bull. 1989;25:238-242.

Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosil-L-metionina: o revizuire a proprietăţilor sale farmacologice şi a potenţialului terapeutic în disfuncţia hepatică şi tulburările afective în legătură cu rolul său fiziologic în metabolismul celular. Droguri. 1989;38:389-416.

Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. S-adenosilmetionina şi tulburarea afectivă. Am J Med. 1987;83:104-106.

Vahora SA, Malek-Ahmadi P. S-adenosil-metionina în tratamentul depresiei. Neurosci Biobehav Rev. 1988;12:139-141.

Mischoulon D. Fava M. Rolul S-adenosil-L-metioninei în tratamentul depresiei: o revizuire a dovezilor. Am J Clin Nutr. 2002 noiembrie;76(5):1158S-1161S.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Eficacitatea şi tolerabilitatea orală şi intramusculară a S-adenosil-L-metionină 1,4-butandisulfonat (SAMe) în tratamentul depresiei majore:

comparaţie cu imipramină în 2 studii multicentrice. Am J Clin Nutr. 2002 noiembrie;76(5):1172S-1176S.

Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. S-adenosilmetionina orală în depresie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Psihiatrie. 1990;147:591-595.

Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE şi colab. Un studiu pilot deschis al S-adenozil-metioninei orale în depresia majoră: rezultate intermediare. Psihofarmacol Bull. 1988;24:189-194.

De Vanna M, Rigamonti R. Oral S-adenosil-L-methionine in depression. Curr Ther Res. 1992;52:478-485.

Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, et al. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei la femeile depresive aflate în postmenopauză. Psychother Psychosom. 1993;59:34-40.

Yang J, He Y, Du YX şi colab. Proprietăţile farmacocinetice ale S-adenozilmetioninei după administrarea orală şi intravenoasă a sării sale tosilat disulfat: un studiu deschis, cu doze multiple, cu grupuri paralele, la voluntari chinezi sănătoşi. Clin Ther. 2009 februarie;31(2):311-320.

Bell KM, Potkin SG, Carreon D şi colab. Nivelurile sanguine de S-adenosilmetionină în depresia majoră: modificări cu tratamentul medicamentos. Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:15-18.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Eficacitatea şi tolerabilitatea orală şi intramusculară a S-adenosil-L-metionină 1,4-butandisulfonat (SAMe) în tratamentul depresiei majore: comparaţie cu imipramină în 2 studii multicentrice. Am J Clin Nutr. 2002;76:1172S-1176S.

Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, et al. Creşterea cu S-adenosil metionină (SAMe) a inhibitorilor recaptării serotoninei pentru persoanele care nu răspund la antidepresive cu tulburare depresivă majoră: un studiu clinic dublu-orb, randomizat. Am J Psihiatrie. 2010;167(8):942-948.

Shippy RA, Mendez D, Jones K şi colab. S-adenosilmetionina (SAM-e) pentru tratamentul depresiei la persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA. BMC Psihiatrie. 11 noiembrie 2004;4:38.

Cerutti R, Sichel MP, Perin M, et al. Distress psihologic în timpul puerperiului: o nouă abordare terapeutică folosind S-adenosilmetionina. Curr Ther Res. 1993;53:707-717.

Lo Russo A, Monaco M, Pani A, et al. Eficacitatea S-adenozil-L-metioninei în ameliorarea suferinţei psihologice asociate cu detoxifierea la consumatorii de opiacee. Curr Ther Res. 1994;55:905-913.

Strous RD, Ritsner MS, Adler S, et al. Îmbunătăţirea comportamentului agresiv şi deteriorarea calităţii vieţii în urma creşterii S-adenozil-metioninei (SAM-e) în schizofrenie. Eur Neuropsycho- pharmacol. 2009 ian;19(1):14-22.

Soeken KL, Lee WL, Bausell RB şi colab. Siguranţa şi eficacitatea S-adenosilmetioninei (SAMe) pentru osteoartrita. J Fam Pract. 2002;51:425-430.

Schumacher Jr HR. Osteoartrita: tabloul clinic, patogeneza şi managementul cu studii asupra unui nou agent terapeutic, S-adenosilmetionina. Am J Med. 1987;83:1-4.

Montrone F, Fumagalli M, Sarzi Puttini P, et al. Studiu dublu-orb al S-adenozil-metioninei versus placebo în artroza de şold şi genunchi. Clin Rheumatol. 1985;4:484-485.

Harmand MF, Vilamitjana J, Maloche E, et al. Efectele S-adenosimetioninei asupra diferenţierii condrocitelor articulare umane: un studiu in vitro. Am J Med. 1987;83:48-54.

Konig H, Stahl H, Sieper J şi colab. Tomografia prin rezonanţă magnetică a poliartritei degetelor: morfologie şi semnale cartilajului după terapia cu ademetionină. Aktuelle Radiol. 1995;5:36-40.

Muller-Fassbender H. Studiu clinic dublu-orb al S-adenosilmetioninei versus ibuprofen în tratamentul osteoartritei. Am J Med. 1987;83:81-83.

Glorioso S, Todesco S, Mazzi A, et al. Studiu multicentric dublu-orb al activităţii S-adenosilmetioninei în osteoartrita de şold şi genunchi. Int J Clin Pharmacol Res. 1985;5:39-49.

Marcolongo R, Giordano N, Colombo B, et al. Studiu multicentric dublu-orb al activităţii S-adenosil-metioninei în osteoartrita de şold şi genunchi. Curr Ther Res. 1985;37:82-94.

Domljan Z, Vrhovac B, Durrigl T, et al. Un studiu dublu-orb al ademetioninei vs naproxen în gonartroza activată. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1989;27:329-333.

Caruso I, Pietrogrande V. Studiu multicentric dublu-orb italian care compară S-adenosilmetionina, naproxenul şi placebo în tratamentul bolilor degenerative ale articulaţiilor. Am J Med. 1987;83:66-71.

Vetter G. Studiu clinic comparativ dublu-orb cu S-adenosilmetionină şi indometacină în tratamentul osteoartritei. Am J Med. 1987;83:78-80.

Maccagno A, Di Giorgio EE, Caston OL,

et al. Studiu clinic controlat dublu-orb al S-adenosilmetioninei orale versus piroxicam în osteoartrita genunchiului. Am J Med. 1987;83:72-77.

Konig BA. Studiu clinic pe termen lung (doi ani) cu S-adenosilmetionină pentru tratamentul osteoartritei. Am J Med. 1987;83:89-94.

Kim J, Lee EY, Koh EM şi colab. Studiu clinic comparativ al S-adenosilmetioninei versus nabumetonă pentru tratamentul osteoartritei genunchiului: un studiu de fază IV, multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu inactiv, de 8 săptămâni, la pacienţii coreeni. Clin Ther. 2009 Dec;31(12):2860-2872.

Najm WI, Reinsch S, Hoehler F, et al. Harvey PW.S-adenosil metionină (SAMe) versus celecoxib pentru tratamentul simptomelor osteoartritei: un studiu dublu-orb încrucişat. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2004;26(5):6.

Berger R, Nowak H. O nouă abordare medicală a tratamentului osteoartritei: raportul unui studiu deschis de fază IV cu ademetionină (Gumbaral). Am J Med. 1987;83:84-88.

Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, et al. Evaluarea S-adenosilmetioninei în fibromialgia primară: un studiu încrucişat dublu-orb. Am J Med. 1987;83:107-110.

Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, şi colab. Studiu încrucişat, dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei intravenos la pacienţii cu fibromialgie. Scand J Rheumatol. 1997;26:206-211.

Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Andersen RB. S-adenosilmetionina orală în fibromialgia primară: evaluare clinică dublu-orb. Scand J Rheumatol. 1991;20:294-302.

Di Benedetto P, Iona LG, Zidarich V. Evaluarea clinică a S-adenosil-L-metionină versus stimularea nervoasă transcutanată în fibromialgia primară. Curr Ther Res. 1993;53:222-229.

Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. S-adenosilmetionina orală în tratamentul simptomatic al colestazei intrahepatice: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Gastroenterologie. 1990;99:211-215.

Avila MA, Garcia-Trevijano ER, Martinez- Chantar ML, et al. S-Adenosilmetionina revizuită: rolul său esenţial în reglarea funcţiei hepatice. Alcool. 2002;27:163-167.

Di Padova C, Tritapepe R, Di Padova F,

et al. S-adenosil-L-metionina antagonizează suprasaturarea colesterolului biliar indusă de contraceptivele orale la femeile sănătoase: raport preliminar al unui studiu randomizat controlat. Am J Gastroenterol. 1984;79:941-944.

Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. Un studiu randomizat controlat cu placebo cu acid ursodeoxicolic şi S-adenosilmetionină în tratamentul colestazei intrahepatice a sarcinii. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:1205-1207.

Frezza M, Pozzato G, Pison G şi colab. S-adenosilmetionina contracarează hepatotoxicitatea contraceptivelor orale la femei. Am J Med Sci. 1987;293:234-238.

Bombardieri G, Milani A, Bernardi L, et al. Efectele S-adenozil-metioninei (SAMe) în tratamentul sindromului Gilbert. Curr Ther Res. 1985;37:580-585.

Angelico M, Gandin C, Nistri A, et al. Administrarea orală de S-adenosil-L-metionină (SAMe) îmbunătăţeşte conjugarea sărurilor biliare cu taurină la pacienţii cu ciroză hepatică. Scand J Clin Lab Invest. 1994;54:459-464.

Kakimoto H, Kawata S, Imai Y, et al. Modificări ale compoziţiei lipidice a membranelor eritrocitare cu administrarea de S-adenosil-L-metionină în boala hepatică cronică. Gastroenterol Jpn. 1992;27:508-513.

Loguercio C, Nardi G, Argenzio F, et al. Efectul administrării de S-adenosil-L-metionină asupra nivelurilor de cisteină şi glutation de celule roşii din sânge la pacienţii alcoolici cu şi fără boală hepatică. Alcool. 1994;29:597-604.

Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosilmetionina în ciroza hepatică alcoolică: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric. J Hepatol. 1999;30:1081-1089.

Pascale RM, Marras V, Simile MM, et al. Chimioprevenirea carcinogenezei ficatului de şobolan prin S-adenosil-L-metionină: un studiu pe termen lung. Cancer Res. 1992;52:4979-4986.

Gatto G, Caleri D, Michelacci S, et al. Efectul analgezic al unui donator de metil (S-adenosilmetionina) în migrenă: un studiu clinic deschis. Int J Clin Pharmacol Res. 1986;6:15-17.

Reicks M, Hathcock JN. Efectele metioninei şi ale altor compuşi ai sulfului asupra conjugărilor medicamentoase. Pharmacol Ther. 1988;37:67-79.

Cheng H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM şi colab. Nivelurile activităţii L-metioninei S-adenozil-transferazei în eritrocite şi concentraţiile de S-adenosilmetionină şi S-adenosilhomocisteină în sângele integral al pacienţilor cu boala Parkinson. Exp Neurol. 1997;145:580-585.

Charlton CG, Crowell Jr B. Efectele asemănătoare bolii Parkinson ale efectelor S-adenosil-L-metioninei L-dopa. Pharmacol Biochem Behav. 1992;43:423-431.

Di Rocco A, Rogers JD, Brown R, et al. S-Adenosil-metionina ameliorează depresia la pacienţii cu boala Parkinson într-un studiu clinic deschis. Mov Disorder. 2000;15:1225-1229.

CAPITOLUL 121

Specie Sarsaparilla

Michael T. Murray, ND

Smilax aristolochiifolia (familia: Liliaceae)

Sinonim: Smilax medica

Nume comun: sarsaparila mexicană

Smilax chinensis (familia: Liliaceae)

Nume comun: sarasaparilla chinezească

Smilax officinalis (familia: Liliaceae)

Sinonim: Smilax regelii

Nume comun: sarsaparilla din Honduras

P DESCRIERE GENERALĂ

Sarsaparilla este o plantă perenă tropicală americană. Rădăcina sa lungă şi zveltă şi rizomii scurti şi groşi produc o viţă de vie care urcă pe sol şi urcă prin intermediul unor virici care cresc în perechi din peţiolii frunzelor veşnic verzi alternative obiculare-ovate. Rădăcina este partea din plantă folosită în scopuri medicinale.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Sarsaparilla conţine 1,8% până la 2,4% saponine steroizi, inclusiv următoarele:

Sarsaponină

Smilasaponin

Sarsaparilozidă şi agliconii săi, sarsapogenina (Figura 121-1), smilagenin şi pollinastanol

Alţi constituenţi sunt amidonul, răşinile, polifenolii (stilbeni, inclusiv resveratrolul), flavonoidele şi o urmă de ulei volatil.1-3

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Speciile de Smilax sunt răspândite pe scară largă în regiunile tropicale şi temperate din întreaga lume şi au fost folosite în multe culturi diferite pentru aceleaşi afecţiuni – şi anume gută, artrită, febră, tulburări digestive, boli de piele şi cancer.1 Dintr-o perspectivă istorică, sarsaparilei foloseşte medicinal ca tonic şi purificator de sânge. Tonicele sunt definiţi ca agenţi care „exaltă permanent energiile corpului în general, fără a afecta vital niciun organ în special. Pe scurt, tonicele tonifică întregul sistem. Un purificator de sânge sau depurativ [este] un agent care curăţă şi purifică sistemul."4 Reputaţia sarsaparillei în această privinţă provine probabil din importul său din America de Sud şi din Caraibe în secolul al şaselea şi în Europa. sifilis.5

Utilizare istorică în tratamentul sifilisului

Nicholas Monardes, un medic francez, a publicat o relatare cuprinzătoare despre sarsaparila şi alte câteva medicamente „noi" pentru tratamentul sifilisului în 1574. Mulţi europeni de atunci credeau că sifilisul a venit în Europa din Indiile de Vest, împreună cu marinarii lui Columb. Deoarece exista o credinţă generală că orice boală originară dintr-o ţară poate fi vindecată prin ierburile medicinale cultivate în acea regiune, era normal ca sarsaparila să devină un remediu popular. În plus, utilizarea tratamentului standard pentru sifilis, mercur, a dus adesea la o morbiditate şi mortalitate mai mare decât boala în sine.

Sarsaparilla a fost o alternativă binevenită, dar în ciuda entuziasmului iniţial, cura lui Monardes cu sarsaparila a scăzut în favoarea. Acest lucru s-a întâmplat probabil din cauza altor aspecte ale curei, care a implicat izolare într-o cameră caldă timp de 30 de zile, urmate de 40 de zile de abstinenţă atât de la vin, cât şi de la actul sexual.5

Cu toate acestea, sarsaparila a continuat să fie folosită în tratamentul sifilisului. În timpul operaţiunilor militare din Portugalia în 1812, un inspector general britanic al spitalelor a remarcat că soldaţii portughezi care sufereau de sifilis şi care foloseau sarsaparila şi-au revenit mult mai repede şi mai complet decât omologii lor britanici, care au fost trataţi cu mercur.5

Sarsaparilla a fost folosită şi de chinezi în tratamentul sifilisului. Observaţiile clinice din China arată că sarsaparilla a fost eficientă, conform analizelor de sânge, în aproximativ 90% din cazurile acute şi 50% din cazurile cronice.1,6

Deşi sarsaparila a fost în mod clar mai benefică decât mercurul în tratamentul sifilisului, mercurul a fost cel care s-a impus ca tratament standard pentru mai bine de 4^ secole. S-a afirmat că „folosirea mercurului în tratamentul sifilisului poate să fi fost cea mai colosală păcăleală săvârşită vreodată" în istoria medicinei.5 Mercurul reprezenta un nou tip de medicament, unul formulat şi preparat într-un laborator folosind noile tehnici ale chimiei. A

ajutat la pregătirea drumului pentru utilizarea viitoare a medicamentelor, mai degrabă decât a medicamentelor pe bază de plante.

FARMACOLOGIE

Diverse saponine steroidiene, polifenoli şi flavonoide din speciile Smilax au demonstrat efecte antiinflamatorii şi citotoxice împotriva mai multor linii celulare tumorale.7-10 Cu toate acestea, mecanismul de acţiune al sarsaparilei este în mare măsură necunoscut. Din punct de vedere clinic, s-a dovedit a fi eficient în tratamentul psoriazisului.1,11,12 Aceste dovezi indică un posibil efect asupra legării colesterolului şi a toxinelor bacteriene în intestine. Sarsaparilla a demonstrat, de asemenea, efecte hepatoprotectoare13 şi o capacitate de a proteja împotriva stresului oxidativ indus de plumb la un model animal.14

Legarea endotoxinelor

Dovezile par să susţină sarsaparilla ca liant de endotoxină. Endotoxinele sunt componente ale peretelui celular ai bacteriilor absorbite din intestin. În mod normal, ficatul joacă un rol vital prin filtrarea acestor şi a altor compuşi derivaţi din intestin înainte ca aceştia să ajungă în circulaţia generală. Dacă cantitatea de endotoxină absorbită este excesivă sau ficatul nu funcţionează adecvat, acesta poate deveni copleşit, iar endotoxinele se revarsă apoi în sânge.

Dacă endotoxinele sunt lăsate să circule, are loc activarea sistemului de complement alternativ. Acest sistem joacă un rol critic în agravarea proceselor inflamatorii, iar activarea complementului este responsabilă pentru o mare parte din inflamaţia şi deteriorarea celulelor observate în multe boli, inclusiv guta, artrita şi psoriazisul. Din punct de vedere istoric, aceste afecţiuni au fost tratate cu sarsaparila.

În sprijinul suplimentar al efectului sarsaparilei ca liant al endotoxinei este utilizarea sa istorică în tratamentul febrei, deoarece endotoxinele absorbite produc febră. Sarsaparilla prezintă, de asemenea, o anumită activitate antibiotică, dar aceasta este probabil secundară acţiunii sale de legare a endotoxinelor.1

P APLICAŢIE CLINICĂ

Acţiunea medicinală a sarsaparilei pare să fie rezultatul legării sale de endotoxinele bacteriene din intestin, ceea ce le face inabsorbabile. Această acţiune reduce foarte mult stresul asupra ficatului şi a altor organe şi este probabil responsabilă pentru utilizarea istorică a sarsaparilei ca tonic şi purificator de sânge. Capacitatea de a lega endotoxinele este probabil şi motivul pentru care sarsaparila este eficientă în multe cazuri de psoriazis, gută şi artrită.

Psoriazis

S-a demonstrat că persoanele cu psoriazis au niveluri ridicate de endotoxine circulante. Legarea endotoxinei în intestin este asociată cu îmbunătăţirea clinică la aceşti indivizi. Într-un studiu controlat pe 92 de pacienţi, o saponină de legare a endotoxinei (sarsaponină) din

sarsaparilla a îmbunătăţit considerabil psoriazisul la 62% dintre pacienţi şi a dus la clearance-ul complet la 18%.12

P DOZARE

Rădăcină uscată: 1 până la 4 g sau prin decoct de trei ori pe zi

Extract lichid (1:1): 2 până la 4 ml de trei ori pe zi

Extract solid (4:1): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Deşi nu au fost raportate efecte adverse pentru sarsaparila, este posibil să apară probleme dacă se folosesc doze mari pe o perioadă lungă de timp.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacţiuni medicamentoase pentru sarsaparila. Cu toate acestea, s-a teoretizat că sarsaparilla poate creşte absorbţia anumitor medicamente, în special digitala şi bismutul, crescând astfel şansa de toxicitate a medicamentului.

REFERINŢE

Leung AY, Foster S. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi cosmetice. a 2-a ed. New York: John Wiley; 1996.

Shao B, Guo HZ, Cui YJ şi colab. Determinarea simultană a şase stilbene şi flavonoide majore în Smilax china prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă.

J Pharm Biomed Anal. 27 iulie 2007;44(3): 737-742. Epub 2007 14 martie.

Huang HL, Zhang JQ, Chena GT şi colab. Determinarea simultană a oxiresveratrolului şi resveratrolului în bila şi urină de şobolan prin HPLC după administrarea orală a extractului de Smilax china. Nat Prod Commun. 2009 iunie;4(6):825-830.

Felter HW. Materia eclectică medicală, farmacologie şi terapeutică. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983.

Van der Zee B, Griggs B. Farmacie verde: O istorie a medicinei pe bază de plante. Londra: Jill Norman & Hobhouse; 1981.

Bensky D, Gamble A. Chinese herbal medicine: materia medica. Seattle, WA: Eastland Press; 1986.

Shao B, Guo H, Cui Y şi colab. Saponine steroidice din China Smilax şi activităţile lor antiinflamatorii. Fitochimie. 2007 Mar;68(5):623-630.

Wu LS, Wang XJ, Wang H, şi colab. Polifenoli citotoxici împotriva celulelor tumorale de sân în Smilax china L. J Ethnopharmacol. 9 august 2010;130(3):460-464.

Sa F, Gao JL, Fung KP şi colab. Efectul anti-proliferativ şi pro-apoptotic al Smilax glabra Roxb. extract pe liniile celulare de hepatom. Chem Biol Interact. 10 ian 2008;171(1):1-14.

Li YL, Gan GP, Zhang HZ, şi colab. Un glicozid flavonoid izolat din Smilax china L. rizom efecte anticancer in vitro asupra liniilor de celule canceroase umane.

J Etnofarmacol. 15 august 2007;113(1):115-124.

Ducele JA. Manual CRC de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985.

Thurmon FM. Tratamentul psoriazisului cu compus de sarsaparila. N Engl J Med. 1942;337:128-133.

Rafatullah S, Mossa JS, Ageel AM şi colab. Studii hepatoprotectoare şi de evaluare a siguranţei asupra sarsaparilei. Int J Farmacognozie. 1991;29:296-301.

Xia D, Yu X, Liao S şi colab. Efectul protector al extractului de Smilax glabra împotriva stresului oxidativ indus de plumb la şobolani. J Etnofarmacol. 20 iul 2010;130(2): 414-420.

Serenoa repens (Saw Palmetto)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) şi Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Serenoa repens (familia: Arecaceae)

Denumiri comune: saw palmetto, palmetto scrub, Sabal serrulata

P DESCRIERE GENERALĂ

Serenoa repens este un mic palmier originar din Indiile de Vest şi din sud-estul Statelor Unite, în special din Florida. Fructele de culoare roşu-brun până la negru, părţile medicinale, sunt încreţite şi alungite, măsurând 0,5 până la 1 inch în lungime, cu un diametru de 0,5 in. 1

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Boabele Saw Palmetto conţin aproximativ 1,5% dintr-un ulei cu miros de fructe care conţine acizi graşi saturaţi şi nesaturaţi şi steroli.1 Aproximativ 63% din acest ulei este compus din acizi graşi liberi, inclusiv acizii capric, caprilic, caproic, lauric, palmitic şi oleic. Porţiunea rămasă este compusă din esteri etilici ai acestor acizi graşi şi steroli, inclusiv beta-sitosterol şi glucozidul acestuia. Compuşii solubili în lipide sunt consideraţi a fi componentele

farmacologice majore. Alte componente ale fructelor de pădure sunt proantocianidinele, carotenii, lipaza, taninurile şi zaharurile.

Extractul liposolubil purificat, cel mai cercetat medicament, conţine 85% până la 95% acizi graşi şi steroli. Este alcătuit în principal dintr-un amestec complex de acizi graşi liberi saturaţi şi nesaturaţi, esterii lor metilici şi etilici (aproximativ 7%), alcooli cu catenă lungă în forme libere şi esterificate şi diverşi derivaţi de steroli liberi şi esterificaţi.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Indienii americani şi, mai târziu, medicii eclectici şi naturisti, au folosit fructele de palmier în tratamentul tulburărilor tractului genito-urinar şi ca tonic pentru a susţine nutriţia organismului.2,3 Această substanţă a fost recomandată cu tărie ca remediu pentru simptomele hiperplaziei benigne de prostată încă din 1919.4 A fost folosită la bărbaţi, în special pentru ameliorarea muşchilor şi ameliorarea muşchilor. cele ale tractului genito-urinar şi ale prostatei. Saw Palmetto a fost folosit la femeile cu tulburări ale glandelor mamare; Utilizarea pe termen lung a fost reputată că face sânii să se mărească lent.2 Mulţi herborişti au considerat saw palmetto ca un afrodisiac.1

FARMACOLOGIE

Un extract standardizat de fructe de palmier liposterolic (solubil în grăsimi), a demonstrat numeroase efecte farmacologice legate de aplicarea sa clinică primară în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP), o afecţiune comună a glandei prostatei. Extractul de Saw Palmetto afectează HBP prin mecanisme multiple, inclusiv inhibarea conversiei intraprostatice a testosteronului în DHT şi a legăturii şi transportului său intracelular, efectele antiestrogenice şi de legare la nivelul receptorului5-7.

Estrogenul poate contribui la BPH deoarece inhibă hidroxilarea şi eliminarea ulterioară a DHT. Serenoa pare să inhibe activitatea estrogenului în prostată. De exemplu, într-un studiu dublu-orb pe 35 de bărbaţi cu HBP, 18 au primit extract de saw palmetto la 160 mg de două ori pe zi şi 17 au primit placebo.5 La sfârşitul studiului de 90 de zile, bărbaţii care au primit extract de saw palmetto au avut valori semnificativ mai mici ale citosolului şi ale receptorilor pentru estrogen şi progesteron decât

grupul placebo. Rezultatele sugerează că cel puţin o parte din eficacitatea extractului de saw palmetto se datorează efectului său antiestrogenic.

Nu a existat nicio modificare a numărului de receptori de androgeni citosol, dar numărul de receptori de androgeni nucleari a fost semnificativ mai mic în grupul Saw Palmetto (60% din grupul placebo a fost testat pozitiv pentru receptorul nuclear, comparativ cu 10% din grupul Saw Palmetto). Aceste rezultate indică faptul că extractul de saw palmetto blochează probabil în mod competitiv translocarea receptorului de androgeni citosol către nucleu.

Analiza preliminară a extractului demonstrează că fracţiile separate sunt responsabile pentru efectele antiandrogenice şi antiestrogenice. Cercetătorii din acest studiu au spus:

„Nu poate fi exclus, totuși, că efectul principal este antiestrogenic și că inactivarea receptorilor de androgeni și a receptorilor de progesteron și a activității 5-a-reductazei este secundară blocării receptorilor de estrogeni.”7

Extractele standardizate de Serenoa nu afectează nivelurile sistemice de androgeni, hormon foliculostimulant sau hormon luteinizant la bărbații cu HBP.8 Acest lucru poate ajuta la explicarea incidenței relativ scăzute a efectelor adverse ale acestei substanțe în studiile clinice. Aceste descoperiri nu exclud, totuși, efectele localizate ale saw palmetto asupra efectelor androgenilor sau estrogenului în alte țesuturi ale corpului.

Diferiți factori de creștere produși local joacă, de asemenea, un rol în patogeneza HBP, iar extractele liposterolice de Serenoa blochează capacitatea unuia dintre ei, factorul de creștere de bază a fibroblastelor, de a induce hiperplazia de prostată in vitro.9 Nivelurile ridicate de prolactină pot stimula și hiperplazia de prostată; Extractele de Serenoa interferează cu acest proces la șobolani, dar medicamentul finasterida nu.10

Extractele de Saw Palmetto exercită efecte antispastice asupra mușchilor netezi. S-a demonstrat inițial că mușchiul neted de șobolan este inhibat de două extracte de Serenoa datorită inhibării afluxului de ioni de calciu.11 Un studiu ulterior a constatat că extractul de Serenoa, dar nu extractul de semințe de dovleac, extractul de rădăcină de urzică sau Ș-sitosterolul au inhibat în mod constant receptorii aradrcngici umani in vitro.12 Dacă acest efect este încă necunoscut din punct de vedere clinic.

Extractul standardizat a demonstrat efecte antiedematoase, iar componentele polizaharide s-au dovedit a avea efecte imunostimulatoare.13'14 Extractul de Serenoa și acidul miristoleic au indus apoptoza și necroza într-o linie celulară de cancer de prostată uman sensibilă la androgeni in vitro.15

P APLICAȚII CLINICE

Aplicația clinică principală a fructelor de saw palmetto (în special extractul liposolubil) este în tratamentul bărbaților cu HBP. Există, de asemenea, dovezi preliminare că saw palmetto poate ajuta și la combaterea cheliei masculine. Pe baza farmacologiei sale, acest extract poate fi benefic și în condiții de exces de androgeni la femei, cum ar fi hirsutismul și boala ovarelor polichistice.

Hiperplazia benignă de prostată

Simptomele majore ale HBP (frecvența urinară crescută, trezirea în timpul nopții pentru a goli vezica urinară și reducerea forței și calibrului urinării; vezi capitolul 152), s-au dovedit a fi ameliorate semnificativ de extractul de saw palmetto în mai mult de o duzină de studii clinice dublu-orb controlate cu placebo (rezumate în tabelul 122-29). alte studii și a concluzionat că, în ciuda unor limitări în designul studiului, s-a dovedit că extractele de Serenoa reduc simptomele HBP și măresc fluxul de urină în comparație cu placebo, fără a afecta volumul prostatei. meta-analiza, s-a concluzionat că extractele de Saw Palmetto nu au fost superioare placebo pentru simptomele HBP, dar au fost la fel de eficiente ca finasterida

şi tamsulosinul. scorurile la American Urological Association Symptom Index şi debitul urinar maxim la bărbaţii care au primit 320 mg pe zi de extract liposterolic de Serenoa sau placebo. Măsurile secundare ale rezultatului, inclusiv modificările dimensiunii prostatei, volumul urinar rezidual după micţionare, calitatea vieţii, valorile de laborator şi rata efectelor adverse raportate, de asemenea, nu au diferit între cele două grupuri. Aceste rezultate pot indica pur şi simplu că tratamentul HBP moderată până la severă nu răspunde probabil la terapia cu Serenoa. Un studiu clinic mare negativ cu Serenoa la 369 de bărbaţi cu HBP uşoară până la moderată nu a demonstrat un beneficiu pentru până la 960 mg/zi de extracte standardizate în comparaţie cu placebo.33a

Cel mai mare studiu clinic (n = 1.069) cu extract de Serenoa a comparat 160 mg de Serenoa de două ori pe zi cu finasteridă 5 mg pe zi timp de 26 de săptămâni.34 Cei doi agenţi au fost la fel de eficienţi în ameliorarea simptomelor (cu 37%-39% în medie) şi creşterea fluxului urinar de vârf (cu 38%-41, în medie). Deşi finasterida a scăzut semnificativ volumul prostatei şi nivelurile de antigen prostatic specific (PSA), extractul de Serenoa nu a avut un astfel de efect. Finasterida a provocat mai multe efecte secundare sexuale decât saw palmetto.

Într-un studiu comparativ, dublu-orb, 542 de bărbaţi cu simptome de HBP au fost desemnaţi aleatoriu să primească fie un blocant tamsulozină, fie extract de Serenoa timp de 1 an.35 Cele două grupuri au arătat niveluri identice de îmbunătăţire a simptomelor. Tamsulosinul a fost asociat mai frecvent cu tulburările ejaculatorii decât extractul de Serenoa. La subgrupul de pacienţi cu cea mai severă HBP din acest studiu, extractul de Serenoa a fost de fapt semnificativ superior tamsulosinului la ameliorarea simptomelor.36 Într-un studiu separat, dublu-orb, care a implicat 329 de bărbaţi cu simptome de HBP, tamsulosinul combinat cu placebo a fost la fel de eficient ca şi extractul de tamsulosin combinat cu extractul de Serenoa Serenoa37. tamsulosinul nu a provocat nicio modificare a efectelor adverse. Un studiu dublu-orb de 6 luni cu extract de Serenoa cu 60 de bărbaţi a găsit rezultate foarte asemănătoare cu cele ale celor două studii anterioare, deşi a demonstrat, de asemenea, o îmbunătăţire echivalentă a debitului maxim între grupuri.38

Serenoa poate funcţiona cel mai eficient în combinaţie cu extractul de rădăcină de Urtica urens. Într-un studiu pe termen lung, eficacitatea şi tolerabilitatea acestei combinaţii au fost investigate într-un studiu prospectiv multicentric cuprinzând pacienţi vârstnici de sex masculin care suferă de simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) cauzate de HBP. Un total de 257 de pacienţi au fost randomizaţi la tratament cu combinaţia (320 mg de Serenoa şi 240 mg de extracte de U. urens pe zi) sau placebo. După o fază de run-in cu placebo single-orb de 2 săptămâni, pacienţii au primit fie medicamentul de studiu, fie placebo în condiţii dublu-orb timp de 24 de săptămâni. Tratamentul dublu-orb a fost urmat de o perioadă deschisă de control de 24 de săptămâni în timpul căreia tuturor pacienţilor li sa administrat combinaţia Serenoa şi U. urens. Măsurile de rezultat pentru eficacitatea tratamentului au inclus evaluarea LUTS a pacienţilor prin intermediul unui chestionar de autoevaluare şi a unui indice de calitate a vieţii, precum şi a parametrilor uroflow şi ecografic. Folosind Scorul Internaţional de Simptome de Prostată (I-PSS), pacienţii trataţi cu combinaţia Serenoa şi U. urens au prezentat

o reducere semnificativ mai mare a scorului total după 24 de săptămâni de tratament dublu-orb decât pacienţii din grupul placebo (6 puncte vs. 4 puncte; P = 0,003), cu o tendinţă în aceeaşi direcţie după 16 săptămâni. Aceasta s-a aplicat atât la simptomele obstructive, cât şi la cele iritative şi la pacienţii cu simptome moderate sau severe la momentul iniţial. Pacienţii

TABEL 122-1 Studii clinice care demonstrează eficacitatea extractului de Serenoa repens*

*85% până la 95% acizi graşi şi steroli la o doză de 320 mg/zi.

randomizat la placebo a arătat o îmbunătăţire marcată a LUTS (măsurată prin I-PSS) după trecerea la combinaţia Serenoa şi U. urens în timpul perioadei de control.39

Prostatita cronică

Mai multe studii recente indică faptul că S. repens poate avea beneficii clinice în prostatita cronică sau durerea pelvină. Un studiu dublu-orb, randomizat, a comparat extractul de S. repens singur cu o combinaţie de S. repens, seleniu şi licopen la bărbaţi cu dureri pelvine cronice nebacteriene.40 După 8 săptămâni, cele două grupuri au avut îmbunătăţiri echivalente ale simptomelor, în timp ce numai produsul combinat a scăzut PSA şi nivelurile de globule albe din urină.

Un studiu a folosit o combinaţie de extract de S. repens 160 mg, extract de rădăcină de Urtica dioica 120 mg, quercetină 100 mg şi curcumină 200 mg o dată pe zi cu antibioticul prufloxacin 600 mg o dată pe zi la bărbaţi cu prostatită bacteriană. Tratamentul a durat 14 zile. La o lună după tratament, pacienţii din grupul de combinaţie au fost dramatic mai probabil (88% faţă de 27%) să nu aibă simptome decât grupul cu antibiotice.

Chelie cu model masculin

O combinaţie de 400 mg extract de S. repens şi 100 mg beta-sitosterol zilnic a fost găsită eficientă pentru chelie masculină într-un studiu pilot, dublu-orb, controlat cu placebo.42 Studiul a durat 5 luni şi a implicat 19 bărbaţi cu chelie uşoară până la moderată. Şaizeci la sută (6 din 10) dintre bărbaţii din grupul de tratament au fost evaluaţi ca fiind îmbunătăţiţi de către observatorii orbi, în timp ce doar 11% (1 din 9) dintre bărbaţii din grupul placebo au fost evaluaţi ca fiind îmbunătăţiţi. Treizeci şi trei la sută (3 din 9) dintre bărbaţii din grupul placebo au prezentat o deteriorare în comparaţie cu niciunul din grupul de tratament. Nu au existat efecte adverse majore, deşi doi bărbaţi care au intrat iniţial în studiu au renunţat din cauza efectelor adverse (nu este clar din raportul studiului în ce grup au fost repartizaţi aceşti bărbaţi).

Dozare

Doza pentru extractul liposterolic din boabe de saw palmetto (conţinând 85%-95% acizi graşi şi steroli) este de 160 mg de două ori pe zi sau 320 mg pe zi; cele două regimuri s-au dovedit a fi la fel de eficiente.43 O doză similară folosind extracte fluide şi tincturi ar necesita cantităţi extrem de mari de alcool dacă componentele liposterolice ar fi constituenţii activi primari. Eclecticii au folosit doze relativ mici de saw palmetto în extracte brute în mod eficient pentru BPH, cu succes clinic aparent. Ellingwood4 listează o doză de 10 picături la 1 dram de S. repens specific (adică, practic, o tinctură proaspătă de fructe de pădure). Nu cunoaştem niciun studiu clinic publicat al unui extract brut.

Dozele sunt după cum urmează:

Fructe de pădure brute: 10 g de două ori pe zi

Extract liposterolic (standardizat la 85% până la 95% acizi graşi şi steroli): 160 mg de două ori pe zi sau 320 mg o dată pe zi

Doza de extracte fluide sau tincturi este de obicei de 3 până la 5 ml de două până la trei ori pe zi, deşi există o lipsă de cercetare cu privire la această formă de doză.

P TOXICOLOGIE

Nu au fost raportate efecte adverse semnificative în studiile clinice ale extractului de fructe de saw palmetto sau pentru ingestia de fructe de pădure; ratele efectelor adverse uşoare nu diferă de cele observate cu tratamentul placebo.44 Ocazional apar tulburări gastrointestinale uşoare şi disfuncţie erectilă (la aproximativ 1% dintre utilizatorii din studiile clinice)3.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacţiuni medicament-plante din 2011.

REFERINŢE

Ducele JA. CRC Manual de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:118.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui (1898). Portland, OR: Eclectic Medical Publications (retipărire); 1983:1750-1752.

Kuts-Cheraux AW. Naturae medicina si dispensator naturist. Yellow Springs, OH: Antioch Press; 1953:249.

Ellingwood F. American materia medicala, terapeutica si farmacognozie. Sandy, OR: Eclectic Medical Publications, 1919, retipărit; 1998:457-459.

Carilla E, Briley M, Fauran F, et al. Legarea Permixon, un nou tratament pentru hiperplazia benignă de prostată, de receptorul de androgen citosol din prostata de şobolan. J Steroid Biochim. 1984;20:521-523.

Sultan C, Terraza A, Devillier C, et al. Inhibarea metabolismului androgenului şi legarea de către un extract liposterolic de „Serenoa repens B" în fibroblastele prepuţului uman. J Steroid Biochim. 1984;20:515-519.

Di Silverio F, D'Eramo G, Lubrano C, et al. Dovezi că extractul de Serenoa repens prezintă activitate antiestrogenică în ţesutul prostatic al hipertrofiei benigne de prostată. Eur Urol. 1992;21:309-314.

Casarosa C, Cosci di Coscio M, Fratta M. Lipsa efectelor unui extract liposterolic de Serenoa repens asupra nivelurilor plasmatice de testosteron, hormon foliculo-stimulator şi hormon luteinizant. Clin Ther. 1988;10:585-588.

Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, et al. Efectul extractului lipidosterolic de Serenoa repens (Permixon) şi al componentelor sale majore asupra proliferării induse de factorul de creştere a fibroblastelor de bază a culturilor de biopsii de prostată umană. Eur Urol. 1998;33:340-347.

Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F, et al. Efectul farmacologic al extractului lipidosterolic de Serenoa repens (Permixon) asupra hiperplaziei de prostată la şobolan indusă de hiperprolactinemie: comparaţie cu finasterida. Prostata. 2000;

43:49-58.

Gutierrez M, Garcia de Boto J, Cantabrana B, et al. Mecanisme implicate in efectul spasmolitic al extractelor din fructul Sabal serrulata asupra muschilor netezi. Gen Pharmacol. 1996;27:171-176.

Goepel M, Hecker U, Krege S, et al. Extractele de Saw Palmetto inhibă puternic şi necompetitiv receptorii alfa-1-adrenergici umani in vitro. Prostata. 1999;38:208-215.

Tarayre JP, Delhon A, Lauressergues H, et al. Acţiunea antiedematoasă a unui extract hexan din fructul de sâmbure de Serenoa repens Bartr. Ann Pharm pr. 1983;41:559-570.

Wagner H, Proksch A. Medicamente imunostimulatoare ale ciupercilor şi plantelor superioare. Eco Med Plant Res. 1985;1:113-153.

Iguchi K, Okumura N, Usui S, et al. Acidul miristoleic, o componentă citotoxică din extractul din Serenoa repens, induce apoptoza şi necroza în celulele LNCaP prostatice umane. Prostata. 2001;47:59-65.

Shi R, Xie QW, Gang X şi colab. Efectul capsulei de gel moale Saw Palmetto asupra simptomelor tractului urinar inferior asociate cu hiperplazia benignă de prostată: un studiu randomizat în Shanghai, China. J Urologie. 2008;179:610-615.

Bent S, Kane C, Shinohara K şi colab. Saw Palmetto pentru hiperplazia benignă de prostată. N Engl J Med. 2006;354(6):557-566.

Willetts KE, Clements MS, Champion S şi colab. Extract de Serenoa repens pentru hiperplazia benignă de prostată: un studiu clinic randomizat. BJU Int. 2003;92:267-270.

Boccafoschi C, Annoscia S. Comparaţia extractului de Serenoa repens cu placebo prin studiu clinic controlat la pacienţii cu adenomatoză de prostată. Urologie. 1983;50:1257-1268.

Emili E, Lo Cigno M, Petrone U. Studiu clinic al unui nou medicament pentru tratarea hipertrofiei prostatei (Permixon). Urologie. 1983;50:1042-1048.

Duvia R, Radice GP, Galdini R. Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy. Med Praxis. 1983;4:143-148.

Tasca A, Barulli M, Cavazzana A, et al. Tratamentul simptomatologiei obstructive cauzate de adenom prostatic cu extract de Serenoa repens: studiu clinic dublu-orb vs. placebo.

Minerva Urol Nefrol. 1985; 37:87-91.

Cukier J, Ducassou J, Le Guillou M, et al. Permixon versus placebo. CR Ther Pharmacol Clin. 1985;4:15-21.

Champault G, Patel JC, Bonnard AM. Un studiu dublu-orb al unui extract din planta Serenoa repens în hiperplazia benignă de prostată. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:461-462.

Champault G, Bonnard AM, Cauquil J, et al. Tratamentul medical al adenomului de prostată. Proba controlată. PA 109 faţă de placebo la 110 pacienţi. Ann Urol (Paris). 1984;18:407-410.

Mattei FM, Capone M, Acconcia A. Extract de Serenoa repens în tratamentul medical al hipertrofiei benigne de prostată. Urologie. 1988;55:547-552.

Djavan B, Fong YK, Chaudry A, et al. Întârzierea progresiei la bărbaţii cu simptome uşoare de obstrucţie a ieşirii vezicii urinare: un studiu comparativ al fitoterapiei şi aşteptării vigilente. Lumea J Urol. 2005;23:253-256.

Pytel YA, Vinarov A, Lopatkin N, et al. Efectele clinice şi biologice pe termen lung ale extractului lipidosterolic de Serenoa repens la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată simptomatică. Adv Ther. 2002;19(6):297-306.

Pierre Fabre. Studiu 95GP401, 2002. (studiu nepublicat)

Boyle P, Robertson C, Lowe F şi colab. Meta-analiză a studiilor clinice cu Permixon în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată simptomatică. Urologie. 2000;55:533-539.

Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Extracte de Saw Palmetto pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: o revizuire sistematică. JAMA. 1998;280:1605-1609.

Boyle P, Robertson C, Lowe F şi colab. Meta-analiză actualizată a studiilor clinice cu extract de Serenoa repens în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată simptomatică. BJU Int. 2004;93(6):751-756.

Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. Serenoa repens pentru hiperplazia benignă de prostată. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD001423.

33a.Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Efectul creşterii dozelor de extract de saw palmetto asupra simptomelor tractului urinar inferior: un studiu randomizat. JAMA. 2011;306(12): 1344-1351.

Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparaţia fitoterapiei (Permixon (R)) cu finasterida în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu internaţional randomizat pe 1.098 de pacienţi. Prostata. 1996 Oct;29(4):231-240.

Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. Comparaţia unui agent fitoterapeutic (Permixon) cu un alfa-blocant (Tamsulosin) în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu internaţional randomizat de 1 an. Eur Urol. 2002;41:497-506.

Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, et al. Evaluarea beneficiului clinic al Permixon şi al tamsulosinului la pacienţii cu HBP severă - analiza subgrupului studiului PERMAL. Eur Urol. 2004;45:773-780.

Glemain P, Coulange C, Billebaud T, et al. Tamsulosin cu sau fără Serenoa repens în hiperplazia benignă de prostată: studiul OCOS. Prog Urol. 2002;12:395-403.

Hizli F, Uygur C. Un studiu prospectiv al eficacităţii Serenoa repens, Tamsulosin şi Serenoa repens plus tratamentul cu Tamsulosin pentru pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată. Int Urol Nephrol. 2007;39:879-886.

Lopatkin N, Sivkov A, Walther C şi colab. Eficacitatea şi siguranţa pe termen lung a unei combinaţii de extract de sabal şi urtica pentru simptomele tractului urinar inferior: un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric. Lumea J Urol. 2005;23:139-141.

Morgia G, Mucciardi G, Gall A, et al. Tratamentul prostatitei cronice/sindromului de durere pelvină cronică categoria IIIA cu Serenoa repens plus seleniu şi licopen (Profluss) versus S. repens singur: un studiu italian randomizat multicentric controlat. Urol Int. 2010;84(4):400-406.

Cai T, Mazzoli S, Bechi A, et al. Serenoa repens asociat cu Urtica dioica (ProstaMEV) şi extractele de curcumină şi quercitină (FlogMEV) sunt capabile să îmbunătăţească

eficacitatea prulifloxacinei la pacienţii cu prostatită bacteriană: rezultate dintr-un studiu prospectiv randomizat. Int J Antimicr Agents. 2009;33:549-533.

Prager N, Bickett K, French N, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a determina eficacitatea inhibitorilor 5-alfa-reductazei derivaţi botanic în tratamentul alopeciei androgenetice. J Complement Altern Med. 2002;8:143-152.

Braeckman J, Bruhwyler J, Vandekerckhove K, et al. Eficacitatea şi siguranţa extractului de Serenoa repens în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: echivalenţă terapeutică între forme de dozare de două ori şi o dată pe zi. Phytother Res. 1997;11:558-563.

Agbabiaka TB, Pittler MH, Wilder B şi colab. Serenoa repens (saw palmetto): o revizuire sistematică a evenimentelor adverse. Drug Saf. 2009;32(8):637-647.

Silybum marianum (Culinul de lapte)

Michael T. Murray, ND

Silybum marianum (familia: Compositae)

Sinonim: Carduus marianus

Denumiri comune: ciulinul de lapte, ciulinul marian, ciulinul Sf. Maria

P DESCRIERE GENERALĂ

Silybum marianum este o plantă robustă anuală sau bienală care se găsește în solurile uscate și stâncoase din sudul și vestul Europei și în unele părți ale Statelor Unite. Tulpina ramificată crește de 1 până la 3 metri înălțime și poartă frunze alternative verzi închise, strălucitoare, cu margini spinoase, festonate, care sunt marcate striate de alb de-a lungul nervurilor. Capetele florilor solitare sunt violet roșiatice, cu bractee care se termină în spini ascuțiți. Perioada de înflorire este din iunie până în august. Semințele, fructele și frunzele sunt folosite în scopuri medicinale.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Silybum marianum conține silimarină, un amestec de flavanolignani, constând în principal din silibină, silidianină și silicristină.1-3 Concentrația de silimarină este cea mai mare în fructe, dar se găsește și în semințe și frunze. Alte flavonolignane conținute în Silybum includ silandrin, silyhermin, silimonin și neosilyhermin.1 Silibina este componenta silimarină cu cel mai mare grad de activitate biologică (Figura 123-1).

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Poate că cea mai răspândită utilizare populară a acestei plante a fost în asistarea mamei care alăptează în producţia de lapte. De asemenea, a fost folosit în Germania pentru

vindecarea icterului şi a tulburărilor biliare. Este interesant de observat că descoperirea flavanolignanilor care protejează ficatul în S. marianum nu a fost rezultatul unui screening farmacologic sistemic, ci mai degrabă al investigaţiei efectelor empirice ale Silybums în afecţiunile hepatice.1

FARMACOLOGIE

În prezent, extractele de S. marianum (de obicei standardizate pentru a conţine 70% silimarină) sunt utilizate pe scară largă în preparatele farmaceutice europene pentru afecţiuni hepatice. Silimarina este una dintre cele mai puternice substanţe de protecţie a ficatului cunoscute.1-8

Efecte de hepatoprotecţie

Eliminarea radicalilor liberi

Capacitatea Silybums de a preveni distrugerea ficatului şi de a îmbunătăţi funcţia hepatică se datorează în mare parte inhibării de către silimarină a factorilor responsabili de deteriorarea hepatică - radicalii liberi şi leucotrienele - împreună cu capacitatea sa de a stimula sinteza proteinelor hepatice. Componentele Silybum previn deteriorarea radicalilor liberi acţionând ca antioxidanţi.1-4 Silimarina este de multe ori mai puternică ca activitate antioxidantă decât vitamina E.

Efecte asupra glutationului hepatic

Silimarina previne epuizarea glutationului (GSH) indusa de alcool si alte toxine hepatice. Chiar şi la oamenii normali, s-a demonstrat că silimarina creşte nivelul bazal de GSH din ficat cu 35%.

OH O

FIGURA 123-1 Silybin.

Protecţie împotriva substanţelor chimice şi medicamentelor dăunătoare ficatului

Efectul protector al Silybum împotriva leziunilor hepatice a fost demonstrat într-o serie de studii experimentale şi clinice. Leziunile hepatice experimentale la animale pot fi produse de substanţe chimice toxice atât de diverse precum tetraclorura de carbon, galactozamină, etanolul şi nitratul de praseodimiu. S-a demonstrat că silimarina protejează ficatul de toate aceste toxine.1-4,7

Poate că cel mai impresionant dintre efectele protectoare ale silimarinei este împotriva otrăvirii severe cu Amanita phalloides („calota morţii” sau ciuperca ciupercă), efect

recunoscut de mult timp în medicina populară.5-7 Ingestia de A. phalloides sau toxinele sale provoacă otrăvire severă şi, la aproximativ 30% dintre victime, moartea.

Dintre modelele experimentale de măsurare a protecţiei împotriva leziunilor hepatice, cele bazate pe toxicitatea amanitinei sau a faloidinei sunt cele mai importante deoarece aceste două peptide din A. phalloides sunt cele mai puternice substanţe dăunătoare ficatului cunoscute. Silimarina a demonstrat rezultate impresionante în aceste modele experimentale. Când silimarina a fost administrată înainte de otrăvirea cu toxina amanita, a fost 100% eficientă în prevenirea toxicităţii.5,7 Chiar dacă a fost administrată la 10 minute după toxina amanita, a contracarat complet efectele toxice.

În două cazuri raportate în literatură, silimarina a prevenit moartea şi a redus semnificativ cantitatea de leziuni hepatice atât timp cât 24 de ore după ingestia de A. phalloides.6 Acest studiu a raportat despre un soţ şi o soţie care au mâncat ciuperci toxice şi au prezentat simptome gastrointestinale 18 ore mai târziu. În ciuda tratamentului convenţional iniţial cu golire gastrică, fluide intravenoase, cărbune activat şi tub duodenal, parametrii de laborator ai ambilor pacienţi au arătat deteriorarea funcţiei hepatice şi renale. La unul dintre pacienţi s-a dezvoltat encefalopatie hepatică uşoară. Tratamentul cu silibinină intravenoasă la o doză de 20 mg/kg greutate corporală, penicilină şi glucoză timp de 3 zile a dus la inversarea atât a insuficienţei de organ, cât şi a encefalopatiei.

Silimarina poate fi, de asemenea, de mare valoare ca adjuvant la pacientii care primesc terapie medicamentoasa pe termen lung. Un studiu foarte interesant a constatat că silimarina, într-o doză neobişnuit de mare de 800 mg/zi, administrată pacienţilor psihiatrici cărora li s-a administrat fenotiazine sau butirofenone a dus la o protecţie semnificativă a ficatului, măsurată prin nivelurile serice ale enzimelor hepatice malondialdehide.9 Silimarina nu a interferat cu eficacitatea antidepresivelor.

Stimularea sintezei proteinelor hepatice

Poate cel mai interesant efect al componentelor Silybum asupra ficatului este capacitatea lor de a stimula sinteza proteinelor.4,10,11 Aceasta are ca rezultat o creştere a producţiei de noi celule hepatice pentru a le înlocui pe cele vechi deteriorate. Sonnenbichler şi Zetl11 au sugerat că „silibinina imită într-un fel un regulator fiziologic în celulele animale, astfel încât structura se încadrează într-un loc de legare specific al polimerazei şi, în acest fel, provoacă efectele observate asupra sintezei ARNr, făcând medicamentul din Silybum marianum într-adevăr interesant pentru terapia hepatică". Interesant este că silibinina nu are un efect stimulator asupra ţesutului hepatic malign.10

Efecte antiinflamatorii

Leucotrienele, mediatori chimici cheie ai inflamaţiei produse prin transferul de oxigen la acizii graşi polinesaturaţi (o reacţie catalizată de enzima lipoxigenază), pot afecta şi ficatul. S-a demonstrat că silimarina este un inhibitor puternic al acestei enzime, inhibând astfel formarea de leucotriene dăunătoare.12

De asemenea, s-a demonstrat că silimarina inhibă sinteza prostaglandinelor în timpul inflamaţiei.13 Deteriorarea radicalilor liberi a structurilor membranei din cauza bolilor organice sau a intoxicaţiei are ca rezultat eliberarea crescută, prin lipoliză, a acizilor graşi. Acest lucru duce, printre altele, la o mai mare sinteză de prostaglandine şi leucotriene. Silimarina contracarează acest proces dăunător prin suprimarea descompunerii patologice a lipidelor membranare şi inhibarea formării prostaglandinelor.13 Leucotrienele şi prostaglandinele inflamatorii sunt, de asemenea, implicate în afectarea ficatului de către toxine, astfel încât neutralizarea lor de către silibină este un alt mecanism de protecţie a ficatului.

Efecte anticancerigene

Silimarina a demonstrat efecte anticancer semnificative atât în modelele de cancer in vivo, cât şi in vitro – inclusiv carcinoame de piele, sân, plămân, colon, vezică urinară, prostată şi rinichi – precum şi acţiuni adjuvante atunci când este combinată cu terapiile standard pentru cancer.14-18 Unele dintre efectele observate includ:

Previne exprimarea genelor şi a enzimelor esenţiale în dezvoltarea cancerului

Modulează dezechilibrul dintre supravieţuirea celulară şi apoptoză prin interferenţa cu expresia regulatorilor ciclului celular şi a proteinelor implicate în apoptoză

Are efecte antimetastatice semnificative

Are un efect sinergic atunci când este combinat cu agenţi de chimioterapie convenţionali, inclusiv inhibarea creşterii, inversarea chimiorezistenţei, inducerea apoptozei şi efectele secundare reduse ale chimioterapiei într-o varietate de modele

Aceste studii preliminare sugerează o aplicaţie clinică la pacienţii cu cancer ca adjuvant la terapiile stabilite pentru a preveni sau reduce chimioterapia, precum şi toxicitatea indusă de radioterapie.18 Având în vedere problema semnificativă a nefrotoxicităţii grave de la cisplatină şi alţi agenţi chimioterapeutici, silibinina poate fi de mare valoare ca adjuvant în tratamentul cancerului.

Alte acţiuni farmacologice

Silimarina prezintă efecte antivirale împotriva infecţiei culturii de celule cu virusul hepatitei C, inclusiv inhibarea pătrunderii virusului, a expresiei ARN şi a proteinelor şi producerea virusului infecţios.19

În studiile pe animale, s-a demonstrat că silimarina creşte proliferarea limfocitelor, precum şi nivelurile de citokine interferon-gamma, interleukin-4 (IL-4) şi IL-10 într-o manieră dependentă de doză.

Silimarina este un inhibitor puternic al adenozin monofosfatului (cAMP) fosfodiesterazei ciclice, fiind de 13 până la 50 de ori mai activă decât teofilina şi de 1 până la 3 ori mai activă decât papaverină. induse de trietiltinsulfatul.25-27 Probabil că aceste efecte sunt legate de

acţiunile semnificative de stabilizare a membranei şi antioxidante ale silimarinei. Destul de semnificativă este şi acţiunea sa în creşterea rezistenţei osmotice a globulelor roşii.28

S-a demonstrat, de asemenea, că silimarina scade nivelul colesterolului în studiile pe animale şi poate bloca sinteza colesterolului.29

La pacienţii cu hemocromatoză, administrarea de silibină la mese s-a dovedit a reduce absorbţia fierului.30

P APLICAŢII CLINICE

Utilizarea principală a silimarinei este ca ajutor pentru ficat, deşi sunt descoperite în mod regulat aplicaţii clinice suplimentare. Această substanţă poate fi folosită pentru a susţine reacţiile de detoxifiere sau în tratamentul bolilor hepatice mai severe. În numeroase studii clinice, s-a demonstrat că silimarina are efecte pozitive în tratarea mai multor tipuri de boli hepatice, inclusiv următoarele:31-48:

Ciroză

Hepatită cronică

Infiltrarea grasă a ficatului (ficat gras indus de chimicale şi alcool)

Colestaza subclinica a sarcinii

Colangită şi pericolangită

Efectul terapeutic al silimarinei în aceste tulburări a fost confirmat de date histologice, clinice şi de laborator. Silimarina poate fi, de asemenea, utilă în îmbunătăţirea solubilităţii bilei în tratamentul calculilor biliari, precum şi în psoriazis şi ca galactogog.

Leziuni hepatice induse chimic

Într-unul dintre primele studii clinice extensive dublu-orb care investighează efectul terapeutic al silimarinei în afecţiunile hepatice, substanţa a demonstrat rezultate impresionante la 129 de pacienţi cu leziuni hepatice metabolice toxice, degenerare grasă a ficatului de diverse origini sau hepatită cronică, care au fost comparaţi cu un grup de control de 56 de pacienţi. Rezultatele ar fi putut fi şi mai impresionante dacă studiul ar fi durat mai mult de 35 de zile.31

Un studiu de urmărire a pacienţilor cu leziuni hepatice din cauza alcoolului, virusurilor diabetului zaharat sau expunerii la toxice a dat rezultate şi mai izbitoare. Pacienţii au fost monitorizaţi o perioadă lungă de timp (7 săptămâni). Nu numai că rezultatele clinice s-au îmbunătăţit semnificativ la grupurile tratate cu silimarină, dar şi datele de laborator şi biopsia hepatică s-au îmbunătăţit. S-au obţinut rezultate foarte semnificative în retenţia de bromsulfaleină, precum şi în măsurătorile alanin transaminazei (ALT), fierului şi colesterolului. Biopsia a arătat efecte remarcabile de restaurare a ţesuturilor. La terminarea terapiei cu silimarină, restabilirea structurii celulare normale a fost găsită chiar şi în ficatul

afectat grav. Aceste efecte asupra nivelului ţesuturilor s-au corelat bine cu îmbunătăţirea valorilor chimiei sângelui.32

Un alt studiu a evidenţiat beneficiul silimarinei la persoanele expuse la substanţe chimice toxice. În acest studiu, rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice (niveluri crescute ale aspartat amino transferazei [AST] şi activitate ALT) şi/sau valori hematologice anormale (număr scăzut de trombocite, număr crescut de globule albe şi o creştere relativă a limfocitelor în comparaţie cu alte globule albe) au fost observate la 49 din 200 de lucrători expuşi la vapori toxici şi toxici pentru 5 sau 20 de celule albe din sânge. ani.43 Treizeci dintre lucrătorii afectaţi au fost trataţi cu silimarină, iar restul de 19 au rămas fără tratament. Sub influenţa silimarinei, parametrii funcţiei hepatice şi numărul de trombocite s-au îmbunătăţit semnificativ. Numărările WBC au arătat, de asemenea, o tendinţă de îmbunătăţire.

Datele cumulate din studiile de înregistrare de caz care au implicat 452 de pacienţi cu otrăvire cu A. phalloides arată o diferenţă foarte semnificativă a mortalităţii în favoarea terapiei cu silimarină. Rata mortalităţii pentru terapia cu silimarină este de 9,8%, comparativ cu 18,3% pentru tratamentul standard.49

Ciroză

După cum s-a descris anterior, silimarina este destul de eficientă în tratarea bolilor hepatice legate de alcool. Există o gamă uriaşă în severitatea bolilor hepatice legate de alcool, de la leziuni relativ uşoare până la grave, cum ar fi ciroza. Chiar şi în această stare gravă, silimarinul a arătat beneficii. Poate cel mai semnificativ beneficiu este extinderea duratei de viaţă a pacienţilor cu aceste tulburări.

Într-un studiu, 87 de pacienţi cu ciroză (46 cu ciroză legată de alcool) au primit silimarină, în timp ce 83 de pacienţi (45 cu ciroză alcoolică) au primit un placebo.44 Perioada medie de observaţie a fost de 41 de luni. În grupul de tratament, s-au înregistrat 24 de decese, 18 legate de boli hepatice; în lotul de control, s-au înregistrat 37 de decese, 31 legate de boli hepatice. Rata de supravieţuire la 4 ani a fost de 58% în grupul de tratament, comparativ cu 39% în grupul de control.

Analiza rezultatelor a cinci studii care au implicat un total de 602 de pacienţi cu ciroză hepatică a demonstrat că, deşi silimarina a produs o reducere nesemnificativă statistic a mortalităţii totale cu 4,2% în comparaţie cu placebo, ea a condus la o reducere semnificativă statistic a mortalităţii hepatice cu 7%.

Hepatită virală

Silimarina este utilă pentru a ajuta la inversarea leziunilor hepatice induse viral. Este eficient atât în hepatitele virale acute, cât şi în cele cronice. Într-un studiu asupra hepatitei virale acute, 29 de pacienţi trataţi cu silimarină au arătat o influenţă terapeutică certă asupra nivelurilor serice crescute caracteristice ale bilirubinei şi enzimelor hepatice în comparaţie cu grupul placebo.46 Parametrii de laborator au regresat mai mult în grupul cu

silimarină decât în grupul placebo până în a cincea zi de tratament. Numărul de pacienţi care au atins valori hepatice normale după 3 săptămâni de tratament a fost semnificativ mai mare în grupul cu silimarină decât în grupul placebo.

Într-un studiu dublu-orb al diferitelor cauze de hepatită acută, pacienţilor li sa administrat fie o doză standard recomandată de 140 mg de silimarină, fie un placebo de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni. Pacienţii randomizaţi în grupul cu silimarină au avut o rezoluţie mai rapidă a simptomelor legate de retenţia biliară: urină închisă la culoare, icter şi icter scleral. A existat o reducere a bilirubinei indirecte în rândul celor atribuite silimarinei, dar alte variabile, inclusiv bilirubina directă, ALT şi AST nu au fost reduse semnificativ.50

Într-un studiu al hepatitei virale cronice, s-a demonstrat că silimarina are ca rezultat o îmbunătăţire dramatică. Folosită la o doză mare (420 mg) pentru perioade de 3 până la 12 luni, silimarina a dus la o inversare a leziunilor celulelor hepatice (după cum s-a observat la biopsie), o creştere a nivelului de proteine din sânge şi o scădere a valorilor enzimelor hepatice. Simptomele obişnuite ale hepatitei (de exemplu, disconfort abdominal, scăderea poftei de mâncare şi oboseală) au fost toate îmbunătăţite.47

Litiază biliară

Silimarina poate ajuta la prevenirea sau tratarea calculilor biliari prin capacitatea sa de a creşte solubilitatea bilei. Într-un studiu, compoziţia bilei a fost testată la 19 pacienţi cu antecedente de calculi biliari (4 pacienţi) sau îndepărtarea vezicii biliare din cauza calculilor biliari (15) înainte şi după silimarină (420 mg/zi timp de 30 de zile) sau placebo. Tratamentul cu silimarină a condus la o reducere semnificativă a concentraţiei de colesterol biliar şi a indicelui de saturaţie biliară.48

Psoriazis

Corectarea funcţiei hepatice anormale este indicată în tratamentul psoriazisului. S-a raportat că silimarina este de valoare în tratamentul psoriazisului; acest efect se poate datora capacităţii sale de a inhiba sinteza leucotrienelor şi îmbunătăţirii funcţiei hepatice.51

Legătura dintre ficat şi psoriazis se referă la una dintre sarcinile de bază ale ficatului, filtrarea sângelui. S-a demonstrat că psoriazisul este legat de niveluri ridicate de endotoxine circulante, cum ar fi cele găsite în pereţii celulari ai bacteriilor intestinale. Dacă ficatul este copleşit de un număr crescut de endotoxine sau toxine chimice sau dacă capacitatea funcţională a ficatului de a filtra şi detoxifiere este redusă, psoriazisul este agravat. Un alt factor în psoriazis este producţia excesivă de leucotriene. S-a demonstrat că silimarina reduce formarea de leucotriene prin inhibarea lipooxigenazei.12 Prin urmare, silimarina ar inhiba una dintre cauzele replicării celulare excesive.

Silimarina are alte efecte valoroase la pacientii cu psoriazis. Cele mai multe dintre ele gravitează în jurul corectării raportului anormal dintre cAMP şi guanozin monofosfat ciclic (cGMP) observat în pielea pacienţilor cu psoriazis. Raportul dintre aceşti doi agenţi de control celular guvernează replicarea celulară. În psoriazis, nivelurile cGMP sunt ridicate în

raport cu nivelurile cAMP. Silimarina lucrează pentru a scădea nivelurile de cGMP şi pentru a creşte nivelurile de cAMP.24

Silimarina ca galactogog

S-a demonstrat că o formă micronizată de silimarină exercită efecte galactogog clare. Într-un studiu dublu-orb pe 50 de femei sănătoase care alăptează, silimarina micronizată (420 mg/zi) a crescut producţia zilnică de lapte cu 86%, comparativ cu 32% pentru placebo. Calitatea laptelui nu a fost afectată. Efectul galactogog poate fi rezultatul creşterii nivelului circulant de prolactină.52

Silibina legată de fosfatidilcolină

Având în vedere biodisponibilitatea relativ scăzută a componentelor silimarinei, sunt în curs de dezvoltare metode pentru a creşte biodisponibilitatea acestora pentru a îmbunătăţi efectele clinice. O formă îmbunătăţită de silimarină leagă silibina de fosfatidilcolină. Cercetările preliminare indică faptul că silibina legată de fosfatidilcolină este mai bine absorbită şi produce rezultate clinice mai bune decât alte forme.

Studii de absorbţie

Mai multe studii pe oameni şi animale au arătat că silibina legată de fosfatidilcolină este mai bine absorbită. Într-un studiu, excreţia silibinei, componenta majoră a silimarinei, în bilă a fost evaluată la pacienţii supuşi extirparei vezicii biliare (colecistectomie). Un tub de drenaj, tubul T, a fost folosit pentru a preleva bilă. Pacienţilor li sa administrat fie o singură doză orală de complex silibin-fosfatidilcolină, fie silimarină. Cantitatea de silibină recuperată în bilă în formă liberă şi conjugată în 48 de ore a fost de 11% pentru grupul silibin-fosfatidilcolină şi 3% pentru grupul silibină nemodificată.53

Una dintre caracteristicile semnificative ale acestui studiu este faptul că silimarina s-a dovedit că îmbunătăţeşte solubilitatea bilei. Deoarece se livrează mai multă silibină către ficat şi vezica biliară atunci când se foloseşte silibina legată de fosfatidilcolină, această formă este ideală pentru persoanele cu calculi biliari sau infiltrare grasă a ficatului, două afecţiuni caracterizate prin solubilitatea biliară scăzută.

Într-un alt studiu, nivelurile plasmatice de silibină au fost determinate după administrarea de doze orale unice de complex silibină-fosfatidilcolină şi o cantitate similară de silimarină la nouă voluntari sănătoşi. Deşi absorbţia a fost rapidă cu ambele preparate, biodisponibilitatea complexului silibină-fosfatidilcolină a fost mult mai mare decât cea a silimarinei, aşa cum este indicat de niveluri mai mari de silibină în plasmă la toate momentele de prelevare după administrarea complexului. Cercetătorii din acest studiu au concluzionat că complexarea cu fosfatidilcolină creşte foarte mult biodisponibilitatea orală a silibinei, probabil prin facilitarea trecerii acesteia prin mucoasa gastrointestinală.54

Studii clinice

Mai multe studii clinice au arătat că silibina legată de fosfatidilcolină este mai eficientă decât silimarina. Într-un studiu, 8 pacienţi cu hepatită virală cronică (3 cu hepatită B, 3 cu hepatită B şi hepatită C şi 2 cu hepatită C) au primit o capsulă de silibină legată de fosfatidilcolină (echivalent cu 140 mg silimarină) între mese timp de 2 luni55. 36%, iar evaluarea cantitativă a funcţiei hepatice măsurată prin capacitatea de eliminare a galactozei a crescut cu 15%. S-a observat şi o reducere semnificativă statistic a enzimelor hepatice: AST a scăzut cu 17% şi ALT a crescut cu 16%.

Într-un alt studiu conceput în primul rând pentru a evalua relaţia doză-răspuns a silibinei legate de fosfatidilcolină, au fost afişate din nou efecte pozitive.56 În acest studiu, pacienţilor cu hepatită cronică datorată fie unui virus, fie alcoolului li s-au administrat doze diferite timp de 2 săptămâni: 20 de pacienţi au primit 80 mg de două ori pe zi, 20 au primit 120 mg de trei ori pe zi, şi de 220 mg de trei ori pe zi. La toate dozele testate, silibina legată de fosfatidilcolină a produs scăderi remarcabile şi semnificative statistic ale nivelurilor medii ale bilirubinei serice şi totale. Atunci când este utilizat în doza de 240 sau 360 mg/zi, a dus, de asemenea, la scăderi remarcabile şi semnificative statistic ale enzimelor hepatice ALT şi gama-glutamil-transpeptidază. Aceste rezultate indică faptul că chiar şi tratamentul pe termen scurt al hepatitei virale sau induse de alcool cu doze relativ mici de silibină legată de fosfatidilcolină poate fi eficient; pentru cele mai bune rezultate, totuşi, sunt necesare doze mai mari.

Tratamentul cu silibină legată de fosfatidilcolină este asociat cu rezerve reduse de fier în organism, în special în rândul pacienţilor cu stadiu avansat de fibroză a hepatitei virale cronice.57

P DOZARE

Doza standard de ciulin de lapte se bazează pe conţinutul său de silimarină (70 până la 210 mg de trei ori pe zi). Din acest motiv, sunt preferate extractele standardizate. Cele mai bune rezultate sunt obţinute la doze mai mari — 140 până la 210 mg de silimarină de trei ori pe zi.

Doza pentru silibina legată de fosfatidilcolină este de 120 până la 240 mg de două ori pe zi.

Extractele pe bază de alcool sunt practic întotdeauna contraindicate în bolile hepatice deoarece se administrează o cantitate relativ mare de alcool pentru a obţine o doză adecvată de silimarină în această formă.

P TOXICITATE

Preparatele de silimarină sunt medicamente utilizate pe scară largă în Europa, unde un număr considerabil de dovezi indică o toxicitate foarte scăzută.1 Atunci când sunt utilizate în doze mari pentru perioade scurte, silimarina administrată pe diferite căi la şoareci, şobolani, iepuri şi câini nu a prezentat efecte toxice. Studiile la şobolani care au primit silimarină pentru perioade prelungite au demonstrat, de asemenea, o lipsă completă de toxicitate.1

Deoarece silimarina posedă activitate coleretică, poate produce un scaun mai moale ca urmare a fluxului şi secreţiei biliare mai mari. Dacă se utilizează doze mai mari, poate fi adecvat să se utilizeze compuşi de fibre care sechestrează bilei (de exemplu, gumă de guar, pectină, psyllium, tărâţe de ovăz) pentru a preveni iritarea mucoasei şi scaunele moale. Din cauza lipsei de toxicitate a silimarinei, utilizarea sa pe termen lung este fezabilă atunci când este necesar.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Deşi s-a demonstrat că componentele silimarinei interacţionează cu enzimele citocromului P450 care metabolizează medicamentele în studiile in vitro, concentraţiile care prezintă un efect inhibitor nu sunt atinse cu recomandări de dozare normală.58 Studiile clinice au arătat că administrarea concomitentă de silimarină cu medicamente metabolizate de enzimele P450 (de exemplu, indinavir) nu provoacă interacţiuni adverse59,60.

REFERINŢE

Wagner H. Flavonoide antihepatotoxice. În: Cody V, Middleton Jr E, Harbourne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate.

New York: Liss; 1986:545-558.

Adzet T. Compuşi polifenolici cu activitate biologică şi farmacologică. Ierburi Condimente Plante medicinale. 1986;1:167-184.

Hikino H, Kiso Y, Wagner H, et al. Acţiuni antihepatotoxice ale flavonolignanilor din fructele Silybum marianum. Planta Med. 1984;50:248-250.

Wagner H. Componente vegetale cu activitate antihepatotoxică. În: Beal JL, Reinhard E, eds. Produse naturale ca agenţi medicinali. Stuttgart: Hippokrates-Verlag; 1981.

Vogel G, Tuchweber B, Trost W, et al. Protecţie împotriva intoxicaţiei cu Amanita phalloides la beagles. Toxicol Appl Pharm. 1984;73:355-362.

Serne EH, Toorians AWF, Gietema JA, et al. Amanita phalloides, o ciupercă potenţial letală: prezentarea sa clinică şi opţiunile terapeutice. Neth J Med. 1996;49:19-23.

Vogel G, Trost W, Braatz R, et al. [Farmacodinamica, locul şi mecanismul de acţiune al silimarinei, principiul antihepatoxic din Silybum mar. (L.) Gaertn]. Arzneimittelforschung. 1975;25:82-89.

Poser G. [Experienta in tratamentul hepatopatiilor cronice cu silimarina]. Arzneimittelforschung. 1971;21:1209-1212.

Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V, et al. Efectul silimarinei asupra nivelurilor plasmatice de malondialdehidă la pacienţii care primesc tratament pe termen lung cu medicamente psihotrope. Curr Ther Res. 1994;55:537-545.

Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L,

et al. Efectul stimulator al silibininei asupra sintezei ADN-ului în ficatul de şobolan parţial hepatectomizat: non-răspuns în hepatom şi alte linii celulare maligne. Biochem Pharmacol. 1986;35:538-541.

Sonnenbichler J, Zetl I. Efectele biochimice ale silibininei flavanolignane asupra sintezei ARN, proteinelor şi ADN-ului în ficatul de şobolan. În: Cody V, Middleton E, Harbourne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate. New York: Liss; 1986:319-331.

Fiebrich F, Koch H. Silymarin, un inhibitor al lipoxigenazei. Experienta. 1979;35:1548-1550.

Fiebrich F, Koch H. Silymarin, un inhibitor al prostaglandinei sintetazei. Experienta. 1979;35:1150-1152.

Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, et al. Nefrotoxicitatea cisplatinei şi protecţia prin silibinină. Transplant Nephrol Dial. 1996;11:56-62.

Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW,

et al. Silibinină - un nou tratament promiţător pentru cancer. Agenţi anticancer Med Chem. 2010 Mar;10(3):186-195.

Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. Rac Lett. 2008 Oct 8;269(2):352-362. Epub 2008 9 mai.

Deep G, Agarwal R. Eficacitatea antimetastatică a silibininei: mecanisme moleculare şi potenţial terapeutic împotriva cancerului. Cancer Metastasis Rev. 2010;29(3):447-463.

Greenlee H, Abascal K, Yarnell E, şi colab. Aplicaţii clinice ale Silybum marianum în oncologie. Integr Cancer Ther. 2007;6(2):158-165.

Wagoner J, Negash A, Kane OJ şi colab. Efecte multiple ale silimarinei asupra ciclului de viaţă al virusului hepatitei C. hepatologie. 2010;51(6):1912-1921.

Wilasrusmee C, Kittur S, Shah G, et al. Efectul imunostimulator al extractului de Silybum marianum (ciulin de lapte). Med Sci Monit. 2002;8:BR439-BR443.

Tyagi A, Bhatia N, Condon MS, et al. Efectele antiproliferative şi apoptotice ale silibininei în celulele cancerului de prostată de şobolan. Prostata. 2002;53:211-217.

Kohno H, Tanaka T, Kawabata K şi colab. Silimarina, un flavonoid antioxidant polifenolic natural, inhibă carcinogeneza de colon indusă de azoximetan la şobolanii masculi F344. Int J Cancer. 2002;101:461-468.

Yanaida Y, Kohno H, Yoshida K şi colab. Silimarina alimentară suprimă carcinogeneza limbii indusă de 4-nitrochinolină 1-oxid la şobolanii masculi F344. Carcinogeneza. 2002;23:787-794.

Kock HP, Bachner J, Loffler E. Silimarina: inhibitor puternic al fosfodiesterazei AMP ciclice. Metode Find Exptl Clin Pharmacol. 1985;7:409-413.

Valenzuela A, Barria T, Guerra R, et al. Efectul inhibitor al silimarinei flavonoide asupra hemolizei eritrocitelor induse de fenilhidrazină. Biochem Biophys Res Comm. 1985;126:712-718.

Flemming K. [Efectul terapeutic al silimarinei asupra şoarecilor iradiaţi cu X]. Arzneimittelforschung. 1971;21:1373-1375.

Zoltan OT, Gyori I. [Studii asupra edemului cerebral la şobolan indus de trietiltinsulfat. Partea 7: Efectul terapeutic al silimarinei, teofilinei şi manitolului în testul reflex condiţionat]. Arzneimittelforschung. 1970;20:1248-1249.

Seeger R. [Efectul silimarinei asupra rezistenţei osmotice a eritrocitelor]. Arzneimittelforschung. 1971;21:1599-1605.

Skottova N, Krecman V. Silimarina ca potenţial medicament hipocolesterolemiant. Physiol Res. 1998;47:1-7.

Hutchinson C, Bomford A, Geissler CA. Potențialul de chelare a fierului al silibinei la pacienţii cu hemocromatoză ereditară. Eur J Clin Nutr. 2010;64(10):1239-1241.

Schopen RD, Lange OK, Panne C, et al. În căutarea unui nou principiu terapeutic: experienţa cu agentul terapeutic hepatic Legalon. Med Welt. 1969;20:888-893.

Schopen RD, Lange OK. [Terapia hepatozelor: utilizarea terapeutică a silimarinei]. Med Welt. 1970;21:691-698.

Canini F, Bartolucci, Cristallini E, et al. [Utilizarea silimarinei în tratamentul steatozei hepatice alcoolice]. Clin Ter. 1985;114:307-314.

Salmi HA, Sarna S. Efectul silimarinei asupra modificării chimice, funcţionale şi morfologice a ficatului: un studiu controlat dublu-orb. Scand J Gastroenterol. 1982;17:517-521.

Scheiber V, Wohlzogen FX. Analiza unui anumit tip de tabele 2 ¥ 3, exemplificate prin constatările biopsiei într-un studiu clinic controlat. Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1978;16:533-535.

Boari C, Montanari M, Galleti GP, et al. Boli hepatice toxice profesionale: efectele terapeutice ale silimarinei. Minerva Med. 1981;72:2679-2688.

Grossi F, Viola F. [Protectori membranari si silimarina in terapia herpatologica]. Clin Ter. 1981;96:11-23.

Maneschi M, Tiberio C, Cittadini E. [Insuficienţa metabolică a hepatocitei în sarcină: prevenire şi terapie cu un medicament stabilizator membranar]. Clin Ter. 1981;97:625-630.

Bulfoni A, Gobbato F. Evaluarea activităţii terapeutice a silimarinei în hepatologia alcoolică. Gazz Med Ital. 1979;138:597-608.

Cavalieri S. Un studiu clinic controlat al Legalon la 40 de pacienţi. Gazz Med Ital. 1974;133:628-635.

Saba P, Galeone GF, Salvadorini F, et al. Efectele terapeutice ale silimarinei în bolile hepatice cronice datorate psihodrogurilor. Gazz Med Ital. 1976;135:236-251.

De Martiis M, Fontana M, Sebastiani F, et al. [Silimarina, un medicament membranotrop: observaţii clinice şi experimentale]. Clin Ter. 1977;81:333-362.

Szilard S, Szentgyorgyi D, Demeter I. Efectul protector al Legalon la lucrătorii expuşi la solvenţi organici. Acta Med Hung. 1988;45:249-256.

Ferenci P, Dragosic SB, Dittrich H, et al. Studiu randomizat controlat al tratamentului cu silimarină la pacienţii cu ciroză hepatică. J Hepatol. 1989;9:105-113.

Deak G, Muzes G, Lang I, et al. [Efectul imunomodulator al terapiei cu silimarină în bolile hepatice cronice alcoolice]. Orv Hetil. 1990;131:1291-1296.

Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. [Rezultatele unui studiu dublu-orb privind efectul silimarinei în tratamentul hepatitei virale acute, efectuat la două centre medicale]. Med Klin. 1978;73:1060-1065.

Berenguer J, Carrasco D. Studiu dublu-orb al silimarinei versus placebo în tratamentul hepatitei cronice. Munch Med Wochenschr. 1977;119:240-260.

Nassauto G, Iemmolo RM, Strazzabosco M, et al. Efectul silibininei asupra compoziţiei lipidelor biliare: studiu experimental şi clinic. J Hepatol. 1991;12:290-295.

Saller R, Meier R, Brignoli R. Utilizarea silimarinei în tratamentul bolilor hepatice. Droguri. 2001;61:2035-2063.

El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, et al. Un studiu controlat randomizat pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea silimarinei asupra simptomelor, semnelor şi biomarkerilor hepatitei acute. Fitomedicina. 2009;16(5):391-400.

Weber G, Galle K. Ficatul: o ţintă terapeutică în dermatoze. Med Welt. 1983;34:108-111.

Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, et al. Eficacitatea clinică, siguranţa şi tolerabilitatea BIO-C (silimarina micronizată) ca galactagog. Acta Biomed. 2008;79(3):205-210.

Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Farmacocinetica silibinei în bilă după administrarea de silipide şi silimarină la pacienţii cu colecistectomie. Arz- neimittelforschung. 1992;42:964-968.

Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Studii farmacocinetice asupra IdB 1016, un complex silibin-fosfatidilcolină, la subiecţi umani sănătoşi. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1990;15:333-338.

Moscarella S, Giusti A, Marra F, et al. Efectele terapeutice şi antilipoperoxidante ale complexului silibin-fosfatidilcolină în boala hepatică cronică: rezultate preliminare. Curr Ther Res. 1993;53:98-102.

Vailati A, Aristia L, Sozze E, et al. Studiu deschis randomizat al relaţiei doză-efect a unui curs scurt de IdB 1016 la pacienţii cu hepatită virală sau alcoolică. Fitoterapia. 1993;64:219-228.

Bares JM, Berger J, Nelson JE, et al. Tratamentul cu silibină este asociat cu reducerea feritinei serice la pacienţii cu hepatită cronică C. J Clin Gastroenterol. 2008;42(8):937-944.

Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z, et al. Efectul silibinei şi al congenerilor săi asupra activităţilor citocromului P450 microzomal hepatic uman. Phytother Res. 2002;16:632-638.

DiCenzo R, Shelton M, Jordan K, et al. Administrarea concomitentă de ciulin de lapte şi indinavir la subiecţii sănătoşi. Farmacoterapia. 2003;23:866-870.

Piscitelli SC, Formentini E, Burstein AH, et al. Efectul ciulinului de lapte asupra farmacocineticii indinavirului la voluntari sănătoşi. Farmacoterapia. 2002;22:551-556.

Izoflavone de soia şi alţi constituenţi

Douglas „Duffy” Mackay, ND

P INTRODUCERE

În ultimele două decenii, soia şi constituenţii săi au primit o atenţie considerabilă atât din partea cercetătorilor, cât şi a practicienilor din domeniul sănătăţii. Datele epidemiologice care indică faptul că oamenii din culturile asiatice au rate mai scăzute de boli cardiovasculare şi un risc scăzut de anumite tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân şi de prostată, au stârnit interesul pentru soia ca factor contributiv. Deşi constituenţii din soia - saponine, lignani, fitosteroli, inhibitori de protează şi fitaţi - au fost investigaţi, constituenţii care par a fi cele mai promiţătoare din punct de vedere terapeutic sunt două izoflavone: genisteina şi daidzeina.

Descoperirea că izoflavonele se leagă de receptorii de estrogeni, care îi clasifică drept fitoestrogeni, a condus la multe investigaţii asupra posibilităţii ca consumul de izoflavone să îmbunătăţească sănătatea oaselor şi să atenueze bufeurile la femeile aflate la menopauză. Dimpotrivă, activitatea fitoestrogenică a izoflavonelor a ridicat, de asemenea, întrebări de siguranţă cu privire la utilizarea lor la pacienţii cu cancer sensibili la hormoni şi potenţialul izoflavonelor de a acţiona ca perturbatori endocrini.

Efectele asupra sănătăţii ale soiei şi ale izoflavonelor sale constitutive sunt unul dintre domeniile cele mai amănunţite cercetate în ştiinţa nutriţiei. Peste 2000 de lucrări legate de soia sunt publicate anual şi mai mult de jumătate sunt legate de izoflavone.1 În general, alimentele din soia sunt considerate o sursă de proteine sănătoase pentru inima datorită conţinutului lor ridicat de grăsimi polinesaturate, fibre, vitamine şi minerale şi conţinutului scăzut de grăsimi saturate. îmbunătăţirea funcţiei cognitive şi reducerea riscului de apariţie a anumitor tipuri de cancer sunt inconsecvente. Au fost identificaţi mai mulţi factori care au contribuit semnificativ la rezultate inconsecvente din studiile timpurii. Aceşti factori au fost rar luaţi în considerare în primii 20 de ani de cercetare asupra soiei (caseta 124-1) şi includ variabilitatea individuală a răspunsului uman la soia, diferenţele în compoziţia de izoflavone a diferitelor preparate din soia şi lipsa metodelor analitice pentru a evalua constituenţii din soia din alimente, suplimente şi fluide biologice şi ţesuturi. realizări şi va produce date de calitate superioară pentru a ajuta la răspunsul la întrebările rămase cu privire la beneficiile pentru sănătate şi la considerentele de siguranţă ale consumului de soia şi constituenţii săi bioactivi.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ A SOIA

Interesul pentru constituenţii boabelor de soia, în special proteinele din soia şi izoflavonele, a catapultat soia la statutul de nutrient promiţător. Izoflavonele rămân în proteinele din soia şi în alte alimente din soia, cu excepţia cazului în care preparatul este extras cu alcool.4 Alimentele din soia consumate în mod obişnuit - inclusiv laptele de soia, pudrele proteice şi formulele pentru copii pe bază de soia - sunt considerate surse bogate de izoflavone dietetice.5 Se crede că aceştia sunt cei mai activi compuşi biologic din soia, dar acest lucru nu a fost determinat cu certitudine.

Principalele izoflavone şi cei mai cercetaţi constituenţi din soia din soia sunt genisteina (4',5,7-trihidroxiizoflavona) şi daidzeina (4',7-dihidroxiizoflavona) (Figura 124-1). Gliceteina este o altă izoflavonă găsită în soia, dar relativ puţin este publicat despre activitatea sa biologică. Pe lângă izoflavone, boabele de soia conţin

CASETA 124-1 Privire de ansamblu asupra cercetării asupra soiei şi izoflavonelor

Utilizare tradiţională

Secolul al XI-lea î.Hr.: dovezi că soia este consumată ca aliment tradiţional în China

Anii 1760: Prima utilizare înregistrată a soiei în Statele Unite

Dovezi de bioactivitate

Anii 1940: Probleme de reproducere identificate la oile australiene care păşesc pe trifoi roşu

Anii 1950: Soia a fost studiată ca promotor de creştere în hrana animalelor

Anii 1960: Izoflavonele s-au stabilit ca fitoestrogeni

Cercetare clinică iniţiată

Anii 1970: Tofu s-a popularizat ca aliment sănătos în Statele Unite

Anii 1990: Institutul Naţional al Cancerului din SUA iniţiază un program de cercetare de milioane de dolari care evaluează efectele anticancer ale soiei

Beneficii potenţiale explorate

Anii 1990: Cercetările evaluează soia pentru proprietăţile hipocolesterolemice şi ale receptorului mixt de estrogeni, inclusiv beneficiile potenţiale pentru bufeurile postmenopauză, sănătatea oaselor şi influenţa asupra cancerelor hormonosensibile

1996: Primul supliment de izoflavone devine disponibil

1999: FDA aprobă menţiunea de sănătate pentru proteinele din soia şi bolile coronariene

Apar noi dovezi

2001: Cercetătorii încep să exploreze impactul consumului de soia asupra funcţiei cognitive

2002: A fost introdusă ipoteza că persoanele care posedă bacterii intestinale producătoare de equol au mai multe şanse de a beneficia de consumul de alimente din soia

Au fost stabilite linii directoare pentru următoarea generaţie de cercetare în domeniul soiei

2010: NIH identifică problemele metodologice care confundă rezultatele studiului de soia şi izoflavone şi de interpretare şi publică linii directoare pentru următoarea generaţie de cercetare proteine-izoflavone din soia

Date de la Messina M. O scurtă prezentare istorică a ultimelor două decenii de cercetare a soiei şi a izoflavonelor. J Nutr 2010;140:1350S-1354S şi Barnes S. Biochimia, chimia şi fiziologia izoflavonelor din boabele de soia şi produsele alimentare ale acestora. Limfat Res Biol 2010;8:89-98.

FIGURA 124-1 Structurile genisteinei şi daidzeinei.

lignani, cumestani, saponine, steroli vegetali, fitati şi inhibitori de protează. Compoziţia chimică, inclusiv conţinutul de izoflavone, a diferitelor preparate alimentare din soia este variabilă şi depinde de tulpina de soia, condiţiile de creştere, timpul de recoltare şi metoda de procesare (Tabelul 124-1).

TABELUL 124-1 Procentul şi raportul dintre principalele izoflavone din produsele obişnuite din soia

Date de la Empie MW. Specificitatea compoziţională în suplimentele cu izoflavone de soia. Cercetare cu soia/proteine/izoflavone: provocări în proiectarea şi evaluarea studiilor de intervenţie. Atelierul NIH; Bethesda, Maryland: 28-29 iulie 2009.

Izoflavone

Clasificare

Flavonoidele sunt un subgrup al unui grup mai mare de constituenţi ai plantelor, polifenolii. Flavonoidele sunt diferenţiate în continuare în izoflavonoide, dintre care izoflavonele sunt o subcategorie (Figura 124-2). Izoflavonoidele nu sunt la fel de omniprezente în natură ca unele dintre celelalte flavonoide, cum ar fi flavonele şi flavonolii. Aproximativ 600 de izoflavonoide au fost identificate şi împărţite în continuare în subclase în funcţie de nivelul de oxidare al inelului piran central. Izoflavonele sunt cele mai abundente dintre subclasele de izoflavonoide.

Absorbţie, metabolizare şi excreţie

Expunerea umană primară la izoflavone provine din dietă. Dovezile sugerează că absorbţia şi metabolismul izoflavonelor variază considerabil de la indivizi.6 Factorii care influenţează biodisponibilitatea şi posibil bioactivitatea izoflavonelor includ absorbţia, metabolismul de către bacteriile intestinale, metabolismul hepatic şi circulaţia enterohepatică.

Izoflavonele native din soia şi alimentele nefermentate din soia - genisteina şi daidzeina - apar conjugate cu fragmente de zahăr ca glicozide şi nu sunt uşor absorbite. După ingerare, glicozidele izoflavone sunt hidrolizate de marginea periei intestinale şi glucozidazele bacteriene şi eliberate sub formă de izoflavone absorbabile aglicon genisteină şi daidzeină. După absorbţie, izoflavonele bioactive sunt ataşate de acidul glucuronic şi sunt mai solubile în apă. Este predominant metaboliţii glucuronidaţi ai izoflavonelor care circulă în sânge şi sunt excretaţi în urină.7 La adulţi, genisteina şi daidzeina pot fi metabolizate în continuare de bacterii în metaboliţi specifici: equol, O-desmetilangolensis, dihidrogenisteină şi p-etilfenol. Dovezile emergente sugerează că activitatea biologică a izoflavonelor poate fi dependentă, cel puţin parţial, de conversia bacteriană a izoflavonelor în metaboliţi

corespunzători, cum ar fi equol, care este foarte variabil între indivizi. S-a raportat că 20% până la 30% dintre occidentali au bacteriile intestinale necesare pentru a metaboliza daidzeina în equol, în timp ce în ţările asiatice frecvenţa producătorilor de equol este de 50% până la 60%.8 Ipoteza că indivizii care posedă bacteriile necesare pentru a produce equol au mai multe şanse să obţină beneficii pentru sănătate din consumul de alimente din soia decât cei care nu o fac cu mare interes. Izoflavonele ating nivelurile plasmatice maxime la 4 până la 8 ore după ingestie şi sunt excretate din organism în decurs de 24 de ore, în principal în urină şi într-o măsură mai mică în fecale.

Polifenoli

Flavonoide

Taninuri

1

Hidrolizabil

Lignani

Enterolactonă

Enterodiol

Condensat

(proantocianidine)

Flavans

Flavone

Flavonone

Neoflavonoide

Antocianidine

Auroni

Flavonololi

Chalones

Flavonoli

Izoflavonoide

Catechine

Izoflavanone Izoflavanele

Izoflavone Pterocarpane Rotenoide

Daidzein Genistein

(din formononetin) (din biocanina A)
I I

metabolizat v

Equol

O-desmetilangolensis
Dihidrogenesteina
P-etilfenol

FIGURA 124-2 Clasificarea polifenolilor.

Se crede că agliconii izoflavone sunt mai absorbibili decât omologii lor glucozidici, deoarece agliconii au hidrofobicitate mai mare și greutăți moleculare mai mici. Cu toate acestea, biodisponibilitatea relativă a agliconilor izoflavone față de glucozide este dezbătută. Un studiu a examinat concentrațiile plasmatice și urinare ale izoflavonelor și metaboliților daidzeinei la voluntari sănătoși după ce au ingerat lapte de soia, lapte de soia tratat cu glucozidază și lapte de soia fermentat. Cercetătorii au ajuns la concluzia că la om, agliconii de izoflavone, care sunt mai mari în alimentele fermentate din soia, au fost absorbiți mai repede și în cantități mai mari decât glucozidele.9 Un alt studiu efectuat pe subiecți de sex masculin sănătoși (cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani) a constatat că excreția urinară a genisteinei și a daidzeinei a fost mai mare după consumul de 112 g de produs temperat, decât 112 g de produs fermentat. de bucăți de soia nefermentată.10 Acestea și alte constatări11 par să indice că fermentarea produselor din soia crește biodisponibilitatea izoflavonelor. Alte studii au raportat rezultate contradictorii. Un studiu a raportat o biodisponibilitate mai mare a izoflavonelor glicozide, măsurată din zona de sub curba apariției și dispariției plasmei,7 în timp ce alte studii nu au raportat nicio diferență semnificativă în absorbția dintre aglicon și izoflavonele glicozide.12,13.

Conținutul de izoflavone al produselor din soia

Un atelier de lucru din 2009 al National Institutes of Health (NIH) privind proiectarea, implementarea și raportarea studiilor clinice ale intervențiilor din soia a identificat compoziția și integritatea produsului ca provocări cheie pentru interpretarea corectă a studiilor clinice pe soia. Conținutul tipic de izoflavone și raporturile genisteină:daidzeină din diferite alimente din soia sunt enumerate în Tabelul 124-1. Diferențele în conținutul de izoflavone al produselor din soia pot explica diferite efecte biologice și, în consecință, pot contribui la rezultatele eterogene observate în studiile clinice și epidemiologice ale alimentelor din soia.

Alimentele din soia sunt sursa alimentară principală de izoflavone și singurele alimente care furnizează izoflavone în cantități relevante din punct de vedere fiziologic. Alte plante, cum ar fi trifoiul roșu (Trifolium pratense) și kudzu (Pueraria lobata), conțin izoflavone, dar acestea nu sunt în general consumate prin dietă. Dietele tradiționale asiatice oferă un profil diferit de izoflavone în comparație cu dietele occidentale. În mod tradițional, asiaticii consumau alimente din soia puțin procesate și fermentate. Alimentele fermentate din soia reprezintă aproximativ 30% din consumul total de alimente din soia în rândul asiaticilor14, ceea ce se corelează cu un consum mai mare de agliconi de izoflavone. Formele de soia consumate în Asia includ boabe de soia fiarte, supa miso cu tofu, natto și lapte de soia.15 Americanii consumă mult mai puțină soia în general, dar și alimente mai procesate din soia, cum ar fi făina de soia, proteina vegetală texturată și proteina din soia izolată. Alimentele

din soia, inclusiv pudrele proteice şi formulele pe bază de soia, sunt considerate surse bogate de izoflavone dietetice şi conţin 1 până la 4,2 mg izoflavone pe gram.5 Aproximativ 25% dintre sugarii hrăniţi cu lapte praf consumă formulă de soia, iar aceşti sugari au concentraţii de izoflavone semnificativ mai mari pe baza greutăţii corporale decât la adulţii cu un impact atât de mare la adulţii cu un nivel mai mare de expunere16. izoflavonele rămân neclare. Cu toate acestea, populaţiile asiatice a căror expunere la izoflavone începe mai devreme în viaţă şi continuă pe tot parcursul vieţii au fost sursa datelor epidemiologice care demonstrează o relaţie între consumul de soia şi beneficiile pentru sănătate.

TABELUL 124-2 Compoziţia de izoflavone a diferitelor suplimente alimentare cu izoflavone disponibile comercial

Date de la Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor pure la oamenii sănătoşi şi analiza suplimentelor comerciale de izoflavone de soia. J Nutr 2001;131:1362S-1375S.

Indivizii din culturile occidentale consumă zilnic aproximativ 1 până la 2 mg de izoflavone,17 în timp ce aportul mediu total de izoflavone în rândul populaţiilor asiatice variază de la 25 la 50 mg pe zi.3 În 1999, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA (FDA) a aprobat o declaraţie de sănătate pe etichetarea alimentelor pentru proteinele din soia în prevenirea bolilor coronariene, care a crescut semnificativ în prevenirea bolilor coronariene18. consumul cu amănuntul de alimente din soia. Vânzările de alimente din soia din SUA au crescut de la 2 miliarde de dolari în 1999 la 4,3 miliarde de dolari în 2005, iar numărul de produse alimentare din soia a crescut de la sute la mii.5 Soia este, de asemenea, din ce în ce mai utilizată în procesarea alimentelor. Făina de soia şi izolatele de proteine din soia sunt adăugate la carnea procesată, înlocuitorii de carne, pâinea şi alte alimente procesate, făcând aceste produse surse ascunse suplimentare de izoflavone dietetice. Pentru o listă cuprinzătoare a alimentelor şi a conţinutului lor de izoflavone, cititorul este trimis la listele extinse publicate.19,20 În general, efectul combinat al disponibilităţii crescute a produselor alimentare din soia şi a izoflavonelor ascunse în alimentele procesate sugerează o creştere netă generală a aportului de izoflavone în rândul populaţiilor occidentale.

Suplimentele alimentare sunt o sursă suplimentară de izoflavone care contribuie la aportul total de izoflavone al unei persoane. Soia, trifoiul roşu şi rădăcina de kudzu sunt materialele primare utilizate pentru fabricarea suplimentelor cu izoflavone. Aceste trei materiale oferă cantităţi şi tipuri diferite de izoflavone. De exemplu, trifoiul roşu conţine formononetin şi biocanina A, care sunt forme metoxilate de genisteină şi daidzeină. Kudzu conţine niveluri ridicate de daidzeină şi puerarin, un alt derivat metoxilat al daidzeinei (Tabelul 124-2).

Alţi constituenţi de soia

Soia este o sursă de o varietate de compuşi bioactivi care includ proteine, lignani, cumestani, saponine, steroli vegetali, fitaţi, inhibitori de protează şi izoflavone. Există peste 100 de substanţe fitochimice diferite prezente în soia şi nu se cunosc multe despre

potenţialele interacţiuni care apar între componentele din alimentele din soia sau din formulările de suplimente. Tipurile şi cantităţile de izoflavone şi alţi constituenţi din soia vor varia în funcţie de sursa iniţială, de procesare şi de condiţiile de depozitare. Deşi se crede că izoflavonele sunt cei mai activi compuşi biologic din soia, prezenţa sau absenţa altor constituenţi potenţial activi poate oferi efecte sinergice, aditive sau alte efecte asupra

TABELUL 124-3 Constituenţii din soia şi funcţiile acestora

impactul fiziologic al unui anumit produs din soia. Ipoteze comune şi potenţial înşelătoare în interpretarea cercetărilor privind acţiunile biologice ale soiei sunt că efectele consumului de alimente din soia reflectă activitatea unuia sau a unui număr mic dintre componentele sale şi, dimpotrivă, că activitatea unei componente din soia purificată reflectă efectele consumului de alimente din soia.

Pentru un rezumat al constituenţilor din soia şi al funcţiilor acestora, vezi Tabelul 124-3; pentru o revizuire detaliată, vezi Kang et al.21

Inhibitori de protează

Cercetătorii au analizat cu interes inhibitorii de protează (Pls) şi potenţialele lor efecte anticancerigene şi antiinflamatorii. Boabele de soia conţin mai mulţi Pls posibil activi, inclusiv inhibitor Bowman-Birk (BBI), lunasin şi inhibitor de tripsină Kunitz (KTI). BBI este deosebit de eficient în suprimarea carcinogenezei, iar BBI concentrat, cunoscut sub numele de BBIC, a fost aprobat de FDA ca un nou medicament de investigaţie în 1998.22

Cercetătorii au pus sub semnul întrebării conceptul că IP contribuie în mod semnificativ la efectele anticancer ale soiei. Acest lucru se datorează parţial pentru că produsele din soia crude şi gătite sunt la fel de eficiente în reducerea incidenţei cancerului, chiar dacă încălzirea distruge practic toată activitatea PI.23 Un alt punct de luat în considerare este că PI-urile sunt peptide, iar PI-urile ingerate (cum ar fi BBIC) ar putea să nu supravieţuiască digestiei şi să atingă ţesuturile ţintă intacte. Datele sugerează că lunasinul poate fi adevăratul agent bioactiv de prevenire a cancerului în BBIC şi că BBI pur şi simplu protejează lunasinul atunci când soia şi alte alimente PI sunt consumate de oameni.24

Lignani

Lignanii sunt capabili să exercite un efect fitoestrogenic la om.25,26 În plus, ei prezintă activitate antitumorală şi antivirală.27 S-a presupus că prezenţa lignanilor în boabele de soia susţine efectele benefice asupra sănătăţii ale alimentelor din soia în timp ce elimină efectele adverse potenţiale la femeile aflate în postmenopauză, opunându-se efectelor potenţiale stimulatoare ale izosteinei umane,28, în special asupra geniflavonelor umane.

Fitosteroli

Fitosterolii, precum beta-sitosterolul, se găsesc în produsele din soia, deşi nu s-a stabilit că cantităţile prezente în alimentele din soia sunt suficiente pentru a obţine beneficiile pentru sănătate asociate consumului de fitosterol. Deşi sunt slab absorbiţi, fitosterolii leagă colesterolul în intestin şi, pe baza acestei activităţi, fitosterolii fac obiectul unei declaraţii de sănătate aprobate de FDA pentru reducerea riscului de boli de inimă.29 O analiză a 22 de studii randomizate pe proteina din soia izolată a arătat o reducere medie de 3% a conţinutului de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) de colesterol izolat (LDL) este semnificativ. redusă în comparaţie cu alimentele din soia, ceea ce sugerează că activitatea de scădere a LDL a proteinei din soia nu este legată de conţinutul său de fitosterol.

Coumestans

Fitoestrogenul coumestrol şi alţi izoflavonoizi de cumestan au fost găsite de unii cercetători în cantităţi semnificative în alimentele din soia de toate tipurile.19 Pe de altă parte, Adlercreutz şi Mazur25 raportează prezenţa cumestanilor doar în mugurii de soia.

Saponine

Saponinele se găsesc în multe plante, inclusiv în soia. Ele par să aibă proprietăţi anticancerigene în virtutea proprietăţilor lor antioxidante şi antimutagene.30 Se ştie, de asemenea, că reduc nivelurile de colesterol din plasmă şi LDL prin afectarea absorbţiei intestinale a colesterolului.31 S-a sugerat că saponinele găsite în boabele de soia au funcţii sinergice importante şi pot contribui la efectul de scădere a LDL al proteinei din soia.32

Fitati

Deşi acidul fitic (inozitol hexafosfat) a fost implicat în blocarea absorbţiei mineralelor, conţinutul de fitat al plantelor, inclusiv soia, pare să fie responsabil pentru unele dintre proprietăţile anticancerigene ale alimentelor pe bază de legume. Acidul fitic este un antioxidant foarte încărcat, capabil de a capta radicalii hidroxil şi de a chela ionii metalici, cum ar fi fierul prooxidant. Graf şi Eaton33 au raportat că capacitatea de chelare a fierului a fitatului este mai importantă decât activitatea fibrelor în prevenirea alimentară a cancerului de colon. Vucenik şi colab.34 au raportat efecte antitumorale ale acidului fitic atât in vitro, cât şi pe modele animale.

FARMACOLOGIE

S-a demonstrat că constituenţii din soia au efecte estrogenice,4 antiestrogenice,4 antivirale,35 anticancerigene,36-38 bacteriocide şi antifungice39. Izoflavonele au demonstrat efecte modulante selective ale receptorilor de estrogen40, antimutagene,37 antioxidante,41,42 antiinflamatorii uşoare,43 antihipertensive,43 şi antiproliferative.38,44.

Efecte hormonale la sugari

Formula de soia este o hrană pentru sugari făcută din proteine din soia şi alte componente din soia; este hrănit la milioane de sugari din întreaga lume ca supliment sau înlocuitor pentru laptele uman sau laptele de vacă. Formula de soia s-a dovedit a fi comparabilă cu

formulele pe bază de lapte în susţinerea creşterii şi dezvoltării sugarilor.45 Potenţialul ca efectele estrogenice să apară la sugarii hrăniţi cu formulă de soia a ridicat posibilitatea unor consideraţii de siguranţă pe termen lung.

În Statele Unite şi Canada, aproximativ 25% dintre sugarii hrăniţi cu lapte praf sunt hrăniţi cu formule pe bază de soia.5 Intervalul conţinutului total de izoflavone în formula de soia a fost raportat a fi de la 10 până la 47 mg/L.46,47 Genisteina este izoflavona predominantă găsită în formula de soia (aproximativ 58% până la 67%) şi glicidină% (aproximativ 58% până la 67%) şi glicidină% (da429%). (aproximativ 5% până la 8%).48 Sugarii hrăniţi cu formulă de soia au, de asemenea, niveluri sanguine mai ridicate de genisteine şi daidzeină în comparaţie cu alte populaţii, cu niveluri relativ ridicate în rândul sugarilor vegani şi asiatici care consumă, de asemenea, o dietă tradiţională bogată în alimente din soia.48 Datele din Statele Unite arată că concentraţiile de genisteine totală în probele de sânge de la sugarii hrăniţi cu preparate au fost mai mari decât concentraţia maximă disponibilă pentru alte sugari de genisteină. Nivelurile medii ale genisteinei totale în sânge la sugarii hrăniţi cu formulă de soia au fost de aproximativ 160 de ori mai mari decât nivelurile medii ale genisteinei totale la adulţii omnivori din Statele Unite şi un model similar a fost observat pentru concentraţiile urinare de genisteină şi daidzeină.49

Au fost raportate efecte adverse ale fitoestrogenilor asupra dezvoltării şi capacităţii de reproducere a animalelor, faunei sălbatice şi animalelor de experiment.50 Din punct de vedere istoric, au existat relativ puţine studii asupra copiilor hrăniţi cu formulă de soia, iar datele sunt insuficiente pentru a aprecia dacă hrănirea cu soia are consecinţe negative asupra sănătăţii. Centrul de nutriţie pentru copii din Arkansas efectuează un studiu longitudinal prospectiv care compară creşterea, dezvoltarea şi sănătatea copiilor alăptaţi cu cele ale copiilor hrăniţi cu formule pe bază de soia şi lapte de la naştere până la vârsta de 6 ani. După primii 5 ani de studiu, s-a constatat că toţi copiii cresc şi se dezvoltă în limite normale; nu au existat indicii de efecte adverse la copiii hrăniţi cu soia.45 În 2009, Programul Naţional de Toxicologie Centrul pentru Evaluarea Riscurilor pentru Reproducerea Umană a convocat un grup de experţi pentru a evalua formula de soia. Acest grup a revizuit şi a evaluat toate datele disponibile despre formula de soia şi a concluzionat că există o îngrijorare minimă pentru efectele adverse asupra dezvoltării la sugarii hrăniţi cu lapte praf cu soia.48

Milioane de asiatici au consumat cantităţi mari de alimente din soia de sute de ani fără niciun risc aparent pentru sănătate şi aparent cu beneficii pentru sănătate. Studiile pe termen lung asupra copiilor hrăniţi cu formulă de soia şi concluziile grupului de experţi din Programul Naţional de Toxicologie din 2009 sugerează în mod colectiv că formula de soia susţine creşterea normală şi nu este asociată cu niciun efect negativ asupra sănătăţii.45,48 Alegerile dietetice sănătoase în primele faze ale vieţii influenţează pozitiv sănătatea pe termen lung. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare pentru a afirma siguranţa formulelor pe bază de soia şi pentru a evalua potenţialele efecte benefice ale consumului de fitoestrogeni sub formă de izoflavone din soia la începutul vieţii.

Efecte hormonale la adulţi

O mare parte din interesul pentru activitatea biologică a izoflavonelor se referă la asemănarea lor structurală cu estrogenii. În anii 1960 s-a descoperit că izoflavonele aveau o afinitate slabă de legare pentru receptorul de estrogen alfa. Ulterior s-a stabilit că izoflavonele aveau proprietăţi mixte de agonist-antagonist al receptorului de estrogen şi că izoflavonele se leagă în mod preferenţial de receptorul de estrogen beta51, ceea ce i-a determinat pe unii cercetători să clasifice izoflavonele drept modulatori naturali selectivi ai receptorului de estrogen. estrogeni. Cu toate acestea, acest lucru poate fi compensat de niveluri circulante mai mari de izoflavone.52

După ingerare, glicozidele izoflavone sunt transformate de bacteriile intestinale din intestine în compuşi cu greutăţi moleculare şi

structuri similare cu cele ale hormonilor steroizi (Figura 124-3). Modelul excreţiei de izoflavone şi lignan în urină este similar cu cel observat la estrogenii endogeni.53 Efectele hormonale ale izoflavonelor au fost evaluate în mai multe studii clinice umane cu rezultate echivoce. În general, izoflavonele par să aibă un efect hormonal modest la femei, dar implicaţiile clinice ale acestor modificări hormonale modeste rămân de stabilit.

Un studiu asupra femeilor aflate în premenopauză a constatat că 60 g de proteină din soia, care furnizează 45 mg de izoflavone zilnic, au dus la suprimarea creşterilor de la mijlocul ciclului de hormon foliculostimulant (FSH) şi hormon luteinizant (LH). Cercetătorii au observat că un efect similar apare la femeile cărora li s-a administrat tamoxifen (Nolvadex). Nu au existat diferenţe semnificative în nivelurile de estradiol între grupurile de soia şi cele de control la mijlocul ciclului sau în timpul fazei luteale.54 Studiile au raportat, de asemenea, că izolatul de proteină din soia are un efect stimulator asupra ţesutului mamar la femeile aflate în premenopauză, care se caracterizează prin creşterea secreţiilor mamare, hiperplazie a celulelor epiteliale şi creşteri ale estradiolului seric.55 1287 de femei au comparat izoflavonele cu placebo timp de 6 luni până la 3 ani; nu a sugerat niciun efect general al izoflavonelor asupra densităţii sânilor la toate femeile combinate sau la femeile aflate în postmenopauză. A existat o creştere modestă a densităţii sânilor mamografice la femeile aflate în premenopauză, dar rămâne de stabilit dacă aceste efecte mici sunt relevante din punct de vedere clinic.56 Un studiu în care femeile în postmenopauză au primit suplimente de soia a constatat un mic efect estrogenic asupra citologiei vaginale. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferenţă între subiecţii suplimentaţi cu soia şi martorii în ceea ce priveşte nivelurile serice de FSH, LH, globulină care leagă hormonii sexuali (SHBG), estradiol endogen sau greutatea corporală.57

O revizuire sistematică şi o meta-analiză a 47 de studii care au investigat efectele proteinei din soia sau ale izoflavonelor asupra concentraţiilor de hormoni circulanţi la femeile aflate în pre şi postmenopauză au concluzionat că produsele din soia bogate în izoflavone scad FSH şi LH la femeile aflate în premenopauză şi pot creşte estradiolul la femeile aflate în postmenopauză. La femeile aflate în premenopauză, meta-analiza a demonstrat că consumul de izoflavone nu a afectat concentraţiile de estradiol, estronă sau SHBG, dar a redus FSH şi LH cu aproximativ 20%. Ciclul menstrual a crescut cu 1,05 zile. La femeile aflate în postmenopauză, nu au existat efecte semnificative statistic asupra estradiolului, estronei,

SHBG, FSH sau LH. Cu toate acestea, a existat o mică creştere nesemnificativă a estradiolului.58

În general, datele actuale indică un efect slab al izoflavonelor asupra axei hipotalamo-hipofizo-gonadale la femei. Aceste date trebuie interpretate cu prudenţă, din cauza varietăţii mari de produse din soia cu conţinut diferit de izoflavone utilizate în diferite studii. Relevanţa clinică a acestor modificări hormonale modeste necesită confirmare prin cercetări suplimentare. Din punct de vedere istoric, consumul de produse din soia în culturile asiatice de la o vârstă foarte fragedă nu a avut efecte negative aparent legate de dezechilibrele hormonale.

Mecanisme de acţiune ale izoflavonelor din soia

Există multe mecanisme propuse pentru efectele terapeutice ale izoflavonelor. Acestea includ:

Legarea receptorilor de estrogeni59

Inhibarea proteinei tirozin kinazei60

Proprietăţi antioxidante61

Interacţiunea cu receptorii activaţi de proliferatori de peroxizomi

(PPAR alfa şi gamma)62

Inhibarea competitivă slabă a peroxidazei tiroidiene63

Mai multe alte mecanisme au fost, de asemenea, propuse, inclusiv modularea sintezei şi metabolismului steroizilor,64 inducerea ruperii catenei de ADN care duce la apoptoză sau moartea celulelor,65 inhibarea angiogenezei,66 modularea SHBG,67 inhibarea formării trombinei şi activarea trombocitelor,68 creşterea activităţii receptorului LDL69 şi creşterea fluidităţii membranei.

P APLICAŢII CLINICE

Cancer

Consumul de alimente din soia poate contribui la scăderea incidenţei anumitor tipuri de cancer, cum ar fi cancerul de sân şi de prostată. Primele indicii că dietele cu soia ar putea oferi protecţie împotriva cancerului au venit din studii epidemiologice în care oamenii din culturi asiatice care consumă o dietă bogată în alimente din soia au demonstrat rate mai scăzute ale mai multor tipuri de cancer. Messina et al71 au revizuit 21 de studii epidemiologice care au evaluat efectul dietelor cu soia asupra a 26 de locuri diferite de cancer. O evaluare a efectului produselor din soia nefermentate în aceste studii a constatat că 10 au arătat riscuri scăzute pentru cancerul rectal, stomacal, de sân, prostată, colon şi plămâni, iar 15 nu au arătat niciun efect semnificativ. Doar unul, în care a fost evaluat coagul de fasole prăjit, a arătat un risc crescut de cancer esofagian. Pe de altă parte, efectele

produselor fermentate din soia - supa miso şi pasta de soia - au fost mult mai puţin consistente. În 21 de studii care au evaluat produse din soia fermentată care implică 25 de locuri de cancer, a fost găsit un risc mai mare de cancer în 4, s-au obţinut rezultate mixte în 4, nu s-au găsit efecte semnificative în 14 şi un risc scăzut a fost găsit în 3. Riscul mai mare de cancer de la consumul de produse din soia fermentată par să implice în primul rând tractul gastrointestinal, cancerul stomacal, stomacul şi cancerul color-intestinal.

Un studiu prospectiv bazat pe comunitate pe mai mult de 30.000 de adulţi japonezi (35 de ani şi peste) a fost efectuat pe o perioadă de 7 ani. Datele privind consumul de soia şi izoflavone din chestionarele de frecvenţă alimentară au determinat că bărbaţii din cel mai înalt tertil al consumului de soia au avut un risc invers semnificativ de deces din cauza cancerului de stomac. Acelaşi lucru s-a observat la femei, deşi asocierea inversă a avut o semnificaţie marginală. Aceste rezultate sugerează că consumul de soia poate reduce riscul de deces din cauza cancerului de stomac.72 O revizuire sistematică din 2010 a studiilor epidemiologice privind relaţia dintre consumul de soia şi riscul de cancer colorectal a identificat o reducere cu 21% a riscului de cancer colorectal la femei, dar nu la bărbaţi,73 în timp ce o meta-analiză din 2009 a asocierii epidemiologice şi investigarea riscului dintre studiile epidemiologice cancerele ginecologice legate de endocrin (endometrul şi ovarian) au prezentat efecte protectoare.74

Studiile au arătat că, pe lângă consumul mai mare de alimente din soia, comunităţile asiatice au demonstrat niveluri mai ridicate de biomarkeri ai consumului de izoflavone. Adlercreutz şi colab.75 au descoperit o excreţie urinară mare a izoflavonelor de soia equol, daidzeină şi O-desmetilangolensină atât la bărbaţi, cât şi la femeile care trăiesc în Japonia rurală. Concentraţiile plasmatice medii ale izoflavonelor genisteine şi daidzeină la bărbaţii japonezi au fost de 492,7 şi, respectiv, 282,5 nmol/L; bărbaţii care consumau o dietă occidentală au avut 33,2 nmol/L pentru genisteina şi 17,9 nmol/L pentru daidzeină.76 O întrebare fără răspuns legată de studiul izoflavonelor în tratamentul cancerului este dacă concentraţia realizată prin consumul alimentar de produse din soia este suficientă pentru a influenţa creşterea tumorii. Studiile efectuate pe voluntari umani care consumau băuturi din soia, care au furnizat 42 mg genisteină şi 27 mg daidzeină zilnic, au dus la concentraţii în sângele periferic de 0,5 până la 1,0 mM4, concentraţii mult mai mici decât cele necesare pentru a inhiba creşterea celulelor canceroase cultivate. care apar în intervalul de la 1 la 2 mM. Această descoperire sugerează un rol pentru izoflavone în chimioprevenţie, mai degrabă decât ca agenţi chimioterapeutici.

Cancer mamar

Rata cancerului de sân în rândul femeilor chineze şi a altor femei asiatice este de o treime până la jumătate din cea a femeilor caucaziene, iar dovezile sugerează că această variaţie se datorează mai degrabă diferenţelor de mediu decât genetice.78 Studiile clinice, epidemiologice, in vitro şi pe animale indică eficacitatea izoflavonelor în prevenirea cancerului de sân. Cel mai mare dintre studiile controlate de caz, un studiu prospectiv pe peste 35.000 de femei chineze din Singapore, a demonstrat că riscul de cancer de sân a fost redus semnificativ în rândul femeilor cu aport mare de soia în comparaţie cu femeile cu un

aport mai mic de soia. Studiul a constatat o reducere semnificativă cu 18% a riscului de cancer de sân în asociere cu aportul mediu de izoflavone de mai sus. Asocierea a fost mai evidentă la femeile aflate în postmenopauză, dar acest lucru se poate datora relativ puţinelor femei aflate în premenopauză incluse în studiu. Autorii au concluzionat că aceste descoperiri prospective sugerează că aproximativ 10 mg de izoflavone pe zi, obţinute într-o porţie standard de hrană din soia, pot avea efecte benefice de durată împotriva dezvoltării cancerului de sân.79 Un alt studiu epidemiologic a arătat că un consum mai mare de soia în timpul adolescenţei este asociat cu un risc mai scăzut de cancer de sân la vârsta adultă. În timpul adolescenţei, ţesutul mamar este cel mai sensibil la stimulii din mediu, iar expunerea la izoflavone de soia în această etapă de viaţă poate avea un efect asupra riscului ulterior de a dezvolta cancer de sân. Studiul Shanghai Breast Cancer Study a analizat 1459 de cazuri de cancer de sân şi 1556 martori potrivite în funcţie de vârstă. Consumul de alimente din soia la adolescenţi a fost invers asociat cu riscul de a dezvolta cancer de sân într-o manieră dependentă de doză atât pentru femeile aflate în pre- şi postmenopauză.80

Mai multe alte studii controlate de caz au investigat asocierea dintre consumul de soia şi riscul de cancer de sân. Dintre acestea, mai multe au fost efectuate la populaţii occidentale cu un aport foarte scăzut de soia (în medie 1 până la 2 mg/zi) şi nu au fost considerate relevante.81 Unele studii efectuate la populaţii cu un aport moderat până la mare de soia au demonstrat, de asemenea, o asociere inversă între consumul de soia şi riscul de cancer de sân,82 în timp ce altele nu au demonstrat nicio relaţie83,84. efecte mai puternice rezultate din expuneri la vârste mai fragede.80 În general, există un argument puternic pentru efectele inhibitoare de cancer ale soiei asupra cancerului de sân, care sunt susţinute de plauzibilitatea biologică; este susţinut de dovezi animale şi in vitro, precum şi de rezultate convingătoare din mai multe studii epidemiologice care demonstrează o relaţie inversă între consumul de soia şi incidenţa cancerului de sân.

Cancer de prostată

Incidenţa cancerului de prostată este mai mică în Japonia decât în ţările occidentale. Cu toate acestea, atunci când bărbaţii japonezi imigrează în regiunile în care se consumă o dietă occidentală, ratele cancerului de prostată sunt de şase ori mai mari decât cele în rândul japonezilor nativi.85 Factorii de mediu precum dieta au fost implicaţi în dezvoltarea cancerului de prostată. Izoflavonele din plasma bărbaţilor japonezi au fost de 7 până la 110 ori mai mari decât la bărbaţii finlandezi, genisteina prezentă în cele mai mari concentraţii.86 În mod similar, nivelurile plasmatice scăzute de izoflavone au fost observate la bărbaţii din alte regiuni occidentale.76

Dovezile epidemiologice indică beneficiile constituenţilor din soia în prevenirea cancerului de prostată.85,87,88 De exemplu, un studiu de caz controlat al bărbaţilor japonezi a examinat asocierile dintre factorii nutriţionali şi alţi stil de viaţă şi prevalenţa cancerului de prostată. În acest studiu pe 200 de bărbaţi şi 200 de martori potrivite în funcţie de vârstă din trei zone geografice ale Japoniei, IMC, activitatea fizică, ocupaţia, antecedentele familiale de cancer de prostată şi istoricul medical nu au fost asociate cu riscul de cancer de prostată. Aportul de izoflavone şi agliconi, genisteina şi daidzeina au fost asociate semnificativ cu risc

scăzut.85 În alte studii experimentale, proteinele din soia sau izoflavonele au arătat efecte anticancerigene asupra biomarkerilor dezvoltării şi progresiei cancerului în liniile celulare89,90 şi la pacienţii cu cancer de prostată91-93. antigenul specific prostatic liber la bărbaţii sănătoşi.94 În general, dovezile sugerează că consumul de alimente din soia şi izoflavonele asociate poate afecta nivelurile de antigen specific de prostată la pacienţii cu cancer şi la bărbaţii cu risc ridicat, dar nu şi la bărbaţii sănătoşi. Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida în continuare relaţia dintre aportul de izoflavone şi prevenirea dezvoltării sau progresiei cancerului de prostată.

Boli Cardiovasculare

A existat un mare interes în jurul proteinei din soia şi al izoflavonelor şi al rolului lor potenţial în reducerea factorilor de risc asociaţi cu bolile cardiovasculare. Majoritatea acestui interes se concentrează pe menţiunea de sănătate aprobată de FDA în 1999 pentru alimentele din soia şi bolile coronariene.18 Această afirmaţie sa bazat pe date care arată efectele de scădere a colesterolului ale proteinei din soia, nu ale izoflavonelor. Au apărut date contradictorii de la declaraţia de sănătate aprobată de FDA pentru proteina din soia, iar FDA şi-a anunţat intenţia de a reevalua dovezile în sprijinul menţiunii de sănătate. Asociaţia Americană a Inimii (AHA) a recunoscut că alimentele din soia sunt benefice pentru sănătatea cardiovasculară şi sănătatea generală datorită conţinutului lor ridicat de grăsimi polinesaturate, fibre, vitamine şi minerale şi a conţinutului scăzut de grăsimi saturate, dar a concluzionat că efectele directe de scădere a colesterolului ale proteinei din soia au fost relativ puţin semnificative.2. proteine care sunt mai mari în grăsimi saturate şi comune în dietele occidentale.

Studiile epidemiologice au arătat că un aport mai mare de alimente din soia este invers asociat cu evenimentele coronariene, cum ar fi infarctul miocardic nefatal95,96 şi mortalitatea prin boli de inimă.97 Studiile pe animale au demonstrat, de asemenea, efectele cardioprotectoare ale soiei. La maimuțe, dietele cu proteine din soia în comparaţie cu dietele cu cazeină au dus la îmbunătăţiri semnificative ale profilurilor lipidice şi ale sensibilităţii la insulină şi o scădere a peroxidării lipidelor arteriale.98 Până în prezent, totuşi, studiile pe oameni nu au confirmat aceste constatări. Este posibil ca beneficiile cardiovasculare ale soiei să nu se limiteze la reducerea creşterii colesterolului LDL. Soia a fost investigată pentru impactul său asupra altor factori de risc pentru boli cardiovasculare, cu rezultate mixte. Alte beneficii cardiovasculare posibile ale soiei pot include capacitatea sa de a creşte modest lipoproteinele de înaltă densitate (HDL) şi de a reduce trigliceridele,2,99 îmbunătăţeşte funcţia endotelială,100,101 şi provoacă efecte antihipertensive uşoare, care sunt discutate mai jos.

Efecte de scădere a lipidelor

În 1995, Anderson şi colab. au publicat o mare meta-analiză a 38 de studii controlate care compară dietele cu soia şi proteinele animale, care au constatat o scădere semnificativă statistic cu 12,9% a lipidelor serice în grupul cu soia. Aceste modificări au fost cele mai semnificative la subiecţii cu hipercolesterolemie.102 Aporturile de energie, grăsimi totale,

grăsimi saturate şi colesterol au fost similare în cele două grupuri. După această meta-analiză, au apărut câteva studii suplimentare bine controlate asupra efectului de scădere a LDL al proteinei din soia. Meta-analizele care au inclus date mai noi arată un efect consistent de scădere a LDL al proteinei din soia; cu toate acestea, amploarea reducerii este mai modestă, cu o medie de 3%.2,99 Consiliul consultativ ştiinţific AHA a concluzionat că efectul de scădere a colesterolului al proteinei din soia este foarte mic în raport cu cantitatea mare de aport de proteine din soia necesară pentru a obţine acest efect, care este în medie de 50 de grame zilnic. Aceasta este aproximativ jumătate din aportul zilnic total de proteine pentru un adult. Mai multe studii au testat separat efectele proteinei din soia şi ale izoflavonelor, iar o meta-analiză a datelor existente nu susţine un rol semnificativ al izoflavonelor în efectele de scădere a colesterolului ale proteinei din soia.103

Efecte hipotensive

Soia alimentară poate avea efecte modeste asupra tensiunii arteriale (TA). Mai multe studii au evaluat efectul unei varietăţi de preparate de izoflavone asupra TA. Un studiu randomizat dublu-orb pe 40 de bărbaţi şi femei cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată a examinat efectul consumului de lapte de soia (conţinutul de izoflavone necunoscut) asupra hipertensiunii. Trei luni de consum de lapte de soia au dus la scăderi modeste ale valorilor diastolice, sistolice şi medii ale TA în comparaţie cu aceleaşi valori la acei subiecţi care au consumat lapte de vacă (placebo). Măsurătorile genisteinei urinare au arătat o asociere semnificativă cu scăderea tensiunii arteriale, ceea ce sugerează un efect hipotensiv al izoflavonelor.104 Într-un alt studiu, 213 subiecţi sănătoşi (108 bărbaţi şi 105 femei în postmenopauză) cu vârsta cuprinsă între 50 şi 75 de ani au primit fie izolat de proteină din soia (40 g proteină din soia, 118 mg izoflavon pentru 3 luni, fie 3 luni placebo). S-a observat o scădere semnificativă statistic a TA în grupul cu proteine din soia.105 Cu toate acestea, câteva alte studii au demonstrat rezultate mai puţin semnificative clinic. În alte cinci studii, scăderile TA au fost nesemnificative, cu o reducere medie ponderată de numai 1 mm Hg a presiunii sistolice.2 În 2005, Agenţia pentru Cercetare şi Calitate în Sănătate a efectuat o evaluare atentă a 22 de studii şi a concluzionat că nici proteina din soia, nici izoflavonele nu au avut un efect hipotensiv,106 şi această concluzie a fost raportată, cu toate acestea, un efect mai specific al metaanei2. diferitele preparate din soia pe BP cu rezultate variate. Izolatul de proteină din soia a redus semnificativ TA diastolică (cu 1,99 mm Hg), deşi efectul asupra TA sistolice nu a fost semnificativ. Alimentele din soia sau suplimentele cu izoflavone nu au arătat o reducere semnificativă a TA sistolică sau diastolică, dar reducerea atât a TA sistolice cât şi a TA diastolică a alimentelor din soia a fost aproape semnificativă. Datele pentru extractele de izoflavone sugerează o reducere a TA sistolică care a fost aproape semnificativă, dar nu a arătat niciun efect asupra TA diastolică.107 Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înţelege mai bine relaţia dintre soia şi TA, în special lucrările care se concentrează pe compararea efectelor diferitelor preparate din soia.

Alţi factori de risc cardiovascular

Dovezi limitate sugerează că proteina din soia creşte modest HDL2,99 şi scade nivelul trigliceridelor serice,99 dar o analiză cuprinzătoare a concluzionat că efectul a fost minim până la zero.2 Mai multe studii clinice au evaluat efectele diferitelor preparate din soia asupra funcţiei endoteliale şi au dat rezultate mixte. În general, dovezile sugerează o posibilă îmbunătăţire a funcţiei endoteliale odată cu consumul de produse din soia,106 cu unele dovezi care sugerează că îmbunătăţirile pot fi mai proeminente la pacienţii cu funcţia endotelială iniţial afectată108 şi niveluri mai mari de izoflavone serice.109.

Menopauza

Izoflavonele sunt clasificate drept fitoestrogeni, ceea ce a condus la multe speculaţii cu privire la capacitatea lor de a acţiona ca o alternativă naturală la terapia hormonală la femeile aflate în postmenopauză. Datele observaţionale indică faptul că femeile japoneze, care consumă de 50 până la 100 de ori mai multe cantităţi de izoflavone decât femeile care consumă diete occidentale, au o incidenţă de aproape zece ori mai mică a simptomelor vasomotorii, cum ar fi bufeurile.110 Au fost efectuate peste 50 de studii pe diferite preparate din soia şi izoflavone (inclusiv cele derivate din surse non-soia de a reduce simptomele primare de menopauză). Multe dintre aceste studii demonstrează capacitatea izoflavonelor de a reduce severitatea şi frecvenţa bufeurilor la femeile aflate în postmenopauză, în timp ce altele nu o fac. Evaluările sistematice ale datelor existente au concluzionat că izoflavonele sunt eficiente111-113, în timp ce alte recenzii au concluzionat că nu sunt mai bune decât placebo.114,115 Recenziile care nu au reuşit să arate un efect al izoflavonelor asupra bufeurilor nu au luat în considerare potenţialul tipului de preparat din soia şi conţinutul relativ de izoflavone de a influenţa rezultatele. Evaluările critice ale studiilor care au folosit intervenţii cu conţinut de izoflavone bine caracterizat au ajuns la concluzia că consumul de genisteine, mai degrabă decât izoflavonele totale, este responsabil pentru reducerea bufeurilor de menopauză şi că 15 mg de genisteină sunt necesare minim pentru a obţine beneficii.113

Rezultatele contradictorii ale unui număr mare de studii clinice care au investigat potenţiala influenţă a izoflavonelor asupra bufeurilor menopauzei fac dificilă tragerea de concluzii ferme. Eterogenitatea rezultatelor studiului poate fi legată de frecvenţa iniţială a bufeurilor111,116, metabolismul variabil individual al izoflavonelor şi conţinutul de genisteine al intervenţiei.117 În general, se pare că consumul zilnic de doar 30 mg izoflavone (conţinând cel puţin 15 mg genisteină), în suplimente de proteine din soia sau sub formă de bufeuri, poate reduce cu cât o cantitate de 50%. O reducere cu 50% a bufeurilor reprezintă un efect placebo de 30% şi un beneficiu de 20% al izoflavonelor faţă de placebo, ceea ce are ca rezultat îmbunătăţiri relevante clinic ale calităţii vieţii. Eficacitatea creşte odată cu creşterea dozei, până la 100 mg izoflavonă zilnic; beneficiul este cel mai mare la femeile cu cel mai mare număr de bufeuri iniţiale şi atunci când izoflavonele sunt consumate în doze divizate pe parcursul zilei.112 Luând în considerare rapoartele care sugerează că terapia de substituţie hormonală poate fi asociată cu efecte secundare negative, profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt îndreptăţiţi să recomande 50 până la 100 mg izoflavone (cu un minim de 15 mg pentru ameliorarea bufeurilor de genisteină a

menopauzei). Eficacitatea tratamentului poate fi determinată individual, iar beneficiile ar trebui să fie evidente în decurs de 4 săptămâni.118

Osteoporoza

Un număr mare de cercetări a investigat impactul izoflavonelor asupra diferiţilor markeri ai sănătăţii osoase, inclusiv densitatea minerală osoasă (DMO) şi markerii formării şi resorbţiei osoase. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate a concluzionat că există dovezi care demonstrează că intervenţia cu izoflavone atenuează pierderea osoasă a coloanei vertebrale şi scade markerii resorbţiei osoase în timp ce creşte markerii formării osoase la femeile aflate la menopauză.119 Rezultate similare au fost demonstrate la femeile aflate în postmenopauză.120,121. că izoflavonele sunt constituenţii responsabili pentru efectele benefice şi că proteina din soia poate anula îmbunătăţirea markerilor relevanţi.5

O meta-analiză din 2010 efectuată pentru a explora efectul ingerării extractelor de izoflavone de soia asupra DMO la femeile aflate la menopauză a inclus 11, 7, 5 şi 5 studii controlate randomizate pentru estimarea efectelor asupra coloanei vertebrale, colului femural, şoldului total şi, respectiv, DMO trohanter. Analiza a inclus date de la 1240 de femei aflate la menopauză şi a arătat că un aport mediu de 82 mg (47 până la 150 mg) izoflavone timp de 6 până la 12 luni a crescut semnificativ DMO coloanei vertebrale cu 22,25 mg/cm2 (2,38%) în comparaţie cu martorii. Efectele variate între toate studiile par să fie dependente de durata intervenţiei, regiunea de participare (asiatică versus occidentală) şi DMO iniţială. Nu s-au găsit efecte semnificative pentru zonele şoldului. În general, datele sugerează un rol pozitiv pentru izoflavone în prevenirea pierderii osoase, dar sunt necesare mai multe studii pe oameni pentru a aborda factorii care afectează amploarea acestui efect şi pentru a determina de ce rezultatele au fost în general mai favorabile la nivelul coloanei vertebrale şi nu la şold.122

Funcţia cognitivă

Studiile epidemiologice au asociat scăderea dimensiunii creierului şi a memoriei cu consumul de tofu.123,124 Pe de altă parte, studiile epidemiologice indică, de asemenea, rate mai scăzute de demenţă la populaţiile asiatice.125.

Studiile umane care investighează efectul izoflavonelor asupra funcţiei cognitive au raportat efecte benefice.126 Administrarea pe termen lung de soia sau izoflavone izolate pentru sprijinirea menopauzei s-a dovedit, de asemenea, că îmbunătăţeşte învăţarea, gândirea logică şi capacitatea de planificare la femeile în postmenopauză. flexibilitate mentală la bărbaţi şi femei.130 Deşi asocierea dintre consumul de tofu şi dimensiunea redusă a creierului la bărbaţi ridică întrebări interesante, studiile clinice sugerează că alimentele din soia şi constituenţii lor pot îmbunătăţi funcţia cognitivă şi nu s-a dovedit a fi dăunătoare funcţiei sistemului nervos central.

Consideraţii de siguranţă

Proprietăţile de tip estrogen ale izoflavonelor propuse a fi responsabile pentru mai multe beneficii pentru sănătate au ridicat, de asemenea, întrebări cu privire la potenţiale efecte adverse asupra sănătăţii în anumite etape ale vieţii. Preocuparea principală este riscul potenţial de expunere la izoflavone la pacientele cu cancer de sân sensibile la estrogen şi la femeile cu risc crescut de a dezvolta boala. Studiile in vitro şi pe animale au arătat efecte de stimulare a creşterii ale genisteinei asupra tumorilor mamare.131 Cu toate acestea, există multe limitări pentru a trage concluzii din aceste modele experimentale.132 Cercetarea umană disponibilă, incluzând atât dovezi clinice, cât şi epidemiologice, susţin siguranţa. De fapt, un studiu epidemiologic amplu realizat în China a arătat că, în rândul femeilor cu cancer de sân, consumul de alimente din soia a fost asociat în mod semnificativ cu riscul scăzut de recidivă şi deces. Acest studiu de cohortă bazat pe populaţie, pe 5033 de pacienţi cu cancer de sân, urmăriţi timp de peste 3,9 ani, a arătat că femeile din a patra quartila de consum de soia au prezentat un risc redus de recidivă tumorală şi o mortalitate totală mai scăzută.133 Studiile epidemiologice anterioare au demonstrat rezultate similare134,135 şi clinicienii cu experienţă în nutriţie, împreună cu experimentele epidemiologice şi in vitro, au concluzionat că experimentele epidemiologice uşoare şi in vitro. Din experienţa clinică, izoflavonele pot fi considerate compuşi siguri, iar consumul lor ca alimente integrale din soia este sigur pentru pacienţii cu cancer de sân.132,136 Sunt necesare date suplimentare privind impactul consumului de alimente din soia şi izoflavone asupra prognosticului cancerului de sân înainte ca aceşti nutrienţi să fie recomandaţi în tratamentul cancerului de sân.

La fel ca sânul, endometrul este un ţesut dependent de hormoni care are receptori de estrogeni. Se ştie că terapia cu numai estrogeni creşte riscul de cancer endometrial.137 Datele cumulate care oferă dovezi legate de aportul de izoflavone pe markerii de risc pentru cancerul endometrial nu au demonstrat modificări semnificative clinic în histologia endometrului, care să susţină ipoteza riscului asociat cu aportul de izoflavone.74,115.

Izoflavonele acţionează ca inhibitori competitivi slabi ai peroxidazei tiroidiene, care transformă triiodotironina (T3) în tiroxină (T4).138 Acest mecanism a condus la îngrijorarea că consumul de izoflavone poate exacerba disfuncţia tiroidiană la subiecţii cu boală hipotiroidiană subclinica. Toţi polifenolii din fructe şi legume sunt inhibitori ai peroxidazei tiroidiene, mulţi cu o inhibiţie mai puternică decât izoflavonele din soia.139 Este posibil ca la persoanele cu un aport foarte scăzut de iod, reducerile induse de polifenoli ale peroxidazei tiroidiene ar putea duce la o producţie scăzută de hormoni tiroidieni; cu toate acestea, încercările de a demonstra deficienţa tiroidiană la consumatorii de soia sau izoflavone au eşuat. O analiză cuprinzătoare a concluzionat, pe baza a 14 studii clinice, că la persoanele eutiroidiene care consumă suficient iod, nu există dovezi că expunerea la izoflavone afectează funcţia tiroidiană.140 Persoanele cu deficit de iod ar trebui sfătuite să consume cantitatea recomandată de iod şi să nu evite polifenolii din fructe şi legume, cum ar fi izoflavonele.

p INTERACŢII MEDICAMENTE-NUTRIENTE

Suplimentarea alimentară cu proteine din soia concomitent cu terapia orală cu levotiroxină pare să scadă absorbția levotiroxinei.141 Acest efect poate fi atenuat prin dozare separată.

Într-un model de cancer de sân postmenopauză cu receptori de estrogeni pozitiv, s-a dovedit că dozele mai mici de genisteina inhibă efectele terapeutice ale terapiei cu tamoxifen.142 Un studiu pe animale a demonstrat că suprimarea tamoxifenului a creșterii tumorii mamare la șoarecii atimici ovariectomizați a fost anulată prin administrarea a 1000 ppm femei sub menopauză. Terapia cu tamoxifen pentru cancerul de sân sensibil la estrogen ar trebui să fie precaută în consumul de genisteine alimentară. În schimb, alte studii in vitro au arătat că genisteina izolată, precum și un concentrat de soia bogat în izoflavone, inhibă în mod semnificativ creșterea tumorii și îmbunătățește, mai degrabă decât inhibă, eficacitatea tamoxifenului. de tamoxifen.133 În ciuda dovezilor contradictorii, totalitatea datelor sugerează că izoflavonele pot avea un efect sinergic sau aditiv cu cel al tamoxifenului la pacientele cu cancer de sân. Cu toate acestea, până când vor fi disponibile mai multe date clinice, pacienții trebuie avertizați că un aport moderat de alimente din soia este sigur și potențial benefic, în timp ce utilizarea terapeutică a izoflavonelor izolate nu este recomandată femeilor tratate pentru cancer de sân cu tamoxifen.

p CONCLUZIE

Cercetările indică faptul că soia și constituenții ei individuali au mai multe beneficii potențiale pentru sănătate. Izoflavonele primare - gensteina și daidzeina - precum și metaboliții lor exercită o gamă largă de efecte care pot oferi protecție împotriva cancerului, bolilor cardiovasculare și osteoporozei. Soia și constituenții săi par să aibă, de asemenea, aplicații terapeutice în menopauză. Dacă soia are un efect negativ sau pozitiv asupra funcției cognitive rămâne de elucidat. Rezultatele studiilor controlate la om privind beneficiile potențiale pentru sănătate ale soiei și ale constituenților săi – cum ar fi reducerea factorilor de risc asociați cu bolile de inimă, prevenirea pierderii osoase în postmenopauză, reducerea riscului de apariție a anumitor tipuri de cancer și ameliorarea bufeurilor la menopauză – rămân promițătoare, dar neconcludente. Diferențele interindividuale în răspunsul la consumul de izoflavone și diferențele în compoziția chimică a produselor din soia au contribuit la inconsecvențe în aceste rezultate. Cercetările viitoare care iau în considerare aceste variabile vor genera o înțelegere mai specifică a efectelor asupra sănătății ale consumului de alimente din soia și izoflavone.

Constituenții din soia, în special izoflavonele, au ridicat anumite întrebări legate de siguranță datorită efectelor lor fitoestrogeni. Deoarece în unele cazuri acționează ca agoniști de estrogen, iar în altele ca antagoniști, utilizarea acestor izoflavone la pacienții cu cancere sensibile la hormoni rămâne deschisă dezbaterii. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă utilizarea izoflavonei în aceste situații este dăunătoare sau benefică. Datele și analizele au atenuat preocupările teoretice conform cărora izoflavonele pot inhiba funcția tiroidiană sau pot acționa ca perturbatori endocrini la copiii care consumă formulă pentru sugari pe bază de soia.

REFERINȚE

Messina M. O scurtă prezentare istorică a ultimelor două decenii de cercetare a soiei şi a izoflavonelor. J Nutr. 2010;140:1350S-1354S.

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Proteine din soia, izoflavone şi sănătate cardiovasculară: un aviz ştiinţific al Asociaţiei Americane a Inimii pentru profesioniştii din cadrul Comitetului de nutriţie. Circulaţie.

2006;113:1034-1044.

Klein MA, Nahin RL, Messina MJ, et al. Îndrumări de la un atelier NIH privind proiectarea, implementarea şi raportarea studiilor clinice ale intervenţiilor din soia. J Nutr. 2010;140:1192S-1204S.

Barnes S. Biochimia, chimia şi fiziologia izoflavonelor din boabele de soia şi produsele alimentare ale acestora. Limfat Res Biol. 2010;8:89-98.

Xiao CW. Efectele proteinei din soia şi ale izoflavonelor asupra sănătăţii la oameni. J Nutr. 2008;138:1244S-1249S.

Xu X, Harris KS, Wang HJ şi colab. Biodisponibilitatea izoflavonelor din soia depinde de microflora intestinală la femei. J Nutr. 1995;125:2307-2315.

Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor pure la oamenii sănătoşi şi analiza suplimentelor comerciale de izoflavone de soia.

J Nutr. 2001;131:1362S-1375S.

Setchell KD, Clerici C. Equol: istorie, chimie şi formare. J Nutr. 2010;140:1355S-1362S.

Kano M, Takayanagi T, Harada K, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor după ingestia de băuturi din soia la adulţii sănătoşi. J Nutr. 2006;136:2291-2296.

Hutchins AM, Slavin JL, Lampe JW. Fitoestrogenul izoflavonoid urinar şi excreţia de lignan după consumul de produse din soia fermentate şi nefermentate. J Am Dieta Asoc. 1995;95:545-551.

Izumi T, Piskula MK, Osawa S, et al. Agliconii de izoflavone din soia sunt absorbiţi mai repede şi în cantităţi mai mari decât glucozidele lor la om. J Nutr. 2000;130:1695-1699.

Tsangalis D, Wilcox G, Shah NP şi colab. Biodisponibilitatea izoflavonilor fitoestrogeni la femeile aflate în postmenopauză care consumă lapte de soia fermentat cu bifidobacterii probiotice. Br J Nutr. 2005;93:867-877.

Zubik L, Meydani M. Biodisponibilitatea izoflavonelor din soia din formele de aglicon şi glucozide la femeile americane. Am J Clin Nutr. 2003;77:1459-1465.

Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, et al. Aportul de soia legat de simptomele menopauzei, lipidele serice şi densitatea minerală osoasă la femeile japoneze aflate în postmenopauză. Obstet Gynecol. 2001;97:109-115.

Wakai K, Egami I, Kato K şi colab. Aportul alimentar şi sursele de izoflavone în rândul japonezilor. Nutr Cancer. 1999;33:139-145.

Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, et al. Expunerea sugarilor la fitoestrogeni din formula pentru sugari pe bază de soia. Lancet. 1997;350:23-27.

Chun OK, Chung SJ, Song WO. Aportul alimentar estimat de flavonoide şi sursele alimentare majore ale adulţilor din SUA. J Nutr. 2007;137:1244-1252.

21 CFR Partea 101. Etichetarea alimentelor: menţiuni de sănătate; Proteinele din soia şi bolile coronariene. Registrul Federal. 1999;64:57699-57733.

Reinli K, Block G. Conţinutul de fitoestrogeni al alimentelor: un compendiu de valori ale literaturii. Nutr Cancer. 1996;26:123-148.

Horn-Ross PL, Barnes S, Lee M, et al. Evaluarea expunerii la fitoestrogeni în studii epidemiologice: dezvoltarea unei baze de date (Statele Unite). Cancerul cauzează controlul. 2000;11:289-298.

Kang J, Badger TM, Ronis MJ, et al. Fitochimicale non-izoflavone din soia şi efectele lor asupra sănătăţii. J Agric Food Chim. 2010;58:8119-8133.

Kennedy AR. Inhibitorul Bowman-Birk din boabe de soia ca agent anticancerigen. Am J Clin Nutr. 1998;68:1406S-1412S.

Yavelow J, Finlay TH, Kennedy AR, et al. Inhibitor de protează de soia Bowman-Birk ca anticancerigen. Cancer Res. 1983;43:S2454-S2459.

Hsieh CC, Hernandez-Ledesma B, Jeong HJ şi colab. Roluri complementare în prevenirea cancerului: inhibitorul de protează face biodisponibilă peptida de prevenire a cancerului lunasin. PLos One. 2010;5:e8890.

Adlercreutz H, Mazur W. Fito-estrogeni şi boli occidentale. Ann Med.

1997;29:95-120.

Knight DC, Eden JA. O revizuire a efectelor clinice ale fitoestrogenilor. Obstet Gynecol. 1996;87:897-904.

Harbone JB, Baxter H, eds. Dicționar fitochimic. Basingstoke, Anglia: Burgess Science Press; 1995.

Power KA, Thompson LU. Poate combinația dintre semințele de in și lignanii săi cu soia și izoflavonele sale să reducă efectul de stimulare a creșterii al soiei și al izoflavonelor sale asupra cancerului de sân stabilit? Mol Nutr Food Res. 2007;51:845-856.

21 CFR Partea 101. Etichetarea alimentelor: menţiuni de sănătate; Registrul federal al sterolului/stanolului vegetal şi al bolilor coronariene. 2000;65:54685-54739.

Elias R, De Meo M, Vidal-Ollivier E, et al. Activitatea antimutagenă a unor saponine izolate din Calendula officinalis L., C. arvensis L. şi Hedera helix L. Mutagenesis. 1990;5:327-331.

Cohn JS, Kamili A, Wat E, et al. Reducerea absorbţiei intestinale a colesterolului de către diverse componente ale alimentelor: mecanisme şi implicaţii. Aterosclero Suppl. 2010;11:45-48.

Oakenfull D. Proteine din soia, saponine şi colesterol plasmatic. J Nutr. 2001;131:2971-2972.

Graf E, Eaton JW. Suprimarea alimentară a cancerului de colon: fibre sau fitat? Cancer. 1985;56:717-718.

Vucenik I, Tomazic VJ, Fabian D, et al. Activitatea antitumorală a acidului fitic (inozitol hexafosfat) în fibrosarcomul murin transplantat şi metastatic, un studiu pilot. Rac Lett. 1992;65:9-13.

MacRae WD, Hudson JB, Towers GH. Acţiunea antivirală a lignanilor. Planta Med. 1989;55:531-535.

Hirano T, Fukuoka K, Oka K şi colab. Activitatea antiproliferativă a derivaţilor de lignan de mamifere împotriva liniei celulare de carcinom mamar uman, ZR-75-1. Cancer Invest. 1990;8:595-602.

Hartman PE, Shankel DM. Antimutagene şi anticancerigene: un studiu al moleculelor interceptoare presupuse. Environ Mol Mutagen. 1990;15:145-182.

Hirano T, Gotoh M, Oka K. Flavonoidele şi lignanii naturali sunt agenţi citostatici puternici împotriva celulelor leucemice umane HL-60. Life Sci. 1994;55:1061-1069.

Naim M, Gestetner B, Zilkah S, et al. Izoflavone din soia: caracterizare, determinare şi activitate antifungică. J Agric Food Chim. 1974;22:806-810.

Brzezinski A, Debi A. Fitoestrogeni: modulatorii „naturali" selectivi ai receptorilor de estrogen? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;85:47-51.

Jha HC, von Recklinghausen G, Zilliken F. Inhibarea in vitro a peroxidării lipidelor microzomale de către izoflavonoide. Biochem Pharmacol. 1985;34:1367-1369.

Wei H, Wei L, Frenkel K şi colab. Inhibarea formării de peroxid de hidrogen indusă de promotorul tumoral in vitro şi in vivo de către genisteina. Nutr Cancer. 1993;20:1-12.

Wu ES, Loch 3rd JT, Toder BH, şi colab. Sinteza, activităţile biologice şi analiza conformaţională a derivaţilor de izoflavone şi a compuşilor înrudiţi.

J Med Chem. 1992;18:3519-3525.

Hirano T, Oka K, Akiba M. Efectele antiproliferative ale flavonoidelor sintetice şi naturale asupra celulelor tumorale ale liniei celulare de carcinom mamar uman, ZR-75-1. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989;64:69-78.

Badger TM, Gilchrist JM, Pivik şi colab. Implicaţiile pentru sănătate ale formulei pentru sugari din soia. Am J Clin Nutr. 2009;89:1668S-1672S.

Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. Biodisponibilitatea izoflavonelor pure la oamenii sănătoşi şi analiza suplimentelor comerciale de izoflavone de soia. J Nutr. 1998;131:1362S-1375S.

Genovese MI, Lajolo FM. Izoflavonele din alimentele pe bază de soia consumate în Brazilia: niveluri, distribuţie şi aport estimat. J Agric Food Chim. 2002;50: 5987-5993.

Proiect de rezumat al NTP privind formula pentru sugari din soia. Programul naţional de toxicologie: disponibil la http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/genistein-soy/SoyFormulaUpdt/DraftNTP-BriefSoyFormula16Mar2010_508.pdf.

Cao YA, Calafat AM, Doerge, et al. Izoflavone în urină, salivă şi sânge la sugari: date dintr-un studiu pilot privind activitatea estrogenică a formulei de soia. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2009;19:223-234.

Sheehan DM. Conţinutul de izoflavone din laptele matern şi formulele din soia: beneficii şi riscuri. Clin Chem. 1997;43:850.

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B,

et al. Interacţiunea substanţelor chimice estrogenice şi a fitoestrogenilor cu receptorul de estrogen beta. Endocrinologie. 1998;139:4252-4263.

Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K şi colab. Comparaţia specificităţii de legare a ligandului şi distribuţia tisulară de transcriere a receptorilor de estrogen alfa şi beta. Endocrinologie. 1997;138:863-870.

Adlercreutz H, van der Wildt J, Kinzel J, şi colab. Lignan şi conjugaţi izoflavonoizi în urina umană. J Steroid Biochem Mol Biol. 1995;52:97-103.

Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Efectele biologice ale unei diete cu proteine din soia bogate în izoflavone asupra ciclului menstrual al femeilor aflate în premenopauză. Am J Clin Nutr. 1994;60:333-340.

Petrakis NL, Barnes S, King EB, et al. Influenţa stimulatoare a izolatului de proteină din soia asupra secreţiei mamare la femeile aflate în pre şi postmenopauză. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1996;5:785-794.

Hooper L, Madhavan G, Tice JA, et al. Efectele izoflavonelor asupra densităţii sânilor la femeile în pre- şi post-menopauză: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Actualizare Hum Reprod. 2010;16:745-760.

Baird DD, Umbach DM, Lansdell L şi colab. Studiu de intervenţie alimentară pentru a evalua estrogenitatea soiei dietetice în rândul femeilor aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:1685-1690.

Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS şi colab. Efectele proteinei din soia şi ale izoflavonelor asupra concentraţiilor de hormoni circulanţi la femeile în pre- şi post-menopauză: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Actualizare Hum Reprod. 2009;15:423-440.

Reiter E, Beck V, Medjakovic S, et al. Izoflavonele sunt compuși siguri pentru aplicații terapeutice: evaluarea datelor in vitro. Ginecol Endocrinol. 2009;25:554-580.

Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genisteina, un inhibitor specific al protein kinazelor specifice tirozinei. J Biol Chem. 1987;262:5592-5599.

Patel RP, Boersma BJ, Crawford JH, et al. Mecanismele antioxidante ale izoflavonelor în sistemele lipidice: efecte paradoxale ale captării radicalilor peroxil. Free Radic Biol Med. 2001;31:1570-1581.

Kim S, Shin HJ, Kim SY şi colab. Genisteina îmbunătăţeşte expresia genelor implicate în catabolismul acizilor graşi prin activarea PPARalfa. Endocrinol cu celule Mol. 2004;220:51-58.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Izoflavone antitiroidiene din boabe de soia: izolare, caracterizare şi mecanisme de acţiune. Biochem Pharmacol. 1997;54:1087-1096.

Brooks JD, Thompson LU. Lignanii şi genisteina de mamifere scad activităţile aromatazei şi 17beta-hidroxisteroid dehidrogenazei în celulele MCF-7. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005; 94:461-467.

Barnes S, Peterson TG, Coward L. Motivaţie pentru utilizarea matricelor de soia care conţin genisteină în studiile de chimioprevenţie pentru cancerul de sân şi prostată. J Cell Biochim. 1995;22:S181-S187.

Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, şi colab. Genisteina, un inhibitor derivat din dietă al angiogenezei in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:2690-2694.

Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, et al. Interacţiuni între fitoestrogeni şi proteina de legare a steroizilor sexuali umani. Life Sci. 1996;58:429-436.

Wilcox JN, Blumenthal BF. Mecanisme trombotice în ateroscleroză: impact potenţial al proteinelor din soia. J Nutr. 1995; 125:S631-S638.

Potter SM. Proteine din soia şi lipide serice. Curr Opin Lipidol. 1996;7:260-264.

Ajdzanovic V, Spasojevic I, Filipovic B,

et al. Efectele genisteinei şi daidzeinei asupra fluidităţii membranei eritrocitelor: un studiu de rezonanţă paramagnetică a electronilor. Can J Physiol Pharmacol. 2010;88:497-500.

Messina MJ, Persky V, Setchell KD şi colab. Aportul de soia şi riscul de cancer: o revizuire a datelor in vitro şi in vivo. Nutr Cancer. 1994;21:113-131.

Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al. Un studiu de cohortă prospectiv al consumului de produse din soia şi al deceselor prin cancer de stomac. Br J Cancer. 2002;87:31-36.

Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Consumul de soia şi riscul de cancer colorectal la oameni: o meta-analiză. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2010;19:148-158.

Myung SK, Ju W, Choi HJ şi colab. Aportul de soia şi riscul de cancer ginecologic legat de endocrin: o meta-analiză. BJOG. 2009;116:1697-1705.

Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, şi colab. Excreţia urinară de lignani şi fitoestrogeni izoflavonoizi la bărbaţii şi femeile japonezi care consumă o dietă tradiţională japoneză. Am J Clin Nutr. 1991;54:1093-1100.

Morton MS, Arisaka O, Miyake N, et al. Concentraţiile de fitoestrogen în ser de la bărbaţi şi femei japoneze în vârstă de peste patruzeci de ani. J Nutr. 2002;132:3168-3171.

Barnes S, Peterson TG. Ţintele biochimice ale isoflavonei genisteine în liniile celulare tumorale. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208:103-108.

Shu XO, Jin F, Dai Q şi colab. Aportul de alimente din soia în timpul adolescenţei şi riscul ulterior de cancer de sân în rândul femeilor chineze. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2001;10:483-488.

Wu AH, Koh WP, Wang R şi colab. Consumul de soia şi riscul de cancer de sân în studiul de sănătate din Singapore din China. Bri J Can. 2008;99:196-200.

Shu XO, Jin F, Dai Q şi colab. Aportul de alimente din soia în timpul adolescenţei şi riscul ulterior de cancer de sân în rândul femeilor chineze. Biomarkeri epidemiol cancer şi prev. 2001;10:483-488.

Wu AH, Yu MC, Tseng CC şi colab. Epidemiologia expunerii la soia şi riscul de cancer mamar. Br J Cancer. 2008;98:9-14.

Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M,

et al. Soia, izoflavonele şi riscul de cancer de sân în Japonia. J Natl Cancer Inst. 2003;95:906-913.

Travis RC, Allen NE, Appleby PN şi colab. Un studiu prospectiv al vegetarianismului şi a aportului de izoflavone în legătură cu riscul de cancer de sân la femeile britanice. Int J Cancer. 2008;122:705-710.

Nishio K, Niwa Y, Toyoshima H, şi colab. Consumul de alimente din soia şi riscul de cancer de sân: constatări din studiul Japan Collaborative Cohort (JACC). Cancerul cauzează controlul. 2007;18:801-808.

Nagata Y, Sonoda T, Mori M, et al. Izoflavonele dietetice pot proteja împotriva cancerului de prostată la bărbaţii japonezi. Jurnalul Nagata de Nutr. 2007;137:1974-1979.

Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Concentraţiile plasmatice de fitoestrogeni la bărbaţii japonezi. Lancet. 1993;342:1209-1210.

Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. Un studiu caz-control al dietei şi al cancerului de prostată în Japonia: posibil efect protector al dietei tradiţionale japoneze. Cancer Sci. 2004;95:238-242.

Allen NE, Sauvaget C, Roddam AW, et al. Un studiu prospectiv al dietei şi al cancerului de prostată la bărbaţii japonezi. Cancerul cauzează controale. 2004;15:911-920.

Xiang H, Schevzov G, Gunning P şi colab.

Un studiu comparativ al efectelor inhibitoare de creştere ale izoflavonelor şi metaboliţilor acestora asupra liniilor celulare de cancer de sân şi prostată uman. Nutr Cancer. 2002;42:224-232.

Shen JC, Klein RD, Wei Q, şi colab. Genisteina în doză mică induce inhibitori ai kinazei dependenţi de ciclină şi oprirea ciclului celular G(1) în celulele cancerului de prostată uman. Mol Carcinog. 2000;29:92-102.

Kwan W, Duncan G, Van Patten C, şi colab. Un studiu de fază II a unei băuturi de soia pentru subiecţii fără boală clinică cu antigen specific prostatic în creştere după radiaţii radicale pentru cancerul de prostată. Nutr Cancer. 2010;62:198-207.

Dalais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, et al. Efectele unei diete bogate în fitoestrogeni asupra antigenului specific prostatic şi hormonilor sexuali la bărbaţii diagnosticaţi cu cancer de prostată. Urologie. 2004;64:510-515.

Kumar NB, Cantor A, Allen K, et al. Rolul specific al izoflavonelor în reducerea riscului de cancer de prostată. Prostata. 2004;59:141-147.

Jenkins DJ, Kendall CW, D'Costa MA şi colab. Consumul de soia şi fitoestrogeni: efect asupra antigenului specific prostatic seric atunci când lipidele din sânge şi lipoproteinele oxidate cu densitate joasă sunt reduse la bărbaţii hiperlipidemici. J Urol. 2003;169:507-511.

Zhang X, Shu XO, Gao YT şi colab. Consumul de alimente din soia este asociat cu un risc mai mic de boli coronariene la femeile chineze. J Nutr. 2003;133:2874-2878.

Grupul de studiu al inimii Sasazuki S. Fukuoka. Studiu caz-control al infarctului miocardic nonfatal în relaţie cu alimente selectate la bărbaţi şi femei japoneze. Jpn Circ J. 2001;65:200-206.

Nagata C. Studiu ecologic al asocierii dintre consumul de produse din soia şi mortalitatea prin cancer şi boli de inimă în Japonia. Int J Epidemiol. 2000;29:832-836.

Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, et al. Proteinele alimentare din soia şi terapia de substituţie cu estrogen îmbunătăţesc factorii de risc cardiovascular şi scad conţinutul de ester de colesteril aortic la maimuţele cynomolgus ovariectomizate. Metabolism. 1997;46:698-705.

Zhan S, Ho SC. Meta-analiză a efectelor proteinei din soia care conţin izoflavone asupra profilului lipidic. Am J Clin Nutr. 2005;81:397-408.

Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A,

et al. Efectul genisteinei asupra funcţiei endoteliale la femeile aflate în postmenopauză: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat. Am J Med. 2003;114:470-476.

Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, et al. Efectul genisteinei fitoestrogenului asupra concentraţiilor plasmatice de oxid nitric, nivelurilor de endotelină-1 şi vasodilataţiei dependente de endoteliu la femeile aflate în postmenopauză. Ateroscleroza. 2002;163:339-347.

Anderson JW, Johnstone BM, Cook- Newell ME. Meta-analiză a efectelor aportului de proteine din soia asupra lipidelor serice.

N Engl J Med. 1995;333:276-282.

Weggemans RM, Trautwein EA. Relaţia dintre izoflavonele asociate cu soia şi concentraţiile de colesterol LDL şi HDL la oameni: o meta-analiză. Eur J Clin Nutr. 2003;57:940-946.

Rivas M, Garay RP, Escanero JF, et al. Laptele de soia scade tensiunea arterială la bărbaţii şi femeile cu hipertensiune esenţială uşoară până la moderată. J Nutr. 2002;132:1900-1902.

Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D,

et al. Soia alimentară are efecte cardiovasculare atât benefice, cât şi potenţial adverse: un studiu controlat cu placebo la bărbaţi şi femei aflate în postmenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3053-3060.

Balk E, Chung M, Chew şi colab. Efectele soiei asupra rezultatelor sănătăţii Raportul de evidenţă/Evaluarea tehnologiei nr. 126. (Pregătit de Centrul de practică bazată pe dovezi de la Centrul medical Tufts-New England, sub Contractul nr. 290-02-0022.) Publicaţia AHRQ nr. 05-E024-2. Rockville, MD: Agenţia pentru Cercetare şi Calitate în domeniul Sănătăţii; august 2005.

Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoide, alimente bogate în flavonoide şi risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr. 2008;88:38-50.

Chan YH, Lau KK, Yiu KH şi colab. Reducerea proteinei C reactive cu supliment de izoflavone inversează disfuncţia endotelială la pacienţii cu AVC ischemic. Eur Heart J. 2008;29:2800-2807.

Hall WL, Formanuik NL, Harnpanich D, et al. O masă îmbogăţită cu izoflavone de soia creşte vasodilataţia mediată de oxid nitric la femeile sănătoase aflate în postmenopauză. J Nutr. 2008;138:1288-1292.

Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R,

et al. Efectele pe termen scurt ale dietei bogate în fitoestrogeni asupra femeilor aflate în postmenopauză. Menopauza. 1997;4:89-94.

Howes LG, Howes JB, Knight DC. Terapia cu izoflavone pentru bufeurile de menopauză: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Maturitas. 2006;55:203-211.

Kurzer MS. Consumul de soia pentru reducerea simptomelor menopauzei. Inflamofarmacologie. 2008;16:227-229.

Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ şi colab. Suplimentele de izoflavone care conţin predominant genisteina reduc simptomele bufeurilor: o revizuire critică a studiilor publicate. Menopauza. 2006;13:831-839.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Terapii nonhormonale pentru bufeurile menopauzei: revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA. 2006;295:2057- 2071.

Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Fitoestrogeni pentru simptomele vasomotorii menopauzei. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2007 (Numărul 4): art. Nr.: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395. pub3.

Messina M, Hughes C. Eficacitatea alimentelor din soia şi a suplimentelor cu izoflavone din boabe de soia pentru atenuarea simptomelor menopauzei este legată pozitiv de frecvenţa iniţială a bufeurilor. J Med Food. 2003;6:1-11.

Messina M. Investigarea aportului optim de proteine din soia şi izoflavone pentru femei: o perspectivă. Sănătatea femeilor (Lond Engl). 2008;4:337-356.

Messina M. Izoflavone şi ameliorarea bufeurilor. Prezentare istorică şi concluzii din analiza publicată. Simpozion privind evaluarea eficacităţii şi siguranţei izoflavonelor pentru femeile aflate în postmenopauză. Prezentat la 14 mai 2009; Milano, Italia.

Ma DF, Qin LQ, Wang PY şi colab. Aportul de izoflavone din soia creşte densitatea minerală osoasă în coloana vertebrală a femeilor aflate la menopauză: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Clin Nutr. 2008;27:57-64.

Marini H, Minutoli L, Polito F, et al. Efectele genisteinei fitoestrogenului asupra metabolismului osos la femeile osteopenice în postmenopauză: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 2007;146:839-847.

Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Efectele genisteinei şi terapiei de substituţie hormonală asupra pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză timpurie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.

J Bone Miner Res. 2002;17: 1904-1912.

Taku K, Melby MK, Takebayashi J şi colab. Efectul suplimentelor cu extract de izoflavone de soia asupra densităţii minerale osoase la femeile aflate la menopauză: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19:33-42.

Hogervorst E, Sadjimim T, Yesufu A,

et al. Consumul mare de tofu este asociat cu o memorie mai proastă la bărbaţii şi femeile în vârstă indoneziene. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26:50-57.

White LR, Petrowitch H, Ross GW şi colab. Îmbătrânirea creierului şi consumul de tofu la mijlocul vârstei. J Am Coll Nutr. 2000;19:242-255.

White L, Petrovitch H, Ross GW şi colab. Prevalenţa demenţei la bărbaţii japonezi-americani mai în vârstă din Hawaii: Studiul de îmbătrânire Honolulu-Asia. JAMA. 1996;276:955-960.

Karvaj M, Beno P, Fedor-Freybergh PG. Efectul pozitiv al flavonoidelor asupra sistemului cardiovascular şi al sistemului nervos central. Neuro Endocrinol Lett. 2007;28:1-3.

Duffy R, Wiseman H, File SE. Funcţia cognitivă îmbunătăţită la femeile aflate în postmenopauză după 12 săptămâni de consum al unui extract de soia care conţine izoflavone. Pharmacol Biochem Behav.

2003;75:721-729.

Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, et al. Izoflavonele şi funcţia cognitivă la femeile în vârstă: Studiul SOY şi Sănătatea Postmenopauză în Aging (SOPHIA). Menopauza. 2003;10:196-202.

Thorp AA, Sinn N, Buckley JD şi colab. Suplimentarea cu izoflavone de soia îmbunătăţeşte memoria de lucru spaţială la bărbaţi. Brit J Nutr. 2009;102:1348-1354.

File SE, Jarrett N, Fluck E, et al. Consumul de soia îmbunătăţeşte memoria umană. Psihofarmacologie (Berl). 2001;157:430-436.

Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Fitoestrogenii şi cancerul de sân: o poveste complexă. Inflamofarmacologie. 2008;16:219-226.

Messina M, Abrams DI, Hardy M. Pot clinicienii să îşi asigure acum pacienţii cu cancer de sân că alimentele din soia sunt sigure? Sănătatea femeilor (Lond Engl). 2010;6:335-338.

Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Aportul de alimente din soia şi supravieţuirea cancerului de sân. JAMA. 2009;302:2437-2443.

Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, et al. Aportul de alimente din soia şi supravieţuirea cancerului de sân: o continuare. Tratament pentru cancerul de sân. 2005;92:11-17.

Guha N, Kwan ML, Quesenberry Jr CP, şi colab. Izoflavonele din soia şi riscul de cancer din studiul Shanghai Breast Cancer Study. Recidiva într-o cohortă de supravieţuitori ai cancerului de sân: studiul Epidemiologie Life After Cancer. Tratament pentru cancerul de sân. 2009;118:395-405.

Reiter E, Reiter E, Beck V, et al. Izoflavonele sunt compuşi siguri pentru aplicaţii terapeutice: evaluarea datelor in vitro. Ginecol Endocrinol. 2009;25:554-580.

Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, et al. Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni pentru osteoporoza postmenopauză: starea actuală de dezvoltare. Îmbătrânirea drogurilor. 2007;24:361-379.

Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Izoflavone antitiroidiene din boabe de soia: izolare, caracterizare şi mecanisme de acţiune. Biochem Pharmacol. 1997;54:1087-1096.

Divi RL, Doerge DR. Inhibarea peroxidazei tiroidiene de către flavonoidele dietetice. Chem Res Toxicol. 1996;9:16-23.

Messina M, Redmond G. Efectele proteinei din soia şi ale izoflavonelor din soia asupra funcţiei tiroidiene la adulţii sănătoşi şi la pacienţii cu hipotiroidie: o revizuire a literaturii relevante. tiroida. 2006;16:249-258.

Bell DS, Ovalle F. Utilizarea suplimentului de proteine din soia şi nevoia rezultată de creştere a dozei de levotiroxină. Endocr Pract. 2001;7:193-194.

Jones JL, Daley BJ, Enderson BL şi colab. Genisteina inhibă efectele tamoxifenului asupra proliferării celulare şi opririi ciclului celular în celulele canceroase de sân T47D. Am Surg. 2002;68:575-577.

Ju YH, Doerge DR, Allred KF şi colab. Genisteina alimentară anulează efectul inhibitor al tamoxifenului asupra creşterii celulelor cancerului de sân uman dependent de estrogen (MCF-7) implantate la şoarecii atimici. Cancer Res. 2002;62:2474-2477.

Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Fitochimicele din soia sporesc sinergic efectul preventiv al tamoxifenului asupra creşterii carcinomului mamar uman dependent de estrogen la şoareci. Carcinogeneza. 2007;28:1217-1223.

Tanos V, Brzezinski A, Drize O, et al. Efectele inhibitoare sinergice ale genisteinei şi tamoxifenului asupra celulelor epiteliale ale sânilor umane displazice şi maligne in vitro. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;102:188-194.

Tabebuia avellanedae (sin. T. impetiginosa, Lapacho, Pau D'Arco, Ipe Roxo)

Terry Willard, CIH, PhD, şi Michael T, Murray, ND

P INTRODUCERE

Împărţirea taxonomică a plantelor cu utilizări medicinale din familia Bignoniaceae este confuză. Literatura face adesea schimb de genuri Tecoma şi Tabebuia. Unii folosesc acum numele Tabebuia impetiginosa ca sinonim. Cel puţin patru specii au fost numite lapacho:

Tecoma ochracea

Tecoma ipe

Tabebuia cassinoides

Tabebuia avellanedae syn. Tabebuia impetiginosa

Acest capitol are în vedere genul Tabebuia.

P DESCRIERE GENERALĂ

Arborele din care se obţine lapacho este un membru al familiei Bignoniaceae cunoscut sub numele de Tabebuia avellanedae, Tabebuia impetiginosa sau Tabebuia ipe. Există aproximativ 100 de specii din aceşti copaci sau arbuşti veşnic verzi, originari din America tropicală. Ele pot creşte până la 125 ft înălţime şi au flori foarte arătatoare de trandafir până la violet, care înfloresc din abundenţă chiar înainte de apariţia noilor frunze.

Deoarece taxonomia acestor plante este atât de dificilă, este foarte posibil să existe confuzie chiar şi în rândul culegătorilor instruiţi.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Multe dintre studiile şi analizele chimice ale speciilor Tabebuia au fost efectuate pe lemnul de inimă, dar scoarţa şi scoarţa interioară sunt produsele disponibile pe piaţă şi părţile folosite în folclor. Componentele majore ale T. avellanedae sunt 16 chinone (majoritatea cu schelet C15) care conţin atât naftochinone (şapte, C10 până la C5) şi antrachinone (nouă, C14 până la C1). Ambele grupuri de chinone apar rareori în aceeaşi plantă. Conţinutul de lapachol este de obicei de 2% până la 7%. Chinonele sunt enumerate în Caseta 125-1. Alţi

compuşi găsiţi sunt lapachenolul, quercetina şi acizii o- şi p-hidroxibenzoici.1 Acţiunea lapacho-ului provine dintr-o serie de chinone şi alţi constituenţi, nu doar unul sau doi.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Popoarele indigene din Brazilia se referă şi la acest copac ca pau d'arco sau ipe roxo. Scoarţa interioară a fost folosită în scopuri medicinale de secole ca remediu popular pentru o mare varietate de afecţiuni, inclusiv următoarele2-5:

Furuncule

cloroza

Colita

Diaree

Dizenterie

Enurezis

Febră

Faringită

Muşcătură de şarpe

Sifilis

CUTIA 125-1 Chinone în Tabebuia avellanedae

Naftochinone

Lapachol

Menachinona-l

Deoxilapacol

Beta-lapachone

Alfa-lapachone

Dehidro-a-lapachonă

Antrachinone

2-metilantrachinonă

2-hidroximetilantrachinonă

2-acetoximetilantrachinonă

Antrachinonă-2-aldehidă

1-Hidroxiantrachinonă

1-metoxiantrachinonă

2-hidroxi-3-metilchinonă

Tabebuin (un compus nou descoperit)

Răni

Ulcere

Probleme respiratorii

Artrită

Cistita

Constipaţie

Prostatita

Circulaţie slabă

Constipaţie

Cancer de esofag, cap, intestin, plămân, prostată şi limbă

Lapacho este raportat a fi alexiteric, analgezic, anodin, antidotal, antimicrobian, diuretic şi fungicid.2

FARMACOLOGIE

În secolul al XIX-lea, Lapacho a fost supus unui control ştiinţific, primul constituent activ, lapacholul, izolat de Paterno în 1882 (Figura 125-1).

Interesant este că multe dintre studiile ştiinţifice au descoperit că lapacho şi lapachol sunt mai eficiente în tratarea malariei şi a tumorilor canceroase prin ingestie orală, mai degrabă decât prin injecţie intravenoasă sau intramusculară.6

Interpretarea unui herborist ar fi că puterile de recuperare ale organismului sunt stimulate mai eficient de calea naturală de absorbţie a materialului vegetal nutritiv prin tractul digestiv. Deşi majoritatea studiilor s-au referit la substanţe chimice individuale, unele arată rezultate semnificativ mai bune cu întregul extract şi o eficienţă în scădere pe măsură ce extractele sunt rafinate sau sunt testate substanţe chimice individuale.6,7

Activitate antimicrobiană

Activitate antibacteriană

Lapachol izolat din arborele T. avellanedae a prezentat activitate antimicrobiană împotriva bacteriilor gram-pozitive şi acido-resistente şi a speciilor Brucella, precum şi comportament fungistatic.8,9 Este important de menţionat că echipa de cercetare a descoperit că purificarea progresivă a redus activitatea antimicrobiană a extractului. Această constatare a condus la concluzia că mai mult de o substanţă activă era prezentă în extractul original.

FIGURA 125-1 Lapachol.

În cele din urmă s-a constatat că, împreună cu lapachol, extractul arborelui Tabebuia conţinea a-lapachone, Ş-lapachone şi o chinonă nou descoperită numită xiloidonă.

Câteva dintre naftochinone1 prezintă activităţi microbicide şi fungicide puternice (Tabelul 125-1).

Lapachol s-a dovedit a avea atât activitate antimicrobiană, cât şi antivirală.8,10,11 Beta-lapachona prezintă activitate antiparazitară diversificată, precum şi acţiune antivirală.12,13 Alfa-lapachon este activă şi împotriva anumitor paraziţi, iar xiloidona este activă împotriva numeroaselor bacterii şi ciuperci. paraziti.16

Xiloidona este eficientă împotriva unei game largi de organisme, inclusiv Staphylococcus aureus şi speciile Brucella. Această componentă inhibă, de asemenea, agenţii cauzali ai tuberculozei, dizenteriei şi antraxului.

Mecanismul de acţiune. Lapacholul, la fel ca multe naftochinone, acţionează ca o otravă respiratorie interferând cu transportul de electroni în microbi.17,18 La concentraţii de 100 mg/L, lapachol s-a dovedit că inhibă absorbţia de O2 de către Plasmodium knowles cu 74% şi sistemele succinat oxidazei cu 26% şi astfel prezintă activitate antimalarială inhibată de respiraţia mitocondrială. 50% la o concentraţie de lapachol mai mică de 110 pmol/L.21 Creşterea dozelor de lapachol a produs inhibarea progresivă a respiratorii în celulele tumorale izolate de la animale. Consumul de oxigen şi producţia de metaboliţi de oxigen sunt inhibate în neutrofile la administrarea de lapachol.22

S-a demonstrat că lapacholul acţionează ca un decuplator al fosforilării oxidative. Lapacholul previne sinteza adenozin trifosfat prin stimularea respiraţiei în absenţa unui acceptor de fosfat. Acest efect este cel mai pronunţat la un pH ridicat, la care solubilitatea în lipide este cea mai scăzută.23

Lapacholul inhibă anumite enzime; în special, este un inhibitor competitiv al glicolazei I în eritrocite. Lapachol demonstrează, de asemenea, inhibarea necompetitivă a a-ceto-aldehid

dehidrogenazei, ceea ce duce la acumularea de a-cetoaldehide toxice.24 Lapachol a demonstrat o inhibare de 64% a transhidrogenazei mediate de 3-a-hidroxisteroid la o concentraţie de 10-5M (bine în intervalul de dozare).25

Activitate antivirală

Lapachol s-a dovedit a fi activ împotriva anumitor tulpini virale, inclusiv herpesvirus hominis tipurile I şi II.25 S-a demonstrat că hidroxinaftochinona inhibă eficient patru virusuri gripale. De asemenea, lapacholul inhibă semnificativ poliovirusul şi virusul stomatitei veziculoase.10

Activitatea antivirală a beta-lapachonei a fost demonstrată prin capacitatea sa de a inhiba anumite enzime, cum ar fi polimerazele ADN şi ARN26. Deşi mecanismul de acţiune pentru inhibarea enzimatică este complex, acesta poate fi legat de producţia de superoxid.26 Această problemă are

mare semnificaţie pentru tratamentul posibil atât al virusului imunodeficienţei umane, cât şi al virusului Epstein-Barr (virusurile implicate în sindromul imunodeficienţei dobândite şi, respectiv, sindromul Epstein-Barr).

Beta-lapachona inhibă, de asemenea, virusul Friend şi a fost singura substanţă dintr-un număr testat care a prelungit timpul de supravieţuire a găinilor infectate intraperitoneal cu virusul sarcomului Rous.28

Activitate antiparazitară

Trematodul Schistosoma mansoni este agentul cauzal al bolii tropicale comune schistosomiaza. Cercariile acestui dorlotor de sânge trăiesc în apă şi intră în gazdă penetrând pielea. Această boală debilitantă, o problemă gravă în multe zone tropicale, provoacă slăbirea gazdei şi creşte susceptibilitatea la o varietate de alţi agenţi patogeni, dintre care unii pot fi fatali.

Lapachol a fost testat ca o barieră topică pentru cercarii şi s-a dovedit a fi foarte eficient în prevenirea pătrunderii sale.26,29 Lapacholul oral a fost, de asemenea, testat şi sa dovedit că reduce semnificativ penetrarea. După ce a fost consumat, lapacholul a fost secretat pe piele, aparent de către glandele sebacee, unde a acţionat din nou ca o barieră topică. Cercariile caută să pătrundă în gazdă prin sau în apropierea glandelor sebacee, sugerând că administrarea alimentară de lapachol ar fi un mijloc eficient de protecţie împotriva infecţiei. Alpha-lapachone şi Ş-lapachone, de asemenea componente ale lapacho, ambele au prezentat activitate împotriva S. mansonic Beta-lapachone este deosebit de eficient împotriva Trypanosoma cruzi, un zoomastigot responsabil de tripanosomiază, sau boala lui Chagas, care apare atât în forme acute, cât şi cronice şi nu are nici un tratament cunoscut.

Beta-lapachona determină inhibarea completă a T cruzi la concentraţii de 0,8 până la 5,0 pg/mL şi inhibă progresiv motilitatea odată cu creşterea concentraţiilor. Când epimastigotele T cruzi au fost incubate cu chinonă, acestea au fost supuse leziunilor

nucleare, mitocondriale, reticulare endoplasmatice şi ale membranei citoplasmatice şi au suferit modificări în distribuţia cromatinei. Ratele de respiraţie au fost scăzute, mitocondriile s-au umflat şi oxidarea glucozei şi piruvatului a fost inhibată. Peroxidarea lipidelor a fost stimulată, ducând la scăderea viabilităţii celulare.

În plus, testarea in vitro a dus la degradarea rapidă a ADN-ului, ARN-ului şi proteinelor, precum şi ruperea ADN-ului în T cruzi. Aceasta a fost însoţită de inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului şi proteinelor şi instigarea sintezei ADN „neprogramate".30,31

Se crede că această acţiune toxică împotriva paraziţilor se datorează cel puţin parţial producţiei de superoxid.32 Atât O2, cât şi H2O2 sunt intermediari ai reducerii oxigenului şi ambele sunt toxice pentru organismele vii. Când Ş-lapachona este introdusă în T cruzi, intră rapid în epimastigot şi este redusă la forma sa semichinonă în mitocondriile şi microzomii agentului patogen.33 Superoxidul este produs prin reducerea oxigenului molecular, care este facilitată de autooxidarea radicalului liber semichinonic. Superoxidul este apoi transformat în peroxid de hidrogen prin superoxid dismutază. Urmează stimularea peroxidării lipidelor şi celula degenerează.

Activitate antifungică

Pe lângă activitatea sa împotriva unei varietăţi de bacterii, se ştie că componentele lapacho posedă capacităţi antifungice puternice.11,34 Chinona xiloidona inhibă mai multe specii de ciuperci (inclusiv Candida albicans, Candida krusei şi Cryptococcus neoformans) s-a constatat că extractele apoase şi metanolice au prezentat cea mai mare activitate antifungică.35 S-a constatat că scoarţa de T avellanedae este activă împotriva Aspergillus fumigatus, C. neoformans, Microsporum gypseum, Penicillium purpurogenum, Saccharomyces cerevisiae şi Trichophyton mentagrophytes.

Efecte antineoplazice

Datorită informaţiilor despre folclor care înconjoară calităţile de reducere a tumorii ale plantei lapacho, aceasta a fost supusă unui studiu amplu de către Institutul Naţional al Cancerului (NCI). După rezultatele iniţiale pozitive, lapacholul a fost considerat a fi cel mai activ agent antineoplazic. Lapachol a intrat în studiile clinice de fază I la NCI în 1968, pe baza activităţii sale împotriva tumorilor Walker 256 (cu o rată de încredere care depăşeşte 90%). În timpul acestor studii a fost dificil să se obţină niveluri terapeutice de lapachol în sânge fără unele efecte secundare toxice uşoare, cum ar fi greaţă, vărsături şi activitate anti-vitamina K. Această apariţie este destul de greu de înţeles, deoarece studiile ulterioare au constatat că toxicitatea este foarte scăzută.2 Statutul de investigare a medicamentului nou (IND) pentru medicament a fost închis în 1970 din cauza acestor probleme de toxicitate.36

S-a demonstrat, însă, că unele dintre antrachinonele din lapacho au activitate de vitamina K; prin urmare, utilizarea întregii plante ar compensa efectul lapacholului asupra vitaminei K.37

Abordarea tocmai descrisă indică un defect în filozofia de bază a ştiinţelor farmaceutice şi a programului NCI. Deoarece studiile iniţiale au venit de la o plantă întreagă, studiile detaliate ar fi trebuit să fie efectuate pe întreaga fabrică. S-a demonstrat că unele dintre celelalte chinone au, de asemenea, activităţi antineoplazice. A fost prea complex să luăm în considerare reacţiile chimice ale celor peste 20 de componente găsite în lapacho? Sau stimulentul economic/politic standard pentru brevetarea unui analog a fost un impediment pentru investigarea unei specii de plante?

Lapacholul este absorbit rapid prin tractul gastrointestinal după administrarea orală la şobolani care poartă tumori Walker 256. Este absorbit de toate ţesuturile, cu excepţia creierului şi a celulelor sanguine. O cantitate semnificativă apare în tumoare după 6 ore, cea mai mare parte a medicamentului dispărând din celelalte ţesuturi ale corpului. Timpul de înjumătăţire al lapacolului intravenos este de 33 de minute la şoareci (75 de minute la câini). Lapacholul este metabolizat pe scară largă şi excretat mai ales în fecale.38 S-a demonstrat că beta-lapachona inhibă creşterea unei mari varietăţi de celule tumorale, inclusiv cancerul epidermoid laringian; cancere de prostată, colon, ovar şi sân; precum şi diferite tipuri de celule leucemice.39

Teoriile privind modul în care lapacholul funcţionează ca agent antineoplazic variază considerabil. Una dintre cele mai proeminente implică capacităţile ciclului de reducere-oxidare (redox). Lapachol s-a dovedit a fi un inhibitor in vivo al respiraţiei la doze chimioterapeutice.5 Mai târziu, s-a demonstrat că lapachol măreşte fluxul de electroni din fosfatul redus de nicotinamidă adenin dinucleotidă pentru a forma radicali liberi legaţi de oxigen. Aceştia par a fi radicali liberi specifici locului care se leagă de ADN-ul sau ARN-ul canceros, producând fie superoxizi, fie radicali hidroxil liberi.40,41.

Se pare că există un potenţial redox care este important pentru inhibarea transferului de electroni în coenzima Qiq.42 Bennett şi colab.43 au susţinut că această intoxicaţie prin respiraţie nu este mecanismul activităţii antitumorale. În studiul lor, s-a demonstrat că lapacolul reduce semnificativ cantitatea de uridin trifosfat, cea mai mare cantitate de nucleotide de pirimidină (timpul de expunere a fost foarte scurt, 2 până la 4 ore).

Lapachol este teoretizat a fi asemănător cu dicloroalil lawsona, deoarece blochează biosinteza pirimidinei prin inhibarea dihidroorotat dehidrogenazei. apare cu inhibarea ulterioară a replicării ADN şi/sau sintezei ARN. Grupările amino libere din fragmentul de zahăr sunt necesare pentru legarea ADN-ului.44

Beta-lapachona are un efect asupra modulării creşterii celulare şi a apoptozei în liniile celulare tumorale de carcinom de colon uman (HCT-116). Expunerea celulelor HCT-116 la j-lapachonă a dus la inhibarea creşterii şi inducerea apoptozei într-o manieră dependentă de doză. Cercetătorii sugerează, prin urmare, că apoptoza indusă de j-lapachone poate fi parţial reglată prin inactivarea celui de-al doilea mesager NF-Kj! sistem.45

De asemenea, s-a demonstrat că beta-lapachona scade viabilitatea celulelor de sarcom prin stimularea peroxidării lipidelor. Acest lucru a fost realizat prin următoarele activităţi32:

Reducerea lapachonei la nivelul membranelor mitocondriale şi microzomale cu generarea formei de semichinonă

Autooxidare pentru a produce O2

Producerea de H2O2 prin superoxid dismutază

S-a demonstrat că mai mult de un mecanism stau la baza efectului antineoplazic.7 Există cercetări pozitive în curs de desfăşurare asupra cancerelor de ficat,46,47 vezică urinară48, de prostată,49,50 de plămâni,51 de colon,45 şi de sân (inhibarea situsului receptorului de estrogen).52

Activitate antiinflamatoare

Extractele de scoarţă de la T avellanedae demonstrează o activitate antiinflamatoare clară cu toxicitate scăzută.53 Dusurile cu Pau d'arco şi utilizarea tampoanelor înmuiate într-un extract alcoolic de lapacho s-au dovedit a fi de mare succes împotriva unei game largi de inflamaţii, cum ar fi vaginita, cervicita şi cervicovaginita.1,27,34.

Un extract apos din scoarţa interioară de T. avellanedae a demonstrat activităţi antinociceptive şi antiedematogene la modele de şoarece, cu un posibil efect antinociceptiv corelat cu sistemul adenozinei.54 Adenozina însăşi este considerată că interacţionează cu receptorii cuplati cu proteina G pentru acest efect. de lapachol.54,56 Într-un studiu, a doua fază a inflamaţiei, care este corelată cu apariţia prostaglandinelor şi kininelor, a fost locul în care lapacholul părea să exercite cel mai mare efect antiinflamator.56 Compuşii lapacho au demonstrat, de asemenea, o activitate puternică împotriva creşterii keratinocitelor umane şi par a fi promiţători ca agenţi antipsoriazici eficienţi; j-lapachona a prezentat o activitate comparabilă cu cea a medicamentului antipsoriazic antralină. S-a demonstrat că decoctul similar utilizării etnobotanice suprimă PGE2.57 Beta-lapachona s-a dovedit eficientă în vindecarea rănilor prin inducerea proliferării celulare, inclusiv keratinocite, fibroblaste şi celule endoteliale.58

Alte actiuni studiate:

Antidepresiv posibil59; activă şi împotriva ulcerelor (precum şi

pylori), 60'61 modularea imună, 62 agregarea trombocitară, 63 şi fracţii volatile antioxidante.64

Quercetină

Quercetina este un flavonoid foarte activ care inhibă o gamă largă de enzime şi suprimă sinteza ADN, ARN şi proteine. mitocondriile. Alte flavonoide care au demonstrat această activitate au produs O2 şi H2O2, sugerând că quercetina poate genera şi aceste substanţe chimice citotoxice.

Următoarele sunt printre enzimele inhibate de quercetin30,32,67:

Nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH) oxidază

Fosfodiesteraza

Adenozin monofosfat ciclic (AMPc) - protein kinaze independente

Protein kinaza dependentă de fosfolipide Ca2+

Tirozin protein kinaze

Shapiro şi colab.16 au sugerat că citotoxicitatea quercetinei se poate datora abilităţilor sale de chelare. Acest agent este tripanocid pentru Trypanosoma brucei, un parazit al animalelor aparţinând aceluiaşi gen ca T. cruzi. La scurt timp după ce parazitul intră în gazdă, proteinele nesaturate care formează fier ale gazdei îndepărtează fierul din hemoflagelat. Deoarece parazitul nu poate sintetiza hem, se confruntă cu o lipsă de fier. Prin chelarea fierului gazdei, quercetina blochează utilizarea fierului de către parazit, dar nu afectează negativ gazda. Acest flavonoid este, de asemenea, citotoxic împotriva Crithidia fasciculata. Faptul că quercetina este mică şi litofilă pare a fi important pentru activitatea sa.

Asemenea lapacholului, quercetina a inhibat consumul de O2 şi producţia de H2O2 în neutrofile.68 Multe flavonoide prezintă activitate antivirală. Când şoarecii care au fost infectaţi intracerebral cu viruşi atenuaţi, inclusiv cu rabie, au primit quercetină în dieta lor, a fost observat un efect profilactic.69 Quercetina inactivează următoarele viruşi (inactivarea este definită ca reducerea de zece ori a infecţiozităţii virale):

Herpes simplex tip 1

Virus respirator sinciţial

Pseudorabie/virusul lui Aujesky

Poliovirus tip 1

Paragripa tip 3

Virusul Sindbis

Virusul cartofului x

P APLICAŢII CLINICE

Spectrul de aplicaţii clinice ale T. avellanedae este destul de larg. Utilizarea curentă s-a concentrat pe activitatea antineoplazică şi antimicrobiană a lapacho. Utilizarea sa este extrem de populară în tratamentul (atât local, cât şi intern) al candidozei intestinale şi al candidozei vaginale. Cercetările s-au concentrat şi pe proprietăţile antipsoriazice şi antiedem. Există, de asemenea, multe rapoarte anecdotice despre remisia diferitelor forme de cancer cu utilizarea acestui botanică.68

Din păcate, din cauza lipsei de control al calităţii şi a confuziei cu privire la porţiunea de plantă de utilizat, este foarte probabil ca mulţi practicieni să nu folosească materiale eficiente. Această probabilitate ar putea explica diferitele rezultate clinice.

P DOZARE

Forma obişnuită de administrare a lapacho este sub formă de decoct, doza standard fiind de 1 cană de scoarţă decoctată de două până la opt ori pe zi. Decoctul se face prin fierbere 1 linguriţă de LaPacho pentru fiecare cană de apă timp de 5 până la 15 minute.

O doză mai precisă, bazată pe un conţinut de lapachol de 2% până la 4%, ar fi 15 până la 20 g de coajă fiartă în 500 ml sau 1 litru de apă timp de 5 până la 15 minute de trei până la patru ori pe zi.

Dozele altor forme (extract apos, extract fluid, extract solid) trebuie să se bazeze pe conţinutul de lapachol, oferind un aport zilnic de lapachol de 1,5 până la 2 g/zi.

Un tampon care a fost înmuiat în decoct sau extract fluid este folosit în tratamentul vaginitei şi cervicitei. Tamponul se introduce pe cale vaginala si se schimba la fiecare 24 de ore pana la rezolvare.

P TOXICOLOGIE

Deşi a fost raportată activitate anti-vitamina K pentru lapachol, prezenţa mai multor substanţe asemănătoare vitaminei K în întreaga plantă sugerează că aceasta nu este o problemă.

Sa constatat că administrarea pe termen lung de lapachol în doză de 0,0625 până la 0,25 g/kg pe zi la maimuţe produce anemie moderată până la severă. Anemia a fost cel mai pronunţată în primele 2 săptămâni de tratament. Moartea a survenit la maimuţe după şase doze de lapachol la 0,5 g/kg pe zi şi după cinci doze de 1 g/kg pe zi.6

Nu au existat rapoarte în literatura de specialitate privind toxicitatea umană atunci când întreaga scoarţă este utilizată ca decoct. Utilizarea pe termen lung a unor doze mari de decoct de către popoarele indigene nu a arătat reacţii adverse. Deoarece s-a raportat că dozele mici provoacă greaţă şi vărsături70, numai un medic naturist calificat, un herborist sau un alt medic cu experienţă în utilizarea acestuia ar trebui să încerce să utilizeze acest medicament botanic.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacţiuni cu medicamentele farmaceutice, dar din cauza activităţii sale cunoscute de tip anti-vitaminei K, poate exista o interacţiune cu medicamentele anticoagulante, cum ar fi warfarina, care ar putea duce teoretic la tendinţe crescute de sângerare. Acest efect ar fi probabil redus la minimum dacă tratamentul ar implica întreaga plantă, mai degrabă decât componente specifice. În orice caz, se recomandă prudenţă.

REFERINȚE

Burnett AR, Thomson RH. Chinonele care apar în mod natural. Partea X. Constituenţii chinoid din Tabebuia avellanedae (Bignoniaceae). J Chem Soc. 1967(C):2100-2104.

Filiala canadiană pentru protecţia sănătăţii. Ierburi şi preparate botanice. Scrisoare de informare. 1987; august 13:726.

Ducele JA. Manual CRC de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:470-473.

Bernardes A. O carte de buzunar cu ierburi braziliene (folclor—istorie—utilizări). Rio de Janeiro: Shogun Editora; 1984:22-23.

Hartwell JL. Plante folosite împotriva cancerului: un studiu. Lawrence, MA: Quarterman Publications; 1982.

Morrison RK, Brown DE, Oleson JJ şi colab. Studii de toxicologie orală cu lapachol. Toxicol Appl Pharmacol. 1970;17:1-11.

Queiroz ML, Valadares MC, Torello CO,

et al. Studii comparative ale efectelor extractului de scoarţă de Tabebuia avellanedae şi beta-lapachonei asupra răspunsului hematopoietic al şoarecilor purtători de tumori.

J Etnofarmacol. 2008 mai 8;117(2): 228-235. Epub 2008 8 februarie.

de Lima OG, d'Albuquerque IL, Machado MP, et al. Primeiras observacoes sobre acao antimicrobiana do lapachol. Anais da Sociedade de biologica de pernambuco. 1956;XIV:129-135.

de Lima OG, d'Albuquerque IL, Machado MP, et al. Uma nova substanta antibiotica isolada do “Pau D'Arco,” Tabebuia sp. Anais da Sociedade de biologica de pernambuco. 1956;XIV:136-140.

Lagrota M, et al. Activitatea antivirală a lapacholului. Rev Microbiol. 1983;14: 21-26.

Guiraud P, Steiman R, Campos-Takaki GM, et al. Comparaţia activităţilor antibacteriene şi antifungice ale lapacholului şi beta-lapachonei. Planta Med. 1994;60:373-374.

Lopes JN, Cruz FS, Docampo R, et al. Evaluarea in vitro şi in vivo a toxicităţii derivaţilor de 1,4-naftochinonă şi 1,2-naftochinonă faţă de Trypanosoma cruzi. Ann Trop Med Parasitol. 1978;72:523-531.

Schuerch AR, Wehrli W. Beta-lapachone, un inhibitor al transcriptazei inverse a oncornavirusului şi ADN polimerază-alfa eucariote: efect inhibitor, dependenţă de tiol şi specificitate. Eur J Biochem. 1978;84:197-205.

Pinto AV, Pinto MD, Gilbert B, et al. Schistosomiasis mansoni: blocarea pătrunderii cutanate cercariale de către agenţi chimici. I. Naftochinone şi derivaţi. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977;71:133-135.

de Lima OG, d'Albuquerqul IL, de Lima CG, et al. Antividade antimicrobiana de alguns derivados do lapachol em comparacao com a xiloidona, Nova ortonaftoquinona natural isolada de extractos do cerne do “Pau d'Arco” roxo, Tabebuia avellanedae Lor. ex. Griseb. Substanţe antimicrobiane de plante superioare. Revista do Instituto de Antibioticos Recife. 1962;4:20.

Shapiro A, Nathan HC, Hutner SH şi colab. Activitate in vivo şi in vitro a diverşilor chelatori împotriva Trypanosoma brucei brucei. J Protozool. 1982;29:85-90.

Howland JL. Decuplarea şi inhibarea fosforilării oxidative de către 2-hidroxi-3-alchil-1,4-naftochinone. Biochem Biophys Acta. 1963;77: 659-662.

Wendel WB. Influenţa naftochinonelor asupra metabolismului respirator şi glucidic al paraziţilor malariei. Fed Proc. 1946;5:406-407.

Ball EG, Anfinsen CB, Cooper O. Acţiunea inhibitoare a naftochinonelor asupra proceselor respiratorii. J Biol Chem. 1947;168:257-270.

Fieser LF, Richardson AP. Antimalarice naftochinonice. II. Corelaţia structurii şi activităţii împotriva Plasmodium lophurae la raţe. J Am Chem Soc. 1948;70:3156-3165.

Gosalvez M, Garcia-Canero R, Blanco M, et al. Efectele şi specificitatea agenţilor anticancerigen asupra respiraţiei şi metabolismului energetic al celulelor tumorale. Cancer Treat Rep. 1976;60:1-8.

Crawford DR, Schneider DL. Identificarea ubichinonei-50 în neutrofilele umane şi rolul său în evenimentele microbicide. J Biol Chem. 1982;257:6662-6668.

Howland JL. Influenţa alchilhidroxinaftochinonelor asupra oxidării mitocondriale a tetrametil-p-fenilendiaminei. Biochim Biophys Acta. 1967;131:247-254.

Hadler HI, Moreau TL. Inducerea volumului mitocondrial energizat cu ATP se modifică prin combinarea celor doi agenţi antitumorali de vârstă showdomicină şi lapacol. J Antibiot (Tokio). 1969;22:513-520.

Koide SS. Inhibarea transhidrogenazei mediată de 3alfa-hidroxisteroid a ficatului de şobolan de către diverse chinone şi flavonoide. Biochem Biophys Acta. 1962;59:708-710.

Austin FG. Chimioprofilaxia Schistosoma mansoni cu lapachol alimentar. Am J Trop Med Hyg. 1974;23:412-419.

Wanick MC, Bandeira JA, Fernandes RV. Acao antiinflamatoria e cicatrizante do extrato hidroalcoolico do liber do pau d'arco roxo (Tabebuia avellanedae), em patients portadoras de cervicites e cervico-vaginites. Separata da Revista do Instituto de Antibioticos. 1970;10:41-46.

Schaffner-Sabba K, Schmidt-Ruppin KH, Wehrli W, et al. Beta-lapachone: sinteza derivaţilor şi activităţi în modelele tumorale. J Med Chem. 1984;27:990-994.

Gilbert B, de Souza JP, Fascio M, et al. Schistosomiasis: protecţie împotriva infecţiei cu terpenoide. An Acad Bras Cienc. 1970;42:397-400.

Goijman SG, Stoppani AO. Radicalii de oxigen şi rotaţia macromoleculelor în Trypanosoma cruzi. Life Chem Rep. 1984;2: 216-221.

Menna-Barreto RF, Henriques-Pons A, Pinto AV, et al. Efectul unui naftoimidazol derivat din beta-lapachone asupra Trypanosoma cruzi: identificarea organitelor ţintă. J Chimie antimicrobiană. 2005 Dec;56(6): 1034-1041. Epub 2005 3 noiembrie.

Docampo R, Cruz FS, Boveris A, et al. Îmbunătăţirea beta-lapachonă a peroxidării lipidelor şi a formării anionilor superoxid şi a peroxidului de hidrogen de către celulele tumorale ascitice de sarcom 180. Biochem Pharmacol. 1979;28:723-728.

Boveris A, Stoppani AO, Docampo R, et al. Producţia de anioni de superoxid şi acţiunea tripanocidă a naftochinonelor asupra Trypanosoma cruzi. Comp Biochem Physiol C. 1978;61:327-329.

Genet J. Remedii naturiste pentru infectii vaginale. Sidahora. 1995;Iarna:40-41.

Portillo A, Vila R, Freixa B, et al. Activitatea antifungică a plantelor paraguayene utilizate în medicina tradiţională. J Etnofarma- macol. 2001;76:93-98.

Block JB, Serpick AA, Miller W, şi colab. Studii clinice timpurii cu lapachol (NSC-11905). Cancer Chemother Rep. 1974;2(4):27-28.

Preusch PC, Suttie JW. Lapachol inhibarea epoxid-reductazei vitaminei K şi a vitaminei K chinona reductazei. Arch Biochem Biophys. 1984;234:405-412.

Guiraud P, Steiman R, Campos-Takaki

GM şi colab. Comparaţia activităţilor antibacteriene şi antifungice ale lapacholului şi beta-lapachonei. Planta Med. 1994;60:373-374.

Dubin M, Fernandez Villamil SH, Stoppani AO. Citotoxicitatea beta-lapachonei, o naftochinonă cu posibilă utilizare terapeutică. Medicina (B Aires). 2001;61: 343-350.

Bachur NR, Gordon SL, Gee MV şi colab. Activarea citocromului P-450 reductazei NADPH a agenţilor anticancer chinonici la radicalii liberi. Proc Natl Acad Sci USA. 1979;76:954-957.

Bachur NR, Gordon SL, Gee MV. Un mecanism general de activare microzomală a agenţilor anticancer chinonici la radicalii liberi. Cancer Res. 1978;38:1745-1750.

Iwamoto Y, Hansen IL, Porter TH, et al. Inhibarea enzimelor coenzimei Q10, succinoxidază şi NADH-oxidază, de către Adriamicină şi alte chinone cu activitate antitumorală. Biochem Biophys Res Commun. 1974;58:633-638.

Bennett Jr LL, Smithers D, Rose LM şi colab. Inhibarea sintezei nucleotidelor pirimidinice de către 2-hidroxi-3-(3,3-dicloralil)-1,4-naftochinonă. Cancer Res. 1979;39:4868-4874.

Lee SH, Sutherland TO, Deves R, et al. Restaurarea transportului activ al substanţelor dizolvate şi fosforilarea oxidativă de către naftochinone în veziculele membranare iradiate din Mycobacterium phlei. Proc Natl Acad Sci US A. 1980;77:102-106.

Choi BT, Cheong J, Choi YH. Apoptoza indusă de betalapachonă este asociată cu activarea caspazei-3 şi inactivarea NF-kappaB în celulele HCT-116 de cancer de colon uman. Medicamente anticancerigene. 2003;14:845-850.

Kim SO, Kwon JI, Jeong YK şi colab. Inducerea Egr-1 este asociată cu capacitatea anti-metastatică şi anti-invazivă a beta-lapachonei în celulele hepatocarcinomului uman. Biosci Biotechnol Biochim. 2007 Sept;71(9):2169-2176. Epub 2007 7 septembrie.

Kim SO, Kwon JI, Jeong YK şi colab. Inducerea Egr-1 este asociată cu capacitatea anti-metastatică şi anti-invazivă a beta-lapachonei în celulele hepatocarcinomului uman. Biosci Biotechnol Biochim. 2007 Sept;71(9):2169-2176. Epub 2007 7 septembrie.

Lee JI, Choi DY, Chung HS şi colab. Beta-lapachona induce inhibarea creşterii şi apoptoza în celulele canceroase ale vezicii urinare prin modularea familiei Bcl-2 şi activarea caspazelor. Exp Oncol. 2006 Mar;28(1): 30-35.

Lee JH, Cheong J, Park YM şi colab. Reglarea în jos a activităţii ciclooxigenazei-2 şi telomerazei de către beta-lapachonă în celulele carcinomului de prostată uman. Pharmacol Res. 2005 iunie;51(6): 553-560.

Choi YH, Kang HS, Yoo MA. Suprimarea creşterii celulelor cancerului de prostată uman de către beta-lapachonă prin reglarea în jos a fosforilării pRB şi inducerea inhibitorului Cdk p21 (WAF1/CIP1). J Biochem Mol Biol. 31 martie 2003;36(2):223-229.

Woo HJ, Choi YH. Inhibarea creşterii celulelor de carcinom pulmonar uman A549 de către beta-lapachonă prin inducerea apoptozei şi inhibarea activităţii telomerazei. Int J Oncol. 2005 Apr;26(4): 1017-1023.

Mukherjee B, Telang N, Wong GY. Inhibarea creşterii celulelor cancerului de sân uman pozitiv cu receptorul de estrogen de către Taheebo din scoarţa interioară a arborelui Tabebuia avellandae. Int J Mol Med. 2009 Aug;24(2): 253-260.

Fredholm BB, Gustafsson LE, Hedquist P, et al. Adenozina în reglarea eliberării neurotransmiţătorilor în sistemul nervos periferic. În: Berna RM, Rall TW, Rubio R, eds. Funcţia de reglementare a adenozinei: lucrările Simpozionului internaţional despre adenozină, Charlottesville, Virginia, 7-11 iunie 1982. Boston: M Nijhoff Publishers; 1983: 479-493.

de Miranda FG, Vilar JC, Alves IA, et al. Proprietăţi antinociceptive şi antiedematogene şi toxicitate acută a Tabebuia avellanedae Lor. ex Griseb. extract apos de scoarţă interioară. BMC Pharmacol. 2001;1:6.

Daval JL, Nehlig A, Nicolas F. Proprietăţi fiziologice şi farmacologice ale adenozinei: implicaţii terapeutice. Life Sci. 1991;49:1435-1453.

de Almeida ER, da Silva Filho AA, dos Santos ER, et al. Acţiunea antiinflamatoare a lapacholului. J Etnofarmacol. 1990;29:239-241.

Byeon SE, Chung JY, Lee YG şi colab.

Efecte antiinflamatorii in vitro şi in vivo ale taheebo, un extract de apă din scoarţa interioară a Tabebuia avellanedae. J Etnofarmacol. 2008 sept;119(1): 145-152. Epub 2008 27 iunie.

Kung HN, Yang MJ, Chang CF şi colab. Activităţile de promovare a vindecării rănilor in vitro şi in vivo ale beta-lapachonei. Am J Physiol Cell Physiol. 2008 Oct;295 (4):C931-C943. Epub 2008 23 iulie.

Freitas AE, Budni J, Lobato KR, et al. Acţiunea antidepresivă a extractului etanolic din Tabebuia avellanedae la şoareci: dovezi pentru implicarea sistemului monoaminergic. Prog Neuropsy- chopharmacol Biol Psihiatrie. 2010 Mar 17;34(2):335-343. Epub 2009 22 decembrie.

Twardowschy A, Freitas CS, Baggio CH, et al. Activitatea antiulcerogenă a extractului de scoarţă de Tabebuia avellanedae, Lorentz ex Griseb. J Etnofarmacol. 2008 Aug 13;118(3):455-459. Epub 2008 18 mai.

Park BS, Lee HK, Lee SE şi colab. Activitatea antibacteriană a Tabebuia impetiginosa Martius ex DC (Taheebo) împotriva Helicobacter pylori. J Etnofarmacol. 21 apr 2006;105(1-2):255-262. Epub 2005 15 decembrie.

Bohler T, Nolting J, Gurragchaa P, et al. Extractele de Tabebuia avellanedae inhibă activarea şi proliferarea limfocitelor T independente de IL-2. Transpl Immunol. 2008 Feb;18(4):319-323. Epub 2007 4 septembrie.

Son DJ, Lim Y, Park YH şi colab. Efectele inhibitoare ale extractului de scoarţă interioară de Tabebuia impetiginosa asupra agregării trombocitelor şi proliferării celulelor musculare netede vasculare prin suprimarea eliberării acidului arahidonic şi a activării ERK1/2 MAPK. J Etnofarmacol. 2006 Nov 3;108(1): 148-151.

Park BS, Lee KG, Shibamoto T, et al. Activitatea antioxidantă şi caracterizarea constituenţilor volatili ai Taheebo (Tabebuia impetiginosa Martius ex DC). J Agric Food Chim. 2003 ianuarie 1;51(1): 295-300.

Graziani Y. Efectul quercetinei activităţilor kinazei pp60v-src. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate: lucrările unui simpozion ţinut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:301-313.

Hodnick WF, Roettger WJ, Kung FS. Inhibarea respiraţiei mitocondriale şi producerea de superoxid şi peroxid de hidrogen de către flavonoide: un studiu al activităţii structurii. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate: lucrările unui simpozion ţinut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:249-252.

Srivastava AK, Chiasson JL. Efectul quercetinei asupra serină/treonină şi tirozin protein kinaze. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate: lucrările unui simpozion ţinut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:315-318.

Buruiana B. A doua opinie: Lapacho lupta împotriva cancerului. Vancouver: Rostrum Communication; 1984.

Selway JWT. Activitatea antivirală a flavonelor şi flavinelor. În: Cody V, Middleton Jr E, Harborne JB, eds. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate: lucrările unui simpozion ţinut în Buffalo, New York, 22-26 iulie 1985. New York: Liss, 1986:521-536.

Metode discutabile de management al cancerului: terapii „nutriţionale”. CA Cancer J Clin. 1993;43:309-319.

Tanacetum parthenium (Feverfew)

Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG) şi Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG)

Tanacetum parthenium (familia: Asteraceae)

Sinonim: Chrysanthemum parthenium

Nume comune: feverfew, featherfew

P DESCRIERE GENERALĂ

Feverfew (Tanacetumparthenium) este o plantă compozită cultivată în grădinile cu flori din toată Europa şi Statele Unite. Numele de febrifug este o corupţie a cuvântului febrifuge, semnificând proprietăţile sale de eliminare a febrei.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Principalele substanţe chimice active din plantă au fost emise de ipoteza a fi lactone sesquiterpenice, în principal partenolidă. Cu toate acestea, mulţi cercetători au găsit dovezi ale altor constituenţi activi, inclusiv compuşi lipofili (cum ar fi lactone sesquiterpenice) şi compuşi hidrofili, deşi identitatea lor exactă nu a fost determinată. activitate farmacologică.6

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Feverfew a fost folosit de secole ca febrifug şi pentru tratamentul migrenelor şi artritei. Alte întrebuinţări istorice ale feverfew au fost în tratamentul anemiei, durerilor de urechi, dismenoreei, dispepsiei, traumatismelor şi paraziţilor intestinali.4 A fost, de asemenea, folosit ca abortiv şi în grădini pentru a controla dăunătorii nocivi (componenta sa piretrină este un insecticid şi erbicid eficient).

FARMACOLOGIE

Feverfew a demonstrat unele efecte farmacologice remarcabile în studii experimentale. S-a demonstrat că extractele de feverfew inhibă sinteza compuşilor care promovează inflamaţia, inclusiv prostaglandine inflamatorii, leucotriene şi tromboxani. Nicio reacţie adversă raportată pentru feverfew nu le imită pe cele ale aspirinei sau medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), ceea ce sugerează că efectele feverfew sunt într-un fel distincte de cele ale medicamentelor. Inhibarea fosfolipazei A2 seamănă mai mult cu efectele corticosteroizilor.7

Feverfew are, de asemenea, efecte favorabile asupra comportamentului trombocitelor in vitro,7,8 inclusiv inhibarea agregării plachetare şi secreţia de mediatori inflamatori şi alergici precum histamina şi serotonina. Componentele partenolide exercită şi un efect tonic asupra muşchiului neted vascular.9

Efectul combinat asupra muşchilor netezi şi a trombocitelor este probabil responsabil pentru efectul mascaiului în prevenirea şi tratarea migrenei.

P APLICAŢII CLINICE

Feverfew a fost folosit de secole pentru a calma febra, migrenele şi artrita. Singura condiţie cu documentaţie ştiinţifică confirmată în prezent este în prevenirea şi tratamentul migrenei.

P MIGRENA DURELE DE CAP

Medicul John Hill, în cartea sa The Family Herbal (1772), a remarcat: „În cea mai mare durere de cap, această plantă depășește orice altceva este cunoscut.” Un sondaj din 1983 a constatat că 70% dintre cei 270 de bolnavi de migrenă care mâncaseră zilnic pentru perioade prelungite au susținut că planta a scăzut frecvența și/sau intensitatea atacurilor lor.10 Mulți dintre acești pacienți nu au arătat niciun răspuns la medicamentele ortodoxe.

Au fost efectuate numeroase studii dublu-orb privind eficacitatea feverfew la pacienții cu migrenă10-15, ale căror rezultate au fost evaluate în trei meta-analize.16'18 Primele două dintre acestea au concluzionat că majoritatea studiilor arată că extractele de feverfew sunt superioare placebo pentru scăderea frecvenței și severității, deși majoritatea studiilor de calitate relativ scăzută a metodei migrenei au fost de calitate relativ scăzută. eficacitatea nu a fost dovedită dincolo de orice îndoială rezonabilă.14,17 A treia meta-analiză a concluzionat că extractele de feverfew nu au fost dovedite în studii controlate pentru a preveni migrena mai bine decât placebo.18

Studiul de cea mai înaltă calitate dintre studiile clinice cu feverfew a folosit un extract de etanol granulat de feverfew și a constatat că acesta este ineficient în comparație cu placebo, în timp ce toate celelalte studii au folosit pulbere neextrasă. Ca urmare, în studiile viitoare trebuie acordată o atenție deosebită tipurilor de produse utilizate, iar rezultatele studiilor care utilizează diferite produse probabil nu ar trebui combinate în meta-analize.

Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, a comparat efectele unei combinații de extract de magneziu (100 mg) cu riboflavină 400 mg și magneziu 300 mg administrat zilnic cu riboflavină 25 mg.19 Martorul, riboflavină 25 mg, părea a fi la fel de activ ca și formula combinată, iar studiul a arătat că febra suplimentară cu riboflavină și combinația de magneziu nu a fost adăugată. beneficii pentru prevenirea migrenei.

Într-un studiu deschis, Feverfew combinat cu extracte de Salix alba (salcie albă), câte 300 mg din fiecare de două ori pe zi, s-a dovedit eficient în prevenirea și reducerea severității migrenei fără aură. iar studiile randomizate dublu-orb sunt necesare.

P ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Compușii inflamatori eliberați de globulele albe și trombocite contribuie în mare măsură la inflamația și deteriorarea celulară găsită în artrita reumatoidă. Inhibarea eliberării particulelor inflamatorii de către feverfew este mult mai mare decât cea obținută de AINS cum ar fi aspirina.8 Această constatare, împreună cu multe dintre celelalte efecte ale feverfew, indică faptul că feverfew poate reduce inflamația în artrita reumatoidă.

Deși un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, nu a demonstrat niciun beneficiu aparent de la felivul oral în poliartrita reumatoidă, doza utilizată a fost mică (76 mg frunze uscate de pudră pulbere, corespunzând la două frunze de dimensiuni medii), nivelul de partenolidă nu a fost determinat în produs, iar pacienții au continuat să ia AINS pentru a reduce eficacitatea. feverfew.22 Prin urmare, beneficiul feverfew în artrita reumatoidă nu a fost încă determinat.

P DOZARE

Se credea că eficacitatea feverfew depinde de nivelurile adecvate de partenolidă, deşi mai multe studii confirmă faptul că există mai mulţi compuşi activi în feverfow şi că extractele fără partenolide sunt încă active.23,24 Este dificil de determinat relevanţa măsurării partenolidei în extracte; evaluările activităţii extractelor ar fi probabil superioare, deşi mai scumpe.

Preparatele utilizate în unele studii clinice de succes au avut un conţinut de partenolide de 0,4% până la 0,66%. Doza de feverfew utilizată în studiul London Migraine Clinic a fost o capsulă care conţinea 25 mg de frunze pulverizate liofilizate administrate de două ori pe zi.6 În studiul Nottingham, a fost o capsulă care conţinea 82 mg de frunze uscate pulbere administrată o dată pe zi. 0,5 mg.

Deşi aceste doze mici pot fi eficiente în prevenirea unui atac, o doză mai mare (1 până la 2 g) este necesară în timpul unui atac acut: frunze uscate pulverizate 25 până la 50 mg administrate de două ori pe zi.

P TOXICITATE

Nu s-au raportat reacţii toxice la pacienţii cărora li s-a administrat feverfew în studiul cu migrenă de 6 luni. Feverfew a fost folosit de un număr mare de oameni timp de mulţi ani, fără rapoarte de toxicitate. Mestecarea frunzelor, totuşi, poate duce la ulceraţii aftoase, iar unele persoane sensibile experimentează o dermatită exsudativă de contact extern.25 În studiile clinice, nici ulcerele bucale şi nici dermatita nu au fost mai frecvente în grupurile cu febră mai puţin decât grupurile placebo; într-un studiu, ulcerele aftoase au fost de fapt mai frecvente în grupul placebo.12

REFERINȚE

Brown AMG, Edwards CM, Davey MR,

et al. Activitatea farmacologică a fiorului (Tanacetum parthenium (L) Schultz-Bip.): evaluarea prin inhibarea chemiluminiscenţei leucocitelor polimorfonucleare umane in vitro. J Pharm Pharmacol. 1997;49:558-561.

Sumner H, Salan U, Knight DW şi colab. Inhibarea 5-lipoxigenazei şi ciclooxigenazei în leucocite de către feverfew: implicarea lactonelor sesquiterpenice şi a altor componente. Biochem Pharmacol. 1992;43:2313-2320.

Marles RJ, Kaminski J, Arnason JT, et al. Un biotest pentru inhibarea eliberării serotoninei din trombocitele bovine. J Nat Prod. 1992;55:1044-1056.

Ducele JA. Manual CRC de plante medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1985:118.

Bohlmann F, Zdero C. Sesquiterpene lactones şi alţi constituenţi din Tanacetum parthenium. Fitochimie. 1982;21:2543-2549.

Pugh WJ, Sambo K. Inhibitori ai prostaglandinei sintetazei la feverfew. J Pharm Pharmacol. 1988;40:743-745.

Makheja AN, Bailey JM. Un inhibitor al fosfolipazei trombocitelor din planta medicinală (Tanacetum parthenium). Prostaglandine Leukot Med. 1982;8:653-660.

Hepinstall S, White A, Williamson L,

et al. Extractele de fiortă inhibă secreţia de granule în trombocitele sanguine şi leucocitele polimorfonucleare. Lancet. 1985;1:1071-1074.

Barsby RW, Salan U, Knight DW şi colab. Feverfew şi mușchi neted vascular: extractele din plante proaspete şi uscate prezintă profiluri farmacologice opuse, dependente de conţinutul de lactonă sesquiterpenă. Planta Med. 1993;59:20-25.

Johnson ES, Kadam NP, Hylands DM,

et al. Eficacitatea feverfew ca tratament profilactic al migrenei. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291:569-573.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J,

et al. Eficacitatea şi siguranţa extractului de CO2 (MIG-99) de feverfew 6,25 mg tid în prevenirea migrenei - un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo. Cefalalgie. 2005;25(11):1031-1041.

Murphy JJ, Hepinstall S, Mitchell JRA. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, despre felivul în prevenirea migrenei. Lancet. 1988;2:189-192.

Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (Tanacetum parthenium) ca tratament profilactic pentru migrenă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Phytother Res. 1997;11:508-511.

De Weerdt CJ, Bootsma HPR, Hendriks H. Herbal medicine in migraine prevention. Studiu încrucişat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al unui preparat pentru căciulă. Fitomedicina. 1996;3:225-230.

Kuritzky A, Elhacham Y, Yerushalmi Z, et al. Feverfew în tratamentul migrenei: efectul său asupra captării serotoninei şi asupra activităţii trombocitelor. Neurologie. 1994;44(Suppl 2):293P.

Pittler MH, Vogler BK, Ernst E. Feverfew pentru prevenirea migrenei. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD002286.

Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. Feverfew ca tratament preventiv pentru migrenă: o revizuire sistematică. Cefalalgie. 1998;18:704-708.

Pittler MH, Ernst E. Feverfew pentru prevenirea migrenei. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD002286.

Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. O combinaţie de riboflavină, magneziu şi feverfew pentru profilaxia migrenei: un studiu randomizat. Durere de cap. 2004;44:885-890.

Shrivastava R, Pechadre JC, John GW. Combinaţia Tanacetum parthenium şi Salix alba (Mig-RL) în profilaxia migrenei: un studiu prospectiv, deschis. Clin Drug Invest. 2006;26(5):287-296.

Cady RK, Schreiber CP, Beach ME şi colab. Gelstat Migraine (compus de ghimbir şi ghimbir administrat sublingual) pentru tratamentul acut al migrenei atunci când este administrat în timpul fazei de durere uşoară. Med Sci Monit. 2005;11(9):PI65-PI69.

Pattrick M, Hepinstall S, Doherty M. Feverfew în artrita reumatoidă: un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Ann Rheum Dis. 1989;48:547-549.

Sur R, Martin K, Liebel F, et al. Activitatea antiinflamatoare a saraciului cu partenolide (Tanacetum parthenium). Inflamofarmacologie. 2009;17(1):42-49.

Sumner H, Salan U, Knight DW şi colab. Inhibarea 5-lipoxigenazei şi a ciclooxigenazei în leucocite de către feverfew. Implicarea lactonelor sesquiterpenice şi a altor componente. Biochem Pharmacol. 1992;43(11):2313-2320.

Awang DVC. Feverfew. Can Pharm J. 1989;122:266-270.

Taraxacum officinale (Păpădie)

Michael T. Murray, ND

Taraxacum officinale (familia: Compositae)

Nume comune:

Engleză: păpădie, ud-un-pat, dinte de leu

Franceză: dent-de-lion, pissenlit

Germană: Lowenzahn, Pfaffenrohrlein

Spaniolă: diente de leon

italiană: tarassaco

Chineză: p'u kungying, Chingp'o po, chiang-nou-ts'ao, huang-hua-tii-ting

P DESCRIERE GENERALĂ

Papadia (Taraxacum officinale) este un membru al familiei Compositae şi este strâns înrudit cu cicoarea. Mai multe origini au fost atribuite numelui Taraxacum, cel mai probabil fiind din grecescul taraxo („tulburare", „tulburare") şi akos („remediu") şi akeomai („vindec") şi din tharakhcharkon, posibil un derivat al cuvântului persan-araba pentru „comestibil" şi numele prin care planta este denumită în botanică arabă.

Taraxacum este cunoscut în întreaga lume sub o varietate de nume. În ţările vorbitoare de limbă engleză, păpădia (din franceză dent-de-lion, referindu-se la frunzele dinţilor de leu ale plantei) este numele său cel mai comun. Este, de asemenea, cunoscut sub numele de wet-a-bed (după acţiunea sa diuretică), dinte de leu, ceas de zâne, coroană de preot, bot de porc, blowball, milk gowan, andive sălbatice, andive white, cankerwort, puffball şi margaretă irlandeză.

Păpădia este o plantă perenă variabilă care creşte până la o înălţime de 12 inchi. Frunzele sale asemănătoare unei spatule sunt adânc dinţate, strălucitoare şi fără păr şi sunt aranjate într-o rozetă la nivelul solului. Florile galbene înfloresc în cea mai mare parte a anului şi sunt sensibile la lumină şi vreme - se deschid la răsăritul zilei şi se închid la căderea nopţii şi se deschid pe vreme uscată şi se închid pe vreme umedă (o floare de păpădie închisă semnalează ploaie). Când floarea se maturizează, se închide, petalele se ofilesc şi se formează într-un puf care conţine seminţe care sunt împrăştiate de briză.

Formarea rozetă a frunzelor canelate canalizează apa de ploaie în centru şi în jos până la o rădăcină pivotantă, care este groasă şi maro închis, aproape neagră la exterior. Rădăcina este cilindrică, se îngustează şi oarecum ramificată. Are un miros uşor şi gust dulceag. Interiorul rădăcinii uscate de păpădie este gălbui, foarte poros şi fără măduvă. Se crede că planta îşi are originea în Asia Centrală şi s-a răspândit în cea mai mare parte a lumii, preferând climatele mai reci. Deşi Taraxacum este foarte adaptabil, preferă solurile umede, bogate în azot, la altitudini mai mici de 6000 ft. Cele mai multe specii apar în zonele temperate ale emisferei nordice, cu cea mai mare concentraţie în nord-vestul Europei.

Porţiunea de plantă care se foloseşte cel mai frecvent este rădăcina; cu toate acestea, se pot folosi şi frunzele şi planta întreagă. Pe lângă utilizarea medicinală, păpădia este un aliment şi o băutură hrănitoare. Frunzele fragede sunt folosite crude în salate şi sandvişuri sau uşor gătite ca legumă. Ceaiul este făcut din frunze, înlocuitor de cafea din rădăcini şi vin şi rachiu din flori.

p COMPOZIŢIA CHIMĂ

Numărul de calorii al rădăcinii de păpădie este excepţional de scăzut – o ceaşcă are doar 25 de calorii – şi conţinutul său de nutrienţi este excepţional de mare. De fapt, rădăcina de păpădie are o valoare nutritivă mai mare decât multe alte legume. Este deosebit de bogat în vitamine şi minerale, proteine, colină, inulină şi pectină. Conţinutul său de carotenoizi este extrem

FIGURA 127-2 Taraxasterol.

mare, după cum se reflectă prin faptul că are un conţinut mai mare de vitamina A (sub formă de betacatoten) decât morcovii (păpădia are 14.000 UI de vitamina A la 100 de grame, comparativ cu 11.000 UI pentru morcovi). Verdeţurile de păpădie sunt o sursă remarcabilă de vitamina A şi o sursă excelentă de vitamina C, riboflavină, vitamina B6 şi tiamină, precum şi calciu, cupru, mangan şi fier.

Se crede că acţiunile terapeutice primare ale păpădiei se datorează principiului amar al taraxacinei, diverselor terpenoide, inulinei şi concentraţiei sale mari de nutrienţi, în special colină.3 Alţi constituenţi ai păpădiei care pot contribui la efectele sale farmacologice sunt răşinile, pectina, taraxantina (un pigment carotenoid în flori), acizii grasi şi flavonoide.

Rădăcinile T. officinale conţin triterpenele b-amirin, taraxasterol şi taraxerol şi sterolii sitosterin, stigmasterin şi fitosterin (Figurile 127-1 şi 127-2).4

Cercetările ulterioare au scos mai mulţi compuşi care sunt probabil să fie semnificativi clinic. Trei glicozide flavonoide — luteolină 7-glucozidă şi două luteolină 7-diglucozide — au fost izolate din florile şi frunzele de păpădie, împreună cu luteolină şi crisoeriol liber în ţesutul florii. Trei acizi hidroxicinamici - acid cicoric, acid monocafeiltartric şi acid clorogenic - au fost găsiţi în întreaga plantă, iar cumarinele cichoriin şi aesculin au fost identificate în extractele de frunze. Acidul cicoric şi acidul monocafeiltartric înrudit s-au dovedit a fi constituenţii fenolici majori în florile de păpădie, rădăcini, frunze şi bractee involucrale şi, de asemenea, în preparatele medicinale testate.5

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Deşi mulţi indivizi pot considera păpădia comună o buruiană nedorită, herboriştii din întreaga lume au venerat această plantă valoroasă. Considerată în general ca un remediu pentru ficat, păpădia are o istorie lungă de utilizare populară în întreaga lume. În Europa, păpădia a fost utilizată în tratamentul următoarelor afecţiuni:

Febre

Furuncule

Probleme cu ochii

Diaree

Retentie de lichide

Congestie hepatică

Arsuri la stomac

Diverse probleme ale pielii

În China, păpădia a fost folosită pentru a trata următoarele tulburări:

Probleme ale sânilor (cancer, inflamaţie, lipsa fluxului de lapte etc.)

Boli hepatice

Apendicită

Afecţiuni digestive

Utilizarea păpădiei în India, Rusia şi majoritatea altor părţi ale lumii s-a învârtit în principal în jurul acţiunii sale asupra ficatului.

p FARMACOLOGIE

Acţiunile farmacologice primare ale păpădiei se referă la digestie, funcţia hepatică şi diureză.

Efecte digestive

Ierburile amare precum păpădia sunt folosite pentru a ajuta digestia pe baza credinţei că principiile amare stimulează faza iniţială a digestiei, inclusiv secreţia de suc salivar şi gastric. Păpădia depăşeşte această fază iniţială prin stimularea eliberării bilei de către ficat şi vezica biliară.

Se crede că proprietăţile tonice digestive atribuite păpădiei se datorează unui principiu amar pe care cercetătorii l-au numit taraxacină şi l-au identificat ca aparţinând unei clase de substanţe active numite guaianolide, care au efecte antiseptice intestinale, germicide şi expectorante.6

Rădăcina de păpădie conţine o concentraţie foarte mare (până la 40%) de inulină, care serveşte drept sursă de hrană pentru speciile de bacterii colonice „prietenoase” Bifidobacterium şi Lactobacillus şi astfel promovează creşterea acestora. Extractele apoase de rădăcină de Taraxacum officinale au fost testate pentru activitatea lor în stimularea creşterii a 14 tulpini diferite de bifidobacterii. Creşterea a şase tulpini (B. adolescentis 1 şi 2,

B. bifidum 1, B. catenulatum şi B. longum 2) a fost semnificativ îmbunătăţită; două tulpini au fost uşor îmbunătăţite, în timp ce celelalte şase tulpini nu au prezentat nicio îmbunătăţire

Diabet

Inulina este, de asemenea, utilă în îmbunătăţirea controlului zahărului din sânge şi a diabetului. Într-un studiu, păpădia dată şobolanilor diabetici sub formă de extract de apă a îmbunătăţit semnificativ producţia de enzime hepatice antioxidante de către şobolani; de asemenea, le-a scăzut glicemia, colesterolul total şi nivelul trigliceridelor şi le-a crescut concentraţiile de colesterol benefic cu lipoproteine de înaltă densitate.8 Studiile in vitro au arătat că extractele de Taraxacum exercită activitate secretagog de insulină, în timp ce administrarea la şoareci diabetici neobezi induşi de alloxan a scăzut semnificativ nivelul de glucoză şi fructozamină.

Tonic hepatic

Studiile efectuate la oameni şi la animale de laborator au arătat că rădăcina de păpădie îmbunătăţeşte fluxul de bilă, îmbunătăţind condiţii precum congestia ficatului, inflamaţia căilor biliare, hepatita, calculii biliari şi icterul.9-11. vezica biliară, determinând contracţia acesteia şi eliberarea bilei stocate (efect colagog). Conţinutul ridicat de colină al rădăcinii poate fi un factor major în capacitatea păpădiei de a acţiona ca un „tonic" pentru ficat. Din punct de vedere istoric, efectul pozitiv al păpădiei asupra unei varietăţi atât de mari de afecţiuni este probabil strâns legat de capacitatea sa de a îmbunătăţi funcţia hepatică.

Într-un studiu pe animale, păpădia a îmbunătăţit semnificativ capacitatea ficatului de a curăţa toxinele cu 244%. Eficacitatea păpădiei în îmbunătăţirea capacităţii ficatului de a elimina agenţii potenţial toxici a fost demonstrată şi într-un studiu în care şobolanii au primit medicamentul antimicrobian ciprofloxacin (Cipro). La acei şobolani care au primit şi păpădie, nivelurile de medicament au fost scăzute rapid şi semnificativ cu 73% în comparaţie cu şobolanii care nu au primit păpădie.12 Mai multe studii au arătat că extractul apos de rădăcină de T officinale are acţiune protectoare împotriva alcoolului sau a toxicităţii induse chimic în ficat prin creşterea potenţialelor antioxidante şi scăderea carbonului13,14. Fibroza hepatică indusă de tetraclorură, extractul de Taraxacum a inactivat şi celulele stelate hepatice responsabile de fibroză şi a îmbunătăţit capacităţile de regenerare hepatică.15,16.

Efecte diuretice şi de slăbire

Frunzele de păpădie au activitate diuretică confirmată. Într-un studiu pe şoareci, păpădia a exercitat un efect diuretic comparabil cu cel al furosemidului (Lasix).17 Deoarece păpădia înlocuieşte potasiul pierdut prin diureză, nu are efectele secundare potenţiale ale furosemidului, cum ar fi coma hepatică şi colapsul circulator. Doza administrată a fost de 8 ml/kg greutate corporală de extract fluid apos din frunze. Această doză a produs o pierdere de 30% a greutăţii corporale la şoareci şi şobolani într-o perioadă de 30 de zile. O mare parte din pierderea în greutate a fost atribuită efectului diuretic semnificativ.

Efecte anticancerigene şi de îmbunătăţire a imunităţii

Diverse extracte şi componente de păpădie au demonstrat proprietăţi antitumorale în experimente pe animale.18-20 Dovezile indică, de asemenea, că păpădia îmbunătăţeşte imunitatea mediată celular, umoral şi nespecific; induce secreţia de factor de necroză tumorală-alfa; şi influenţează producţia de oxid nitric.21,22 Într-un studiu, trei extracte apoase au fost preparate din frunze, flori şi rădăcini mature şi au fost testate pentru efectele lor asupra proceselor legate de progresia tumorii, cum ar fi proliferarea şi invazia.23 Extractul de frunze de păpădie a scăzut creşterea celulelor canceroase de sân, în timp ce extractele apoase de curgere şi rădăcină nu au avut efect asupra creşterii acestor extracte de rădăcină. S-a descoperit că extractul de rădăcină de păpădie blochează invazia celulelor canceroase de sân, iar extractul de frunze a blocat invazia celulelor canceroase de prostată.

P APLICAŢII CLINICE

Acţiunea specifică a păpădiei este asupra ficatului, dar ca alterativ sau tonic beneficiază organismul în ansamblu. Este adesea folosit ca:

Un diuretic

Un laxativ

Un colagog

Un stimulent general pentru sistemul urinar

Un coleretic

Un depurativ (purificator)

Un agent hipoglicemiant

Un agent antitumoral

Două studii pe oameni au demonstrat proprietăţile de vindecare a ficatului ale păpădiei. Într-un studiu din 1938 în Italia, 12 pacienţi cu dezechilibre hepatice severe - mulţi prezentând simptome clasice, cum ar fi pierderea poftei de mâncare, energie scăzută şi icter - au fost trataţi cu extract de păpădie (o injecţie de 5 ml pe zi, timp de 20 de zile). Dintre cei 12 pacienţi, 11 au prezentat o scădere considerabilă a colesterolului din sânge. În celălalt studiu, sa demonstrat că extractul de păpădie tratează cu succes hepatita, umflarea ficatului, icterul şi dispepsia cu secreţie biliară deficitară.

Într-un studiu pilot pentru evaluarea activităţii sale diuretice la om, extractul de frunze de păpădie în doză de 8 ml de trei ori pe zi a produs o creştere semnificativă a frecvenţei urinării în perioada de 5 ore după prima doză, o creştere semnificativă a raportului de excreţie în perioada de 5 ore după a doua doză şi niciun efect după a treia doză. Aceste rezultate indică un efect diuretic acut.

P DOZARE

Ca tonic general şi remediu uşor pentru ficat, rădăcina de păpădie poate fi utilizată în următoarele doze de trei ori pe zi:

Rădăcină uscată: 2 până la 8 g prin infuzie sau decoct

Extract fluid (1:1): 4 până la 8 ml (1 până la 2 linguriţe)

Tinctură: tincturile de păpădie pe bază de alcool nu sunt recomandate din cauza dozei extrem de mari necesare

Suc de rădăcină proaspătă: 4 până la 8 ml (1 până la 2 linguriţe)

Extract solid sub formă de pulbere (4:1): 250 până la 500 mg

Preparatele din frunze pot fi utilizate ca diuretic uşor şi agent de slăbire în următoarele doze de trei ori pe zi:

Frunză uscată: 4 până la 10 g prin perfuzie

Extract fluid (1:1): 4 până la 8 ml (1 până la 2 linguriţe)

P TOXICITATE

Nu au fost raportate efecte toxice sau adverse pentru utilizarea externă sau internă a păpădiei. Este considerat sigur de utilizat chiar şi în cantităţi mari, practic fără efecte secundare documentate.1 A existat un raport de caz al unei persoane atopice care a experimentat o reacţie anafilactică după ingestia orală a unei combinaţii de plante care conţine T officinale. În acest caz, s-a descoperit că compusul din plante are urme de polen de la T officinale şi alte câteva plante medicinale, ceea ce a dus la această reacţie sistemică.25 Acest raport de caz unic indică o posibilă necesitate de precauţie la indivizii cu alergie la polen la alte plante din familia Compositae.

Carcinogenitatea T. officinale a fost investigată pe un model animal. Nu s-a observat activitate carcinogenă după 120 de zile de administrare.26

REFERINŢE

Schutz K, Carle R, Schieber A. Taraxacum: o revizuire a profilului său fitochimic şi farmacologic. J Etnofarma- col. 2006 Oct 11;107(3):313-323.

Leung AY, Foster S. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: John Wiley; 1996:205-207.

Broda B, Andrzejewska E. Conţinutul de colină în unele plante medicinale. Ferma Pol. 1966;22:181-184.

Devys M. Alcooli triterpenici din polenul de papadie (T dens-leonis). CR Acad Sci Ser D. 1969;269:798-801.

Williams CA, Goldstone F, Greenham J. Flavonoide, acizi cinamici şi cumarine din diferite ţesuturi şi preparate medicinale ale Taraxacum officinale. Fitochimie. 1996;42:121-127.

Ahmad VU, Yasmeen S, Ali Z, et al. Taraxacin, o nouă guaianolidă din Taraxacum wallichii. J Nat Prod. 2000;63:1010-1011.

Trojanovă V, Rada L, Kokoska et al. Efectul bifidogen al rădăcinii de Taraxacum officinale. Fitoterapia. 2004;75:760-763.

Yamashita K, Kawai K, Itakura M. Efectele fructo-oligozaharidelor asupra glicemiei şi lipidelor serice la subiecţii diabetici. Nutr Res. 1984;4:961-966.

Faber K. [Păpădia Taraxacum officinale.] Pharmazie. 1958;13:423-436.

Susnik F. Starea actuală a cunoştinţelor plantei medicinale Taraxacum officinale Weber. Med Razgl. 1982;21:323-328.

Bohm K. [Acţiunea coleretică a diferitelor medicamente din plante.] Arzneimittelforschung. 1959;9:376-378.

Cho SY, Park JY, Park EM şi colab. Alternarea activităţilor enzimelor antioxidante hepatice şi a profilului lipidic la şobolanii diabetici induşi de streptozotocină prin suplimentarea cu extract de apă de păpădie. Clin Chim Acta. 2002;317:109-117.

Tu Y, Yoo S, Yoon HG şi colab. Efectele hepatoprotectoare in vitro şi in vivo ale extractului apos din rădăcină de Taraxacum officinale (păpădie) împotriva stresului oxidativ indus de alcool. Food Chem Toxicol. 2010 iunie;48(6):1632-1637.

Choi UK, Lee OH, Yim JH şi colab. Efectele hipopolipidemice şi antioxidante ale rădăcinii şi frunzelor de păpădie (Taraxacum officinale) asupra iepurilor hrăniţi cu colesterol. Int J Mol Sci. 2010;11(1):67-78.

Domitrovic R, Jakovac H, Romic Z, et al. Activitatea antifibrotică a rădăcinii Taraxacum officinale în leziunile hepatice induse de tetraclorura de carbon la şoareci. J Etnofarmacol. 9 august 2010;130(3):569-577.

Mahesh A, Jeyachandran R, Cindrella L, et al. Potenţialul hepatocurativ al lactonelor sesquiterpenice de Taraxacum officinale asupra toxicităţii hepatice induse de tetraclorura de carbon la şoareci. Acta Biol Hung. 2010 iunie;61(2):175-190.

Racz-Kotilla E, Racz G, Solomon A. Acţiunea extractelor de Taraxacum officinale asupra greutăţii corporale şi a diurezei animalelor de laborator. Planta Med. 1974;26:212-217.

Sieyaku KK. Extractele de taraxacum ca agenţi antitumorali. Chem Abstr. 1981;94:374.

Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H, et al. Activitatea anticancerigenă a plantei Taraxacum. II. Biol Pharm Bull. 1999;22:606-610.

Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H, et al. Activitatea anticancerigenă a plantei Taraxacum. I. Biol Pharm Bull. 1999;22:602-605.

Kim HM, Shin HY, Lim KH şi colab. Taraxacum officinale inhibă producţia de factor de necroză tumorală alfa din astrocitele de şobolan. Imunofarmacol Imunotoxicol. 2000;22:519-530.

Kim HM, Lee EH, Shin TY şi colab. Taraxacum officinale restabileşte inhibarea producţiei de oxid nitric de către cadmiu în macrofagele peritoneale de şoarece. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1998;20:283-297.

Sigstedt SC, Hooten CJ, Callewaert MC, et al. Evaluarea extractelor apoase de Taraxacum officinale privind creşterea şi invazia celulelor canceroase de sân şi prostată. Int J Oncol. 2008 mai;32(5):1085-1090.

Clare BA, Conroy RS, Spelman K. Efectul diuretic la subiecţii umani al unui extract de Taraxacum officinale folium pe parcursul unei singure zile. J Complement Altern Med. 2009 Aug;15(8):929-934.

Lovell CR, Rowan M. Dermatita păpădie. Dermatita de contact. 1991;25:185-188.

Hirono I, Mori H, Kato K şi colab. Examinarea siguranţei unor plante comestibile, Partea 2. J Environ Pathol Toxicol. 1978;1:71-74.

Zhu M, Wong PY, Li RC. Efectele Taraxacum mongolicum asupra biodisponibilităţii şi dispoziţiei ciprofloxacinei la şobolani. J Pharm Sci. 1999;88:632-634.

Goksu E, Eken C, Karadeniz O, et al. Primul raport de hipoglicemie secundară ingerării de păpădie (Taraxacum officinale). Am J Emerg Med. 2010 ianuarie; 28(1):111.e1-111.e2.

Taxus brevifolia (Tisa Pacificului)

Michael T. Murray, ND, Cathryn M. Flanagan, ND

Taxus brevifolia (familia: Taxaceae) Denumiri comune: tisa de Pacific

P DESCRIERE GENERALĂ

Tisa Pacificului este acum bine cunoscută ca sursa originală a agentului chimioterapic paclitaxel. Datorită randamentului scăzut, costului de extracţie şi preocupărilor de mediu, au fost dezvoltate surse alternative. Cu toate acestea, succesul paclitaxelului oferă o

susţinere puternică a faptului că natura minieră pentru noile medicamente este o abordare extrem de viabilă a dezvoltării medicamentelor.

Tisele sunt copaci sau arbuşti veşnic verzi care au fost greu de clasificat taxonomic, deoarece arată ca nişte conifere, dar, din cauza absenţei conurilor şi a canalelor de răşină, au fost plasate într-o ordine separată. Deşi tisa pare a fi tenace, se reproduce lent. Specia este dioică, copacii femele producând fructe relativ rare. Răsadurile sunt rare. Cel mai adesea, copacii noi de tisă provin din ramuri ale unui „copac mamă", motiv pentru care se găsesc de obicei în ciorchine. Ele cresc cel mai bine pe soluri adânci, umede, bogate, stâncoase sau pietrişoase. Cea mai mare tisa din Pacific cunoscută se află în comitatul Lewis, în statul Washington, lângă Muntele Rainier. Are o înălţime de 21,3 m, are o circumferinţă de 4,5 m şi se estimează că are o vechime de 1000 de ani.

Paclitaxelul (Taxol) şi taxanii diterpenoizi complecşi sunt compuşi găsiţi în Taxus brevifolia. Docetaxelul (Taxotere) este un agent semisintetic asemănător ca acţiune cu paclitaxelul derivat din 10-deacetil baccatin III, un taxan izolat din ace de Taxus baccata, tisa engleză. Înainte de dezvoltarea lor formală a medicamentelor, aceşti compuşi au fost citaţi ca printre cei mai promiţători compuşi vegetali testaţi pentru proprietăţi anticanceroase în 1990.1 Tisa Pacificului a fost colectată pentru prima dată în 1962 de o echipă a Departamentului Agriculturii SUA din statul Washington, ca parte a programului mare de screening al produselor naturale al Institutului Naţional al Cancerului din SUA. Activitatea confirmată a unui extract de scoarţă împotriva liniei celulare KB în cultura de ţesut a fost raportată în 1964. Studiile de izolare au început în 1965, iar până în 1971, Wall et al2 de la Research Triangle Institute (Durham, NC) identificaseră paclitaxelul ca constituent activ. Rată de răspuns de 30% în cazurile de cancer ovarian refractar, o rată remarcabilă pentru acest tip de cancer.3 Dezvoltarea docetaxelului a început în 1981 în Franţa. Taxanii utilizaţi împreună cu chimioterapie şi iradiere au demonstrat rezultate îmbunătăţite în comparaţie cu oricare dintre aceste terapii în monoterapie, precum şi o toleranţă mai bună a acestor terapii.3a

Din 1967 până în 1993, aproape tot paclitaxelul produs a fost derivat din scoarţa de tisă din Pacific, a cărei recoltare ucide copacul. În prezent, toată producţia de paclitaxel foloseşte tehnologia de fermentare a celulelor vegetale. Aceasta pleacă de la o linie celulară specifică Taxus propagată în mediu apos în rezervoare mari de fermentaţie. Paclitaxelul este apoi extras direct, purificat prin cromatografie şi izolat prin cristalizare.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Tisa Pacificului este otrăvitoare deoarece conţine cel puţin 11 alcaloizi, cunoscuţi în mod colectiv sub denumirea de taxine. Structura a doar doi dintre constituenţii alcaloizi este cunoscută: taxina A, care reprezintă 30%, şi taxina B, care reprezintă 2%. Paclitaxelul (Figura 128-1) este un pseudoalcaloid, dar nu este un constituent al taxiinei, deoarece azotul său este acilat cu acid benzoic şi nu are un principiu de bază. Concentraţia de paclitaxel în scoarţa de tisă este scăzută, doar 0,01%.

R'

10-Deacetilbaccatina III

FIGURA 128-1 Paclitaxel.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Din punct de vedere istoric, tisa a fost foarte apreciată pentru lemnul său dens, rezistent, rezistent la descompunere, cu granulaţie strânsă şi proprietăţile sale medicinale. Grecii au numit tisa toxus în referire la utilizarea sa pentru a face un arc puternic (toxon) şi natura sa otrăvitoare (toxikon).2 A fost folosită ca otravă pentru animale şi peşti de culturile primitive, precum şi pentru crimă şi sinucidere. În secolul I d.Hr., Claudius a sugerat utilizarea lui ca antidot pentru muşcăturile de viperă. Europenii o foloseau ca abortiv, precum şi pentru a trata afecţiunile cardiace şi hidrofobia.2 Nativii americani foloseau tisa pentru multe afecţiuni, după cum urmează:

Reumatism

Afecţiuni pulmonare

Răceli şi febră

Durere şi amorţeală

Paralizie

Scorbut

Dureri de stomac

Afecţiuni intestinale

Dismenoree

Gonoree

Femeile au mâncat fructe de tisa pentru a preveni conceperea. Tinerii îşi frecau beţişoare netede de tisă pe corpurile lor în curs de dezvoltare pentru a-şi câştiga puterea. Atât coaja, cât şi frunzele au fost preparate pentru ceai, iar pulberile au fost făcute numai din coajă. Arilul roşu cărnos (bace) care înconjoară sămânţa nu este otrăvitor, deşi sămânţa în sine este.4

Există mult folclor despre puterile supranaturale ale tisei. Deoarece este un copac cu creştere lentă, cu viaţă lungă, a fost asociat cu nemurirea şi folosit în vrăji pentru a ridica morţii.5 Deoarece era considerat printre cei mai puternici copaci pentru protecţie împotriva răului, a fost considerat ghinion să tăiaţi sau să deterioraţi un copac de tisă. Multe au fost

plantate în curţile bisericilor/cimitire şi lângă case pentru protecţie. Specimenele supravieţuiesc astăzi, în ciuda faptului că trunchiurile principale au fost scobite de degradare după sute de ani de existenţă.

p FARMACOLOGIE

Acţiunea anticanceroasă a Paclitaxels este unică prin faptul că inhibă diviziunea celulară prin promovarea formării de microtubuli, structuri asemănătoare bastonaşului care funcţionează ca un schelet celular, făcând celulele mai stabile şi mai rezistente la depolimerizare. În schimb, alţi fitoagenţi anticancer (de exemplu, colchicină şi alcaloizi vinca) induc polimerizarea microtubulilor. În plus, sub influenţa paclitaxelului, microtubulii polimerizează independent de centrul de organizare a microtubulilor, care se află într-o zonă perinucleară, şi în schimb se localizează predominant la periferia celulei.6 Acest lucru interferează cu fusul mitotic şi blochează selectiv celulele din fazele G2 şi M ale ciclului celular, fazele cele mai radiosensibile. În plus, paclitaxelul induce formarea de aster fusiformi anormali care nu necesită centrioli pentru enucleare şi sunt reversibile după tratament.7-10 În plus, in vivo, paclitaxelul a demonstrat capacitatea de a activa eliberarea locală a unei citokine care induce apoptoza. apoptoza. Un test pentru expresia gml ar putea servi ca un predictor util clinic al sensibilităţii chimioterapeutice.12

p APLICAŢII CLINICE

Paclitaxelul a demonstrat un spectru larg de activitate antitumorală. Studiile de fază I, începute în 1983, au demonstrat activitatea antineoplazică a paclitaxelului împotriva mai multor tipuri de tumori, cum ar fi următoarele13'20:

Melanomul

Adenocarcinom de origine necunoscută

Carcinom ovarian refractar

Carcinom pulmonar cu celule mici şi non-mici

Carcinoame gastrice, de colon, de prostată, de sân şi de cap şi gât

Leucemii limfoblastice şi mieloblastice

În studiile timpurii, s-au observat rezultate impresionante folosind paclitaxel în combinaţie cu alţi agenţi antineoplazici, cum ar fi cisplatin.21 După ce au tratat pacienţi care anterior erau rezistenţi la cisplatină cu combinaţie de cisplatină şi paclitaxel, Gynecology Oncology Group a raportat o rată de răspuns de 33%. carcinoame de sân, ovare avansate, de colon şi de col uterin; cancere de cap şi gât; carcinoame pulmonare şi de prostată cu celule mici; şi limfomul non-Hodgkin de grad scăzut.23 Paclitaxelul are activitate şi în alte afecţiuni maligne care sunt refractare la chimioterapia convenţională, inclusiv limfomul tratat anterior, cancerele pulmonare cu celule mici şi tumorile esofagiene, gastrice, endometriale, vezicii urinare şi ale celulelor germinale. Paclitaxelul este, de asemenea, activ împotriva

sarcomului Kaposi asociat SIDA. Deşi paclitaxelul este o opţiune de tratament bine acceptată pentru aceste tipuri de cancer şi altele, toxicităţile semnificative, cum ar fi mielosupresia şi neuropatia periferică, limitează eficacitatea schemelor de tratament pe bază de paclitaxel.24,25 Aceste toxicităţi vor fi discutate în continuare.

p TOXICITATE

Otrăvirea umană prin consumul deliberat de frunze sau seminţe de tisă este acum rară. Cazurile publicate care implică pacienţi psihiatri şi deţinuţi descriu primele simptome de intoxicaţie ca fiind la 1 oră după ingestie. Manifestările includ midriază, greaţă, vărsături, crampe abdominale şi aritmie. Moartea are loc prin stop cardiac la 3 până la 24 de ore după ingestie.26 Doza letală la om este de aproximativ patru sau cinci pumni de frunze, corespunzând la 150 de ace. Nu se cunoaşte un antidot specific.

Paclitaxelul se leagă în proporţie de 95% până la 98% cu proteinele plasmatice, dar este uşor eliminat prin metabolismul hepatic, excreţia biliară şi/sau legarea extensivă de ţesut. Excreţia urinară totală a fost nesemnificativă, indicând că clearance-ul renal contribuie minim la clearance-ul sistemic.20,27'29 Metabolismul hepatic prin intermediul citocromului P450 (CYP) este implicat atât pentru paclitaxel, cât şi pentru docetaxel. Cu toate acestea, primul este hidroxilat de CYP2C8, în timp ce al doilea este hidroxilat de CYP3A4.30

Toxicitatea se manifestă după cum urmează:

Suprimarea măduvei osoase

Hipersensibilitate

Anomalii cardiovasculare

Neurotoxicitate

Artralgii şi mialgii

Alopecie

Tulburări gastro-intestinale

S-a sugerat tahicardia joncţională prin blocarea conducerii, mai degrabă decât toxicitatea primară directă asupra miocitelor.31 Hipersensibilitatea, reacţiile cutanate şi sindromul de retenţie de lichid acumulat sunt minimizate cu un regim de 3 până la 5 zile de corticosteroizi înainte de perfuzia cu paclitaxel.32

Pacienţii cu leucemie care sunt trataţi cu doze mari de paclitaxel au prezentat mucozită, care a apărut şi ca răspuns la doze mai mici, cumulative. O acumulare de celule epidermice cu sterii fusiformi anormali induşi de paclitaxel a fost evidentă în mucoasa ulcerată, indicând faptul că ciclul celular a fost oprit în mitoză.33

Se ştie că paclitaxelul inhibă creşterea neuriţilor şi induce efecte morfologice proeminente, cum ar fi fasciculele de microtubuli în neuroni, celulele satelit şi celulele Schwann în culturile organotipice de ganglioni ai rădăcinii dorsale.34'39 Clinic, cele mai frecvente simptome au fost parestezii cu mănuşi şi ciorapi şi amorţeală periorală. S-a observat pierderea senzorială distală la modalităţile cu fibre mari (propriocepţie, vibraţie) şi fibre mici (înţepătură, temperatură) şi pierderea sau scăderea reflexelor tendinoase profunde distale, deşi nervii motori par să fie cruţaţi. În general, incidenţa clinică şi severitatea neurotoxicităţii periferice au fost legate de doză. Pacienţii cu antecedente de consum substanţial de alcool au părut a fi mai predispuşi la dezvoltarea efectelor toxice neurosenzoriale ale cisplatinei şi paclitaxelului.13'16,40'42.

Dezvoltarea unei formulări clinice adecvate a fost împiedicată de solubilitatea slabă în apă a paclitaxelului. Cremophor este folosit ca vehicul pentru administrare şi a fost implicat în reacţii adverse, cum ar fi reacţiile de hipersensibilitate de tip 1.43

Neutropenia, principalul efect toxic limitator de doză al paclitaxelului, se rezolvă rapid (în 15 până la 21 de zile) după oprirea tratamentului.40

CASETA 128-1 Medicamente care interacţionează cu paclitaxel

Amfotericină B prin injecţie (de exemplu, Fungizone)

Agenţi antitiroidieni

Azatioprină (de exemplu, Imuran)

Cloramfenicol (de exemplu, cloromicetină)

colchicina

Flucitozină (de exemplu, Ancobon)

Ganciclovir (de exemplu, Cytovene)

Interferon (de exemplu, Intron A, Roferon A)

Plicamicină (de exemplu, mitracină)

Zidovudină (de exemplu, AZT, Retrovir)

Date din US Pharmacopeia. Interacţiuni medicamentoase, voi. II. Rockville, MD: Convenţia Farmacopeală a Statelor Unite, 1997:1237-1238.

CASETA 128-2 Probleme medicale care pot afecta utilizarea paclitaxelului

Varicelă

Herpes zoster

Aritmii cardiace

Infecţie

Factorul de risc clinic major pentru neutropenie pare să fie amploarea chimioterapiei şi/sau iradierii mielotoxice anterioare.

Bradiaritmii, care au fost observate ca tranzitorii şi asimptomatice, au fost raportate în timpul perfuziei cu paclitaxel la cel puţin 29% dintre pacienţii cu cancer ovarian.40 Această dezvoltare pare să fie legată mai mult de paclitaxel, deoarece alţi agenţi formulaţi cu Cremophor nu au fost asociaţi cu aritmii similare. Au fost observate dureri toracice atipice în timpul perfuziei cu paclitaxel, dar se crede că acestea sunt o manifestare a unei reacţii de hipersensibilitate.26,41.

Alte reacţii adverse legate de paclitaxel sau Cremophor sunt alopecia bruscă şi completă, care apare adesea într-o singură zi; efecte toxice venoase locale, cum ar fi eritemul, sensibilitatea şi celulita în zonele de extravazare dermică; precum şi oboseală, dureri de cap, perversiuni ale gustului, creşteri semnificative ale trigliceridelor serice şi creşteri minore ale valorilor funcţiei hepatice şi renale.20

Pot fi necesare precauţii suplimentare cu utilizarea concomitentă a medicamentelor enumerate în Caseta 128-1.

Problemele medicale care pot afecta utilizarea paclitaxelului sunt enumerate în Caseta 128-2. Studiile la şobolani şi iepuri au arătat că paclitaxelul provoacă avorturi spontane şi decese fetale. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu paclitaxel. Paclitaxelul legat de albumină în loc să utilizeze un solvent are ca rezultat mai puţine şi mai puţine efecte secundare, cu reacţii alergice mult reduse.44

REFERINȚE

1. Bolsinger C, Jaramillo AE. Taxus brevifolia Nutt. Pacific Yew, 1990. În: Burns RM, Honkala BH, eds. Silvicul arborilor forestieri din America de Nord (rev ed). Portland, OR: Pacific Northwest Research Station, USDA Forest Service; 1990:17.

Hartzell Jr H. Tisa: o mie de șoapte. Eugene, OR: Hulogosi; 1991:31, 80, 154-156, 176, 230.

Rowinsky EK, Donehower RC. Taxol: douăzeci de ani mai târziu, povestea se desfăşoară. J Natl Cancer Inst. 1991;83:1778-1781.

3a. Cragg GM. Paclitaxel (Taxol): o poveste de succes cu lecţii valoroase pentru descoperirea şi dezvoltarea medicamentelor de produse naturale.

Med Res Rev. 1998 Sep;18(5):315-331.

Duke J. Manual de plante medicinale din nord-estul Indiei. Lincoln, MA: Quarterman; 1986:156.

Cunningham S. Enciclopedia ierburilor magice. St. Paul, MO: Llewellyn Publications; 1985:228.

Wehland J, Henkart M, Klausner R, et al. Rolul microtubulilor în distribuţia aparatului Golgi: efectul taxolului şi anticorpilor anti-alfa-tubulină microinjectaţi. Proc Natl Acad Sci US A. 1983;80: 4286-4290.

Rowinsky EK, Donehower RC, Jones RJ, et al. Modificări ale microtubulilor şi citotoxicitate în liniile celulare leucemice create cu taxol. Cancer Res. 1988;48:4093-4100.

De Brabander M, Geuens G, Nuydens R, et al. Taxolul induce asamblarea microtubulilor liberi în celulele vii şi blochează capacitatea de organizare a centrozomului şi a cinetocorilor. Proc Natl Acad Sci US A. 1981;78:5608-5612.

Brasch RC, Rockoff SD, Kuhn C, et al. Contrast media ca eliberator de histamină. II. Eliberarea histaminei în plasma venoasă în timpul urografiei intravenoase la om. Invest Radiol. 1970;5:510-513.

Shedadi WH. Reacţii adverse la administrarea intravenoasă de substanţe de contrast: un studiu comparativ bazat pe un studiu prospectiv. Am J Roentgenol. 1975;124:145-151.

Lanni JS, Lowe SW, Licitra EJ, et al. Apoptoza independentă de p53 indusă de paclitaxel printr-un mecanism indirect. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94: 9679-9683.

Kimura Y, Furuhata T, Shiratsuchi T, et al. GML sensibilizează celulele canceroase la taxol prin inducerea apoptozei. Oncogene. 1997;15:1369-1374.

Koeller J, Brown T, Havlin K, et al. Un studiu de fază I/farmacocinetică al taxolului administrat prin perfuzie prelungită fără premedicaţie. Proc ASCO. 1989;8:82.

Donehower RC, Rowinsky EK, Grochow LB, et al. Studiul de fază I cu taxol la pacienţii cu cancer avansat. Cancer Treat Rep. 1987;71:1171-1177.

Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ,

et al. Studiu clinic şi farmacocinetic de fază I al taxolului. Cancer Res. 1987;47: 2486-2493.

Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, şi colab. Studiu de fază I cu taxol administrat sub formă de perfuzie de 24 de ore la fiecare 21 de zile: răspunsuri observate în melanomul metastatic. J Clin Oncol. 1987;5:1232-1239.

Legha SS, Tenney DM, Krakoff IR. Studiul de fază I al taxolului folosind un program intermitent de 5 zile. J Clin Oncol. 1986;4:762-766.

Grem JL, Tutsch KD, Simon KJ şi colab. Studiu de fază I al taxolului administrat ca perfuzie iv scurtă zilnic timp de 5 zile. Cancer Treat Rep. 1987;71:1179-1184.

Ohnuma T, Zimet AS, Coffey VA, et al. Studiul de fază I al taxolului într-un program de perfuzie de 24 de ore. Proc Am Assoc Cancer Res. 1985;26:662.

Kris MG, O'Connell JP, Gralla RJ, et al. Test de fază I cu taxol administrat sub formă de perfuzie de 3 ore la fiecare 21 de zile. Cancer Treat Rep. 1986;70:605-607.

Belani C. TAX 326 Grupa de Studii. Studiu randomizat de fază III cu docetaxel în asociere cu cisplatină sau carboplatină sau vinorelbină plus cisplatină în cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate: analiză intermediară. Semin Oncol. 2001;28(3 suppl 9):10-14.

Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, şi colab. Studiu de fază II a taxolului ca terapie de linia a doua pentru carcinomul ovarian: un studiu de grup de oncologie ginecologică. Proc Am Soc Clin Oncol. 1990;9:604.

Rowinsky EK. Farmacologia paclitaxelului şi alte tipuri de tumori. Semin Oncol. 1997 Dec;24(6 suppl 19):S19-1-S19-12.

Marupudi NI, Han JE, Li KW, et al. Paclitaxel: o revizuire a toxicităţilor adverse şi a strategiilor noi de livrare. Expert Opin Drug Saf. 2007 septembrie;6(5):609-621. Recenzie.

Mekhail TM, Markman M. Paclitaxel în terapia cancerului. Expert Opin Pharmacother. 2002 iunie;3(6):755-766.

Appendino G. Taxol (paclitaxel): aspecte istorice şi ecologice. Fitoterapia. 1993;64:5-25.

Jacrot M, Riondel J, Picot F, et al. Acţiunea taxolului asupra tumorilor umane transplantate la şoareci atimici. CR Seances Acad Sci III. 1983;297:597-600.

Riondel J, Jacrot M, Nissou MF, et al. Activitatea antineoplazică a doi derivaţi de taxol pe o tumoră ovariană xenografată la şoareci nuzi. Anticancer Res. 1988;8:387-390.

Sternberg CN, Sordillo PP, Cheng E, et al. Evaluarea noilor agenţi anticancer împotriva carcinoamelor pancreatice umane la şoareci nuzi. Am J Clin Oncol. 1987;10:219-221.

30 Dorr RT. Farmacologia taxanilor. Farmacoterapia. 1997;17:S96-S104.

Faivre S, Goldwasser F, Soulie P, et al. Tahicardie joncţională asociată cu paclitaxel (Taxol). Medicamente anticancerigene. 1997;8: 714-716.

Von Hoff DD. Taxoizii: aceleaşi rădăcini, medicamente diferite. Semin Oncol. 1997;24: S3-S10.

Hruban RH, Yardley JH, Donehower RC, et al. Toxicitatea taxolului: necroză epitelială în tractul gastrointestinal asociată cu acumularea de microtubuli polimerizaţi şi oprirea mitotică. Cancer. 1989;63: 1944-1950.

Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM şi colab. Reţele de microtubuli în culturi de ganglion-măduva spinării rădăcinii dorsale de şoarece tratate cu taxol. Brain Res. 1981;217:392-398.

Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM şi colab. Modificări morfologice în satelit şi Schwann după expunerea culturii ganglionilor rădăcinii dorsale a şoarecelui fetal-măduva spinării la taxol. IRCS Med Sci Libr Compend. 1981;9:968-969.

Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM şi colab. Modificări morfologice în neuronii ganglionilor rădăcinii dorsale şi celulele de susţinere ale culturilor organotipice de măduva spinării-ganglioni de şoarece expuse la taxol. Neuroştiinţă. 1983;10:491-509.

Letourneau PC, Ressler AH. Inhibarea iniţierii şi creşterii neuritei de către taxol. J Cell Biol. 1984;98:1355-1362.

Letourneau PC, Shattuck TA, Ressler AH. Ramificaţia nevritei senzoriale şi simpatice in vitro este inhibată prin tratamentul cu taxol. J Neurosci. 1986;6:1912-1917.

Roytta M, Horwitz SB, Raine CS. Neuropatie indusă de taxol: efecte pe termen scurt ale injecţiei locale. J Neurocytol. 1984;13:685-701.

McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB şi colab. Taxol: un agent antineoplazic unic cu activitate semnificativă în neoplasmele epiteliale ovariene avansate. Ann Intern Med. 1989;111:273-279.

Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, et al. Faza I şi studiul farmacodinamic al taxolului în leucemiile acute refractare. Cancer Res. 1989;49:4640-4647.

Burgoyne RD, Cumming R. Taxol stabilizează microtubulii sinaptozomal fără a inhiba eliberarea de acetilcolină. Brain Res. 1983;280:190-193.

Laussus M, Scott D, Leyland-Jones B. Reacţii alergice (ar) cremofor asociat (c) care conţine antineoplazice (anp). Proc Am Soc Clin Oncol. 1985;4:1042.

Montana M, Ducros C, Verhaeghe P, et al. Paclitaxel legat de albumină: beneficiul acestei noi formulări în tratamentul diferitelor tipuri de cancer. J Chemother. 2011 Apr;23(2):59-66.

Urtica dioica (urzica)

Eric L. Yarnell, ND, RH(AHG) şi Kathy Abascal, BS, JD, RH(AHG)

Urtica dioica ssp. dioica (familia: Urticaceae)

Sinonim: Urtica dioica

Denumiri comune: urzica, urzica, urzica mare

P DESCRIERE GENERALĂ

Urtica dioica este o perenă eurasiatică prolifică, care s-a naturalizat pe tot globul. Două subspecii majore sunt recunoscute ca importante în medicină în Occident: dioica, urzica standard și gracilis, urzica din California. Urtica urens, urzica pitică sau câine, este, de asemenea, folosită în mod interschimbabil. Frunzele, fructele (numite adesea în mod nepotrivit semințe) și rădăcina sunt toate folosite, fiecare oarecum diferit.

P COMPOZIȚIA CHIMĂ

Se știe că frunzele de urzică conțin glicozide flavonoide (inclusiv quercetină și kaempferol), fenilpropanoizi (inclusiv acid cafeic malic), steroli, carotenoizi, vitamine și minerale. Se cunosc foarte puține lucruri despre chimia fructelor, cu excepția faptului că acestea conțin proteine, carbohidrați și 30% acizi grași.1

Chimia rădăcinilor urzicii a fost cea mai amănunțită examinată.2 Polizaharidele acide, lectinele, sterolii inclusiv ('-sitosterol, triterpenoide, compusul asemănător cumarinei scopoletin, fenilpropanoizi, ceramide și lignani sunt toate potențial legate de efectele fiziologice și fiziologice ale 129-2).3 Lignanii de importanță potențială includ neoolivil și secoisolaricirezinol, care sunt metabolizați de flora intestinală umană la enterodiol și enterolactonă, compuși fitoestrogeni bine caracterizați.4

P ISTORIE ȘI UTILIZARE POPULARĂ

Speciile Urtica au fost folosite de mult timp ca medicament în Europa și Asia. Frunzele aburite sau uscate erau consumate ca legumă sau condiment și adesea încă mai sunt.4 Fibrele de urzică erau anterior prelucrate în fir folosit pentru a face îmbrăcăminte, frânghie și pânză de pânze, deși în cele din urmă a fost înlocuită cu in. Sursa fibrei cunoscute sub denumirea de „ramie" provine din planta Boehmeria nivea, care face parte și din familia Urticaceae. Cuvântul urzică pare să fie derivat din vechiul anglo-saxon noedl, „ac" și chiar înainte de verbul comun indo-european ne, „a învârti/a coase". Există puține date despre utilizarea rădăcinilor în culturile tradiționale, cu excepția ca sursă de colorant galben.4

Din punct de vedere medicinal, frunzele de urzică erau considerate cândva un tonic de primăvară, luate în fiecare an în special de către pacienții cu piele cronică sau afecțiuni reumatismale.5 Proprietățile diuretice ale frunzelor (de asemenea atribuite fructelor), tonifiante, lactagogue, antiastmatice, antihemoragice și „sânge" sunt în mod constant referite de către plantele europene, descrierea frunzelor până în timpurile moderne ale aplicațiilor proaspete ale plantelor. articulații, provocând în mod intenționat înțepături pentru ameliorarea simptomelor. De asemenea, se spune frecvent că frunzele de urzică favorizează creșterea părului.

FARMACOLOGIE

Cele două efecte principale ale frunzelor de urzică sunt inhibarea inflamaţiei şi promovarea diurezei. Cele mai multe cercetări au implicat un extract brevetat de 50% etanol 10:1 din frunze, cunoscut sub numele de IDS 23 (Strathmann AG & Co, Hamburg,

Germania). In vitro, extractul IDS 23 şi acidul cafeic malic inhibă 5-lipoxigenaza şi ciclooxigenaza (izotip nedeterminat); extractele întregi sunt mai puternice decât acidul cafeic malic singur.7 IDS 23 inhibă, de asemenea, secreţia de factor de necroză tumorală-a şi interleukina-1-Ş induse de lipopolizaharide în sângele uman; fenilpropanoidele şi flavonoidele izolate din frunze nu au fost eficiente în acest sistem.8 Poate şi mai important, s-a demonstrat că IDS 23 inhibă activarea factorului nuclear kappaB (NFkappaB) prin prevenirea degradarii subunităţii sale inhibitoare, IkappaB, in vitro.9

In vitro, IDS 23 a stimulat producţia de IL-4 de către monocite şi a inhibat producţia de IL-2 şi interferon-y (IFN-y).10 Producţia de IL-4 promovează formarea celulelor T helper de tip 2, care sunt asociate cu mult mai puţină inflamaţie decât celulele T helper de tip 1. Cercetările preliminare in vitro arată, de asemenea, că frunzele de urzică sunt antioxidanţi puternici.11 Efectele multiple de modulare a inflamaţiei, imunomodulatoare şi antioxidante ale frunzelor de urzică ajută la explicarea modului în care ar putea fi utile pentru atât de multe boli inflamatorii.

O perfuzie intravenoasă continuă dintr-un extract apos de frunze de urzică a crescut natriureza şi volumul de urină la şobolani, ducând la o scădere a tensiunii arteriale.12 Într-un mic studiu necontrolat de

FIGURA 129-1 Scoploetin.

pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, sucul din frunze de urzică a arătat un efect diuretic.13 Deşi este nevoie de mult mai multă muncă, datele existente susţin credinţa tradiţională că frunzele de urzică sunt un diuretic uşor. Un extract care combină rădăcina de urzică şi scoarţa de Prunus africanum (pygeum) a inhibat slab 5-a-reductaza şi a inhibat moderat aromataza în ţesutul de prostată.14 Un studiu separat a constatat că extractul de rădăcină de urzică a inhibat aromataza in vitro, deşi mult mai puţin puternic decât extractul de Serenoa repens (saw palmetto) combinat.15 Cele două efecte aditive combinate au arătat. Nu s-a observat niciun efect pentru un alt extract de rădăcină de urzică asupra receptorilor prostatici aradrenergici.16

Un studiu dublu-orb controlat cu placebo confirmă că extractele de rădăcină de urzică inhibă sau reduc nivelurile de globulină de legare a hormonilor sexuali (SHBG) la bărbaţii cu hiperplazie benignă de prostată (HBP).17 In vitro, extractele etanolice s-au dovedit că reduc legarea dihidrotestosteronului de către SHBG. studiul. Aceste rezultate sugerează în mod clar că compuşii activi multipli din urzica conferă acestei plante medicinale un spectru larg de efecte.

De asemenea, s-a demonstrat în mod repetat că extractele de rădăcină de urzică interferează cu legarea factorului de creştere epidermal, un stimul major al BPH, de receptorul său de pe celulele prostatei.4,20 Lectinele par să fie cei mai activi compuşi izolaţi în aceste studii.

P APLICAȚII CLINICE

Principalele utilizări ale urzicii, organizate în funcţie de partea utilizată şi calea de administrare, sunt prezentate în Tabelul 129-1.21. Datele publicate din studiile clinice sunt disponibile pentru trei dintre aceste indicaţii, aşa cum este discutat aici.

Hiperplazia benignă de prostată

Extractele de rădăcină de urzică au făcut obiectul unui număr de studii clinice care au arătat că este benefică pentru simptomele HBP (Tabelul 129-2). Multe dintre acestea sunt studii mici, mai vechi, scurte, deşi au fost efectuate şi studii moderne mai lungi şi toate arată cel puţin un anumit beneficiu faţă de placebo. Cele mai riguroase trei studii sunt analizate mai detaliat mai jos.

Într-un studiu dublu-orb, 50 de bărbaţi cu simptome de HBP în stadiul I sau II (uşoare până la moderate) au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie placebo, fie 300 mg dintr-un extract de rădăcină de urzică standardizat la o cantitate nespecificată dintr-un glicozid steroid nespecificat de două ori pe zi.22 Nivelurile SHBG au fost semnificativ mai mici şi

TABELUL 129-1 Utilizări majore ale Urtica dioica după partea de plantă

a Nivelul de sprijin clinic se referă la numărul de studii clinice publicate cu rezultate pozitive. Slab, unul sau două încercări şi în mare parte de calitate scăzută; Bun, mai mult de două încercări de bună sau de înaltă calitate. bDate de la Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, eds. Monografiile complete ale Comisiei E germane: ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Boston: Integrative Medicine Communications, 1998:216-217.

volumul urinei şi debitul maxim (dar nu debitul mediu) semnificativ mai mari în grupul cu urzici decât în grupul placebo. Volumul de urină rezidual a crescut uşor şi nesemnificativ în ambele grupuri. Nu au fost raportate efecte adverse.

Cel mai riguros studiu până în prezent a fost un studiu de 1 an care a implicat 246 de bărbaţi în care 459 mg dintr-un extract de rădăcină de urzică au fost semnificativ mai eficiente decât placebo în ameliorarea simptomelor HBP, deşi diferenţa a fost mică. Ratele efectelor adverse nu au fost diferite între grupurile de tratament.

În cel mai mare studiu dublu-orb până în prezent, 558 de bărbaţi cu HBP au fost randomizaţi să ia fie 120 mg dintr-un extract de eter dietilic 20:1 în 18 picături de lichid de trei ori pe zi, fie placebo timp de 1 an.26 Simptomele, debitul maxim şi cantităţile de urină reziduală postmizională s-au îmbunătăţit semnificativ în grupul cu urzică în comparaţie cu placebo. A existat, de asemenea, o mică scădere a volumului prostatei (aproximativ 3 ml) faţă de niciunul în grupul placebo, o diferenţă semnificativă. Nu au existat efecte adverse în niciunul dintre grupuri.

Până în prezent, niciun studiu clinic nu a comparat rădăcina de urzică singură cu medicamentele disponibile pentru tratamentul HBP, deşi studiile combinate au făcut acest lucru. Urzica combinată cu saw palmetto a fost la fel de eficientă ca şi finasterida (Proscar) şi a avut semnificativ mai puţine efecte adverse într-un studiu dublu-orb.27 Acest studiu a durat 1 an şi a implicat 543 de bărbaţi cu HBP simptomatică. Un studiu necontrolat de după punerea pe piaţă care a monitorizat 2080 de pacienţi cu HBP uşor simptomatică care au luat acelaşi extract de palmier verde şi urzică a documentat doar 15 evenimente adverse uşoare.28 Combinaţia de extract a fost foarte utilă în ameliorarea simptomelor.

În rezumat, aceste studii susţin ideea că rădăcina de urzică are unele beneficii la bărbaţii cu HBP simptomatică. Mai multe studii clinice controlate de calitate superioară ar ajuta la confirmarea acestei concluzii. De o importanţă deosebită sunt studiile care compară extractele de urzică cu alte fitomedicamente pentru BPH (saw palmetto, pygeum şi -sitosterol) şi extractele combinate cu grupurile de control cu medicamente pentru comparaţie. Dacă s-ar putea dovedi definitiv că urzica este la fel de eficientă ca aceste alte medicamente, această plantă foarte durabilă şi ieftină ar putea reduce nevoia de a se baza pe celelalte trei extracte mai puţin durabile sau mai scumpe.

Artrită

Frunzele de urzică au fost folosite intern şi local pentru a trata artrita. Un studiu clinic iniţial necontrolat a constatat că 1340 mg pe zi dintr-un extract de frunze de urzică (6,4:1 până la 8,1:1) au redus nevoia de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cu 50% la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului.29

Un studiu deschis ulterior, care a implicat pacienţi cu exacerbări acute ale diferitelor forme de artrită, a comparat utilizarea unei doze standard de 200 mg de diclofenac AINS (Cambia, Cataflam, Voltaren, Voltarol, Zipsor) cu o doză subterapeutică de 50 mg de diclofenac combinată cu 50-mg de diclofenac combinat cu urzica 50-mg o dată pe zi. săptămâni.30 Cele două grupuri au avut niveluri similare de îmbunătăţire (fără diferenţe semnificative între grupuri) în comparaţie cu valoarea iniţială pe diferite scale de evaluare a durerii. Nu au

existat evenimente adverse grave. Sunt justificate studii dublu-orb pentru a confirma aceste rezultate.

Două studii de caz publicate în 1994 au anunţat prima menţiune în literatura medicală modernă a urzicilor topice ca analgezice potenţial eficiente pentru pacienţii cu artrită.31 Practicianul care a remarcat aceste cazuri a continuat să publice o serie de cazuri, arătând din nou că mulţi pacienţi care se tratau cu înţepături topice de urzică se confruntă cu o reducere vizibilă a durerii în NSAID32.

Natura terapiei a făcut ca proiectarea unui studiu dublu-orb să pară aproape imposibilă. Cu toate acestea, un astfel de studiu a fost efectuat la pacienţi cu osteoartrită a degetului mare sau arătător.33 Placebo ales a fost frunza de Lamium album (urzică albă), o imitaţie fără înţepături a Urtica dioica. Fiecare pacient a folosit frunza plantei cu care a fost tratat o dată pe zi, aplicând-o în trei locuri diferite timp de 30 de secunde fiecare. După 1 săptămână de tratament, a existat o perioadă de spălare de 5 săptămâni; apoi toţi pacienţii au „încrucişat" pentru un tratament de încă o săptămână cu cealaltă plantă. Când pacienţii au fost trataţi cu urzică, scorurile lor de durere şi dizabilitate au fost semnificativ mai bune decât în timpul tratamentului cu urzici. Deşi utilizarea unui placebo care nu ustură ar fi compromis acest studiu, acesta oferă sprijin pentru utilizarea populară a aplicării topice a urzicilor pentru a reduce simptomele artritei.

Un studiu similar, randomizat, simplu-orb, care a folosit Urtica galeopsifolia ca martor, nu a constatat că frunzele de urzică au fost mai eficiente pentru pacienţii cu osteoartrită a genunchiului, deşi tratamentul a fost considerat tolerabil.34

Rinită alergică

Un singur studiu dublu-orb a fost raportat cu privire la eficacitatea frunzelor de urzică pentru rinita alergică.35 Un total de 69 de pacienţi cu debut acut al simptomelor de rinită alergică au luat 600 mg de urzică liofilizată sau placebo la debutul simptomelor,

TABEL 129-2 Studii randomizate controlate ale rădăcinii de urzică pentru hiperplazia benignă de prostată

„International Prostate Symptom Score, un chestionar standardizat cu şapte itemi, folosit pentru a monitoriza simptomele HBP.

apoi şi-au înregistrat răspunsurile 1 oră mai târziu. Numărul total de doze şi răspunsurile generale au fost înregistrate pe parcursul săptămânii rămase. Evaluarea generală a eficacităţii urzicii a fost mai bună decât cea a placebo, deşi diferenţele dintre jurnalele zilnice de simptome nu au arătat o diferenţă puternică. Nu a fost furnizată nicio analiză statistică. Doi pacienţi din grupul cu urzici au renunţat la studii din cauza intensificării simptomelor, dar nu au fost observate alte efecte adverse semnificative.

Insuficienţă renală cronică

Sămânţa de urzică poate avea capacitatea de a proteja în mod nespecific nefronii de multiple insulte şi astfel să întârzie progresia insuficienţei renale cronice. Au fost publicate două studii de caz, un pacient având nefrită lupică şi transplant de rinichi şi altul care a suferit nefrectomie pentru cancer şi ale cărui niveluri de creatinine serice au scăzut în timpul tratamentului cu tinctură de seminţe de urzică.36 Doza utilizată a fost de 5 ml de trei ori pe zi.

P DOZARE

Frunza şi rădăcina de urzică sunt disponibile într-un număr de forme de dozare, aşa cum este rezumat în Tabelul 129-3. Frunzele proaspete sunt aplicate de una până la două ori pe zi până la câteva zile, în funcţie de simptome, aşa că tratamentul necesită, evident, acces continuu la plantele în creştere.

p TOXICITATE

Utilizarea orală a frunzelor, fructelor sau rădăcinii de urzică nu este asociată cu efecte adverse semnificative. Aplicarea locală a frunzelor proaspete

TABELUL 129-3 Forme de dozare ale urzicii

ridică roci uşor dureroase, inflamate din cauza firelor de păr înţepătoare. După cum sa menţionat anterior, acest efect este uneori exploatat terapeutic. De obicei, zgomotele se limpezesc complet în 2 ore, cu scăderea simptomelor după 30 de minute. Ca şi în cazul tuturor medicamentelor pe bază de plante, este posibil ca pacienţii să fie alergici la urzică, deşi această reacţie este extrem de rară.

p INTERACŢII MEDICAMENTE

Nu există interacţiuni negative documentate între urzică şi orice alt medicament. Unele studii deschise (descrise anterior) sugerează că frunzele de urzică potenţează AINS, permiţând reducerea dozei acestor agenţi.

REFERINŢE

Bisset NG, Wichtl M, eds. Medicamente din plante şi fitofarmaceutice.

Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 1994.

Upton R, Axentiev P, Soria T, eds. Rădăcină de urzică, Urtica dioica L. Standarde de analiză, control de calitate şi terapie. Scotts Valley, CA: Farmacopeea americană pe bază de plante şi Compendiu terapeutic; 2010.

Wagner H, Willer F, Samtleben R, şi colab. Caută principiul antiprostatic al rădăcinilor de urzică (Urtica dioica). Fitomedicina. 1994;1:213-224.

Schottner M, Gansser D, Spiteller G. Lignanii din rădăcinile Urtica dioica şi metaboliţii lor se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali umani (SHBG). Planta Med. 1997;63:529-532.

Foster S. Renaştere pe bază de plante: cultivarea, utilizarea şi înţelegerea plantelor medicinale în lumea modernă. Salt Lake City, UT: Gibbs-Smith; 1993.

Grieve M. O plantă modernă. Vol. 2 New York: Dover Publications; 1971.

Obertreis B, Giller K, Teucher T, et al. [Efectele antiinflamatorii ale extractului de Urtica dioica folia în comparaţie cu acidul cafeic malic.] Arzneimittelforschung. 1996;46: 52-56.

Obertreis B, Ruttkowski T, Teucher T, et al. Inhibarea ex-vivo in vitro a lipopolizaharidelor a stimulat secreţia factorului de necroză tumorală-alfa şi interleukină-1 beta în sângele integral uman prin extractum Urticae dioicae foliorum. Arzneimittelforschung. 1996;46: 389-394.

Riehemann K, Behnke B, Schulze-Osthoff K. Extractele de plante din urzica (Urtica dioica), un remediu antireumatic, inhibă factorul de transcripţie proinflamator NF-kappaB. FEBS Lett. 1999;442:89-94.

Klingelhoefer S, Obertreis B, Quast S, et al. Efectul antireumatic al IDS 23, un extract de frunze de urzică, asupra expresiei in vitro a citokinelor T helper.

J Reumatol. 1999;26:2517-2522.

Pieroni A, Janiak V, Durr CM, et al. Activitatea antioxidantă in vitro a legumelor necultivate ale etnicilor albanezi din sudul Italiei. Phytother Res. 2002;16:467-473.

Tahri A, Yamani S, Legssyer A, et al. Efecte acute diuretice, natriuretice şi hipotensive ale unei perfuzii continue a extractului apos de Urtica dioica la şobolan. J Etnofarmacol. 2000;73:95-100.

Kirchhoff HW. [Suc de urzică ca diuretic.] Z Phytother. 1983;4:621-626.

Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibarea 5 alfa-reductazei şi aromatazei de către PHL-00801 (Prostatonin), o combinaţie de extracte PY 102 (Pygeum africanum) şi UR 102 (Urtica dioica). Fitomedicina. 1996;3:121-128.

Koch E, Biber A. Efectele farmacologice ale extractelor de Sabal şi Urtica ca bază pentru o medicaţie raţională a hiperplaziei benigne de prostată. Urolog. 1994;334:90-95.

Goepel M, Hecker U, Krege S, et al. Extractele de Saw Palmetto inhibă puternic şi necompetitiv receptorii alfa-1-adrenergici umani in vitro. Prostata. 1999;38:208-215.

Fischer M, Wilbert D. [Test of a phytomedicine for treatment of bengin prostatic hyperplazia (BPH).] În: Rutishauser G, ed. Benigne Prostatahyperplasie III: Klinische und experimentelle Urologie. Vol 22. New York: W Zuckswerdt; 1992:79-84.

Gansser D, Spiteller G. Constituenţii vegetali care interferează cu evaluarea globulinei de legare a hormonilor sexuali umani a unei metode de testare şi aplicarea acesteia la extractele de rădăcină de Urtica dioica. Z Naturforsch. 1995;50:98-104.

Hryb DJ, Khan MS, Romas NA şi colab. Efectul extractelor din rădăcinile de urzică (Urtica dioica) asupra interacţiunii SHBG cu receptorul său pe membranele prostatice umane. Planta Med. 1995;61:31-32.

Wagner H, Geiger WN, Boos G şi colab. Studii privind legarea aglutininei Urtica dioica (UDA) şi a altor lectine într-un test in vitro pentru receptorul factorului de creştere epidermic. Fitomedicina. 1995;2:287-290.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al. eds. Monografiile complete ale Comisiei E germane: ghid terapeutic pentru medicamente pe bază de plante. Boston: Comunicaţii de Medicină Integrativă; 1998:216-217.

Vontobel HP, Herzog R, Rutishauser G, et al. [Rezultatele unui studiu dublu-orb privind eficacitatea capsulelor ERU (extractum radicis urticae) în tratamentul conservator al hiperplaziei benigne de prostată.] Urologe A. 1985;24:49-51.

Dathe G, Schmid H. [Phytother pentru hiperplazia benignă de prostată (HBP).] Urologe B. 1987;27:223-226.

Engelmann U. [Un studiu clinic prospectiv, randomizat, grup paralel, controlat cu placebo, dublu-orb, multicentric, de fază 4 pentru a lua în considerare eficacitatea şi tolerabilitatea comprimatelor filmate BU08 (extract de rădăcină de urzică) pentru tratamentul dificultăţilor urinare datorate adenomului de prostată Alken stadiul II.] 1996BZU 0894. Date Kanoldt la dosar.

Schneider T, Rubben H. Extract de rădăcină de urzică (Bazoton-uno) în tratamentul pe termen lung al sindromului prostatic benign (BPS) rezultatele unui studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo după 12 luni. Urologe A. 2004;43:302-306.

Safarinejad MR. Urtica dioica pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat. J Herb Pharmacother. 2005;5:1-11.

Sokeland J, Albrecht J. [Combinaţia de extract de Sabal şi Urtica vs. finasterid în hiperplazia benignă de prostată (stadiile Aiken I la II).] Comparaţie a eficacităţii terapeutice într-un studiu dublu-orb de un an. Urologe A. 1997;36:327-333.

Schneider HJ, Honold E, Masuhr T. [Rezultatele tratamentului hiperplaziei benigne de prostată ale unui studiu de tratament cu combinaţia fitogenă de extract de Sabal WS 1473 şi extract de Urtica WS 1031 în cabinetele de specialitate urologică.] Fortschr Med. 1995;113:37-40.

Ramm S, Hansen C. [Extract de frunze de urzica pentru artroza si artrita reumatoida.] Therapiewoche. 1996;28:3-6.

Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, et al. Dovezi pentru eficacitatea antireumatică a herbei Urticae dioicae în artrita acută: un studiu pilot. Fitomedicina. 1997;4:105-108.

Randall CF. Urzici pentru durerea de şold cauzată de osteoartrita. Br J Gen Pract. 1994;44:533-534.

Randall C, Meethan K, Randall H, şi colab. Intepatura de urzica de Urtica dioica pentru dureri articulare: un studiu explorator al acestei terapii complementare. Complement Ther Med. 1999;7:126-131.

Randall C, Randall H, Dobbs F şi colab. Studiu randomizat controlat al înţepăturii de urzică pentru tratamentul durerii la baza degetului mare. JR Soc Med. 2000;93:305-309.

Randall C, Dickens A, White A şi colab. Intepatura de urzica pentru durerea cronica de genunchi: un studiu pilot randomizat controlat. Complement Ther Med. 2008;16(2):66-72.

Mittman P. Studiu randomizat, dublu-orb al Urtica dioica liofilizată în tratamentul rinitei alergice. Planta Med. 1990;56:44-47.

Sperma Treasure J. Urtica reduce nivelul creatininei serice. J Am Breasla pe bază de plante. 2003;4(2):22-25.

Tyler V. Ierburi de alegere: utilizarea terapeutică a fitomedicinalelor. New York: Pharmaceutical Products Press; 1994.

Mills S, Bone K. Principii şi practica fitoterapiei: medicina pe bază de plante modernă. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.

CAPITOLUL 130

Uva ursi (ruş de urs)

Michael T. Murray, ND

Efecte antiinflamatorii

Unele cercetări timpurii pe animale arată acum că arbutina şi, eventual, alţi constituenţi ai uva ursi, potenţează activitatea medicamentelor antiinflamatoare prescrise în mod obişnuit. Un studiu a constatat că un extract apos a crescut activitatea inhibitoare a dexametazonei în modelele alergice şi inflamatorii fără a creşte niciunul dintre efectele secundare.10 Rezultate similare au fost demonstrate cu arbutina izolată combinată cu indometacină.11

Inhibarea sintezei melaninei

S-a demonstrat că extractul de uva ursi inhibă enzima tirozinaza.12 Acest efect afectează sinteza melaninei, ceea ce indică faptul că extractul de uva ursi poate fi eficient ca agent de albire a pielii. De fapt, hidrochinona este aprobată de US Food and Drug Administration ca agent în produsele pentru piele fără prescripţie medicală pentru albirea petelor de vârstă şi hiperpigmentare.

p APLICAŢII CLINICE

Extractele brute sunt utilizate pe scară largă în Europa ca componente în anumite produse diuretice şi laxative, dar utilizarea majoră a uva ursi este ca dezinfectant urinar în cazurile de infecţie a tractului urinar.

Infecţii ale tractului urinar

Uva ursi este raportat a fi deosebit de activ împotriva E. coli.6 Pe lângă faptul că exercită efecte antibiotice directe, extractul de uva ursi favorizează agregarea E. coli in vitro.9 Aceste

efecte combinate indică faptul că uva ursi poate fi utilizat atât în tratamentul imediat, cât şi în prevenirea cistitei recurente. Într-un studiu dublu-orb, efectele profilactice ale unui extract standardizat de uva ursi şi ale unui placebo asupra cistitei recurente au fost evaluate la 57 de femei.13 La sfârşitul unui an, 5 din 27 de femei din grupul placebo au avut o recidivă, în timp ce niciuna dintre cele 30 de femei care au primit extract de uva ursi nu a avut o recidivă. Nu au fost raportate efecte secundare în niciunul dintre grupuri. Aceste rezultate impresionante indică faptul că utilizarea regulată a uva ursi este o măsură sigură şi eficientă pentru a preveni cistita recurentă. Într-un studiu pe subiecţi normali, sa demonstrat că consumul de ceai de uva ursi are efecte bacteriostatice mai mari decât urina normală.6 Eficacitatea ceaiului în inhibarea creşterii bacteriene (5. aureus şi E. colt) depindea de produşii de excreţie adecvati ai arbutinei (hidrochinonă asociată cu glucuronat sau sulf) şi un pH peste 8. uva ursi poate spori efectele terapeutice în infecţiile acute ale tractului urinar.

p DOZAJE

Dozele pentru uva ursi sunt următoarele:

Frunze uscate sau sub formă de infuzie: 1,5 până la 4,0 g (1 până la 2 linguriţe) de trei ori pe zi

Frunze liofilizate: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 4 până la 68 ml (1 până la 2 linguriţe) de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriţă) de trei ori pe zi

Extract solid sub formă de pudră (10% arbutină): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Preocuparea toxicologică cu uva ursi este legată de conversia arbutinei în hidrochinonă, dar toxicitatea este extrem de puţin probabilă în cazul consumului de preparate comerciale.7,14 Hidrochinona este metabolizată în ficat de enzimele de fază II în hidrochinonă glucuronat sau sulfat şi apoi excretată în urină. La diferite animale de laborator, DL50 orală (doza la care 50% dintre subiecţi sunt ucişi) de hidrochinonă în soluţie apoasă 2% este între 320 şi 550 mg/kg greutate corporală. Semnele şi simptomele toxicităţii uva ursi includ următoarele:

Tinitus

Greaţă

vărsături

Senzaţie de sufocare

Dificultăţi de respiraţie

Cianoză

Convulsii

Delir

Colaps

Singurul efect secundar semnificativ raportat în literatura medicală cu consumul de uva ursi a fost cel al unei femei de 56 de ani care a ingerat uva ursi timp de 3 ani şi a prezentat pierderea vederii.15 Diagnosticul a indicat o maculopatie bilaterală de ochi de taur, probabil din cauza inhibării sintezei melaninei retiniene. Acest raport ridică problema oportunității terapiei pe termen lung cu uva ursi.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

S-a descoperit că un extract de uva ursi potențează în mod semnificativ efectele antibioticelor beta-lactamice, cum ar fi oxacilina (Bactocil) şi cefmetazol (Zefazone), împotriva 5. aureus rezistent la meticilină.16 Compusul eficient a fost identificat ca polifenol corilagin. Corilagin a redus concentrațiile inhibitorii medii (CMI) ale diferitelor beta-lactame de 100 până la 2000 de ori, dar nu şi CMI ale altor agenţi antimicrobieni testaţi. Efectul corilaginului şi oxacilinei a fost sinergic. Corilaginul a prezentat o acțiune bactericidă atunci când a fost adăugat în mediul de creştere în combinaţie cu oxacilină.17

REFERINȚE

Parejo I, Viladomat F, Bastida J, et al. Etapa de extracţie unică în analiza cantitativă a arbutinei din frunzele de ursuş (Arctostaphylos uva-ursi) prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă. Phytochem Anal. 2001;12:336-339.

Veit M, Van Rensen I, Kirch J, et al. Analiza HPLC a fenolicilor şi flavonoidelor în Arctostaphylos uvae-ursi. Planta Med. 1992;58:A687-A688.

Jahodăr L, Jflek P, Păktovă M, et al. [Efectul antimicrobian al arbutinei şi un extract din frunze de Arctostaphylos uva-ursi in vitro.] Cesk Farm. 1985;34:174-178.

Frohne D. [Efectul dezinfectant urinar al extractului din frunze de uva ursi.] Planta Medica. 1970;18:1-25.

Quintus J, Kovar KA, Link P, et al. Excreţia urinară a metaboliţilor de arbutină după administrarea orală a extractelor de frunze de urs. Planta Med. 2005 Feb;71(2):147-152.

Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B, et al. Excreţia urinară şi metabolismul arbutinei după administrarea orală a extractului de Arctostaphylos uvae ursi sub formă de tablete filmate şi soluţie apoasă la oameni sănătoşi. J Clin Pharmacol. 2002 august;42(8):920-927.

Turi E, Turi M, Annuk H, et al. Acţiunea extractelor apoase de frunze de urs şi coş şi flori sălbatice de muşeţel şi buruieni de ananas asupra structurilor de suprafaţă ale Escherichia coli. Pharmaceut Biol. 1999;37:127-133.

Matsuda H, Nakamura S, Tanaka T, et al. [Studii farmacologice pe frunza de Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. V. Efectul extractului de apă din Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spring. (frunză de urş) asupra activităţilor antialergice şi antiinflamatorii ale unguentului de dexametazonă.] Yakugaku Zasshi. 1992;112:673-677.

Matsuda H, Tanaka T, Kubo M. [Studii farmacologice pe frunza de Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. III. Efectul combinat al arbutinei şi indometacinei asupra imunoinflamaţiei.] Yakugaku Zasshi. 1991;111:253-258.

Matsuda H, Higashino M, Nakai Y, et al. Studii ale medicamentelor cutice din surse naturale. IV. Efectele inhibitoare ale plantelor Arctostaphylos asupra biosintezei melaninei. Biol Pharm Bull. 1996;19:153-156.

Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Efectul profilactic al UVA-E la femeile cu cistită recurentă: un raport preliminar. Curr Ther Res. 1993;53:441-443.

Paper DH, Koehler J, Franz G. Biodisponibilitatea preparatelor medicamentoase care conţin un extract de frunze de Arctostaphylos uva-ursi (Uvae ursi folium). Planta Med. 1993;59:A589.

Wang L, Del Priore LV. Maculopatie ochi de taur secundară toxicităţii plantelor din uva ursi. Am J Oftalmol. 2004 iunie;137(6):1135-1137.

Shimizu M, Shiota S, Mizushima T, et al. Potenţarea marcată a activităţii beta-lactamelor împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină prin corilagin. Agenţi antimicrobieni Chemother. 2001;45:3198-3201.

Shiota S, Shimizu M, Sugiyama J, et al. Mecanisme de acţiune ale corilaginului şi telimagrandinului I care potenţează remarcabil activitatea beta-lactamelor împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Microbiol Immunol.

2004;48(1):67-73.

Vaccinium macrocarpon (merişor american)

Rhonda Dorren, BScPharm, Sherry Torkos, BScPharm şi Michael T. Murray, ND

P DESCRIERE GENERALĂ

Merişorul stacojiu strălucitor, ca şi vărul său, afinul, aparţine genului Vaccinium şi se găseşte în creştere în sălbăticie în nordul Europei, nordul Asiei şi America de Nord. Merişorul american (Vaccinium macrocarpon) este specia asociată cu majoritatea cercetărilor ştiinţifice privind beneficiile pentru sănătate. Merişoarele cultivate sunt cultivate în mlaştini nisipoase uriaşe pe viţă de vie joasă, înclinată. Merişoarele au mai fost numite şi „bobine de merişor", pentru că boabele coapte ţâşnesc şi „bobii de macara", o referire la florile roz pal ale arbustului de merişor, care seamănă cu capetele macaralelor care frecventează mlaştinile de merişor.

Merişorul câştigă multă atenţie ca posibilă alternativă la antibiotice în prevenirea infecţiilor tractului urinar (ITU). Antibioticele în doze mici sunt adesea prescrise ca metodă preferată de prevenire a infecţiilor, dar acest regim duce la creşterea rezistenţei la antibiotice. Apariţia mai multor organisme rezistente la antibiotice în comunitatea generală este o potenţial ameninţare serioasă pentru sănătatea publică.1 Poate fi necesară o schimbare de paradigmă în prevenirea şi tratamentul bolilor infecţioase, în special infecţiilor cronice, pentru a preveni ca antibioticele să devină învechite; acolo unde este cazul, alternativele la antibiotice trebuie luate în considerare.2 Ca urmare, pentru prevenirea infecţiilor, sa înregistrat o creştere a utilizării produselor naturale, precum şi a consumului de merişoare (procesate şi proaspete) în America de Nord.

Majoritatea cercetărilor privind merişorul implică sănătatea tractului urinar. Cu toate acestea, bibliografia istorică a investigaţiilor asupra merişorului include, dar nu se limitează la, diabetul de tip 2, prevenirea blocajului în cateterele urinare, dezodorizarea urinei ofensive, vindecarea pielii din jurul stoamelor de urostomie şi ca agent anticancerigen, antifungic şi antioxidant.3-9.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Pe lângă acidul ascorbic, sucul de merişor conţine o varietate de substanţe care pot fi active biologic. Merişoarele conţin flavonoide şi alţi compuşi fenolici.10 Cantitatea de flavonoide din sucul de afine (aproximativ 31,9 mg per porţie) este mai mare decât în vinul roşu (aproximativ 22 mg) dar mai mică decât în ciocolata neagră care conţine niveluri ridicate de flavanoli (aproximativ 165 mg (aproximativ 165 mg) şi aproximativ 165 mg (aproximativ 22 mg). Într-o probă de suc de afine proaspăt stors, un studiu a găsit 400 mg de flavonoide şi compuşi fenolici totale per litru de probă, care a fost distribuit ca aproximativ 44% din acizi fenolici şi 56% din flavonoide. Acidul benzoic a fost compusul fenolic major, iar flavonolii majori au fost quercetina şi miricetina. Antocianinele se găsesc şi în merişor şi sunt responsabile de pigmentarea roşie a fructului. Acestea sunt abundente sub formă de glicozide de cianidică (grupe de zahăr ataşate).11,12 Merişoarele conţin şi acizi organici, inclusiv acizi chinic, malic şi citric.13

Merişoarele conţin proantocianidine (numite şi taninuri condensate), care sunt compuse din epicatechine legate între ele prin legături neobişnuite de tip A, care nu se găsesc în majoritatea altor alimente care conţin tanin. Aceste forme diferite de polifenoli sunt adesea menţionate în literatura ştiinţifică despre merişor.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Nativii americani foloseau merişorul atât ca hrană, cât şi pentru tratamentul bolilor vezicii urinare şi ale rinichilor. Pelerinii au aflat despre merişor de la triburile locale pentru a

afecţiune denumită „pietriş vezical" (pietrişuri vezicii urinare mici) şi pentru a elimina toxinele din sânge. Merişoarele erau servite echipajelor navelor ca sursă de vitamina C pentru a preveni scorbutul. Alte aplicaţii medicale documentate în secolul al XVII-lea includ ameliorarea afecţiunilor stomacale, a problemelor hepatice, a tulburărilor de sânge şi a cancerului. Boabele fierte şi uleiul de focă au fost folosite pentru a reduce severitatea atacurilor vezicii biliare.14

Se credea că efectele benefice ale merişorului asupra sănătăţii tractului urinar se datorează acidificării urinei. Au fost evidenţiate efecte antibacteriene şi antifungice directe ale sucului de merişor.15-17 Acidul hipuric, transformat din acizii chinic şi benzoic din merişor, este un agent bacteriostatic puternic, iar potenţialul său de a acidifica urina a fost investigat. infectii si intensifica activitatea antibiotica.21-24 Cu toate acestea, din punct de vedere clinic, concentratia de acid hipuric din merisor nu atinge in mod obisnuit niveluri adecvate pentru actiunea antibacteriana.

Cercetările ulterioare nu au reuşit să valideze teoria propusă conform căreia merişorul reduce pH-ul urinar. Merişorul a continuat să fie un remediu popular pentru sănătatea urinară şi doar în ultimul deceniu a fost elucidat adevăratul său mecanism de acţiune. Dovezile actuale sunt cele mai puternice pentru eficacitatea sa în promovarea sănătăţii tractului urinar, scutând în acelaşi timp pacientul de experienţa efectelor secundare nedorite şi de utilizarea continuă a medicamentelor eliberate pe bază de reţetă în doze mici.25

p FARMACOLOGIE

Aplicaţia principală a merişorului este în prevenirea infecţiilor urinare. Componentele merişorului interferează cu aderenţa bacteriană la celulele mucoasei - un pas important în dezvoltarea infecţiei. Pentru ca bacteriile să se ataşeze cu succes de gazdă, ele trebuie să identifice şi să se ataşeze de situsurile receptorilor de celule epiteliale. Fibrele proteice de pe peretele celular al Escherichia coli uropatogenă, numite fimbrie, produc molecule de adeziune care se ataşează de aceşti receptori de monozaharide sau oligozaharide de pe celulele uroepiteliale. Două tipuri diferite de fimbrie sunt cele mai importante pentru iniţierea ITU: fimbria de tip 1, care aderă la receptorii specifici manozei şi P fimbriae, care aderă la receptorii dizaharidici aD-Gal(1,4)-Ş-D-Gal (Gal-Gal).

Cercetările moderne au arătat că proantocianidinele (PAC) din merişor pot inhiba aderenţa tulpinilor uropatogenice P-fimbriate de E. coli la celulele vezicii urinare.26-28 Merişorul conţine doi inhibitori diferiţi: fructoză, eficientă pentru inhibarea fimbriei de tip 1 şi un al doilea inhibitor neidentificat pentru obstrucţia specifică a fimbrieiG29, care este eficient pentru fimbriaG. Cu toate acestea, fructoza este complet metabolizată după consum şi nu ajunge în urină. Prin urmare, nu influenţează aderenţa bacteriilor în organism. În plus,

dovezile ştiinţifice sugerează că merişorul acţionează asupra peretelui celular nu numai prin prevenirea ataşării subunităţilor fimbriale, ci şi servind ca control genetic, împiedicând exprimarea subunităţilor fimbriale normale sau ambele.30-33.

Pe modele animale, investigaţiile a aproximativ 77 de izolate clinice de E. coli au demonstrat că sucul de merişor a inhibat aderenţa bacteriană la vezică cu peste 75% pentru mai mult de 60% din tulpinile de bacterii. aureus, Klebsiella pneumoniae, specii de Enterobacter şi Pseudomonas aeruginosa.353

Efectele cumulate ale merişorului au fost acum demonstrate că acţionează cu succes asupra pereţilor celulari pentru a preveni ataşarea corectă a subunităţilor fimbriale, inhibând astfel aderenţa bacteriană la celulele uroepiteliale şi alungirea celulară.37

Dovezile actuale demonstrează că consumul de PAC de merişor are ca rezultat un răspuns antiaderenţă în urină pentru a oferi efecte de protecţie împotriva bacteriilor care migrează din perineu şi vagin. 38 Cercetările continuă pentru a determina dacă PAC induc un răspuns urinar sau sunt descompusi în metaboliţi bioactivi care ajung în urină. PAC mai mari care sunt eliminate prin colon se pot lega de izolatele bacteriene uropatogene rectale din intestin, scăzând astfel virulenţa acestor microbi dacă intră în contact cu uroepiteliul. Cercetătorii din Finlanda care au studiat efectele preventive ale ITU ale unui concentrat de suc de merişor-afine, disponibil comercial, au afirmat că descoperirile lor susţin selecţia bacteriană în scaun, deoarece subiecţii din grupul de merişor nu au avut o creştere a recurenţei ITU în cele şase luni după ce au oprit profilaxia merişorului.39

Conceptele emergente privind consideraţiile preventive pentru gestionarea infecţiilor urinare recurente (RUTI) sugerează luarea de suplimente de merişor ca parte a protocolului.40

Au fost finalizate numeroase investigaţii asupra merişorului. Următoarea discuţie oferă o privire de ansamblu asupra unora dintre datele recente, inclusiv o revizuire a studiilor privind merişorul şi sănătatea tractului urinar.

p APLICAŢII CLINICE

Aplicaţii ale tractului urinar

Reducerea bacteriilor şi piuriei după ingestia de suc de afine

Un studiu timpuriu realizat de Avorn et al41 a evaluat efectele merişorului asupra bacteriuriei la 153 de femei în vârstă. Participanţii au consumat 300 ml/zi fie dintr-o băutură de merişoare disponibilă în comerţ, fie dintr-o băutură placebo care avea un gust similar şi conţinea vitamina C, dar fără conţinut de merişor. După 1 lună de tratament, 15% din probele de urină ale celor care au băut suc de merişor au avut bacteriurie cu piurie, comparativ cu 28% dintre cei din grupul placebo. Majoritatea pacienţilor cu bacteriurie au fost asimptomatici. Deşi nu a fost atinsă semnificaţia statistică, a existat o tendinţă spre utilizarea mai puţină a antibioticelor pentru tratamentul infecţiilor urinare în grupul de

merişoare (1,7 faţă de 3,2 antibiotice la 100 de pacient-luni). O critică la adresa acestui studiu este că grupul de control a avut o rată mai mare de infecţii urinare înainte de studiu, ceea ce sugerează că ar fi putut exista o prejudecată de eşantionare, iar rezultatul principal, identificat ca bacteriurie asimptomatică, nu necesită în general tratament.42 Deşi a existat o tendinţă către mai puţine infecţii urinare relevante clinic, studiul nu a fost conceput pentru a demonstra acest efect. Acest studiu, ca şi altele, a avut o rată ridicată de abandon, ceea ce pune la îndoială tolerabilitatea pe termen lung a sucului de afine.43,44.

Infecţii ale tractului urinar şi activitate sexuală

Foxman et al45 au eşantionat aleatoriu 288 de subiecţi de control (studenţi), studiind infecţiile urinare pentru prima dată la femei tinere necăsătorite. Participanţii au fost recrutaţi de la un serviciu de sănătate universitar şi toţi au avut cel puţin o dată relaţii sexuale. În comparaţie cu populaţia generală de studenţi, actul sexual a crescut semnificativ riscul de ITU (43%), la fel ca şi consumul de băuturi răcoritoare carbogazoase (237%), dar s-a constatat că consumul de suc de merişor a redus riscul (52%).

Un studiu mai recent din Franţa a investigat impactul consumului unei singure doze postcoitale de merişor asupra dezvoltării infecţiilor urinare. Acest studiu dublu-orb a evaluat 120 de femei cu ITU recurentă (6 sau mai multe în ultimele 12 luni). Pacienţii au fost randomizaţi într-unul din cele trei grupuri şi au primit fie o capsulă de pudră de merişor infuzată realizată printr-o procedură brevetată (Bio-Shield, Cran-Max), cunoscută comercial în Franţa ca GynDelta), o capsulă de extract uscat de merişor care conţine 36 mg de PAC sau o capsulă care conţine un placebo. Pacienţii au fost instruiţi să-şi ia produsul de testat în decurs de 6 ore după actul sexual. Pe parcursul perioadei de studiu de 45 de zile, 10,8% dintre pacienţii din grupul GynDelta au suferit o ITU, comparativ cu 18,9% din grupul PAC de afine şi 43,2% din grupul placebo. Rezultatele pentru GynDelta au fost semnificative statistic (P = 0,005).46

Sucul de afine şi aderenţa agenţilor uropatogeni rezistenţi la antibiotice

Howell şi colab.47 au efectuat un studiu ex vivo care a verificat capacitatea merişorului de a preveni aderarea anumitor tulpini de E. coli care sunt rezistente la trimetoprim-sulfametoxazol.47 Cercetătorii au obţinut 39 de izolate uropatogenice de E. coli P-fimbriate, dintre care 24 erau rezistente, de la femei cu UTI confirmate de cultură. Incubarea bacteriilor în urine colectate de la participanţii care au consumat 240 ml de cocktail de suc de merişor a prevenit aderenţa în 31 din 39 de izolate, inclusiv 19 din 24 de izolate rezistente; activitatea antiaderenţă a început în decurs de 2 ore de la expunere şi a persistat până la 10 ore. Deoarece mecanismul de acţiune nu este bactericid, utilizarea merişorului nu creşte selecţia pentru tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. O reducere a frecvenţei infecţiilor poate scădea frecvenţa utilizării antibioticelor, salvând antibioticele de primă linie pentru alte infecţii.48

Studii care implică cateterism, vezici neurogenice şi pacienţi cu leziuni ale măduvei spinării

Ratele de bacteriurie şi infecţii urinare simptomatice la persoanele care primesc cateterism intermitent curat reprezintă o preocupare de durată. Schlager şi colab.49, comparând merişor cu placebo, au finalizat un studiu încrucişat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 3 luni, cu copii (n = 15) cu vezică neurogenă trataţi cu cateterism intermitent. Cercetătorii au raportat că 75% din 151 de culturi au indicat bacteriurie la ambele intervale de probă. În acest caz, nu a existat nicio diferenţă între copiii care au băut concentrat de afine şi cei care au primit un placebo. Reid et al50 au examinat 15 pacienţi cu leziuni ale măduvei spinării (SCI) pentru a stabili dacă sucul de merişor a modificat încărcarea biofilmului bacterian în vezică. Ei au descoperit că sucul de afine a scăzut semnificativ încărcarea biofilmului în comparaţie cu valoarea iniţială, cu o reducere a aderenţei atât a bacteriilor gram-pozitive, cât şi a bacteriilor gram-negative la celule. Aportul de apă nu a afectat aderenţa bacteriană.

Linsenmeyer şi colab.51 au finalizat un studiu încrucişat prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 21 de indivizi cu vezică neurogenă secundară SCI, care au fost repartizaţi aleatoriu să primească fie comprimate de merişor de 400 mg, fie placebo de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni. indivizi cu vezică neurogenă.

Cel mai recent studiu a evaluat efectul comprimatelor de merişor pentru prevenirea ITU la pacienţii cu SCI cu vezică neurogenă. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi 6 luni de tablete de afine (Cran-Max) sau placebo, urmate de un preparat alternativ pentru încă 6 luni. Patruzeci şi şapte de subiecţi au finalizat studiul. Cercetătorii au descoperit o reducere a probabilităţii de apariţie a ITU şi a simptomelor pentru orice lună la pacienţii cărora li s-a administrat tableta de merişor (P <0,05 pentru toţi). În perioada merişorului, 6 subiecţi au avut 7 ITU, comparativ cu 16 subiecţi şi 21 ITU în perioada placebo (P < 0,05 atât pentru numărul de subiecţi, cât şi pentru incidenţă). Frecvenţa ITU a fost redusă la 0,3 ITU pe an faţă de 1 ITU pe an la cei care au primit placebo. Subiecţii cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mare de 75 ml/min au primit cel mai mare beneficiu.52

Studii suplimentare pe termen lung care evaluează tipuri specifice de management al vezicii urinare şi UTI vor ajuta la determinarea rolului merisoarelor la persoanele care au vezică neurogenă, necesită cateterizare sau au SCI.

Studiu comparativ ulterior terapiei cu antibiotice

Utilizarea suplimentelor de afine la femeile cu ITU după tratamentul cu antibiotice poate reduce recurenţa ITU. Într-un studiu deschis în Finlanda, Kontiokari şi colab.53 au tratat 150 de femei cu ITU din cauza E. coli cu un regim antimicrobian standard; apoi participanţii au fost repartizaţi aleatoriu să primească zilnic 50 ml de concentrat de suc de afine şi afine timp de 6 luni, 100 ml de băutură Lactobacillus 5 zile pe săptămână timp de 1 an sau nicio intervenţie. La 6 luni, 16% dintre femeile din grupul de merişor, 39% din grupul Lactobacillus şi 36% din grupul de control au avut ITU. Această constatare demonstrează că un consum regulat de suc de merişor, dar nu de Lactobacillus, pare să reducă recurenţa ITU.

Studii comparative - Antibiotic versus merişor pentru prevenirea UTI

McMurdo et al54 au comparat eficacitatea extractului de merişor sau a trimetoprimului în doză mică în prevenirea infecţiilor urinare recurente la un grup de 137 de femei cu două sau mai multe infecţii urinare tratate cu antibiotice în ultimele 12 luni. Subiecţii au fost randomizaţi să primească fie 500 mg de merişor (Cran-Max) fie 100 mg de trimetoprim timp de 6 luni.

Treizeci şi nouă din 137 de participanţi (28%) au avut o ITU tratată cu antibiotice (25 în grupul cu merişoare şi 14 în grupul cu trimetoprim); diferenţă de proporţii risc relativ 1,616 (95% CI: 0,93, 2,79) P = 0,084. Timpul până la prima recurenţă a ITU nu a fost semnificativ diferit între grupuri (P = 0,100). Timpul median până la reapariţia ITU a fost de 84,5 zile pentru grupul de merişor şi 91 de zile pentru grupul de trimetoprim (U = 166, P = 0,479).

Cercetătorii au ajuns la concluzia că trimetoprimul a avut un avantaj foarte limitat faţă de extractul de merişor în prevenirea infecţiilor urinare recurente la femeile în vârstă şi că a avut mai multe efecte adverse.54

Beerepoot şi colab.54a au efectuat un studiu dublu-orb pe 221 de femei în premenopauză cu infecţii urinare recurente, care au fost randomizate la utilizarea profilaxiei timp de 12 luni de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 480 mg o dată pe zi, sau capsule de merişor (Cran-Max), de 500 mg de două ori pe zi. Punctele finale primare au fost numărul mediu de ITU simptomatice pe parcursul a 12 luni, proporţia de pacienţi cu cel puţin 1 ITU simptomatică, timpul median până la prima ITU şi dezvoltarea rezistenţei la antibiotice la E. coli indigene.

După 12 luni, numărul mediu de pacienţi cu cel puţin o ITU simptomatică a fost mai mare la merişor decât în grupul TMP-SMX (4,0 vs 1,8; P = 0,02), iar proporţia pacienţilor cu cel puţin o ITU simptomatică a fost mai mare la merişor decât în grupul TMP-SMX (78,2% vs 71,1%). Timpul median până la prima ITU simptomatică a fost de 4 luni pentru merişor şi 8 luni pentru grupul TMP-SMX. Deşi antibioticul a fost puţin mai eficient în prevenirea ITU, subiecţii care au primit antibiotice au dezvoltat rezistenţă semnificativă la mai multe antibiotice utilizate în principal pentru prevenirea şi tratarea ITU.

După 1 lună, în grupul TMP-SMX, 86,3% din izolatele fecale şi 90,5% din bacteriurie asimptomatică E. coli au fost rezistente la TMP-SMX. Au existat, de asemenea, rate semnificative crescute de rezistenţă la trimetoprim în monoterapie, amoxicilină şi ciprofloxacină la aceste izolate de E. coli după 1 lună în grupul TMP-SMX. Rezistenţa la antibiotice nu a crescut în grupul de merişoare. Produsul de merişor şi TMP-SMX au fost la fel de bine tolerate.

Eficacitatea ca profilactic împotriva infecţiei urinare

Stothers55 a executat un studiu randomizat controlat cu placebo care a evaluat, dintr-o perspectivă socială, eficacitatea comparativă şi rentabilitatea comprimatelor concentrate de merişor, suc de merişor şi placebo pentru profilaxia ITU la femeile adulte. Femeile active

sexual (n = 150) cu vârsta cuprinsă între 21 şi 72 de ani au fost repartizate aleatoriu timp de 1 an într-unul dintre următoarele trei grupuri:

Suc placebo + tablete placebo

Suc placebo + tablete de afine

Suc de afine + comprimate placebo

Tabletele au fost un extract brevetat de merişor (30:1), administrat de două ori pe zi. Sucul a fost un suc pur neîndulcit de afine (nu cocktail de afine) dat în doze de 250 ml de trei ori pe zi. Măsurile de rezultat au demonstrat scăderi mai mari de 50% atât a infecţiilor urinare simptomatice pe an, cât şi a consumului anual de antibiotice. Atât sucul de merişor, cât şi tabletele de merişor, într-o manieră semnificativă statistic, au scăzut numărul de pacienţi care se confruntă cu cel puţin o ITU simptomatică pe an (20% şi, respectiv, 18%), comparativ cu placebo (32%). Consumul anual total de antibiotice a fost mai mic în ambele grupuri de tratament decât în grupul placebo. Raportul cost-eficacitate a arătat că tabletele de merişor au fost de două ori mai rentabile decât sucul pentru prevenirea infecţiilor urinare.

O revizuire Cochrane a studiilor clinice pe merişor pentru prevenirea infecţiilor urinare a fost efectuată în 2008. Zece studii (n = 1049) au îndeplinit criteriile de includere (cinci încrucişate, cinci grupuri paralele). Sucul de merişor/merişor-merişor versus placebo, suc sau apă a fost evaluat în şapte studii, iar tabletele de afine versus placebo în patru studii (un studiu a evaluat atât sucul, cât şi tabletele). Produsele cu afine au redus semnificativ incidenţa infecţiilor urinare la 12 luni (RR 0,65, IC 95% 0,46 până la 0,90) în comparaţie cu placebo. Produsele cu afine au fost mai eficiente în reducerea incidenţei infecţiilor urinare la femeile cu infecţii urinare recurente, decât bărbaţii şi femeile în vârstă sau persoanele care necesită cateterism. Efectele secundare şi abandonurile sau retragerile au fost comune în toate studiile, iar în câteva dintre studii au fost ridicate. Autorii au concluzionat, "există unele dovezi că sucul de merişor poate scădea numărul de infecţii urinare simptomatice pe o perioadă de 12 luni, în special pentru femeile cu infecţii urinare recurente. Eficacitatea sa pentru alte grupuri este mai puţin sigură. Numărul mare de abandon/sevraj indică faptul că sucul de merişor poate să nu fie acceptabil pe perioade lungi de timp. Nu este clară doza, metoda de administrare, tableta sau capsule) este nevoie de studii ulterioare concepute corespunzător, cu rezultate relevante."56

După revizuirea Cochrane, studii suplimentare au evaluat impactul suplimentelor de merişor, inclusiv două studii care au comparat merişor (Cran-Max) cu antibiotice (McMurdo şi Beerepoot, aşa cum s-a discutat anterior) pentru reducerea recurenţei ITU. Vor fi discutate alte trei studii.

Sengupta et al57 au evaluat efectele unui produs standardizat de merişor (PACran) asupra reducerii recurenţei ITU simptomatice la subiecţii cu cultură pozitivă. Acest studiu clinic randomizat de 90 de zile a implicat 60 de subiecţi de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 18 şi 40 de ani, care au fost repartizaţi aleatoriu în trei grupuri, inclusiv un grup de control

netratat (n = 16), o doză mică (500 mg pe zi, n = 21) şi o doză mare (1000 mg pe zi, n = 23). Siguranţa produsului de merişor a fost evaluată prin evaluarea parametrilor biochimici şi hematologici în zilele 10, 30, 60 şi 90, comparând valorile cu cele de la linia de bază. Apariţia ITU la momentul iniţial şi în timpul perioadei de urmărire a fost caracterizată prin prezenţa simptomelor şi a E. coli în cultura probelor de urină. La sfârşitul studiului, modificarea prezenţei E. coli în grupul de control netratat nu a fost semnificativă, în timp ce a existat o reducere semnificativă (P <0,05) la subiecţii pozitivi pentru E. coli atât în grupurile de tratament cu doze mari, cât şi cu doze mici, comparativ cu evaluarea iniţială. Cu toate acestea, nu au existat diferenţe semnificative în bacteriurie între urină în grupurile de merişoare şi grupul de control netratat în orice moment după începerea studiului. De asemenea, ameliorarea simptomatică a fost raportată în grupurile de tratament cu doze mici şi mari, în timp ce niciuna nu a fost raportată de subiecţii din grupul de control netratat.57

Profilaxia infecţiilor tractului urinar la bărbaţii cu boală de prostată

Simptomele tractului urinar inferior (LUTS) sunt o afecţiune frecventă la bărbaţii în vârstă, în special printre cei cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) şi prostatita cronică (PC). Se presupune că merişorul poate oferi beneficii pentru bărbaţii cu boală de prostată peste şi dincolo de capacitatea sa de a inhiba aderenţa bacteriană uroepitelială şi de a reduce apariţia ITU. Printre efectele recent raportate ale merişorului se numără acţiunea sa antiinflamatoare prin reducerea expresiei ciclo-oxigenazei-2, suprimarea degradării IkBa în celulele canceroase de colon umane57a şi inhibarea creşterii şi proliferării mai multor tipuri de celule tumorale, inclusiv prostata.576

A fost efectuat un studiu pentru a evalua efectul unui consum zilnic de 1500 mg de pudră de fructe de merişor (PACran) timp de 6 luni asupra funcţiei tractului urinar la bărbaţii cu LUTS, pe baza Scorului Internaţional de Simptome de Prostată (IPSS), antigen specific prostatic (PSA), BPH şi PC nebacterian confirmat histopatologic. Spre deosebire de grupul de control, pacienţii din grupul de merişoare au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a scorului internaţional al simptomelor de prostată, scorul calităţii vieţii, parametrii de urinare, inclusiv parametrii de micţionare (rata debitului de urină, debit mediu, volumul total şi volumul de urină rezidual post-miţionare) şi nivelul PSA total mai scăzut în ziua 180 a studiului. Nu a existat nicio îmbunătăţire semnificativă statistic în grupul de control. Rezultatele acestui studiu preliminar sunt prima dovadă fermă că merişorul poate ameliora LUTS, independent de hiperplazia benignă de prostată sau de nivelul proteinei C reactive.57c

Reducerea bacteriuriei asimptomatice în enterocistoplastia ileală

Bacteriuria este o complicaţie obişnuită a enterocistoplastiei după cistectomie. Botto et al57d au evaluat eficacitatea tratamentului cu un supliment de merişor în prevenirea bacteriuriei repetate la pacienţii cu enterocistoplastie ileală. Acest studiu deschis a inclus 15 pacienţi cu antecedente de infecţii urinare repetate şi/sau bacteriurie în timpul fazei de pretratament. În timpul fazei de tratament, pacienţii au primit un preparat de merişor cu 36

mg PAC (Urell), o capsulă pe zi. Obiectivul principal a fost absenţa bacteriilor în urocultura. Obiectivele secundare au fost prezenţa sau absenţa simptomelor (durere, febră), starea de continenţă şi mărirea tractului excretor superior. A existat o scădere semnificativă a numărului de uroculturi pozitive în timpul tratamentului cu compusul de merişor. Aceste rezultate trebuie validate prin alte studii randomizate dublu-orb.

Reducerea mirosului urinar

Mirosul urinar, frecvent la persoanele în vârstă, poate fi redus după administrarea de merişor.4,58,59 Mirosul de amoniac poate fi redus de merişor deoarece populaţiile bacteriene sunt mai mici şi produc mai puţin amoniac ca produs secundar al metabolismului.

Alte aplicaţii clinice

Deşi o mare parte din atenţia asupra beneficiilor merişorului s-a concentrat asupra infecţiilor urinare, merişorul poate oferi alte beneficii pentru sănătate, dintre care unele sunt descrise mai jos.

Antioxidant

Oxidarea sau producerea de radicali liberi este implicată în progresia multor procese corporale care pot duce la boli şi afecţiuni, mai ales pe măsură ce îmbătrânim. Merişorul conţine antioxidanţi care pot elimina radicalii liberi. Dintre fructe de pădure, mure, afine, merişoare şi zmeură au cele mai ridicate niveluri de antioxidanţi.60-62 Pedersen şi colab.63 au studiat efectele consumului de afine şi merişor asupra capacităţii antioxidante plasmatice a voluntarilor sănătoase.63 Ingestia zilnică a 500 ml de suc de merişor a crescut conţinutul fenolic de antioxidant în plasmă. Consumul unei cantităţi similare de afine nu a avut acest efect.

Cancer

Abordările antiangiogenice pentru prevenirea şi tratarea cancerului reprezintă un domeniu prioritar în biologia tumorală investigativă. Factorul de creştere a endoteliului vascular joacă un rol crucial în vascularizarea tumorilor. Cercetările in vitro asupra celulelor endoteliale microvasculare dermale umane au arătat că fructele de pădure comestibile afectează angiogeneza.64 Mai multe studii in vitro asupra merişorului au raportat rezultate promiţătoare similare.

Cercetătorii de la Universitatea din Western Ontario au descoperit că şoarecii care au primit suc de afine şi produse din afine aveau un număr semnificativ mai mic de cancer de sân decât grupul de control, iar dezvoltarea tumorilor a fost întârziată în grupul hrănit cu afine. Proliferarea tumorilor la plămâni şi ganglionii limfatici a fost semnificativ redusă la grupul hrănit cu afine. Un efect mai mare a fost demonstrat de solidele de merişor decât de suc. Cercetările în curs de desfăşurare examinează dacă activitatea solidelor din boabe se

datorează în mare parte unei singure componente sau mai multor care pot acţiona în sinergie.65

O fracţie PAC, un extract de flavonoide concentrate şi esteri triterpenoizi de merişor au fost evaluate într-un model de cultură celulară in vitro şi au prezentat o activitate anticancerigenă potenţială, demonstrând capacitatea de a inhiba creşterea celulelor tumorale. asupra celulelor tumorale umane.69

O combinaţie de şase extracte de fructe de pădure (afine sălbatice, afin, merişor, soc, seminţe de zmeură, căpşuni) a fost studiată pentru eficacitatea antioxidantă, potenţialul citotoxic, absorbţia celulară şi proprietăţile anti-angiogene. S-a raportat că combinaţia de fructe de pădure bogate în antociani prezintă potenţial antiangiogenic, antioxidant şi anticancerigen.70

Boala Vasculară

Cercetările indică faptul că consumul de flavonoide în alimente şi băuturi poate reduce riscul de ateroscleroză.71 Experimentele in vitro şi in vivo cu flavonoide de merişor demonstrează că acestea inhibă oxidarea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C), agregarea şi aderenţa trombocitelor, precum şi metabolizarea enzimelor/lipoproteinei implicate în răspunsul lipoproteic. la LDL-C oxidat şi captarea acestuia de către macrofagele endoteliale). De asemenea, poate induce vasorelaxare dependentă de endoteliu şi creşte transportul invers al colesterolului, scăzând astfel valorile colesterolului total şi LDL-C. Wilson şi colab.72 au arătat in vitro că extractele de merişor reduc oxidarea LDL-C.72 O revizuire realizată de Reed73 a examinat efectele flavonoidelor asupra aterosclerozei, cu accent pe efectele potenţiale pozitive ale flavonolilor şi PAC din merisoare.73

Youdim et al74 au investigat efectele antioxidante şi antiinflamatorii presupuse ale antocianinelor de afine şi merişor şi ale acizilor hidroxicinamici. Polifenolii izolaţi din ambele fructe de pădure au oferit protecţie celulelor endoteliale împotriva reglării pozitive induse de stres a insultelor oxidative şi inflamatorii. Aceasta poate avea acţiuni benefice împotriva iniţierii şi dezvoltării bolilor vasculare şi poate fi un factor care contribuie la reducerea deficitelor legate de vârstă în tulburările neurologice.74

Ruel şi colab.74a au examinat efectul consumului zilnic de cocktail de suc de afine cu conţinut scăzut de calorii asupra concentraţiilor de LDL oxidat în plasmă (oxLDL), molecule de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), molecule de adeziune a celulelor vasculare-1 (VCAM-1) şi E-selectină la bărbaţi. Treizeci de bărbaţi (vârsta medie 51 de ani) au fost recrutaţi şi li s-a cerut să consume doze zilnice crescânde de cocktail cu suc de afine (125, 250 şi 500 ml/zi) în trei perioade succesive de 4 săptămâni. Concentraţiile plasmatice de OxLDL şi moleculele de adeziune au fost măsurate prin ELISA înainte şi după fiecare fază. Cercetătorii au observat o scădere semnificativă statistic a OxLDL, ICAM-1 şi VCAM-1 în plasmă.

Helicobacter pylori

Burger şi colab.75 susţin că, deoarece merişorul s-a dovedit că inhibă aderenţa bacteriană la celulele uroepiteliale, acesta poate fi, de asemenea, util ca terapie antiaderenţă în infecţiile cu H. pylori. Într-un număr de mici studii in vitro, cercetătorii au demonstrat că un constituent cu greutate moleculară mare (HMW) al merişorului inhibă aderenţa specifică sialilactozei a H. pylori la o linie celulară gastrică umană şi la mucusul uman, precum şi la eritrocite umane.

Bacteriile orale

A fost testat efectul merişorului asupra coagregării (adunării împreună) a bacteriilor orale. Weiss et al76 au descoperit un material HMW nedializabil, compus în principal din PAC izolate din sucul de merişor. Deşi structura moleculară a acestui material şi mecanismul său de acţiune nu sunt cunoscute, studiile in vitro au arătat că coagregarea perechilor de bacterii a fost inhibată, iar studiile pilot in vivo au arătat că coagregarea unui număr mare de perechi diferite a fost inversată.77

Studiile care utilizează apă de gură au demonstrat rezultate pozitive şi justifică cercetări suplimentare. Weiss78 a efectuat un mic studiu pilot pe indivizi (n = 59) folosind o apă de gură standard care conţinea acest constituent HMW.78 După 6 săptămâni de utilizare zilnică, rezultatele au arătat o reducere a unităţilor de bacterii formatoare de colonii din salivă, comparativ cu placebo. Aceste date şi cele ale altor studii similare determină teoria conform căreia inhibarea colonizării streptococilor orali şi a ataşării la suprafaţa dentară in vivo se datorează activităţii antiaderenţe a constituentului de merişor.79 Un alt studiu a emis ipoteza inhibării sintezei polizaharidelor extracelulare, care promovează aderenţa dependentă de zaharoză a bacteriilor orale.80

Probleme peristomale

Tsukada et al6 au efectuat un mic studiu asupra incidenţei problemelor peristomale la 13 pacienţi care au suferit urostomie. Pacienţii au băut 160 până la 320 g/zi de suc de afine timp de 6 luni în medie; Ca rezultat, 4 din 6 pacienţi care au avut iniţial eritem, macerаţie sau hiperplazie pseudoepitelială la locul stomei au prezentat o îmbunătăţire. Acest efect aparent protector al pielii împotriva urinei poate fi relevant pentru pacienţii care sunt imobili şi incontinenti şi care suferă ca urmare leziuni ale pielii. Sunt justificate studii suplimentare pentru a confirma această constatare.28

Gestionarea urolitiazei cu oxalat de calciu

Au fost raportate investigaţii privind influenţa potenţială a sucului de merişor asupra factorilor de risc biochimici şi fizico-chimici urinari asociaţi cu formarea de calculi renali cu oxalat de calciu. Cercetări mai vechi cu calculi renali au raportat o reducere a excreţiei urinare de calciu după ce pacienţii studiaţi au băut suc de merişor, sugerând că acesta poate fi util în tratamentul calculilor renali recurenţi.81

Variabilele urinare au fost evaluate de McHarg et al82 într-un studiu randomizat încrucişat (n = 20) la participanţi fără antecedente de pietre la rinichi. Ingestia de suc de afine a

modificat semnificativ şi unic trei factori cheie de risc urinar. Excreţia de oxalat şi fosfat a scăzut, în timp ce excreţia de citrat a crescut. În plus, a existat o reducere a suprasaturaţiei relative a oxalatului de calciu, care tinde să fie semnificativ mai mică decât cea indusă numai de apă. Fiecare dintre aceste rezultate este de dorit la pacienţii cu risc de nefrolitiază (urolitiază). Anchetatorii au concluzionat că sucul de afine are proprietăţi antilitogene şi merită luat în considerare ca protocol terapeutic conservator în gestionarea urolitiazelor cu oxalat de calciu. Utilizarea merişorului poate fi justificată la unii pacienţi cu calculi renali recurenţi, dar sunt necesare cercetări suplimentare.28

p DOZAJE

Există o varietate de produse din afine din care puteţi alege, care variază foarte mult în calitate, potenţă şi activitate. Există diferenţe între nivelul de bioactivi (PAC) şi formularea în tablete, capsule şi sucuri disponibile comercial. Multe produse de pe piaţă nu sunt standardizate, fiind fie pulberi uscate de fructe întregi, pulberi de suc, cât şi sucuri mixte cu cantităţi nedefinite de suc de afine.

Deşi consumul de suc de afine este o modalitate de a obţine beneficiile pentru sănătate ale acestei fructe de pădure, este posibil să nu fie ideal pentru toţi oamenii. Majoritatea cocktail-urilor comerciale cu suc de afine conţin doar 27% până la 33% suc de afine pur, restul volumului fiind de zahăr şi apă. Astfel de băuturi sunt adesea bogate în calorii. Pudrele de afine încapsulate pot fi o alternativă convenabilă la cocktailul cu suc de afine, în special pentru persoanele cărora nu le place gustul de afine, călătoresc sau cei preocupaţi de calorii, zahăr sau alţi îndulcitori.

Furnizorii de servicii medicale care îşi îndrumă pacienţii în alegerea produselor eficiente ar trebui să se asigure că găsesc cel mai gustos produs şi ar trebui să încurajeze aderarea pe termen lung. În cazul prevenirii ITU, această strategie poate reduce potenţialul individului de dezvoltare a tulburării, scăzând, de asemenea, nevoia de antibiotice.

Pe baza studiilor clinice, cantitatea de suc de merişor recomandată pentru prevenirea infecţiilor urinare este de 1 până la 10 oz pe zi; totuşi, doza ideală nu a fost încă determinată.41,56,83 Pentru utilizarea ca dezodorizant urinar pentru pacienţii cu incontinenţă, s-au folosit 3 până la 6 oz (90 până la 180 ml) pe zi de suc de afine.59

Tabletele şi capsulele sunt adesea luate în doze de 500 mg o dată sau de două ori pe zi, în funcţie de concentraţia de merişor. Aproximativ 1500 g de fructe proaspete produc 1 L de suc.14,83

p EFECTE ADVERSE

Luat pe cale orală, merişorul este în general bine tolerat. Până în prezent, nu au fost raportate efecte adverse semnificative. Cu toate acestea, sucul de afine în doze mari de 3 până la 4 L pe zi poate provoca tulburări gastro-intestinale şi diaree.5

Pacienţii cu diabet ar trebui să minimizeze sucul de afine îndulcit cu zahăr sau suc de fructe.83

Teoretic, consumul regulat de suc de afine poate precipita formarea calculilor urinari. Cu toate acestea, excreţia urinară de oxalat nu creşte după consumul de suc de merişor şi nici un studiu nu a raportat formarea de pietre ca o complicaţie.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Nu există interacţiuni cunoscute între merişor şi alte ierburi sau suplimente.83 Interacţiunea cu warfarina a fost subiectul investigaţiilor. Merişorul conţine antioxidanţi, inclusiv flavonoide, despre care se ştie că inhibă enzimele citocromului P450, iar warfarina este metabolizată predominant de enzimele P450 din forma 2C9.83-86 Câteva rapoarte de caz au sugerat o interacţiune între merişor şi warfarină, care afectează valorile INR. Cu toate acestea, aceste rapoarte au fost prost documentate şi este posibil să fi fost implicaţi factori de confuzie.

Recent, mai mulţi cercetători au examinat potenţiala interacţiune dintre merişor şi warfarină. Şapte studii de interacţiune separate au evaluat efectele farmacodinamice (PD) şi/sau farmacocinetice valide şi acceptate, examinând o expunere totală de 75 de pacienţi şi voluntari sănătoşi. Şase dintre aceste studii au concluzionat că o interacţiune suc de merisor-warfarină este puţin probabilă.87'92 Un studiu a susţinut o potenţială interacţiune PD pe baza evaluării unui parametru PD inadecvat şi neconvenţional bazat pe ASC şi utilizarea unei doze unice, foarte mari (25 mg) de warfarină la voluntari sănătoşi.93

O analiză a cercetărilor privind potenţiala interacţiune dintre merişor şi warfarină a concluzionat că nu există dovezi ale riscului unei interacţiuni relevante clinic între warfarină şi produsele din merişor din studiile de interacţiune evaluate de colegi atunci când sucul de merişor este consumat cu moderaţie. Nu se poate exclude posibilitatea unei interacţiuni cu consumul de cantităţi excesive de produse cu afine. Astfel, nu pare necesar să se evite nivelurile normale de consum de produse cu afine (două pahare de 8 uncii pe zi).94

REFERINȚE

Cunha BA. Strategii de control al rezistenţei la antibiotice. Semin Respir Infect. 2002;17:250-258.

Carson CF, Riley TV. Terapii non-antibiotice pentru boli infecţioase. Commun Dis Intell. 2003;27(Suppl):S143-S146.

Chambers BK, Camire ME. Suplimentarea cu merişor poate aduce beneficii adulţilor cu diabet de tip 2? Îngrijirea diabetului. 2003;26: 2695-2696.

Rogers J. Treci sucul de afine. Nurs Times. 1991;87:36-37.

Jackson B, Hicks LE. Efectul sucului de afine asupra pH-ului urinar la adulţii în vârstă. Asistent medical la domiciliu. 1997;15: 198-202.

Tsukada K, Tokunaga K, Iwama T, et al. Sucul de afine şi impactul său asupra afecţiunilor pielii peristomale la pacienţii cu urostomie. Controlul plăgilor de ostomie. 1994;40:60-62,64,66-68.

Bomser J, Madhavi DL, Singletary K,

et al. Activitate anticanceroasă in vitro a extractelor de fructe din speciile Vaccinium. Planta Med. 1996;62:212-216.

Swartz JH, Medrek TF. Proprietăţile antifungice ale sucului de afine. Appl Microbiol. 1968;16:1524-1527.

Wilson T, Porcari JP, Harbin D. Extractul de afine inhibă oxidarea lipoproteinelor cu densitate scăzută. Life Sci. 1998;62:PL381-PL386.

Chen H, Zuo Y, Deng Y. Separarea şi determinarea flavonoidelor şi a altor compuşi fenolici în sucul de afine prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă. J Chromatogr A. 2001;913:387-395.

Flavonoide. În Fitochimia ierburilor. www.herbalchem.net. Accesat 04/06/04.

Manach C, Scalbert A, Morand C, et al. Polifenoli: surse alimentare şi biodisponibilitate. Am J Clin Nutr. 2004;79: 727-747.

Coppola ED, Conrad EC, Cotter R. Determinarea prin cromatografie lichidă la presiune înaltă a acizilor organici majori din sucul de merişor. J Assoc Off Anal Chem. 1978;61:1490-1492.

Laboratorul Consumatorului. Enciclopedia produselor naturiste: monografia afinelor. www.consumerlab.com. Accesat 04/06/04.

Swartz JH, Medrek TF. Proprietăţile antifungice ale sucului de afine. Appl Microbiol. 1968;16:1524-1527.

Borukh IF, Kirbaba VI, Senchuk GV. Proprietăţile antimicrobiene ale merişorului. Vopr Pitan. 1972;31:82.

Ibragimov DI, Kazanskaia GB. Acţiunea antimicrobiană a tufişului de merişor, a şoricelului comun şi a Achillea biebersteinii. Antibiotice. 1981;26:108-109.

Kinney AB, Blount M. Efectul sucului de afine asupra pH-ului urinar. Nurs Res. 1979;28:287-290.

Kahn HD, Panariello VA, Saeli J, et al. Efectul sucului de afine asupra urinei. J Am Dieta Asoc. 1967;51:251-254.

Bodel PT, Cotran R, Kass EH. Sucul de afine şi acţiunea antibacteriană a acidului hipuric. J Lab Clin Med. 1959;54:881-888.

Nahata MC, Cummins BA, McLeod DC, et al. Efectul acidificanţilor urinari asupra concentraţiei de formaldehidă şi eficacităţii terapiei cu metanamină. Eur J Clin Pharmacol. 1982;22:281-284.

Simpson GM, Khajawall AM. Acidificatori urinari în detoxifierea cu fenciclidine. Hillside J Clin Psihiatrie. 1983;5: 161-168.

Walsh BA. Urostomie şi pH urinar. J ET Nurs. 1992;19:110-113.

Chernomordik AB, Vasilenko EG. Creşterea activităţii novobiocinei şi o extindere a spectrului său de acţiune antimicrobiană. Antibiotice. 1981;26: 456-460.

Jones AH. Următorul pas în bolile infecţioase: îmblânzirea bacteriilor. Ipoteze Med. 2003;60:171-174.

Ofek I, Goldhar J, Zafiri D, et al. Activitatea anti-escherichia adhesină a sucurilor de afine şi afine. N Engl J Med. 1991;324(22):1599.

Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, et al. Inhibarea aderenţei Escherichia coli P-fimbriate la suprafeţele celulelor uroepiteliale de către extractele de proantocianidină din merisoare. N Engl

J Med. 1998;339:1085-1086.

Sobota AE. Inhibarea aderenţei bacteriene de către sucul de afine: utilizare potenţială pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar. J Urol. 1984;131: 1013-1016.

Zafriri D, Ofek I, Adar R, et al. Activitatea inhibitoare a sucului de afine asupra aderenţei Escherichia coli fimbriate de tip 1 şi tip P la celulele eucariote. Agenţi antimicrobi Chemother. 1989;33:92-98.

Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Pierderea aderenţei fimbriale cu adăugarea de Vaccinum macrocarpon la mediul de creştere al Escherichia coli P-fimbriată. J Urol. 1998;159:559-562.

Foo LY, Lu Y, Howell AB, et al. Structura proantocianidinelor de merişor care inhibă aderenţa Escherichia coli P-fimbriată uropatogenă in vitro. Fitochimie. 2000;54:173-181.

Foo LY, Lu Y, Howell AB, et al. Trimeri de proantocianidină de tip A din merişor care inhibă aderenţa Escherichia coli uropatogenă P-fimbriată. J Nat Prod. 2000;63:1225-1228.

Reid G. Rolul merişorului şi al probioticelor în sănătatea tractului intestinal şi urogenital. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):293-300.

Sobota AE. Inhibarea aderenţei bacteriene de către sucul de afine: utilizare potenţială pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar. J Urol. 1984;131: 1013-1016.

Schmidt DR, Sobota AE. O examinare a activităţii anti-aderenţă a sucului de afine pe izolatele bacteriene urinare şi nonurinare. Microbios.

1988;55:173-181.

Habash MB, Van der Mei HC, Busscher HJ şi colab. Efectul suplimentelor derivate din apă, acid ascorbic şi merişor asupra urinei umane şi aderenţei uropatogenului la cauciucul siliconic. Can J Microbiol. 1999;45:691-694.

Sharon N, Ofek I. Combaterea bolilor infecţioase cu inhibitori ai aderenţei microbiene la ţesuturile gazdă. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):267-272.

Howell AB, Leahy M, Kurowska E, et al. Dovezi in vivo că proantocianidinele de merişor inhibă aderenţa bacteriilor E. coli p-fimbriate la celulele uroepiteliale. FASEB J. 2001;15:A284.

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Studiu randomizat cu suc de merişor-lingonberry şi băutură Lactobacillus GG pentru prevenirea infecţiilor tractului urinar la femei. British Med J. 2001;322:1571-1573.

Gormley EA. Infecţia recurentă a tractului urinar la femei: concepte emergente cu privire la etiologie şi considerente de tratament. Curr Urol Rep. 2003;4:399-403.

Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reducerea bacteriuriei şi piuriei după ingestia de suc de afine. JAMA. 1994;271:751-754.

Nicolle LE, Mayhew WJ, Bryan L. Comparaţie prospectivă randomizată a terapiei şi fără terapie pentru bacteriuria asimptomatică la femeile în vârstă instituţionalizate. Am J Med. 1987;83:27-33.

KP mare. Strategii nutriţionale pentru creşterea imunităţii şi prevenirea infecţiilor la persoanele în vârstă. Clin Infect Dis. 2001;33:1892-1900.

Flota JC. Nou suport pentru un remediu popular: sucul de afine reduce bacteriuria şi piuria la femeile în vârstă. Nutr Rev. 1994;52:168-170.

Foxman B, Geiger AM, Palin K şi colab. Prima infecţie a tractului urinar şi comportament sexual. Epidemiologie. 1995;6:162-168.

Bohbot JM. Rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb privind prevenirea cistitei recurente cu GynDelta. Jurnalul ginecologului şi obstetricianului, ianuarie, număr special. 2007.

Howell AB, Foxman B. Sucul de afine şi aderenţa agenţilor uropatogeni rezistenţi la antibiotice. JAMA. 2002;287:3082-3083.

Walsh N. Dovezi în creştere: sucul de merişor este legat de un risc mai scăzut de UTI - NIH întreprinde un studiu amplu. Ştiri de la ginecolog. 2003;38:18.

Schlager TA, Anderson S, Trudell J, et al. Efectul sucului de afine asupra bacteriuriei la copiii cu vezică neurogenă care primesc cateterism intermitent. J Pediatr. 1999;153:698-702.

Reid G, Hsiehl J, Potter P, şi colab. Consumul de suc de afine poate reduce biofilmele pe celulele uroepiteliale: studiu pilot la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării. Măduva spinării. 2001;39:26-30.

Linsenmeyer TA, Harrison B, Oakley A, et al. Evaluarea suplimentului de merişor pentru reducerea infecţiilor tractului urinar la persoanele cu vezică neurogenă secundară leziunii măduvei spinării: un studiu prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. J Măduva spinării Med. 2004;27:29-34.

Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR şi colab. Evaluarea comprimatelor de merişor pentru prevenirea infecţiilor tractului urinar la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării cu vezică neurogenă. Măduva spinării. 2008;46(9):622-626.

Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Studiu randomizat cu suc de merişor-lingonberry şi băutură Lactobacillus GG pentru prevenirea infecţiilor tractului urinar la femei. BMJ. 2001;322:1571.

McMurdo M, Argo I, Phillips G şi colab. Merişor sau trimetoprim pentru prevenirea infecţiilor recurente ale tractului urinar? Un studiu randomizat controlat la femei în vârstă. Jurnalul de chimioterapie antimicrobiană. 2009;63(2):389-395.

54a. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Merişoare vs antibiotice pentru a preveni infecţiile tractului urinar. Arch Intern Med. 2011;171(14):1270-1278.

Stothers L. Un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea şi rentabilitatea produselor naturiste cu merişor ca profilaxie împotriva infecţiei tractului urinar la femei. Can J Urol. 2002;9:1558-1562.

Jepson RG, Craig JC. Merişoare pentru prevenirea infecţiilor tractului urinar. Baza de date Cochrane Syst Rev.

2008(1): CD001321.

Sengupta K, Alluri KV, Golakoti, et al. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, dependent de doză, pentru a evalua eficacitatea unei pulberi de merişor întreg standardizat cu proantocianidină (Vaccinium macrocarpon) asupra infecţiilor tractului urinar. Compuşi bioactivi actuali. 2011;7:39-46.

57a. Narayansingh R, Hurta RAR. Extractul de afine şi quercetina modulează expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2) şi IkBa în celulele canceroase de colon umane. J Sci Food Agric. 2008;89:542-547.

57b. Neto CC, Amoroso JW, Liberty AM. Activităţile anticanceroase ale fitochimicelor merişorului: o actualizare. Mol Nutr Food Res. 2008;52:S18-S27.

57c. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, et al. Eficacitatea merisoarelor uscate (Vaccinium macrocarpon) la bărbaţii cu simptome ale tractului urinar inferior. Brit J Nutr. 2010;104:1181-1189.

57d. Botto H, Neuzillet Y. Eficacitatea unui preparat de merişor (Vaccinium macrocarpon) în reducerea bacteriuriei asimptomatice la pacienţii cu o enterocistoplastie ileală. Scand J Urol Nephrol. 2010;44(3):165-168.

Kraemer RJ. Sucul de afine şi reducerea mirosului amoniacal al urinei. Sud-Vest Med. 1964;45:211-212.

DuGan CR, Cardaciotto PS. Reducerea mirosurilor urinare amoniacale prin hrănirea susţinută cu suc de afine. J Psihiatrie Nurs. 1966;8:467-470.

Wang SY, Jiao H. Capacitatea de eliminare a culturilor de fructe de pădure asupra radicalilor superoxid, peroxid de hidrogen, radicali hidroxil şi oxigen singlet. J Agric Food Chim. 2000;48:5677-5684.

Kahkonen MP, Hopia AI, Heinonen M. Berry phenolics şi activitatea lor antioxidantă. J Agric Food Chim. 2001;49:4076-4082.

Zheng W, Wang SY. Capacitatea de absorbţie a radicalilor de oxigen a substanţelor fenolice din afine, merisoare, aronia şi lingonberries. J Agric Food Chim. 2003;51:502-509.

Pedersen CB, Kyle J, Jenkinson AM,

et al. Efectele consumului de suc de afine şi afine asupra capacităţii antioxidante plasmatice a voluntarilor sănătoase. Eur J Clin Nutr. 2000;54:405-408.

Roy S, Khanna S, Alessio HM şi colab. Proprietatea anti-angiogenă a fructelor de pădure comestibile. Radic liber Res. 2002;36: 1023-1031.

Guthrie N. Efectul sucului de afine şi al produselor asupra creşterii celulelor cancerului de sân uman (rezumat 531.13). FASEB J. 2000:14.

Ferguson PJ, Kurowska E, Freeman DJ şi colab. O fracţiune de flavonoid din extractul de merişor inhibă proliferarea liniilor celulare tumorale umane. J Nutr. 2004;134: 1529-1535.

Bomser J, Madhavi DL, Singletary K,

et al. Activitate anticanceroasă in vitro a extractelor de fructe din speciile Vaccinium. Planta Med. 1996;62:212-216.

Murphy BT, MacKinnon SL, Yan X şi colab. Identificarea hidroxicinamaţilor triterpenici cu activitate antitumorală in vitro din fructe întregi de merişor (Vaccinium macrocarpon). J Agric Food Chim. 2003;51:3541-3545.

Seeram NP, Adams LS, Hardy ML şi colab. Extract total de merişor faţă de constituenţii săi fitochimici: efecte antiproliferative şi sinergice împotriva celulelor tumorale umane

linii. J Agric Food Chim. 2004;52: 2512-2517.

Bagchi D, Sen CK, Bagchi M, et al. Proprietăţi anti-angiogenice, antioxidante şi anti-cancerigene ale unei formule noi de extract de fructe de pădure bogate în antociani. Biochimie (Mosc). 2004;69:75-80.

Yan X, Murphy BT, Hammond GB şi colab. Activităţi antioxidante şi screening antitumoral al extractelor din fructe de merişor (Vaccinium macrocarpon). J Agric Food Chim. 2002;50:5844-5849.

Wilson T, Porcari JP, Harbin D. Extractul de afine inhibă oxidarea lipoproteinelor cu densitate scăzută. Life Sci. 1998;62:PL381-PL386.

Reed J. Flavonoide de afine, ateroscleroză şi sănătate cardiovasculară. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):301-316.

Youdim KA, McDonald J, Kalt W, et al. Rolul potenţial al flavonoidelor dietetice în reducerea vulnerabilităţii endoteliului microvascular la insultele oxidative şi inflamatorii. J Nutr Biochem. 2002;13:282-288.

74a. Ruel G, Pomerleau S, Couture P, et al. Suplimentarea cu suc de afine cu conţinut scăzut de calorii reduce concentraţiile de LDL oxidate în plasmă şi de molecule de adeziune celulară la bărbaţi. Br J Nutr. 2008;99:352-359.

Burger O, Weiss E, Sharon N, et al. Inhibarea aderenţei Helicobacter pylori la mucusul gastric uman de către un constituent cu greutate moleculară mare al sucului de afine. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):279-284.

Weiss EI, Lev-Dor R, Kashamn Y, et al. Inhibarea coagregării între specii a bacteriilor din plăci cu un constituent al sucului de merişor [errata J Am Dent Assoc 1999;130:36 şi 1999;130:332]. J Am Dent Asoc. 1998;129:1719-1723.

Weiss EL, Lev-Dor R, Sharon N, et al. Efectul inhibitor al unui constituent cu greutate moleculară mare a merişorului asupra aderenţei bacteriilor orale. Crit Rev Food Sci Nutr. 2002;42(suppl):285-292.

Weiss EI, Kozlovsky A, Steinberg D, et al. Un constituent de merişor cu masă moleculară mare reduce nivelul de streptococi mutanţi din salivă şi inhibă aderenţa in vitro la hidroxiapatită. FEMS Microbiol Lett. 2004;232:89-92.

Yamanaka A, Kimizuka R, Kato T, et al. Efectele inhibitoare ale sucului de afine asupra ataşării streptococilor orali şi formării biofilmului. Microbiol Immunol oral. 2004;19:150-154.

Steinberg D, Feldman M, Ofek I, et al. Efectul unei componente cu greutate moleculară mare a merişorului asupra constituenţilor biofilmului dentar. J Chimie antimicrobiană. 2004;54:86-89.

Light I, Gursel E, Zinnser HH. Calciu ionizat urinar în urolitiază: efectul sucului de afine. Urologie. 1973;1:67-70.

McHarg T, Rodgers A, Charlton K. Influenţa sucului de afine asupra factorilor de risc urinar pentru formarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. BJU Int. 2003;92:765-768.

National Institutes of Health. Monografie MedlinePlus: Merisor. http://www. nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/ natural/958.html. Accesat 27.11.11.

Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoide: compuşi biologic activi puternici şi versatili care interacţionează cu citocromii P450. Chem Biol Interact. 2002;139:1-21.

Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL,

et al. Hidroxilarea warfarinei de către citocromul P-450 exprimat de cADN uman: un rol pentru P-4502C9 în etiologia interacţiunilor (S)-warfarină-medicament. Chem Res Toxicol. 1992;5:54-59.

Grant P. Warfarină şi suc de afine: o interacţiune? J valvă cardiacă Dis. 2004;13:25-26.

Li Z, Seeram NP, Carpenter CL, et al. Merişorul nu afectează timpul de protrombină la subiecţii de sex masculin trataţi cu warfarină. J Amer Dieta Conf. univ. 2006;106(12): 2057-2061.

Lilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Efectele ingerării zilnice a sucului de afine asupra farmacocineticii sondelor de warfarină, tizanidină şi midazolam ale CYP2C9, CYP1A2 şi CYP3A4. Clin Pharmacol & Ther. 2007;81(6):833-839.

Mellen CK, Ford M, Rindone JP. Efectul sucului de afine cu doze mari asupra farmacodinamicii warfarinei la pacienţi. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(1):139-142.

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Perloff ES şi colab. Interacţiunea flurbiprofenului cu suc de merişor, suc de struguri, ceai şi fluconazol: studii in vitro şi clinice.

Clin Pharmacol Ther. 2006;79:125-133.

Ansell J, McDonough M, Zhao Y, et al. Absenţa unei interacţiuni între warfarină şi sucul de afine: un studiu randomizat dublu-orb. J Clin Pharmacol. 2009;49:824-830.

Ushijima K, Tsuruoka S, Tsuda H, et al. Sucul de afine a suprimat metabolismul diclofenacului de către microzomii ficatului uman, dar nu la subiecţii umani sănătoşi. Br J Clin Pharmacol. 2009 august;68(2):194-200.

94. Ansell J. Sucul de afine este sigur de consumat împreună cu warfarină. Forumul de anticoagulare. Primăvara 2011: ediţie specială.

Vaccinium myrtillus (Afine)

Michael T. Murray, ND

Vaccinium myrtillus (familia: Ericaceae)

Denumiri uzuale: afine, afine, afin european, afine, afin

P DESCRIERE GENERALĂ

Genul Vaccinium din familia Ericaceae cuprinde aproape 200 de specii, dintre care majoritatea se găsesc în emisfera nordică. Acest capitol se concentrează pe Vaccinium myrtillus şi utilizarea medicinală a extractelor din fructele sale.

V myrtillus, sau afinul, este o plantă perenă cu arbusti care creşte în zonele nisipoase din nordul Statelor Unite şi în pădurile şi pajiştile forestiere din Europa. Tulpina unghiulară, verde, ramificată creşte de la un portaltoi târâtor la o înălţime de 1 to

5 ft. Frunzele de 0,5 până la 1 in lungime sunt ovale, uşor dintate şi de culoare verde strălucitor, în timp ce florile sunt roşiatice sau roz verzui şi în formă de clopot. Sezonul de înflorire al afinului este din aprilie până în iunie. Fructul este o boabe albastru-negru.1

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Constituenţii activi din punct de vedere farmacologic ai afinului sunt componentele sale flavonoide, în special antocianozidele sale. O antocianozidă este compusă dintr-o agliconă (de exemplu, antocianidină) legată de una dintre cele trei glicozide (arabinozidă, glucozidă sau galactozidă). Mai mult de 15 antocianozide diferite provin din cele cinci agliconi găsite în V myrtillus (Figura 132-1).2 Alţi membri ai genului Vaccinium, precum şi Ribes nigrum (coacăz negru) şi Vitis vinifera (struguri) conţin antocianozide similare.3 Extractele din aceste fructe sunt, de asemenea, utilizate în scopuri medicinale în Europa.

Concentraţia de antocianozide în fructele proaspete este de aproximativ 0,1% până la 0,25%, în timp ce se produc extracte concentrate de V. myrtillus care dau un conţinut de

antocianidine de 25%.2 Un extract cu un conţinut de antocianidine de 25% conţine de fapt aproximativ 37% antocianozide datorită conjugarii unei antocianidine. (În scopuri analitice, conţinutul de antocianozide ar trebui întotdeauna exprimat în termeni de antocianidine.) Numai cantităţi foarte mici de antocianidine libere există în natură şi în extractele de V. myrtillus.

Afinele sunt, de asemenea, surse bune de resveratrol4 şi quercetină biodisponibile5, deşi nivelurile acestor compuşi sunt mai mici decât cele găsite în alte alimente (de exemplu, nivelul de resveratol din afin este mai mic de 10% din cel raportat pentru struguri). Cu toate acestea, consumul de afine poate duce la creşteri semnificative ale acestor compuşi în ser, deoarece sunt mai biodisponibili. Într-un studiu, 40 de bărbaţi sănătoşi au consumat 100 g/zi de fructe de pădure (coacăze negre, lingonberries şi afine) timp de 8 săptămâni.5 Douăzeci de subiecţi care îşi consumau dietele obişnuite au servit drept martori. Nivelurile sanguine de quercetină au fost obţinute la momentul iniţial şi la 2, 4 şi 8 săptămâni. În timpul perioadei de consum de fructe de pădure, concentraţiile medii serice de quercetină au variat între 21,4 şi 25,3 mg/L în grupul cu fructe de pădure, ceea ce s-a tradus cu 32% până la 51% mai mult decât în grupul de control - indicând faptul că fructele de pădure utilizate în acest studiu au fost o sursă bună de quercetină biodisponibilă.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Afinele au fost, desigur, folosite ca hrană şi pentru valoarea lor nutritivă ridicată. Din punct de vedere medicinal, acestea au fost utilizate în tratamentul scorbutului şi a afecţiunilor urinare (inclusiv infecţii şi pietre).1 Boabele uscate au fost folosite în primul rând pentru astringentul lor.

FIGURA 132-1 Anthocyanosides de Vaccinum myrtillis. (Baj A, Bombardelli E, Gabetta B, Martinelli EM. Evaluarea calitativă şi cantitativă a antocianilor de Vaccinium myrtillus prin cromatografie gazoasă de înaltă rezoluţie şi cromatografie lichidă de înaltă performanţă. J Chromatogr 1983;279:365-372.)

calităţi în tratamentul diareei şi dizenteriei. Decocturile din frunze au fost folosite în tratamentul diabetului. efectul de reducere a fragilităţii capilare şi a permeabilităţii este de aproximativ dublu faţă de cel al rutinei, atât ca intensitate, cât şi ca durata acţiunii.18

Extractele de myrtillus au fost utilizate pe scară largă în Europa în tratamentul diferitelor afecţiuni arteriale, venoase şi capilare. Studiile clinice au demonstrat un efect pozitiv în tratamentul următoarelor afecţiuni19-24:

Fragilitate capilară

Purpure de sânge

Diverse tulburări ale circulaţiei encefalice (asemănătoare cu Ginkgo biloba)

Insuficienţă venoasă

Vene varicoase

Hematurie microscopică cauzată de fragilitatea capilară difuză şi renală

Eficacitatea lui myrtillus în tratamentul unei varietăţi de afecţiuni venoase se referă la capacitatea antocianozidelor de a proteja venele alterate (venele postflebotice, precum şi venele varicoase) prin două mecanisme17: (1) creşterea efectului de barieră endotelială prin stabilizarea fosfolipidelor membranare şi creşterea bio-acidelor mucoacipozidelor (2) a substanţei fundamentale conjunctive, restabilind astfel teaca pericapilară mucopolizaharidă alterată. Acest din urmă efect duce la o creştere marcată a capilarelor şi fibrilelor de colagen nou formate.

Un efect interesant al normalizării structurilor de colagen şi a capilarelor este demonstraţia că antocianozidele din V. myrtillus reduc permeabilitatea barierei hemato-encefalice. Se presupune că antocianozidele inhibă degradarea atât enzimatică, cât şi neenzimatică a colagenului membranei bazale a capilarelor cerebrale, ajutând astfel la menţinerea sau restabilirea protecţiei creierului faţă de medicamente, poluanţi, produşi de degradare naturali şi alte toxine cerebrale.9-12,25.

Un alt studiu demonstrează în continuare eficacitatea remarcabilă a afinului în protejarea şi întărirea capilarelor şi a microcirculaţiei. În acest studiu, au fost investigate efectele antocianidinelor asupra microcirculaţiei obrazului de hamster după ischemie şi reperfuzie. Grupul tratat a avut o aderenţă redusă a leucocitelor la venule după reperfuzie, ceea ce a dus la prevenirea permeabilităţii capilare semnificativ crescute observată în grupul placebo.26

Efect antiagregare asupra trombocitelor

S-a demonstrat că antocianozidele, ca multe alte flavonoide, au efecte antiagregare semnificative asupra trombocitelor.27-29. Acţiunea lor in vivo pare să fie efecte antiagregare directe asupra trombocitelor şi un efect indirect prin acţiune asemănătoare prostaciclinei.27-29 Prostaciclina este un stimulator puternic al producţiei de adenil ciclază, adenil-ciclazei, monociclazei catalyzei aciclozei. din adenozin trifosfat. Adenozin monofosfat ciclic previne agregarea trombocitelor şi aderarea la suprafaţa endotelială.

Activitate de relaxare a muşchilor netezi

Extractele de antocianozide au demonstrat efecte semnificative de relaxare a muşchilor netezi vasculari într-o varietate de modele experimentale.30-32 Aplicaţia clinică a acestei cercetări poate fi în tratamentul dismenoreei, pentru care un studiu preliminar a demonstrat efecte pozitive.33

Efecte asupra celulelor canceroase

Un studiu in vitro a demonstrat că dintre extractele cu etanol din 10 fructe de pădure comestibile, extractul de afine a fost cel mai eficient în inhibarea creşterii celulelor leucemice umane şi a celulelor carcinomului de colon. De asemenea, s-a demonstrat că antocianidinele din afin inhibă angiogeneza. 35 Extractul de afine a fost cel mai puternic dintre extractele testate, deoarece conţinea cele mai mari cantităţi de compuşi fenolici, inclusiv antociani, şi a arătat cea mai mare activitate de captare a radicalilor liberi. Delfinidina pure şi malvidina, ca şi glicozidele izolate din extractul de afine, au indus apoptoza în celulele leucemice. Cu toate acestea, doar delfinidina pură şi glicozida izolată din extractul de afine, dar nu şi malvidina şi glicozida, au inhibat creşterea celulelor canceroase de colon umane. Douăzeci şi cinci de pacienţi cu cancer colorectal programaţi să fie supuşi rezecţiei tumorii primare sau a metastazelor hepatice au primit 1,4, 2,8 sau 5,6 g (conţinând 0,5 până la 2,0 g de antociani) zilnic timp de 7 zile înainte de operaţie. În ţesutul tumoral de la toţi pacienţii, proliferarea a fost scăzută cu 7% comparativ cu valorile preintervenție.36

P APLICAȚII CLINICE

Aplicaţia clinică principală a extractelor de afin a fost în prevenirea şi tratamentul unui grup divers de tulburări ale ochiului şi vederii. Cu toate acestea, aceleaşi mecanisme de acţiune care beneficiază ochiul sunt de valoare pentru alte probleme de sănătate, în special pentru cele care implică disfuncţia capilară sau inflamaţia.

Aplicaţii oftalmologice

Vedere de noapte

Poate că cele mai semnificative aplicaţii clinice pentru extractele de V. myrtillus sunt în domeniul oftalmologiei. Interesul pentru antocianozidele de V. myrtillus a fost trezit pentru prima dată când s-a observat că administrarea de extracte de afine la subiecţii sănătoşi a avut ca rezultat o acuitate vizuală îmbunătăţită pe timp de noapte, o adaptare mai rapidă la întuneric şi o restabilire mai rapidă a acuităţii vizuale după expunerea la strălucire. (Hemeralopia se referă la „orbirea zilei" sau o incapacitate de a vedea la fel de distinct în lumină puternică ca şi în lumină slabă.)

Se pare că, pe lângă efectul lor asupra capilarelor, antocianozidele V myrtillus au o afinitate pentru epiteliul pigmentat al retinei, care alcătuieşte partea optică sau funcţională a retinei.43 Această caracteristică este în concordanţă cu mai multe dintre efectele clinice observate.

Extractele de antocianozide de V. myrtillus par a fi de mare valoare atât în vederea slabă pe timp de noapte, cât şi în vederea slabă în timpul zilei. Într-un studiu dublu-orb la pacienţi cu oboseală oculară şi simptome clinice de miopie scăzută până la moderată, 30 de subiecţi au primit fie o doză mare de oligomer antocianozidic purificat (un comprimat de 100 mg cuprinzând 85% oligomer antocianozidic) sau un comprimat placebo de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Înainte de tratament, grupurile placebo şi antocianozide au fost similare în ceea ce priveşte vârsta şi sensibilitatea la contrast. Înainte şi după tratament, subiecţii au

completat un chestionar pentru a-şi determina simptomele clinice şi au fost, de asemenea, evaluaţi pentru funcţia vizuală nocturnă folosind testarea sensibilităţii la contrast. Analiza datelor din chestionar a arătat că, după tratament, 22 (73,3%) subiecţi cu antocianozide au prezentat simptome îmbunătăţite, în timp ce doar 1 subiect placebo a prezentat o îmbunătăţire. Nivelurile de sensibilitate la contrast s-au îmbunătăţit semnificativ în grupul cu antocianozide şi au rămas stabile în grupul placebo. Modificarea medie a sensibilităţii la contrast în grupul cu antocianozide a fost de 2,41, comparativ cu -0,66 decibeli (dB) pentru grupul placebo. La toate nivelurile de ciclu pe grad, au existat îmbunătăţiri mai mari ale sensibilităţii la contrast în grupul cu antocianozide decât în grupul placebo. Această evaluare clinică foarte detaliată a demonstrat că administrarea de oligomer antocianozidic îmbunătăţeşte atât simptomele subiective, cât şi sensibilitatea obiectivă la contrast la subiecţii cu miopie cu astenopie.44

Glaucom

V. myrtillus poate juca un rol semnificativ în prevenirea şi tratamentul glaucomului prin efectul său asupra structurilor colagenului ocular. În ochi, colagenul oferă rezistenţă la tracţiune şi integritate ţesuturilor - cornee, sclera, lamina cribrosa, reţea trabeculară şi vitros.

Modificările morfologice ale colagenului ochiului preced anomaliile detectabile clinic. Aceste modificări pot duce la valori crescute ale presiunii intraoculare (PIO) sau, poate mai semnificativ, progresia pierderii vederii periferice. Modificările în structura colagenului ar explica următoarele observaţii:

Pierdere similară a vederii periferice la pacienţii cu PIO normală şi crescută

Ventilarea discului optic chiar şi la niveluri scăzute de PIO

Nici un motiv anatomic aparent pentru scăderea fluxului apos (a se vedea capitolul 168 pentru discuţii complete şi referinţe) Prin urmare, prevenirea primară a glaucomului implică menţinerea integrităţii substanţei fundamentale şi a cadrului de colagen. Se pare că prevenirea defalcării matricei de colagen este importantă aici, aşa cum este şi în alte afecţiuni care implică anomalii de colagen, cum ar fi ateroscleroza, artrita reumatoidă şi boala parodontală.

Consumul de V. myrtillus poate oferi o protecţie semnificativă împotriva dezvoltării glaucomului datorită acţiunilor sale de creştere a colagenului. În plus, antocianozidele pot fi benefice în tratamentul glaucomului cronic, deoarece s-a demonstrat că rutina scade IOP atunci când este utilizată ca adjuvant la pacienţii care nu răspund numai la miotice.45 Antocianozidele V. myrtillus sunt în general mult mai active biologic decât rutina.18

Cataracta si degenerarea retinei

Anthocyanosides de V. myrtillus pot oferi o protecţie semnificativă împotriva dezvoltării degenerescenţei retiniene (maculare) şi a cataractei, în special a retinopatiei diabetice şi a cataractei.46,47 Atât rata degenerescenţei retiniene, cât şi apariţia cataractei la şobolani pot

fi întârziate prin schimbarea dietei lor de la o mâncare comercială de laborator la o „cercetare bine definită49". Componentele flavonoide din dieta bine definită pot fi responsabile pentru efectele protectoare împotriva cataractei şi a degenerării retinei.50 Cercetări limitate au arătat că, atunci când sunt combinate cu vitamina E, afinul încetineşte semnificativ progresia cataractei senile la om.51

Extractele de antocianozide de V. myrtillus sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru prevenirea retinopatiei diabetice.51'53 Efectele pozitive observate în studiile clinice se pot datora integrităţii capilare îmbunătăţite, precum şi inhibării producţiei de sorbitol (vezi capitolul 161). S-a dovedit că flavonoidele sunt inhibitori puternici in vitro şi in vivo ai acumulării de sorbitol. În experimente de laborator, s-au găsit capabile să inhibe dezvoltarea cataractei diabetice.54'56

Alte aplicaţii clinice

Diabet zaharat

Un decoct de frunze de afin are o istorie lungă de utilizare populară în tratamentul diabetului. Această utilizare este susţinută de cercetări, care au arătat că administrarea orală reduce hiperglicemia la câinii normali şi depancreaţi chiar şi atunci când glucoza este injectată concomitent intravenos.53,57.

Extractul de afine ameliorează hiperglicemia şi sensibilitatea la insulină prin activarea proteinei kinazei activate de AMP.58 Anthocyanoside myrtilin (3-glucozidă a delfinidinei) este aparent cea mai activă componentă hipoglicemiantă a V. myrtillus. La injectare, este ceva mai slabă decât insulina, dar este şi mai puţin toxică, chiar şi la 50 de ori doza terapeutică de 1 g/zi. Este interesant de observat că o singură doză poate avea efecte benefice care durează câteva săptămâni.53

Cu toate acestea, cele mai importante beneficii ale utilizării antocianozidelor în tratamentul diabetului zaharat se referă la capacitatea acestora de a îmbunătăţi integritatea colagenului şi permeabilitatea capilară. Beneficiul derivă, de asemenea, din capacitatea lor de a inhiba acumularea de sorbitol, oferind astfel protecţie împotriva sechelelor vasculare şi neurologice grave ale diabetului.

Antocianozidele de V. myrtillus s-au dovedit, de asemenea, că au un efect protector asupra fragilităţii capilare în diabet şi că reduc nivelurile serice de colesterol şi trigliceride în dislipidemia primară.59

Deşi studiile la iepuri nu au confirmat un efect de scădere a colesterolului, antocianozidele scad semnificativ proliferarea intimală, producţia de matrice extracelulară şi depunerea de calciu şi lipide găsite în aorta iepurilor aterosclerozaţi netrataţi. Probabil că această scădere este rezultatul unei reticulare mai mari a colagenului, care diminuează astfel permeabilitatea în vasele de sânge mici şi mari.60

Boala inflamatorie a articulaţiilor

Efectele antocianozidelor asupra structurilor de colagen şi activitatea lor antioxidantă puternică fac ca extractele de antocianozide de V. myrtillus să fie foarte utile în tratamentul unei largi varietăţi de afecţiuni inflamatorii, în special poliartrita reumatoidă. S-a descoperit că bioflavonoidele cresc sinteza de colagen şi inhibă catabolismul colagenului la şobolanii cu artrită indusă de adjuvant (o poliartrită cronică progresivă cu unele asemănări cu artrita reumatoidă).15

Afinele, ca şi cireşele, sunt indicate în special în tratamentul gutei, deoarece componentele lor flavonoide pot reduce atât nivelul acidului uric, cât şi distrugerea ţesuturilor (vezi capitolul 184).61

Hematurie microscopică

Efectul V. myrtillus în reducerea hematuriei microscopice poate reflecta distribuţia sa tisulară. Studiile farmacocinetice la şobolani au demonstrat o afinitate pentru piele şi rinichi.60 Afinitatea antocianozidelor pentru aceste ţesuturi reflectă concentraţia mare de colagen şi mucopolizaharide în piele şi rinichi şi faptul că acestea sunt excretate prin rinichi.

Alte Efecte

După cum sa menţionat anterior, efectele de relaxare a muşchilor netezi ale extractului de afine au fost folosite în mod adecvat în tratamentul dismenoreei.33 O îmbunătăţire semnificativă a durerii pelvi-lombosacrale, a tensiunii mamare, a greaţă şi a greutăţii membrelor inferioare a fost observată atunci când femeilor cu dismenoree li s-a administrat extract de afine (115 mg pe zi înainte de menstruaţie şi timp de menstruaţie).

Extractele de afine au demonstrat efecte antiulceroase în diverse modele experimentale şi au fost promovate ca medicament pentru ulcer în Italia.63

P DOZARE

Doza standard pentru V. myrtillus se bazează pe conţinutul său de antocianozide, calculat din procentul său de antocianidine. Preparatele farmaceutice utilizate pe scară largă în Europa sunt de obicei standardizate pentru un conţinut de antocianidină de 25%. Dozele sunt după cum urmează:

Antocianozide (calculate ca antocianidine): 20 până la 40 mg de trei ori pe zi

Extract de Vaccinium myrtillus (25% conţinut de antocianidine): 80 până la 160 mg de trei ori pe zi

Boabele proaspete: 55 până la 115 g de trei ori pe zi

P TOXICOLOGIE

Investigaţii toxicologice ample au demonstrat că extractele de antocianozide de V. myrtillus sunt lipsite de efecte toxice. Administrarea la şobolani a dozelor de până la 400 mg/kg nu

are efecte secundare aparente, iar nivelurile în exces sunt excretate rapid prin urină şi bilă.18,26.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Nu au fost raportate interacţiuni medicamentoase pentru V myrtillus.

P REZUMAT

Anthocyanosides de V. myrtillus prezintă activitate farmacologică semnificativă, în special asupra structurilor de colagen. Cercetările au demonstrat un efect pozitiv în tratamentul următoarelor probleme:

Fragilitate capilară

Purpure de sânge

Diverse tulburări ale circulaţiei encefalice

Insuficienţă venoasă

Vene varicoase

Hematurie microscopică cauzată de fragilitatea capilară difuză şi renală

Vedere de noapte slabă

Hemeralopia

Retinopatie diabetică

Studiile experimentale indică faptul că antocianozidele ar trebui, de asemenea, să fie utile în majoritatea afecţiunilor inflamatorii sau degenerative care implică ţesuturile conjunctive (de exemplu, osteoartrita, guta, artrita reumatoidă, boala parodontală), precum şi în glaucom, diabet, cataractă, degenerare retiniană şi schizofrenie.

REFERINŢE

Grieve M. A modern herbal vol. l.New York: Dover Publications; 1971; 385-386.

Baj A, Bombardelli E, Gabetta B, et al. Evaluarea calitativă şi cantitativă a antocianinelor de Vaccinium myrtillus prin cromatografie gazoasă de înaltă rezoluţie şi cromatografie lichidă de înaltă performanţă. J Cromatogr. 1983;279:365-372.

Andersen OM. Antociani din fructele de Vaccinium uliginosum L. (bog whortleberry). J Food Sci. 1987;52:665-656, 680.

Lyons MM, Yu C, Toma RB, et al. Resveratrol în afine şi afine crude şi coapte. J Agric Food Chim. 2003;51:5867-5870.

Erlund I, Marniemi J, Hakala P, et al. Consumul de coacăze negre, lingonberry şi afin creşte concentraţiile serice de quercetină. Eur J Clin Nutr. 2003;57:37-42.

Kuhnau J. Flavonoidele: o clasă de componente alimentare semi-esenţiale. Rolul lor în alimentaţia umană. Dieta World Rev Nutr. 1976;24:117-191.

Gabor M. Efectele farmacologice ale flavonoidelor asupra vaselor de sânge. Angiologica. 1972;9:355-374.

Havsteen B. Flavonoide, o clasă de produse naturale cu potenţă farmacologică ridicată. Biochem Pharmacol. 1983;32:1141-1148.

Monboisse JC, Braquet P, Randoux A, et al. Degradarea neenzimatică a colagenului din pielea de viţel solubilă în acid prin efectul protector al ionilor de superoxid al flavonoidelor. Biochem Pharmacol. 1983;32:53-58.

Detre A, Jellinek H, Miskulin M, et al. Studii privind permeabilitatea vasculară în hipertensiune arterială: acţiunea antocianozidelor. Clin Physiol Biochem. 1986;4:143-149.

Faria A, Oliveira J, Neves P, et al. Proprietăţile antioxidante ale extractelor preparate de afine (Vaccinium myrtillus). J Agric Food Chim. 24 august 2005;53(17):6896-6902.

Jonadet M, Meunier MT, Bastide J, et al. Antocianozide extrase din Vitis vinifera, Vaccinium myrtillus şi Pinus maritimus. I. Activităţi de inhibare a elastazei in vitro. II. Activităţi angioprotectoare comparate in vivo. J Pharm Belg. 1983;38:41-46.

Middleton E. Flavonoidele. Trends Pharm Sci. 1984;5:335-358.

Amella M, Bronner C, Briancon F şi colab. Inhibarea eliberării histaminei mastocitelor de către flavonoide şi bioflavonoide. Planta Med. 1985;51:16-20.

Rao CN, Rao VH, Steinman B. Influenţa bioflavonoidelor asupra metabolismului colagenului la şobolani cu artrită indusă de adjuvant. Ital J Biochem. 1981;30:54-62.

Ronziere MC, Herbage D, Garrone R, et al. Influenţa unor flavonoide asupra reticularii fibrilelor de colagen in vitro. Biochem Pharmacol. 1981;30:1771-1776.

Mian E, Curri SB, Lietti A, et al. Antocianozide şi pereţii microvaselor: alte aspecte ale mecanismului de acţiune al efectului lor protector în sindroame datorate fragilităţii capilare anormale. Minerva Med. 1977;68:3565-3581.

Lietti A, Cristoni A, Picci M. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. I. Activitate vasoprotectoare şi antiinflamatoare. Arzneim Forsch. 1976;26:829-832.

Ghiringhelli C, Gregoratti L, Marastoni F. [Acţiunea capilarotropică a antocianozidelor în doze mari în statia flebopatică.] Minerva Cardioangiol. 1978;26:255-276.

Treviso A. Valoarea terapeutică a asocierii glucozidelor antocianice cu glutamina şi fosforilserina în tratamentul tulburărilor de învăţare la diferite vârste. Gazz Med Ital. 1979;138:217-232.

Grismondi GL. [Tratamentul flebopatiilor cauzate de stază în sarcină.] Minerva Ginecol. 1981;33:221-230.

Piovella F, Almasio P, Ricetti MM, et al. Rezultate cu antocianidine în tratamentul diatezei hemoragice din cauza hemostazei primare defectuoase. Gazz Med Ital. 1981;140:445-449.

Pennarola R, Roco P, Matarazzo G, et al. Acţiunea terapeutică a antocianozidelor în modificările microcirculatorii datorate polinevritei induse de adeziv. Gazz Med Ital. 1980;139:485-491.

Amouretti M. Valoarea terapeutică a antocianozidelor Vaccinium myrtillus într-o secţie de medicină internă. Terapeu- tică. 1972;48:579-581.

Robert AM, Godeau G, Moati F, et al. Acţiunea antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra permeabilităţii barierei hematoencefalice. J Med. 1977;8:321-332.

Bertuglia S, Malandrino S, Colantuoni A. Efectul Vaccinium myrtillus anthocyanoside asupra leziunii de reperfuzie ischemie în microcirculaţia pungii obrajilor de hamster. Pharmacol Res. 1995;31:183-187.

Zaragoza F, Iglesias I, Benedi J. Studiu comparativ al efectelor anti-agregare ale antocianozidelor şi altor agenţi. Arch Pharmacol Toxicol. 1985;11:183-188.

Morazzoni P, Magistretti MJ. Efectele antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra activităţii asemănătoare prostaciclinei în ţesutul arterial de şobolan. Fitoterapia. 1986;57:11-14.

Bottecchia D, Bettini V, Martino R, et al. Raport preliminar privind efectul inhibitor al antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra agregării trombocitelor şi retractării cheagurilor. Fitoterapia. 1987;48:3-8.

Bettini V, Mavellaro F, Ton P, et al. Efectele antocianozidelor Vaccinium myrtillus asupra muşchiului neted vascular. Fitoterapia. 1984;55:265-272.

Bettini V, Mavellaro F, Patron E, et al. Inhibarea de către Vaccinium myrtillus antocianozide a contracţiilor induse de bariu în segmentele venei toracice interne. Fitoterapia. 1984;55:323-327.

Bettini V, Mayellaro F, Pilla I, et al. Răspunsurile mecanice ale arterelor coronare izolate la bariu în prezenţa antocianozidelor Vaccinium myrtillus. Fitoterapia. 1985;56:3-10.

Colombo D, Vescovini R. Studiu clinic controlat al antocianozidelor din Vaccinium myrtillus în dismenoreea primară. G Ital Obstet Ginecol. 1985;7:1033-1038.

Katsube N, Iwashita K, Tsushida T, et al. Inducerea apoptozei în celulele canceroase de către afin (Vaccinium myrtillus} şi antociani. J Agric Food Chem. 2003;51:68-75.

Matsunaga N, Tsuruma K, Shimazawa M, et al. Acţiunile inhibitorii ale antocianidinelor de afin asupra angiogenezei. Phytother Res. 2010 ian;24(suppl 1):S42-S47.

Thomasset S, Berry DP, Cai H, et al. Studiu pilot al antocianilor orale pentru chimioprevenţia cancerului colorectal. Cancer Prev Res (Phila). 2009 iulie;2(7):625-633.

Jayle GE, Aubert L. Acţiunea glicozidelor antocianice asupra vederii scotopice şi mezopice a subiectului normal (des glucosides d'anthocyanes sur la vision scotopique et mesopique du sujet normal). Terapie. 1964;19:171-185.

Terrasse J, Moinade S. Premiers résultats obtenus avec un nouveau facteur vitamininique P 'les anthocyanosides' extraits du Vaccinium myrtillus. Presse Med. 1964;72:397-400.

Sala D, Rolando M, Rossi PL, et al. Efectul antocianozidelor asupra performanţei vizuale la iluminare scăzută. Minerva Oftalmol. 1979;21:283-285.

Gloria E, Peria A. Efectul antocianozidelor asupra pragului vizual absolut. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1966;92:595-607.

Junemann G. Despre efectul antocianozidelor asupra hemeralopiei în urma intoxicaţiei cu chinină. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1967;151:891-896.

Caselli L. Studiu clinic şi electroretinografic asupra activităţii antocianozidelor. Arch Med Intern. 1985;37:29-35.

Wegmann R, Maeda K, Tronche P, et al. Efectele antocianozidelor asupra fotoreceptorilor: aspecte citoenzimatice. Ann Histochim. 1969;14:237-256.

Lee J, Lee HK, Kim CY şi colab. Administrarea purificată de oligomer antocianozidic în doze mari îmbunătăţeşte vederea nocturnă şi simptomele clinice la subiecţii cu miopie. Br J Nutr. 2005;93(6):895-899.

Stocker F. Noi moduri de influenţare a presiunii intraoculare. NY State J Med. 1949;49:58-63.

Matsunaga N, Imai S, Inokuchi Y, et al. Afinele şi constituenţii săi principali au efecte neuroprotectoare împotriva leziunilor neuronale retiniene in vitro şi in vivo. Mol Nutr Food Res. 2009 iulie;53(7):869-877.

Yao Y, Vieira A. Activităţi protectoare ale antioxidanţilor Vaccinium cu potenţială relevanţă pentru disfuncţia mitocondrială şi neurotoxicitate. Neurotoxicologie. 2007 ianuarie;28(1):93-100.

Pauller EL, Ennis SR. Efectul dietei asupra distrofiei retiniene moştenite la şobolan. Curr Eye Res. 1984;3:1221-1224.

Hess H, Knapka JJ, Newsome DA şi colab. Prevenirea alimentară a cataractei la şobolanul RCS cu ochi roz. Lag Anim Sci. 1985;35:47-53.

Pauller EL, Maga JA, Tengerdy C. Un produs natural puternic farmacologic în retina bovină. Exp Eye Res. 1986;42:285-288.

Bravetti G. [Tratamentul medical preventiv al cataractei senile cu vitamina E si antocianozide.] Evaluare clinica. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1989;115:109.

Scharrer A, Ober M. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1981;178:386-389.

Bever B, Zahnd G. Plante cu acţiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Chaundry PS, Cambera J, Juliana HR, et al. Inhibarea aldozo-reductazei lentilelor umane de către flavonoide, sulindac şi indometacin. Biochem Pharmacol. 1983;32:1995-1998.

Varma SD, Mizuno A, Kinoshita JH. Cataractă diabetică şi flavonoide. Ştiinţă. 1977;195:87-89.

Varma SD, El-aguizy HK, Richards RD. Modificare refractivă la iepuri diabetici alloxan: control prin flavonoide I. Acta Ophthalmol. 1980;58:748-759.

Allen FM. Extract din frunze de afine. Proprietăţi fiziologice şi clinice în legătură cu metabolismul carbohidraţilor. JAMA. 1927;89:1577-1581.

Takikawa M, Inoue S, Horio F, et al. Extractul alimentar de afine bogat în antociani ameliorează hiperglicemia şi sensibilitatea la insulină prin activarea proteinei kinazei activate de AMP la şoarecii diabetici. J Nutr. 2010 Mar;140(3):527-533.

Passariello N, Bisesti V, Sgambato S. Influenţa antocianozidelor asupra microcirculaţiei şi tabloului lipidic la subiecţii diabetici şi dislipidici. Gazz Med Ital. 1979;138:563-566.

Kadar A, Robert L, Miskulin M, et al. Influenţa tratamentului cu antocianozide asupra aterosclerozei induse de colesterol la iepure. Paroi Arterielle. 1979;5:187-206.

Blau LW. Controlul dietei cu cireşe pentru gută şi artrită. Tex Rep Biol Med. 1950;8:309-311.

Lietti A, Forni G. Studies on Vaccinium myrtillus anthocyanosides. II. Aspecte ale farmacocineticii antocianilor la şobolan. Arzneimittelforschung. 1976;26:832-835.

Magistretti MJ, Conti M, Cristoni A. Activitatea antiulceroasă a unei antocianidine din Vaccinium myrtillus. Arzneimitteforsc- hung. 1988;38:686-690.

Valeriana officinalis (Valeriana)

Michael T. Murray, ND

Valeriana officinalis (familia: Valerianaceae)

Nume comune: valeriană, toate se vindecă

P DESCRIERE GENERALĂ

Valeriana este o plantă perenă originară din America de Nord şi Europa. Portaltoiul tuberos galben-maro produce o tulpină înfloritoare de 2 până la 4 picioare înălţime. Tulpina este rotundă, dar canelată şi goală, cu frunzele dispuse în perechi. Florile mici de culoare trandafir sunt în floare din iunie până în septembrie. Portaltoiul este porţiunea folosită medicinal.

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Compuşii activi importanţi ai valerianei sunt valepotriaţii (molecule iridoide) (Figura 133-1) şi acidul valerenic. Aceşti compuşi se găsesc exclusiv în valeriană. Iniţial s-a crezut că doar valepotriatele sunt responsabile pentru efectele sedative ale valerianei, dar s-a dovedit, de asemenea, că un extract apos de valeriană are un efect sedativ. Deoarece valepotriaţii nu sunt solubili în apă, s-a ajuns la concluzia că acidul valerenic posedă şi acţiune sedativă şi este factorul chimic responsabil pentru efectul sedativ observat în studiile clinice la om cu extracte apoase de rădăcină de valeriană (vezi mai târziu).

Mai mult, deoarece siguranţa valepotriaţilor a fost pusă la îndoială după ce studiile au demonstrat mutagenitatea, majoritatea extractelor comerciale conţin extracte solubile în apă standardizate pentru acizii valerenic.1-3.

Alte componente ale valerianei sunt uleiul volatil (0,5% până la 2%), colina (3%), flavonoidele, sterolii şi câţiva alcaloizi (actinidina, valerianina, valerina şi chatinina).1

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Utilizarea tradiţională principală a valerianei a fost ca sedativ pentru ameliorarea insomniei, anxietăţii şi a afecţiunilor asociate cu durerea. Condiţiile specifice pentru care a fost utilizat sunt migrenele, insomnia, isteria, oboseala, crampele intestinale şi alte afecţiuni nervoase.

FARMACOLOGIE

Valeriana a demonstrat o serie de efecte farmacologice, cum ar fi următoarele4'7:

Normalizarea sistemului nervos central (acţionează ca sedativ în stările de agitaţie şi ca stimulant în cazurile de oboseală extremă)

Scăderea tensiunii arteriale

Creşterea fluxului de bilă (efect coleretic)

Relaxarea muşchilor intestinali

Activitate antitumorală şi antibiotică

Cu toate acestea, efectul său farmacologic principal este în concordanţă cu utilizarea sa istorică ca sedativ. Studiile farmacologice au indicat că atât valepotriaţii, cât şi acidul valerenic sunt capabili să se lege de receptorii acidului gamma-aminobutiric (GABA), la fel ca benzodiazepinele.8 Cu toate acestea, valeriana nu pare să acţioneze într-o manieră similară, deoarece efectele secundare precum tulburarea funcţiei mentale, mahmureala dimineaţă şi dependenţa nu au fost raportate la valeriană. În plus, compuşi cu valeriană

FIGURA 133-1 Valeopotriatele la valeriana officinalis.

care nu se leagă de receptorii GABA s-a dovedit, de asemenea, că produc efecte sedative. Prin urmare, alte mecanisme pot fi mai importante, inclusiv acizii valerenici care modulează receptorii GABA sau promovează eliberarea de GABA.9

Un alt mecanism cheie de acţiune al componentelor valeriane este acţionarea ca un agonist al receptorilor de adenozină. Adenozina nu este un hormon sau neurotransmiţător tipic, dar este probabil cel mai important neuromodulator din sistemul nervos central şi periferic. Un neuromodulator este un compus care are un efect modulator asupra activităţii neuronale, crescând sau scăzând viteza cu care se declanşează o celulă nervoasă.

Neuromodulatorii sunt diferiţi de neurotransmiţători (de exemplu, glutamatul), care sunt în mod obişnuit stocaţi în terminalul presinaptic, sunt eliberaţi în fanta sinaptică şi apoi interacţionează cu receptorii postsinaptici şi sunt fie absorbiţi, fie metabolizaţi. Un neuromodulator cum ar fi adenozina este mai probabil să fie fie eliberat constitutiv, fie eliberat în momente de activitate metabolică ridicată sau scăzută. Neuromodulatorii pot acţiona presinaptic sau postsinaptic şi pot fi apoi absorbiţi sau metabolizaţi.

Exploatarea terapeutică a receptorilor de adenozină este încă la început, deşi proprietăţile stimulatoare ale metilxantinelor (cofeină, teofilină, teobromină etc.) se explică parţial prin antagonismul acestora faţă de receptorii de adenozină. În contrast, s-a demonstrat că valeriana acţionează ca un agonist al adenozinei.10,11

P APLICAŢII CLINICE

Aplicaţia clinică principală a valerianei este ca sedativ în tratamentul insomniei. Poate fi folosit şi în tratamentul stresului şi anxietăţii.

Insomnie

Peste 20 de studii clinice dublu-orb au dovedit acum capacitatea valerianei de a îmbunătăţi calitatea somnului şi de a ameliora insomnia.12-23 Cele mai multe dintre aceste studii au

arătat rezultate pozitive.24 Mai multe studii dublu-orb recente nu au arătat niciun beneficiu semnificativ cu valeriană în îmbunătăţirea parametrilor de somn în insomnie. Într-un studiu, o doză de 300 mg extract de valeriană nu a arătat nicio diferenţă semnificativă statistic faţă de un placebo după o singură doză sau după 2 săptămâni de dozare noaptea în orice măsură de latenţă a somnului, trezire după debutul somnului, eficienţă a somnului şi calitatea auto-evaluată a somnului. 300 mg, extract de valeriană 600 mg sau placebo.26 Rezultatele nu au arătat niciun efect semnificativ între valeriană 300 mg, valeriană 600 mg sau placebo asupra vreunui parametru EEG sau măsurători psihometrice. Cu toate acestea, aceste rezultate nu sunt considerate concludente, având în vedere rezultatele altor studii şi istoricul lung de utilizare a valerianei.24

Studiile iniţiale au fost efectuate pe subiecţi care nu prezentau insomnie. Aceste studii au arătat destul de clar că extractele de rădăcină de valeriană au îmbunătăţit evaluările subiective ale calităţii şi latenţei somnului (timpul necesar pentru a merge la culcare), dar nu au lăsat „mahmureală" în dimineaţa următoare.12 Într-un studiu timpuriu, efectele valerianei asupra somnului au fost studiate în două grupuri de subiecţi tineri sănătoşi.13 Un grup dormea acasă, iar celălalt într-un laborator de somn. Somnul a fost evaluat pe baza chestionarelor, a scalelor de autoevaluare şi a activităţii motorii pe timp de noapte. În condiţii de acasă, ambele doze de extract apos de valeriană (450 şi 900 mg) au redus latenţa de somn percepută şi timpul de trezire după debutul somnului. Activitatea motrică pe timp de noapte a fost îmbunătăţită în treimea mijlocie a nopţii şi redusă în ultima treime. Datele sugerează un efect dependent de doză. În laboratorul de somn, unde a fost testată doar doza mai mare de valeriană, nu s-au obţinut diferenţe semnificative faţă de placebo. Cu toate acestea, direcţiile modificărilor în măsurile subiective şi obiective ale latenţei somnului şi timpului de trezire după debutul somnului, precum şi în activitatea motrică pe timp de noapte, au corespuns cu cele observate în condiţii de acasă. Nu a existat nicio dovadă a unei modificări a stadiilor de somn sau a spectrelor EEG. Rezultatele indică faptul că extractul apos de valeriană exercită un efect sedativ uşor.

Deşi studiile iniţiale au demonstrat că valeriana ar putea îmbunătăţi calitatea somnului la subiecţii normali, ele nu au reuşit să răspundă la întrebarea dacă valeriana ar putea îmbunătăţi tiparele de somn la persoanele care suferă de insomnie. Într-o continuare a acestor două studii preliminare, în mai mult de 15 studii dublu-orb, s-a demonstrat că extractul de valeriană reduce semnificativ latenţa somnului, îmbunătăţeşte calitatea somnului şi reduce trezirile nocturne la persoanele care suferă de insomnie. Cu toate acestea, deşi ultimii compuşi cresc şi somnolenţa dimineaţă, valeriana reduce de obicei somnolenţa dimineaţă.

Într-unul dintre studiile dublu-orb mai bine concepute, pacienţii cu vârsta între 18 şi 73 de ani diagnosticaţi cu insomnie neorganică, conform Clasificării Internaţionale a Bolilor, ediţia a 10-a, au fost trataţi noaptea fie cu 600 mg de extract de valeriană, fie cu 10 mg de oxazepam (Serax) timp de 6 săptămâni, cu o durată totală de 20 de ani. insomnia de 3,5 luni la momentul iniţial au fost implicate în studiu. Calitatea somnului după 6 săptămâni măsurată prin chestionarul B pentru somn a arătat că doza de 600 mg de extract de

valeriană a fost cel puţin la fel de eficientă ca un tratament cu 10 mg de oxazepam. Ambele tratamente au crescut semnificativ calitatea somnului în comparaţie cu valoarea iniţială (P < 0,01). Celelalte subscale ale funcţiei de somn - senzaţie de împrospătare după somn, stabilitate psihică seara, epuizare psihică seara, simptome psihosomatice în faza de somn, amintirea viselor şi durata somnului - au confirmat efecte similare ale ambelor tratamente. Scala Clinical Global Impressions şi Global Assessment of Efficacy de către investigator şi pacient au arătat din nou efecte similare ale ambelor tratamente. Nu au fost raportate efecte secundare semnificative sau reacţii adverse grave în niciunul dintre grupuri. Majoritatea pacienţilor au evaluat tratamentul respectiv ca fiind foarte bun (82,8% în grupul cu valeriană, 73,4% în grupul cu oxazepam). Aceste rezultate arată că extractul de valeriană prezintă o eficacitate comparabilă cu cea a 10 mg de oxazepam în terapia insomniei neorganice.

Într-un alt studiu care compară efectele valerianei şi oxazepamului, 75 de pacienţi cu insomnie nonorganică şi nonpsihiatrică între 18 şi 70 de ani au fost alocaţi aleatoriu fie pentru a primi 600 mg de extract de valeriană, fie 10 mg de oxazepam în fiecare zi, cu 30 de minute înainte de a merge la culcare, pe o perioadă de 28 de zile. Rezultatele acestui studiu au fost în concordanţă cu cele ale celuilalt, prin aceea că măsurile de calitate a somnului ale ambelor grupuri s-au îmbunătăţit semnificativ, dar nu a existat nicio diferenţă semnificativă statistic între grupuri.22

De asemenea, sa demonstrat că extractul de valeriană ajută la îmbunătăţirea somnului şi la ameliorarea insomniei la persoanele care se retrag de la consumul cronic de benzodiazepine.18 Studiul a constat din pacienţi cu insomnie care s-au plâns de somn slab, în ciuda utilizării pe termen lung a benzodiazepinelor. Aceşti pacienţi au luat benzodiazepine în fiecare noapte timp de o medie de 7 ani. EEG-urile de somn ale pacienţilor au fost analizate cu analiza amplitudinii perioadei şi algoritmii asociaţi în timpul utilizării cronice de benzodiazepină (noaptea 1), apoi după 15 zile de un studiu cu valeriană-placebo (iniţiat după eliminarea benzodiazepinelor; noaptea 2). Subiecţii cărora li sa administrat extract de valeriană au raportat o calitate subiectivă a somnului semnificativ mai bună decât cei cărora li sa administrat placebo. Rezultatele EEG au arătat, de asemenea, un timp semnificativ mai mic de trezire după debutul somnului la subiecţii cu valeriană decât la subiecţii placebo şi că pacienţii trataţi cu valeriană au experimentat o latenţă mai lungă a somnului şi un număr crescut de alfa în somn cu unde lente. Toate împreună, aceste rezultate indică faptul că extractul de valeriană are un efect pozitiv asupra retragerii de la benzodiazepine.

Valeriana poate fi de ajutor la pacientii cu sindromul picioarelor nelinistite (RLS). Într-un studiu, 37 de pacienţi cu RLS au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi 800 mg de extract de valeriană sau placebo timp de 8 săptămâni. Rezultatele au indicat că suplimentarea cu valeriană timp de 8 săptămâni îmbunătăţeşte simptomele RLS şi scade somnolenţa în timpul zilei.27

Extractul de valeriană pare a fi util şi la copii. Tulburările grave ale somnului sunt deosebit de problematice pentru copiii cu deficite intelectuale şi sunt adesea sursa de multă suferinţă

atât pentru copii, cât şi pentru îngrijitorii. Medicamentele convenţionale nu sunt potrivite pentru tratamentul pe termen lung, ceea ce face din valeriană o alternativă atractivă. Într-un studiu mic, dublu-orb, pe cinci copii cu diferite deficite intelectuale şi diferite probleme primare de somn, tratamentul cu extract de valeriană a condus la reduceri semnificative ale latenţelor de somn şi a timpului de veghe nocturnă, a prelungit timpul total de somn şi a îmbunătăţit calitatea somnului.19 Tratamentul a fost aparent cel mai eficient la copiii cu deficite care implicau hiperactivitate. Deşi rezultatele au fost preliminare şi au nevoie de replicare, rezultatele sugerează că valeriana poate fi utilă în tratamentul sigur şi eficient pe termen lung al dificultăţilor de somn la copiii cu deficite intelectuale.

Unul dintre avantajele majore ale extractului de valeriană este că rareori are un efect negativ asupra timpului de reacţie, vigilenţă sau concentrare în dimineaţa după administrare. Într-un studiu dublu-orb, 102 voluntari de sex masculin şi feminin au fost studiati pentru a determina dacă timpul de reacţie, vigilenţa şi concentraţia ar putea fi afectate de tratamentul cu un extract de rădăcină de valeriană. mg) sau un placebo. Evaluarea criteriului primar (mediana timpului de reacţie măsurat cu Testul de Determinare de la Viena) şi a criteriilor secundare (testul de alertă, testul de urmărire, calitatea somnului, parametrii suplimentari ai Testului de Determinare Viena şi criteriile de siguranţă) toate au demonstrat că nici o singură administrare, nici 14 zile de tratament cu extract de valeriană nu au produs o afectare a capacităţii de reacţie, concentraţie sau coordonare.

Anxietate şi/sau depresie

Extractele de valeriană, bazate pe studii preliminare, au demonstrat unele dovezi de utilitate în tratamentul anxietăţii şi depresiei generalizate. De exemplu, într-un studiu care a implicat 36 de pacienţi în ambulatoriu cu tulburare de anxietate generalizată, pacienţii au fost supuşi unei perioade de eliminare de 2 săptămâni şi apoi au fost repartizaţi aleatoriu la unul dintre următoarele trei tratamente timp de 4 săptămâni: valepotriaţi (doză medie zilnică: 81,3 mg), diazepam (Valium) (doza medie zilnică a fost observată), deşi nu s-a observat o diferenţă semnificativă între 6,5 mg şi 6,5 mg. trei grupuri la momentul iniţial sau la schimbarea faţă de valoarea iniţială pe Scala de anxietate Hamilton - probabil din cauza dimensiunii mici a eşantionului din fiecare grup - au existat totuşi unele dovezi de beneficiu. Mai exact, doar grupurile cu diazepam şi valepotriaţi au arătat o reducere semnificativă a factorului psihic al Scalei de Anxietate Hamilton.

Într-un studiu, extractul de valeriană s-a dovedit a fi eficient în reducerea efectelor fiziologice ale stresului psihologic indus în condiţii de laborator într-un grup de voluntari sănătoşi.30 Extractul de valeriană a produs o scădere semnificativă a sensibilităţii tensiunii arteriale sistolice, nicio reducere semnificativă a tensiunii arteriale diastolice şi o scădere a reacţiei ritmului cardiac la stresul mental.

Valeriana se poate dovedi utilă în ameliorarea anxietăţii la un pacient cu depresie comorbidă. Într-un studiu clinic deschis, s-a descoperit că combinaţia de valeriană cu

sunătoare ameliorează simptomele mai rapid decât monoterapia cu sunătoare.31 Terapia combinată a fost bine tolerată și nu au apărut efecte secundare semnificative.

P DOZARE

Ca sedativ ușor, valeriana poate fi luată cu 30 până la 45 de minute înainte de culcare. Acest moment al dozării a fost verificat prin studii farmacocinetice care arată că nivelurile de vârf ale acidului valerenic în sânge apar în decurs de 1 până la 2 ore după ingestie. Recomandările de dozare sunt următoarele:

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 1,5 până la 3 g

Tinctură (1:5): 4 până la 8 ml (1 până la 2 linguriţe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 400 până la 800 mg

Extract de valeriană (1,0% până la 1,5% valtrat sau 0,5% acid valerenic): 300 până la 600 mg

Pentru pacientul rar cu somnolenţă dimineaţă crescută, reducerea dozei va elimina problema. Pentru cele mai bune rezultate, ar trebui eliminați factorii dietetici precum cofeina și alcoolul, care perturbă somnul (vezi capitolul 182).

P TOXICITATE

Valeriana este în general considerată sigură și este aprobată pentru uz alimentar de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.32 O preocupare majoră pentru orice medicament sedativ sau antianxietate este potențialul său de a afecta capacitatea unei persoane de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje potențial periculoase. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, a evaluat impactul unui preparat de valeriană-melisă asupra testelor de performanţă psihomotorie și mentală.33 Nu a fost găsit niciun efect asupra timpului de reacție, concentrației sau atenției.

În literatura de specialitate a fost raportat un caz de supradozaj cu valeriană.34 Pacientul a prezentat simptome ușoare, toate acestea dispărând în decurs de 24 de ore după ce pacientul a luat o supradoză – de aproximativ 20 de ori doza terapeutică recomandată de valeriană. Un alt istoric de caz raportează hepatotoxicitate indusă de valeriană.35

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Deși studiile in vitro au demonstrat că valeriana inhibă enzimele de metabolizare a medicamentelor, la doze tipice este puțin probabil să producă efecte semnificative clinic asupra dispoziției medicamentelor dependente de căile metabolice CYP2D6 sau CYP3A4.36 Există o anumită îngrijorare că valeriana poate prelungi tiopental și pentobarbital - o îngrijorare bazată pe date privind utilizarea concomitentă a somnului indus de valeriană. barbiturice.

Houghton PJ. Activitatea biologică a valerianei şi a plantelor înrudite. J Etnofarmacol. 1988;22:121-142.

von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R. Mutagenicitatea bacteriană a constituenţilor tranchilizanţi ai rădăcinilor Valerianaceae. Mutat Res. 1986;169:23-27.

von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R. Mutagenicitatea in vitro a valepotriaţilor. Arch Toxicol. 1985;56:267-

271.

Takeda S, Endo T, Aburada M. Studii farmacologice asupra compuşilor iridoizi. III. Mecanismul coleretic al compuşilor iridoizi. J Pharmacobiodyn. 1981;4:612-623.

Hendriks H, Bos R, Allersma DP, et al. Screeningul farmacologic al valerenalului şi al altor componente ale uleiului esenţial de Valeriana officinalis. Planta Med. 1981;42:62-68.

Hazelhoff B, Malingre TM, Meijer DK. Efectele antispastice ale compuşilor valerianei: un studiu in vivo şi in vitro asupra ileonului de cobai. Arch Int Pharmacodyn. 1982;257:274-287.

Bounthanh C, Bergmann C, Beck JP şi colab. Valepotriaţii, o nouă clasă de agenţi citotoxici şi antitumorali. Planta Med. 1981;41:21-28.

Mennini T, Bernasconi P, Bombardelli E, et al. Studiu in vitro privind interacţiunea extractelor şi compuşilor puri din rădăcinile de Valeriana officinalis cu receptorii GABA, benzodiazepine şi barbiturice din creierul şobolanului. Fitoterapia. 1993;64:291-300.

Trauner G, Khom S, Baburin I, et al. Modularea receptorilor GABAA de către extractele de valeriană este legată de conţinutul de acid valerenic. Planta Med. 2008 ian;74(1):19-24.

Schumacher B, Scholle S, Holzl J, şi colab. Lignani izolaţi din valeriană: identificarea şi caracterizarea unui nou derivat de olivil cu activitate agonistă parţială la receptorii de adenozină A(1). J Nat Prod. 2002;65:1479-1485.

Muller CE, Schumacher B, Brattstrom A, et al. Interacţiuni ale extractelor de valeriană şi o combinaţie fixă de extract de valeriană-hamei cu receptorii de adenozină. Life Sci. 2002;71:1939-1949.

Leathwood P, Chauffard F, Heck E şi colab. Extractul apos de rădăcină de valeriană (Valeriana officinalis L.) îmbunătăţeşte calitatea somnului la om. Pharmacol Biochem Behav. 1982;17:65-71.

Balderer G, Borbely AA. Efectul valerianei asupra somnului uman. Psihofarmacologie (Berl). 1985;87:406-409.

Leathwood PD, Chauffard F. Extractul apos de valeriană reduce latenţa de a adormi la om. Planta Med. 1985;54:144-148.

Lindahl O, Lindwall L. Studiu dublu orb al unui preparat cu valeriană. Pharmacol Biochem Behav. 1989;32:1065-1066.

Dressing H, Riemann D, Low H. Insomnie: sunt combinaţiile Valerian/Melissa de valoare egală cu benzodiazepinei? Therapiewoche. 1992;42:726-736.

Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea extractului de valeriană LI 156 în comparaţie cu oxazepam

în tratamentul insomniei non-organice - un studiu clinic randomizat, dublu-orb, comparativ. Eur J Med Res. 2002;7:480-486.

Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, et al. Poate valeriana să îmbunătăţească somnul persoanelor insomniace după retragerea benzodiazepinei? Prog Neuropsihofarmacol Biol Psihiatrie. 2002;26:539-545.

Francis AJ, Dempster RJ. Efectul valerianei, Valeriana edulis, asupra dificultăţilor de somn la copiii cu deficite intelectuale: studiu randomizat. Fitomedicina. 2002;9:273-279.

Herrera-Arellano A, Luna-Villegas G, Cuevas-Uriostegui ML, et al. Evaluarea polisomnografică a efectului hipnotic al extractului standardizat de Valeriana edulis la pacienţii care suferă de insomnie. Planta Med. 2001;67:695-699.

Wheatley D. Kava şi valeriană în tratamentul insomniei induse de stres. Phytother Res. 2001;15:549-551.

Dorn M. [Eficacitatea şi tolerabilitatea Baldrian versus oxazepam la insomniaci non-organici şi non-psihiatrici: un studiu randomizat, dublu-orb, clinic, comparativ.] Forsch Komplementa- rmed Klass Naturheilkd. 2000;7:79-84.

Donath F, Quispe S, Diefenbach K, et al. Evaluarea critică a efectului extractului de valeriană asupra structurii şi calităţii somnului. Farmacopsihiatrie. 2000;33:47-53.

Fernández-San-Martîn MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, et al. Eficacitatea valerianei asupra insomniei: o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo. Sleep Med. 2010 iunie;11(6):505-511.

Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, et al. Un studiu clinic randomizat cu valeriană nu reuşeşte să îmbunătăţească somnul auto-raportat, polisomnografic şi actigrafic la femeile în vârstă cu insomnie. Sleep Med. 2009 Mar;10(3):319-328.

Scutec A, Hindmarch I. O investigaţie dublu-orb, controlată cu placebo, a efectelor a două doze de preparat cu valeriană asupra somnului, funcţiei cognitive şi psihomotorii ale adulţilor în vârstă cu tulburări de somn. Phytother Res. 2004 Oct;18(10):831-836.

Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Valeriana îmbunătăţeşte somnolenţa şi severitatea simptomelor la persoanele cu sindromul picioarelor neliniştite? Altern Ther Health Med. 2009 Mar-Apr;15(2):22-28.

Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H,

et al. Influenţa tratamentului cu valeriană asupra „timpului de reacţie, vigilenţă şi concentrare” la voluntari. Farmacopsihiatrie. 1999;32:235-241.

Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, et al. Efectul valepotriaţilor (extract de valeriană) în tulburarea de anxietate generalizată: un studiu pilot randomizat controlat cu placebo. Phytother Res. 2002;16:650-654.

Cropley M, Cave Z, Ellis J, et al. Efectul kava şi valeriană asupra răspunsurilor fiziologice şi psihologice umane la stresul mental evaluat în condiţii de laborator. Phytother Res. 2002;16:23-27.

Muller D, Pfeil T, von den Driesch V. Tratarea comorbidităţii depresiei cu anxietatea: rezultatele unui studiu deschis, orientat spre practică, cu sunătoare WS 5572 şi extract de valeriană în doze mari. Fitomedicina. 2003;10(suppl 4):25-30.

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: Wiley; 1980.

Albrecht M, Berger W, şi colab. [Psihofarmaceutice şi siguranţă în trafic.] Zeits Allegmeinmed. 1995;71:1215-1221.

Wiley LB, Mady SP, Cobaugh DJ şi colab. Supradozaj cu valeriană: raport de caz. Vet Hum Toxicol. 1995;37:364-365.

Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, et al. hepatotoxicitate Valeriana. Sleep Med. 2009 septembrie;10(8):935.

Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD şi colab. Doze multiple de valeriană pe timp de noapte (Valeriana officinalis) au avut efecte minime asupra activităţii CYP3A4 şi niciun efect asupra activităţii CYP2D6 la voluntari sănătoşi. Drug Metab Dispos. 2004 Dec;32(12):1333-1336.

Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED şi colab. Farmacocinetica acidului valerenic după administrarea de valeriană la subiecţii sănătoşi. Phytother Res. 2005 septembrie;19(9):801-803.

Viscum album (Vâsc european)

Michael T. Murray, ND

Viscum album L. (familia: Loranthaceae)

Denumiri comune: vâsc european, all-heal, birdlime, fugea diavolului

P DESCRIERE GENERALĂ

Viscum album, sau vâscul european, este o plantă semiparazită veşnic verde care se găseşte pe ramurile copacilor de foioase din Europa şi nordul Asiei. Rădăcinile plantei pătrund prin scoarță în lemnul copacului gazdă. Ramurile verzi sunt lungi de 1 până la 2 metri şi formează tufe suspendate cu frunze opuse, piele, galben-verzui şi îngust obovate. Din martie până în mai apar flori discrete galben-pal sau verzi, femela dezvoltându-se în fructe de pădure albe lipicioase care se coc din septembrie până în noiembrie.1,2

Viscum este cel mai frecvent întâlnit pe copacii bătrâni de măr, frasin şi păducel. În mod tradiţional, vâscul din stejar a fost cel mai utilizat, deşi nu creşte la fel de bine pe stejar ca pe copacii menţionaţi anterior.1,2

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

V album conţine o varietate de substanţe farmacologic active, inclusiv alcaloizi, polizaharide, fenilpropani, lignine, lectine şi viscotoxine.3'10 Unii compuşi specifici găsiţi în Viscum sunt următorii2,5,6,10:

O gamă largă de carbohidraţi, inclusiv zaharuri simple, precum şi polizaharide

Compuşi fenolici, cum ar fi flavonoidele, acidul cafeic, siringina şi eleuterozidele

Steroli, inclusiv beta-sitosterol, stigmasterol şi triterpene

Diferiţi aminoacizi, precum şi amine vasoactive, inclusiv tiramină, feniletilamină şi histamina

Acizi graşi precum acizii linoleic, palmitic şi oleic

Alcaloizii izolaţi din Viscum par a fi înrudiţi cu cei găsiţi în planta gazdă.3,4 De exemplu, vâscurile care cresc pe arbuştii Solanaceae conţin alcaloizi de nicotină precum hioscina, anabazină şi izopeletierina. Glicozide cardiace au fost găsite la vâscul care creşte pe Nerium oleander; stricnina a fost găsită în vâscul care creşte pe speciile Strychnos; iar cofeina a fost găsită în vâscul care creşte pe plantele de cafea.

Deoarece compuşii activi din punct de vedere farmacologic par a fi concentraţi în vâsc, diferiţi arbori gazdă care oferă diferiţi constituenţi chimici ar putea fi utilizaţi pentru diferite acţiuni terapeutice. De asemenea, este important şi faptul că proteinele/lectinele sunt prezente doar în extractele apoase, ceea ce indică faptul că activitatea lor terapeutică ar diferi de cea a extractelor alcoolice/apoase. Extractele alcoolice/apoase demonstrează, de asemenea, o toxicitate considerabil mai mică.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Vâscul era ţinut cu mare veneraţie de către druizi care, îmbrăcaţi în robe albe, căutau planta sacră. Când unele erau descoperite, avea să urmeze o mare ceremonie, culminând cu despărţirea vâscului de stejar cu un cuţit de aur. Druizii credeau că vâscul îi protejează de

orice rău şi că stejarii pe care se vedea crescând trebuiau respectaţi datorită leacurilor minunate pe care preoţii le puteau produce cu el.1

Utilizarea vâscului a fost înregistrată în Orientul Mijlociu, Africa, India şi Japonia şi a fost menţionat ca medicament împotriva cancerului de către Pliniu, Dioscoride şi Galen.

1720, un medic englez, Sir John Colbatch, a lăudat virtuţile lui Viscum într-un pamflet intitulat Tratamentul epilepsiei de către Vâsc. Timp de mulţi ani, vâscul a fost folosit în tratamentul unei varietăţi de tulburări ale sistemului nervos, inclusiv convulsii, delir, isterie, nevralgie şi debilitate nervoasă.1,3 A fost folosit în medicina naturistă în tratamentul hipertensiunii şi a tulburărilor vasculare ale uterului, vezicii urinare şi intestinelor.

Probabil din cauza toxicităţii potenţiale a lui Viscum, utilizarea sa pare să fi căzut într-un oarecare discredit la scurt timp după munca lui Colbatch. Timp de mulţi ani a fost folosit numai în preparate externe pentru tratamentul dermatitei. Apoi, în 1906, a fost publicat un studiu care demonstrează efectul hipotensiv al lui Viscum la animale şi la oameni. Această lucrare pare să-şi fi restabilit prestigiul medical, iniţial în Franţa şi în cele din urmă în toată Europa.3

p FARMACOLOGIE

Albumul V prezintă diverse acţiuni farmacologice. Planta şi diverse extracte au demonstrat că serveşte ca

Un hipotensiv

Un vasodilatator

Un deprimant cardiac

Un sedativ

Un antispastic

Un imunostimulator

Un agent antineoplazic

Lectinele de vâsc purificate nu sunt, în general, la fel de active în studiile experimentale precum sunt preparatele brute.11,12 Se presupune că preparatele brute conţin un număr de compuşi care acţionează sinergic. S-a propus, de asemenea, că componentele alcaloide sunt responsabile pentru menţinerea structurii şi activităţii lectinei.5 În timpul procedurilor de izolare şi purificare, legăturile alcaloidelor sunt scindate de lectine, rezultând o pierdere a specificităţii pentru moleculele ţintă. Preparatele Viscum nefermentate demonstrează de obicei o citotoxicitate directă mai mare asupra celulelor tumorale datorită concentraţiilor mai mari de lectină I de vâsc viscotoxină (ML I).13-15.

Efecte cardiovasculare

Viscum a prezentat o varietate de efecte asupra sistemului cardiovascular.3,16 În special, Viscum a demonstrat în mod repetat acțiune hipotensivă în studiile pe animale. Mecanismul de acțiune al efectului său hipotensiv nu este încă pe deplin clar și nu au fost publicate investigații recente. S-a demonstrat că viscum inhibă excitabilitatea centrului vasomotor din medula oblongata și posedă activitate colinomimetică.16

Activitatea hipotensivă a lui Viscum poate depinde de forma în care este administrat vâscul și de arborele gazdă din care a fost recoltat. Studiile indică faptul că extractele apoase sunt mai eficiente; cea mai mare activitate hipotensivă a fost demonstrată de un macerat de frunze de vâsc parazitând pe salcie și culese în ianuarie.16

Componentele neproteice ale Viscum - flavonoide, acizi fenol carboxilici, fenilpropani și lignine - s-au dovedit a avea acțiune hipotensivă. Soluțiile alcoolice (tincturi și extracte fluide) conțin acești compuși, dar nu viscotoxine sau lectine. Așa cum sa menționat anterior, totuși, extractele apoase par a fi mai eficiente.

Mai multe preparate Viscum pentru hipertensiune arterială sunt disponibile în prezent în Europa. De fapt, numai în Marea Britanie, sunt disponibile peste 150 de preparate diferite de vâsc.3 Aceste preparate au de obicei cantități mici de Viscum în combinație cu alte plante botanice cu acțiune hipotensivă, cum ar fi usturoiul, Crataegus oxyacantha și Tilia platyphyllos.

Efecte antineoplazice și imunostimulatoare

Preparatele Viscum au fost folosite clinic în Europa pentru tratamentul cancerului din 1926, când Iscador, un produs fermentat din sucul brut presat, a fost introdus ca agent imunoterapeutic pentru cancer. Această lucrare a fost realizată sub conducerea lui Rudolph Steiner. De atunci, numeroase studii au arătat că Iscador și alte preparate și componente Viscum sunt agenți antineoplazici și imunostimulatori eficienți.11'15,17'31.

Iscador și alte preparate fermentate de Viscum diferă de extractele nefermentate prin eficacitatea lor mai mare și toxicitatea lor mai scăzută.17 Mai exact, viscotoxina majoră, ML I, nu se găsește în Iscador.18 Se crede că fermentația transformă ML I în lanțurile sale A și B, care au proprietăți imunologice importante.13 Lanțul A are eliberarea mitogenă a lanțurilor și efectul macrofagelor B. limfokine. În plus, există o scădere rapidă a lectinelor în timpul fermentației.

Sa demonstrat că activitatea farmacologică a lui Iscador se datorează componentelor sale Viscum, mai degrabă decât altor constituenți, cum ar fi lactobacilii, care posedă activitate adjuvantă. S-a demonstrat clar că lectinele sunt componentele Viscum responsabile în mare măsură pentru activitatea adjuvantă a lui Iscador. Deși sucul de plante nefermentat a demonstrat o citotoxicitate de zece ori mai mare pentru celulele tumorale decât Iscador in vitro, Iscadorul fermentat conține un număr mare de substanțe care pot acționa sinergic. Studiile in vivo la șoareci au demonstrat că Iscador are o activitate adjuvantă mai mare decât lectina de vâsc purificată și că nu are efecte toxice secundare.19,20

Activitatea adjuvantului Viscums este demonstrabilă atât în hipersensibilitatea de tip întârziat, cât şi în răspunsurile anticorpilor la şoareci la globulele roşii de oaie.19,20 Ca şi alţi adjuvanţi (de exemplu, bacilul Calmette-Guerin, levamisol, muramil dipeptidă, componente bacteriene şi de drojdie etc.), Iscador este cel mai eficient atunci când este administrat în apropierea tumorii, deşi are rezultate pozitive în sistem. La administrarea locală, apare un proces inflamator care promovează infiltrarea globulelor albe (WBC) şi încapsularea tumorii.

Factorii de apărare nespecifici ai gazdei stimulaţi de Viscum includ următorii:

Activitate fagocitară şi citotoxică crescută a macrofagelor17,20

Creşterea producţiei de neutrofile17

Creşterea greutăţii timice şi creşterea activităţii şi proliferarea timocitelor corticale21,23

Activitate îmbunătăţită a celulelor ucigaşe naturale (NK)17,22,24,32

Creşterea citotoxicităţii mediate celular dependentă de anticorpi17,22

Inhibarea angiogenezei33

Efectele lui Iscador asupra acestor parametri imunologici au fost confirmate la pacienţii cu cancer.17,22

Efectul lui Iscador în stimularea glandei timus a fost demonstrat în mai multe studii.21,23 Capacitatea sa de a induce hiperplazia cortexului timic şi de a accelera regenerarea celulelor hematopoietice după iradierea cu x este mult mai mare decât cea a oricărui alt agent raportat până în prezent.21 În plus, limfocitele timice au devenit de 29 de ori mai multe ca rezultat al administrării Iscadorului.

În rezumat, V album prezintă numeroase efecte citotoxice, adjuvante şi imunostimulatoare care indică un efect terapeutic în cancerul uman. Aceste efecte au fost confirmate in vivo împotriva tumorilor murine, carcinomului pulmonar Lewis, adenocarcinomului de colon 38 şi adenocarcinomului mamar C3H 16/C.4

p APLICAŢII CLINICE

Cancer

Aplicaţia clinică cu cea mai semnificativă documentaţie ştiinţifică este utilizarea preparatelor Viscum ca adjuvanti în terapia cancerului. În studiile publicate, calea de administrare a preparatelor Viscum utilizate a fost subcutanată sau intravenoasă. Prin urmare, nu se ştie în ce măsură (dacă există) efectele observate pentru Iscador, precum şi pentru alte preparate şi compuşi Viscum pot fi obţinute prin administrare orală, deşi un studiu a arătat că un preparat Viscum cu acoperire enterică, special preparată, a condus la absorbţia lectinelor intacte.34

Investigaţiile clinice timpurii ale lui Iscador nu au fost bine documentate. Din cauza lipsei de studii clinice controlate acceptabile, utilizarea Iscador şi a altor preparate Viscum pentru tratamentul cancerului în Europa a rămas controversată, deşi efectele pozitive în tratamentul postoperator al carcinoamelor pulmonare, de sân, de colon şi de col uterin au fost demonstrate în mai multe studii controlate.25 Problema este că criteriile metodologice din aceste studii sunt slabe. Până când beneficiile lor sunt mai bine documentate, preparatele din vâsc par cele mai utile ca adjuvanti la terapia standard.

Rezultatele unui studiu prospectiv indică faptul că Iscador este util în creşterea ratei de supravieţuire pentru diferite tipuri de cancer.35 Studiul epidemiologic prospectiv pe termen lung a căutat să determine dacă tratamentul cu Iscador prelungeşte timpul de supravieţuire al pacienţilor cu carcinom de colon, rect sau stomac; carcinom mamar cu sau fără metastaze axilare sau la distanţă; sau carcinom bronhogen cu celule mici sau non-mici. Au fost evaluaţi un total de 10.226 de pacienţi cu cancer. Dintre aceşti pacienţi, 1668 au fost trataţi cu Iscador şi 8475 nu au luat nici Iscador şi nici alt produs din vâsc (pacienţi martor). În studiul nerandomizat cu perechi, timpul de supravieţuire al pacienţilor trataţi cu Iscador a fost mai lung pentru toate tipurile de cancer studiate. În grupul de 396 de perechi potrivite, timpul mediu de supravieţuire în grupurile Iscador (4,23 ani) a fost cu aproximativ 40% mai lung decât în grupurile de control (3,05 ani).

Poate chiar mai benefică decât Iscador este noua generaţie de preparate de vâsc standardizate pe ML I (de exemplu, Eurixor, Lektinol). Această standardizare mai mare oferă avantaje semnificative. ML I este un inductor puternic al citokinelor, cum ar fi interleukina-1, interleukina-6 şi factorul de necroză tumorală. Efectele sale citotoxice sunt, de asemenea, legate de capacitatea sa de a induce apoptoza (moartea celulară programată).26

Într-un studiu, efectul Eurixor a fost examinat la 40 de pacienţi cu carcinom mamar avansat. Alături de chimioterapia standard (schema cu vinblastină, epidoxorubicină şi cisplatină [VEC]), 21 de pacienţi au fost desemnaţi să primească vâsc (grupul de tratament) şi 19 au primit un placebo (grupul de control). grupul de tratament a avut un număr mediu de leucocite de 3000/mm3 şi grupul de control un număr mediu de leucocite de 1000/mm3. În plus, parametrii calităţii vieţii şi anxietatea au relevat valori semnificativ mai bune în grupul de tratament decât în grupul de control. Aceste rezultate arată că tratamentul adjuvant cu extracte de vâsc, în acest caz Eurixor, este un plus valoros la chimioterapia standard pentru pacienţii cu cancer de sân avansat. Aceste rezultate sunt importante deoarece cancerul de sân avansat are un prognostic foarte prost. Rezultate similare în studii mai bine concepute au fost demonstrate cu diferite preparate Viscum în cancerele pancreatice, de colon şi hepatice avansate.28,36'41.

Recenziile detaliate ale tuturor studiilor publicate cu preparate Viscum indică îmbunătăţiri semnificative ale diferiţilor parametri ai calităţii vieţii, cum ar fi adaptarea, oboseala, somnul, epuizarea, energia, greaţa, vărsăturile, pofta de mâncare, depresia, anxietatea, capacitatea de a lucra şi bunăstarea emoţională şi funcţională în general şi, mai puţin

constant, în ceea ce privește durerea, performanța generală și efectele secundare convenționale. tratamente.42,43

Un studiu privind cancerul ovarian a constat din două substudii randomizate în perechi: primul substudiu a inclus 42 de paciente cu cancer ovarian fără metastaze la distanță (Ovar) și 40 de paciente cu cancer ovarian cu metastaze la distanță (OvarRand). Pacienții au fost asociați în alocare aleatorie fie la Iscador, fie la control. Al doilea substudiu a cuprins 150 de pacienți cu cancer ovarian fără metastaze la distanță (Ovar) și 124 de pacienți cu cancer ovarian cu metastaze la distanță (OvarRand). Pacienții care au primit deja terapie cu Iscador au fost potriviți de aceleași criterii pentru a controla pacienții. Creșterea ratelor de supraviețuire cu Iscador a fost semnificativă în OvarRand, dar nu și în Ovar în ambele studii.44

Tratamentul prechirurgical cu preparate Viscum poate ajuta la prevenirea scăderii activității celulelor NK asociate cu intervenția chirurgicală. Într-un studiu al pacienților cu cancer colorectal supuși rezecției tumorale deschise, pacienții au fost repartizați aleatoriu fie pentru perfuzie de vâsc, fie pentru nicio terapie suplimentară. Activitatea celulelor NK a pacienților tratați cu extract de vâsc nu sa schimbat semnificativ pe parcursul studiului, în timp ce activitatea celulelor NK a pacienților de control a scăzut semnificativ după intervenție chirurgicală (—44,4% la 24 de ore).45

Suport imunitar

Efectele de îmbunătățire a sistemului imunitar ale preparatelor Viscum se pot extinde și la afecțiuni dincolo de cancer. De exemplu, s-a demonstrat că Iscador reduce rata infecțiilor respiratorii recurente (IRR) la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 14 ani care trăiesc în zone expuse la precipitațiile radioactive din accidentul reactorului nuclear de la Cernobîl.46 Doza a fost de două injecții subcutanate pe săptămână timp de 5 săptămâni. La un an după un singur tratament, frecvența recăderilor RRI a scăzut cu 75%. În plus, terapia cu V album a dus la normalizarea indicilor imunitari inițiali care au fost fie sub, fie peste intervalele normale. Acest efect imunomodulator a fost evaluat prin investigarea subgrupurilor de limfocite, a activității celulelor NK, a activității fagocitare și oxidative a leucocitelor polimorfonucleare și a activității antivirale a serului înainte și la o săptămână după tratament.

În mod clar, sunt necesare investigații suplimentare în farmacologia V. album. În mod specific, trebuie determinat dacă efectele observate atât in vitro, cât și in vivo la animale, precum și la pacienții cărora li se administrează preparate injectabile Viscum pot fi obținute prin administrare orală. În plus, este necesară o mai mare clarificare pentru a determina preparatele optime de Viscum. Ce arbore gazdă ar trebui să fie selectat pentru ce condiție? Care este timpul optim de recoltare? Sub ce formă ar trebui să fie administrat Viscum - plantă brută, extract apos sau alcoolic, fermentat sau nefermentat?

Viscum este, fără îndoială, una dintre cele mai complexe botanice; datele actuale sugerează că viitoarea utilizare medicinală a V. album pare promițătoare.

p DOZAJE

Doza standard de V. album, bazată pe farmacopeea britanică pe bază de plante,47 este următoarea:

Frunze uscate: 2 până la 6 g (sau prin perfuzie) de trei ori pe zi

Tinctură 1:5 (45% alcool): 1 până la 3 ml de trei ori pe zi

Extract fluid 1:1 (25% alcool): 0,5 ml de trei ori pe zi

Extract apos uscat 4:1: 100 până la 250 mg de trei ori pe zi

P TOXICITATE

V. album posedă toxicitate semnificativă. Din punct de vedere istoric, boabele au fost considerate ca fiind considerabil mai toxice decât frunzele şi tulpinile, în ciuda faptului că toate conţin compuşi toxici similari. Boabele sunt considerate a fi mai toxice, probabil din cauza otrăvirilor fatale ale copiilor care le ingerează.

Dozele letale de lectine Viscum administrate pe diferite căi la şoareci produc următoarele două tipuri de toxicitate: (1) un tip tipic caracterizat prin moarte după 3 până la 4 zile cu simptome asemănătoare marasmusului şi (2) un tip atipic caracterizat prin moarte imediată prin paralizie respiratorie. pe kilogram de greutate corporală a sucului de plante administrat intraperitoneal.29

Valorile DL50 ale V. album, fie administrate oral, fie sub formă de extract, nu au fost încă determinate. După cum sa spus mai devreme, extractele pe bază de alcool nu conţin practic proteine Viscum. Acest fapt ar implica o toxicitate semnificativ mai mică cu aceste preparate; cu toate acestea, ar implica, de asemenea, pierderea activităţii, deoarece o mare parte din farmacologia Viscum este legată de conţinutul său de proteine, în special de activitatea sa de îmbunătăţire a sistemului imunitar.

Toxicitatea vâscului coreean, Viscum album coloratum, pare a fi mai mică decât cea a vâscului european.30,31 Această altă specie a demonstrat şi efecte anticancerigene, dar par să se datoreze mai degrabă alcaloizilor foarte citotoxici decât lectinelor. inhibarea celulelor canceroase. În plus, extractele proaspete de vâsc coreean au prezentat o activitate mai mare decât extractele fermentate.5,30 Vâscul coreean se poate dovedi în cele din urmă a fi superior vâscului european.

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Există o anumită îngrijorare teoretică că efectele hipotensive ale vâscului ar putea fi adiţionale cu medicamentele antihipertensive convenţionale şi că efectele sale imunostimulante ar putea contracara medicamentele imunosupresoare. Cu toate acestea, se pare că nu există rapoarte clinice despre astfel de efecte.

REFERINȚE

Grieve M. O plantă modernă. New York, NY: Dover Publications; 1971: 547-548.

Becker H. Botanica vâscului european (Viscum album L.). Oncologie. 1986;43:2-7.

Anderson LA, Phillipson JD. Vâsc: planta magică. Pharm J. 1982;229:437-439.

Khwaja TA, Dias CB, Pentecost S. Studii recente asupra activităților anticanceroase ale vâscului (Viscum album) și alcaloizilor săi. Oncologie. 1986;43:42-50.

Jordan E, Wagner H. Structura și proprietățile polizaharidelor din Viscum album (L.). Oncologie. 1986;43:8-15.

Wagner H, Jordan E, Feil B. Studii privind standardizarea preparatelor de vâsc. Oncologie. 1986;43:16-22.

Franz H, Ziska P, Kindt A. Izolarea și proprietățile a trei lectine din vâsc (Viscum album L.). Biochem J. 1981;195:481-484.

Olsnes S, Stirpe F, Sandvig K, et al. Izolarea și caracterizarea viscuminei, o lectină toxică din Viscum album L. (vâsc). J Biol Chem. 1982; 257(13):263-270.

Petricic J, Kalogjera Z. Izolarea glucozidelor din frunzele de vâsc (Viscum album L.). Acta Pharm Jugosl. 1980;30:163.

Wagner H, Feil B, Kalogjera Z, et al. Fenilpropanii și ligninele medicamentelor cardioactive Viscum album. Planta Medica. 1986;2:102.

Evans MR, Preece AW. Viscum album: un posibil tratament pentru cancer? Bristol Med Chir J. 1973;88:17-20.

Klamerth O, Vester F, Kellner G. Efectele inhibitorii ale unui complex proteic din Viscum album asupra fibroblastelor și celulelor HeLa. Hoppe Seylers Z Physiol Chem. 1968;349:863-864.

Ribereau-Gayon G, Jung ML, Di Scala D, et al. Comparația efectelor preparatelor de vâsc fermentate și nefermentate asupra celulelor tumorale cultivate. Oncologie. 1986;43:35-41.

Hulsen H, Doser C, Mechelke F. Diferențele în eficacitatea in vitro a preparatelor produse din vâsc de diverși copaci gazdă. Arzneimitteforschung. 1986;36:433-436.

Hulsen H, Mechelke F. Influenţa unui preparat de vâsc asupra culturilor celulare în suspensie de leucemie umană şi celule de mielom uman. Arzneimitteforschung. 1982;32:1126-1127.

Petkov V. Plante cu acţiune hipotensivă, antiateromatoasă şi coronarodilatatoare. Am J Chin Med. 1979;7: 197-236.

Hajto T. Efectele imunomodulatoare ale Iscador: un preparat album Viscum. Oncologie. 1986;43:51-65.

Jordan E, Wagner H. Detectarea şi determinarea cantitativă a lectinelor şi viscotoxinelor în preparatele de vâsc. Arzneimitteforschung. 1986;36: 428-433.

Bloksma N, Dijk HV, Korst P, et al. Activitatea adjuvantă celulară şi umorală a unui extract de vâsc. Imunobiologie. 1979;156:309-319.

Bloksma N, Schmiermann P, deReuver MD, et al. Stimularea imunităţii umorale şi celulare prin preparate de viscum. Planta Med. 1982;46:221-227.

Rentea R, Lyon E, Hunter R. Proprietăţi biologice ale Iscador. Un preparat Viscum album I. Hiperplazia cortexului timic şi regenerarea accelerată a celulelor hematopoietice în urma iradierii X. Lab Invest. 1981;44:43-48.

Hajto T, Lanzrein C. Activităţi de citotoxicitate mediată de celulele ucigaşe naturale şi dependente de anticorpi şi frecvenţe mari ale limfocitelor granulare la pacienţii cu cancer de sân trataţi cu Viscum album. Oncologie. 1986;43:93-97.

Nienhaus J, Stoll M, Vester F. Stimularea timusului şi profilaxia cancerului prin proteine Viscum. Experienta. 1970;26:523-525.

Hamprecht K, Handretinger R, Voetsch W, et al. Medierea activităţii umane NK de către componente din extractele de Viscum album. Int J Imunofarmacol. 1987;9:199-209.

Kleijnen J, Knipschild P. Tratamentul cu vâsc pentru cancer: revizuirea studiilor controlate la oameni. Fitomedicina. 1994;1:255-260.

Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D. Efectele in vitro ale extractelor de vâsc şi lectinelor de vâsc: citotoxicitate faţă de celulele tumorale datorită inducerii morţii celulare programate (apoptoză). Arzneimitteforschung. 1993;43:1221-1225.

Heiny BM. [Tratamentul adjuvant cu extract standardizat de vâsc reduce leucopenia şi îmbunătăţeşte calitatea vieţii pacienţilor cu carcinom mamar avansat care primesc chimioterapie paliativă (regim VEC).] Krebsmedizin. 1991;12:3-14.

Friess H, Beger HG, Kunz J, şi colab. Tratamentul cancerului pancreatic avansat cu vâsc: rezultatele unui studiu pilot. Anticancer Res. 1996;16:915-920.

Ducele JA. Manual de ierburi medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1986: 512-513.

Khwaja TA, Varven JC, Pentecost S, et al. Izolarea alcaloizilor biologic activi din vâscul coreean Viscum album, coloratum. Experienta. 1980;36:599-600.

Manjikian S, Pentecost S, Khwaja TA. Izolarea proteinelor citotoxice din Viscum album, coloratum. Proc Am Assoc Cancer Res. 1986;27:266.

Braedel-Ruoff S. Efectele imunomodulatoare ale extractelor de album Viscum asupra celulelor ucigașe naturale: revizuirea studiilor clinice. Forsch Komplementmed. 2010 Apr;17(2):63-73.

Elluru SR, Duong Van Huyen JP, et al. Proprietățile antiangiogenice ale extractelor de viscum album sunt asociate cu citotoxicitatea endotelială. Anticancer Res. 2009 Aug;29(8):294529-294550.

Lyu SY, Kwon YJ, Joo HJ și colab. Prepararea microcapsulelor de alginat/chitosan și a granulelor acoperite enteric de lectină de vâsc. Arch Pharm Res. 2004;27: 118-126.

Grossarth-Maticek R, Kiene H, Baumgartner SM, et al. Utilizarea Iscador, un extract de vâsc european (Viscum album), în tratamentul cancerului: studii prospective nonrandomizate și randomizate cu perechi de potrivire imbricate într-un studiu de cohortă. Altern Ther Health Med. 2001;7:57-66:68-72, 74-76.

Cazacu M, Oniu T, Lungoci C, et al. Influența izorelului asupra cancerului colorectal avansat. Cancer Biother Radiopharm. 2003;18:27-34.

Mabed M, El-Helw L, Shamaa S. Studiu de fază II al viscum fraxini-2 la pacienții cu carcinom hepatocelular avansat. Br J Cancer. 2004;90:65-69.

Kovacs E, Kuehn JJ. Măsurători ale IL-6, receptorului IL-6 solubil și gp130 solubil în serul pacienților cu limfom cu celule B: tratamentul cu viscum album afectează acești parametri? Biomed Pharmacother. 2002;56:152-158.

Semiglasov VF, Stepula VV, Dudov A, et al. Extractul standardizat de vâsc PS76A2 îmbunătățește QoL la pacienții cu cancer de sân care primesc chimioterapie CMF adjuvantă: un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Anticancer Res. 2004;24:1293-1302.

Bock PR, Friedel WE, Hanisch J, et al. [Eficacitatea și siguranța tratamentului complementar pe termen lung cu extract de vâsc european standardizat (Viscum album L.) în plus față de terapia oncologică adjuvantă convențională la pacienții cu carcinom mamar primar nemetastazat. Rezultatele unui studiu de cohortă epidemiologic multicentric, comparativ, în Germania și Elveția]. Arzneimittelforschung. 2004;54:456-466.

Piao BK, Wang YX, Xie GR și colab. Impactul tratamentului complementar cu extract de vâsc asupra calității vieții la pacienții cu cancer pulmonar mamar, ovarian și fără celule mici: un studiu clinic controlat randomizat prospectiv. Anticancer Res. 2004;24:303-309.

Kienle GS, Kiene H. Articol de recenzie: influenţa extractelor Viscum album L (Vâscul european) asupra calităţii vieţii la pacienţii cu cancer: o revizuire sistematică a studiilor clinice controlate. Integr Cancer Ther. 2010 iunie;9(2):142-157.

Melzer J, Iten F, Hostanska K, et al. Eficacitatea şi siguranţa preparatelor de vâsc (Viscum album) pentru pacienţii cu boli canceroase: o revizuire sistematică. Forsch Komplementmed. 2009 august;16(4):217-226.

Grossarth-Maticek R, Ziegler R. Studii prospective controlate de cohortă privind terapia pe termen lung a pacienţilor cu cancer ovarian cu extracte de iscador de vâsc (Viscum album L.). Arzneimittelforschung. 2007;57(10):665-678.

Schink M, Troger W, Dabidian A, et al. Extractul de vâsc reduce suprimarea chirurgicală a activităţii celulelor ucigaşe naturale la pacienţii cu cancer: un studiu randomizat de fază III. Forsch Komplementmed. 2007 februarie;14(1):9-17.

Chernyshov VP, Heusser P, Omelchenko LI, et al. Efectele imunomodulatoare şi clinice ale Viscum album (Iscador M şi Iscador P) la copiii cu infecţii respiratorii recurente ca urmare a accidentului nuclear de la Cernobîl. Am J Ther. 2000;7:195-203.

Asociaţia britanică de medicină pe bază de plante, comitetul ştiinţific. Farmacopeea britanică a plantelor. Cowling, Asociaţia Britanică de Medicină pe bază de plante; 1983:235-236.

Vitamina A

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

Vitamina A a fost prima vitamina liposolubila care a fost recunoscuta. Deşi identificat ca factor de creştere necesar în 1913, nu a fost caracterizat chimic până în 1930. Descoperirea iniţială a vitaminei A a fost făcută aproape simultan de două grupuri de cercetători, McCollum şi Davis de la Universitatea din Wisconsin şi Osborne şi Mendel de la Universitatea Yale. Ei au descoperit că animalele tinere hrănite cu o dietă deficitară în grăsimi naturale au devenit foarte nesănătoase, fapt dovedit de incapacitatea de a creşte şi funcţia imunitară deficitară. Aceşti cercetători au remarcat, de asemenea, că ochii animalelor ar deveni grav inflamaţi şi infectaţi cu dieta restricţionată şi că această afecţiune ar putea fi ameliorată rapid prin adăugarea la dietă de grăsime de unt sau ulei de ficat de cod. Vitamina A a fost odată cunoscută drept „vitamina antiinfecţioasă", iar starea vitaminei A rămâne un factor determinant major al stării imunitare.

Nomenclatură

Când izolată în forma sa pură, vitamina A este un cristal galben pur, solubil în lipide, cu o formulă condensată C20H29OH. Vitamina A este numită retinol, ceea ce înseamnă că este un alcool care este implicat în mod complex în funcţia retinei ochiului. Alltrans retinolul se găseşte în natură în principal sub formă de esteri retinilici cu lanţ lung. Forma aldehidă a retinolului all-trans este denumită în mod obişnuit retinaldehidă sau retinină, în timp ce forma acidă este denumită acid retinoic. S-a sugerat că retinolul serveşte doar ca un precursor al acestor două forme active de vitamina A — retina fiind implicată în principal cu vederea şi reproducere, iar acidul retinoic fiind important în alte funcţii somatice, cum ar fi creşterea şi diferenţierea (Figura 135-1).1

Derivaţii sintetici ai acidului retinoic au fost dezvoltaţi pentru a trata multe afecţiuni dermatologice şi, mai recent, anumite forme de cancer. Cu toate acestea, aceşti compuşi nu sunt lipsiţi de efecte secundare.

Aportul dietetic recomandat

Vitamina A a fost măsurată iniţial în unităţi internaţionale (UI), 1 UI fiind definită ca 0,3 mg de retinol all-trans cristalin sau 0,6 mg Ş-caroten. În 1967, un comitet de experţi al Organizaţiei Naţiunilor Unite pentru Alimentaţie şi Agricultură şi al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii a recomandat ca activitatea vitaminei A să fie menţionată în termeni de echivalenţi de retinol, mai degrabă decât în UI, 1 mg de retinol fiind echivalent cu 1 echivalent de retinol (RE). Cantitatea de beta-caroten necesară pentru 1 RE este de 6 mg, în timp ce cantitatea necesară pentru alte carotenoide de provitamina A este de 12 mg. În 1980, Consiliul pentru Alimentaţie şi Nutriţie al Consiliului Naţional de Cercetare/Academiei Naţionale de Ştiinţe a adoptat această recomandare, iar doza alimentară recomandată (RDA) din 1980 pentru vitamina A este exprimată în miligrame şi echivalenţi de retinol; în 2001, RDA-urile au fost revizuite la valorile actuale (Tabelul 135-1).

Surse alimentare

Cele mai concentrate surse de vitamina A preformată sunt ficatul, rinichii, untul, laptele integral şi laptele degresat fortificat, în timp ce sursele principale de provitamina A sunt legumele cu frunze de culoare verde închis (guză şi spanac) şi legumele galben-portocalii (morcovi, cartofi dulci, igname şi dovleac) (Tabelul 135-2). Ingestia excesivă

cantităţi de ficat – 2,7 până la 11 kg/săptămână – au fost raportate că cauzează hipervitaminoză A.2

DEFICIENTA P

Deficitul de vitamina A se poate datora aportului alimentar inadecvat (deficienţă primară) sau unui factor secundar care interferează cu absorbţia, depozitarea sau transportul vitaminei A. Unii factori cunoscuţi pentru a induce o deficienţă de vitamina A sunt următorii:

Malabsorbţie datorată insuficienţei de acid biliar sau pancreatic

Malnutriţie proteico-energetică

Boală hepatică

Deficit de zinc

Abetalipoproteinemie

Conversia slabă a beta-carotenului în vitamina A

Efectele sistemului imunitar

Anomaliile sistemului imunitar asociate cu o deficienţă de vitamina A includ capacitatea afectată de a genera un răspuns eficient al anticorpilor, niveluri scăzute de celule T helper şi modificări ale mucoasei mucoasei ale tractului respirator şi gastrointestinal. Vitamina A - indivizii cu deficit de vitamina A sunt mai susceptibili la boli infecţioase şi au rate mai mari de mortalitate. Se pare că, deşi o deficienţă de vitamina A poate predispune o persoană la o infecţie, rezervele de vitamina A sunt, de asemenea, sever epuizate în timpul unei infecţii. Astfel, apare un cerc vicios. Condiţiile infecţioase asociate cu deficitul de vitamina A includ rujeola, varicela, virusul respirator sincițial, sindromul imunodeficienţei dobândite şi pneumonia.

Alte Efecte

Deficitul prelungit de vitamina A are ca rezultat semnele caracteristice de hipercheratoză foliculară (acumularea de resturi celulare în foliculii de păr, dând pielii un aspect de piele de găină, care apare cel mai adesea pe partea din spate a braţului superior), orbire nocturnă şi o rată mai mare de infecţie. Pe măsură ce starea se înrăutăţeşte, membranele mucoase ale tractului respirator, tractului gastrointestinal şi tractului genito-urinar sunt, de asemenea, afectate şi apare boala clasică a ochiului cunoscută sub numele de xeroftalmie din cauza deficienţei de vitamina A. Chiar şi o deficienţă uşoară de vitamina A este asociată cu o creştere semnificativă a mortalităţii. Această asociere este extrem de semnificativă, deoarece deficitul de vitamina A este deosebit de răspândit în ţările în curs de dezvoltare, în special în Asia, unde se constată că până la 10 milioane de copii suferă de xeroftalmie în fiecare an.3

Xeroftalmie

Termenul de xeroftalmie este folosit în general pentru a acoperi toate manifestările oculare ale deficitului de vitamina A. Orbirea este una dintre cele

TABELUL 135-3 Stadializarea xeroftalmiilor

cele mai grave consecinţe ale deficitului de vitamina A. Deşi apare rar în Statele Unite, este cauza majoră prevenibilă a orbirii în Asia. Xeroftalmia deficienţei de vitamina A este etanată aşa cum se arată în Tabelul 135-3.

În efortul de a preveni deficienţa de vitamina A în ţările subdezvoltate, Organizaţia Mondială a Sănătăţii le administrează copiilor doze profilactice mari (200.000 UI) la fiecare 6 luni.

Determinarea Deficienţei

Testul rapid de adaptare la întuneric este poate cel mai sensibil dintre testele disponibile în prezent, concepute pentru a determina deficienţa de vitamina A. Măsurarea nivelurilor serice de retinol nu este de obicei utilă, deoarece acestea pot să nu scadă până când apare o deficienţă marcată. Deficienţa în Statele Unite şi alte ţări dezvoltate este de obicei secundară malabsorbţiei, bolii hepatice sau proteinuriei.

P METABOLISMUL

Absorbţie

Se ştie că o varietate de factori influenţează eficienţa de absorbţie a vitaminei A şi a carotenoizilor. Deşi retinolul nu necesită acizi biliari pentru a facilita absorbţia, carotenoizii o fac. Alţi factori care afectează absorbţia vitaminei A şi a carotenoizilor sunt următorii:

Prezenţa grăsimilor, proteinelor şi antioxidanţilor în alimente

Prezenţa bilei şi a unui complement normal de enzime pancreatice în lumenul intestinal

Integritatea celulelor mucoasei

Eficienţa de absorbţie a vitaminei A dietetice este de obicei destul de mare (80% până la 90%), cu doar o uşoară reducere a eficienţei la doze mari. În schimb, eficienţa de absorbţie a beta-carotenului este mult mai mică (40% până la 60%) şi scade rapid odată cu creşterea dozei. Suplimentele de caroten sunt mai bine absorbite decât carotenii din alimente.4

Transformarea mucoasei intestinale

Majoritatea retinolului absorbit este esterificat cu acid palmitic sau alt acid gras liber în celulele mucoasei intestinale. Este apoi încorporat, împreună cu trigliceridele, fosfolipidele şi esterii de colesterol, în chilomicră. Fiecare chilomicron este transportat prin canalele limfatice în circulaţia generală şi în cele din urmă eliminat din circulaţie de către ficat.

TABELUL 135-4 Distribuţia vitaminei A la unii oameni

Ţesuturi (mcg/kg)

Transport, depozitare şi excreţie

La atingerea ficatului, vitamina A este stocată în primul rând în lipocite perisinusoidale speciale (celule Ito); hepatocitele conţin doar o mică parte din vitamina A totală stocată în ficat. Deşi în majoritatea ţesuturilor se găsesc cantităţi mici de vitamina A (Tabelul 135-4), mai mult de 90% din conţinutul total de vitamina A din organism este stocat în ficat. Este stocat ca un complex de lipoglicoproteine format din 96% esteri retinilici şi 4% retinol neesterificat. Esterii retinilici sunt hidrolizaţi de o hidrolază retinil ester strâns legată, care transferă aW-trans retinolul eliberat la proteina intracelulară de legare a retinolului (RBP). Retinolul legat este apoi procesat prin aparatul Golgi şi secretat în plasmă, unde formează un complex molar reversibil 1:1 cu prealbumină.1,5

Proteinele alimentare adecvate, fier şi zinc sunt necesare pentru mobilizarea corectă a retinolului. Timpul de înjumătăţire al RBP şi al prealbuminei este mai mic de 12 ore, ceea ce face ca acestea să fie deosebit de probabile să fie deficitare în timpul malnutriţiei proteico-calorice sau în alte situaţii în care metabolismul proteic este anormal. Deficienţa de zinc, fier sau vitamina E afectează sever metabolismul vitaminei A, deoarece aceşti nutrienţi funcţionează sinergic în multe procese fiziologice ale metabolismului vitaminei A (absorbţie, transport şi mobilizare în special).6,7

Retinolul este transferat în celulă după ce RBP se leagă de un receptor de suprafaţă celulară. Retinolul este apoi legat rapid de proteina celulară de legare a retinolului (CRBP) în citosolul celular.

Acidul retinoic este metabolizat diferit de retinol. Este absorbit prin sistemul portal şi transportat în plasmă legat de albumină. Nu se acumulează în ficat sau în alte ţesuturi în cantităţi apreciabile. Este metabolizat destul de rapid la compuşi oxigenaţi mai polari. Intracelular, se leagă de proteina celulară care leagă acidul retinoic.

Metaboliţii vitaminei A sunt excretaţi în principal prin fecale (prin bilă) şi urină. În perioadele de deficienţă pare să existe o adaptare în utilizare, evidenţiată de o reducere a ratei de catabolism a vitaminei A.1,5.

Conversia beta-carotenului în vitamina A

Cercetările emergente dezvăluie că variaţiile genomice care au ca rezultat conversia afectată a beta-carotenului în vitamina A sunt surprinzător de frecvente. Au fost identificate polimorfisme cu un singur nucleotide care au ca rezultat scăderea activităţii 15,15'-monoxigenazei, enzima cheie responsabilă pentru conversia beta-carotenului în retinol. Variantele R267S şi A379V sunt comune, cu frecvenţe în populaţie de 42%, respectiv 24%. Cele cu atât 267S, cât şi 379V au o reducere de 57% a ratei de conversie. Cei cu această variantă au niveluri sanguine crescute de betacaroten şi scăderea nivelului sanguin de vitamina A.8

ROLILE FIZIOLOGICE ALE VITAMINEI A

Viziune

Rolul fiziologic cel mai bine înțeles al vitaminei A îl reprezintă efectele sale asupra sistemului vizual. Retina umană are patru tipuri de vitamina A - care conțin fotopigmenti. Rodopsina, cu absorbție maximă la 498 nm, este prezentă în tije. Cele trei iodopsine, după cum urmează, sunt în conuri:

Conuri albastre (absorbție maximă 420 nm)

Conuri verzi (absorbție maximă 534 nm)

Conuri roșii (absorbție maximă 563 nm)

Forma de vitamina A găsită în acești pigmenți este izomerul 11-s al aldehidei vitaminei A (retiniană). Când un foton de lumină lovește retina adaptată la întuneric, configurația cu 11 canale este convertită în forma all-trans a retinaldehidei și despărțită din molecula de rodopsina pentru a produce opsina și retinol all-trans. Acest lucru duce la o modificare a potențialului membranei și la excitația vizuală ulterioară. În timpul adaptării la lumină, deoarece procesele vizuale depind în mare măsură de celulele conice, retinianul sau retinolul eliberat din celulele bastonului este transportat în celulele epiteliale pigmentare și stocat ca palmitat de retinil. În timpul adaptării la întuneric, aceste procese sunt inversate și retina este izomerizată la forma 11-«s. Celulele bastonașe sunt deosebit de sensibile la deficiența de vitamina A, astfel încât orbirea nocturnă sau adaptarea slabă la întuneric este o consecință timpurie a deficienței de vitamina A. Această sensibilitate poate avea semnificație clinică la adulții în vârstă cu sănătate normală a retinei sau maculopatie legată de vârsta timpurie (ARM). Într-un experiment dublu-orb, controlat cu placebo, 104 adulți cu vârsta de 50 de ani sau mai mult ale căror fotografii fundice pentru ochi se încadrau în pașii 1 până la 9 din Sistemul de clasificare a bolilor oculare legate de vârstă au fost repartizați aleatoriu unui curs de 30 de zile de 50.000 UI de retinol oral sau un placebo. La 30 de zile, grupul de intervenție cu retinol a avut pante semnificativ mai mari (adică, mai abrupte), indicând o recuperare mai rapidă a sensibilității decât grupul placebo. Se crede că modificările structurale ale epiteliului pigmentar retinian și ale membranei Bruch în îmbătrânire și ARM precoce cauzează o deficiență localizată de vitamina A.5

Creștere și dezvoltare

Se crede că vitamina A afectează creșterea și dezvoltarea prin rolul său necesar în sinteza multor glicoproteine (de exemplu, mucus), dintre care unele pot controla diferențierea celulară și prin funcția sa ca CRBP în controlul expresiei genelor.1

Aderența dintre celule este aparent legată de sinteza glicoproteinelor, care este semnificativ scăzută în deficiența de vitamina A. În consecință, există o pierdere a stimulilor normali pentru creșterea și diferențierea celulară în timpul deficienței. CRBP este transferat direct în nucleu și poate funcționa la fel ca unii dintre hormonii steroizi. Efectele deficienței de vitamina A cel mai ușor observate la nivel celular sunt în acele țesuturi diferențiate care au o rată de turnover rapidă - celule epiteliale ale cavității bucale, tractului respirator, tractului urinar și canalelor glandelor secretoare.1

Dezvoltarea şi întreţinerea ţesutului epitelial

Rolul vitaminei A şi carotenoidelor în dezvoltarea şi întreţinerea ţesutului epitelial nu poate fi exagerat. Starea vitaminei A determină dacă mucina sau cheratina sunt sintetizate în celulele epidermice - prezenţa vitaminei A adecvate are ca rezultat producţia de mucină, în timp ce lipsa duce la hiperkeratinizarea pielii, corneei, tractului respirator superior şi tractului genito-urinar. Sinteza mucopolizaharidelor pare să depindă, de asemenea, de starea adecvată a vitaminei A.1,9

Reproducere

Nevoia de vitamina A pentru funcţiile de reproducere la animalele superioare este cunoscută încă din 1922. S-a raportat, de asemenea, că beta-carotenul are un efect specific asupra fertilităţii, diferit de rolul său ca precursor al vitaminei A.10"12 În studiile nutriţionale la bovine, vacile hrănite cu deficit de beta-caroten au prezentat ovulaţie întârziată şi creşterea numărului folicular10 şi al foliculelor10. corpus galben are cea mai mare concentraţie de beta-caroten din orice organ măsurat.12 Activitatea de scindare a carotenului se modifică odată cu ciclul ovulaţiei, cea mai mare activitate având loc în timpul etapei de midovulaţie S-a speculat că trebuie menţinut un raport adecvat de caroten şi retinol pentru a asigura funcţionarea corectă a corpului galben.

Corpul galben produce progesteron; prin urmare, funcţia inadecvată a corpului galben ar putea avea efecte dăunătoare semnificative. Funcţia secretorie inadecvată a corpului galben este una dintre trăsăturile caracteristice ale ciclurilor menstruale infertile şi/sau neregulate.13 În plus, un raport crescut estrogen/progesteron a fost implicat într-o varietate de afecţiuni clinice, inclusiv chisturi ovariene, sindromul de tensiune premenstruală, boala fibrochistică a sânului şi cancerul de sân. chisturile ovariene (42% în grupul martor faţă de 3% în grupul beta-caroten), poate avea un efect similar la oameni.11,12 O altă afecţiune bovină care a beneficiat de niveluri mai mari de beta-caroten alimentar este mastita chistică.13 Se pare că fermierii au o apreciere mai mare a betacarotenului decât mulţi nutriţionist. Desigur, există motive financiare semnificative pentru aceasta, deoarece pierderea monetară anuală din mastita bovină în Statele Unite a fost estimată la cel puţin 1,5 până la 2 miliarde de dolari, iar chisturile ovariene reprezintă cauza majoră a infertilităţii la bovine.

Sistemul imunitar

Vitamina A este absolut esenţială pentru buna funcţionare a sistemului imunitar. Vitamina A joacă un rol esenţial în menţinerea suprafeţelor epiteliale şi mucoase şi a secreţiilor acestora. Aceste părţi ale sistemului imunitar constituie un mecanism primar de apărare nespecific al gazdei. Mai mult, s-a dovedit că vitamina A stimulează şi/sau îmbunătăţeşte numeroase procese imunitare, inclusiv inducerea activităţii antitumorale, îmbunătăţirea funcţiei celulelor albe din sânge şi un răspuns crescut al anticorpilor.15 Aceste efecte nu se datorează pur şi simplu unei inversări a deficienţei de vitamina A, deoarece multe sunt îmbunătăţite şi mai mult de (se presupune) cantităţi excesive de vitamina A. Retinolul a

indus şi activitatea imună semnificativă a glucocorticoizi, arsuri severe şi intervenţii chirurgicale. Unele dintre aceste efecte sunt probabil legate de capacitatea vitaminei A de a preveni involuţia timică indusă de stres şi de a promova creşterea timului. Carotenii, care sunt antioxidanţi mai buni, se pot dovedi a fi şi mai eficienţi în protejarea glandei timus decât vitamina A, deoarece glanda timus este deosebit de susceptibilă la deteriorarea radicalilor liberi şi oxidative.

P APLICAȚII CLINICE

Nivelurile adecvate de vitamina A din ţesut sunt vitale pentru o sănătate optimă. În plus, acest nutrient poate fi folosit dincolo de rolul său „fiziologic" în tratamentul diferitelor afecţiuni. Vitamina A suplimentară este utilizată în primul rând pentru a îmbunătăţi sistemul imunitar în bolile virale pentru a trata numeroase afecţiuni ale pielii.

Vitamina A naturală este disponibilă fie sub formă de retinol, fie sub formă de retinil palmitat. Absorbţia poate fi îmbunătăţită prin micelizare sau emulsionare. Micelizarea este procesul de transformare a vitaminei A solubile în grăsimi în picături foarte mici (micele), astfel încât materialul să fie dispersat în apă. Emulsionarea este procesul de suspendare a vitaminei A într-un amestec coloidal cu o altă substanţă chimică (cum ar fi lecitina), astfel încât să se poată amesteca cu apa. În ciuda afirmaţiilor producătorilor, este important să ne amintim că vitamina A obişnuită este absorbită cu o rată de 80% până la 90%.

Infecţii

După cum sa discutat anterior, vitamina A este absolut esenţială pentru un sistem imunitar sănătos şi funcţional. Vitamina A - indivizii cu deficit de vitamina A sunt mai susceptibili la boli infecţioase în general, dar în special la infecţii parazitare şi virale. Deşi deficienţa de vitamina A poate predispune o persoană la o infecţie, rezervele de vitamina A sunt sever epuizate în timpul unei infecţii.

Infecţii parazitare

Vitamina A este esenţială nu numai pentru funcţia imunitară, ci şi pentru integritatea şi funcţia barierei intestinale. Prin urmare, deficienţa de vitamina A poate fi un factor predispozant la infecţiile parazitare intestinale. Într-un studiu care evaluează efectele retinolului asupra funcţiei barierei intestinale, asupra creşterii, a paraziţilor totali şi a infecţiilor cu speciile Giardia la copiii din nord-estul Braziliei, 79 de copii au primit vitamina A 100.000 până la 200.000 UI (n = 39) sau placebo (n = 40) la înscriere şi apoi din nou la 4 şi 8 luni; au fost urmăriţi timp de 36 de luni. Infecţiile totale cu paraziţi intestinali, în special noi, au fost semnificativ mai mici în grupul cu vitamina A comparativ cu grupul de control; acest rezultat a fost explicat în totalitate de un număr semnificativ mai mic de infecţii noi cu Giardia în grupul de vitamina A, ceea ce indică faptul că depozitele adecvate de vitamina A pot ajuta la prevenirea infecţiilor cu Giardia.16

Într-un alt studiu, efectul suplimentării cu vitamina A asupra incidenţei generale a bolilor diareice şi a infecţiilor tractului respirator la copii a fost evaluat la 188 de copii, cu vârsta

cuprinsă între 6 și 15 luni, din comunitățile marginalizate periurbane din Mexico City. Copiii au fost desemnați să primească vitamina A (sub 12 luni, 20.000 UI retinol; la sau peste 12 luni, 45.000 UI retinol) sau un placebo la fiecare 2 luni și au fost urmăriți până la 15 luni. Suplimentarea cu vitamina A nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de boală diareică generală, dar a redus diareea apoasă ușoară (raportul ratei de incidență [RR] 0,69) și tusea cu febră (RR, 0,69). Suplimentarea cu vitamina A a redus, de asemenea, bolile diareice în timpul verii (RR, 0,74), în rândul copiilor care nu suferă de pipernicie (RR, 0,69) și în rândul copiilor din gospodării cu nivel socio-economic superior.17

Pojar

Deficitul de vitamina A este o problemă majoră în multe țări în curs de dezvoltare. O serie de studii bine concepute au confirmat un efect observat pentru prima dată în 1932 - suplimentarea cu vitamina A poate reduce semnificativ mortalitatea infantilă din cauza rujeolei cu cel puțin 50%. În mod obișnuit, doza de vitamina A în studiile dublu-orb a fost de 200.000 până la 400.000 UI administrată doar o dată sau de două ori pentru a umple rezervele corporale.18,19 Cu toate acestea, beneficiul suplimentării cu vitamina A în tratamentul rujeolei nu se limitează la țările în curs de dezvoltare. Un studiu asupra copiilor bine hrăniți din Long Beach, California, care suferă de rujeolă, a indicat că 50% aveau deficit de vitamina A.20 Această constatare susține utilizarea suplimentelor cu vitamina A chiar și în Statele Unite.

Sugari cu infecții cu virus respirator sincițial

Programele de imunizare pe scară largă au redus riscul de rujeolă la copii. Cu toate acestea, terapia cu vitamina A pare potrivită și pentru alte boli virale din copilărie. Unul dintre cele mai frecvente virusuri este virusul respirator sincițial (RSV), o cauză comună a bolilor respiratorii severe la copiii mici. Studiile au arătat că copiii cu VSR au niveluri serice scăzute de vitamina A. Mai mult, cu cât nivelul de vitamina A este mai scăzut, cu atât severitatea bolii este mai mare, similar relației prezentate la rujeolă. Deoarece suplimentarea cu vitamina A diminuează morbiditatea și decesul cauzate de rujeolă, un grup de cercetători a decis să determine siguranța vitaminei A și modelul de absorbție în RSV ca prim pas în evaluarea eficacității sale terapeutice.21

Douăzeci și unu de copii cu o vârstă medie de 2,3 luni (interval de la 1 la 6 luni) cu infecție ușoară cu RSV au fost tratați cu 12.500 până la 25.000 UI de vitamina A micelizată orală. Nivelurile inițiale ale vitaminei A s-au dovedit a fi scăzute; cu toate acestea, în 6 ore de la administrarea a 25.000 UI, dar nu a 12.500 UI de vitamina A, nivelurile normale au fost restabilite. În ciuda vârstei mici, niciunul dintre copii nu a prezentat semne sau simptome evidente de toxicitate cu vitamina A. Deși studiul nu a fost conceput ca un studiu terapeutic, subiecții cărora li s-a administrat vitamina A au avut spitalizări mai scurte decât copiii cu o severitate similară a bolii care nu au fost înscriși în studiu.

Deși suplimentarea cu vitamina A este un tratament atractiv al infecțiilor cu RSV datorită costului său scăzut, disponibilității largi și ușurinței de administrare, studiile controlate cu

placebo au sugerat că poate fi de valoare numai în cazurile cele mai severe. Un studiu controlat cu placebo pe 180 de copii din Chile cu RSV a furnizat 50.000 până la 200.000 UI de palmitat de retinil (în funcţie de vârstă) în decurs de 2 zile de la internare.22 Suplimentarea nu a dus la niciun beneficiu semnificativ, cu excepţia copiilor care sufereau de hipoxemie. Aceşti copii au experimentat beneficii substanţiale, constând într-o rezolvare mai rapidă a tahipneei şi scurtarea spitalizării de la 9,3 la 5,5 zile. Rezultate similare au fost observate într-un studiu care a implicat copii şi adolescenţi internaţi cu infecţii nespecifice ale căilor respiratorii superioare.23

Sindromul imunodeficienţei dobândite

Pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) pot beneficia, de asemenea, de suplimente cu vitamina A. Un studiu a arătat că deficienţa de vitamina A este destul de comună în timpul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi că deficienţa de vitamina A este asociată în mod clar cu un nivel scăzut de celule T helper circulante, una dintre caracteristicile SIDA.24

Analiza nivelului de vitamina A, a celulelor T helper şi a altor parametri sanguini la persoanele cu HIV a indicat că mai mult de 15% aveau niveluri serice scăzute de vitamina A. Nivelurile celulelor T helper au fost mult mai scăzute la pacienţii cu infecţie HIV ale căror niveluri de vitamina A erau scăzute decât la cei care aveau niveluri normale de vitamina A. Deficitul de vitamina A s-a dovedit, de asemenea, asociat cu o rată mai mare a mortalităţii din cauza HIV.

Creşterea beta-carotenului poate fi forma preferată de vitamina A pentru suplimentarea la pacienţii cu HIV, deoarece acidul retinoic, forma activă a vitaminei A, poate creşte de fapt replicarea HIV la oameni. Nivelurile scăzute de beta-caroten sunt frecvente în SIDA, probabil ca urmare a malabsorbţiei grăsimilor. Nivelurile scăzute de beta-caroten sunt asociate cu o afectare mai mare a funcţiei imune.25

Tulburări ale pielii

Utilizarea terapiei cu doze mari de vitamina A pentru acnee şi alte afecţiuni ale pielii a fost introdusă în dermatologie la sfârşitul anilor 1930. Este încă folosit de câţiva dermatologi, deşi acest tip de terapie nu este la fel de popular ca înainte de apariţia retinoizilor sintetici. Terapia cu vitamina A s-a dovedit a fi destul de eficientă în tratarea afecţiunilor pielii asociate cu formarea excesivă a keratinei (hiperkeratoză), o proteină a pielii care poate înfunda porii pielii pentru a produce un efect de „buc de găină”. Exemple de unele afecţiuni ale pielii asociate cu hiperkeratoza includ acneea, psoriazisul, ihtioza, lichenul plan, boala Darier, keratodermia palmoplantară şi pitiriazisul rubra pilaris. Dozele de vitamina A utilizate pentru tratarea acestor afecţiuni au fost de obicei destul de mari (300.000 până la 500.000 UI/zi timp de 5 până la 6 luni în tratamentul acneei; 1 până la 3,5 milioane UI/zi timp de 1 până la 2 săptămâni pentru celelalte afecţiuni).26-29 Utilizarea acestor doze mari duce de obicei la dezvoltarea unei toxicităţi semnificative mai târziu. Deşi există unele dovezi că carotenii pot fi mai utili şi mai puţin toxici în unele dintre aceste afecţiuni, se

crede că activitatea farmacologică responsabilă pentru efectele vitaminei A în hiperkeratoză apare atunci când nivelurile serice de retinol depăşesc capacitatea RBP serice, provocând destabilizarea membranelor şi distrugerea celulelor producătoare de keratina.25

În monitorizarea toxicităţii vitaminei A, testele de laborator par nesigure până când simptomele evidente de toxicitate sunt evidente. Primul simptom toxic semnificativ este de obicei durerea de cap, urmată de oboseală, instabilitate emoţională şi dureri musculare şi articulare. Buzele crăpate (cheilita) şi pielea uscată (xeroza) apar în general la majoritatea pacienţilor, în special pe vreme uscată. Deoarece dozele mari de vitamina A în timpul sarcinii pot provoca malformaţii congenitale, femeile aflate la vârsta fertilă ar trebui să folosească un control al naşterii eficient în timpul tratamentului cu vitamina A şi timp de cel puţin 1 lună după întreruperea tratamentului.

Dozele mari de vitamina A pot să nu fie necesare dacă sunt incluşi şi alţi factori nutriţionali, cum ar fi zincul şi vitamina E. Aceşti nutrienţi lucrează împreună cu vitamina A în promovarea pielii sănătoase. O recomandare sigură şi eficientă pentru vitamina A în tratamentul acneei este mai puţin de 25.000 UI/zi.

Ochi uscaţi

Tulburările de ochi uscat sunt un grup complex de boli caracterizate printr-o deficienţă de apă localizată în canalele lacrimale, o deficienţă de mucină sau o combinaţie a celor două. În ciuda diversităţii cauzelor subiacente, modificările conjunctivei ochiului sunt similare în toate cazurile - pierderea celulelor caliciforme (celule producătoare de mucină), mărirea anormală a celulelor epiteliale non-caliciforme şi creşterea straturilor celulare, depunerea şi stratificarea de keratină şi keratinizarea.

În afară de terapia topică cu vitamina A, toate celelalte terapii nechirurgicale pentru ochiul uscat (adică aplicarea frecventă de lacrimi artificiale, lubrifianţi sau polimeri cu eliberare lentă şi utilizarea terapeutică a lentilelor de contact moi) nu sunt direcţionate spre inversarea procesului de bază, ci mai degrabă către atenuarea simptomelor.

Ipoteza că o deficienţă de vitamina A localizată în mucoasa ochiului exterior ar putea fi responsabilă pentru ochiul uscat, bazată pe rolul vital al vitaminei A în ţesutul epitelial, pare evidentă. Studiile clinice cu picături comerciale de vitamina A pentru ochi (Viva-Drops, Vision Pharmaceuticals, vivadrops.com, Mitchell, Dakota de Sud) au dat rezultate clinice impresionante în tratamentul ochilor uscaţi.30,31

P DOZARE

Intervalele de dozare pentru vitamina A reflectă intenţia de utilizare. În scopuri generale de sănătate, o doză de 5000 UI pentru bărbaţi şi 2500 UI pentru femei pare rezonabilă. În timpul unei infecţii virale acute, o singură doză orală de 50.000 UI timp de 1 sau 2 zile pare să fie sigură chiar şi la sugari (reţineţi că femeile care ar putea fi însărcinate nu trebuie să utilizeze suplimente de vitamina A; beta-caroten, totuşi, este bine). Pentru tratamentul

acneei şi afecţiunilor hiperkeratotice ale pielii, terapia cu doze mari poate fi utilă, dar trebuie monitorizată îndeaproape de un medic.

P TOXICITATE

Suplimentarea cu vitamina A trebuie evitată în timpul sarcinii, deoarece dozele mari s-au dovedit a fi teratogene. Din păcate, dozele sigure pentru femeile însărcinate nu au fost încă determinate, deşi datele combinate umane şi animale sugerează că 30.000 UI/zi ar trebui considerate sigure.32 Cu toate acestea, femeile care ar putea rămâne însărcinate ar trebui să-şi menţină nivelurile suplimentare de vitamina A sub 5000 UI sau, mai bine, să treacă la caroteni. Beta-caroten la vitamina A. Singura modalitate de a afla este prin măsurarea nivelurilor din sânge.) Excesul de aport alimentar de vitamina A a fost asociat cu malformaţii congenitale la oameni în mai puţin de 20 de cazuri raportate în ultimii 30 de ani34. 300.000 UI), se manifestă după cum urmează:

Creşterea presiunii intracraniene cu vărsături

Durere de cap

Dureri articulare

Stupoare

Papiledem ocazional

Simptomele scad rapid la retragerea vitaminei şi întotdeauna urmează o recuperare completă.

Toxicitatea vitaminei A poate apărea la adulţii care au luat mai mult de 50.000 UI/zi timp de câţiva ani. Dozele zilnice mai mici pot produce simptome de toxicitate dacă există defecte în stocarea şi transportul vitaminei A, aşa cum se întâmplă în ciroza hepatică, hepatită sau malnutriţie proteico-caloric, precum şi la copii şi adolescenţi.35,36 Semnele toxicităţii vitaminei A includ în general următoarele:

Piele uscată, fisurată

Unghii casante

Alopecie

Gingivita

Cheiloza

anorexie

Iritabilitate

Oboseală

Greaţă

Nivelurile serice ale vitaminei A între 250 şi 6600 UI/dL sunt tipice pentru toxicitate. Hipervitaminoza A prelungită şi severă duce la fragilitatea oaselor şi la îngroşarea oaselor lungi.

Toxicitatea este de obicei întâlnită în timpul terapiei cu doze mari de vitamina A pentru diferite afecţiuni ale pielii. Deşi dozele mai mici de 300.000 UI/zi timp de câteva luni cauzează rareori simptome de toxicitate, recunoaşterea precoce este încă foarte importantă. Cheilita (buzele crăpate) şi xeroza (piele uscată) apar în general la majoritatea pacienţilor, în special pe vreme uscată. Primul simptom semnificativ de toxicitate este de obicei durerea de cap, urmată de oboseală, labilitate emoţională şi dureri musculare/articulare. Testele de laborator au o valoare mică în monitorizarea toxicităţii deoarece nivelurile serice de vitamina A se corelează slab cu toxicitatea, iar valorile transaminazei glutamico-oxaloacetice şi transaminazei glutamat piruvat serice sunt crescute numai la pacienţii simptomatici.25

P INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Vitamina E şi zincul sunt deosebit de importante pentru buna funcţionare a vitaminei A. O deficienţă de zinc, vitamina C, proteine sau hormoni tiroidieni va afecta conversia carotenilor provitaminei A în vitamina A.

Aportul excesiv de vitamina A poate inhiba absorbţia de calciu mediată de vitamina D, poate accelera pierderea osoasă şi poate inhiba formarea de os nou.37,38 Toate aceste acţiuni pot creşte riscul de osteoporoză şi fractură de şold. Într-un studiu prospectiv, un aport de vitamina A mai mare de 5000 UI/zi, în comparaţie cu un aport mai mic, a fost asociat cu o reducere a densităţii minerale osoase care a dublat aproximativ riscul de fractură de şold.39

Studiile au demonstrat o legătură între expunerea la substanţe chimice toxice şi nutriţia cu vitamina A. Administrarea de compuşi precum bifenili polibromuraţi, dioxină şi alte substanţe chimice toxice la şobolani duce la o scădere a conţinutului hepatic de vitamina A. Administrarea concomitentă de vitamina A şi xenobiotice previne parţial simptomele de toxicitate. Expunerea la aceşti compuşi duce la un necesar crescut de vitamina A din cauza degradării sporite a vitaminei A în ficat.40,41

REFERINŢE

Gerster H. Vitamina A: funcţii, cerinţe alimentare şi siguranţă la om. Int J Vitam Nutr Res. 1997;67(2):71-90.

Selhorst JB, Waybright EA, Jennings S,

et al. Cefaleea iubitorului de ficat: pseudotumor cerebri şi intoxicaţie cu vitamina A. JAMA. 1984;252:3365.

Sommer A. Deficit de vitamina a şi boală clinică: o privire de ansamblu istorică. J Nutr. 2008 oct;138(10):1835-1839.

Brown ED, Micozzi MS, Craft NE, et al. Carotenoizii plasmatici la bărbaţii normali după o singură ingestie de legume sau beta-caroten purificat. Am J Clin Nutr. 1989;49:1258-1265.

Owsley C, McGwin G, Jackson GR şi colab. Efectul pe termen scurt, în doze mari de retinol asupra adaptării la întuneric la îmbătrânire şi la maculopatia precoce legată de vârstă. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Apr;47(4):1310-1318.

Rahman MM, Wahed MA, Fuchs GJ şi colab. Efectul sinergic al zincului şi vitaminei A asupra indicilor biochimici ai nutriţiei cu vitamina A la copii. Am J Clin Nutr.

2002;75:92-98.

Munoz EC, Rosado JL, Lopez P, et al. Suplimentarea cu fier şi zinc îmbunătăţeşte indicatorii stării de vitamina A a preşcolarilor mexicani. Am J Clin Nutr.

2000;71:789-794.

Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Două polimorfisme obişnuite de un singur nucleotide în gena care codifică beta-carotenul 15,15'-monoxigenaza modifică metabolismul beta-carotenului la femeile voluntare. FASEB J. 2009 Apr;23(4):1041-1053.

Zile MH, Cullum ME. Funcţia vitaminei A: concepte actuale. Proc Soc Exp Biol Med. 1983;172:139-152.

Folman Y, Rosenberg M, Ascarelli I, et al. Efectul factorilor dietetici şi climatici asupra fertilităţii şi asupra nivelurilor plasmatice de progesteron şi estradiol-17B la vacile de lapte. J Steroid Biochim. 1983;19:863-868.

Metabolizarea beta-carotenului de către corpul galben bovin. Nutr Rev. 1983;41:357-358.

Lotthammer KH. Importanţa betacarotenului pentru fertilitatea bovinelor de lapte. Furaje. 1979;51:16-19.

O'Fallon JV, Chew BP. Distribuţia subcelulară a beta-carotenului în corpul galben bovin. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:406-411.

Sherman BM, Korenman SG. Funcţia inadecvată a corpului galben: o interpretare patofiziologică a epidemiologiei cancerului de sân uman. Cancer. 1974;33:1306-1312.

Semba RD. Vitamina A, imunitate şi infecţie. Clin Infect Dis. 1994;19:489-499.

Lima AA, Soares AM, Lima NL, et al. Efectele suplimentării cu vitamina A asupra funcţiei barierei intestinale, a creşterii, a parazitului total şi a infecţiilor specifice cu Giardia spp la copiii brazilieni: un studiu prospectiv randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Mar;50(3):309-315.

Long KZ, Rosado JL, DuPont HL şi colab. Suplimentarea cu vitamina A reduce diareea apoasă şi infecţiile respiratorii la copiii mexicani. Br J Nutr. 2007 Feb;97(2):337-343.

Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamina A pentru tratarea rujeolei la copii. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19(4):CD001479.

D'Souza RM, D'Souza R. Vitamina A pentru tratamentul copiilor cu rujeolă: o revizuire sistematică. J Trop Pediatr. 2002 Dec;48(6):323-327.

Arrieta AC, Zaleska M, Stutman HR, et al. Nivelurile de vitamina A la copiii cu rujeolă din Long Beach, California. J Pediatr. 1992;121:75-78.

Neuzil KM, Gruber SC, Chytil F, et al. Siguranţa şi farmacocinetica terapiei cu vitamina A pentru sugarii cu infecţii respiratorii sinciţiale. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1995;39:1191-1193.

Dowell SF, Papic Z, Bressee JS, et al. Tratamentul infecţiei cu virus respirator sinciţial cu vitamina A: un studiu randomizat, controlat cu placebo, în Santiago, Chile. Pediatr Infect Dis J. 1996;15:782-786.

Julien MR, Gomes A, Varandas L, et al. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al vitaminei A la copii mozambicani spitalizaţi cu infecţii acute ale tractului respirator inferior nonrujeolă. Trop Med Int Health. 1999;4:794-800.

Semba RD, Graham NM, Caiaffa WT, et al. Creşterea mortalităţii asociată cu deficienţa de vitamina A în timpul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1. Arch Intern Med. 1993;153:2149-2154.

Ullrich R, Schneider T, Heise W, şi colab. Deficitul de caroten seric la pacienţii infectaţi cu HIV. SIDA. 1994;8:661-665.

Kligman AM, Mills OH, Leyden JJ, şi colab. Vitamina A orală în acneea vulgară: raport preliminar. Int J Dermatol. 1981;20:278-285.

Thomas 3rd JR, Cooke JP, Winkelmann RK. Doze mari de vitamina A în boala Darier. Arch Dermatol. 1982;118:891-894.

Randle HW, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK. Doze toxice de vitamina A pentru pitiriazis rubra pilaris. Arch Dermatol. 1980;116:888-892.

Winkelmann RK, Thomas 3rd JR, Randle HW. Experienţă suplimentară cu terapia toxică cu vitamina A în pitiriazisul rubra pilaris. Cutis. 1983;31:621-632.

Rengstorff RH. Tratamentul topic al afecţiunilor oculare externe cu preparate care conţin vitamina A. Optometrie practică. 1993;4:163-165.

Westerhout D. Tratamentul ochilor uscaţi cu picături de ochi antioxidante apoase. Contact Lens J. 1989;19:165-173.

Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Siguranţa vitaminei A: rezultate recente. Int J Vitam Nutr Res. 1998;68:411-416.

Rothman KJ, Moore LL, Singer MR şi colab. Teratogenitatea aportului ridicat de vitamina A.

N Engl J Med. 1995;333:1369-1373.

Azais-Braesco V, Pascal G. Vitamina A în sarcină: cerinţe şi limite de siguranţă. Am J Clin Nutr. 2000;71(Suppl):1325S- 1333S.

Hatoff DE, Gertler SL, Miyai K, et al. Hipervitaminoza A demascata de hepatita virala acuta. Gastroenterologie. 1982;82:124-128.

Farris WA, Erdman Jr JW. Hipervitaminoză prelungită: un consum scăzut, pe termen lung. JAMA. 1982;247:1317.

Genaro Pde S, Martini LA. Suplimentarea cu vitamina A şi riscul de fractură a scheletului. Nutr Rev. 2004;62:65-67.

Johansson S, Melhus H. Vitamina A antagonizează răspunsul calciului la vitamina D la om. J Bone Miner Res.

2001;16:1899-1905.

Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A,

et al. Aportul alimentar excesiv de vitamina A este asociat cu o densitate minerală osoasă redusă şi un risc crescut de fractură de şold. Ann Intern Med. 1998;129:770-778.

Cullum ME, Zile MH. Toxicoza acută de bifenil polibromurat modifică homeostazia vitaminei A şi îmbunătăţeşte degradarea vitaminei A. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;81:177-181.

Thunberg T, Ahlborg Ug, Wahlstrom B. Comparaţia efectelor 2,3,7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxinei şi a altor şase compuşi asupra stocării vitaminei A, a activităţii UDP-gluconosiltransferazei şi a aril-hidroxilazei în ficatul de şobolan. Arch Toxicol. 1984;55:16-19.

CAPITOLUL 136

Vitamina K

Cristiana Paul, MS Nutriție

P INTRODUCERE

Când a fost descoperită vitamina K1, se credea că are doar un singur rol de a susține coagularea, de unde și numele K, din cuvântul german Koagulation. Cercetările din ultimul deceniu sau mai mult au descoperit numeroase funcții ale vitaminei K, dincolo de cea de coagulare. De asemenea, am devenit conștienți de diferite forme de vitamina K, deoarece familia de vitamine K2 apare cu proprietăți distincte față de vitamina K1. Se pare că natura a dezvoltat un sistem foarte complex de forme de vitamina K care lucrează împreună pentru a susține diverse funcții fiziologice pentru supraviețuirea și reproducerea cu succes, chiar și atunci când hrana este deficitară.

Cel mai important, cunoștințele actuale despre funcțiile nou descoperite ale vitaminei K provoacă o schimbare de paradigmă în definirea deficienței de vitamina K și a aportului optim de vitamina K pentru susținerea sănătății generale. Această cunoaștere extinsă a rolurilor vitaminei K în fiziologia umană deschide oportunități interesante de a interveni cu dozele adecvate de vitamina K pentru gestionarea și, potențial, inversarea multor afecțiuni comune de sănătate.

FIGURA 136-1 A, Vitamina Kir numită şi filochinonă sau fitomenadionă.

Familia de vitamine K2, K2 (MKn) n = 1 până la 14, numite şi menachinone. Menaquinonele au catene laterale compuse dintr-un număr variabil de reziduuri izoprenoide.

Vitamina K3, menadionă.

Principalele aspecte ale vitaminei K1 (filochinonă sau fitomenadionă)

Vitamina K1, numită şi filochinonă sau fitomenadionă, este sintetizată numai de plante sau alge, unde este legată de membranele ticaloide ale cloroplastelor şi participă la lanţul de transport de electroni al fotosintezei. Vitamina K1 apare în cantităţi semnificative (50 până la 800 mcg/100 g aliment) în anumite legume, uleiuri vegetale, seminţe, alge şi în cantităţi mici (<50 mcg/100 mcg hrană) în restul alimentelor vegetale şi de origine animală, aşa cum este prezentat în Figura 136-2. Consultaţi Tabelul 136-1 pentru randamentul tipic de vitamina K1 în măsurile comune ale legumelor selectate, care sunt cele mai semnificative surse de vitamina K1 dintre toate alimentele vegetale.

Vitamina K1 este, de asemenea, disponibilă pentru injecţie orală sau intramusculară pentru a corecta deficienţa de coagulare la nou-născuţi sau pentru a compensa supradozajul anticoagulant la adulţi. Studiile sunt contradictorii în ceea ce priveşte îngrijorarea că injecţia cu vitamina K1 poate creşte riscul apariţiei diferitelor tipuri de cancer, inclusiv leucemie la sugari. Cercetări recente par să fi stabilit că riscul era legat de calea de administrare, în special de injectare şi nu pe cale orală. De asemenea, cel mai sigur şi mai de încredere mod de a creşte vitamina K1 la fătul nenăscut şi de a reduce riscul de sângerare după naştere pare să fie prin creşterea nivelului de vitamina K al mamei, aşa cum sugerează unele studii.5

Absorbţie

Absorbţia vitaminei K1 variază considerabil în funcţie de sursa acesteia. Atunci când este livrat într-o legumă, biodisponibilitatea acesteia este scăzută (3% până la 10%), deoarece este prins în cloroplast.6 Gătitul şi/sau prelucrarea mecanică (amestecare, strângerea sucului) a legumelor sau presarea uleiului din seminţele de legume (cum ar fi seminţele de floarea soarelui) creşte biodisponibilitatea vitaminei la fel de absorbite cu până la 50%, cu cât biodisponibilitatea primă este absorbită până la 50% legume.7

Prin adăugarea de grăsimi alimentare la alimentele care conţin vitamina K1, absorbţia vitaminei poate fi dublată; poate ajunge apoi la 10% până la 15%.8 În continuare este un

rezumat al valorilor estimate de absorbţie a vitaminei K1, obţinute prin compararea unui număr de studii9-17:

Absorbţia din legume crude (cum ar fi spanacul sau broccoli):

3% până la 5%; unii sugerează până la 10%.

Absorbţia din legumele fierte fără grăsime: unii nu au găsit nicio diferenţă în comparaţie cu legumele crude.

Absorbţia din legumele fierte cu grăsime: de aproximativ 2,5 ori mai mult decât absorbţia din legumele crude.

Absorbţia din vitamina K1 dizolvată în ulei vegetal: aproximativ 50% până la 80%.

Absorbţie dintr-un supliment sintetic de vitamina K1: aproximativ 10% (dacă este amestecat într-o capsulă cu 85% celuloză) şi aproximativ 80% (dacă este amestecat într-o emulsie care conţine lecitină şi un acid biliar).

Expunerea la lumina ultravioletă (UV) inactivează vitamina K. Când uleiurile care conţin vitamina K1 sunt hidrogenate (în timpul prelucrării industriale, gătirii, prăjirii sau coacerii), un procent mare (40% până la 50%) din conţinutul de vitamina K1 este, de asemenea, hidrogenat. Studiile au arătat că vitamina K1 hidrogenată are o activitate biologică foarte mică.18 Este important de reţinut că o mare parte a populaţiei obţine o majoritate a vitaminei K1 din uleiurile vegetale, spre deosebire de legume, astfel încât efectul inactivării vitaminei K prin hidrogenare poate avea un impact important asupra deficienţelor comune de vitamina K, care poate fi mai mare decât cea estimată doar din studiile privind aportul de vitamina K1.

Transport, metabolism şi distribuţie în ţesuturile umane

Odată ingerată, vitamina K1 poate fi metabolizată prin diferite căi în organism (vezi Figura 136-2).

Vitamina K1 este transportată iniţial în chilomicroni prin limfă şi sânge către ficat şi alte ţesuturi. Odată preluată de diferite ţesuturi, vitamina K1 poate fi stocată şi utilizată neschimbată, în timp ce o parte din ea poate fi transformată în K2 (MK-4). Din motive neclare, raportul la starea de echilibru al K1/K2 (MK-4) stocat în fiecare ţesut pare să fie specific fiecărui ţesut. Vezi Figura 136-2 pentru o listă a acestor rapoarte în diferite ţesuturi şi organe.19

Un studiu estimează că 5% până la 25% din vitamina K1 absorbită, la fel ca diferitele forme K2, este convertită în K3 în celulele intestinale.20 Diverse celule din organism pot prelua vitamina K3 şi o pot transforma în vitamina K2 (MK-4). O porţiune de vitamina K3 este transformată în K2 (MK-4) în fiecare ţesut.21

O parte din vitamina K1 ingerată este preluată de anumite tipuri de bacterii gastrointestinale (Bacteroides, Escherichia coli şi Propioni-bacteria) şi transformată în vitamina K3 sau în vitamina K2 (MK-n, n = 1 până la 14), cele mai predominante forme fiind MK-7, 8, 9, 10 şi 11111.

Ca urmare a absorbţiei în toate căile metabolice descrise anterior, aportul de vitamina K1 poate duce la o creştere a diferitelor forme de vitamina K în organism, astfel: vitamina K1 în ser şi ţesuturi, vitamina K3 în special în ser, vitamina K2 (MK-4) în ţesuturi şi K2 cu lanţ lung în special în ficat.

Un studiu a analizat vitamina K stocată în creierul şobolanului ca răspuns la suplimentarea fie cu vitamina K1, fie cu vitamina K2 (MK-4).20 Spre deosebire de ceea ce era de aşteptat, rezultatele au arătat că suplimentarea cu vitamina K1 a putut creşte conţinutul creierului de K2 (MK-4) mai mult decât suplimentarea directă cu vitamina K2 (MK-4).

Surse principale de vit K1: verdeaţă cu frunze, uleiuri vegetale Absorbţie 3%-10%, 50 până la 800 mcg/100 g aliment

**Conversiile
vitaminei K în
celulele intestinale**

**Transportul
vitaminei K în
sânge sau limfă**

Absorbţie din legume: aprox. 3%-5% (obişnuit), 10% (gr. grăsime) 50 până la 800 mcg K1/100 g alimente: legume cu frunze verzi şi galbene: spanac, kale, broccoli, varză, salată verde, pătrunjel, alge marine, alge (verde/albastru verde)

Absorbţie din uleiurile vegetale aproximativ 10%

50 până la 800 mcg K1/100 g alimente: ulei de floarea soarelui/soia/seminţe de bumbac, măsline, margarină, seminţe (floarea-soarelui, dovleac), lapte matern (în funcţie de aportul de vitamina K1 al mamei)

Vit K1 hidrogenat nu este activ şi poate interfera cu vit K1

<50 mcg/100 g: fructe, cereale, tuberculi (cartofi, morcovi) conopida, leguminoase (fasole, mazăre, linte, soia, arahide) 1-10 mcg K1/100 g: grăsimi animale/carne/ficat, gălbenuş de ou, unt de vacă: lapte, kefir, iaurt, brânză, lapte

Conversii ale vitaminei K în organe şi ţesuturi: ficat, creier, piele, os/măduvă osoasă, glanda salivară/salivă, testicul, ovare, inimă, artere, vene, plămân, cartilaj, dinţi, rinichi, pancreas, splină, glanda mamară, ţesut adipos

Absorbţia din suplimente = 13%, 50%, 80%.

Doze suplimentare: K1 = 100 mcg până la 1 mg. Aport mediu = 80 până la 150 mcg

Reţetă: injectabil sau oral: K1 = 1 până la 10 mg pentru nou-născuţi

Doze studiate: K1 = (100, 200, 500) mcg, (1,2, 5, 10, 40) mg

Ki

5%-25% conversie

K1

mai ales în
chilomicroni
trigliceride „
mai puţin în

LDL, HDL

Ki

Conversie parţială

Surse principale de vit K2 (MK-4) (1-10 mcg K2/100 g aliment):

carne, peste, ficat, galbenus de ou, lapte, branza, iaurt, zara, chefir

Absorbţie din alimente sau suplimente 16%-44%

K2 (MK-4)

Absorbţie: 16%, 21% sau 44% cu 8 g, 20 g sau 35 g grăsime

Doze suplimentare disponibile: K2(MK-4) = 50 mcg, [1,15, 45] mg Medicamente pe bază de prescripţie medicală în Japonia: Glakay 15 mg TID

K2(MK-4) mai ales în

LDL, HDL

Raportul dintre

K2(MK-4) la K1 stocat este specific fiecărui ţesut: creier: rinichi: artere: testicul: pancreas: os: inimă: ficat:a

= 6-9

= 7

= 3

> 1

= 1

= 0,3 = 0,1 <<1

Doza tipică: 0,5-28 mcg K2(MK-4)/zi (pe bază de animale), niciuna în alimente vegetariene, cu excepţia cazului în care sunt fermentate

Doze studiate: MK-4 = [1,5, 15, 45, 90]mg Nu se setează RDI pentru K2.

K3
intermediar

Principalele surse de vit K2 (MK-n, n=5-14): alimente vegetariene şi lactate fermentate (sintetizate de bacterii), stocate şi în ficatul şi intestinele animalelor.

Absorbţia K2(MK-n) poate fi aproape de 100%

Conţinut de alimente fermentate: varză murată/kimchi: MK-n, n = 5, 6, 7, 9 Natto: MK-7, brânză/zara/chefir: MKn, n= 8, 9,10 Doze suplimentare disponibile: K2(MK-7): 20-100 mcg/porţie.

K2 în dieta occidentală = av. 29(1-128)mcg, MK-7 = av. 0,4(1-2,2)mcg, brânză = 5 până la 70 mcg K2(MK- 8, 9, 10)/100 g, natto = 350 mcg/40g K2 în dieta asiatică = av. 62(0111)mcg, MK-7= av. 58(0-165)mcg Doze studiate: MK-7= [45, 130, 180]mcg, [390-900 în natto]mcg

Ki

K2(MK-n)s (MK-1, MK-14) sintetizat de bacteriile intestinale umane

Celulele de colon

K2(MK-n) n = (8-11)

K3 în ser

X K2(MK-n)s N = 1-14

A K2 (MK-4)

(90% din totalul de
vitamina K stocat în
organism)

Bacteriile intestinale (anaerobi şi anaerobi facultativi: e.coli, bacterioide, bacterii propioni) sintetizează MK-ns din vit K1 sau din alţi compuşi dietetici. Mai puţin de 100 mcg pot fi absorbite

K2(MK- n)
n = 1-14
mai ales
in

LDL, HDL

K2(MK-n) sunt convertite în K2(MK4) în majoritatea ţesuturilor, cu excepţia ficatului, unde se acumulează neschimbat şi formează până la 90% din conţinutul său de vit K.

K2(MK-n)

Conţinut mediu de scaun: 1-2 mg găsit în membranele celulare ale mitocondriilor bacteriene

Vitamina K3 intravenoasă sau orală: K3 orală este permisă numai pentru animale

Pentru oameni: numai în cercetare, tratamentul cancerului, cu sau fără chimioterapie

K3

K3 în ser

FIGURA 136-2 Vitamina K se formează, surse, absorbţie, conversie, transport şi distribuţie în sânge şi organe.

Principalele aspecte ale vitaminei K2

O familie de menachinone: K2 (MK-1) până la K2 (MK-14)

Menachinone semnificative disponibile din alimente şi suplimente: K2 (MK-4) şi K2 (MK-7). Vitamina K2 nu este considerată o vitamină în adevăratul sens deoarece teoretic nu este un nutrient esenţial; este discutabil dacă este nevoie în plus

la vitamina Ki pentru menţinerea sănătăţii normale. Acest lucru se datorează faptului că ţesuturile animale şi umane, precum şi bacteriile lor intestinale, sunt de obicei capabile să sintetizeze vitamina K2 din vitamina Ki ingerată. Nu este clar nici dacă vitamina K2 poate îndeplini toate funcţiile pe care le exercită vitamina K1, deoarece nu există dovezi că se transformă în vitamina K1.

Date de la USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 17. Content of Selected Foods per Common Vitamin K (phylloquinone) Measure, sorted by nutrient content, http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17w430.pdf. Accesat 2/13/12.

Vitamina K2 poate fi privită ca un metabolit al vitaminei în ţesuturile umane/animale, dar unii cercetători o numesc „forma activă a vitaminei K1". În consecinţă, vitamina K2 poate fi condiţionată esenţială pentru anumiţi indivizi datorită genotipurilor, îmbătrânirii şi condiţiilor metabolice sau de boală în care conversia vitaminei K1 în K2 este inadecvată.

Asemenea rolului esenţial al vitaminei K1 în producerea de energie (fotosinteza) plantelor sau algelor, vitamina K2 este o componentă obligatorie a căii de transfer de electroni în mitocondriile anumitor bacterii, analog rolului coenzimei chinonice Q10 în mitocondriile animale.22

Conversia vitaminei K1 în vitamina K2 (MK-4): Distribuţia tisulară a vitaminei K1 faţă de Vitamina K2 (MK-n), n = 1 până la 14. Vitamina K2 (MK-4) este cea mai răspândită formă de vitamina K în ţesuturile umane şi animale, la aproximativ 90% din vitamina K totală stocată, restul fiind mai ales în cantităţi mici de vitamina K1 şi cantităţi mici (MnK-in K) 11).

Distribuţia K1 faţă de K2 în ţesuturile animale este destul de variabilă. Din motive necunoscute, raportul la starea de echilibru al K1/K2 (MK-4) stocat în fiecare ţesut pare să fie specific acelui ţesut.

Multe studii au arătat că diferite K2 cu lanţ lung (MK-n) sunt convertite în K2 (MK-4) în toate ţesuturile, cu excepţia ficatului. De exemplu, s-a demonstrat că suplimentarea alimentară cu K2 (MK-7) din natto are ca rezultat o creştere semnificativă a K2 (MK-4) în oase, în timp ce nu a fost detectat niciun MK-7 în os.23

O cantitate substanţială de K2 [MK-n]s cu lanţ lung, n = 7 până la 11 este stocată în ficat neschimbată, iar acest organ are o distribuţie distinctă a vitaminei K în comparaţie cu toate celelalte ţesuturi: adică 90% menachinone cu lanţ lung (K2[MK-n]s, n = 8 până la 11) şi 10% vitamina K1. Acest lucru se poate datora faptului că ficatul este primul organ care are acces la vitamina K2 sintetizată de bacteriile intestinale, care este absorbită prin ileonul inferior. Această sechestrare preferenţială a MK-ns în ficat este presupusă a fi o adaptare evolutivă pentru asigurarea unui rezervor de vitamina K cu turnover scăzut pentru a sprijini nevoile de coagulare şi pentru a proteja împotriva variabilităţii dietei a vitaminei K1 sau K2 (MK-4).

Surse alimentare ale diferitelor forme de vitamina K2

Sursele alimentare de diferite forme de vitamina K2 (diverse menaquinone) includ carnea şi lactatele animale, precum şi alimentele fermentate de origine animală sau vegetală, după cum urmează:

Alimente pentru animale:. Carne (2 până la 3 mcg/100 g), gălbenuş de ou (10 mcg/un ou) şi lapte. Aceste surse furnizează de preferinţă forma K2 (MK-4) împreună cu cantităţi similare de vitamina Kp. Consultaţi Tabelul 136-2 pentru o listă a conţinutului de vitamina K2 al diferitelor alimente. Tabelul 136-2 enumeră conţinutul de vitamina K2 al alimentelor selectate din trei studii din Statele Unite, Olanda şi Japonia.24

Conţinutul de vitamine K1 şi K2 din laptele uman depinde de aportul mamei de aceste vitamine.25 Acelaşi lucru poate fi valabil şi pentru laptele de vacă şi alte lapte de origine animală. În mod similar, conţinutul de vitamina K al ţesuturilor animale poate fi mai mic pentru animalele hrănite în principal cu porumb faţă de cele care sunt hrănite exclusiv cu iarbă, deşi niciun studiu nu a măsurat acest lucru. Conţinutul de vitamina K2 al alimentelor de origine animală poate fi mai mare atunci când acestea sunt suplimentate cu vitamina K3 (o practică comună). Deoarece suplimentarea cu vitamina K3 s-a dovedit dăunătoare pentru oameni, poate fi de siguranţă îndoielnică pentru animale. De asemenea, tratamentul continuu cu antibiotice al animalelor (pentru a creşte creşterea) poate afecta producţia bacteriană intestinală de vitamina K2.

Alimente fermentate (de origine animală sau vegetală). Diverse forme de vitamina K2 sunt produse de anumite bacterii, variind de la K2 (MK-4) la K2 (MK-12) (vezi Tabelul 136-2):

Origine animală: brânza şi alte produse lactate fermentate (iaurt, chefir, zară, smântână) furnizează vitamine K2 în principal sub formă de K2 (MK-8) şi K2 (MK-9).

Origine vegetală: natto, varză murată, kimchi. De exemplu, bacteriile specifice natto (un amestec fermentat de boabe de soia şi orez) vor furniza vitamina K2 mai ales sub formă K2 (MK-7); bacteriile din alimente precum varza murată (varză murată) furnizează vitamina K2 într-o mare varietate de forme, cum ar fi K2 (MK-5) până la K2 (MK-9).

Vitamina K2 produsă de bacteriile intestinale umane

Anumite bacterii care rezidă în tractul intestinal uman transformă vitamina K1 ingerată sau alte componente dietetice (cum ar fi alfacetoglutaratul) în diferite forme de vitamina K2 (MK-n). Tipurile de bacterii care au această proprietate sunt în mare parte gram-negative, cum ar fi Bacteroides fragilis, Propionibacterium şi anumite tulpini de E. coli (tulpină rezidentă gastrointestinală normală, nu neapărat patogenă). S-a descoperit că anumite tulpini de Lactobacillus produc vitamina K2, deşi acestea nu sunt tulpinile cunoscute de Lactobacillus sau probioticele utilizate în suplimente sau găsite în iaurt. Vitamina K produsă de bacteriile intestinale poate reprezenta o parte semnificativă din totalul vitaminei K2 dobândite de unii oameni dacă statutul lor de vitamina K este marginal.26

Absorbţia şi transportul vitaminei K2

Foarte puține studii au evaluat absorbţia diferitelor forme de vitamina K2.27 Există un anumit consens în rândul cercetătorilor că, cu cât lanţul lateral al vitaminei K2 este mai lung, cu atât este mai lipofil, K2 (MK-4) fiind mai puţin lipofil decât K2 cu lanţ mai lung.

Un studiu a constatat că absorbţia K2 (MK-4) a fost de 16%, 21%, 44% şi 44% cu mesele care conţin 8 g, 20 g, 35 g şi, respectiv, 45 g grăsime.

Un studiu a administrat K2 (MK-7) dintr-un extract de natto şi a susţinut că a obţinut o absorbţie „aproape completă".

Se crede că vitaminele K2 (MK-4) şi K2 (MK-7) sunt parţial scindate (aproximativ 5% până la 25%) în peretele intestinal pentru a forma vitamina K3, care a fost găsită în urină la 2 până la 3 ore după ingestia acestor vitameri.

Vitamina K2 pare să fie transportată în mod preferenţial de lipoproteinele plasmatice - lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) şi lipoproteinele cu densitate mare (HDL) - şi au timpi de înjumătăţire plasmatică foarte diferite; de exemplu, timpul de înjumătăţire al lui K2 (MK-4) este de aproximativ 1 până la 2 ore, în timp ce cel al K2 (MK-7) este de aproximativ 2 zile. Unii presupun că K2 (MK-4) este preluat de ţesuturi mult mai repede, deoarece este gata pentru a fi depozitat şi utilizat ca atare, în timp ce K2 (MK-7), de exemplu, tinde să fie convertit lent în K2 (MK-4), înainte de a fi stocat în

diverse tesuturi. K2 (MK-7) poate servi ca sursă de „eliberare în timp" a K2 (MK-4) (Tabelul 136-2).

Aportul mediu de vitamina K2 şi absorbţia comparativă între vitamina K2 şi vitamina K1

Tabelul 136-3 prezintă aporturile medii ale diferitelor forme de vitamina K dintr-un studiu epidemiologic al unei populaţii olandeze. Contribuţia deosebit de mare a MK-9, MK-4 şi MK-8 se datorează cel mai probabil consumului mare de brânză din Olanda.

Chiar dacă aportul real de vitamina K1 este mult mai mare decât cel al vitaminei K2 (de şapte ori mai mare). Cantitatea efectivă absorbită de vitamine K1 şi de vitaminele totale K2 (MK-ns) poate fi foarte asemănătoare.

Forme şi doze de supliment de vitamina K2 disponibile

Vitamina K2 este disponibilă în prezent ca supliment în doar două forme:

Vitamina K2 (MK-4) (menachinona-4 sau menatrenonă), care este furnizată într-o versiune sintetică. Este disponibil în mod obişnuit în doze cuprinse între 40 şi 50 mcg, 1 mg, 15 mg sau 45 mg în formule de vitamina K de sine stătătoare, combinaţie de vitamina D cu formule de vitamina K sau formule specifice oaselor. De asemenea, este disponibil ca medicament pe bază de reţetă în Japonia, numit Glakay, în doze de 15 mg (cu indicaţia de trei ori pe zi).28

Vitamina K2 (menachinona-7, MK-7) este disponibilă fie într-o versiune sintetică, fie ca extract concentrat din hrana fermentată japoneză natto. Poate fi, desigur, ingerat cu hrana natto în sine, care oferă o medie de 350 mcg/50 g în fiecare porţie. K2 (MK-7) se găseşte şi în cantităţi mult mai mici în alimente precum varza fermentată (varza murată şi kimchi) sau brânzeturile şi laptele fermentat; vezi Tabelul 136-3. Aportul mediu de vitamina K2 găsit la femeile tinere japoneze a fost de 61,7 mcg. Din aceasta, K2 (MK-7) reprezintă de obicei 57,4 mcg datorită consumului comun de natto.

Principalele aspecte ale vitaminei K3 (Menadiona): apariţia, proprietăţile şi consideraţiile speciale pentru consumul animal şi uman

Vitamina K3 (menadiona) nu a fost observată să apară în alimente naturale în cantitate semnificativă. Se crede că se formează în interiorul celulelor intestinale şi, eventual, în alte ţesuturi şi organe ale oamenilor şi animalelor şi poate fi găsit în plasmă şi urină la 2 până la 3 ore după ingestia fie de vitamina K1, K2 (MK-4), fie K2 (MK-7). Anumite bacterii intestinale pot transforma vitamina K1 ingerată în K3 sau pot sintetiza de novo vitamina K3 din compuşi precum alfa-ceto-glutaratul.

Vitamina K3 nu este o vitamină în adevăratul sens; iniţial a fost sintetizat pentru a fi utilizat ca compus oral de provitamina K, cel mai probabil datorită conversiei sale în vitamina K2 (MK-4) în ţesuturile umane şi animale.

Vitamina K3 poate să fi fost aleasă ca supliment deoarece este o moleculă mult mai simplă de sintetizat decât vitaminele Ki sau K2; astfel era mai puţin costisitor de produs. Cu toate acestea, consumul oral de vitamina K3 a fost interzis la oameni atunci când au fost

observate diferite efecte secundare, cum ar fi liza crescută a globulelor roşii, stresul oxidativ excesiv şi legarea nespecifică a tiolilor din moleculele mari şi mici din sânge.

Cu toate acestea, efectele citotoxice ale vitaminei K3 au fost recunoscute ca fiind utile în sprijinul tratamentului cancerului, singur sau în plus faţă de chimioterapie, iar K3 a fost utilizat în formele orale şi intravenoase (discutate mai târziu) în studiile de cercetare care implică oameni. Vitamina K3 nu este disponibilă în prezent ca medicament sau supliment pentru uz uman.

Este important de reţinut că vitamina K3 seric poate creşte semnificativ ca urmare a ingerării unor doze suprafiziologice de vitamine Ki sau K2 (peste 1 mg), mai ales dacă este administrată într-un bolus. (Această îngrijorare este discutată în „Efecte secundare potenţiale ale dozelor mari de vitamine K1, K2 şi K3").

Vitamina K3 şi Nutriţia Animală

Anumite practici de hrănire a animalelor includ vitamina K3 sintetică ca supliment, probabil pentru că animalele hrănite cu porumb în loc de iarbă primesc puţină vitamina K1 naturală. Vitamina K3 este aleasă deoarece costă mult mai puţin decât ar adăuga vitamina K1 sau include alimente bogate în vitamina K1 în mod natural, cum ar fi iarba. Niciun studiu nu a raportat conţinutul de vitamina K3 în alimente de origine animală de la animale suplimentate cu vitamina K3 şi foarte puţine au raportat conţinutul de ţesut de vitamina K2 (MK-4) la aceste animale. Există cel puţin o preocupare teoretică că aceste alimente pot conţine niveluri anormal de ridicate de vitamina K3 din cauza conversiei incomplete la K2 care apare în mod normal (MK-4). Nu este clar dacă carnea organică provine de la animale hrănite cu vitamina K3, deoarece primesc multă vitamina Ki din iarbă.

ROLURI FIZIOLOGICE ALE VITAMINEI K: EFECTE ALE DOZELOR NORMALE PÂNĂ SUPRAFIZIOLOGICE

Mecanismele de acţiune ale vitaminelor K1 şi K2

Pe lângă sprijinul pentru coagularea sângelui, noi cercetări dezvăluie numeroase roluri ale vitaminei K în multe ţesuturi şi organe printr-o varietate de mecanisme.

Acţiunile vitaminei K în fiziologia umană sunt foarte complexe:

Modificarea posttranslaţională (prin carboxilare) a unui număr de proteine funcţionale, numite proteine dependente de vitamina K (VDK)

Proteine ţintă

„Warfarina blochează acest pas

FIGURA 136-3 Reacţii de reciclare şi carboxilare a vitaminei K. (De la Bowen

RA. Vitamina K. http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/misc_topics/vitamink.html. Accesat 29.05.12.)

Modularea inflamației prin reglarea în jos a citokinei IL-6 și a prostaglandinei E2 (PGE2) (prin inhibarea COX-2)

Reglarea în jos a proteinelor de semnalizare celulară (produse în aval de mevalonat și 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]), care afectează diferențierea celulelor și apoptoza

Efecte neurologice prin modularea enzimei galactocerebrozid sulfotransferazei (GST)

Modularea expresiei genetice

Efecte anticancerigene

Vitamina K activează o varietate de VKD în întreg organismul prin carboxilarea unui anumit număr de reziduuri de acid glutamatic pe care le conțin, care devin, ca urmare, reziduuri de gammacarboxiglutamat, numite și Gla. O moleculă de vitamina Ki sau K2 poate fi reciclată de mai multe ori, astfel încât este utilizată de mai multe ori pentru a produce reziduuri Gla înainte de a fi metabolizată pentru eliminare (Figura 136-3).

Odată carboxilate, aceste reziduuri pot lega calciul sau pot interacționa mai eficient cu membranele celulare. Cu cât mai multe reziduuri de glutamat sunt carboxilate pe o proteină VKD, cu atât este mai bună funcționalitatea acesteia. În cele din urmă, cu cât este disponibilă mai multă vitamina K în organism, cu atât procentul de VKD complet carboxilați va fi mai mare.

Până în prezent, AI (aportul adecvat) pentru vitamina K a fost definit ca fiind cantitatea necesară pentru a carboxiliza complet protrombina. Odată cu descoperirea de noi roluri pentru diferite VKD din organism, mulți cercetători propun acum redefinirea IA la un nivel în care toate VKD din organism sunt 100% carboxilate. O revizuire a lui McCann și Ames subliniază că afinitatea cu vitamina K variază foarte mult pentru fiecare tip de VKD, ceea ce poate influența ordinea în care VKD sunt carboxilate. Cel mai probabil, acest lucru se face într-o ordine de prioritate fiziologică.29 De exemplu, coagularea poate avea cea mai mare prioritate în utilizarea majorității vitaminei K ingerate atunci când aportul este în jurul sau sub 100 mcg/zi. În această situație, majoritatea celorlalte VKD din organism vor avea tendința de a fi inadecvat carboxilate și, prin urmare, au funcționalitate slabă. Din păcate, nu există teste care să verifice carboxilarea tuturor VKD cunoscute, cu excepția celor trei care vor fi discutate (PIVKA II, osteocalcină și MGP). Cofactorii importanți care afectează rata de carboxilare a VKD sunt manganul și vitamina B6, în special P5P (piridoxal-5-fosfat). Deficiența acestor cofactori poate regla în jos carboxilarea, în timp ce suplimentarea cu P5P s-a demonstrat in vitro că o reglează de două ori.

Osteocalcina este o proteină produsă de osteoblaste (celule care formează oasele) care transportă calciul în interiorul osului pentru fixarea acestuia în structura hidroxiapatită, susținând astfel mineralizarea osoasă. S-a demonstrat că vitamina K stimulează osteoblastii pentru a-și crește producția de osteocalcină și colagen de tip I, ambele componente importante ale structurii osoase. Nivelurile crescute de osteocalcină sunt capabile să susțină

mai bine remodelarea osoasă şi astfel să îmbunătăţească arhitectura osoasă, ceea ce se traduce printr-o mai bună elasticitate osoasă şi un risc redus de fractură.30-32.

Osteodentina (dentina dentară) este responsabilă de mineralizarea dentară, similar cu rolul osteocalcinei în os.33 Reţineţi că glanda salivară concentrează o cantitate semnificativă de vitamina K, care poate avea un rol în susţinerea sănătăţii bucale. Se ştie că vitamina K afectează anumite bacterii participând ca un cofactor la producerea lor de energie (similar cu coenzima Q10 din mitocondriile animalelor). Dacă se dovedeşte de fapt că glandele salivare secretă vitamina K, aceasta ar afecta bacteriile bucale; un cercetător a afirmat că excesul de vitamina K poate exacerba boala parodontală.34

Nefrocalcina se găseşte în ţesutul renal şi se crede că sprijină solubilizarea ionilor de calciu şi inhibă nuclearea cristalelor, reducând astfel riscul apariţiei pietrelor la rinichi.

Proteina Matrix Gla, sau MGP, se găseşte în multe ţesuturi moi, unde are cel puţin un rol identificat, acela de a respinge depunerea de calciu. Mai exact, se gaseste in piele si in peretii arterelor si venelor, unde previne calcificarea fibrelor de elastina, reducand astfel riscul pierderii elasticitatii acestor tesuturi. De asemenea, se găseşte încorporat cu substanţa fundamentală subiacentă a pielii şi cartilajului (asociată cu condrocite), unde pare să joace un rol în sinteza glicozaminoglicanilor.35 MGP-urile au fost identificate şi în testicule şi spermatozoizi; rolul lor acolo nu este clar, dar s-a demonstrat că deficitul de vitamina K reduce producţia de testosteron şi motilitatea spermatozoizilor. Un studiu care a analizat celulele primare de cancer de prostată versus celulele metastatice a constatat că „pierderea exprimării MGP poate fi asociată cu progresia tumorii şi metastaze.”36

Reţineţi aici rolurile importante ale vitaminelor D şi A în unele dintre aceste VKD:

Forma activă a vitaminei D (1,25 [OH] D3) stimulează sinteza osteocalcinei şi a MGP.37

Vitamina A (acidul retinoic) stimulează sinteza osteocalcinei, dar o inhibă pe cea a MGP.38

În consecinţă, vitaminele K, D şi A funcţionează în comun şi au acţiuni interdependente. Astfel, pentru ca vitamina K să-şi îndeplinească funcţiile, statusul vitaminelor D şi A trebuie optimizat, astfel încât VKD-urile să fie exprimate adecvat. De asemenea, sa stabilit că efectele genetice ale 1,25(OH)D3 sunt mediate de vitamina A prin receptorul său nuclear, care exercită o activare permisivă asupra receptorului nuclear al vitaminei D.39

Se crede că proteina GAS-6 (gena 6 specifică stopării creşterii) joacă un rol în agregarea trombocitelor, creşterea celulelor şi apoptoză şi s-a dovedit că sprijină supravieţuirea celulelor în ţesuturi precum muşchiul arterial, epiteliul cristalinului ocular, creier şi, posibil, altele. De asemenea, este implicat în susţinerea imunităţii înnăscute adecvate (celule ucigaşe naturale [NK]) şi în reducerea riscului sau severităţii evenimentelor celulare autoimune.40

Modularea inflamaţiei prin reglarea în jos a citokinelor inflamatorii

Vitamina K poate reduce inflamaţia prin reglarea în jos a IL-6 şi PGE2, după cum urmează:

Metaboliţii vitaminei K, cataboliţii acidului carboxilic cu 5 şi 7 atomi de carbon ai vitaminelor K1 sau K2 (MK-4 sau MK-7), inhibă eliberarea IL-6. Acest lucru a fost arătat în mod specific pentru osteoblaste.41

S-a demonstrat că vitamina K2 (MK-4) reduce producţia de PGE2 prin inhibarea directă a enzimei COX-2.42

Aceste acţiuni ale vitaminei K pot reduce activitatea oricăror boli inflamatorii/autoimune care sunt exacerbate de PGE2 şi IL-6.43 În osteoporoză, s-a dovedit că IL-6 şi PGE2 îmbunătăţesc resorbţia osoasă prin activarea receptorului RANKL, care, la rândul său, reglează diferenţierea osteoclastelor.44 Acest mecanism este considerat esenţial de la tratamentul cu doze mari de K2 în doze mari de K2. reducerea şi inversarea pierderii osoase. De asemenea, s-a demonstrat că vitamina K2 reduce activitatea poliartritei reumatoide prin inhibarea proliferării celulelor sinoviale reumatoide.45 S-a găsit o corelaţie între starea vitaminei K (vitamina KJ în plasmă şi activitatea bolii osteoartritice la nivelul mâinilor şi genunchilor.46 În studiul Framingham, s-a demonstrat că vitamina K1 plasmatică este corelată invers cu marcajul CRP-a inversă a proteinei CRP). inflamatie.

O PGE2 crescută ar trebui, de asemenea, corectată prin abordarea raportului acid arahidonic/acid eicosapentaenoic (AA/EPA). Aceasta, de fapt, modulează substraturile enzimei COX2 şi ar avea un impact suplimentar asupra producţiei de PGE2 atunci când este adăugată la efectul vitaminei K2 (MK-4) de inhibare a COX2. Un studiu afirmă efectul raportului AA/EPA asupra unui alt intermediar inflamator astfel: „factorul nuclear kB este activat de acidul arahidonic, dar nu de acidul eicosapentaenoic."47

Reglarea în jos a proteinelor de semnalizare celulară (produse în aval de Mevalonat şi HMG-CoA) care afectează diferenţierea celulară şi apoptoza

Se crede că vitamina K2 (MK-4) are un efect inhibitor în căile din aval de mevalonat, aceleaşi căi în care se crede că statinele şi bisfofonaţii inhibă enzimele cheie (HMG-CoA reductază şi, respectiv, proteina farnesil transferaza). Cu toate acestea, acţiunile lui K2 (MK-4) nu sunt aceleaşi cu cele ale medicamentelor farmaceutice, care au o acţiune directă inhibitoare a enzimelor. În schimb, K2 (MK-4) pare să lucreze printr-un efect de inhibare a feedback-ului asupra căii mevalonatului prin „imitând" unul dintre metaboliţii săi din aval, molecula geranilgeranil pirofosfat. Acesta poate fi motivul pentru care K2 (MK-4) are efecte distincte în comparaţie cu cele ale altor forme de vitamine K2 sau Ki.

Inhibarea căii mevalonatului are efecte multiple asupra fiziologiei umane, pe lângă inhibarea colesterolului, deoarece, de asemenea, reglează în jos sinteza diferitelor proteine geranilgeranilizate (rho, rab, rac) implicate în proliferarea celulară, moartea celulelor şi supravieţuirea, inflamaţia şi răspunsul imun. 45 mg şi chiar 90 mg,51 care se află în intervalul suprafiziologic), exercită o „acţiune de masă" caracterizată de unii cercetători ca fiind „farmacologică" în natura.

K2 (MK-4) a fost folosit ca medicament în Japonia şi ca nutrient terapeutic în Statele Unite pentru prevenirea sau inversarea osteoporozei, prevenirea sau inversarea calcificării cardiovasculare, prevenirea cancerului şi sprijinirea tratamentului.

În concluzie, vitamina K ca K1 sau K2 se dezvăluie că are o multitudine de acţiuni şi beneficii specifice pentru menţinerea sănătăţii şi prevenirea sau tratamentul bolilor.

Roluri în sănătatea oaselor şi intervenţii terapeutice pentru osteoporoză

Oasele suferă o remodelare continuă prin două procese opuse: (1) formarea osului de către celulele osteoblastelor şi (2) degradarea osoasă (sau resorbţia osoasă) de către celulele osteoclaste. Vitaminele K1 şi/sau K2 modulează metabolismul osos prin mecanisme similare, dar vitamina K2 are efecte suplimentare pe care vitamina K1 nu le poate exercita direct:

Vitaminele Ki şi K2 sunt cofactori pentru activarea (prin carboxilare) a osteocalcinei, care permite depunerea şi legarea corectă a calciului în matricea osoasă.

Producţia de osteocalcină şi colagen de tip I de către osteoblaste este crescută de vitamina K2 prin modularea expresiei genetice a acestor proteine.52

Vitamina K2 reduce apoptoza osteoblastelor (moartea celulară)53 şi stimulează alte proteine blastice osoase, cum ar fi osteoprotegerina şi osteopontina.54

Vitamina K2 reduce producţia de osteoclaste din celulele măduvei osoase55 şi induce apoptoza osteoclastelor, care de fapt reduce numărul total de osteoclaste. Aceste efecte metabolice sunt realizate prin capacitatea vitaminei K2 de a regla în jos inflamaţia (IL-6, PGE2) şi proliferarea celulară în timp ce creşte apoptoza (prin proteinele geranilate produse pe calea mevalonatului).56 Acest lucru ar fi benefic numai dacă activitatea osteoclastică ar fi excesiv de mare.

Vitamina K2 poate reduce resorbţia osoasă accelerată indusă de pierderea hormonală la menopauză57 sau de tratamentul cu corticosteroizi.58,59.

Rezultatul acţiunilor combinate ale vitaminelor Ki şi K2 este o optimizare a încorporării calciului în matricea osoasă şi, în acelaşi timp, datorită activităţii K2, o reducere a degradarii excesive a osului (resorbţia osoasă). Resorbţia osoasă este un proces necesar pentru reînnoirea osoasă optimă, dar poate fi dăunătoare dacă este excesivă, ca în cazul inflamaţiei crescute (PGE2, IL-6), a semnalelor metabolice crescute de la proteinele geranilate (produse în aval de mevalonat) sau a deficienţei anumitor hormoni (menopauză/andropauză: estrogen scăzut, protestosteron scăzut, protestosteron scăzut).

Doze de vitamina K în intervalul fiziologic

Unele studii care au testat intervenţii pentru sănătatea oaselor au folosit doze de vitamina K care pot fi considerate fiziologice - de exemplu, 200, 500 şi 1000 mcg de Kp31 Intervalul fiziologic optim nu a fost complet definit pentru vitamina Ki şi se ştie mai puţin despre

vitamina K2. Se crede că doza necesară pentru activarea completă a osteocalcinei osoase este de aproximativ 1000 mcg de Ki, dar unii indivizi pot avea nevoie de 2000 mcg.60 Această doză este de 10 până la 20 de ori mai mare decât cea necesară pentru coagularea optimă, care este în intervalul 90 până la 120 mcg. a evoluat pentru a utiliza acest nutrient. Datorită consumului foarte scăzut de verdeață sau de ficat, majoritatea oamenilor ingerează rar mai mult de 100 până la 200 mcg de vitamina K1 și mai mult de 50 mcg de vitamina K2.114 Dozele de vitamina K în intervalul fiziologic „normal" ar fi cel mai probabil eficiente, după cum au arătat unele studii,62 pentru prevenirea osteopenozei sau osteopenozei.

Doze de vitamina K în intervalul suprafiziologic

Doze terapeutice de vitamina K2, cum ar fi 45 mg de K2 (MK-4) sau 5 și 10 mg de Kp au fost utilizate pentru intervenții agresive în încercarea de a inversa osteoporoza sau osteopenia deja stabilită sau pentru a reduce pierderea osoasă rapidă tipică menopauzei fără terapie de substituție hormonală (HRT) sau datorită tratamentului cu corticosteroizi. Această abordare profită cel mai probabil de un efect de „acțiune în masă" al vitaminei K în anumite căi biochimice. Aceste doze mari de vitamina K nu ar putea fi atinse printr-o dietă realistă.

Majoritatea studiilor care utilizează o doză zilnică foarte mare de K2 (MK-4) (de exemplu, 45 mg) efectuate în Japonia cu versiunea medicamentoasă a K2 (MK-4), Glakay, au arătat un efect semnificativ asupra densității minerale osoase (DMO). Diferențele dintre modificările DMO dintre grupul de tratament și grupul placebo pentru DMO au fost următoarele: +1,1%, +5,2% și +7,5% după 6, 12 și, respectiv, 24 de luni. Unele studii au raportat, de asemenea, o rată redusă a fracturilor (FR) cu până la 80%. Unele studii au arătat că vitamina K poate reduce FR chiar și atunci când DMO nu este afectată.63

Cu toate acestea, în două studii recente efectuate în Olanda și Statele Unite, unde anchetatorii au folosit același material K2 (MK-4) din Japonia (Glakay), nu a existat niciun efect asupra DMO.64,65 Cel puțin studiul olandez a constatat o creștere a conținutului total de minerale osoase ca urmare a acestui tratament, precum și a rezistenței osoase (valoarea calculată). De asemenea, surprinzător este faptul că un studiu de populație Glakay din 1996, realizat în Japonia, cu 4000 de persoane care au luat aceeași doză de 45 mg/zi de K2 (MK-4) nu a arătat niciun efect asupra FR generală (cu toate acestea, un subgrup care a avut cel puțin cinci fracturi la momentul inițial a arătat o reducere a fracturilor de aproximativ 40%).

Doar câteva dintre studiile care au folosit vitamina K1 (în doze zilnice de 200 și 1000 mcg) au observat o DMO mai mare în grupul de tratament față de placebo. Cu toate acestea, alții care au folosit doze zilnice de 500 mcg, 1 mg, 5 mg și 10 mg nu au găsit niciun efect asupra DMO, chiar dacă dozele de 5 mg și 10 mg au fost de 5 și 10 ori mai mari decât doza fiziologică superioară de 1 mg. Niciunul dintre studiile despre vitamina K1 menționate anterior nu a raportat FR, cu excepția celui care a folosit 5 mg, care a arătat o reducere de aproximativ 50%, în ciuda faptului că nu se modifică DMO.62

În mod interesant, câteva dintre aceste studii au inclus mai multe grupuri de tratament în plus față de placebo, în încercarea de a sorta efectul vitaminei K în monoterapie sau al vitaminei D în monoterapie față de tratamentele combinate care au inclus vitamina K plus vitamina D sau vitamina D plus calciu sau toate trei împreună. efecte. Doar un studiu a adăugat magneziu și zinc la grupul de tratament (luând vitamina K1 = 1 mg, vitamina D = 320 UI și calciu = 500 mg), iar acesta este unul dintre singurele două studii care au utilizat vitamina K1 care a arătat o scădere mai lentă a DMO legată de vârstă în grupul de tratament.69

Motivele potențiale pentru unele dintre rezultatele dezamăgitoare și contradictorii dintre toate studiile privind vitamina K pot fi explicate prin următoarele motive, dar nu se limitează la acestea:

Suport incomplet și doze insuficiente de nutrienți esențiali pentru acțiunile specifice ale vitaminei K asupra oaselor (cum ar fi vitamina D, calciu, vitamina A și vitamina B6), precum și alte aspecte ale metabolismului osos, cum ar fi magneziu, zinc, mangan, vitamina B6 și acizi grași omega-3. Acești nutrienți complementari au efecte sinergice și aditive la acțiunile vitaminei K, așa cum sa discutat mai devreme în „Mecanisme de acțiune ale vitaminelor Ki și K2".

Biodisponibilitatea suplimentelor date în diferite studii poate varia foarte mult: (de exemplu, solubilitatea și absorbția vitaminelor D și K și absorbția mineralelor, în special a calciului, ale căror rate de absorbție variază foarte mult în funcție de forma sa)70.

Tehnica obișnuită de diagnosticare pentru măsurarea DMO utilizată în studiile despre vitamina K nu este la fel de sensibilă în detectarea acțiunilor specifice ale vitaminei K asupra osului, precum sunt alte tipuri de evaluări ale sănătății și calității oaselor, cum ar fi BU (test cu ultrasunete al călcâiului), BMC (conținutul total de minerale osoase), BG (geometria osoasă sau dimensiunea diferitelor componente osoase, inclusiv modificările de înălțime), sau BS (BMD, greutate și înălțime calculate din oase, greutate, BG). Prin natura măsurării, se consideră că DMO nu poate „să ofere imaginea completă" a stării osoase, deoarece nu poate distinge aspectele arhitecturale ale calității osoase.71 Aceste aspecte ale sănătății osoase îi influențează elasticitatea și reziliența și sunt toți predictori importanți ai FR.

Se crede că suplimentarea cu vitamina K îmbunătățește calitatea osului, indiferent dacă prezintă sau nu efecte asupra DMO.72 Calitatea osului poate fi reflectată cel mai bine de evaluările BU, BMC, BG și BS; acest lucru a fost făcut în câteva studii în plus față de măsurarea DMO lombară și spinală.73,74 Un studiu intervențional cu 45 mg de vitamina K2 (MK-4) a arătat o creștere atât a BMC, cât și a BG, în ciuda faptului că nu a avut niciun efect asupra DMO. Grupul de tratament și-a menținut, de asemenea, rezistența osoasă (calculată din DMO și glicemia) în comparație cu grupul placebo, care a arătat o scădere așteptată a rezistenței osoase în funcție de vârstă. În consecință, acest studiu a arătat că suplimentarea cu vitamina K ar putea reduce FR chiar dacă nu a afectat DMO.64

Cercetătorii estimează că starea vitaminei K (așa cum este evaluată prin Oc subcarboxilat [ucOc] în plasmă) se poate corela mai bine cu BU și FR decât cu DMO. În consecință, poate fi util să se facă o măsurătoare BU (în plus față de sau în loc de DEXA) în evaluarea efectelor intervențiilor cu vitamina K în practica clinică. Un studiu a constatat că „parametrii cu ultrasunete erau încă predictori independenți semnificativi ai fracturii vertebrale chiar și după ajustarea pentru DMO."75 Testul BU poate oferi informații suplimentare testului DMO, în special pentru pacienții care, de exemplu, și-au crescut DMO după mulți ani de terapie cu bifosfonați (care reduce sever remodelarea osoasă datorită principalului său mecanism de acțiune de inducere a apoptozei osteoclastelor).

Doze optime de vitamine K1 și K2 pentru activarea completă a osteocalcinei

Un studiu a folosit doze crescătoare de vitamina Ki (250, 500, 1000 și 2000 mcg) și a măsurat creșterea procentului de Oc plasmatic care a fost complet carboxilat. Rezultatele au arătat că, pentru acea populație particulară, un aport de aproximativ 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 a fost suficient și necesar pentru a realiza carboxilarea aproape completă a Oc plasmatic, ceea ce înseamnă că aceasta ar fi complet activată. Un alt studiu care a folosit doze de 1 mg de vitamina Ki într-un grup și 45 mg de K2 (MK-4) într-un altul a arătat că ambele grupuri au obținut carboxilarea aproape completă a Oc.65 Cu toate acestea, nu este clar dacă o doză de K2 (MK-4) mai mică de 45 mg ar fi putut atinge același grad de carboxilare.

Un studiu publicat în 2009 a analizat efectele pe termen scurt (4 săptămâni) ale unei doze de 1500 mcg de K2 (MK-4) asupra procentului de ucOc din plasmă.76 Rezultatele au arătat o scădere a procentului de ucOc de la aproximativ 30% la 20%, ceea ce este încă suboptim. Un alt studiu a arătat că o doză de 45 mg/zi a fost suficientă pentru a reduce ucOc la aproximativ 4% (care poate fi aproape de limitele de detecție ale evaluărilor curente de laborator).65

Efectele nivelurilor medii de vitamina K1 derivate din dietă

După cum sa discutat, câteva studii au observat o corelație inversă între aportul normal de vitamina K1 derivat din dietă și FR și o corelație directă cu DMO. Diferența dintre dieta și vitamina K1 suplimentară este că subiecții cu un aport alimentar ridicat de vitamina K1 ar putea să-l fi obținut din consumul multor legume cu frunze verzi - care în sine ar putea îmbunătăți sănătatea oaselor prin conținutul său de magneziu, calciu, potasiu și bicarbonat - îmbunătățind astfel alcalinitatea. Un fapt important de luat în considerare este că aporturile medii de vitamina K1 din dietă sunt de obicei prea scăzute (puțin sub 100 mcg în Statele Unite și Marea Britanie până la puțin peste 200 mcg în Olanda) pentru a satisface nevoia de osteocalcină complet carboxilantă (care se crede a fi în apropiere de 1000 mcg sau alte 2000 mcg din KD100) metabolismul osos. Statutul mediu de vitamina D în populația generală este deficitar, ceea ce ar afecta și mai mult sănătatea oaselor.77

Sinergia și necesitatea combinării vitaminelor K și D

Se ştie că vitamina D îmbunătăţeşte expresia Oc. S-a demonstrat, de asemenea, in vitro că forma activă a vitaminei D (1,25[OH] D3) sporeşte efectul vitaminei K2 asupra Oc.78 Vitamina K nu îşi poate realiza potenţialul de a carboxila Oc dacă Oc nu este exprimat în mod adecvat în primul rând din cauza statutului scăzut de vitamina D.79

Niciunul dintre studiile care au folosit suplimente cu vitamina K1 sau K2 nu a optimizat starea vitaminei D (aşa cum este evaluată prin plasma 25[OH]D3) cu expunerea la soare sau suplimentarea cu vitamina D. Cele mai multe studii au folosit doze insuficiente de vitamina D în intervalul de la 200 la 1000 UI, în timp ce unele au folosit un analog al unei forme active de vitamina D: 1-alfa-hidroxicolecalciferol (care are statut de medicament în Japonia). Multe laboratoare comerciale au crescut limita superioară a intervalului de referinţă pentru a include întregul „interval fiziologic normal". Limita superioară a noului interval de referinţă al plasma 25(OH)D3 corespunde acum indivizilor expuşi în mod adecvat la soare (aşa-numitul „nivel de salvator"), care aproape a dublat vechea limită superioară a intervalului de referinţă. Vechea limită a fost pur şi simplu derivată dintr-o populaţie care nu a fost expusă în mod adecvat la soare.80

Studiile care au folosit doze puţin mai mari de vitamina D, cum ar fi 800 sau 1000 UI, au obţinut unele dintre cele mai bune rezultate: (1) reducerea FR de aproximativ 50% (cu 5 mg Ki şi 800 UI de D3)63 şi (2) o creştere a DMO de 2,3% faţă de valoarea iniţială şi o creştere de 7,35% K-4M cu placebo, (cu 7,35% K-4M) 1454 mg de calciu şi 1000 UI de vitamina D2. Ei au arătat că cu cât nivelurile iniţiale ale 25(OH)D3 sunt mai mari, cu atât rata de creştere a DMO a fost mai mare în grupul de tratament. De asemenea, cu cât nivelurile iniţiale ale 25(OH)D3 au fost mai mici, cu atât scăderea DMO a fost mai rapidă în grupul netratat.

Motivul pentru care acest studiu a folosit D2 a fost declarat de autori ca fiind lipsa de disponibilitate a vitaminei D3 în Japonia la acel moment (2005). Vitamina D2 în comparaţie cu vitamina D3 este similară, dar nu la fel de eficientă. De fapt, cercetătorii au crezut că, dacă ar fi folosit D3, rezultatele ar fi putut fi mai puternice, iar o lucrare publicată recent arată că vitamina D3 a fost cu 87% mai eficientă în creşterea nivelului sanguin de vitamina D şi a dus, de asemenea, la o creştere de două până la trei ori a stocării vitaminei D în comparaţie cu D2.81.

Un studiu pe animale, publicat în 1994 şi finanţat de compania farmaceutică care produce Glakay (K2[MiK-4]) 155, a demonstrat că suplimentarea cu vitamina K nu a avut niciun efect asupra densităţii osoase la grupul de şobolani cu deficit de vitamina D, dar a arătat o creştere a densităţii osoase în grupul suplimentat cu vitamina D, care a ajuns, de asemenea, cu niveluri plasmatice cu 50% mai mari de D325(OH). Cu toate acestea, niciun studiu nu a încercat să crească nivelurile plasmatice de 25(OH) D3 în mod adecvat şi poate fi posibil din cauza faptului că dozele necesare pentru a realiza acest lucru, cum ar fi 2000 până la 5000 UI de vitamina D3 pe zi, sunt încă considerate peste UL (limita superioară tolerabilă) acceptată în mod obişnuit.

Doi autori ai studiului declară de fapt în lucrările lor că nu au proiectat studiile de vitamina K cu doze adăugate de vitamina D peste 400 UI, deoarece suplimentarea cu vitamina D3 la

un nivel de 800 UI a reușit să arate o reducere a fracturilor osoase de la sine și a confundat efectele vitaminei K. nutrienți la niveluri care apar într-o fiziologie umană naturală și optimă și în diete evolutive adecvate cu expunere suplimentară la soare.

Studii folosind doze suprafiziologice de vitamina K1

Câteva studii au testat ipoteza dacă creșterea aportului de vitamina K1 la 5 până la 10 mg (care este peste nivelul atins printr-o dietă evolutivă) poate avea efecte mai pronunțate asupra metabolismului osos. Aceste doze sunt în mod clar mult peste doza de 1 până la 2 mg necesară pentru activarea completă a Oc și, cel mai probabil, ar determina ca o cantitate semnificativă de vitamina Ki să fie convertită în K2 (MK-4) în diferite țesuturi, inclusiv os. Vitamina K2 (MK-4) rezultată ar fi de așteptat să reducă inflamația și activitatea osteoclastelor și să provoace apoptoza osteoclastelor, similar cu suplimentarea directă cu doze foarte mari de K2 (MK-4).

De ce să folosiți 45 mg K2 (MK-4) și există efecte secundare potențiale?

De asemenea, nu este clar de ce producătorii Glakay au ales doza terapeutică specială de 45 mg de K2 (MK-4) pe zi pentru majoritatea studiilor lor. Nu s-au observat până acum efecte secundare de la utilizarea vitaminei K2 (MK-4) sub denumirea de medicament farmaceutic Glakay, de când a fost introdusă în Japonia în 1995 sau în numeroasele studii care au folosit-o (inclusiv sondajul post-marketing pe 4000 de subiecți publicat în 2005). Cu toate acestea, este de imaginat că ar putea exista efecte secundare de la dozele suprafiziologice de K2 (MK-4) care nu au fost detectate până acum, deoarece ar necesita teste mai sofisticate decât cele efectuate în aceste studii și în anchetele populației. Iată câteva consecințe potențiale ale dozei mari de K2 (MK-4) pe baza conversiilor sale și a mecanismului de acțiune:

Stresul oxidativ, care poate fi intensificat din cauza metaboliților intermediari K3 ridicati formați din ingerarea K2 (MK-4).

Producția de coenzimă Q10 sau răspunsul imun pot fi diminuate deoarece K2 (MK-4) inhibă calea mevalonatului, similar cu ceea ce s-a observat cu statine, deoarece acestea reduc prin aceeași cale.

Efecte nefavorabile asupra osului pot apărea din reducerea excesivă a numărului de celule osteoclaste, deoarece aceasta poate determina o reducere excesivă a remodelării osoase. În acest sens, vitamina K2 (MK-4) acționează ca un bifosfonat (BP), așa că nu se poate exclude faptul că, pe termen lung, pot fi descoperite efecte secundare similare pentru vitamina K2 (MK-4), așa cum au fost și pentru BP. Cu toate acestea, spre deosebire de BP, K2 (MK-4) este probabil să aibă un efect mai pozitiv asupra osului, deoarece stimulează producția de Oc și activarea acestuia, îmbunătățind astfel procesul de formare a oaselor, mai degrabă decât să reducă doar activitatea de resorbție osoasă, așa cum fac BP.

O atenție deosebită trebuie acordată pacienților care urmează terapie cu statine, deoarece aceasta inhibă în mod evident HMG-CoA reductaza și reduce toți metaboliții din aval,

inclusiv cel în care K2 (MK-4) exercită o inhibare prin feedback asupra geranygeranil pirofosfat (după cum s-a discutat şi la „Mecanismele de acţiune ale vitaminelor K1 şi K2").

Cum se compară K2 (MK-4) cu bifosfonaţii şi are sens să le combine?

Un studiu japonez a arătat că combinarea suplimentelor cu K2 (MK-4) cu tratamentul BP a arătat un efect aditiv şi sinergic, probabil datorită acţiunilor lor complementare, cum ar fi susţinerea construcţiei osoase de către vitamina K şi nu doar apoptoza osteoclastelor de către BP.83,84 Un alt studiu a arătat că vitamina K2 (MK-4) a îmbunătăţit efectul FR decât BP50, dar a avut doar un efect mai redus în mod semnificativ decât BP50. în îmbunătăţirea DMO. În general, BP par să aibă un efect mult mai puternic în creşterea DMO decât K2 (MK-4). Cu toate acestea, BP par să producă de fapt o creştere a anumitor tipuri de FR după utilizarea pe termen lung.85 De asemenea, aşa cum sa discutat în capitolul 194, „Osteoporoza", deşi bifosfonaţii cresc DMO, astfel de oase sunt mai puţin remodelate şi par a fi mai puţin elastice şi mai fragile şi, prin urmare, cu timpul, tind să devină mai vulnerabile la fracturi.

Care este potenţialul K2 (MK-7) în sprijinirea sănătăţii osoase?

Cantitatea totală de vitamina K2 (amestec de diferite lungimi) într-o dietă occidentală (de la un eşantion de populaţie olandeză) (care poate conţine brânză fermentată, lapte fermentat şi carne procesată) este în medie de 29 mcg/zi (într-un interval de la 1 la 128), de la care K2 (MK-7) reprezintă o medie de 0,4 mc (în intervalul 0,2 mc) 136-3). Aportul de vitamina K2 este mult mai mare în dieta asiatică datorită conţinutului său ridicat de legume fermentate şi alimente fermentate pe bază de soia; variază de la 35 la 247 mcg/zi, din care K2 (MK-7) poate reprezenta 50 până la 100 mcg/zi la cei care consumă natto.

K2 (MK-7) este considerat un candidat pentru suplimente pentru îmbunătăţirea sănătăţii oaselor, deoarece studiile au arătat o corelaţie pozitivă între nivelurile de aport de natto (un aliment fermentat de soia şi orez) şi diferiţi markeri ai sănătăţii osoase, cum ar fi gradul de carboxilare a OC, BMD şi FR. un efect semnificativ asupra oaselor la femeile aflate la menopauză care nu iau substituţie hormonală. Alimentele din soia conţin, de asemenea, minerale şi alţi nutrienţi.

Un studiu care a completat adolescenţii cu 45 mcg de K2 (MK-7) a raportat o scădere a Oc subcarboxilat de la aproximativ 48% la 38%, arătând în mod clar că doza de 45 mcg de K2 (MK-7) nu a fost suficient de mare pentru a sprijini carboxilarea completă a Oc.87 se încadrează în intervalul normal al vitaminei K2 dietetice totale în Olanda. Cu toate acestea, K2 alimentar este un amestec de diferite forme de vitamina K2, dintre care K2 (MK-7) poate reprezenta doar un mic procent, în funcţie de dietă (ridicată în Japonia; scăzută în Olanda şi Statele Unite). S-a descoperit că acest nivel de 45 mcg dintr-un amestec de vitamina K2 dintr-o dietă olandeză se corelează cel mai bine cu calcificarea arterială redusă şi riscul redus de cancer în studii epidemiologice anterioare (discutate la „Rolul în sănătatea cardiovasculară şi intervenţiile terapeutice pentru inversarea calcificării arteriale"). Există

un studiu în curs de desfăşurare care utilizează 180 mcg de K2 (MK-7) care investighează efectul acestuia asupra sănătăţii oaselor şi arteriale, rezultatele urmând ca în 201188.

Un studiu de 6 săptămâni a arătat că o doză de K2 (MK-7) — 147 mcg — a fost capabilă să carboxileze Oc într-o măsură mai mare decât o doză echimolară de vitamina Ki (100 mcg).89 Cu toate acestea, la sfârşitul acestui studiu, procentul de ucOc a fost de 23%, ceea ce este încă mai mare decât optim.

Singura concluzie care se poate trage din studiul de comparaţie cu vitamina Ki este că doza optimă de K2 (MK-7) pentru carboxilarea Oc este mai mică decât echivalentul molar al K1. Pot exista beneficii specifice utilizării unei cantităţi mici de K2 (MK-7) într-un regim de supliment împreună cu K1 şi K2 (MK-4), deoarece se transformă lent în organism în K2 (MK-4). Acest lucru oferă un avantaj, deoarece K2 (MK-7) ar putea fi o sursă eliberată în timp de K2 (MK-4). În rezumat, vitamina K2 (MK-7) poate fi utilizată cel mai bine împreună cu alte forme de vitamina K în doze comparabile cu valorile tradiționale de consum japoneze de până la 165 mcg/zi.

Suport dentar

Starea vitaminei K poate fi esenţială pentru sănătatea orală, deoarece susţine activarea Oc şi a osteodentinei, două proteine funcţionale implicate în mineralizarea dinţilor şi metabolismul osos dentar. În plus, glandele salivare au un conţinut ridicat de vitamina K, ceea ce sugerează roluri suplimentare pentru aceasta în sănătatea orală.

Nevoi crescute de vitamina K în sprijinul osos pentru copii, adolescenţi, persoane în vârstă, menopauză, andropauză, terapie cu corticosteroizi

Majoritatea studiilor intervenţionale cu vitamina K s-au concentrat pe prevenirea sau inversarea pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză, dar maximizarea masei osoase maxime în timpul dezvoltării copilăriei este la fel de importantă. Toate populaţiile (inclusiv adolescenţii) studiate pentru nivelurile plasmatice de ucOc s-au dovedit a avea niveluri neoptimale, variind de la 7,5% până la 50%, ceea ce indică o deficienţă subclinică larg răspândită de vitamina K.90 Deoarece aportul suboptimal al copiilor de verdeaţă cu frunze şi ficat este puţin probabil să fie corectat cu uşurinţă la nivel maxim, deoarece oasele şi vitamina K ar fi putut fi corectate cu uşurinţă la maximum9. ca dezvoltare cranio-facială adecvată. Vitamina K poate ajuta, de asemenea, să accelereze vindecarea oaselor şi cartilajului, deoarece este, de asemenea, implicată în creşterea producţiei de colagen şi glicozaminoglicani.35

Persoanele în vârstă pot avea o nevoie crescută de vitamina K1 pentru a avea activarea optimă (carboxilarea) a Oc.92. Aceasta poate fi asociată cu funcţia enzimatică suboptimă legată de vârstă şi/sau creşterea cortizolului şi a inflamaţiei generale. S-a demonstrat că corticosteroizii reduc expresia Oc, dar suplimentarea cu vitamina K2 (MK-4) la 45 mg a fost capabilă să compenseze parţial acest efect.

Aportul crescut de vitamina K, în special K2, poate fi util în special pentru femeile cu estrogen insuficient din cauza menopauzei, ovariectomiei93, anorexiei sau exerciţiilor în exces. Când nivelurile de estrogen scad dramatic, se pare că provoacă următoarele modificări (1) activitate crescută a celulelor osteoclaste, (2) niveluri mai mari de ucOc (probabil datorită eficienţei reduse de carboxilare necesară pentru carboxilarea Oc) şi (3) niveluri crescute de cortizol.94

Vor putea femeile care nu pot sau nu vor lua TSH să îşi menţină masa osoasă şi să reducă FR prin implementarea doar a unei abordări nutriţionale intensive, precum şi femeile cu TSH? Doar un studiu japonez a comparat pierderea osoasă în trei grupuri de femei aflate la menopauză cu cea a femeilor tratate cu placebo: grupul 1 a luat singur 45 mg de K2 (MK-4), grupul 2 a luat vitamina D sub formă de medicament (un analog al vitaminei active D3) singur, iar grupul 3 a luat amestec de estrogen ecvin conjugat (CEE) împreună cu 0,625 mg/zi (275 mg/zi).

După un an, grupurile au avut următoarele modificări ale DMO: +0,23% pentru grupul 1 (cu K2), -0,47% pentru grupul 2 (cu D3), +4% pentru grupul 3 (cu HRT) şi -2,87 pentru placebo. Doar rezultatul pentru grupul 3 a fost semnificativ statistic în diferenţa faţă de placebo. Deci, rezultatele acestui studiu sugerează că vitamina K2 (MK-4) la 45 mg/zi poate preveni cel puţin pierderea osoasă tipică menopauzei. Dacă aceşti investigatori ar fi combinat tratamentul cu vitamina K cu vitamina D şi minerale adecvate, rezultatele ar fi putut deveni semnificative, cu o creştere potenţial mai mare a DMO. De asemenea, trebuie remarcat faptul că acest studiu a folosit HRT ecvină. Niciun studiu nu a analizat efectele tratamentului cu vitamina K2 în comparaţie cu – sau în mod ideal, în combinaţie cu – HRT bioidentică (BHRT), care din numeroase motive este superioară, mai sigură şi mai eficientă decât HRT pe bază de ecvine. Combinarea vitaminei K2 şi a tratamentului cu BHRT este probabil să producă rezultate mai bune, nu numai în ceea ce priveşte oasele, ci şi efectele asupra sănătăţii generale.

Când vine vorba de compensarea efectelor deficienţei de estrogen asupra pierderii osoase, pot fi necesare doze terapeutice de vitamina K2, spre deosebire de doar doze fiziologice de vitamine şi K2, aşa cum sugerează o serie de studii. Acest lucru se datorează faptului că pierderea de estrogen determină o reglare excesivă a exprimării şi activităţii osteoclastelor, care se traduce printr-o resorbţie osoasă crescută.

În mod similar, un studiu a arătat că pentru bărbaţii cu testosteron scăzut din cauza tratamentului cu leuprolidă, un tratament zilnic de 45 mg de vitamina K2 (MK-4) a fost capabil să reducă scăderea aşteptată a DMO.42 Este de imaginat că acelaşi tratament poate fi util şi pentru alte stări scăzute de testosteron.

Intervenţii complementare importante care trebuie implementate împreună cu suplimentele cu vitamina K

Aportul adecvat de vitamina K din alimente şi/sau suplimente sau suplimente terapeutice în doze mari poate obţine cele mai bune rezultate dacă este coordonat cu următorii paşi:

Starea corectă de vitamina D scăzută80

Corectează starea scăzută a vitaminei A, precum şi prevenirea hipervitaminozei A, care s-a dovedit că provoacă o creştere excesivă a turnover-ului osos şi că reduce calitatea osoasă95

Asiguraţi un aport adecvat de minerale bine absorbite (Ca, Mg, Zn, bor) şi vitamina B696

Iniţiaţi un echilibru optim de omega-3/omega-6 (limitaţi acidul arahidonic) pentru a preveni formarea excesivă de PGE2)97

Asiguraţi un echilibru acid/alcalin adecvat (eventual prin monitorizarea ph-ului urinei) prin echilibrul alimentar şi aportul optim de minerale şi potasiu98

Stresaţi scheletul cu tipul potrivit de exerciţiu de susţinere a greutăţii

Asiguraţi niveluri adecvate de hormoni anabolizanţi (estrogen, testosteron, DHEA, hormon de creştere)99

Corectaţi hormonii catabolici excesivi (cortizol, tiroida)

Rol în sănătatea cardiovasculară şi intervenţii terapeutice pentru inversarea calcificării arteriale

Vitamina K influenţează multe aspecte ale fiziologiei cardiovasculare: coagularea sângelui, calcificarea ţesuturilor critice pentru funcţia cardiovasculară, hipertensiunea arterială, inflamaţia şi stresul oxidativ.

Efectul vitaminei K în prevenirea, întârzierea sau inversarea calcificării în sistemul cardiovascular

Vitamina K este un cofactor important necesar procesului fiziologic de inhibare a calcificării inadecvate a ţesuturilor moi care nu sunt în mod normal calcificate, cum ar fi pereţii vaselor arteriale/venoase, valvele cardiace, pielea (fibre de elastină), cartilajul (altul decât mineralizarea normală legată de creştere) şi rinichii. GAS-6, care le sporeşte capacitatea de a lega ionii de calciu şi de a preveni depunerea lor necorespunzătoare în ţesuturi.

Oc este o altă proteină a vitaminei K implicată în calcificare, dar are efectul opus MGP; promovează retenţia de calciu în ţesuturi. Expresia Oc în pereţii vaselor de sânge este considerată o manifestare patologică a unora dintre celulele musculare netede vasculare (VSMC) care se transformă în celule osoase sau „asemănătoare cartilajului". Cu toate acestea, expresia Oc în celulele osoase este considerată în mod evident de dorit.101

MGP-urile se găsesc adesea în interiorul peretelui arterial (chiar acolo unde are loc calcificarea) şi au fost identificaţi ca jucători importanţi în prevenirea depunerilor de calciu în acele ţesuturi.102 MGP-urile se găsesc şi în ţesuturi precum pielea, rinichii şi cartilajele. MGP, care conţine cinci reziduuri GLA, trebuie să fie complet carboxilat şi, de asemenea, fosforilat pentru a avea activitate maximă. Fracţia de MGP subcarboxilată (ucMGP) care circulă în plasmă a fost evaluată ca un marker al calcificării arteriale sau a altor tipuri.

Calcificarea care apare în țesuturile sistemului cardiovascular poate fi grupată în diferite tipuri, în funcție de potențiala etiologie și tratament. Cu toate acestea, starea vitaminei K și intervențiile cu vitamina K pot afecta fiecare tip de calcificare în mod diferit.

Calcificarea intimă. Acest tip de calcificare apare în placa aterosclerotică, adiacentă intimei și este întotdeauna asociat cu boala aterosclerotică. Intervențiile care abordează factorii de risc cardiovascular pot ajuta la prevenirea sau reducerea ratei de formare a plăcii intimale și a calcifierii. Statinele au arătat un oarecare potențial în întârzierea calcificării intimale și/sau mediale, dar nu și în inversarea calcificărilor existente.103

Un studiu pe animale a arătat că o doză foarte mare de vitamina K2 (MK-4) (1 sau 10 mg/kg) „a suprimat progresia plăcii arteriale, îngroșarea intimală, ateroscleroza pulmonară, a redus colesterolul total și peroxidarea lipidelor și nu a promovat tendințele de coagulare". interval fiziologic. Cu toate acestea, este posibil ca unele beneficii să fie observate la doze mult mai mici, dar studiile corespunzătoare pe oameni nu au fost încă efectuate.

Studiile in vitro au arătat că toate formele de vitamina K2 pot reduce inflamația (PGE2). Sa constatat că aportul de vitamina K1 se corelează invers cu CRP,105 și s-a demonstrat că vitaminele K1 și K2 (MK-4) acționează ca antioxidanți.

Calcificarea medială (sau arterioscleroza lui Monckeberg). Acest tip de calcificare are loc în stratul medial al peretelui arterial din jurul fibrelor de elastină și în VSMC transformate, precum și în valvele inimii și pereții venelor. Spre deosebire de calcificarea intimală, acest tip de calcificare nu este asociat cu boli cardiovasculare. Pare atât de comun încât un studiu a constatat că este prezent la 95% dintre bărbați și femei la autopsie.106 Se pare că progresează lent odată cu îmbătrânirea și poate fi o componentă importantă a creșterii asociate cu vârsta a calcificării arterei coronare (CAC). Un studiu uman107 a arătat un potențial clar ca suplimentarea cu vitamina K să încetinească progresia CAC.

Deficitul de vitamina K face ca MGP să fie inadecvat carboxilat și, prin urmare, incomplet funcțional. Acest lucru poate duce la următoarele fenomene:

Depunerea de calciu în jurul fibrelor de elastină din interiorul peretelui arterial, ceea ce le face să își piardă elasticitatea. Acest lucru, la rândul său, va duce la o complianță arterială redusă și un risc crescut de hipertensiune arterială esențială. Aceleași fenomene apar și pentru fibrele de elastină ale pielii, care poate fi unul dintre motivele pentru care elasticitatea pielii scade odată cu îmbătrânirea.

Unele celule musculare ale stratului medial din peretele arterial se schimbă fenotipic în celule de țesut „asemănătoare cu oase", care seamănă cu celulele măduvei osoase sau ale cartilajului. Aceste celule exprimă osteocalcina și încep să rețină calciul.108

Depunerea de calciu în pereții venelor și valve, care poate duce la vene varicoase și circulația de întoarcere afectată la inimă.

Calcifilaxia vasculară. Acest tip de calcificare este asociat cu boli de rinichi şi alţi factori, dintre care deficitul de vitamina K poate fi un mediator important.

Suplimentarea cu 1 mg de vitamina K1 a fost suficientă pentru a preveni o creştere tipică de 3 ani a rigidităţii arteriale şi a presiunii pulsului observată în grupurile care ingerează niveluri „normale" de vitamine K1 şi K2 din dietă.

Terapia anticoagulantă induce o stare extremă de deficienţă de vitamina K, iar studiile au arătat că poate creşte de două ori până la opt ori calcificarea arterială, precum şi presiunea pulsului aortic şi calcificarea valvei cardiace.109 Din păcate, pentru pacienţii care urmează această terapie, orice aport suplimentar de vitamina D şi calciu poate intensifica efectele de calcificare cauzate de anticoagulant.

Vitamina A şi suplimentele tiroidiene sunt ambele modulatori ai expresiei MGP. S-a demonstrat că excesul de vitamina A creşte riscul de calcificare arterială, care poate fi legat de faptul că reglează în jos expresia MGP. În mod similar, hormonul tiroidian T3 este esenţial în susţinerea expresiei adecvate a MGP şi s-a demonstrat că expresia MGP este redusă în hipotiroidism. De exemplu, o reducere de 68% a expresiei MGP a fost asociată cu o creştere de 33% a conţinutului de calciu.110 Deficienţa de estrogen reduce eficienţa carboxilării. Vitamina B6 şi manganul sunt cofactori ai reacţiei de carboxilare, în timp ce excesul de vitamina E (în special alfa-tocoferol) s-a dovedit că interferează cu reciclarea vitaminei K (similar cu warfarina), reducând astfel capacitatea acesteia de a carboxila VKD.111 Alte interacţiuni cu vitaminele E şi K sunt discutate în „Interacţiuni cu vitamina K".

Care este potenţialul de a preveni sau de a inversa calcificarea arterială cu suplimente de vitamina K la oameni?

Un studiu uman a testat dacă suplimentarea cu 500 mcg de vitamina K1 timp de 3 ani ar putea încetini progresia „normală" legată de vârstă în CAC (calcificarea arterei coronare).107 Scorurile CAC sunt de obicei o reflectare a combinaţiei dintre calcificarea intimală şi medială. Suplimentarea cu 500 mcg de vitamina Ki a redus progresia CAC cu doar 6%. Aceasta este o mică reducere şi nu este surprinzătoare, deoarece doza de vitamina K1 utilizată nu a fost probabil suficient de mare pentru a sprijini carboxilarea adecvată a proteinelor MGP, care sunt implicate în respingerea depunerilor de calciu. Poate că în plus faţă de dozele mai mari, suplimentarea cu vitamina K2 ar fi putut completa reducerea CAC prin afectarea multor procese care contribuie la calcificarea intimală şi medială, aşa cum sa explicat mai devreme.

Unul dintre cele mai interesante efecte extrahepatice recent descoperite ale vitaminei K este potenţialul său de a inversa de fapt calcificarea arterială deja stabilită a stratului medial din peretele arterial. Acest potenţial a fost demonstrat într-un studiu pe şobolani din 2007 şi încă nu a fost reprodus la om.109 În prima parte a studiului, şobolanii au fost într-un protocol conceput pentru a-i determina să dezvolte calcificarea arterială prin tratament cu warfarină, care provoacă o stare de deficit sever de vitamina K. În a doua parte a studiului,

ipoteza testată a fost dacă o doză mică sau o doză mare de vitamina Ki sau K2 (MK-4) (100 mcg sau 2 mg/zi) ar putea inversa această calcifiere.

Warfarina a fost întreruptă când a fost atins nivelul dorit de calcificare. Suplimentarea cu vitamina K1 sau K2 (MK-4) a fost administrată imediat după oprirea tratamentului cu warfarină. Ambele tratamente de 6 săptămâni cu 2 mg/zi de vitamina K1 şi 2 mg/zi de vitamina K2 (MK-4) au reuşit să reducă acumularea de calcifiere iniţială cu 35%. Doza mai mică de 100 mcg/zi de Ki sau K2 nu a obţinut acelaşi lucru; de fapt, calcificarea arterială a progresat în ciuda faptului că warfarina fusese întreruptă. Vitaminele K1 şi K2 (MK-4) au fost la fel de eficiente.

Inversarea calcificării observată în acest studiu este impresionantă, dar întrebarea este dacă putem traduce doza eficientă pentru animale într-o doză echivalentă pentru un om tipic de 70 kg. Doza echivalentă la om ar fi de 490 mg/zi, ceea ce se află într-un interval foarte suprafiziologic.

Singurele alte studii care au studiat doze foarte suprafiziologice au folosit aproximativ 45 până la 90 mg/zi de K2 (MK-4) la oameni pentru a inversa osteoporoza sau a reduce dezvoltarea cancerului hepatic; în timp ce un studiu cu sportivi suplimentaţi cu 10 mg de K1.31,42 Din păcate, studiul la şobolan discutat anterior nu a testat nicio doză intermediară între 2 mg şi 100 mcg/zi per şobolan pentru a vedea dacă inversarea calcificării arteriale ar putea fi realizată la o doză între acestea.

Unii cercetători propun că, pentru a obţine inhibarea calcificării şi potenţial inversare, nivelul vitaminei K ar trebui să fie suficient de ridicat pentru a obţine un grad foarte ridicat de carboxilare a MGP. Cu toate acestea, niciun studiu nu a fost conceput pentru a găsi doza optimă de vitamina K1 sau K2, singură sau în combinaţie, care ar fi capabilă să carboxileze complet MGP.

O doză de 1000 până la 2000 mcg/zi de vitamina K1, care este de obicei capabilă să carboxileze osteocalcina aproape de 100%, poate, de asemenea, să carboxileze MGP-urile într-o mare măsură. Vitamina K2 este necesară pentru pacienţii care nu convertesc în mod adecvat vitamina K1 în K2.

Conversia vitaminei Ki în K2 pare crucială pentru ca vitamina K să-şi exercite rolul în prevenirea calcificării. Acest lucru a fost demonstrat de un studiu care a dat warfarină plus fie Ki (WK1) fie K2 (WK2) la şobolani, ştiind că warfarina blochează conversia Ki în K2.112 Dozele de vitamina Ki şi K2 au fost dietă de 1,5 mg/g, concepute pentru a fi suficient de mari pentru a compensa efectul de calcificare arterială al warfarinei la o dietă de 3 mg/g. Vitamina K2 a prevenit calcificarea în grupul WK2, în timp ce o doză egală de K1 nu a făcut-o. Acest studiu nu a fost conceput pentru a explora posibilele beneficii ale administrării vitaminei K împreună cu warfarină, deoarece doza utilizată a anulat orice efect anticoagulant al warfarinei, dar a demonstrat că vitamina K1 trebuie convertită în vitamina K2 pentru a preveni calcificarea arterială.

Câteva studii epidemiologice au analizat corelația dintre aportul de vitamina K1 sau vitamina K2 și riscul de calcifiere cardiovasculară (CC), boli coronariene (CHD) și mortalitate cu toate riscurile (ARM).113 În special, trei dintre studii au fost efectuate la populații olandeze și toate au găsit corelații puternice între aportul de vitamina K2 și scăderea cantităților de vitamina K2 și CHD cu cât mai mult, cât și A20%, CHD. 32% până la 41% și, respectiv, 19%, în timp ce nu a fost găsită nicio corelație între aportul de K1 și aceiași factori de risc. Un studiu a constatat, de asemenea, o reducere a CHD de 9% pentru fiecare creștere cu 10 mcg a aportului total de vitamina K2, variind de la 17 la 42 mcg (varietate mixtă de forme).114

Astfel, pentru un aport de 42 mcg (limitul superior al conținutului mediu al dietei), reducerea riscului ar fi în jur de 38%. S-ar putea extrapola că, pentru un aport de vitamina K2 (varietate mixtă de forme) mai mare de 42 mcg, reducerea riscului de CHD poate fi mult mai mare de 38% și apoi se poate ridica. La prima vedere, lipsa corelației găsite între aportul de vitamina K1 și reducerea riscului de BCV este surprinzătoare, deoarece aportul mediu de vitamina Ki în studiu a fost în intervalul de 211 până la 250 mcg, care este de 7 până la 8 ori mai mare decât aportul de vitamina K2 la o medie de aproximativ 30 mcg. Cu toate acestea, dacă luăm în considerare ratele de absorbție tipice pentru fiecare tip de vitamina K, putem estima că cantitatea medie de vitamina K1 absorbită a fost de 5% până la 15% din 230,5 mcg, aproximativ 11,5 până la 34,6 mcg, în timp ce cantitatea medie de vitamina K2 absorbită a fost probabil aproape de 100% din 30 până la 48 mcg. Astfel, în realitate, cantitatea medie de K2 din dietă absorbită a fost potențial de 1 până la 3,5 ori mai mare decât cea a vitaminei Ki în această populație.

Desigur, corelația găsită între aportul de vitamina K2 (din diferite tipuri de K2) și reducerea riscurilor CC, CHD și ARM poate să nu fi fost în întregime datorată vitaminei K2, ci altor modele și factori alimentari asociați.115

Pentru a pune lucrurile în perspectivă, din moment ce contribuția K2 (MK-7) în dieta tipică olandeză (ca eșantion de dietă mixtă) s-a dovedit a fi foarte mică (la aproximativ 0,4 mcg într-un amestec total de K2 de o medie de 29,1 mcg), rezultatul suplimentării cu doze mult mai mari de vitamina K2 (MK-7), cum ar fi 180 mcg, poate fi foarte diferit de 1720 mcg. că dintr-un model alimentar normal al unui amestec de forme de vitamina K2 deoarece acestea tind să aibă căi metabolice diferite.

Dietele japoneze sunt singurele care furnizează cantități semnificative de K2 (MK-7) la aproximativ 50 până la 100 mcg (de exemplu, o porție de natto [40g] furnizează 350 mcg de K2 (MK-7). S-a demonstrat că K2 (MK-7) se transformă în întregime în MK-4 în MK-4 foarte lent (cu toate acestea, dacă dozele devin excesiv de mari, dozele devin foarte lent). saturată și se acumulează în organism ca K2 (MK-7).

K2 (MK-4) pare o alegere bună pentru suplimentare, mai ales la doze mai mari, deoarece K2 (MK-4) este forma preferată de vitamina K2 stocată în organism și forma în care este transformat K1. Contribuția K2 (MK-4) în dieta tipică olandeză a fost de numai 7 mcg dintr-o medie de aproximativ 29 mcg/zi, dar probabil ar fi fost mai mare dacă produsele de

origine animală ar fi fost derivate din carne hrănită cu iarbă. Suplimentarea cu K2 (MK-7) poate prezenta avantaje față de K2 (MK-4), deoarece poate acționa ca o sursă de K2-MK-4 eliberată în timp, datorită faptului că este metabolizată lent la K2 (MK-4) în medie în 3 zile. S-ar părea că combinația acestor două forme de vitamina K2 poate fi cel mai asemănătoare cu apariția dietei a vitaminei K2 și are șansa de a avea un efect pozitiv asupra CC, CHD și ARM. Având în vedere datele disponibile până în prezent, putem emite ipoteza că menținerea unui nivel ridicat de vitamina K pe tot parcursul vieții poate preveni sau întârzia parțial sau complet creșterile legate de vârstă ale calcificării și rigidității arteriale mediale. De fapt, termenul de calcificare legată de vârstă poate fi înlocuit cu calcificare legată de deficitul de vitamina K și tratat ca o afecțiune reversibilă. De asemenea, poate fi posibil să se inverseze calcificarea arterială legată de vitamina K cu doze mari de suplimente de vitamina K1 și K2, dar acest lucru nu a fost încă documentat.

Există beneficii din adăugarea vitaminei K1 sau K2 la tratamentele anticoagulante, cum ar fi warfarina?

Ori de câte ori pacienții urmează un tratament anticoagulant, li se spune să reducă la minimum și să păstreze la niveluri constante alimentele care conțin vitamina K, cum ar fi legumele cu frunze verzi. Majoritatea pacienților ajung să nu mănânce suficiente legume de teamă să nu contracareze terapia anticoagulante. Acest lucru este regretabil, deoarece le-ar lipsi, evident, beneficii importante. Unele studii au propus și demonstrat că suplimentarea cu o doză mică de vitamina K1 în intervalul 100 până la 500 mcg în timpul terapiei anticoagulante ar ajuta la minimizarea nevoii de ajustare a dozei de anticoagulant ca răspuns la variațiile dietetice ale vitaminei K116,117. în special în țesuturile extrahepatice.

Această strategie ar putea fi implementată cu vitamina K2 în loc de vitamina K1, deși niciun studiu nu a explorat încă acest lucru. Avantajele utilizării vitaminei K2 ar fi următoarele: (1) ar ocoli blocul warfarinei în conversia vitaminei K1 în K2 și (2) o parte din vitamina K2 ingerată ar ocoli ficatul pentru a ajunge la țesuturile extrahepatice, cum ar fi arterele (K2[MK-4], mai mult decât K2[MK-7]), unde efectele anticoagulante ale vitaminei K2 pot compensa parțial efectele anticoagulante ale vitaminei K2. calcificări (în artere, vene și valve cardiace).

Un studiu a arătat că raportul internațional normalizat (INR) a fost scăzut de la 2 la 1,5 atunci când o doză de 130 mcg (200 nmol)/zi de K2 (MK-7) sau 315 mcg (700 nmol) de vitamina K1 a fost administrată împreună cu acenocumarol. Acest lucru arată că vitamina K2 (MK-7) este de aproximativ trei ori mai puternică la nivel molar în contracararea efectului de subțiere a sângelui al anticoagulantelor care blochează reciclarea vitaminei K.89

Dozele terapeutice de vitamina K vor crește excesiv coagularea și tromboza?

După cum se discută în detaliu mai târziu, K2 (MK-4) la doze de 45 mg sau mai mici sau vitamina K1 la aproximativ 1 mg pot să nu crească coagularea și tromboza dincolo de corectarea deficiențelor de vitamina K, în timp ce pot optimiza, de asemenea, factorii de

coagulare dependenţi de vitamina K C, S şi Z. coagularea la doze mari, deşi se ştie că este de obicei transformată lent în K2 (MK-4).

Efectele asupra cancerului ale vitaminelor Kn K2 şi K3

Studiile epidemiologice, intervenţionale şi in vitro oferă dovezi că vitamina K joacă un rol în reducerea incidenţei şi progresiei cancerului. Cele trei forme diferite de vitamina K par să manifeste fiecare activităţi distincte in vitro împotriva celulelor canceroase. S-a descoperit că vitamina K3 are cea mai mare activitate anticanceroasă prin mecanisme multiple, urmată de vitamina K2, în timp ce vitamina K1 a avut cel mai slab efect. S-a demonstrat in vitro şi in vivo că vitamina K3 induce stresul oxidativ, generează peroxid de hidrogen şi epuizează glutationul, spre deosebire de vitaminele K1 şi K2. De fapt, unele studii au arătat o activitate antioxidantă pentru acestea din urmă.118

Cel mai probabil, corpul uman obţine o cantitate semnificativă de vitamina K3 din scindarea lanţurilor laterale ale vitaminei K1 sau K2, mai ales atunci când aceşti agenţi sunt ingeraţi în doze suprafiziologice. Un studiu a constatat că excreţia urinară a vitaminei K3 a fost semnificativă la 2 până la 3 ore după ingestia vitaminei K1, dar vitamina K3 în plasmă nu a fost măsurată. Se crede că acest lucru se întâmplă în celulele intestinale şi în alte ţesuturi extrahepatice, posibil şi în ficat. Orice efect al vitaminei K1 pe cale orală asupra cancerului ar putea fi atribuit acţiunilor sale directe şi, de asemenea, conversiei sale parţiale în K3 şi K2. În mod similar, orice efect asupra cancerului de la vitamina K2 orală ar putea fi atribuit acţiunilor sale directe şi, de asemenea, conversiei sale parţiale în K3.

Vitamina K3 este citotoxică pentru celulele canceroase prin efecte oxidative şi prin diferite alte mecanisme de acţiune. Studiile in vitro cu vitamina K3 au arătat un efect inhibitor împotriva cancerului de sân, endometrial, urologic şi de prostată, precum şi a leucemiei şi a carcinomului cu celule scuamoase.2 Din păcate, K3 este toxic şi pentru celulele normale, în special pentru celulele roşii din sânge, motiv pentru care nu mai este folosit ca provitamina la om. Acest profil ar califica cel mai probabil vitamina K3 ca agent chimioterapeutic, dar din moment ce nu este o moleculă brevetabilă, nu există suficiente studii pentru a realiza evaluarea FDA. În prezent, vitamina K3 poate fi utilizată numai în scopuri de cercetare la om; la animale, este folosit ca precursor al vitaminei K2.

Multe studii au observat un beneficiu sinergic din combinarea vitaminei K3 cu vitamina C (în formele intravenoase şi orale) pentru reducerea creşterii antigenului specific prostatic la pacienţii cu cancer de prostată119 şi, de asemenea, cu tot acidul trans-retionoic (ATRA) pentru tratamentul leucemiei2.

Vitamina K3 orală şi intravenoasă a fost utilizată în studii pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer (leucemie, plămâni, prostată şi vezică urinară) cu şi fără chimioterapie; un astfel de tratament a avut ca rezultat o supravieţuire îmbunătăţită şi reducerea creşterii cancerului, dar nu vindecări complete.2

Un studiu epidemiologic al unei populaţii olandeze a constatat un risc redus de incidenţă generală a cancerului şi de mortalitate cu 14% şi, respectiv, 28% pentru chintilele

superioare ale aportului de vitamina K2, în timp ce nu a fost găsită nicio corelaţie cu aportul de vitamina Kp121. Reducerea riscului a fost cea mai pronunţată pentru cancerul pulmonar şi de prostată. Aceste rezultate sunt uimitor de similare cu corelaţiile găsite pentru aportul de vitamina K2 şi riscul redus de calcifiere cardiovasculară în studiile epidemiologice olandeze. Având în vedere că aportul mediu de vitamina K2 în populaţia studiată este în intervalul de la 26 mcg (prima chintilă) la 42 mcg (a patra chintilă), rezultatele sunt surprinzătoare şi justifică studii intervenţionale viitoare cu doze de vitamina K2 (MK-4) în acest interval şi mai sus.

Vitamina si Cancerul

Foarte puţine studii au investigat efectele suplimentelor orale cu vitamina K1 asupra cancerului, dar cele care au fost făcute includ următoarele:

Suplimentarea orală cu 5 mg de K1 timp de 4 ani, împreună cu 800 UI de vitamina D3 şi 1500 mg de calciu, rezultând o reducere de aproximativ 75% a tuturor tipurilor de cancer la femeile aflate în postmenopauză. Acesta a fost un studiu controlat randomizat conceput pentru a observa efectul vitaminei K1 plus vitamina D şi calciu asupra densităţii osoase; constatările de cancer au fost întâmplătoare.63

Un număr de studii de fază I/fază II au investigat efectul suplimentării orale cu 40 mg (20 mg de două ori pe zi) de K1 la pacienţii cu carcinom hepatocelular. Toate studiile au descoperit rate de supravieţuire îmbunătăţite, stabilizarea temporară a bolii şi creşterea şi invazia tumorii reduse.2

Un studiu recent a folosit atât o doză orală de 40 mg/zi de vitamina K1 într-un grup, cât şi doze intravenoase incrementale de vitamina K1 (de la 40 mg la 1000 mg) la grupuri mici de pacienţi cu carcinom hepatocelular nerezecabil şi metastaze la distanţă. Toate dozele, orale şi intravenoase, au fost tolerate fără toxicitate. Un mic procent de pacienţi, 3 din grupul de 23 care au primit vitamina K1 pe cale orală şi 3 din grupul de 27 care au primit vitamina K1 intravenoasă au avut o contracţie tumorală, în timp ce 16 din fiecare grup au avut stabilizare tumorală (conform tomografiei computerizate). De asemenea, 3 şi, respectiv, 6 pacienţi din grupul oral şi, respectiv, intravenos, au avut o reducere a markerului tumoral alfa fetoprotein (AFP).122 Testarea in vitro a celulelor tumorale extrase de la subiecţii din acest studiu a arătat că vitamina K1 a indus o inhibare a creşterii celulare prin „fosforilarea JNK şi c-Jun şi mediată de apoptoză". Chiar dacă autorii cunoşteau dovezile privind eficacitatea vitaminei K2 (MK-4) în acest tip de cancer, ei au declarat că au ales vitamina K1 în schimb pentru că „este singura formă de vitamina K disponibilă clinic în SUA".

Vitamina K2 şi cancerul

Studiile in vitro au identificat o activitate anticanceroasă a vitaminei K2 împotriva liniilor celulare de ficat, colon, leucemie, plămân, stomac, limfocite, osteosarcom, epidermoid, gliom, hepatom şi cancer de sân. Unele dintre mecanismele anticancer care au fost identificate pentru vitamina K2 sunt inducerea apoptozei, oprirea ciclului celular (la tranziţia G1/S), diferenţierea celulară, reducerea proliferării celulare şi angiogeneza

(datorită inhibării COX2), inhibarea semnalizării creşterii tumorii şi activarea genelor PXR. Multe dintre aceste acţiuni nu sunt împărtăşite de vitamina K1, ceea ce poate fi din cauza lanţului lateral specific vitaminei K2S, molecula geranilgeranil.

Intervenţiile cu doze orale de 20 până la 135 mg (dar cel mai frecvent cu 15 mg de trei ori pe zi) de K2 (MK-4) au condus la rate de supravieţuire îmbunătăţite pentru carcinomul hepatocelular, cu o progresie mai lentă şi rate reduse de recurenţă (mai ales atunci când pacienţii au fost infectaţi cu virusul hepatitei C).123 inhibitorul enzimatic (ACE) a scăzut recurenţa carcinomului hepatocelular.

Deoarece niciunul dintre studiile care au folosit doze mari de vitamina K1 sau K2 nu a investigat doze mai mici de vitamina K, cum ar fi 1 mg sau orice doză între 1 şi 40 mg de K1 sau 1 şi 45 mg de K2 (MK-4), doza minimă care ar avea acelaşi efect nu este clară şi, cel mai important, nu se ştie în ce moment nu se mai poate obţine un beneficiu crescut prin creşterea dozei.

Unele răspunsuri promiţătoare au fost obţinute din utilizarea dozelor mari de K2 (MK-4) (45 mg) pentru pacienţii cu leucemie sau sindrom mielodisplazic (MDS), cu o ameliorare a anemiei şi trombocitopeniei şi uneori a remisie completă.124 Efectul a fost şi mai pronunţat pentru grupul căruia i sa administrat şi vitamina D3.

Starea vitaminei K, măsurată prin procentul de osteocalcină necaboxilată din ser, s-a dovedit a se corela cu cancerul de prostată în stadiu avansat şi de grad înalt.125 După cum sa discutat mai târziu, acest biomarker al statusului vitaminei K poate fi considerat un marker nu numai pentru sănătatea oaselor, ci şi pentru predicţia riscului pentru alte afecţiuni în care vitamina K joacă un rol important.

În utilizarea suplimentelor cu vitamina K pentru sănătatea generală şi pentru terapia cancerului, este important să reţineţi că, în stadiile avansate ale anumitor tipuri de cancer, tromboza este activată anormal. Acest lucru este mediat prin mecanisme neclare care pot fi unice pentru strategia fiecărui cancer de a promova supravieţuirea şi metastaza acestuia. Reglarea în creştere a factorilor de coagulare şi a altor VKD, aşa cum sa menţionat, poate avea un rol important în acest proces patologic. McCann şi colab. subliniază că, în unele cazuri specifice de cancer, sa demonstrat că tratamentul cu warfarină îmbunătăţeşte ratele de supravieţuire.29

În utilizarea vitaminei K pentru reducerea riscului de cancer sau tratament, pacientul trebuie evaluat mai întâi pentru starea de coagulare/tromboză, pentru a se asigura că el sau ea nu se află într-o stare în care procesul de cancer reglează în sus această stare.

În plus, pentru efecte terapeutice, forma vitaminei K2 (MK-4) poate fi o alegere mai bună decât vitamina K1 în implementarea unei terapii cu doze suprafiziologice. Doza din apropierea de 45 mg are un record bun de siguranţă şi cele mai multe dovezi pentru eficacitate. S-a constatat că dozele mari de vitamina K2 (MK-4) nu cresc coagularea sau agregarea trombocitelor, reducând în acelaşi timp tendinţele trombotice. Dimpotrivă, s-a demonstrat că vitamina K1 creşte tendinţele trombotice la doze foarte mari. Acest lucru şi

faptul că eficacitatea generală a vitaminei K1 împotriva cancerului este mai slabă în comparaţie cu K2 (MK-4) fac din vitamina K2 (MK-4) candidatul general mai bun pentru doze terapeutice în tratamentul şi prevenirea cancerului la pacienţii cu risc ridicat.

Efecte asupra diferitelor alte afecţiuni: insulina, pietrele la rinichi, elasticitatea pielii, fibroza chistică, protecţia creierului, hemoragie, sănătatea articulaţiilor şi inflamaţia după terapia cu laser

Optimizarea statusului vitaminei K cu dietă şi/sau suplimente, precum şi dozele terapeutice ale acestor doi vitameri, pot avea multe beneficii suplimentare faţă de cele discutate anterior. Aceste efecte suplimentare pot fi deduse din prezenţa VKD în multe ţesuturi, chiar dacă toate rolurile lor nu au fost identificate cu precizie. În plus, observarea stărilor de deficit de vitamina K sau inducerea acestora în experimente de laborator pentru diferite ţesuturi a oferit multe indicii asupra potenţialului vitaminei K de a atenua diferite procese patologice.

Vitamina K are un rol complex în procesele de coagulare susţinând atât căile de coagulare, cât şi de anticoagulare/echilibrare. Deficienţa acestuia poate duce la creşterea riscului de hemoragie în diferite afecţiuni: menstruaţie excesivă, sângerare a gingiilor sau nazale şi risc crescut de hemoragie la copiii născuţi şi alăptaţi de mame care au deficit de vitamina K.61,126.

Deficitul de vitamina K poate avea multe alte consecinţe:

Maturarea necorespunzătoare a cartilajului din cauza mineralizării excesive a plăcii de creştere127

Degenerescenta accelerata legata de varsta a discurilor intervertebrale (cresterea raportului cartilaj calcificat/necalcificat)128

Reducerea sintezei de glucozamină şi glicozaminoglicani, care afectează sănătatea multor ţesuturi din organism: cartilajele articulare, tendoanele, ligamentele, stratul dermic al pielii, căptuşeala tractului gastrointestinal, precum şi pereţii vaselor de sânge şi venelor35

Sănătatea, elasticitatea şi aspectul general al pielii suboptime din cauza următoarelor consecinţe ale deficienţei de vitamina K:

Creşterea colagenului din piele.

Risc de calcificare a fibrelor de elastina, care sunt un factor determinant major al elasticitatii pielii.

Subţierea stratului de substanţă fundamentală a pielii. MGP-urile se găsesc în derm şi controlează expresia colagenului, precum şi biosinteza glicozaminoglicanilor (colagenul şi glicozaminoglicanii sunt ambele componente ale structurii de susţinere a dermului).

Secreţia de insulină afectată şi rezistenţa crescută la insulină129

Risc crescut de formare a pietrelor la rinichi130

În studiile efectuate pe animale (şobolani), s-a demonstrat că deficitul de vitamina K provoacă o producţie suboptimă de energie, o reducere cu 10% a creatinkinazei musculare şi o reducere cu 20% a fosfatazei alcaline a mucoasei intestinale, care se poate datora modificărilor structurale mitocondriale131.

Protecţie antioxidantă inadecvată a creierului

Severitatea crescută a fibrozei chistice. Suplimentare cu

1 mg de vitamina Ki sa dovedit a fi util în compensarea defectelor de carboxilare care sunt caracteristice fibrozei chistice132

Scăderea producţiei de testosteron133

Alte beneficii observate: Sa demonstrat că aplicarea topică a vitaminei Ki reduce roşeaţa (inflamaţia) indusă de tratamentul cu laser.134 După cum este descris, s-ar părea că o cremă topică care conţine vitamina K ar putea influenţa pozitiv fiziologia pielii.

P INTERACŢIUNI CU ALTE VITAMINE

Interacţiuni cu vitaminele E, A şi D

Aceste interacţiuni şi efecte sinergice ale vitaminei K cu vitamina D şi vitamina A au fost discutate anterior cu privire la influenţa lor asupra expresiei VKD: osteocalcina şi MGP.

Vitamina E poate interfera cu metabolismul vitaminei K

Când este administrat în doze foarte mari

Suplimentarea cu doze mari de vitamina E, cum ar fi 800 până la 1200 UI de alfa-tocoferol, s-a dovedit că afectează coagularea sângelui prin interferarea cu carboxilarea dependentă de vitamina K a

Produse genetice xenobiotice

—► Faza I: oxidare

CYP-3A

Alte CYP-uri

—► Faza II: conjugare

UGT-uri

Sulfotransferaze

—► Faza III: transport

MDR1

MRP2 (ABCC2)

FIGURA 136-4 Activarea receptorului xenobiotic de către vitamina E sau vitamina K. (De la Traber MG, Frei B, Beckman JS. Vitamina E revizuită: datele noi validează beneficiile pentru prevenirea bolilor cronice? Curr Opin Lipidol. 2008;19(1):30-38. Recenzie.)

protrombina.111 Se crede că aceasta este mediată de un metabolit al vitaminei E oxidate numit tocoferil chinonă. Un alt studiu la şobolani a sugerat că dozele mari de vitamina E pot afecta conversia vitaminei Ki în K2.135 Acest lucru se crede că se datorează competiţiei care poate apărea între vitamina K1 şi vitamina E în exces pentru o enzimă specifică citocromului P450 responsabilă de primul pas în conversia vitaminei Ki în K2.

Recenziile subliniază, de asemenea, că dozele excesive de vitamina E pot regla în creştere expresia enzimelor metabolizante responsabile atât pentru eliminarea vitaminei E, cât şi a vitaminei K.135 Reversul poate fi adevărat şi atunci când sunt administrate doze suprafiziologice de vitamina K, mai ales când statutul de vitamina E al individului este marginal. Trauber 136 estimează că 90% din populaţie nici măcar nu îndeplineşte doza zilnică recomandată (DR I) de 15 UI/zi. Dozele mari de vitamina E sau vitamina K pot activa căile xenobiotice (prin receptorul nuclear PXR) de două ori până la zece ori. Figura 136-4 prezintă interacţiunea dintre vitaminele A, E şi K în activarea receptorului nuclear PXR. Landes et al. comentaţi acest fenomen după cum urmează: „organismul se ocupă de astfel de doze supranutritive de vitamine, cum ar fi potenţialele xenobiotice dăunătoare.”137 Ar trebui să ţineţi cont de faptul că căile metabolice activate de PXR sunt, de asemenea, implicate în eliminarea multor medicamente farmaceutice.

Deoarece vitamina K pare să joace un rol important în reducerea calcificării cardiovasculare, interferenţa de către excesul de vitamina E (de diferite forme) asupra metabolismului vitaminei K poate fi unul dintre motivele pentru care câteva studii meta-analitice au găsit risc crescut de evenimente cardiovasculare la populaţiile care au suplimentat cu alfa tocoferol peste 400 UI. Efectele excesului de vitamina E pot fi cele mai relevante atunci când starea vitaminei K este marginală, ceea ce este foarte frecvent. Pentru a pune lucrurile în perspectivă evolutivă, o analiză realizată de Cordina a conţinutului nutriţional al unei diete tipice din Paleolitic a constatat că aportul mediu de alfa-tocoferol a fost de aproximativ 19 UI pentru o dietă de 2200 Kcal.138 Cu toate acestea, conţinutul total mediu al celorlalte forme de vitamina E din dieta respectivă (cum ar fi beta-, gamma-tocoferol, sau delta-coferol, dar nu s-a ştiut că nu a fost estimat). multe roluri metabolice care sunt distincte de cele ale alfa-tocoferolului. La un aport de alfa-tocoferol peste 100 UI, anumite căi metabolice pot fi împinse dincolo de intervalul „fiziologiei normale”.

Interacţiuni cu medicamentele farmaceutice

Anticoagulante bazate pe antagonismul vitaminei K

Anticoagulantele, cum ar fi warfarina sau cumarina, interferează cu activarea şi reciclarea vitaminei K (vezi Figura 136-3). Mai exact, ele inhibă enzimele epoxid reductaza şi chinona reductază. S-a estimat că organismul reutiliza aceeaşi moleculă de vitamina K în intervalul de 100 de ori înainte de a o metaboliza pentru excreţie prin bilă sau urină. Când este prezent un anticoagulant, reciclarea vitaminei K este mult redusă. Anticoagulantele interferează, de asemenea, cu activitatea vitaminei K în ţesuturile extrahepatice, iar studiile au arătat că acestea cresc riscul de osteoporoză şi fractură, precum şi întârzie vindecarea fracturilor; ele pot contribui, de asemenea, la calcificarea arterială sau a valvelor cardiace şi la hipertensiune arterială.139,140 Dacă cantitatea totală de vitamina K din alimente şi suplimente este crescută cu 100 mcg/zi, cel mai probabil va necesita o ajustare a dozei de anticoagulant. În consecinţă, aportul de vitamina K din alimente şi suplimente trebuie monitorizat îndeaproape cu această terapie. Consultaţi discuţia anterioară despre potenţialele beneficii ale suplimentării cu o doză mică de vitamina K2 împreună cu terapia anticoagulantă.

Anticoagulante cu mecanisme de acţiune independente de metabolismul vitaminei K

Vitamina K nu interferează cu acţiunea diluanţilor de sânge, cum ar fi heparina, agenţii antiplachetari (clopidrogel, abciximab, tirofiban şi eptifibatidă), inhibitori direcţi ai trombinei (hirudin, argatroban) sau agenţi trombolitici (enzime proteolitice de dizolvare a cheagurilor).141

Aspirina şi salicilaţii interferează uşor cu metabolismul vitaminei K

Aspirina (acidul acetilsalicilic) şi salicilaţii îşi exercită cea mai mare parte a efectului lor de subţiere a sângelui prin reducerea agregării trombocitelor prin inhibarea enzimelor COX şi, eventual, a altor mecanisme. În plus, aceşti compuşi au o acţiune anticoagulantă uşoară prin inhibarea reciclării vitaminei K (asemănătoare cu cea a warfarinei, dar mult mai blândă).142 S-a demonstrat că aspirina creşte pierderea osoasă şi afectează vindecarea fracturilor şi, deşi mecanismele nu au fost elucidate, acest lucru s-ar putea datora cu siguranţă în parte efectului său uşor anti-vitamina K.

Antibioticele interferează cu metabolismul vitaminei K

Antibioticele pot creşte nevoia de suplimentare cu vitamina K deoarece (1) pot ucide bacteriile intestinale care produc în mod normal vitamina K2 în tractul intestinal, (2) pot interfera cu activarea şi reciclarea vitaminei K (similar, dar mai blând decât anticoagulantele precum warfarina), (3) pot inhiba activarea diferitelor proteine (carboxilarea) de către vitamina K. cefamandol, moxalactam şi cefoperazonă.

Medicamente anticonvulsivante

Medicamentele anticonvulsivante induc deficitul de vitamina K. Suplimentarea la şobolani cu fenitoină cu doze foarte mari de K2 (MK-4) (30 mg/kg greutate corporală) a prevenit reducerea DMO.144

Hidroxitoluenul butilat interferează cu metabolismul vitaminei K

Hidroxitoluenul butilat (BHT), un conservant încă folosit în unele alimente ambalate şi creme topice, inhibă vitamina K epoxid reductaza cu până la 20%, ceea ce este similar cu mecanismul de acţiune al warfarinei. Acest lucru poate fi relevant pentru metabolismul vitaminei K în piele atunci când BHT este aplicat local şi ar putea, de exemplu, să crească riscul de calcificare a fibrelor de elastină, scăzând astfel elasticitatea pielii.

P VITAMINA K BIOMARKERI DE STARE

Majoritatea vitaminei K1 ingerate este metabolizată şi excretată (prin bilă şi urină) în decurs de 12 până la 24 de ore. În consecinţă, vitamina K1 din plasmă de post, deşi oferită de multe laboratoare comerciale, nu este un bun indicator al stării vitaminei K, deoarece este determinată în mare parte de aportul de vitamina K1 din ziua precedentă şi, de asemenea, nu este afectată de aportul de vitamina K2. Vitamina K1 din plasmă a jeun este utilă doar ca estimare aproximativă a cantităţii de vitamina K1 ingerată în ziua anterioară extragerii de sânge. Acest lucru poate fi util în monitorizarea pacienţilor trataţi cu anticoagulante în combinaţie cu testele tipice legate de coagulare, cum ar fi INR şi timpul de protrombină.

O evaluare completă a stării vitaminei K ar trebui să reflecte gradul de suficienţă a vitaminei K pentru toate funcţiile fiziologice din organism care necesită vitamina K1 şi/sau K2 pentru activitatea lor optimă. Din păcate, o astfel de evaluare completă nu este disponibilă în acest moment, parţial pentru că există atât de multe VKD în organism care sunt carboxilate de vitamina K, iar cercetătorii prevăd că altele noi ar putea fi încă descoperite în cercetările viitoare. De asemenea, multe dintre funcţiile şi efectele fiziologice ale vitaminei K nu au legătură cu efectul său de carboxilare.

Spre deosebire de alte vitamine solubile în grăsimi, vitaminele K1 şi K2 nu s-au găsit a fi stocate în exces nicăieri în organism. Chiar şi după administrarea pe termen lung, cum ar fi câţiva ani, suplimentarea cu doze suprafiziologice de vitamina K1 sau K2 (10 sau, respectiv, 45 mg), aparent nu au fost observate niveluri sau efecte toxice de depozitare. Fiecare moleculă de vitamina K este reutilizată de mai multe ori printr-un mecanism de reciclare înainte de a fi excretată şi poate de aceea nu este nevoie să depozitaţi cantităţi mari din ea în ţesuturi.

S-a demonstrat că aportul prelungit al unei doze semnificative de vitamina K are un efect cumulativ în îmbunătăţirea markerilor funcţionali ai statusului vitaminei K. De exemplu, s-a demonstrat că provoacă o creştere progresivă pe parcursul mai multor luni a procentului de osteocalcină carboxilată (Oc) şi niveluri crescute de Oc total (suma Oc carboxilat plus necarboxilat).

Teste disponibile în prezent pentru starea vitaminei K

Deficitul de vitamina K are ca rezultat apariţia VKD subcarboxilate (ucVKD) în plasmă şi în diferite ţesuturi şi organe din organism. De asemenea, este de imaginat, deşi nu a fost încă

complet demonstrat, că dacă aportul de vitamina K atinge un nivel suficient de ridicat, toate VKD-urile din organism ar fi aproape 100% carboxilate; în consecinţă, toate nivelurile de ucVKD ar fi aproape de zero.

Markerii biochimici tipici ai statusului vitaminei K utilizaţi în studii sunt nivelurile plasmatice ale ucVKD sau valorile lor normalizate. Cu toate acestea, ar trebui să reţineţi că nivelurile plasmatice ale oricărui tip de ucVKD sau VKD carboxilat (cVKD) nu se corelează întotdeauna cu cantităţile lor totale găsite în organism.

Următoarele teste privind starea vitaminei K au fost utilizate în studii: protrombină plasmatică subcarboxilată (PIVKA II, care reprezintă proteinele induse de absenţa vitaminei K sau antagonismul vitaminei K de către medicamentele anticoagulante), ucOc în plasmă sau urină şi proteina GLA a matricei subcarboxilate plasmatice (ucMGP). Dintre toate testele menţionate, doar PIVKA II este disponibil de la multe laboratoare comerciale din Statele Unite, în timp ce nivelurile plasmatice de ucOc sunt disponibile doar de la un singur laborator de specialitate.

Este important de reţinut că, pe măsură ce aportul de vitamina K creşte, VKD legate de coagulare (cum ar fi protrombina sintetizată în ficat) sunt carboxilate cu prioritate mai mare decât VKD extrahepatice (cum ar fi Oc şi MGP). Acesta este un exemplu de „teoria triajului" prezentată de McCann şi Ames în revizuirea lor.29 Acolo prezintă dovezi pentru conceptul că presiunea evolutivă ar fi putut conduce la prioritizarea alocării nutrienţilor în ordinea importanţei pentru „supravieţuirea speciei". În acest caz, coagularea este în mod evident mai importantă pentru supravieţuire decât sănătatea osoasă sau arterială, astfel că carboxilarea proteinelor legate de coagulare este prioritară.

De exemplu, un studiu a arătat că, pentru pacienţii cărora li s-a administrat o doză mică (1 mg) de warfarină, PIVKA II a început să scadă atunci când vitamina K| aportul a fost de aproximativ 100 mcg, în timp ce nivelurile plasmatice de ucOc nu au început să scadă până când aportul de vitamina K1 a ajuns la aproximativ 300 mcg/zi.117

În consecinţă, PIVKA II poate scădea semnificativ şi se poate apropia de zero pentru aportul de vitamina K1 în intervalul inferior al aporturilor medii, în timp ce nivelurile de ucOc pot să nu se apropie de zero până când aportul de vitamina K este mult mai mare. Un studiu de referinţă a arătat că procentele nivelurilor de ucOc se pot apropia de zero atunci când aportul de vitamina K1 este în intervalul de la 1000 la 2000 mcg.60 Niciun studiu nu a găsit o cantitate echivalentă de vitamina K2 care să poată realiza aceeaşi scădere a procentului de ucOc, ceea ce corespunde unei carboxilări aproape complete a Oc. Sugestii pentru posibili biomarkeri ai statusului vitaminei K:

PIVKA II este forma inactivă a protrombinei şi este un marker sensibil al stării vitaminei K1 la aporturi foarte mici (de exemplu, în apropierea a 100 mcg de K/zi).

Nu este clar cum nivelurile PIVKA II sunt afectate de vitamina K2 (în diferite forme) în comparaţie cu vitamina Kp Un studiu a arătat că INR a fost scăzut în mod similar cu o cantitate mai mică de vitamina K2 (MK-7) în comparaţie cu vitamina Kp89. În consecinţă,

pacienţii care iau suplimente şi alimente care conţin diferite forme de vitamina K (cum ar fi K1, MK-7-4 ar trebui să fie monitorizaţi foarte îndeaproape pentru MK-7). INR.

Nivelul ucOc în plasmă este un test disponibil în prezent doar de la un laborator comercial din Statele Unite, specializat în teste legate de starea nutriţională (Metametrix). Unele studii au măsurat, de asemenea, valoarea normalizată a ucOc în raport cu osteocalcina totală (numită %ucOc = ucOc/Oc total, sau raportul OCR = ucOc/iOc, iOc cu sensul „osteocalcină intactă sau carboxilată").

Nivelurile plasmatice ale ucOc şi rapoartele sale normalizate, %ucOc şi OCR, au o sensibilitate bună pentru o gamă largă de aporturi de vitamina K1 şi/sau K2. Pragul superior de sensibilitate pare a fi atins pentru un aport de vitamina K1 în intervalul 1000 până la 2000 mcg. Cu toate acestea, măsurătorile ucOc pot să nu fie suficient de sensibile pentru pacienţii aflaţi în terapie anticoagulantă sau cu aport foarte scăzut de vitamina K (care reprezintă un alarmant de 60% până la 70% din populaţie).

Măsurarea atât a PIVKA II, cât şi a ucOc poate oferi o bună aproximare a stării vitaminei K cu o sensibilitate bună pentru o gamă largă de aporturi de vitamina K, chiar dacă acestea reflectă doar câteva faţete ale stării vitaminei K.

Trebuie remarcat faptul că, chiar dacă un pacient are un aport considerabil de mare de vitamina K1 (aproximativ 1000 până la 2000 mcg/zi) şi un nivel corespunzător de ucOc scăzut, acest lucru nu exclude o deficienţă de vitamina K2 dacă s-ar considera vitamina K2 un nutrient esenţial condiţionat. Acest lucru este deosebit de important pentru anumiţi pacienţi mai în vârstă şi care au polimorfisme genetice sau anumite afecţiuni severe, cum ar fi osteoporoza avansată şi/sau calcificarea arterială, cancerul, scleroza multiplă sau artrita reumatoidă.

Oc are un rol stabilit în metabolismul osos şi studiile au relevat corelaţii directe semnificative între ucOc sau %ucOc şi riscul de fractură şi densitatea osoasă.145

Totuşi, markerul ucOc poate fi util pentru managementul bolilor în afară de cele legate de os, deoarece se corelează probabil cu procentul de carboxilare a altor VKD extrahepatice din organism.

De exemplu, un studiu a găsit o corelaţie pozitivă între nivelurile plasmatice de %uOc şi riscul de cancer de prostată.121

Este important de menţionat că populaţiile medii considerate „aparent sănătoase" au o medie de 15% până la 50% ucOc. Mai exact, un studiu a constatat că adolescentele au o medie %ucOc de 21,9%.146 Acest lucru este considerat de mulţi cercetători un semn al deficienţei subclinice de vitamina K, care poate avea diverse consecinţe negative asupra dezvoltării oaselor, cartilajului, creierului şi sistemului nervos, deoarece vitamina K este atât de important implicată în fiziologia tuturor acestor ţesuturi şi organe. Acesta este doar un exemplu de ce RDI pentru vitamina K este depăşit.

ucMGP este evaluat în prezent doar în laboratoarele de cercetare, dar sperăm că poate fi oferit în viitor de laboratoarele comerciale, deoarece are un potenţial bun în evaluarea şi elaborarea intervenţiilor nutriţionale pentru pacienţii cu risc sau cu calcifiere arterială existentă.

S-a constatat că nivelurile plasmatice ale ucMGP se corelează direct cu acumularea arterială de calciu şi scorurile de calciu, dar numai pentru pacienţii cu cantităţi relativ scăzute de calciu arterial şi în stadiile incipiente ale bolii cardiovasculare.102 Astfel, nivelul plasmatic al ucMGP este considerat a fi un bun indicator al acumulării uşoare de calciu în peretele arterial şi/sau al riscului viitor de calcificare arterială.

Dacă acest test devine disponibil comercial în viitor, poate fi util în îndrumarea clinicienilor să elaboreze aportul adecvat de vitamina K pentru fiecare pacient, astfel încât să reducă la maximum riscul de calcificare cardiovasculară ulterioară şi, eventual, chiar să-l inverseze.

Deoarece măsurarea ucMGP nu este încă oferită de laboratoarele comerciale, cel mai bun marker surogat disponibil pentru acesta este ucOc plasmatic sau raportul său normalizat, care poate, de asemenea, prezice într-o anumită măsură riscul actual sau viitor de calcifiere arterială. Cu toate acestea, este, de asemenea, important să reţineţi că atunci când nivelul ucOc este aproape de zero, poate să nu însemne neapărat că nivelul ucMGP din organism este, de asemenea, cel mai scăzut posibil sau că aportul de vitamina K a atins un nivel suficient de ridicat pentru a sprijini carboxilarea completă a tuturor MGP-urilor din organism şi, astfel, oferă o protecţie semnificativă împotriva calcificării arteriale.

Unii cercetători subliniază faptul că osteocalcina conţine trei reziduuri GLA, în timp ce MGP conţine cinci; prin urmare ei presupun că carboxilarea MGP poate necesita un aport mai mare de vitamina K decât cel al Oc. Acesta poate fi un alt exemplu al teoriei triajului prezentat de McCann şi Ames în recenzia lor, discutată mai devreme.

În rezumat, până când sunt disponibile mai multe evaluări ale vitaminei K, ucOc plasmatic este cel mai bun biomarker pentru a ghida pacienţii spre optimizarea statusului lor de vitamina K cu vitamina K1 şi/sau K2 din dietă şi suplimente, deşi este doar un marker parţial al suficienţei vitaminei K în organism.

Warfarina determină, prin proiectare, o afectare a carboxilării diferitelor proteine de coagulare, dar, din păcate, afectează şi toate celelalte VKD extrahepatice. De exemplu, un studiu a constatat că o „minidoză" de warfarină de 1 mg/zi a indus o creştere a %ucOc de la 8% la aproximativ 20% şi, cel mai probabil, va creşte şi ucMGP.147

Prin monitorizarea ucOc şi ucMGP în plus faţă de PIVKA II, împreună cu parametrii standard de coagulare (cum ar fi timpul de protrombină şi INR) la aceşti pacienţi, este posibil să se găsească doza adecvată de vitamina K2 pentru fiecare individ care poate reduce într-o anumită măsură efectele warfarinei asupra ţesuturilor extrahepatice. Toate acestea s-ar face menţinând INR-ul în intervalul terapeutic.

În interpretarea testelor care măsoară nivelurile de VKD subcarboxilate, este important să rețineți că există și alți factori, alții decât vitamina K, care pot afecta aceste rezultate, după cum urmează:

Deficiențele de vitamina B6 și mangan, precum și starea scăzută a hormonilor sexuali (estrogen sau testosteron), pot reduce rata de carboxilare a VKD.3

Factorii care pot scădea producția de osteocalcină sau MGP includ statutul scăzut de vitamina D și K (inclusiv tratamentul cu warfarină), excesul sau deficiența vitaminei A, terapia cu corticosteroizi, starea hipotiroidiană (definită ca niveluri suboptime de T3) și, posibil, producția endogenă mare de cortizol.148

Nivelurile plasmatice totale de Oc pot fi crescute prin suplimentarea cu vitamina D și în stări de turnover osos crescut (de exemplu, în timpul adolescenței, după leziuni sau după menopauză).

Deoarece atât de mulți factori pot influența nivelurile de osteocalcină, unii cercetători consideră că valorile normalizate ale ucOc (OCR și %ucOc), mai degrabă decât valorile absolute ale ucOc, pot fi un indicator mai bun al stării vitaminei K. Cu toate acestea, acest lucru este încă în dezbatere, iar cercetătorii care favorizează nivelurile absolute de uOc susțin că ucOc poate fi eliberat mai ușor din matricea osoasă în sânge, în comparație cu Oc carboxilat, deoarece carboxilarea îi sporește capacitatea de a lega calciul în matricea osoasă. Astfel, este posibil ca rapoartele plasmatice ale acestor doi biomarkeri să nu se coreleze cu rapoartele lor tisulare.

Expresia MGP este scăzută în hipotiroidism, ceea ce va afecta și capacitatea organismului de a reduce calcificarea arterială.

Alți factori care pot crește nevoia de aport de vitamina K și pot afecta interpretarea testelor ucVKD includ polimorfismele genetice, îmbătrânirea, maldigestia și/sau malabsorbția grăsimilor, produsele farmaceutice (antibiotice, medicamente antiepileptice, aspirina) sau excesul de vitamina E.

Ar trebui să rețineți că stresul oxidativ poate afecta capacitatea țesuturilor de a recicla vitamina K pentru a o reutiliza pentru carboxilare de mai multe ori. Astfel, starea vitaminei K ar trebui gândită în funcție nu numai de aportul de vitamina K, ci și de câte ori poate fi reciclată fiecare moleculă de vitamina K.

De asemenea, este important de reținut că în timpul dezvoltării active a cancerului, diverși factori de coagulare pot deveni suprareglați, inclusiv trombina.

P CONSIDERAȚII DE DOZARE: PREVENIRE VERSUS TERAPIE

CDI actuale versus criterii extinse pentru definirea aportului optim de vitamina K

Aportul adecvat (AI) de vitamina K, în special pentru forma K1, este de 90 mcg pentru femei și 120 mcg pentru bărbați, sau 1 mcg/kg pe zi.149 Pentru vitamina K, criteriul AI a fost

iniţial o coagulare adecvată a sângelui, deoarece acesta era singurul rol al vitaminei K recunoscut la acea vreme. Cu toate acestea, acest criteriu a trebuit să fie extins în lumina rolurilor suplimentare ale vitaminei K descoperite de atunci. Este posibil ca o nouă IA să fie crescută semnificativ pentru a susţine funcţia diferitelor ţesuturi şi organe afectate de starea vitaminei K.

Dovezile în sprijinul unui IA mai ridicat pentru vitamina K s-au acumulat de mai bine de 10 ani şi, după cum sa revizuit anterior, vitamina K are numeroase roluri extrahepatice. Din păcate, rezultatele studiului disponibile sunt departe de a oferi răspunsuri certe cu privire la nivelul aportului de vitamina K care ar maximiza fiecare funcţie specifică a organismului în care vitamina K joacă un rol.

Sondajele au descoperit deficienţe severe ale populaţiei de vitamina K1, chiar şi în raport cu actualul AI150:

Şaizeci până la şaptezeci la sută din populaţia SUA nici măcar nu îndeplineşte actualul AI (90 până la 120 mcg) pentru vitamina K, care este deja cu mult sub ceea ce ar putea fi necesar pentru o sănătate optimă.

Sa constatat că aportul mediu de vitamina K1 în Statele Unite este de 70 mcg/zi pentru cei mai tineri şi 120 mcg/zi şi pentru populaţia în vârstă. În timp ce aportul de vitamina K în Regatul Unit este similar cu cel din Statele Unite, în alte ţări europene, precum Olanda, aportul mediu de vitamina K1 este semnificativ mai mare, la 246 mcg.

S-a descoperit că aproximativ 5% până la 15% dintre oameni au niveluri nedetectabile de vitamina Kp în plasmă

Majoritatea vitaminei K1 consumată în Statele Unite este derivată din uleiuri vegetale, spre deosebire de legume. Datorită prevalenţei ridicate a uleiurilor hidrogenate şi prăjite şi a depozitării în sticle transparente (care permite distrugerea vitaminei K), este posibil ca cantitatea activă de vitamina K1 ingerată să fie chiar mai mică decât cea estimată anterior.

Această deficienţă larg răspândită de vitamina K1 nu este surprinzătoare, deoarece consumul de fructe şi legume este deficitar în dieta americană.

Ghid pentru aportul optim de vitamina K1 şi terapii cu doze mari

Strategii preventive versus terapeutice

După cum sa discutat, vitamina K1 are multiple funcţii extrahepatice. Singura funcţie studiată cu doze crescânde de vitamina K1 a fost carboxilarea osteocalcinei.

Din rezultatele acelui studiu, putem presupune că 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 poate fi cea mai bună doză preventivă pentru aspectul sănătăţii osoase. Nu a fost demonstrat dacă există un beneficiu cert de la utilizarea de doze terapeutice mai mari de 1000 până la 2000 mcg/zi de vitamina Kp. Un studiu a arătat că 5 mg/zi de vitamina K1

poate reduce semnificativ riscul de fractură şi incidenţa cancerului de toate tipurile, dar nu a inclus grupuri de comparaţie care au luat orice alte doze între 1 şi 5 mg.63.

Pe baza studiilor disponibile, dozele de vitamina K1 de 500 şi 1000 mcg ar fi cel mai probabil utile pentru un efect preventiv asupra calcificării arteriale, deşi nu există nicio dovadă a prevenirii complete la aceste doze. Cu toate acestea, o doză în intervalul 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 poate fi mai eficientă pentru indicaţii preventive, deoarece poate fi mai probabil să carboxileze MGP într-o măsură mai mare.

Pentru inversarea calcificării arteriale existente, putem lua în considerare doar un echivalent teoretic cu doza utilizată în studiul pe animale, care poate fi între 14 şi 490 mg pe zi de K1 sau K2 (MK-4). Cu toate acestea, deoarece studiul pe animale folosind 240 mg/kg greutate corporală de vitamina K1 a arătat „tendinţe trombotice" crescute, în timp ce K2 (MK-4) a arătat contrariul, cel mai bine ar fi să folosiţi doze terapeutice de K2 (MK-4) pentru această aplicaţie şi nu K1.

O altă linie de dovezi care poate ajuta la dezvăluirea care ar putea fi aportul optim de vitamina K1 pentru oameni provine din evaluarea aportului de vitamina K1 în timpul evoluţiei, ca în conţinutul tipic al unei diete paleolitice. Studiile au analizat multe componente nutriţionale ale acestui tip de dietă.138 Datele preliminare sugerează că oamenii din paleolitic ingerau vitamina K1 în apropierea a 1000 mcg/zi în medie. Această cantitate este de asemenea realizabilă într-o dietă modernă dacă ar include porţii substanţiale de spanac sau altă combinaţie de legume plus unele uleiuri vegetale la două până la trei mese pe zi, aşa cum este indicat în Tabelul 136-1.

Probabil că nu este o coincidenţă faptul că nivelurile paleolitice ale aportului de vitamina K1 se suprapun cu cantitatea de vitamina K1 necesară pentru a activa complet Oc. Deoarece vitamina K1 a fost disponibilă şi consumată din abundenţă în cea mai mare parte a evoluţiei umane, este de imaginat că vitamina K necesară supravieţuirii de bază a fost adecvată şi că funcţiile legate de reproducere au fost bine susţinute. Cu toate acestea, pentru longevitatea trecută de vârsta reproductivă şi inversarea bolii, necesarul de vitamina K poate fi mai mare şi poate implica toate formele sale diferite.

Nu există nicio îndoială că cea mai bună bază pentru obţinerea unui statut optim de vitamina K începe cu o dietă bogată în legume cu frunze verzi şi care include cantităţi moderate de uleiuri şi seminţe vegetale (neoxidate şi nehidrogenate). Suplimentarea cu vitamina Ki poate fi necesară numai atunci când dietele sunt deficitare şi în scopuri terapeutice. Cel puţin, recomandarea bine întemeiată de a consuma cinci până la nouă porţii de fructe şi legume pe zi ar oferi o cantitate substanţială de vitamina Ki în intervalul 200 până la 1000 mcg/zi.

Pentru cei care nu reuşesc să încorporeze în dietă alimente care să ofere vitamina K1 de aproximativ 1000 mcg/zi, suplimentarea poate fi singura modalitate de a obţine un statut optim de vitamina K. Trebuie remarcat faptul că există o diferenţă semnificativă între biodisponibilitatea vitaminei K1 derivată din dietă (în jur de 5% până la 15%) în

comparaţie cu cea din suplimentele de vitamina K1, care este în jur de 10% când este încapsulată cu 85% celuloză şi aproape de 80% când este încapsulată cu emulgatori.151.

În prezent, suplimentele de vitamina K1 se găsesc în mod obişnuit ca parte a formulărilor de multivitamine în intervalul de 100 până la 1000 mcg per porţie zilnică şi în formulele de susţinere a oaselor şi formulele de vitamina K de sine stătătoare în jur de 500 până la 1000 mcg/zi. Vitamina K1 a fost adăugată, de asemenea, în cantităţi de 200 până la 500 mcg la formulele de vitamina D de sine stătătoare, pentru a compensa tendinţa vitaminei D de a creşte calcificarea în ţesuturile arteriale şi alte ţesuturi la subiecţii care au deficit de vitamina K.

Îmbătrânirea, conversia slabă a K1 în K2 din cauza polimorfismelor genetice sau a altor factori metabolici care afectează activarea sau acţiunea vitaminei K şi nevoia de sprijin terapeutic pentru afecţiuni severe (cum ar fi cancerul, bolile autoimune şi calcificarea arterială, sau pur şi simplu menopauza şi andropauza) pot necesita doze mai mari de vitamina K1 şi vitamina K2 suplimentară.

Ghid pentru aportul optim de vitamina K2 şi terapii cu doze mari

Strategii preventive versus terapeutice

Este vitamina K2 utilă sau necesar să fie luată în plus faţă de vitamina K1? În prezent, nu există un set de IA pentru vitamina K2, deoarece acest nutrient nu este recunoscut ca o vitamină în adevăratul sens. Un alt factor poate fi pentru că s-a presupus întotdeauna că starea adecvată a vitaminei K (aşa cum este definită de coagularea optimă la 90 până la 120 mcg) poate fi obţinută cu uşurinţă din alimente şi/sau suplimente. Cu toate acestea, noi cercetări au descoperit suficiente dovezi pentru a recomanda o anumită cantitate preventivă de diferite forme de vitamina K2, în timp ce doze mult mai mari pot fi necesare pentru intervenţii clinice specifice.

Aportul mediu de vitamina K2 a fost evaluat de câteva studii epidemiologice, cum ar fi corelaţiile cu riscul de boli cardiovasculare şi riscul de cancer la populaţiile olandeze sau riscul de osteoporoză la populaţiile japoneze.152 Aportul mediu de vitamina K2 raportat de aceste studii a fost de aproximativ 29 mcg (interval de la 1 la 128) pentru dietele occidentale şi 35 până la 24 mcg pentru Asia. De asemenea, vezi Tabelul 136-3 pentru un exemplu de distribuţie detaliată a diferitelor forme de vitamina K2 dintr-un studiu. Este important de reţinut faptul că populaţiile occidentale au un consum deosebit de mare de brânză, de unde şi aportul mare de K2 (MK-4), K2 (MK-8) şi K2 (MK-9), în timp ce japonezii au un consum deosebit de mare de soia fermentată, de unde şi aportul mare de K2 (MK-7).

Pentru unele situaţii metabolice, ingerarea vitaminei K2 preformate (din dietă şi/sau suplimente) poate fi mult mai terapeutică decât simpla ingerare a vitaminei K1 şi bazarea pe organism sau pe bacteriile din intestin pentru a o transforma în vitamina K2. De asemenea, vitamina K2 poate fi esenţială pentru celulele intestinale, deoarece nu există dovezi că celulele intestinale convertesc vitamina K1 în K2 (vezi Figura 136-2). Acest lucru se poate datora faptului că nu a existat o nevoie evolutivă pentru aceasta, deoarece celulele

intestinale au fost întotdeauna expuse la cantităţi mari de vitamina K2. Deoarece vitamina K2 este cunoscută că reduce inflamaţia şi riscul de cancer în general, poate fi benefică pentru exercitarea acestor efecte în celulele colonului.

În consecinţă, vitamina K2 poate fi condiţional esenţială pentru anumite organe şi anumite persoane care au dificultăţi în transformarea K1 în K2 din cauza modificărilor legate de vârstă sau pentru cei care au nevoie de intervenţie intensivă pentru anumite stări de boală, care au polimorfisme genetice sau care iau medicamente precum warfarina.

Un alt indiciu al nevoii umane de vitamina K2 preformată poate fi fundamentat din nou într-o perspectivă evolutivă a dietei paleolitice. Conţinutul de vitamina K2 din aportul paleolitic nu a fost încă estimat, dar este foarte probabil mai mare din mai multe motive:

Flora intestinală a omului modern poate fi adesea afectată din cauza utilizării terapeutice a antibioticelor sau a antibioticelor ingerate în alimente de origine animală şi lactate.

Bacteriile gastrointestinale existente nu pot produce cantităţi adecvate de K2 (MK-n) dintr-un aport scăzut de vitamina K1

Tractul gastro-intestinal al omului din Paleolitic a fost cel mai probabil populat cu o varietate de bacterii producând o cantitate suficientă de vitamina K2 cu lanţ lung (MK-n). Aportul de vitamina K1 a fost ridicat, ceea ce a servit ca substrat pentru bacteriile intestinale pentru a produce cantităţi abundente de K2 (MK-n). Fibrele au fost, de asemenea, abundente, care susţin bacteriile gastrointestinale.

Singurele surse alimentare semnificative de MK-n cu lanţ lung pentru oamenii moderni sunt brânzeturile şi varza murată (în Europa şi Statele Unite) sau legumele fermentate (kimchi) sau alimentele fermentate din soia (cum ar fi natto, mai ales în Asia).

De asemenea, este puţin probabil ca oamenii din paleolitic să fi ingerat alimente fermentate în mod intenţionat, dar este posibil să fi mâncat alimente parţial „stricate" (deci fermentate în mod natural). Lactatele nu au fost probabil consumate des şi nici cerealele, leguminoasele sau alimentele din soia.138

Conţinutul modern de K2 (MK-4) în carne poate fi scăzut, deoarece animalele sunt hrănite în principal cu porumb şi nu iarbă.

Singurul tip de vitamina K2 cu lanţ lung (MK-n) disponibil comercial este K2 (MK-7). Motivul principal pentru a suplimenta cu K2 (MK-7) poate fi acela de a oferi o livrare susţinută de vitamina K2 prin conversia sa lentă în vitamina K2 (MK-4), deoarece timpul mediu de înjumătăţire plasmatică este de aproximativ 3 zile).

Suplimentarea cu vitamina K2 pentru prevenire

Atunci când se suplimentează cu vitamina K2 pentru prevenire, doza care ar fi cea mai potrivită este în intervalul 40 până la 250 mcg/zi dintr-un amestec de diferite forme de vitamina K2. S-a constatat că nivelul mai scăzut de 40 până la 50 mcg/zi de vitamina K2 se

corelează cu beneficii semnificative. Aceste niveluri pot fi comparabile, dar potențial mai mici decât ceea ce oamenii ingerau în timpul paleoliticului din alimentele animale hrănite cu iarbă plus ceea ce era derivat din bacteriile lor intestinale (probabil mai puțin de 100 mcg).

Dacă scopul suplimentării este de a compensa conversia deficitară a K1 în K2, atunci o doză mai apropiată de 1 mg/zi de vitamina K2 poate fi mai potrivită, având în vedere că aportul paleolitic de vitamina K1 a fost de aproximativ 1000 mcg, care se poate transforma într-o cantitate similară de K2 (MK-4) în diferite țesuturi. K2 (MK-7), poate fi adăugat în aproximativ aceeași doză de aproximativ 50 mcg/zi.

Dacă scopul suplimentării este o intervenție terapeutică majoră pentru cancer, osteopenie, osteoporoză, osteoartrită sau antecedente de fractură, calcificare arterială sau boli autoimune (cum ar fi scleroza multiplă sau artrita reumatoidă), o doză farmacologică poate fi utilizată în intervalul de la mai mult de 4 mg/5 mg până la 4 mg/5 mg până la 1 mg/zi. doza utilizată în forma de medicament Glakay în Japonia). Nu se știe dacă dozele de K2 (MK-4) mai mici de 45 mg pot fi la fel de eficiente, deoarece pur și simplu nu au fost studiate. O doză mai mică de 45 mg K2 (MK-4) poate fi suficientă, mai ales dacă pacientul urmează tratament cu statine, deoarece ambii inhibă metaboliții în aval de HMG-CoA/mevalonat, dar acest lucru trebuie investigat. Cele 45 mg de K2 (MK-4) trebuie administrate în doze divizate, ideal de trei ori pe zi pentru o utilizare optimă. Deși toate aceste studii au folosit exclusiv K2 (MK-4) (sub formă de Glakay), poate fi o idee bună să adăugați sau să înlocuiți o parte din acesta cu o cantitate mică de K2 (MK-7). Această combinație ar putea oferi un efect terapeutic mai susținut.

În prezent, suplimentele de vitamina K2 devin din ce în ce mai răspândite, iar dozele disponibile în mod obișnuit sunt următoarele:

K2 (MK-4) este disponibil în doze de aproximativ: 45 mcg, 1 mg, 15 mg și 45 mg. Este disponibil și sub formă lichidă pentru o titrare mai ușoară.

K2 (MK-7) este disponibil în doze de aproximativ 20, 50 și 100 mcg.

Efecte secundare potențiale ale dozelor mari de vitamine

Ki, K2 și K3

Nu a fost stabilit un nivel superior de toxicitate (UL) pentru vitamina K1, chiar dacă aceasta aparține familiei de vitamine liposolubile, care au toate un UL datorită tendinței lor tipice de a fi stocate și acumulate în diferite organe. Acest lucru se poate datora faptului că vitamina K1 este metabolizată rapid din plasmă, iar cea mai mare parte este excretată prin bilă și urină (50% și, respectiv, 20%) în decurs de o zi, cu excreția completă a restului în aproximativ 3 zile. Până în prezent, nu s-a găsit nicio dovadă de acumulare de toxice oriunde în organism.

Este sigur să luați vitamina K la niveluri mai mari decât AI (aport adecvat)?

Vor creşte prea mult aporturile atât de mari de coagulare? Unele studii sugerează că, odată ce factorii de coagulare a ficatului sunt maximizaţi (prin carboxilare completă), nicio cantitate de vitamina K1 sau K2 în exces nu poate creşte performanţa de coagulare în continuare.153.

Ori de câte ori este iniţiată suplimentarea cu vitamina K, majoritatea oamenilor vor experimenta o creştere a factorilor de coagulare, deoarece o mare parte (60% până la 70%) din populaţie are un aport de vitamina K sub necesarul optim de coagulare. Cu toate acestea, vitamina K susţine şi activarea proteinelor anticoagulante care menţin tendinţele generale de coagulare într-un interval optim (proteinele C, Z, S). Un studiu a analizat efectele suplimentării femeilor aflate în postmenopauză cu 45 mg de K2 (MK-4) şi a constatat că, deşi markerii de coagulare au crescut, activitatea anticoagulante a crescut, de asemenea; astfel s-a menţinut echilibrul de coagulare.154

Un studiu a analizat efectele suplimentării iepurilor cu doze foarte mari de vitamina K1 sau K2 (MK-4) (250 mg/kg) şi nu a găsit nicio creştere a factorilor de coagulare sau a agregării trombocitelor. Cu toate acestea, anchetatorii au analizat, de asemenea, activitatea trombogenă (definită ca timpul de dezvoltare a unui cheag într-o anumită rană din aortă), care a fost crescută pentru tratamentul cu vitamina K1 şi a scăzut pentru tratamentul cu vitamina K2 (MK-4), comparativ cu placebo. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că diferitele efecte trombogenice se pot datora lanţurilor laterale ale vitaminelor K1 şi K2 (MK-4), fitol şi respectiv geranyol, printr-un mecanism necunoscut.

Numeroase studii de 2 până la 3 ani au folosit doze de 45 mg şi chiar 90 mg de vitamina K2 (MK-4) pentru diverse intervenţii şi niciunul nu a raportat anomalii de coagulare sau trombotice.

În ceea ce priveşte vitamina K1, există doar câteva studii pe termen scurt care au completat cu doze de vitamina K1 de la 500 mcg până la 10 mg şi nu au raportat anomalii de coagulare sau trombogenice. Cu toate acestea, deoarece studiul discutat anterior a constatat tendinţe trombogenice crescute cu K1 (deşi la doze suprafiziologice foarte mari de 250 mg/kg), ar putea să nu fie prudent să se prescrie mai mult de 1000 până la 2000 mcg de vitamina K1 pe zi.153 Un nivel de 1000 mcg de vitamina K1 pe zi poate fi considerat dintr-o cantitate ridicată de vitamina K1 pe zi, deoarece verdeţuri, seminţe, uleiuri şi unele organe.

Nu au fost publicate studii pe termen lung până acum care să fi utilizat suplimente K2 (MK-7) timp de mai mult de 8 săptămâni. K2 (MK-7) a fost consumat în mod tradiţional în Japonia (de aproximativ 42% din populaţie) la niveluri medii de 58 mcg/zi, cu intervalul de referinţă superior de până la 165 mcg/zi. Acest nivel de K2 (MK-7) este de obicei derivat din consumul în medie a 350 mcg per porţie de natto (una până la trei ori pe săptămână). Nu au fost raportate probleme de coagulare la acest nivel de aport; totuşi, mâncarea natto conţine şi nattokinază, care are efecte antitrombotice.

Dozele suprafiziologice de vitamina K1 sau K2 ar putea avea efecte secundare?

Vitaminele K1 şi K2 se transformă parţial temporar în vitamina K3 în celulele intestinale şi alte celule. Sa demonstrat că suplimentarea cu vitamina K3 creşte liza globulelor roşii şi provoacă stres oxidativ excesiv, precum şi legarea nespecifică a tiolilor din moleculele mari şi mici din sânge. Dozele de vitamina K1 şi K2 mai mari de 1 până la 2 mg/zi nu au fost evaluate pentru perioade de timp mai mari de 2 până la 3 ani la oameni cu evaluări adecvate ale sănătăţii, cum ar fi măsurarea stresului oxidativ şi a leziunilor ADN. Aceste studii nu au raportat niciun efect secundar, dar evaluările lor de sănătate ar putea să nu fie o dovadă suficientă a siguranţei.

Mai exact, dozele foarte mari de vitamina K1 sau K2 (MK-n) ar putea da naştere teoretic la niveluri neobişnuit de ridicate de vitamina K3 în câteva ore de la ingerarea lor. Studiile care au folosit doze de 5, 10 sau 40 mg de vitamina K1 sau 45 mg de K2 (MK-4) nu au raportat niveluri plasmatice sau urinare de vitamina K3.31,63

De asemenea, trebuie avută în vedere povara fiziologică pe care dozele suprafiziologice de vitamina K o pot impune asupra diferitelor căi pe care le activează pentru reciclarea şi detoxifierea ei: chinona reductază şi glucuronidarea. Reductaza chinonă poate genera radicali excesivi de peroxid de hidrogen şi superoxid.

Unii cercetători şi-au exprimat îngrijorarea faţă de potenţialul efect stimulator pe care dozele mari de vitamina K îl pot avea asupra creşterii bacteriene excesive în tractul gastrointestinal, deoarece vitamina K este implicată în producerea de energie a anumitor bacterii, similar modului în care coenzima Q10 afectează energia mitocondrială. Un alt cercetător a comentat posibilitatea ca excesul de vitamina K să susţină potenţial parodontoza.34

Studiile japoneze care au folosit 45 până la 90 mg de K2 (MK-4) nu au observat niciun efect secundar. Cu toate acestea, ştiind că dozele mari de vitamina K2 (MK-4) inhibă căile din aval de mevalonat pe calea HMG-CoA, potenţialul de efecte secundare nu poate fi ignorat.

După cum am menţionat, la doze mari, atât vitamina E (toate formele) cât şi vitamina K activează căile xenobiotice de două ori până la zece ori, deoarece organismul percepe că „cantităţile supranutriţionale ale acestor vitamine ar putea fi considerate străine”.

În concluzie, în timp ce în prezent nu există UL pentru vitamina K1 sau K2 (fie MK-4 sau MK-7), deoarece doze mai mari ale acestor vitamine sunt folosite de populaţii în general, cu sau fără supravegherea unui clinician, este nevoie de standarde mai bune în monitorizarea potenţialelor efecte secundare pe care le pot avea aceste doze suprafiziologice. De asemenea, clinicienii ar trebui să încerce să găsească cea mai mică doză eficientă de vitamina Ki sau K2 pentru fiecare situaţie clinică particulară, utilizând terapii sinergice, astfel încât potenţialul de reacţii adverse necunoscute să poată fi redus.

p REZUMAT

Optimizarea statusului vitaminei K şi a terapiilor prin dietă şi suplimente

Actuala schimbare de paradigmă a cunoştinţelor despre vitamina K este foarte asemănătoare cu cea a vitaminei D, pentru care există, de asemenea, o mare discrepanţă între noile cercetări care se acumulează rapid şi ghidurile învechite RDA/UL şi terapeutice.

Mulţi cercetători care au efectuat recenzii recente ale vitaminei K1 şi K2 solicită stabilirea unui IA mai ridicat şi pentru mai multe cercetări pentru a clarifica şi mai mult fiziologia vitaminei K şi pentru a oferi mai multe dovezi pentru aplicaţii clinice. Cu toate acestea, ei sunt departe de a ajunge la un consens asupra a ceea ce ar trebui să fie noul IA pentru vitamina K şi asupra dozelor de vitamina Ki şi/sau K2 care pot fi utilizate în mod eficient şi în siguranţă în scopuri terapeutice. Ca o notă secundară, este surprinzător faptul că unii cercetători au numit o doză zilnică de 1000 mcg de Ki „farmacologică", deoarece acest lucru este realist realizabil cu o dietă foarte bogată în verdeturi cu frunze. În mod similar, alţi cercetători consideră că 100 mcg/zi de K1 este un aport „normal" care ar putea fi crescut doar cu suplimente.

Cu siguranţă este logic să recomandăm obţinerea cât mai multă vitamina K din dieta cuiva într-un echilibru între toate formele: K1, K2 (MK-4) şi unele K2 cu lanţ lung (MK-n) din alimente fermentate. Un alt aspect de abordat este sănătatea tractului intestinal, astfel încât unele K2 (MK-n) pot fi derivate din producţia bacteriană intestinală. În acest sens, ar fi de ajutor evitarea tratamentelor cu antibiotice inutile şi favorizarea produselor de origine animală hrănite cu iarbă.

Vitamina K poate fi suplimentată în două scopuri majore:

Pentru completarea deficienţelor alimentare ale pacientului şi corectarea oricărei deficienţe fiziologice a diferitelor forme de vitamina K: Ki, K2 (MK-4), K2 (MK-7). În cele mai multe cazuri, este logic să se suplimenteze cu toate cele trei forme de vitamina K.

În scopuri terapeutice, în cazul în care orice combinaţie a celor trei forme suplimentare disponibile de vitamina K poate fi utilizată pentru a obţine o acţiune asemănătoare farmacologică (după cum se discută în „Mecanismele de acţiune ale vitaminelor Ki şi K2"). Această aplicaţie este experimentală şi pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru potenţiale efecte secundare şi ajustări ale dozei.

Un alt aspect important de luat în considerare este distribuţia dozei aportului de vitamina K pe parcursul zilei. De exemplu, o doză mare de vitamina Ki sau K2 administrată o dată pe zi, în intervalul 10 până la 15 mg, poate să nu fie metabolizată corespunzător şi poate avea mai multe şanse să aibă efecte secundare nedorite. Trebuie să ţineţi cont de faptul că, pentru ca suplimentarea cu vitamina K1 să-şi realizeze unele dintre rolurile fiziologice în ţesuturile extrahepatice, este posibil ca aceasta să fie scindată pentru a forma K3 de către celulele intestinale sau să fie convertită periferic în vitamina K2 în diferite ţesuturi şi organe. Această reacţie enzimatică poate fi foarte probabil saturabilă la aporturi puţin peste 1 până la 2 mg.

Este important să se ia în considerare absorbţia afectată a vitaminei K la persoanele cu insuficienţă pancreatică şi biliară, sindrom de intestin scurt şi afecţiuni inflamatorii

intestinale (inclusiv boala celiacă). Pentru aceste cazuri, o livrare sublinguală într-o formulare emulsionată sau lipozomală poate avea cea mai bună şansă de absorbţie.

Grăsimea alimentară stimulează secreţiile biliare şi pancreatice, aşa că cel mai bine ar fi să încorporaţi o cantitate rezonabilă de grăsime (de exemplu, 30 g) cu masa ingerată în acelaşi timp cu un supliment de vitamina K.

În alimentele naturale, vitamina K1 este legată de membranele ticaloide ale cloroplastelor, în timp ce vitamina K2 poate fi dizolvată în grăsimea din lapte sau ţesuturi animale. De asemenea, procesarea mecanică, cum ar fi amestecarea, stoarcerea sau gătitul poate îmbunătăţi şi mai mult biodisponibilitatea vitaminei K1 din alimente.

Concluzia este că cerinţele de vitamina K1 sau K2 pot varia de la o persoană la alta, în funcţie de genetica lor particulară, starea de sănătate şi obiceiurile alimentare. În mod ideal (numai teoretic în acest moment), starea vitaminei K ar trebui să fie la nivelul care susţine activitatea maximă pentru toate funcţiile legate de vitamina K. Suplimentarea terapeutică cu doze suprafiziologice de vitamina K are un mare potenţial de inversare a bolilor severe prin efecte complexe. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru diferite efecte secundare şi interacţiuni cu alte medicamente farmaceutice, cum ar fi statine şi bifosfonaţi, şi prin teste specifice privind starea vitaminei K şi alte teste relevante pentru căile de acţiune ale vitaminei K, aşa cum se discută în „Biomarkeri de stare şi evaluări disponibile comercial”.

REFERINȚE

Suttie JW. Vitamina K în sănătate şi boală. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.

Lamson DW, Plaza SM. Efectele anticancer ale vitaminei K. Altern Med Rev. 2003 Aug;8(3):303-318:Review.

Olson RE. Funcţia şi metabolismul vitaminei K. Annu Rev Nutr. 1984;4:281-337:Review.

Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, et al. Conţinutul de vitamina K din carne, lactate şi fast-food în dieta SUA. J Agric Food Chim. 25 ianuarie 2006;54(2):463-467.

Greer FR, Marshall SP, Foley AL, et al. Îmbunătăţirea stării de vitamina K a sugarilor care alăptează cu suplimente materne de vitamina K. Pediatrie. 1997 ianuarie;99(1):88-92.

Novotny JA, Kurilich AC, Britz SJ, et al. Absorbţia şi cinetica vitaminei K la subiecţii umani după consumul de filochinonă marcată cu 13C din kale. Br J Nutr. 2010 Sep;104(6):858-862:Epub 2010 Apr 27.

Garber AK, Binkley NC, Krueger DC, et al. Comparaţia biodisponibilităţii filochinonei din surse alimentare sau un supliment la subiecţii umani. J Nutr. 1999 iunie;129(6):1201-1203.

Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Efectul compoziţiei alimentelor asupra absorbţiei vitaminei K la voluntari umani. Br J Nutr. 1996 Aug;76(2):223-229.

Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, et al. Răspunsul statusului vitaminei K la diferite aporturi şi surse de alimente bogate în filochinonă: comparaţie între adulţii mai tineri şi cei mai în vârstă. Am J Clin Nutr. 1999 septembrie;70(3):368-377.

Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, et al. Modificări ale osteocalcinei serice, filochinonei plasmatice şi acidului gammacarboxiglutamic urinar ca răspuns la aporturile modificate de filochinonă alimentară la subiecţii umani. Am J Clin Nutr. 1997 Mar;65(3):779-784.

Booth SL, Lichtenstein AH, Dallal GE. Absorbţia filochinonei din uleiul fortificat cu filochinonă este mai mare decât cea dintr-o legumă la bărbaţii şi femeile mai tineri şi mai în vârstă. J Nutr. 2002 septembrie;132(9): 2609-2612.

Bugel S, S0rensen AD, Hels O, et al. Efectul suplimentării cu filochinonă asupra markerilor biochimici ai statusului vitaminei K şi a turnover-ului osos la femeile aflate în postmenopauză. Br J Nutr. 2007 februarie;97(2):373-380.

Uematsu T, Nagashima S, Niwa M, et al. Efectul conţinutului de grăsimi alimentare asupra biodisponibilităţii orale a menatetrenonei la om. J Pharm Sci. 1996 Sept;85(9): 1012-1016.

Shearer MJ, Barkhan P, Webster GR. Absorbţia şi excreţia unei doze orale de vitamina K1 tritată la om. Br J Haematol. 1970 Mar;18(3):297-308.

Jones KS, Bluck LJ, Wang LY şi colab. O metodă cu izotop stabil pentru măsurarea simultană a cineticii şi absorbţiei vitaminei K1 (filochinonă). Eur J Clin Nutr. 2008 noiembrie;62(11): 1273-1281.

Jones KS, Bluck LJ, Wang LY şi colab. Efectul diferitelor mese asupra absorbţiei filochinonei marcate cu izotopi stabili. Br J Nutr. 2009 oct;102(8):1195-1202.

Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studii privind absorbţia şi metabolismul filochinonei (vitamina K1) la om. Vitam Horm. 1974;32:513-542: Review.

Booth SL, Lichtenstein AH, O'Brien- Morse M, et al. Efectele unei forme hidrogenate de vitamina K asupra formării şi resorbţiei osoase. Am J Clin Nutr. 2001 Dec;74(6):783-790.

Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Statutul vitaminei K în ţesuturile umane: acumularea specifică ţesutului de filochinonă şi menachinonă-4. Br J Nutr. 1996 ianuarie;75(1):121-127.

Okano T, Shimomura Y, Yamane M, et al. Conversia filochinonei (Vitamina K1) în menachinonă-4 (Vitamina K2) la şoareci: două căi posibile pentru acumularea menaquinonei-4 în creierul şoarecilor. J Biol Chem. 25 apr 2008;283(17): 11270-11279.

Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ, Fischer MA. Distribuţia filochinonei şi menachinonei-4 la şobolani: sinteza mai degrabă decât absorbţia determină concentraţiile de menachinonă-4 în organe. J Nutr. 1996 Feb;126(2):537-543.

Bentley R, Meganathan R. Biosinteza vitaminei K (menachinona) în bacterii. Microbiol Rev. 1982 Sep;46(3):241-280:Review.

Yamaguchi M, Kakuda H, Gao YH, et al. Consumul prelungit de diete cu soia fermentată (natto) care conţin vitamina K2 (menachinonă-7) previne pierderea osoasă la şobolanii ovariectomizaţi. J Bone Miner Metab. 2000;18(2):71-76.

Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, et al. Conţinutul de vitamina K al alimentelor şi aportul alimentar de vitamina K la femeile tinere japoneze. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007 Dec;53(6):464-470.

Thijssen HH, Drittij MJ, Vermeer C şi colab. Menachinona-4 din laptele matern este derivată din filochinona alimentară. Br J Nutr. 2002 Mar;87(3):219-226.

Shearer MJ, Newman P. Metabolismul şi biologia celulară a vitaminei K. ThrombHae- most. 2008 Oct;100(4):530-547: Review.

Schurgers LJ, Vermeer C. Determinarea filochinonei şi menachinonei în alimente: efectul matricei alimentare asupra concentraţiilor circulante de vitamina K. Hemostaza. 2000 noiembrie-dec;30(6):298-307.

Glakay (Capsule 15mg) fişă de date pentru medicamente (versiunea medicamentului MK-4 în Japonia), Preparat cu vitamina K2 pentru tratamentul osteoporozei - de Eisai Co., revizuit: noiembrie 2009 (versiunea a 9-a) Clasificarea standard a mărfurilor Nr. a Japoniei.

McCann JC, Ames BN. Vitamina K, un exemplu de teorie a triajului: este inadecvarea micronutrienţilor legată de bolile îmbătrânirii? Am J Clin Nutr. 2009 Oct;90(4): 889-907.

Adams J, Pepping J. Vitamina K în tratamentul şi prevenirea osteoporozei şi a calcifierii arteriale. Am J Health Syst Pharm. 2005 Aug 1;62(15):1574-1581:Review.

Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, şi colab. Vitamina K şi prevenirea fracturilor: revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med. 26 iunie 2006;166(12):1256-1261:Review.

Bugel S. Vitamina K şi sănătatea oaselor la oamenii adulţi. Vitam Horm. 2008;78:393-416:Review.

Howe AM, Webster WS. Vitamina K — rolul său esenţial în dezvoltarea cranio-facială: o revizuire a literaturii privind vitamina K şi dezvoltarea cranio-facială. Aust Dent J. 1994 Apr;39(2):88- 92:Review.

Hojo K, Nagaoka S, Murata S, et al. Reducerea concentraţiei vitaminei K de către tulpinile salivare de Bifidobacterium şi posibila lor competiţie nutriţională cu Porphyromonas gingivalis. J Appl Microbiol. 2007 nov;103(5): 1969-1974.

Sharaev PN. Rolul vitaminei K în metabolismul biopolimerilor ţesutului conjunctiv. Vopr Med Khim. 1984 ian-feb;30(1):13-17:Review. rusă.

Levedakou EN, Strohmeyer TG, Effert PJ, et al. Exprimarea proteinei matrice Gla în afecţiunile maligne urogenitale. Int J Cancer. 1992 Oct 21;52(4):534-537.

Pret PA. Proteinele osoase care conţin gla. Connect Tissue Res.

1989;21(1-4):51-57:discuţie 57-60. Recenzie.

Cancela ML, Pret PA. Acidul retinoic induce expresia genei proteinei matrice Gla în celulele umane. Endocrinologie. 1992 ianuarie;130(1):102-108.

Bettoun DJ, Burris TP, Houck KA şi colab. Receptorul retinoid X este un contributor major non-silenţios la activarea transcripţională mediată de receptorul de vitamina D. Mol Endocrinol. 2003 noiembrie;17(11): 2320-2328.

Bellido-Martîn L, de Frutos PG. Vitam Horm. Acţiunile dependente de vitamina K ale gazului6. 2008;78:185-209. Departamentul de moarte şi proliferare celulară, Institutul de Cercetări Biomedicale din Barcelona, IIBB-CSIC-IDIBAPS, Barcelona 08036, Spania.

Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, et al. Dincolo de deficienţă: beneficii potenţiale ale aportului crescut de vitamina K pentru sănătatea oaselor şi vasculare. Eur J Nutr. 2004 Dec;43(6):325-335:Epub 2004 Feb 5. Review.

Plaza SM, Lamson DW. Vitamina K2 în metabolismul osos şi osteoporoză. Altern Med Rev. 2005 Mar;10(1): 24-35:Review.

Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K şi colab. Vitamina K suprimă inflamaţia indusă de lipopolizaharide la şobolan. Biosci Biotechnol Biochim. 2006 Apr;70(4): 926-932.

Hiruma Y, Nakahama K, Fujita H, şi colab. Vitamina K2 şi geranilgeraniolul, componenta sa laterală, au inhibat formarea osteoclastelor într-un mod diferit. Biochem Biophys Res Commun. 30 ianuarie 2004;314(1):24-30:PubMed PMID: 14715241.

Okamoto H. Vitamina K şi artrita reumatoidă. Viaţa IUBMB. 2008 iunie;60(6):355-361:Review.

Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, et al. Statutul scăzut de vitamina K este asociat cu osteoartrita la nivelul mâinii şi genunchiului. Artrita Rheum. 2006 Apr;54(4): 1255-1261.

Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T, et al. Factorul nuclear kB este activat de acidul arahidonic dar nu de acidul eicosapentaenoic. Biochem Biophys Res Commun. 1996 Dec 13;229(2): 643-647.

Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. Efectul inhibitor al vitaminei K2 (menatetrenona) asupra resorbţiei osoase poate fi legat de lanţul său lateral. Os. 1995 Feb;16(2):179-184.

Taira H, Fujikawa Y, Kudo O, et al. Menatetrenona (vitamina K2) acţionează direct asupra precursorilor osteoclastelor umani circulanţi. Calcif Tissue Int. 2003 iulie;73(1):78-85.

Grasser WA, Baumann AP, Petras SF, et al. Reglarea diferenţierii osteoclastelor de către statine. J Musculoschelet Neuronal Interact. 2003 Mar;3(1): 53-62.

Vitamina K2. Monografie. Altern Med Rev. 2009 Sep;14(3):284-293:Review.

Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K,

et al. Vitamina K2 induce fosforilarea proteinei kinazei A şi exprimarea unor noi gene ţintă în celulele osteoblastice. J Mol Endocrinol. 2007 Oct;39(4):239-247.

Vermeer C, Jie KS, Knapen MH. Rolul vitaminei K în metabolismul osos. Annu Rev Nutr. 1995;15:1-22:Review.

Tabb MM, Sun A, Zhou C şi colab. Reglarea vitaminei K2 a homeostaziei osoase este mediată de receptorul SXR steroizi şi xenobiotic. J Biol Chem. 2003 noiembrie 7;278(45):43919-43927.

Akiyama Y, Hara K, Tajima T, et al. Efectul vitaminei K2 (menatetrenona) asupra formării celulelor asemănătoare osteoclastelor în culturile de măduvă osoasă de şoarece. Eur J Pharmacol. 22 septembrie 1994;263(1-2):181-185.

Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Efectele vitaminei K2 asupra osteoporozei. Curr Pharm Des. 2004;10(21):2557-2576:Review.

Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, et al. Un studiu longitudinal al efectului vitaminei K2 asupra densităţii minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză, un studiu comparativ cu vitamina D3 şi terapia cu estrogenprogestin. Maturitas. 1999 4 ianuarie;31(2):161-164.

Hozuki T, Imai T, Tsuda E, et al. Răspunsul osteocalcinei serice carboxilată şi subcarboxilată la monoterapia cu risedronat şi terapia combinată cu vitamina K(2) la pacienţii trataţi cu corticosteroizi:

un studiu pilot. Intern Med. 2010;49(5): 371-376.

Iwamoto J, Seki A, Sato Y, et al. Vitamina K2 promovează vindecarea osoasă într-un model de osteotomie femurală de şobolan cu sau fără tratament cu glucocorticoizi. Calcif Tissue Int. 2010 Mar;86(3):234-241.

Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN şi colab. Este necesar un aport ridicat de filochinonă pentru a obţine gama-carboxilarea maximă a osteocalcinei. Am J Clin Nutr. 2002 noiembrie;76(5):1055-1060.

Dahlback B. Coagularea sângelui. Lancet. 2000 mai 6;355(9215):1627-1632: Review.

Stand SL. Rolurile vitaminei K dincolo de coagulare. Annu Rev Nutr. 2009;29L:89-110:Review.

Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al. Suplimentarea cu vitamina K la femeile în postmenopauză cu osteopenie (trial ECKO): un studiu controlat randomizat. PLoS Med. 2008 Oct 14;5(10): e196:Erratum în: PLoS Med. Dec 2008;5(12):e247.

Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Suplimentarea cu vitamina K2 îmbunătățește geometria osului șoldului și indicii de rezistență ai oaselor la femeile aflate în postmenopauză. Osteoporos Int. 2007 iulie;18(7): 963-972.

Binkley N, Harke J, Krueger D și colab. Tratamentul cu vitamina K reduce osteocalcina subcarboxilată, dar nu modifică turnover-ul osos, densitatea sau geometria la femeile sănătoase în postmenopauză din America de Nord. J Bone Miner Res. 2009 iunie;24(6):983-991.

Eisai anunță analiza intermediară a cercetării post-marketing pentru tratamentul antiosteoporozei pentru a investiga beneficiile menatetrenonului, ca parte a programului de evaluare a medicamentelor farmacoepidemiologice al Ministerului Sănătății, Muncii și Bunăstării. http://www.eisai.co.jp/ enews/enews200506.html.

Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, et al. Studiu controlat randomizat de doi ani de vitamina K1 (filochinonă) și vitamina D3 plus calciu asupra sănătății osoase a femeilor în vârstă. J Bone Miner Res. 2007 Apr;22(4):509-519.

Iwamoto J. Eficacitatea administrării combinate de vitamina D3 și vitamina K2 pentru osteoporoza primară. Clin Calcium. 2002 Jul;12(7):955-965:Japoneză.

Braam LA, Knapen MH, Geusens P, et al. Suplimentarea cu vitamina K1 intarzie pierderea osoasa la femeile aflate in postmenopauza intre 50 si 60 de ani. Calcif Tissue Int. 2003 iulie;73(1):21-26.

Patrick L. Absorbția comparativă a surselor de calciu și malat de citrat de calciu pentru prevenirea osteoporozei. Altern Med Rev. 1999 Apr;4(2):74-85: Review.

Heaney RP. BMD: problema. Osteoporos Int. 2005 Sep;16(9): 1013-1015:Epub.

Amizuka N, Li M, Guo Y, et al. Efectele biologice ale vitaminei K2 asupra calității oaselor. Clin Calcium. 2009 Dec;19(12):1788- 1796:Recenzie. Japonez.

De Terlizzi F, Battista S, Cavani F, et al. Influența densității și elasticității țesutului osos asupra propagării ultrasunetelor: un studiu in vitro. J Bone Miner Res. 2000 Dec;15(12):2458-2466.

Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, et al. Utilizarea combinată a ultrasunetelor și a densitometriei în predicția fracturii vertebrale. Br J Radiol. 1997 iulie;70(835):691-696.

Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al. Valoarea diagnostică a analizei cu ultrasunete şi a densitometriei osoase ca predictori ai deformităţii vertebrale la femeile aflate în postmenopauză. Osteoporos Int. 1995;5(6):413-418:Review.

Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M şi colab. Efectul suplimentării cu doze mici de vitamina K2 (MK-4) asupra bio-indicilor la femeile japoneze aflate în postmenopauză. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2009 februarie;55(1):15-21.

Grant WB, Holick MF. Beneficiile şi cerinţele vitaminei D pentru o sănătate optimă: o revizuire. Altern Med Rev. 2005 Jun;10(2):94-111:Review.

Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Tratament cu vitamina D3 şi/sau vitamina K2 pentru osteoporoza postmenopauză. Keio J Med. 2003 Sep;52(3): 147-150:Review.

Hara K, Akiyama Y, Tomiuga T, et al. Influenţa vitaminei D3 asupra efectului inhibitor al vitaminei K2 asupra pierderii osoase la şobolani ovariectomizaţi. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1994 Aug;104(2):101-109: japoneză.

Cannell JJ, Hollis BW. Utilizarea vitaminei D în practica clinică. Altern Med Rev. 2008 Mar;13(1):6-20.

Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamina D3 este mai puternică decât vitamina D2 la om. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E447-E452.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevenirea fracturilor nonvertebrale cu vitamina D orală şi dependenţa de doză: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arach Intern Med. 23 martie 2009;169(6):551-561:Review.

Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Tratament combinat cu vitamina K2 şi bifosfonat la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză. Yonsei Med J. 2003 Oct 30;44(5):751-756:Review.

Morishita M, Nagashima M, Wauke K, et al. Efectele inhibitorii osteoclaste ale vitaminei K2 în monoterapie sau în combinaţie cu etidronat sau risedronat la pacienţii cu poliartrită reumatoidă: rezultate pe 2 ani. J Reumatol. 2008 Mar;35(3):407-413.

Shane E, şi colab. Societatea Americană pentru Cercetarea Oaselor şi Mineralelor. Fracturi atipice subtrohanteriale şi diafizare femurale: raportul unui grup de lucru al Societăţii Americane pentru Cercetare Osoasă şi Minerală. J Bone Miner Res. 2010 noiembrie;25(11):2267-2294.

Tsukamoto Y, Ichise H, Kakuda H, et al. Aportul de boabe de soia fermentate (natto) creşte concentraţia de vitamina K2 circulantă (menachinonă-7) şi de osteocalcină gamma-carboxilată la indivizii normali. J Bone Miner Metab. 2000;18(4):216-222.

van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR, et al. Efectul suplimentelor cu menachinonă-7 (vitamina K2) asupra carboxilării osteocalcinei la copiii sănătoşi prepubertali. Br J Nutr. 2009 oct;102(8):1171-1178.

Rees K, Guraewal S, Wong YL, et al. Consumul de vitamina K este asociat cu tulburări cardio-metabolice? O revizuire sistematică. Maturitas. 2010 oct;67(2): 121-128.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Suplimente alimentare care conţin vitamina K: comparaţie între vitamina K1 sintetică şi menaquinona-7 derivată din natto. Sânge. 2007 Apr 15;109(8): 3279-3283.

van Summeren MJ, van Coeverden SC, Schurgers LJ, et al. Statutul de vitamina K este asociat cu conţinutul de minerale osoase din copilărie. Br J Nutr. 2008 februarie 18:1-7.

Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J şi colab. Vitamina K, turnover-ul osos şi masa osoasă la fete. Am J Clin Nutr. 2004 Oct;80(4):1075-1080.

Liu G, Peacock M. Modificări legate de vârstă ale osteocalcinei subcarboxilate serice şi relaţiile sale cu densitatea osoasă, calitatea osului şi fractura de şold. Calcif Tissue Int. 1998 Apr;62(4):286-289.

Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, et al. Efectele menatetrenonei asupra pierderii osoase induse de ovariectomie la şobolani. Jpn J Pharmacol. 1993 iunie;62(2):145-153.

Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Statutul de vitamina K al femeilor japoneze sănătoase: necesarul de vitamina K legat de vârstă pentru gama-carboxilarea osteocalcinei. Am J Clin Nutr. 2006 februarie;83(2):380-386.

Barker ME, Blumsohn A. Este consumul de vitamina A un factor de risc pentru fractura osteoporotică? Proc Nutr Soc. 2003 noiembrie;62(4):845-850:Review.

Amizuka N, Li M, Maeda T. Interacţiunea magneziului şi vitaminei K2 asupra mineralizării osoase. Clin Calcium. 2005 iulie;15(7):57-61:Review. Japonez.

Maggio M, Artoni A, Lauretani F, et al. Impactul acizilor graşi omega-3 asupra osteoporozei. Curr Pharm Des. 2009;15(36):4157-4164.

Pizzorno J, Frassetto LA. Acidoza indusă de dieta Katzinger: este reală şi relevantă clinic? J Br J Nutr. 2010 Apr;103(8):1185-1194.

van Geel TA, Geusens PP, Winkens B, et al. Măsuri ale testosteronului şi estradiolului seric biodisponibil şi relaţiile lor cu masa musculară, forţa musculară şi densitatea minerală osoasă la femeile aflate în postmenopauză: un studiu transversal. Eur J Endocrinol. 2009 Apr;160(4):681-687.

Berkner KL, Runge KW. Fiziologia nutriţiei cu vitamina K şi funcţia proteinelor dependente de vitamina K în ateroscleroză. J Tromb Haemost. 2004 Dec;2(12):2118-2132:Review.

Fodor D, Albu A, Poantă L, et al. Vitamina K şi calcificări vasculare. Acta Physiol Hung. 2010 septembrie;97(3):256-266.

Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, et al. Forma inactivă circulantă a proteinei Gla matrice (ucMGP) ca biomarker pentru calcificarea cardiovasculară. J Vasc Res. 2008;45(5):427-436.

Wallin R, Wajih N, Greenwood GT şi colab. Calcificarea arterială: o revizuire a mecanismelor, modelelor animale şi perspectivelor terapiei. Med Res Rev. 2001 Jul;21(4):274-301:Review.

Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, et al. Efectele vitaminei K2 (menatetre-none) asupra aterosclerozei şi coagulării sângelui la iepuri hipercolesterolemici. Jpn J Pharmacol. 1997 Oct;75(2):135-143.

Shea MK, Booth SL, Massaro JM, et al. Vitamina K şi starea vitaminei D: asocieri cu markerii inflamatori în studiul Framingham Offspring. Am J Epidemiol. 2008 Feb 1;167(3): 313-320.

Viegas CS, Cavaco S, Neves PL, et al. Proteina bogată în Gla este o nouă proteină dependentă de vitamina K prezentă în ser, care se acumulează în locurile de calcificări patologice. Sunt J Pathol. 2009 Dec;175(6):2288-2298.

Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, et al. Suplimentarea cu vitamina K şi progresia calciului arterelor coronare la bărbaţi şi femei în vârstă. Am J Clin Nutr. 2009 iunie;89(6):1799-1807.

Proudfoot D, Shanahan CM. Mecanismele moleculare care mediază calcificarea vasculară: rolul proteinei matrice Gla. Nefrologie (Carlton). 2006 Oct;11(5):455-461:Review.

108a.Braam LA, Hoeks AP, Brouns F, et al. Efectele benefice ale vitaminelor D şi K asupra proprietăţilor elastice ale peretelui vaselor la femeile aflate în postmenopauză: un studiu de urmărire. Tromb Haemost. 2004 februarie;91(2):373-80.

Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, et al. Regresia elastocalcinozei mediale induse de warfarină prin aportul ridicat de vitamina K la şobolani. Sânge. 2007 Apr 1;109(7):2823-2831.

Sato Y, Nakamura R, Satoh M, et al. Hormonul tiroidian vizează gena proteinei matrice Gla asociată cu calcificarea muşchilor netezi vasculari. Circ Res. 2005 16 septembrie;97(6):550-557.

Booth SL, Golly I, Sacheck JM, et al. Efectul suplimentării cu vitamina E asupra stării vitaminei K la adulţii cu stare normală de coagulare. Am J Clin Nutr. 2004 iulie;80(1):143-148.

Spronk HM, Soute BA, Schurgers LJ, et al. Utilizarea specifică a ţesuturilor a menachinonei-4 are ca rezultat prevenirea calcificării arteriale la şobolanii trataţi cu warfarină. J Vasc Res. 2003 noiembrie-dec;40(6):531-537.

Beulens JW, Bots ML, Atsma F şi colab. Aportul mare de menachinonă din dietă este asociat cu calcifierea coronariană redusă. Ateroscleroza. 2009 Apr;203(2):489-493.

Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, et al. Un aport ridicat de menachinonă reduce incidenţa bolilor coronariene. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009 septembrie;19(7):504-510.

Rees K, Guraewal S, Wong YL, et al. Consumul de vitamina K este asociat cu tulburări cardio-metabolice? O revizuire sistematică. Maturitas. 2010 oct;67(2): 121-128.

Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, et al. Efectul aportului de vitamina K asupra stabilităţii tratamentului anticoagulant oral: relaţii doză-răspuns la subiecţii sănătoşi. Sânge. 2004 noiembrie 1;104(9):2682-2689.

Ford SK, Moll S. Suplimentarea cu vitamina K pentru a reduce variabilitatea raportului internaţional normalizat la pacienţii cu antagonişti ai vitaminei K: o revizuire a literaturii. Curr Opin Hematol. 2008 Sep;15(5): 504-508:Review.

Li J, Lin JC, Wang H, şi colab. Rolul nou al vitaminei K în prevenirea leziunilor oxidative ale oligodendrocitelor şi neuronilor în curs de dezvoltare. J Neurosci. 2 iul 2003;23(13):5816-5826.

Verrax J, Cadrobbi J, Delvaux M, et al. Asocierea vitaminelor C şi K3 ucide celulele canceroase în principal prin autoschizis, o nouă formă de moarte celulară: o bază pentru utilizarea lor potenţială ca coadjuvanţi în terapia anticancer. Eur J Med Chem. 2003 mai;38(5):451-457:Review.

Matsubara K, Kayashima T, Mori M,

et al. Efectele inhibitoare ale vitaminei K3 asupra ADN polimerazei şi angiogenezei. Int J Mol Med. 2008 septembrie;22(3):381-387.

Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J. Aportul dietetic de vitamina K şi riscul de cancer de prostată în cohorta Heidelberg a Investigaţiei Prospective Europene în Cancer şi Nutriţie Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):985-992.

Carr BI, Wang Z, Wang M, et al. Efecte diferenţiate ale vitaminei K1 asupra nivelurilor de AFP şi DCP la pacienţii cu HCC nerezecabil şi în liniile celulare de HCC. Dig Dis Sci. 28 decembrie 2010.

Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y, et al. Efectul menatetrenonei, un analog al vitaminei K2, asupra recidivei şi supravieţuirii bolii la pacienţii cu carcinom hepatocelular după tratament curativ: un studiu pilot. Cancer. 2006 Feb 15;106(4):867-872.

Abe Y, Muta K, Hirase N, et al. Terapia cu vitamina K2 pentru sindromul mielodisplazic. Rinsho Ketsueki. 2002 februarie;43(2): 117-121.

Nimptsch K, Rohrmann S, Nieters A, et al. Osteocalcina serică subcarboxilată ca biomarker al aportului de vitamina K şi al riscului de cancer de prostată: un studiu caz-control imbricat în cohorta Heidelberg a investigaţiei prospective europene în cancer şi nutriţie. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2009 ianuarie;18(1):49-56.

Autret-Leca E. Jonville-Bera AP. Vitamina K la nou-născuţi: cum se administrează, când şi cui. Medicamente pediatrice. 2001;3(1):1-8.

Yagami K, Suh JY, Enomoto-Iwamoto M, şi colab. Proteina Matrix GLA este un regulator de dezvoltare al mineralizării condrocitelor şi, atunci când este exprimată constitutiv, blochează osificarea endocondrală şi intramembranoasă a membrului. J Cell Biol. 1999 29 noiembrie;147(5):1097-1108.

Hyc A, Osiecka-Iwan A, Jozwiak J, et al. Morfologia şi proprietăţile biologice selectate ale cartilajului articular. Ortop Traumatol Rehabil. 2001 Apr 30;3(2):151-162.

Beulens JW, van der ADL, Grobbee DE, et al. Aportul alimentar de filochinonă şi menachinonă şi riscul de diabet de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2010 august;33(8):1699-1705.

Chen J, Liu J, Zhang Y, şi colab. Scăderea activităţii renale a gammaglutamil carboxilazei dependente de vitamina K la pacienţii cu calculi de oxalat de calciu. Chin Med J (Engl). 2003 Apr;116(4):569-572.

Kolesova GM, Sokol'nikov AA, Kodentsova VM, et al. Efectul deficienţei de vitamina K la şobolani asupra diferitelor sisteme enzimatice care participă la metabolismul energetic. Vopr Med Khim. 1988 iulie-aug;34(4):46-51:rusă.

van Hoorn JH, Hendriks JJ, Vermeer C şi colab. Suplimentarea cu vitamina K în fibroza chistică. Arch Dis Copil. 2003 noiembrie;88(11):974-975.

Shirakawa H, Ohsaki Y, Minegishi Y, et al. Deficitul de vitamina K reduce producţia de testosteron în testicul prin reglarea în jos a Cyp11a, o enzimă de scindare a lanţului lateral al colesterolului la şobolani. Biochim Biophys Acta. 2006 oct;1760(10):1482-1488.

Cohen JL, Bhatia AC. Rolul gelului topic de oxid de vitamina K în rezoluţia purpurei postprocedurale. J Drugs Dermatol. 2009 noiembrie;8(11):1020-1024.

Traber MG. Interacţiuni cu vitamina E şi K: o problemă veche de 50 de ani. Nutr Rev. 2008 Nov;66(11):624-629:Review.

Traber MG, Frei B, Beckman JS. Vitamina E revizuită: noile date validează beneficiile pentru prevenirea bolilor cronice? Curr Opin Lipidol. Februarie 2008;19(1):30-38:Recenzie.

Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Metaanaliză: suplimentarea cu doze mari de vitamina E poate creşte mortalitatea de orice cauză. Ann Intern Med. 4 ianuarie 2005;142(1):37-46.

Cordain L. Caracteristicile nutriţionale ale unei diete contemporane bazate pe grupe alimentare paleolitice. J Am Neutraceut Asoc. 2002;5:15-24.

Pearson DA. Sănătatea oaselor şi osteoporoza: rolul vitaminei K şi potenţialul antagonism al anticoagulantelor. Nutr Clin Pract. 2007 Oct;22(5):517-544:Review.

Krishnan S, Chawla N, Ezekowitz MD, et al. Terapia cu warfarină şi hipertensiunea sistolică la bărbaţii cu fibrilaţie atrială. Sunt J hipertens. 2005 Dec;18(12 Pt 1):1592-1599.

Wu KK, Matijevic-Aleksic N. Aspecte moleculare ale trombozei şi medicamentelor antitrombotice. Crit Rev Clin Lab Sci. 2005;42(3):249-.

Di Micco B, Colonna G, Di Micco P,

et al. Acţiune antitrombină a acidului acetilsalicilic în doză mică. Eur J Pharmacol. 26 ianuarie 2003;460(1):59-62.

Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Efectele secundare hepatice ale antibioticelor. J Chimie antimicrobiană. 1994 Mar;33(3):387-401.

Onodera K, Takahashi A, Wakabayashi H, şi colab. Efectele menatetrenonei asupra nivelurilor osoase şi serice ale vitaminei K2 (derivaţi de menachinonă) în osteopenia indusă de fenitoină la şobolani în creştere. Nutriţie. 2003 mai;19(5):446-450:PubMed PMID: 12714099.

Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. Osteocalcina seric subcarboxilată este un marker al riscului de fractură de şold: un studiu de urmărire de trei ani. Os. 1996 mai;18(5):487-488.

O'Connor E, M0lgaard C, Michaelsen KF, et al. Procentul seric de osteocalcină subcarboxilată, o măsură sensibilă a stării vitaminei K şi relaţia sa cu indicii de sănătate a oaselor la fetele daneze. Br J Nutr. 2007 Apr;97(4):661-.

Bach AU, Anderson SA, Foley AL, et al. Evaluarea statusului vitaminei K la subiecţii umani cărora li s-a administrat warfarină în „minidoză". Am J Clin Nutr. 1996 Dec;64(6):894-902.

Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, et al. Efectul protector al vitaminelor K2 şi D3 asupra pierderii induse de prednisolon a densităţii minerale osoase în coloana lombară. Am J Rinichi Dis. 2004 ianuarie;43(1):53-60.

Aportul dietetic de referinţă pentru vitamina A, vitamina K, arsen, bor, crom, cupru, iod, fier, mangan, molibden, nichel, siliciu, vanadiu şi zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Booth SL, Suttie JW. Aportul alimentar şi adecvarea vitaminei K. J Nutr. 1998 mai;128(5):785-788:Review.

Booth SL, Dallal G, Shea MK şi colab. Efectul suplimentelor cu vitamina K asupra pierderii osoase la bărbaţi şi femei în vârstă.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Apr;93(4):1217-1223.

Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R,

et al. Aportul alimentar de vitamina K în relaţie cu incidenţa şi mortalitatea cancerului: rezultate din cohorta Heidelberg a Investigaţiei Prospective Europene în Cancer şi Nutriţie (EPIC-Heidelberg). Am J Clin Nutr. 2010 mai;91(5): 1348-1358.

Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, et al. Modularea tendinţei de tromboză arterială la şobolani de către vitamina K şi lanţurile sale laterale. Ateroscleroza. 11 iulie 1997;132(1):61-67.

Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Efectul terapiei combinate continue cu vitamina K(2) şi vitamina D(3) asupra densităţii minerale osoase şi a funcţiei de coagulofibrinoliză la femeile aflate în postmenopauză. Maturitas. 25 martie 2002;41(3):211-221.

Hara K, Akiyama Y, Tomiuga T, et al. Influenţa vitaminei D3 asupra efectului inhibitor al vitaminei K2 asupra pierderii osoase la şobolani ovariectomizaţi. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1994 Aug;104(2):101-109:Japoneză. PubMed PMID:7927067.

Toxicităţi vitaminice şi monitorizare terapeutică

Joseph E. Pizzorno, ND

P INTRODUCERE

Atunci când nutrienţi precum vitaminele sunt utilizaţi în doze mari pentru efecte farmacologice, medicul trebuie să fie vigilent pentru posibila toxicitate sau efecte secundare. În general, terapia cu vitamine este practic „netoxică" şi riscul mic de a dezvolta orice toxicitate poate fi redus şi mai mult prin monitorizarea atentă a pacientului. De asemenea, medicul trebuie să fie conştient de toxicitatea rezultată din vitaminele autoadministrate. Semnele şi simptomele primare ale toxicităţii vitaminelor sunt enumerate în Tabelele 137-1 şi 137-2, care sunt completate de o discuţie mai detaliată a toxicităţii şi ghiduri pentru monitorizarea anumitor vitamine.

P TOXICITATE VITAMINĂ

Vitamine liposolubile

Vitamina A

Deşi deficienţa de vitamina A este o problemă mult mai mare decât toxicitatea vitaminei A, în special în ţările în curs de dezvoltare, atât toxicităţile clinice, cât şi cele subclinice au fost asociate cu aportul excesiv de vitamina A preformată. Multe cazuri de hipervitaminoză A implică ingestia unei cantităţi mari odată de către copiii mici, care, împreună cu vârstnicii, sunt mai susceptibili la toxicitate, atunci când adulţii apar într-o perioadă scurtă de timp. ingeră mai mult de 100 de ori doza zilnică recomandată (DZR), iar copiii ingeră mai mult de 20 de ori doza zilnică recomandată (DZR). Cu toate acestea, pe lângă toxicitatea acută, aportul cronic de doze mari de vitamina A a fost, de asemenea, asociat cu efecte nocive.3 Cel

mai recunoscut dintre acestea este un efect advers asupra osului, studiile observaţionale sugerând un risc crescut de osteoporoză şi fractură. Din păcate, evaluarea toxicităţii vitaminei A este limitată de lipsa markerilor sensibili de laborator.

Reacţiile adverse la toxicitatea acută la copii pot apărea cu aporturi de până la 1500 de unităţi internaţionale pe kilogram pe zi (UI/kg/zi)4 şi sunt de obicei tranzitorii. Simptomele hipervitaminozei acute A la copiii cărora li se administrează 100.000 până la 300.000 UI includ diaree, dureri de cap (posibil rezultate din presiunea intracraniană crescută), greaţă, vărsături, ameţeli ocazionale şi febră, precum şi o bombare tranzitorie a fontanelei la sugari. La adulţi, simptomele de toxicitate pot include, de asemenea, vedere înceţoşată şi lipsa de coordonare musculară.5 Excesele cronice de vitamina A pot precipita alopecie, artralgii, anemie, eritem, descuamare a pielii, epiteliu îngroşat şi ficat gras, precum şi defecte cardiace, renale şi testiculare şi hipercolesterolemie. Alte simptome mai puţin frecvent raportate includ disfagia datorată hiperostozei vertebrale şi colestaza intrahepatică.6 Interesant, într-un număr mic de cazuri de disfagie, niciunul dintre pacienţi nu a raportat suplimentarea cu vitamina A, în ciuda nivelurilor ridicate de retinol seric, sugerând o afectare a vitaminei A mai degrabă decât aportul excesiv7. a folosirii sale.

Dintre toate efectele adverse raportate, anomaliile osoase au primit cea mai mare atenţie, aportul excesiv de vitamina A sugerând că are un efect dăunător de durată asupra osului prin inducerea osteoporozei.8,9 Cu toate acestea, datele sunt mixte şi pot fi confundate de alte variabile, în special de starea vitaminei D.

Un studiu de 9,5 ani care a implicat aproape 35.000 de femei în postmenopauză cu fracturi de şold şi alte fracturi a găsit puţine dovezi ale unui risc crescut de fractură cu

TABELUL 137-1 Doze toxice şi efecte secundare ale vitaminelor liposolubile

TABELUL 137-2 Doze toxice şi efecte secundare ale solubilului în apă

aportul de vitamina A sau retinol. De asemenea, nu au existat dovezi ale unei relaţii doză-răspuns în riscul de fractură de şold cu cantităţi crescânde de vitamina A sau retinol din suplimente. În plus, rezultatele nu au arătat nicio asociere între ingestia de vitamina A din alimente şi suplimente sau numai alimente şi riscul de fracturi de orice fel.10 Rezultate similare au fost publicate în Jurnalul American de Nutriţie Clinică în 2009. Acesta a fost un studiu observaţional amplu care a inclus peste 75.000 de participanţi de la Women's Health Initiative. Retinol şi aportul de vitamina A nu au fost asociate în mod semnificativ nici cu incidenţa fracturilor de şold sau a fracturilor totale în rândul femeilor aflate în postmenopauză. Cu toate acestea, femeile din cea mai mare chintilă de aport de retinol şi vitamina A, care au avut şi un aport scăzut de vitamina D, au avut un risc total de fracturi

crescut modest (15%-20%).11 Un studiu mai mic care a înrolat femei spaniole aflate în postmenopauză a găsit un risc independent de osteoporoză în rândul celor cu cel mai mare aport, dar acest risc a fost mărit atunci când a fost combinat cu nivelul scăzut de vitamina D şi vitamina D. nivelurile pare plauzibile din punct de vedere biologic, deoarece vitamina A poate antagoniza unele dintre acţiunile vitaminei D, inclusiv absorbţia calciului.13 Acest lucru poate fi relevant nu numai pentru sănătatea oaselor, ci posibil şi pentru susceptibilitatea la infecţii respiratorii.14 O revizuire din 2007 a efectelor osoase ale vitaminei A a concluzionat că sensibilitatea slabă a markerilor de laborator şi evaluarea conflictuală a alimentelor poate contribui la alimentaţie; a sugerat că studiile viitoare încorporează tehnici analitice superioare, în special metodologia de diluare a izotopilor stabili.15 Deşi retinolul seric este adesea folosit pentru a detecta toxicitatea vitaminei A, se crede că are o sensibilitate slabă, deoarece este supus controlului homeostatic pentru o gamă largă de aporturi, precum şi concentraţii hepatice şi, prin urmare, nu interferează neapărat cu mulţi factori de acurateţe hepatice. O alternativă este măsurarea concentraţiilor de retinil ester a jeun. Când mai mult de 5% până la 10% din vitamina A circulantă este sub formă de esteri retinilici, poate indica fie capacitatea de stocare hepatică, fie capacitatea proteinei de legare a retinolului a fost depăşită. Din păcate, esterii retinilici crescuti nu indică neapărat afectarea funcţiei hepatice şi nu sunt sensibili la toxicitatea subclinică.15,17.

Deşi sunt costisitoare şi nu sunt disponibile pe scară largă, tehnicile de diluare a izotopilor stabili par să se coreleze bine cu valorile determinate de biopsia hepatică şi pot apărea ca cel mai bun marker al rezervelor totale de vitamina A atât în ceea ce priveşte deficienţa, cât şi toxicitatea. Într-adevăr, variaţii ale acestei metode pot fi utilizate pentru a determina aportul necesar pentru a menţine nivelurile de depozitare a corpului ţintă. La modelele animale au arătat o sensibilitate de 100% pentru diagnosticul hipervitaminozei A.18,19 Deşi metoda de diluare a retinolului deuterat a fost validată atât la copii, cât şi la adulţi pentru a oferi o estimare cantitativă a rezervelor interne, aceasta necesită o verificare suplimentară în rândul populaţiilor diverse şi o accesibilitate mai mare.20 Când se administrează doze mari de vitamina A, este necesară o monitorizare atentă. Mai degrabă decât ingestia bruscă de doze mari, este indicată o creştere treptată a dozei, cu o evaluare a simptomelor făcută înainte ca doza să fie crescută. De obicei, primul simptom al hipervitaminozei care trebuie recunoscut este cefaleea frontală. Dacă apar semne sau simptome, suplimentarea trebuie întreruptă până când acestea dispar. Nivelurile enzimelor hepatice trebuie determinate periodic pentru a verifica dacă există leziuni hepatice. De obicei, nivelurile de aspartat transaminaze sunt primele care sunt afectate.1,2,21,22 Pacienţii a căror funcţie hepatică este compromisă de hepatită virală, malnutriţie proteico-energetică, ciroză sau hemodializă par a fi cei mai vulnerabili la toxicitatea vitaminei A şi necesită o monitorizare atentă.4 rezultate nedorite. Suplimentarea peste RDA nu este justificată la femeile însărcinate sau potenţial gravide. Potrivit unui studiu observaţional amplu publicat în New England Journal of Medicine, femeile care consumau mai mult de 10.000 UI de vitamina A în timpul sarcinii (în special în primele 7 săptămâni după concepţie) au avut un risc de 1 din 57 de a avea un copil născut cu un defect congenital.22a

Opinia acestui autor este că o mare parte, dacă nu cea mai mare parte, a problemei toxicității vitaminei A, cu excepția dozelor foarte mari, se datorează probabil prevalenței ridicate a deficienței de vitamina D.

Carotenoide

Carotenoizii par să nu aibă efecte toxice la dozele terapeutice utilizate în mod obișnuit. Singurul efect al dozelor mari este o îngălbenire aparent benignă a pielii. Deși toxicitatea carotenoidelor este limitată, există îngrijorarea că unele persoane au dificultăți în transformarea carotenoidelor în vitamina A și pot fi mai predispuse la deficiența vitaminei A.23-25.

Mai multe studii terapeutice mari, mediatizate pe scară largă, cu beta-caroten sintetic au descoperit că acesta pare să crească riscul de cancer pulmonar la fumătorii înrăiți. De asemenea, poate prezenta un risc crescut de cancer gastric, în special în rândul fumătorilor și celor expuși la azbest.26 Cu toate acestea, mai mulți factori complică interpretarea acestor rezultate. Semnificația acestor încercări este discutată pe deplin în capitolul 69.

Vitamina D

S-au făcut progrese semnificative în înțelegerea rolului și importanței vitaminei D în sănătatea umană. Acum se știe că deficiența este larg răspândită, cu niveluri suboptime mult mai răspândite decât toxicitatea. Utilizarea vitaminei D 25-OH este larg acceptată ca biomarker de încredere, majoritatea indicatorilor sugerând că un nivel de 75 până la 110 nmol/L este suficient, deși unele studii indică faptul că niveluri chiar mai mari pot fi optime.27,28 Limitele superioare ale vitaminei D 25-OH nu sunt clar stabilite, deși nivelurile mai mici de 250 nmol/L ar trebui considerate strategii sigure. Nivelurile de 25-OH vitamina D, mai degrabă decât o doză suplimentară specifică, deoarece efectul suplimentării asupra nivelurilor serice variază considerabil între indivizi. Dozele între 2000 UI și 4000 UI vor aduce majoritatea indivizilor în intervalul de 75 până la 110 nmol/L.27 Cu toate acestea, unii vor necesita doze mai mari, iar acest lucru este, de asemenea, o considerație pentru persoanele cu polimorfisme mai puțin funcționale ale receptorilor de vitamina D. Dozele de până la 40.000 UI pe zi nu au fost asociate cu toxicitate.28 Cu toate acestea, dozele unice foarte mari (500.000 UI într-o singură doză anuală) au fost asociate cu un risc crescut de fractură și căderi temporale, cu cel mai mare risc în perioada de după administrare. În ciuda controverselor în curs de desfășurare, vitamina D3 pare să fie mai puternică și să producă o stocare mai mare decât D2.31

Bolile granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, justifică îngrijorare specială, deoarece acești indivizi sunt mai susceptibili la hipercalcemie. Deși mulți au niveluri scăzute de 25-OH vitamina D (care pare să crească riscul de sarcoidoză), au și niveluri crescute de 1,25 dihidroxivitamina D și, prin urmare, necesită un management atent.32 Se pare că există o supraconversie a 25-OH vitamina D3 în 1,25(OH)2-vitamina D3 de către boala macrofagelor în granulomatoză33.

Vitamina E

Deşi timp de mulţi ani studiile observaţionale au constatat că suplimentarea cu vitamina E este sigură, au fost publicate mai multe studii controlate care sugerează dăunări cu suplimentarea. De exemplu, într-o mare meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo, în care participanţilor li s-au administrat între 50 şi 800 UI de vitamina E naturală sau sintetică pe zi, s-a constatat că suplimentarea reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic cu 10%, dar creşte riscul de accident vascular cerebral hemoragic cu 22%. 400 UI vitamina E a crescut mortalitatea de toate cauzele.35

Deşi utilizarea vitaminei E sintetice versus naturale poate explica o parte din creşterea efectelor adverse, forma naturală a vitaminei D (d-alfa tocoferol) utilizată în multe studii clinice nu este lipsită de riscuri. De exemplu, suplimentarea cu vitamina E naturală la 400 UI pe zi a fost asociată cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă în rândul pacienţilor cu diabet sau boli vasculare.36

O explicaţie care pare mai plauzibilă este aceea că, în ciuda beneficiilor fiziologice ale alfa-tocoferolului, suplimentarea cu doze mari epuizează alte forme de vitamina E naturală, cum ar fi beta- sau gamma-tocoferol, care au o semnificaţie fiziologică mai mare. De exemplu, într-un studiu observaţional pe pacienţi vârstnici, nivelurile plasmatice mai mari de beta-tocoferol au fost asociate cu un risc redus de a dezvolta boala Alzheimer, în timp ce alte forme de vitamina E au fost doar puţin semnificative. Mai mult, dovezile in vitro şi in vivo indică faptul că alfatocoferolul nu numai că nu a reuşit să demonstreze proprietăţi anticancerigene, ci şi a blocat efectele anticancer ale gamma-tocoferolului.38,39 Gamma-tocoferolul este de fapt mai răspândit decât forma alfa în dieta SUA, precum şi în multe seminţe de plante, deşi marea majoritate a studiilor şi a produselor disponibile ar putea să nu folosească alfa40 şi produsele disponibile. E" care are efectele nocive menţionate mai sus, ci mai degrabă utilizarea izolată a alfa-tocoferolului. Factorii suplimentari sunt probabil să aibă o influenţă de asemenea, cum ar fi vârsta şi aportul de vitamina C.41 Genetica este, de asemenea, probabil să joace un rol, deoarece pacienţii diabetici cu genotipul haptoglobinei 2-2 au mai multe şanse să beneficieze de suplimente.42 Din păcate, majoritatea evaluărilor de laborator ale toxicităţii vitaminei E se bazează pe alfa-tocoferol sau nivelurile serice, astfel încât să nu fie de ajutor în determinarea nivelurilor plasmatice sau toxice.

Vitamina K

Doze mari de vitamina K3 sintetică solubilă în apă (menadionă) administrate la sugari pot provoca anemie hemolitică, hiperbilirubinemie, hepatomegalie şi posibil deces. Adulţii cu deficienţă de glucoză-6-fosfat dehidrogenază pot prezenta reacţii hemolitice.43 Vitamina naturală Ki (filochinona) şi menachinona (MK-4, MK-7) nu par să provoace toxicitate atunci când sunt administrate pe cale orală decât dacă se administrează doze uriaşe (de exemplu, 200 mg). teorie; că, având în vedere un aport suboptim, vitamina K este transferată la funcţiile de bază necesare supravieţuirii în detrimentul funcţiilor mai puţin esenţiale, care sunt probabil asociate cu îmbătrânirea şi bolile cronice. Având în vedere că mulţi indivizi au un aport suboptim de vitamina K, suplimentarea cu menachinone are potenţialul de a reduce incidenţa bolilor cronice.45

Toate formele de vitamina K pot interfera cu unele medicamente anticoagulante, cum ar fi warfarina (Coumadin) şi trebuie utilizate cu prudenţă. Având în vedere că menachinonele pot avea o potenţă mai mare decât vitamina K1, a fost propusă o limită superioară de 50 mcg/zi (MK-7) pentru acei pacienţi sub terapie anticoagulantă.46 Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire mai mare al MK-7 (comparativ cu alte forme de vitamina K) poate ajuta la menţinerea unui raport internaţional normalizat mai stabil, protejând, de asemenea, aceşti pacienţi la calcificarea arterială crescută şi la osteoporoză. risc.47

Vitamine solubile în apă

Acid ascorbic

S-a raportat că vitamina C are, probabil, cea mai scăzută toxicitate dintre toate vitaminele. Diareea şi distensia intestinală sau gazele sunt cele mai frecvente plângeri atunci când este consumată la doze mai mari. S-a demonstrat că dozele mari de vitamina C

Creşteţi excreţia urinară de calciu, fier şi mangan

Creşteţi absorbţia fierului

Creşteţi nivelurile urinare de oxalat sau acid uric, dar numai într-un subgrup mic al populaţiei (Acest lucru poate varia în funcţie de forma vitaminei C, deoarece esterul-C s-a dovedit că reduce nivelul de oxalat într-un studiu încrucişat.48)

Modificaţi mulţi parametri de laborator de rutină (de exemplu, vitamina B12 seric, aminotransferaze, bilirubină, glucoză, sânge ocult în scaun)

Cauza greaţă, edem şi gură sau piele uscată atunci când sunt utilizate intravenos, toate considerate minore49

Clinicianul trebuie să ia în considerare aceste efecte atunci când suplimentează cu megadoze de vitamina C. De asemenea, capacitatea vitaminei C orale de a creşte nivelurile plasmatice este limitată, s-a demonstrat că administrarea intravenoasă de vitamina C creşte nivelul de 70 de ori mai mare.

O preocupare cu dozele mari de vitamina C adesea citată în literatura medicală este dezvoltarea pietrelor la rinichi cu oxalat de calciu. După cum s-a menţionat mai sus, diferite forme de acid ascorbic pot anula acest efect, aşa cum s-a demonstrat cu esterul-C faţă de acidul ascorbic. În plus, oxidarea in vitro a acidului ascorbic la acid oxalic în timpul depozitării sau analizei este considerată a fi un parametru comun în aceste studii. Cu toate acestea, 500 mg/zi poate fi o limită rezonabilă pentru cei predispuşi la formarea de calculi.51 În ceea ce priveşte administrarea intravenoasă de vitamina C, mai puţin de 0,5% dintr-o doză de 100 g a fost transformată în acid oxalic la persoanele cu funcţie renală normală, mult mai puţin decât s-ar putea aştepta de la o doză atât de mare.52

O a doua preocupare, mai teoretică, cu privire la vitamina C se referă la utilizarea excesivă a acesteia în bolile inflamatorii progresive, cum ar fi artrita reumatoidă şi boala Crohn. Se

teoretizează că surplusul disponibil de vitamina C poate interacționa cu ionii metalici, provocând o consecință prooxidantă.53 Alternativ, date mai recente sugerează că vitamina C poate chela ionii metalici, reducând de fapt capacitatea lor de a genera specii reactive de oxigen, iar modelele animale sugerează că megadozarea poate reduce inflamația. afecțiunile inflamatorii cronice care nu răspund sau se agravează și să fie precauți cu privire la administrarea de doze mari de vitamina C pacienților cu afecțiuni cunoscute de exces de fier sau cupru. Acest lucru poate fi relevant și pentru aportul alimentar de fier. De exemplu, s-a constatat că aportul ridicat de heme din dietă în rândul femeilor care iau mai mult de 500 mg de vitamina C pe zi crește riscul de cancer pulmonar, în timp ce aportul ridicat de zinc a redus riscul.56

Au existat rapoarte că întreruperea bruscă a aportului de vitamina C în doze mari duce la „scorbut de rebound, care a fost raportat că apare și după naștere la copiii gravidelor care au luat doze mari. Cu toate acestea, alte studii nu susțin existența scorbutului de rebound în aceste condiții. Deși unii experți pun la îndoială existența scorbutului de rebound, este mai bine să preveniți femeile în siguranță. ar fi o doză zilnică de 500 mg vitamina C.

Acid folic

Deși, în general, este considerat sigur, trebuie avută prudență în suplimentarea cu acid folic în prezența unei deficiențe de vitamina B12. Deși acidul folic va corecta o macrocitoză, nu va corecta degenerarea neurologică de bază cauzată de deficiența de vitamina B12. În plus, nivelurile ridicate de acid folic par să accentueze toxicitatea vitaminei B12.57,58 scăzute.

Acid folic în doze mari (15 mg/zi) a fost utilizat fără efecte adverse în mai multe studii. De exemplu, atunci când este administrat sub formă de 5-metiltetrahidrofolat femeilor aflate în postmenopauză, le-a redus semnificativ tensiunea arterială și nivelurile de homocisteină și le-a îmbunătățit sensibilitatea la insulină. Acesta a fost un studiu randomizat controlat cu placebo, cu peste 500 de participanți și nu a fost citată nicio diferență în ceea ce privește efectele adverse între grupuri.60 O meta-analiză a constatat, de asemenea, că suplimentarea cu acid folic a redus riscul de accident vascular cerebral în prevenția primară, în special atunci când a fost continuată pentru o perioadă mai lungă de timp.61

Un studiu randomizat controlat cu placebo foarte important, publicat în 2008, a constatat că acidul folic administrat la 5 mg/zi timp de 3 ani a redus recurența adenoamelor colorectale; rata de recurență în grupul placebo a fost de două ori mai mare decât în grupul cu acid folic. În plus, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat acid folic nu s-a dovedit a avea adenoame sau carcinom agresive din punct de vedere histologic la endoscopia finală.62 Acest studiu este deosebit de relevant deoarece au fost ridicate preocupări că atât nivelurile scăzute, cât și cele ridicate de acid folic pot crește riscul de cancer. cancer.65,66 Este posibil ca conținutul ridicat de acid folic al alimentelor fortificate să poată fi o variabilă de confuzie atunci când se utilizează o doză mică de 1 mg/zi. În plus, există cel mai probabil o diferență între acidul folic sintetic și formele mai naturale reduse și metilate, în primul rând 5-metil tetrahidrofolat.

În cele din urmă, un nivel seric de folat mai mare de 45,3 nmol/L este adesea folosit pentru a defini niveluri ridicate, dar este ales arbitrar din cauza dificultăţilor tehnice în analiză, mai degrabă decât din cauza toxicităţii funcţionale.67

niacina

Efectele secundare acute ale niacinei (acidul nicotinic) sunt bine cunoscute. Cea mai frecventă şi deranjantă este înroşirea pielii care apare de obicei la 20 până la 30 de minute după administrarea niacinei. Consecinţele pe termen lung ale terapiei cu niacină includ iritaţia gastrică, greaţa şi afectarea ficatului. În încercarea de a combate reacţia acută de înroşire a pielii, câţiva producători au început să comercializeze produse cu niacină cu „eliberare susţinută", „eliberare temporizată" şi „eliberare lentă". Aceste formulări permit niacinei să fie absorbită treptat, reducând astfel reacţia de înroşire. Cu toate acestea, deşi aceste forme de niacină reduc înroşirea pielii, ele s-au dovedit de fapt a fi mai toxice pentru ficat, în special pentru produsele cu eliberare lentă. Un studiu a recomandat cu tărie ca utilizarea niacinei cu eliberare lentă să fie restricţionată din cauza procentului mare (78%) de retrageri ale pacienţilor din studiu din cauza efectelor secundare; 52% dintre pacienţii care au luat niacină cu eliberare susţinută au avut leziuni hepatice, comparativ cu niciunul dintre pacienţii care au luat niacină cu eliberare imediată68. că creşterile care conduc la hepatotoxicitate severă apar rar, dacă chiar deloc.69

De asemenea, s-a demonstrat că niacina provoacă o creştere cu 4% până la 5% a glucozei a jeun şi o reducere cu 20% până la 28% a sensibilităţii la insulină. Din acest motiv trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii diabetici şi cei cu risc de diabet. Cu toate acestea, beneficiul său cardiovascular depăşeşte adesea semnificativ riscul, chiar şi la aceşti pacienţi. Într-o meta-analiză recentă publicată în Atherosclerosis, acidul nicotinic administrat singur sau în combinaţie a fost asociat cu o reducere a riscului de evenimente coronariene şi accident vascular cerebral (aproximativ cu 75%), precum şi cu efecte pozitive asupra evoluţiei aterosclerozei atunci când este utilizat la 1 până la 3 g/zi. Autorii acestei analize subliniază, de asemenea, că reduce colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută într-un grad similar cu medicamentele cu statine şi este singura terapie eficientă pentru reducerea lipoproteinei (a).70 Când niacina cu eliberare prelungită a fost administrată pacienţilor diabetici la 1000 până la 1500 mg/zi, a fost asociată cu o creştere doar cu 0,3% a hemoglobinei A1, în comparaţie cu placebo. îmbunătăţirea dependentă de doză a nivelurilor de trigliceride şi a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate. Cu toate acestea, creşterea medicamentelor pentru diabet poate să fi prevenit o creştere mai mare a hemoglobinei A1c.71 Având în vedere că îmbunătăţirea colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare este un obiectiv principal în diabet, utilizarea acidului nicotinic este adesea indicată pentru aceşti pacienţi.72

Efectele secundare pot apărea cu orice formă de niacină, inclusiv niacinamida. Deşi niacinamida nu provoacă înroşirea acută a pielii, poate provoca şi leziuni hepatice şi nu a demonstrat acelaşi beneficiu asupra profilurilor lipidice ca nicotinamida. Hexaniacinatul de inozitol este o formă alternativă de niacină care poate avea foarte puţine efecte secundare, dar lipsesc studii mari, bine concepute, care să documenteze beneficiile acesteia.73

ALT, alanin transaminaza; AST, aspartat aminotransferaza.

Indiferent de forma de niacină utilizată, verificarea periodică (cel puţin o dată la 3 luni) a funcţiei hepatice este indicată atunci când se utilizează terapia cu doze mari (de exemplu, 2 până la 6 g/zi) niacină, hexaniacinat de inozitol sau niacinamidă. Niacina trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu boală hepatică preexistentă sau cu creşterea valorilor enzimelor hepatice, gută sau ulcer peptic.

Piridoxina

Vitamina B6 este una dintre puţinele vitamine solubile în apă care este asociată cu toxicitate atunci când este administrată în doze mari sau în doze moderate pentru perioade lungi şi este cunoscută că provoacă o neuropatie senzorială tranzitorie. Doze mari de vitamina B6 sunt utilizate în prezent pentru o mare varietate de afecţiuni.

Dozele mai mari de 1000 mg/zi pot produce simptome de toxicitate nervoasă (senzaţii de furnicături la nivelul picioarelor, pierderea coordonării musculare şi degenerarea ţesutului nervos) la unii indivizi, ataxia fiind semnul clinic al hipervitaminozei vitaminei B6. rapoarte de toxicitate care apare la doze cronice pe termen lung de până la 150 mg/zi.76-78 Un studiu pe animale raportează posibilitatea crescută de toxicitate nervoasă la indivizii cu insuficienţă renală care suferă de uremie, din cauza scăderii excreţiei de piridoxină, care induce o creştere a susceptibilităţii la piridoxină, deoarece pacienţii cu insuficienţă renală indusă de piridoxină sunt frecvent trataţi cu insuficienţă renală îndelungată. terapie cu piridoxină, se recomandă prudenţă şi este prudent să se caute semne neuropatice la pacienţii uremici suplimentaţi cu piridoxină şi cu insuficienţă renală.

Se crede că toxicitatea apare atunci când piridoxina suplimentară copleşeşte capacitatea ficatului de a adăuga un grup fosfat pentru a produce forma activă a vitaminei B6 (piridoxal-5-fosfat sau PLP). Ca rezultat, se speculează că piridoxina este fie toxică pentru celulele nervoase, fie că de fapt acţionează ca un antimetabolit prin legarea de receptorii PLP, creând astfel o deficienţă relativă de vitamina B6. Prin urmare, dozele trebuie limitate la 50 mg. Dacă se doreşte mai mult de 50 mg, atunci dozele trebuie distribuite pe parcursul zilei sau ar putea fi utilizată forma activă (PLP).

TESTE DE LABORATOR PENTRU TOXICITATEA VITAMINEI

Doar un număr limitat de teste de laborator de rutină sunt disponibile pentru detectarea toxicităţii vitaminelor. Acestea sunt prezentate în Tabelul 137-3.

REFERINŢE

Miloslav R, ed. Seria de manuale CRC în nutriţie şi alimentaţie, secţiunea E: tulburări de nutriţie. vol. 1. West Palm Beach, FL: CRC Press; 1978.

Omaye S. Siguranţa terapiei cu megavitamine. Adv Exp Med Biol. 1984;177:169-203.

Penniston KL, Tanumihardjo SA. Efectele toxice acute şi cronice ale vitaminei A. Am

J Clin Nutr. 2006 februarie;83(2):191-201.

Perrotta S, Nobili B, Rossi F, et al. Vitamina A şi copilăria: aspecte biochimice, funcţionale şi clinice. Vitam Horm. 2003;66:457-591.

Allen LH, Haskell M. Estimarea potenţialului de toxicitate a vitaminei A la femei şi copii mici. J Nutr. 2002 septembrie;132(9 Suppl):2907S-2919S.

Ramanathan VS, Hensley G, şi colab. Hipervitaminoza A care induce colestază intrahepatică: raport de caz rar. Exp Mol Pathol. 2010 Apr;88(2):324-325.

Wendling D, Hafsaoui C, Laurain JM, et al. Disfagia si hipervitaminoza A: hiperostoza cervicala. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2009 iulie;76(4):409-411.

Feskanich D, Singh V, Willett WC şi colab. Aportul de vitamina A şi fracturile de şold în rândul femeilor aflate în postmenopauză. JAMA.

2002;287:47-54.

Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A,

et al. Aportul alimentar excesiv de vitamina A este asociat cu o densitate minerală osoasă redusă şi un risc crescut de fractură de şold. Ann Intern Med. 1998;129:770-778.

Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D şi colab. Aportul de vitamina A şi riscul de fractură de şold la femeile aflate în postmenopauză: Studiul de sănătate a femeilor din Iowa. Osteoporos Int. 2004;15:552-559.

Caire-Juvera G, Ritenbaugh C, Wactawski- Wende J, et al. Aportul de vitamina A şi retinol şi riscul de fracturi în rândul participanţilor la Studiul observaţional al iniţiativei pentru sănătatea femeilor. Am J Clin Nutr. 2009 ianuarie;89(1):323-330.

Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, et al. Deficitul de vitamina D şi nivelurile serice ridicate de vitamina A cresc riscul de osteoporoză evaluat prin măsurători cu ultrasunete cantitative (QUS) la femeile spaniole aflate în postmenopauză. Clin Biochem. 2010 septembrie;43(13-14):1064-1068.

Johansson S, Melhus H. Vitamina A antagonizează răspunsul calciului la vitamina D la om. J Bone Miner Res. 2001 Oct;16(10):1899-1905.

Cannell JJ, Vieth R, Willett W, şi colab. Ulei de ficat de cod, toxicitate cu vitamina A, infecţii respiratorii frecvente şi epidemia de deficit de vitamina D. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008 noiembrie;117(11):864-870.

Ribaya-Mercado JD, Blumberg JB. Vitamina A este un factor de risc pentru osteoporoza si fractura osoasa? Nutr Rev. 2007 Oct;65(10):425-438.

Olson JA. Nivelurile serice ale vitaminei A şi carotenoidelor ca reflectori ai stării nutriţionale. J Natl Cancer Inst. 1984;74:1439-1444.

Ballew C, Bowman BA, Russell RM. Esterii retinilici serici nu sunt asociaţi cu markerii biochimici ai disfuncţiei hepatice la participanţii adulţi la al treilea Studiu naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES III), 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2001 mai;73(5):934-940.

Haskell MJ, Jamil KM, Peerson JM şi colab. Tehnica de diluare a retinolului deuterat în pereche poate fi utilizată pentru a estima aportul zilnic de vitamina A necesar pentru a menţine o dimensiune ţintită a grupului de vitamina A pentru întregul corp la bărbaţi. J Nutr. 2011 Mar;141(3):428-432.

Escaron AL, Green MH, Howe JA, et al. Modelarea matematică a retinolului 13C seric la maimuţele rhesus captive oferă noi perspective asupra hipervitaminozei A. J Nutr. 2009 oct;139(10):2000-2006.

Ribaya-Mercado JD, Maramag CC, et al. Alimentele vegetale bogate în caroten, ingerate cu grăsimi dietetice minime, îmbunătăţesc dimensiunea totală a corpului de vitamina A la şcolari filipinezi, aşa cum este evaluată prin metodologia de diluare a izotopilor stabili. Am J Clin Nutr. 2007 Apr;85(4):1041-1049.

DiPalma J, Ritchie D. Toxicitatea vitaminelor. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1977;17:133-148.

Buist R. Toxicităţi vitaminice, efecte secundare şi contraindicaţii. Int Clin Nutr Rev. 1984;4:159-171.

22a.Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al. Teratogenitatea aportului ridicat de vitamina A. N Engl J Med. 1995 23 noiembrie;333(21):1369-1373.

Tang G. Bioconversia carotenoidelor de provitamina A din dietă la vitamina A la om. Am J Clin Nutr. 2010 mai;91(5):1468S- 1473S.

Ferrucci L, Perry JR, Matteini A, et al. Variaţia obişnuită a genei beta-carotenului 15,15'-monooxigenază 1 afectează nivelurile circulante ale carotenoidelor: un studiu de asociere la nivelul genomului. Am J Hum Genet. 2009 februarie;84(2):123-133.

Leung WC, Hessel S, Meplan C, et al. Două polimorfisme obișnuite de un singur nucleotide în gena care codifică beta-carotenul 15,15'-monoxigenaza modifică metabolismul beta-carotenului la femeile voluntare. FASEB J. 2009 Apr;23(4):1041-1053.

Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. Suplimentarea cu beta-caroten și riscul de cancer: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Int J Cancer. 2010 Jul 1;127(1):172-184.

Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, et al. Evaluarea beneficiului-risc a suplimentării cu vitamina D. Osteoporos Int. 2010 iulie;21(7):

1121-1132.

Garland CF, French CB, Baggerly LL și colab. Doze de supliment de vitamina D și 25-hidroxivitamina D seric în intervalul asociat cu prevenirea cancerului. Anticancer Res. 2011 februarie;31(2):607- 611.

Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM și colab. Vitamina D și sănătatea musculo-scheletică, boli cardiovasculare, autoimunitate și cancer: recomandări pentru practica clinică. Autoimmun Rev. 2010 Sep;9(11):709-715.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ,

et al. Vitamina D orală cu doze mari anuale și căderi și fracturi la femeile în vârstă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2010 mai 12;303(18):1815-1822.

Heaney RP, Recker RR, et al. Vitamina D(3) este mai puternică decât vitamina D(2) la om. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E447-E452.

Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calciu și vitamina D în sarcoidoză: cum se evaluează și se gestionează. Semin Respir Crit Care Med. 2010 august;31(4):474-484.

Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolizarea 25-hidroxivitaminei D3 de către macrofagele alveolare pulmonare cultivate în sarcoidoză. J Clin Invest. 1983;72:1856-1860.

Schurks M, Glynn RJ, Rist PM și colab. Efectele vitaminei E asupra subtipurilor de accident vascular cerebral: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. BMJ. 4 noiembrie 2010;341:c5702.

Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Metaanaliză: vitamina în doză mare

Suplimentarea cu E poate crește mortalitatea de orice cauză. Ann Intern Med. 4 ianuarie 2005;142(1):37-46.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Efectele suplimentării pe termen lung cu vitamina E asupra evenimentelor cardiovasculare și cancerului: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2005 Mar 16;293(11):1338-1347.

Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, et al. Niveluri plasmatice ridicate ale formelor de vitamina E şi risc redus de boală Alzheimer la vârsta înaintată. J Alzheimer Dis. 2010;20(4):1029-1037.

Devaraj S, Leonard S, Traber MG, et al. Suplimentarea cu gamma-tocoferol în monoterapie şi în combinaţie cu alfa-tocoferol modifică biomarkerii stresului oxidativ şi ai inflamaţiei la subiecţii cu sindrom metabolic. Free Radic Biol Med. 2008 Mar 15;44(6):1203-1208.

Yu W, Jia L, Park SK şi colab. Acţiuni anticanceroase ale formelor naturale şi sintetice ale vitaminei E: RRR-alfa-tocoferol blochează acţiunile anticancer ale gamma-tocoferolului. Mol Nutr Food Res. 2009 Dec;53(12):1573-1581.

Wagner KH, Kamal-Eldin A, Elmadfa I. Gamma-tocoferol: o vitamină subestimată? Ann Nutr Metab. 2004;48(3):169-188.

Hemila H, Kaprio J. Modificarea efectului suplimentării cu vitamina E asupra mortalităţii fumătorilor de sex masculin în funcţie de vârstă şi vitamina C din dietă. Am J Epidemiol. 2009 Apr 15;169(8):946-953.

Asleh R, Blum S, Kalet-Litman S, et al. Corectarea disfuncţiei HDL la persoanele cu diabet şi genotipul haptoglobinei 2-2. Diabet. 2008 Oct;57(10):2794-2800.

Krupp MA, Chatton MJ. Diagnostic medical şi tratament actual. Los Altos, CA: Lange Medical; 1984; 803-808.

Bicknell F, Prescott F. Vitaminele în medicină. a 3-a ed. New York: Grune & Stratton; 1953: 694.

McCann JC, Ames BN. Vitamina K. un exemplu de teorie a triajului este inadecvarea micronutrienţilor legată de bolile îmbătrânirii? Am J Clin Nutr. 2009 Oct;90(4):889-907.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Suplimente alimentare care conţin vitamina K: comparaţie între vitamina K1 sintetică şi menachinona-7 derivată din natto. Sânge. 2007 Apr 15;109(8):3279-3283.

Ford SK, Moll S. Suplimentarea cu vitamina K pentru a reduce variabilitatea raportului internaţional normalizat la pacienţii cu antagonişti ai vitaminei K: o revizuire a literaturii. Curr Opin Hematol. 2008 septembrie;15(5):504-508.

Moyad MA, Combs MA, Crowley DC, et al. Vitamina C cu metaboliţi reduc nivelurile de oxalat în comparaţie cu acidul ascorbic: o descoperire urologică clinică preliminară şi nouă. Urol Nurs. 2009 Mar- Apr;29(2):95-102.

Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, et al. Un studiu clinic pilot al ascorbatului intravenos continuu la pacienţii cu cancer terminal. PR Health Sci J. 2005 Dec;24(4):269-276.

Padayatty SJ, Sun H, Wang Y. Farmacocinetica vitaminei C: implicaţii pentru utilizarea orală şi intravenoasă. Ann Intern Med. 2004 Apr 6;140(7):533-537.

Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbatul creşte riscul de oxalurie şi pietre la rinichi la om. J Nutr. 2005 iulie;135(7):1673-1677.

Robitaille L, Mamer OA, Miller Jr WH, et al. Excreţia acidului oxalic după administrarea intravenoasă a acidului ascorbic. Metabolism. 2009 februarie;58(2):263-269.

Fisher AE, Naughton DP. Vitamina C contribuie la inflamaţie prin mecanisme generatoare de radicali: o notă de precauţie. Ipoteze Med. 2003;61:657-660.

Jomova K, Valko M. Progrese în stresul oxidativ indus de metale şi bolile umane. Toxicologie. 2011 mai 10;283(2- 3):65-87.

Jeong YJ, Kim JH, Kang JS şi colab. Mega-doză de vitamina C a atenuat inflamaţia pulmonară în modelul de astm la şoarece. Anat Cell Biol.. 2010 Dec;43(4):294- 302.

Lee DH, Jacobs Jr DR. Interacţiunea dintre fierul hem, zinc şi aportul suplimentar de vitamina C asupra riscului de cancer pulmonar: Iowa Women's Health Study. Nutr Cancer. 2005;52(2):130-137.

Selhub J, Morris MS, Jacques PF. În deficienţa de vitamina B12, acidul folic seric mai mare este asociat cu concentraţii crescute de homocisteină totală şi acid metilmalonic. Proc Natl Acad Sci US A.

2007 Dec 11;104(50):19995-20000.

Selhub J, Morris MS, Jacques PF, et al. Interacţiunea folat-vitamina B-12 în legătură cu afectarea cognitivă, anemie şi indicatorii biochimici ai deficitului de vitamina B-12. Am J Clin Nutr. Februarie 2009;89(2):702S-706S.

Cagnacci A, Cannoletta M, Volpe A. Administrarea de folat în doze mari pe termen scurt modifică tensiunea arterială ambulatorie la femeile în postmenopauză: un studiu controlat cu placebo. Eur J Clin Nutr. 2009 Oct;63(10):1266-1268.

Hodis HN, Mack WJ, Dustin L şi colab. Suplimentarea cu doze mari de vitamina B şi progresia aterosclerozei subclinice: un studiu controlat randomizat. Accident vascular cerebral. 2009 Mar;40(3):730-736.

Wang X, Qin X, Demirtas H, şi colab. Eficacitatea suplimentării cu acid folic în prevenirea accidentului vascular cerebral: o meta-analiză. Lancet. 2 iunie 2007;369(9576):1876-1882.

Jaszewski R, Misra S, Tobi M, et al. Suplimentarea cu acid folic inhibă recurenţa adenoamelor colorectale: un studiu randomizat de chimioprevenţie. World J Gastroenterol. 28 iulie 2008;14(28):4492-4498.

Duthie SJ. Folati şi cancer: modul în care afectarea ADN-ului, repararea şi metilarea afectează carcinogeneza de colon. J Moştenire Metab Dis. 2011 Feb;34(1):101-109.

Sauer J, Mason JB, Choi SW. Prea mult folat: un factor de risc pentru cancer şi boli cardiovasculare? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009 ian;12(1):30-36.

Cole BF, Baron JA, Sandler RS şi colab.

Acid folic pentru prevenirea adenoamelor colorectale: un studiu clinic randomizat.

JAMA. 2007 iunie 6;297(21):2351-2359.

Figueiredo JC, Grau MV, et al. Acidul folic şi riscul de cancer de prostată: rezultate dintr-un studiu clinic randomizat. J Natl Cancer Inst. 2009 Mar 18;101(6):432435.

Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, et al. Indicatori biochimici ai statusului vitaminei B în populaţia SUA după fortificarea cu acid folic: rezultate din Sondajul National de Sănătate şi Nutriţie 1999-2000. Am J Clin Nutr. 2005 august;82(2):442-450.

McKenney JM, Proctor JD, Harris S. O comparaţie a eficacităţii şi efectelor toxice ale niacinei cu eliberare susţinută şi imediată la pacienţii cu hipercolesterolemie. JAMA. 1994;271:672-677.

Bays H. Siguranţa terapiei combinate cu niacină şi simvastatină. Sunt J Cardiol. 17 aprilie 2008;101(8A):3B-8B.

Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analiză a efectului acidului nicotinic singur sau în combinaţie asupra evenimentelor cardiovasculare şi a aterosclerozei.

Ateroscleroza. 2010 iunie;210(2):353- 361.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME şi colab. Eficacitatea, siguranţa şi tolerabilitatea niacinei administrate o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului şi evaluării eficacităţii studiului niaspan. Arch Intern Med. 22 iulie 2002;162(14):1568-1576.

Bell DS, Al Badarin F, O'Keefe Jr JH. Terapii pentru dislipidemia diabetică. Diabet Obes Metab. 2011 Apr;13(4):313-325.

Dib JG, Dedeyan S. Pretinse beneficii ale niacinatului de inozitol. Am J Health Syst Pharm. 1 februarie 2004;61(3):307-308.

Gdynia HJ, Muller T, Sperfeld AD şi colab. Neuropatie severă senzorio-motorie după administrarea celor mai mari doze de vitamina B6. Tulburare neuromusculară. 2008 Feb;18(2): 156-158.

Cohen M, Bendich A. Siguranţa piridoxinei: o revizuire a studiilor umane şi animale. Toxicol Lett. 1986;34:129-139.

Parry GJ, Bredesen DE. Neuropatie senzorială cu piridoxină în doză mică. Neurologie. 1985;35:1466-1468.

Waterston JA, Gilligan BS. Neuropatie cu piridoxină. Med J Aust. 1987;146:640-642.

Dalton K, Dalton MJ. Caracteristicile sindromului de neuropatie cu supradozaj cu piridoxină. Acta Neurol Scand. 1987;76:8-11.

Levine S, Saltzman A. Toxicitatea piridoxinei (vitamina B6): intensificarea prin uremie la şobolani. Food Chem Toxicol. 2002;40:1449-1451.

Vitex agnus castus (Arbore cast)

Donald Brown, ND şi Michael T. Murray, ND

Vitex agnus castus (familia: Verbenaceae)

Nume comun: arbore cast

P DESCRIERE GENERALĂ

Vitex agnus castus, cunoscut şi sub numele de arbore cast, este un arbust cu frunze în formă de deget şi flori subţiri violete. Creşte în albiile pârâurilor şi pe malurile râurilor, în văi şi la poalele dealurilor din Marea Mediterană şi Asia Centrală. Planta înfloreşte în plină vară şi, după polenizare, dezvoltă fructe de culoare brun-închis până la negru de mărimea boabelor de piper. Fructul are o aromă şi o aromă asemănătoare ardeiului. Fructul copt şi uscat de V. agnus castus este partea plantei folosită astăzi în preparatele medicinale.1

P COMPOZIŢIA CHIMĂ

Fructul Vitex conţine uleiuri esenţiale, glicozide iridoide şi flavonoide.2 Uleiurile esenţiale includ limonen, 1,8-cineol şi sabinen.3 Flavonoidele primare sunt castican, orientin şi izovitexină. Cele două glicozide iridoide izolate sunt agnuzida şi aucubina (Figurile 138-1 şi 138-2).4 Agnuzida serveşte ca material de referinţă pentru controlul calităţii la fabricarea extractelor Vitex, deşi casticina flavonoidă pare a fi componenta cea mai activă.

P ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Numele genului Vitex este derivat din cuvântul vitilium, care înseamnă „împletire”. Ramurile flexibile, dar dure şi dure au fost folosite pentru a construi garduri. Plinius, în secolul I d.Hr., a făcut cea mai veche referire la plantă ca Vitex. Numele speciei agnus castus provine din latinescul castitas („castitate”) şi echivalarea grecescului agnos cu latinescul agnus („miel”).

Numele englezesc pentru V agnus castus, „copac cast”, este derivat din credinţa că planta ar suprima libidoul la femeile care au luat-o. În oraşele greceşti, festivalurile în cinstea lui Demeter includeau un jurământ de castitate de către femeile locale. Biserica Romano-Catolică din Europa a dezvoltat o variaţie pe această temă prin plasarea florilor plantei în hainele călugărilor începători pentru a suprima libidoul. Interesant, un alt nume comun

pentru V. agnus castus, „ardei călugăresc”, derivat din faptul că călugării din sudul Europei foloseau în mod obişnuit fructul ca condiment în gătit.

FARMACOLOGIE

Vitex acţionează pe axul hipotalamo-hipofizar. Un efect observat este că creşte producţia de hormon luteinizant (LH) (Figura 138-3), rezultând un efect hormonal asemănător corpului galben care schimbă raportul estrogen/progesteron în favoarea progesteronului5.

Vitex modulează, de asemenea, secreţia de prolactină din glanda pituitară. În studiile efectuate cu şobolani, sa demonstrat că inhibă eliberarea de prolactină de către glanda pituitară, în special în condiţii de stres. Mecanismul de acţiune pare să implice capacitatea Vitex de a lega în mod direct receptorii de dopamină şi, ulterior, de a inhiba eliberarea de prolactină în hipofiză.7,8 Casticina flavonoidă pare să fie responsabilă pentru acest efect antihiperprolactinemie.9 Vitex posedă şi un efect antioxidant semnificativ.10,11.

FIGURA 138-2 Agnuside.

TABEL 138-1 Cele mai frecvente afecţiuni clinice la 1592 de femei diagnosticate cu insuficienţă de corpus luteum

FIGURA 138-3 Efectul secreţiei hormonului hipofizar Vitexon.

P APLICAŢII CLINICE

Cauzele tulburărilor menstruale sunt multiple şi pot varia foarte mult în manifestările lor. Frecvent, intervenţiile terapeutice trebuie utilizate pe bază de încercare şi eroare pe parcursul unui număr de cicluri menstruale pentru a determina eficacitatea acestora. Intervenţiile nutriţionale, cum ar fi vitamina B6, magneziul şi vitamina E, precum şi uleiul de primulă pentru mastalgia ciclică, au demonstrat toate o eficacitate mai mare atunci când sunt utilizate timp de câteva luni. Această caracteristică reflectă efectul de echilibrare treptată pe care multe dintre aceste intervenţii îl au asupra sistemului hormonal feminin. Vitex cu siguranţă se potriveşte cu această matriţă.

Majoritatea studiilor clinice anterioare finalizate cu Vitex au fost studii necontrolate cu populaţii mari de paciente de sex feminin în cabinetele europene de ginecologie. Vitex, care are o monografie a Comisiei E în Germania, este utilizat în mod obişnuit în aceste practici ca o intervenţie iniţială într-o serie de tulburări menstruale, după cum urmează:

Cicluri anovulatorii

Hipermenoree

Hiperprolactinemie

Infertilitate

Mastalgie

Polimenoree

Sindromul premenstrual

Amenoree secundară

Multe dintre aceste afecţiuni au fost legate de insuficienţa corpului galben.

Insuficienţa Corpus Luteum

Insuficienţa corpus luteum (denumită şi defect de fază luteală) este o manifestare a funcţiei ovariene suboptimale. În termeni de laborator, insuficienţa corpului galben este definită ca un nivel anormal de scăzut de progesteron la 3 săptămâni după debutul menstruaţiei (progesteron seric sub 10 până la 12 ng/ml). Această stare este normală în

perioada pubertăţii şi la menopauză; cu toate acestea, este considerată de obicei anormală la femeile cu vârste cuprinse între 20 şi 40 de ani.12

Insuficienţa corpului luteum indică formarea anormală a foliculilor ovarieni, o anomalie care poate fi atât de pronunţată încât nu se produc foliculi secundari sau terţiari, rezultând o lipsă de ovulaţie (anovulaţie). Insuficienţa de corpus luteum duce, de asemenea, la o deficienţă relativă de progesteron. Nivelurile insuficiente de progesteron pot duce, de asemenea, la formarea de chisturi ovariene.

Insuficienţa corpului galben poate da naştere la o multitudine de anomalii menstruale. Tabelul 138-1 enumeră cele mai frecvente afecţiuni clinice la 1592 de femei diagnosticate cu insuficienţă a corpului galben. În primul rând sunt hipermenoreea (perioade grele), polimenoreea (perioade anormal de frecvente) şi sângerarea anovulatorie persistentă. Amenoreea secundară (lipsa unei menstruaţii) poate fi observată uneori la femeile cu insuficienţă a corpului galben.

Tulburările altor hormoni pot fi, de asemenea, asociate cu insuficienţa corpului galben. Un studiu a constatat hiperprolactinemie în 70% din cazuri.13 De asemenea, se remarcă un răspuns exagerat la testul hormonului de eliberare a tiroidei, care este asociat cu hipotiroidism manifest sau latent.

Sindromul premenstrual şi mastalgia ciclică

Sindromul premenstrual (PMS) este una dintre cele mai frecvente plângeri întâlnite în cabinetele de ginecologie. Conform unor estimări, 30% până la 40% dintre femeile care au menstruaţie sunt afectate de PMS.14 Tabelul 138-2 enumeră diferitele subgrupe de PMS şi simptomele asociate cu acestea.

TABELUL 138-3 Eficacitatea Vitex

SIMPTOMELOR DE SUBGRUP (%)

REZULTAT PROCENT AL PACIENȚILOR

Anxietate Tensiune nervoasă

Iritabilitate Retentie de lichide Creştere în greutate Extremităţi umflate Balonare abdominală Sensibilitate a sânilor Apetit crescut Pofta de dulciuri Dureri de cap Oboseală Vrăji de leşin Depresie Insomnie Uitare

Într-un studiu dublu-orb, 170 de femei (vârsta medie, 36 de ani) cu diagnostic de sindrom premenstrual au fost repartizate aleatoriu să primească fie 20 mg dintr-un extract Vitex (extract etanolic uscat [6-12:1]) fie placebo o dată pe zi timp de trei cicluri menstruale. Douăzeci şi trei de femei au luat contraceptive orale (11 în grupul Vitex şi 12 în grupul placebo) în timpul perioadei de studiu. La sfârşitul perioadei de tratament, femeile care au luat extract Vitex au avut o reducere semnificativ mai mare a scorului general al simptomelor PMS decât cele care au primit placebo (P < 0,001). Cinci dintre cele şase itemi de autoevaluare au indicat o reducere semnificativ mai mare pentru grupul Vitex, cu excepţia itemului enumerat „alţii şi balonare", care a fost măsurat ca neafectat de tratamentul cu Vitex. Clinical Global Impressions (evaluarea medicului) a arătat, de asemenea, o reducere semnificativ mai mare a simptomelor PMS în grupul Vitex decât în grupul placebo (P < 0,001). Rata globală de răspuns a fost de 52% pentru grupul Vitex, comparativ cu 24% pentru grupul placebo.15

Un studiu a comparat eficacitatea Vitex (3,5 până la 4,2 mg/zi de extract de fructe uscate) cu vitamina B6 (200 mg/zi) la 175 de femei cu sindrom de tensiune premenstruală16. rezultate excelente pentru Vitex, comparativ cu doar 12,1% pentru B6. Cu toate acestea, mai mult de două ori mai multe femei (12) au raportat reacţii adverse de la Vitex decât de la vitamina B6 (5).

Două studii dublu-orb controlate cu placebo au fost efectuate pe femei chineze. Într-un studiu dublu pe 67 de femei, Vitex a redus scorul total al jurnalului de sindrom premenstrual (PMSD) de la 29,38 la momentul iniţial la 4,28 la al treilea ciclu în grupul de tratament. şi de la 28,14 la momentul iniţial la 12,64 la terminare (al treilea ciclu) pentru grupul placebo.18 Un efect placebo aproape de 50% a fost găsit în ambele studii.

Alte studii cu Vitex pentru PMS au fost studii necontrolate sau de monitorizare clinică. Un sondaj de monitorizare a practicilor de ginecologie din Germania a examinat efectul Vitex asupra 1542 de femei cu diagnostic de PMS.19 Vârsta medie a pacienţilor a fost de 34,7 ani, cu un interval de 13 de 62 de ani. Diagnosticele suplimentare observate la acești pacienți au inclus insuficiența corpului galben (n = 1016) și fibroamele uterine (n = 170). Pacienţii au fost instruiţi să ia 40 de picături pe zi dintr-un extract lichid Vitex. Durata medie a tratamentului a fost

166 de zile. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată atât de pacienți, cât și de medicii acestora. Aceste evaluări sunt enumerate în Tabelul 138-3.

La peste 90% dintre pacienți, simptomele au fost complet ameliorate, cu un raport de reacţii adverse la doar 2% (enumerate în Tabelul 138-3). Doar 17 dintre cele 1542 de femei studiate au trebuit să întrerupă tratamentul din cauza efectelor secundare. Îmbunătățirea simptomelor a început după o durată medie de tratament de 25,3 zile. După încheierea perioadei de monitorizare, 562 de pacienți au continuat să ia Vitex. Rezultate similare au fost raportate în trei studii necontrolate.20-23

S-a demonstrat că Vitex reduce durerea ciclică a sânilor (mastalgie) în multe dintre studiile PMS. Într-o revizuire detaliată, a datelor din studii randomizate şi nerandomizate privind eficacitatea şi siguranţa Vitex, autorii au concluzionat că Vitex poate fi considerat un agent sigur şi eficient în tratamentul mastalgiei.24 Într-un studiu dublu-orb pe 97 de pacienţi care suferă de mastalgie ciclică, intensitatea mastalgiei, măsurată prin scorul vizual analogic, la pacienţi trataţi cu un scor analog lichid, la pacienţi trataţi în combinaţie semnificativă cu un scor analog de lichide, la pacienţi trataţi în mod semnificativ cu Vitex. a scăzut după unul sau două cicluri de tratament şi a rămas redusă după al treilea ciclu.25 Nu numai intensitatea, ci şi durata durerii s-au îmbunătăţit la tratamentul cu Vitex. În grupul Vitex, după două cicluri 50% dintre paciente nu au avut deloc dureri severe în timpul ciclului menstrual. Clinicienii ar trebui să se aştepte să dureze trei sau patru cicluri pentru ca Vitex să funcţioneze şi pentru mastalgie.

Hiperprolactinemie

După cum sa menţionat anterior, Vitex a demonstrat un efect modulator asupra prolactinei şi este considerat un agent util pentru tratamentul hiperprolactinemiei.26 Un studiu dublu-orb controlat cu placebo a examinat efectul Vitex asupra a 52 de femei cu defecte de fază luteală din cauza hiperprolactinemiei latente. Doza zilnică de extract Vitex a fost de 20 mg, iar studiul a durat 3 luni. Analiza hormonală a fost efectuată în zilele 5 până la 8 şi în ziua 20 ale ciclului menstrual înainte şi după 3 luni de terapie. După 3 luni de terapie, 37 de cazuri au fost disponibile pentru analiză (20 placebo şi 17 Vitex). Eliberarea de prolactină a fost redusă semnificativ în grupul Vitex. Atât fazele luteale scurtate, cât şi deficitele în producţia de progesteron au fost normalizate. Nu au fost observate efecte secundare, iar două femei din grupul Vitex au rămas însărcinate.27

Infertilitate şi amenoree secundară

Douăzeci de pacienţi cu amenoree secundară au fost înrolaţi în a

studiu lunar folosind extract lichid Vitex la 40 de picături pe zi. Monitorizarea de laborator a valorilor progesteronului, hormonului foliculostimulant (FSH) şi LH, precum şi frotiurile Papanicolaou au fost efectuate înainte de studiu şi la 3 şi 6 luni. La sfârşitul studiului, datele erau disponibile la 15 pacienţi. Debutul ciclurilor menstruale a fost observat cu tratamentul Vitex la 10 din cele 15 paciente. Valorile hormonale au arătat valori crescute pentru progesteron şi LH, dar valorile FSH fie nu s-au modificat, fie au scăzut uşor.28

Un studiu necontrolat non-orb a studiat efectul Vitex asupra funcţiei corpului galben la 48 de femei infertile cu vârsta cuprinsă între 23 şi 39 de ani. Criteriile de includere au fost niveluri normale de prolactină (<20 ng/mL), rezultate normale la testele de prolactină şi hormoni de stimulare a tiroidei şi un nivel anormal de scăzut de progesteron seric (<12,0 ng/ml în a douăzecea zi a ciclului). Tratamentul a constat în extract lichid Vitex 40 de picături pe zi, fără alte medicamente, timp de 3 luni. Patruzeci şi cinci de femei au finalizat studiul (3 au fost excluse din cauza utilizării concomitente de hormoni). Rezultatul terapiei a fost evaluat prin evaluarea normalizării nivelului de progesteron midluteal şi corectarea

(prelungirea) oricărei scurtări preexistente a fazelor ciclului. Tratamentul a fost considerat de succes la 39 din cei 45 de pacienţi. Şapte femei au rămas însărcinate, progesteronul seric a fost restabilit la normal (>12 ng/ml) la 25 de paciente şi a existat o tendinţă spre normalizarea nivelurilor de progesteron la 7 paciente.29

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 89 de femei cu infertilitate, defect de fază luteală sau amenoree secundară, a analizat efectul unui extract lichid de Vitex (32,4 mg) cu ingrediente homeopate asupra nivelurilor de progesteron, LH şi prolactină şi asupra ratelor de concepţie pe o perioadă de 3 luni. Dintre cele 66 de femei evaluate la finalul studiului, 31 aveau valori hormonale normale. Mai important, 15 femei (7 cu amenoree, 4 cu infertilitate şi 7 cu defect de fază luteală) au fost concepute în timpul studiului.30

P DOZARE

Doza zilnică recomandată de Vitex este un extract uscat sau lichid care livrează echivalentul a 30 până la 40 mg de fructe uscate pe zi.31 Vitex se ia de obicei o dată dimineaţa înainte de micul dejun; ar trebui luat timp de cel puţin trei cicluri menstruale pentru a evalua eficacitatea.

p TOXICOLOGIE

Studiile pe oameni şi pe animale au determinat că Vitex este sigur pentru majoritatea femeilor aflate la vârsta fertilă. Vitex nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii32, iar utilizarea sa în timpul alăptării este în curs de desfăşurare

TABELUL 138-4 Efecte secundare de la Vitex la 1542 femei

pus sub semnul întrebării din cauza posibilelor sale acţiuni dopaminergice, care ar putea duce la suprimarea lactației. De asemenea, siguranţa Vitex la copii nu a fost determinată.

Datele din studiile clinice, studiile de supraveghere după punerea pe piață, sondajele, schemele de raportare spontană, producătorii şi organizaţiile din plante medicinale indică faptul că evenimentele adverse după tratamentul cu Vitex sunt uşoare şi reversibile. Efectele secundare observate într-un studiu populaţional mare sunt enumerate în Tabelul 138-4.

p INTERACȚII MEDICAMENTE

Din cauza interacţiunilor teoretice, unele autorităţi sugerează ca Vitex să fie evitat de către femeile care iau contraceptive orale sau sub terapie hormonală.35 Cu toate acestea, două studii clinice nu au găsit interacţiuni adverse la femeile care iau contraceptive orale concomitent cu Vitex.15,23.

REFERINȚE

Roemheld-Hamm B. Chasteberry. Sunt un medic de familie. 2005 septembrie 1;72(5):821-824.

Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al. Arbore cast (Vitex agnus-castus): farmacologie și indicaţii clinice. Fitomedicina. 2003 mai;10(4):348-357.

Kustrak D, Kuftinec J, Balzevic N. Compoziţia uleiului esenţial de Vitex agnus castus. Planta Med.

1992;58:A681.

Gomaa CS. Flavonoide şi iridoide din Vitexagnus castus. Planta Med.

1978;33:277.

Weiss RF. Medicina pe bază de plante. Göteborg, Suedia: Ab Arcanum; 1988.

Amann W. Eliminarea ostipatiei cu Agnolyt. Ggw. 1965;104:1263-1265.

Sliutz G, Speiser P, Schultz AM şi colab. Extractele de Agnus castus inhibă secreţia de prolactină a celulelor pituitare de şobolan. Horm Metab Res. 1993;25:253-255.

Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W. Agnus castus ca principiu eficient dopaminergos în mastodynon N. Zeitschrift Phytother. 1991;12:77-82.

Hu Y, Xin HL, Zhang QY şi colab. Activităţile antinociceptive şi antihiperprolactinemie ale fructus viticis şi fracţiile sale eficiente şi constituenţii chimici. Fitomedicina. 2007 Oct;14(10):668-674.

Saglam H, Pabuţcuoglu A, Kivţak B. Antioxidant activity of Vitex agnus-castus L. extracts. Phytother Res. 2007 noiembrie;21(11):1059-1060.

Hajdu Z, Hohmann J, Forgo P, et al. Diterpenoide şi flavonoide din fructele de Vitex agnus-castus şi activitatea antioxidantă a extractelor de fructe şi a constituenţilor acestora. Phytother Res. 2007 Apr;21(4):391-394.

Propping D, Katzorke T, Belkien L. Diagnostic and therapy of corpus luteum deficiency in general practice. Thera- piewoche. 1988;38:2992-3001.

Muhlenstedt D, Wutke W, Schneider HPG. Faza luteală scurtă şi prolactină. Int J Fertil. 1978;23:213-217.

Lurie S, Borenstein R. Sindromul premenstrual. Obstet Gynecol Surv. 1990;45:220-228.

Schellenberg R. Tratamentul sindromului premenstrual cu extract de fruct de agnus castus: studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo. BMJ. 2001;322:134-137.

Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, et al. Tratamentul sindromului de tensiune premenstruală cu Vitexagnus castus: studiu controlat, dublu-orb versus piridoxină. Fitomedicina. 1997;4:183-189.

Ma L, Lin S, Chen R, şi colab. Tratamentul sindromului premenstrual moderat până la sever cu Vitexagnus castus (BNO 1095) la femeile chineze. Ginecol Endocrinol. 2010 august;26(8):612-616.

He Z, Chen R, Zhou Y şi colab. Tratamentul sindromului premenstrual cu Vitex agnus castus: un studiu prospectiv, randomizat, multicentric controlat cu placebo în China. Maturitas. 20 mai 2009;63(1):99- 103.

Dittmar FW, Bohnert KJ. Sindrom premenstrual: tratament cu un fitofarmaceutic. Therapiewoche Gynakol. 1992;5:60-68.

Coeugniet E, Elek E, Kuhnast R. Sindromul premenstrual (PMS) şi tratamentul acestuia. Arztezeitchr Naturheilverf. 1986;27:619-622.

Peteres-Welt C, Albrecht M. Anomalii menstruale şi PMS: Vitex agnuscastus. Acolo Gynakol. 1994;7:49-52.

Loch EG, Selle H, Boblitz N. Tratamentul sindromului premenstrual cu o formulare fitofarmaceutică care conţine Vitex agnus castus. J Sănătatea femeilor Bazat pe gen Med. 2000;9:315-320.

Berger D, Schaffner W, Schrader E, şi colab. Eficacitatea extractului de Vitex agnus castus L. ZE 440 la pacienţii cu sindrom premenstrual (PMS). Arch Gynecol Obstet. 2000;264:150-153.

Carmichael AR. Vitex agnus castus poate fi utilizat pentru tratamentul mastalgiei? Care sunt dovezile actuale? Evid Based Complement Alternat Med. 2008 Sep;5(3):247-250.

Hala'ka M, Beles P, Gorkow C, et al. Tratamentul mastalgiei ciclice cu o soluţie care conţine extract de Vitexagnus castus: rezultatele unui studiu dublu-orb controlat cu placebo. Breast J. 1999;8:175-181.

Tamagno G, Burlacu MC, Daly AF, et al. Vitex agnus castus ar putea îmbogăţi armamentul farmacologic pentru tratamentul medical al prolactinomului. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 noiembrie;135(1):139-140.

Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al.

Extract de Vitex agnus castus în tratamentul defectelor fazei luteale datorate hiperprolactinemiei: rezultatele unui studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Arzneimittelforschung. 1993;43: 752-756.

Losh EG, Kayser E. Diagnosticul şi tratamentul perioadelor menstruale dishormonale în practica generală. Gynakol Prax. 1990;14:489-495.

Propping D, Katzorke T. Tratamentul insuficienţei corpului galben. Z Allgemei- nmed Zeits Allgemeinmedizin. 1987;63:932-933.

Gerhard I, Patek A, Monga B, et al. Mastodynon pentru infertilitatea feminină. Forsch completat. 1998;5:272-278.

Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al. eds. The Complete Commission E Monografii. Boston: Comunicaţii de Medicină Integrativă; 1998:108.

Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J, eds. Medicina pe bază de plante: monografii extinse ale Comisiei E. Newton, MA: Comunicaţii de Medicină Integrativă; 2000:62-64.

Dugoua JJ, Seely D, Perri D şi colab. Siguranţa şi eficacitatea arborelui cast (Vitex agnuscastus) în timpul sarcinii şi alăptării. Can J Clin Pharmacol. Iarna 2008;15(1): e74-e79.

Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, et al. Vitex agnus castus: o revizuire sistematică a evenimentelor adverse. Drug Saf. 2005;28(4):319-332.

Bohnert KJ. Utilizarea Vitexagnus castus pentru hiperprolactinemie. Q Rev Natural Med. 1997;Primăvara:19-21.

Apa: Cel mai de bază nutrient şi agent terapeutic

Herb Joiner-Bey, ND

P

apa a fost subevaluată ca instrument terapeutic din cauza unui număr de presupuneri şi credinţe false, potrivit dr. Fereydoon Batmanghelidj. Erorile conceptuale în ceea ce priveşte nevoia şi utilizarea apei de către organism sunt următoarele:

• Gura uscată este singurul semn al nevoii de apă.

• Apa este doar un solvent pasiv, fără proprietăţi chimice proprii.

• Corpul uman nu se poate epuiza niciodată de apă, deoarece apa este gratuită şi uşor disponibilă.

• Nevoile de apă ale organismului pot fi satisfăcute cu uşurinţă de orice fluide preparate comercial.1

P APA ŞI CORPUL UM

Apa este compusul predominant în corpul uman. La naştere, corpul unui copil este 78% apă din greutate. Adultul tânăr mediu are 70% apă şi, deşi conţinutul de apă al corpului scade odată cu vârsta, conţinutul de apă rămâne la nu mai puţin de 50% chiar şi la individul geriatric. În timpul tinereţii, majoritatea celulelor, cu excepţia celulelor adipoase, sunt 90% apă. La vârsta adultă, două treimi din apa corpului rezidă în celule; restul rezidă în spaţiile extracelulare.2 Chiar şi ţesutul osos este 22% apă.

Apa are numeroase roluri de jucat în fiziologia umană3:

• Material de construcţie. Moleculele de apă facilitează plierea lanţurilor de aminoacizi asamblate pe baza secvenţelor genetice ADN şi întăresc integritatea structurală a proteinelor. Moleculele de apă umplu fiecare spaţiu care nu este ocupat de alte molecule în fiecare colţ şi colţ al fiecărei celule.

• Solvent. Natura ionică a moleculelor de apă face ca apa să fie un excelent solvent al compuşilor ionici: săruri, glucoză, aminoacizi etc.4 Tendinţa moleculelor de apă de a înconjura ionii şi moleculele de substanţe dizolvate permite agenţilor chimici să se deplaseze liber oriunde sunt necesari.

• Mediu de reacţie şi reactant. Reacţiile biochimice care susţin viaţa au loc în mediul apei. Cu toate acestea, apa nu este doar mediul din fundal; este, de asemenea, un participant activ - un reactant în hidroliza macromoleculelor, cum ar fi proteinele, carbohidraţii şi grăsimile. Apa este, de asemenea, un produs secundar al metabolismului moleculelor energetice alimentare care conţin hidrogen: carbohidraţi, proteine şi grăsimi.

• Purtător pentru nutrienţi şi deşeuri. Apa este mediul de transport care mută nutrienţii în celule şi deşeurile din celule şi apoi din organism. Apa este, de asemenea, cel mai elementar constituent al sângelui, indispensabil pentru funcţionarea sistemului cardiovascular, respirator, urinar şi nervos.5

• Termoregulare. Legăturile electromagnetice dintre moleculele de apă conferă apei o mare capacitate de a absorbi căldura, de a reţine căldura şi de a rezista la schimbările de temperatură. Această proprietate permite apei să susţină homeostazia ajutând la menţinerea temperaturii corpului. În plus, evaporarea apei din piele pe măsură ce transpiraţie eliberează căldură suficient pentru a menţine temperatura corpului chiar şi atunci când temperatura atmosferică din jur este mai mare decât temperatura corpului.

• Lubrifiant. Apa se combină cu molecule formând substanţe vâscoase care lubrifiază şi protejează funcţiile ţesuturilor. Exemplele includ mucusul mucoaselor respiratorii şi gastrointestinale, lichidul sinovial în articulaţii, saliva, lacrimile etc.

• Amortizor. În interiorul celulei, apa ia configuraţia structurală a unui gel care menţine forma şi forma celulară. Această proprietate amortizează ţesuturile împotriva şocului de mişcare şi a traumei uşoare. Moleculele de apă au o afinitate pentru moleculele electronegative ale matricei ţesutului conjunctiv (de exemplu, condroitina, keratina,

etc.), inclusiv nucleul pulpos al discurilor vertebrale. Moleculele de apă care înconjoară compușii matricei țesutului conjunctiv sunt cele care asigură efectul de amortizare.

Cauzele deshidratării

Cele mai frecvente sunt:

vărsături

Diaree

Pierderea de sânge

Malnutriție

Nereumplerea lichidelor pierdute din transpirație și urinare

P SETE: SENSUL CARE NU POATE FI ÎNCREDE

Osmoreceptorii din hipotalamus sunt sensibili doar la anumite substanțe dizolvate din sânge (de exemplu, sodiu), dar insensibili la altele (de exemplu, uree).6 Astfel, osmoreceptorii nu sunt indicatori precisi ai concentrației de substanțe dizolvate din sânge și a necesarului de apă la nivel celular. „Centrul setei" al hipotalamusului, declanșat de reacția osmosreceptorilor la concentrația de solut, este diferit de osmoreceptori.

Din păcate, pentru o hidratare optimă, senzația de sete din gură (uscăciune) este rapid și ușor săturată de cantități mici de apă, stimulând receptorii de umiditate din mucoasele gurii, gâtului și tractului gastrointestinal superior. Deși setea revine dacă osmoreceptorii și centrul setei nu sunt săturați, organismul este prins într-un joc de catch-up pe care nu-l poate câștiga niciodată pentru că nu i se permite niciodată să fie într-o stare continuă de hidratare optimă.

Semne și simptome de deshidratare

Deshidratarea clinică este o afecțiune medicală gravă care trebuie tratată imediat. Iată indicațiile de căutat:

Oboseală și slăbiciune

Durere de cap

Piele aspră, uscată

Membrane mucoase uscate în nas, gură sau gât

Sângerări nazale (în special în aerul interior uscat în timpul iernii)

Urina inchisa, concentrata, cu miros puternic produsa in cantitati mici

Iritabilitate

Comportament irațional

Constipație

Greață

Crampe intestinale

Puls slab, neregulat

Tensiune arterială scăzută

Respirație superficială, rapidă

Surse de apă pentru organism

Ființele umane își obțin aportul de apă din aceste surse de bază:

Băuturi (70% până la 80%)

Alimente cu conținut ridicat de apă (20% până la 30%)

Eliberarea moleculelor de apă în timpul metabolismului oxidativ al surselor de alimente7

Pierderile de apă din organism

Apa iese din organism prin mai multe portaluri:

Piele - transpirație insensibilă (450 ml pe zi în zonele cu climă temperată). Desigur, creșterea temperaturii corpului poate duce la creșteri masive ale pierderilor de apă sub formă de transpirație.

Rinichi - 1 până la 2 L de urină pe zi. Pierderea de apă prin urină crește în timpul hiperglicemiei (diabet zaharat), precum și în tulburările care implică hormonul antidiuretic (vasopresină).

Membrane mucoase respiratorii - respirație (250 până la 350 ml pe zi). Pierderea suplimentară de apă are loc în timpul infecțiilor respiratorii, care declanșează descărcarea crescută a secrețiilor mucoase.

Sistemul digestiv, inclusiv fecale (200 ml pe zi). Pierderile dramatice de apă apar din tulburări ale căror simptome includ vărsături și/sau diaree.

Transpirația este hipotonică; adică are un conținut mai mic de electroliți decât plasma sau lichidul extracelular. Acest fenomen înseamnă că transpirația duce la mai multă pierdere de apă decât pierderea de electroliți. Pe măsură ce concentrația de electroliți din lichidul extracelular crește, acesta trage apa din celule (lichidul intracelular), ducând la deshidratarea celulară. Această stare de deshidratare hipertonică necesită reaprovizionare

cu băuturi hipotonice, cum ar fi apa pură. Nevoia de apă înlocuiește nevoia de sare în timpul exercițiilor de anduranță.8

Factorii care influențează nevoia de apă

Cerințele de aport de apă variază în funcție de nevoile și circumstanțele individuale. Unii dintre factorii care afectează nevoia de apă sunt

Activitate fizică/exercițiu fizic

Metabolism

Dieta

Temperatura atmosferică ambientală

Umiditate

Starea de sănătate

Consumul ideal de apă

În unități de litri pe zi, nivelurile de apă recomandate de Consiliul pentru Alimentație și Nutriție din SUA, în funcție de vârstă și sex, sunt următoarele9:

Sugari, 0,7 până la 0,8 L

Copii

1 până la 3 ani, 1,3 L

4 - 8 ani, 1,7 L

Masculii

9 - 13 ani, 2,4 L

14 - 18 ani, 3,3 L

19+ ani, 3,7 L

Femele

9 - 13 ani, 2,1 L

14 - 18 ani, 2,3 L

19+ ani, 2,7 L

În timpul sarcinii, 3,0 L

În timpul alăptării, 3,8 L

Hidratare pentru sportivi şi muncitori

Asociaţia Naţională a Antrenorilor de Atletism a publicat ghiduri pentru hidratarea atletică. Iată câteva dintre recomandările lor care se aplică în mod egal „războinicilor de weekend" şi celor implicaţi în muncă fizică grea10:

Stabiliţi protocoale de hidratare, în funcţie de rata de transpiraţie, pauzele de odihnă, accesul la lichide, factorii de mediu, starea de aclimatizare, durata şi intensitatea exerciţiilor şi preferinţele personale.

Faceţi băuturile de înlocuire a lichidelor uşor accesibile în recipiente individuale pentru a permite monitorizarea mai uşoară a aportului de lichide.

Asiguraţi-vă că activitatea sportivă începe într-o stare bine hidratată. Hidratarea înainte de exerciţiu implică consumul a 500 până la 600 ml (17 până la 20 fl oz) de apă cu 2 până la 3 ore înainte de exerciţiu şi a 200 până la 300 ml (7 până la 10 fl oz) de apă cu 10 până la 20 de minute înainte de exerciţiu.

Înlocuiţi lichidele suficient pentru a face faţă pierderilor de transpiraţie şi urină şi pentru a menţine hidratarea prin prevenirea reducerii greutăţii corporale cu mai puţin de 2%. Această nevoie necesită 200 până la 300 ml (7 până la 10 fl oz) la fiecare 10 până la 20 de minute.

Hidratează-te după exerciţiu pentru a corecta orice pierdere de lichide, ideal în 2 ore după exerciţiu. Când rehidratarea trebuie să fie rapidă, compensaţi pierderile de urină în timpul rehidratării bând cu 25% până la 50% mai mult decât pierderile de transpiraţie pentru a asigura o rehidratare optimă la 4 până la 6 ore după exerciţiu.

Fiţi atenţi la semnele şi simptomele deshidratării - sete, iritabilitate, disconfort general, urmate de dureri de cap, slăbiciune, ameţeli, crampe, frisoane, vărsături, greaţă, senzaţii de căldură la cap sau gât şi scăderea performanţei.

P APA PURA VS ALTE BĂUTURI

Prin definiţie, osmoza este difuzia moleculelor de apă dintr-un loc de concentraţie relativ mare printr-o membrană semipermeabilă într-un loc de concentraţie relativ scăzută. Cantitatea de presiune care trebuie aplicată împotriva acestei mişcări osmotice a apei se numeşte presiune osmotică. Este o măsură a cât de viguroasă încearcă apa să traverseze membrana. Diferenţele de concentraţie a apei între membrane definesc „gradientul de concentraţie a apei" de-a lungul acelei membrane. Astfel, presiunea osmotică este proporţională cu gradientul de concentraţie. Cu cât este mai mare concentraţia de apă pe o parte a membranei în raport cu cealaltă parte, cu atât este mai mare presiunea osmotică şi cu atât este mai mare vigoarea mişcării moleculelor de apă de-a lungul membranei. Orice substanţe dizolvate în apă în afara membranei scad gradientul de concentraţie a apei de-a lungul membranei şi vigoarea mişcării apei. Dacă concentraţia de substanţe dizolvate în apa

din afara celulei este mai mică decât concentraţia de substanţe dizolvate din interiorul celulei, concentraţia de molecule de apă va fi mai mare în afara celulei decât în interiorul acesteia. Prin urmare, moleculele de apă se vor deplasa prin osmoză în jos în gradientul lor de concentraţie de la exterior spre interior şi celula va fi hidratată.11

În schimb, dacă concentraţia de substanţe dizolvate este mai mare în exterior decât în interior, moleculele de apă sunt în concentraţie mai mare în interiorul celulei. Prin urmare, moleculele de apă îşi vor deplasa în jos gradientul de concentraţie de la interior la exterior; astfel celula devine deshidratată.

Evident, băutura care are cea mai mică cantitate de substanţe dizolvate şi, prin urmare, cel mai mare impuls osmotic de a hidrata corpul până la nivel celular este apa pură. Dacă ceva este dizolvat în apă (cafea, ceai, zahăr, arome, coloranţi, proteine etc.), osmoza este redusă. Prin urmare, hidratarea corpului şi a celulelor sunt inhibate de consumul de băuturi care conţin substanţe dizolvate. Astfel, principiile de bază ale fiziologiei indică faptul că apa pură este băutura de alegere pentru hidratarea optimă a organismului.12

P TEMPERATURA APEI

Conform principiilor medicinei tradiţionale chineze, consumul de alimente şi băuturi reci este un dezastru al sănătăţii şi al bunăstării optime în rândul oamenilor occidentali. Temperatura interioară a corpului este mai mare decât temperatura orală, axilară sau rectală. De exemplu, temperatura interioară a stomacului este de aproximativ 102 ° F şi cea a inimii este de aproximativ 106 ° F. Aceste temperaturi calde sunt adecvate pentru funcţiile fiziologice optime şi procesele biochimice care susţin viaţa. Ingestia de cantităţi mari de alimente şi băuturi reci tinde să inhibe aceste procese.

Din acest motiv, este prudent să vă asiguraţi că apa consumată este la temperatura camerei sau mai caldă.

P NEVOI SPECIALE

Trebuie avută o grijă deosebită pentru hidratarea adecvată a persoanelor care, din cauza unor circumstanţe speciale, pot avea nevoie de un aport de apă şi mai mare decât cel recomandat mai sus. Aceste persoane includ următoarele:

Sugarii hrăniţi cu formule bogate în proteine (cu precauţie pentru a nu suprahidrata sugarii)

Persoanele care urmează diete bogate în proteine

Pacienţii care suferă de tulburări ale căror simptome includ febră, vărsături, diaree, scurgeri respiratorii şi alte tipuri de pierderi de apă

Pacienţii care iau diuretice

Oameni care trăiesc în medii cu temperaturi atmosferice ridicate

FIZIOLOGIA METABOLISMULUI APEI

Transportul oxigenului

În alveole şi în capilarele tisulare şi ţesutul conjunctiv, apa este mediul în care are loc schimbul de gaze. Fără solubilitatea rapidă a oxigenului şi a dioxidului de carbon în apă, schimbul de gaze în sistemele vii nu ar fi posibil. Oxigenul difuzează din aerul atmosferic în apa ţesuturilor alveolare şi a plasmei înainte de a se asocia cu hemoglobina din globulele roşii. După ce este transportat către capilarele ţesutului periferic, oxigenul se disociază de hemoglobină în apa plasmei şi ţesutului conjunctiv. Apa transportă oxigenul în celulă prin acvaporine membranare.13,14

Rolul apei în structura şi funcţia proteinelor

Funcţia unei proteine este determinată de forma sa - forma sa tridimensională. Secvenţa unică de aminoacizi, codificată de ADN-ul uman, determină forma sau forma unei proteine. Acea secvenţă este determinată de secvenţa genelor codificatoare de pe ADN-ul cromozomial care iniţiază sinteza acelei proteine.15

Moleculele de apă oferă mediul care nu numai că permite proteinelor să funcţioneze, ci şi sprijină eforturile lor în moduri nerecunoscute. Pentru a-şi îndeplini misiunile respective, firele de aminoacizi ale proteinelor trebuie să se îndoaie, să răsucească şi să contorsioneze structura lor liniară primară în forme secundare, terţiare şi cuaternare. Interacţiunile hidrofobe şi hidrofile dintre apă şi firele de aminoacizi conduc schimbările conformaţionale necesare proteinelor pentru a-şi realiza formele funcţionale finale. Forma finală a unei proteine este determinată de modul în care apa şi firele de aminoacizi sunt legate între ele. Ca agent lubrifiant, apa facilitează ruperea şi restabilirea legăturilor de hidrogen şi a altor legături între diferitele părţi ale proteinei. Odată ce legătura corespunzătoare este stabilită, moleculele de apă sunt esenţiale pentru continuarea integrităţii şi stabilităţii structurii proteinei.16 Prin urmare, se poate sugera că codul genetic ADN este aranjat într-un mod care anticipează în mod specific interacţiunea conformaţională a moleculelor de apă necesare pentru a finaliza sarcinile generatoare de proteine.17,18.

Hidratarea celulelor şi comportamentul celular

Din cauza lipsei tehnicilor de rutină pentru măsurarea hidratării celulare şi a volumului la pacienţi, medicii naturisti şi practicienii convenţionali nu reuşesc adesea să ia în considerare starea de hidratare a celulelor în timpul evaluării clinice. Aceasta este o neglijare nefericită din cauza efectului stării de hidratare a celulelor asupra comportamentului celulelor.

Există dovezi că starea de hidratare a celulelor este un determinant important al schimbului de proteine şi ARN - anabolism şi catabolism. Se pare că hormonii şi aminoacizii modifică turnover-ul proteinelor, parţial prin modificarea stării de hidratare a celulelor, care modifică volumul celular. Modificările în volumul celulelor pot servi ca semnale care mediază efectele hormonale şi aminoacizilor, care controlează turnover-ul proteinelor.

Creşterile în volumul celulelor (umflarea) inhibă catabolismul proteinelor şi degradarea ARN-ului stimulând în acelaşi timp sinteza proteinelor, ADN-ului şi ARN-ului. Pierderea volumului celular (contracţie) are efectul opus asupra ARN, ADN-ului şi proteinelor. În consecinţă, umflarea celulelor stimulează metabolismul proliferativ anabolic, în timp ce contracţia celulară are o influenţă catabolică şi antiproliferativă.19,20.

Având în vedere catabolismul proteic care apare în stările de boală, cercetătorii au propus că contracţia celulară sau pierderea volumului celular cauzată de o pierdere a volumului de apă intracelular, aşa cum se observă adesea în muşchii scheletici şi ţesutul hepatic, poate fi un efect comun care declanşează catabolismul proteinelor într-o varietate de stări de boală.

P APLICAŢII CLINICE

Hidratarea şi bătrânii

Deshidratarea este una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani. S-a estimat că jumătate dintre cei internaţi pentru deshidratare clinică mor în decurs de un an de la internare.

Există mulţi factori care duc la deshidratarea clinică şi subclinică în rândul vârstnicilor:

Procent de apă corporală mai scăzut

Lipsa de conştientizare a nevoilor de hidratare

Lipsa clarităţii mentale şi a atenţiei la nevoile personale

Boli care accelerează pierderea de apă prin inducerea vărsăturilor, febrei şi/sau diareei

Scăderea senzaţiei de sete odată cu vârsta

Deshidratarea treptată a corpului total este un semn distinctiv al procesului de îmbătrânire. În plus, preponderenţa apei corporale se schimbă treptat odată cu vârsta de la interiorul celulelor la ţesutul conjunctiv exterior. Chiar şi moartea însăşi este frecvent legată de deshidratare. Boala cronică pe termen lung uzează în cele din urmă corpul până la punctul în care pacienţii nu mai pot ingera apă şi alimente, cedând în cele din urmă la deshidratare.

Pentru a înrăutăţi lucrurile, sentimentul nostru de sete scade odată cu vârsta. Cercetătorii au ajuns la concluzia că, după privarea de apă, „există un deficit în sete şi aportul de apă la bărbaţii în vârstă sănătoşi, în comparaţie cu bărbaţii mai tineri". Acest lucru este adevărat în ciuda faptului că răspunsul hormonului antidiuretic este menţinut.21

Deshidratarea cronică „subclinică" (sau „hipohidratarea") contribuie la procesul de îmbătrânire. În lupta sa pentru supravieţuire, organismul transferă resurse preţioase de la procesele care cresc longevitatea spre cele necesare supravieţuirii pe termen scurt.

Hidratarea de iarnă

Corpul uman pierde apă în multe feluri în timpul iernii. Unele sunt evidente; altele nu sunt:

Exercițiile fizice pe vreme rece atenuează experiența transpirației la mulți oameni, amăgindu-i să creadă că corpurile lor nu pierd multă apă.

Aerul rece nu poate reține la fel de multă umiditate ca aerul cald. Prin urmare, aerul de iarnă este mai uscat decât cel de vară. Aerul mai uscat atrage mai multă apă din plămâni pe măsură ce respirăm, astfel încât expirăm mai multă umiditate în timpul lunilor de iarnă.

Mediile interioare sunt de obicei foarte uscate în timpul iernii din cauza utilizării metodelor de încălzire cu dezumidificare. Scăderea umidității interioare crește pierderea de apă din plămâni și piele.

Când corpul se răcește, sângele este deplasat de la periferie către organele interioare pentru a păstra căldura vitală. Șuntarea sângelui către interior crește fluxul arterial renal, rata de filtrare glomerulară și debitul de urină. Acest efect se numește diureză la rece.

Vremea rece crește metabolismul corpului și necesarul de apă asociat necesar pentru a menține temperatura corporală sănătoasă.

Bolile respiratorii din timpul iernii determină organismul să genereze cantități mari de mucus pentru a elimina agenții patogeni. Apa din aceste scurgeri trebuie înlocuită.

Gripa intestinală, cu diaree și vărsături, necesită apă suplimentară și poate înlocuirea electroliților.

Deshidratare și Jet Lag

Presiunea atmosferică în cabină a avioanelor moderne de pasageri este echivalentă cu cea găsită pe uscat la o altitudine de 8000 ft deasupra nivelului mării. Deși umiditatea relativă a deșertului Sahara este de obicei de 20% până la 25%, umiditatea aerului din cabina cu jet poate fi uscată până la 1% până la 10%. Din aceste motive, deshidratarea este un factor major în experiența jet lag. Oamenii ar trebui să se hidrateze bine cu apă pură și să evite celelalte băuturi oferite de însoțitorii de bord. Este prudent să bei cel puțin 8 uncii de apă pură pe oră.

Efectul stării de hidratare asupra fluxului sanguin

Vâscozitatea sângelui întreg a fost identificată ca un factor de risc independent pentru ateroscleroză și evenimente cardiovasculare. Cel mai periculos moment al zilei pentru infarct este ultima perioadă de somn și primele ore dimineața după trezire. O serie de factori pot juca un rol în această tendință; starea de hidratare poate fi una dintre ele. Postul peste noapte din aportul de lichide crește vâscozitatea sângelui și afectează negativ fluxul sanguin (reologia) către organele majore. Consumul a 200 ml de apă în aceste circumstanțe ajută la normalizarea fluxului sanguin către organele majore.22

Funcția cognitiv-motrică și starea de hidratare

La adulţii tineri, nici funcţia cognitiv-motorie şi nici funcţia neurofiziologică nu diferă între persoanele aflate în privarea de apă şi controale. Pe de altă parte, evaluările subiective ale performanţei mentale în timpul lipsei de apă indică oboseală crescută, precum şi vigilenţă afectată şi concentrarea necesară pentru a îndeplini sarcinile. Oamenii sănătoşi tind să folosească mecanisme de compensare pentru oboseală crescută şi vigilenţă redusă. Testul timpului de reacţie dezvăluie diferenţe semnificative de gen în răspunsul la deshidratare. Privarea de apă induce un timp de reacţie prelungit la femei dar unul scurtat la bărbaţi.23

Efecte ale sistemului multiplu de organe ale cronicii

Deshidratare subclinica

Efectele insidioase ale hipohidratării cronice sunt variate şi uluitoare. Luaţi în considerare următoarele efecte:

Dezintegrarea structurii celulare

Fluxul afectat al nutrienţilor în celulă din cauza canalelor proteice membranare compromise şi a insuficienţei solventului purtător (apă)

Rezistenţa locală a ţesuturilor la hormonii endocrini din cauza integrităţii şi a răspunsului defectuos al receptorilor membranari

Oboseală cronică din cauza lipsei producţiei de energie catalizată de enzime24

Deteriorarea radicalilor liberi asupra structurilor celulare, inclusiv ADN-ului, din cauza reducerii captării radicalilor liberi enzimatic

Repararea inadecvată a leziunilor ADN-ului nuclear din cauza activităţii de reparare a enzimelor defectuoase

Producţia redusă de compuşi bioactivi cheie, cum ar fi hormoni, enzime digestive, neurotransmiţători etc.

Acumularea de toxine în celule

Creşterea sintezei histaminei în sistemul nervos central25

Niveluri cronice crescute ale hormonului antidiuretic (vasopresină)

Niveluri cronice crescute de cortizol, cu efecte adverse asupra integrităţii osoase, masei musculare, ţesutului conjunctiv, tensiunii arteriale şi imunităţii2

Deshidratare subclinica (hipohidratare): Diagnosticul lipsă

Apa nu vindecă nimic în afară de deshidratare. Cu toate acestea, odată ce deshidratarea a fost corectată la nivel celular, vindecarea este posibilă. Acest lucru se datorează faptului că hipohidratarea la nivel celular este un factor major care contribuie la multe afecţiuni. Pe baza unor ani de cercetare cu deţinuţii unei închisori iraniene, dr. Fereydoon Batmanghelidj

a propus o nouă paradigmă a bolii și vindecării. Afirmă că suferința asociată multor tulburări este declanșată sau agravată de deshidratare.

Motivul acestui efect este că, sub stresul deshidratării, organismul ia măsuri disperate pentru conservarea apei. O parte a acestui efort implică sinteza și eliberarea histaminei. Se pare că eliberarea de histamină activează alte sisteme menite să economisească apa din corp. Hormonul antidiuretic scade pierderea de apă în urină. Compușii de histamina și kinină influențează evacuarea apei din capilare în țesutul conjunctiv. Scăderea conținutului de apă din sânge scade volumul sanguin și crește concentrația plasmatică de sodiu, activând sistemul renină-angiotensină și vasopresina pentru a crește tensiunea arterială.4,5,26.

Un concept cheie al noii paradigme a Dr. Batmanghelidj se bazează pe anii săi de observație clinică și practică, cu doar cele mai simple instrumente de vindecare brute la dispoziție. El scrie: "Deshidratarea celulară cronică ucide dureros și prematur. Manifestările sale exterioare inițiale au fost până acum etichetate ca boli de origine necunoscută."

Condițiile neinfecțioase recurente asociate cu durere și disconfort în diferite părți ale corpului, care nu pot fi explicate prin alte cauze identificabile, pot fi interpretate ca expresii ale deficitelor de apă la locurile țesutului care manifestă simptome4,27.

p CONDIȚII COMUNE ÎMBUNĂTĂTATE DE APĂ

Pe baza experienței empirice, domeniul de aplicare a apei ca instrument terapeutic este imens. Singura avertizare este că filtrarea rinichilor trebuie să fie intactă și sănătoasă pentru a permite excreția apei și a toxinelor însoțitoare. Următoarea este o listă a tulburărilor în care este indicată terapia cu apă:

Boala coronariană

Ulcere peptice

Artrită

Hipertensiune arterială

Dureri lombare

Claudicație intermitentă

Fibromialgie

Migrenă

Durere de cap mahmureala

Constipație

Colita

Obezitatea

Edem de origine necunoscută

Sindromul de oboseală cronică

Câteva dintre acestea sunt analizate mai detaliat mai jos.

Boala coronariană şi infarctul miocardic fatal

Se ştie de ceva timp că vâscozitatea crescută a sângelui şi a plasmei, hematocritul ridicat şi concentraţiile mari de fibrinogen în sânge sunt corelate cu boala coronariană şi ateroscleroza. În mod remarcabil, chiar şi niveluri „normale" ridicate ale acestor parametri sunt considerate factori de risc independenţi.16,24,26'33 Aceşti factori au fost, de asemenea, legaţi de claudicaţia intermitentă.31 Hematocritul ridicat a fost asociat cu tahicardie, magnitudinea leziunii ţesutului cardiac de la infarctul miocardic, reducerea transportului de oxigen şi reducerea aportului de sânge către ţesutul cardiac.

Pe baza acestor dovezi, cercetătorii de la Institutul Inimii de la Universitatea Loma Linda au analizat datele despre stilul de viaţă pentru a determina ce influenţă ar avea consumul de apă pură şi alte băuturi asupra riscului de atac de cord fatal.

În comparaţie cu cei care au băut două sau mai puţine pahare de apă pură zilnic, bărbaţii care au băut cinci sau mai multe au avut doar 46% din riscul de a avea un atac de cord fatal, iar femeile au avut doar 59% din risc. Şi mai remarcabil, în comparaţie cu cei care au băut două sau mai puţine pahare de lichide, altele decât apa pură (de exemplu, ceai, băutură răcoritoare, suc etc.), femeile care au băut cinci sau mai multe au avut un risc cu 147% mai mare, iar bărbaţii au avut un risc cu 46% mai mare. Mai mult, aceste relaţii de risc relativ s-au menţinut indiferent de ajustările pentru orice alţi factori. În esenţă, consumul de apă pură scade riscul de infarct fatal; consumul altor băuturi creşte riscul.25

Potrivit cercetătorilor, lipsa de a bea suficientă apă poate fi la fel de dăunătoare pentru sănătatea inimii precum fumatul. Doar prin creşterea aportului de apă pură, se poate reduce riscul de deces prin atac de cord la jumătate. Acest beneficiu este mai mare decât cel obţinut prin renunţarea la fumat, reducerea colesterolului, exerciţiile fizice sau menţinerea greutăţii corporale ideale. Astfel, creşterea aportului de apă pură ar putea fi cea mai ieftină şi simplă metodă de reducere a riscului de atac de cord fatal imaginabil.

Ulcere peptice şi dispepsie

Aceste condiţii au fost primele care au adus în atenţia doctorului Batmanghelidj deshidratarea ascunsă, subclinică, în închisoarea iraniană. Mii de cazuri tratate cu succes cu terapie cu apă dau credibilitate acestei modalităţi. Inflamaţia cronică a stomacului şi a duodenului, cu arsuri la stomac şi reflux acid, sunt indicaţii principale pentru intervenţia apei. Conceptul de aici nu este exagerat atunci când este înţeleasă funcţia organelor intestinale. Membranele mucoase gastrointestinale trebuie să producă suficient mucus pentru a se proteja de deteriorarea acidului digestiv şi a enzimelor. Toate aceste secretii

sunt pe baza de apa. Hipohidratarea inhibă atât digestia, cât şi protecţia membranei. În plus, deficitele de apă reduc volumul de lichide care conţin bicarbonat eliberate din pancreas. Acest deficit are ca rezultat o incapacitate de a neutraliza corect acidul gastric, ceea ce duce la ulcere duodenale.34

Astm şi alergii

Histamina este un mediator principal al alergiei şi astmului. Este generată în sistemul nervos central atunci când organismul este deshidratat. De asemenea, este eliberat de mastocitele situate pe membranele mucoase ale tractului respirator şi gastrointestinal. Histamina lucrează cu sistemul imunitar, facilitând mişcarea celulelor albe din sânge către locurile de invazie microbiană.

De remarcat este noua lumină ştiinţifică aruncată asupra astmului indus de efort. Studiile indică faptul că deshidratarea în timpul exerciţiilor fizice poate creşte intensitatea simptomelor de astm la persoanele supuse atacurilor de astm. Deshidratarea poate creşte spasmele muşchiului neted bronşic din cauza membranelor căilor respiratorii prea uscate. Deshidratarea membranelor mucoase are loc chiar înainte ca sportivul astmatic să înceapă antrenamentul. Astmaticii deshidratati incep exercitiile cu capacitate de hidratare redusa; prin urmare, o stare respiratorie patologică apare mai rapid. Cercetătorii au ajuns la concluzia că „Astmul indus de efort este un răspuns exagerat al căilor respiratorii la deshidratarea căilor respiratorii". Îngustarea căilor respiratorii din cauza exerciţiilor fizice la sportivii de elită şi la subiecţii altfel sănătoşi este acum considerată un răspuns fiziologic la modificările patologice ale celulelor căilor respiratorii rezultate din „leziuni de deshidratare".

Pentru a minimiza riscul de atacuri astmatice în timpul efortului, este imperativ ca sportivul să fie într-o stare de hidratare optimă înainte de începerea antrenamentului şi pentru menţinerea unei bune stări de hidratare pe tot parcursul exerciţiului şi în timpul recuperării. Apa pură poate fi un prieten foarte drag pentru un astmatic.

Migrenă

Ca şi în cazul alergiilor şi astmului, se crede că histamina este un factor care contribuie la cefaleea migrenoasă.37 Hipohidratarea determină sistemul nervos central să-şi mărească sinteza histaminei. Astfel, hidratarea optimă ar trebui să minimizeze sinteza histaminei, precum şi durerea de cap migrenoasă asociată. Dovezile clinice anecdotice sunt în creştere în sprijinul apei pure ca un adjuvant util pentru alte abordări naturale.

REFERINȚE

Meyerowitz S. Apa: Leacul suprem. Summertown, TN: Book Publishing Co; 2001:7.

Wang Z, Deurenberg P, Wang W şi colab. Hidratarea masei corporale fără grăsimi: revizuirea şi critica unei constante clasice de compoziţie corporală. Am J Clin Nutr. 1999 mai;69(5): 833-841.

Jequier E, Constant F. Apa ca nutrient esenţial: baza fiziologică a hidratării. Eur J Clin Nutr. 2010 Feb;64(2):115-123:Epub 2009 Sep 2.

Haussinger D. Rolul hidratării celulare în reglarea funcţiei celulare. Biochem J. 1996 Feb 1;313 (Pt 3):697-710.

Szinnai G, Schachinger H, Arnaud MJ, et al. Efectul privării de apă asupra performanţei cognitiv-motorii la bărbaţi şi femei sănătoşi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 iulie;289(1): R275-R280:Epub 21 apr 2005.

Berna RM, Levy MN. Principii de fiziologie. a 3-a ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:4-18:434-454.

Jurnalul European pentru Siguranţa Alimentelor. Proiect de valori de referinţă dietetice pentru apă.

Avizul ştiinţific al Grupului pentru produse dietetice, nutriţie şi alergii.

2008:1-49.

Sawka MN, Cheuvront SN, Carter III R. Nevoile umane de apă. Nutr Rev. 2005 Jun;63(6 Pt 2):S30-S39.

Aporturi dietetice de referinţă: electroliţi şi apă. Tabel DRI pentru sodiu, clorură, potasiu, sulfat anorganic şi apă. Washington, DC: Academia Naţională de Ştiinţe. Institutul de Medicină. Consiliul pentru alimentaţie şi nutriţie; 2004.

Cazul DJ şi colab. Declaraţia de poziţie a Asociaţiei Naţionale a Antrenorilor de Atletism: Înlocuirea lichidelor pentru sportivi. Trenul J Athl. 2000;35(2):212-224.

Berna RM, Levy MN. Principii de fiziologie. a 3-a ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:10.

Garrow JS, et al, eds. Nutriţie umană şi dietetică. a 10-a ed. Londra: Churchill Livingstone; 2000:149.

Berna RM, Levy MN. Principii de fiziologie. a 3-a ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2000:334.

Borgnia M, şi colab. Biologia celulară şi moleculară a canalelor de apă aquaporinei. Annu Rev Biochem. 1999;68:425-458.

Recenziile ilustrate ale lui Champe P, Harvey R. Lippincott: Biochimie. a 2-a ed. Philadelphia: Compania JB Lippincott; 1994:13.

de Simone G, et al. Relaţia vâscozităţii sângelui cu variabilele demografice şi fiziologice şi cu factorii de risc cardiovascular la adulţii aparent normali. Circulaţie. 1990 ianuarie;81(1):107-117.

Chaplin M, Şcoala de Ştiinţe Aplicate, Universitatea South Bank, Marea Britanie. www.sbu.ac.uk/apă.

Watterson JG. Rolul apei în arhitectura celulară. Mol Cell Biochim. 1988 Feb;79(2):101-105.

Haussinger D. Controlul turnover-ului proteic prin starea de hidratare celulară. Ital J Gastroenterol. 1993 ian;25(1):42-48.

Haussinger D, Roth E, Lang F şi colab. Starea de hidratare celulară: un determinant important al catabolismului proteinelor în sănătate şi boală. Lancet. 1993 22 mai;341(8856):1330-1332.

Phillips PA, şi colab. Reducerea setei după privarea de apă la bărbaţii în vârstă sănătoşi. N Engl J Med. 1984 20 septembrie;311(12): 753-759.

Vlastos GA, Tangney CC, Rosenson RS. Efectele hidratării asupra reologiei sângelui.

Clin Hemorheol Microcirc. 2003;28(1): 41-49.

Szinnai G, Schachinger H, Arnaud MJ, et al. Efectul privării de apă asupra performanţei cognitiv-motorii la bărbaţi şi femei sănătoşi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005 iulie;289(1): R275-R280.

Kannel WB, McGee DL. Actualizare cu privire la unele caracteristici epidemiologice ale claudicaţiei intermitente: Studiul Framingham. J Am Geriatr Soc. 1985 ianuarie;33(1):13-18.

Chan J, şi colab. Apa, alte lichide şi boala coronariană fatală: Studiul Adventist de Sănătate. Am J Epidemiol. 2002 mai 1;155(9):827-833.

Kjaer A, şi colab. Deshidratarea stimulează expresia genei hipotalamice a enzimei de sinteză a histaminei: importanţă pentru reglarea neuroendocrină a secreţiei de vasopresină şi oxitocină. Endocrinologie. 1995 mai;136(5):2189-2197.

Batmanghelidj F. Durerea: o nevoie de schimbare de paradigmă. Anticancer Res. 1987 Sept-Oct;7(5B):971-989.

Lowe GD şi colab. Vâscozitatea sângelui şi riscul de evenimente cardiovasculare: Studiul Edinburgh Artery. Br J Haematol. 1997 ianuarie;96(1):168-173.

Lee AJ, şi colab. Vâscozitatea sângelui şi grosimea intima-media carotidă crescută la bărbaţi şi femei: Studiul Artery Edinburgh. Circulaţie. 1998 Apr 21;97(15): 1467-1473.

Lowe GD şi colab. Relaţia dintre extinderea bolii coronariene şi vâscozitatea sângelui. Br Med J. 1980 Mar 8;280(6215):673-674.

Koenig W, Ernst E. Rolul posibil al hemoreologiei în aterotrombogeneză. Ateroscleroza. 1992 iunie;94(2-3): 93-107.

Erikssen G, şi colab. Hematocritul: un predictor al mortalităţii cardiovasculare? J Intern Med. 1993 noiembrie;234(5):493-499.

Resch KL, şi colab. Pot variabilele reologice să aibă relevanţă prognostică în bolile arteriosclerotice? Angiologie. 1991 Dec;42(12):963-970.

Batmanghelidj F. O metodă nouă şi naturală de tratament a bolii ulceroase peptice. J Clin Gastroenterol. 1983 iunie;5(3):203-205.

Medrala W, et al. Patogenia astmului indus de efort. Pol Merkuriusz Lek. 2001 septembrie;11(63):203-205.

Anderson SD, Holzer K. Astmul indus de efort: este diagnosticul corect la sportivii de elită? J Allergy Clin Immunol. 2000 septembrie;106(3):419-428.

Pizorno J, Murray M, eds. Manual de medicină naturală. a 2-a ed. Londra: Churchill Livingstone; 1999:1401-1412.

Zingiber officinale (ghimbir)

Michael T. Murray, ND

Zingiber officinale (familia: Zingiberaceae) Nume comun: ghimbir

P DESCRIERE GENERALĂ

Ghimbirul este o plantă perenă erectă, cu rizomi tuberoşi groşi (tulpini subterane) din care tulpina aeriană creşte până la o înălţime de 2 până la 4 picioare. Frunze alternative, asemănătoare ierbii, de 6 până la 12 inchi lungime şi 0,75 inchi lăţime, se desprind din tulpina aeriană. Ghimbirul sălbatic produce o floare frumoasă, dar ghimbirul cultivat înfloreşte rar.

Deşi ghimbirul este originar din Asia de Sud, acum este cultivat pe scară largă în zonele tropicale (de exemplu, India, China, Jamaica, Haiti şi Nigeria). Jamaica este cel mai mare producător, cu exporturi în toate părţile lumii însumând peste 2 milioane de lire sterline anual.

Rizomul înnodat şi ramificat, numit în mod obişnuit rădăcină, este porţia de ghimbir folosită în scopuri culinare şi medicinale. Extractele şi oleorezina sunt produse din ghimbir uscat

nedecojit, deoarece ghimbirul decojit îşi pierde o mare parte din conţinutul de ulei esenţial.1,2 Uleiul de ghimbir este produs din ghimbir proaspăt prin distilare cu abur.

p COMPOZIŢIA CHIMĂ

Următorii compuşi au fost izolaţi din ghimbir: 1,2

Amidon (până la 50%)

Proteine (aproximativ 9%)

Lipide (6% până la 8%) compuse din trigliceride, acid fosfatidic, lecitine şi acizi graşi liberi

O protează (2%)

Uleiuri volatile (1% până la 3%), ale căror componente principale sunt sesquiterpenele

(bisabolen, zingiberen şi zingiberol) şi diverse principii „înţepătoare", cetone aromatice, cunoscute colectiv sub denumirea de vitamine de gingerol (în special niacină şi vitamina A)

Răşini

Principiile înţepătoare sunt considerate a fi cele mai active componente farmacologic ale ghimbirului. Gingerolul şi derivaţii săi pot fi găsiţi în concentraţii de până la 33% în oleorezina de ghimbir (Figura 140-1). Oleorezina proaspătă va avea un procent mai mare de gingerol mai înţepător, deoarece gingerolul poate fi deshidratat în timpul depozitării pentru a forma shogaol sau poate avea fragmentul său de acid gras scindat pentru a forma zingerona (Figurile 140-2 şi 140-3). Oleorezina este realizată prin extragerea materialelor uleioase şi răşinoase cu ajutorul unui solvent (alcool, hexan sau acetonă). Studiile farmacocinetice la oameni arată că principalele principii înţepătoare sunt absorbite după administrarea orală şi pot fi detectate ca glucuronoconjugaţi şi sulfati în sânge.

p ISTORIE ŞI UTILIZARE POPULARĂ

Ghimbirul a fost folosit de mii de ani în China în scopuri medicinale. Înregistrările chineze datând din secolul al IV-lea î.Hr. indică faptul că a fost folosit pentru a trata următoarele afecţiuni1:

Dureri de stomac

Diaree

Greaţă

CH3

eu 3

(CH2)4

C — CH2 — CH

II I

O Oh

FIGURA 140-1 Gingerol.

C—CH3

O

FIGURA 140-2 Zingerone.

C — CH = CH

II

O

FIGURA 140-3 Shogaol.

Holeră

hemoragie

Reumatism

Durere de dinţi

A fost folosit de medicii eclectici din Statele Unite la sfârşitul anilor 1800 ca carminativ, diaforetic, stimulator al apetitului şi contra-iritant local.

Ghimbirul este folosit pe scară largă ca condiment, mai ales în bucătăria asiatică şi indiană. De asemenea, este folosit în multe produse de patiserie, băuturi (ginger ale), bomboane, lichioruri şi produse cosmetice (parfumuri, săpunuri, creme etc.).

p FARMACOLOGIE

Ghimbirul posedă numeroase proprietăţi farmacologice; următoarele sunt cele mai relevante:

Efecte antioxidante

Inhibarea sintezei de prostaglandine, tromboxan şi leucotrienă

Inhibarea agregării trombocitelor

Acţiuni de scădere a colesterolului

Efecte coleretice

Efecte cardiotonice

Acţiuni gastrointestinale

Proprietăţi termogenice

Activitati antibiotice

Efecte antioxidante

Ghimbirul a demonstrat efecte antioxidante în studii experimentale.5 Într-un studiu pe şobolani, ghimbirul a scăzut semnificativ peroxidarea lipidelor prin menţinerea activităţilor enzimelor antioxidante superoxid dismutază, catalază şi glutation peroxidază. Conţinutul de glutation din sânge a crescut semnificativ la şobolanii hrăniţi cu ghimbir. Pentru a obţine un efect similar cu vitamina C, doza necesară a fost de 100 mg/kg greutate corporală.6

Proprietăţile antioxidante puternice ale ghimbirului au condus la investigarea acestuia pentru prevenirea dezvoltării râncezirii în produsele din carne.7 S-a demonstrat că ghimbirul prelungeşte perioada de valabilitate a chifteluţelor de porc proaspete, congelate şi pregătite. Deoarece utilizarea multor antioxidanţi sintetici este interzisă prin lege, ghimbirul poate fi folosit într-o zi comercial pentru a prelungi perioada de valabilitate a cărnii şi a altor alimente.

Efecte asupra metabolismului prostaglandinei şi leucotrienelor

Numeroşi constituenţi din ghimbir s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai sintezei de prostaglandine şi leucotriene prin blocarea enzimelor ciclooxigenazei.8-13 Cele mai puternice componente par să fie principiile înţepătoare, deşi extractul apos a demonstrat, de asemenea, inhibiţie. Inhibarea formării de prostaglandine şi leucotriene ar putea explica o parte din utilizarea istorică a ghimbirului ca agent antiinflamator. Cu toate acestea, ghimbirul şi extractele sale au, de asemenea, activităţi antioxidante puternice, iar ghimbirul proaspăt conţine o protează cu acţiune care poate fi similară cu cea a altor proteaze de plante (de exemplu, bromelainã, ficină, papainã) asupra inflamaţiei.

Efecte asupra trombocitelor şi fibrinolizei

Ghimbirul, ca usturoiul şi ceapa, este un inhibitor al agregării trombocitelor.11 Cu toate acestea, efectele ghimbirului pot fi mult mai puternice. Într-o comparaţie, sa demonstrat că

un extract apos de ghimbir exercită efecte inhibitoare mai mari asupra agregării trombocitelor decât extractele apoase de usturoi şi ceapă. Ghimbirul, dar nu ceapa sau usturoiul au redus semnificativ formarea de peroxid lipidic al trombocitelor. Într-un alt model, compuşii de gingerol şi derivaţii lor au fost agenţi antiplachetari mai puternici decât aspirina.11

Superioritatea ghimbirului asupra cepei a fost demonstrată, de asemenea, într-un studiu controlat.16 Voluntarii cărora li sa administrat fie 70 g ceapă crudă, fie 5 g ghimbir crud au demonstrat că ghimbirul are un efect pronunţat în scăderea producţiei de tromboxan trombocitar, în timp ce ceapa a produs de fapt o creştere uşoară (rezultate combinate).

Pe lângă faptul că acţionează asupra trombocitelor, ghimbirul favorizează fibrinoliza. Într-un studiu, administrarea a 50 g de grăsime la 30 de voluntari adulţi sănătoşi a scăzut activitatea fibrinolitică de la o medie de 64,20 la 52,10 U.17 Suplimentarea cu 5 g de pudră de ghimbir cu mâncarea grasă nu numai că a prevenit scăderea activităţii fibrinolitice, dar a crescut semnificativ activitatea.

Efecte de scădere a colesterolului şi hepatice

S-a demonstrat că ghimbirul reduce semnificativ nivelul seric şi hepatic al colesterolului la şobolanii hrăniţi cu colesterol, prin afectarea absorbţiei colesterolului, precum şi prin stimularea colesterolului-7-alfa-hidroxilazei, enzima limitatoare de viteză a sintezei acizilor biliari.18-20 În plus, s-a demonstrat că ghimbirul creşte secreţia biliară. absorbtie.

Proprietăţi cardiotonice şi hipotensive

Gingerolul a demonstrat o activitate cardiotonică puternică (efecte inotrope şi cronotrope pozitive) asupra atriului stâng izolat de cobai.22,23 Aceste efecte sunt rezultatul accelerării captării calciului de către reticulul sarcoplasmatic. Gingerolul a fost prima substanţă care s-a dovedit a produce aceste efecte.

Persoanele cu probleme cardiace sau hipertensiune arterială sunt probabil mai bine să folosească ghimbir proaspăt decât un preparat uscat. Această recomandare se bazează nu numai pe faptul că ghimbirul este cel mai puternic cardiotonic, ci şi pe demonstraţia că shogaol are un efect de creştere a tensiunii arteriale la animale.

Efecte analgezice

Ghimbirul a demonstrat efecte analgezice în studiile experimentale la animale.25 Se crede că acest efect este rezultatul inhibării eliberării substanţei P de către shogaol, la fel ca cel de către capsaicina, principiul înţepător al ardeiului roşu (Capsicum frutescens).

Efecte asupra musculaturii netede gastrointestinale

Un alt aspect al ghimbirului este capacitatea sa de a îmbunătăţi simultan motilitatea gastrică şi de a exercita efecte antispastice. Această acţiune este în concordanţă cu utilizarea sa ca tonic gastrointestinal. Un extract de ghimbir lipofil a fost demonstrat într-un studiu că

îmbunătățește motilitatea gastrică, așa cum este demonstrat de transportul intestinal crescut al unei făini de cărbune hrănită la șobolani,26 și diferite componente solubile în grăsimi ale ghimbirului, cum ar fi galanolactona, au demonstrat antagonismul receptorilor serotoninei.

Într-un studiu la om, 1000 mg de ghimbir uscat nu au afectat presiunea inferioară a sfincterului esofagian (LES) în repaus sau amplitudinea contractilă esofagiană și durata la înghițire, dar au provocat mai multă relaxare a LES (după 90, 150 și 180 de minute, la înghițire) și a scăzut viteza de expulzare a gazului antiflat, care poate produce o contracție a gazului esofagian. S-a demonstrat că ghimbirul inhibă diareea indusă de serotonină și exercită efecte antiemetice în modelele experimentale.29,30

Prin inhibarea producției de prostaglandine, ghimbirul previne, de asemenea, aritmiile cu unde lente produse de hiperglicemia gastrointestinală acută.31

Ghimbirul accelerează golirea gastrică și stimulează contracțiile antrale la voluntarii sănătoși.32 S-a demonstrat, de asemenea, că extractul de ghimbir oral îmbunătățește motilitatea gastroduodenală în stare de post și după o masă standard de testare la voluntari umani sănătoși.33

Efecte antiulceroase

Ghimbirul a demonstrat efecte antiulceroase semnificative într-o varietate de modele animale.34-36 Ghimbirul previne formarea ulcerului datorită etanolului, indometacinei, aspirinei și altor compuși ulcerogeni comuni. Principiile înțepătoare par a fi responsabile pentru acest efect. Într-un studiu, ghimbirul prăjit a inhibat formarea ulcerului în trei modele de ulcer gastric, dar ghimbirul uscat nu a avut un astfel de efect.37

Un extract cu metanol din rizomul uscat de ghimbir sub formă de pulbere, fracții ale extractului și constituenții izolați, gingerol și shogaol, au fost testate împotriva a 19 tulpini de Helicobacter pylori - o bacterie asociată cu ulcerul peptic și cancerul gastric. Extractul metanolic al rizomului de ghimbir a inhibat creșterea tuturor celor 19 tulpini in vitro, cu un interval minim de concentrație inhibitoare de 6,25 până la 50 mg/mL. O fracțiune din extractul brut, care conținea gingeroli, a fost activă și a inhibat creșterea tuturor tulpinilor cu un interval minim de concentrație inhibitorie de 0,78 până la 12,5 pg/mL.38

Proprietăți termogenice

Ghimbirul este remarcat pentru capacitatea sa aparentă de a încălzi în mod subiectiv corpul și a fost folosit în trecut ca diaforetic. În studiile pe animale, s-a demonstrat că ghimbirul ajută la menținerea temperaturii corpului și inhibă hipotermia indusă de serotonină.29,39.

S-a demonstrat că extractele brute și componentele înțepătoare ale ghimbirului cresc consumul de oxigen, presiunea de perfuzie și producția de lactat în membrul posterior al șobolanului perfuzat.40 Aceste efecte semnifică termogeneză crescută. Gingerol este cea mai puternică componentă termogenică a ghimbirului. Un studiu uman a demonstrat că

consumul unui sos de ghimbir (conţinând cantităţi nespecificate de principii de ghimbir) cu o masă nu a avut un efect semnificativ asupra ratei metabolice.41 Cu toate acestea, au existat două probleme cu acest studiu: (1) concentraţia de gingerol din preparatul utilizat a fost probabil scăzută sau zero şi (2) intervalul de concentraţie eficient de gingerol pentru efectele sale termogenice este destul de îngust.

Având în vedere utilizarea istorică a ghimbirului ca substanţă „încălzitoare", aceste investigaţii ştiinţifice par să susţină utilizarea sa ca ajutor diaforetic şi termogenic, deşi confirmarea la om încă lipseşte.

Activitate antibiotică

Ghimbirul, shogaolul şi zingeronul s-au dovedit a fi puternic inhibitori împotriva Salmonella typhi, Vibrio cholerae şi Trichophyton violaceum, în timp ce extractele apoase la concentraţii de 2,5%, 5% şi 25% s-au dovedit a fi eficiente împotriva Trichomonas vaginalis. drojdie.43

Efecte anticancerigene

Extractele de ghimbir şi unii constituenţi picante prezenţi în ghimbir au prezentat activitate antitumorală în modelele experimentale de carcinogeneză.44

p APLICAŢII CLINICE

Ghimbirul este folosit pe scară largă ca condiment pentru aromele sale unice, dar din farmacologia descrisă anterior, are evident şi efecte medicinale importante. În general, la fel ca multe alte ierburi şi condimente culinare, cum ar fi usturoiul şi ceapa, ghimbirul oferă multe efecte de promovare a sănătăţii. Mai exact, ghimbirul oferă beneficii multor sisteme ale corpului, inclusiv sistemului digestiv, hepatobiliar şi cardiovascular.

Din punct de vedere istoric, majoritatea plângerilor pentru care a fost folosit ghimbirul au vizat sistemul gastrointestinal. Un indiciu despre eficacitatea ghimbirului în atenuarea suferinţei gastro-intestinale este oferit în mai multe studii dublu-orb privind răul de mişcare, hiperemesis gravidum şi greaţa şi vărsăturile postoperatorii. Studiile pe oameni au arătat, de asemenea, un efect pozitiv în artrită şi migrene. Aceste studii sunt discutate mai jos.

Răul de mişcare

Ghimbirul s-a dovedit pentru prima dată a fi eficient în tratarea răului de mişcare de către Mowrey şi Clayson45 în 1982. În studiul lor, ghimbirul (940 mg) s-a dovedit a fi cu mult superior dimenhidrinatului (Dramamine) 100 mg în ameliorarea simptomelor de greaţă şi vărsături. De la acest studiu iniţial, mai multe studii de urmărire mai bine concepute au evaluat eficacitatea ghimbirului ca medicament pentru rău de mişcare.

Apariţia testelor de rău de mişcare folosind ghimbir a provocat un interes pentru ghimbir din partea Administraţiei Naţionale de Aeronautică şi Spaţiu, care a finanţat ulterior un

studiu la Universitatea de Stat din Louisiana. Acest studiu a comparat ghimbirul, atât proaspăt, cât şi uscat sub formă de pudră, cu scopolamină, măsurând numărul de mişcări ale capului pe care subiecţii experimentali le-ar putea face pe un scaun rotativ până când au atins un punct final definit ca rău de mişcare, mai puţin de vărsături. Nu s-a dovedit că ghimbirul produce nicio protecţie împotriva răului de mişcare în acest model sau în două protocoale suplimentare (numai stimularea vestibulară şi stimularea vestibulară-vizuală combinată).46 Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb, poate un test mai „real", ghimbirul (1 g) administrat cadeţilor navali neobişnuiţi să navigheze în mare abundentă s-a dovedit că reduce tendinţa de transpiraţie47.

Mowrey şi Clayson45 au propus că efectele anti-răul de mişcare ale ghimbirului se datorează efectelor locale ale tractului gastrointestinal, mai degrabă decât efectelor sistemului nervos central. Deşi mecanismul de acţiune al ghimbirului în atenuarea suferinţei gastrointestinale nu a fost încă pe deplin elucidat, există dovezi care susţin această ipoteză. S-a demonstrat că ghimbirul inhibă parţial motilitatea gastrică excesivă caracteristică răului de mişcare.46 Pentru a susţine în continuare un mecanism de acţiune gastric versus un sistem nervos central, un studiu a demonstrat clar că nici sistemul vestibular şi nici sistemul oculomotor, ambele fiind esenţiale în apariţia răului de mişcare, au fost influenţate de ghimbir (1 g, cu toate acestea, într-un studiu controlat cu dublu-blicare). (1 g) s-a demonstrat că reduce semnificativ vertijul indus, dar nu nistagmusul.49

Alţii au emis ipoteza că ghimbirul ameliorează greaţa asociată cu răul de mişcare prin prevenirea dezvoltării aritmiilor gastrice şi a creşterii vasopresinei plasmatice. Pentru a testa această ipoteză, 13 voluntari cu antecedente de rău de mişcare au fost supuşi vecţiei circulare, în timpul căreia greaţa (cu nota 0 până la 3, adică niciuna până la severă), înregistrările electrogastrografice şi nivelurile de vasopresină plasmatică au fost evaluate cu sau fără pretratament cu ghimbir într-un studiu randomizat dublu-orb încrucişat, controlat cu placebo. 2,5 şi creşterea activităţii tahigastrice şi a vasopresinei plasmatice. Pretratamentul cu ghimbir (1000 şi 2000 mg) a redus efectiv greaţa, activitatea tahigastrică şi eliberarea de vasopresină indusă de vecţia circulară.

Eficacitatea generală a ghimbirului în rău de mişcare nu a fost încă determinată definitiv. Problemele pe care studiile le-au ridicat includ variabilitatea calităţii preparatelor comerciale de ghimbir şi timpul necesar pentru ca ghimbirul să-şi producă efectele. Preparatele comerciale variază foarte mult ca compoziţie chimică şi conţin adesea adulteranţi, iar în studiul pe ghimbir efectuat pe mare, ghimbirul a redus simptomele de transpiraţie rece şi vărsături doar la sfârşitul a 4 ore. Cu alte cuvinte, se pare că ghimbirul se poate dovedi a fi mai eficient atunci când preparatele bine definite sunt administrate cu cel puţin 4 ore înainte de a experimenta mişcarea.

Greaţă şi vărsături

Acţiunea antiemetică a ghimbirului a fost studiată în hiperemesis gravidum, cea mai severă formă de greaţă şi vărsături legate de sarcină. Această condiţie necesită de obicei spitalizare. Într-un studiu randomizat încrucişat dublu-orb, pulberea de rădăcină de

ghimbir în doză de 250 mg de patru ori pe zi a determinat o reducere semnificativă atât a severității greței, cât și a numărului de atacuri de vărsături la 19 din 27 de paciente în stadiile incipiente ale sarcinii (<20 săptămâni).51

O altă abordare naturală a greței și vărsăturilor în timpul sarcinii este vitamina B6. Într-un studiu dublu-orb, 138 de femei au primit fie 500 mg de ghimbir, fie 10 mg de vitamina B6 de trei ori pe zi, timp de 3 zile. Ghimbirul și vitamina B6 au redus semnificativ scorurile de greață de la 5 la 3,6 și respectiv 5,3 la 3,3 și numărul de episoade de vărsături de la 1,9 la 1,2 și, respectiv, de la 1,7 la 1,2. Nu a existat o diferență semnificativă între ghimbir și vitamina B6 pentru tratamentul greței și vărsăturilor în timpul sarcinii. Cu toate acestea, într-un alt studiu, ghimbirul s-a dovedit a fi mai eficient53. În acel studiu, 70 de femei au fost randomizate să primească fie ghimbir 1 g/zi, fie vitamina B6 40 mg/zi timp de 4 zile. Subiecții au evaluat severitatea stării de greață folosind o scală analogă vizuală și au înregistrat numărul de episoade de vărsături în cele 24 de ore înainte de tratament și pe parcursul a 4 zile consecutive în timpul tratamentului. În comparație cu valoarea inițială, scăderea scorurilor de greață postterapie în grupul cu ghimbir a fost semnificativ mai mare decât cea pentru grupul cu vitamina B6. În grupul cu ghimbir, 29 din 35 de femei au raportat o îmbunătățire a simptomelor de greață, comparativ cu 23 din 34 de femei din grupul cu vitamina B6. Aceste rezultate indică faptul că ghimbirul este mai eficient decât vitamina B6 pentru ameliorarea severității stării de greață și este la fel de eficient pentru scăderea numărului de episoade de vărsături la începutul sarcinii.

Într-un studiu controlat cu placebo, 70 de femei cu greață și vărsături de sarcină au fost repartizate aleatoriu pentru a primi fie ghimbir oral 1 g/zi, fie un placebo identic timp de 4 zile. La o vizită de urmărire 7 zile mai târziu, numărul de episoade de vărsături a scăzut semnificativ în grupul cu ghimbir; 28 din 32 din grupul cu ghimbir au avut o îmbunătățire a simptomelor de greață, comparativ cu 10 din 35 din grupul placebo.

Într-un studiu dublu-orb care a comparat ghimbirul cu dimenhidrinat, 170 de femei însărcinate cu simptome de greață și vărsături în timpul sarcinii au fost alocate aleatoriu să ia o capsulă de ghimbir de două ori pe zi (o capsulă conținea 0,5 g de pudră de ghimbir), în timp ce pacienții din grupul B au primit o capsulă identică de 50 mg de ghimbir pe zi. Rezultatele au arătat că ghimbirul este la fel de eficient ca și dimenhidrinatul în tratamentul greței și vărsăturilor în timpul sarcinii și are mai puține efecte secundare. În special, a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește efectul secundar al somnolenței după tratament în grupul cu difenhidramină, comparativ cu grupul cu ghimbir (78% față de 6%, respectiv).55

Aceste rezultate clinice și cele raportate de alții56-60, împreună cu siguranța și doza relativ mică de ghimbir necesară și problemele (de exemplu, teratogenitatea) cu medicamentele antiemetice în timpul sarcinii, susțin utilizarea ghimbirului pentru greață și vărsături în timpul sarcinii. Această recomandare devine o rețetă bine acceptată chiar și în practicile obstetricale ortodoxe.

Ghimbirul pare a fi foarte sigur pentru utilizare în timpul sarcinii. Într-un studiu de cohortă cu femei expuse la ghimbir în timpul sarcinii, toate care l-au folosit în primul trimestru, rezultatele au indicat că nu există un risc mai mare de malformaţii majore cu utilizarea ghimbirului. De fapt, singurele diferenţe statistice între rezultatele sarcinii ale grupului de ghimbir şi cele de comparaţie au fost numărul de sugari cu greutate mică la naştere (<2500 g): doar 3 în grupul de ghimbir, comparativ cu 12 în grupul de comparaţie.54

Acţiunea antiemetică a ghimbirului a fost observată şi la femeile care au suferit o intervenţie chirurgicală ginecologică majoră. În patru studii dublu-orb, s-a demonstrat că 1000 până la 1500 mg de rădăcină de ghimbir pudră uscată pe zi reduc semnificativ incidenţa greaţei în comparaţie cu placebo, într-un mod similar cu medicamentul metoclopramid.61-64.

Ghimbirul a arătat, de asemenea, rezultate bune în atenuarea greaţei şi vărsăturilor induse de chimioterapie. Într-un studiu, 60 de cicluri de chimioterapie de cisplatină/doxorubicină la pacienţii cu sarcom osos au fost randomizate pentru a primi capsule cu pudră de rădăcină de ghimbir sau capsule placebo ca antiemetic suplimentar la ondansetron şi dexametazonă într-un design dublu-orb. 27 (55,6%) cicluri în grupul de ghimbir. Într-un studiu efectuat la femeile cărora li s-a administrat cisplatină pentru cancerul ginecologic, adăugarea de ghimbir la un regim antiemetic standard nu a avut niciun avantaj în reducerea greaţă sau vărsături în faza acută a emezei induse de cisplatină; cu toate acestea, după primele 24 de ore postcisplatină, ghimbirul s-a dovedit a fi egal cu metoclopramidă.66 Într-un alt studiu, ghimbirul nu a oferit niciun beneficiu suplimentar în reducerea prevalenţei sau severităţii greaţei şi vărsăturilor induse de chimioterapie acute sau întârziate atunci când este administrat cu antagonişti ai receptorilor 5-HT3 şi/sau aprepitant [Emen].

Afecţiuni inflamatorii

Capacitatea ghimbirului de a inhiba formarea de prostaglandine inflamatorii, tromboxani şi leucotriene împreună cu activităţile sale antioxidante puternice şi componenta protează sugerează un posibil beneficiu în afecţiunile inflamatorii. Pentru a testa această ipoteză, a fost efectuat un studiu clinic preliminar pe şapte pacienţi cu poliartrită reumatoidă, la care medicamentele convenţionale au oferit doar o uşurare temporară sau parţială.68 Un pacient a luat 50 g/zi de ghimbir uşor fiert, iar ceilalţi şase au luat fie 5 g de ghimbir proaspăt, fie 0,1 până la 1 g de ghimbir pudră zilnic. Toţi pacienţii au raportat îmbunătăţiri substanţiale, inclusiv ameliorarea durerii, o mobilitate mai mare a articulaţiilor şi scăderea umflăturilor şi a rigidităţii matinale.

În continuarea acestui studiu, au fost evaluaţi 28 de pacienţi cu poliartrită reumatoidă, 18 cu osteoartrită şi 10 cu disconfort muscular care au luat ghimbir pudră pentru perioade cuprinse între 3 luni şi 2,5 ani. Pe baza observaţiilor lor clinice, Srivastava şi Mustafa69 au raportat că 75% dintre pacienţii cu artrită şi 100% dintre pacienţii cu disconfort muscular au experimentat ameliorarea durerii sau umflăturii. Doza recomandată a fost de 500 până la 1000 mg/zi, dar mulţi pacienţi au luat de trei până la patru ori această cantitate. Pacienţii care au luat doze mai mari au raportat, de asemenea, o uşurare mai rapidă şi mai bună.

Trei studii dublu-orb cu extracte standardizate şi foarte concentrate de ghimbir oferă un sprijin suplimentar pentru utilitatea ghimbirului în osteoartrita, deşi într-un studiu ghimbirul a fost eficient numai după 3 luni de utilizare. acetaminofenul permis ca medicament de salvare.71 Variabila principală de eficacitate a fost proporţia de respondenţi care au experimentat o reducere a „durerii de genunchi în picioare", cu utilizarea unei analize cu intenţie de tratare Variabilele au evidenţiat un răspuns constant mai mare în grupul cu extract de ghimbir în comparaţie cu grupul de control la următoarele valori medii: reducerea durerii de genunchi în picioare (24,5 faţă de 16,4 mm), reducerea durerii de genunchi după mersul 50 de picioare (15,1 faţă de 8,7 mm) şi reducerea în Western Ontario şi McMaster University Index92. mm). Schimbarea statutului global şi reducerea aportului de medicamente de salvare au fost, de asemenea, mai mari numeric în grupul cu extract de ghimbir.

O evaluare care analizează capacitatea ghimbirului de a reduce durerea musculară a constat în două studii identice, dublu-orb, controlate cu placebo, cu participanţii care consumau fie 2 g de ghimbir crud (studiul 1) fie încălzit (studiul 2) sau placebo timp de 11 zile consecutive. Intensitatea durerii, efortul perceput, prostaglandina plasmatică E(2), volumul braţului, intervalul de mişcare şi puterea izometrică au fost evaluate înainte şi timp de 3 zile după exerciţiu. Ghimbirul crud şi tratat termic a dus la reduceri similare ale durerii la 24 de ore după exerciţiul excentric în comparaţie cu placebo (reducere de 25% şi, respectiv, 23%). Într-un alt studiu, o singură doză de 2 g de ghimbir nu a atenuat durerea, inflamaţia sau disfuncţia musculară indusă de efort excentric la 45 de minute după ingestie, ceea ce indică faptul că efectele ghimbirului sunt probabil mai cumulative în reducerea progresiei zilnice a durerii musculare.74

De asemenea, sa raportat că ghimbirul este benefic în cefaleea migrenoasă.75 Având în vedere efectele ghimbirului asupra trombocitelor, eicosanoidelor şi inhibiţiei serotoninei, această recomandare are sens.

P DOZARE

Rămân multe întrebări cu privire la cea mai bună formă de ghimbir şi la doza potrivită. Cele mai multe studii de cercetare au folosit 1 g de rădăcină de ghimbir pudră uscată. Practic vorbind, aceasta este o doză mică. De exemplu, ghimbirul este consumat în mod obişnuit în India la o doză zilnică de 8 până la 10 g. În plus, deşi majoritatea studiilor au folosit rădăcină de ghimbir pudră, rădăcina de ghimbir proaspătă (sau eventual liofilizată) sau extractele (concentrate pentru gingerol) la o doză echivalentă pot da rezultate şi mai bune, deoarece pot furniza niveluri mai mari de gingerol, precum şi protează activă.

În tratamentul greaţei şi vărsăturilor cauzate de rău de mişcare sau de sarcină sau după o intervenţie chirurgicală, poate fi eficientă o doză de 1 până la 2 g de ghimbir pudră uscat. Acest lucru ar fi echivalent cu aproximativ 10 g sau 1/3 oz de rădăcină de ghimbir proaspăt, aproximativ 1/4 inci. felie. Pentru afecţiuni inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă, doza ar trebui să fie dublă.

Pentru extractele de ghimbir standardizate pentru a conține 20% gingerol și shogaol, o doză echivalentă în tratarea răului de mișcare sau greață și vărsături ar fi de 100 până la 200 mg. Pentru alte aplicații, doza este de 100 până la 200 mg de trei ori pe zi.

P TOXICOLOGIE

Ghimbirul nu pare să producă probleme de toxicitate atunci când este utilizat la doze normale. Deși s-a dovedit că extractele de ghimbir și câteva componente din ghimbir posedă activitate mutagenă puternică, ghimbirul conține și câteva substanțe antimutagene la fel de puternice. o problemă.

În testele de toxicitate acută la șoareci, extractul de ghimbir administrat ca lavaj a fost tolerat până la 2,5 g/kg fără mortalitate sau efecte secundare în timpul unei perioade de probă de 7 zile. În comparație, 0,6 g/kg de aspirină a produs mortalitate la 25%, ulcere gastrice la 40% și hipotermie la 60% dintre subiecți.

Unii indivizi care consumă doze mari – mai mult decât echivalentul a 6 g de ghimbir pudră uscat – singuri pe stomacul gol pot experimenta un anumit disconfort gastro-intestinal. S-a demonstrat că administrarea a 6 g de ghimbir uscat sub formă de pulbere crește exfolierea celulelor epiteliale de suprafață gastrică la subiecții umani.79 Acest efect poate provoca o anumită suferință gastrică și în cele din urmă ar putea duce la formarea de ulcer. Prin urmare, se recomandă ca dozele consumate pe stomacul gol să fie mai mici de 6 g.

P INTERACȚIUNI MEDICAMENTE

Ghimbirul poate potența terapia antiplachetă.80 Cu toate acestea, administrarea de ghimbir nu a avut un astfel de efect la 12 subiecți de sex masculin sănătoși care au primit cumadin singur sau cu ghimbir. Nu s-au observat modificări ale agregării plachetare, raportului internațional normalizat al timpului de protrombină, legarea de proteina enantiomerului warfarinei, concentrațiile plasmatice ale enantiomerului warfarinei sau concentrația S-7-hidroxiwarfarinei în urină.81

REFERINȚE

Afzal M, Al-Hadidi D, Menon M și colab. Ghimbir: o revizuire etnomedicală, chimică și farmacologică. Drug Metab Drug Interact. 2001;18:159-190.

Tyler V, Brady L, Robbers J. Pharmacognosy. a 8-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981:156-157.

Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT şi colab. Farmacocinetica 6-gingerolului, 8-gingerolului, 10-gingerolului şi 6-shogaolului şi metaboliţilor conjugaţi la subiecţii umani sănătoşi. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2008 august;17(8):1930-1936.

Felter H. Materia eclectică medicală, farmacologie şi terapie. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983:702.

Reddy AC, Lokesh BR. Studii asupra principiilor condimentelor ca antioxidanţi în inhibarea peroxidării lipidelor microzomilor ficatului de şobolan. Mol Cell Biochim. 1992;111:117-124.

Ahmed RS, Seth V, Banerjee BD. Influenţa ghimbirului alimentar (Zingiber officinale Rosc) asupra sistemului de apărare antioxidantă la şobolan: comparaţie cu acidul ascorbic. Indian J Exp Biol. 2000;38:604-606.

Lee YB, Kim YS, Ashmore CR. Proprietatea antioxidantă a rizomului de ghimbir şi aplicarea acestuia la produsele din carne. J Food Sci. 1986;51:20-23.

Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, et al. Inhibarea biosintezei prostaglandinelor şi leucotrienelor de către gingeroli şi diarilheptanoizi. Chem Pharm Bull. 1992;40: 387-391.

Kiuchi F, Shibuyu M, Sankawa U. Inhibitori ai biosintezei prostaglandinelor din ghimbir. Chem Pharm Bull. 1982;30: 754-757.

Srivastava KC. Izolarea şi efectele unor componente de ghimbir ale agregării trombocitelor şi biosintezei eicosanoidelor. Prostaglandine Leukot Med. 1986;25: 187-198.

Nurtjahja-Tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD, et al. Inhibitori eficienţi antiplachetari şi ai enzimei COX-1 din constituenţii picante ai ghimbirului. Tromb Res. 2003;111:259-265.

Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM şi colab. Utilizarea ghimbirului (Zingiber officinale Rosc.) ca potenţial agent antiinflamator şi antitrombotic. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2002;67:475-478.

Tjendraputra E, Tran VH, Liu-Brennan D, et al. Efectul constituenţilor de ghimbir şi al analogilor sintetici asupra enzimei ciclooxigenazei-2 în celulele intacte. Bioorg Chem. 2001;29:156-163.

Ueda H, Ippoushi K, Takeuchi A.

Administrarea orală repetată a unui extract de ghimbir stors (Zingiber officinale) a crescut nivelul seric de corticosteron şi a avut proprietăţi antiinflamatorii. Biosci Biotechnol Biochim. 23 noiembrie 2010;74(11):2248-2252.

Srivastava K. Efectele extractelor apoase de ceapă, usturoi şi ghimbir asupra agregării trombocitelor şi metabolismului acidului arahidonic în sistemul vascular sanguin. Studiu in vitro. Prostaglandine Leukot Med. 1984;13:227-235.

Srivastawa KC. Efectul consumului de ceapă şi ghimbir asupra producţiei de tromboxan la om. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 1989;35: 183-185.

Verma SK, Bordia A. Ghimbir, grăsime şi fibrinoliză. Indian J Med Sci. 2001;55: 83-86.

Gujral S, Bhumra H, Swaroop M. Efectul oleorezinei de ghimbir (Zingiber officinale Roscoe) asupra nivelurilor de colesterol seric şi hepatic la şobolanii hrăniţi cu colesterol. Nutr Rep Int. 1978;17:183-189.

Elrokh el-SM, Yassin NA, El-Shenawy SM, et al. Efectul antihipercolesterolemic al rizomului de ghimbir (Zingiber officinale) la şobolani. Inflamofarmacologie. 2010 Dec;18(6): 309-315.

Srinivasan K, Sambaiah K. Efectul condimentelor asupra activităţii colesterolului 7 alfa-hidroxilazei şi asupra nivelurilor de colesterol seric şi hepatic la şobolan. Int J Vitam Nutr Res. 1991;61:364-369.

Yamahara J, Miki K, Chisaka T, et al. Efectul colagogic al ghimbirului şi al constituenţilor săi activi. J Etnofarmacol. 1985;13:217-225.

Shoji N, Iwasa A, Takemoto T, et al. Principiile cardiotonice ale ghimbirului (Zingiber officinale Roscoe). J Pharm Sci. 1982;10:1174-1175.

Kobayashi M, Ishida Y, Shoji N şi colab. Acţiunea cardiotonică a [8]-gingerolului, un activator al adenozin trifosfatazei de pompare a Ca++ a reticulului sarcoplasmatic, în muşchiul arterial de cobai. J Pharmacol Exp Ther. 1988;246:667-673.

Suekawa M, Aburada M, Hosoya E. Studii farmacologice asupra ghimbirului. II. Acţiunea presoare a (6)-shogaolului la şobolanii anesteziaţi, sau sferturile posterioare, coada şi paturile vasculare mezenterice ale şobolanilor.

J Pharmacobiol. 1986;9:842-860.

Onogi T, Minami M, Kuraishi Y, et al. Efectul asemănător capsaicinei al (6)-shogaolului asupra aferentelor primare care conţine substanţa P la şobolani: un posibil mecanism al acţiunii sale analgezice. Neurofarmacologie. 1992;31:1165-1169.

Yamahara J, Huang QR, Li YH şi colab. Efectul de îmbunătăţire a motilităţii gastrointestinale al ghimbirului şi al constituenţilor săi activi. Chem Pharm Bull. 1990;38:430-431.

Huang QR, Iwamoto M, Aoki S şi colab. Efect anti-5-hidroxitriptamină al galanolactonei, diterpinoid izolat din ghimbir. Chem Pharm Bull. 1991;39:397-399.

Lohsiriwat S, Rukkiat M, Chaikomin R,

et al. Efectul ghimbirului asupra presiunii sfincterului esofagian inferior. J Med Asoc Thai. 2010 Mar;93(3):366-372.

Huang Q, Matsuda H, Sakai K şi colab. [Efectul ghimbirului asupra hipotermiei şi diareei induse de serotonina.] Yakugaku Zasshi. 1990;110:936-942.

Vishwakarma SL, Pal SC, Kasture VS,

et al. Activitatea anxiolitică şi antiemetică a Zingiber officinale. Phytother Res. 2002;16:621-626.

Gonlachanvit S, Chen YH, Hasler WL şi colab. Ghimbirul reduce disritmiile gastrice evocate de hiperglicemie la oamenii sănătoşi: posibil rol al prostaglandinelor endogene. J Pharmacol Exp Ther. 2003;307:1098-1103.

Wu KL, Rayner CK, Chuah SK şi colab. Efectele ghimbirului asupra golirii gastrice şi a motilităţii la oamenii sănătoşi. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 mai;20(5): 436-440.

Micklefield GH, Redeker Y, Meister V,

et al. Efectele ghimbirului asupra motilităţii gastroduodenale. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37:341-346.

al Yahya MA, Rafatullah S, Mossa JS, et al. Activitatea gastroprotectoare a ghimbirului, Zingiber officinale Rosc., la şobolani albinoşi. Am J Chin Med. 1989;17:51-56.

Yamahara J, Mochizuki M, Rong HQ şi colab. Efectul anti-ulcer la şobolani a constituenţilor ghimbirului. J Etnofarmacol. 1988;23:299-304.

Yamahara J, Hatakeyama S, Taniguschi K, et al. [Principii stomacale în ghimbir. II. Efecte înţepătoare şi anti-ulceroase ale constituenţilor polari scăzuti izolaţi din ghimbir, rizomul uscat al Zingiber officinale Roscoe cultivat în Taiwan: stereostructura absolută a unui nou diarilheptanoid.]

J Pharm Soc Japonia. 1992;112:645-655.

Wu H, Ye D, Bai Y şi colab. Efectul ghimbirului uscat şi al ghimbirului prăjit asupra ulcerelor gastrice experimentale la şobolani. China J Chinese Materia Medica. 1990;5:278-280: 317-318.

Mahady GB, Pendland SL, Yun GS şi colab. Ghimbirul (Zingiber officinale Roscoe) şi gingerolii inhibă creşterea tulpinilor Cag A+ de Helicobacter pylori. Anticancer Res. 2003;23:3699-3702.

Kano Y, Zong QN, Komatsu K. Proprietăţi farmacologice ale preparatului galenic. XIV. Efectul de menţinere a temperaturii corpului al medicinei tradiţionale chineze, „goshuyu-to" şi al medicamentelor brute componente. Chem Pharm Bull. 1991;39:690-692.

Elderhsaw TP, Colquhoun EQ, Dora KA, et al. Principiile înţepătoare ale ghimbirului (Zingiber officinale) sunt termogenice în membrele posterioare perfuzate de şobolan. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:755-763.

Henry CJ, Piggott SM. Efectul ghimbirului asupra ratei metabolice. Human Nutr Clin Nutr. 1987;41:89-92.

Chang HM, dar PPH. Farmacologia și aplicațiile materiei medicale chinezești. vol. 1. Philadelphia: World Scientific; 1986:366-369.

Ficker C, Smith ML, Akpagana K și colab. Izolarea ghidată de biotest și identificarea compușilor antifungici din ghimbir. Phytother Res. 2003;17:897-902.

Kundu JK, Na HK, Surh YJ. Substanțe fenolice derivate din ghimbir cu potențial preventiv și terapeutic pentru cancer. Forum Nutr. 2009;61:182-192.

Mowrey DB, Clayson DE. Răul de mișcare, ghimbir și psihofizică. Lancet. 1982;1:655-657.

Stewart JJ, Wood MJ, Wood CD și colab. Efectele ghimbirului asupra susceptibilității la rău de mișcare și asupra funcției gastrice. Farmacologie. 1991;42:111-120.

Grontved A, Brask T, Kamskard J, et al. Rădăcină de ghimbir împotriva răului de mare.

O încercare controlată în larg. Acta Otolaryngol. 1988;105:45-49.

Holtman S, Clarke AH, Scherer H, et al. Mecanismul anti-ră de mișcare al ghimbirului: un studiu comparativ cu placebo și dimenhidrinat. Acta Otolaryngol. 1989;108:168-174.

Grontved A, Hentzer E. Efectul de reducere a vertijului al rădăcinii de ghimbir: un studiu clinic controlat. ORL J Otorinolaringol Relat Spec. 1986;48:282-286.

Lien HC, Sun WM, Chen YH și colab. Efectele ghimbirului asupra răului de mișcare și a aritmiilor gastrice cu unde lente induse de vecția circulară. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2003;284:G481-G489.

Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C și colab. Tratamentul cu ghimbir al hiperemezei gravidice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1990;38:19-24.

Sripramote M, Lekhyananda N. O comparație randomizată a ghimbirului și a vitaminei B6 în tratamentul greației și vărsăturilor în timpul sarcinii. J Med Asoc Thai. 2003;86:846-853.

Ensiyeh J, Sakineh MA. Compararea ghimbirului și a vitaminei B6 pentru tratamentul greației și vărsăturilor în timpul sarcinii: un studiu controlat randomizat. Moașă. 2009 Dec;25(6):649-653.

Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L,

et al. Studiu comparativ prospectiv al siguranței și eficacității ghimbirului pentru tratamentul greației și vărsăturilor în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1374-1377.

Pongrojpaw D, Somprasit C, Chanthasenanont A. O comparaţie randomizată a ghimbirului şi a dimenhidrinatului în tratamentul greaţei şi vărsăturilor în timpul sarcinii. J Med Asoc Thai. 2007 septembrie;90(9):1703-1709.

Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R. Ghimbir pentru greaţă şi vărsături în timpul sarcinii: studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo. Obstet Gynecol. 2001;97:577-582.

Keating A, Chez RA. Siropul de ghimbir ca antiemetic la începutul sarcinii. Altern Ther Health Med. 2002;8:89-91.

Smith C, Crowther C, Willson K, et al. Un studiu randomizat controlat cu ghimbir pentru a trata greaţa şi vărsăturile în timpul sarcinii. Obstet Gynecol. 2004 Apr;103(4): 639-645.

Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA. Efectul unui extract de ghimbir asupra greaţei induse de sarcină: un studiu controlat randomizat. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2003 Apr;43(2):139-144.

Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Efectele capsulelor de ghimbir asupra sarcinii, greaţă şi vărsături. J Complement Altern Med. 2009 Mar;15(3):243-146.

Bone ME, Wilkinson DJ, Young JR şi colab. Rădăcină de ghimbir - un nou antiemetic. Efectul rădăcinii de ghimbir asupra greaţei şi vărsăturilor postoperatorii după o intervenţie chirurgicală ginecologică majoră. Anestezie. 1990;45:669-671.

Pongrojpaw D, Chiamchanya C. Eficacitatea ghimbirului în prevenirea greaţei şi vărsăturilor postoperatorii după laparoscopia ginecologică în ambulatoriu.

J Med Asoc Thai. 2003;86:244-250.

Nanthakomon T, Pongrojpaw D. Eficacitatea ghimbirului în prevenirea greaţă şi vărsături postoperatorii după o intervenţie chirurgicală ginecologică majoră. J Med Asoc Thai. 2006 Oct;89(suppl 4):S130-S136.

Apariman S, Ratchanon S, Wiriyasirivej B. Eficacitatea ghimbirului pentru prevenirea greaţă şi vărsături după laparoscopia ginecologică. J Med Asoc Thai. 2006 Dec;89(12):2003-2009.

Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK şi colab. Efectul anti-emetic al pudrei de ghimbir versus placebo ca terapie suplimentară la copiii şi adulţii tineri care primesc chimioterapie emetogenă ridicată. Pediatr Blood Cancer. 2011 februarie;56(2):234-238.

Zick SM, Ruffin MT, Lee J şi colab. Studiu de fază II a ghimbirului încapsulat ca tratament pentru greaţa şi vărsăturile induse de chimioterapie. Suport Care Cancer. 2009 mai;17(5):563-572.

Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S şi colab. Efectul antiemetic al ghimbirului la pacienţii cu oncologie ginecologică cărora li se administrează cisplatină. Int J Gynecol Cancer. 2004 noiembrie-dec;14(6):1063-1069.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) şi tulburări reumatice. Ipoteze Med. 1989;29:25-28.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) în reumatism şi tulburări musculo-scheletice. Ipoteze Med. 1992;39:342-348.

Altman RD, Marcussen KC. Efectele unui extract de ghimbir asupra durerii de genunchi la pacienţii cu osteoartrită. Artrita Rheum. 2001;44:2531-2438.

Wigler I, Grotto I, Caspi D, et al. Efectele Zintona EC (un extract de ghimbir) asupra gonartritei simptomatice. Cartilajul osteoartritei. 2003;11:783-789.

Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, şi colab. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, încrucişat al extractelor de ghimbir şi ibuprofenului în osteoartrita. Cartilajul osteoartritei. 2000;8:9-12.

Black CD, Herring MP, Hurley DJ şi colab. Ghimbirul (Zingiber officinale) reduce durerile musculare cauzate de exerciţiile excentrice. J Pain. 2010 septembrie;11(9):894-903.

CD negru, O'Connor PJ. Efectele acute ale ghimbirului alimentar asupra durerii musculare induse de exerciţiile excentrice. Phytother Res. 2010 noiembrie;24(11):1620-1626.

Mustafa T, Srivastava KC. Ghimbir (Zingiber officinale) în durerile de cap migrenoase.

J Etnofarmacol. 1990;29:267-273.

Nakamura H, Yamamoto T. Mutagen şi antimutagen în ghimbir, Zingiber officinale. Mutaţie Res. 1982;103: 119-126.

Nagabhushan M, Amonkar AJ, Bhide SV. Mutagenicitatea gingerolului şi shogaolului şi antimutagenicitatea zingeronului în testul salmonelei/microzomilor. Rac Lett. 1987;36:221-233.

Macolo N, Jain R, Jain SC şi colab. Investigarea etnofarmacologică a ghimbirului (Zingiber officinale). J Etnofarmacol. 1989;27:129-140.

Desai HG, Kalro RH, Choksi AP. Efectul ghimbirului şi usturoiului asupra conţinutului de ADN al aspiratului gastric. Indian J Med Res. 1990;92: 139-141.

Young HY, Liao JC, Chang YS şi colab. Efectul sinergic al ghimbirului şi nifedipinei asupra agregării trombocitelor umane: un studiu la pacienţi hipertensivi şi voluntari normali. Am J Chin Med. 2006;34(4): 545-551.

Jiang X, Williams KM, Liauw WS şi colab. Efectul ginkgo şi ghimbir asupra farmacocineticii şi farmacodinamicii warfarinei la subiecţii sănătoşi. Br J Clin Pharmacol. 2005 Apr;59(4):425-432.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenţionat

T

secţiunea sa este atât un manual terapeutic, cât şi un studiu al originilor şi cauzelor bolii. Fiecare boală este discutată în detaliu, cu accent deosebit pe biochimia fiziologiei modificate care duce la simptomatologie şi patologie. De asemenea, discutăm, după caz, aspectele genetice şi ale stilului de viaţă care conduc la tulburare. În cele din urmă, prezentăm un regim terapeutic cuprinzător folosind terapii relativ naturale şi netoxice.

Deşi considerăm că acesta este cel mai eficient mod de a prezenta materialul, suntem extrem de îngrijoraţi că acesta ar putea continua să promoveze orientarea către boală a sistemului medical dominant actual. Putem oferi doar următoarea sugestie: trataţi întotdeauna pacientul, nu boala!

Toate recomandările făcute aici trebuie luate în considerare în contextul întregului pacient. Scopul nostru este să ajutăm pacienţii noştri să se facă bine, nu pur şi simplu să atenuăm simptomele şi să permitem adevăratei cauze ale bolii lor să continue fără încetare. Prin urmare, recomandăm cititorilor să studieze cu atenţie Secţiunile 1 şi 4 înainte de a citi

această secţiune şi să fie luate în considerare întotdeauna motivele psihologice şi spirituale pe care oamenii le pot avea pentru a fi bolnavi.

ORGANIZARE

În general, fiecare capitol este împărţit în următoarele cinci părţi:

Rezumatul diagnosticului - o listă scurtă a elementelor cheie de diagnosticare

Consideraţii generale - o discuţie asupra patologiei de bază şi a fiziologiei modificate

Consideraţii terapeutice - o discuţie despre deficienţele corectabile şi diferitele terapii naturale care pot fi utilizate pentru a trata patofiziologia de bază

Abordare terapeutică - un regim terapeutic concis

Referinţe - referire amănunţită a discuţiei noastre pentru a-i ajuta pe cei care doresc să studieze în continuare raţiunea tratamentului nostru

Secţiunea este aranjată alfabetic după numele bolii. Vă rugăm să utilizaţi şi Indexul pentru a căuta boli, deoarece unele sunt abordate în alte capitole despre boli sau în cadrul unei grupări; de exemplu, depresia este discutată în capitolul „Tulburări afective".

Pentru a ne ajuta în dezvoltarea ulterioară a acestui manual, sunt binevenite comentariile. În special, suntem foarte interesaţi de succesele şi eşecurile bine documentate ale utilizării acestor proceduri. De asemenea, am aprecia recomandări pentru abordări terapeutice şi diagnostice care nu sunt incluse aici.

Acneea vulgară şi acneea conglobată

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Comedoane deschise - foliculi dilatati cu dopuri centrale inchise la culoare (puncte negre)

Comedoane închise - papule foliculare mici cu (papule roşii) sau fără (puncte albe) modificări inflamatorii

Pustule superficiale - colecţii de puroi la deschiderea foliculară

Noduli - colecţii sensibile de puroi adânci în derm

Chisturi - de la noduli care nu reuşesc să descarce conţinutul la suprafaţă

Pustule mari profunde - de la noduli care descompun ţesutul adiacent, ducând la cicatrici

P CONSIDERAŢII GENERALE

Acneea vulgară este caracterizată ca o boală pilosebacee cu comedoane, papule şi pustule, în timp ce acneea conglobata este o formă mai severă, cu formare de chisturi şi cicatrici ulterioare. Leziunile apar predominant pe faţă şi, într-o măsură mai mică, pe spate, piept şi umeri. Este mai frecventă la bărbaţi, iar debutul este de obicei la pubertate (oarecum mai târziu pentru forma conglobata).

Etiologie

Acneea este cea mai frecventă dintre toate problemele pielii. Un factor cheie este genetica. Se moşteneşte într-un model autosomal dominant cu penetranţă incompletă. Dacă ambii părinţi au avut acnee, 3 din 4 copii vor avea acnee. Dacă 1 părinte a avut acnee, atunci 1 din 4 dintre copii va avea acnee.1

Apariţia acneei vulgare reflectă de obicei o creştere a dimensiunii glandelor pilosebacee şi a secreţiei de sebum datorită stimulării androgenice. Severitatea şi progresia sunt determinate de o interacţiune complexă între hormoni, keratinizare, sebum şi bacterii.

Leziunile încep în porţiunea superioară a canalului folicular, hiperkeratinizarea fiind prima modificare microscopică. Acest lucru duce la blocarea canalului, ducând la dilatare şi subţiere. În cele din urmă se formează un comedon. Formarea comedoanelor deschise sau închise pare a fi legată de gradul de keratinizare şi de nivelul de blocare a conductului.

În ciuda unei cantităţi mari de exudat purulent în leziunile pustuloase şi chistice, singurele bacterii cultivate în mod obişnuit sunt speciile de piele normale. Se crede că Propionibacterium acnes eliberează lipaze care hidrolizează trigliceridele de sebum în lipoperoxizi de acizi graşi liberi, promovând astfel o cascadă inflamatorie.

Leziunile asemănătoare acneei pot apărea ca răspuns la diferiţi compuşi: corticosteroizi, halogeni, acid izonicotinic, difenilhidantoină şi carbonat de litiu. Expunerea la diferiţi poluanţi industriali cauzează, de asemenea, acnee: uleiuri de maşini, derivaţi ai gudronului de cărbune şi hidrocarburi clorurate. Cosmeticele, pomadele, spălarea excesivă şi frecarea repetitivă pot produce acnee.

Aspecte endocrinologice

Acneea este considerată a fi o afecţiune dependentă de androgeni, iar excesul de androgeni, fie sistemic, fie local, este asociat cu forme mai severe ale bolii. Androgenii controlează secreţia glandelor sebacee şi exacerbează dezvoltarea epiteliului folicular keratinizant anormal. Tulburările endocrine care produc androgeni în exces sunt factori etiologici importanţi: excesul de androgeni suprarenalieni idiopatici, defectul parţial al 21-hidroxilazei şi sindromul ovarului polichistic. testosteron liber,

Dehidroepiandrosteronul, sulfatul de dehidroepiandrosteron şi nivelurile scăzute de globulină care leagă hormonii sexuali au fost toate implicate.2-4 Pielea pacienţilor cu acnee prezintă o activitate mai mare a 5-a-reductazei, enzima care transformă testosteronul într-un androgen mai puternic, dihidrotestosteron. androgeni şi severitatea leziunilor acneice.

Receptorii pentru hormonul de creştere şi factorul de creştere asemănător insulinei (IGF-1) sunt prezenţi pe glanda sebacee şi aceşti hormoni stimulează producţia de sebum. Condiţiile de exces de hormon de creştere (cum ar fi acromegalia) sunt asociate cu producţia crescută de sebum şi acnee. Insulina la niveluri ridicate poate interacţiona cu receptorii IGF-1. IGF-1 promovează exprimarea enzimelor responsabile pentru biosinteza şi conversia androgenilor. Cortizolul crescut din cauza stresului cronic îngroaşă sebumul. Stresul acneei agravează această problemă. descrie tulburarea de acnee. Având în vedere efectele imunosupresoare cunoscute ale zahărului (vezi capitolul 56), toţi carbohidraţii concentraţi trebuie eliminaţi cu strictețe.

Drojdia bogată în crom este cunoscută că îmbunătăţeşte toleranţa la glucoză şi creşte sensibilitatea la insulină şi a fost raportată într-un studiu necontrolat pentru a induce o îmbunătăţire rapidă la pacienţii cu acnee.

P NUTRIENTE

Vitamina A

Multe studii au demonstrat că retinolii, inclusiv vitamina A orală, reduc producţia de sebum şi hiperkeratoza foliculilor sebacei. Retinolul s-a dovedit a fi eficient în tratarea acneei atunci când este utilizat la doze mari şi potenţial toxice (adică, 300.000 până la 400.000 UI/zi timp de 5 până la 6 luni).

Deşi dozele de vitamina A sub 300.000 UI/zi timp de câteva luni cauzează rareori simptome toxice,19 recunoaşterea precoce este importantă. Cheilita (buzele crăpate) şi xeroza (piele uscată) apar în general la majoritatea pacienţilor, în special pe vreme uscată.

Primul simptom toxic semnificativ este de obicei durerea de cap, urmată de oboseală, labilitate emoţională şi dureri musculare şi articulare. Testele de laborator par nesigure pentru monitorizarea toxicităţii, deoarece nivelurile serice de vitamina A se corelează slab cu toxicitatea, iar glutamat oxaloacetat transaminaza seric şi glutamat piruvat transaminaza seric sunt crescute numai la pacienţii simptomatici. O preocupare mult mai mare este teratogenitatea dozelor masive de vitamina A. Femeile aflate la vârsta fertilă ar trebui să utilizeze un control al naşterii eficient în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 1 lună după întreruperea tratamentului.

Consilierea contracepţiei este obligatorie şi sunt necesare două rezultate negative la teste de sarcină înainte de iniţierea terapiei cu vitamina A la femeile aflate la vârsta fertilă. Examenul de laborator iniţial ar trebui să includă, de asemenea, evaluarea colesterolului şi a trigliceridelor, nivelurile transaminazelor hepatice şi o hemoleucogramă completă. Testele de sarcină şi examinările de laborator trebuie repetate lunar în timpul tratamentului.

Din experienţa autorului, vitamina A 150.000 UI zilnic sub formă emulsionată s-a dovedit a fi un mijloc sigur şi sigur de a ţine sub control acneea.

Zinc

Zincul este, de asemenea, important în tratamentul acneei. Este implicat în activarea hormonală locală, formarea proteinelor care leagă retinolul, vindecarea rănilor, activitatea sistemului imunitar şi regenerarea ţesuturilor.

Suplimentarea cu zinc în tratamentul acneei a făcut obiectul multor controverse şi al multor studii dublu-orb. Rezultatele inconsecvente se pot datora absorbabilităţii diferite a diferitelor săruri de zinc utilizate. De exemplu, studiile care utilizează sulfat de zinc efervescent arată eficienţe similare cu cele ale tetraciclinei, cu mai puţine efecte secundare din utilizarea cronică, în timp ce cele care folosesc sulfat de zinc simplu au arătat rezultate mai puţin benefice. Majoritatea pacienţilor au avut nevoie de 12 săptămâni de suplimente înainte de a se demonstra rezultate bune, deşi unii au arătat o îmbunătăţire dramatică imediată.

Într-un alt studiu, 66 de pacienţi cu acnee inflamatorie au primit gluconat de zinc (30 mg zinc elementar) sau placebo timp de 2 luni. Pe baza numărului şi severităţii leziunilor, fiecărui pacient i s-a atribuit un „scor inflamator". În grupul placebo, scorul inflamator a scăzut de la 58 la 47 în perioada de 2 luni, în timp ce în grupul de tratament scorul a scăzut de la 49 la 27. Medicii au evaluat 24 din 32 de pacienţi din grupul cu zinc ca respondenţi, comparativ cu doar 8 din 34 din grupul placebo.

Cel puţin două studii suplimentare dublu-orb cu gluconat de zinc oferă un sprijin suplimentar,23,24, dar, din păcate, nu au existat studii până în prezent care să utilizeze forme mai bine absorbite de zinc, cum ar fi picolinat de zinc, citrat, acetat sau monometionina.

Importanta zincului pentru functia normala a pielii este bine recunoscuta, mai ales in lumina sindromului de deficit de zinc acrodermatita enteropata. Zincul este esenţial pentru proteina de legare a retinolului şi, prin urmare, pentru nivelurile serice de retinol. Deşi nivelurile scăzute de zinc cresc 5-a-reducerea testosteronului, concentraţiile mari inhibă semnificativ această reacţie. Nivelurile serice de zinc sunt mai mici la bărbaţii de 13 şi 14 ani decât la orice altă grupă de vârstă.

Vitamina E şi seleniu

Nivelurile serice de vitamina A la şobolanii care urmează dietele cu deficit de vitamina E rămân scăzute, indiferent de cantitatea de supliment de vitamina A administrată pe cale orală sau intravenoasă. Nivelurile serice revin la normal după ce vitamina E este restabilită în dietă. S-a demonstrat că vitamina E reglează nivelurile de retinol la oameni.

Pacienţii bărbaţi cu acnee au niveluri semnificativ scăzute de glutation peroxidază eritrocitară, care se normalizează cu vitamina E şi tratament cu seleniu. Acneea atât la bărbaţi, cât şi la femei se îmbunătăţeşte cu acest tratament, probabil datorită inhibării formării peroxidului lipidic; sugerează utilizarea altor agenţi de stingere a radicalilor liberi.

Piridoxina

Femeile cu agravare premenstruală a acneei răspund adesea la suplimentarea cu vitamina B6, reflectând rolul acesteia în metabolismul normal al hormonilor steroizi. La şobolani, deficienţa de vitamina B6 pare să provoace o absorbţie crescută şi o sensibilitate crescută la testosteron. Cu toate acestea, această observaţie nu a fost niciodată replicată.

Acid azelaic

Acest acid dicarboxilic cu nouă atomi de carbon care se găseşte în mod natural a exercitat multă activitate farmacologică, inclusiv activitate antibiotică împotriva P. acnes. Studiile clinice cu cremă cu acid azelaic 20% au arătat că aceasta produce rezultate egale cu cele obţinute cu peroxid de benzoil, tretinoină şi tetraciclină orală. S-a dovedit a fi eficient în toate formele diferite de acnee. Pentru a obţine beneficii, acidul azelaic trebuie aplicat pe zonele afectate de două ori pe zi în mod continuu pe o perioadă de cel puţin 4 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat de obicei cel puţin 6 luni pentru a menţine beneficiile produse după prima lună.

Un articol de revizuire a constatat că o cremă topică care conţine 20% acid azelaic este la fel de eficientă ca 5% peroxid de benzoil, 4% crema cu hidrochinonă, 0,05% tretinoină, 2% eritromicină şi 0,5 până la 1 g/zi de tetraciclină orală în ameliorarea eficienţei comedonale, papulopustuletinelor şi izoletinei orale. la o doză de 0,5 până la 1 mg/kg pe zi în reducerea acneei conglobate. Autorii au sugerat că puţinele efecte secundare ale acidului azelaic topic şi lipsa de toxicitate sistemică evidentă l-au făcut o alegere mai bună pentru utilizare cronică decât alţi agenţi. Incidenţa mai scăzută a sensibilizării alergice, a ocronozei exogene şi a hipopigmentării reziduale oferă un avantaj clar faţă de medicamentele convenţionale.

Vitamina C

Loţiunea L-ascorbil-2-fosfat de sodiu 5% este un derivat stabil de vitamina C şi un antioxidant extrem de eficient care a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă statistic în comparaţie cu vehiculul în toţi parametrii măsuraţi.

Nicotinamida

Nicotinamida locală inhibă eliberarea enzimelor lizozomale, aminelor vasoactive şi activitatea lipazei P. acnes. Este bine tolerat, nu induce rezistenţă bacteriană şi a demonstrat o eficacitate superioară în comparaţie cu gelul de clindamicină 1% pentru acneea inflamatorie moderată.

p TRATAMENTE PROCEDURALE

Există un interes din ce în ce mai mare pentru tratamentul nemedical al acneei. Procedurile tradiţionale pentru acnee includ extracţia de comedon, injecţiile intralezionale, exfolierea epidermică (crioterapie, peelings, microdermabraziune). Procedurile mai recente includ utilizarea diferitelor tipuri de lumini şi lasere. Lumina albastră poate fi antiinflamatoare, reducând producţia indusă de citokine de IL-1 alfa în keratinocite.

p ALTE CONSIDERAŢII

Sprijinul psihologic poate fi necesar, deoarece depresia este o apariţie frecventă care apare de două ori până la trei ori mai des în comparaţie cu populaţia generală. În 1948, Sulzberger şi Zaidens afirmau: „Nu există o singură boală care să provoace mai multe traume psihice şi mai multe inadaptari între părinţi şi copii, mai multă nesiguranţă generală şi sentimente de inferioritate şi sume mai mari de evaluare psihică decât acneea vulgară.”39

Acneea a fost întotdeauna asociată cu stresul emoţional, dar este posibil ca şi stresul emoţional să joace un rol în progresia bolii. În anii 1940, dermatologii John H. Stokes şi Donald M. Pillsbury au propus pentru prima dată un mecanism gastrointestinal pentru suprapunerea între depresie, anxietate şi afecţiuni ale pielii, cum ar fi acnee.40 Aceşti medici au emis ipoteza că stările emoţionale ar putea altera microflora intestinală normală, creşte permeabilitatea intestinală şi contribuie la inflamaţia sistemică. Ei au remarcat, de asemenea, că până la 40% dintre cei cu acnee au hipoclorhidrie şi au emis ipoteza că acidul gastric mai puţin decât adecvat ar crea scena pentru migrarea bacteriilor din colon către porţiunile distale ale intestinului subţire, precum şi o alterare a microflorei intestinale normale. Remediile discutate de aceşti autori ca mijloc de a întrerupe ciclul indus de stres au inclus administrarea de culturi de Lactobacillus acidophilus cu mult înainte ca acestea să fie cunoscute sub numele de probiotice. Multe aspecte ale acestei teorii unificatoare intestin-creier-piele propuse de Stokes şi Pillsbury au fost recent validate. Capacitatea microflorei intestinale şi a probioticelor orale de a influenţa inflamaţia sistemică, stresul oxidativ, controlul glicemic, conţinutul de lipide ale ţesuturilor şi chiar starea de spirit în sine, poate avea implicaţii importante în acnee.41 Suplimentarea cu probiotice este adesea indicată, având în vedere utilizarea obişnuită a antibioticelor pentru tratarea acneei.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Acneea este o boală multifactorială care necesită o abordare terapeutică integrată pentru a evita toxicitatea suplimentelor în timpul tratamentului. Pacienţii trebuie verificaţi pentru cauze tratabile şi anomalii hormonale subiacente înainte de iniţierea unor terapii specifice.

Cel mai eficient medicament pentru acnee este izotretinoina (Accutane), un derivat al vitaminei A. Este aprobat doar pentru acneea nodulară severă şi recalcitrantă. Preocuparea cu privire la siguranţa şi utilizarea pe scară largă a acestui medicament este în creştere. Mai exact, rapoartele de hipertensiune intracraniană, depresie şi ideaţie suicidară cu utilizarea izotretinoinului au determinat o examinare a potențialului său grav şi care pune viaţa în pericol. Pe eticheta produsului a fost adăugat un avertisment pentru semne de depresie şi idee suicidară, iar un registru mandatat de Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA este acum în vigoare pentru toate persoanele care prescriu, administrează sau iau izotretinoină. Acest registru îşi propune să scadă şi mai mult riscul de sarcină şi efectele adverse potențial periculoase în timpul unui curs de terapie cu izotretinoină.

Dieta

Eliminaţi toţi carbohidraţii rafinaţi şi concentraţi şi limitaţi alimentele bogate în grăsimi şi carbohidraţi. Evitaţi alimentele care conţin acizi graşi trans şi iod.

Suplimente

Vitamina A: 150.000 UI/zi timp de 3 luni (vă rugăm să citiți avertismentele de mai sus)

Vitamina E: 400 UI/zi

Vitamina C: 1000 mg/zi

Zinc: 30 până la 45 mg/zi (forma picolinat poate fi cea mai bună)

Seleniu: 200 mcg/zi

Crom: 200 până la 400 mcg pe zi sau drojdie de bere 1 lingură de două ori pe zi

Probiotice: 5 până la 10 miliarde de bacterii vii pe zi

Medicina Fizica

Lampă solară sau ultravioletă

Coji acide din fructe

Terapie cu lumină (lumină albastră și roșie), lumină pulsată intensă, laser, terapie fotodinamică, lumină fracționată (pentru cicatricile de acnee)

Tratamente topice

Preparate cu ulei de arbore de ceai (5% până la 15%)

Preparate cu acid azelaic (20%)

Gel de nicotinamidă (4%)

Curățare zilnică minuțioasă cu săpun de gălbenele

Exprimarea comedoanelor cu extractor de comedo

REFERINȚE

Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. Riscul familial de acnee la adulți: o comparație între rudele de gradul întâi ale persoanelor afectate și neafectate. Br J Dermatol. Aug 1999;141(2):297-300.

Pochi PE. Acnee: aspecte endocrinologice. Cutis. 1982;30:212-214:216-217, 219.

Schiavone FE, Rietschel RL, Squotas D, et al. Niveluri crescute de testosteron liber la femeile cu acnee. Arch Dermatol. 1983;119:799-802.

Darley CR, Moore JW, Besser GM şi colab. Statutul androgen la femeile cu debut tardiv sau acnee vulgară persistentă. Clin Exp Dermatol. 1984;9:28-35.

Takayasu S, Wakimoto H, Itami S, et al. Activitatea testosteronului 5-alfa-reductazei în diferite ţesuturi ale pielii umane. J Invest Dermatol. 1980;74:187-191.

Sansone G, Reisner RM. Rate diferenţiale de conversie a testosteronului în dihidrotestosteron în acnee şi pielea umană normală - un posibil factor patogen în acnee. J Invest Dermatol. 1971;56:366-372.

Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acneea vulgară: o boală a civilizaţiei occidentale. Arch Dermatol. 2002;138:1584-1590.

Ayres S, Mihan R. Acneea vulgară: terapie îndreptată către defectele fiziopatologice. Cutis. 1981;28:41-42.

Adebamowo C, Spiegelman D, Danby FW şi colab. Aportul de produse lactate la liceu şi acneea la adolescenţi. J Am Acad Dermatol. Februarie 2005;52(2):207-214.

Kappas A, Anderson K, Conney A, et al. Interacţiuni nutriţie-endocrină: inducerea modificărilor reciproce în delta 4-5 alfa-reducere a testosteronului şi oxidarea estradiolului dependentă de citocromul P-450 de către macronutrienţii dietetici la om. Proc Natl Acad Sci US A. 1983;80:7646-7649.

Spencer EH, Ferdowsian HR, Barnard ND. Dieta şi acneea: o revizuire a dovezilor. Int J Dermatol. 2009 Apr;48(4):339-334.

Berra B, Rizzo AM. Indicele glicemic, sarcina glicemică: noi dovezi pentru o legătură cu acneea. J Am Coll Nutr. 2009 august;28(Suppl):450S-454S.

Semon H, Herrmann F. Câteva observaţii privind metabolismul zahărului în acneea vulgară şi tratamentul acestuia cu insulină. Br J Dermatol. 1940;52:123-128.

Grover RW, Arikan N. Efectul insulinei intralezionale şi al glucagonului în acneea vulgară. J Invest Dermatol. 1963;40: 259-261.

Kader MM, El-Mofty AM, Ismail AA, et al. Toleranţa la glucoză în sânge şi piele a pacienţilor cu acnee vulgară. Ind J Dermatol. 1977;22:139-149.

Cohen JL, Cohen AD. Stafilodermia acneei pustuloase şi tratamentul acesteia cu tolbutamidă. Can Med Assoc J. 1958;80:629-632.

Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Efectul benefic al drojdiei bogate în crom asupra toleranţei la glucoză şi a lipidelor din sânge la pacienţii vârstnici. Diabet. 1980;29:919-925.

McCarty M. Drojdie bogată în crom pentru acnee? Ipoteze Med. 1984;14:307-310.

Kilgman AM, Mills Jr OH, Leyden JJ, şi colab. Vitamina A orală în acneea vulgară: un raport preliminar. Int J Dermatol. 1981;20:278-285.

Michaelsson G, Juhlin L, Ljunghall K. Un studiu dublu-orb al efectului zincului şi oxitetraciclinei în acneea vulgară. Br J Dermatol. 1977;97:561-566.

Weimar VM, Puhl SC, Smith WH, et al. Sulfat de zinc în acneea vulgară. Arch Dermatol. 1978;114:1776-1778.

Dreno B, Amblard P, Agache P, et al. Doze mici de gluconat de zinc pentru acneea inflamatorie. Acta Derm Venereol. 1989;69:541-543.

Meynadier J. Studiu de eficacitate şi siguranţă a două regimuri cu gluconat de zinc în tratamentul acneei inflamatorii. Eur J Dermatol. 2000;10:269-273.

Kobayashi H, Aiba S, Tagami H. Tratament de succes al celulitei disecante şi acneei conglobate cu zinc oral. Br J Dermatol. 1999;141:1137-1138.

Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Efectele zincului oral şi vitaminei A în acnee. Arch Dermatol. 1977;113:31-36.

Leake A, Chisholm GD, Habib FK. Efectul zincului asupra reducerii 5-alfa a testosteronului de către glanda prostată umană hiperplastică. J Steroid Biochim. 1984;20:651-655.

Michaelsson G, Vahlquist A, Juhlin L. Zincul seric şi proteina de legare a retinolului în acnee. Br J Dermatol. 1977;96:283-286.

Michaelsson G, Edqvist L. Activitatea peroxidazei glutationului eritrocitelor în acneea vulgară şi efectul tratamentului cu seleniu şi vitamina E. Acta Derm Venereol. 1984;64:9-14.

Snider BL, Dieteman DF. Scrisoare: terapie cu piridoxină pentru acneea premenstruală. Arch Dermatol. 1974;110:130-131.

Symes EK, Bender DA, Bowen JF, et al. Creşterea absorbţiei ţesutului ţintă şi a sensibilităţii la testosteron la şobolanul cu deficit de vitamina B6. J Steroid Biochim. 1984;20:1089-1093.

Carson CF, Riley TV. Activitatea antimicrobiană a uleiului de arbore de ceai. Med J Australia. 1994;160:236.

Bassett IB, Pannowitz DL, Barnetson RS. Un studiu comparativ al uleiului de arbore de ceai versus peroxidul de benzoil în tratamentul acneei. Med J Aust. 1990;153:455-458.

Nazzaro-Porro M. Acid azelaic. J Am Acad Dermatol. 1987;17:1033-1041.

Nguyen QH, Bui TP. Acid azelaic. Proprietăţi farmacocinetice şi farmacodinamice şi rolul său terapeutic în tulburările hiperpigmentare şi acnee. Int J Dermatol. 1995;34:75-84.

Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. L-ascorbil-2-fosfat de sodiu 5% loţiune pentru tratamentul acneei vulgare: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat. J Cosmet Dermatol. 2010 Mar;9(1):22-27.

Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Nicotinamida topică în comparaţie cu gelul de clindamicină în tratamentul acneei vulgare inflamatorii. Int J Dermatol. 1995;34:434-437.

Shnitkind E, şi colab. Proprietăţi antiinflamatorii ale luminii albastre cu bandă îngustă. J Drugs Dermatol. 2006;5:605-610.

Uhlenhake E, Yentzer BA, Feldman SR. Acnee vulgară şi depresie: o examinare retrospectivă. J Cosmet Dermatol. 2010 Mar;9(1):59-63.

Sulzberger MB, Zaidens SH. Factori psihogeni în tulburările dermatologice. Med Clin North Am. 1948 mai;32:669-685.

Stokes JH, Pillsbury DH. Efectul stărilor emoţionale şi nervoase asupra pielii: consideraţie teoretică şi practică a unui mecanism gastrointestinal. Arch Dermatol Syphilol. 1930;22:962-993.

Bowe WP, Logan AC. Acnee vulgară, probiotice şi axa intestin-creier-piele: înapoi în viitor? Pathog intestinal. 31 ianuarie 2011;3(1):1.

Tulburări afective

Peter B. Bongiorno, ND, LAc, şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Depresie

Definiţia oficială a depresiei clinice, conform Asociaţiei Americane de Psihiatrie în Manualul său de diagnostic şi statistică al tulburărilor mintale (DSM-IV), se bazează pe următoarele opt criterii primare:

Pofta de mancare cu scadere in greutate sau apetit crescut cu crestere in greutate

Insomnie sau hipersomnie

Hiperactivitate sau inactivitate fizică

Pierderea interesului sau a plăcerii pentru activităţile obişnuite sau scăderea apetitului sexual

Pierderea energiei şi senzaţia de oboseală

Sentimente de inutilitate, auto-reproş sau vinovăţie inadecvată

Scăderea capacităţii de a gândi sau de a se concentra

Gânduri recurente de moarte sau sinucidere

Prezenţa a cinci dintre aceste opt simptome indică cu siguranţă depresia clinică; individul cu patru este probabil deprimat. Conform DSM-IV, simptomele trebuie să fie prezente cel puţin 1 lună pentru a fi numite depresie. Depresia clinică este denumită şi depresie majoră sau depresie unipolară.

Distimie

Ca şi depresia clinică, distimia este diagnosticată conform criteriilor DSM-IV. Pentru a fi diagnosticat oficial ca distimic, un pacient trebuie să fie deprimat de cele mai multe ori timp de cel puţin 2 ani (1 an pentru copii sau adolescenţi) şi să aibă cel puţin trei dintre următoarele simptome:

Stimă de sine scăzută sau lipsă de încredere în sine

Pesimism, deznădejde sau disperare

Lipsa de interes pentru plăcerile şi activităţile obişnuite

Retragerea din activităţi sociale

Oboseală sau letargie

Vinovăţie sau rumegând despre trecut

Iritabilitate sau furie excesivă

Productivitate redusă

Dificultate de concentrare sau de luare a deciziilor

Faza maniacale

Starea de spirit este de obicei exaltare, dar iritabilitatea şi ostilitatea sinceră nu sunt neobişnuite.

Semnele şi simptomele includ stima de sine umflată, iluzii grandioase, lăudări, gânduri accelerate, scăderea nevoii de somn, accelerarea psihomotorie, pierderea în greutate din cauza activităţii crescute şi lipsa de atenţie la obiceiurile alimentare.

Tulburare afectivă sezonieră

• Depresia de iarnă care apare în mod regulat, asociată frecvent cu hipomanie de vară

P INTRODUCERE

Tulburările afective sunt tulburări ale dispoziţiei. În acest context, starea de spirit este un ton emoţional prelungit care domină perspectiva unui individ. Dispoziţiile normale, de obicei trecătoare (de exemplu, tristeţea, durerea, euforia) fac parte din viaţa de zi cu zi, făcând adesea dificil de determinat demarcaţia dintre „normal" şi „patologic". Depresia şi mania, fie singure, fie în alternanţă, sunt cele mai frecvente tulburări afective, depresia singură fiind mult mai frecventă.

Pentru a separa stările de depresie care alternează cu manie de cele mai comune tipuri de depresie (adică cele necomplicate de manie), termenii unipolar şi bipolar sunt folosiţi în mod obişnuit. Un depresiv unipolar suferă numai de depresie, în timp ce depresivul bipolar suferă fie de manie singur, fie de manie alternând cu depresie. Mulţi factori nutriţionali, de mediu şi de stil de viaţă sunt discutaţi în acest capitol şi este important să recunoaştem că aceştia au o sferă de aplicare clinică mult mai largă decât simpla depresie şi manie. Acest capitol este într-adevăr o compilaţie de multe capitole care abordează factorii asociaţi cu tulburările de dispoziţie.

Pe măsură ce biochimia stării de spirit şi a comportamentului a devenit mai bine înţeleasă, multe afecţiuni considerate cândva ca având o etiologie psihologică sau sociologică s-au dovedit acum că au şi o bază fiziologică sau biochimică. Se pare că există cel puţin opt factori care modifică starea funcţională a creierului, afectând astfel starea de spirit şi comportamentul:

Structura genetică a individului

Vârsta particulară a dezvoltării neuronale, care are ca rezultat o variabilitate specifică vârstei

Plasticitatea funcţională a creierului în timpul dezvoltării, care contribuie la modelarea funcţională şi structurală a sistemului

Starea motivaţională, afectată de diverse impulsuri biologice, care canalizează comportamentul către obiective specifice prin stabilirea priorităţilor sau prejudiciind contextul anumitor tipuri de informaţii primite

Disponibilitatea informaţiilor stocate în memorie şi a strategiilor de procesare aferente

Mediul, care poate ajusta informaţiile primite, în funcţie de semnificaţia sa momentană

Boală sau leziune a creierului, care poate provoca stări funcţionale aberante

Condiţiile sistemului metabolic/hormonal sau mediul biochimic intern al sistemului nervos central (SNC) Acest capitol se concentrează pe factorii nutriţionali, de mediu şi stilul de

viaţă care contribuie la tulburările afective, precum şi pe terapiile specifice utilizate pentru a modifica nivelurile de neurotransmiţători cerebrali.

Există un spectru de depresie clinică care variază de la sentimente uşoare de depresie până la luarea în considerare serioasă a sinuciderii. Depresia uşoară este cunoscută şi sub numele de distimie. Acest termen, inventat în anii 1980, a înlocuit termenul de nevroză depresivă, care a fost folosit în anii 1950, şi termenul de personalitate depresivă, care a fost folosit în anii 1970.

P DEPRESIE

Aproximativ 20 de milioane de americani suferă de depresie clinică adevărată în fiecare an, iar peste 30 de milioane de americani iau medicamente antidepresive sau anxiolitice. Organizaţia Mondială a Sănătăţii prezice că depresia va deveni a doua cea mai împovărătoare boală din lume în următorul deceniu, cu cea mai mare povară de boală în America de Nord şi Regatul Unit.1 Întrebarea evidentă este: De ce sunt atât de mulţi oameni depresivi? Din punct de vedere nonfiziologic, câteva modele teoretice de bază ale depresiei încearcă să răspundă la această întrebare.

Construcţia „agresiune-întoarsă înăuntru", care, deşi apare în multe cazuri clinice, nu are nicio dovadă substanţială.

„Modelul pierderii", care postulează că depresia este o reacţie la pierderea unei persoane, a unui lucru, a statutului, a stimei de sine sau chiar a unui model de obiceiuri.

Abordarea „relaţiei interpersonale", care utilizează concepte comportamentale (de exemplu, persoana care este deprimată foloseşte depresia ca o modalitate de a controla alte persoane, inclusiv medicii). Aceasta poate fi o prelungire şi o consecinţă a unor astfel de comportamente simple, cum ar fi bătăi de cap, tăcerea sau ignorarea a ceva sau pe cineva. Nu reuşeşte să servească nevoia, iar problema se înrăutăţeşte.

Modelul „neputinţei învăţate", care teoretizează că depresia este rezultatul sentimentelor obişnuite de pesimism şi deznădejde.

Ipoteza „aminei biogene", care subliniază tulburările biochimice caracterizate prin dezechilibre ale aminelor biogene.

Ipoteza analitică (sau adaptivă) a ruminaţiei, prin care procesele cognitive ruminative ale unei persoane cu depresie facilitează rezolvarea unor probleme sociale complexe.

Deşi modelul de depresie mai fiziologic cu amine biogenice este acum modelul medical dominant al depresiei, consilierea are multă valoare, mai ales în cazuri clare de etiologie psihologică. Dintre diferitele teorii psihologice ale depresiei, cea care poate avea cel mai mult merit este modelul neputinţei învăţate dezvoltat de Martin Seligman. În anii 1960, Seligman a descoperit că animalele puteau fi antrenate să fie neajutorate. Modelul său animal a oferit un indiciu valoros asupra depresiei umane şi a servit ca model de cercetare pentru testarea medicamentelor antidepresive.2

Modelul neputinţei învăţate

Primele experimente ale lui Seligman au fost efectuate pe trei grupuri de câini. Primul grup de câini a primit un şoc electric care poate scăpa. Câinii puteau opri şocul prin simpla apăsare a unui panou cu nasul. Acest grup de câini ar avea astfel controlul. Al doilea grup de câini a fost „înjugat" cu primul grup. Au primit exact aceleaşi şocuri ca şi primul grup, dar nu au putut opri şocul. Şocul ar înceta doar atunci când câinele „în jug" din primul grup şi-ar apăsa nasul pe panou. Astfel, al doilea grup de câini nu a avut control asupra gradului de şoc pe care l-au primit. Al treilea grup de câini nu a primit deloc şocuri.

Odată ce câinii au trecut prin această primă parte a experimentului, ei au fost plasaţi într-o „cutie cu navetă", o cutie separată în mijloc printr-o mică barieră peste care puteau sări câinii. Câinii ar fi şocaţi electric, dar ar putea scăpa de şoc pur şi simplu sărind peste bariera din cealaltă parte. Seligman a emis ipoteza că primul şi al treilea grup şi-ar da seama rapid acest lucru, dar că al doilea grup ar fi învăţat să fie neajutorat, deoarece ar crede că nimic din ceea ce ar putea face nu ar conta. Seligman a crezut că câinii din al doilea grup s-ar întinde pur şi simplu şi vor accepta şocul.

După cum a fost prezis, primul şi al treilea grup de câini au învăţat în câteva secunde că ar putea evita şocul sărind peste barieră, în timp ce câinii din al doilea grup pur şi simplu s-au întins şi nici măcar nu ar face efort să sară peste barieră, deşi puteau vedea partea fără şoc a cutiei navetei. Seligman şi colegii săi au continuat să arate că mulţi oameni reacţionează într-un mod identic la animalele din aceste experimente.

Adoptarea modelului lui Seligman a fost revoluţionară în psihofarmacologie, deoarece a devenit un experiment eficient de testare a medicamentelor antidepresive. Practic, atunci când animalele care învăţaseră să fie neajutorate li s-au administrat medicamente antidepresive, acestea dezvăţau neputinţa şi începeau să exercite controlul asupra mediului lor. Cercetătorii au descoperit că atunci când animalele au învăţat să fie neajutorate, a avut ca rezultat o modificare a conţinutului de monoamine din creier. Medicamentele ar restabili echilibrul adecvat de monoamine şi ar modifica comportamentul animalelor. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, că atunci când animalele cu neputinţă învăţată au fost învăţate cum să obţină controlul asupra mediului lor, chimia creierului lor s-a normalizat şi ea. Modificarea conţinutului de monoamine din creier la animalele cu neputinţă învăţată oglindeşte conţinutul de monoamine modificat în depresia umană.

Deşi majoritatea medicilor caută rapid medicamente pentru a modifica chimia creierului, ajutând pacienţii să obţină un control mai mare asupra vieţii lor produce de fapt modificări biochimice şi mai mari. Una dintre cele mai puternice tehnici de a produce modificările biochimice necesare în creierul indivizilor depresivi este să îi înveţi să fie mai optimişti.

În afara cadrului de laborator, Seligman a descoperit că factorul determinant asupra modului în care o persoană ar reacţiona la evenimentele incontrolabile, fie „rău" fie „bune", a fost stilul lor explicativ - modul în care explicau evenimentele. Oamenii optimişti erau imuni să devină neputincioşi şi depresivi. Cu toate acestea, persoanele care erau pesimiste

erau extrem de predispuse sa devina deprimate atunci cand ceva nu mergea prost in viata lor. Seligman şi alţi cercetători au găsit, de asemenea, o corelaţie directă între nivelul de optimism al unui individ şi probabilitatea de a dezvolta nu numai depresie clinică, ci şi alte boli.2 Într-unul dintre studiile mai lungi, pacienţii au fost urmăriţi pentru un total de 35 de ani. Optimiştii au fost rareori depresivi, dar pesimiştii erau extrem de probabil să lupte cu depresia şi alte tulburări psihologice.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Psihiatria modernă se concentrează pe manipularea nivelurilor de neurotransmiţători din creier, mai degrabă decât pe identificarea şi eliminarea factorilor psihologici responsabili de producerea dezechilibrelor în serotonină, dopamină, acid gamma-aminobutiric şi alţi neurotransmiţători. Deşi utilizarea antidepresivelor poate fi importantă în tratarea bolilor depresive severe şi a ameninţării de sinucidere, antidepresivele nu s-au dovedit a funcţiona mai bine decât placebo în cazurile de depresie uşoară până la moderată, cel mai frecvent motiv pentru medicamentele prescrise.4 De fapt, 25% dintre pacienţii care iau antidepresive nici măcar nu au o problemă psihiatrică diagnosticabilă.5 au, iar pentru persoanele care au o afecţiune diagnosticabilă, aceste medicamente în general nu funcţionează. Acesta este un mandat clar de a lua în considerare medicamentele naturiste terapeutice pentru aceste tulburări de dispoziţie.

Depresia se poate datora adesea unei cauze organice sau fiziologice subiacente (caseta 142-1). Identificarea şi eliminarea unei astfel de cauze subiacente ar trebui să fie terapia primară. În acest spirit, individul deprimat are nevoie de o evaluare clinică cuprinzătoare.

Abordarea clinică de bază a unei persoane care suferă de depresie este de a stabili care factori nutriţionali, de mediu, sociali şi psihologici sunt implicaţi în procesul bolii. După ce a fost pus diagnosticul de depresie, este important să excludem factorii organici simpli despre care se ştie că contribuie la depresie:

Deficienţă sau exces de nutrienţi

Droguri (de exemplu, prescrise, ilicite, alcool, cofeină, nicotină)

CASETA 142-1 Factori organici şi fiziologici care pot sta la baza depresiei

Hipoglicemie

Stresul şi sentimentele de a fi copleşit

Dereglarea hormonală

Alergie

Factorii de mediu

Factori microbieni

Fiecare factor este discutat mai târziu. Indiferent dacă există o cauză organică subiacentă, consilierea este întotdeauna recomandată individului deprimat.

Consiliere

Deşi multe tehnici de consiliere sunt utile, cea cu cel mai mult merit şi sprijin în literatura medicală este terapia cognitiv-comportamentală (TCC). De fapt, TCC s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca şi medicamentele antidepresive în tratarea depresiei moderate.5,6 Deşi există o rată mare de recidivă a depresiei atunci când sunt utilizate medicamente, rata de recădere pentru terapia cognitivă este mult mai mică. Persoanele care iau medicamente pentru depresie tind să rămână pe ele pentru tot restul vieţii. Nu este cazul TCC, deoarece pacientului i se învaţă noi abilităţi cu care să facă faţă depresiei.7

Psihologii şi alţi specialişti în sănătate mintală instruiţi în terapia cognitivă caută să schimbe modul în care persoana deprimată gândeşte despre eşec, înfrângere, pierdere şi neputinţă. Terapeuţii cognitivi folosesc cinci tactici de bază.

În primul rând, îi ajută pe pacienţi să recunoască gândurile automate negative care le trec prin minte atunci când se simt cel mai rău. A doua tactică este contestarea gândurilor negative concentrându-se pe dovezi contrare. A treia tactică este de a învăţa pacientul o explicaţie diferită pentru a contesta gândurile automate negative. A patra tactică implică învăţarea pacienţilor să evite ruminarea (agitarea constantă a unui gând în minte), ajutându-i să obţină un control mai bun asupra gândurilor lor. Tactica finală este să pună sub semnul întrebării gândurile şi credinţele negative care provoacă depresie şi să le înlocuiască cu gânduri şi convingeri pozitive.

Terapia cognitivă nu implică procesul lung şi îndelungat al psihanalizei. Este o psihoterapie orientată spre soluţii, concepută pentru a ajuta pacienţii să înveţe noi abilităţi şi astfel să-şi îmbunătăţească calitatea vieţii.

O a doua tehnică utilă este terapia interpersonală (IPT), care se concentrează în general pe îmbunătăţirea abilităţilor de comunicare şi

creşterea încrederii în sine şi a stimei de sine. Terapia interpersonală este adesea folosită cu depresia cauzată de pierderea unei persoane dragi, în timpul tranziţiilor vieţii (cum ar fi devenirea părintelui sau schimbarea carierei), sentimente de izolare şi conflicte relaţionale. Un studiu de 233 de femei cu antecedente de depresie recurentă au primit IPT acută o dată pe săptămână, de două ori pe lună sau o dată pe lună. Dintre aceşti subiecţi, 112 au obţinut remisie (aşa cum este definită ca o evaluare mai mică de 7 timp de 3 săptămâni consecutive pe Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton [HDS]) numai cu IPT. S-a ajuns la concluzia că doza nu a fost un factor. Interesant este că frecvenţa de o dată pe lună a părut a fi la fel de eficientă ca şi o dată pe săptămână în prevenirea reapariţiei simptomelor depresive. Cu toate acestea, sa observat că rata de uzură pentru terapia de două ori pe lună a fost cea mai

scăzută, ridicând ideea că preferinţele pacienţilor pentru frecvenţa tratamentului pot fi un factor în determinarea eficacităţii tratamentului.8

Factori hormonali

Se ştie că mulţi hormoni influenţează starea de spirit; cu toate acestea, este în afara domeniului de aplicare al acestui text să le abordăm pe toate. În schimb, accentul se pune pe efectele hormonilor tiroidieni şi suprarenalieni.

Funcţia tiroidiană

Boala depresivă este adesea o primă manifestare sau o manifestare precoce a bolii tiroidiene, deoarece chiar şi scăderile subtile ale hormonului tiroidian disponibil sunt suspectate de a produce simptome. Probabil este o combinaţie. Potrivit Asociaţiei Americane a Endocrinologilor Clinici, unul din zece americani suferă de boli tiroidiene, iar aproape jumătate dintre aceştia rămân nediagnosticaţi ca hipotiroidă. Mulţi dintre aceşti indivizi pot fi susceptibili la depresie. Pacienţii cu depresie trebuie să fie testaţi pentru hipotiroidism, în special dacă se plâng de oboseală sau au alte simptome care sugerează hipotiroidism.

Stresul şi funcţia suprarenală

La fel ca şi cea a glandei tiroide, disfuncţia glandei suprarenale este strâns asociată cu depresia. Adesea, această disfuncţie este rezultatul stresului - un factor major de luat în considerare la individul deprimat. Nivelul de stres al pacientului şi răspunsul la acesta pot fi măsurate cu indicele de stres suprarenal. Acest test măsoară nivelurile de cortizol şi dehidroepiandrosteron din saliva. Tiparul tipic găsit în depresie este un nivel ridicat de cortizol dimineaţă şi un nivel scăzut de dehidroepiandrosteron.

Creşterea cortizolului reflectă o perturbare a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) este baza testului de supresie cu dexametazonă (discutat mai târziu). Defecte în reglarea HPA observate în tulburările afective includ secreţia excesivă de cortizol independentă de răspunsurile la stres, eliberarea anormală nocturnă de cortizol şi suprimarea inadecvată de către dexametazonă.11

Efectele SNC ale eliberării endogene crescute de cortizol reflectă efectele cortizolului exogen: depresie, manie, nervozitate, insomnie şi, la niveluri ridicate, schizofrenie. Efectele glucocorticoizilor asupra stării de spirit sunt legate de inducerea lor a triptofanoxigenazei (Figura 142-1). Aceasta are ca rezultat derivarea triptofanului către calea chinureninei în detrimentul sintezei serotoninei şi melatoninei.12

Teste ale funcţiei hipotalamo-hipofizare

Cele două teste utilizate pe scară largă ca ajutoare în clasificarea afecţiunilor psihiatrice sunt testul de supresie cu dexametazonă (DST) şi

S-adenosil-

Testul hormonului de eliberare a tirotropinei (TRH).13,14 Funcţia de bază a acestor teste este de a determina dacă afecţiunea este rezultatul disfuncţiei hipotalamice şi de a clasifica boala psihiatrică (de exemplu, tulburări afective majore severe versus tulburări psihotice severe).

În general, se consideră că DST are o valoare clinică mică ca test de screening şi este discutabil dacă oferă mai multe informaţii decât cortizolul liber urinar.

Deoarece testele hormonilor tiroidieni nu pot detecta toate cazurile de hipofuncţie tiroidiană, acestea nu reprezintă o procedură de screening eficientă. Testul TRH este semnificativ mai sensibil în diagnosticarea „hipotiroidismului subclinic".15 Un sistem de clasificare a hipotiroidismului determinat de testul TRH a fost propus după cum urmează:

Gradul 3 (hipotiroidism subclinic—4%). Pacienţii sunt de obicei fără semne clasice de insuficienţă tiroidiană şi au niveluri normale de T3RU, T4 şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH), dar cu siguranţă un răspuns anormal al TSH la testul TRH.

Gradul 2 (hipotiroidism uşor—3,6%). Pacienţii pot prezenta semne sau simptome clinice izolate uşoare de hipotiroidism, dar prezintă niveluri normale de T3RU şi T4. Nivelurile iniţiale de TSH sunt crescute şi există un test TRH anormal.

Gradul 1 (hipotiroidism evident—1%). Pacienţii demonstrează semne şi simptome de hipotiroidism clasic împreună cu valori anormale de laborator (de exemplu, niveluri reduse de T3RU şi T4, niveluri crescute de TSH şi răspuns anormal de TRH).

Testul TRH poate avea o utilizare clinică largă, deoarece disfuncţia glandei tiroide este implicată în multe afecţiuni.

Toxine de mediu

Metalele grele (plumb, mercur, cadmiu, arsen, nichel şi aluminiu), precum şi solvenţi (de exemplu, materiale de curăţare, formaldehidă, toluen, benzen), pesticidele şi erbicidele au o afinitate pentru ţesutul nervos. Ca urmare, pot apărea diverse simptome psihologice şi neurologice, inclusiv următoarele16"18:

Depresie

Dureri de cap

Confuzie mentală

Boală mintală

Furnituri la extremitati

Reflexe nervoase anormale

Alte semne de afectare a funcţiei sistemului nervos

Un istoric medical detaliat şi analiza mineralelor părului sunt posibile mecanisme de screening pentru toxicitatea mediului. Consultaţi Capitolul 23 (Toxicitatea metalelor: Evaluarea expunerii şi a retenţiei) pentru discuţii suplimentare.

Factorii stilului de viaţă

Un stil de viaţă şi o dietă care promovează sănătatea sunt importante în tratamentul depresiei. Deosebit de important este renunţarea la fumat, consumul excesiv de alcool, consumul excesiv de zahăr şi consumul de cofeină. Aceste modificări ale stilului de viaţă, împreună cu exerciţii fizice regulate şi o dietă sănătoasă, sunt mai mult decât probabil să producă rezultate clinice mai bune decât fluoxetina (Prozac), fără efecte secundare şi fără costuri.

Fumat

Fumatul de ţigară este unul dintre factorii majori care contribuie la moartea prematură. Fumatul de ţigară este, de asemenea, un factor semnificativ în depresie. Principalul efect al nicotinei este stimularea hormonilor suprarenalii, inclusiv secreţia de cortizol. Nivelurile crescute de cortizol sunt o caracteristică bine-cunoscută a depresiei.3 Unul dintre efectele cheie ale cortizolului (şi stresului) asupra stării de spirit este activarea triptofanoxigenazei, ceea ce duce la livrarea mai puţin triptofan către creier. Deoarece nivelul de serotonina din creier depinde de nivelul de triptofan, cortizolul reduce dramatic nivelul de serotonina si melatonina. În plus, cortizolul reglează, de asemenea, receptorii de serotonină din creier, făcându-i mai puţin sensibili la serotonina disponibilă.

Fumatul de ţigară duce, de asemenea, la o deficienţă relativă de vitamina C, deoarece vitamina C este folosită pentru a detoxifica fumul de ţigară. Nivelurile scăzute de vitamina C din creier pot duce la depresie şi isterie.19

Alcool

Alcoolul, un deprimant al creierului, creşte producţia de hormoni suprarenali, interferează cu multe procese ale celulelor creierului şi perturbă ciclurile normale de somn. Ingestia cronică de alcool va epuiza, de asemenea, o serie de nutrienţi şi prostaglandina E1, care îmbunătăţeşte starea de spirit, toate acestea vor perturba starea de spirit. Ingestia de alcool duce, de asemenea, la hipoglicemie. Scăderea rezultată a zahărului din sânge produce o poftă de zahăr, deoarece poate creşte rapid glicemia. Din păcate, consumul crescut de zahăr agravează în cele din urmă hipoglicemia. Hipoglicemia agravează problemele mentale şi emoţionale ale alcoolicului. Opţiunile de tratament care pot aborda simultan atât depresia,

cât şi dependenţa individului sunt cele mai bune.20 Suplimentarea cu seleniu poate îmbunătăţi stabilitatea dispoziţiei şi poate ajuta, de asemenea, la schimbarea obiceiurilor de consum (vezi secţiunea despre seleniu mai târziu).

Cofeină

Deşi cofeina este un stimulent bine-cunoscut, intensitatea răspunsului la cofeină variază foarte mult, persoanele predispuse să se simtă deprimate sau anxioase tinzând să fie deosebit de sensibile la cofeină. Termenul de cofeinism este folosit pentru a descrie un sindrom clinic similar cu anxietatea generalizată şi tulburările de panică; simptomele sale includ depresie, nervozitate, palpitaţii, iritabilitate şi dureri de cap recurente.21

Mai multe studii au analizat aportul de cofeină şi depresia. De exemplu, un studiu a constatat că, printre studenţii sănătoşi, cei care au băut cantităţi moderate până la mari de cafea au obţinut scoruri mai mari pe o scară de depresie decât cei care au băut mai puţin. Interesant este că băutorii mai mari de cafea au avut tendinţa de a performa semnificativ mai puţin bine din punct de vedere academic.22 Alte studii au arătat că pacienţii cu depresie tind să consume cantităţi destul de mari de cofeină (de exemplu, mai mult de 700 mg/zi).23,24 În plus, aportul de cofeină a fost corelat pozitiv cu gradul de boală psihică a pacienţilor25,26.

Combinaţia de cofeină şi zahăr rafinat pare să fie chiar mai proastă decât oricare dintre substanţele consumate singură. Mai multe studii au găsit o asociere între această combinaţie şi depresie. Într-unul dintre cele mai interesante studii, 21 de femei şi 2 bărbaţi au răspuns la o reclamă prin care se solicită voluntari „care se simt deprimaţi şi nu ştiu de ce, adesea se simt obosiţi, chiar dacă dorm mult, sunt foarte capricioase şi, în general, par să se simtă rău de cele mai multe ori."27 După testarea psihologică iniţială, subiecţii au fost plasaţi într-o săptămână fără cofeină şi dietă. Acei subiecţi care au raportat îmbunătăţiri substanţiale au fost apoi provocaţi într-un mod dublu-orb. Au luat fie o capsulă care conţinea cofeină şi o băutură Kool-Aid îndulcită cu zahăr, fie o capsulă care conţinea celuloză şi o băutură Kool-Aid îndulcită cu NutraSweet. Fiecare provocare a durat până la 6 zile. Aproximativ 50% dintre subiecţii de testare care au primit cofeină şi zaharoză au devenit depresive în timpul perioadei de testare.

Un alt studiu care a folosit un format similar a constatat că 7 din 16 pacienţi depresivi au fost depresivi cu provocarea cu cafeină şi zaharoză, dar fără simptome în timpul dietei fără cofeină şi zaharoză şi în perioada de testare cu celuloză şi NutraSweet.28

Americanul obişnuit consumă zilnic 150 până la 225 mg de cofeină, sau aproximativ cantitatea de cofeină din una sau două cești de cafea. Deşi majoritatea oamenilor par să tolereze această cantitate, unii sunt mai sensibili la efectele cofeinei decât alţii. Chiar şi cantităţile mici de cofeină, aşa cum se găsesc în cafeaua decofeinizată, sunt suficiente pentru a le afecta negativ. Pacienţii cu depresie sau orice tulburare psihologică trebuie sfătuiţi să evite complet cofeina.

Exercita

Exerciţiile fizice regulate pot fi cel mai puternic antidepresiv natural disponibil. De fapt, multe dintre efectele benefice ale exerciţiilor fizice observate în prevenirea bolilor de inimă pot fi legate la fel de mult de capacitatea sa de a îmbunătăţi starea de spirit, cât şi de îmbunătăţirea funcţiei cardiovasculare.29 În plus, obezitatea este asociată cu depresia.30 Diverse studii clinice şi comunitare au indicat în mod clar că exerciţiile fizice au efecte antidepresive profunde. anxietate, depresie şi stare generală de rău. În plus, oamenii care participă la exerciţii fizice regulate au o stima de sine mai mare, se simt mai bine şi sunt mult mai fericiţi decât oamenii care nu fac mişcare.

O mare parte din efectul de creştere a stării de spirit al exerciţiului poate fi atribuit faptului că exerciţiile fizice regulate s-au dovedit a creşte nivelul de endorfine, care sunt direct corelate cu starea de spirit.32 Unul dintre cele mai interesante studii care a examinat rolul exerciţiului şi al endorfinelor în depresie a comparat nivelurile de beta-endorfine şi profilurile depresiei la 10 bărbaţi de aceeaşi vârstă cu joggeri sedentari. Cei 10 bărbaţi sedentari testaţi au fost mai deprimaţi, au perceput un stres mai mare în viaţa lor şi au avut niveluri mai mari de cortizol şi niveluri mai scăzute de beta-endorfine. După cum au afirmat cercetătorii, acest lucru „reafirmă că depresia este foarte sensibilă la exerciţii fizice şi ajută la consolidarea unei legături biochimice între activitatea fizică şi depresie.”33

Cel puţin 100 de studii clinice au evaluat acum eficacitatea unui program de exerciţii fizice în tratamentul depresiei. Într-o analiză a celor 64 de studii înainte de 1980, antrenamentul de fitness

TABELUL 142-1 Efectele comportamentale ale unor deficienţe de vitamine

s-a demonstrat că ameliorează depresia şi îmbunătăţeşte stima de sine şi comportamentul la locul de muncă.34

Din păcate, calitatea multor studii a fost mai puţin decât ideală. Cu toate acestea, din cauza rezultatelor bune observate în analiza acestor studii, o serie de studii bine concepute au fost efectuate în anii 1980 pentru a determina mai bine cât de eficient ar putea fi exerciţiul ca terapie. Aceste studii au folosit criterii ştiinţifice mai stricte decât cele anterioare, dar au produs rezultate similare. S-a ajuns la concluzia că exerciţiile fizice pot fi la fel de eficiente ca şi alte tratamente, inclusiv medicamentele şi psihoterapia.35 Mai recent, chiar şi studii mai stricte au demonstrat în continuare că exerciţiile fizice regulate sunt un antidepresiv puternic.31,36,37.

Cele mai bune exerciţii sunt fie antrenamentul de forţă (ridicarea greutăţilor), fie activităţile aerobice, cum ar fi mersul vioi, joggingul, mersul cu bicicleta, schiul fond, înotul, dansul aerobic şi sporturile cu rachetă.

Nutriţie

O deficienţă a oricărui singur nutrient poate modifica funcţia creierului şi poate duce la depresie, anxietate şi alte tulburări mentale (Tabelul 142-1). Cu toate acestea, rolul deficienţei de nutrienţi este doar vârful aisbergului în ceea ce priveşte rolul efectelor asupra creierului şi dispoziţiei. Melvin Werbach, MD, a declarat următoarele38:

Este clar că nutriţia poate influenţa puternic cunoaşterea, emoţia şi comportamentul. De asemenea, este clar că efectele bolilor clasice de deficienţă nutriţională asupra funcţiei mentale constituie doar o mică parte dintr-o listă de interfeţe care se extinde rapid între nutriţie şi minte. Chiar şi în absenţa validării de laborator a deficienţelor nutriţionale, numeroase studii care utilizează modele ştiinţifice riguroase au demonstrat beneficii impresionante ale suplimentelor nutriţionale.

O vitamină multiplă de mare potenţă oferă o bază nutriţională bună pe care să se construiască. În selectarea unei formule multiple de vitamine şi minerale, este important să vă asiguraţi că oferă întreaga gamă de vitamine şi minerale la niveluri de potenţă ridicate. Deficienţele unui număr de nutrienţi sunt destul de frecvente la persoanele deprimate. Cele mai frecvente deficienţe sunt acidul folic, vitamina B12 şi vitamina B6. Semnificaţia acestor deficienţe este discutată mai târziu.

Ghid alimentar A

Deoarece creierul necesită un aport constant de zahăr din sânge, hipo- B

glicemia trebuie evitată. Simptomele hipoglicemiei pot varia C de la uşoare la severe şi includ următoarele:

Depresie, anxietate, iritabilitate şi alte tulburări psihologice

Oboseală

Durere de cap

Vedere înceţoşată

Transpiraţie excesivă

Confuzie mentală

Discurs incoerent

Comportament bizar

Convulsii

Mai multe studii au arătat că hipoglicemia este frecventă la indivizii depresivi.39-42 Un studiu din şase ţări a arătat o corelaţie foarte semnificativă între consumul de zahăr şi rata anuală a depresiei.43 Simpla eliminare a carbohidraţilor rafinaţi din dietă este ocazional tot

ceea ce este necesar pentru o terapie eficientă la pacienţii care suferă de depresie din cauza hipoglicemiei reactive.

Orientările alimentare pentru depresie sunt identice cu cele pentru o sănătate optimă. Acum este bine stabilit că anumite practici alimentare cauzează, iar altele previn o gamă largă de boli. Pur şi simplu, o dietă care promovează sănătatea oferă niveluri optime de toţi nutrienţii cunoscuţi şi niveluri scăzute de componente alimentare care sunt dăunătoare sănătăţii, cum ar fi zahăr, grăsimi saturate, colesterol, sare şi aditivi alimentari. O dietă care promovează sănătatea este bogată în alimente întregi „naturale" şi neprocesate. Este deosebit de bogat în alimente vegetale, cum ar fi fructele, legumele, cerealele, fasolea, seminţele şi nucile, deoarece aceste alimente conţin nu numai nutrienţi valoroşi, ci şi compuşi suplimentari care au proprietăţi remarcabile de promovare a sănătăţii. Deşi nicio dietă nu este potrivită pentru toată lumea, un studiu de 4U de ani, pe peste 10.000 de persoane, a raportat că cei care au urmat o dietă mediteraneană sănătoasă, aşa cum este detaliat în capitolul 44, au o probabilitate de aproximativ jumătate mai mare de a dezvolta depresie decât cei care au spus că nu ţin dietă.44

Acid folic şi vitamina B12

Acidul folic şi vitamina B]2 funcţionează împreună în multe procese biochimice. Deficienţa de acid folic este cea mai comună deficienţă de nutrienţi din lume. În studiile efectuate la pacienţii depresivi, s-a demonstrat că 31% până la 35% au deficit de acid folic.45'48 La pacienţii vârstnici acest procent poate fi chiar mai mare. Studiile au constatat că în rândul pacienţilor vârstnici internaţi într-o secţie de psihiatrie, numărul cu deficienţă de acid folic a variat între 35% şi 92,6%.49,50 Depresia este cel mai frecvent simptom al deficienţei de acid folic. Deficienţa de vitamina B12 este mai puţin frecventă decât cea a acidului folic, dar poate provoca şi depresie, în special la vârstnici.51,52 Corectarea deficienţelor de acid folic şi de vitamina B12 are ca rezultat o îmbunătăţire dramatică a dispoziţiei.

Acidul folic, vitamina Bn şi S-adenosilmetionina, o formă a aminoacidului metionină cunoscută sub numele de SAMe, funcţionează ca „donatori de metil" (Figura 142-2). Ei transportă şi donează molecule de metil compuşi importanţi ai creierului, inclusiv neurotransmiţători. SAMe este principalul donator de metil din organism. Efectele antidepresive ale acidului folic par a fi rezultatul creşterii conţinutului de SAMe din creier.

Unul dintre compuşii cheie ai creierului dependenţi de metilare este tetrahidrobiopterina (BH4). Acest compus funcţionează ca o coenzimă esenţială în activarea enzimelor care produc neurotransmiţători monoamine precum serotonina şi dopamina din aminoacizii corespunzători. Pacienţii cu depresie recurentă au

5-hidroxitriptofan

/ \

Produse de excreție Kynurine (skatole, indican)

* kh

V

3-Hidroxichinureina

aaad

V

Serotonina

Melatonina 5-Metoxitriptamina

Acid 3-hidroxiantranilic

mao

\/

Acid 5-hidroxiondoleacetic

V

(mai multi pasi)

CO2

Acid chinolinic Acid picolinic

V

niacina

* Etapa dependentă de piridoxal-5-fosfat (PLP).

aaad Aminoacid aromatic decarboxilază, etapă dependentă de PLP; rata de decarboxilare a 5-hidroxitriptofanului este de 16% din rata DOPA kh Kynurenine

k Kynureninaza, dependentă de PLP

ka Kynurenin aminotransferaza, dependentă de PLP

mao Monoamină

a triptofan hidroxilază, dependentă de tetrahidrobiopterină

tp Triptofan pirolază (oxigenază), inductibil

FIGURA 142-2 Relaţiile dintre ciclul folaţilor, S-adenosilmetionină şi transmetilare.

s-a demonstrat că a redus sinteza BH4, probabil ca urmare a nivelurilor scăzute de SAMe. S-a demonstrat că suplimentarea cu BH4 produce rezultate dramatice la aceşti pacienţi.53,54 Din păcate, BH4 nu este disponibil comercial în prezent. Cu toate acestea, deoarece sinteza BH4 este stimulată de acid folic, vitamina B12 şi vitamina C, este posibil ca creşterea acestor niveluri de vitamine în creier să stimuleze formarea BH4 şi sinteza monoaminelor precum serotonina.55

Unele dovezi susţin afirmaţia că suplimentarea dietei cu acid folic, vitamina C şi vitamina B]2 poate creşte nivelul BH4. În plus, s-a demonstrat că suplimentarea cu acid folic şi promovarea reacţiilor de metilare cresc conţinutul de serotonină.51-53 Efectele de creştere a serotoninei sunt, fără îndoială, responsabile pentru multe dintre efectele antidepresive ale acidului folic şi ale vitaminei B12.

A fost publicată o revizuire a trei studii cu folat care au implicat 247 de pacienţi cu depresie.59 Două dintre studiile care au implicat 151 de persoane au evaluat utilizarea folatului în plus faţă de alte tratamente şi au constatat că adăugarea de folat a redus scorurile HDS în medie cu încă 2,65. Unul dintre studii, care a implicat 96 de persoane, a evaluat utilizarea folatului în locul antidepresivului trazodonă. Acest studiu nu a găsit un beneficiu semnificativ din utilizarea folatului. Deşi autorii acestei analize au considerat aceste date „limitate”, ei au recunoscut rolul potenţial al folatului ca supliment pentru tratarea depresiei. Nu au fost observate efecte secundare sau toxicităţi în niciunul dintre studiile revizuite.

De obicei, dozele de acid folic în studiile clinice cu antidepresive au fost mari: 15 până la 50 mg. Terapia cu doze mari de acid folic este sigură, cu excepţia pacienţilor cu epilepsie şi s-a dovedit a fi la fel de eficientă.60

O doză de 800 mcg de acid folic şi 800 mcg de vitamina B]2 ar trebui să fie suficientă în majoritatea circumstanţelor pentru a preveni deficienţele. Suplimentarea cu acid folic ar

trebui să fie întotdeauna însoțită de suplimente cu vitamina B12 pentru a preveni ca acidul folic să mascheze o deficiență de vitamina B12.

Vitamina B6

Nivelurile de vitamina B6 sunt de obicei destul de scăzute la pacienții cu depresie, în special femeile care iau pilule anticoncepționale sau estrogen conjugat (Premarin).61-65 Având în vedere numeroasele funcții ale vitaminei B6 din creier, inclusiv faptul că este absolut esențială în fabricarea tuturor monoaminelor, este probabil ca multe dintre milioanele de oameni care iau fluoxetină să sufere pur și simplu ca urmare a depresiei scăzute ale vitaminei B6. Pacienții cu statut scăzut de vitamina B6 răspund de obicei bine la suplimente. Doza eficientă tipică este de 50 până la 100 mg.

Zinc

Zincul servește ca cofactor mineral în peste 70 de metaloenzime. Deficiența severă de zinc se manifestă prin dermatită buloasă-pustuloasă, diaree, alopecie și infecții recurente.66 Un număr tot mai mare de dovezi implică o tulburare a homeostaziei zincului în tulburările de dispoziție. În mod interesant, s-a demonstrat că pacienții depresivi care au niveluri inițiale scăzute de zinc experimentează creșteri ale acestor concentrații în hipocamp și în alte regiuni ale creierului după ce li se administrează antidepresive prescrise.67 S-a postulat că zincul poate acționa ca un antagonist al receptorului de glutamat A-metil-D-aspartat.68

Un mic studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo privind suplimentarea cu zinc în terapia antidepresivă a fost efectuat la pacienții care au fost diagnosticați cu depresie majoră (unipolară); 6 pacienți au primit 25 mg suplimente de zinc pe zi și 8 au primit un placebo. Acești pacienți au fost, de asemenea, tratați cu terapie standard, cum ar fi antidepresive triciclice și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Folosind HDS standard și Beck Depression Inventory pentru a evalua eficacitatea acestor terapii, s-a constatat că suplimentarea cu zinc a redus semnificativ scorurile în ambele măsuri după suplimentarea de 6 și 12 săptămâni în comparație cu tratamentul placebo. Suplimentarea pe termen lung ar trebui să fie echilibrată corespunzător cu cupru.

Seleniu

Seleniul plasmatic este în mod clar mai scăzut la pacienții alcoolici. Nivelurile de seleniu în ser, eritrocite și sânge total sunt, de asemenea, scăzute la pacienții cu alcoolism.70 Statutul scăzut de seleniu încurajează starea depresivă, în timp ce alimentația bogată sau seleniul suplimentar s-a dovedit că îmbunătățește starea de spirit.71 Cercetările au raportat în mod constant că statutul scăzut de seleniu a fost asociat cu o incidență semnificativ crescută a depresiei, anxietății, confuziei și mai multă ostilitate, depresie și ostilitate individuală. există un risc crescut de sinucidere.72

Având în vedere tendința pentru un statut scăzut de seleniu la pacienții alcoolici și relația dintre nivelurile de seleniu și tulburarea de dispoziție, suplimentarea cu seleniu este

justificată în încercarea de a ameliora profilurile psihologice şi fizice comorbide nefavorabile ale pacienţilor cu abuz sau dependenţă de alcool.

Crom

Deoarece aportul crescut de zahăr este corelat cu depresia, oligomineralele esenţiale de crom pot fi un mijloc util de a echilibra nivelul de insulină. Un studiu mic a evaluat efectele suplimentării cu crom pentru depresia atipică, care este caracterizată prin reactivitatea dispoziţiei, apetit crescut şi creştere în greutate, hipersomnie, paralizie cu plumb şi sensibilitate la respingere interpersonală şi este asociată cu debut mai devreme, cronicitate mai mare, dizabilitate şi suicidalitate decât alte forme de depresie. Se estimează că mai mult de o cincime din toate bolile depresive se încadrează în această categorie.

Într-un studiu pilot dublu-orb, controlat cu placebo, cu picolinat de crom, efectuat la 15 pacienţi cu tipuri atipice de tulburare depresivă majoră, 10 pacienţi au început cu o doză de 400 mcg, care a fost crescută la 600 mcg pentru restul studiului. Ceilalţi 5 pacienţi au luat un placebo. Şaptezeci la sută dintre pacienţii cu crom faţă de 0% dintre pacienţii placebo au răspuns pozitiv la tratament. Alte rezultate au fost în concordanţă cu un efect mai mare al cromului. Trei pacienţi trataţi cu crom nu au reuşit să prezinte nicio îmbunătăţire. Picolinatul de crom a fost bine tolerat, fără uzură din cauza efectelor secundare.73 Un alt studiu de succes pe opt pacienţi cu depresie a constatat o creştere a viselor şi o uşoară activare psihomotorie.74 Mecanismul de acţiune al cromului poate fi prin alterarea nivelului serotoninei din creier75, precum şi prin creşterea insensibilităţii la insulină.76

Vitamina D

Vitamina D poate ajuta la tratarea unei deficienţe critice subiacente. Nivelurile scăzute de vitamina D pot fi implicate în patogeneza depresiei în mai multe moduri. La om, distribuţia receptorului de vitamina D pare să aibă loc în concentraţie mare în hipotalamus,77 sugerând un rol în funcţia neuroendocrină. Mai mult, distribuţia neuronilor ţintă ai vitaminei D sugerează o influenţă asupra nivelurilor factorului de creştere a nervilor78, acetilcolina, serotonina, testosteronul, hormonul tiroidian şi ARN-ul mesager tirozin hidroxilazei.79,80 Toate acestea au fost implicate în patogeneza depresiei.

Un studiu norvegian pe 441 de persoane supraponderale a măsurat nivelurile serice de 25-hidroxivitamina D. Cei sub 16 mg/dL s-au dovedit a fi mai deprimaţi. Aceşti subiecţi au primit apoi fie 20.000, fie 40.000 de unităţi internaţionale de vitamina D sau placebo o dată pe săptămână. Cei cărora li sa administrat doza mai mare au avut o reducere cu 33% a scorurilor de depresie, iar cei cărora li sa administrat doza mai mică au avut o reducere cu 20%. Grupul placebo a avut o scădere cu 5%.81 Studiile pe animale sugerează că prevenirea depresiei la adult poate apărea chiar prin tratarea femeilor însărcinate, deoarece deficienţa gestaţională părea să provoace un comportament asemănător depresiei la descendenţi.82

Deoarece vitamina D este solubilă în grăsimi, este recomandabil să efectuaţi teste de laborator înainte de a recomanda această vitamină. Testul care indică starea funcţională a vitaminei D măsoară 25-hidroxi (-OH) vitamina D, care este un metabolit intermediar.

Cercetările demonstrează că dozele de 4000 UI o dată pe zi la pacienţii depresivi tind să îmbunătăţească starea de bine.83 Acesta poate fi un bun loc de început pentru pacienţii depresivi, deşi niveluri mai mari pot fi necesare pentru unii. Cantitatea exactă de vitamina D necesară pentru a induce hipervitaminoza într-o anumită perioadă de timp este necunoscută, deşi unele cercetări recomandă prudenţă la 20.000 de unităţi internaţionale zilnic84 sau la niveluri sanguine de 100 ng/mL85.

Principala sursă alimentară de vitamina D este peştele. Pacienţii ar trebui, de asemenea, să fie expuşi adecvat la lumina soarelui pentru a-şi creşte nivelul de vitamina D. Un raport specifică că aproximativ 12 minute pe zi la soare este echivalent cu un aport oral de 3000 de unităţi internaţionale de vitamina D3.86

Acizi graşi Omega-3

O insuficienţă a uleiurilor omega-3 a fost legată de depresie.87 Studiile au raportat, de asemenea, că ţările cu rate mari de consum de ulei de peşte au rate scăzute de tulburare depresivă.59 Acest lucru poate fi legat de impactul acizilor graşi dietetici asupra compoziţiei fosfolipide a membranelor celulelor neurologice. Deşi se crede că celula este programată să încorporeze selectiv diferiţii acizi graşi de care are nevoie pentru a menţine funcţionarea optimă, lipsa acizilor graşi esenţiali (în special uleiurile omega-3) şi excesul de grăsimi saturate şi acizi graşi de origine animală pot duce la formarea de membrane celulare care au o fluiditate mult mai mică decât în mod normal.

O deficienţă relativă a acizilor graşi esenţiali în membranele celulare afectează substanţial funcţia membranei celulare. Deoarece funcţia de bază a membranei celulare este de a servi ca o barieră selectivă care reglează trecerea moleculelor în şi din celulă, o perturbare a structurii sau funcţiei acesteia perturbă homeostazia. Literatura medicală a demonstrat că există modificări ale nivelurilor de acizi graşi în celulele roşii din sânge şi în compoziţia de acizi graşi seric la pacienţii depresivi.88

Deoarece creierul este cea mai bogată sursă de fosfolipide din corpul uman şi funcţia corectă a celulelor nervoase depinde în mod critic de fluiditatea adecvată a membranei, modificările fluidităţii membranei afectează comportamentul, starea de spirit şi funcţia mentală. Studiile au arătat că proprietăţile biofizice, inclusiv fluiditatea, ale membranelor celulare ale creierului influenţează direct sinteza neurotransmiţătorilor, transmiterea semnalului, absorbţia serotoninei şi a altor neurotransmiţători, legarea neurotransmiţătorilor şi activitatea monoaminoxidazei (MAO). Toţi aceşti factori au fost implicaţi în depresie şi alte tulburări psihologice.

Într-un studiu mic, 20 de pacienţi diagnosticaţi cu tulburare depresivă majoră au participat la o evaluare dublu-orb de 4 săptămâni a fie placebo, fie un adaos de acid eicosapentaenoic la terapia antidepresivă în curs. Efectul acidului eicosapentaenoic a fost semnificativ din săptămâna a doua de tratament, similar cu timpul pentru eficacitatea medicamentelor antidepresive. Efectul placebo a fost minim. Analiza itemului a arătat că acidul

eicosapentaenoic a afectat şi simptomele depresive de bază, cum ar fi starea de spirit depresivă, vinovăţia şi sentimentele de inutilitate, precum şi insomnia.89

Deoarece acizii graşi omega-3 pot juca un rol cheie în patofiziologia depresiei,90 este posibil ca aceştia să reducă dezvoltarea depresiei la fel cum reduc dezvoltarea bolii coronariene.87 Această concluzie sa bazat pe mai mulţi factori:

Studiile au sugerat că scăderea colesterolului plasmatic prin dietă şi medicamente creşte riscul de sinucidere, omucidere şi depresie.

Cantitatea şi tipul de grăsimi consumate influenţează lipidele serice şi modifică proprietăţile biofizice şi biochimice ale membranelor celulare.

Sfaturile dietetice pentru a scădea nivelul colesterolului tinde să crească raportul dintre acizii graşi omega-6 şi omega-3 şi să scadă nivelul acidului gras esenţial omega-3, acidul docosahexanoic.

Studiile epidemiologice din diferite ţări şi Statele Unite au indicat că scăderea consumului de acizi graşi omega-3 se corelează cu creşterea ratelor depresiei.

Există, de asemenea, o asociere consistentă între depresie şi boala coronariană.

Alergii alimentare

Depresia şi oboseala au fost legate de alergiile alimentare de mai bine de 65 de ani. În 1930, Rowe a inventat termenul de „toxemie alergică" pentru a descrie un sindrom care includea simptomele depresiei, oboselii, durerilor musculare şi articulare, somnolenţă, dificultăţi de concentrare şi nervozitate.91 Deşi termenul de toxemie alergică nu mai este folosit, alergiile alimentare joacă încă un rol major în multe cazuri de depresie.92

Metabolismul monoaminei şi terapia cu precursori

Utilizarea precursorilor de monoamine – în special triptofan, 5-hidroxitriptofan (5-HTP) şi tirozină – a oferit o „modalitate mai naturală" de a influenţa metabolismul monoaminei decât inhibitorii MAO sau antidepresivele triciclice.

Catastrofa triptofanului

Timp de mai bine de 30 de ani, L-triptofanul a fost folosit de milioane de oameni din Statele Unite şi din întreaga lume în mod sigur şi eficient pentru a trata insomnia şi depresia. Dar în octombrie 1989, unii oameni care luau triptofan au început să raporteze medicilor simptome ciudate – dureri musculare şi articulare severe, febră mare, slăbiciune, umflare a braţelor şi picioarelor şi dificultăţi de respiraţie.93 Sindromul a fost numit sindromul eozinofilie-mialgie (EMS).

Studiile de laborator au arătat că sângele subiecţilor cu EMS conţinea niveluri ridicate de eozinofile. La pacienţii cu EMS, nivelurile de eozinofile au crescut la mai mult de 1000/mm3,

aproximativ dublu față de nivelul normal, iar procentul de eozinofile a crescut adesea la niveluri de peste 30%.

Problema cu creşteri atât de severe ale eozinofilelor este că aceste celule albe din sânge conţin pachete care conţin niveluri ridicate de histamina şi alţi compuşi alergici şi inflamatori. Când aceşti compuşi sunt eliberaţi de eozinofile, aceasta duce la simptome intense de natură alergică şi inflamatorie (de exemplu, dureri musculare şi articulare severe, febră mare, slăbiciune, umflare a braţelor şi picioarelor, erupţii cutanate şi dificultăţi de respiraţie) - aceleaşi simptome ca şi cele experimentate de persoanele cu EMS. Se bănuia că unul sau mai mulţi contaminanţi nou introduşi care activau eozinofilele şi alte celule albe din sânge trebuiau să fie în spatele fenomenului EMS, deoarece L-triptofanul a fost folosit în siguranţă atât de mult timp.

Analiza detaliată a tuturor dovezilor de către Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a condus la concluzia că cauza epidemiei de EMS ar putea fi urmărită la un producător japonez, Showa Denko.94,95 Dintre cele şase companii japoneze care furnizează L-triptofan în Statele Unite, Showa Denko a fost cea mai mare, furnizând 50% până la 60%. L-triptofanul a fost folosit nu numai ca supliment nutritiv, ci şi în formulele pentru sugari şi amestecurile de nutrienţi utilizate pentru hrănirea intravenoasă.

L-triptofanul produs din octombrie 1988 până în iunie 1989 de Showa Denko a fost contaminat cu substanţe acum legate de EMS din cauza modificărilor bacteriilor utilizate pentru producerea L-triptofanului şi în procesul de filtrare. Din cauza acestei schimbări în procesul de filtrare, L-triptofanul a fost contaminat. Examinarea materialului prefiltrat a indicat că nu avea niveluri detectabile de impurităţi legate de EMS. Cumva, procesul de filtrare a produs contaminanţii.

Deşi epidemia de EMS din ultima jumătate a anului 1989 a fost în mod clar legată de L-triptofanul contaminat produs de Showa Denko, au existat câteva alte cazuri raportate de EMS la oameni care nu au luat niciodată L-triptofan şi la alţii care au luat L-triptofan înainte ca lotul contaminat fabricat de Showa Denko să ajungă pe rafturi. Este posibil ca în aceste rapoarte anterioare subiecţii să folosească şi L-triptofan contaminat şi să fi avut şi o predispoziţie la EMS (discutat mai târziu).96,97 Această concluzie se bazează pe faptul că triptofanul necontaminat nu a produs niciodată EMS. În mod clar, este absolut esenţial ca numai L-triptofanul necontaminat să fie utilizat în cursul tratamentului.

Numărul total de cazuri raportate de EMS în Statele Unite a ajuns în cele din urmă la 1511. În acest număr au fost incluse 36 de decese atribuite L-triptofanului. În Europa numărul total de cazuri a fost de 171 şi nu au existat decese.94-97 Diferenţa dintre experienţele din SUA şi cele europene este că suplimentul dominant de L-triptofan în Europa a fost Optimax, un produs comercializat de Merck, cea mai mare companie farmaceutică din lume. Furnizorul triptofanului utilizat în produsul Merck a fost Ajimomato.

Este surprinzător că catastrofa L-triptofanului nu a afectat mai mulţi oameni. Pe baza unor studii foarte detaliate, s-a ajuns la concluzia că EMS a afectat 144 din fiecare 100.000 de

bărbaţi şi 268 din fiecare 100.000 de femei care luau L-triptofan.98 Dacă 50% dintre aceşti indivizi luau Showa Denko - L-triptofan furnizat de Showa Denko, putem presupune că EMS a afectat 5.260 din fiecare 104.600 de bărbaţi şi 100.000 de femei. 50.000 de femei care iau L-triptofan contaminat. Cu alte cuvinte, aproximativ 1 din 250 de persoane care au luat L-triptofanul contaminat a dezvoltat EMS.

Întrebarea evidentă este: de ce nu toţi au luat L-triptofanul contaminat cu EMS? Răspunsul pare să fie că numai cei cu o activare anormală a căii chinureninei au reacţionat la contaminant.99 Kynurenina şi metaboliţii săi (în special acidul chinolic) sunt, de asemenea, legaţi de alte boli legate de EMS, inclusiv sindromul uleiului toxic, una dintre cele mai mari epidemii legate de alimente până în prezent. Acest sindrom a apărut în Spania în mai 1991. A afectat peste 20.000 de persoane şi a provocat peste 12.000 de spitalizări. A fost cauzată de ingestia de ulei de canola contaminat cu un compus similar cu cel găsit în L-triptofanul contaminat Showa Denko.100

O altă constatare din studiile efectuate de cercetătorii de la Centers for Disease Control a fost că persoanele care au luat un preparat cu multivitamine s-au bucurat de o anumită protecţie împotriva EMS.101 Când utilizatorii obişnuiţi de vitamine au dezvoltat EMS, aceasta a fost mai puţin severă decât boala experimentată la care nu utilizau vitamine. O explicaţie probabilă pentru aceasta este că fie vitaminele (în special vitamina B6 şi niacina) au îndepărtat metabolismul triptofanului de calea chinureninei sau că contaminanţii au fost cumva metabolizaţi de enzimele dependente de vitamine.

L-triptofan

Teoria de bază a suplimentării cu triptofan în depresie şi insomnie este că va creşte nivelurile de serotonină şi melatonină din creier. Această teorie este susţinută de dovezile considerabile că mulţi indivizi depresivi au niveluri scăzute de triptofan şi serotonină. Din păcate, suplimentarea cu L-triptofan la pacienţii cu depresie a produs rezultate mixte în studiile clinice publicate. L-triptofanul s-a dovedit a fi mai eficient decât placebo în doar 2 din 8 studii de comparaţie, dar 9 din 11 studii care au comparat L-triptofan cu medicamentele antidepresive convenţionale nu au arătat nicio diferenţă.102'107

Printre mulţi factori care trebuie luaţi în considerare în examinarea acestor studii sunt dimensiunea studiului, severitatea depresiei, durata şi doza. În plus, o serie de factori, inclusiv hormoni precum estrogenul şi cortizolul, precum şi triptofanul însuşi stimulează activitatea triptofan oxigenazei, ceea ce face ca triptofanul să fie convertit în chinurenină; ca rezultat, mai puţin triptofan este livrat la creier (Figura 142-1 arată metabolismul triptofanului).

De asemenea, apar dovezi care leagă disfuncţia digestivă şi nivelurile anormale de serotonină. Douăzeci la sută dintre pacienţii cu tulburări funcţionale ale intestinului au şi comorbidităţi psihiatrice.108 Tratarea eficientă a disfuncţiei digestive poate, de asemenea, să reechilibreze nivelul triptofanului şi serotoninei, lucrând astfel la ameliorarea bolii

depresive. Noţiunea naturistă de „tratarea intestinului” poate fi de folos în tratarea mecanismelor primare ale depresiei.

Deoarece deshidratarea poate limita cantitatea de triptofan disponibilă pentru creier, aportul de apă este de asemenea important.109

În rezumat, L-triptofanul este doar modest eficient în tratamentul depresiei atunci când este utilizat singur. Pentru a obţine orice beneficiu real de la L-triptofan, acesta trebuie utilizat împreună cu vitamina B6 şi forma niacinamidă a vitaminei B3 pentru a ajuta la blocarea căii chinureninei, oferind astfel rezultate mai bune. Mai bine este utilizarea 5-HTP.

5-hidroxitriptofan

Deoarece farmacologia 5-hidroxitriptofanului este descrisă pe deplin în Capitolul 101, aici este prezentat doar un scurt rezumat. Spre deosebire de triptofan, 5-HTP nu poate fi transformat în chinurenină şi traversează cu uşurinţă bariera hematoencefalică. Ca rezultat, deşi doar 3% dintr-o doză orală de L-triptofan este convertită în serotonină, mai mult de 70% dintr-o doză orală de 5-HTP este convertită în serotonină. Pe lângă creşterea nivelului de serotonină, 5-HTP provoacă o creştere a nivelului de endorfine şi catecolamine. Numeroase studii dublu-orb au arătat că 5-HTP are „echipotenţă” cu ISRS şi antidepresivele triciclice în ceea ce priveşte eficacitatea şi este mai puţin costisitor, mai bine tolerat şi asociat cu efecte secundare mai puţine şi mult mai uşoare.110-114.

Fenilalanina si tirozina

Deşi numărul de studii clinice care utilizează fenilalanină sau tirozină pentru depresie nu se apropie de numărul utilizând triptofan şi 5-HTP, există dovezi că aceşti precursori de monoamine pot fi eficienţi la unii indivizi.115,116 Metabolismul general al catecolaminei este ilustrat pe scurt în Figura 142-3.

Fenilalanina, pe lângă faptul că este hidroxilată în tirozină şi degradată în acizi fenilcetonici, poate fi decarboxilată în feniletilamină (PEA).115 Acest compus are proprietăţi stimulatoare asemănătoare amfetaminei şi se sugerează a fi o substanţă stimulatoare sau antidepresivă endogenă la om. (Reţineţi că această amină biogene se găseşte în concentraţii mari în ciocolată, ceea ce ar putea explica dependenţa acesteia din urmă.) Nivelurile scăzute de PEA urinar se găsesc la pacienţii cu depresie, în timp ce niveluri ridicate se găsesc în schizofrenie. Deoarece fenilalanina este un inhibitor al tirozin-hidroxilazei, este de aşteptat ca odată cu suplimentarea să aibă loc o mai mare derivaţie a fenilalaninei către sinteza PEA.

Activitatea farmacologică a tirozinei suplimentare la depresivi poate fi legată de creşterea nivelului său de „urme de amine” (octopamină, tiramină şi PEA), mai degrabă decât doar îmbunătăţirea sintezei catecolaminelor sau, eventual, stimularea sintezei hormonilor tiroidieni. Rezultatele în mare parte negative folosind L-dopa în monoterapie în tulburările afective tind să susţină această ipoteză.114 Turnover-ul central al noradrenalinei, totuşi, este scăzut la pacienţii cu depresie. Acest lucru poate fi rezultatul nivelurilor scăzute de tirozină serice observate la unele persoane depresive.116

Conţinutul de tirozină al creierului, ca şi cel al triptofanului, este cel mai bine determinat de raportul dintre concentraţia serică de tirozină şi suma competitorilor săi de absorbţie a creierului (adică, leucină, izoleucină, valină, triptofan, fenilalanină). Proporţiile de tirozină sunt crescute de mesele bogate în proteine. Suplimentarea cu tirozină are ca rezultat creşterea nivelului de 3-metoxi-4-hidroxifenetilen glicol în urină. Se crede că acest compus este principalul produs de degradare al norepinefrinei în SNC şi poate oferi un marker biochimic pentru determinarea aminoacidului de completat.

Tabelul 142-2 rezumă studiile clinice care utilizează fenilalanină, tirozină sau ambele pentru depresie. Aceste rezultate indică faptul că suplimentarea cu fenilalanină şi tirozină oferă alternative încurajatoare la triciclici şi inhibitori MAO.

La începutul anilor 1970, van Praag şi colegii săi au descoperit că aproximativ unul din cinci pacienţi care au răspuns bine la 5-HTP au avut tendinţa de a recidivă după 1 lună de tratament. Efectele antidepresive ale 5-HTP la aceşti subiecţi au început să dispară treptat după prima lună, în ciuda faptului că nivelul de 5-HTP din sânge şi probabil nivelul de serotonină din creier au rămas aceleaşi ca atunci când pacienţii au beneficiat. neurotransmiţătorii monoamine, dopamină şi norepinefrină, au scăzut.117 Aceşti pacienţi au răspuns la tirozină suplimentară.

Fenilalanina > Tirozina > L-Dopa

ph th

—> DopaminaNoradrenalina > Epinefrina

dc do pt

Feniletilamină —>Tiramină

Acid metanefrină noroxiandelic 3,4 dihidroxiadelic

\/

Feniletanol- —>Octopamină amină

com

Acid 4-hidroxi-3-metoxiandelic

V

Acid hidroxifenilacetic

V

Acid hidroximandelic

V

Acid vanilic

com Catecol-O-metil-transferaza; Acelaşi dependent

dc Dopa decarboxilază (aaad); dependent de piridoxal-5-fosfat

nu dopaminoxidaza; dependent de O2, ascorbat, cupru şi fier; triptamina şi histamina inhibă mao Monoaminoxidaza; multe medicamente şi compuşi vegetali sunt inhibitori

ph fenilalanin hidroxilaza; O2, dependent de dihidrobiopterina

pt Feniletanol-amină M-metiltransferaza; activitate scăzută în SNC; S-adenosilmetionină (SAMe)

dependent; inhibată de tiramină, dopamină

a triptofan hidroxilază; inhibat de triptofan, fenilalanină, dopa şi dopamină; tetrahidrobiopterină, O2, dependentă de Fe; enzimă limitatoare de viteză pentru sinteza dopaminei

FIGURA 142-3 Metabolismul catecolaminelor.

TABELUL 142-2 Fenilalanina şi tirozina în depresie

MAO, monoaminoxidază; P, fenilalanină; T, tirozină.

Referinţe de la Beckman H. Adv Biol Psychiat 1983;10:137-147 şi Gelenberg AJ, Gibson CJ. Nutr Health 1984;3:163-173.

S-adenosilmetionină

SAMe a fost discutat pe scurt mai devreme cu vitamina B12 şi acidul folic în rolul său de metilare. SAMe este implicat în metilarea monoaminelor, neurotransmiţătorilor şi fosfolipidelor precum fosfatidilcolina şi fosfatidilserina. În mod normal, creierul produce tot ceea ce are nevoie din aminoacidul metionină. Cu toate acestea, sinteza SAMe este afectată la pacienţii depresivi. Suplimentarea dietei pacienţilor depresivi cu SAMe are ca rezultat creşterea nivelului de serotonină, dopamină şi fosfatide şi o legare îmbunătăţită a neurotransmiţătorilor de situsurile receptorilor, ceea ce duce la creşterea activităţii serotoninei şi dopaminei şi la îmbunătăţirea fluidităţii membranelor celulare ale creierului, ceea ce poate duce la o îmbunătăţire clinică semnificativă.118-120.

Rezultatele unui număr de studii clinice sugerează că SAMe este unul dintre cele mai eficiente antidepresive naturale.121-125 Din păcate, utilizarea sa este încă limitată din cauza preţului ridicat. Tabelele 142-3 şi 142-4 rezumă studiile dublu-orb care compară SAMe fie cu un placebo, fie cu un medicament triciclic, cum ar fi imipramina.

Studiile citate în aceste tabele au folosit SAMe injectabil. Cu toate acestea, studii mai recente care utilizează un nou preparat oral la o doză de 400 mg de patru ori pe zi (1600 mg total) au demonstrat că SAMe este la fel de eficient pe cale orală precum este administrat intravenos.126-129.

SAMe este mai bine tolerat şi are un debut mai rapid al acţiunii antidepresive decât antidepresivele triciclice.

Un studiu a comparat SAMe cu desipramina triciclică. În plus faţă de răspunsul clinic, nivelul sanguin al SAMe a fost determinat în ambele grupuri. La sfârşitul studiului de 4 săptămâni, 62% dintre pacienţii trataţi cu SAMe şi 50% dintre cei trataţi cu desipramină s-au îmbunătăţit semnificativ. Indiferent de tipul de tratament, pacienţii cu o scădere cu 50% a scorului HDS au prezentat o creştere semnificativă a concentraţiei plasmatice de SAMe. Aceste rezultate sugerează că o modalitate prin care medicamentele triciclice îşi exercită efectele antidepresive este prin creşterea nivelului SAMe.130

Nu au fost raportate efecte secundare semnificative cu SAMe oral. Cu toate acestea, deoarece SAMe poate provoca greaţă şi vărsături la unii oameni, se recomandă să fie începută cu o doză de 200 mg de două ori pe zi în prima zi, crescută la 400 mg de două ori

pe zi în ziua 3, apoi crescută la 400 mg de trei ori pe zi în ziua 10 și, în final, după 20 de zile, crescută la doza completă de 4 ori pe zi.

Persoanele cu depresie bipolară (maniacale) nu ar trebui să ia SAMe. Datorită activității antidepresive a SAMe, aceşti indivizi sunt susceptibili de a experimenta hipomanie sau manie. Acest efect este exclusiv numai pentru unele persoane cu depresie bipolară.

Medicamente botanice

Hypericum perforatum

Sunătoarea devine acum un tratament standard în terapia antidepresivă.131 Extractele de sunătoare standardizate pentru hipericină sunt cele mai amănunțite antidepresive naturale cercetate. Mecanismele de acțiune pot include modularea recaptării serotoninei, creșterea activității interleukinei-6 și acțiunea agonistă a receptorilor sigma. Informațiile anterioare care implică inhibarea activității MAO ca mecanism sugerat sunt în mare măsură infirmate. Consultați capitolul 99 pentru mai multe informații.

Peste 27 de studii randomizate dublu-orb care au implicat mai mult de 2200 de pacienți cu depresie ușoară până la moderat severă au arătat că extractele de sunătoare standardizate pentru hipericină oferă rezultate excelente în tratamentul depresiei și cu mult mai puține efecte secundare decât medicamentele antidepresive standard.132

Un total de 1592 de pacienți au fost studiați în 25 de studii controlate dublu-orb (15 în comparație cu placebo și 10 în comparație cu medicamente antidepresive, inclusiv 5 studii care compară extract de sunătoare cu triciclice - 2 față de imipramină, 2 față de amitriptilină și 1 față de desipramină).1333.

În aceste studii, sa demonstrat că extractul de sunătoare produce îmbunătățiri ale multor simptome psihologice, inclusiv următoarele:

Depresie

Anxietate

Apatie

Tulburări de somn

Insomnie

anorexie

Sentimente de inutilitate

Principalul avantaj al extractului de sunătoare față de medicamentele antidepresive a fost nu atât o diferență în rezultatul terapeutic, cât un avantaj semnificativ în ceea ce privește efectele secundare, costul și satisfacția pacientului. De exemplu, într-un studiu pe 102

pacienţi, s-au obţinut rezultate puţin mai bune cu maprotilina (un tetraciclic) la HDS, Scala Discomfort şi Scala Clinical Global Impression; dar când s-au adăugat la ecuaţie efectele secundare şi toleranţa pacientului, sunătoarea a fost considerată superioară.136 Tratamentul cu maprotilină a dus la efectele secundare tipice ale triciclicelor (de exemplu, oboseală, uscăciune a gurii, tulburări cardiace). Trebuie remarcat faptul că sunătoarea este cunoscută că scade eficacitatea anumitor medicamente, inclusiv contraceptivele orale, şi poate provoca fotosensibilitate atunci când este administrată în cantităţi mari. Pentru mai multe informaţii despre sunătoare, consultaţi capitolul 99.

Piper mythisticum

Extractele de kava, precum sunătoarea, câştigă popularitate în Europa în tratamentul anxietăţii şi depresiei. Mai multe ţări europene (de exemplu, Germania, Regatul Unit, Elveţia, Austria) au aprobat preparatele de kava în tratamentul anxietăţii nervoase, insomniei, depresiei şi neliniştii pe baza datelor farmacologice detaliate şi a studiilor clinice favorabile. De fapt, extractul de kava se compară destul de favorabil cu benzodiazepinele în eficacitate, dar nu prezintă dezavantajele majore ale acestor medicamente (de exemplu, acuitate mentală afectată, risc de dependenţă).137-139 Aceste preparate aprobate de kava sunt extracte standardizate pentru conţinutul de kavalactonă (de obicei 30% până la 70%). Deoarece un studiu german a raportat o incidenţă ridicată a dozării incorecte a extractului de kava, este important ca practicienii să fie conştienţi de cum să folosească acest medicament în mod corespunzător pentru o eficacitate maximă.140 Un raport din 2008 a discutat efecte secundare rare, dar grave, care ar fi putut apărea din cauza kava de calitate proastă, precum şi alţi factori de risc, cum ar fi supradozajul, terapia prelungită, a41,41. Participanţii la studiile clinice care au luat suplimente de kava (unele în doze mari) nu au prezentat toxicitate hepatică, ceea ce indică faptul că hepatotoxicitatea este un efect secundar rar.142 (Vezi capitolul 114 pentru o discuţie mai completă despre problema toxicităţii kava.) Kava pare a fi cel mai util în cazurile de depresie cu anxietate severă (pentru mai multe informaţii despre kava, vezi capitolul 114).

Ginkgo biloba

Extractul de frunze de Ginkgo biloba standardizat pentru a contine 24% flavonoglicozide de ginkgo si 6% terpenoide exercita efecte antidepresive bune, mai ales la pacientii cu varsta peste 50 de ani. Cercetătorii s-au interesat de efectele antidepresive ale extractului de G. biloba ca urmare a îmbunătăţirii stării de spirit raportate de pacienţii care suferă de insuficienţă cerebrovasculară care au fost trataţi cu ginkgo în studii dublu-orb.125-128 Aceste observaţii au condus la mai multe studii dublu-orb privind eficacitatea ginkgo-ului în depresie. Într-unul dintre cele mai recente studii dublu-orb, 40 de pacienţi mai în vârstă (cu vârste cuprinse între 51 şi 78 de ani) cu depresie care nu beneficiaseră pe deplin de medicamentele antidepresive standard au primit fie 80 mg de extract de G. biloba de trei ori pe zi, fie un placebo.147

Până la sfârşitul celei de-a patra săptămâni de studiu, scorul total la HDS a fost redus în medie de la 14 la 7. La sfârşitul studiului de 8 săptămâni, scorul total în grupul cu extract de

G. biloba a scăzut la 4,5. În comparaţie, grupul placebo a scăzut doar de la 14 la 13. Acest studiu indică faptul că extractul de G. biloba poate fi utilizat cu antidepresive standard şi le poate spori eficacitatea, în special la pacienţii cu vârsta peste 50 de ani.

Pe lângă efectele sale observate în studiile pe oameni, extractul de G. biloba a demonstrat şi efecte antidepresive într-un număr de modele animale, inclusiv modelul de neputinţă învăţată. Cel mai interesant dintre aceste studii a demonstrat că extractul de G. biloba a fost capabil să contracareze una dintre schimbările majore ale chimiei creierului asociate cu îmbătrânirea – reducerea tipică a numărului de situsuri ale receptorilor serotoninei din celulele creierului.148 Ca urmare, vârstnicii sunt mai susceptibili la depresie, tulburări ale funcţiei mentale, insomnie şi tulburări de somn. Studiul a fost conceput pentru a determina dacă extractul de G. biloba ar putea modifica numărul de receptori de serotonină la şobolanii bătrâni (24 de luni) şi tineri (4 luni). La începutul studiului, şobolanii mai în vârstă aveau un număr cu 22% mai mic de locuri de legare a serotoninei decât şobolanii mai tineri. Rezultatele tratamentului cronic cu extract de G. biloba timp de 21 de zile consecutive au demonstrat că nu a existat nicio modificare a locurilor de legare a receptorilor la şobolanii tineri, dar a existat o creştere semnificativă statistic (cu 33%) a numărului de locuri de legare la şobolanii mai în vârstă. Aceste rezultate indică faptul că extractul de G. biloba poate contracara cel puţin unele dintre reducerile dependente de vârstă ale situsurilor de legare a serotoninei şi în creierul uman îmbătrânit.

Mecanismul exact al efectului extractului de G. biloba asupra creşterii receptorilor serotoninei nu a fost încă determinat; cu toate acestea, extractul de G. biloba poate aborda două motive majore pentru care receptorii de serotonină scad odată cu vârsta: deteriorarea sintezei receptorilor sau modificări ale membranelor neuronale cerebrale sau ale receptorilor ca urmare a leziunii radicalilor liberi. Extractul de G. biloba a demonstrat capacitatea de a creşte sinteza proteinelor. Flavona amentoflavona, găsită de asemenea în H. perforatum, se leagă de receptorii benzodiazepinei şi este un modulator al acidului y-aminobutiric, care poate fi un mecanism anxiolitic major.149 În plus, extractul de G. biloba este cunoscut a fi un antioxidant puternic. Explicaţia cea mai probabilă implică probabil o combinaţie a acestor două efecte (şi altele) mai degrabă decât un singur mecanism (a se vedea capitolul 93 pentru discuţii suplimentare).

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul depinde în mare măsură de determinarea exactă a factorilor care contribuie la depresia pacientului; echilibrarea nivelurilor de neurotransmiţători rătăciţi; şi optimizarea alimentaţiei, a stilului de viaţă şi a sănătăţii psihologice a pacientului.

Dieta

Pacienţii ar trebui să îşi mărească consumul de alimente vegetale bogate în fibre (fructe, legume, cereale, leguminoase şi nuci şi seminţe crude), eventual în stilul dietei mediteraneene; ar trebui să evite, de asemenea, cofeina, nicotina, alţi stimulenţi şi alcoolul.

Alergiile lor alimentare trebuie identificate și controlate. Pacienții ar trebui să-și mărească consumul de pește de apă rece la cel puțin două ori pe săptămână.

Stil de viață

Pacienții trebuie îndrumați către un consilier sau ajutați să dezvolte o atitudine mentală pozitivă, optimistă. Acest lucru poate fi realizat ajutându-i să-și stabilească obiective, să folosească auto-vorbirea și afirmațiile pozitive, să identifice întrebările care se împuternicesc și să găsească modalități de a injecta umor și râs în viața lor.

Pacienții trebuie să facă exerciții fizice de cel puțin 30 de minute de cel puțin trei ori pe săptămână.

Pacienții ar trebui să petreacă 10 până la 15 minute pe zi pe tehnici de relaxare/reducere a stresului.

Suplimente

Multivitamine și minerale de mare potență

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina D: 2000 până la 4000 UI pe zi sau mai mare, în funcție de valorile de laborator până la atingerea nivelurilor normale.

Vitamina E: 200 până la 400 UI pe zi

Seleniu: 200 mcg/zi

Crom: 400 până la 600 mcg/zi

Zinc: 25 mg/zi

Acizi grași esențiali: 2000 mg/zi

5-HTP: 100 până la 200 mg de trei ori pe zi

Acid folic și vitamina B12: 800 mcg din fiecare pe zi

Același lucru: 200 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Dacă un pacient are mai puțin de 50 de ani, trebuie utilizat extract de sunătoare (0,3% hipericină) la o doză de 900 până la 1800 mg pe zi. În cazuri severe, extractul de sunătoare poate fi utilizat în combinație cu 5-HTP sau la o doză de 50 până la 100 mg de trei ori pe zi.

Dacă un pacient are vârsta peste 50 de ani, extractul de G. biloba (24% flavonoglicozide de ginkgo) trebuie utilizat la o doză de 240 până la 320 mg pe zi. În cazuri severe, acesta poate fi utilizat în combinație cu sunătoare sau 5-HTP sau ambele.

Dacă anxietatea este un factor semnificativ, extractul de kava standardizat pentru conţinutul de kavalactonă trebuie utilizat la o doză de 45 până la 70 mg de kavalactone de trei ori pe zi.

P TULBURARE BIPOLARĂ

Depresia bipolară este o tulburare caracterizată prin perioade de depresie majoră alternând cu perioade de dispoziţie crescută. Dacă starea de spirit crescută este relativ uşoară şi durează 4 zile sau mai puţin, se numeşte hipomanie. Mania durează mai mult şi este mai intensă. Pentru a fi diagnosticat ca depresiv bipolar, este de aşteptat ca o persoană să aibă cel puţin trei dintre următoarele simptome:

Stima de sine excesivă sau grandiozitate

Nevoia redusă de somn

Vorbăreală extremă, telefonare excesivă

Zborul extrem de rapid al ideilor împreună cu sentimentul că mintea se năpusteşte

Incapacitate de concentrare, uşor distras

Creşterea activităţilor sociale sau orientate spre muncă, adesea cu o săptămână de lucru de 60 până la 80 de ore

Raţiune de judecată, aşa cum este indicată de cheltuieli necontrolate, indiscreţii sexuale crescute şi decizii financiare greşite

Un atac maniacal în toată regula necesită spitalizare. Oamenii maniacali şi-au pierdut controlul şi se pot răni pe ei înşişi sau pe alţii. Tratamentul standard pentru depresia bipolară este litiul, care stabilizează starea de spirit. Este util în special în prevenirea fazei maniacale. Litiul este utilizat fie singur, fie în combinaţie cu un antidepresiv precum fluoxetina. Cu toate acestea, deoarece fluoxetina şi alte medicamente antidepresive pot induce ocazional manie şi hipomanie, este adesea dificil de controlat eficient scăderile depresivelor bipolare cu terapie medicamentoasă.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Pacienţii care se confruntă cu un sindrom maniacal necesită de obicei spitalizare pentru a preveni ca comportamentul impulsiv şi agresiv să-şi strice cariera sau să-şi rănească pe ei înşişi sau pe alţii. Litiul a devenit medicamentul de alegere pentru aceşti pacienţi. De obicei, pacienţii maniacali sunt internaţi iniţial timp de 2 săptămâni şi ţinuţi sub sedare cu medicamente antipsihotice până când nivelurile de litiu din sânge au crescut suficient. Trimiterea pare justificată în majoritatea cazurilor până când starea de spirit poate fi stabilizată.

Multe dintre principiile evidenţiate în discuţia despre depresie sunt aplicabile şi maniei. Cu toate acestea, din cauza gravităţii acestei afecţiuni, este mai potrivit să se utilizeze terapia

nutriţională ca adjuvant, mai degrabă decât ca terapie primară. De asemenea, deoarece ISRS precum fluoxetina (Prozac), sertralina (Zoloft) şi paroxetina (Paxil) sunt adesea utile atunci când sunt utilizate în combinaţie cu litiu, 5-HTP şi medicamente botanice, cum ar fi extractul de sunătoare, se pot dovedi utile şi ca adjuvanti la litiu şi fără efecte secundare.

Triptofan

Deşi pacienţii au răspuns la suplimentarea cu triptofan, dozele eficiente au fost în general destul de mari (adică, 12 g/zi de L-triptofan).150,151 O alegere mai bună pare să fie 5-HTP, care s-a dovedit a fi util în tratamentul depresiei bipolare atunci când este utilizat în combinaţie cu litiu într-o doză mult mai mică (de exemplu, de trei ori pe zi) de L-triptofan.

N-acetil-cisteină (NAC)

NAC este un precursor al aminoacidului cisteină, care contribuie la producţia de glutation şi la activităţile antioxidante generale ale organismului. Prin rolul său de modulator al sistemului glutamatergic, cisteina influenţează calea recompensă-întărire. Datorită acestor funcţii, NAC poate exercita un efect terapeutic asupra tulburărilor psihice presupus legate de stresul oxidativ, cum ar fi schizofrenia şi tulburarea bipolară. De asemenea, câştigă notorietate pentru utilizarea în sindroamele psihiatrice caracterizate prin simptome impulsive şi compulsive, cum ar fi tricotilomania, muşcatul patologic al unghiilor, jocurile de noroc şi abuzul de substanţe. Deşi dozele, strategiile farmacologice (monoterapia versus augmentare) şi riscurile pe termen lung necesită mai multe cercetări, NAC pare a fi o intervenţie promiţătoare, care prezintă un risc foarte mic.154

Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo de 6 luni de NAC la 75 de participanţi cu tulburare bipolară a comparat 2000 mg/zi de NAC sau placebo cu tratamentul convenţional. Pe parcursul perioadei de 6 luni, nu a existat nicio diferenţă între grupuri în ceea ce priveşte ratele de abandon şcolar, 64% din totalul eşantionului finalizând studiul. Scalele de evaluare au arătat scăderi mari ale simptomelor depresive între grupurile NAC şi placebo la punctul final. Asemănător unui studiu anterior privind schizofrenia155, s-au observat îmbunătăţiri la scalele globale de îmbunătăţire, severitate şi funcţie.156 După întreruperea tratamentului cu NAC, a existat o pierdere a beneficiului, ceea ce sugerează că tratamentul cu NAC ar trebui să fie în curs.

Fosfatidilcolina

Suplimentarea cu cantităţi mari de fosfatidilcolină (15 până la 30 g/zi atât în formă pură, cât şi sub formă de lecitină) a arătat rezultate mai bune decât precursorii monoaminei în tratamentul maniei. activitate.160,161 Utilizarea fosfatidilcolinei pentru a creşte colina SNC poate avea ca rezultat ameliorarea sau ameliorarea semnificativă a simptomelor la unii pacienţi.160-161 Detaliile despre defectul de bază în ciclul cu un singur carbon şi sistemul colinergic trebuie să fie elaborate, dar defectul pare a fi un indiciu valoros al etiologiei maniei.

Acizi graşi Omega-3

Un studiu de 4 luni, dublu-orb, controlat cu placebo, a constatat o eficacitate terapeutică marcată şi niciun efect secundar al acizilor graşi omega-3 în prevenirea bolii maniaco-depresive bipolare. Folosind 9,6 g/zi de acizi graşi omega-3 sau un control de ulei de măsline, grupul de pacienţi a avut o perioadă de remisie semnificativ mai lungă decât grupul placebo. În plus, pentru aproape orice măsură de rezultat, grupul cu acizi graşi omega-3 a avut rezultate mai bune decât grupul placebo.162 Autorii acestui studiu au postulat, de asemenea, că acizii graşi omega-3 pot inhiba căile de transducţie a semnalului neuronal într-un mod similar cu cel al carbonatului de litiu şi al valproatului. Alte studii la pacienţii bipolari au caracterizat concentraţii mai mari de acid arahidonic care pot fi scăzute cu un aport adecvat de acizi graşi.163

Vanadiu

Rolul vanadiului în manie a fost cercetat în primul rând de Naylor şi colegii.164-166 Niveluri crescute de vanadiu sunt găsite în mostrele de păr de la pacienţii maniacali, iar aceste valori scad la niveluri normale odată cu recuperarea.164 În schimb, pacienţii depresivi au de obicei concentraţii normale de păr şi niveluri crescute de vanadiu, de asemenea, revin la nivel normal în sângele întreg şi revin la nivel normal.164. Vanadiul, ca ion vanadat, este un inhibitor puternic al Na+,K+-ATPazei. S-a raportat că litiul reduce această inhibiţie.164"165

Terapiile concepute pentru a reduce vanadatul la forma vanadil mai puţin inhibitoare au folosit acid ascorbic, albastru de metilen şi EDTA separat şi în combinaţie.165,166 Acidul ascorbic (3 g/zi) s-a arătat într-un studiu încrucişat dublu-orb că are ca rezultat o îmbunătăţire clinică semnificativă.165

Utilizarea unei „diete cu conţinut scăzut de vanadiu" a fost, de asemenea, susţinută de Naylor. Cu toate acestea, sugestiile sale dietetice pentru aportul scăzut de vanadiu nu sunt în concordanţă cu conţinutul de vanadiu al alimentelor, aşa cum este determinat prin spectroscopie de absorbţie atomică fără flacără.167 Folosind această metodă, alimentele cu conţinut scăzut de vanadiu (1 până la 5 ng/g) includ grăsimi, uleiuri, fructe proaspete şi legume. Cerealele integrale, fructele de mare, carnea şi produsele lactate sunt în intervalul de la 5 până la 30 ng/g, în timp ce alimentele preparate precum untul de arahide, pâinea albă şi cerealele pentru micul dejun variază între 11 şi 93 ng/g.167 Beneficiul dietei cu conţinut scăzut de vanadiu utilizat în studiul lui Naylor s-a datorat probabil administrării simultane a EDTA.

Dacă ipoteza lui Naylor este corectă, poate că în unele cazuri sunt implicaţi alţi factori cunoscuţi că afectează activitatea Na+,K+-ATPazei. Acei factori asociaţi cu scăderea activităţii ar include uremia, hipotiroidismul şi insensibilitatea la catecolamine. Din punct de vedere terapeutic, corectarea acestor factori de bază poate fi de oarecare ajutor. S-a demonstrat că vitaminele E şi B6 cresc activitatea Na+,K+-ATPazei in vitro, iar vitamina E stabilizează, de asemenea, membranele.168

Ritmuri circadiene

Pacienţii maniaco-depresivi au ritmuri circadiene perturbate, modele sezoniere de exacerbare şi suprasensibilitate la lumină, sugerând că modificarea ciclurilor circadiene de lumină-întuneric prin terapia cu lumină poate fi de utilitate clinică (vezi secţiunea despre tulburarea afectivă sezonieră de mai jos).169

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În general, aceleaşi recomandări alimentare şi stil de viaţă prezentate în secţiunea despre depresie sunt potrivite aici.

Dieta

Se recomandă o dietă cu conţinut scăzut de vanadiu. Aceasta presupune eliminarea tuturor alimentelor rafinate şi procesate şi promovarea consumului de fructe şi legume proaspete.

Suplimente

Fosfatidilcolina: 10 până la 25 g/zi (Fosfatidilcolina poate induce depresie la unii pacienţi170; dacă acest lucru apare, administrarea trebuie întreruptă imediat.)

NAC: 1 g de două ori pe zi

Vitamina C: 3 până la 5 g/zi în doze divizate

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi

Piridoxina: 100 mg/zi

P TULBURARE AFECTIVA SEZIONALĂ

Tulburarea afectivă sezonieră (TAS) este asociată cu depresia de iarnă şi hipomania de vară. În mod obişnuit, aceşti indivizi se simt deprimaţi, încetinesc şi, în general, dorm exagerat, mănâncă în exces şi au poftă de carbohidraţi în timpul iernii. Vara, aceiaşi pacienţi se simt bucuroşi, activi şi energici.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Melatonina

Deşi multe variabile pot fi responsabile pentru SAD, expunerea insuficientă la lumină este cea mai logică explicaţie. Multe mamifere prezintă variaţii sezoniere ale nivelului de activitate, tiparelor de somn şi apetitului şi sunt extrem de sensibile la schimbările în lungimea zilei. Schimbarea hormonală cheie poate fi o secreţie redusă de melatonină din glanda pineală şi o secreţie crescută de cortizol de către glandele suprarenale. Suplimentarea cu melatonină se crede că îmbunătăţeşte SAD deoarece creşte nivelul de melatonină din creier, dar poate, de asemenea, suprima secreţia de cortizol.171

Terapia cu lumină

Efectele antidepresive ale terapiei cu spectru complet de lumină au fost demonstrate în studii bine monitorizate, controlate nu numai în SAD, ci şi în depresia clinică.172-175 Efectul antidepresiv al terapiei cu lumină se datorează probabil restabilirii sintezei şi secreţiei corespunzătoare a melatoninei de către glanda pineală, ceea ce duce la restabilirea ritmului circamidian adecvat. De asemenea, s-a demonstrat că terapia cu lumină scade nivelul TSH la pacienţii cu SAD.176

Luminile fabricate comercial la o concentraţie de 10.000 de lux produc expunerea la lumină albă cu spectru complet (10.000 de lux) timp de cel puţin 30 de minute în fiecare zi, dimineaţa.

L-triptofan şi 5-hidroxitriptofan

Un studiu deschis pe 16 pacienţi cu SAD care au răspuns doar puţin sau deloc la terapia cu lumină puternică au primit 1 g de L-triptofan de trei ori pe zi, în plus faţă de terapie cu lumină fluorescentă alb rece de 10.000 de lux timp de 30 de minute în fiecare dimineaţă. Doi pacienţi au întrerupt medicamentele în decurs de 3 zile din cauza efectelor secundare. La cei 14 pacienţi care şi-au finalizat tratamentul, adăugarea de L-triptofan a redus semnificativ scorurile medii de depresie. În ansamblu, 9 din 14 pacienţi (64%) au prezentat răspunsuri clinice bune la tratamentul combinat şi efecte secundare minime.177 Lucrările coroborante au constatat, de asemenea, că epuizarea triptofanului la pacienţii depresivi fără medicamente a indus o scădere semnificativă a nivelurilor de triptofan fără plasmă şi total, efectele de vârf apar la 5 ore după ingestia unei băuturi fără triptofan. O recidivă depresivă tranzitorie a fost observată într-o zi după epuizarea triptofanului, deşi acelaşi grup nu a găsit nicio modificare a comportamentului într-un studiu ulterior, în ciuda scăderilor similare ale triptofanului în plasmă.178

Prin modularea mecanismelor serotoninergice, L-triptofanul poate fi o completare rezonabilă la un protocol pentru acei pacienţi care au răspunsuri minime la terapia cu lumină. O altă alternativă terapeutică mai eficientă poate fi încercarea de 5-HTP (vezi mai devreme).

Hypericum perforatum

S-a demonstrat că extractul de sunătoare, standardizat pentru a conţine 0,3% hipericină (vezi capitolul 101), la o doză de 300 mg de trei ori pe zi, ameliorează SAD.179 Totuşi, deşi este eficient în sine, extractul de sunătoare este mai eficient atunci când este utilizat în combinaţie cu terapia cu lumină. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu dublu-orb în care pacienţii cu SAD au fost randomizaţi într-un

studiu de tratament pe săptămână cu 900 mg/zi de extract de sunătoare (0,3% conţinut de hipericină) combinat cu lumină puternică (3000 lux) sau slabă (mai puţin de 300 lux). A existat o reducere semnificativă a HDS în ambele grupuri (72% şi, respectiv, 60%), demonstrând că eficacitatea extractului de sunătoare în SAD este îmbunătăţită cu terapia cu lumină.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece cauza SAD este legată de lumină, scopul tratamentului este extinderea expunerii la lumină în zilele de iarnă. Acest lucru poate fi realizat prin utilizarea luminii cu spectru complet, așa cum a fost descris mai devreme. Cu toate acestea, poate fi nerealist să ne așteptăm ca majoritatea pacienților să se conformeze pe deplin. Prin urmare, pacienții pot fi introduși la iluminarea cu spectru complet în mediul lor interior și li se poate administra terapie conjunctivă cu melatonină pe timp de noapte (3 mg cu 45 de minute înainte de pensionare) și sunătoare în timpul zilei sau 5-HTP.

REFERINȚE

OMS. Sănătate mintală: nouă înțelegere, nouă speranță, OMS. Geneva: Raportul Sănătății Mondiale; 2001.

Seligman M. Optimismul învățat. New York: Knopf; 1991.

Peterson C, Seligman M, Vaillant G. Stilul explicativ pesimist este un factor de risc pentru boala fizică: un studiu longitudinal de treizeci și cinci de ani. J Pers Soc Psychol. 1988;55:23-27.

Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD și colab. Efectele medicamentelor antidepresive și severitatea depresiei: o metaanaliză la nivel de pacient. JAMA. 2010;303(1): 47-53.

Pagura J, Katz LY, Mojtabai R, et al. Utilizarea antidepresivelor în absența tulburărilor mintale comune în populația generală. J Clin Psihiatrie. 2011: 25 ianuarie. [Epub înainte de tipărire].

Robins CJ, Hayes AM. O evaluare a terapiei cognitive. J Consult Clin Psychol. 1993;61:205-214.

Evans M, Hollon SD, DeRubeis RJ, et al. Recădere diferențială după terapia cognitivă și farmacoterapie pentru depresie. Arch Gen Psihiatrie. 1992;49:802-808.

Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ și colab. Studiu randomizat de psihoterapie interpersonală săptămânală, de două ori pe lună și lunară ca tratament de întreținere pentru femeile cu depresie recurentă. Am J Psihiatrie. 2007;164(5):761-767.

Gold M, Pottash A, Extein I. Hipotiroidism şi depresie, dovezi din evaluarea completă a funcţiei tiroidiene. JAMA. 1981;245:1919-1922.

Joffe R, Roy-Byrne P, Udhe T, et al. Funcţia tiroidiană şi boala afectivă: o reevaluare. Biol Psihiatrie. 1984;19: 1685-1691.

Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J. Lichidul cefalorahidian şi concentraţiile plasmatice de cortizol liber în depresie. Psychol Med. 1976;6:235-244.

Altar C, Bennett B, Wallace R, et al. Inducerea glucocorticoidă a triptofan oxigenazei: atenuare de către carbohidraţi şi metaboliţi administraţi intragastric. Biochem Pharmacol. 1983;32:979-984.

Baldessarini R, Arana G. Are utilitate clinică în psihiatrie testul de supresie cu dexametazonă? J Clin Psihiatrie. 1985;46:25-29.

Banki C, Arato M, Papp Z. Test de stimulare tiroidiană la subiecţi sănătoşi şi pacienţi psihiatrici. Acta Psychiatr Scand. 1984;70:295-303.

Banki C. Test de stimulare tiroidiană la subiecţi sănătoşi şi pacienţi psihiatrici. Acta Psychiatr Scand. 1984;70:295-303.

Schottenfeld RS, Cullen MR. Boală afectivă organică asociată cu intoxicaţia cu plumb. Am J Psihiatrie. 1984;141:1423-1426.

Rutter M, Russell-Jones R, eds. Plumb versus sănătate: surse şi efecte ale expunerii la nivel scăzut la plumb. New York: John Wiley; 1983.

Seaton A, Jellinek EH, Kennedy P. Boală neurologică majoră şi expunerea profesională la solvenţi organici. QJ Med. 1992;305:707-712.

Kinsman R, Hood J. Unele efecte comportamentale ale deficienţei de acid ascorbic. Am J Clin Nutr. 1971;24:455-464.

Nunes EV, Levin FR. Tratamentul depresiei la pacienţii cu dependenţă de alcool sau alte droguri: o meta-analiză. JAMA. 2004;291:1887-1896.

Chou T. Trezește-te și miroși cafeaua: cofeină, cafea și consecințele medicale. West J Med. 1992;157: 544-553.

Gilliland K, Bullock W. Cofeina: un potenţial drog de abuz. Adv Alcool Subst Abuz. 1984;3:53-73.

Greden J, Fontaine P, Lubetsky M, et al. Anxietatea şi depresia asociate cu cofeinismul în rândul pacienţilor cu psihiatrie internaţi. Am J Psihiatrie. 1978;135:963-966.

Neil JF, Himmelhoch JM, Mallinger AG și colab. Cofeinismul care complică episoadele depresive hipersomnice. Comp Psihiatrie. 1978;19:377-385.

Charney D, Heninger G, Jatlow P. Creşterea efectelor anxiogene ale cofeinei în tulburările de panică. Arch Gen Psihiatrie. 1985;42:233-243.

Bolton S, Null G. Cofeina, efecte psihologice, utilizare şi abuz. Psihiatrie Orthomol. 1981;10:202-211.

Kreitsch K. Prevalenţa, prezentarea simptomelor şi caracteristicile psihologice ale indivizilor care se confruntă cu o tulburare de dispoziţie legată de dietă. Comportaţi-vă. 1985;19:593-594.

Christensen L. Distress psihologic şi dieta: efectele zaharozei şi cofeinei.

J Appl Nutr. 1988;40:44-50.

Martin JE, Dubbert PM. Aplicaţii de exerciţii şi promovare în medicina comportamentală: starea actuală şi direcţiile viitoare. J Consult Clin Psychol. 1982;50:1004-1017.

Onyike CU, Crum RM, Lee HB şi colab. Obezitatea este asociată cu depresia majoră? Rezultatele celui de-al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei. Am J Epidemiol. 2003;158: 1139-1147.

Weyerer S, Kupfer B. Exerciţiul fizic şi sănătatea psihologică. Sports Med. 1994;17:108-116.

Carr DB, Bullen BA, Skrinar GS şi colab. Condiţionarea fizică facilitează secreţia de betaendorfină şi beta-lipotropină indusă de efort la femei. N Engl J Med. 1981;305: 560-563.

Lobstein DD, Mosbacher BJ, Ismail AH. Depresia ca un puternic discriminator între bărbaţii de vârstă mijlocie activi fizic şi sedentari. J Psychosom Res. 1983;27:69-76.

Folkins CH, Sime WE. Antrenamentul de fitness şi sănătatea mintală. Sunt psiholog. 1981;36:373-389.

Martinsen EW. Rolul exerciţiilor aerobice în tratamentul depresiei. Stres Med. 1987;3:93-100.

Byrne A, Byrne DG. Efectul exerciţiilor asupra depresiei, anxietăţii şi altor stări de dispoziţie: o revizuire. J Psychosom Res. 1993;37:565-574.

Casper RC. Exerciţiu şi starea de spirit. Dieta World Rev Nutr. 1993;71:115-143.

Werbach M. Influenţe nutriţionale asupra bolilor mentale: o carte sursă de cercetare clinică. Tarzana, CA: Third Line Press; 1991.

Winokur A, Maislin G, Phillips JL şi colab. Rezistenţa la insulină după testarea orală a toleranţei la glucoză la pacienţii cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145: 325-330.

Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS şi colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132: 386-393.

Hadji-Georgopoulus A, Schmidt MI, Margolis S, et al. Index hipoglicemic crescut şi hiperinsulinism tardiv în hipoglicemia postprandială simptomatică. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50: 371-376.

Fabrykant M. Problema hiperinsulinismului funcţional asupra hipoglicemiei funcţionale atribuite cauzelor nervoase. 1. Corelaţii de laborator şi clinice. Metabolism. 1955;4:469-479.

Westover AN, Marangell LB. O relaţie transnaţională între consumul de zahăr şi depresia majoră? Deprima Anxietatea. 2002;16: 118-120.

Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, et al. Asocierea modelului alimentar mediteranean cu incidenţa depresiei: cohorta Seguimiento Universidad de Navarra/Universitatea din Navarra (SUN). Arch Gen Psihiatrie. 2009;66(10): 1090-1098.

Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH. Folati şi tulburări psihice: potenţial clinic. Droguri. 1993;45: 623-636.

Carney MW, Chary TK, Laundy M şi colab. Concentraţiile de folat de celule roşii la pacienţii psihiatrici. J Afect Disord. 1990;19:207-213.

Godfrey PS, Toone BK, Carney MW şi colab. Îmbunătăţirea recuperării după boli psihiatrice cu metilfolat. Lancet. 1990;336:392-395.

Reynolds E, Preece J, Bailey J, et al. Deficitul de folat în boala depresivă. Br J Psihiatrie. 1970;117:287-292.

Thornton WE, Thornton BP. Funcţia mentală geriatrică şi folatul seric: o revizuire şi un studiu. South Med J. 1977;70:919-922.

Abalan F, Subra G, Picard M, et al. Incidenţa deficienţelor de vitamina B12 şi acid folic la pacienţii psihiatrici în vârstă. Encefală. 1984;10:9-12.

Zucker D, Livingston R, Nakra R, et al. Deficienţă de B12 şi tulburări psihiatrice: raport de caz şi revizuire a literaturii. Biol Psihiatrie. 1981;16:197-205.

Kivela SL, Pahkala K, Eronen A. Depresia la vârstnici: relaţie cu acid folic şi vitaminele C şi B12. Biol Psihiatrie. 1989;26:210-213.

Curtius H, Muldner H, Niederwieser A. Tetrahidrobiopterina: eficacitate în depresia endogenă şi boala Parkinson. J Transm. Neural. 1982;55: 301-308.

Curtius H, Niederwieser A, Levine R,

et al. Tratamentul de succes al depresiei cu tetrahidrobiopterina. Lancet. 1983;1:657-658.

Leeming R, Harpey J, Brown S, şi colab. Tetrahidrofolat şi hidroxocobalamină în tratamentul deficitului de dihidropteridin reductază. J Ment Defic Res. 1982;26:21-25.

Botez M, Young S, Bachevalier J, et al. Efectul deficienţelor de acid folic şi vitamina B12 asupra acidului 5-hidroxiindoleacetic în lichidul cefalorahidian uman. Ann Neurol. 1982;12:479-484.

Reynolds E, Stramentinoli G. Acid folic, S-adenosilmetionina şi tulburare afectivă. Psychol Med. 1983;13: 705-710.

Reynolds E, Carney M, Toone B. Metilarea şi starea de spirit. Lancet. 1984;2:196-198.

Taylor MJ, Carney S, Geddes J, et al. Folat pentru tulburări depresive. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003390.

Crellin R, Bottiglieri T, Reynolds EH. Folati şi tulburări psihice: potenţial clinic. Droguri. 1993;45: 623-636.

Russ C, Hendricks T, Chrisley B şi colab. Statutul de vitamina B6 al pacienţilor depresivi şi obsesiv-compulsivi. Nutr Rep Int. 1983;27:867-873.

Carney MW, Williams DG, Sheffield BF. Tiamina şi piridoxina lipsesc pacienţii psihiatrici nou internaţi. Br J Psihiatrie. 1979;135:249-254.

Nobbs B. Scrisoare: Statutul fosfatului piridoxal în depresia clinică. Lancet. 1974;1:405-406.

Carney MW, Williams DG, Sheffield BF. Tiamina şi piridoxina lipsesc pacienţii psihiatrici nou internaţi. Br J Psihiatrie. 1979;135:249-254.

Stewart JW, Harrison W, Quitkin F şi colab. Niveluri scăzute de B6 la pacienţii ambulatori cu depresie. Biol Psihiatrie. 1984;19:613-616.

Prasad AS. Spectrul clinic, biochimic şi nutriţional al deficienţei de zinc la subiecţii umani: o actualizare. Nutr Rev. 1983;41:197-208.

Nowak G, Schlegel-Zawadzka M. Modificări ale nivelurilor de oligoelement seric şi cerebral după tratamentul antidepresiv: partea I. Zinc. Biol Tr Elem Res. 1999;67:85-92.

Nowak G, Szewczyk B. Mecanism care contribuie la acţiunile zincului antidepresiv. Pol J Pharmacol. 2002;54: 587-592.

Nowak G, Siwek M, Dudek D şi colab. Efectul suplimentării cu zinc asupra terapiei antidepresive în depresia unipolară: un studiu preliminar controlat cu placebo. Pol J Pharmacol. 2003;55:1143-1147.

Sher L. Rolul epuizării seleniului în etiopatogenia depresiei la pacientul cu alcoolism. Ipoteze Med. 2002;59:330-333.

Finley JW, Penland JG. Adecvarea sau lipsa de seleniu alimentar la bărbaţii sănătoşi: constatări clinice şi psihologice. J Trace Elem Exp Med. 1998;11:11-27.

Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, et al. Sinucidenţă disproporţionată la pacienţii cu depresie majoră comorbidă şi alcoolism. Am J Psihiatrie. 1995;152:358-364.

Davidson JR, Abraham K, Connor KM şi colab. Eficacitatea cromului în depresia atipică: un studiu controlat cu placebo. Biol Psihiatrie. 2003;53:261-264.

McLeod MN, Golden RN. Tratamentul cu crom al depresiei. Int J Neuropsy- chopharmacol. 2000;3:311-314.

Attenburrow MJ, Odontiadis J, Murray BJ, et al. Tratamentul cu crom scade sensibilitatea receptorilor 5HT2A. Psihofarmacologie. 2002;159:432-436.

Anderson RA. Crom, intoleranţă la glucoză şi diabet. J Am Coll Nutrition. 1998;17:548-555.

Eyles DW, Smith S, Kinobe R, şi colab. Distribuţia receptorului de vitamina D şi a 1 alfa-hidroxilazei în creierul uman. J Chem Neuroanat. 2005;29(1): 21-30.

Wion D, MacGrogan D, Neveu I, et al. 1,25-Dihidroxivitamina D3 este un inductor puternic al sintezei factorului de creştere a nervilor. J Neurosci Res. 1991;28(1):110-114.

Stumpf NOI. Locurile vitaminei D şi mecanismele de acţiune: o perspectivă histochimică. Reflecţii asupra utilităţii autoradiografiei şi citofarmacologiei pentru ţintirea medicamentelor. Histochem Cell Biol. 1995;104(6):417-427.

Stumpf WE, O'Brien LP. Locurile de acţiune ale vitaminei D3 1,25 (OH)2 în creier: un studiu autoradiografic. Histochimie. 1987;87(5):393-406.

Jordea R, Snevea M, Figenschaua Y,

et al. Efectele suplimentării cu vitamina d asupra simptomelor depresiei la subiecţii obezi: studiu randomizat dublu-orb Journal of Internal Medicine. decembrie 2008;264(6):599-609.

O'Loan J, Eyles DW, Kesby J, et al. Deficienţa de vitamina D în diferite etape ale sarcinii la şobolan: impactul său asupra dezvoltării şi comportamentului la descendenţii adulţi. Psihoneuroendocrinologie. 2007;32(3):227-234.

Vieth R, Kimball S, Hu A, et al. Comparaţie randomizată a efectelor aportului adecvat de vitamina D3 faţă de 100 mcg (4000 UI) pe zi asupra răspunsurilor biochimice şi a bunăstării pacienţilor. Nutr J. 2004;3(1):8.

Vieth R. Suplimentare cu vitamina D, concentraţii de 25-hidroxi-vitamina D şi siguranţă. Am J Clin Nutr. 1999;69: 842-856.

Hollis BW, Wagner CL. Evaluarea necesarului alimentar de vitamina D în timpul sarcinii şi alăptării. Am J Clin Nutr. 2004;79:717-726.

Garland CF, Gorham ED, Mohr SB şi colab. Vitamina D şi prevenirea cancerului de sân: analiză combinată. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):708-711.

Hibbeln JR, Salem Jr N. Acizi graşi polinesaturaţi dietetici şi depresie: când colesterolul nu satisface. Am J Clin Nutr. 1995;62:1-9.

Maes M, Christophe A, Delanghe J, et al. Scăderea acizilor graşi polinesaturaţi omega-3 în fosfolipidele serice şi esterii de colesteril ai pacienţilor cu depresie. Psihiatrie Res. 1999;85:275-291.

Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Adăugarea de acizi graşi omega-3 la tratamentul medicamentos de întreţinere pentru tulburarea depresivă unipolară recurentă. Am J Psihiatrie. 2002;159:477-479.

Severus WE, Ahrens B, Stoll AL. Acizi graşi Omega-3: veriga lipsă? Arch Gen Psihiatrie. 1999;56:380-381.

Rowe AH, Rowe Jr A. Alergie alimentare. Manifestările şi controlul ei şi dietele de eliminare: un compendiu. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Brostoff J, Challacombe SJ, eds. Alergie şi intoleranţă alimentară. Philadelphia: WB Saunders; 1987.

Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al. Asocierea sindromului eozinofilie-mialgie cu ingestia de triptofan. N Engl J Med. 1990;322:869-873.

Kilbourne EM. Sindromul eozinofilie-mialgie: abordarea unei noi boli. Epidemiol Rev. 1992;14:16-36.

Kilbourne EM, Philen RM, Kamb ML, et al. Triptofan produs de Showa Denko şi sindromul epidemic de eozinofilie-mialgie. J Rheumatol Suppl. 1996;46:81-88.

Filippini GA, Costa CVL, Bertazzo A, eds. Progrese recente în cercetarea triptofanului: căile triptofanului şi serotoninei. Exp Biol Med. 1996;398:1-762.

Proceedings Sindromul eozinofil-mialgie: revizuirea şi reevaluarea simpozionului clinic, epidemiologic şi de studii pe animale. Washington, DC, 7-8 decembrie 1994. J Rheumatol Suppl. 1996;46:1-110.

Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ,

et al. O investigaţie a cauzei sindromului eozinofilie-mialgie asociat cu utilizarea triptofanului. N Engl J Med. 1990;323:357-365.

Silver RM, McKinley K, Smith EA şi colab. Metabolizarea triptofanului prin calea chinureninei la pacienţii cu sindrom eozinofilie-mialgie. Artrita Rheum. 1992;35:1097-1105.

Hertzman PA. Sindromul eozinofilie-mialgie şi sindromul uleiurilor toxice: urmărirea paralelelor. Adv Exp Med Biol. 1996;398:339-342.

Hatch DL, Goldman LR. Severitatea redusă a sindromului de eozinofilie-mialgie asociată cu consumul de suplimente care conţin vitamine înainte de îmbolnăvire. Arch Intern Med. 1993;153: 2368-2373.

Boman B. L-triptofan: un antidepresiv raţional şi un hipnotic natural? Aust NZJ Psihiatrie. 1988;22:83-97.

Moller S, Kirk L, Brandrup E, et al. Disponibilitatea triptofanului în depresia endogenă: relaţie cu eficacitatea tratamentului cu L-triptofan. Adv Biol Psihiat. 1983;10:30-46.

d'Elia G, Hanson L, Raotma H. L-triptofan şi 5-hidroxitriptofan în tratamentul depresiei: o revizuire. Acta Psychiatr Scand. 1978;57:239-252.

Carroll BJ. Precursori de monoamine în tratamentul depresiei. Clin Pharmacol Ther. 1971;12:743-761.

van Praag HM. Studii privind mecanismul de acţiune al precursorilor serotoninei în depresie. Psihofarmacol Bull. 1984;20:599-602.

van Praag HM. Metabolismul central al monoaminelor în depresii. I. Serotonina şi compuşii înrudiţi. Comp Psihiatrie. 1980;21:30-43.

Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R, et al. Revizuirea implicaţiilor aportului alimentar de triptofan la pacienţii cu sindrom de colon iritabil şi tulburări psihiatrice. Dig Liver Dis. 2003;35: 590-595.

Fereydoon B. Multele strigăte ale corpului tău după apă. Falls Church: Global Health Solutions Inc.; 1997VA 22043 pp:55-57.

van Hiele LJ. 1-5-Hidroxitriptofan în depresie: prima terapie de substituţie în psihiatrie? Tratamentul a 99 de pacienţi ambulatori cu depresii „rezistente la terapie". Neuropsihobiologie. 1980;6:230-240.

Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW,

et al. 5-Hidroxitriptofan: o revizuire a eficacităţii sale antidepresive şi a efectelor adverse. J Clin Psychopharmacol. 1987;7:127-137.

van Praag HM. Managementul depresiei cu precursori de serotonina. Biol Psihiatrie. 1981;16:291-310.

Poldinger W, Calanchini B, Schwarz W.

O abordare funcţional-dimensională a depresiei: deficitul de serotonină ca sindrom ţintă într-o comparaţie între 5-hidroxitriptofan şi fluvoxamină. Psihopatologie. 1991;24:53-81.

van Praag HM, Lemus C. Precursori de monoamine în tratamentul tulburărilor psihiatrice. În: Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. Nutriția și creierul. vol. 7. New York: Raven Press; 1986:89-139.

Gelenberg AJ, Gibson CJ. Tirozina pentru tratamentul depresiei. Nutr Health. 1984;3:163-173.

Beckman H. Fenilalanina în tulburările afective. Adv Biol Psihiat. 1983;10: 137-147.

van Praag HM. În căutarea modului de acțiune al antidepresivelor: amestecuri de 5-HTP/tirozină în depresie. Adv Biochem Psychopharmacol.

1984;39:301-314.

Baldessarini RJ. Neurofarmacologia S-adenozil-L-metioninei. Am J Med. 1987;83(suppl 5A):95-103.

Reynolds E, Carney M, Toone B. Metilarea și starea de spirit. Lancet. 1984;2:196-198.

Bottiglieri T, Laundy M, Martin R, et al. S-adenosilmetionina influențează metabolismul monoaminelor. Lancet. 1984;2:224.

Janicak PG, Lipinski J, Davis JM și colab. S-adenosil-metionină parenterală (SAMe) în depresie: revizuire a literaturii și date preliminare. Psihofarmacol Bull. 1989;25:238-242.

Friedel HA, Goa KL, Benfield P. S-adenosil-L-metionină. Droguri. 1989;38:389-416.

Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. S-adenosilmetionina și tulburarea afectivă. Am J Med. 1987;83(suppl 5A): 104-106.

Vahora SA, Malek-Ahmadi P. S-adenosilmetionina în tratamentul depresiei. Neurosci Biobehav Rev. 1988;12:139-141.

Nguyen M, Gregan A. S-adenosilmetionina și depresia. Aust Fam Medic. 2002;31:339-343.

Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. S-adenosilmetionina orală în depresie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Psihiatrie. 1990;147:591-595.

Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE și colab. Un studiu pilot deschis al S-adenosil-L-metioninei orale în depresia majoră: rezultate intermediare. Psihofarmacol Bull. 1988;24:189-194.

De Vanna M, Rigamonti R. S-adenosil-L-metionina orală în depresie. Curr Ther Res. 1992;52:478-485.

Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G,

et al. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei la femeile depresive aflate în postmenopauză. Psychother Psychosom. 1993;59: 34-40.

Bell KM, Potkin SG, Carreon D şi colab. Nivelurile sanguine de S-adenosilmetionină în depresia majoră: modificări cu tratamentul medicamentos. Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:15-18.

Butterweck V. Mecanismul de acţiune al

Sunătoare în depresie: ce se ştie? Medicamente pentru SNC. 2003;17:539-562.

Linde K, Mulrow CD. sunătoare pentru

depresie. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000448.

Morazzoni P, Bombardelli E. Hypericum perforatum. Fitoterapia. 1995;66:43-68.

Harrer G, Schulz V. Investigarea clinică a eficacităţii antidepresive a Hypericum. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1994;7(supliment 1):S6-S8.

De Smet PA, Nolen WA. Sunătoarea ca antidepresiv. BMJ. 1996;313: 241-242.

Harrer G, Hubner WD, Podzuweit H.

Eficacitatea şi toleranţa extractului de hypericum LI 160 în comparaţie cu maprotilina: un studiu multicentric dublu-orb. J Geriatr Psihiatrie Neurol.

1994;7(supliment 1):S24-S28.

Singh YN. Kava: o privire de ansamblu. J Etnofarmacol. 1992;37:13-45.

Lindenberg D, Pitule-Schodel H.

D, L-kavain în comparaţie cu oxazepam în tulburările de anxietate: un studiu dublu-orb al eficacităţii clinice. Fortschr Med. 1990;108:49-50:53-54.

Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Efectul unui extract special de kava la pacienţii cu stări de anxietate, tensiune şi excitare ale genezei non-psihotice: studiu dublu orb cu placebo pe parcursul a 4 săptămâni. Arzneimittel- forschung. 1991;41:584-588.

Dietlein G, Schroder-Bernhardi D.

Comportamentul prescripţiei medicilor cu privire la recomandările de dozare pentru preparatele extractelor de kava. Farmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:417-421.

Teschke R, Schwarzenboek A, Akinci A.

Hepatotoxicitatea Kava: o viziune europeană.

NZ Med J. 2008;121:90-98.

Lakhan SE, Vieira KF. Suplimente nutriţionale şi pe bază de plante pentru anxietate şi tulburări legate de anxietate: revizuire sistematică. Nutr J. 2010 Oct 7;9:42.

DeFeudis FV, ed. Extract de ginkgo biloba

(EGb 761). Activităţi farmacologice şi aplicaţii clinice. Paris: Elsevier; 1991.

Funfgeld EW, ed. Rokan (Ginkgo biloba).

Rezultate recente în farmacologie şi clinică. New York: Springer-Verlag; 1988.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba.

Lancet. 1992;340:1136-1139.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba pentru insuficienţă cerebrală. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:352-358.

Schubert H, Halama P. Episodul depresiv care nu răspunde în primul rând la terapie la pacienţii vârstnici: eficacitatea Ginkgo biloba (Egb 761) în combinaţie cu antidepresive. Geriatr Forsch. 1993;3:45-53.

Huguet F, Drieu K, Piriou A, et al.

Scăderea receptorilor cerebrali 5-HT1a în timpul îmbătrânirii: inversare prin extract de Ginkgo biloba (EGb 761). J Pharm Pharmacol. 1994;46:316-318.

Hanrahan JR, Chebib M, Davucheron NL, et al. Prepararea semisintetică a amentoflavonei: un modulator negativ la receptorii GABA(A). Bioorg Med Chem Lett. 13:2281-2284.

Growden J. Precursori de neurotransmiţători în diete: utilizarea lor în tratamentul bolilor creierului. În: Wurtman R, Wurtman J, eds. Nutriţia şi creierul. vol. 3. New York: Raven Press; 1979:117-182.

Chouinard G, Young SN, Annable L. Triptofan în tratamentul depresiei şi maniei. Adv Biol Psihiatrie. 1983;10:47-66.

Sano I. Terapia cu L-5-hidroxitriptofan-(L-5-HTP). Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1972;26:7-17.

van Praag HM. Metabolismul central al monoaminelor în depresii. I. Serotonina şi compuşii înrudiţi. Compr Psihiatrie. 1980;21:30-43.

Sansone RA, Sansone LA. Obţine un talent pentru NAC: N-acetil-cisteină. Innov Clin Neurosci. 2011 ian;8(1):10-14.

Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N-acetil cisteină ca precursor de glutation pentru schizofrenie: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Biol Psihiatrie. 2008;64:361-368.

Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-acetil cisteină pentru simptomele depresive în tulburarea bipolară: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Biol Psihiatrie. 2008;64:468-475.

Wurtman R, Barbeau A, Growdon J. Colina şi lecitina în tulburările creierului. În: Wurtman R, Wurtman J, eds. Nutriţia şi creierul. vol. 5. New York: Raven Press; 1979.

Cohen B, Miller A, Lipinski J, et al. Lecitina în manie: un raport preliminar. Am J Psihiatrie. 1980;137:242-243.

Cohen B, Lipinski J, Altesman R. Lecitina în tratamentul maniei: studii dublu-orb, controlate cu placebo. Am J Psihiatrie. 1982;139:1162-1164.

Jope R, Tolbert L, Wright S, et al. Anomalii biochimice RBC la pacienţii maniacali fără medicamente şi trataţi cu litiu. Am J Psihiatrie. 1985;142: 356-358.

Jenden D, Jope R, Fraser S. Un mecanism pentru acumularea de colină în eritrocite în timpul tratamentului cu litiu. Comuna Psihofarmacol. 1980;4:339-344.

Stoll A, Severus WE, Freeman MP, et al. Acizi graşi Omega-3 în tulburarea bipolară: un studiu preliminar dublu-orb, controlat cu placebo. Arch Gen Psihiatrie. 1999;56:407-412.

McNamara RK, Jandacek R, Rider T şi colab. Deficienţe în acid docosahexaenoic şi creşteri asociate ale metabolismului acidului arahidonic şi a acizilor graşi saturaţi în cortexul orbitofrontal postmortem al pacienţilor cu tulburare bipolară. Psihiatrie Res. 30 septembrie 2008;160(3):285-299.

Naylor G, Smith A, Bryce-Smith D, şi colab. Nivelurile tisulare de vanadiu în psihoza maniaco-depresivă. Psychol Med. 1984;14:767-772.

Naylor G. Vanadiul şi psihoza maniaco-depresivă. Nutr Health. 1984;3:79-85.

Naylor G. Vanadiul şi tulburările afective. Biol Psihiatrie. 1983;18:103-112.

Myron D, Givand S, Nielsen F. Conţinutul de vanadiu al alimentelor selectate, determinat prin spectroscopie de absorbţie atomică fără flacără. J Agric Food Chim. 1977;25: 297-300.

Nadiger H, Rao S, Sadasivudu B. Efectul administrării simultane a vitaminei E şi piridoxinei asupra activităţii Na+ K+ ATPazei membranei eritrocitare. Int J Vitam Nutr Res. 1984;54:307-311.

Lewy A, Wehr T, Goodwin F şi colab. Pacienţii maniaco-depresivi pot fi suprasensibili la lumină. Lancet. 1981;1:383-384.

Tamminga C, Smith R, Chang S şi colab. Depresie asociată cu colina orală. Lancet. 1976;2:905.

Yu HS, Reiter RJ, eds. Melatonina: biosinteză, efecte fiziologice şi aplicaţii clinice. Boca Raton, FL: CRC Press; 1993.

Miles A, Philbrick DR. Melatonina şi psihiatrie. Biol Psihiatrie. 1988;23: 405-425.

Rosenthal N, Sack D, Carpenter C şi colab. Efectele antidepresive ale luminii în tulburările afective sezoniere. Am J Psihiatrie. 1985;142:163-170.

Rosenthal N, Sack D, Gillin J şi colab. Tulburare afectivă sezonieră: o descriere a sindromului şi constatări preliminare cu terapia cu lumină. Arch Gen Psihiatrie. 1984;41:72-80.

Leppamaki SJ, Partonen TT, Hurme J, et al. Studiu randomizat privind eficacitatea expunerii la lumină puternică şi a exerciţiilor aerobe asupra simptomelor depresive şi a lipidelor serice. J Clin Psihiatrie. 2002;63:316-321.

Martiny K, Simonsen C, Lunde M, et al. Scăderea nivelului de TSH la pacienţii cu tulburare afectivă sezonieră (TAS) care răspund la o săptămână de terapie cu lumină puternică. J Afect Disord. 2004;79: 253-257.

Lam RW, Levitan RD, Tam EM, et al. Augmentarea cu L-triptofan a terapiei cu lumină la pacienţii cu tulburare afectivă sezonieră. Can J Psihiatrie. 1997;42:303-306.

Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, et al. Depleţia rapidă a triptofanului la pacienţii depresivi fără medicamente cu tulburare afectivă sezonieră. Am J Psihiatrie. 1997;154:1153-1155.

Kripke D, Risch S, Janowsky D. Lumina albă strălucitoare atenuează depresia. Psihiatrie Res. 1983;10:105-112.

CAPITOLUL 143

Dependenţa de alcool

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Dependenţa de alcool manifestată la retragerea alcoolului: tremor, convulsii, halucinaţii, delir

Abundenţe de alcool, îndoiţi (48 sau mai multe ore de băut asociate cu neîndeplinirea obligaţiilor obişnuite) sau întreruperi

Dovezi ale bolilor induse de alcool: ciroză, gastrită, pancreatită, miopatie, polineuropatie, degenerare cerebeloasă

Semne fizice ale consumului excesiv de alcool: miros de alcool pe respiraţie, faţa înroşită, tremor, echimoze

Semne psihologice/sociale ale consumului excesiv de alcool: depresie, pierderea prietenilor, arestarea pentru conducere în stare de ebrietate, băutură pe furiș, băutură înainte de micul dejun, accidente frecvente, absenţe inexplicabile de la locul de muncă

p CONSIDERAŢII GENERALE

Dependenţa de alcool, tulburarea de consum de alcool sau, aşa cum era cunoscut anterior, alcoolismul, este o tulburare de dependenţă invalidantă caracterizată prin consumul de alcool care depăşeşte limitele culturale acceptabile sau dăunează sănătăţii sau relaţiilor sociale. Estimările sunt că prevalenţa dependenţei de alcool de-a lungul vieţii şi de 12 luni în Statele Unite este de 12,5% şi, respectiv, 3,8%.1 Dependenţa de alcool este semnificativ mai răspândită în rândul bărbaţilor, albilor, nativilor americani, adulţilor mai tineri şi necăsătoriţi şi celor cu venituri mai mici. Dependenţa de alcool afectează peste 18 milioane de americani, făcând-o una dintre cele mai grave probleme de sănătate cu care se confruntă medicii în prezent.1 Numărul total de americani afectaţi, fie direct, fie indirect, este mult mai mare atunci când se ia în considerare perturbarea vieţii de familie, accidentele auto, criminalitatea, scăderea productivităţii şi bolile mentale şi fizice. Cu peste 100.000 de decese anual atribuite abuzului de alcool, problemele legate de alcool sunt o cauză a mortalităţii considerabile.2 După cum se indică în Caseta 143-1, consecinţele asupra sănătăţii, sociale şi economice ale dependenţei de alcool sunt alarmante.

Medicii ar trebui să ia în considerare dependenţa de alcool atunci când informaţiile furnizate de pacient şi analiza proprie a medicului par să indice un factor lipsă. Adesea, dependenţa de alcool este o boală „ascunsă”. Consecinţele naturale ale comportamentului alcoolicului pot fi deghizate de familia şi prietenii simpatici. Acest lucru îi permite alcoolicului să vizeze alţi factori ca „problemă reală” fără a-şi identifica comportamentul de consum de alcool. Tabelul 143-1 oferă un chestionar de screening al dependenţei de alcool.

Etiologia dependenţei de alcool rămâne obscură. Reprezintă o afecţiune multifactorială care implică factori genetici, fiziologici, psihologici şi sociali, fiecare dintre care pare a fi important. Consumul serios de alcool începe adesea la persoanele mai tinere; aproximativ 35% dintre alcoolici dezvoltă primele simptome între 15 şi 19 ani şi mai mult de 80% dezvoltă primele simptome înainte de vârsta de 30.3

Deşi dependenţa de alcool este cea mai frecventă la bărbaţi, incidenţa a crescut la femei. Deşi cifrele au fost încă o dată disparate, raportul dintre femei şi bărbaţi pentru dependenţa de alcool a scăzut la 1:2,1,2 Femeile par, în general, să dezvolte boli la un nivel mai scăzut de aport decât bărbaţii. Acest lucru se poate datora parţial volumului mai mic de distribuţie al alcoolului la femei şi poate fi, de asemenea, legat de creşterea permeabilităţii intestinale la endotoxine.4

CASETA 143-1 Consecinţele dependenţei de alcool

Mortalitate crescută

Scăderea speranţei de viaţă cu 10 până la 12 ani

Dubla rata de mortalitate obisnuita la barbati, tripla la femei

Rata de sinucideri de şase ori mai mare

Factorul major în cele patru cauze principale de deces la bărbaţii cu vârste cuprinse între 25 şi 44 de ani: accidente, omucideri, sinucideri, ciroză

Taxa economica (anual)

Producţie pierdută: 14,9 miliarde de dolari

Costuri de îngrijire a sănătăţii: 8,3 miliarde de dolari

Pierderi cauzate de accidente şi incendii: 5 miliarde de dolari

Costul crimelor violente: 1,5 miliarde de dolari

Costuri totale (îngrijire a sănătăţii, accidente, violenţă, productivitate pierdută): 136 miliarde USD

Efecte asupra sănătăţii

Deteriorarea metabolică a fiecărei celule

Intoxicaţie

Sindroame de abstinenţă şi sevraj

Boli de nutriţie

Degenerescenta cerebeloasa

Atrofie cerebrală

Tulburări psihice

Esofagită, gastrită, ulcer

Creşterea cancerelor de gură, faringe, laringe şi esofag

Pancreatită

Degenerescenta grasa si ciroza hepatica

Aritmii

Degenerarea miocardică

Hipertensiune arterială

angina pectorală

Hipoglicemie

Scăderea sintezei proteinelor

Creşterea trigliceridelor serice şi hepatice

Scăderea testosteronului seric

Miopatie

neuropatie

Osteoporoza

Rozacee, vene de păianjen

Tulburări de coagulare

Efecte asupra fătului

Întârzierea creşterii

Retardare mintală

Sindromul alcoolic fetal

Teratogenitate

Modificat din Hyman SE, Cassem NH. Alcoolism. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American 1997;III:1-12, 13.

Cercetările indică faptul că factorii genetici pot fi deosebit de importanţi.5 Găsirea unui marker genetic pentru dependenţa de alcool ar putea duce la diagnosticarea bolii în stadiul iniţial şi cel mai reversibil. Unele studii caz-control sugerează că polimorfismele genice care nu sunt bazate pe gen care codifică citokine şi alţi modulatori imuni pot juca un rol în predispoziţia la alcoolism. Tiparele genelor asociate cu riscul arată că mecanismele mediate de anticorpi pot juca un rol în patogeneza bolii.4 Baza genetică a dependenţei de alcool a fost susţinută şi de următoarele:

• Studii genealogice care arată că dependenţa de alcool este o condiţie familială

TABEL 143-1 Testul scurt de screening al dependenţei de alcool din Michigan

sau conduc dupa baut?

Dependenţa de alcool este indicată de un scor peste 5.

Modificat din Hyman SE, Cassem NH. Alcoolism. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1997: III, 1-12, 13

Studii ale copiilor adoptaţi ai părinţilor alcoolici crescuţi de părinţi adoptivi care demonstrează un risc mai mare de dependenţă de alcool

Studii pe gemeni care arată diferenţe între gemeni identici şi neidentici

Asociere cu markeri genetici: vedere color, ABH nonsecretor, HLA-B13 şi monoaminoxidază trombocitară (MAO) scăzută

Studii biochimice care arată importanţa polimorfismului alcool-dehidrogenazei în susceptibilitatea rasială la dependenţa de alcool5

O serie de studii au arătat că incidenţa dependenţei de alcool este de patru până la cinci ori mai frecventă la copiii biologici ai părinţilor alcoolici decât cei ai părinţilor nealcoolici.5 Deşi ar fi utilă în cele din urmă, cunoaşterea istoricului familial sugerează că evidenţa clară a unui marker biologic poate să nu fie necesară pentru implementarea unui program de prevenire primară relativ inofensiv.

P INTOXICAREA ŞI RETRAGEREA

Semnele intoxicaţiei alcoolice sunt tipice pentru un deprimant al sistemului nervos central: somnolenţă, erori de comandă, dezinhibire, disartrie, ataxie şi nistagmus. Cincisprezece mililitri de alcool pur (echivalentul a 1 oz de whisky, 4 oz de vin sau 10 oz de bere) ridică nivelul de alcool în sânge cu 25 mg/dL la o persoană de 70 kg. Tabelul 143-2 arată efectele diferitelor niveluri de alcool în sânge.

Simptomele de sevraj apar de obicei la 1 până la 3 zile după ultima băutură. Acestea variază de obicei de la anxietate şi tremur până la confuzie mentală, tremor, hiperactivitate senzorială, halucinaţii vizuale, hiperactivitate autonomă, diaforeză, deshidratare, tulburări electrolitice, convulsii şi anomalii cardiovasculare.

TABELUL 143-2 Efectele diferitelor niveluri de alcool în sânge

P EFECTELE METABOLICE ALE ALCOOLULUI

SI DEPENDENTA DE ALCOOL

Metabolismul etanolului

Procesele metabolice primare care reglează rata catabolismului alcoolului la indivizii normali sunt6:

Viteza de absorbţie a etanolului

Concentraţia şi activitatea alcool-dehidrogenazei hepatice

(ADH) şi aldehid dehidrogenază (ALDH)

Raportul redus de nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH)/nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD)+ în mitocondriile hepatice

Este în general acceptat că disponibilitatea şi regenerarea NAD+ sunt factorii dominanti limitatori ai oxidării etanolului.7 Etanolul este transformat în acetaldehidă de către ADH, cu NAD+ ca cofactor necesar.

Produsul aldehidic al metabolismului etanolului este considerat responsabil atât pentru multe dintre efectele nocive ale consumului de alcool, cât şi pentru procesul de dependenţă în sine. La alcoolici şi rudele lor, după consumul de alcool, s-au găsit niveluri mai mari decât normalul de aldehidă din sânge.7 Acest lucru sugerează fie o activitate crescută a ADH, fie o activitate scăzută a ALDH la persoanele susceptibile de dependenţă de alcool. Acetaldehida este transformată de ALDH în acetat, cu puţină intrare în ciclul Krebs; majoritatea este transformată în acizi graşi cu lanţ lung.6

Ficat gras

Toţi alcoolicii activi prezintă infiltrare grasă a ficatului, cu severitatea aproximativ proporţională cu durata şi gradul excesului de alcool. Chiar şi dozele moderate de etanol pot produce atât infiltrate hepatice grase acute, cât şi cronice. Patogenia se datorează următoarelor6,8:

Creşterea sintezei endogene de acizi graşi

Scăderea utilizării trigliceridelor

Excreţie afectată de lipoproteine

Deteriorarea directă a reticulului endoplasmatic de către radicalii liberi produşi de metabolismul etanolului

Dieta bogată în grăsimi a alcoolicului (cum este tipic pentru dieta americană medie)

Leptina este un hormon peptidic implicat în reglarea apetitului şi a metabolismului energetic. Cel mai probabil este direct legată de patologia ficatului la alcoolici. Se ştie că nivelurile ridicate de leptină contribuie la patologia ficatului, inclusiv ratele crescute de fibroză, un factor cunoscut în steatoza hepatică.9 Cercetările au demonstrat niveluri crescute de leptine în circulaţie într-o manieră dependentă de doză în dependenţa cronică de alcool, indiferent de starea nutriţională.10

Hipoglicemie

Alcoolul induce hipoglicemie reactivă. Scăderea rezultată a zahărului din sânge produce o poftă de mâncare, în special de alimente care cresc rapid glicemia (adică zahăr şi alcool). Consumul crescut de zahăr agravează hipoglicemia reactivă, în special în prezenţa alcoolului, din cauza afectarii gluconeogenezei indusă de alcool.6 Hipoglicemia agravează problemele mentale şi emoţionale ale alcoolicului şi ale alcoolicului sevraj, cu simptome precum următoarele:

Transpiraţie

Tremor

tahicardie

Anxietate

Foame

Ameţeală

Durere de cap

Tulburări vizuale

Scăderea acuităţii mentale

Confuzie

Depresie

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Nutriţie

Deşi multe dintre problemele nutriţionale ale alcoolicilor se leagă direct de efectele alcoolului, un factor major care contribuie este că alcoolicii tind să nu mănânce, înlocuind alcoolul cu mâncarea. Ca urmare, alcoolicul trebuie să se confrunte nu numai cu deficienţe nutriţionale cauzate de consumul excesiv de alcool, ci şi cu adevărate deficienţe nutriţionale datorate aportului inadecvat.

Zinc

Unul dintre nutrienţii cheie implicaţi în manipularea metabolică a alcoolului este zincul, deoarece atât ADH, cât şi ALDH sunt enzime dependente de zinc, acestea din urmă fiind mai sensibile la deficienţă.11 Atât consumul acut cât şi cronic de alcool duc la deficienţă de zinc.11,12 Mai mulţi factori contribuie la dezvoltarea deficienţei de zinc la alcoolici:

Scăderea aportului alimentar

Scăderea absorbţiei ileale (probabil din cauza interferenţei cu ligand de legare a zincului, acid picolinic şi leziuni nespecifice ale mucoasei)

Hiperzincuria

La analiza părului, s-au observat atât valori mai mari ale zincului, cât şi ale cuprului într-un studiu efectuat pe 43 de bărbaţi alcoolici, comparativ cu niciun nivel mai mare la 39 de nealcoolici. Aceste date pot indica metabolismul anormal şi pierderea acestor minerale la alcoolic. Nivelurile scăzute de zinc seric sunt asociate cu metabolismul afectat al alcoolului, o predispoziţie la ciroză, funcţia testiculară afectată şi alte complicaţii ale abuzului de alcool.11,14 Suplimentarea cu zinc, în special atunci când este combinată cu acid ascorbic, creşte foarte mult detoxifierea alcoolului şi supravieţuirea la şobolani.15

Vitamina A

Deficitul de vitamina A este, de asemenea, obişnuit la alcoolici şi pare să funcţioneze sinergic cu deficienţa de zinc pentru a produce complicaţiile majore ale dependenţei de alcool.8,14 Mecanismul a fost emis după cum urmează: absorbţia intestinală redusă a zincului şi a vitaminei A în combinaţie cu funcţia hepatică afectată (extracţia redusă a zincului, mobilizarea proteinei [RBB]) duce la reducerea nivelului de legare a vitaminei A [RB] în sânge; zinc, vitamina A, RBP şi proteine de transport, precum şi o trecere la liganzi nonproteici. Acestea fac ca tesuturile sa aiba concentratii reduse de zinc si vitamina A, activitati anormale ale enzimelor si sinteza glicoproteinei, precum si metabolismul ADN/ARN afectat si fac ca rinichii sa piarda din ce in ce mai mult zinc. Aceste anomalii metabolice duc apoi la tulburările comune ale dependenţei de alcool14:

Orbirea nocturnă

Tulburări ale pielii

Ciroza hepatică

Reducerea vindecării pielii

Scăderea funcţiei testiculare

Funcţia imunitară afectată

Suplimentarea cu vitamina A inhibă consumul de alcool la femelele de şobolan, un efect inhibat de administrarea de testosteron.16 Alte cercetări pe şobolani susţin în continuare importanţa sistemului endocrin în preferinţa pentru alcool. Şobolanii ovariectomizaţi şi suprarenalectomizaţi arată o preferinţă scăzută pentru alcool, în timp ce injecţiile cu corticosteron cresc preferinţa pentru alcool.17

Suplimentarea cu vitamina A la alcoolic a corectat deficienţa de vitamina A, aşa cum s-a observat prin îmbunătăţirea orbirii nocturne şi a funcţiei sexuale.8 În ciuda importanţei şi beneficiilor vitaminei A pentru alcoolic, trebuie acordată mare atenţie în recomandarea suplimentelor cu vitamina A. Cantităţile excesive de vitamina A sunt contraindicate din cauza faptului că un ficat deteriorat de consumul excesiv de alcool îşi pierde semnificativ capacitatea de a stoca vitamina A. Ca urmare, alcoolicul prezintă un risc mare de a dezvolta toxicitate cu vitamina A atunci când este suplimentat la doze de peste 5000 UI pe zi.

Antioxidanţi

Consumul de etanol creşte peroxidarea lipidelor la oameni, ducând la creşterea nivelului de lipoperoxid atât în ficat, cât şi în ser. Problemele sunt agravate şi de faptul că alcoolicii au de obicei deficit de nutrienţi antioxidanţi cheie, în special vitamina E, seleniu şi vitamina C.18,19 Există o corelaţie semnificativă între nivelurile de peroxid lipidic seric, activitatea transaminazei oxaloacetice glutamice (SGOT) serice şi necroza celulelor hepatice. previne infiltrarea grasă a ficatului.21 Antioxidanţii eficienţi includ vitaminele C şi E, zinc, seleniu şi cisteină.

Carnitina

Deşi utilizarea agenţilor lipotropi pare justificată în tratarea bolii hepatice grase alcoolice, mulţi agenţi lipotropi utilizaţi în mod obişnuit (de exemplu, colină, niacină, cisteină) par să aibă o valoare mică.22,23 Un agent lipotrop, carnitina, inhibă semnificativ boala hepatică grasă indusă de alcool. S-a sugerat că consumul cronic de etanol are ca rezultat o deficienţă funcţională a carnitinei.24-26 Deoarece carnitina facilitează în mod normal transportul şi oxidarea acizilor graşi în mitocondrii, un nivel ridicat de carnitină hepatică poate fi necesar pentru a face faţă încărcăturii crescute de acizi graşi produsă de consumul de alcool. Carnitina suplimentară reduce trigliceridele serice şi nivelurile de SGOT, ridicând, de asemenea, colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate.24

Aminoacizi

Modelele de cromatografie a aminoacizilor sunt aberante la alcoolici; restaurarea la niveluri normale ajută foarte mult pacientul alcoolic.27'30 Deoarece ficatul este locul principal al metabolismului aminoacizilor, nu este surprinzător faptul că alcoolicii dezvoltă modele

anormale de aminoacizi. Normalizarea aminoacizilor plasmatici este indicata in special la pacientii care prezinta semne sau simptome de ciroza hepatica sau depresie. Aminoacizii cu catenă ramificată — valină, izoleucină şi leucină — inhibă encefalopatia hepatică şi catabolismul proteic crescut, care sunt sechele comune ale cirozei.30 Metionina, un lipotrop cunoscut, trebuie activată la S-adenosilmetionină. Cu toate acestea, în bolile hepatice severe, activitatea enzimei corespunzătoare este deprimată. În acest caz, suplimentarea cu metionină nu este la fel de utilă. S-adenosilmetionina ar fi indicată pentru ameliorarea deficienţelor asociate şi a patologiei care rezultă.31 Dereglarea profilurilor neurotransmiţătorilor, în special datorită nivelurilor plasmatice scăzute de triptofan, observate în mod obişnuit la alcoolicii care se retrag, va avea ca rezultat dacă aceste profiluri nu sunt normalizate, ducând la depresie, encefalopatie şi comă.27,29.

Profilurile de aminoacizi anormale sunt agravate de dieta cu conţinut scăzut de proteine utilizată ca terapie standard pentru ciroză, dar acest lucru poate fi evitat prin utilizarea de aminoacizi liberi fără riscul de encefalopatie hepatică.

Deşi există unele anomalii caracteristice ale aminoacizilor la alcoolici, este indicată o abordare individuală din cauza diferenţelor de stare nutriţională, biochimie şi cantitatea de leziuni hepatice. Corectarea dezechilibrelor necesită probabil cromatografia cu aminoacizi pentru cele mai bune rezultate.

Vitamina C

Într-un studiu, a fost găsită o deficienţă de acid ascorbic la 91% dintre pacienţii cu boli legate de alcool.32 Suplimentarea acidului ascorbic a ajutat la ameliorarea efectelor toxicităţii acute şi cronice ale etanolului în studiile experimentale care au implicat oameni şi cobai, două specii incapabile să-şi sintetizeze propriile lor acid ascorbic. nivelurile (un indice bun al statusului actual al acidului ascorbic din organism), rata clearance-ului etanolului din sânge şi activitatea ADH hepatică.

Seleniu

Seleniul plasmatic este în mod clar mai scăzut la pacienţii alcoolici. Nivelurile serice de seleniu, eritrocite şi din sângele întreg sunt, de asemenea, scăzute la pacienţii cu dependenţă de alcool.19 Statutul scăzut de seleniu încurajează starea de spirit depresivă, în timp ce alimentaţia bogată sau seleniul suplimentar s-a dovedit că îmbunătăţeşte starea de spirit. împreună, există un risc crescut de sinucidere.35

Având în vedere tendinţa pentru un statut scăzut de seleniu la pacienţii alcoolici şi relaţia dintre nivelurile de seleniu şi tulburările de dispoziţie, suplimentarea cu seleniu este justificată în încercarea de a ameliora profilul psihologic şi fizic comorbid nefavorabil al pacienţilor cu abuz sau dependenţă de alcool.

Vitaminele B

Alcoolicii au, în mod clasic, deficit în majoritatea vitaminelor B.1,8,32 Aceste deficienţe rezultă din diferite mecanisme:

Aport alimentar redus

Dezactivarea formei active

Conversie afectată la forma activă cu etanol sau acetaldehidă

Absorbţie afectată

Capacitate de stocare redusă

Alcoolul diminuează absorbţia tiaminei în intestin şi reduce stocarea hepatică a tiaminei. De asemenea, scade fosforilarea tiaminei, ducând la o reducere a formei active de tiamină, care poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea deficienţei de tiamină.36 Deficitul de tiamină este atât cel mai frecvent (55% într-un studiu32) cât şi cel mai grav dintre deficienţele de vitamina B, deoarece o deficienţă şi deficienţa de tiamină cauzează sindromul de Wernicke-K. În plus, dovezile indică faptul că o deficienţă de tiamină are ca rezultat un consum mai mare de alcool, sugerând că deficienţa de tiamină este un factor predispozant pentru dependenţa de alcool.37 Trebuie remarcat că, odată prezent, sindromul Wernicke-Korsakoff este refractar la dozele orale de tiamină; prin urmare, este necesară înlocuirea rapidă a nivelurilor epuizate de tiamină cerebrală prin terapie parenterală repetată.38

O deficienţă funcţională de piridoxină este, de asemenea, frecventă la alcoolici, datorită nu atât aportului inadecvat, cât şi conversiei afectate la forma sa activă, piridoxal-5-fosfat, şi degradarea sporită.39 Pe lângă inhibarea conversiei la forme mai active, alcoolul scade, de asemenea, absorbţia şi utilizarea de către ficat şi creşte excreţia urinară a multor vitamine a acidului B, în special40.

Magneziu

Deficitul de magneziu este frecvent la alcoolici. De fapt, hipomagnezemia este prezentă la 60% dintre alcoolici şi este strâns legată de delirium tremens.41 Se crede că este motivul major al bolii cardiovasculare crescute observată la alcoolici.42 Această deficienţă se datorează în primul rând unui aport redus de magneziu cuplat cu hiperexcreţia renală indusă de alcool de magneziu, care continuă, în ciuda nivelului scăzut de magneziu, în timpul retragerii de magneziu1, în ciuda nivelului seric scăzut. Cardiomiopatia alcoolică, adesea asociată cu deficienţa de tiamină, se poate datora, în schimb, unui deficit de magneziu.

Acizi graşi esenţiali

S-a dovedit că etanolul interferează cu metabolismul acizilor graşi esenţiali (EFA) şi poate produce simptome de deficienţă de EFA dacă este consumat în exces.43 Un studiu de 5 ani al maimuţelor rhesus consumatoare de alcool a legat o dietă marginală de AFE de ambliopia alcoolică, o neuropatie rară caracterizată prin vedere înceţoşată, diminuarea funcţiei vizuale

şi reducerea acuităţii braţelor44. a arătat că compoziţia de acid acil gras docosahexaenoic (DHA) a specimenelor de creier a scăzut semnificativ în comparaţie cu martorii. În retinele animalelor consumatoare de alcool la 5 ani, a existat o scădere similară a DHA. Poate fi util să susţină funcţia neurologică prin administrarea de EFA pentru a preveni aceste sechele oftalmologice.

Glutamina

Suplimentarea cu glutamină (1 g/zi) s-a dovedit că reduce consumul voluntar de alcool în studiile necontrolate pe oameni şi studiile experimentale pe animale.45-47 Deşi această cercetare a avut loc cu mai bine de 50 de ani în urmă, nu a existat niciodată o continuare a acestor studii preliminare. Eşecul de a urmări această linie de cercetare este regretabil, deoarece rezultatele au fost promiţătoare şi au arătat că suplimentul este sigur şi relativ ieftin.

Aspecte psihosociale

Măsurile psihologice şi sociale sunt critice în tratamentul pacientului alcoolic. Este important ca medicul să menţină o atitudine fără judecată, dar nu pasivă faţă de pacient. Dependenţa de alcool ar trebui privită ca o boală cronică, progresivă, care provoacă dependenţă şi potenţial fatală, deşi multe aspecte ale comportamentului alcoolicului pot face dificilă menţinerea acestei obiectivităţi.1

Sprijinul social atât pentru pacient, cât şi pentru familie este important, iar succesul pare adesea proporţional cu implicarea Alcoolicilor Anonimi (AA), a consilierilor şi a altor agenţii sociale. Deoarece majoritatea medicilor nu au avut pregătire sau experienţă adecvată în gestionarea aspectelor psihosociale ale acestei probleme, este important să se stabilească o relaţie de lucru strânsă cu un consilier cu experienţă şi AA. Al-Anon şi Ala-Teen sunt resurse utile pentru membrii familiei.

Iniţierea cu succes a tratamentului necesită următoarele:

Pacientul este de acord că are o problemă cu alcoolul

Educarea pacientului şi a familiei cu privire la efectele fizice şi psihosociale ale dependenţei de alcool

Implicarea imediată a pacientului într-un program de tratament

Programele de succes (cum ar fi AA) includ, de obicei, controlul strict al consumului de alcool şi înlocuirea dependenţei de alcool cu o altă dependenţă nechimică, consumatoare de timp şi susţinută puternic de familie, prieteni şi colegi. Deşi abstinenţa strictă poate să nu fie absolut necesară, în acest moment pare cea mai sigură şi eficientă alegere.1

Depresie

Depresia este comună printre alcoolici şi se ştie că duce la o rată ridicată a sinuciderilor. Mulţi alcoolici sunt mai întâi depresivi şi mai târziu devin alcoolici (depresivi primari), în timp ce alţii devin mai întâi alcoolici şi mai târziu dezvoltă o afecţiune depresivă în contextul dependenţei lor de alcool (depresivi secundari). Alterările în metabolismul serotoninei şi disponibilitatea precursorului său, triptofanul, au fost implicate în unele forme de depresie, în timp ce alte forme au fost legate de modificări în metabolismul catecolaminelor şi disponibilitatea tirozinei.

Alcoolicii au niveluri sever epuizate de triptofan, ceea ce poate explica atât depresia, cât şi tulburările de somn frecvente în dependenţa de alcool, deoarece nivelurile de serotonine din creier depind de nivelurile circulante de triptofan.48 Etanolul afectează transportul triptofanului în creier. Enzima triptofan pirolaza, considerată a fi limitatoare de viteză în catabolismul triptofanului, este mai activă la şobolani în timpul sevrajului de alcool.28 Într-un studiu, 5 din 6 alcoolici cronici nu au avut triptofan plasmatic detectabil la sevraj.27 Nivelurile de triptofan au revenit la normal după 6 zile de tratament şi abstinenţă.

Un alt factor care influenţează absorbţia triptofanului în creier este competiţia dintre aminoacizii - tirozină, fenilalanina, valină, leucină, izoleucină şi metionină - care au acelaşi transport; multe dintre acestea sunt crescute la alcoolicii malnutriţi.27,28 Alcoolicii au proporţii semnificativ scăzute ale triptofanului faţă de aceşti aminoacizi în comparaţie cu martorii obişnuiţi, alcoolicii depresivi având cele mai scăzute rapoarte.28

Principalii aminoacizi, ale căror niveluri ridicate ajută la scăderea acestui raport, sunt precursorii catecolaminei, tirozina şi fenilalanina. Nivelurile crescute de catecolamine în plasmă sunt frecvente la alcoolici şi pot contribui la depresie.49 O descoperire interesantă este că taurina este, de asemenea, scăzută la alcoolicii depresivi, cele mai scăzute niveluri fiind raportate la alcoolicii psihotici.27

Factori diverşi

Flora intestinală

Microflora intestinală este grav deranjată la alcoolici.50 Colonizarea intestinului subţire de către bacteriile producătoare de endotoxine poate duce la malabsorbţia grăsimilor, carbohidraţilor, proteinelor, acidului folic şi vitaminei B]2. Aceasta este probabil cauza anomaliilor intestinului subţire întâlnite frecvent la alcoolici. Ingestia de alcool creşte, de asemenea, permeabilitatea intestinală la endotoxine şi macromolecule, permiţând efecte toxice şi antigenice crescute.51 Reacţiile alergice care rezultă şi depunerea complexelor imune contribuie probabil la numeroasele complicaţii ale dependenţei de alcool şi, având în vedere tendinţa de dependenţă a alergiilor alimentare, pot contribui şi la pofta de alcool.

Exercita

S-a demonstrat că implicarea pacientului alcoolic într-un program de fitness gradat, adaptat individual, îmbunătăţeşte probabilitatea menţinerii abstinenţei.52 Cercetările au arătat că exerciţiile fizice regulate sunt eficiente în atenuarea anxietăţii şi depresiei şi le permite

persoanelor să răspundă mai bine la stres. Îmbunătăţirea fitnessului poate permite răspunsuri mai eficiente la supărarea emoţională, reducând astfel probabilitatea pacientului de a recurge la alcool atunci când este implicat într-un conflict.

Kudzu (Pueraria Lobata)

Kudzu este una dintre cele mai timpurii plante medicinale folosite în medicina tradiţională chineză. Are multe acţiuni farmacologice profunde, inclusiv activitate antidipsotropă (anti-abuzul de alcool).53,54 Două dintre izoflavonele sale, daidzină şi daidzeina, reprezintă acest efect. Se pare că acţionează prin inhibarea aldehiddehidrogenazei 2 (ALDH-2).54 O deficienţă a acestei enzime reduce riscul dependenţei de alcool. Scăderea consumului de alcool din cauza inhibării ALDH-2 este atribuită proprietăţilor aversive ale acetaldehidei acumulate în timpul consumului de alcool. Cu toate acestea, daidzinul poate reduce consumul de alcool la unele rozătoare fără a creşte neapărat acetaldehida.

În studiile pe oameni, rezultatele au fost amestecate. Într-un studiu, tratamentul cu kudzu a dus la o reducere semnificativă a numărului de beri consumate, care a fost paralelă cu o creştere a numărului de înghiţituri şi a timpului de consum al fiecărei bere şi o scădere a volumului fiecărei înghiţituri55. fie că kudzu reduce consumul de alcool fără a afecta semnificativ poftele.

Ciulin de lapte (Silybum Marianum)

Complexul de flavonoizi din ciulinul de lapte (silimarina) pare a fi util pentru alcoolici, mai ales în prezenţa unei afectări hepatice considerabile sau a cirozei. Silimarina s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul întregului spectru al bolilor hepatice legate de alcool, de la ciroza relativ uşoară până la ciroza gravă. Poate cel mai semnificativ beneficiu este extinderea duratei de viaţă a acestor pacienţi. Într-un studiu, 87 de cirotici (46 cu ciroză alcoolică) au primit silimarină, în timp ce 83 de cirotici (45 cu ciroză alcoolică) au primit un placebo.57 Perioada medie de observaţie a fost de 41 de luni. În lotul de tratament, s-au înregistrat 24 de decese, dintre care 18 au fost legate de boli hepatice; printre martori, au existat 37 de decese, dintre care 31 legate de boli hepatice. Rata de supravieţuire la 4 ani a fost de 58% în grupul de tratament, comparativ cu 39% în grupul de control.

Silimarina poate, de asemenea, îmbunătăţi funcţia imună la pacienţii cu ciroză.58 Dacă acest efect este implicat în acţiunea hepatoprotectoare sau un rezultat al îmbunătăţirii funcţiei hepatice, nu a fost încă stabilit.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dependenţa de alcool este dificil de tratat. Deşi s-au încercat multe regimuri terapeutice, a existat puţin succes documentat pe termen lung, cu excepţia celui al AA (şi chiar şi succesul general al acestui program este foarte controversat). Abordarea prezentată aici este unică prin faptul că am încercat să dezvoltăm un program integrat, pentru întreaga persoană, orientat pe scenă.

Tratamentul pacientului alcoolic trebuie optimizat pentru cele patru etape ale dependenţei de alcool: consum activ de alcool, sevraj, recuperare şi recuperat. Etapa de recuperare este definită aici ca perioada dintre retragerea şi restabilirea completă a funcţiei metabolice normale. Toţi alcoolicii, indiferent de stadiu, beneficiază cel mai mult prin utilizarea simultană de consiliere, stil de viaţă şi terapii de echilibrare a metabolismului. Iată în continuare terapiile recomandate în contextul obişnuit, cu recomandări suplimentare pentru fiecare etapă. De asemenea, este necesară o evaluare completă a diagnosticului din cauza riscului ridicat ca pacientul alcoolic să dezvolte o mare varietate de boli clinice şi subclinice.

Recomandări pentru toate cele patru etape

Dieta

Stabilizarea nivelului de zahăr din sânge este esenţială pentru succesul tratamentului. Deşi o dietă hipoglicemică strictă poate să nu fie justificată, majoritatea recomandărilor dietetice trebuie respectate. Acestea includ eliminarea tuturor zaharurilor simple (alimente cu adaos de zaharoză, fructoză sau glucoză; suc de fructe; fructe uscate; şi fructe cu conţinut scăzut de fibre, cum ar fi strugurii şi citricele); limitarea carbohidraţilor procesaţi (de exemplu, făină albă, cartofi instant, orez alb); şi o creştere a carbohidraţilor complecşi (de exemplu, cereale integrale, legume, fasole).

Suplimente

Vitamina A: 5000 UI pe zi

Complex de vitamine B: de 20 de ori doza zilnică recomandată

Vitamina C: 1 g de două ori pe zi

Vitamina E: 400 UI pe zi (d-a-tocoferol)

Magneziu: 250 mg de două ori pe zi

Seleniu: 200 mg pe zi

Zinc: 30 mg pe zi (picolinat)

Carnitină: 500 mg de două ori pe zi (l-carnitină)

Glutamina: 1 g pe zi

Lactobacillus acidophilus: 1 linguriţă pe zi

Exercita

Ar trebui stabilit un program gradat, folosind răspunsul ritmului cardiac pentru a determina intensitatea. Pacientul trebuie să facă exerciţii de cinci până la şapte ori pe săptămână timp

de 20 până la 30 de minute, la o intensitate suficientă pentru a creşte ritmul cardiac la 60% până la 80% din maximul pentru grupa de vârstă.

Consiliere

Medicul care se ocupă de alcoolism ar trebui să aibă o relaţie bună de lucru cu AA şi un consilier experimentat, care are o experienţă deosebită în lucrul cu alcoolicii.

Urmează recomandări suplimentare pentru cele patru etape.

Recomandări specifice pentru fiecare etapă

Etapa I: Consumul activ de alcool

Medicul ar trebui să lucreze cu familia, colegii, contactele sociale şi oricine altcineva este implicat cu pacientul pentru a-i determina recunoaşterea unei probleme legate de alcool şi dorinţa de a intra într-un program de tratament.

Suplimentele suplimentare includ următoarele:

Piridoxal-5-fosfat: 20 mg pe zi

Riboflavină: 100 mg pe zi

Vitamina A: 5000 UI pe zi

Zinc: 30 mg pe zi

Etapa II: Retragere

Severitatea simptomatologiei variază mult, deşi este de obicei proporţională cu gradul de dependenţă fiziologică şi durata bolii. Cazurile mai uşoare încep de obicei în câteva ore după încetarea consumului de alcool şi se rezolvă de obicei în 48 de ore. Cazurile mai severe apar de obicei numai la pacienţii cu vârsta peste 30 de ani şi se dezvoltă de obicei după aproximativ 48 de ore de abstinenţă. Aceşti pacienţi ar trebui internaţi într-o unitate de spitalizare. Este posibil ca unele instituţii să nu permită utilizarea suplimentelor; acest lucru ar trebui verificat înainte ca pacientul să fie internat.

Suplimentele suplimentare includ următoarele:

Triptofan: 3 g pe zi

Riboflavină: 100 mg pe zi

Înlocuirea electroliţilor după caz

Ulei de seminţe de in: 1 lingură de trei ori pe zi

Etapa III: Recuperarea lui A

Ar trebui înființată, dacă este posibil, o rețea puternică de familie îngrijitoare, prieteni şi colegi, pentru a sprijini în mod regulat pacientul, care ar face bine să se implice şi să fie ocupat cu activități intense, orientate spre oameni. De asemenea, este vital pentru pacient să recunoască faptul că alcoolul nu este un răspuns la stresul vieții; el sau ea ar trebui ajutat să dezvolte modalități mai eficiente de a gestiona adversitatea.

Etapa IV: Recuperare la Recuperare avansată

Grupul de sprijin al pacientului trebuie menținut întotdeauna. Abstinența totală continuă este cea mai bună politică, deşi poate fi posibil consumul de alcool controlat cu atenție. După o abstinență de 6 luni, dozele de supliment pot fi reduse lent la 25% din dozele inițiale.

REFERINȚE

Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalența, corelațiile, dizabilitatea şi comorbiditatea abuzului şi dependenței de alcool DSM-IV în Statele Unite: rezultate din Sondajul epidemiologic național privind alcoolul şi afecțiunile conexe. Arch Gen Psihiatrie. 2007 iulie;64(7):830-842.

Enoch MA, Goldman D. Problemă de alcool şi alcoolism: diagnostic şi tratament. Sunt un medic de familie. 2002;65:441-448.

Rohde P, Lewinsohn PM, Kahler CW, et al. Cursul natural al tulburărilor de consum de alcool de la adolescență până la vârsta adultă tânără.

J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2001;40:83-90.

Ziua CP. Cine suferă de boală hepatică alcoolică: natură sau hrănire? JR Coll Physicians Lond. 2000;34:557-562.

Kimura M, Higuchi S. Genetica dependenței de alcool. Psihiatrie Clin Neurosci. 2011 Apr;65(3):213-225.

Pohorecky LA, Brick J. Farmacologia etanolului. Pharmacol Ther. 1988;36: 335-427.

Tipton KF, Heneman GTM, McCrodden JM. Aspecte metabolice şi nutriționale ale alcoolului. Biochem Soc Trans. 1983;11:59-61.

Lieber CS. Alcool, ficat şi nutriție. J Am Coll Nutr. 1991;10:602-632.

Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, et al. Severitatea fibrozei hepatice este asociată cu niveluri ridicate de leptina în hepatita cronică C. J Viral Hepat. 2004;11:91-96.

Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Fatjo F,

et al. Creşterea leptinei circulante în alcoolismul cronic. Alcool Clin Exp Res. 2001;25:83-88.

Das I, Burch RE, Hahn HK. Efectele deficienţei de zinc asupra metabolismului etanolului şi activităţilor alcoolului şi aldehidehidrogenazei. J Lab Clin Med. 1984;104: 610-617.

Wu CT, Lee JN, Shen WW, et al. Nivelurile serice de zinc, cupru şi ceruloplasmină la bărbaţi alcoolici. Biol Psihiatrie. 1984;19:1333-1338.

Gonzalez-Reimers E, Aleman-Valls MR, Barroso-Guerrero F, et al. Zincul de păr şi cupru la alcoolicii cronici. Biol Oligoelem Res. 2002;85:269-275.

Scholmerich J, Lohle E, Kottgen E, et al. Deficitul de zinc şi vitamina A în ciroza hepatică. Hepato-Gastroenterol. 1983;30:119-125.

Yunice AA, Lindeman RD. Efectul acidului ascorbic şi al sulfatului de zinc asupra toxicităţii şi metabolismului etanolului. Proc Soc Exp Biol Med. 1977;154:146-150.

Messiha FS. Vitamina A, sex şi interacţiuni cu etanol. Neuorbehav Toxicol Teratol. 1983;5:233-236.

Morin LP, Forger NG. Controlul endocrin al aportului de etanol de către şobolani sau hamsteri: contribuţii relative ale ovarelor, suprarenalelor şi steroizilor. Pharmacol Biochem Behav. 1982;17:529-537.

Lecomte E, Herbeth B, Pirolet P. Efectul consumului de alcool al nutrienţilor antioxidanţi din sânge şi al indicatorilor de stres oxidativ. Am J Clin Nutr. 1994;60:255-261.

Sher L. Rolul epuizării seleniului în etiopatogenia depresiei la pacienţii cu alcoolism. Ipoteze Med. 2002;59:330-333.

Suematsu T, Matsumura T, Sato N, et al. Peroxidarea lipidelor în boala hepatică alcoolică la om. Alcool Clin Exp Res. 1981;5:427-430.

DiLuzio NR. Un mecanism al ficatului gras acut indus de etanol şi modificarea leziunilor hepatice de către antioxidanţi. Am J Pharm Sci sprijină sănătatea publică. 1966;15:50-63.

Stanko RT, Mendelow H, Shinozuka H, şi colab. Prevenirea ficatului gras indus de alcool prin metaboliţi naturali şi riboflavină. J Lab Clin Med. 1978;91:228-235.

Hartroft WS, Porta EA, Suzuki M. Efectele clorurii de colină asupra lipidelor hepatice după intoxicaţia acută cu etanol. QJ Stuc Alcool. 1964;25:427-437.

Sachan DS, Rhew TH, Ruark RA. Efectele de ameliorare ale carnitinei şi ale precursorilor săi asupra ficatului gras indus de alcool. Am J Clin Nutr. 1984;39:738-744.

Hosein EA, Bexton B. Acţiunea protectoare a carnitinei asupra metabolismului lipidelor hepatice după administrarea de etanol la şobolani. Biochem Pharmacol. 1975;24:1859-1863.

Sachan DA, Rhew TH. Efectul lipotropic al carnitinei asupra stenozei hepatice induse de alcool. Nutr Rep Int. 1983;27:1221-1226.

Majumdar SK, Shaw GK, Thomson AD. Modificări ale modelelor de aminoacizi din plasmă la pacienţii alcoolici cronici în timpul sindromului de sevraj la etanol: implicaţiile lor clinice. Ipoteze Med. 1983;12:239-251.

Branchey L, Branchey M, Shaw S, et al. Relaţia dintre modificările aminoacizilor plasmatici şi depresia la pacienţii alcoolici. Am J Psihiatrie. 1984;141:1212-1215.

Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM şi colab. Modele de aminoacizi plasmatici în encefalopatia hepatică de etiologie diferită. Gastroenterologie. 1977;72: 483-487.

Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM şi colab. Efectul normalizării aminoacizilor plasmatici asupra encefalopatiei hepatice. Chirurgie. 1976;80:77-91.

Lieber CS. Tulburări hepatice, metabolice şi nutriţionale ale alcoolismului: de la patogeneză la terapie. Crit Rev Clin Lab Sci. 2000;37:551-584.

Baines M. Detectarea şi incidenţa deficienţei de vitamine B şi C în bolile legate de alcool. Ann Clin Biochim. 1978;15: 307-312.

Yunice AA, Hsu JM, Fahmy A, şi colab. Interrelaţia etanol-ascorbat în alcoolismul acut şi cronic la cobai. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:262-271.

Finley JW, Penland JG. Adecvarea sau lipsa de seleniu alimentar la bărbaţii sănătoşi: constatări clinice şi psihologice. Trace Elem Exp Med. 1998;11:11-27.

Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, et al. Sinucidenţă disproporţionată la pacienţii cu depresie majoră comorbidă şi alcoolism. Am J Psihiatrie. 1995;152:358-364.

Koike H, Mori K, Misu K şi colab. Polineuropatie alcoolică dureroasă cu pierdere predominantă a fibrelor mici şi stare normală de tiamină. Neurologie. 2001;56:1727-1732.

Zimatkin SM, Zimatkina TI. Deficitul de tiamină ca predispoziţie şi consecinţă a consumului crescut de alcool. Alcool Alcool. 1996;31:421-427.

Thomson AD. Mecanismele deficitului de vitamine la consumatorii cronici de alcool şi dezvoltarea sindromului Wernicke-Korsakoff. Alcool Alcool. 2000;35 (supliment 1):2-7.

Lumeng L. Rolul acetaldehidei în medierea efectului nociv al etanolului asupra metabolismului piridoxalului 5'-fosfat.

J Clin Invest. 1978;62:286-293.

McMartin KE, Collins TD, Bairnsfather L. Excesul cumulativ de excreţie urinară de folat la şobolani după tratament repetat cu etanol. J Nutr. 1986;116:1316-1325.

Jermain DM, Crismon ML, Nisbet RB. Controverse cu privire la utilizarea sulfatului de magneziu în delirium tremens. Ann Pharmacother. 1992;26:650-652.

Abbott L, Nadler J, Rude RK. Deficitul de magneziu în alcoolism: posibilă contribuţie la osteoporoză şi boli cardiovasculare la alcoolici. Alcool Clin Exp Res. 1994;18:1076-1082.

Horrobin DF. O bază biochimică pentru alcoolism şi daune induse de alcool, inclusiv sindromul alcoolic fetal şi ciroza: interferenţa cu metabolismul acizilor graşi esenţiali şi al prostaglandinelor. Ipoteze Med. 1980;6:929-942.

Pawlosky RJ, Bacher J, Salem Jr N. Consumul de etanol alterează electroretinogramele şi epuizează ţesuturile neuronale de acid docosahexaenoic la maimuţele rhesus: consecinţele nutriţionale ale unei diete cu conţinut scăzut de acid gras n-3. Alcool Clin Exp Res. 2001;25:1758-1765.

Rogers LL, Pelton RB, Williams RJ. Consumul voluntar de alcool de către şobolani după administrarea de glutamină. J Biol Chem. 1955;214:503-506.

Rogers LL, Pelton RB. Glutamina în tratamentul alcoolismului. QJ Stud Alcool. 1957;18:581-587.

Ravel JM, Felsing B, Lansford Jr EM, et al. Inversarea toxicităţii alcoolului prin glutamină.

J Biol Chem. 1955;214:497-501.

Branchey L, Shaw S, Lieber CS. Etanolul afectează transportul triptofanului în creier şi deprimă serotonina. Life Sci. 1981;29:2751-2755.

Irlanda MA, Vandongen R, Davidson L, et al. Efectele acute ale consumului moderat de alcool asupra tensiunii arteriale şi a catecolaminelor plasmatice. Clin Sci (Londra). 1984;66:643-648.

Bode JC, Bode C, Heidelbach R, et al. Microflora jejunală la pacienţii cu abuz cronic de alcool. Hepatogastroenterologie. 1984;31:30-34.

Worthington BS, Meserole L, Syrotuck JA. Efectul ingestiei zilnice de etanol asupra permeabilităţii intestinale la macromolecule. Am J Dig Dis. 1978;23:23-32.

Sinyor D, Brown T, Rostant L şi colab. Rolul unui program de fitness în tratamentul alcoolismului. J Stud Alcool. 1982;43:380-386.

Keung WM, Vallee BL. Rădăcina Kudzu: o sursă veche chineză de agenţi antidipsotropi moderni. Fitochimie. 1998 Feb;47(4):499-506.

Arolfo MP, Overstreet DH, Yao L, et al. Suprimarea consumului intens de alcool şi a căutării de alcool de către un inhibitor selectiv ALDH-2. Alcohol Clin Exp Res.. 2009 Nov;33(11):1935-1944.

Lukas SE, Penetar D, Berko J, et al. Un extract din rădăcina chinezească de plante kudzu reduce consumul de alcool de către băutorii intensi într-un cadru naturalist. Alcohol Clin Exp Res.. 2005 May;29(5):756-762.

Shebek J, Rindone JP. Un studiu pilot care explorează efectul rădăcinii de kudzu asupra obiceiurilor de consum ale pacienţilor cu alcoolism cronic. J Complement Altern Med. 2000 februarie;6(1):45-48.

Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H. Studiu randomizat controlat al tratamentului cu Silymarin la pacientii cu ciroza hepatica. J Hepatol. 1989;9:105-113.

Deak G, Muzes G, Lang I, et al. Efectul imunomodulator al terapiei cu silimarină în bolile hepatice cronice alcoolice. maghiară. Orvosi Hetilap. 1990;131:1291-1292:1295-1296.

CAPITOLUL 144

Boala Alzheimer

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Deteriorarea mentală progresivă, pierderea memoriei şi a funcţiilor cognitive, incapacitatea de a desfăşura activităţi din viaţa de zi cu zi

Model electroencefalografic (EEG) simetric caracteristic, de obicei difuz

Diagnosticul se face de obicei prin excludere

Diagnosticul definitiv poate fi pus doar prin biopsie postmortem a creierului, care demonstrează atrofie, plăci senile şi încurcături neurofibrilare.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Boala Alzheimer (AD) este o tulburare neurodegenerativă care se manifestă clinic ca o deteriorare progresivă a memoriei şi a cogniţiei sau demenţă. În Statele Unite, prevalenţa AD este acum estimată la 1,6% înainte de vârsta de 74 de ani, rata crescând la 19% în grupul de vârstă 75-84 şi la 42% la cei peste 84 de ani. Aceste cifre sunt izbitoare în comparaţie cu datele din anii 1960, indicând o incidenţă de numai 2% la persoanele cu vârsta peste 85 de ani. Creşterea uriaşă a AD la persoanele cu vârsta peste 85 de ani este adesea denumită „epidemia Alzheimer".

Neuropatologie

AD are caracteristici neuropatologice distincte, inclusiv următoarele1:

Formarea plăcilor

Depunerea de amiloid

Încurcături neurofibrilare

Degenerescenta granulovacuolara

Pierderea masivă a neuronilor telencefalici

Aceste constatări sunt deosebit de evidente în cortexul cerebral şi formarea hipocampului.

Se crede că caracteristicile clinice ale AD sunt legate de disfuncţia colinergică datorită reducerilor apreciabile ale activităţii enzimei colin acetiltransferazei, enzima care sintetizează acetilcolina şi transferului neuronal al colinei.

Etiologie

Cele două semne patologice de bază ale AD sunt o acumulare de Ş-amiloid şi formarea de încurcături neurofibrilare. Amiloid este un termen general pentru fragmentele de proteine pe care organismul le produce în mod normal. Beta-amiloidul este un fragment extras dintr-o proteină precursor de amiloid (APP). Într-un creier sănătos, aceste fragmente sunt descompuse şi eliminate. În AD, fragmentele de proteină beta-amiloid se acumulează pentru

a forma plăci dure între neuroni, blocând transmiterea mesajelor şi ducând la moartea celulelor creierului, încurcături neurofibrilare şi, în cele din urmă, la demenţă. Tau, o proteină asociată cu microtubuli, este constituentul major al încurcăturilor neurofibrilare şi este produsă în formă solubilă hiperfosforilată atunci când nivelurile de Ş-amiloid devin toxice.

Factorii genetici joacă un rol major şi se estimează că reprezintă până la 70% din cazurile de AD. Mai multe gene au fost legate de AD: APP de pe cromozomul 21 (explicând asocierea strânsă dintre sindromul Down şi AD); genele presenilinei de pe cromozomii 14 şi 1; iar gena apolipoproteinei E (ApoE) activată

cromozomul 19. Primele două mutaţii sunt rare şi asociate cu simptome care se dezvoltă înainte de vârsta de 50 de ani. Cea mai semnificativă descoperire genetică este legătura cu gena ApoE. O formă de ApoE, de tip e4, este legată de un risc semnificativ mai mare pentru AD; un altul, de tip e2, este asociat cu o protecţie semnificativă.

Se acumulează, de asemenea, literatura de specialitate cu privire la rolul reglării aberante a sistemului imunitar legat genetic a inflamaţiei ca posibil contributor la AD. Deşi funcţia imună înnăscută a creierului este în mod normal modulată pentru a îndepărta placa în încercarea de a menţine sănătatea, cercetările încep să caracterizeze o reacţie cronică şi excesivă la protofibrilele imune ale proteinelor amiloide din creier care pot promova boala.2 Ca urmare, abordările imunoterapeutice au fost dezvoltate recent pentru tratamentul AD. Principala dintre aceste strategii este imunizarea pacienţilor cu AD cu peptide Abeta, astfel încât aceştia să genereze anticorpi care se leagă de proteina Abeta şi să sporească clearance-ul acesteia.

Deşi genele joacă un rol semnificativ în determinarea susceptibilităţii la AD, stilul de viaţă şi factorii de mediu joacă, de asemenea, roluri semnificative, ca în majoritatea bolilor cronice degenerative. Cercetările emergente arată că factorii dietetici sunt importanţi. Dietele de proastă calitate cu exces de acizi graşi saturaţi sau trans pot predispune neuronii la toxicităţi de mediu.4,5 Unele date sugerează că ciclurile anormale de somn-veghe şi expunerea scăzută la lumina dimineaţă pot juca un rol în exprimarea AD (vezi „Melatonina, mai târziu"). Leziuni traumatice ale capului; expunere cronică la aluminiu, siliciu sau ambele; expunerea la neurotoxine din surse de mediu; şi daunele radicalilor liberi au fost implicate şi ca factori cauzali. Ca şi în fiziopatologia altor boli degenerative cronice, există dovezi considerabile că daunele oxidative crescute joacă un rol central. Terapiile concepute pentru a sprijini mecanismele antioxidante (discutate mai târziu) pot fi destul de utile în prevenirea AD.6

Creşterea uriaşă a AD este paralelă cu creşterea diabetului de tip 2 şi a rezistenţei la insulină, sugerând o posibilă legătură. Este bine stabilit că persoanele cu diabet de tip 2 au un risc de 1,5 până la 4 ori mai mare decât normal pentru AD, precum şi demenţă vasculară.

Deteriorarea semnalizării la insulină şi rezistenţa la insulină în creier sau scăderea receptorilor de insulină cerebrali asociate cu îmbătrânirea pot fi un alt factor important în patogeneza AD. Mai mult, hiperglicemia induce o utilizare periferică crescută a insulinei, ducând la reducerea transportului de insulină în creier. Semnalizarea insuficientă a insulinei face neuronii deficienţi de energie şi vulnerabili la oxidare sau alte insulte metabolice, ceea ce duce la distrugerea mitocondriilor şi în cele din urmă a neuronului. Hipoinsulinemia cerebrală (precum şi hiperinsulinemia) duce la acumularea de Ş-amiloid şi creşterea fosforilării tau. Măsurile pentru îmbunătăţirea controlului glicemic şi îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină atât periferică, cât şi cerebrală par a fi paşi importanţi în prevenirea AD.7,8

Aluminiu

O atenţie considerabilă s-a concentrat pe asocierea concentraţiei de aluminiu în încurcătura neurofibrilară (NFT). Nu s-a stabilit încă dacă concentraţia de aluminiu se dezvoltă ca răspuns la AD sau dacă iniţiază leziunile, dar dovezi semnificative arată că aceasta contribuie, posibil în mod semnificativ, la boală.

Aluminiul are o afinitate puternică pentru filamentul elicoidal pereche tau (PHF-t), care este implicat în formarea NFT-urilor. De fapt, studiile au demonstrat că aluminiul este cofactorul împreună cu acest filament tau în formarea NFT-urilor.9 Aluminiul se leagă selectiv de PHF-t, induce PHF-t să se agreeze şi întârzie capacitatea creierului de a descompune PHF-t. Rolul aluminiului în AD este susţinut în continuare de un studiu recent pe animale care a evaluat expunerea pe termen lung la doze ecologice de aluminiu. În acest studiu, cercetătorii au descoperit neuroni asemănătoare fantomei cu vacuolaţii citoplasmatice şi nucleare împreună cu depozite de aluminiu. Hipocampul conţinea plăci nevrite, în timp ce sistemul vascular cerebral prezenta depozite de amiloid. Autorii au descoperit, de asemenea, modificări comportamentale la aceşti şobolani care amintesc de cele observate în AD.10

O mare cantitate de dovezi circumstanţiale leagă expunerea cronică la aluminiu de AD. Creşterea concentraţiilor de aluminiu în creier ar putea explica de ce AD creşte odată cu vârsta. Un studiu pe 356 de persoane sănătoase a arătat că concentraţia de aluminiu seric creşte odată cu vârsta. Eforturile de a elimina aluminiul par să ajute oarecum, dar astfel de măsuri sunt probabil prea târziu odată ce boala este bine stabilită. De exemplu, injecţiile intramusculare cu deferoxamină (un agent chelator pentru îndepărtarea fierului şi a aluminiului) pe o perioadă de 2 ani au arătat o încetinire semnificativă a ratei de declin la 48 de pacienţi cu AD.12

Chiar şi la cei fără boli mintale, nivelurile crescute de aluminiu sunt asociate cu o funcţie mentală mai slabă. De exemplu, într-un studiu efectuat pe pacienţi dializaţi, cei 13 pacienţi care au avut un test cu deferoxamină de aluminiu pozitiv (o măsură a cantităţii de aluminiu din organism) au fost comparaţi cu 13 care au avut un test negativ. Supunerea întregului grup la patru teste de atenţie şi două teste de memorie a arătat că cei cu niveluri mai mari de aluminiu au avut o tulburare moderată până la considerabilă a funcţiei mentale.12

Aluminiul pare să provină din sursa de apă, alimente, antiacide şi deodorante. Cea mai importantă sursă este probabil apa potabilă, deoarece aluminiul din apă este într-o formă mai biodisponibilă şi, prin urmare, potenţial toxică. Cercetătorii au măsurat absorbţia de aluminiu a apei de la robinet prin adăugarea unei cantităţi mici de aluminiu solubil sub formă radioactivă în stomacul animalelor. Ei au descoperit că urmele de aluminiu de la această singură expunere au intrat imediat în ţesutul creierului animalelor. Vestea înfricoşătoare este că aluminiul din apă apare nu numai în mod natural, ci este şi adăugat (sub formă de alaun) pentru a trata unele surse de apă.13

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

O evaluare cuprinzătoare a diagnosticului este esenţială în abordarea pacientului cu dement. Este foarte important să excludem afecţiunile care pot imita demenţa. De exemplu, depresia, care poate imita demenţa la vârstnici, este frecventă. Tabelul 144-1 enumeră alte cauze posibile ale demenţei. Cea mai frecventă cauză reversibilă a demenţei este toxicitatea medicamentului. Alte cauze importante sunt tulburările metabolice şi nutriţionale, precum hipoglicemia; tulburări tiroidiene; şi deficienţe de vitamina B]2, folat şi tiamină.

O evaluare cuprinzătoare ar trebui să includă următoarele14:

O istorie detaliată

Examene neurologice şi fizice

Evaluare psihologică cu o atenţie deosebită depresiei

O evaluare medicală generală cu accent pe detectarea unor tulburări metabolice, toxice sau cardiopulmonare subtile care pot precipita confuzie, în special la vârstnici

O serie de teste neurofiziologice standardizate, cum ar fi Mini-Examinarea stării mentale sau testul Folstein pentru a documenta tipul şi severitatea deficienţei cognitive

TABELUL 144-1 Cauzele şi mecanismele dezvoltării demenţei senile

Tabelul 144-2 enumeră testele recomandate pentru evaluarea adecvată de laborator.

EEG este un instrument de diagnostic important care serveşte la diferenţierea tipurilor de demenţă. Deşi un EEG normal nu exclude diagnosticul de demenţă, în special în stadiile sale incipiente, oferă informaţii valoroase. AD este asociată cu o încetinire caracteristică simetrică, de obicei difuză, a EEG. Mai mult

TABEL 144-2 Teste de laborator recomandate utilizate în diagnosticarea demenţei

BUN, Azot ureic din sânge; CBC, număr complet de celule sanguine; CT, tomografie computerizată; ECG, electrocardiogramă; EEG, electroencefalogramă; RBC, hemograma; TSH, hormon de stimulare a tiroidei; VDRL, Laboratorul de Cercetare a Bolilor Venerice.

important, EEG diferenţiază disfuncţia cerebrală focală (de exemplu, masă intracraniană sau boală vasculară) de disfuncţia cerebrală difuză (de exemplu, tulburări metabolice sau hidrocefalie la presiune normală).

Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanţă magnetică cu tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) poate ajuta la excluderea altor patologii cerebrale sau subtipuri de demenţă.

O nouă tehnică cunoscută sub numele de PiB PET a fost dezvoltată pentru imaginea directă şi clară a depozitelor de amiloid Ş in vivo folosind un trasor chimic care se leagă selectiv de depozitele A-beta. Această modalitate arată o promisiune extraordinară.

Modele de amprentă

Modelele anormale de amprentă sunt asociate atât cu AD, cât şi cu sindromul Down.15 În comparaţie cu populaţia normală, pacienţii cu AD şi sindromul Down prezintă un număr crescut de bucle ulnare pe vârful degetelor, cu o scădere concomitentă a spiralelor, buclelor radiale şi arcadelor. Ansele ulnare (îndreptate spre osul ulnar, departe de degetul mare) se găsesc frecvent pe toate cele 10 degete. Buclele radiale (îndreptate spre degetul mare), atunci când apar, tind să fie deplasate de la degetele arătător şi mijlociu – unde apar cel mai frecvent – către degetele inelar şi mici. La pacienţii cu acest tipar de amprentă, care este caracteristic AD, se recomandă instituirea imediată a unei abordări preventive agresive.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Domeniile primare de intervenţie din perspectiva medicinei naturiste implică prevenirea prin abordarea fiziopatologiei suspectate şi utilizarea măsurilor naturale pentru îmbunătăţirea funcţiei mentale în stadiile incipiente ale bolii. În stadiile avansate ale AD, măsurile naturale vor oferi doar beneficii limitate.

Dieta

Factorii dietetici sunt în mod clar importanţi în etiologia AD. Alegerile alimentare în concordanţă cu dieta standard americană sunt asociate cu un risc semnificativ pentru dezvoltarea AD. O dietă bogată în

grăsimile saturate şi acizii graşi trans şi conţinutul scăzut de antioxidanţi din dietă pot duce la creşterea concentraţiilor serice şi cerebrale de ioni de aluminiu şi metale de tranziţie, care sunt implicate în stresul oxidativ, ceea ce poate duce la deteriorarea neurologică caracteristică AD. În plus, dietele de proastă calitate pot creşte, de asemenea, prevalenţa AD prin declanşarea inflamaţiei cerebrale, care poate provoca leziuni neurologice care au ca rezultat AD.4,5,12.

Mulţi factori de risc alimentar pentru AD sunt împărtăşiţi cu cei implicaţi în ateroscleroză. De asemenea, aderarea la o dietă de tip mediteranean este asociată cu scăderea declinului

cognitiv, la fel cum este cu un risc redus de boli cardiovasculare. Studii prospective recente au furnizat dovezi clare că respectarea unei diete de tip mediteranean este asociată cu un declin cognitiv mai lent, un risc redus de progresie de la o afectare cognitivă uşoară (MCI) la AD, un risc redus de AD şi o scădere a mortalităţii de toate cauzele la pacienţii cu AD. Aceste descoperiri au sugerat nu numai un risc mai mic pentru AD, ci şi pentru sindroamele predemenţei şi progresia lor către demenţă evidentă.16,17.

Factorii dietetici cheie din datele epidemiologice care reduc riscul de AD sunt consumul mai mare de peşte (şi acizi graşi omega-3), acizii graşi mononesaturaţi (în principal din uleiul de măsline), consumul de alcool uşor până la moderat (în principal vin roşu) şi consumul crescut de legume şi fructe fără amidon. Este probabil că combinaţia tuturor acestor factori, mai degrabă decât oricare unul singur, oferă cel mai înalt grad de protecţie.16,17.

Un studiu în special a produs câteva constatări foarte interesante. Având în vedere capacitatea dietei mediteraneene de a reduce inflamaţia şi de a îmbunătăţi sensibilitatea la insulină, se presupune că această acţiune poate fi de o importanţă extremă în capacitatea sa de a reduce AD. Cu toate acestea, într-un studiu prospectiv de 4 ani, riscul mai scăzut de AD cu dieta mediteraneană nu părea să fie mediat de proteina C reactivă, insulină a jeun sau nivelurile de adiponectină.18 Alte aspecte ale dietei sau alimente specifice sunt probabil responsabile, inclusiv componentele dietetice care lucrează direct la reducerea formării sau a depunerilor de [-amiloid. De exemplu, polifenolii găsiţi în struguri, extractul din seminţe de struguri şi vinul roşu s-a dovedit că previn formarea [-amiloidului şi promovează dezasamblarea tau.19,20 Studiile farmacocinetice la animale cu polifenoli de struguri marcaţi radioactiv arată absorbţia în creier după administrarea orală.21.

Chiar şi ceva atât de simplu precum consumul de ţelină (Apium graveolens) poate oferi o protecţie semnificativă împotriva AD. Extractele de ţelină şi seminţe de ţelină conţin un compus unic, 3-n-butilftalidă (3nB), care este atât responsabil pentru mirosul caracteristic al ţelinei, cât şi pentru beneficiile sale pentru sănătate. Într-un model animal de AD, tratamentul cu 3nB a îmbunătăţit semnificativ deficitele de învăţare, precum şi memoria spaţială pe termen lung. De asemenea, tratamentul cu 3nB a redus semnificativ depunerea totală a plăcii de ['-amiloid cerebrale şi a scăzut nivelurile de [-amiloid din creier. S-a demonstrat, de asemenea, că 3nB a direcţionat în mod semnificativ procesarea proteinei precursoare de amiloid către o cale care exclude formarea [-amiloidului. Cercetătorii au concluzionat că „3nB prezintă un potenţial preclinic promiţător ca medicament multiţintă pentru prevenirea şi/sau tratamentul AD.”22

Cercetările asupra polifenolilor din struguri şi 3nB stimulează o întrebare puternică. Câte alte alimente conţin compuşi unici care abordează fiziopatologia AD? Din investigaţiile preliminare se pare că o mulţime, mai ales promiţătoare sunt sursele de fenoli şi polifenoli.23'27

Estrogen

Estrogenul a fost promovat pentru a oferi beneficii protectoare şi posibil terapeutice în AD. Cu toate acestea, dovezile epidemiologice şi clinice care susţin beneficiile potenţiale ale estrogenului sunt contradictorii. Şaisprezece studii populaţionale au indicat că femeile care au urmat terapie de substituţie hormonală (HRT) au avut o rată mai scăzută de AD.28 Dar problema acestor studii este că femeile care au luat TSH au fost mult mai sănătoase înainte de a lua hormoni în comparaţie cu grupul de control (adică, femeile cărora li s-a prescris TSH au mai puţine şanse de a avea hipertensiune arterială, diabet şi antecedente de accident vascular cerebral decât femeile care nu utilizează date de control). Health Initiative Memory Study, nu a confirmat aceste observaţii şi chiar sugerează o creştere a riscului de demenţă pentru femeile care utilizează TSH în comparaţie cu martorii, în special în cazurile femeilor cărora li s-au administrat TSH după menopauză. cel mai rezonabil să considerăm că în acest moment riscurile terapiei convenţionale cu estrogeni pentru prevenirea AD depăşesc beneficiile. Vezi capitolul 188, despre menopauză, pentru o discuţie despre diferenţele critice.

Aluminiu

Încurajarea evitării tuturor surselor cunoscute de aluminiu - antiacide care conţin aluminiu, antiperspiranţi care conţin aluminiu, gătitul în oale şi tigăi de aluminiu, împachetarea alimentelor în folie de aluminiu şi utilizarea cremelor nelactate - pare cu siguranţă adecvată. Aluminiul se găseşte şi în praful de copt şi sarea de masă, deoarece este adăugat pentru a nu deveni cocoloaşe. În plus, acidul citric, precum şi suplimentele cu citrat de calciu, par să mărească eficienţa absorbţiei aluminiului (dar nu a plumbului) din apă şi alimente.33 Absorbţia aluminiului poate fi scăzută de magneziu, deoarece magneziul concurează cu aluminiul pentru absorbţie, nu numai în intestine, ci şi la bariera hemato-encefalică.34 Se recomandă o dietă bogată în magneziu. Puneţi pacientul să se concentreze asupra alimentelor neprocesate; evitaţi laptele şi produsele lactate; şi creşte consumul de legume, cereale integrale, nuci şi seminţe - toate surse bune de magneziu.

P CONSIDERAŢII NUTRIŢIONALE

Starea nutriţională este direct legată de funcţia cognitivă la vârstnici.35 Având în vedere frecvenţa deficienţei de nutrienţi la populaţia vârstească, este probabil ca multe cazuri de afectare a funcţiei mentale să aibă o etiologie nutriţională. După cum sa subliniat mai sus, dieta este de o importanţă critică în prevenirea şi stoparea AD, diverse componente lucrând împreună într-un mod sinergic pentru a aborda multe dintre caracteristicile fiziopatologice cheie subiacente ale AD.

Antioxidanţi

După cum s-a menţionat mai sus, dovezi considerabile indică faptul că daunele oxidative joacă un rol major în dezvoltarea şi progresia AD.6,36,37 Dovezile epidemiologice sugerează că nutrienţii antioxidanti oferă o protecţie semnificativă împotriva AD.4,38 Studiile prospective şi clinice s-au concentrat în primul rând pe vitaminele C şi E şi [-carotenul cu rezultate oarecum favorabile (vezi Tabelul 146,39'42 cu alte boli

degenerative). rezultate mai bune pot fi obţinute cu o gamă mai largă de nutrienţi suplimentari. De exemplu, într-o cohortă franceză de adulţi de vârstă mijlocie, 13 ani de suplimentare zilnică cu 120 mg de acid ascorbic, 30 mg de vitamina E, 6 mg de [-caroten, 100 mcg de seleniu şi 20 mg de zinc, în comparaţie cu placebo, au fost asociate semnificativ cu o memorie verbală mai bună, un domeniu cognitiv care este deosebit de vulnerabil la AD patologic. Aceste rezultate par a fi semnificativ mai bune

TABEL 144-3 Studii prospective ale antioxidanţilor şi riscul de apariţie a bolii Alzheimer

Date de la Practico D. Ipoteza stresului oxidativ în boala Alzheimer: o reevaluare? Trends Pharmacol Sci 29(12):609-615, 2008.

decât cele obţinute cu vitaminele C, E şi Ş-caroten fie singure, fie în combinaţie.

Este cu totul posibil (şi probabil probabil) ca vitaminele E şi C şi Ş-carotenul să fie pur şi simplu markeri ai aportului crescut de „antioxidanţi fitochimici", mai degrabă decât să joace un rol semnificativ pe cont propriu. Fructele şi legumele conţin o gamă largă de compuşi antioxidanţi dincolo de antioxidanţii nutriţionali. Unele dintre acestea pot exercita efecte specifice de beneficii considerabile împotriva fiziopatologiei AD. Adesea, cercetătorii fac greşeala de a crede că activitatea antioxidantă a unui anumit fruct sau legume se datorează exclusiv conţinutului său de vitamina C, E sau Ş-caroten. Cu toate acestea, aceşti nutrienţi antioxidanţi reprezintă adesea doar o mică parte din efectul antioxidant al unui aliment. De exemplu, aceşti nutrienţi reprezintă doar aproximativ 0,5% din activitatea antioxidantă totală a unui măr. Activitatea antioxidantă copleşitoare a fructelor şi legumelor provine din fitochimice precum flavonoidele, fenolii şi alţi carotenoizi.43 Câteva substanţe fitochimice arată o promisiune extraordinară în protejarea împotriva MA prin interferarea cu formarea şi depunerea de Ş-amiloid.23"25.

Tiamina

Deşi deficitul sever de tiamină este relativ neobişnuit, cu excepţia alcoolicilor, mulţi americani nu consumă nici măcar doza zilnică recomandată (DZR) de 1,5 mg, în special persoanele în vârstă. În încercarea de a măsura prevalenţa deficienţei de tiamină în populaţia geriatrică, 30 de pacienţi consecutivi neselectaţi care vizitează o clinică ambulatorie universitară din Tampa, Florida, au fost testaţi pentru nivelurile de tiamină. În funcţie de măsurarea tiaminei (plasmă versus tiamină eritrocitară), s-au găsit niveluri scăzute (definite ca un nivel sub cel mai scăzut interval de referinţă pentru grupele de vârstă mai mici) la 57%, respectiv 33%.44

Pe lângă rolul său de nutrient, tiamina demonstrează şi unele efecte farmacologice asupra creierului. Mai exact, imită neurotransmiţătorul important implicat în memorie - acetilcolina. S-a dovedit că tiamina potenţează şi imită efectele acetilcolinei în creier.45 Acest efect explică rezultatele clinice pozitive care au fost observate pentru tiamină (3-8

g/zi) în îmbunătăţirea funcţiei mentale în AD şi tulburări ale funcţiei mentale (senilitate) legate de vârstă.46,47.

Aceste rezultate evidenţiază numărul tot mai mare de dovezi că un procent semnificativ din populaţia geriatrică este deficitară în una sau mai multe dintre vitaminele B. Având în vedere rolul esenţial al tiaminei şi al altor vitamine B în fiziologia umană normală, în special în funcţia cardiovasculară şi a creierului, suplimentarea de rutină cu vitamina B pare să fie utilă la această grupă de vârstă. AD poate fi pur şi simplu rezultatul unui aport scăzut cronic de nutrienţi esenţiali, printre care cheia sunt vitaminele B.

Vitamina B12

O altă vitamina B cheie legată de AD este vitamina B12. Deficitul de vitamina B12 are ca rezultat afectarea funcţiei nervoase, care poate provoca amorţeală, parestezii sau o senzaţie de arsură la picioare, precum şi tulburări ale funcţiei mentale, care la vârstnici pot imita AD. Se crede că deficienţa de vitamina B12 este destul de comună la vârstnici şi este o cauză majoră a depresiei la această grupă de vârstă. Determinarea deficitului de vitamina B]2 se realizează cel mai bine prin măsurarea nivelului din sânge (cobalamina serică) sau a nivelului de acid metilmalonic din urină. În plus, măsurarea nivelului de homocisteină în plasmă apare ca o metodă pentru a determina starea atât a vitaminei B12, cât şi a folatului.

Mai mulţi cercetători au descoperit că nivelul de vitamina B12 scade odată cu vârsta şi că deficienţa de vitamina B]2 se găseşte la 3% până la 42% dintre persoanele cu vârsta de 65 de ani şi mai mult. Diagnosticul precoce al deficitului de cobalamină la vârstnici este important, deoarece este uşor de tratat şi, dacă este lăsat netratat, poate duce la afectarea funcţiei neurologice şi cognitive.48,49.

Într-un studiu între 100 de pacienţi geriatrici consecutivi care au fost consultaţi în cabinete pentru diferite boli medicale acute şi cronice, dar nu pentru boli legate de deficienţa de vitamina B]2, cum ar fi anemia pernicioasă, 11 pacienţi au avut niveluri serice de cobalamină de 148 pmol/L sau mai mici; 30 de pacienţi au avut niveluri între 148 şi 295 pmol/L; iar 59 de pacienţi au avut niveluri peste 296 pmol/L.50 După determinarea iniţială a cobalaminei, subiecţii au fost urmăriţi până la 3 ani. Pacienţii cu niveluri de cobalamină sub 148 pmol/L au fost trataţi şi nu au fost incluşi în analiza nivelurilor de cobalamină în scădere. Scăderea medie anuală a nivelului seric de cobalamină a fost de 18 pmol/L pentru pacienţii care au avut niveluri iniţiale mai ridicate ale cobalaminei serice (interval real, 224-292 pmol/L). Pentru pacienţii cu niveluri iniţiale mai scăzute de cobalamină, scăderea medie anuală a cobalaminei serice a fost mult mai mare, la 28 pmol/L.

Aceste rezultate indică faptul că măsurarea nivelului de vitamina B12 din sânge (cobalamina serică), excreţia urinară a acidului metimalonic sau nivelul de homocisteină51 ca test de screening pentru deficienţa de vitamina B12 pare să fie indicată la vârstnici, având în vedere raportul cost-beneficiu pozitiv. cel mai bine prin faptul că este sensibil, precum şi neinvaziv şi relativ convenabil pentru pacient. Corectarea unui deficit de vitamina Bp subiacent poate îmbunătăţi semnificativ funcţia mentală şi calitatea vieţii la aceşti

pacienţi. Homocisteina seric este, de asemenea, studiată, pentru că un număr tot mai mare de literatură demonstrează corelaţii clare între nivelurile ridicate ale acestui marker şi bolile cardiovasculare şi, mai recent, demenţa şi AD. Niveluri ridicate de homocisteină (>14 mmol/L) aproape dublează riscul de AD.54

Importanţa unei examinări detaliate la pacienţii vârstnici cu simptome psihice este evidenţiată de rezultatele unui studiu care a analizat homocisteina plasmatică, cobalamina serică şi acidul folic din sânge la 296 de pacienţi consecutivi trimişi la o secţie de psihiatrie geriatrică din Suedia pentru diagnosticul de boală psihică55. nespecificat) sau acid folic (10 mg/zi), sau ambele. Când persoanele cu niveluri scăzute de cobalamină au fost suplimentate cu vitamina B12, s-au observat îmbunătăţiri clinice semnificative.

În alte studii, suplimentarea cu vitamina B12 a arătat un beneficiu uriaş în inversarea funcţiei mentale afectate datorită nivelurilor scăzute de vitamina B12.48 Într-un studiu amplu, o recuperare completă a fost observată în 61% din cazurile similare de tulburări mintale.56 Faptul că 39% nu au răspuns este probabil un rezultat al nivelurilor scăzute de vitamina B12 pe termen lung. Mai multe studii au arătat că cei mai buni respondenţi clinici sunt cei care au prezentat semne de afectare a funcţiei mentale de mai puţin de 6 luni.29 Într-un studiu, 18 subiecţi cu niveluri scăzute de cobalamină serice şi dovezi de afectare mentală au primit vitamina B12. Doar acei pacienţi care au prezentat simptome de mai puţin de 1 an au prezentat îmbunătăţiri.57 Importanţa diagnosticării şi corectării nivelurilor scăzute de vitamina B12 la vârstnici nu poate fi exagerată.

Nivelurile serice de vitamina B12 sunt semnificativ scăzute, iar deficienţa de vitamina B12 este semnificativ frecventă la pacienţii cu AD.48,58,59 Recent a fost demonstrat că o doză zilnică orală de până la 50 mcg poate creşte semnificativ nivelurile serice de vitamina B12 la persoanele vârstnice cu deficit de vitamina Bp. ameliorare la pacienţii care au avut simptome AD de mai mult de 6 luni. S-a emis ipoteza că un nivel scăzut prelungit de vitamina Bp poate duce la modificări ireversibile care nu vor răspunde la suplimente. Suplimentarea cu vitamina Bp la subiecţii vârstnici cu AD va îmbunătăţi parametrii hematologici, dar de obicei nu va îmbunătăţi funcţia mentală.61

Vitamina Bp este disponibilă în mai multe forme. Cea mai comună formă este cianocobalamina; totuşi, vitamina Bp este activă în corpul uman doar sub două forme: metilcobalamină şi adenozilcobalamină. Deşi metilcobalamina şi adenozilcobalamina sunt active imediat după absorbţie, cianocobalamina trebuie convertită fie în metilcobalamină, fie în adenozilcobalamină prin îndepărtarea moleculei de cianură şi adăugarea fie a unei grupări metil sau adenozil. Această conversie poate fi redusă odată cu îmbătrânirea şi poate fi un alt factor responsabil pentru tulburările de vitamina Bp observate la populaţia în vârstă.

Zinc

Deficienţa de zinc este una dintre cele mai frecvente deficienţe de nutrienţi la vârstnici şi s-a sugerat a fi un factor major în dezvoltarea AD.62 Incluse în lista enzimelor care conţin zinc

sunt cele mai multe enzime implicate în replicarea, repararea şi transcrierea ADN-ului. S-a sugerat că demenţa, posibil din cauza unei deficienţe de zinc pe termen lung, poate reprezenta efectele în cascadă pe termen lung ale enzimelor de manipulare a ADN-ului predispuse la erori sau ineficiente în celulele nervoase.63 În plus, zincul este necesar de multe enzime antioxidante, inclusiv superoxid dismutaza. Rezultatul final ar putea fi distrugerea celulelor nervoase şi formarea de NFT şi plăci. Nivelurile de zinc din creier şi lichidul cefalorahidian la pacienţii cu AD sunt semnificativ scăzute şi există o puternică corelaţie inversă între nivelurile serice de zinc şi numărul de plăci senile.64

Suplimentarea cu zinc a demonstrat beneficii bune în AD. Într-un studiu, 10 pacienţi cu AD au primit 27 mg/zi de zinc (sub formă de aspartat de zinc). Doar doi pacienţi nu au reuşit să arate îmbunătăţiri ale memoriei, înţelegerii, comunicării şi contactului social. La un pacient în vârstă de 79 de ani, răspunsul a fost etichetat „de necrezut" atât de personalul medical, cât şi de familie.65 Din păcate, comunitatea ştiinţifică nu pare să existe mult interes în urmărirea acestor rezultate impresionante cu terapia cu zinc.

Cea mai recentă literatură medicală recunoaşte dualitatea aparentă a zincului drept „Paradoxul zincului".66 Alimentarea acestei ambivalenţe este informaţii contradictorii conform cărora zincul poate fi problematic pentru pacienţii cu AD, deoarece, in vitro, accelerează formarea peptidei Ş-amiloid insolubile. Alte cercetări au arătat o concentraţie mult mai mare de cupru-zinc superoxid dismutază în şi în jurul ţesutului cerebral deteriorat al pacienţilor cu AD.68 Aceasta sugerează că concentraţia crescută de zinc în zonele afectate se datorează eforturilor organismului de a neutraliza radicalii liberi prin producţia locală crescută de dismutaze. Un posibil corolar este că nivelurile focale mai mari de zinc au ca rezultat creşterea formării de amiloid atunci când mecanismele de captare a radicalilor liberi au fost inadecvate.

Fosfatidilcolina

Deoarece fosfatidilcolina alimentară poate creşte nivelurile de acetilcolină în creier la pacienţii normali, iar AD este caracterizată printr-o scădere a transmiterii colinergice, pare rezonabil să presupunem că suplimentarea cu fosfatidilcolină ar beneficia de pacienţii cu AD. Cu toate acestea, defectul de bază în transmiterea colinergică în AD se referă la activitatea afectată a enzimei acetilcolin transferazei. Această enzimă combină colina (aşa cum este furnizată de fosfatidilcolină) cu o moleculă de acetil pentru a forma acetilcolina, neurotransmiţătorul. Furnizarea de mai multă colină nu creşte neapărat activitatea acestei enzime cheie, astfel încât suplimentarea cu fosfatidilcolină nu este benefică pentru majoritatea pacienţilor cu AD. Nu este surprinzător că studiile clinice care utilizează fosfatidilcolină au fost în mare măsură dezamăgitoare. Studiile au arătat îmbunătăţiri inconsistente ale memoriei din suplimentarea cu colină atât la pacienţii normali, cât şi la pacienţii cu AD.69-72. Studiile au fost criticate pentru dimensiunea mică a eşantionului, doza mică de fosfatidilcolină şi designul slab. Mai mult, unii cercetători pun la îndoială forma de colină utilizată.73 Alte forme, cum ar fi fosfatidilserina (vezi mai târziu) sau alfosceratul de colină,74 se pot dovedi mai utile în sprijinirea transmiterii colinergice.

La un pacient cu demenţă uşoară până la moderată, utilizarea unui preparat de fosfatidilcolină de înaltă calitate poate merita încercată. Este necesară o doză de 15 până la 25 g/zi de fosfatidilcolină. Dacă nu există o îmbunătăţire vizibilă în decurs de 2 săptămâni, suplimentarea trebuie întreruptă.

Fosfatidilserina

Fosfatidilserina este fosfolipidele majore din creier, unde joacă un rol major în determinarea integrităţii şi fluidităţii celulei.

membranelor. În mod normal, creierul poate produce niveluri suficiente de fosfatidilserina, dar un deficit de donatori de metil, cum ar fi

S-adenosilmetionina (SAMe), acidul folic şi vitamina B12 sau acizii graşi esenţiali pot inhiba producţia de fosfatidilserina suficientă. Nivelurile scăzute de fosfatidilserina din creier sunt asociate cu funcţia mentală afectată şi depresia la vârstnici.

Utilizarea principală a fosfatidilserinei este în tratamentul depresiei, a tulburării funcţiei mentale sau ambele la vârstnici şi, de asemenea, în tratamentul AD. Până în prezent, cele 11 studii dublu-orb publicate au raportat toate utilizarea cu succes a fosfatidilserinei în tratamentul declinului cognitiv legat de vârstă, AD sau depresie.75-84 În cel mai mare studiu, un total de 494 de pacienţi vârstnici (între 65 şi 93 de ani) au primit fosfatidilserină moderată sau severă de trei ori pe zi (senilitate). un placebo timp de 6 luni.85 Pacienţii au fost evaluaţi pentru performanţa mentală, comportamentul şi starea de spirit la începutul şi la sfârşitul studiului. S-au observat îmbunătăţiri semnificative statistic (P <0,01) ale funcţiei mentale, dispoziţiei şi comportamentului pentru grupul cu fosfatidilserină.

L-acetilcarnitină

O mare parte de cercetări au fost efectuate în ultimul deceniu cu L-acetilcarnitina (LAC) în tratamentul AD, depresiei senile şi defectele de memorie legate de vârstă. LAC este compus din acid acetic şi L-carnitină legate între ele. Această reacţie are loc în mod natural în creierul uman. Prin urmare, nu se ştie exact cât de mult mai mult efect se obţine cu LAC faţă de L-carnitină. Cu toate acestea, se crede că LAC este substanţial mai activ decât alte forme de carnitină în condiţii care implică creierul.85,86

Asemănarea structurală strânsă dintre LAC şi acetilcolină a condus la un interes pentru utilizarea LAC în AD. Cercetările au arătat că LAC imită acetilcolina şi este benefic nu numai la pacienţii cu AD în stadiu incipient, ci şi la pacienţii vârstnici care sunt deprimaţi sau au memorie afectată.86 S-a demonstrat, de asemenea, că acţionează ca un antioxidant puternic în celula creierului, stabilizează membranele celulare şi îmbunătăţeşte producţia de energie în celula creierului, precum şi îmbunătăţeşte sau mimează funcţia acetilului87.

Cea mai recentă meta-analiză care implică studii de LAC în deficienţa cognitivă uşoară şi AD uşoară (precoce) este promiţătoare în ceea ce priveşte evidenţierea îmbunătăţirilor atât clinice, cât şi psihometrice. Au fost revizuite studii dublu-orb, controlate cu placebo,

prospective comparative cu grupuri paralele, cu o durată de cel puţin 3 luni. Folosind un interval de doză de 1,5 până la 3 g/zi, momentele de tratament au fost evaluate la 3, 6, 9 şi 12 luni. Această analiză a arătat un avantaj semnificativ pentru acetil-L-carnitină în comparaţie cu placebo. Avantajul pentru acetil-L-carnitină a fost observat în momentul primei evaluări la 3 luni şi a crescut în timp. În plus, acetil-L-carnitina a fost bine tolerată în toate studiile.88

Studii ulterioare arată, de asemenea, eficacitatea utilizării LAC în situaţiile în care pacienţii cu AD nu au răspuns la inhibitorii de acetilcolinesterază. Un studiu a evaluat efectul LAC folosind 2 g/zi pe cale orală timp de 3 luni în asociere cu donepezil sau rivastigmină la 23 de pacienţi cu AD uşoară care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de acetilcolinesterază (AChE-Is). Efectele clinice au fost evaluate prin evaluarea funcţiilor cognitive, a stării funcţionale şi a simptomelor comportamentale. Rata de răspuns, care a fost de 38% după tratamentul cu AChE-I, a crescut la 50% după adăugarea de LAC, indicând faptul că combinaţia atât a medicamentului, cât şi a LAC funcţionează mai bine decât tratamentul farmacologic în monoterapie.89

Deficienţa de memorie nu trebuie să fie la fel de severă ca în AD pentru ca LAC să demonstreze beneficii.90'92 Într-un studiu dublu-orb pe 236 de subiecţi vârstnici cu o uşoară deteriorare mentală, aşa cum a evidenţiat o evaluare clinică detaliată, grupul care a primit 1500 mg/zi de LAC a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei mentale, în special în memorie şi gândire constructivă.92

p ALTE TERAPII

Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este cel mai abundent hormon din sânge şi se găseşte în concentraţii extrem de mari în creier. Pe măsură ce nivelurile de DHEA scad dramatic odată cu îmbătrânirea, se crede că nivelurile scăzute de DHEA în sânge şi creier contribuie la multe simptome asociate cu îmbătrânirea, inclusiv la afectarea funcţiei mentale.

Deşi DHEA în sine nu are o funcţie cunoscută, serveşte ca sursă a tuturor celorlalţi hormoni steroizi din organism, inclusiv hormonii sexuali şi corticosteroizii. Prin urmare, funcţia DHEA pare să constă în furnizarea corpului cu ceea ce are nevoie pentru a menţine nivelurile optime şi echilibrul tuturor hormonilor steroizi care reglează activităţile organismului.

În ultimii 15 ani, s-a demonstrat că scăderea nivelului de DHEA este legată de afecţiuni precum diabetul, obezitatea, nivelurile crescute de colesterol, bolile de inimă, artrita şi alte boli legate de vârstă. În plus, DHEA arată promiţătoare în îmbunătăţirea memoriei şi îmbunătăţirea funcţiei cognitive.93'95 În momentul scrierii acestui articol, singurul studiu dublu-orb controlat cu placebo a fost un mic studiu pilot (58 de subiecţi) în care s-au administrat 50 mg de DHEA de două ori pe zi. Deşi s-au raportat anumite beneficii la 3 luni, DHEA nu a îmbunătăţit semnificativ performanţa cognitivă sau evaluările generale ale schimbării severităţii în acest studiu pilot la scară mică.96

Nivelurile de DHEA necesare pentru a îmbunătăţi puterea creierului la bărbaţii cu vârsta peste 50 de ani par să fie de 25 până la 50 mg/zi. Pentru femei, o doză de 15 până la 25 mg pare să fie suficientă în majoritatea cazurilor. Pe măsură ce bărbaţii şi femeile ating 70 de ani, aceştia pot necesita niveluri mai mari (de exemplu, 50-100 mg). Dozele excesive de DHEA pot provoca acnee şi, la femei, neregularităţi menstruale. Deşi majoritatea persoanelor în vârstă au probabil nevoie de DHEA, evaluarea de laborator înainte de prescrierea reţetei poate ajuta la determinarea dacă DHEA ar fi benefică într-un caz individual şi la evaluarea dozelor necesare.

Melatonina

Formată de organism din serotonină şi eliberată de glanda pineală, melatonina este considerată de mulţi „hormonul principal" al organismului. Este bine cunoscut pentru utilizarea sa în normalizarea ritmurilor circadiene şi a ciclurilor de somn şi, mai recent, ca un antioxidant puternic pentru terapiile împotriva cancerului. Practic ignorată în manualele convenţionale până relativ recent, cercetarea medicală începe să-şi evalueze rolul aparent dominant în multe procese fiziologice.

Studiile in vitro au arătat că melatonina protejează celulele neuronale de deteriorarea metalelor grele de cobalt. Cobaltul este un metal de tranziţie găsit în niveluri ridicate la pacienţii cu AD. S-a constatat că inducerea daunelor oxidative şi eliberarea de Ş-amiloid au fost ambele evitate cu tratamentul cu melatonină. Deoarece cobaltul este un nutrient esenţial, adesea legat de vitamina B12, melatonina se poate dovedi a fi un tratament preventiv important la persoanele predispuse la AD.97

Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, a studiat melatonina la pacienţii cu AD. Cercetătorii de la Nippon Medical School, care au raportat anterior despre terapia cu lumină strălucitoare ca mijloc de a îmbunătăţi funcţia cognitivă în AD, au evaluat eficacitatea melatoninei. Trei miligrame de melatonină au fost administrate la 11 subiecţi la 20:30 în fiecare zi, timp de o lună, în timp ce altor 9 subiecţi au primit placebo (vârsta medie de 79,2 ani). Pe baza scalelor standard de evaluare a demenţei şi a AD, grupul cu melatonină a avut un timp de somn semnificativ crescut şi o activitate scăzută pe timp de noapte, cu niveluri îmbunătăţite ale funcţiilor cognitive şi noncognitive. Chiar dacă autorii au remarcat că aceste rezultate au fost semnificative şi au susţinut în mod clar utilizarea melatoninei în AD, ei au recunoscut că terapia cu lumină strălucitoare de dimineaţă a arătat încă îmbunătăţiri mai mari la pacienţii cu AD.98

Medicamente botanice

Extract de Ginkgo Biloba

Extractul de Ginkgo biloba (GBE) standardizat pentru a conţine 24% flavonglicozide de ginkgo exercită multe efecte benefice în prevenirea şi tratamentul precoce al AD, aşa cum este detaliat în capitolul 93. Trebuie subliniat că GBE trebuie administrat în mod constant timp de cel puţin 12 săptămâni pentru a-i determina eficacitatea. Deşi unii oameni experimentează

beneficii într-o perioadă de 2 până la 3 săptămâni, majoritatea vor trebui să ia GBE pentru o perioadă mai lungă de timp pentru a vedea orice schimbări semnificative.

Huperzine A

Huperzina A este un alcaloid izolat din mușchiul Huperzia serrata, folosit de mult timp în China pentru a trata în principal febra și inflamația. Deși s-a demonstrat că nu are proprietăți antipiretice sau antiinflamatorii în modelele experimentale, Huperzina A este un inhibitor puternic al acetil-colinesterazei. De fapt, este semnificativ mai selectiv și substanțial mai puțin toxic decât inhibitorii de acetilcolinesterază (AChE) utilizați în prezent în medicina convențională (fizostigmină, tacrină și donepezil). Toxicitatea cu inhibitorii sintetici de AChE a fost un dezavantaj major în utilizarea lor clinică. În schimb, Huperzina A, purificată din H. serrata, a fost folosită ca medicament pe bază de prescripție medicală în China de la începutul anilor 1990 și a fost folosită de peste 100.000 de persoane fără efecte adverse grave.99

Studiile clinice inițiale cu Huperzină A efectuate în China, care s-au concentrat pentru prima dată pe utilizarea sa în miastenia gravis, au arătat beneficii considerabile în tratamentul demenței. Un studiu clinic dublu-orb a constatat că Huperzina A la o doză de 200 mcg de două ori pe zi a produs îmbunătățiri măsurabile ale memoriei, funcției cognitive și factorilor comportamentali la 58% dintre pacienții cu AD.100 În schimb, 36% din grupul placebo au prezentat îmbunătățiri.

În cel mai recent studiu dublu-orb, 210 indivizi cu AD au fost randomizați pentru a primi placebo sau Huperzină A (200 mcg sau 400 mcg de două ori pe zi), timp de cel puțin 16 săptămâni. Huperzină A 200 mcg de două ori pe zi nu a influențat nicio modificare a Scalei de Evaluare a Bolii Alzheimer-subscala cognitivă (ADAS-Cog), dar acest agent la 400 mcg de două ori pe zi a arătat o îmbunătățire de 2,27 puncte a ADAS-Cog la 11 săptămâni față de o scădere de 0,2 puncte în grupul placebo și 2,9 puncte. ameliorare comparativ cu o ameliorare de 0,34 puncte în brațul placebo în săptămâna 16. Schimbările în impresia clinică globală a schimbării și activitățile vieții zilnice nu au fost semnificative la nicio doză.101

Bacopa Monniera

Bacopa monniera (BM) este un medicament botanic ayurvedic folosit pentru îmbunătățirea memoriei, epilepsie, insomnie și ca sedativ ușor. În plus, a reușit să reducă disfuncția memoriei la modelele de șobolani cu AD. Un studiu recent a evaluat un extract de BM pe o cultură de astrocite de șobolan purificate expuse la toxine, mimând efectul expunerii în exces la oxid nitric, o afecțiune care sa dovedit a fi un factor în AD. Rezultatele au arătat că extractul de BM a inhibat formarea speciilor reactive și deteriorarea ADN-ului într-o manieră dependentă de doză. Aceste date susțin utilizarea tradițională a BM și indică faptul că această plantă medicinală are potențial terapeutic în tratamentul sau prevenirea AD.102-104

Curcuma Longa (turmeric)

Există dovezi experimentale considerabile că curcumina protejează împotriva leziunilor cerebrale legate de vârstă şi în special a AD. Cercetătorii au început să exploreze acest efect după ce au observat că locuitorii în vârstă (cu vârsta cuprinsă între 70 şi 79 de ani) din mediul rural din India care mănâncă cantităţi mari de turmeric s-a dovedit a avea cea mai scăzută incidenţă a AD din lume: de 4,4 ori mai mică decât cea a americanilor. În studiile in vitro, sa raportat că curcumina inhibă agregarea amiloid-proteinei Ş (AP) şi inflamaţia indusă de AŞ, precum şi activităţile Ş-secretazei şi acetilcolinesterazei. În studiile in vivo, administrarea orală de curcumină a dus la inhibarea A I'! depunerea, oligomerizarea AŞ şi fosforilarea tau în creierul modelelor animale AD şi îmbunătăţiri ale tulburărilor comportamentale la modelele animale. Din păcate, cele două studii clinice efectuate până în prezent nu au demonstrat niciun beneficiu.105 Cu toate acestea, eşecul de a produce rezultate pozitive s-ar fi putut datora profilului farmacocinetic slab al curcuminei utilizate în studii. Pentru mai multe informaţii despre curcumină, consultaţi capitolul 84.

Rămâne posibilitatea ca curcumina să fie unul dintre cei mai promiţători compuşi pentru dezvoltarea terapiilor AD.

Studiile asupra modelelor de accident vascular cerebral au sugerat, de asemenea, un rol neuroprotector al curcuminei8, precum şi capacitatea de a reduce sarcina plăcii în modelele de AD. S-a dovedit, de asemenea, că curcumina scade formarea de cataractă indusă de naftalina şi 4-hidroxi-2-nonenal pe cristalin prin scăderea ratei de apoptoză şi a rezistenţei ulterioare la opacificare a cristalinului.56,57 Autorii postulează că inducerea glutation S-transferazei, care acţionează probabil pentru scăderea cataracticei, a fost responsabilă pentru scăderea cataracticei. efecte.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Scopul terapeutic principal este prevenirea sau iniţierea terapiei de îndată ce este observată orice demenţă.

Recomandări alimentare şi stil de viaţă

Evitaţi aluminiul (care se găseşte în multe antiperspirante, antiacide şi vase de gătit).

Urmaţi un plan general de dietă şi stil de viaţă sănătos.

Obţineţi greutatea corporală ideală şi luaţi măsuri pentru a îmbunătăţi sensibilitatea la insulină.

Creşteţi aportul de produse alimentare integrale, inclusiv peşte, cereale, legume şi grăsimi monosaturate.

Folosiţi principiile dietei mediteraneene.

Reduceţi caloriile totale, alimentele cu încărcătură glicemică mare şi grăsimile nesănătoase.

Utilizaţi terapia cu lumină de dimineaţă.

Suplimente

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina E: 100 până la 200 UI pe zi

Tiamina: 3 până la 8 g pe zi

Uleiuri de pește: 1000 până la 3000 mg EPA+DHA pe zi

Fosfatidilserina: 100 mg de trei ori pe zi

L-acetilcarnitină: 500 mg de trei ori pe zi

Metilcobalamină: 1000 mg de două ori pe zi

Melatonină: 3 mg seara cu cel puțin o jumătate de oră înainte de culcare

Medicina Botanica

GBE (24% flavonglicozide Ginkgo): 240 până la 320 mg pe zi

Huperzină A: 400 mcg de două ori pe zi

REFERINȚE

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. boala Alzheimer. Lancet. 2011 Mar 19;377(9770):1019-1013.

Wick G, Berger P, Jansen-Durr P, și colab. Un concept darwinian-evoluționar al bolilor legate de vârstă. Exp Gerontol. 2003;38:13-25.

Fu HJ, Liu B, Frost JL și colab. Imunoterapie amiloidbeta pentru boala Alzheimer. Țintele medicamentului pentru tulburări neuronale ale SNC. 2010 Apr;9(2):197-206.

Solfrizzi V, Panza F, Capurso A. Rolul dietei în declinul cognitiv. J Transm. Neural. 2003;110:95-110.

Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF și colab. Semnificația factorilor de mediu în etiologia bolii Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2002;4:179-189.

Bonda DJ, Wang X, Perry G și colab. Stresul oxidativ în boala Alzheimer: o posibilitate de prevenire. Neurofarmacologie. 2010 sept-oct;59(4-5):290-294.

Craft S. Rezistența la insulină și patogeneza bolii Alzheimer: mecanisme potențiale și implicații pentru tratament. Curr Alzheimer Res. 2007 Apr;4(2):147-152.

Luchsinger JA, Small S, Biessels GJ. Ar trebui să ţintim rezistenţa la insulină pentru a preveni demenţa din cauza bolii Alzheimer? Arch Neurol. 2011 ian;68(1):17-18.

Shin RW. Interacţiunea aluminiului cu filamentul elicoidal pereche tau este implicată în patologia neurofibrilară a bolii Alzheimer. Gerontologie. 1997;43(suppl 1): 16-23.

Miu AC, Andreescu CE, Vasiu R, et al. Un studiu comportamental şi histologic al efectelor expunerii pe termen lung a şobolanilor adulţi la aluminiu. Int J Neurosci. 2003;113:1197-1211.

Zapatero MD, Garcia de Jalon A, Pascual F, et al. Nivelurile serice de aluminiu în boala Alzheimer şi alte demenţe senile. Biol Oligoelem Res. 1995;47:235-240.

Frolich L, Riederer P. Mecanismele radicalilor liberi in dementa de tip Alzheimer si potentialul de tratament antioxidant. Arzneimittelforschung. 1995;45:443-446.

Walton J, Tuniz C, Fink D, et al. Absorbţia de urme de aluminiu în creier din apa potabilă. Neurotoxicologie. 1995;16:187-190.

Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Diagnosticul şi tratamentul demenţei: 2. Diagnosticul. CMAJ. 25 martie 2008;178(7):825-836.

Weinreb HJ. Modele de amprentă în boala Alzheimer. Arch Neurol. 1985;42:50-54.

Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, et al. Dieta şi factorii de risc sau prevenirea bolii Alzheimer: dovezile actuale. Expert Rev Neurother. 2011 mai;11(5):677-708.

Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Proprietăţile nutraceutice ale dietei mediteraneene şi declinul cognitiv: posibile mecanisme de bază. J Alzheimer Dis. 1 ian 2010;22(3):715-740.

Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, et al. Dieta mediteraneană, biomarkeri inflamatori şi metabolici şi riscul bolii Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2010;22(2):483-492.

Wang YJ, Thomas P, Zhong JH şi colab. Consumul de extract de seminţe de struguri previne depunerea de beta-amiloid şi atenuează inflamaţia în creierul unui şoarece cu boala Alzheimer. Neurotox Res. 2009 ian;15(1):3-14.

Wang J, Santa-Maria I, Ho L, et al. Polifenolii derivaţi din struguri atenuează neuropatologia tau într-un model de şoarece al bolii Alzheimer. J Alzheimer Dis. 2010;22(2):653-661.

Janle EM, Lila MA, Grannan M şi colab. Farmacocinetica şi distribuţia tisulară a polifenolilor de struguri marcaţi cu 14C în periferie şi în sistemul nervos central după administrare orală. J Med Food. 2010 august;13(4):926-933.

Peng Y, Sun J, Hon S, şi colab. L-3-n-butilftalida îmbunătățește afectarea cognitivă și reduce beta-amiloid într-un model transgenic al bolii Alzheimer. J Neurosci. 16 iunie 2010;30(24):8180- 8189.

Kim J, Lee HJ, Lee KW. Fitochimice care apar în mod natural pentru prevenirea bolii Alzheimer. J Neuro- chimie. 2010 Mar;112(6):1415-1430.

Hamaguchi T, Ono K, Murase A, et al. Compușii fenolici previn patologia Alzheimer prin diferite efecte asupra căii de agregare amiloid-beta. Sunt J Pathol. 2009 Dec;175(6):2557-2565.

Williams P, Sorribas A, Howes MJ. Produsele naturale ca sursă de medicamente pentru Alzheimer. Nat Prod Rep. 2011 Jan 17;28(1):48-77.

Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, și colab. Stresul oxidativ și boala Alzheimer: polifenoli alimentari ca potențiali agenți terapeutici. Expert Rev Neurother. 2010 mai;10(5):729-745.

Hamaguchi T, Ono K, Murase A, et al. Compușii fenolici previn patologia Alzheimer prin diferite efecte asupra căii de agregare amiloid-beta. Sunt J Pathol. 2009 Dec;175(6):2557-2565.

Henderson VW. Acțiunea estrogenilor în creierul îmbătrânit: demența și îmbătrânirea cognitivă. Biochim Biophys Acta. 2010 oct;1800(10):1077-1083.

Craig MC, Maki PM, Murphy DG. Studiul de memorie a inițiativei pentru sănătatea femeilor: constatări și implicații pentru tratament. Lancet Neurol. 2005 Mar;4(3):190-194.

A î.Hr

Almeida OP, Flicker L. Asocierea dintre terapia de substituție hormonală și demență: este timpul să uităm? Int Psychogeriatr. 2005 iunie;17(2):155-164.

Craig MC, Murphy DG. Terapia cu estrogeni și demența Alzheimer. Ann NY Acad Sci. 2010 septembrie;1205:245-253.

Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al. Terapia de substituție hormonală pentru menținerea funcției cognitive la femeile cu demență. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2009:1.

CD003799.

Nolan CR, DeGoes JJ, Alfrey AC. Absorbția de aluminiu și plumb din surse alimentare la femeile care ingeră citrat de calciu. South Med J. 1994;87:894-898.

Dementa Glick JL. Rolul deficitului de magneziu și ipoteza privind patogeneza bolii Alzheimer. Ipoteze Med. 1990;31:211-225.

Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH,

et al. Starea de nutriţie şi funcţia creierului în îmbătrânire. Am J Clin Nutr. 1990;52:93-102.

Pratico D. Ipoteza stresului oxidativ în boala Alzheimer: o reevaluare.

Trends Pharmacol Sci. 2008 Dec;29(12):609-615.

Gella A, Durany N. Stresul oxidativ în boala Alzheimer. Cell Adh Migr. 2009 ian-mar;3(1):88-93.

Jama JW, Launer LJ, Witteman JC, et al. Antioxidanţi dietetici şi funcţie cognitivă într-un eşantion bazat pe populaţie de persoane în vârstă. Am J Epidemiol. 1996;144:275-280.

Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Aportul de vitamine antioxidante şi riscul bolii Alzheimer. Arch Neurol. 2003 februarie;60(2):203-208.

Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, et al. Asocierea utilizării suplimentelor de vitamina E şi C cu funcţia cognitivă şi demenţa la bărbaţii în vârstă. Neurologie. 2000;54:1265-1272.

Klatte ET, Scharre DW, Nagaraja HN, et al. Terapia combinată de donepezil şi vitamina E în boala Alzheimer. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003;17:113-116.

Gray SL, Anderson ML, Crane PK şi colab. Utilizarea suplimentelor de vitamine antioxidante şi riscul de demenţă sau boala Alzheimer la adulţii în vârstă. J Societatea Americană de Geriatrie. 2008;56:291-295.

Liu RH. Beneficiile pentru sănătate ale fructelor şi legumelor provin din combinaţii aditive şi sinergice de substanţe fitochimice. Am J Clin Nutr. 2003;78(suppl. 3):517S-520S.

Chen MF, Chen LT, Gold M şi colab. Concentraţia de tiamină plasmatică şi eritrocitară la pacienţii geriatrici. J Am Coll Nutr. 1996;15:231-236.

Meador KJ, Nichols ME, Franke P, et al. Dovezi pentru un efect colinergic central al tiaminei în doze mari. Ann Neurol. 1993;34:724-726.

Meador K, Loring D, Nichols M, et al. Constatări preliminare ale tiaminei în doze mari în demenţa de tip Alzheimer. J Geriatr Psihiatrie Neurol. 1993;6:222-229.

Benton D, Fordy J, Haller J. Impactul suplimentării de vitamine pe termen lung asupra funcţionării cognitive. Psihofarmacol (Berl). 1995;117:298-305.

van Goor L, Woiski MD, Lagaay AM, et al. Recenzie: deficit de cobalamină şi tulburări mintale la persoanele în vârstă. Vârsta Îmbătrânirea. 1995;24:536-542.

Shevell MI, Rosenblatt DS. Neurologia cobalaminei. Can J Neurol Sci. 1992;19:472-486.

Yao Y, Lu-Yao G, Mesches DN, et al. Scăderea nivelurilor serice de cobalamină odată cu creşterea în vârstă în rândul pacienţilor geriatrici. Arch Fam Med. 1994;3:918-922.

Aronow WS. Homocisteină: asocierea cu boala vasculară aterosclerotică la persoanele în vârstă. Geriatrie. 2003;58:22-24:27-28.

Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP şi colab. Sensibilitatea acidului metilmalonic seric şi determinările de homocisteină totală pentru diagnosticarea deficitului de cobalamină. Am J Med. 1994;96:239-246.

Norman EJ, Morrison JA. Screeningul populaţiilor în vârstă pentru deficienţa de cobalamină (vitamina B12) utilizând analiza acidului metimalonic urinar prin spectrofotometrie de masă prin cromatografie gazoasă. Am J Med. 1993;94:589-594.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Homocisteina plasmatică ca factor de risc pentru demenţă şi boala Alzheimer. N Engl J Med. 2002;346:476-483.

Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, et al. Homocisteina plasmatică în raport cu cobalamina serică şi folatul din sânge într-o populaţie psihogeriatrică. Eur J Clin Invest. 1994;24:600-606.

Healton EB, Savage DH, Brust JC, et al. Aspecte neurologice ale deficitului de cobalamină. Medicină (Baltimore). 1991;70:229-245.

Martin DC, Francis J, Protetch J, et al. Dependenţa de timp a recuperării cognitive cu înlocuirea cobalaminei: un raport al unui studiu pilot. J Am Geriatr Soc. 1992;40:168-172.

Levitt AJ, Karlinsky H. Folate, vitamina B12 şi tulburări cognitive la pacienţii cu boala Alzheimer. Acta Psychiatr Scand. 1992;86:301-305.

Kristensen MO, Gulmann MC, Christensen JE, et al. Cobalamina serică şi acidul metilmalonic în demenţa Alzheimer. Acta Neurol Scand. 1993;87:475-481.

Seal EC, Metz J, Flicker L, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al suplimentării orale cu vitamina B12 la pacienţii în vârstă cu concentraţii serice de vitamina B12 subnormale sau limită. J Am Geriatr Soc. 2002;50:146-151.

van Dyck CH, Lyness JM, Rohrbaugh RM, et al. Efectele cognitive şi psihiatrice ale înlocuirii vitaminei B12 în demenţă cu niveluri scăzute de B12 seric: un studiu la azilul de bătrâni. Int Psychogeriatr. 2009 februarie;21(1):138-147.

Constantinidis J. Ipoteza deficitului de zinc în patogeneza încurcăturilor neurofibrilare. Ipoteza Med. 1991;35:319-323.

Burnet FM. Un posibil rol al zincului în patologia demenţei. Lancet. 1981;1:186-188.

Tully CL, Snowdon DA, Markesbery WR. Zinc seric, plăci senile şi încurcături neurofibrilare: constatări din Studiul Nunilor. Neuroraport. 1995;6:2105-2108.

Constantinidis J. Tratamentul bolii Alzheimer cu compuşi de zinc. Drug Develop Res. 1992;27:1-14.

Deputat Cuajungco, Faget KY. Zincul ocupă locul central: rolul său paradoxal în boala Alzheimer. Brain Res Brain Res Rev. 2003;41:44-56.

Cuajungco MP, Lees GJ. Zinc şi boala Alzheimer: există o legătură directă? Brain Res Brain Res Rev. 1997;23:219-236.

Furuta A, Price DL, Pardo CA, et al. Localizarea superoxid dismutazelor în neocortexul şi hipocampul bolii Alzheimer şi sindromului Down. Sunt J Pathol. 1995;146:357-367.

Rosenberg G, Davis KL. Utilizarea precursorilor colinergici în bolile neuropsihiatrice. Am J Clin Nutr. 1982;36:709-720.

Levy R, Little A, Chuaqui P, şi colab. Rezultatele timpurii ale unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu doze mari de fosfatidilcolină în boala Alzheimer. Lancet. 1983;1:987-988.

Sitaram N, Weingartner B, Caine ED. et al. Colina: îmbunătăţirea selectivă a învăţării în serie şi codificarea cuvintelor cu imagini scăzute la om. Life Sci. 1978;22:1555-1560.

Higgins JP, Flicker L. Lecitina pentru demenţă şi tulburări cognitive. Cochrane Database Syst Rev. 2003;3:CD001015.

Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. Tratamentul disfuncţiei cognitive asociate cu boala Alzheimer cu precursori colinergici: tratamente ineficiente sau abordări inadecvate? Mech Aging Dev. 2001;122:2025- 2040.

Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Alfosceratul de colină în declinul cognitiv şi în boala cerebrovasculară acută: o analiză a datelor clinice publicate. Mech Aging Dev. 2001;122:2041-2055.

Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Declinul cognitiv la vârstnici: un studiu multicentric dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea administrării fosfatidilserinei. Îmbătrânire (Milano). 1993;5:123-133.

Engel RR, Satzger W, Gunther W, et al. Studiu dublu-orb încrucişat al fosfatidilserinei vs. placebo la pacienţii cu demenţă precoce de tip Alzheimer. Eur Neuropsychopharmacol. 1992;2:149-155.

Crook T, Petri W, Wells C, et al. Efectele fosfatidilserinei în boala Alzheimer. Psihofarmacol Bull. 1992;28:61-66.

Crook TH, Tinklenberg J, Yeseavage J, şi colab. Efectele fosfatidilserinei în tulburările de memorie asociate cu vârsta. Neurologie. 1991;41:644-649.

Funfgeld EW, Baggen M, Nedwidek P,

et al. Studiu dublu-orb cu fosfatidilserina (PS) la pacienţii parkinsonieni cu demenţă senilă de tip Alzheimer (SDAT). Prog Clin Biol Res. 1989;317:1235-1246.

Amaducci L. Fosfatidilserina în tratamentul bolii Alzheimer: rezultatele unui studiu multicentric. Psihofarmacol Bull. 1988;24:1030-1034.

Nerozzi D, Aceti F, Melia E, et al. Fosfatidilserina şi tulburări de memorie la vârstnici. Clin Ter. 1987;120:399-404.

Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, et al. Studiu controlat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienţii cu deteriorare psihică senilă. Clin Trials J. 1987;24:73-

83.

Villardita C, Grioli S, Salmeri G, et al. Studiu clinic multicentric al fosfatidilserinei cerebrale la pacienţii vârstnici cu deteriorare intelectuală. Clin Trials J. 1987;24:84-93.

Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurlet A, et al. Studiu controlat randomizat dublu-orb al fosfatidilserinei la pacienţii cu dement. Acta Neurol Scand. 1986;73:136-140.

Bowman B. Acetil-carnitina şi boala Alzheimer. Nutr Rev. 1992;50:142-144.

Carta A, Calvani M, Bravi D, et al. Acetil-L-carnitina şi boala Alzheimer: consideraţii farmacologice dincolo de sfera colinergică. Ann NY Acad Sci. 1993;695:324-326.

Calvani M, Carta A, Caruso G, et al. Acţiunea acetil-L-carnitinei în neurodegenerarea şi boala Alzheimer. Ann NY Acad Sci. 1992;663:483-486.

Montgomery SA, Thai LJ, Amrein R. Meta-analiză a studiilor clinice controlate, randomizate, dublu-orb, ale acetil-L-carnitinei versus placebo în tratamentul deficienţei cognitive uşoare şi a bolii Alzheimer uşoare. Int Clin Psychopharmacol. 2003;18:61-71.

Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Efectele acetil-L-carnitinei la pacienţii cu boala Alzheimer care nu răspund la inhibitorii de acetilcolinesterază. Curr Med Res Opin. 2003;19:350-353.

Vecchi GP, Chiari G, Cipolli C, et al. Tratamentul cu acetil-L-carnitină al deficienţei mintale la vârstnici: dovezi dintr-un studiu multicentric. Arch Gerontol Geriatr. 1991;2:159-168.

Salvioli G, Neri M. Tratamentul cu L-acetilcarnitina al declinului mental la vârstnici. Drugs Exp Clin Res. 1994;20:169-176.

Cipolli C, Chiari G. Efectele L-acetilcarnitinei asupra deteriorării mentale la vârstnici: rezultate iniţiale. Clin Ter. 1990;132(suppl 6):479-510.

Kalimi M, Regelson W. Rolul biologic al dehidroepiandrosteronului (DHEA). New York: W de Gruyter; 1990.

Yen SS, Morales AJ, Khorram O. Înlocuirea DHEA la bărbaţi şi femei în vârstă: potenţiale efecte de remediere. Ann NY Acad Sci. 1995;774:128-142.

Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. Efectele dozei de înlocuire de dehidroepiandrosteron la bărbaţi şi femei în vârstă. J Clin Endocrinol Metab. 1994;78:1360-1367.

Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI şi colab. Tratamentul cu DHEA al bolii Alzheimer: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 2003;60:1071-1076.

Olivieri G, Hess C, Savaskan E, et al. Melatonina protejează celulele neuroblastomului SHSY5Y de stresul oxidativ indus de cobalt, neurotoxicitatea şi secreţia crescută de beta-amiloid. J Pineal Res. 2001;31:320-325.

Asayama K, Yamadera H, Ito T şi colab. Studiu dublu-orb al efectelor melatoninei asupra ritmului somn-veghe, funcţiilor cognitive şi noncognitive în demenţa de tip Alzheimer. J Nippon Med Sch. 2003;70:334-341.

Skolnick A. Vechea medicina pe bază de plante chineză folosită pentru febră oferă o posibilă nouă terapie pentru boala Alzheimer. JAMA. 1997;277:776.

Xu SS, Gao ZX, Weng Z şi colab. Eficacitatea tabletei huperzină-A asupra memoriei, cogniţiei şi comportamentului în boala Alzheimer. Zhong- guo Yao Li Xue Bao. 1995;16:391-395.

Rafii MS, Walsh S, Little JT, et al. Un studiu de fază II cu huperzină A în boala Alzheimer uşoară până la moderată. Neurologie. 2011 Apr 19;76(16):1389-1394.

Colasanti M, Suzuki H. Dubla personalitate a NR. Tendinţe Ştiinţă Farmacologică. 2000;21:249-252.

Russo A, Borrelli F, Campisi A, et al. Toxicitate legată de oxidul nitric în astrocitele de cultură: efectul Bacopa monniera. Life Sci. 2003;73:1517-1526.

Uabundit N, Wattanathorn J, Muci- mapura S, et al. Îmbunătăţirea cognitivă şi efectele neuroprotective ale Bacopa monnieri în modelul bolii Alzheimer. J Etnofarmacol. 2010 8 ianuarie;127(1):26-31.

Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Curcumină şi boala Alzheimer. CNS Neurosci Ther. 2010 Oct;16(5):285-297.

angina pectorală

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Strângere sau durere asemănătoare presiunii în piept care apare imediat după efort.

Alţi factori precipitanţi includ tensiunea emoţională, vremea rece sau o masă copioasă. Durerea poate radia către omoplatul stâng, braţul stâng sau maxilar. Durerea durează de obicei doar 1 până la 20 de minute.

Stresul, anxietatea şi hipertensiunea arterială sunt de obicei prezente.

Majoritatea oamenilor demonstrează o citire electrocardiografică anormală

(depresiune tranzitorie a segmentului ST) ca răspuns la efort uşor (test de stres).

P CONSIDERAŢII GENERALE

Angina pectorală apare atunci când aportul de oxigen şi, ocazional, alţi nutrienţi, este inadecvat pentru a satisface nevoile metabolice ale muşchiului inimii. Cauza principală este ateroscleroza, deşi agregarea trombocitelor, spasmul arterei coronare, mecanismele nevasculare precum hipoglicemia şi nevoia metabolică crescută (cum ar fi hipertiroidismul) pot fi de asemenea importante.

Leziunea primară a aterosclerozei este placa ateromatoasă, care se îngustează progresiv şi în cele din urmă blochează artera coronară, rezultând o scădere a aportului de sânge şi oxigen a ţesutului cardiac. Simptomele încep de obicei să apară după ce o arteră coronariană majoră este blocată cu mai mult de 50%.

Fluxul sanguin către inimă poate fi, de asemenea, compromis de agregarea trombocitară tranzitorie (discută mai detaliat în capitolul 148) şi spasmul arterei coronare. Varianta de angină Prinzmetal, cea mai frecvent recunoscută formă de spasm al arterelor coronare, nu se datorează plăcii în arterele coronare şi este mai predispusă să apară în repaus sau la ore ciudate din timpul zilei sau nopţii. Este mai frecventă la femeile mai mici de 50 de ani. Spasmul arterei coronare indus de insuficienţă de magneziu, mai frecvent la bărbaţi decât la femei, este acum recunoscut ca o cauză importantă a infarctului miocardic (IM) şi poate fi semnificativ în angina pectorală.

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de angina pectorală se face frecvent doar pe baza anamnezei. Evaluarea clinică a tuturor pacienţilor cu angină pectorală trebuie să includă o electrocardiogramă (ECG) în repaus şi o radiografie toracică. Deoarece mai mult de jumătate dintre pacienţii cu angină pectorală tipică şi ateroscleroză coronariană confirmată au citiri ECG cu 12 derivaţii normale în repaus, diagnosticul trebuie confirmat adesea folosind teste de stres ECG sau monitorizare Holter de 24 de ore (ECG ambulatoriu).

Cele mai frecvente modificări diagnostice ECG asociate cu angina pectorală sunt dovezi ale modificărilor anterioare ale MI şi ale segmentului ST şi ale undei T care apar în timpul atacurilor de durere. Cea mai caracteristică modificare este deplasarea segmentului ST cu sau fără inversarea undei T. Diagnosticul complicat este însă observaţia că angina pectorală indusă de hipoglicemie nu se manifestă cu anomalii ale ratei sau ale segmentului ST.1

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Angina este o afecţiune gravă care necesită tratament şi monitorizare atentă. În cazul sever, precum şi în stadiile iniţiale ale anginei uşoare până la moderate, pot fi necesare

medicamente pe bază de prescripție medicală. În cele din urmă, starea ar trebui controlată cu ajutorul unor măsuri naturale. Dacă există un blocaj semnificativ al coronarianului

artera, terapia de chelare intravenoasă cu acid etilendiaminotetraacetic (EDTA), angioplastia sau bypass-ul arterial coronarian pot fi adecvate.

Din perspectiva medicinei naturiste, există două obiective terapeutice primare în tratamentul anginei: îmbunătățirea metabolismului energetic în inimă și îmbunătățirea alimentării cu sânge a inimii. Aceste obiective sunt interdependente, deoarece un flux sanguin crescut înseamnă un metabolism energetic îmbunătățit și invers.

Inima folosește grăsimile ca principal combustibil metabolic. Acesta transformă acizii grași liberi în energie în același mod în care un automobil folosește benzina. Defectele de utilizare a grăsimilor de către inimă cresc foarte mult riscul de ateroscleroză, atacuri de cord și dureri anginoase. Mai exact, utilizarea afectată a acizilor grași de către inimă are ca rezultat acumularea de concentrații mari de acizi grași în mușchiul inimii. Acest lucru face inima extrem de susceptibilă la deteriorarea celulară, ceea ce duce în cele din urmă la un atac de cord.

Carnitina, pantetina și coenzima Q10 (CoQio) sunt compuși esențiali în metabolismul normal al grăsimilor și al energiei și sunt extrem de benefice pentru cei care suferă de angină. Acești nutrienți previn acumularea de acizi grași în mușchiul inimii prin îmbunătățirea conversiei acizilor grași și a altor compuși în energie.

Suplimente nutritive pentru angina pectorală

Utilizarea suplimentelor cu antioxidanți la pacienții cu angină este importantă. Într-o analiză a controalelor normale și a pacienților cu angină stabilă sau instabilă, nivelul de antioxidanți în plasmă s-a dovedit a fi un predictor mai sensibil al anginei instabile decât severitatea aterosclerozei.2,3 Un grup de cercetători a concluzionat: „Aceste date sunt în concordanță cu ipoteza că efectele benefice ale antioxidanților în boala coronariană pot influența, mai degrabă decât o reducere a activității leziunii arteriale coronariene, mai degrabă decât o reducere a leziunii. amploarea bolii fixe.”2

Nutrienții antioxidanti sunt, de asemenea, importanți în prevenirea toleranței la nitrați. Nitrații orali sunt utilizați pe scară largă în tratamentul convențional al anginei, dar administrarea lor continuă poate duce la dezvoltarea rapidă a toleranței. Descoperirile experimentale indică faptul că toleranța la nitrați este asociată cu producția vasculară crescută de superoxid. Anionii superoxid generați degradează rapid oxidul nitric format din administrarea de nitroglicerină și au ca rezultat niveluri mai scăzute de guanozin monofosfat ciclic (un regulator intracelular important care promovează vasorelaxarea). Deoarece vitamina C este principalul antioxidant în fază apoasă și eliminarea radicalilor liberi ai superoxidului, iar vitamina E este principalul antioxidant în fază lipidică, importanța lor în prevenirea toleranței la nitrați este evidentă. Studiile clinice au susținut această legătură, arătând că suplimentarea cu doze mari de vitamine C și E poate preveni toleranța la nitrați.4,5

Carnitina

Carnitina, un compus asemănător vitaminelor, stimulează descompunerea acizilor graşi cu lanţ lung de către unităţile producătoare de energie din celule - mitocondriile. Carnitina este esenţială în transportul acizilor graşi în mitocondrii. Un deficit de carnitină are ca rezultat scăderea concentraţiei de acizi graşi în mitocondrii şi reducerea producţiei de energie.

Funcţia normală a inimii depinde în mod critic de concentraţiile adecvate de carnitină. Deşi inima normală stochează mai multă carnitină decât are nevoie, dacă inima nu are o cantitate bună de oxigen, nivelurile de carnitină scad rapid. Acest lucru duce la scăderea producţiei de energie în inimă şi la creşterea riscului de angină şi boli de inimă. Deoarece pacienţii cu angina pectorală au un aport scăzut de oxigen, suplimentarea cu carnitină are sens.

Mai multe studii clinice au demonstrat că carnitina îmbunătăţeşte angina A şi bolile de inimă.6-10 Suplimentarea cu carnitină normalizează nivelul de carnitină a inimii şi permite muşchiului inimii să utilizeze mai eficient aportul limitat de oxigen C. Aceasta se traduce printr-o ameliorare a cazurilor de angină. S-au observat îmbunătăţiri ale toleranţei la efort şi ale funcţiei cardiace. Rezultatele indică faptul că carnitina este o alternativă eficientă la medicamente în cazurile de angină.

Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu angină pectorală stabilă, administrarea orală a 900 mg L-carnitină a crescut timpul mediu de efort şi timpul necesar pentru ca anomaliile să apară la un test de stres (6,4 minute în grupul placebo, comparativ cu 8,8 minute în grupul tratat cu carnitină).10

Aceste rezultate indică faptul că carnitina poate fi o alternativă eficientă la alţi agenţi antianginosi, cum ar fi beta-blocante, antagonişti ai canalelor de calciu şi nitraţi, în special la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă.

Carnitina, prin îmbunătăţirea utilizării acizilor graşi şi a producţiei de energie în muşchiul inimii, poate preveni, de asemenea, producerea de metaboliţi toxici ai acizilor graşi. Aceşti compuşi sunt extrem de dăunători, deoarece activează diverse fosfolipaze şi perturbă structurile membranei celulare. Se crede că modificările în proprietăţile membranelor celulelor cardiace induse de metaboliţii acizilor graşi contribuie la contractilitatea şi complianţa muşchiului inimii afectate, susceptibilitatea crescută la bătăi neregulate şi eventuala moarte a ţesutului cardiac. Carnitina suplimentară creşte nivelul de carnitină cardiacă şi previne producerea de metaboliţi toxici ai acizilor graşi. Acest lucru a fost demonstrat clinic, în cazul în care administrarea precoce a L-carnitinei (40 mg/kg pe zi) la pacienţii care au infarct miocardic s-a dovedit a reduce considerabil afectarea inimii.11

Pantethine

Pantetina este forma stabilă a panteteinei, forma activă a acidului pantotenic, care este componenta fundamentală a coenzimei A (CoA). CoA este implicat în transportul acizilor graşi către şi dinspre celule, precum şi către mitocondrii. Calea sintetică de la pantetină la CoA este mult mai scurtă decât cea a acidului pantotenic, făcând panteteina substanţa

terapeutică preferată. În plus, panteteina are o activitate semnificativă de scădere a lipidelor, în timp ce acidul pantotenic are un efect foarte mic sau chiar deloc în scăderea nivelului de colesterol şi trigliceride.

Doza standard pentru pantetină este de 900 mg/zi. Asemenea carnitinei, pantetina s-a dovedit în studiile clinice că reduce semnificativ trigliceridele serice şi nivelurile de colesterol, în acelaşi timp crescând nivelurile de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. Mecanismul său de acţiune se datorează inhibării sintezei colesterolului şi accelerării defalcării acizilor graşi în mitocondrii.

Pantetina este bine indicată în angină. Asemenea carnitinei, nivelurile de pantetină din inimă scad în perioadele de aport redus de oxigen. Efectele demonstrate la animale indică faptul că ar beneficia foarte mult indivizii cu angină.15

Coenzima Q10

CoQ10, cunoscut şi sub numele de ubichinonă, este o componentă esenţială a mitocondriilor, unde joacă un rol major în producerea de energie. La fel ca carnitina şi pantetina, CoQ1o poate fi sintetizat în organism. Cu toate acestea, au fost raportate stări de deficienţă. Deficienţa poate fi rezultatul deficienţei sintezei CoQj0 din cauza deficienţelor nutriţionale, a unui defect genetic sau dobândit în sinteza CoQ10 sau a nevoilor tisulare crescute.16

Bolile cardiovasculare – inclusiv angina, hipertensiunea arterială, prolapsul valvei mitrale şi insuficienţa cardiacă congestivă – sunt exemple de boli care necesită niveluri tisulare crescute de CoQio.16 În plus, mulţi dintre vârstnici pot avea cerinţe crescute de CoQio: scăderea nivelurilor de CoQio care apare odată cu vârsta poate fi parţial responsabilă pentru deteriorarea sistemului imunitar legat de vârstă.

Deficienţa de CoQio este frecventă la persoanele cu boli de inimă. Biopsiile de ţesut cardiac la pacienţii cu diferite boli cardiace arată o deficienţă de CoQio în 50% până la 75% din cazuri.16 Unul dintre ţesuturile cele mai active metabolic din organism, inima poate fi neobişnuit de susceptibilă la efectele deficienţei de CoQio. În consecinţă, CoQio a arătat o mare promisiune în tratamentul bolilor de inimă.

Într-un studiu, 12 pacienţi cu angină pectorală stabilă au fost trataţi cu CoQio (150 mg/zi timp de 4 săptămâni) într-un studiu încrucişat dublu-orb.17 În comparaţie cu placebo, CoQio a redus frecvenţa atacurilor anginoase cu 53%. În plus, a existat o creştere semnificativă a toleranţei la efort pe banda de alergare (timpul până la apariţia durerii în piept şi timpul până la dezvoltarea anomaliilor ECG) în timpul tratamentului cu CoQio. Rezultatele acestui studiu şi ale altora sugerează că CoQio este un tratament sigur şi eficient pentru angina pectorală.

Carnitina, pantetina şi CoQio ar trebui luate în considerare în toate afecţiunile cardiace, nu doar în angina.

Magneziu

Deficitul de magneziu poate juca un rol major în angina, inclusiv în varianta Prinzmetal. S-a demonstrat că o deficienţă de magneziu produce spasme ale arterelor coronare şi se crede că este o cauză a atacurilor de cord neocluzive.18 În plus, s-a observat că bărbaţii care mor brusc de atacuri de cord au niveluri semnificativ mai scăzute de magneziu cardiac, precum şi potasiu, decât martorii egali.19

Sa sugerat ca magneziul să fie tratamentul de elecţie pentru angina pectorală datorată spasmului arterei coronare.19-21 Sa constatat că administrarea de magneziu este, de asemenea, utilă în gestionarea aritmiilor şi a anginei cauzate de ateroscleroză. Beneficiul său în aceste situaţii este probabil prin aceleaşi mecanisme responsabile pentru efectele sale într-un IM acut.

De la mijlocul anilor 1980, opt studii bine concepute care au implicat mai mult de 4000 de pacienţi au demonstrat că suplimentarea intravenoasă cu magneziu în prima oră de internare la spital pentru un IM acut produce un efect favorabil în reducerea complicaţiilor imediate şi pe termen lung, precum şi a ratei mortalităţii.22'24

Efectele benefice ale magneziului în infarctul miocardic acut sunt legate de capacitatea sa de a face următoarele:

Îmbunătăţiţi producţia de energie în inimă

Dilataţi arterele coronare, rezultând o livrare îmbunătăţită a oxigenului către inimă

Reduce rezistenţa vasculară periferică, rezultând o cerere redusă asupra inimii

Inhibaţi agregarea şi formarea cheagurilor de sânge ale trombocitelor

Reduceţi dimensiunea infarctului (blocarea)

Îmbunătăţeşte ritmul cardiac şi aritmiile

Arginina

Suplimentarea cu arginină s-a dovedit a fi benefică într-o serie de boli cardiovasculare, inclusiv angina pectorală. Se crede că beneficiile sale apar prin creşterea nivelului de oxid nitric, îmbunătăţind astfel fluxul sanguin, reducând tromboza şi îmbunătăţind reologia. Gradul de îmbunătăţire oferit de suplimentarea cu arginină în angină şi alte boli cardiovasculare poate fi destul de semnificativ ca urmare a îmbunătăţirii nivelului de oxid nitric. În studiile dublu-orb, s-a dovedit a fi deosebit de eficient în creşterea toleranţei la efort. Doza tipică este de 6 g/zi în doze divizate.25'27 Într-un studiu pe termen scurt, suplimentarea cu arginină de 3 g/zi timp de 15 zile a dus la creşterea activităţii enzimei de captare a radicalilor liberi superoxid dismutază şi a crescut nivelurile de tioli totali şi acid ascorbic, cu o scădere concomitentă a conţinutului de lipizi şi peroxid de carbon, a activităţii serice de prooxid de carbon şi a activităţii de peroxidare a radicalilor liberi. enzima xantin

oxidaza.28 Aceste modificări benefice indică mecanisme suplimentare pentru utilizarea argininei în angină şi ischemie cardiacă. Utilizarea argininei este avertizată de un raport dintr-un studiu la supravieţuitorii de IM în care suplimentarea cu arginină (9 g/zi timp de 6 luni) a fost asociată cu o creştere a mortalităţii în comparaţie cu grupul placebo (8,6% vs. 0%).29 Acest efect poate fi o aberaţie sau din cauza utilizării de doze mai mari de arginină.

Medicamente botanice

Specia Crataegus

Boabele de păducel şi extractele din vârfurile înflorite sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru activitatea lor cardiovasculară. Acestea prezintă o combinaţie de efecte care sunt de mare valoare pentru pacienţii cu angină pectorală şi alte probleme cardiace. Studiile au demonstrat că extractele de păducel sunt eficiente în reducerea atacurilor anginoase, precum şi în scăderea tensiunii arteriale şi a nivelului de colesterol seric.30'32

Efectele benefice în tratamentul anginei se datorează îmbunătăţirii aportului de sânge şi oxigen a inimii rezultată din dilatarea vaselor coronare, precum şi îmbunătăţirii proceselor metabolice din inimă.30'33

Capacitatea speciilor Crataegus de a dilata vasele de sânge coronare a fost demonstrată în mod repetat în studii experimentale.30'32 În plus, extractele de Crataegus s-au dovedit că îmbunătăţesc metabolismul energetic cardiac în studiile umane şi experimentale. Acest efect combinat este extrem de important în tratamentul anginei, deoarece are ca rezultat îmbunătăţirea funcţiei miocardice cu o utilizare mai eficientă a oxigenului. Această îmbunătăţire rezultă nu numai din creşterea aportului de sânge şi oxigen către muşchiul inimii, ci şi din flavonoidele de păducel care interacţionează cu enzimele cheie pentru a îmbunătăţi contractilitatea miocardică (a se vedea capitolul 82 pentru o discuţie cuprinzătoare a acestui important botanic).

Ammi visnaga

Khella este o plantă medicinală veche originară din regiunea mediteraneană, unde a fost folosită în tratamentul anginei şi a altor afecţiuni ale inimii încă de pe vremea faraonilor. Câteva dintre componentele sale au demonstrat capacitatea de a dilata arterele coronare. Mecanismul său de acţiune pare să fie similar cu cel al medicamentelor care blochează canalele de calciu.

De la sfârşitul anilor 1940, au existat numeroase studii ştiinţifice privind efectul clinic al extractelor de khella în tratamentul anginei pectorale. Mai precis, khellinul, un derivat al plantei, s-a dovedit a fi extrem de eficient în ameliorarea simptomelor anginoase, îmbunătăţirea toleranţei la efort şi normalizarea ECG-urilor. Acest lucru este evident prin concluziile unui studiu realizat de Osher şi colegii33 în 1951: „Proporţia mare de rezultate favorabile, împreună cu gradul izbitor de îmbunătăţire observat frecvent, ne-au condus la concluzia că khellinul, utilizat în mod corespunzător, este un medicament sigur şi eficient pentru tratamentul anginei pectorale”.

La doze mai mari (120 până la 150 mg/zi), khellinul pur a fost asociat cu reacţii adverse uşoare, cum ar fi anorexia, greaţa şi ameţelile. Deşi majoritatea studiilor clinice au folosit doze mari, mai multe studii arată că doar 30 mg/zi pare să ofere rezultate la fel de bune cu mai puţine efecte secundare.34,35.

Mai degrabă decât utilizarea compusului izolat khellin, extractele khella standardizate pentru conţinutul de khellin (de obicei 12%) sunt forma preferată. O doză zilnică dintr-un astfel de extract ar fi de 250 până la 300 mg. Khella pare să funcţioneze bine cu extractele de păducel.

Alte terapii

acupunctura

Mai multe studii au arătat că acupunctura este benefică în ameliorarea anginei, în special în reducerea consumului de nitroglicerină, scăderea numărului de atacuri anginoase şi îmbunătăţirea toleranţei la efort şi a citirilor ECG.36-39.

Exerciţii de relaxare şi respiraţie

Exerciţiile de relaxare şi de respiraţie pot fi utile în ameliorarea simptomelor anginoase, mai ales atunci când anxietatea contribuie semnificativ.40,41 Într-un studiu efectuat la pacienţii cu sindrom cardiac X, o formă de angină la persoanele cu artere coronariene normale, sa găsit meditaţia transcendentală (20 de minute de două ori pe zi de cântare în tăcere a unei mantre cu ochii închişi şi normalizarea durerii ECG).

Terapia de chelare a acidului etilendiaminotetraacetic intravenos

Terapia de chelare cu EDTA este o alternativă la operaţia de bypass coronarian şi angioplastia, care se poate dovedi a fi mai eficientă şi este cu siguranţă mai sigură şi mai puţin costisitoare. EDTA este o moleculă asemănătoare aminoacizilor care, atunci când este infuzată lent în sânge, se leagă de minerale precum calciul, fierul, cuprul şi plumbul şi le transportă la rinichi, unde sunt excretate. Chelarea EDTA a fost folosită în mod obişnuit pentru otrăvirea cu plumb, dar la sfârşitul anilor 1950 şi începutul anilor 1960 s-a descoperit că ajută pacienţii cu ateroscleroză.

Descoperirea terapiei de chelare cu EDTA în tratamentul anginei şi a altor afecţiuni asociate cu ateroscleroza sa întâmplat accidental. În 1956, un lucrător în baterii pe care Norman Clarke îl trata cu EDTA pentru otrăvire cu plumb a observat că simptomele sale de angină au dispărut. Clarke şi alţii au început să utilizeze terapia de chelare cu EDTA la pacienţii cu angină pectorală, insuficienţă vasculară cerebrală şi boală vasculară periferică ocluzivă.

Într-o serie de 283 de pacienţi trataţi de Clarke şi colegii săi din 1956 până în 1960, un total de 87% au prezentat îmbunătăţiri ale simptomelor. Pacienţii cu inimă s-au îmbunătăţit, iar pacienţii cu artere blocate la picioare, în special cei cu diabet, au evitat amputarea.42,43.

Iniţial se credea că EDTA a deschis arterele blocate prin chelarea depozitelor de calciu din placa de colesterol. Cu toate acestea, beneficiul pare acum mai legat de chelarea excesului de fier şi cupru, minerale care, în prezenţa oxigenului, stimulează radicalii liberi. Radicalii liberi dăunează celulelor arteriale, iar aceasta este o cauză principală a aterosclerozei.

Într-o revizuire a progresiei şi regresiei aterosclerozei, autorii scriu că procesul de ateroscleroză este „dependent de prezenţa unor metale (cupru şi fier) şi poate fi complet inhibat de agenţi chelatori precum EDTA".

În ciuda beneficiilor evidente pentru pacienţii cu inimă, EDTA a căzut din favoare la mijlocul anilor 1960. Avocaţii cred că acest lucru s-a întâmplat din două motive: (1) abordarea chirurgicală profitabilă a bolilor cardiace şi vasculare a fost în creştere şi (2) brevetul pentru EDTA deţinut de Abbott Laboratories a expirat, astfel încât nu exista niciun interes financiar pentru companiile de medicamente să finanţeze cercetarea.

Din fericire, în 1972, un mic grup de medici practicanţi care foloseau terapia de chelare cu EDTA a fondat o organizaţie numită acum Colegiul American pentru Avansarea Medicinei pentru a continua educaţia şi cercetarea în acest domeniu important.

În primele zile ale terapiei de chelare cu EDTA, au fost descoperite câteva probleme grave. A da prea mult EDTA sau a-l administra prea repede s-a observat curând a fi periculos. De fapt, mai multe decese atribuite insuficienţei renale au fost cauzate de toxicitatea EDTA. Din fericire, cercetări suplimentare au dus la protocoale mai adecvate, iar terapia de chelare cu EDTA, aşa cum este utilizată acum, este sigură. Nu au avut loc decese sau reacţii adverse semnificative la mai mult de 500.000 de pacienţi care au fost supuşi terapiei de chelare cu EDTA. Deoarece chelarea EDTA îmbunătăţeşte fluxul de sânge în întregul corp, „efectele secundare" sunt de obicei benefice şi sunt observate doar câteva efecte adverse.

Există un corp substanţial de dovezi ştiinţifice privind utilizarea terapiei de chelare cu EDTA în tratamentul anginei, bolii vasculare periferice şi bolii vasculare cerebrale.45-49

Cu toate acestea, există puţine studii controlate cu placebo bine concepute pentru a evalua definitiv eficacitatea acestei abordări. Acest neajuns este regretabil, având în vedere succesele timpurii. Concluzia unei recente revizuiri Cochrane rezumă bine situaţia: „În prezent, nu există dovezi suficiente pentru a decide asupra eficacităţii sau ineficacităţii terapiei de chelare în îmbunătăţirea rezultatelor clinice ale pacienţilor cu boală cardiovasculară aterosclerotică". Pentru mai multe informaţii, consultaţi Colegiul American de Avansare în Medicină (ACAM), 23121 Verdugo Drive, Suite 204, Laguna Hills, CA, 92653; 1-800-532-3688 (în afara Californiei) sau 1-800-435-6199 (în interiorul Californiei); www.acam.org.

tehnici precum relaxarea progresivă, meditaţia sau imaginile ghidate. Un program de exerciţii aerobice progresive atent gradat (30 de minute de trei ori pe săptămână) este o necesitate. Mersul pe jos este un exerciţiu bun cu care să începeţi.

Suplimente nutritive

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI pe zi

CoQ|0l: 150 până la 300 mg pe zi

L-carnitină: 500 mg de trei ori pe zi

Pantetină: 300 mg de trei ori pe zi

Magneziu, de preferinţă legat de aspartat, citrat sau alt intermediar al ciclului Krebs: 200 până la 400 mg de trei ori pe zi

Arginină: 1000 până la 2000 mg de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Crataegus oxyacantha (de trei ori pe zi) Fructe de pădure sau flori (uscate): 3 până la 5 g sau sub formă de ceai Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5-1 linguriță)

Extract solid (10% procianidine sau 1,8% vitexin-4'-rhamnoside): 100 până la 250 mg

Ammi visnaga (de trei ori pe zi)

Extract praf uscat (conţinut de 12% kelin): 100 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Bansal S, Toh SH, LaBresh KA. Durerea toracică ca o prezentare a hipoglicemiei reactive. Piept. 1983;84:641-662.

Kostner K, Hornykewycz S, Yang P şi colab.

Este stresul oxidativ legat cauzal de angina pectorală instabilă? Un studiu pe 100 de pacienți cu CAD şi controale potrivite. Cardiovasc Res. 1997;36:330-336.

Vita JA, Keaney Jr JF, Raby KE, et al.

Acidul ascorbic plasmatic scăzut prezice independent prezenţa unui sindrom coronarian instabil.

J Am Coll Cardiol. 1998;31: 980-986.

Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S şi colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al ascorbatului asupra efectului preventiv al toleranţei la nitraţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circulaţie. 1998;97:886-891.

Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S şi colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al suplimentării vitaminei E privind atenuarea dezvoltării toleranţei la nitraţi. Circulaţie. 1997;96:2545-2550.

Lagioia R, Scritinio D, Mangini SG, et al. Propionil-L-carnitina: un nou compus în abordarea metabolică a tratamentului anginei de efort. Int J Cardiol.

1992;34:167-172.

Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, et al. Efectele L-propionilcarnitinei asupra disfuncţiei miocardice induse de ischemie la bărbaţii cu angină pectorală. Sunt J Cardiol. 1994;74:125-130.

Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, et al. Efectul terapeutic al L-carnitinei la pacienţii cu angină stabilă indusă de efort: un studiu controlat. Drugs Exp Clin Res. 1991;17:225-235.

Davini P, Bigalli A, Lamanna F. Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a L-carnitinei în post-infarct. Droguri Exptl Clin Res. 1992;18:355-365.

Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, et al. Efectele L-carnitinei asupra toleranţei la efort la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Jpn Heart J. 1984;25:587-597.

Rebuzzi AG, Schiavoni G, Amico CM,

et al. Efecte benefice ale L-carnitinei în reducerea zonei necrotice în infarctul miocardic acut. Drugs Exp Clin Res. 1984;10:219-223.

Arsenio L, Bodria P, Magnati G, et al. Eficacitatea tratamentului pe termen lung cu pantetină la pacienţii cu dislipidemii. Clin Ther. 1986;8:537-545.

Miccoli R, Marchetti P, Sampietro T, et al. Efectele pantetinei asupra lipidelor şi apolipoproteinelor la pacienţii diabetici şi nediabetici hipercolesterolemici. Curr Ther Res. 1984;36:545-549.

Gaddi A, Descovich GC, Noseda G, et al. Evaluarea controlată a pantetinei, un compus hipolipidemic natural, la pacienţii cu diferite forme de hiperlipoproteinemie. Ateroscleroza. 1984;50:73-83.

Hayashi H, Kobayashi A, Terad H, et al. Efectele pantetinei asupra potenţialului de acţiune al muşchiului papilar canin în timpul perfuziei hipoxice. Jpn Heart J. 1985;26:289-296.

Folkers K, Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q: lucrările Simpozionului Internaţional despre Coenzima Q, vol. 1-4. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1977 (vol 1), 1980 (vol 2), 1982 (vol 3), 1984 (vol 4).

Kamikawa T, Kobayashi A, Yamashita T, et al. Efectele coenzimei Q10 asupra toleranţei la efort în angina pectorală stabilă cronică. Sunt J Cardiol. 1985;56:247-251.

Turlapaty PD, Altura BM. Deficitul de magneziu produce spasme ale arterelor coronare: relaţie cu etiologia bolii cardiace ischemice cu moarte subită. Ştiinţă. 1980;208:198-200.

Altura BM. Boala cardiacă ischemică şi magneziu. Magneziu. 1988;7:57-67.

McLean RM. Magneziul şi utilizările sale terapeutice: o revizuire. Am J Med. 1994;96:63-76.

Purvis JR, Movahed A. Tulburări de magneziu şi boli cardiovasculare. Clin Cardiol. 1992;15:556-568.

Hampton EM, Whang DD, Whang R. Terapia intravenoasă cu magneziu în infarctul miocardic acut. Ann Pharmacother. 1994;28:220-226.

Teo KK, Yusuf S. Rolul magneziului în reducerea mortalităţii în infarctul miocardic acut: o revizuire a dovezilor. Droguri. 1993;46:347-359.

Schecter M, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Raţiunea suplimentării cu magneziu în infarctul miocardic acut: o revizuire a literaturii. Arch Intern Med. 1992;152:2189-2196.

Bednarz B, Wolk R, Chamiec T, et al. Efectele suplimentelor orale de L-arginina asupra dispersiei QT induse de efort şi toleranţei la efort în angina pectorală stabilă. Int J Cardiol. 15 septembrie 2000;75(2-3):205-210.

Kobayashi N, Nakamura M, Hiramori K. Efectele infuziei de L-arginina asupra modificărilor miocardice ischemice ale segmentului ST induse de efort şi asupra capacităţii de a exercita pacienţii cu angină pectorală stabilă. Coron Artery Dis. 1999 iulie;10(5):321-326.

Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczyn ska-Cedro K. Efectul L-argininei orale suplimentare asupra capacităţii de efort la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Sunt J Cardiol. 1997 august 1;80(3):

331-333.

Tripathi P, Chandra M, Misra MK. Administrarea orală a L-argininei la pacienţii cu angină pectorală sau după infarct miocardic poate fi protectoare prin creşterea superoxid-dismutazei plasmatice şi a tiolilor totali cu reducerea colesterolului seric şi a xantinoxidazei. Oxid Med Cell Longev. 2009 Sept-Oct;2(4):231-237.

Schulman SP, Becker LC, Kass DA, et al. Terapia cu L-arginina in infarctul miocardic acut: studiul clinic randomizat privind interactiunea vasculara cu varsta in infarctul miocardic (VINTAGE MI). JAMA. 2006 ianuarie 4;295(1):58-64.

Ammon HPT, Handel M. Crataegus, toxicologie şi farmacologie. Partea I: Toxicitate. Planta Med. 1981;43:105-120:Partea II: Farmacodinamică. Planta Med 1981;43:209-239; Partea III: Farmacodinamică şi farmacocinetică. Planta Med 1981;43: 313-322.

Blesken R. Crataegus în cardiologie. Fortschr Med. 1992;110:290-292.

Nasa Y, Hashizume H, Hoque AN, et al. Efectul protector al extractului de Crataegus asupra disfuncţiei mecanice cardiace în inima de şobolan de lucru perfuzată izolată. Arzneimittelforschung. 1993;43:945-949.

Osher HL, Katz KH, Wagner DJ. Khellin în tratamentul anginei pectorale. N Engl J Med. 1951;244:315-321.

Anrep GV, Kenawy MR, Barsoum GS. Acţiunea vasodilatatoare coronariană a khellinei. Am Heart J. 1949;37:531-542.

Conn JJ, Kissane RW, Koons RA, et al. Tratamentul anginei pectorale cu khellin. Ann Intern Med. 1952;36:1173-1178.

Ballegaard S, Karpatschoff B, Holck JA, et al. Acupunctura în angina pectorală: factorii psihosociali şi neurofiziologici au legătură cu efectul? Acupunct Electrother Res. 1995;20:101-116.

Meng J. Efectele acupuncturii în tratamentul bolilor coronariene. J Tradit Chin Med. 2004;24:16-19.

Ballegaard S, Jensen G, Pedersen F, et al. Acupunctura în angina pectorală severă, stabilă: un studiu randomizat. Acta Med Scand. 1986;220:307-313.

Richter A, Herlitz J, Hjalmarson A. Efectul acupuncturii la pacientii cu

angina pectorală. Eur Heart J. 1991;12:175-178.

Cunningham C, Brown S, Kaski JC. Efectele meditaţiei transcendentale asupra simptomelor şi modificărilor electrocardiografice la pacienţii cu sindrom cardiac X. Am J Cardiol. 2000;85:653-655:A10.

Gilbert C. Aplicaţii clinice ale reglării respiraţiei: dincolo de managementul anxietăţii. Comportament Modif. 2003;27:692-709.

Clarke CN, Clarke NE, Mosher RE. Tratamentul anginei pectorale cu acid disodic etilendiamin tetraacetic. Am J Med Sci. 1956;232:654-666.

Sr Clarke NE. Ateroscleroza, boala vasculara ocluziva si EDTA. Sunt J Cardiol. 1960;6:233-236.

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Dincolo de colesterol: modificări ale lipoproteinei cu densitate joasă care îi cresc aterogenitatea. N Engl J Med. 1989;320:915-924.

Cranton EM, Frackelton JP. Starea actuală a terapiei de chelare cu EDTA în boala arterială ocluzivă. J Adv Med. 1989; 2: 107-119.

Olszewer E, Carter JP. Terapia de chelare cu EDTA: un studiu retrospectiv pe 2870 de pacienţi. J Adv Med. 1989;2:197-211.

Olszewer E, Sabbag FC, Carter JP. Un studiu pilot dublu-orb al EDTA sodiu-magneziu în boala vasculară periferică. J Nat Med Conf. univ. 1990;82:173-177.

Olszewer E, Carter JP. Terapia de chelare cu EDTA în boala cronică degenerativă. Ipoteze Med. 1988;27:41-49.

Casdorph HR. Terapia de chelare cu EDTA, eficacitate în bolile de inimă arteriosclerotice. J Holistic Med. 1981;3:53-59.

CAPITOLUL 146

Stomatita aftoasă

Michael L. Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

CUPRINS CAPITOLUL

Rezumatul diagnosticului, 1206

Consideraţii generale, 1206

Consideraţii terapeutice, 1206

Alergii şi factori de mediu,

Sensibilitate la gluten, 1207

Stresul, 1207

Deficienţă de nutrienţi, 1207 Quercetin, 1207

Lemn dulce glicirrizinat, 1207

Abordarea terapeutică, 1208

Dieta, 1208

Suplimente nutritive, 1208

Medicamente botanice, 1208

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Ulcere unice sau mai multe, discrete, superficiale, dureroase, întâlnite oriunde pe mucoasa bucală: mucoasa labială şi bucală, şanţurile maxilare şi mandibulare, gingia, palatul moale, robinetul amigdalian, podeaua gurii, suprafaţa ventrală a limbii.

Leziunile au diametrul de la 1 la 15 mm, au margini destul de uniforme, sunt înconjurate de o margine eritematoasă şi sunt adesea acoperite de o pseudomembrană.

Leziunile se rezolvă de obicei în 7 până la 10 zile, dar sunt adesea recurente; ulcerele mai mari pot dura câteva săptămâni până la luni şi pot lăsa o cicatrice.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Stomatita aftoasă, ulcerele aftoase recurente (RAU) sau afte sunt o afecţiune frecventă, estimată că afectează 20% din populaţie. RAU este o tulburare multifactorială idiopatică care poate provoca morbiditate semnificativă. Deşi de obicei autolimitată, la unii indivizi recurenţa poate fi aproape continuă. Boala inflamatorie intestinală, lupusul eritematos sistemic şi sindromul Behcet sunt tulburări sistemice asociate cu RAU. Mulţi oameni identifică în mod eronat RAU ca herpes simplex, deşi există o formă neobişnuită, cunoscută sub numele de RAU herpetiform, constând din grupuri de afte mai mici de 1 mm în diametru. Nu au fost demonstrate asocieri genetice consistente. Etiologia, bazată pe studiile factorilor iniţiatori, pare să fie legată de sensibilităţile alimentare (în special sensibilitatea la gluten) şi deficienţa de nutrienţi. Aceşti factori unifică caracteristica cheie de bază a stomatitei aftoase recurente (RAU) - dereglarea sistemului imunitar în mucoasa bucală. Histologic, RAU constă în ulceraţii ale mucoasei cu infiltrate mixte de celule inflamatorii. Celulele T-helper predomină în fazele preulcerative şi de vindecare, în timp ce celulele T-supresoare predomină în faza ulcerativă. Alte constatări asociate cu dereglarea imunităţii includ următoarele:

Infiltrat limfomononuclear şi anticorpi de hemaglutinare împotriva mucoasei bucale

Răspunsul redus al limfocitelor la mitogeni

Complexe imune circulante

Modificări ale activităţii celulelor natural killer (NK).

Creşterea aderenţei neutrofilelor

Eliberarea factorului de necroză tumorală-alfa (TNF-a)

Implicarea semnificativă a mastocitelor în patogeneza RAU

Niveluri şi funcţie reduse ale celulelor T reglatoare din afte

Expresia redusă a proteinei de şoc termic 27 şi a interleukinei 10 în leziuni1

Cortizolul salivar şi seric crescut2

Activitate crescută a receptorilor de tip Toll3

Stresul oxidativ măsurat prin glutation şi malonidialdehidă4

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Alergii şi factori de mediu

Cavitatea bucală este, evident, primul loc de contact pentru alergenii ingeraţi şi mulţi inhalaţi. Aspectul histologic al leziunilor şi asocierea RAU cu creşterea anticorpilor serici la antigenele alimentare şi atopia sugerează puternic că este implicată o reacţie alergică.

sunt semnificativ crescute în leziunile aftoase, iar mastocitele sunt crescute în secţiuni de ţesut din stadiile prodromale ale ulcerelor recurente.6 Degranularea mastocitarilor joacă un rol important în producerea leziunii aftoase.7 O dietă de eliminare s-a dovedit a avea rezultate terapeutice bune.8

Alergenul nu este neapărat un aliment. Alergenii frecventi care induc RAU sunt următorii:9

Acid benzoic

Cinnamaldehida

Nichel

Parabeni

Dicromat

Acid sorbic

Eliminarea alergenilor aduce de obicei rezoluţie completă sau îmbunătăţire semnificativă.10

Trauma locală, chimică sau fizică deseori iniţiază afte la indivizii susceptibili (patergie). Lipsesc dovezi puternice din numeroase studii care să susţină rolul unei etiologii infecţioase, inclusiv virusul herpes simplex, virusul herpes uman, virusul varicelo-zoster, citomegalovirusul şi Helicobacter pylori.11'12 Aproximativ 66% dintre persoanele HIV pozitive au ulcere herpetiforme şi RAU, care trebuie să fie cauzate de bacterii virale, antiretrovirale sau diferenţiate de cele virale sau antiretrovirale. infecţii fungice.13 RAU poate rezulta dintr-un răspuns mediat de celule T la antigenele Streptococcus sanguis care reacţionează încrucişat cu proteinele de şoc termic. Un studiu controlat a arătat o creştere semnificativă statistic a RAU la subiecţii care iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).14 Produsele de igienă orală, guma de mestecat, bomboanele, alimentele acide şi nucile au fost asociate cu RAU. Evitarea pastei de dinţi care conţine lauril sulfat de sodiu poate fi de ajutor în experienţa acestui autor (MT), deşi nu a fost dovedit.

Sensibilitatea la gluten

Dovezi considerabile indică faptul că sensibilitatea la gluten este asociată cu RAU. Incidenţa RAU este crescută la pacienţii cu boală celiacă.15-18 Biopsia jejunală a 33 de pacienţi cu RAU a arătat că 8 au atrofia viloasă tipică bolii celiace, împreună cu semne histologice ale reacţiilor imunologice la antigenele alimentare.15 Pacienţii rămaşi au prezentat şi aceste tipuri de semne, dar într-o măsură mai mică. Deşi atrofia vilozităţii este o condiţie prealabilă pentru diagnosticul bolii celiace, sensibilitatea la gluten poate lua alte forme: glutenul poate acţiona direct asupra mucoasei bucale sau poate produce modificări funcţionale în intestinul subţire prin mecanisme imunologice sau alte mecanisme diferite de cele care cauzează anomaliile caracteristice bolii celiace. Retragerea glutenului din dietă are ca rezultat remiterea completă a RAU la pacienţii cu boală celiacă şi o oarecare ameliorare la alţii.15-18

Chiar şi în absenţa atrofiei vilozităţilor, sensibilitatea la gluten poate produce cu siguranţă RAU. De exemplu, într-un studiu mic, 3 din 4 pacienţi sensibili la gluten identificaţi prin anticorpi pozitivi la alfagliadină, dar cu biopsie intestinală subţire normală, au răspuns dramatic la o dietă fără gluten.19

Recomandăm cu tărie măsurarea anticorpilor de transglutaminază tisulară şi reticulină la orice pacient care prezintă RAU.

Deficienţă de nutrienţi

Cavitatea bucală este adesea primul loc în care deficienţa nutriţională devine vizibilă pentru medic din cauza ratei ridicate de turnover a epiteliului mucoasei. Deşi o serie de deficienţe de nutrienţi pot duce la stomatită aftoasă, tiamina pare a fi cea mai semnificativă. Într-un studiu care a încercat să examineze dacă deficitul de tiamină este asociat cu RAU, nivelurile de transketolază (o enzimă dependentă de tiamină) au fost determinate la 70 de pacienţi cu RAU şi 50 de pacienţi dintr-un grup de control. Aceste rezultate demonstrează în mod clar o asociere între nivelurile scăzute de tiamină şi RAU.

Mai multe alte studii arată că deficienţele de nutrienţi sunt mult mai frecvente la bolnavii de RAU decât la alţii. De exemplu, un studiu pe 330 de pacienţi cu RAS a constatat că 47 (14,2%) aveau deficit de fier, folat sau vitamina B12 sau o combinaţie a acestor nutrienţi.22 Într-un alt studiu pe 60 de pacienţi, 28,2% aveau deficit de tiamină, riboflavină sau piridoxină. Un aport alimentar mai mic de folat şi vitamina B]2 este frecvent la persoanele cu RAU, iar tratamentul cu 1000 mcg/zi a arătat beneficii indiferent de nivelurile serice de vitamina B12.24 Alte studii au arătat rate similare de deficienţă pentru aceiaşi nutrienţi şi răspunsuri la fel de bune la suplimente.25

Suplimentarea cu zinc s-a dovedit, de asemenea, a fi de ajutor. Într-un studiu dublu-orb, 40 de pacienţi cu RAU au primit fie sulfat de zinc (220 mg care furnizează 50 mg zinc elementar) fie un placebo o dată pe zi timp de 1 lună.26 Rezultatele au arătat că nivelurile de zinc seric înainte de tratament au fost sub valoarea normală la 42,5% dintre pacienţii cu RAU. După 1 lună de terapie cu zinc, aftele s-au redus şi nu au reapărut timp de 3 luni. Un mic studiu pe adolescenţi a arătat o reducere a incidenţei RAU şi a durerii asociate de la 2000 mg/zi de ascorbat.27

Starea scăzută a nutrienţilor poate explica de ce pacienţii cu RAU au o stare oxidantă/antioxidantă crescută în comparaţie cu martorii sănătoşi. Într-un studiu, activităţile superoxid dismutază, glutation peroxidază (GSHPx) şi catalază (CAT), precum şi nivelurile de malondialdehidă (MDA) şi potenţial antioxidant (AOP) au fost măsurate în plasmă şi eritrocite de la 22 de pacienţi cu RAS şi 23 de martori. niveluri plasmatice crescute de MDA la pacienţii cu RAU în comparaţie cu subiecţii de control. Acest studiu a demonstrat în mod clar că sistemele de apărare antioxidante enzimatice şi nonenzimatice sunt afectate la pacienţii cu RAU.

Quercetină

Se ştie că quercetina inhibă degranularea mastocitelor, eliberarea histaminei bazofile şi formarea altor mediatori ai inflamaţiei.29 Medicamentul antialergic cromoglicatul disodic, un compus similar ca structură şi funcţie cu quercetinei, s-a dovedit a fi eficient în tratamentul RAU, rezultând mai multe zile fără ulcer şi alte simptome uşoare (ameliorarea simptomatică, apacetina, apacetina. crizină şi floretina, dar nu catechina, flavona, morină,

rutina sau taxifolina) au demonstrat, de asemenea, efecte antialergice similare cu cele ale cromoglicatului disodic.29

Stres

Stresul este adesea un factor precipitant în RAU, sugerând o defalcare a factorilor normali de protecţie a gazdei.20

Lemn dulce glicirizat

Lemnul dulce glicirrizinat (DGL) poate fi eficient în promovarea vindecării RAU. Într-un studiu, 20 de pacienţi au fost instruiţi să folosească o soluţie de DGL ca apă de gură (200 mg de DGL pulbere dizolvată în 200 ml de apă caldă) de patru ori pe zi.31 Din cei 20 de pacienţi, 15 (75%) au experimentat o îmbunătăţire de 50% până la 75% în decurs de 1 zi, urmată de vindecare completă în a treia zi. DGL sub formă de tabletă poate fi mai convenabil şi mai eficient.

Sunt disponibile şi preparate topice care conţin extractul solid de rădăcină de lemn dulce (de exemplu, Canker Goo, de la Wise Woman Herbals, Creswell, OR; CankerMelts de la OraHealth, Bellevue, WA).

Un studiu randomizat controlat a arătat, de asemenea, eficacitatea semnificativă a unei paste care conţine Myrtus communis (mirt) pentru RAU atunci când este aplicată de patru ori pe zi timp de 6 zile.32

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Aceste date sugerează că niciun factor nu este singurul responsabil pentru iniţierea leziunii aftoase la un anumit pacient. Cu toate acestea, poate fi prezentă o tendinţă subiacentă la ulceraţie, a cărei exprimare este facilitată de aceşti factori. Dovezi considerabile sugerează că sensibilitatea la gluten poate fi un factor care contribuie la unii pacienţi. În plus, deficienţele de nutrienţi trebuie corectate şi prescrise nutrienţi antiinflamatori. De asemenea, un studiu randomizat controlat a arătat beneficii semnificative ale tratamentului homeopatic individualizat, în care medicamentul a fost administrat cu o potenţă de 6c sub formă de lichid oral doar pentru două doze.33

Pentru ameliorarea simptomelor, amlexanox (Aphthasol) este prima prescripţie topică aprobată de FDA pentru RAU. Este un imunomodulator care pare să accelereze vindecarea ulcerelor aftoase. A demonstrat inhibarea puternică a mediatorilor inflamatori (histamină şi leucotriene) din mastocite, neutrofile şi celule mononucleare in vitro, iar studiile clinice au arătat o vindecare cu 75% mai rapidă şi o rezoluţie a durerii cu 90% mai rapidă.

Dieta

Dieta pacientului trebuie să fie lipsită de alergeni cunoscuți și de toate sursele de gluten dacă este prezentă sensibilitatea la gluten.

Suplimente nutritive

Formula multivitamine si minerale de mare potenta

Ascorbat de calciu: 2000 mg/zi

Vitamina B12 sublinguala: 1000 mcg/zi

Medicamente botanice

DGL: una până la două comprimate masticabile de 380 mg cu 20 de minute înainte de masă

Preparate topice din rădăcină de lemn dulce (de exemplu, Canker Goo, CankerMelts) aplicate după cum este necesar

REFERINȚE

Miyamoto Jr NT, Borra RC, Abreu M,

et al. Expresia imună a HSP27 și IL-10 în ulcerația aftoasă recurentă. J Oral Pathol Med. Sept 2008;37(8):462-467.

Albanidou-Farmaki E, Poulopoulos AK, Epivatianos A, et al. Nivel crescut de anxietate și concentrații ridicate de cortizol în saliva și ser la pacienții cu stomatită aftoasă recurentă. Tohoku J Exp Med. Apr 2008;214(4):291-296.

Borra RC, de Mesquita Barros F, de Andrade Lotufo M, et al. Activitatea receptorilor de tip Toll în ulcerația aftoasă recurentă. J Oral Pathol Med. Mar 2009;38(3):289- 298.

Arikan S, Durusoy C, Akalin N și colab. Statutul oxidant/antioxidant în stomatita aftoasă recurentă. Dis. orală. Oct 2009;15(7):512-515.

Wilson CWM. Sensibilitati alimentare, modificari ale gustului, ulcere aftoase si simptome atopice in boala alergica. Ann Alergie. 1980;44:302-307.

Bays RA, Hamerlinck F, Cormane RH. Limfocite purtătoare de imunoglobuline și leucocite polimorfonucleare în ulcerele aftoase recurente la om. Arch Oral Biol. 1977;22:147-153.

Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Eliberarea de alergeni alimentari şi histamină bazofile în stomatita aftoasă recurentă. Chirurgie orală Oral Med Oral Pathol. 1982;54:388-395.

Hay KD, Reade PC. Utilizarea unei diete de eliminare în tratamentul ulcerației aftoase recurente ale cavității bucale. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;57:504-507.

Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA. Ulcerație aftoasă recurentă și sensibilitate alimentară. J Oral Pathol Med. 1991;20:473-475.

Wright A, Ryan FP, Willingham SE, et al. Alergia sau intoleranța alimentară în ulcerația aftoasă recurentă severă a gurii. Br Med J (Clin Res Ed). 10 mai 1986;292(6530):1237-1238.

Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detectarea anticorpilor serici împotriva citomegalovirusului, virusului varicela zoster și herpesvirusului uman 6 la pacienții cu stomatită aftoasă recurentă. J Oral Pathol Med. ianuarie 1999;28(1):12-15.

Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherza- deh AH, et al. Infecția cu Helicobacter pylori în leziunile bucale ale pacienților cu stomatită aftoasă recurentă. Med Sci Monit. Dec 2005;11(12):CR576-CR579.

MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, et al. Ulcerele aftoase recurente în asociere cu infecția cu HIV: descrierea tipurilor de ulcer și analiza subgrupurilor de limfocite T. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. iunie 1991;71(6):678-683.

Hasan AA, Ciancio S. Asocierea dintre ingestia de antiinflamatoare nesteroidiene și apariția ulcerelor asemănătoare aftoase. J Int Acad Periodontol. ian 2009;11(1):155-159.

Ferguson R, Basu MK, Asquith P, et al. Anomalii ale mucoasei jejunale la pacienții cu ulcerație aftoasă recurentă. Br Med J. 1976;1:11-13.

Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, et al. Boala celiacă asociată cu afte recurente. Intestin. 1980;21:223-226.

Wray D. Stomatită aftoasă recurentă sensibilă la gluten. Dig Dis Sci. 1981;26:737-740.

Besu I, Jankovic L, Magdu IU, et al. Imunitatea umorală la proteinele din laptele de vacă și la gliadină în etiologia ulcerelor aftoase recurente? Dis. orală. 2009 noiembrie;15(8):560-564.

O'Farrelly C, O'Mahony D, Graeme-Cook F, et al. Anticorpii gliadină identifică ulcerația orală sensibilă la gluten în absența atrofiei vilozităților. J Oral Pathol Med. 1991;20:476-478.

Nava II, Merritt AD, Stanley HR. Ulcere aftoase recurente. Am J Med. 1962;32:32-43.

Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J. Stomatită aftoasă recurentă și deficit de tiamină. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;82:634-636.

Wray D, Ferguson MM, Hutcheon AW,

et al. Deficienţe nutriţionale în aftele recurente. J Calea orală. 1978;7:418-423.

Nolan A, McIntosh WB, Allam BF şi colab. Ulceraţie aftoasă recurentă. Starea vitaminelor B1, B2 şi B6 şi răspunsul la terapia de substituţie. J Oral Pathol Med. 1991;20:389-391.

Carrozzo M. Vitamina B12 pentru tratamentul 28. stomatitei aftoase recurente. Evid

Bazat pe Dent. 2009;10(4):114-115.

Wray D, Ferguson MM, Mason DK şi colab. Afte recurente: tratament cu vitamina 29. B12, acid folic şi fier. Br Med J. 1975;2:490-493.

Orbak R, Cicek Y, Tezel A, et al. Efecte ale

tratamentul cu zinc la pacientii cu stomatita aftoasa recurenta. Dent Mater J. 2003;22:21-29.
30.

Yasui K, Kurata T, Yashiro M, et al. Efectul ascorbatului asupra stomatitei aftoase recurente minore. Acta Pediatr. Dec. 2009;10:442-445.

Das SK, Das V, Gulati AK, et al. Deglicyr- A

lemn dulce rizinat în ulcere aftoase. JB Assoc Physicians India. 1989;37:647. _

Babaee N, Mansourian A, Momen-Heravi F, et al. Eficacitatea unei paste care conţine Myrtus communis (mirt) în gestionarea stomatitei aftoase recurente: un studiu controlat randomizat. Clin Oral Investig. 2010 februarie;14(1):65-70.

Mousavi F, Mojaver YN, Asadzadeh M, et al. Tratamentul homeopatic al ulcerului aftos minor: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo. Homeopatie. 2009 iulie;98(3):137-141.

Astm

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Crize recurente de dispnee, tuse şi expectoraţie a sputei mucoide tenace

Faza de expiraţie prelungită cu respiraţie şuierătoare generalizată şi râuri muzicale

Eozinofilie, creşterea imunoglobulinei serice (Ig) E, teste pozitive pentru alergie la alimente/inhalante

P CONSIDERAȚII GENERALE

Astmul bronşic este o tulburare de hipersensibilitate caracterizată prin bronhospasm, edem mucoasei şi excreţia excesivă a unui mucus vâscos care poate duce la insuficienţă ventilatorie. Astmul afectează aproximativ 7% din populaţia Statelor Unite şi provoacă 4210 decese pe an. Deşi apare la toate vârstele, este cel mai frecvent la copiii sub 10 ani. Există un raport de 2:1 bărbaţi:femei la copii, care se egalizează până la vârsta de 30,1 ani.

Factorii majori implicaţi în astm sunt următorii:

Hipersensibilitate a căilor respiratorii

Blocaj beta-adrenergic

Dezechilibru ciclic al nucleotidelor în muşchiul neted al căilor respiratorii

Eliberarea mediatorilor inflamatori din mastocite

Incidenţa astmului este în creştere rapidă în Statele Unite, în special la copii. Motivele adesea date pentru a explica creşterea astmului includ următoarele:

Stres crescut asupra sistemului imunitar din cauza unor factori precum poluarea chimică mai mare a aerului, apă, alergeni de insecte de la acarieni şi gândaci şi alimente.

Înţărcarea timpurie şi introducerea mai devreme a alimentelor solide la sugari

Aditivi alimentari

Incidenta mai mare a obezitatii2

Manipularea genetică a plantelor, rezultând componente alimentare cu tendinţe alergene mai mari

În plus, mai multe variabile genetice pot face anumite persoane mai susceptibile la astm. De exemplu, cercetătorii au demonstrat că o deficienţă a glutation S-transferazei M1, o genă implicată ca răspuns la stresul oxidativ, îi poate face pe cei cu această deleţie mai susceptibili la atacuri de astm, susţinând astfel nevoia de terapie antioxidantă la aceşti indivizi. un factor în rezistenţa la corticosteroizi la unii astmatici.4 Alte echipe de cercetare au identificat genele de pe cromozomii 7 şi 12 ca jucători probabili în patogeneza astmului.5,6

Categorii majore

Astmul a fost de obicei împărţit în două categorii: extrinsec şi intrinsec. Astmul extrinsec sau atopic este în general considerat o afecţiune mediată imunologic cu o creştere caracteristică a IgE serice. Astmul intrinsec este asociat cu o reacţie bronşică care se datorează nu stimulării antigen-anticorp, ci mai degrabă unor factori precum substanţele

chimice, aerul rece, exerciţiile fizice, infecţia, agenţii care activează calea alternativă a complementului şi tulburarea emoţională.

Astmul este adesea clasificat clinic în funcţie de frecvenţa simptomelor, volumul expirator forţat în 1 secundă (FEV1) şi debitul expirator de vârf.

TABEL 147-1 Clasificarea severităţii astmului bronşic înainte de tratament la adulţii şi tinerii cu vârsta de 12 ani şi peste* Programul naţional de educaţie şi prevenire a astmului (NEAPP)

Date din raportul grupului de experţi 3: linii directoare pentru diagnosticul şi managementul astmului. Programul naţional de educaţie şi prevenire a astmului bronşic, al treilea grup de experţi pentru diagnosticarea şi managementul astmului. Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui, Bethesda, MD, 2007.

VEMS, volumul expirator forţat în 1 secundă; FVC, capacitate vitală forţată.

*Nivelul de severitate este determinat în conformitate cu cea mai gravă categorie de afectare.

Consideraţii de diagnostic

Liniile directoare ale Programului naţional de educaţie şi prevenire a astmului din SUA (NAEPP) pentru diagnosticul şi gestionarea astmului bronşic (Tabelul 147-1) afirmă că un diagnostic de astm bronşic începe prin a evalua dacă oricare dintre următoarele liste de indicatori este prezent:

Wheezing - sunete ascuţite de şuierat la expirare - în special la copii. (Lipsa respiraţiei şuierătoare şi o examinare normală a pieptului nu exclud astmul.)

Istoricul oricăreia dintre următoarele:

Tuse, mai gravă în special noaptea

Wheze recurente

Dificultăţi recurente la respiraţie

Constrângere toracică recurentă

Simptomele apar sau se agravează în prezenţa:

Exercita

Infecţie virală

Animale cu blană sau păr

Acarieni de praf de casă (în saltele, perne, mobilier tapițat, covoare)

Mucegai

Fum (tutun, lemne)

Polen

Schimbări ale vremii

Expresie emoțională puternică (râde sau plâns puternic)

Substanțe chimice sau praf din aer

Cicluri menstruale

Simptomele apar sau se agravează noaptea, trezind pacientul

Spirometria joacă un rol central în managementul astmului și trebuie efectuată în momentul diagnosticului inițial, după inițierea tratamentului și stabilizarea simptomelor, ori de câte ori controlul simptomelor se deteriorează și la fiecare 1 sau 2 ani în mod regulat.

Cauze

Astmul este cauzat de o interacțiune complexă a factorilor de mediu și genetici. Cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea astmului este antecedentele de boală atopică. Prezența dermatitei atopice crește riscul de astm de trei până la patru ori. Alergiile și răspunsul sistemului imunitar sunt evident implicate în astm.

Inflamație și echilibru Th1/Th2. Dezechilibrele în răspunsurile imune ale celulelor T helper par a fi un mecanism fundamental al inflamației căilor respiratorii mediată imunologic. Celulele CD4+ T-helper sunt, în general, clasificate în celule Th1 și Th2. Prin eliberarea interferonilor și a interleukinei 2, calea Th1 este crescută în răspunsurile imunologice la cancer, scleroză multiplă, viruși și hipersensibilități de tip IV. Răspunsurile Th2 sunt legate de creșteri ale interleukinelor 4, 6, 9 și 13; IgE, eozinofilie; și a activat imunitatea umorală a celulelor B. Condițiile clinice care reflectă răspunsuri Th2 crescute includ astmul și sindroamele atopice, precum și alergiile. Cercetările care implică subiecți astmatici demonstrează o expresie normală a genei Th1, dar o reglare constantă a genelor specifice Th2, ceea ce duce la predominanța Th2.7 Deși nu este clar care este cauza acestui răspuns Th2 exagerat în astm, se pare că genetica, ciupercile, toxicitatea metalelor grele, nutriția, virușii și poluarea sunt, de asemenea, factori de reglare în această ipoteză. literatura medicala standard. Acesta afirmă că, prin reducerea la minimum a expunerii la agenți infecțioși din cauza alegerilor stilului de viață bazate pe preocupări de igienă, a fost favorizată dominanța răspunsurilor imune Th2 la alergenii de mediu și, prin urmare, de asemenea, probabil încurajarea astmului și a bolilor atopice.9,10.

Mediatori

Atât factorii extrinseci, cât şi cei intrinseci implicaţi în principal cu dezechilibrele Th2 declanşează eliberarea activată de citokine a mediatorilor chimici derivaţi de mastocite. Aceşti mediatori sunt responsabili pentru bronhoconstricţia, producţia de mucus şi alte semne şi simptome în majoritatea cazurilor. Aceşti mediatori sunt fie preformaţi în granule, fie generaţi din fosfolipidele legate de membrană. Mediatorii preformaţi includ histamina, diverse peptide chemotactice, cum ar fi factorul chemolactic eozinofil (ECF) şi factorul chemotactic neutrofil cu greutate moleculară mare (NCF), proteaze, glicozidaze şi proteoglican cu heparină. Agenţii derivaţi din membrană includ produse lipoxigenază, cum ar fi

Ciclooxigenaza

Acidul arahidonic

Lipoxigenaza

Prostaglandina G2

5-HPETE

7

Tromboxan A2

7

Prostaglandina H2

PGD2 pge2 PGF2a pgi2

> txb2

7

Leucotrienă A4

Leucotriene C4

> LTB4

FIGURA 147-1 Metabolismul acidului arahidonic.

leucotriene (LT) şi aşa-numita substanţă cu reacţie lentă a anafilaxiei (SRS-A), prostaglandine (PG), tromboxani (TX) şi factor de activare a trombocitelor (PAF).

Aceşti mediatori sunt diverşi în compoziţia chimică şi moduri de acţiune şi reprezintă multe dintre semnele şi simptomele astmului. Acţiunile lor includ constricţia muşchilor netezi bronşici (histamină, LTC4, LTD4 şi LTE4, PGF2a, PGD2 şi PAF), edem mucoasei (permeabilitate crescută, histamină, LTC4, LTD4 şi PAF), vasodilataţie (PGD2 şi PGE2), obturarea mucoasei (histamină, LTC, hidroxicosat şi hidroxicosat). infiltrat de celule inflamatorii (NCF, ECF-A, HETE, LTB4 şi PAF) şi descuamarea epiteliului (proteaze şi glicozidaze, împreună cu enzime lizozomale şi proteine bazice derivate din neutrofile şi eozinofile). În astmul cronic, eventuala remodelare a căilor respiratorii este o consecinţă a acestor efecte mediatoare. Elementele celulare şi mediatoare responsabile de remodelarea căilor respiratorii implică interfaţa anormală dintre epiteliul căilor respiratorii şi ţesuturile mezenchimale subiacente. Acest proces este evidenţiat de inducerea factorilor de creştere care încurajează proliferarea fibroblastică şi a muşchilor netezi şi depunerea proteinelor matriceale, care provoacă îngroşarea peretelui căilor respiratorii legată de hiperreactivitatea bronşică şi obstrucţia fixă a fluxului de aer.4

Astmul episodic uşor diferă de astmul susţinut moderat până la sever prin faptul că acesta din urmă depinde în mare măsură de o inflamaţie subacută/cronică a bronhiilor cu infiltrare de eozinofile, neutrofile şi celule mononucleare, în timp ce astmul episodic se datorează în primul rând contracţiei muşchilor netezi bronşici.

Produse lipoxigenaze

Cei mai puternici mediatori chimici în astm sunt produşii lipoxigenazei (adică, leucotrienele) (Figura 147-1). Leucotrienele care compun SRS-A (LTC4, LTD4, LTE4) sunt de 1000 de ori mai puternice ca stimulatori ai constricţiei bronşice decât histamina. Cercetătorii au observat că astmaticii au un dezechilibru în metabolismul acidului arahidonic, ducând la o creştere relativă a produselor lipoxigenaze.11 Trombocitele de la pacienţii astmatici prezintă o scădere cu 40% a metaboliţilor derivaţi de ciclooxigenază şi o creştere cu 70% a produşilor lipoxigenază. Această modificare fiziopatologică este agravată şi mai mult în „astmul indus de aspirină". Aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare

nesteroidiene (de exemplu, indometacina, fenilbutazona) inhibă ciclooxigenaza în timp ce promovează lipoxigenaza.12,13 Rezultatul net este o şuntare a acidului arahidonic către calea lipoxigenazei şi producerea unor niveluri excesive de leucotriene.

Tartrazina (colorantul galben nr. 5) este, de asemenea, un inhibitor de ciclooxigenază şi cunoscut inductor al astmului bronşic, în special la copii.12 Tartrazina este omniprezentă în alimentele procesate şi poate fi găsită chiar în preparatele vitaminice şi medicamentele antiastmatice eliberate pe bază de reţetă (de exemplu, aminofilina). De asemenea, tartrazina poate sprijini indirect procesul astmatic prin rolul său de antimetabolit al vitaminei B6 (vezi discuţia ulterioară despre triptofan).

Sistemul nervos autonom

Relaţia dintre sistemul nervos autonom şi astmul bronşic reprezintă o interacţiune între inervaţia parasimpatică şi simpatică şi receptorii beta2 adrenergici (care sunt localizaţi în ţesutul pulmonar şi reacţionează la catecolaminele circulante).14 Stimularea nervului vag parasimpatic are ca rezultat constricţia căilor respiratorii. Acest mecanism vagal implică următoarele: eliberarea acetilcolinei la sinapsă, legarea ulterioară de receptorul său pe ţesutul muscular neted şi formarea ulterioară a guanozin monofosfat ciclic (cGMP). Acumularea de cGMP sau o deficienţă relativă în adenozin monofosfat ciclic (cAMP), sau ambele, duc la constricţia muşchiului neted al căilor respiratorii, precum şi la degranularea mastocitelor şi bazofilelor. Scăderea activităţii simpatice sau scăderea numărului de receptori beta2 sau a sensibilităţii favorizează, de asemenea, dezechilibrul nucleotidelor ciclice. Unii dintre mediatori au discutat anterior blochează receptorii beta2 şi ridică nivelurile cGMP atât direct, cât şi indirect.

Glanda suprarenală

Activitatea glandei suprarenale este importantă în astm datorită hormonilor cortizol şi epinefrină. Cortizolul este un activator principal eficient al receptorilor beta, iar epinefrina este considerată a fi principalul stimulator al receptorilor beta. S-a sugerat că în timpul atacurilor de astm există o deficienţă relativă de cortizol şi epinefrină (care stimulează receptorii beta2 să catalizeze formarea cAMP din AMP). Acest lucru duce la o scădere a raportului cAMP:cGMP, ducând la constricţia bronşică.

Vaccinul pertussis

O evaluare a criteriilor de sănătate în rândul a 448 de copii şi adolescenţi din Marea Britanie care au primit numai lapte matern în primele 6 luni de viaţă şi în special în prima zi după naştere a produs câteva constatări interesante. Toţi copiii au fost înţărcaţi după vârsta de 1 an şi aveau mai mult de 4 ani în momentul în care părinţii au răspuns. Vârsta medie a fost de 7,87 ani. Ca răspuns la întrebarea „Copilul dumneavoastră a fost vreodată diagnosticat ca astmatic?" au existat 30 de răspunsuri pozitive (6,72%). Surpriza a venit atunci când cercetătorii au clasificat respondenţii în funcţie de faptul că au primit sau nu vaccinul antipertussis.15

Dintre cei 243 de copii imunizaţi, 26 au fost diagnosticaţi ca având astm bronşic (10,69%). În schimb, din cei 203 copii care nu fuseseră imunizaţi, doar 4 aveau astm bronşic (1,97%). Riscul relativ de a dezvolta astm din vaccinul pertussis a fost de 5,43 în acest studiu. Semnificaţia acestei constatări a fost la nivelul P = 0,0005.

Chiar dacă toţi copiii care au primit vaccinul antipertussis au primit alte vaccinări, cercetătorii au bănuit că dovezile statistice s-au concentrat pe pertussis. Dintre copiii care nu au primit vaccinul pertussis, cei mai mulţi au primit şi alte vaccinări. Dintre cei 91 de subiecţi ai studiului care nu au primit vaccinuri, doar 1 avea astm bronşic, în comparaţie cu 3 cu astm bronşic din cei 112 care au avut alte vaccinări. Prin urmare, riscul relativ de a dezvolta astm bronşic este de aproximativ 1% la copiii care nu primesc imunizări, 3% la cei care primesc alte vaccinuri decât pertussis şi 11% la cei care primesc vaccin împotriva pertussis. O altă constatare de cântărire în grupul neimunizat împotriva pertussis este că 16 au dezvoltat tuse convulsivă, comparativ cu doar 1 din grupul imunizat.

Vaccin antigripal

O evaluare a mai mult de 9600 de copii a fost angajată pentru a determina siguranţa vaccinului antigripal intranazal trivalent adaptat la frig la copii. Deşi această vaccinare relativ nouă a fost considerată sigură pentru copii şi adolescenţi, un risc relativ crescut semnificativ de 4,06 a fost observat la copiii cu vârsta cuprinsă între 18 şi 35 de luni pentru astm şi boala reactivă a căilor respiratorii asociate.16

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Ca şi în cazul multor boli complexe, cauza sau cauzele iniţiale ale astmului bronşic (de exemplu, hipoclorhidrie) pot iniţia o secvenţă de evenimente care se autopropaga (de exemplu, alergii alimentare induse de hipoclorhidrie care conduc la creşterea permeabilităţii intestinale şi apoi la o susceptibilitate crescută la alergii alimentare). Tratamentul eficient necesită controlul atât al cauzei sau cauzelor iniţiale, cât şi al anomaliilor fiziologice induse.

General

hipoclorhidrie

Analizele gastrice fracţionate la 200 de copii astmatici de Bray în 1931 au arătat că 80% dintre ei aveau secreţii de acid gastric sub nivelurile normale.17 Această apariţie mare sugerează că scăderea debitului gastric poate predispune aceşti copii la alergii alimentare şi are un impact major asupra succesului dietelor de rotaţie sau eliminare sau ambele şi, dacă nu este corectată, dezvoltarea alergiilor alimentare suplimentare.

Creşterea permeabilităţii intestinale

Se crede că prezenţa alergiilor alimentare este responsabilă pentru că astmaticii au demonstrat că au „intestine permeabile”.18 Ca urmare a permeabilităţii intestinale crescute, există o încărcare crescută de antigen asupra sistemului imunitar. Acest lucru depăşeşte

ulterior sistemul imunitar, crescând probabilitatea de a dezvolta alergii suplimentare, precum şi creşterea compuşilor bronhoconstrictori din circulaţie. Este esenţial să identificaţi alimentele ofensatoare cât mai curând posibil pentru a evita dezvoltarea altor alergii.

Candida Albicans

O creştere excesivă a drojdiei comune Candida albicans în tractul gastrointestinal a fost implicată ca un factor cauzator în afecţiunile alergice, inclusiv astmul. Aparent proteaza acidă produsă de C. albicans este alergenul responsabil.19 Terapia adecvată anticandidală poate avea ca rezultat ameliorarea clinică semnificativă a astmului bronşic în multe cazuri.

Aditivi alimentari

De o importanţă vitală în controlul astmului bronşic este eliminarea aditivilor alimentari.20 Coloranţii artificiali şi conservanţii sunt folosiţi pe scară largă în alimente, băuturi şi medicamente. Cei mai obişnuiţi agenţi de colorare sunt coloranţii azoici - tartrazina (portocalie), galbenul apus de soare, amarantul şi coccina (roşu) - şi colorantul nonazoic pate blue. Cei mai frecvent folosiţi conservanţi în alimente sunt benzoatul de sodiu, esterii 4-hidroxibenzoaţilor şi dioxidul de sulf. Diferiţi sulfiţi sunt utilizaţi în mod obişnuit în alimentele preparate.

S-a raportat că, în special, tartrazina, benzoaţii, dioxidul de sulf şi sulfiţii cauzează atacuri de astm la indivizii susceptibili. dip de avocado servit în restaurante. Un client poate ingera 25 până la 100 mg de metabisulfit într-o singură masă la restaurant. S-a postulat că o deficienţă de molibden poate fi responsabilă pentru sensibilitatea la sulfiţi.22 Sulfit oxidaza, enzima responsabilă cu neutralizarea sulfiţilor, este dependentă de molibden.

Sare

Dovezi puternice indică faptul că un aport crescut de sare creşte reactivitatea bronşică şi mortalitatea prin astm.23,24 Gradul de reactivitate bronşică la histamină este corelat pozitiv cu excreţia urinară de sodiu în 24 de ore şi creşte odată cu creşterea sodiului alimentar. Deoarece severitatea astmului bronşic se corelează cu gradul de reactivitate bronşică, severitatea astmului bronşic poate fi clar influenţată de modificări ale consumului alimentar de sodiu.

Estrogen şi progesteron

Pentru pacienţii de sex feminin care prezintă simptome severe de astm, poate fi util să se ia în considerare regimuri terapeutice care încurajează o scădere a fluctuaţiilor hormonale. Unele studii constată că sevrajul de estrogen creşte contractilitatea pulmonară.25 Cu toate acestea, alte studii găsesc o relaţie mică între consumul de estrogen şi simptomele astmatice.26-28 Estrogenul29 şi progesteronul sunt ambele cunoscute pentru a acţiona ca relaxanţi ai muşchilor netezi. Este posibil ca căile respiratorii ale femeilor aflate în

premenopauză şi postmenopauză să răspundă diferit la substituţia hormonală exogenă şi, prin urmare, trebuie să fie evaluate independent cu această intervenţie.

O revizuire interesantă a peste 90 de lucrări publicate din 1966 până în 2001 a constatat că în timpul fazelor premenstruale şi menstruale, când nivelurile hormonale sunt scăzute, s-a constatat că femeile astmatice suferă de exacerbări crescute ale astmului bronşic, spitalizări crescute pentru astm şi scăderea funcţiei pulmonare. În plus, femeile care au experimentat fluctuaţii scăzute ale nivelurilor hormonale fie prin rămânerea însărcinată, fie prin începerea terapiei contraceptive orale au avut tendinţa de a avea îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare şi mai puţine cerinţe pentru medicamente.25 Înlocuirea hormonală naturală poate oferi o abordare mai sigură decât hormonii sintetici, deşi nu există studii care să verifice siguranţa sau eficacitatea

aceste forme naturale de hormoni sexuali feminini au fost efectuate. Pe termen lung, terapiile naturale concepute pentru a echilibra estrogenul şi progesteronul, împreună cu recomandările specifice din acest capitol, pot oferi cea mai lipsită de riscuri pentru femeile aflate în premenopauză şi postmenopauză care suferă de exacerbări astmatice (vezi capitolele 188 şi 202).

Dehidroepiandrosteron

S-a dovedit că scăderea nivelurilor de dehidroepiandrosteron (DHEA) este frecventă la femeile aflate în postmenopauză cu astm bronşic în comparaţie cu martorii potriviţi.30 Un studiu pe 55 de femei astmatice şi 20 de femei sănătoase în postmenopauză, cu vârsta cuprinsă între 48 şi 60 de ani, înaintea terapiei de substituţie hormonală şi după 6 luni de tratament transdermic cu 17b-eprogesteron a demonstrat semnificativ creşterea nivelului seric de DHEA la grupul astmatic, fără nicio modificare în grupul de control.31 Dacă DHEA în sine produce vreun beneficiu terapeutic în astm, rămâne de demonstrat; cu toate acestea, având în vedere rolul său important în funcţionarea corectă a sistemului imunitar, este cu siguranţă posibilă capacitatea de a produce efecte pozitive.

Melatonina

Există o anumită îngrijorare cu privire la nivelurile crescute de melatonina care contribuie la creşterea inflamaţiei căilor respiratorii la pacienţii cu exacerbări astmatice nocturne32,33, precum şi reacţii proinflamatorii în artrita reumatoidă.34 În studiul persoanelor cu astm bronşic nocturn, nivelul maxim de melatonina seric măsurat a fost semnificativ şi invers corelat cu modificările nocturne ale subiecţilor cu FEV1, dar nu în timpul nopţii. cu astm non-nocturn sau controale sănătoase. O notă interesantă este că acest studiu a observat o eliberare întârziată a melatoninei la pacienţii cu astm nocturn. Prin urmare, este, teoretic, posibil ca suplimentarea combinată cu un regim de somn mai devreme să ajute la reglarea acestei creşteri târzii a melatoninei şi, posibil, la atenuarea simptomelor. Cu toate acestea, medicul poate dori să evite administrarea acestui supliment pacienţilor cu astm bronşic, în special de tip nocturn, până când se vor efectua mai multe studii privind efectul imunoterapeutic al melatoninei.

Dieta

Alimente benefice

O serie de publicaţii coroborează ideea că persoanele care au o dietă bogată în fructe şi legume au un risc mai scăzut de sănătate respiratorie precară.35-37 Acest efect se datorează cel mai probabil nivelului crescut de antioxidanţi din astfel de alimente. O analiză epidemiologică38 a constatat că în rândul copiilor, consumul de fructe proaspete, în special fructele bogate în vitamina C, a fost asociat cu o prevalenţă mai scăzută a simptomelor de astm şi o mai bună funcţie pulmonară. Acest efect a fost observat chiar şi la niveluri scăzute de consum de fructe (una sau două porţii pe săptămână faţă de mai puţin de o porţie pe săptămână), ceea ce sugerează că o creştere mică a consumului de fructe ar putea fi benefică. Aceeaşi revizuire a discutat despre consumul de peşte ca fiind, de asemenea, legat de hiperreactivitatea căilor respiratorii mai scăzute în rândul copiilor şi o mai bună funcţie pulmonară la adulţi.

Un studiu efectuat pe adulţi scoţieni a găsit, de asemenea, o relaţie doză-răspuns între consumul de fructe şi funcţia pulmonară, prin care consumul crescut de fructe a dus la scăderea flegmei şi la o mai bună funcţie pulmonară. Prevalenţă cu 50% mai mică a bolii pulmonare obstructive cronice comparativ cu dietele care nu au îndeplinit aceste cerinţe de aport.35 În cele din urmă, un studiu pe 607 pacienţi cu astm bronşic şi 864 martori a evidenţiat merele şi consumul moderat de vin roşu ca surse de antioxidanţi care au scăzut severitatea astmului.40

Aportul alimentar de alimente din soia poate fi de ajutor, deoarece izoflavona genisteina din soia este asociată cu o severitate redusă a astmului. Deşi acest efect se poate datora unei anumite acţiuni antioxidante, studiile au arătat, de asemenea, că genisteina este capabilă să blocheze sinteza eozinofilelor leucotrienelor C(4) şi să inhibe calea NF-kB şi TNF-a la pacienţii cu astm.41'43

Alergie alimentară

Multe studii au indicat că alergiile alimentare joacă un rol important în astm (vezi capitolul 15.)44'48 Reacţiile adverse la alimente pot fi imediate sau întârziate. Provocările alimentare dublu-orb la copii au arătat că sensibilităţile cu debut imediat se datorează de obicei (în ordinea descrescătoare a frecvenţei) ouălor, peştelui, crustaceelor, nucilor şi alunelor, în timp ce alimentele cel mai frecvent asociate cu debut întârziat includ (în ordinea descrescătoare a frecvenţei) laptele, ciocolata, grâul, citricele şi coloranţii alimentari au fost identificaţi şi eliminaţi cu succes ca alergeni. sunt un instrument de diagnostic şi terapeutic deosebit de valoros la sugari.49 S-a demonstrat că eliminarea alergenilor comuni în timpul sugarului (primii 2 ani) reduce tendinţele alergice la copiii cu risc crescut (de exemplu, istoric familial puternic).50

Alăptarea

Multe studii au demonstrat efectul protector al alăptării în prevenirea astmului. Un studiu a examinat asocierea alăptării şi prezenţa simptomelor respiratorii cronice la 5182 de şcolari brazilieni cu vârsta cuprinsă între 7 şi 14 ani. Nouăzeci la sută dintre mamele din această populaţie şi-au alăptat copiii. După ajustarea pentru potenţiali factori de confuzie, aceşti cercetători au dezvăluit că copiii care nu au fost alăptaţi aveau mai multe şanse de a avea un diagnostic medical de astm bronşic.51 Un studiu irakian a arătat în plus că conţinutul de vitamina C al laptelui matern a fost corelat semnificativ cu aportul matern de vitamina C: aportul scăzut de vitamina C de către mamă se traduce printr-un aport mic de vitamina C de către mamă, astfel încât copilul să fie mai susceptibil la stres oxidativ.

Studiul Canadian Asthma Primary Prevention a colectat 2 ani de date în care cercetătorii au ales 545 de sugari care erau consideraţi cu risc crescut de astm bronşic pe baza antecedentelor de atopie familială. Aceşti copii au fost împărţiţi în grupuri de control şi de intervenţie. Intervenţiile au inclus (1) măsuri de control al prafului din casă; (2) recomandări pentru evitarea animalelor de companie, a fumului de tutun din mediu şi a îngrijirii de zi în timpul primului an; şi (3) numai alăptarea sau utilizarea formulei din zer parţial hidrolizat până la vârsta de cel puţin 4 luni. La vârsta de 1 an, riscul de astm bronşic a fost redus semnificativ cu 34%. La vârsta de 2 ani, semnificativ mai puţini copii au avut astm bronşic în grupul de intervenţie decât în grupul de control (16,3% vs. 23%) şi cu 60% mai puţini dintre cei din grupul de intervenţie au avut astm bronşic persistent. O reducere de 90% a respiraţiei şuierătoare recurente a fost observată în grupul de intervenţie în comparaţie cu grupul de control.53 Studiile multifactoriale ca acestea sunt destul de utile pentru a elucida multitudinea de modificări necesare pentru a afecta bolile multifactoriale precum astmul într-o manieră eficientă.

Antibiotice, probiotice şi IgA mucoase

Într-o analiză combinată a şapte studii care au implicat mai mult de 12.000 de tineri, cercetătorii de la Universitatea British Columbia au descoperit că cei cărora li s-a prescris antibiotice înainte de prima lor zi de naştere aveau o probabilitate de peste două ori mai mare decât copiii netrataţi de a dezvolta astm bronşic. utilizarea antibioticelor şi astmul. Una este că antibioticele contribuie la o stare de „exces de igienă", ceea ce duce la o expunere redusă la microbi. Acest lucru, la rândul său, creează un sistem imunitar suprasensibil, declanşând o reacţie alergică exagerată la polen şi acarieni şi în cele din urmă ducând la astm. A doua explicaţie este că antibioticele au un efect negativ asupra florei normale a tractului gastrointestinal şi a căilor respiratorii. Unele studii au arătat că administrarea de probiotice (culturi active de specii de Lactobacillus şi Bifidobacterium) scade riscul de boli alergice atopice precum astmul şi eczema. O parte din acest efect protector poate fi mediat de IgA mucoasei, care participă la eliminarea antigenului. Într-o cohortă de 237 de sugari predispuşi la alergii cărora li sa administrat o combinaţie de patru tulpini de probiotice sau placebo, sa demonstrat că suplimentarea cu probiotice a crescut IgA fecală şi calprotectina reducând în acelaşi timp markerii inflamatori (de exemplu, ^-antitripsină şi factorul de necroză tumorală alfa). boala (atopică) înainte de vârsta de 2 ani a

fost redusă cu aproape 50%. IgA intestinală ridicată la începutul vieţii este asociată cu o inflamaţie intestinală minimă şi indică un risc redus de boli alergice asociate IgE.

Dieta vegană

Un studiu pe termen lung al unei diete vegane (eliminarea tuturor produselor de origine animală) a oferit o îmbunătăţire semnificativă la 92% dintre cei 25 de pacienţi trataţi care au finalizat studiul (9 au renunţat).56 Îmbunătăţirea a fost determinată de o serie de variabile clinice, inclusiv capacitatea vitală, VEMS şi capacitatea fizică de lucru, precum şi indici biochimici cum ar fi haptoglobină, trigliceride, colesterol, nivel de IgE, colesterol din sânge. Cercetătorii au descoperit, de asemenea, o reducere a vulnerabilităţii la infecţie. Important, totuşi, deşi 71% dintre pacienţi au răspuns în decurs de 4 luni, a fost necesar un an de terapie înainte de a fi atins nivelul de 92%.

Dieta a exclus toată carnea, peştele, ouăle şi produsele lactate. Apa de băut a fost limitată la apă de izvor (apa clorurată de la robinet a fost interzisă în mod specific), iar cafeaua, ceaiul obişnuit, ciocolata, zahărul şi sarea au fost excluse. Mirodeniile din plante erau permise, iar apa şi ceaiurile din plante erau permise până la 1,5 L/zi. Legumele consumate liber erau salata verde, morcovii, sfecla verde, ceapa, telina, varza, conopida, broccoli, urzicile, castravetele, ridichile, topinamburul si toate fasolea, cu exceptia soia si mazarea verde. Cartofii erau permisi in cantitati restrictive. O serie de fructe au fost, de asemenea, consumate în mod liber: afine, pădure, zmeură, căpşuni, coacăze negre, agrişe, prune şi pere. Merele şi citricele nu erau permise, iar cerealele au fost fie restricţionate, fie eliminate.

Efectele benefice ale acestui regim alimentar sunt probabil legate de trei domenii:

Eliminarea alergenilor alimentari

Alterarea metabolismului prostaglandinelor

Aport crescut de nutrienţi antioxidanti şi magneziu

Importanţa evitării alergiilor alimentare a fost discutată mai devreme. În ceea ce priveşte metabolismul alterat al prostaglandinelor, evitarea surselor alimentare de acid arahidonic (derivat din produse de origine animală) pare a fi semnificativă. Prostaglandinele şi leucotrienele derivate din acidul arahidonic contribuie semnificativ la reacţia alergică în astm. Disponibilitatea scăzută a acidului arahidonic ca substrat al acestor compuşi inflamatori pare să explice unele aspecte ale eficacităţii dietei vegane. Beneficiile modificării metabolismului prostaglandinelor sunt discutate în continuare mai târziu, precum şi rolul creşterii antioxidanţilor din dietă în prevenirea astmului.

Poate cel mai semnificativ efect observat în studiul dietei vegane, pe lângă îmbunătăţirea stării de sănătate a pacienţilor, a fost reducerea mare a costurilor de îngrijire a sănătăţii (pacienţii primiseră corticosteroizi şi alte medicamente şi terapii de o medie de 12 ani) şi, conform autorilor, atitudinea pacienţilor s-a schimbat în asumarea unei mai mari responsabilităţi pentru propria sănătate.

Nutriţie

Acizi graşi Omega-3

Studiile epidemiologice au arătat că copiii care mănâncă peşte mai mult de o dată pe săptămână au o treime din riscul de astm bronşic faţă de copiii care nu mănâncă peşte în mod regulat.57 Mai multe studii clinice au arătat că creşterea aportului de acizi graşi omega-3 prin suplimentarea cu uleiuri de peşte care conţin acid eicosapentaenoic şi acid docosahexano oferă beneficii semnificative în calea aerului. receptivitatea la alergeni, precum şi îmbunătăţirea funcţiei respiratorii.58,59 Aceste beneficii sunt legate de un raport crescut de acizi graşi omega-3 şi omega-6 din membranele celulare, reducând astfel disponibilitatea acidului arahidonic. În special, ingestia de acizi graşi omega-3 duce la o schimbare semnificativă a sintezei leucotrienelor de la seria 4 extrem de inflamatoare la leucotrienele din seria 5 mai puţin inflamatorii. Această schimbare este direct legată de îmbunătăţirea simptomelor de astm.60 Beneficiile pot dura până la 1 an pentru a deveni evidente, deoarece pare să dureze timp pentru a transforma membranele celulare în favoarea acizilor graşi omega-3.

Metabolismul triptofanului şi suplimentele cu piridoxină

S-a demonstrat că copiii cu astm bronşic au un defect metabolic în metabolismul triptofanului şi transport redus de trombocite pentru serotonină.61,62 Triptofanul este transformat în serotonină, un agent bronhoconstrictiv cunoscut la astmatici. Nivelurile ridicate de serotonină în sânge şi spută sunt constatări frecvente la astmatici şi sunt reflectate de un nivel urinar ridicat de acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA), produsul de degradare al serotoninei. Nivelurile de 5-HIAA din urină se corelează bine cu severitatea simptomelor astmatice. Studiile clinice dublu-orb au arătat că pacienţii beneficiază fie de o dietă restricţionată în triptofan61, fie de suplimentarea cu piridoxină62,63 pentru a corecta metabolismul blocat al triptofanului.

Piridoxina poate fi, de asemenea, un beneficiu direct pentru pacienţii astmatici. Într-un studiu, nivelurile plasmatice şi eritrocitare de piridoxal fosfat în

pacienţii adulţi cu astm bronşic au fost semnificativ mai mici decât în

martori.62 Suplimentarea orală cu 50 mg de piridoxină de două ori pe zi la 7 dintre pacienţi nu a reuşit să producă o creştere substanţială a acestor niveluri scăzute. Cu toate acestea, toţi pacienţii au raportat o scădere dramatică a frecvenţei şi severităţii respiraţiei şuierătoare, precum şi a atacurilor de astm în timpul administrării suplimentelor. Într-un studiu pe 76 de copii astmatici, piridoxina la o doză de 200 mg pe zi a produs reduceri semnificative ale simptomelor şi dozelor de bronhodilatatoare şi corticosteroizi. Cu toate acestea, un studiu dublu-orb nu a reuşit să demonstreze nicio îmbunătăţire semnificativă cu suplimentarea cu vitamina B6 la pacienţii care depindeau de steroizi pentru a controla simptomele.64

Deşi suplimentarea cu vitamina B6 poate să nu ajute pacienţii cu steroizi, este cu siguranţă indicată la astmaticii trataţi cu medicamentul teofilină. Teofilina scade semnificativ nivelurile de piridoxal-5-fosfat.65 În plus, un alt studiu a arătat că suplimentarea cu vitamina B6 poate reduce semnificativ efectele secundare tipice ale teofilinei (de exemplu, dureri de cap, greaţă, iritabilitate, tulburări de somn).66

Antioxidanţi

Creşterea substanţială a prevalenţei astmului bronşic în ultimii 20 de ani poate fi parţial explicată prin aportul alimentar redus de nutrienţi antioxidanti precum beta-carotenul şi vitaminele A, C şi E, precum şi cofactorii minerali esenţiali pentru mecanismele de apărare antioxidantă, cum ar fi zincul, seleniul şi cuprul. în nevoia de antioxidanţi (vezi „Consideraţii generale", anterior).3

Un studiu pe 158 de copii cu astm bronşic moderat până la sever a arătat că suplimentarea cu 50 mg/zi de vitamina E şi 250 mg/zi de vitamina C a conferit o protecţie semnificativă împotriva reducerilor induse de ozon în funcţia pulmonară.69 Se crede că antioxidanţii oferă mecanisme de apărare importante pentru menţinerea stării redox a plămânilor. Această protecţie este semnificativă deoarece agenţii oxidanţi pot stimula atât bronhoconstricţia, cât şi creşterea hiperactivitatea faţă de alţi agenţi. Astmul pare a fi un alt proces de boală care este influenţat în mare măsură de mecanismele antioxidante. Analgezicele precum acetaminofenul, cunoscute că reduc nivelurile de antioxidanţi, cum ar fi glutationul la animale, trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii astmatici.70

Vitamina C

Deosebit de importantă pentru sănătatea plămânilor este vitamina C, deoarece este principala substanţă antioxidantă prezentă în lichidul extracelular care căptuşeşte suprafeţele căilor respiratorii.71 Aportul de vitamina C în populaţia generală pare să se coreleze cu astmul, indicând faptul că vitamina C scăzută (în dietă şi în sânge) este un factor de risc independent pentru astm. Într-un studiu efectuat pe 771 de persoane cu astm bronşic actual, 352 cu astm bronşic şi 15.418 fără astm bronşic, s-au observat concentraţii mai scăzute de vitamina C în rândul celor cu astm bronşic actual sau anterior faţă de cei care nu au avut niciodată astm bronşic. astmul bronşic în curs de desfăşurare la adulţi pare să fie crescută prin expunerea la prooxidanţi din mediu şi scăzut52 prin suplimentarea cu vitamina C.

Oxizii de azot sunt exemple de oxidanţi care pot apărea atât din surse endogene, cât şi din surse exogene. Vitamina C s-a dovedit că oferă o protecţie semnificativă împotriva daunelor cauzate de oxidul de azot în plămânii modelelor animale.73

S-a demonstrat că atât pacienţii astmatici trataţi, cât şi cei netrataţi au niveluri semnificativ mai scăzute de acid ascorbic în ser şi leucocite.73 Din perspectivă clinică, se pare că astmaticii au o nevoie mai mare de vitamina C. Din 1973 au existat 11 studii clinice privind suplimentarea cu vitamina C în astm. dieta cu 1 până la 2 g de vitamina C pe zi. Această recomandare de dozare pare extrem de înţeleaptă pe baza expunerii tot mai mari la

oxidanţii inhalaţi, împreună cu aprecierea tot mai mare asupra funcţiei antioxidante a vitaminei C în sistemul respirator.

Terapia cu doze mari de vitamina C poate ajuta, de asemenea, astmul bronşic prin scăderea nivelului de histamină.75 Importanţa vitaminei C ca antihistaminic natural a apărut din mai multe motive, inclusiv îngrijorarea cu privire la siguranţa medicamentelor antihistaminice şi efectele recent recunoscute de suprimare a sistemului imunitar ale histaminei. În stadiile iniţiale ale unui răspuns imun, histamina amplifică răspunsul imun prin creşterea permeabilităţii capilare şi a contracţiei muşchilor netezi, sporind astfel fluxul factorilor imunitari către locul infecţiei. Ulterior, histamina exercită un efect supresor asupra globulelor albe acumulate în încercarea de a limita răspunsul inflamator.

Vitamina C exercită o serie de efecte împotriva histaminei. Mai exact, previne secretia de histamine de catre globulele albe si creste detoxifierea histaminei. Un studiu a examinat efectul antihistaminic al administrării acute şi cronice de vitamina C şi efectul acestuia asupra funcţiei celulelor albe (neutrofile) din sânge la bărbaţi şi femei sănătoşi. În studiul cronic, 10 subiecţi au ingerat un placebo în săptămânile 1, 2, 5 şi 6 şi 2 g/zi de vitamina C în săptămânile 3 şi 4. Probele de sânge a jeun au fost recoltate după perioada iniţială de 2 săptămâni (de referinţă) şi la sfârşitul săptămânilor 4 şi 6. s-a administrat vitamina C. Capacitatea celulelor albe din sânge de a se mişca ca răspuns la o infecţie (chemotaxie) a crescut cu 19% în timpul administrării vitaminei C şi a scăzut cu 30% după retragerea vitaminei C. Cu toate acestea, aceste modificări au fost legate de concentraţiile de histamină. Chemotaxia a fost cea mai mare atunci când nivelurile de histamină au fost cele mai scăzute. În partea studiului care analizează efectele acute ale vitaminei C, concentraţiile de histamină din sânge şi chemotaxia nu s-au schimbat la 4 ore după o singură doză de vitamina C. Acest rezultat sugerează că vitamina C va scădea histamina din sânge numai dacă este luată în timp. Persoanele predispuse la alergii sau inflamaţii sunt încurajate să-şi mărească consumul de vitamina C prin suplimente.75

Într-un studiu mic asupra astmului şi bronhoconstricţiei induse de efort documentat, subiecţii au participat la un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo.76 Ei au intrat în studiu cu dietele lor obişnuite şi au fost supuşi fie la 2 săptămâni de suplimentare cu acid ascorbic (1500 mg/zi), fie la placebo, urmate de o perioadă de spălare alternativă cu o săptămână, înainte de tratament alternativ. Dieta cu acid ascorbic a redus semnificativ (P <0,05) scăderea maximă a VEMS post efort (—6,4%) comparativ cu dieta obişnuită (—14,3%) şi cu o dietă placebo (—12,9%). Scorurile simptomelor de astm s-au îmbunătăţit semnificativ la dieta cu acid ascorbic în comparaţie cu placebo şi dietele obişnuite. Mediatorii inflamatori după exerciţiu au fost, de asemenea, semnificativ mai scazuţi cu suplimentarea cu acid ascorbic.

Flavonoide

Flavonoidele par a fi antioxidanţi cheie în tratamentul astmului. S-a demonstrat că diverse flavonoide, printre care principalele fiind quercetina, inhibă următoarele77-80:

Eliberarea de histamină din mastocite şi bazofile atunci când este stimulată de antigeni şi alţi liganzi

Fosfolipaza A2 în neutrofile

Lipoxigenaza

Contracţia anafilactică a muşchiului neted

Fosfodiesteraza în plămân (care are ca rezultat creşterea nivelului de cAMP)

Biosinteza SRS-A

Influx de calciu

În plus, quercetina are atât un efect de economisire a vitaminei C, cât şi un efect de stabilizare directă asupra membranelor, inclusiv a mastocitelor. Flavonoidele sunt, de asemenea, antioxidanţi extrem de eficienţi.

Se pot folosi quercetină standard sau mai multe forme biodisponibile de quercetină. Cu toate acestea, extractele bogate în flavonoide, cum ar fi cele din seminţe de struguri, coajă de pin, ceai verde sau Ginkgo biloba se pot dovedi şi mai utile în tratamentul astmului datorită biodisponibilităţii lor mai bune. În special, proantocianidinele din extractele din seminţe de struguri sau din coajă de pin par să aibă o afinitate pentru plămâni (pentru mai multe informaţii, vezi capitolul 117). Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, care a implicat 60 de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 18 ani, un extract de scoarţă de pin brevetat (Pycnogenol) a îmbunătăţit semnificativ funcţia pulmonară şi simptomele astmului în comparaţie cu placebo. Mai exact, grupul Pycnogenol a reuşit să reducă sau să întrerupă utilizarea inhalatoarelor de salvare mai des decât grupul placebo. A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a leucotrienelor urinare în grupul Pycnogenol.81

Într-un alt studiu, un preparat de flavonoid derivat din coaja de fructe de pasiune violet (PFP) a fost studiat într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, de 4 săptămâni, la pacienţii cu astm bronşic. Doza de extract de PFP a fost de 150 mg pe zi. Prevalenţa respiraţiei şuierătoare, tusei şi dificultăţii respiratorii a fost redusă semnificativ în grupul tratat cu extract de PFP, în timp ce placebo nu a provocat nicio îmbunătăţire semnificativă. Suplimentarea cu extract de PFP a dus, de asemenea, la o creştere marcată a VEMS, în timp ce placebo nu a arătat niciun efect.82

Caroteni

Carotenii sunt antioxidanţi puternici care pot creşte integritatea căptuşelii epiteliale ale tractului respirator şi pot acţiona ca substraturi pentru lipoxigenază, eventual concurând cu acidul arahidonic şi scăzând astfel formarea de leucotriene.83 Unele studii au arătat că astmaticii au potenţial plasmatic redus datorită conţinutului scăzut de antioxidanti din sângele integral (carotenoizi, alfa-carocarten, alfa-carotenocarten, alfa-carotenocarten, alfa-carotenocarten,be beta-criptoxantina, luteină/zeaxantina),84 în special niveluri scăzute de

licopen85, făcându-le astfel mai susceptibile la efectele dăunătoare ale stresului oxidativ. Acest lucru evidenţiază rolul potenţial al suplimentării cu carotenoizi la aceşti subiecţi. Licopenul poate apărea ca fiind cel mai util carotenoid suplimentar. La modelele animale de astm, suplimentarea cu licopen a suprimat răspunsurile Th2 şi a redus infiltratele eozinofile în lichidul de lavaj bronhoalveolar, ţesutul pulmonar şi sângele, precum şi numărul de celule secretoare de mucus în căile respiratorii.86

Într-un studiu uman de dovadă a conceptului, adulţii astmatici (n = 32) au consumat o dietă cu conţinut scăzut de antioxidanţi timp de 10 zile şi apoi au început un studiu randomizat încrucişat care a implicat trei braţe de tratament de 7 zile (placebo, extract de roşii [45 mg licopen pe zi] şi suc de roşii [45 mg licopen, consum scăzut de dioxid de plasmă, dioxid de plasmă [45 mg]). concentraţiile de carotenoizi au scăzut, Scorul de control al astmului s-a înrăutăţit, funcţia pulmonară (FEV1) şi capacitatea vitală forţată (FVC) au scăzut şi neutrofilele din spută au crescut. Tratamentul atât cu suc de roşii, cât şi cu extract a redus afluxul de neutrofile în căile respiratorii. Tratamentul cu extract de roşii a redus, de asemenea, activitatea elastazei neutrofile din spută. Acest studiu pe termen scurt indică faptul că statutul antioxidant, în special în ceea ce priveşte carotenoizii, modifică unii parametri în astm.

Au existat două studii dublu-orb privind suplimentarea cu licopen (30 mg/zi) în astmul indus de efort. Unul nu a demonstrat niciun beneficiu88, în timp ce altul a arătat că la unii pacienţi a prevenit constricţia căilor respiratorii şi a redus VEMS|.89

Vitamina E

Activitatea vitaminei E ca antioxidant, inhibitor de lipoxigenază şi inhibitor de fosfolipază o face un agent de susţinere util în tratamentul astmului.90

Seleniu

Nivelurile reduse de seleniu au fost demonstrate la pacienţii cu astm.91-93 Glutation peroxidaza, o metaloenzimă dependentă de seleniu, este importantă pentru reducerea acidului hidroperoxieicosatetraenoic (HPETE) la acid HETE, reducând astfel formarea de leucotriene. Niveluri reduse de glutation peroxidază au fost, de asemenea, raportate pentru astmatici.91 Suplimentul de seleniu pare justificat pentru a aborda orice deficienţă de glutation peroxidază. În plus, seleniul suplimentar poate reduce producţia de leucotriene prin asigurarea activităţii optime a glutation peroxidazei.

Vitamina B12

Wright consideră că „terapia cu B12 este pilonul principal în astmul A din copilărie.”94 Într-un studiu clinic, injecţiile intramusculare săptămânale de 1000 mg de B au produs îmbunătăţiri clare la pacienţii astmatici.95 Din 20 de pacienţi, 18 au prezentat mai puţin dificultăţi de respiraţie la efort, precum şi o îmbunătăţire a apetitului, a somnului şi a stării generale. Vitamina B12 pare a fi deosebit de eficientă la persoanele sensibile la sulfiţi. Oferă cea mai bună protecţie atunci când este administrat oral (1 până la 4 mcg) înainte de

provocare în comparaţie cu alţi agenţi farmacologici (de exemplu, cromolin sodiu, atropină, doxepină).96 Modul de acţiune este formarea unui complex sulfit-cobalamină care blochează efectul sulfitului.

Magneziu

În 1912, Trendelenburg a demonstrat că magneziul a relaxat mușchiul neted bronșic bovin in vitro.97 Mai târziu, studiile clinice necontrolate au relevat efectul benefic al magneziului în tratamentul pacienţilor cu atacuri acute de astm bronșic.98 Din păcate, această linie promiţătoare de cercetare a fost abandonată pe măsură ce antihistaminicele şi bronhodilatatoarele au devenit disponibile. Cu toate acestea, apariţia blocanţilor canalelor de calciu pentru tratamentul astmului a generat un interes reînnoit pentru utilizarea terapeutică a magneziului pentru astm. De fapt, magneziul intravenos (2 g de sulfat de magneziu perfuzaţi la fiecare oră până la un total de 24,6 g) este acum o măsură bine dovedită şi acceptată clinic pentru a opri un atac acut de astm bronșic, precum şi exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice99-103.

Deşi aceste studii iniţiale au folosit magneziu injectabil, s-a demonstrat că acest lucru nu este necesar pentru a restabili starea de magneziu, decât în cazul unei situaţii de urgenţă, cum ar fi un atac de cord acut sau un atac de astm bronșic. Suplimentarea orală pare să fie justificată deoarece s-au găsit niveluri scăzute de magneziu în plasmă la pacienţii astmatici70, iar aportul alimentar de magneziu este independent legat de funcţia pulmonară şi de severitatea astmului bronșic.105 Mai multe studii dublu-orb la adulţi şi copii cu astm bronșic au demonstrat o îmbunătăţire a funcţiei respiratorii, a stării antioxidante (adică, creşterea concentraţiei de glutatione a reactivităţii chimice şi a reducerii concentraţiilor de glutationă la nivelul reactivităţii chimice), controlul astmului şi calitatea vieţii.106-108 Dozele utilizate au variat de la 300 mg pe zi la copii până la 340 mg pe zi la adulţi, de obicei în doze divizate.

Magneziul izotonic nebulizat s-a dovedit, de asemenea, util ca tratament adjuvant la terapiile standard de bronhodilataţie la astmaticii severi, cu un răspuns mai mare la cei cu astm care pune viaţa în pericol.109

Vitamina D

Deficitul de vitamina D este legat de o reactivitate crescută a căilor respiratorii, o funcţie pulmonară mai slabă şi un control mai slab al astmului.110 Un studiu pe peste 1000 de copii cu astm bronșic a arătat că 35% erau vitamina D — insuficientă, aşa cum este definită de un nivel de 30 ng/mL sau mai puţin de 25-hidroxivitamina D.111 Statutul D a fost asociat cu şanse mai mari de spitalizare sau vizite la departamentul de urgenţă (odds ratio 1,5). Pe lângă corectarea unei insuficienţe de vitamina D, suplimentarea cu vitamina D poate îmbunătăţi controlul astmului bronșic prin blocarea cascadei de proteine care cauzează inflamaţia în plămâni, precum şi creşterea producţiei de interleukină-10, care are efecte antiinflamatorii. Dovezile clinice preliminare sunt încurajatoare, în special în prevenirea astmului la copil, la o doză de 1200 UI pe zi de vitamina D3.112

Medicamente botanice

Pacienţii cu astm bronşic folosesc de obicei auto-tratament cu substanţe botanice. O analiză transversală a 601 adulţi cu astm bronşic a constatat că 14% au folosit fie produse din plante, cafea, fie ceai negru pentru a-şi trata starea. Din nefericire, acest studiu a ilustrat că cei care au folosit aceste metode au avut o incidenţă mai mare a spitalizărilor.113 Din cauza posibilităţii utilizării necorespunzătoare a substanţelor botanice şi a incapacităţii utilizatorilor de a recunoaşte necesitatea intervenţiilor convenţionale acute, recomandăm ca înainte de a utiliza terapii naturiste, pacienţii cu astm bronşic să consulte un medic naturist sau alt expert în botanicie calificat care să înţeleagă utilizarea botanică. severitatea riscului pacientului.

Cel mai popular tratament pe bază de plante istoric al astmului a implicat utilizarea Ephedra sinensis (Ma huang) în combinaţie cu expectorante pe bază de plante. Această abordare părea să aibă merite considerabile, deoarece Ephedra şi alcaloizii săi s-au dovedit a fi eficiente ca bronhodilatatoare în tratarea astmului bronşic uşor până la moderat şi a febrei fânului.114,115 Cu toate acestea, preparatele cu efedra nu mai sunt vândute în Statele Unite din cauza problemelor de siguranţă.

Hedera Helix (Iedera)

În Europa, preparatele din plante care conţin extracte din frunze de iederă se bucură de o mare popularitate pentru ameliorarea tusei, precum şi a astmului. În 2007, peste 80% dintre expectorantele pe bază de plante prescrise în Germania au inclus extract de iederă şi s-au ridicat la aproape 2 milioane de reţete la nivel naţional. Frunza de iederă conţine saponine care prezintă efecte expectorante, mucolitice, spasmolitice, bronhodilatatoare şi antibacteriene. Acţiunea mucolitică şi expectorantă a iederei se bazează pe efectele beta2 adrenergice indirecte, iar această acţiune se datorează saponinelor a-hederină şi hederacozidei C, cea din urmă fiind metabolizată la a-hederină atunci când este ingerată.116 Efectul indirect este că a-hederina inhibă captarea intracelulară a receptorilor beta2 şi a răspunsului crescut al celulelor beta2 adrenergice.

O meta-analiză din 2003 a trei studii dublu-orb la copii a arătat că preparatele de iederă utilizate au fost semnificativ superioare placebo.117 Un studiu a comparat picăturile de tuse cu extract de frunze de iederă cu placebo, unul a comparat supozitoare cu picături şi unul a testat sirop împotriva picăturilor. Evaluatorii au concluzionat că rezultatele au arătat că preparatele din extract de frunze de iederă sunt eficiente în ceea ce priveşte îmbunătăţirea funcţiei respiratorii la copiii cu astm bronşic cronic, dar au remarcat că studiul a avut o bază de date foarte slabă de evaluat. În singurul studiu dublu-orb controlat cu placebo revizuit, 24 de copii cu astm bronşic cu vârste cuprinse între 4 şi 12 ani au primit un extract uscat de frunze de iederă (35 mg) în picături de tuse sau placebo timp de 3 zile cu o curăţare de 3 până la 5 zile înainte de a trece la celălalt tratament. Superioritatea extractului de frunze de iederă faţă de placebo a fost observată prin mici îmbunătăţiri ale rezistenţei căilor respiratorii, volumului rezidual, capacităţii vitale, FVC şi FEV1 atunci când măsurătorile de bază au fost comparate cu ziua 3 la 3 ore după dozare (doza de dimineaţă).

Glycyrrhiza Glabra

Rădăcina de lemn dulce are o istorie lungă de utilizare ca agent antiinflamator şi antialergic, aşa cum este documentat în literatura ştiinţifică (vezi capitolul 96). Componenta activă principală a rădăcinii de lemn dulce în această aplicaţie este acidul gliciretinic, un compus care a demonstrat activitate asemănătoare cortizolului. În special, sa demonstrat că acidul gliciretinic inhibă fosfolipaza A2, enzima responsabilă de scindarea acidului arahidonic din rezervorul de membrane fosfolipide şi de iniţierea sintezei eicosanoidelor.118 Lemn dulce este, de asemenea, un expectorant, care este util în tratamentul astmului.

Lobelia Inf lata

Tutunul indian contine alcaloid lobelin, un expectorant eficient. Deşi are o lungă istorie de utilizare în astm, favorizează bronhoconstricţia şi este un stimulant respirator in vitro.119 Deşi acest lucru sugerează un efect colinergic la nivelul sistemului respirator, se leagă şi de receptorii de nicotină acetilcolină din ganglioni, promovând astfel eliberarea de epinefrină şi norepinefrină. Această acţiune asupra secreţiei de hormoni suprarenali este responsabilă pentru efectele terapeutice ale lobeliei.120 Deşi este eficient atunci când este utilizat singur, a fost utilizat în mod tradiţional în combinaţie cu alţi agenţi botanici precum Capsicum frutescens şi Symphlocarpus factida.

Capsicum Frutescens

Dovezile experimentale au arătat că capsaicina, componenta activă majoră a ardeiului Cayenne, induce desensibilizarea de lungă durată a mucoasei căilor respiratorii la diverşi iritanti mecanici şi chimici.121 Acest efect se datorează probabil epuizării indusă de capsaicină a substanţei P (care în mod normal creşte permeabilitatea şi fluxul vascular) în nervii tractului respirator. Substanţa P este o undecapeptidă asociată cu „inflamaţia neurogenă" printr-un efect direct şi o acţiune sinergică cu histamina asupra sistemului nervos periferic.122 Căile respiratorii şi gastrointestinale au un număr mare de neuroni care conţin substanţa P. Datorită locaţiei şi acţiunii fiziologice, se crede că joacă un rol important în afecţiunile atopice, cum ar fi astmul şi dermatita atopică. Prin urmare, epuizarea substanţei P poate fi de dorit în aceste condiţii.

Zizyphi Fructus

Pruna jujube a fost utilizată pe scară largă în medicina chineză pentru tratamentul astmului bronşic şi al rinitei alergice.123 Conţine 100 până la 500 nmol/g greutate uscată, o concentraţie de 10 ori mai mare decât cea a oricărui alt ţesut vegetal sau animal raportat până acum în literatură.124 Conţine şi un stimulator al receptorilor beta-adrenergici care creşte nivelul de stimulare a receptorilor cAMP. Aceste descoperiri experimentale, împreună cu utilizarea istorică îndelungată a lui zizyphi, susţin puternic utilizarea sa clinică.

Thea Sinensis

Ceaiul verde este util ca adjuvant în tratamentul astmului datorită metilxantinei şi componentelor antioxidante (vezi capitolul 72).

Familia Allium

Ceapa şi usturoiul inhibă lipoxigenaza şi ciclooxigenazele, care generează TxA2, PGD2 şi PGE2125 Pretratamentul oral al cobaii (care au fost sensibilizaţi la ovalbumină) cu 1 ml de extract de alcool/ceapă a redus semnificativ răspunsul astmatic la provocările de inhalare a alergenilor. Ceapa conţine quercetină, care poate explica o parte din efectul său farmacologic,126 dar acţiunile protectoare majore par să fie legate de conţinutul său de benzii şi alţi izotiocianaţi (uleiuri de muştar).127 Deşi mecanismul de acţiune este necunoscut, s-a sugerat că se datorează inhibării biosintezei metaboliţilor acidului arahidonic.

Tylophora Asthmatica

Frunzele de Tylophora astmatica au fost utilizate pe scară largă în medicina ayurvedică în astm şi alte afecţiuni ale tractului respirator. Modul de acţiune al tylophora este necunoscut, dar se crede că se datorează alcaloizilor, în special tiloforinei, despre care s-a raportat că posedă activitate antihistamină şi antispastică, precum şi inhibarea degranulării mastocitelor.128,129 Cu toate acestea, un mecanism mai central poate fi responsabil pentru efectele clinice în astm.

Mai multe studii clinice dublu-orb au arătat că tylophora produce rezultate bune.130-133 Într-un studiu pe 135 de pacienţi, cei cărora li sa administrat 200 mg frunze de tylophora de două ori pe zi timp de 6 zile au demonstrat îmbunătăţiri ale simptomelor şi funcţiei respiratorii în timpul perioadei de tratament şi până la 2 săptămâni după tratament.130 utilizate ca parametri. Reacţii adverse, cum ar fi greaţa şi vărsăturile, au apărut la 9,8% în grupul Tylophora şi 14% în grupul placebo.

Într-un alt studiu dublu-orb pe 103 pacienţi, cei care au primit zilnic 40 mg de extract alcoolic uscat de Tylophora indica doar pentru

zilele au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor de astm comparativ cu un grup placebo.132 La sfârşitul primei săptămâni, 56% au avut o îmbunătăţire completă până la moderată, comparativ cu 31,6% din cei 92 de pacienţi cărora li sa administrat placebo. La sfârşitul a 4 săptămâni, cifrele respective erau de 32% şi 23,8%; la 8 săptămâni, 23,8% şi 8,4%; iar la 12 săptămâni, 14,8% şi 7,2%. Incidenţa reacţiilor adverse, cum ar fi greaţa, diminuarea parţială a gustului pentru sare şi uşoară durere a gurii a fost de 16,3% în grupul tylophora şi 6,6% în grupul placebo. Aceste rezultate, precum şi rezultatele unui studiu suplimentar, indică faptul că beneficiile tylophora sunt de scurtă durată.133,134.

Ginkgo Biloba

G. biloba conţine mai multe molecule de terpene unice cunoscute colectiv ca ginkgolide care antagonizează factorul de activare a trombocitelor (PAF), un mediator chimic cheie în astm,

inflamație și alergii. Ginkgolidele concurează cu PAF pentru situsurile de legare și inhibă diferitele evenimente induse de PAF. Efectele antiastmatice ale ginkgolidelor administrate pe cale orală sau inhalată s-au dovedit că produc îmbunătățiri ale funcției respiratorii și că reduc reactivitatea bronșică în mai multe studii dublu-orb. extract de G. biloba.

Aloe Vera

Administrarea preparatelor cu Aloe vera poate fi eficientă pentru pacienții care nu sunt dependenți de corticosteroizi. Într-un studiu, administrarea orală a unui extract de A. vera timp de 6 luni s-a dovedit a produce rezultate bune în tratamentul astmului la unii indivizi de diferite vârste.136 Extractul a fost produs din supernatantul frunzelor proaspete depozitate la întuneric la 4°C pentru

zile. Supunerea frunzelor la întuneric și frig are ca rezultat o creștere a fracției de polizaharide. Un gram de extract brut obținut din frunze depozitate într-un mediu rece și întunecat a produs 400 mg de polizaharidă neutră, în comparație cu doar 30 mg produse din frunze care nu sunt supuse frigului sau întunericului. Doza a fost de 5 ml dintr-o soluție 20% de extract de A. vera în soluție salină de două ori pe zi timp de 24 de săptămâni, iar 11 din 27 de pacienți (40%) fără dependență de corticosteroizi s-au simțit mult mai bine la concluzia studiului. Se crede că mecanismul de acțiune este prin restaurarea mecanismelor de protecție, urmată de creșterea sistemului imunitar.

Coleus Forskohlii

Extractele de Coleus forskohlii pot fi deosebit de utile în astm bronșic, deoarece creșterea nivelurilor intracelulare de cAMP are ca rezultat relaxarea mușchilor bronșici și ameliorarea simptomelor respiratorii. S-a demonstrat că forskolina are efecte remarcabile în relaxarea mușchilor bronșici constrânși la astmatici (vezi capitolul 80).137,138 Cu toate acestea, aceste studii au folosit doze inhalate de forskolină pură. Încă nu a fost stabilit dacă forskolina administrată oral sub formă de extract de C. forskohlii ar produce efecte bronhodilatatoare similare. g Cu toate acestea, pe baza utilizării istorice a plantei și a mecanismelor suplimentare de acțiune, pare probabil.

Boswellia

Boswellia botanică indiană ayurvedică este cunoscută pentru capacitatea sa de a inhiba biosinteza leucotrienelor.139 Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, astmul bronșic a fost redus la 70% din 40 de pacienți tratați cu gumă rășină la 300 mg de trei ori pe zi timp de 6 săptămâni, în timp ce doar 27% din grupul de control s-a îmbunătățit. Dispariția simptomelor și semnelor fizice precum dispneea și rhonchiul; mai puține atacuri; VEMS crescut, capacitatea vitală și debitul expirator de vârf (PEFR); iar scăderea numărului de eozinofilie și a vitezei de sedimentare au fost înregistrate ca măsuri de îmbunătățire.139

Acupunctură și Presopunctură

În medicina tradiţională chineză, simptomatologia astmatică cronică este de obicei caracterizată ca o deficienţă a plămânilor sau a splinei. Acest model consideră că simptomele acute pot fi cauzate de invazia mediului din vânt rece (factori de mediu) sau de o afecţiune internă care decurge dintr-o afecţiune a căldurii pulmonare (inflamaţie crescută şi eozinofilie). Astmul cronic este considerat mai degrabă o slăbiciune a plămânului în sine sau o slăbiciune a splinei, care este responsabilă pentru hrănirea qi-ului pulmonar (sau vitalitatea). În medicina tradiţională chineză, se spune că emoţia durerii slăbeşte qi pulmonar.

Într-un studiu prospectiv randomizat al pacienţilor cu astm bronşic cronic, 41 de pacienţi cu astm obstructiv cronic au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi acupunctură în plus faţă de îngrijirea standard, presopunctura şi îngrijirea standard sau numai îngrijirea standard. Pentru fiecare subiect s-au administrat 20 de tratamente de acupunctură, iar presopunctura autoadministrată a fost efectuată zilnic timp de 8 săptămâni. Pe chestionarul de respiraţie St. George, subiecţii cu acupunctură au arătat o îmbunătăţire medie de 18,5 ori, în timp ce îmbunătăţirea pentru subiecţii doar cu presopunctură a fost de 6,57 ori. În plus, pentru pacienţii care au primit presopunctură, scorul domeniului de iritabilitate a prezentat o îmbunătăţire de 11,8 ori.140 Un alt studiu a implicat 44 de pacienţi cărora li s-a administrat presopunctură autentică sau simulată. Ei au primit cinci tratamente pe săptămână cu durata de 16 minute fiecare timp de 4 săptămâni. Folosind scorurile funcţiei pulmonare şi dispnee, măsurători ale distanţei de mers pe jos de 6 minute şi scoruri State Anxiety Scale, grupul cu presopunctură a avut îmbunătăţiri semnificative ale respiraţiei şi mai puţină anxietate în comparaţie cu cele din grupul simulat.141

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul eficient al astmului necesită luarea în considerare şi controlul multor aspecte. În special, defectele specifice de bază şi factorii de iniţiere trebuie determinate, deoarece multe defecte şi anomalii metabolice diferite duc la acelaşi tablou clinic al astmului. În caz contrar, este posibilă doar o abordare mult mai puţin reuşită cu „puscă". Elaborarea unui plan de tratament adecvat include următorii cinci paşi:

Determinarea şi remedierea defectului de bază care permite dezvoltarea sensibilizării

Determinarea şi echilibrarea defectului metabolic de bază care provoacă un răspuns inflamator excesiv

Găsirea alergenilor şi dezvoltarea unui stil de viaţă, dietă şi mediu care să permită evitarea alergenilor

Modularea procesului inflamator pentru a limita severitatea răspunsului

Pregătirea unui tratament eficient pentru bronhoconstricţia atacului acut

Mediu

Alergenii din aer, cum ar fi polenul, mătreaţa şi acarienii de praf142 sunt adesea greu de evitat în întregime, dar pot fi luate măsuri pentru a reduce expunerea. Eliminarea câinilor, pisicilor, covoarelor, covoarelor, mobilierului tapiţat şi a altor suprafeţe unde alergenii se pot aduna este un prim pas grozav. De asemenea, ar trebui utilizate metode de descurajare a prezenţei acarienilor de praf şi a antigenului de gândac, deşi expunerea la pesticide ar trebui redusă la minimum. Dacă expunerea mediului nu poate fi controlată în totalitate, asiguraţi-vă că dormitorul este cât mai rezistent la alergii. Puneţi pacientului să îmbrace salteaua într-un plastic rezistent la alergeni; spălaţi cearşafurile, păturile, feţele de pernă şi pernutele de saltea în fiecare săptămână; luaţi în considerare utilizarea materialului de aşternut fabricat din Ventflex, un material sintetic hipoalergenic special; şi instalaţi un purificator de aer. Cele mai bune purificatoare de aer mecanice sunt filtrele de înaltă eficienţă care blochează particulele care pot fi ataşate la sistemele de încălzire centrală şi de aer condiţionat. Aceste unităţi sunt disponibile de la furnizorii de unităţi de încălzire şi aer condiţionat.

Dieta

Toţi alergenii alimentari şi aditivii alimentari ar trebui eliminaţi. Pacientul care are multe alergii alimentare poate fi nevoit să utilizeze o dietă de rotaţie de 4 zile. În primele etape ale tratamentului, reducerea uşoară a triptofanului ar trebui să fie utilă, dar nu este critică, cu excepţia cazului în care există un defect metabolic în metabolismul triptofanului. Usturoiul şi ceapa ar trebui să fie folosite liberal, cu excepţia cazului în care pacientul reacţionează la ele. Dacă pacientul este dispus sau astmul său nu răspunde la această terapie recomandată, trebuie încercată o dietă vegană (minim 4 luni), cu posibila excepţie a peştilor de apă rece. Ar trebui încurajat şi consumul moderat de fructe, în special de mere.

Suplimente

Vitamina B6: 25 până la 50 mg de două ori pe zi

Vitamina B12: 1000 mcg/zi (oral) sau injecţie săptămânală; evaluaţi eficacitatea după 6 săptămâni

Vitamina C: 10 până la 30 mg/kg în doze divizate

Vitamina D: 1000 până la 8000 UI pe zi. Monitorizaţi nivelurile din sânge pentru a determina doza necesară, deoarece există o mare variabilitate. Cei ale căror niveluri în sânge nu cresc ca răspuns la suplimente ar trebui să li se verifice 1,25(OH)2D3.

Vitamina E: 100 până la 200 UI pe zi

Magneziu: 200 până la 400 mg de trei ori pe zi

Quercetină: 400 mg cu 20 de minute înainte de masă sau izoquercitrină modificată enzimatic (EMIQ) 100 mg pe zi.

Extract din seminţe de struguri (95% conţinut de PCO) sau extract de coajă de pin

(de exemplu, Pycnogenol): 150 până la 300 mg pe zi

Licopen: 30 până la 45 mg/zi

Seleniu: 200 mcg/zi

Medicamente botanice

Alegeţi una sau mai multe dintre următoarele:

Hedera helix

Frunza de iedera este disponibilă în principal în tinctură şi extract fluid; iar extractul uscat sub formă de pudră se prezintă sub formă de capsule şi tablete. Pe baza studiilor clinice, dozele zilnice ar trebui să livreze următorul echivalent cu substanţa vegetală uscată: 1 până la 5 ani: 150 mg; 6 până la 12 ani: 210 mg; peste 12 ani: 420 mg. Doza tipică de extract sub formă de pulbere 4:1 pentru adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani este de 100 mg pe zi.

Lobelia inflata

Planta uscată: 0,2 până la 0,6 g de trei ori pe zi

Tinctură: 15 până la 30 de picături de trei ori pe zi

Extract fluid: 8 până la 10 picături de trei ori pe zi

Glycyrrhiza glabra

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Camellia sinensis

Utilizare liberală (numai ceaiul verde)

Tylophora astmatica

200 mg de frunze de tylophora sau 40 mg de extract alcoolic uscat de două ori pe zi

Coleus forskolii

Extract standardizat pentru a conţine 18% forskolin: 50 mg (9 mg forskolin) de două până la trei ori pe zi

Consiliere

Pentru pacienții care răspund la crize emoționale cu crize de astm, consilierea este importantă. Consilierea este, de asemenea, importantă pentru copiii cu astm bronșic moderat până la sever, care pot dezvolta probleme de comportament.

Acupunctură și Presopunctură

Ar trebui utilizate regulate tratamente de acupunctură și presopunctură la domiciliu.

În Atacul Acut

Un atac de astm acut poate fi o urgență medicală. Dacă magneziul intravenos nu poate fi administrat, pacientul trebuie trimis imediat la un serviciu de urgență.

REFERINȚE

Fanta CH. Astm. N Engl J Med. 2009;360(10):1002-1014.

Murphy DM, O'Byrne PM. Progrese recente în fiziopatologia astmului. Piept. 2010 iunie;137(6): 1417-1426.

Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez- Aguilar M, et al. Polimorfismul genetic al GSTM1 și suplimentarea cu antioxidanti influențează funcția pulmonară în relație cu expunerea la ozon la copiii astmatici din Mexic. Torace. 2004;59:8-10.

Cakebread JA, Haitchi HM, Holloway JW, et al. Rolul ADAM33 în patogeneza astmului. Springer Semin Imunopatol. 2004;25:361-375: Epub 2003 Nov 15.

Laitinen T, Polvi A, Rydman P, et al. Caracterizarea unui locus de susceptibilitate comun pentru trăsăturile legate de astm. Știință. 2004;304:300-304.

Raby BA, Silverman EK, Lazarus R, et al. Cromozomul 12q găzduiește mai mulți loci genetici legați de astm și fenotipuri legate de astm. Hum Mol Genet. 2003;12:1973-1979.

Joos L, Carlen Brutsche IE, Laule-Kilian K, et al. Semnale sistemice ale genelor Th1 și Th2 în atopie și astm. Swiss Med Wkly. 2004;134:159-164.

Miller A. Etiologiile, patofiziologia și tratamentul alternativ/complementar al astmului. Altern Med Review. 2001;6: 20-47.

McGeady SJ. Imunocompetență și alergie. Pediatrie. 2004;113(suppl 4): 1107-1113.

von Mutius E. Infecţie: prieten sau duşman în dezvoltarea atopiei şi a astmului? Dovezile epidemiologice. Eur Respir J. 2001;18:872-881.

Yen SS, Morris HG. Un dezechilibru al metabolismului acidului arahidonic în astm. Biochem Biophys Res Commun. 1981;103:774-779.

Tan Y, Collins-Williams C. Astmul indus de aspirina la copii. Ann Alergie. 1982; 48:1-5.

Vanderhoek JY, Ekborg SL, Bailey JM. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene stimulează calea 15-lipoxigenază/leucotrienă în leucocitele polimorfonucleare umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:412-417.

Scanlon RT. Astm. O vedere panoramică şi o ipoteză. Ann Alergie. 1984;53:203-212.

Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Vaccinarea pertussis şi astm. Există vreun link? JAMA. 1994;72:592-593.

Bergen R, Black S, Shinefield H, şi colab. Siguranţa vaccinului gripal viu atenuat adaptat la frig într-o cohortă mare de copii şi adolescenţi. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:138-144.

Bray GW. Hipoclorhidria astmului

în copilărie. QJ Med. 1931;24:181-197.

Benard A, Desreumeaux P, Huglo D, et al. Creşterea permeabilităţii intestinale în astmul bronşic. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:1173-1178.

Akiyama K, Shida T, Yasueda H, et al. Astmul atopic cauzat de proteaza acidă Candida albicans. Rapoarte de caz. Alergie. 1994;49:778-781.

Freedman BJ. O dietă fără aditivi în managementul bolilor alergice. Clin Alergy. 1977;7:417-421.

Stevenson DD, Simon RA. Sensibilitatea la metabisulfiţii ingeraţi la subiecţii astmatici. J Allergy Clin Immunol. 1981;68:26-32.

Papaioannou R, Pfeiffer CC. Sensibilitatea la sulfiţi – ameninţare nerecunoscută. Este deficitul de molibden cauza?

J Orthomol Psych. 1984;13:105-110.

Carrey OJ, Locke C, Cookson JB. Efectul modificărilor sodiului alimentar asupra severităţii astmului la bărbaţi. Torace. 1993;48:714-718.

Burney PG. O dietă bogată în sodiu poate potenţa astmul. Dovezi epidemiologice pentru o nouă ipoteză. Piept. 1987;91:143-148.

Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, et al. Impactul estrogenului și progesteronului asupra astmului. Ann Alergy Astm Immunol. 2003;90:284-291.

Lange P, Parner J, Prescott E, et al. Hormonii steroizi sexuali feminini exogeni şi riscul de astm şi simptome asemănătoare astmului: un studiu transversal al populaţiei generale. Torace. 2001;56:613-616.

Hepburn MJ, Dooley DP, Morris MJ. Efectele terapiei de substituţie cu estrogeni asupra funcţiei căilor respiratorii la femeile în postmenopauză, astmatice. Arch Intern Med. 2001;161:2717-2720.

Ensom MH, Chong G, Zhou D, et al. Estradiolul în astmul premenstrual: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, încrucişat. Farmacoterapia. 2003;23:561-571.

Mueller JE, Frye C, Brasche S, et al. Asocierea terapiei de substituţie hormonală cu hiperreactivitatea bronşică. Respir Med. 2003; 97:990-992.

Weinstein RE, Lobocki CA, Gravett S, et al. Scăderea nivelului suprarenal de steroizi sexuali în absenţa suprimării glucocorticoizilor la femeile astmatice în postmenopauză. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:1-8.

Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Marek B, et al. Nivelurile serice circadiene ale sulfatului de dehidroepiandrosteron la femeile astmatice în postmenopauză înainte şi după înlocuirea hormonală pe termen lung. Endocr Regul. 2001;35: 217-222.

Sutherland ER, Ellison MC, Kraft M, et al. Melatonina serică crescută este asociată cu agravarea nocturnă a astmului. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:513-517.

Sutherland ER, Martin RJ, Ellison MC, et al. Efecte imunomodulatoare

a melatoninei în astm. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166: 1055-1061.

Maestroni GJ. Potenţialul imunoterapeutic al melatoninei. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10:467-476.

Denny SI, Thompson RL, Margetts BM. Factori dietetici în patogeneza astmului şi a bolii pulmonare obstructive cronice. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3:130-136.

McKeever TM, Scrivener S, Broadfield E, et al. Studiu prospectiv al dietei şi al declinului funcţiei pulmonare într-o populaţie generală. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1299-1303.

Tabak C, Smit HA, Heederik D, et al. Dieta şi boala pulmonară obstructivă cronică: efecte benefice independente ale fructelor, cerealelor integrale şi alcoolului (studiul MORGEN). Clin Exp Alergie. 2001;31:747-755.

Romieu I, Trenga C. Dieta si bolile pulmonare obstructive. Epidemiol Rev. 2001;23:268-287.

Kelly Y, Sacker A, Marmot M. Nutriţie şi sănătate respiratorie la adulţi: constatări din sondajul de sănătate pentru Scoţia. Eur Respir J. 2003;21:664-671.

Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, et al. Antioxidanţi dietetici şi astm la adulţi: studiu caz-control bazat pe populaţie. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1823-1828.

Smith LJ, Holbrook JT, Wise R şi colab. Aportul alimentar de genisteina din soia este asociat cu funcţia pulmonară la pacienţii cu astm bronşic. J Astm. 2004;41(8): 833-843.

Kalhan R, Smith LJ, Nlend MC şi colab.

Un mecanism de beneficiu al genisteinei din soia în astm: inhibarea sintezei leucotrienelor dependente de eozinofile p38. Clin Exp Alergie. 2008 ian;38(1):103-112.

Liu XJ, Zhao J, Gu XY. Efectele genisteinei şi puerarinei asupra activării factorului nuclear-kappaB şi producerii factorului de necroză tumorală-alfa la pacienţii cu astm. Pharmazie. 2010 februarie;65(2):127-131.

Bock SA. Astmul alimentar şi nutriţia de bază. J Astm. 1983;20:377-381.

Oehling A. Importanţa alergiei alimentare în astmul copilăriei. Allergol Immunopathol (Madr). 1981 (suppl. 9): 71-73.

Ogle KA, Bullocks JD. Copii cu rinită alergică şi/sau astm bronşic trataţi cu dietă de eliminare. O urmărire de cinci ani. Ann Alergie. 1980;44:273.

Businco L, Falconieri P, Giampietro P, et al. Alergia alimentară şi astmul. Pediatr Pulmonol Suppl. 1995;11:59-60.

Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, et al. IgE la alergenii alimentari sunt foarte răspândite la pacienţii alergici la polen, cu şi fără simptome de alergie alimentară. Clin Exp Alergie. 1994;24:367-374.

Hodge L, Yan KY, Loblay RL. Evaluarea intoleranţei chimice alimentare la subiecţii adulţi astmatici. Torace. 1996;51:805-809.

Ascunde DW, Matthews S, Matthews L şi colab. Efectul evitării alergenilor la sugar asupra manifestărilor alergice la vârsta de doi ani. J Allergy Clin Immunol. 1994; 93:842-846.

Romieu I, Werneck G, Ruiz Velasco S, et al. Alăptarea şi astmul în rândul copiilor brazilieni. J Astm. 2000;37: 575-583.

Omenaas E, Fluge O, Buist AS, et al. Aportul alimentar de vitamina C este invers legat de tusea şi respiraţia şuierătoare la tinerii fumători. Respir Med. 2003;97: 134-142.

Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. Studiul canadian de prevenire primară a astmului: rezultate la vârsta de 2 ani.

J Allergy Clin Immunol. 2004;113: 650-656.

Marra F, Lynb L, Coombes M, et al. Expunerea la antibiotice în timpul copilăriei duce la dezvoltarea astmului? O revizuire sistematică şi meta-analiză. Piept. 2006; 129:610-618.

Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, et al. IgA intestinală ridicată se asociază cu un risc redus de boli alergice asociate IgE. Pediatr Alergy Immunol. 2010 Feb;21(1 Pt 1):67-73.

Lindahl O, Lindwall L, Spangberg A, et al. Regim de dietă vegană cu medicamente reduse în tratamentul astmului bronşic. J Astm. 1985;22:45-55.

Hodge L, Salome CM, Peat JK şi colab. Consumul de peşte gras şi riscul de astm în copilărie. Med J Aust. 1996;164: 137-140.

Arm JP, Horton CE, Spur BW şi colab. Efectele suplimentelor alimentare cu lipide din ulei de peşte asupra răspunsului căilor respiratorii la alergenul inhalat în astmul bronşic. Am Rev Dis. respiratorie. 1989;139: 1395-1400.

Dry J, Vincent D. Efectul unei diete cu ulei de peşte asupra astmului. Rezultatele unui studiu dublu-orb de 1 an. Int Arch Allergy Apply Immunol. 1991;95:156-157.

Broughton KS, Johnson CS, Pace BK şi colab. Reducerea simptomelor de astm

cu ingestia de acizi graşi n-3 sunt legate de producţia de leucotriene din seria 5. Am J Clin Nutr. 1997;65: 1011-1017.

Unge G, Grubbstrom J, Olsson P, et al. Efectele restricţiilor alimentare cu triptofan asupra simptomelor clinice la pacienţii cu astm endogen. Alergie. 1983; 38:211-212.

Reynolds RD, Natta CL. Scăderea concentraţiilor plasmatice de fosfat de piridoxal la astmaticii adulţi. Am J Clin Nutr. 1985;41:684-688.

Collipp PJ, Goldzier III S, Weiss N, şi colab. Tratamentul cu piridoxină al astmului copilăriei. Ann Alergie. 1975;35:93-97.

Sur S, Camara M, Buchmeier A, et al. Studiu dublu-orb al piridoxinei (vitamina B6) în tratamentul astmului dependent de steroizi. Ann Alergie. 1993;70:147-152.

Shimizu T, Maeda S, Mochizuki H, et al. Teofilina atenuează nivelurile circulante de vitamina B6 la copiii cu astm bronşic. Farmacologie. 1994;49: 392-397.

Bartel PR, Ubbink JB, Delport R, et al. Suplimentarea cu vitamina B6 şi efectele teofilinei la oameni. Am J Clin Nutr. 1994;60:93-99.

Seaton A, Godden DJ, Brown K. Creşterea astmului: un mediu mai toxic sau o populaţie mai susceptibilă. Torace. 1994;49:171-174.

Katsoulis K, Kontakiotis T, Leonardopoulos I, et al. Statutul antioxidant total seric în exacerbarea severă a astmului bronşic: corelaţie cu severitatea bolii. J Astm. 2003;40:847-854.

Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez- Aguilar M, et al. Suplimentarea cu antioxidanţi şi funcţiile pulmonare în rândul copiilor cu astm expuşi la niveluri ridicate de poluanţi ai aerului. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:703-709.

Oladipo OO, Chukwu CC, Ajala MO şi colab. Magneziu plasmatic la astmatici adulţi de la Spitalul Universităţii din Lagos, Nigeria. East Afr Med J. 2003; 80:488-491.

Hatch GE. Astm, oxidanţi inhalaţi şi antioxidanţi dietetici. Am J Clin Nutr. 1995;61:625S-630S.

Ford ES, Mannino DM, Redd SC. Concentraţiile serice de antioxidanţi între

Adulti din SUA cu astm auto-declarat. J Astm. 2004;41:179-187.

Fewtrell CM, Gomperts BD. Efectul inhibitorilor de flavone ai ATPazei de transport asupra secreţiei de histamină din mastocitele de şobolan. Natură. 1977;265:635-656.

Bielory L, Gandhi R. Astm şi vitamina C. Ann Alergie. 1994;73:89-96.

Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Efectul antihistaminic al acidului ascorbic suplimentar şi chemotaxia neutrofilelor. J Am Coll Nutr. 1992;11:172-176.

Tecklenburg SL, Mickleborough TD,

Fly AD, şi colab. Suplimentarea cu acid ascorbic atenuează bronhoconstricţia indusă de efort la pacienţii cu astm. Respir Med. 2007 Aug;101(8): 1770-1778.

Hope WC, şi colab. Inhibarea in vitro a biosintezei substanţei cu reacţie lentă de anafilaxie (SRS-A) şi a activităţii lipoxigenazei de către quercetină. Biochem Pharmacol. 1983;32:367-371.

Middleton Jr E, Drzewiecki G, Krishnarao D. Quercetin. Un inhibitor al eliberării histaminei de bazofile umane induse de antigen. J Immunol. 1981;127: 546-550.

Maistru JC. Mastocitele şi acţiunile flavonoidelor. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:769-774.

Hope WC, Welton AF, Fiedler-Nagy C,

et al. inhibarea in vitro a biosintezei substanţei cu reacţie lentă de anafilaxie (SRS-A) şi a activităţii lipoxigenazei de către quercetină. Biochem Pharmacol. 1983; 32:367-371.

Lau BH, Riesen SK, Truong KP şi colab. Pycnogenol ca adjuvant în managementul astmului copilăriei.

J Astm. 2004;41(8):825-832.

Watson RR, Zibadi S, Rafatpanah H, et al. Administrarea orală a extractului de coajă violet de fructul pasiunii reduce respiraţia şuierătoare şi tusea şi ameliorează dificultăţile la adulţii cu astm bronşic. Nutr Res. 2008 Mar;28(3): 166-171.

Grosch W, Laskawy G. Co-oxidarea carotenilor necesită o izoenzimă lipoxigenază de soia. Biochem Biophys Acta. 1979;575:439-445.

Wood LG, Gibson PG. Apărarea antioxidantă circulantă redusă este asociată cu hiper-reactivitatea căilor respiratorii, controlul slab şi modelul de boală severă în astm.

Br J Nutr. 2010 Mar;103(5):735-741.

Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, et al. Licopenul plasmatic şi vitaminele antioxidante în astm: studiul PLAVA.

J Astm. 2007 iulie-aug;44(6):429-432.

Hazlewood LC, Wood LG, Hansbro PM şi colab. Suplimentarea alimentară cu licopen suprimă răspunsurile Th2 și eozinofilia pulmonară într-un model de şoarece de astm alergic. J Nutr Biochem. 2011 ianuarie; 22(1):95-100.

Wood LG, Garg ML, Powell H, şi colab. Tratamentele bogate în licopen modifică inflamaţia neozinofilă a căilor respiratorii în astm: dovadă de concept. Free Radic Res.. 2008 ian;42(1):94-102.

Falk B, Gorev R, Zigel L, et al. Efectul suplimentării cu licopen asupra funcţiei pulmonare după exerciţii fizice la sportivii tineri care se plâng de simptome de bronhoconstricţie induse de efort. Ann Alergy Astm Immunol. 2005 apr; 94(4):480-485.

Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Reducerea stresului oxidativ al astmului indus de efort prin licopen, un antioxidant natural. Alergie. 2000 Dec;55(12): 1184-1189.

Panganamala RV, Cornwell DG. Efectele vitaminei E asupra metabolismului acidului arahidonic. Ann NY Acad Sci. 1982; 393:376-391.

Misso NL, Powers KA, Gillon RL, et al. Scăderea activităţii glutation peroxidazei trombocitelor şi a concentraţiei serice de seleniu la pacienţii cu astm atopic. Clinical Exp Alergy. 1996;26:838-847.

Stone J, Hinks LJ, Beasley R, et al. Scăderea statutului de seleniu al pacienţilor cu astm bronşic. Clin Sci (Colch). 1989;77:495-500.

Kadrabova J, Mad'aric A, Kovacikova Z, et al. Statutul seleniului este scăzut la pacienţii cu astm bronşic intrinsec. Biol Oligoelem Res. 1996;52:241-248.

Wright JV. Tratamentul astmului copilăriei cu vitamina B12 parenterală, re-acidificarea gastrică şi atenţie la alergia alimentară, magneziu şi piridoxină. J Nutr Med. 1990;1:277-282.

Simon SW. Terapia cu vitamina B12 în alergii şi dermatoze cronice. J Alergie. 1951;2:183-185.

Garrison R, Somer E. The nutrition desk reference, cap. 5. Cercetarea vitaminelor: subiecte selectate. New Canaan, CN: Keats; 1985:93-94.

Trendelenburg P. Physiologische und pharmakologische untersuchungen an der isolierten bronhial muskulatur. Arch Exp Pharmacol Ther. 1912;69:79.

Haury VG. Magneziul seric din sânge în astmul bronşic şi tratamentul acestuia prin administrarea de sulfat de magneziu. J Lab Clin Med. 1940;26:340-344.

Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, et al. Sulfat de magneziu intravenos pentru tratamentul astmului acut în departamentul de urgenţă. JAMA. 1989;262:1210-1213.

Okayama H, Aikawa T, Okayama M, et al. Efectul bronhodilatator al sulfatului de magneziu intravenos în astmul bronşic. JAMA. 1987;257:1076-1078.

Noppeen M, Vanmaele L, Ipens N,

et al. Efectul bronhodilatator al sulfatului de magneziu intravenos în astmul bronşic sever acut. Piept. 1990;97: 373-376.

Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, şi colab. Sulfat de magneziu în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Arch Intern Med. 1995;155: 496-500.

McLean RM. Magneziul şi utilizările sale terapeutice: o revizuire. Am J Med. 1994;96:63-76.

Gullestad L, Oystein Dolva L, et al. Suplimente de magneziu pe cale orală versus intravenoasă la pacienţii cu deficit de magneziu. Magnes Trace Elem. 1991-92;10:11-16.

Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Magneziul alimentar, funcţia pulmonară, respiraţia şuierătoare şi hiperreactivitatea căilor respiratorii într-un eşantion aleatoriu de populaţie adultă. Lancet. 1994;344:357-362.

Gontijo-Amaral C, Ribeiro MA, Gontijo LS, et al. Suplimentarea orală de magneziu la copiii astmatici: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur J Clin Nutr. 2007 ianuarie;61(1):54-60.

Bede O, Nagy D, Surănyi A, et al. Efectele suplimentării cu magneziu asupra sistemului redox cu glutation la copiii cu astm atopic. Inflamm Res. 2008 iunie;57(6):279-286.

Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, et al. Efectul suplimentării orale de magneziu asupra măsurilor de rezistenţă a căilor respiratorii şi evaluarea subiectivă a controlului astmului şi a calităţii vieţii la bărbaţi şi femei cu astm bronşic uşor până la moderat: un studiu randomizat controlat cu placebo. J Astm. Februarie 2010;47(1):83-92.

Hughes R, Goldkorn A, Masoli M, et al. Utilizarea sulfatului de magneziu izotonic nebulizat ca adjuvant la salbutamol în tratamentul astmului sever la adulţi: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2003;361:2114-2117.

Mak G, Hanania NA. Vitamina D şi astmul. Curr Opin Pulm Med. 2011 ian;17(1):1-5.

Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Nivelurile serice de vitamina D şi exacerbările severe ale astmului bronşic în studiul Childhood Asthma Management Program. J Allergy Clin Immunol. 2010 iulie;126(1):52-58.

Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Studiu randomizat al suplimentelor cu vitamina D pentru prevenirea gripei sezoniere A la şcolari. Am J Clin Nutr. 2010 mai;91(5):1255-1260.

Blanc PD, Kuschner WG, Katz PP şi colab. Utilizarea de produse din plante, cafea sau ceai negru şi medicamente fără prescripţie medicală ca auto-tratament în rândul adulţilor cu astm bronşic. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100:789-791.

Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. Goodman şi Gilman reprezintă baza farmacologică a terapiei. New York: MacMillan; 1980.

Asociaţia Farmaceutică Americană. Manual de medicamente fără prescripţie medicală. a 8-a ed. Washington, DC: Asociaţia Farmaceutică Americană; 1986.

Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. Alfa-hederina, dar nu hederacozidul C şi hederagenina din Hedera helix, afectează comportamentul de legare, dinamica şi reglarea receptorilor beta 2-adrenergici. Biochimie. 21 apr 2009; 48(15):3477-3482.

Hofmann D, Hecker M, Volp A. Eficacitatea extractului uscat de frunze de iederă la copiii cu astm bronşic - o revizuire

de studii randomizate controlate. Fitomedicina. 2003 Mar;10(2-3): 213-220.

Okimasu E, Moromizato Y, Watanabe S, et al. Inhibarea fosfolipazei A2 şi a agregării trombocitelor de către glicirizină, un medicament antiinflamator. Acta Med Okayama. 1983;37:385-391.

Cambar PJ, Shore SR, Aviado DM. Efectele bronhopulmonare şi gastrointestinale ale lobelinei. Arch Int Pharmaco- dyn Ther. 1969;177:1-27.

Halmagyi DF, Kovacs A, Neumann P. Calea corticosuprarenală de protecţie lobelină în unele forme de edem pulmonar experimental al şobolanului. Dis Piept. 1958;33:285-296.

Lundberg JM, Saria A. Desensibilizarea indusă de capsaicină a mucoasei căilor respiratorii la fumul de ţigară, iritanţii mecanici şi chimici. Natură. 1983; 302:251-253.

Payan DG, Levine JD, Goetzl EJ. Modularea imunităţii şi hipersensibilitatea de către neuropeptidele senzoriale. J Immunol. 1984;132: 1601-1604.

Cyong J, Otsuka Y. Un studiu farmacologic al activităţii antiinflamatorii a plantelor chinezeşti. Acupunc Electrother Res. 1982;7:173-202.

Hanabusa K, Cyong J, Takahashi M. Nivel înalt de AMP ciclic în prune jujube. Planta Med. 1981;42:380-384.

Vanderhoek J, Makheja A, Bailey J. Inhibarea oxigenazelor acizilor graşi de către uleiurile de ceapă şi usturoi. Dovezi pentru mecanismul prin care aceste uleiuri inhibă agregarea trombocitelor. Bioch Pharmacol. 1980;29:3169-3173.

Dorsch W, Weber J. Prevenirea obstrucţiei bronşice induse de alergen la cobai sensibilizaţi prin extract de ceapă alcoolică brută. Acţiunile agenţilor. 1984;14:626-629.

Dorsch W, Adam O, Weber J, et al. Efectele antiastmatice ale extractelor de ceapă - detectarea benzii- şi a altor izotiocianaţi (uleiuri de muştar) ca compuşi antiastmatici de origine vegetală. Euro J Pharmacol. 1984;107:17-24.

Udupa AL, Udupa SL, Guruswamy MN. Posibilul loc de acţiune anti-astmatică a Tylophora asthmatica pe axa hipofizo-adrenală la şobolanii albinoşi. Planta Med. 1991;57:409-413.

Gopalkrishnan C, Shankaranarayanan D, Nazimudeen SK şi colab. Efectul tiloforinei, un alcaloid major al Tylophora indica, asupra reacţiilor imunopatologice şi inflamatorii. Indian J Med Res. 1980;71:940-948.

Gupta S, George P, Gupta V, et al. Tylophora indica în astmul bronşic - un studiu dublu-orb. Ind J Med Res. 1979;69:981-989.

Thiruvengadam KV, Haranath K, Sudarsan S şi colab. Tylophora indica în astmul bronşic (o comparaţie controlată cu un medicament antiastmatic standard). J Indian Med Asoc. 1978;71:172-176.

Shivpuri DN, Singhal SC, Prakash D. Tratamentul astmului cu un extract alcoolic de Tylophora indica. Un studiu încrucişat, dublu-orb. Ann Alergie. 1972;30:407-412.

Shivpuri DN, Menon MP, Prakash D.

Un studiu încrucişat, dublu-orb, asupra Tylophora indica în tratamentul astmului şi al rinitei alergice. J Alergie. 1969;43:145-150.

Wilkens JH, Wilkens H, Uffmann J, et al. Efectele unui antagonist PAF (BN 52063) asupra bronhoconstricţiei şi activării trombocitelor în timpul astmului indus de efort. Br J Clin Pharmacol. 1990; 29:85-91.

Guinot P, Brambilla C, Duchier J, et al. Efectul BN 52063, un antagonist specific PAF-aceter, asupra testului de provocare bronşică la alergeni la pacienţii astmatici. Un studiu preliminar. Prostaglandine. 1987;34: 723-731.

Shida T, Tagi A, Nishimura H, et al. Efectul extractului de aloe asupra fagocitozei periferice în astmul bronşic adult. Planta Med. 1985;51: 273-275.

Lichey J, Friedrich T, Priesnitz M, et al. Efectul forskolinei asupra bronhoconstricţiei induse de metacolină la astmaticii extrinseci. Lancet. 1984;2:167.

Bauer K, Dietersdorfer F, Sertl K, et al. Efectele farmacodinamice ale formulărilor de pulbere uscată inhalată de fenoterol şi colforsin în astm. Clin Pharmacol Ther. 1993;53:76-83.

Wildfeuer A, Neu IS, Safayhi H, et al. Efectele acizilor boswellici extraşi dintr-un medicament pe bază de plante asupra biosintezei leucotrienelor şi a cursului encefalomielitei autoimune experimentale. Arzneimittelforschung. 1998;48: 668-674.

Maa SH, Sun MF, Hsu KH şi colab. Efectul acupuncturii sau presopuncturii asupra calităţii vieţii pacienţilor cu astm obstructiv cronic: un studiu pilot. J Complement Altern Med. 2003;9: 659-670.

Wu HS, Wu SC, Lin JG şi colab. Eficacitatea presopuncturii în ameliorarea dispneei în boala pulmonară obstructivă cronică. J Adv Nurs. 2004; 45:252-259.

Van Woerden H. Acarienii de praf care trăiesc în plămânii umani – cauza astmului?

Ipoteze Med. 2004;63:193-197.

CAPITOLUL 148

Ateroscleroza

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Se asociază în mod caracteristic cu hipertensiune arterială, puls slab şi presiune mare a pulsului

Simptomele şi semnele depind de arterele implicate şi de gradul de obstrucţie: angină, crampe la picioare (claudicaţie intermitentă), deteriorare mentală treptată, slăbiciune sau ameţeli

Poate fi, de asemenea, fără simptome

Cuta diagonală a lobului urechii

P CONSIDERAŢII GENERALE

Ateroscleroza se referă la procesul care este patologia de bază într-un grup de entităţi clinice denumite colectiv boală cardiovasculară (BCV), inclusiv boli de inimă (ateroscleroza arterelor coronare); boala coronariană (CAD); şi infarct miocardic, pulmonar şi cerebral. În ciuda scăderii constante a numărului de decese ajustat în funcţie de vârstă din 1980, BCV rămâne cauza numărul unu de deces în Statele Unite, unde este responsabilă pentru 1 din 2,8 decese. În 2006, peste 630.000 de decese au fost atribuite bolilor de inimă şi aproape 140.000 de decese cauzate de accident vascular cerebral în Statele Unite.

Înţelegerea aterosclerozei

Pentru a înţelege pe deplin modurile importante în care diferitele măsuri naturale descrise în acest capitol afectează sănătatea arterelor şi tratamentul BCV, este necesar să se examineze îndeaproape structura unei artere şi procesul de ateroscleroză.

Structura unei artere

O arteră este împărţită în trei straturi majore:

Intima, reprezentând endoteliul sau căptuşeala internă a arterei. Este format dintr-un strat de celule endoteliale. Glicozaminoglicanii (GAG) căptuşesc celulele endoteliale expuse pentru a le proteja de deteriorare, precum şi pentru a promova repararea. Sub celulele de suprafaţă se află membrana elastică internă, compusă dintr-un strat de GAG şi alţi compuşi de substanţă fundamentală, care susţine celulele endoteliale şi separă intima de stratul muscular neted.

Mediul este format în principal din celule musculare netede. Interpuse printre celule sunt GAG-uri şi alte structuri de substanţă fundamentală care oferă suport şi elasticitate arterei.

Adventiţia sau membrana elastică externă constă în principal din ţesut conjunctiv, inclusiv GAG; oferă suport structural şi elasticitate arterei.

Procesul de ateroscleroză

Leziunile aterosclerozei sunt inițiate ca răspuns la o leziune sau la o întrerupere a funcționării normale a endoteliului arterial.1 Progresia aterosclerozei este detaliată după cum urmează:

Etapa inițială este deteriorarea sau disfuncția endoteliului vascular. Deteriorarea rezultă din slăbirea stratului GAG, care protejează celulele endoteliale, din cauza aceloraşi factori care deteriorează în cele din urmă celulele endoteliale (rezistență la insulină, specii reactive de oxigen şi azot, reparare afectată).

CASETA 148-1 Factori de risc majori pentru ateroscleroză

Fumat

Niveluri crescute de colesterol din sânge

Hipertensiune arterială

Diabet

Inactivitate fizică

Alți factori de risc

procese, toxicitatea metalelor grele, hiperhomocisteinemia şi inhibarea fie a producției de oxid nitric, fie a disponibilității).

Odată ce celulele endoteliale au fost suficient de deteriorate, locurile de leziune devin mai permeabile la constituenții plasmei, în special lipoproteinele. Legarea lipoproteinelor de GAG duce la o defalcare a integrității matricei substanței fundamentale şi determină o afinitate crescută pentru colesterol. Simultan, monocitele, limfocitele T şi trombocitele aderă la zona deteriorată, unde eliberează factori de creştere care stimulează celulele musculare netede să migreze din medii în intima şi să se replice.

Concentrația locală de lipoproteine, monocite şi trombocite duce la migrarea celulelor musculare netede din medii în intima, unde sunt supuse proliferării. Celulele musculare netede aruncă resturile celulare în intimă, ducând la dezvoltarea ulterioară a plăcii.

Are loc formarea unui capac fibros (format din colagen, elastina şi GAG) pe suprafața intimală. Depunerile de grăsime şi colesterol se acumulează.

Placa continuă să crească până când în cele din urmă fie blochează artera direct, fie se rupe pentru a forma un cheag care parcurge circulația generală până când oclude un vas de sânge. Instabilitatea plăcii este asociată cu un risc semnificativ mai mare de infarct

miocardic (IM) sau accident vascular cerebral.1 Astfel, ţintirea stabilizării plăcii pare a fi mai importantă clinic decât simpla mărire a lumenului.

Factori cauzali

Prevenirea BCV presupune reducerea şi, atunci când este posibil, eliminarea diverşilor factori de risc. Factorii de risc sunt împărţiţi în două categorii principale: factori de risc majori şi alţi factori de risc. Caseta 148-1 enumeră factorii de risc majori. Riscul pentru un atac de cord creşte odată cu numărul de factori de risc majori, aşa cum arată Tabelul 148-1.

Pe lângă aceşti factori de risc majori bine acceptaţi, mulţi alţii s-au dovedit ocazional a fi mai semnificativi. Caseta 148-2 enumeră aceşti factori de risc suplimentari. De asemenea, este important să se dezvolte o abordare strategică a stabilizării plăcii prin abordarea disfuncţiei endoteliale, precum şi a creşterii inflamaţiei locale şi sistemice, a creşterii speciilor reactive de oxigen, a activării mastocitelor şi a infiltraţiei şi activarii macrofagelor.

Determinarea riscului pacientului

Pentru a ajuta la determinarea riscului general al pacientului de a avea un atac de cord sau un accident vascular cerebral, următoarea scală determinantă a riscului se poate dovedi utilă. Deşi această evaluare a riscului nu ia în considerare câţiva alţi factori importanţi - cum ar fi nivelul de proteină C reactivă, lipoproteina(a) sau Lp(a), fibrinogenul şi stilul de adaptare - scorul oferă o bună indicaţie a riscului pacientului pentru un atac de cord sau un accident vascular cerebral (Tabelul 148-2).

TABEL 148-1 Asocierea Factorilor de Risc

cu Incidenţa Aterosclerozei

CASETA 148-2 Alţi factori de risc pentru ateroscleroză

Rezistenta la insulina

Funcţie tiroidiană scăzută (vezi capitolul 177)

Stare antioxidantă scăzută

Creşteri ale proteinei C reactive

Niveluri scăzute de acizi graşi esenţiali

Creşterea agregării trombocitelor

Creşterea formării de fibrinogen

Niveluri scăzute de magneziu şi potasiu

Niveluri crescute de homocisteină

Personalitate „Tip A”.

Evaluare clinică

Evaluarea cardiovasculară completă poate include testele enumerate în Caseta 148-3.

Factori de risc

Fumat

Fumatul este probabil cel mai important factor de risc pentru BCV, deoarece dovezile statistice arată că fumătorii au un risc cu 70% mai mare de deces din cauza BCV decât nefumătorii.2 Cu cât fumează mai multe ţigări şi cu cât o persoană a fumat mai multă perioadă de ani, cu atât este mai mare riscul de a muri din cauza unui atac de cord sau a unui accident vascular cerebral. În general, fumătorul mediu moare cu 7 până la 8 ani mai devreme decât nefumătorul.

Fumul de tutun conţine peste 4000 de substanţe chimice, dintre care peste 50 de substanţe au fost identificate ca fiind cancerigene. Aceste substanţe chimice sunt extrem de dăunătoare sistemului cardiovascular. Mai exact, aceste substanţe chimice sunt transportate în sânge pe colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C), unde fie lezează mucoasa arterelor în mod direct, fie dăunează molecula de LDL-C, care apoi dăunează arterelor. Un nivel crescut de LDL-C agravează efectul fumatului asupra sistemului cardiovascular, deoarece mai multe toxine din ţigări circulă prin el. Fumatul contribuie la creşterea colesterolului, probabil prin dăunarea mecanismelor de feedback din ficat, care controlează cantitatea de colesterol produs.3 Fumatul promovează, de asemenea, agregarea trombocitelor şi nivelurile crescute de fibrinogen, alţi doi factori de risc independenţi importanţi pentru BCV. În plus, este un fapt bine documentat că fumatul este un factor care contribuie la creşterea tensiunii arteriale.4

Chiar şi expunerea pasivă la fumul de ţigară este dăunătoare sănătăţii cardiovasculare, deoarece dovezi convingătoare leagă fumatul de mediu (pasiv sau pasiv) de mortalitatea şi morbiditatea bolilor de inimă. Analiza a zece studii epidemiologice indică un efect consecvent doză-răspuns legat de expunere.5 Dovezile indică faptul că

nefumătorii par a fi mai sensibili la fumat, inclusiv la efectele lui dăunătoare asupra sistemului cardiovascular. Fumul de tutun din mediu are de fapt o concentraţie mai mare a unor constituenţi toxici. Datele fiziopatologice şi biochimice după expunerea pe termen scurt şi lung la fumul de tutun din mediu arată modificări ale căptuşelii arterelor şi ale funcţiei trombocitelor, precum şi ale capacităţii de efort, similare cu cele ale fumatului activ. Pe scurt, fumatul pasiv este un factor de risc relevant pentru BCV. În Statele Unite, se estimează că peste 37.000 de decese ale bolii coronariene (CHD) în fiecare an sunt atribuite fumului din mediu.

Amploarea reducerii riscului obţinută prin renunţarea la fumat la pacienţii cu BCV este destul de semnificativă. Rezultatele unei meta-analize detaliate au arătat o reducere cu 36% a riscului relativ de mortalitate la pacienţii cu BC care au renunţat la fumat, comparativ cu cei care au continuat să fumeze.6

S-a demonstrat că diferite măsuri – inclusiv plasturi pe piele sau gumă de mestecat care conţin nicotină, acupunctură şi hipnoză – oferă un anumit beneficiu în a ajuta pacienţii să renunţe la fumat, dar nu prea mult. Într-o revizuire sistematică a eficacităţii intervenţiilor menite să ajute oamenii să renunţe la fumat, au fost analizate date din 188 de studii controlate randomizate.7 Încurajarea de către medici a renunţării la fumat în timpul unui apel de rutină la cabinet a dus la o rată de renunţare de 2% după 1 an. Măsurile suplimentare, cum ar fi scrisorile de urmărire sau vizitele au avut un efect suplimentar. Tehnicile de modificare a comportamentului precum relaxarea, recompensele şi pedepsele şi evitarea situaţiilor declanşatoare în şedinţe de grup sau individuale conduse de un psiholog nu au avut un efect mai mare decât rata de 2% atinsă printr-un sfat simplu de la un medic. Opt studii cu acupunctura au produs o rată de eficacitate generală de aproximativ 3%. Hipnoza a fost considerată ineficientă, chiar dacă studiile au arătat o rată de succes de 23%. Hipnoza a fost considerată ineficientă deoarece nu a fost folosit niciun marker biochimic pentru a determina cu exactitate eficacitatea. Terapia de substituţie cu nicotină (gumă sau plasture) este eficientă la aproximativ 13% dintre fumătorii care caută ajutor pentru a renunţa. Toate împreună, aceste rezultate nu sunt încurajatoare. Se pare că cele mai bune rezultate apar atunci când oamenii renunţă la „curcanul rece". Caseta 148-4 enumeră zece sfaturi pentru a ajuta pacienţii să renunţe la fumat.

Niveluri crescute de colesterol din sânge

Dovezile demonstrează în mod covârşitor că nivelurile crescute de colesterol cresc foarte mult riscul de deces din cauza BCV. În prezent, se recomandă ca nivelul colesterolului total din sânge să fie mai mic de 200 mg/dL. În plus, se recomandă ca LDL-C să fie mai mic de 130 mg/dL, colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) mai mare de 40 mg/dL la bărbaţi şi 50 mg/dL la femei, iar nivelul trigliceridelor mai mic de 150 mg/dL.

Colesterolul este transportat în sânge de lipoproteine. Principalele categorii de lipoproteine sunt lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL), LDL şi HDL. Deoarece VLDL şi LDL sunt responsabile pentru transportul grăsimilor (în primul rând trigliceridele şi colesterolul)

CASETA 148-4 Sfaturi pentru a ajuta pacienţii să renunţe la fumat

Enumeraţi toate motivele pentru care doriţi să renunţaţi la fumat şi revizuiţi-le zilnic.

Stabileşte o anumită zi pentru a te lasa, spune-le cel puţin zece prieteni că te vei lăsa de fumat şi apoi . . . FĂ-O!

Aruncaţi toate ţigările, mucuri, chibrituri şi scrumiere.

Folosiţi înlocuitori. În loc să fumaţi, mestecaţi legume crude, fructe sau gumă. Dacă degetele tale par goale, joacă-te cu un creion.

Luaţi o zi la un moment dat.

Realizează că 40 de milioane de americani au renunţat. Dacă ei o pot face, şi tu poţi!

Vizualizaţi-vă ca un nefumător cu un buzunare mai gras, respiraţie plăcută, dinţi nepătaţi şi satisfacţia care vine de la controlul vieţii tale.

Alăturaţi-vă unui grup de suport. Sunaţi la filiala locală a Societăţii Americane de Cancer şi cereţi recomandări. Nu eşti singur.

Când trebuie să vă relaxaţi, faceţi exerciţii de respiraţie profundă în loc să întindeţi mâna spre o ţigară.

Evitaţi situaţiile pe care le asociaţi cu fumatul.

În fiecare zi, răsplăteşte-te într-un mod pozitiv. Cumpără-ţi ceva cu banii economisiţi sau plănuieşte o recompensă specială ca sărbătoare pentru renunţare.

de la ficat la celulele corpului, în timp ce HDL este responsabil pentru returnarea grăsimilor în ficat, creşterile fie ale VLDL, fie ale LDL sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta ateroscleroză, cauza principală a unui atac de cord sau a unui accident vascular cerebral. În schimb, creşterile de HDL-C sunt asociate cu un risc scăzut de atacuri de cord.

Raporturile dintre colesterol total şi HDL-C şi LDL-C şi HDL-C sunt denumite rapoarte ale factorilor de risc cardiac, deoarece reflectă dacă colesterolul este depus în ţesuturi sau descompus şi excretat. Raportul dintre colesterol total şi HDL-C nu trebuie să fie mai mare de 4,2, iar raportul dintre LDL-C şi HDL-C nu trebuie să fie mai mare de 2,5. Riscul de apariţie a bolilor de inimă poate fi redus dramatic prin scăderea LDL-C în acelaşi timp cu creşterea nivelului de HDL-C: pentru fiecare scădere de 1% a nivelului de LDL-C, riscul unui atac de cord scade cu 2%. În schimb, pentru fiecare creştere cu 1% a nivelului de HDL-C, riscul de atac de cord scade cu 3% până la 4%.8

Rafinare suplimentară a determinării riscului. Deşi LDL-C este denumit „colesterol rău", există unele forme care sunt mai rele decât altele. De exemplu, LDL-C oxidat este un declanşator proinflamator persistent pentru progresia aterosclerozei şi ruperea plăcii. Moleculele LDL-C cu densitate mai mare sunt asociate cu un risc mai mare decât moleculele mai mari, mai puţin dense. LDL-C mic, dens, are un conţinut mai mare de apolipoproteină CIII (apo CIII); în plus, particulele apoB sunt mai aterogene decât LDL-C-urile mai mari şi mai puţin dense şi sunt markeri ai riscului de BCV.9 Într-un studiu mic de subiecţi non-diabetici, cercetătorii au stabilit că aceste particule mai mici au fost glicate mai puternic şi preferenţial faţă de particulele de LDL-C mai mari, mai flotante, ceea ce sugerează cu tărie de ce aceste particule sunt mai susceptibile de a participa la explanare. evidenţiind importanţa evitării hiperglicemiei şi glicaţiei excesive.10

Un alt marker care merită menţionat este Lp(a), o lipoproteină plasmatică a cărei structură şi compoziţie seamănă îndeaproape cu cele ale LDL-C, dar cu o moleculă suplimentară dintr-o proteină adezivă numită apolipoprotein(a). Nivelurile plasmatice crescute de Lp(a) sunt un factor de risc independent pentru CHD, în special la acei pacienţi cu niveluri crescute de LDL-C. De fapt, într-o analiză, s-a arătat că un nivel ridicat de Lp(a) prezintă un risc de zece ori mai mare pentru boli de inimă decât un nivel crescut de LDL-C.11 Acest lucru se datorează faptului că LDL-C în sine îi lipseşte apolipoproteina (a) adezivă. Ca urmare, LDL-C nu se lipeşte uşor de pereţii arterei. De fapt, un nivel ridicat de LDL-C prezintă un risc mai mic decât un LDL-C normal sau chiar scăzut cu un Lp(a) ridicat. Nivelurile de Lp(a) sub 20 mg/dL sunt asociate cu un risc scăzut de boli de inimă; nivelurile cuprinse între 20 şi 40 mg/dL sunt asociate cu un risc moderat; iar nivelurile de peste 40 mg/dL sunt asociate cu un risc extrem de mare de boli de inima.

Creşteri ale trigliceridelor. În trecut, relaţia dintre hipertrigliceridemie şi CHD a fost incertă. Cu toate acestea, un număr mare de dovezi acumulate indică faptul că hipertrigliceridemia (HTG) este un factor de risc independent pentru BCV. Analiza multivariată a datelor de urmărire pe 8 ani din studiul Munster Prospective Cardiovascular la scară largă a constatat că HTG este un factor de risc independent pentru evenimente coronariene majore după controlul pentru LDL-C şi HDL-C. În mod similar, o mare metaanaliza a 17 studii prospective a raportat că HTG este un factor de risc independent pentru BCV.13 În acest studiu, o creştere cu 88 mg/dL (1,0 mmol/L) a nivelurilor de trigliceride plasmatice a crescut semnificativ riscul relativ de BCV cu aproximativ 30% la bărbaţi şi 75% la femei; ratele corespunzătoare au fost oarecum mai mici (14% şi, respectiv, 37%), dar încă semnificative statistic după ajustarea pentru nivelul HDL-C.

Acest risc crescut este mediat de interrelaţiile metabolice dintre nivelurile trigliceridelor serice (TG) şi alţi factori de risc, cum ar fi profilul lipidic aterogen (nivel scăzut de lipoproteine cu densitate mare-colesterol şi niveluri crescute mici de lipoproteine cu densitate scăzută), rezistenţa la insulină, tendinţa protrombotică şi sistemul de grad scăzut. Strategia de scădere a TG la pacienţii cu HTG este un obiectiv clinic important în reducerea riscului nu numai de ateroscleroză, ci şi de sindrom metabolic şi diabet.

Creşteri moştenite ale colesterolului şi trigliceridelor. Creşterile de colesterol din sânge, trigliceridele sau ambele se pot datora unor factori genetici. Aceste afecţiuni sunt denumite hipercolesterolemie familială (FH), hiperlipidemie familială combinată (FCH) şi hipertrigliceridemie familială (FHTG). Relativ vorbind, aceste tulburări sunt printre cele mai frecvente boli ereditare, afectând aproximativ 1 din 500 de persoane.

Problema de bază în FH este un defect al proteinei receptorului pentru LDL-C din ficat. În mod normal, receptorul LDL-C este responsabil pentru eliminarea colesterolului din sânge. Când celula hepatică preia LDL-C după ce s-a legat de receptor, ea semnalează celulei hepatice să nu mai producă colesterol. În FH, defectul receptorului LDL-C are ca rezultat ficatul să nu primească mesajul de a opri producerea de colesterol.

Deteriorarea receptorului LDL-C apare odată cu îmbătrânirea normală şi în mai multe stări de boală, dintre care diabetul este cel mai important datorită glicozilării crescute a proteinelor receptorului. Ca urmare a deteriorării receptorului LDL-C, nivelurile de colesterol tind să crească odată cu vârsta. În plus, o dietă bogată în grăsimi saturate şi colesterol scade numărul de receptori LDL-C, reducând astfel mecanismul de feedback care spune celulei hepatice că nu mai este nevoie de colesterol.

Din fericire, stilul de viaţă şi modificările dietetice pot creşte funcţia sau numărul receptorilor LDL-C sau ambele. Cele mai dramatice efecte sunt la persoanele fără cauze moştenite de colesterol sau trigliceride crescute sau ambele, dar chiar şi persoanele cu HF pot beneficia.

FCH şi FHTG au ca rezultat defecte similare cu FH. În FCH, defectul de bază pare a fi o producţie accelerată de VLDL în ficat. Aceşti indivizi pot avea doar un nivel ridicat de trigliceride din sânge, doar un nivel ridicat de colesterol sau ambele. În FHTG există doar o creştere a nivelului de trigliceride din sânge, iar nivelurile de HDL-C tind să fie scăzute. Defectul în FHTG este că particulele de VLDL produse de ficat sunt mai mari decât în mod normal şi poartă mai multe trigliceride. FHTG este agravată de diabet, gută şi obezitate.

Recomandările de mai jos, sub „Consideraţii terapeutice", pentru scăderea lipidelor sunt utile şi pentru FCH şi FHTG, deşi aceste afecţiuni necesită de obicei un sprijin mai agresiv.

Diabet

Ateroscleroza este unul dintre factorii cheie care stau la baza dezvoltării multor complicaţii cronice ale diabetului. Persoanele cu diabet au un risc de două ori până la trei ori mai mare de a muri prematur de boli de inimă sau accident vascular cerebral decât cei care nu sunt diabetici, iar 55% din decesele la pacienţii diabetici sunt cauzate de BCV. Cu toate acestea, chiar şi rezistenţa uşoară la insulină şi controlul slab al glucozei s-a dovedit că au un impact dramatic asupra incidenţei şi progresiei BCV. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 161.

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială crescută este adesea un semn de ateroscleroză considerabilă şi un factor de risc major pentru atac de cord sau accident vascular cerebral. De fapt, prezenţa hipertensiunii este, în general, considerată cel mai semnificativ factor de risc pentru accident vascular cerebral. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 174.

Inactivitate fizică

Un stil de viaţă sedentar este un alt factor de risc major pentru BCV. Activitatea fizică se referă la „mişcarea corporală produsă de muşchii scheletici care necesită consum de energie" şi produce beneficii sănătoase. Exerciţiul, un tip de activitate fizică, este definit ca „o mişcare corporală planificată, structurată şi repetitivă făcută pentru a îmbunătăţi sau menţine una sau mai multe componente ale aptitudinii fizice". Inactivitatea fizică denotă un nivel de

activitate mai mic decât cel necesar pentru menținerea sănătății. Inactivitatea fizică îi caracterizează pe cei mai mulți americani, deoarece aproximativ 54% dintre adulți raportează puțină sau deloc o activitate fizică regulată în timpul liber și există, de asemenea, o scădere bruscă a exercițiilor fizice regulate în rândul copiilor și adolescenților.1

Activitatea fizică protejează împotriva dezvoltării BCV și, de asemenea, modifică în mod favorabil alți factori de risc BCV, inclusiv hipertensiunea arterială, nivelul lipidelor din sânge, rezistența la insulină și obezitatea. Activitatea fizică este, de asemenea, importantă în tratamentul și gestionarea pacienților cu BCV sau cu risc crescut, inclusiv cei care au hipertensiune arterială, angină pectorală stabilă, un IM anterior, boală vasculară periferică sau insuficiență cardiacă sau care se recuperează după un eveniment cardiovascular.

Alți factori de risc

În plus față de factorii majori de risc pentru BCV (adică fumatul, creșterea colesterolului, creșterea tensiunii arteriale, diabet și inactivitate fizică/obezitate), o serie de alți factori s-au dovedit, uneori, a fi mai semnificativi decât așa-numiții factori de risc majori. De fapt, au fost identificați peste 300 de factori de risc diferiți, inclusiv cei enumerați în Caseta 148-2.

Deși există dovezi considerabile că toți acești factori de risc și mai mulți pot juca roluri semnificative în patogeneza aterosclerozei, o mare parte din cercetările actuale s-au concentrat pe rolurile centrale ale proceselor inflamatorii și ale rezistenței la insulină.14 Mediatorii inflamatori influențează multe stadii de dezvoltare a ateromului, de la recrutarea inițială a leucocitelor până la eventuala ruptură a plăcii instabile și atherosclerotice. În special, proteina C-reactivă (CRP), un reactant de fază acută care reflectă diferite grade de inflamație, a fost identificat ca un factor de risc independent pentru CAD. Deși nivelul CRP s-a dovedit a fi un predictor mai puternic al evenimentelor cardiovasculare decât nivelul LDL-C, screening-ul pentru ambii markeri biologici oferă informații de prognostic mai bune decât screening-ul pentru oricare dintre ele singure.15

Creșterile CRP sunt strâns legate de rezistența la insulină și de sindromul metabolic.16 Criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic cuprind prezența a cel puțin trei dintre următorii factori de risc metabolic la o persoană:

Obezitate centrală (un raport talie-șold > 1 pentru bărbați; > 0,8 pentru femei)

Dislipidemie aterogenă (în principal trigliceride >150 mg/dL și HDL-C scăzut [<40 mg/dL la bărbați și <50 mg/dL la femei])

Hipertensiune arterială (>130/85 mm Hg)

Rezistență la insulină sau intoleranță la glucoză (niveluri de zahăr din sânge > 101 mg/dL)

Stare protrombotică (de exemplu, fibrinogen crescut sau inhibitor al activatorului plasminogenului în sânge)

Stare proinflamatoare (de exemplu, CRP cu sensibilitate ridicată crescută în sânge)

Sindromul metabolic a devenit din ce în ce mai comun în Statele Unite. Acum se estimează că peste 60 de milioane de adulţi din SUA ar putea avea aceasta. Rezistenţa la insulină şi sindromul metabolic sunt strâns legate de obezitate (în special de obezitate abdominală), creşteri ale CRP şi un risc semnificativ pentru CAD.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE — ORIENTĂRI GENERALE

Prevenirea unui atac de cord sau a unui accident vascular cerebral presupune reducerea factorilor de risc. Factorul de risc major al fumatului a fost discutat mai devreme, în timp ce obezitatea, inactivitatea fizică, diabetul şi hipertensiunea arterială sunt detaliate în capitole separate. Există dovezi semnificative că simpla adoptare a unei alimentaţii sănătoase şi a unui stil de viaţă reduce dramatic mortalitatea legată de BCV. Într-un studiu prospectiv care a înrolat peste 20.000 de bărbaţi şi femei, s-a constatat că combinaţia a patru comportamente sănătoase (nefumat, nu inactiv fizic, consum moderat de alcool şi o vitamina C plasmatică care indică cel puţin 5 porţii de fructe şi legume pe zi) a redus mortalitatea totală de patru ori în comparaţie cu cei care nu au avut niciunul dintre aceste comportamente.17

În plus faţă de aceste comportamente de viaţă sănătoase, accentul în acest capitol este pe îmbunătăţirea nivelului de colesterol din sânge, precum şi pe evidenţierea factorilor care abordează unii dintre factorii de risc suplimentari asociaţi cu ateroscleroza (de exemplu, starea antioxidantă, CRP crescută, nivelurile de fibrinogen).

Dieta-Orientări generale

Programul alimentar detaliat în Capitolul 44 prezintă o abordare alimentară cuprinzătoare atât pentru prevenirea şi tratamentul BCV, cât şi pentru îmbunătăţirea profilurilor lipidelor din sânge. În special, este important să se reducă aportul de grăsimi saturate şi acizi graşi trans crescând în acelaşi timp consumul de legume, fructe, fibre alimentare, grăsimi mononesaturate şi acizi graşi omega-3. Un obiectiv alimentar important este acela de a îmbunătăţi structura şi compoziţia membranelor celulare prin punerea la dispoziţie a componentelor structurale esenţiale, cum ar fi acizii graşi mononesaturaţi şi omega-3 şi prin prevenirea daunelor oxidative şi ale radicalilor liberi la aceste structuri prin consumul unui nivel ridicat de antioxidanţi şi fitochimice.

Una dintre cele mai studiate intervenţii alimentare în CAD este „dieta mediteraneană" tradiţională18, care reflectă tiparele alimentare tipice unor regiuni mediteraneene la începutul anilor 1960, cum ar fi Creta, părţi din restul Greciei şi sudul Italiei.

Din păcate, dieta mediteraneană modernă a deviat semnificativ de la originea ei sănătoasă.

Dieta mediteraneană originală avea următoarele caracteristici:

Uleiul de măsline este principala sursă de grăsime.

Dieta se concentrează pe o abundenţă de alimente vegetale (fructe; cartofi, fasole şi alte legume; pâine; paste; nuci; şi seminţe).

Alimentele sunt procesate minim, iar oamenii se concentrează pe alimente proaspete de sezon şi cultivate local.

Fructele proaspete sunt desertul tipic zilnic, cu dulciuri ce contin zaharuri concentrate sau miere consumate de cel mult de cateva ori pe saptamana.

Produsele lactate (în principal brânză şi iaurt) sunt consumate zilnic în cantităţi mici până la moderate.

Peştele este consumat în mod regulat.

Carnea de pasăre şi ouăle sunt consumate în cantităţi moderate (de până la patru ori pe săptămână) sau deloc.

Carnea roșie se consumă în cantităţi mici.

Vinul se consuma in cantitati mici spre moderate, in mod normal la mese.

Într-un studiu, efectul dietei mediteraneene asupra funcţiei endoteliale şi a markerilor inflamatori vasculari a fost studiat la pacienţii cu sindrom metabolic.19 Pacienţii din grupul de intervenţie au fost instruiţi să urmeze dieta mediteraneană şi au primit sfaturi detaliate despre cum să-şi crească consumul zilnic de cereale integrale, fructe, legume, nuci şi ulei de măsline; pacienţii din grupul de control au urmat dieta American Heart Association (AHA). După 2 ani, pacienţii care urmau dieta mediteraneană au consumat mai multe alimente bogate în grăsimi mononesaturate, grăsimi polinesaturate şi fibre şi au avut un raport mai mic de acizi graşi omega-6 şi omega-3. În comparaţie cu pacienţii care consumau dieta de control, pacienţii care consumau dieta de intervenţie au avut concentraţii serice reduse semnificativ de CRP şi alţi mediatori inflamatori; îmbunătăţirea funcţiei endoteliale; şi o pierdere mai mare în greutate.

Deşi mai multe componente ale dietei mediteraneene merită o menţiune specială, este important de subliniat că beneficiile totale reflectă o interacţiune între mulţi compuşi benefici, mai degrabă decât orice factor unic.20

În plus, este esenţial să urmezi o dietă cu glicemie scăzută. Un studiu prospectiv cu peste 48.000 de participanţi a evidenţiat importanţa unui bun control glicemic pentru prevenirea BCV. În urma unei populaţii studiate pe o medie de 8 ani, cercetătorii au descoperit că consumul de alimente cu încărcătură glicemică mare a crescut riscul de apariţie a bolii coronariene la femei cu 68%; femeile din quartila cea mai mare cu sarcină glicemică au avut un risc relativ de 2,2 pentru CHD în comparaţie cu cele din cea mai mică cuartilă.21

Ulei de măsline şi acizi graşi Omega-3

Unul dintre cele mai importante aspecte ale dietei mediteraneene poate fi combinaţia de ulei de măsline (o sursă de grăsimi mononesaturate şi antioxidanţi) şi aportul de acizi graşi omega-3. Uleiul de măsline constă nu numai din acizi graşi mononesaturaţi (acid oleic), ci şi din câţiva agenţi antioxidanţi care pot reprezenta, de asemenea, unele dintre beneficiile sale

pentru sănătate. Pe lângă un efect uşor de scădere a LDL-C şi a trigliceridelor, uleiul de măsline creşte nivelul HDL-C şi ajută la prevenirea deteriorarii LDL-C de către radicalii liberi.22

Pe lângă uleiul de măsline, beneficiile acizilor graşi omega-3 cu lanţ mai lung, acidul eicosapentaenoic (EPA) şi acidul docosahaexanoic (DHA) pentru sănătatea cardiovasculară au fost demonstrate în peste 300 de studii clinice. Aceşti acizi graşi exercită beneficii considerabile în reducerea riscului de BCV. Suplimentarea cu EPA şi DHA are un efect redus asupra nivelului de colesterol, dar scade semnificativ nivelul trigliceridelor, precum şi produce o multitudine de efecte benefice suplimentare, inclusiv agregarea trombocitară redusă; îmbunătăţirea funcţiei endoteliale şi a flexibilităţii arteriale; aport îmbunătăţit de sânge şi oxigen a inimii; şi un efect uşor în scăderea tensiunii arteriale prin vasodilataţie şi promovarea excreţiei de sodiu.23

Nivelurile de EPA şi DHA din celulele roşii din sânge s-au dovedit a fi predictori foarte semnificativi ai bolilor de inimă. Această valoare de laborator a fost numită indice omega-3. Un indice omega-3 de 8% a fost asociat cu cea mai mare protecţie, în timp ce un indice de 4% a fost asociat cu cea mai mică. Într-o analiză, indicele omega-3 s-a dovedit a fi cel mai semnificativ predictor al CAD în comparaţie cu CRP; colesterol total, LDL-C sau HDL-C; şi homocisteină. Ulterior, cercetătorii au stabilit că un total de 1000 mg combinat de EPA şi DHA zilnic este necesar pentru a atinge sau depăşi ţinta de 8% a indicelui omega-3.24,25.

Descoperirile cu indicele omega-3 nu sunt surprinzătoare, deoarece o mulţime de informaţii au documentat o relaţie clară între aportul alimentar de acizi graşi omega-3 şi probabilitatea de a dezvolta CHD: cu cât este mai mare aportul de acizi graşi omega-3, cu atât este mai mică probabilitatea de apariţie a CHD. S-a estimat că creşterea nivelului de acizi graşi omega-3 cu lanţ lung prin dietă sau suplimentare poate reduce mortalitatea cardiovasculară generală cu până la 45%.26,27

În general, pentru efectele preventive împotriva BCV, doza recomandată este de 1000 mg EPA plus DHA pe zi; pentru scăderea trigliceridelor, doza este de 3000 mg. Într-un studiu dublu-orb, după 8 săptămâni de suplimentare, o doză zilnică de 3,4 g EPA plus DHA a scăzut trigliceridele cu 27%, în timp ce o doză mai mică de 0,85 g nu a avut niciun efect. Aceste rezultate indică în mod clar că doza eficientă pentru scăderea trigliceridelor cu uleiuri de peşte necesită doze de 3 g EPA plus DHA pe zi.28

Deşi acizii graşi omega-3 cu lanţ mai lung exercită efecte mai pronunţate decât acidul alfa-linolenic, acidul gras omega-3 mai scurt din surse vegetale, este important de subliniat că cele două populaţii cu cele mai scăzute rate de infarct au un aport relativ mare de acid alfa-linolenic: japonezii care locuiesc în mod tipic locuitorii insulei Kohama, Creta şi Kohama. Cretanii au o concentraţie în ser de trei ori mai mare de acid alfa-linolenic decât membrii altor ţări europene, datorită consumului lor frecvent de nuci şi purslane vegetale.29 Desigur, un alt factor alimentar important atât la Kohaman, cât şi la cretani este utilizarea uleiurilor care conţin acid oleic. Cu toate acestea, deşi conţinutul de acid oleic al dietei oferă un anumit grad de protecţie, ratele de atac de cord în rândul Kohamanilor şi Cretanilor sunt

mult mai mici decât cele din populaţiile care consumă doar surse de acid oleic şi puţin acid alfa-linolenic. Aportul de acid alfa-linolenic este privit ca un factor de protecţie mai semnificativ decât acidul oleic.

Nuci şi seminţe

S-a demonstrat că un consum mai mare de nuci şi seminţe reduce semnificativ riscul de BCV în studii epidemiologice mari, inclusiv Studiul de sănătate a asistentelor, Studiul de sănătate Iowa şi Studiul de sănătate a medicilor.31 Cercetătorii estimează că înlocuirea nucilor cu o cantitate echivalentă de carbohidraţi într-o dietă medie a dus la o reducere a riscului de boli de inimă cu 30%. Cercetătorii au calculat o reducere şi mai impresionantă a riscului, de 45%, atunci când grăsimile din nuci au fost înlocuite cu grăsimile saturate (găseate în principal în carne şi produse lactate). Nucile au un efect de scădere a colesterolului, ceea ce explică parţial acest beneficiu, dar sunt şi ele

o sursă bogată de arginină. Prin creşterea nivelului de oxid nitric, arginina poate ajuta la îmbunătăţirea fluxului sanguin, la reducerea formării cheagurilor de sânge şi la îmbunătăţirea fluidităţii sângelui (sângele devine mai puţin vâscos şi, prin urmare, curge mai uşor prin vasele de sânge).

Nucile par a fi deosebit de benefice deoarece sunt, de asemenea, o sursă bogată atât de antioxidanţi, cât şi de acid alfa-linolenic. Într-un studiu, bărbaţii şi femeile hipercolesterolemici au fost randomizaţi la o dietă mediteraneană de scădere a colesterolului şi o dietă cu conţinut similar de energie şi grăsimi, în care nucile înlocuiau aproximativ 32% din energia din grăsimile mononesaturate (ulei de măsline). Participanţii au urmat fiecare dietă timp de 4 săptămâni. În comparaţie cu dieta mediteraneană, dieta cu nuci a îmbunătăţit funcţia celulelor endoteliale (a crescut vasodilataţia dependentă de endoteliu şi a redus nivelurile moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1). De asemenea, dieta cu nuci a redus semnificativ colesterolul total (—4,4%) şi LDL-C (—6,4%).32

Legume, fructe şi vin roşu

Un contributor important la beneficiile observate cu dieta mediteraneană este concentrarea pe fructele, legumele şi băuturile bogate în caroten şi flavonoide (de exemplu, vinul roşu). Numeroase studii populaţionale au demonstrat în mod repetat că un aport mai mare de antioxidanţi dietetici reduce semnificativ riscul de boli de inimă şi accident vascular cerebral. Nivelurile mai mari de nutrienţi antioxidanti în sânge sunt, de asemenea, asociate cu niveluri mai scăzute de CRP.33 Importanţa aportului de antioxidanţi în prevenirea şi tratamentul CAD este discutată mai târziu.

Două surse valoroase de antioxidanţi din dieta mediteraneană sunt produsele din roşii şi vinul roşu. Roşiile sunt o sursă bogată de caroten licopen. În studii clinice mari care evaluează relaţia dintre statusul carotenului şi atacul de cord (IM acut), licopenul, dar nu beta-carotenul s-a dovedit a fi protector. Licopenul exercită o activitate antioxidantă mai mare în comparaţie cu betacarotenul în general, dar în special împotriva oxidării LDL-C.34

Protecţia cardiovasculară oferită de vinul roşu este denumită popular „paradoxul francez”. Deoarece francezii consumă mai multe grăsimi saturate decât oamenii din Statele Unite şi Marea Britanie, dar au o incidenţă mai mică a bolilor de inimă, s-a sugerat că consumul de vin roşu este motivul. Probabil că această protecţie este rezultatul flavonoidelor şi altor polifenoli din vinul roşu, care protejează împotriva daunelor oxidative ale LDL-C, precum şi contribuie la reducerea nivelurilor mediatorilor inflamatori. exercită de obicei cele mai semnificative efecte.36

Este important că efectele alcoolului asupra riscului de BCV, morbidităţii şi mortalităţii totale sunt contrabalansate de efectele de dependenţă şi psihologice ale alcoolului.

Beneficiile majore ale consumului de vin roşu în protejarea împotriva BCV pot fi în cele din urmă efectele pe care polifenolii le au asupra îmbunătăţirii funcţiei celulelor endoteliale. Într-un studiu, 30 de bărbaţi cu CHD au fost desemnaţi aleatoriu să ia un extract de polifenol de struguri roşii (600 mg) sau placebo. Dilatarea mediată de flux a fost măsurată după post şi la 30, 60 şi 120 de minute după administrarea extractului de struguri sau placebo. Aportul de extract de polifenol de struguri roşii a determinat o creştere a dilataţiei mediate de flux, atingând un vârf la 60 de minute, care a fost semnificativ mai mare decât valorile de bază şi valorile corespunzătoare la 60 de minute după administrarea placebo (4,52% vs 2,64%).37

Consumul de ceai verde, ca şi cel al vinului roşu, s-a dovedit, de asemenea, în studiile populaţiei, a fi asociat cu un risc redus de BCV. Ca şi în cazul vinului roşu, mare parte din beneficiile consumului de ceai verde poate fi rezultatul mai multor mecanisme diferite, inclusiv îmbunătăţirea funcţiei celulelor endoteliale. Polifenolii (catechinele) din ceaiul verde s-au dovedit că reduc oxidarea LDL-C, scad nivelurile de LDL-C şi îmbunătăţesc raportul LDL-C:HDL-C. Studiile in vitro au arătat un răspuns dependent de doză cu polifenolii de ceai verde în reducerea mai multor biomarkeri asociaţi cu ateroscleroza şi ischemia, inclusiv inhibarea moleculei de aderenţă a celulelor vasculare derivate din celulele endoteliale-1, precum şi a angiotensinei II, factorul de creştere derivat de trombocite-BB, apolipoproteina E şi nitric oxid-duciază ni38.

Un alt mecanism de acţiune al polifenolilor din vinul roşu şi ceaiul verde implică inhibarea formării de noi vase de sânge în cadrul leziunii vasculare. În timpul procesului angiogenic, din patul microvascular existent se dezvoltă noi vase de sânge. Evenimentul iniţial implică dilatarea unui vas de sânge existent urmată de o creştere a permeabilităţii vasculare şi degradarea matricelor extracelulare. Acest proces permite celulelor endoteliale să migreze în leziune şi să prolifereze, iar aceste evenimente sunt urmate de maturarea noilor vase de sânge. Procesul angiogenic este controlat de doi factori proangiogeni majori: metaloproteinazele matriceale (MMP), care degradează matricele extracelulare şi factorul de creştere a endoteliului vascular (VEGF), care stimulează puternic migrarea şi proliferarea celulelor endoteliale şi formarea de noi vase de sânge. S-a demonstrat că atât vinul roşu, cât şi polifenolii din ceaiul verde inhibă acest proces in vitro la concentraţii care se pot realiza prin administrare orală.38

Alimentele şi băuturile bogate în conţinut de antioxidanţi au demonstrat beneficii în combaterea aterosclerozei. Sucul de rodie (Punica granatum) pare a fi deosebit de util. Este remarcabil de bogat în antioxidanţi, cum ar fi polifenoli solubili, taninuri şi antociani. Cercetările pe animale au indicat că componentele sucului de rodie pot întârzia ateroscleroza, pot reduce formarea plăcii şi pot îmbunătăţi sănătatea arterială. Studiile clinice umane au susţinut rolul sucului de rodie în beneficiul sănătăţii inimii.39-41

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, consumul zilnic de suc de rodie timp de 3 luni a fost evaluat pentru efectul său asupra perfuziei miocardice la 45 de pacienţi care aveau CHD şi ischemie miocardică. Pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu în unul dintre cele două grupuri: un grup cu suc de rodie (240 ml/zi) sau un grup placebo, care a băut o băutură cu conţinut caloric, cantitate, aromă şi culoare similare. Participanţii au fost supuşi unei scintigrafie tomografică computerizată cu perfuzie miocardică controlată de electrocardiografie în repaus şi în timpul stresului la momentul iniţial şi la 3 luni. După 3 luni, amploarea ischemiei induse de stres a scăzut în grupul cu rodii, dar a crescut în grupul de control. Acest beneficiu a fost observat fără modificări ale medicamentelor pentru inimă, zahăr din sânge, hemoglobină Aic, greutate sau tensiune arterială în niciunul dintre grupuri.39

Într-un alt studiu, 10 pacienţi cu stenoză a arterei carotide (CAS) au fost evaluaţi pentru a evalua efectul consumului de suc de rodie asupra progresiei leziunilor carotide şi modificărilor stresului oxidativ şi tensiunii arteriale. Pacienţii au fost suplimentaţi cu suc de rodie (50 ml) timp de 1 an, iar 5 au continuat până la 3 ani. În grupul de control (care nu a consumat suc de rodie), grosimea intimal-medială (IMT) carotidă comună a crescut cu 9% pe parcursul unui an, în timp ce consumul de suc de rodie a dus la o reducere semnificativă a IMT, cu până la 30%, după 1 an. Comparativ cu valorile obţinute înainte de consumul sucului de rodie, activitatea paraoxonazei 1 (PON 1) a pacienţilor a fost crescută cu 83%, în timp ce starea oxidativă bazală a LDL-C-ului seric şi susceptibilitatea LDL-C la oxidarea indusă de ioni de cupru au fost ambele reduse semnificativ, cu 90% şi, respectiv, 59%, după 12 luni. Mai mult, nivelurile serice ale anticorpilor împotriva LDL-C oxidat au fost scăzute cu 19%; în paralel, statusul antioxidant total seric a crescut cu 130% după 1 an de consum de suc de rodie. Tensiunea arterială sistolică a fost redusă după 1 an de consum de suc de rodie cu 21%. Pentru toţi parametrii studiaţi, efectele maxime au fost observate după 1 an de consum de suc de rodie.40

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE — SCADEREA COLESTEROLULUI

Scăderea colesterolului total (TC), precum şi a LDL-C şi a trigliceridelor (TG), este în mod clar asociată cu reducerea riscului de BCV. Cele mai multe dintre beneficiile observate cu scăderea LDL-C se bazează pe un număr mare de studii clinice randomizate care implică utilizarea inhibitorilor de HMG-CoA (3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A) reductazei cunoscuţi în mod colectiv ca medicamente cu statine. Statinele îşi datorează originea drojdiei roşii (Monascuspurpureus) fermentată pe orez. Acest medicament tradiţional chinezesc a fost folosit pentru efectele sale de promovare a sănătăţii în China de mai bine de 2000 de ani. Drojdia de orez roşie este sursa unui grup de compuşi cunoscuţi sub numele de

monacoline (de exemplu, lovastatina, cunoscută şi sub numele de monacolin K, una dintre monacolinele cheie din extractul de drojdie roşie de orez). Comercializarea unui extract de drojdie roşie fermentată pe orez standardizat pentru conţinutul de monacolină ca supliment alimentar în Statele Unite a provocat controverse în 1997, deoarece acest agent conţinea o sursă naturală de medicament pe bază de reţetă. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a hotărât în cele din urmă că produsele din orez cu drojdie roşie pot fi vândute numai dacă nu conţin monacolină.

Deşi datele sunt clare că medicamentele cu statine pot produce scăderi ale mortalităţii totale, evenimentelor cardiovasculare, spitalizărilor şi necesităţii procedurilor de revascularizare la pacienţii cu risc ridicat, dezbaterea rămâne dacă terapia cu statine reprezintă abordarea optimă a tratamentului pentru prevenirea primară a CAD la pacienţii cu doar factorul de risc al LDL-C crescut, în special în lumina acceptării tot mai mari a factorilor de risc, cum ar fi CRP şi alimentaţia. Studiul a comparat „dieta de portofoliu", cuprinzând alimente care scad colesterolul pe bază de plante, cu lovastatina.44 Participanţii au fost repartizaţi aleatoriu pentru a fi supuşi uneia dintre cele trei intervenţii în ambulatoriu timp de 1 lună: o dietă săracă în grăsimi saturate, bazată pe cereale integrale măcinate şi produse lactate cu conţinut scăzut de grăsimi; aceeasi dieta plus lovastatina, 20 mg/zi; sau o dietă bogată în steroli vegetali (1 g/1000 kcal), proteine din soia (21,4 g/1000 kcal), fibre vâscoase (9,8 g/1000 kcal) şi migdale (14 g/1000 kcal). Grupurile de control, statine şi portofoliul alimentar au avut scăderi medii (SE) ale LDL-C de 8%, 30,9% şi, respectiv, 28,6%. Reducerile respective ale CRP au fost de 10%, 33,3% şi 28,2%. Acest studiu şi studiile ulterioare au arătat că prin diversificarea componentelor care scad colesterolul din acelaşi portofoliu alimentar, a crescut eficacitatea dietei ca tratament al hipercolesterolemiei. Mai mult, au fost produse rezultate comparabile cu cele ale unui medicament cu statine (cu efecte hipolipemiante similare statinelor atât în ceea ce priveşte LDL-C, cât şi dimensiunea LDL-C).45,46.

În timp ce modificările dietetice individuale pot produce beneficii în îmbunătăţirea lipidelor din sânge, cea mai bună abordare clinică este de a încorpora o abordare alimentară cu spectru larg care încorporează o gamă largă de componente dietetice demonstrate a avea un impact pozitiv asupra nivelului de lipide. De exemplu, deşi o meta-analiză a 27 de studii randomizate controlate în care suplimentarea izolata cu proteine din soia a fost singura intervenţie a demonstrat că suplimentarea cu proteine din soia a fost asociată cu o reducere semnificativă dependentă de doză a colesterolului total seric mediu, LDL-C şi trigliceridelor, efectul arătat (-5,26 mg/dL, -4,25 mg/dL, respectiv -4,25 mg/dL, respectiv -4,25 mg/dL) notat mai sus când proteina din soia a fost utilizată împreună cu alte intervenţii dietetice.47 În plus, efectele proteinei izolate din soia par a fi considerabil mai mici decât cele obţinute prin creşterea consumului de alimente din soia în general. O mare parte din efectul de scădere a colesterolului al alimentelor din soia se poate referi mai mult la conţinutul de izoflavone şi fibre solubile decât de proteine. Într-o meta-analiză anterioară, bazată mai mult pe aportul de proteine din soia din alte surse, în plus faţă de izolatul de proteine din soia, reducerile au fost mult mai semnificative pentru colesterolul total (—23,2 mg/dL), LDL-C (—21,7 mg/dL) şi trigliceride (—13,3 mg/dL), dar încă relativ modeste din

perspectivă clinică susţin aceste rezultate clinice pentru a creşte proteinele în dietă.47 abordarea hipercolesterolemiei, având în vedere efectul relativ mic al proteinei din soia asupra lipidelor, este imperativ să fie promovate şi alte recomandări dietetice, cum ar fi reducerea aportului alimentar de grăsimi saturate, acizi graşi trans şi colesterol, precum şi creşterea aportului alimentar de grăsimi mononesaturate, fibre solubile şi nuci.

În ciuda cercetărilor care documentează beneficiile abordărilor nonfarmacologice, este puţin probabil ca scăderea LDL-C cu medicamente statine să fie înlocuită ca terapie primară în managementul lipidelor şi prevenirea CAD în viitorul apropiat. În 2011, s-a estimat că mai mult de unul din şase adulţi - aproape 40 de milioane de oameni - lua un medicament cu statine pentru a scădea LDL-C. Prin urmare, accentul cu mulţi pacienţi va fi pe sprijinul terapiei cu statine. De exemplu, se pare că persoanele care iau medicamente cu statine trebuie să suplimenteze cu coenzima Q10 (CoQ10l). Pentru sinteza colesterolului este necesară nu numai HMG-CoA reductază, ci şi CoQ10. Astfel, administrarea acestor medicamente ar putea compromite starea CoQ10 prin scăderea sintezei acestuia. S-a demonstrat că chiar şi dozele modeste de diferite statine scad nivelurile serice de CoQ10. Cercetătorii au ajuns la concluzia că inhibarea sintezei CoQ10 de către medicamentele cu statine ar putea explica efectele adverse cel mai frecvent raportate, în special oboseala şi durerile musculare, precum şi efectele secundare mai grave, cum ar fi rabdomioliza.

Statinele câştigă, de asemenea, popularitate ca metodă de prescripţie pentru a reduce CRP. Într-un studiu, un grup de 186 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 a fost selectat pentru a primi 10 mg de atorvastatină (Lipitor), 80 mg de atorvastatină sau un placebo timp de 30 de săptămâni. La cei cărora li sa administrat placebo, nivelurile CRP au crescut cu 6,6%, au scăzut cu 15% în grupul cu 10 mg şi cu 47% în grupul cu 80 mg. Într-un studiu cu pravastatina, 40 mg zilnic au scăzut nivelul CRP cu 13%.50 Deşi mulţi medici par să fie conştienţi de efectul atorvastatinei şi pravastatinei asupra CRP, ei nu par să fie conştienţi de abordările naturale pentru scăderea CRP discutate mai jos, inclusiv dieta, niacina, vitamina E şi alte măsuri.

Importanţa fibrelor alimentare solubile în scăderea colesterolului

Capitolul 52 oferă o discuţie completă despre beneficiile fibrelor alimentare. Este bine stabilit că fibrele alimentare solubile care se găsesc în leguminoase, fructe şi legume sunt eficiente în scăderea nivelului de colesterol.51 Cu cât este mai mare gradul de vâscozitate sau natura gelforming, cu atât este mai mare efectul unei anumite fibre alimentare asupra scăderii nivelului de colesterol. Noile amestecuri de fibre solubile, foarte vâscoase, prezintă un efect mai mare decât sursele de fibre utilizate anterior, ceea ce duce la recomandări de dozare mai rezonabile (efectul de scădere a colesterolului al fibrelor solubile este clar dependent de doză).52,53 Tabelul 148-3 arată dozele şi reducerile medii observate în studiile clinice cu suplimente de fibre solubile.

TABELUL 148-3 Impactul diferitelor surse de fibre asupra nivelurilor de colesterol seric

TABEL 148-4 Comparaţia niacinei cu lovastatina

HDL-C, colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută.

Multe dintre studii au prezentat preparate de ovăz care conţin fie tărâţe de ovăz, fie fulgi de ovăz.54 Majoritatea covârşitoare a acestor studii au demonstrat că persoanele cu niveluri ridicate de colesterol văd reduceri semnificative la consumul frecvent de tărâţe de ovăz sau tărâţe de ovăz. În schimb, persoanele cu niveluri normale sau scăzute de colesterol văd puţine schimbări. La persoanele cu niveluri ridicate de colesterol (peste 200 mg/dL), consumul a echivalentului a 3 g de fibre solubile de ovăz scade de obicei colesterolul total cu 8% până la 23%. Acest lucru este foarte semnificativ, deoarece cu fiecare scădere de 1% a nivelului de colesterol seric există o scădere cu 2% a riscului de a dezvolta boli de inimă. Într-un castron de cereale sau fulgi de ovăz gata de consumat tărâţe de ovăz sunt 3 g de fibre. Deşi conţinutul de fibre al fulgilor de ovăz (7%) este mai mic decât cel al tărâţelor de ovăz (15% până la 26%), s-a stabilit că acizii graşi polinesaturaţi contribuie la efectele de scădere a colesterolului ale ovăzului la fel de mult ca şi conţinutul de fibre. Deşi tărâţele de ovăz au un conţinut mai mare de fibre, fulgii de ovăz sunt mai mari în acizi graşi polinesaturaţi.

În efortul de a reduce colesterolul cu fibre alimentare, pacienţii ar trebui încurajaţi să mănânce 35 g de fibre zilnic din alimente bogate în fibre, o listă completă a cărora poate fi găsită în capitolul 52. Obţinerea unui aport mai mare de fibre este asociată nu numai cu niveluri mai scăzute de colesterol, ci şi cu mediatori inflamatori mai scazuţi, cum ar fi CRP.55

Produse naturale pentru scăderea nivelului de colesterol

În multe cazuri, terapia dietetică, deşi importantă, nu este suficientă singură pentru a reduce nivelul lipidelor la intervalele dorite. Din fericire, mai mulţi compuşi naturali pot scădea nivelul colesterolului şi alţi factori de risc semnificativi pentru CAD. De fapt, atunci când toţi factorii sunt luaţi în considerare (de exemplu, cost, siguranţă, eficacitate), alternativele naturale prezentate aici pot oferi avantaje semnificative terapiei medicamentoase standard.

niacina

Din anii 1950 se ştie că niacina (vitamina B3) este eficientă în scăderea nivelului de colesterol din sânge. În anii 1970, faimosul Proiect de medicamente coronariene a demonstrat că niacina era singurul agent de scădere a colesterolului care reduce efectiv mortalitatea generală. Niacina scade de obicei nivelul LDL-C cu 16% până la 23%, în timp ce creşte nivelul HDL-C cu 20% până la 33%. Aceste efecte, în special efectul asupra HDL-C, se

compară destul de favorabil cu cele ale medicamentelor convenţionale de scădere a colesterolului.56,57.

Acum se ştie că niacina face mult mai mult decât scăderea colesterolului total. Mai exact, s-a demonstrat că niacina scade LDL-C, lipoproteina Lp(a) mai dăunătoare, precum şi nivelurile de trigliceride, CRP şi fibrinogen, în timp ce creşte simultan nivelurile de HDL-C benefic. Deşi niacina a demonstrat rezultate generale mai bune în reducerea factorilor de risc pentru CHD în comparaţie cu alţi agenţi de scădere a colesterolului, medicii sunt adesea reticenţi în a prescrie niacina. Motivul este percepţia larg răspândită că niacina este dificil de lucrat din cauza înroşirii deranjante a pielii asociate cu utilizarea acesteia. În plus, deoarece niacina este un agent „generic" disponibil pe scară largă, nicio companie farmaceutică nu stă să genereze profiturile uriaşe pe care le-au adus ceilalţi agenţi de scădere a lipidelor. Ca urmare, niacina nu beneficiază de publicitatea intensivă care se concentrează pe medicamentele cu statine. În ciuda avantajelor niacinei faţă de alţi agenţi de scădere a lipidelor, aceasta reprezintă mai puţin de 10% din toate prescripţiile pentru scăderea colesterolului. Niaspan (Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill.), un produs de niacină eliberat pe bază de reţetă, a reprezentat 952.000 de reţete în 2002, tradus în vânzări de 145,7 milioane USD - o creştere dramatică de 73% faţă de nivelurile din 2001. Creşterea vânzărilor de niacină reflectă o conştientizare tot mai mare a medicului cu privire la avantajele niacinei faţă de medicamentele cu statine.

Mai multe studii au comparat niacina cu medicamentele standard de scădere a lipidelor, inclusiv medicamentele cu statine. Aceste studii au arătat avantaje semnificative pentru niacină. În primul studiu clinic publicat pe 136 de pacienţi, niacina a fost comparată direct cu lovastatina în următoarele grupuri de subiecţi: (1) cei cu niveluri LDL-C mai mari de 160 mg/dL şi CHD, (2) cei cu mai mult de doi factori de risc pentru CHD, (3) cei cu niveluri crescute de LDL-C şi mai mult de doi CHD cu factori de risc mai mari de LDL-190, şi fără CHD şi (5) cei cu mai puţin de doi factori de risc CHD.58 Acest studiu controlat, randomizat, deschis, de 26 de săptămâni, a fost efectuat la cinci clinici de lipide. Pacienţii au fost plasaţi mai întâi într-o perioadă de prelungire a dietei de 4 săptămâni, după care pacienţii eligibili au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi tratament fie cu lovastatin (20 mg/zi) fie cu niacină (1,5 g/zi). Pe baza răspunsului LDL-C şi a toleranţei pacientului, dozele au fost crescute succesiv la 40 şi 80 mg/zi de lovastatin sau 3 şi 4,5 g/zi de niacină după 10 şi, respectiv, 18 săptămâni de tratament. În cele două grupuri de pacienţi, 66% dintre pacienţii trataţi cu lovastatin şi 54% dintre pacienţii trataţi cu niacină au suferit o titrare completă a dozei. Tabelul 148-4 arată rezultatele.

Aceste rezultate indică faptul că, deşi lovastatina a produs o reducere mai mare a LDL-C, niacina a oferit rezultate generale mai bune, în ciuda faptului că mai puţini pacienţi au fost capabili să tolereze o doză completă de niacină din cauza înroşirii pielii. Creşterea procentuală a HDL-C, un indicator mai semnificativ pentru CHD, a fost dramatic în favoarea niacinei (33% faţă de 7%). La fel de impresionantă a fost scăderea procentuală a Lp(a) pentru niacină. Deşi niacina a produs o reducere cu 35% a nivelurilor de Lp(a), lovastatina nu a produs niciun efect. Efectul niacinei asupra Lp(a) în acest studiu a confirmat un studiu

anterior care arată că niacina (4 g/zi) a redus nivelul de Lp(a) cu 38%. Mai mult, un studiu ulterior a arătat reduceri similare ale Lp(a) la pacienţii cu diabet.59,60

Un alt studiu comparativ a evaluat răspunsurile lipoproteinelor la niacină, gemfibrozil şi lovastatin la pacienţi cu niveluri normale de colesterol total, dar cu niveluri scăzute de HDL-C61.

Studiul a comparat răspunsurile lipoproteice cu lovastatina şi gemfibrozil la 61 de bărbaţi de vârstă mijlocie cu niveluri scăzute de HDL-C. În a doua fază, 37 de pacienţi au fost de acord să ia niacină; 27 de pacienţi au terminat această fază la o doză de 4,5 g/zi. În prima fază, terapia cu gemfibrozil a crescut nivelul HDL-C cu 10%, iar lovastatina a crescut cu 6%. În a doua fază, s-a demonstrat că terapia cu niacină creşte HDL-C cu 30%.

Un alt studiu comparativ a implicat niacină versus atorvastatina (Lipitor).62 Doza medie a fost de 3000 mg cu niacină şi 80 mg pentru atorvastatina. Pacienţii selectaţi aveau o dimensiune anormală a particulelor de LDL-C, deoarece moleculele erau mici şi dense - aceste molecule de LDL-C sunt considerabil mai aterogene decât LDL-C-urile mai mari şi mai puţin dense. Pacienţii selectaţi au avut, de asemenea, niveluri scăzute (<40%) ale unei fracţiuni specifice de HDL-C asociate cu un efect protector mai mare decât HDL-C singur. Deşi atorvastatina a redus nivelurile totale de LDL-C substanţial mai mult decât niacina, niacina a fost mai eficientă în creşterea dimensiunii particulelor de LDL-C şi în creşterea HDL-C şi HDL2-C decât atorvastatina (Tabelul 148-5).

Deoarece administrarea de niacină în doze mai mari (de exemplu, > 3000 mg) poate afecta toleranţa la glucoză, mulţi medici au evitat terapia cu niacină la pacienţii diabetici, dar studii mai noi cu doze puţin mai mici (1000 până la 2000 mg) de niacină nu au arătat că afectează negativ reglarea zahărului din sânge. 148 de pacienţi cu diabet de tip 2 au fost randomizaţi la placebo sau 1000 sau 1500 mg/zi de niacină; în grupurile tratate cu niacină nu a existat nicio pierdere semnificativă a controlului glicemic, iar efectele favorabile asupra lipidelor din sânge erau încă evidente.64 Alte studii au arătat, de fapt, că hemoglobina A1C scade, indicând o îmbunătăţire a controlului zahărului din sânge.65

Cea mai frecventă anomalie a lipidelor din sânge la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 este nivelul crescut al trigliceridelor; scăderea nivelului de HDL-C; şi o preponderenţă a particulelor de LDL-C mai mici şi mai dense. S-a demonstrat că niacina abordează toate aceste zone mult mai semnificativ decât statinele sau alte medicamente care scad lipidele.

Pe lângă scăderea colesterolului şi a trigliceridelor, niacina exercită beneficii suplimentare în lupta împotriva aterosclerozei. Mai exact, niacina produce efecte benefice de modificare a lipidelor asupra distribuţiei particulelor la pacienţii cu CAD, care nu sunt bine reflectate în analiza tipică a lipoproteinelor. În plus, markerii sistemici ai inflamaţiei scad la pacienţii cărora li se administrează niacină. Într-un studiu, când a fost adăugată o doză modestă de niacină (1000 mg pe zi) la terapia existentă timp de 3 luni la 54 de subiecţi cu CAD stabilă, a existat o creştere cu 32% a HDL-C cu particule mari, o scădere cu 8% a HDL-C cu particule mici, o creştere cu 82% a LDL-C cu particule mari şi o scădere a LDL-C cu 126% a terapiei cu

particule mici. nivelurile de fosfolipază A2 şi CRP asociate lipoproteinei (20% şi respectiv 15%). Nu s-au observat modificări semnificative faţă de valoarea iniţială la niciun parametru testat la subiecţii cărora li sa administrat placebo. Aceste rezultate indică faptul că adăugarea de niacină la regimurile medicale existente pentru pacienţii cu CAD şi niveluri de lipide deja bine controlate îmbunătăţeşte distribuţia dimensiunilor particulelor de lipoproteine şi a markerilor inflamatori într-un mod care se aşteaptă să îmbunătăţească protecţia împotriva unui eveniment cardiovascular.

Deşi niacina exercită beneficii semnificative pe cont propriu, nu pare să sporească beneficiile statinelor la pacienţii bine controlaţi. Studiul AIM-HIGH finanţat de Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui a recrutat 3400 de pacienţi care prezentau risc de afecţiuni cardiace, în ciuda faptului că LDL-C-ul lor era sub control (<70 mg/dL) cu utilizarea unui medicament cu statine (simvastatina [Zocor]). Studiul s-a încheiat cu 18 luni mai devreme, deoarece nu s-a găsit niciun beneficiu cardiovascular suplimentar la cei care au luat niacină, în ciuda creşterii HDL-C şi a reducerilor trigliceridelor.

Efectele secundare ale niacinei. Efectele secundare ale niacinei sunt bine cunoscute. Cel mai frecvent şi deranjant efect secundar este înroşirea pielii care apare de obicei la 20 până la 30 de minute după administrarea niacinei. Alte efecte secundare ocazionale ale niacinei includ iritaţia gastrică, greaţa şi afectarea ficatului. În încercarea de a combate reacţia acută de înroşire a pielii, câţiva producători au început să comercializeze produse cu niacină cu „eliberare susţinută", „eliberare temporizată" sau „eliberare lentă". Aceste formulări permit niacinei să fie absorbită treptat, reducând astfel reacţia de înroşire. Cu toate acestea, deşi aceste forme de niacină reduc înroşirea pielii, preparatele anterioare cu eliberare temporizată s-au dovedit a fi mai toxice pentru ficat decât niacina obişnuită. Într-o analiză, 52% dintre pacienţii care au luat preparate anterioare de niacină cu eliberare susţinută au dezvoltat toxicitate hepatică, în timp ce niciunul dintre pacienţii care au luat niacină cu eliberare imediată nu a făcut-o. droguri.69'71

Siguranţa şi tolerabilitatea preparatului de niacină cu eliberare intermediară au fost evaluate într-un studiu multicentric de 566 de pacienţi.72 Doza ţintă a fost atinsă de 65% dintre pacienţi. Flushing a fost cel mai frecvent efect secundar (42%), aşa cum era de aşteptat, şi 9,7% s-au retras din această cauză. Alte reacţii adverse legate de medicament au apărut cu frecvenţă scăzută (18,6%) şi 8,7% s-au retras pentru o reacţie adversă, alta decât înroşirea feţei. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de severitate uşoară sau moderată. Nu a existat hepatotoxicitate sau eveniment advers grav care a implicat muşchi. Cercetătorii au concluzionat că acidul nicotinic cu eliberare intermediară a fost bine tolerat, iar aceste rezultate susţin utilizarea acestuia în gestionarea pacienţilor cu risc cardiovascular crescut din cauza HDL-C scăzut.

O altă formă sigură de niacină este hexaniacinatul de inozitol. Această formă de niacină a fost folosită de mult timp în Europa pentru a scădea nivelul colesterolului şi, de asemenea, pentru a îmbunătăţi fluxul sanguin în claudicaţia intermitentă. Oferă rezultate clinice puţin mai bune decât niacina standard, dar este mult mai bine tolerată atât în ceea ce priveşte înroşirea feţei, cât şi, mai important, efectele secundare pe termen lung.73,74

Indiferent de forma de niacină utilizată, este indicată verificarea periodică (cel puţin la 3 luni) a colesterolului şi a funcţiei hepatice. Niacina nu trebuie utilizată la pacienţii cu boală hepatică preexistentă sau cu creşteri ale enzimelor hepatice. Pentru aceste grupuri de pacienţi, se recomandă policosanol, usturoi sau pantetină.

Pentru cele mai bune rezultate, niacina trebuie luată noaptea, deoarece cea mai mare parte a sintezei colesterolului are loc în timpul somnului. Dacă se utilizează niacină cristalină pură, aceasta ar trebui să înceapă cu o doză de 100 mg pe zi şi să fie crescută cu atenţie timp de 4 până la 6 săptămâni până la doza terapeutică completă de 1,5 până la 3 g/zi. Dacă se utilizează un preparat cu eliberare temporizată sau hexaniacinat de inozitol, o doză de 500 mg trebuie administrată noaptea şi crescută la 1500 mg după 2 săptămâni. Dacă după 1 lună de terapie, doza de 1500 mg/zi nu reuşeşte să scadă eficient LDLC, doza trebuie crescută la 3000 mg.

Steroli şi stanoli vegetali

Fitosterolii şi fitostanolii sunt similari structural cu colesterolul şi pot acţiona în intestin pentru a reduce absorbţia colesterolului prin înlocuirea colesterolului din miceliile intestinale. Deoarece fitosterolii şi fitostanolii sunt absorbiţi prost ei înşişi, nivelul colesterolului din sânge va scădea probabil din cauza excreţiei crescute. Aceşti compuşi se manifestă în alimente funcţionale (de exemplu, margarina şi alte produse tartinabile, sucul de portocale), precum şi în suplimentele alimentare.75

Fitosterolii şi fitostanolii sunt eficienţi în scăderea LDL-C la unii oameni. O meta-analiză a 41 de studii a arătat că un aport zilnic de 2 g de stanoli sau steroli reduce LDL-C cu 10%.75 Administrarea de doze mai mari a produs un beneficiu suplimentar mic. Efectele fitosterolilor şi fitostanolilor se adaugă intervenţiilor cu dietă sau medicamente: consumul de alimente sărace în grăsimi saturate şi colesterol şi bogate în stanoli sau steroli poate reduce LDL-C cu 20%; adăugarea de steroli sau stanoli la medicaţia cu statine este mai eficientă decât dublarea dozei de statine singură. Indivizii cel mai probabil să răspundă au fost identificaţi ca având o absorbţie ridicată a colesterolului şi o biosinteză scăzută a colesterolului. S-a demonstrat că fitosterolii şi fitostanolii au şi efecte antiplachetare şi antioxidante.76-79

Aportul de fitosterol sau fitostanol la doze mai mari poate reduce absorbţia carotenoizilor. Subiecţii umani care consumă 6,6 g/zi de fitosteroli au prezentat o reducere plasmatică ajustată de colesterol a nivelurilor de alfa şi beta-caroten (—19% până la —23%), luteină (—14%) şi licopen (—11%). Cu toate acestea, acest efect a fost parţial inversat prin creşterea aportului de fructe şi legume.80

Pantethine

Pantetina este forma stabilă a panteteinei, forma activă a vitaminei B5 sau a acidului pantotenic. Acidul pantotenic este cel mai important component al coenzimei A (CoA). Această enzimă este implicată în transportul grăsimilor către şi dinspre celule, precum şi

către compartimentele producătoare de energie din interiorul celulei. Fără coenzima A, grăsimile celulelor nu ar putea fi metabolizate în energie.

Pantetina are o activitate semnificativă de scădere a lipidelor, în timp ce acidul pantotenic are un efect redus sau deloc în scăderea nivelurilor de colesterol şi trigliceride, datorită capacităţii pantetinei de a fi transformată în cisteamină. S-a demonstrat că administrarea de pantetină (doză standard 900 mg/zi) reduce semnificativ trigliceridele serice (-32%), colesterolul total (-19%) şi LDL-C (-21%) în timp ce creşte nivelul HDL-C (+23%).

Efectele hipolipemiante ale pantetinei sunt cele mai impresionante atunci când toxicitatea sa (practic niciuna) este comparată cu cea a medicamentelor convenţionale pentru scăderea lipidelor. Mecanismul său de acţiune se datorează inhibării sintezei colesterolului şi accelerării utilizării grăsimilor ca sursă de energie.

Usturoi (Allium sativum) şi ceapă (Allium cepa)

Usturoiul pare a fi un factor de protecţie important împotriva bolilor de inimă şi a accidentului vascular cerebral prin capacitatea sa de a afecta procesul de ateroscleroză în atât de mulţi paşi. Un domeniu major de interes a fost capacitatea usturoiului de a oferi o protecţie semnificativă împotriva bolilor de inimă şi a accidentului vascular cerebral prin scăderea nivelului de colesterol din sânge chiar şi la indivizii aparent sănătoşi. Conform rezultatelor numeroaselor studii dublu-orb controlate cu placebo la pacienţii cu niveluri iniţiale de colesterol peste 200 mg/dL, suplimentarea cu preparate comerciale care furnizează o doză zilnică de cel puţin 10 mg de aliină sau un potenţial total de alicină de 4000 mg poate scădea nivelul colesterolului total seric cu aproximativ 10% până la 12% şi LDL-C cu aproximativ 115%; HDL-C creşte de obicei cu aproximativ 10%, iar nivelurile de trigliceride scad de obicei cu 15%. Cu toate acestea, majoritatea încercărilor care nu folosesc produse care pot furniza această doză de alicină nu reuşesc să producă un efect de scădere a lipidelor.86-90.

Deşi efectele preparatelor suplimentare de usturoi asupra nivelului de colesterol sunt modeste, combinaţia dintre scăderea LDL-C şi creşterea HDL-C poate îmbunătăţi foarte mult raportul HDL-C:LDL-C, un obiectiv semnificativ în prevenirea bolilor de inimă şi a accidentului vascular cerebral. Preparatele de usturoi au demonstrat, de asemenea, efecte de scădere a tensiunii arteriale, inhibarea agregării trombocitelor, reducerea vâscozităţii plasmatice, promovarea fibrinolizei, prevenirea oxidării LDL-C şi capacitatea de a exercita efecte pozitive asupra funcţiei endoteliale, reactivităţii vasculare şi fluxului sanguin periferic (vezi capitolul 63 pentru mai multe informaţii).

Compararea agenţilor naturali de scădere a colesterolului

Numeroase produse compuse naturale pot îmbunătăţi în mod eficient nivelul de colesterol şi trigliceride. Dintre cele descrise mai devreme, niacina produce cel mai bun efect general. Cu toate acestea, celelalte au un loc în managementul clinic al hiperlipidemiei şi în prevenirea aterosclerozei (Tabelul 148-6).

În mod obişnuit, împreună cu recomandările dietetice şi ale stilului de viaţă, niacina (1500 mg până la 3000 mg noaptea) reduce colesterolul total cu 50 până la 75 mg/dL în primele 2 luni la pacienţii cu niveluri iniţiale de colesterol total peste 250 mg/dL. La pacienţii cu niveluri iniţiale de colesterol peste 300 mg/dL, poate dura 4 până la 6 luni înainte ca nivelurile de colesterol să înceapă să atingă nivelurile recomandate. Odată ce nivelurile de colesterol sunt reduse sub 200 mg/dL, doza de niacină este redusă cu 500 mg timp de 2 luni. Dacă nivelul colesterolului creşte peste 200 mg/dL, doza de niacină este crescută înapoi la nivelurile anterioare. Daca nivelul colesterolului ramane sub 200 mg/dL, atunci niacina scade cu inca 500 mg si se verifica din nou nivelul colesterolului in 2 luni, cu terapia cu niacina la nivelurile anterioare daca nivelurile au depasit 200 mg/dL. Continuaţi cu această reducere a dozei până când niacina poate fi oprită complet şi nivelurile de colesterol rămân sub 200 mg/dL.

Pantethine este recomandată în primul rând pacienţilor care au HTG, în special pacienţilor cu diabet. După cum sa spus mai devreme, pantetina a demonstrat efecte excelente la diabetici. Nu numai că îmbunătăţeşte nivelul de colesterol şi trigliceride, dar şi normalizează compoziţia şi funcţia lipidelor trombocitelor, precum şi vâscozitatea sângelui.

În ceea ce priveşte creşterile Lp(a), atât niacina, cât şi vitamina C au demonstrat capacitatea de a reduce în mod dramatic nivelurile de Lp(a) (reduceri de 35% şi, respectiv, 27%). În plus, este important să

excludeţi funcţia tiroidiană scăzută (hipotiroidism) în toate cazurile de lipide sanguine crescute, în special Lp(a) crescută.

Este bine stabilit că pacienţii cu hipotiroidism evident sunt predispuşi la CAD din cauza creşterii LDL-C şi scăderii HDL-C. Ceea ce nu este atât de bine stabilit este semnificaţia hipotiroidismului „subclinic" în ceea ce priveşte riscul de mortalitate cardiovasculară. Un studiu recent indică faptul că riscul poate fi mai mare decât se bănuia anterior. Studiul a demonstrat că pacienţii cu hipotiroidism subclinic (definit în acest studiu ca T3 normal şi indice de tiroxină liberă cu un TSH crescut) s-a dovedit a avea nu numai niveluri semnificativ crescute de LDL-C, ci şi Lp(a) crescute.91 Pentru mai multe informaţii, vezi capitolul 175.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE — STARE ANTIOXIDANTĂ

Studiile epidemiologice au demonstrat că nutrienţii antioxidanţi alimentari precum licopenul, luteina, seleniul, vitamina E şi vitamina C oferă o protecţie semnificativă împotriva dezvoltării bolilor cardiovasculare. Grăsimile şi colesterolul sunt deosebit de susceptibile la deteriorarea radicalilor liberi. Când sunt deteriorate, grăsimile şi colesterolul formează peroxizi lipidici şi colesterol oxidat, care pot deteriora apoi pereţii arterelor şi pot accelera progresia aterosclerozei. Antioxidanţii blochează formarea acestor compuşi dăunători.

Deşi dietele bogate în nutrienţi antioxidanţi au demonstrat în mod constant o protecţie extraordinară împotriva BCV, studiile clinice care utilizează vitamine şi minerale

antioxidante au produs rezultate inconsistente.92,93 Acest eşec se poate datora mai multor factori, cel mai important faptului că sistemul antioxidant uman reprezintă un scenariu complex de componente care interacţionează. Este puţin probabil ca vreun singur antioxidant să fie dovedit a fi eficient, mai ales în absenţa unui turnat de susţinere. Majoritatea antioxidanţilor necesită un fel de antioxidant „partener", permiţându-le să funcţioneze mai eficient. Cel mai important exemplu în acest sens este parteneriatul dintre cei doi antioxidanţi primari din corpul uman – vitaminele C şi E. Vitamina C este un antioxidant în „fază apoasă", în timp ce vitamina E este un antioxidant în „fază lipidă". Deşi unele studii au arătat că suplimentarea cu aceşti nutrienţi reduce leziunile aterosclerotice, este probabil necesară o protecţie mai mare pentru a asigura un efect optim.94

Pe lângă vitamina C, vitamina E necesită şi seleniu şi CoQ10 pentru a funcţiona eficient (discutate mai detaliat mai târziu). La deficienţele multora dintre studiile privind nutrienţii antioxidanţi se adaugă şi lipsa de luare în considerare a importanţei fitochimicelor şi a antioxidanţilor derivaţi din plante care, pe lângă faptul că exercită beneficii pe cont propriu, sunt bine cunoscute pentru potenţarea activităţilor antioxidanţilor de vitamine şi minerale. Fitochimicele precum carotenii (în special licopenul şi luteina) şi flavonoidele sunt deosebit de importante în lupta împotriva radicalilor liberi. Important este că majoritatea recenziilor ştiinţifice despre suplimentele antioxidante acordă o atenţie semnificativă studiilor care utilizează beta-caroten, deoarece au implicat peste 70.000 de subiecţi, dar astfel de

TABELUL 148-7 Efectul creşterii dozelor de vitamina E asupra parametrilor de oxidare

*Timpul înainte de oxidare are loc după adăugarea unui agent oxidant. Cu cât numărul este mai mare, cu atât este mai mare efectul benefic.

Rata cu care progresează peroxidarea lipidelor. Cu cât numărul este mai mic, cu atât este mai mare efectul benefic.

studiile nu reuşesc să diferenţieze faptele că a fost utilizat beta-carotenul sintetic şi că beta-carotenul are o importanţă mică în protejarea împotriva oxidării LDL-C. (Spre deosebire de licopen şi luteină, betacarotenul nu se încorporează eficient în LDL-C, deşi poate ajuta la protejarea endoteliului.)

Luteina se poate dovedi a fi cel mai important caroten în lupta împotriva aterosclerozei. Pe baza analizei diferitelor subtipuri de LDL-C, licopenul, beta-carotenul şi criptoxantina au fost localizate în principal în particulele de LDL-C mai mari, mai puţin dense, în timp ce luteina şi zeaxantina s-au găsit de preferinţă în particulele de LDL-C mai mici şi mai dense. zeaxantina este deosebit de importantă în protejarea împotriva deteriorării LDL-C.

Sprijinul vitaminelor şi mineralelor neantioxidante poate fi, de asemenea, important în susţinerea eficacităţii antioxidanţilor. Luarea unui supliment de multivitamine/multiminerale pare adecvată. Într-un studiu dublu-orb, nivelurile CRP au fost semnificativ mai scăzute în grupul cu multivitamine decât în grupul placebo, reducerea

nivelurilor CRP fiind cea mai evidentă la pacienţii care aveau niveluri crescute (>1 mg/L) la momentul iniţial.96 Cercetătorii au descoperit că nivelurile serice de vitamina B6 şi vitamina C au fost invers asociate cu nivelul CRP.

Vitamina E

Deşi studiile clinice au arătat efecte inconsistente, este clar că vitamina E joacă un rol în protecţia împotriva oxidării LDL-C datorită capacităţii sale de a fi uşor încorporate în molecula de LDL-C (Tabelul 148-7). În plus, există un efect clar de dozare (adică, cu cât este mai mare doza de vitamina E, cu atât este mai mare gradul de protecţie împotriva daunelor oxidative ale LDL-C). Deşi s-a demonstrat iniţial că dozele de până la 25 mg oferă o anumită protecţie, se pare că sunt necesare doze mai mari de 400 UI pentru a produce efecte semnificative clinic.97'99

De asemenea, s-au observat îmbunătăţiri ale sensibilităţii la insulină şi ale lipidelor plasmatice la pacienţii diabetici nedependenţi de insulină.

Mai multe studii populaţionale mari au demonstrat că nivelurile de vitamina E pot fi mai predictive pentru un atac de cord sau un accident vascular cerebral incipient decât nivelul colesterolului total.98-101.

Vitamina E poate oferi beneficii suplimentare în protejarea împotriva bolilor de inimă şi a accidentelor vasculare cerebrale prin capacitatea sa de a face următoarele:

Reduce peroxidarea LDL-C şi creşte degradarea LDL-C plasmatic

Inhiba agregarea excesiva a trombocitelor

Creşteţi nivelul HDL-C

Creşterea activităţii fibrinolitice

Reduceţi nivelurile CRP

Îmbunătăţeşte funcţia celulelor endoteliale

Îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină

Două studii timpurii la scară largă cu doze relativ mici de suplimente de vitamina E au demonstrat o reducere semnificativă a riscului de atac de cord sau accident vascular cerebral. Studiul privind sănătatea asistentelor medicale a concluzionat că cei care au luat 100 UI de vitamina E zilnic timp de mai mult de 2 ani au avut un risc cu 41% mai mic de boli de inimă în comparaţie cu neutilizatorii de suplimente de vitamina E100. suplimentare de vitamina E zilnic.101 Studiile ulterioare au fost echivoce.92

Studiile pe scară largă care examinează impactul suplimentării vitaminei E la pacienţii cu CAD existentă au arătat, de asemenea, rezultate oarecum contradictorii.93,94 Unele dintre rezultatele dezamăgitoare s-ar putea să se fi datorat alegerii vitaminei E sintetice (D,L-alfa

tocoferol) într-unul dintre studiile mari comparativ cu forma naturală mai activă (D-alfa tocoferol). Există, de asemenea, problema interferenţei medicamentelor cu statine în metabolismul vitaminei E şi CoQ10, crescând astfel nevoile pentru ambii compuşi (Tabelul 148-8).

Vitamina E şi CoQ10 funcţionează sinergic şi fiecare este necesară pentru regenerarea celeilalte. De exemplu, CoQ10 este prezent în sânge atât în formă oxidată (inactivă) cât şi în formă redusă (activă). În perioadele de stres oxidativ crescut sau niveluri scăzute de vitamina E, mai mult CoQ10 va fi transformat în forma sa oxidată (forma inactivă). Astfel, prin furnizarea de niveluri mai ridicate de vitamina E, activitatea biologică şi funcţia CoQ10 sunt îmbunătăţite şi invers. Mai multe studii pe oameni şi animale au arătat că combinaţia de vitamina E şi CoQ10 funcţionează mai bine decât oricare dintre ele singure. De exemplu, într-un studiu la babuini, în care suplimentarea cu vitamina E singură a redus nivelul CRP, co-suplimentarea cu CoQ a îmbunătăţit semnificativ acest efect al vitaminei E. Rezultate similare au fost observate în alte studii pe animale privind alţi factori asociaţi cu ateroscleroza, inclusiv oxidarea LDL-C şi conţinutul de peroxid lipidic în aortă.101-104.

Pe lângă CoQ10, vitamina E necesită, de asemenea, un statut adecvat de seleniu pentru efecte antioxidante optime. Seleniul funcţionează în primul rând ca o componentă a enzimei antioxidante glutation peroxidază. Această enzimă lucrează îndeaproape cu vitamina E pentru a preveni deteriorarea radicalilor liberi asupra membranelor celulare. Studiile care analizează numai capacitatea vitaminei E de a reduce cancerul şi bolile de inimă sunt adesea greşite, deoarece nu reuşesc să ia în considerare parteneriatul critic dintre seleniu şi vitamina E, ca să nu mai vorbim de interrelaţia dintre vitamina E şi CoQ10. Mai multe studii au demonstrat în mod clar că statutul scăzut de seleniu este asociat în mod semnificativ cu CAD.105,106 Eşecul de a suplimenta împreună cu seleniu, precum şi vitamina C şi CoQ10 poate fi un motiv major pentru rezultatele inconsecvente în studiile de intervenţie cu suplimente de vitamina E numai.

Vitamina C

Vitamina C funcţionează ca un antioxidant în mediile apoase (apă) din organism – atât în exteriorul, cât şi în interiorul celulelor umane. Este prima linie de protecţie antioxidantă a organismului. Partenerul său antioxidant principal este vitamina E, deoarece acest antioxidant este solubil în grăsimi. Alături de CoQ10, vitamina C este, de asemenea, responsabilă de regenerarea vitaminei E oxidate în organism, potenţiind astfel beneficiile antioxidante ale vitaminei E.107 Vitamina C funcţionează, de asemenea, împreună cu enzimele antioxidante precum glutation peroxidaza, catalaza şi superoxid dismutaza. Vitamina C s-a dovedit a fi extrem de eficientă în prevenirea oxidării LDL-C, chiar şi la fumători.108 Suplimentarea cu vitamine C şi E, 500 mg şi, respectiv, 272 UI pe zi, timp de 6 ani, s-a demonstrat că reduce progresia aterosclerozei carotide cu 53% la bărbaţi şi 14% la femei109.

S-a demonstrat că un aport alimentar ridicat de vitamina C reduce semnificativ riscul de deces prin atacuri de cord şi accident vascular cerebral, precum şi toate celelalte cauze,

inclusiv cancerul, în numeroase studii populaționale.110 Unul dintre cele mai detaliate studii care oferă informații a analizat aportul de vitamina C a 11.348 de adulți de peste 5 ani și i-a împărțit în trei grupuri: (1) mai puțin de 50 mg zilnic; (2) aport alimentar zilnic mai mare de 50 mg, fără suplimente de vitamina C; și (3) aport alimentar mai mare de 50 mg pe zi plus suplimente de vitamina C (estimată a fi > 300 mg).110 Analiza a arătat că rata mortalității standardizate, o comparație cu rata medie de deces, a fost cu până la 48% mai mică în grupul cu aport ridicat de vitamina C decât în grupul cu aport scăzut pentru BCV și mortalitate generală. Aceste diferențe corespund unei creșteri a longevității de 5 până la 7 ani pentru bărbați și de 1 până la 3 ani pentru femei.

Zeci de studii observaționale și clinice au arătat că nivelurile de vitamina C corespund colesterolului total și HDL-C.111-113 Într-unul dintre cele mai bine concepute studii, s-a arătat că cu cât conținutul de vitamina C din sânge este mai mare, cu atât colesterolul total și trigliceridele sunt mai mici și cu cât HDL-C-ul este mai mare.113 Beneficiile pentru HDL-C au fost deosebit de impresionante. Pentru fiecare creștere cu 0,5 mg/dl a conținutului de vitamina C din sânge, a existat o creștere a HDL-C de 14,9 mg/dl la femei și 2,1 mg/dl la bărbați. Acest studiu este semnificativ prin faptul că a demonstrat că asocierea nivelurilor de vitamina C și HDL-C persistă chiar și la indivizii bine hrăniți, cu niveluri serice normale de vitamina C, care își suplimentează dieta cu vitamina C suplimentară.

Studii recente s-au concentrat asupra efectelor terapiei cu vitamina C în reducerea CRP și Lp(a) și asupra efectelor sale pozitive asupra sistemului fibrinolitic.

Pe scurt, vitamina C scade riscul de BCV făcând următoarele107-115:

Acționează ca un antioxidant

Întărirea structurilor de colagen ale arterelor

Scăderea colesterolului total, a Lp(a) și a tensiunii arteriale

Creșterea nivelului de HDL-C

Inhibarea agregării trombocitelor

Promovarea fibrinolizei

Reducerea markerilor de inflamație

Extracte din semințe de struguri și coajă de pin

Una dintre cele mai benefice grupuri de flavonoide din plante sunt proantocianidinele (denumite și procianidine sau oligomeri procianidonici [PCO]). Deși PCO există în multe plante, precum și în vinul roșu, sursele disponibile comercial de PCO includ extracte din semințe de struguri și coaja de pin maritim (Landes).116 Aceste extracte oferă protecție prin mai multe mecanisme diferite, inclusiv activitatea lor antioxidantă și efectele asupra celulelor endoteliale. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 117.

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE — FACTORI DE RISC DIVERSI

Agregarea trombocitară

Agregarea excesivă a trombocitelor este un alt factor de risc independent pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral. Odată ce trombocitele se agregă, ele eliberează compuşi puternici care promovează dramatic formarea plăcii aterosclerotice sau pot forma un cheag care se poate adăposti în arterele mici şi poate produce un atac de cord sau un accident vascular cerebral. Adezivitatea trombocitelor este determinată în mare măsură de tipurile de grăsimi din dietă şi de nivelul de antioxidanţi. Deşi grăsimile saturate şi colesterolul cresc agregarea trombocitelor, uleiurile omega-3 (atât cu lanţ scurt, cât şi cu lanţ lung) şi grăsimile mononesaturate au efectul opus.117,118.

În plus faţă de acizii graşi mononesaturaţi şi omega-3, nutrienţii antioxidanţi şi flavonoide, vitamina B6 inhibă, de asemenea, agregarea trombocitelor şi scade tensiunea arterială şi nivelurile de homocisteină.119,120 Într-un studiu, efectul suplimentelor cu vitamina B6 (piridoxină HCl) asupra agregării trombocitelor, a sănătăţii plasmatice şi a nivelului plasmatic de zinc a fost determinat în serul masculin. voluntari (19 până la 24 de ani) cărora li sa administrat fie piridoxină la o doză de 5 mg/kg greutate corporală, fie un placebo timp de 4 săptămâni.119 Rezultatele au demonstrat că piridoxina a inhibat agregarea plachetară cu 41% până la 48%, în timp ce nu a existat nicio schimbare în grupul martor. Piridoxina a prelungit atât timpul de sângerare, cât şi timpul de coagulare, dar nu peste limitele fiziologice. Nu a avut nici un efect asupra numărului de trombocite. De asemenea, s-a dovedit că piridoxina scade considerabil nivelul lipidelor plasmatice totale şi al colesterolului faţă de nivelurile pre-tratament. Lipidele plasmatice totale au fost reduse de la 593 la 519 mg/dL, iar colesterolul total a fost redus de la 156 la 116 mg/dL. HDL-C a crescut de la 37,9 la 48,6 mg/dL. Nivelurile serice de zinc au crescut de la 96 la 138 mg/dL.

Într-un alt studiu, a fost observată o relaţie gradată invers semnificativă între nivelul seric de piridoxal-5-fosfat (P5P) şi atât CRP, cât şi fibrinogen.121 Odds ratio pentru riscul CAD legat de concentraţiile scăzute de P5P după ajustări pentru factorii de risc clasici majori CAD, inclusiv CRP şi fibrinogen, a fost 1,89. În plus, riscul CAD ca rezultat al P5P scăzut a fost aditiv atunci când a fost considerat în combinaţie cu concentraţii crescute de CRP sau cu un raport LDL-C:HDL-C crescut.

Aceste rezultate oferă dovezi clare ale posibilului rol al suplimentelor cu vitamina B6 în reducerea riscului de mortalitate aterosclerotică.

Preparatele de usturoi standardizate pentru conţinutul de aliină, precum şi uleiul de usturoi au demonstrat, de asemenea, inhibarea agregării trombocitelor. Într-un studiu, 120 de pacienţi cu agregare plachetară crescută au primit fie 900 mg/zi dintr-un preparat de usturoi uscat care conţine 1,3% aliină, fie un placebo timp de 4 săptămâni.122 În grupul cu usturoi, agregarea trombocitară spontană a dispărut, microcirculaţia pielii a crescut cu 47,2% vâscozitatea plasmatică, presiunea plasmatică a scăzut cu 47,2%; a scăzut de la o

medie de 74 la 67 mm Hg, iar concentraţia de glucoză din sânge a jeun a scăzut de la o medie de 89,4 la 79 mg/dL.

Fibrinogen

Nivelurile crescute de fibrinogen sunt un alt factor de risc clar pentru BCV. Studiile clinice timpurii au stimulat investigaţii epidemiologice detaliate asupra posibilei legături dintre fibrinogen şi BCV.123 Primul astfel de studiu a fost Northwick Park Heart Study din Regatul Unit. Acest studiu amplu a implicat 1510 bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 40 şi 64 de ani, care au fost recrutaţi aleatoriu şi testaţi pentru o serie de factori de coagulare, inclusiv fibrinogen. La 4 ani de urmărire, a existat o asociere mai puternică între decesele cardiovasculare şi nivelurile de fibrinogen decât cea pentru colesterol. Această asociere a fost acum confirmată în cel puţin alte cinci studii epidemiologice prospective.

Terapiile naturale concepute pentru a promova fibrinoliza includ exerciţii fizice, uleiuri omega-3, niacină, usturoi şi nattokinaza. În plus, dieta mediteraneană singură reduce semnificativ fibrinogenul şi alţi markeri ai inflamaţiei.124 Aderarea la dieta mediteraneană s-a dovedit a fi asociată cu un nivel mai scăzut de CRP cu 20%, cu 17% mai mic nivel de interleukine-6, cu 15% mai mic nivel de homocisteină şi cu 6% mai mic nivel de fibrinogen.

Natto este un aliment tradiţional japonez preparat din boabe de soia fermentate de Bacillus subtilis. Nattokinaza este o serin proteinază izolată din natto care are activitate fibrinolitică şi trombolitică puternică. Un studiu clinic deschis, autocontrolat, a fost efectuat pe subiecţi din următoarele grupuri: voluntari sănătoşi (grup sănătos), pacienţi cu factori de risc cardiovascular (grup cardiovascular) şi pacienţi dializaţi (grup de dializă). Toţi subiecţii au ingerat două capsule de nattokinază (2000 unităţi de fibrinoliză per capsulă) zilnic, pe cale orală, timp de 2 luni. Măsurătorile de laborator au fost efectuate la vizita de screening şi apoi în mod regulat după iniţierea studiului. După 2 luni de administrare, fibrinogenul, factorul VII şi factorul VIII au scăzut cu 9%, 14% şi, respectiv, 17% pentru grupul sănătos; 7%, 13%, respectiv 19% pentru grupul cardiovascular; şi 10%, 7% şi, respectiv, 19% pentru grupul de dializă. Aceste rezultate evidenţiază potenţialul nattokinazei ca fibrinolitic natural.125

Homocisteină

Homocisteina este un intermediar în conversia aminoacidului metionină în cisteină. Dacă o persoană are deficit funcţional de acid folic, vitamina B6 sau vitamina B12, va exista o creştere a

homocisteină. Nivelurile crescute de homocisteină reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea unui atac de cord, accident vascular cerebral sau boli vasculare periferice. Creşteri ale homocisteinei se găsesc la aproximativ 20% până la 40% dintre pacienţii cu boli de inimă şi sunt asociate semnificativ cu CAD.126-128 O meta-analiză a constatat că pentru fiecare creştere de 5 pmol/L a homocisteinei, riscul apariţiei evenimentelor CHD a crescut cu aproximativ 20%, independent de factorii tradiţionali de risc CHD.129.

Se crede că o serie de mecanisme aterogene interdependente sunt implicate cu hiperhomociteinemia. Acestea includ îngroşarea avansată şi proliferarea celulelor musculare netede a peretelui intime al vaselor endoteliale, depunerea crescută de lipide în peretele vasului, detaşarea forţată a celulelor endoteliale, activarea leucocitelor şi trombocitelor, creşterea oxidării LDL-C, iniţierea sintezei tromboxanului trombocitar, creşterea stresului oxidativ prooxidant şi a stresului prooxidat de homostein în timpul formării trombocitelor. interferenţă de coagulare. Se crede că homocisteina promovează ateroscleroza prin deteriorarea directă a arterei, reducerea integrităţii peretelui vasului şi interferând cu formarea colagenului adecvat.

Deşi suplimentarea cu acid folic (400 mcg zilnic) poate reduce nivelul de homocisteină la mulţi subiecţi, având în vedere importanţa vitaminelor B12 şi B6 pentru metabolismul corect al homocisteinei, toate trei ar trebui utilizate împreună. Într-un studiu, nivelurile suboptime ale acestor nutrienţi la bărbaţii cu niveluri crescute de homocisteină au fost de 56,8%, 59,1% şi 25% pentru acid folic, vitamina B12 şi, respectiv, vitamina B6, indicând faptul că suplimentele cu acid folic singure nu ar scădea nivelurile de homocisteină în multe cazuri. B12 şi B6. Acest fapt ar putea reduce efectul de fortificare a alimentelor cu acid folic.

În 1998, FDA a impus fortificarea produselor alimentare cu acid folic. Deşi nivelurile de homocisteină au scăzut modest de atunci, efectul asupra mortalităţii a fost în cel mai bun caz minor.131 Acest lucru indică importanţa unor măsuri suplimentare mai agresive pentru a reduce riscul cardiovascular asociat homocisteinei.

Personalitate „Tip A".

Comportamentul „de tip A" se caracterizează printr-un sentiment extrem de urgenţă, competitivitate, nerăbdare şi agresivitate. Acest comportament poartă cu el o creştere de două ori a CHD în comparaţie cu comportamentul non-tip A.132-134 În mod deosebit dăunătoare sistemului cardiovascular este expresia regulată a furiei. Într-un studiu, relaţia dintre stilurile obişnuite de coping a furiei, în special exprimarea furiei, şi concentraţiile de lipide serice au fost examinate la 86 de subiecţi sănătoşi.133 Expresia obişnuită a furiei a fost măsurată pe patru scale: agresivitate, afect controlat, vinovăţie şi inhibiţie socială. S-a găsit o corelaţie pozitivă între nivelul colesterolului seric şi agresivitate. Cu cât scorul de agresivitate este mai mare, cu atât nivelul colesterolului este mai mare. S-a găsit o corelaţie negativă între raportul dintre LDL-C şi HDL-C şi scorul de afect controlat - cu cât este mai mare capacitatea de a controla furia, cu atât este mai mic acest raport. Cu alte cuvinte, cei care învaţă să controleze furia experimentează o reducere semnificativă a riscului de boli de inimă, în timp ce un profil lipidic nefavorabil este legat de un stil de coping predominant agresiv (ostil).

Exprimarea furiei joacă, de asemenea, un rol în nivelurile CRP. Într-un studiu, mânia şi severitatea mai mare a simptomelor depresive, separat şi în combinaţie cu ostilitatea, au fost asociate semnificativ cu creşteri ale CRP la bărbaţi şi femei aparent sănătoşi.135 Alte mecanisme care explică legătura dintre emoţii, personalitate şi BCV includ secreţia crescută

de cortizol, disfuncţia endotelială, hipertensiunea arterială şi nivelul crescut al fibrinogenului119.

Aceste asociaţii sunt independente de potenţiali factori de confuzie.

Urmează zece sfaturi care pot ajuta pacienţii să-şi îmbunătăţească strategiile de coping:

Nu-ţi înfometaţi viaţa emoţională. Promovează relaţii semnificative. Oferă timp pentru a oferi şi a primi dragoste în viaţa ta.

Învaţă să fii un bun ascultător. Permite-le oamenilor din viaţa ta să-şi împărtăşească cu adevărat sentimentele şi gândurile neîntrerupt. Empatizaţi cu ei; pune-te în pielea lor.

Nu încerca să vorbeşti peste cineva. Dacă te trezeşti întrerupt, relaxează-te; nu încerca să depăşeşti cealaltă persoană. Dacă eşti politicos şi permiţi altcuiva să vorbească, în cele din urmă (cu excepţia cazului în care el sau ea este extrem de nepoliticos) el sau ea va răspunde la fel. Dacă nu, explicaţi că el sau ea întrerupe procesul de comunicare. Poţi face asta doar dacă ai fost un bun ascultător.

Evitaţi comportamentul agresiv sau pasiv. Fii asertiv, dar exprimă-ţi gândurile şi sentimentele într-un mod amabil pentru a ajuta la îmbunătăţirea relaţiilor la serviciu şi acasă.

Evitaţi stresul excesiv în viaţa dvs. cât mai bine puteţi, evitând orele excesive de lucru, alimentaţia proastă şi odihna necorespunzătoare. Dormi cât de mult poţi.

Evitaţi stimulente precum cofeina şi nicotina. Stimulantele promovează răspunsul de luptă sau fugă şi tind să îi facă pe oameni mai iritabili în acest proces.

Fă-ţi timp pentru a-ţi construi sănătatea şi succesul pe termen lung, efectuând tehnici de reducere a stresului şi exerciţii de respiraţie profundă.

Acceptă cu graţie acele lucruri asupra cărora nu ai control. Păstrează-ţi energia pentru acele lucruri pentru care poţi face ceva.

Acceptă-te pe tine însuţi. Aminteşte-ţi că eşti om şi vei face greşeli din care poţi învăţa pe parcurs.

Fii mai răbdător şi mai tolerant cu ceilalţi. Urmaţi regula de aur.

Alţi factori nutriţionali

Magneziu şi potasiu

Magneziul şi potasiul sunt absolut esenţiale pentru buna funcţionare a întregului sistem cardiovascular. Rolurile lor critice în prevenirea bolilor de inimă şi a accidentelor vasculare cerebrale sunt acum acceptate pe scară largă. În plus, există un corp substanţial de cunoştinţe care demonstrează că suplimentarea cu magneziu sau potasiu sau ambele sunt

eficiente în tratarea unei game largi de boli cardiovasculare, inclusiv angina pectorală, aritmii, insuficienţă cardiacă congestivă şi hipertensiune arterială. În multe dintre aceste aplicaţii, suplimentarea cu magneziu sau potasiu sau ambele au fost utilizate de mai bine de 50 de ani.

Deoarece rolul potasiului în sistemul cardiovascular este descris în detaliu în capitolul 174, aici se pune accentul pe magneziu. Majoritatea americanilor nu consumă suficient din acest mineral important. Aportul mediu de magneziu de către adulţii sănătoşi din Statele Unite variază între 143 şi 266 mg/zi. Acest nivel este cu mult sub chiar şi doza zilnică recomandată (DZR) de 350 mg pentru bărbaţi şi 300 mg pentru femei. Alegerile alimentare sunt motivul principal. Deoarece magneziul se găseşte din abundenţă în alimentele integrale, cei mai mulţi nutriţionişti şi dieteticieni presupun că majoritatea americanilor primesc suficient magneziu în dieta lor. Dar majoritatea americanilor nu mănâncă alimente întregi, naturale. Ei consumă cantităţi mari de alimente procesate. Deoarece procesarea alimentelor rafinează o mare parte a magneziului, majoritatea americanilor nu primesc RDA pentru magneziu.

Cele mai bune surse alimentare de magneziu sunt tofu, leguminoasele, seminţele, nucile, cerealele integrale şi legumele cu frunze verzi. Peştele, carnea, laptele şi fructele consumate cel mai frecvent au un conţinut destul de scăzut de magneziu. Majoritatea americanilor consumă o dietă cu conţinut scăzut de magneziu, deoarece dieta lor este bogată în alimente cu conţinut scăzut de magneziu, cum ar fi alimentele procesate, carnea şi produsele lactate.

S-a demonstrat că persoanele care mor din cauza atacurilor de cord au niveluri mai scăzute de magneziu în inimă decât persoanele de aceeaşi vârstă care mor din alte cauze.136 Nivelurile scăzute de magneziu contribuie la ateroscleroză şi BCV prin multe mecanisme, inclusiv promovarea disfuncţiei endoteliale prin generarea unui mediu proinflamator, protrombotic, proaterogenic.137.

Terapia intravenoasă cu magneziu a apărut acum ca o măsură de tratament apreciată în MI acut.138-140 Obstacolul major în calea devenirii metodei preferate pentru salvarea vieţii unei persoane poate fi un interes financiar. Magneziul este ieftin în comparaţie cu noile medicamente de înaltă tehnologie, cu preţuri ridicate, modificate genetic, promovate în prezent de companiile farmaceutice. Tratamentul IM acut este o afacere mare în Statele Unite. În fiecare an, peste 1,5 milioane de cetăţeni americani se confruntă cu infarct miocardic acut. Deşi multe alte părţi ale lumii folosesc acum terapia cu magneziu pentru infarct miocardic acut datorită eficacităţii, costului scăzut, siguranţei şi uşurinţei de administrare, acesta joacă a doua lăutărie după medicamentele de înaltă tehnologie din Statele Unite.

În ultimul deceniu, opt studii bine concepute care au implicat peste 4000 de pacienţi au demonstrat că suplimentarea intravenoasă cu magneziu în prima oră de internare la spital pentru IM acut produce un efect favorabil în reducerea complicaţiilor imediate şi pe termen lung, precum şi a ratelor de deces. Efectele benefice ale magneziului în infarctul miocardic acut sunt legate de capacitatea sa de a face următoarele:

Îmbunătățiți producţia de energie în inimă

Dilataţi arterele coronare, rezultând o livrare îmbunătăţită a oxigenului către inimă

Reduce rezistenţa vasculară periferică, rezultând o cerere redusă asupra inimii

Inhibaţi agregarea şi formarea cheagurilor de sânge ale trombocitelor

Reduceţi dimensiunea infarctului (blocarea)

Îmbunătățește ritmul cardiac şi aritmiile

Deficitul de vitamina D

Datele de la peste 8000 de indivizi înrolaţi în studiul NHANES 2001-2004 indică faptul că persoanele cu niveluri de vitamina D (25-OH) sub 30 ng/mL au avut mai multe şanse de a avea un risc crescut de BCV (OR 1,32), pentru CHD (OR 1,48) şi atât pentru CHD, cât şi pentru insuficienţă cardiacă prospectiv (OR 14152). 3000 de bărbaţi şi femei au descoperit că cei din cea mai mică cuartilă de 25-hidroxi vitamina D au un hazard ratio de 2,22 pentru mortalitatea cardiovasculară şi 2,08 pentru mortalitatea de orice cauză.142

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE — PREVENIREA UNUI ATACUL DE CORDIC RECURRENT

Oamenii care au suferit un atac de cord sau un accident vascular cerebral şi care trăiesc prin acesta sunt extrem de probabil să experimenteze altul. Prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare ulterioare este controlul factorilor majori de risc cardiac (de exemplu, hiperlipidemie, hipertensiune arterială, fumat, diabet, inactivitate fizică). Cea mai populară recomandare „secundară" pentru a reduce riscul unui atac de cord ulterior dat de majoritatea medicilor este aspirina în doză mică (de exemplu, 325 mg/zi sau o dată la două zile). Cu toate acestea, pot exista alternative eficiente, mai ales pentru cei care nu pot tolera terapia cu aspirina. Devine standard să se recomande doze de aspirină mai mici de 325 mg (de exemplu, 50 până la 150 mg/zi sau o dată la două zile). Până în prezent, aceste doze mai mici nu s-au dovedit a fi eficiente în reducerea mortalităţii prin BCV.

Aspirină

S-a demonstrat că aspirina scade riscul de evenimente cardiovasculare atât în studiile primare, cât şi în cele secundare. Primul studiu de prevenire primară a fost Physicians' Health Study, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 22.071 de bărbaţi aparent sănătoşi. Studiul a fost încheiat devreme din cauza în principal unei reduceri statistice extreme de 44% a riscului unui prim IM, cu utilizarea a 325 mg de aspirină o dată la două zile. De la acest studiu, trei studii randomizate suplimentare care includ atât bărbaţi, cât şi femei au arătat că aspirina este eficientă în prevenirea primară a IM: Studiul de prevenire a trombozei, Studiul de tratament optim al hipertensiunii şi Proiectul de prevenire primară. Printre cei 55.580 de subiecţi, utilizarea aspirinei a fost asociată cu o reducere semnificativă statistic cu 32% a riscului unui prim IM şi o reducere semnificativă cu 15% a riscului tuturor celorlalte evenimente vasculare importante, dar nu a avut efecte

semnificative asupra accidentului vascular cerebral nefatal sau a morţii vasculare. Evaluarea datelor din Studiul de sănătate a medicilor a indicat că cei cu CRP cel mai mare au avut cea mai mare scădere a riscului, 55,7%, faţă de 13,9% la cei cu CRP cel mai scăzut. Pare rezonabil să se rezerve utilizarea aspirinei ca strategie de prevenire primară pentru persoanele cu valori ridicate ale CRP.143

În ceea ce priveşte prevenirea secundară a IM, au existat şapte studii prospective randomizate controlate cu placebo care au implicat aproape 15.000 de supravieţuitori ai atacului de cord care au examinat utilizarea aspirinei pentru a reduce incidenţa atacului de cord recurent şi a decesului. Aceste studii au folosit mai multe doze de aspirină, variind de la 325 la 1500 mg/zi şi au înrolat pacienţi la diferite intervale după infarct variind de la 4 săptămâni la 5 ani. Niciunul dintre studii nu a demonstrat o reducere semnificativă statistic a mortalităţii prin utilizarea aspirinei. Cu toate acestea, atunci când toate rezultatele acestor studii au fost reunite, s-a demonstrat că aspirina reduce rata mortalităţii din toate cauzele, precum şi decesele cardiovasculare. Rata mortalităţii pentru toate cauzele în grupul cu aspirină a fost de 5,8%, comparativ cu 8,3% în grupul placebo, indicând o reducere a mortalităţii cu 30% în cazul aspirinei.144,145.

Aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt asociate cu un risc semnificativ de ulcer peptic. Cu toate acestea, majoritatea studiilor care documentează frecvenţa relativă a ulcerelor peptice ca o consecinţă a AINS s-au concentrat pe utilizarea lor în tratamentul artritei şi al durerilor de cap. Riscul de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic a fost evaluat pentru aspirină la doze zilnice de 300, 150 şi, respectiv, 75 mg. În esenţă, există un risc crescut de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic la toate nivelurile de dozare. Cu toate acestea, doza de 75 mg/zi a fost asociată cu o reducere de 40% a ulcerelor comparativ cu 300 mg/zi şi 30% faţă de 150 mg/zi.146

Deoarece nu se ştie dacă 75 mg/zi de aspirină este de ajutor în prevenirea unui al doilea atac de cord, majoritatea medicilor recomandă cel puţin 300 mg. Pentru a preveni accidentul vascular cerebral, doza necesară pare să fie de 900 mg. Aceste recomandări de dozare poartă cu ele un risc semnificativ pentru dezvoltarea unui ulcer peptic, dar pot fi adecvate pentru pacienţii cu risc ridicat care nu doresc să adopte abordarea naturală.

Alternative alimentare la aspirina

Cea mai bună abordare pentru prevenirea atacurilor de cord ulterioare poate să nu fie aspirina în doză mică, în special la pacienţii sensibili la aspirina. Prima alternativă la aspirina care trebuie examinată este una prea des trecută cu vederea de mulţi medici - dieta. Mai multe studii au arătat că modificările dietetice nu numai că sunt mai eficiente în prevenirea atacului de cord recurent decât aspirina, dar pot şi inversa blocarea arterelor înfundate. Pe lângă studiile cu dieta mediteraneană, trei studii celebre merită o menţiune specială. Primul a fost Lifestyle Heart Trial realizat de Dean Ornish.147 În acest studiu, subiecţii cu boli de inimă au fost împărţiţi într-un grup de control şi un grup experimental. Grupul de control a primit îngrijiri medicale regulate, în timp ce grupului experimental i sa cerut să urmeze o dietă vegetariană cu conţinut scăzut de grăsimi timp de cel puţin 1 an.

Dieta a inclus fructe, legume, cereale, leguminoase şi produse din soia. Subiecţilor li se permitea să consume câte calorii doreau. Nu au fost permise produse de origine animală, cu excepţia albuşurilor de ou şi 1 cană de lapte degresat sau iaurt zilnic. Dieta conţinea aproximativ 10% grăsimi; 15% până la 20% proteine; şi 70% până la 75% carbohidraţi - adică carbohidraţi complecşi predominant din cereale integrale, leguminoase şi legume.

Grupului experimental i s-a cerut, de asemenea, să efectueze tehnici de reducere a stresului, cum ar fi exerciţii de respiraţie, exerciţii de întindere, meditaţie, imagini şi alte tehnici de relaxare timp de o oră în fiecare zi şi să facă exerciţii pentru cel puţin 3 ore pe săptămână. La sfârşitul anului, subiecţii din grupul experimental au prezentat o regresie generală semnificativă a aterosclerozei vaselor de sânge coronariene. În schimb, subiecţii din grupul de control care erau trataţi cu îngrijire medicală regulată şi urmau dieta standard AHA au arătat de fapt progresia bolii lor. Ornish a declarat: „Această constatare sugerează că recomandările convenţionale pentru pacienţii cu CHD (cum ar fi o dietă cu 30% grăsimi) nu sunt suficiente pentru a produce regresia la mulţi pacienţi".

Alte două studii celebre care arată că dieta poate preveni infarctele ulterioare la pacienţii care suferă un prim atac de cord evidenţiază importanţa acizilor graşi omega-3 şi arată din nou ineficacitatea recomandărilor dietetice ale AHA. După cum sa menţionat anterior, numeroase studii populaţionale au demonstrat că persoanele care consumă o dietă bogată în uleiuri omega-3 fie din peşte, fie din surse vegetale au un risc semnificativ redus de a dezvolta boli de inimă. Două studii celebre de intervenţie au susţinut acest efect protector. În Studiul Dietary and Reinfarction Trial (DART), numai atunci când aportul de acizi graşi omega-3 (din peşte) a fost crescut, viitoarele atacuri de cord au fost reduse.148 Într-un alt studiu, Lyon Diet Heart Study, creşterea aportului de acizi graşi omega-3 din surse vegetale (acid alfa-linolenic) oferă acelaşi grad de protecţie ca şi peştele.

Prevenirea unui accident vascular cerebral ulterior

Pentru a preveni un accident vascular cerebral ulterior şi pentru a promova recuperarea după un accident vascular cerebral, extractul de Ginkgo biloba trebuie adăugat la programul descris mai devreme pentru a preveni un atac de cord ulterior. Extractul de frunze de G. biloba standardizat pentru a conţine 24% flavonglicozide de ginkgo şi 6% terpenoide a făcut obiectul a peste 300 de lucrări ştiinţifice publicate şi a peste 40 de studii dublu-orb în tratamentul scăderii aportului de sânge a creierului (insuficienţă cerebrală). S-a demonstrat, de asemenea, că extractul de G. biloba îmbunătăţeşte recuperarea după accident vascular cerebral (a se vedea capitolul 93 pentru mai multe informaţii).

Alte consideraţii

Angiografie, chirurgie de bypass coronarian sau angioplastie

O provocare semnificativă pentru clinician este determinarea când un pacient ar trebui să fie îndrumat pentru angiografie, intervenţie chirurgicală de bypass coronarian sau angioplastie. După cum se discută pe deplin în capitolul 145, acestea

procedurile sunt utilizate mult mai frecvent decât este justificat de obiectul A

evaluarea activă a oportunităţii şi eficacităţii acestora. Capitolul 145 B

oferă, de asemenea, sfaturi pentru îngrijirea pacientului atunci când angiografia, intervenţia chirurgicală de bypass coronarian C sau angioplastia sunt inevitabile.

Terapia de chelare intravenoasă

De asemenea, clinicianului i se solicită recomandări cu privire la eficacitatea terapiei de chelare a acidului etilendiamină tetraacetic, mult mai puţin invazivă, intravenoasă. Această procedură utilă, dar controversată, este, de asemenea, discutată pe deplin în capitolul 145.

Crează lobul urechii

Prezenţa unei pliuri diagonale a lobului urechii a fost recunoscută ca un semn de BCV din 1973. Peste 30 de studii au fost raportate în literatura medicală. Lobul urechii este bogat vascularizat şi se crede că o scădere a fluxului sanguin pe o perioadă lungă de timp duce la colapsul patului vascular. Aceasta duce la o cută în diagonală.150,151

Într-un studiu, angiografiile efectuate pe 205 pacienţi consecutivi au arătat o acurateţe de 82% în prezicerea bolilor de inimă, cu o rată de fals pozitive de 12% şi o rată de fals-negative de 18%. Într-un alt studiu pe 112 pacienţi consecutivi, pliul lobului urechii a fost puternic corelat cu boala cardiacă demonstrabilă şi mai puţin puternic cu MI anterior.151

Pliul se vede mai frecvent odata cu inaintarea in varsta, pana la varsta de 80 de ani, cand incidenta scade dramatic. Cu toate acestea, asocierea cu bolile de inima este independentă de vârstă. Deşi prezenţa unei cute a lobului urechii nu dovedeşte o boală de inimă, o sugerează cu tărie, iar examinarea lobului urechii este o procedură uşoară de screening. Corelaţia nu este valabilă cu asiaticii, nativii americani sau copiii cu sindrom Beckwith.151

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Nu există nicio îndoială că, în majoritatea cazurilor, ateroscleroza este direct legată de dietă şi stilul de viaţă. Tratamentul şi prevenirea includ reducerea tuturor factorilor de risc cunoscuţi. Pentru mulţi pacienţi, acest obiectiv necesită o schimbare majoră în dietă şi stil de viaţă. Deoarece se ştie că atât de mulţi factori sunt implicaţi în ateroscleroză, orice plan de tratament trebuie individualizat pentru a asigura rezultate optime. Ceea ce urmează este o abordare generală care trebuie adaptată în funcţie de tabloul clinic şi de dorinţa pacientului de a-l adopta.

Recomandări dietetice

Urmaţi recomandările dietetice din capitolul 44 (o versiune modificată a dietei mediteraneene). Tabelul 148-9 oferă îndrumări suplimentare în selecţiile dietetice, iar Caseta 148-5 enumeră alimentele de evitat datorită conţinutului lor de acizi graşi trans. Mai exact, este important să faceţi următoarele:

Mâncați mai puține grăsimi saturate și colesterol prin reducerea sau eliminarea cantităților de produse de origine animală din dietă.

Creșteți consumul de alimente vegetale bogate în fibre (fructe, legume, cereale, leguminoase și nuci și semințe crude).

Creșteți consumul de grăsimi mononesaturate și acizi grași omega-3.

Urmați o dietă cu glicemie scăzută.

Recomandări pentru stilul de viață

Atinge greutatea corporală ideală.

Faceți exerciții aerob în mod regulat.

Nu fumați.

TABELUL 148-9 Opțiuni alimentare pentru scăderea colesterolului

Suplimente

Formula multivitamine si minerale de mare potenta

Vitamina C: 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

Vitamina E (amestec de tocoferoli): 100 până la 400 UI/zi

Extract din samburi de struguri sau coaja de pin: 100 mg/zi

Supliment cu ulei de pește: minim 1000 mg de EPA+DHA

Vitamina D: 1000 până la 4000 UI/zi

REFERINȚE

Viles-Gonzalez JF, Anand SX, Valdiviezo C, et al. Actualizare în boala aterotrombotică. Mt Sinai J Med. 2004;71:197-208.

Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, et al. Mortalitatea din toate cauzele şi din cauza bolilor coronariene legate de fumat şi modificări ale fumatului în timpul unei urmăriri de 35 de ani a bărbaţilor finlandezi de vârstă mijlocie. Eur Heart J. 2000;21:1621-1626.

Imamura H, Tanaka K, Hirae C şi colab. Relaţia fumatului cu tensiunea arterială şi lipidele şi lipoproteinele serice la bărbaţi. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23:397-402.

Levenson J, Simon AC, Cambien FA. Fumatul de tigara si hipertensiunea arteriala. Factori asociaţi în mod independent cu hipervâscozitatea sângelui şi rigiditatea arterială. Arterioscleroză. 1987;7:572-577.

Kritz H, Schmid P, Sinzinger H. Fumatul pasiv şi riscul cardiovascular. Arch Intern Med. 1995;155:1942-1948.

Critchley JA, Capewell S. Reducerea riscului de mortalitate asociat cu renunţarea la fumat la pacienţii cu boală coronariană: o revizuire sistematică. JAMA. 2003;290:86-97.

Legea M, Tang JL. O analiză a eficacităţii intervenţiilor menite să ajute oamenii să renunţe la fumat. Arch Intern Med. 1995;155:1933-1941.

Wilson PW. Lipoproteine cu densitate mare, lipoproteine cu densitate scăzută şi boala coronariană. Sunt J Cardiol. 1990;66:A7-A10.

Ip S, Lichtenstein AH, Chung M. Revizuire sistematică: asocierea subfracţiilor de lipoproteine cu densitate scăzută cu rezultatele cardiovasculare. Ann Intern Med. 2009 Apr 7;150(7):474-484.

Davidson MH. Măsurătorile apolipoproteinei: este indicată clinic utilizarea mai răspândită? Clin Cardiol. 2009 Sep;32(9): 482-486.

Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Nivelurile de lipoproteine (a) şi riscul de boală coronariană la bărbaţi. Studiul clinicilor de cercetare a lipidelor coronariene primare de prevenire. JAMA. 1994;271:999-1003.

Kannel WB, Vasan RS. Trigliceridele ca factori de risc vascular: noi perspective epidemiologice. Curr Opin Cardiol. 2009 iulie;24(4):345-350.

Stalenhoef AF, de Graaf J. Asociaţia trigliceridelor serice de post şi non-fasting cu boli cardiovasculare şi rolul lipoproteinelor asemănătoare resturilor şi LDL dense mic. Curr Opin Lipidol. 2008 august;19(4):355-361.

Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Inflamaţie de grad scăzut şi boală coronariană: studiu prospectiv şi meta-analiză actualizată. BMJ. 2000;321:199-204.

Ridker PM, Rifai N, Rose L şi colab. Comparaţia dintre proteina C-reactivă şi nivelul colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă în predicţia primelor evenimente cardiovasculare. N Engl J Med. 2002;347:1557-1565.

Lee WY, Park JS, Noh SY, et al. Concentraţiile proteinei C-reactive sunt legate de rezistenţa la insulină şi sindromul metabolic, aşa cum este definit de raportul ATP III. Int J Cardiol. 2004;97: 101-106.

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, şi colab. Impactul combinat al comportamentelor de sănătate şi al mortalităţii la bărbaţi şi femei: studiul prospectiv al populaţiei EPIC-Norfolk. PLoS Med. 2008 ian 8;5(1):e12.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al.

Dieta mediteraneană, factorii de risc tradiţionali şi rata complicaţiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study. Circulaţie. 1999;99:779-785.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al.

Efectul unei diete în stil mediteranean asupra disfuncţiei endoteliale şi a markerilor inflamaţiei vasculare în sindromul metabolic: un studiu randomizat. JAMA. 2004;292:1440-1446.

Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. Rolul emergent al dietelor mediteraneene în epidemiologia cardiovasculară: grăsimi mononesaturate, ulei de măsline, vin roşu sau întreg modelul? Eur J Epidemiol. 2004;19:9-13.

Sieri S, Krogh V, Berrino F, et al. Încărcătura glicemică alimentară şi indicele şi riscul de boală coronariană într-o cohortă mare italiană: studiul EPIOR. Arch Intern Med. 2010 Apr 12;170(7):640-647.

Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Dieta mediteraneană şi sănătate: importanţa biologică a uleiului de măsline. Curr Pharm Des. 2001;7:933-950.

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. Acizi graşi polinesaturaţi N-3 în boala coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med. 2002;112:298-304.

Harris WS, Von Schacky C. Indexul Omega-3: un nou factor de risc pentru decesul din cauza bolii coronariene? Prev Med. 2004;39:212-220.

Harris WS. Indicele omega-3 ca factor de risc pentru boala coronariană. Am J Clin Nutr. 2008 iunie;87(6):S1997-S2002.

Hu FB, Bronner L, Willett WC şi colab. Aportul de peşte şi acizi graşi omega-3 şi riscul de boală coronariană la femei. JAMA. 2002;287:1815-1821.

Albert CM, Campos H, Stampfer MJ,

et al. Nivelurile sanguine ale acizilor graşi n-3 cu lanţ lung şi riscul de moarte subită. N Engl J Med. 2002;346:1113-1118.

Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, et al. Efectele doză-răspuns ale acizilor graşi omega-3 asupra trigliceridelor, inflamaţiei şi funcţiei endoteliale la persoanele sănătoase cu hipertrigliceridemie moderată. Am J Clin Nutr. 2011 februarie;93(2):243-252.

Sandker GW, Kromhout D, Aravanis C. Acizi graşi esteri ai colesterolului seric şi relaţia lor cu lipidele serice la bărbaţii în vârstă din Creta şi Ţările de Jos. Eur J Clin Nutr. 1993;47:201-208.

Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al. Acizii eicosapolienoici ai lipidelor serice ale insulelor japoneze cu incidenţă scăzută a bolilor cardiovasculare. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1982;28:441-453.

Hu FB, Stampfer MJ. Consumul de nuci şi riscul de boală coronariană: o revizuire a dovezilor epidemiologice. Curr Atheroscler Rep. 1999;1:204-209.

Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, et al. O dietă cu nuci îmbunătăţeşte funcţia endotelială la subiecţii hipercolesterolemici: un studiu randomizat încrucişat. Circulaţie. 2004;109:1609-1614.

Ford ES, Liu S, Mannino DM, et al. Concentraţia proteinei C reactive şi concentraţiile de vitamine din sânge, carotenoide şi seleniu în rândul adulţilor din Statele Unite. Eur J Clin Nutr. 2003;57:1157-1163.

Weisburger JH. Licopen şi produse din tomate în promovarea sănătăţii. Exp Biol Med. 2002;227:924-927.

Williams MJ, Sutherland WH, Whelan AP şi colab. Efectul acut al consumului de vinuri roşii şi albe asupra nivelurilor circulante ale moleculelor sensibile la inflamaţie la bărbaţii cu boală coronariană. Metabolism. 2004;53:318-323.

Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Consum moderat de alcool şi risc scăzut de boală coronariană: meta-analiză a efectelor asupra lipidelor şi a factorilor hemostatici. BMJ. 1999;319:1523-1528.

Skaltsounis AL, Kremastinos DT. Compuşii polifenolici din strugurii roşii îmbunătăţesc acut funcţia endotelială la pacienţii cu boală coronariană. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2005;12(6): 596-600.

Oak MH, El Bedoui J, Schini-Kerth VB. Proprietăţi antiangiogene ale polifenolilor naturali din vinul roşu şi ceaiul verde. J Nutr Biochem. 2005;16(1):1-8.

Sumner MD, Elliott-Eller M, Weidner G, et al. Efectele consumului de suc de rodie asupra perfuziei miocardice la pacienţii cu boală coronariană. Sunt J Cardiol. 2005;96(6):810-814.

Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, et al. Consumul de suc de rodie pt

3 ani de către pacienţii cu stenoză de arteră carotidă reduce grosimea intima-media carotidă comună, tensiunea arterială şi oxidarea LDL. Clin Nutr. 2004;23(3):423-433.

Esmaillzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, et al. Sucul concentrat de rodie imbunatateste profilurile lipidice la pacientii diabetici cu hiperlipidemie. J Med Food. 2004;7(3):305-308.

Pedersen TR. Pro şi contra: scăderea colesterolului din lipoproteinele cu densitate scăzută este şi va fi cheia viitorului managementului lipidelor. Sunt J Cardiol. 2001;87:B8-B12.

Ong HT. Studiile cu statine: de la ţintirea hipercolesterolemiei până la ţintirea pacientului cu risc ridicat. QJM. 2005 august;98(8):599-614.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A şi colab. Efectele unui portofoliu alimentar de alimente care scad colesterolul faţă de lovastatina asupra lipidelor serice şi proteinei C reactive. JAMA. 2003;290:502-510.

Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA şi colab. Efectele pe termen lung ale unui portofoliu alimentar pe bază de plante de alimente care scad colesterolul asupra tensiunii arteriale. Eur J Clin Nutr. 2008 iunie;62(6):781-788.

Gigleux I, Jenkins DJ, Kendall CW şi colab. Comparaţia dintre o dietă de portofoliu alimentară de alimente care scad colesterolul şi o statină pe fenotipul dimensiunii particulelor LDL la participanţii cu hipercolesterolemie. Br J Nutr. 2007 Dec;98(6):1229-1236.

Reynolds K, Chin A, Lees KA, et al. O meta-analiză a efectului suplimentării cu proteine din soia asupra lipidelor serice. Sunt J Cardiol. 2006;98(5):633-640.

47a. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analiză a efectelor aportului de proteine din soia asupra lipidelor serice. N Engl J Med. 1995 august 3;333(5):276-82.

Langsjoen PH, Langsjoen AM. Utilizarea clinică a inhibitorilor de HMG CoA-reductază şi epuizarea asociată a coenzimei Q10: o revizuire a publicaţiilor animale şi umane. Biofactori. 2003;18:101-111.

Rundek T, Naini A, Sacco R, et al. Atorvastatina scade nivelul coenzimei Q10 din sangele pacientilor cu risc de boli cardiovasculare si accident vascular cerebral. Arch Neurol. 2004;61:889-892.

Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C reactive: evaluarea inflamaţiei cu pravastatina/CRP (PRINCE): un studiu randomizat şi un studiu de cohortă. JAMA. 2001;286:64-70.

Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, et al. Fibre solubile şi lipide serice: o revizuire a literaturii. J Am Dieta Asoc. 1994;94:425-436.

Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, et al. Konjac-mannan (glucomanan) îmbunătățește glicemia și alți factori de risc asociați pentru boala coronariană în diabetul de tip 2: un studiu metabolic controlat randomizat. Îngrijirea diabetului. 1999;22:913-919.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, et al. Efectele benefice ale fibrelor alimentare vâscoase din Konjac-mannan la subiecţii cu sindrom de rezistenţă la insulină: rezultatele unui studiu metabolic controlat. Îngrijirea diabetului. 2000;23:9-14.

Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR şi colab. Produse din ovăz şi scăderea lipidelor: o meta-analiză. JAMA. 1992;267: 3317-3325.

Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Fibre alimentare şi proteină C-reactivă: constatări din datele sondajului naţional de sănătate şi nutriţie. J Nutr. 2004;134:1181-1185.

Canner PL, Berge KG, Wenger NK. Mortalitatea la cincisprezece ani la pacienţii din Proiectul de medicamente coronariene: beneficiu pe termen lung cu niacină. J Am Coll Cardiol. 1986;8: 1245-1255.

DiPalma JR, Thayer WS. Utilizarea niacinei ca medicament. Annu Rev Nutr. 1991;11: 169-187.

Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al. Efecte comparative ale lovastatinei şi niacinei în hipercolesterolemia primară. Arch Intern Med. 1994;14: 1586-1595.

Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Scăderea pronunţată a nivelurilor serice ale lipoproteinei Lp(a) la subiecţii hiperlipidemici trataţi cu acid nicotinic.

J Intern Med. 1989;226:271-276.

Pan J, Lin M, Kesala RL, et al. Tratamentul cu niacină al profilului lipidic aterogen şi Lp(a) în diabet. Diabet Obes Metab. 2002;4:255-261.

Vega GL, Grundy SM. Răspunsurile lipoproteinelor la tratamentul cu lovastatin, gemfibrozil și acid nicotinic la pacienții normolipidemici cu hipoalfalipoproteinemie. Arch Intern Med. 1994;154:73-82.

Van JT, Pan J, Wasty T, et al. Comparaţia dintre monoterapiile cu niacină şi atorvastatină cu eliberare prelungită şi tratamentul combinat al profilului lipidic aterogen în diabetul zaharat. Sunt J Cardiol. 2002;89:1306-1308.

Rindone JP, Achacoso S. Efectul niacinei cu doze mici asupra controlului glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat non-dependent de insulină şi hiperlipidemie. Am J Ther. 1996;3:637-639.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME,

et al. Eficacitatea, siguranţa şi tolerabilitatea niacinei administrate o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului şi evaluării eficacităţii studiului Niaspan. Arch Intern Med. 2002;162:1568-1576.

Kane MP, Hamilton RA, Addesse E,

et al. Colesterolul şi efectele glicemice ale Niaspan la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Farmacoterapia. 2001;21: 1473-1478.

Kuvin JT, Dave DM, Sliney KA, et al. Efectele niacinei cu eliberare prelungită asupra dimensiunii particulelor de lipoproteine, distribuţiei şi markerilor inflamatori la pacienţii cu boală coronariană. Sunt J Cardiol. 2006;98(6):743-745.

Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacina la pacienţii cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine. N Engl J Med. 2011 Dec 15;365(24):2255-2267.

McKenney JM, Proctor JD, Harris S, et al. O comparaţie a eficacităţii şi efectelor toxice ale niacinei cu eliberare susţinută şi imediată la pacienţii hipercolesterolemici. JAMA. 1994;271:672-677.

Goldberg AC. O meta-analiză a studiilor controlate randomizate privind efectele niacinei cu eliberare prelungită la femei. Sunt J Cardiol. 2004;94: 121-124.

Guyton JR. Niacină cu eliberare prelungită pentru modificarea profilului lipoproteinelor. Expert Opin Pharmacother. 2004;5:1385-1398.

Rubenfire M. Impactul subspecialităţii medicale asupra conformităţii pacientului cu grupul de studiu de tratament. Siguranţa şi conformitatea cu niacină cu eliberare prelungită/lovastatina o dată pe zi ca terapie iniţială în studiul Impactul subspecialităţii medicale asupra conformităţii pacientului la tratament (IMPACT). Sunt J Cardiol. 2004;94:306-311.

Vogt A, Kassner U, Hostalek U, et al. Evaluarea siguranţei şi tolerabilităţii acidului nicotinic cu eliberare prelungită într-un cadru obişnuit de îngrijire: studiul NAUTILUS. Curr Med Res Opin. 2006;22(2): 417-425.

Welsh AL, Ede M. Hexanicotinat de inozitol pentru terapia îmbunătăţită cu acid nicotinic. Int Rec Med. 1961;174:9-15.

El-Enein AMA, Hafez YS, Salem H, et al. Rolul acidului nicotinic şi al hexaniacinatului de inozitol ca agenţi anticoolesterolemici şi antilipemici. Nutr Rep Intl. 1983;28:899-911.

Ostlund Jr RE. Metabolismul fitosterolilor şi colesterolului. Curr Opin Lipidol. 2004;15:37-41.

Clifton PM, Noakes M, Ross D şi colab. Aportul alimentar ridicat de esteri de fitosterol scade carotenoizii şi creşte nivelul plasmatic de steroli vegetali, fără o scădere suplimentară a colesterolului. J Lipid Res. 2004;45:1493-1499.

Miettinen TA, Gylling H. Esteri de stanol şi steroli vegetali în prevenirea bolilor cardiovasculare. Ann Med. 2004;36: 126-134.

Kozlowska-Wojciechowska M, Jastrzebska M, Naruszewicz M, et al. Impactul margarinei îmbogăţite cu steroli vegetali asupra lipidelor din sânge, funcţiei trombocitelor şi nivelului de fibrinogen la bărbaţi tineri. Metabolism. 2003;52:1373-1378.

Yoshida Y, Niki E. Efectele antioxidante ale fitosterolului şi ale componentelor sale. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2003;49:277-280.

de Jong A, Plat J, Mensink RP. Efectele metabolice ale sterolilor şi stanolilor vegetali. J Nutr Biochem. 2003;14:362-369.

Arsenio L, Bodria P, Magnati G, et al. Eficacitatea tratamentului pe termen lung cu pantetină la pacienţii cu dislipidemii. Clin Ther. 1986;8:537-545.

Gaddi A, Descovich GC, Noseda P, et al. Evaluarea controlată a pantetinei, un compus hipolipidemic natural, la pacienţii cu diferite forme de hiperlipoproteinemie. Ateroscleroza. 1984;50:73-83.

Coronel F, Tomero F, Torrente J, et al. Tratamentul hiperlipemiei la pacienţii diabetici aflaţi în dializă cu o substanţă fiziologică. Sunt J Nephrol. 1991;11:32-36.

Donati C, Bertieri RS, Barbi G. Pantethine, diabet mellitus and atherosclerosis: clinical study of 1045 patients. Clin Ter. 1989;128:411-422.

Hiramatsu K, Nozaki H, Arimori S. Influenţa pantetinei asupra volumului trombocitelor, microvâscozităţii, compoziţiei lipidelor şi funcţiilor în diabetul zaharat cu hiperlipidemie. Tokai J Exp Clin Med. 1981;6:49-57.

Lawson LD, Wang ZJ, Papdimitrou D. Eliberarea de alicină în condiţii gastrointestinale simulate din tabletele de pudră de usturoi utilizate în studiile clinice asupra colesterolului seric. Planta Med.

2001;67:13-18.

Lawson LD, Wang ZJ. Calitatea tabletelor: o problemă majoră în studiile clinice cu suplimente de usturoi. Forsch Kmplmentaer- rmed. 2000;7:45.

Banerjee SK, Maulik SK. Efectul usturoiului asupra tulburărilor cardiovasculare: o revizuire. Nutr J. 2002;1:4.

Alder R, Lookinland S, Berry JA, et al. O revizuire sistematică a eficacităţii usturoiului ca agent anti-hiperlipidemic. J Am Acad Nurse Pract. 2003;15: 120-129.

Stevinson C, Pittler MH, Erst E. Usturoi pentru tratarea hipercolesterolemiei: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Ann Intern Med. 2000;133:420-429.

Kung AW, Pang RW, Janus ED. Lipoproteina (a) serice crescută în hipotiroidismul subclinic. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:445-449.

Clarke R, Armitage J. Vitamine antioxidante şi riscul bolilor cardiovasculare: revizuirea studiilor randomizate la scară largă. Medicamente cardiovasc Ther. 2002;16:411-415.

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK şi colab. Utilizarea vitaminelor antioxidante pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a studiilor randomizate. Lancet. 2003;361:2017-2023.

Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al. Efectul de şase ani al suplimentării combinate cu vitamine C şi E asupra progresiei aterosclerotice: Studiul privind Suplimentarea cu Antioxidanţi în Prevenirea Aterosclerozei (ASAP). Circulaţie. 2003;107:947-953.

Lowe GM, Bilton RF, Davies IG. Compoziţia carotenoidelor şi potenţialul antioxidant în subfracţii ale lipoproteinei umane de joasă densitate. Ann Clin Biochim. 1999;36:323-332.

Church TS, Earnest CP, Wood KA, et al. Reducerea nivelului proteinei C-reactive prin utilizarea unei multivitamine. Am J Med. 2003;115:702-707.

Princen HM, Van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, et al. Suplimentarea cu doze mici de vitamina E protejează LDL de peroxidarea lipidelor la bărbaţi şi femei. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 1995;15:325-333.

Gey KF, Puska P, Jordan P. Corelaţia inversă între vitamina E plasmatică şi mortalitatea prin boala cardiacă ischemică în epidemiologia interculturală. Am J Clin Nutr. 1991;53:S326-S334.

Bellizzi MC, Franklin MF, Duthie GG. Vitamina E şi bolile coronariene: paradoxul european. Eur J Clin Nutr. 1994;48:822-831.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE. Consumul de vitamina E şi riscul bolilor coronariene la femei. N Engl J Med. 1993;328:1444-1449.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A. Consumul de vitamina E şi riscul de boală coronariană la bărbaţi. N Engl J Med. 1993;328:1450-1456.

Kaikkonen J, Nyyssonen K, Tomasi A,

et al. Eficacitatea antioxidantă a suplimentării paralele şi combinate cu coenzima Q10 şi d-alfa-tocoferol la subiecţii uşor hipercolesterolemici: un studiu clinic randomizat controlat cu placebo. Radic liber Res. 2000;33:329-340.

Wang XL, Rainwater DL, Mahaney MC, et al. Suplimentarea cu vitamina E şi coenzima Q10 reduce markerii circulanţi ai inflamaţiei la babuini. Am J Clin Nutr. 2004;80:649-655.

Thomas SR, Leichtweis SB, Pettersson K, et al. Suplimentarea dietetică cu vitamina E şi coenzima Q(10) inhibă ateroscleroza la şoarecii knockout ale genei apolipoproteinei E. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2001;21:585-593.

Yegin A, Yegin H, Aliciguzel Y, et al. Activitatea eritrocitară seleniu-glutation peroxidază este mai scăzută la pacienţii cu ateroscleroză coronariană. Jpn Heart J. 1997;38:793-798.

Bor MV, Cevik C, Uslu I, et al. Nivelurile de seleniu şi activităţile glutation peroxidazei la pacienţii cu infarct miocardic acut. Acta Cardiol. 1999;54:271-276.

Frei B, Anglia L, Ames BN. Ascorbatul este un antioxidant remarcabil în plasma sanguină umană. Proc Natl Acad Sci. 1989;86:6377-6381.

Harats D, Ben-Naim M, Dabach Y. Efectul suplimentării cu vitamine C şi E asupra susceptibilităţii lipoproteinelor plasmatice la peroxidare indusă de fumatul acut. Ateroscleroza. 1990;85:47-54.

Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al. Efectul de şase ani al suplimentelor combinate cu vitamine C şi E asupra progresiei aterosclerotice. Studiul de prevenire a aterosclerozei cu suplimente antioxidante (ASAP). Circulaţie. 2003;107:947-953.

Simon JA. Vitamina C şi bolile cardiovasculare: o revizuire. J Am Coll Nutr. 1992;11:107-125.

Howard PA, Meyers DG. Efectul vitaminei C asupra lipidelor plasmatice. Ann Pharmacother. 1995;29:1129-1136.

Jacques PF, Sulsky SI, Perrone GA. Acid ascorbic şi lipide plasmatice. Epidemiologie. 1994;5:19-26.

Hallfrisch J, Singh VN, Muller DC. Vitamina C plasmatică ridicată asociată cu colesterolul HDL- şi HDL2 ridicat. Am J Clin Nutr. 1994;60:100-105.

Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamina C ca antioxidant: evaluarea rolului său în prevenirea bolilor. J Am Coll Nutr. 2003;22:18-35.

Tousoulis D, Antoniades C, Tountas C, et al. Vitamina C afectează sistemul de tromboză/fibrinoliză şi hiperemia reactivă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală coronariană. Îngrijirea diabetului. 2003;26:2749-2753.

Shi J, Yu J, Pohorly JE, et al. Polifenolici din seminţele de struguri: biochimie şi funcţionalitate. J Med Food. 2003;6: 291-299.

Freese R, Mutanen M. Acidul alfa-linolenic şi acizii graşi marini cu lanţ lung n-3 diferă doar puţin în efectele lor asupra factorilor hemostatici la subiecţii sănătoşi. Am J Clin Nutr. 1997;66: 591-598.

Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, et al. Dietele pe termen lung cu acizi graşi mononesaturaţi reduc agregarea trombocitelor la subiecţii tineri sănătoşi. Br J Nutr. 2003;90:597-606.

Lam SC, Harfenist EJ, Packham MA, et al. Investigarea posibilelor mecanisme de inhibare a reacţiilor plachetare cu piridoxal 50-fosfat. Tromb Res. 1980;20:633-645.

Sermet A, Aybak M, Ulak G. Efectul suplimentării orale de clorhidrat de piridoxină asupra sensibilităţii plachetare in vitro la diferiţi agonişti. Arzneimittelforschung. 1995;45:19-21.

Friso S, Girelli D, Martinelli N, et al. Concentraţii plasmatice scăzute de vitamina B-6 şi modularea riscului de boală coronariană. Am J Clin Nutr. 2004;79:992-998.

Kiesewetter H, Jung F, Pindur G. Efectul usturoiului asupra agregării trombocitelor, microcirculaţiei şi alţi factori de risc. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1991;29:151-155.

Ernst E. Fibrinogen: un factor de risc important pentru bolile aterotrombotice. Ann Med. 1994;26:15-22.

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Aderarea la dieta mediteraneană atenuează inflamaţia şi procesul de coagulare la adulţii sănătoşi: studiul ATTICA. J Am Coll Cardiol. 2004;44:152-158.

Hsia CH, Shen MC, Lin JS şi colab. Nattokinaza scade nivelul plasmatic de fibrinogen, factor VII şi factor VIII la subiecţii umani. Nutr Res. 2009 Mar;29(3):190-196.

Boushey C, Beresford S, Omenn G, et al. O evaluare cantitativă a homocisteinei plasmatice ca factor de risc pentru boala vasculară: beneficii probabile ale creşterii aportului de acid folic. JAMA. 1995;274: 1049-1057.

Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. Asocierea homocisteinei cu boala coronariană. Clin Cardiol. 2003;26:563-568.

Bozkurt E, Keles S, Acikel M, et al. Nivelul de homocisteină în plasmă şi extinderea angiografică a bolii coronariene. Angiologie. 2004;55:265-270.

Humphrey LL, Fu R, Rogers K şi colab. Nivelul homocisteinei şi incidenţa CHD: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Mayo Clin Proc. 2008 nov;83(11): 1203-1212.

Ubbink JB, Vermaak WJ, wan der Merwe A, et al. Vitamina B-12, vitamina B-6 şi starea nutriţională a folaţilor la bărbaţii cu hiperhomocisteinemie. Am J Clin Nutr. 1993;57:47-53.

Anderson JL, Jensen KR, Carlquist JF şi colab. Efectul fortificării alimentelor cu acid folic asupra mortalităţii asociate cu homocisteină. Am J Med. 2004;116:158-164.

Matthews KA, Haynes SG. Tipul de comportament de tip A şi riscul de boală coronariană. Am J Epidemiol. 1986;123: 923-960.

Muller MM, Rau H, Brody S. Relaţia dintre stilul obişnuit de coping a furiei şi concentraţiile serice de lipide şi lipoproteine. Biol Psychol. 1995;41:69-81.

Strike PC, Steptoe A. Factori psihosociali în dezvoltarea bolii coronariene. Prog Cardiovasc Dis. 2004;46:337-347.

Suarez EC. Proteina C reactivă este asociată cu factorii de risc psihologic ai bolilor cardiovasculare la adulţii aparent sănătoşi. Psychosom Med. 2004;66:684-691.

Maier JA. Nivel scăzut de magneziu şi aterosclerozã: o legătură bazată pe dovezi. Mol Aspecte Med. 2003;24:137-146.

Maier JA, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, et al. Nivelul scăzut de magneziu promovează disfuncţia celulelor endoteliale: implicaţii pentru aterosclerozã, inflamaţie şi tromboză. Biochim Biophys Acta. 2004;1689:13-21.

Hampton EM, Whang DD, Whang R. A

Terapia intravenoasă cu magneziu în infarctul miocardic acut B. Ann Pharmaco-

acolo. 1994;28:212-219. C

Teo KK, Yusuf S. Rolul magneziului în reducerea mortalităţii în infarctul miocardic acut: o revizuire a dovezilor. Droguri. 1993;46:347-359.

Schecter M, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Raţiunea suplimentării cu magneziu în infarctul miocardic acut: o revizuire a literaturii. Arch Intern Med. 1992;152:2189-2196.

Kim DH, Sabour S, Sagar UN şi colab. Prevalenţa hipovitaminozei D în bolile cardiovasculare (din ancheta naţională de examinare a sănătăţii şi nutriţiei 2001 până în 2004). Sunt J Cardiol. 2008 Dec 1;102(11): 1540-1544.

Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, şi colab. Asocierea independentă a nivelurilor serice scăzute de 25-hidroxivitamina d şi 1,25-dihidroxivitamina d cu mortalitatea de orice cauză şi cardiovasculară. Arch Intern Med. 23 iunie 2008;168(12): 1340-1349.

Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM şi colab. O actualizare despre aspirina în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare. Arch Intern Med. 2003;163:2006- 2010.

Weisman SM, Graham DY. Evaluarea beneficiilor şi riscurilor aspirinei în doză mică în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare şi cerebrovasculare. Arch Intern Med. 2002;162:2197-2202.

Willard JE, Lange RA, Hillis LD. Utilizarea aspirinei în boala cardiacă ischemică.

N Engl J Med. 1992;327:175-181.

Weil J, Colin-Jones D, Langman M. Aspirina profilactică şi riscul de sângerare a ulcerului peptic. BMJ. 1995;310: 827-830.

Ornish D. Poate schimba stilul de viaţă inversează boala coronariană. Lancet. 1990;336:129-133.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Efectele modificărilor aportului de grăsimi, peşte şi fibre asupra morţii şi a reinfarctului miocardic: studiu de dietă şi reinfarct (DART). Lancet. 1989;2:757-761.

de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Dieta mediteraneană bogată în acid alfa-linolenic în prevenirea secundară a bolii coronariene. Lancet. 1994;343:1454-1459.

Elliot WJ. Pliul lobului urechii şi boala arterelor coronare. Am J Med. 1983;75: 1024-1032.

Elliott WJ, Powell LH. Pliuri diagonale ale lobului urechii şi prognostic la pacienţii cu suspiciune de boală coronariană. Am J Med. 1996;100:205-211.

Dermatita atopica (eczema)

Michael T. Murray, ND şi Michael Traub, ND, DHANP, FAB

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Piele cronică, pruriginoasă, inflamatorie

Piele uscată, hiperkeratozică

Leziunile includ excoriaţii, papule, eczeme (pete de eritem, exsudaţie şi descuamare cu vezicule mici formate în epidermă) şi lichenificare (plăci hiperpigmentate de piele îngroşată cu brazde accentuate)

Zgârierea şi frecarea duc la lichenificare, cel mai frecvent în flexurile antecubitale şi poplitee

Istoric personal sau familial de atopie

p CONSIDERAŢII GENERALE

Dermatita atopică (eczema) este o afecţiune frecventă cu o prevalenţă de 2,4% până la 7% din populaţie. Etiopatogenia actuală a dermatitei atopice (DA) implică interacţiunea dintre următoarele:

Disfuncţia barierei cutanate şi mutaţii ale genelor care codifică proteinele pielii (filagrina)

Dereglarea sistemului imunitar şi rolul limfopoietinei stromale timice în inflamaţia alergică

Factorii de mediu

Disfuncţia filagrinei şi a barierei epidermice

O bază genetică pentru AD a fost recunoscută de mult timp. Istoricul familial de boală atopică este un factor de risc major. Înainte de caracterizarea genomului uman, studiile de heritabilitate combinate cu studiile de legătură bazate pe familie au susţinut înţelegerea AD ca o trăsătură complexă, prin aceea că interacţiunile dintre gene şi factorii de mediu şi

interacţiunea dintre mai multe gene au contribuit la manifestarea bolii. Peste 100 de rapoarte publicate privind studiile de asociere genetică până la jumătatea anului 2009 au implicat 81 de gene, în 46 dintre care cel puţin o asociere pozitivă cu AD a fost demonstrată. Dintre acestea, gena care codifică filagrina (FLG) a fost replicată cel mai constant. Cele mai multe studii de gene candidate până în prezent s-au concentrat pe genele de răspuns imun adaptativ şi înnăscut, dar există un interes din ce în ce mai mare pentru genele care guvernează disfuncţia barierei cutanate.1

Filagrina este o proteină care facilitează agregarea filamentelor de keratină; este altfel cunoscut sub numele de proteină de agregare a filamentului. Leagă citocheratina în tonofilamente şi, atunci când este proteolizată, formează molecule higroscopice mici, inclusiv aminoacizi, care cuprind factorul natural de hidratare (NMF). NMF este responsabil pentru hidratarea stratului cornos. Asociaţii robuste ale mutaţiilor filagrinei au fost replicate în mai multe populaţii, în special la cele cu ascendenţă nord-europeană, iar acum este acceptat că 15% din cazurile de AD sunt atribuibile unor astfel de mutaţii.2 Dacă un individ se naşte cu o mutaţie a filagrinei, riscul de AD este de 40%.

Dar sunt necesari factori de stres suplimentari dobanditi pentru bariera pielii pentru a initia inflamatia. Accesul susţinut la haptene printr-o barieră defectuoasă stimulează o schimbare Th1-la-Th2 a imunofenotipului, care, la rândul său, afectează şi mai mult bariera. Colonizarea secundară cu Staphylococcus aureus nu numai că amplifică inflamaţia, ci şi subliniază şi mai mult bariera în AD. Aceste observaţii sugerează un nou „din exterior în interior, înapoi

spre exterior" paradigmă pentru patogeneza AD. Acest nou concept oferă un impuls pentru dezvoltarea de noi categorii de terapie de „reparare a barierei".3

Dereglarea imunităţii, limfopoietina stromală timică şi inflamaţia alergică

IgE este crescută la până la 80% dintre pacienţii cu AD. Este clar că activarea celulelor T-helper de tip 2 (Th2) ca răspuns la antigene joacă un rol major în AD. Limfopoietina stromală timică (TSLP) este o citokină asemănătoare IL-7 secretată de pielea cu barieră defectuoasă şi se găseşte la niveluri ridicate în biopsiile de piele de la pacienţii cu leziuni cu AD.4 TSLP declanşează profund angajamentul Th2 şi este crescut atunci când sunt stimulaţi de ftalaţi. agenţi de control al vâscozităţii, agenţi de gelifiere, formatori de peliculă, stabilizatori, dispersanţi, lubrifianţi, lianţi, agenţi de emulsionare şi agenţi de suspendare. Aplicaţiile finale includ adezivi şi cleiuri, utilizări agricole, materiale de construcţie, produse de îngrijire personală, dispozitive medicale, detergenţi şi agenţi tensioactivi, ambalaje, jucării pentru copii, argilă de modelat, ceară, vopsele, cerneluri şi acoperiri de imprimare, produse farmaceutice, produse alimentare şi textile. Ftalaţii sunt, de asemenea, folosiţi frecvent în nalucile de pescuit din plastic moale, călăfătul, pigmenţii de vopsea şi jucăriile sexuale din „cauciuc jeleu". Ftalaţii sunt utilizaţi într-o varietate de aplicaţii casnice, cum ar fi perdele de duş, tapiţerie din vinil, adezivi, gresie, recipiente şi ambalaje pentru alimente şi materiale de curăţare. Prin urmare, expunerea pervazivă la ftalaţi poate juca un rol în

patogeneza AD. TSLP sensibilizează plămânii la alergeni şi poate ajuta la explicarea evoluţiei frecvent observate a AD la astm, cunoscută sub numele de „marşul atopic”.

Helicobacter pylori gastric stimulează direct celulele epidermice să secrete TSLP, iar anticorpul H. pylori este pozitiv la până la 70% dintre pacienţii cu AD.6 Un studiu a arătat că tratamentul infecţiei, demonstrat printr-o reducere a testului respirator cu C-uree şi anti-H. pylori, a dus la o îmbunătăţire parţială la pacienţii cu AD.7

Factori de mediu: dermatită atopică şi alergie

Sensibilizarea la alimente declanşează simptome izolate ale pielii la aproximativ 30% dintre copii. Aceste simptome includ reacţii imediate în câteva minute după ingerarea alimentelor fără exacerbarea AD şi exacerbări precoce şi târzie ale AD. Este important să se identifice sensibilizările relevante din punct de vedere clinic la alimente folosind teste de înţepătură cutanată, teste de sânge specifice IgE şi IgG4 şi provocări alimentare pentru a iniţia intervenţii dietetice adecvate şi pentru a evita restricţiile alimentare inutile. O barieră cutanată defectuoasă şi o permeabilitate intestinală crescută par să faciliteze sensibilizarea alergenilor. Îngrijirea adecvată a pielii pentru a menţine funcţia de barieră a pielii şi evitarea alimentară a alimentelor foarte alergene în timpul copilăriei poate ajuta la prevenirea sensibilizării la alergeni, reducând astfel severitatea AD şi alergiile alimentare.8

Predictorii de severitate

Un studiu longitudinal asupra copiilor a examinat o serie de factori de risc care pot prezice severitatea AD la copii.9 Acest studiu a chestionat 137 de copii şi i-a urmărit prin patru vizite pe o perioadă de ani HA. Au fost înregistraţi parametri precum vârsta la debut, clasa socială, grupul etnic, atopia copilului, antecedentele familiale de atopie şi alţi factori potenţiali de risc. Acest studiu a evidenţiat următoarele: (1) Copiii cu AD a căror eczemă a început în primul an de viaţă aveau mai multe şanse de a avea boală severă decât cei a căror eczemă a început mai târziu; (2) un istoric de atopie (astm, febra fânului sau ambele) a fost asociat cu AD severă; şi (3) copiii cu eczemă care locuiau într-o zonă urbană prezentau un risc crescut de boală severă în comparaţie cu omologii lor care locuiau într-un mediu rural. Acest risc de mediu urban era independent de etnie.

În acest studiu, alţi factori precum alăptarea, dimensiunea familiei, sexul, greutatea la naştere, vârsta gestaţională, vârsta copilului şi orice atopie (febra fânului, astm sau eczemă) la părinţi şi fraţi nu au o asociere semnificativă cu severitatea bolii. Lipsa unui efect protector al alăptării nu este în concordanţă cu alte studii (vezi mai târziu). Deşi autorii acestui studiu au menţionat posibilitatea apariţiei alergenilor de mediu, nu a existat nicio menţiune despre istoricul dietei sau asociaţiile alimentare în ceea ce priveşte severitatea. Neexaminarea relaţiei dintre această afecţiune şi alimente a fost o omisiune majoră. Studiile ulterioare care evaluează factorii de risc ar trebui să includă jurnale de dietă şi studii de asociere cu alimente.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Nenumăratele de medicamente eliberate pe bază de rețetă și fără prescripție medicală utilizate în mod obișnuit pentru a trata AD nu reușesc să abordeze cauza principală a afecțiunii. Medicamentele topice utilizate pentru tratarea AD includ emolienți, corticosteroizi, antibiotice și inhibitori ai calcineurinei. Antihistaminicele orale sunt utilizate pentru prurit. Eczema severă a fost, de asemenea, tratată cu agenți imodulatori sistemici (ciclosporină) și corticosteroizi sistemici. Niciunul dintre aceste medicamente nu a demonstrat o capacitate eficientă pe termen lung de a vindeca AD. Efectele secundare, cum ar fi întârzierea creșterii, complicațiile cutanate, sedarea și reacțiile alergice sunt o preocupare majoră.10 În plus, un număr de aceste medicamente pot duce la o rebușare care este de obicei mai gravă decât leziunile primare.

Medicina naturopată încearcă, în general, să înțeleagă cauzele care stau la baza AD și, astfel, se ocupă de factori suplimentari, inclusiv cei care afectează sistemul digestiv, cum ar fi alergiile alimentare și creșterea excesivă a candidozei. Deși nicio opțiune de tratament nu poate fi universal eficientă, terapiile combinate specifice pacientului care acționează în sinergie sunt încurajate pentru o eficacitate optimă.

Alergia alimentară, permeabilitatea intestinală și creșterea excesivă a candidalor

Numeroase studii au documentat rolul alergiei alimentare în AD (vezi și capitolul 15). Studiile au arătat, de asemenea, că alăptarea oferă o profilaxie semnificativă împotriva AD, precum și a alergiilor în general.11

Un studiu pe 100 de sugari a demonstrat că alăptarea ar trebui promovată pentru prevenirea primară a alergiilor.12 Interesant, studii suplimentare ale aceluiași grup sugerează că sugarii alăptați cu alergii ar trebui tratați prin evitarea alergenilor; în unele cazuri, întreruperea alăptării este recomandată pentru a evita urmele de antigene alimentare în laptele matern.13 Cu toate acestea, dezvoltarea AD la sugarii alăptați este de obicei rezultatul transferului de antigene alergice în laptele matern, caz în care mamele ar trebui instruite să evite alergenii alimentari comuni (în special laptele, ouăle, peștele, mâncarea și mâncarea). citrice și ciocolată).14 Evitarea maternă a acestor alergeni comuni este asociată cu rezoluția completă în majoritatea cazurilor. Recomandăm ca studiile ulterioare privind alăptarea și alergiile alimentare să examineze restricțiile alergiilor alimentare ale mamei, în încercarea de a evalua mai precis cauzele care stau la baza eczemei infantile.

La sugarii mai mari sau hrăniți cu lapte praf, laptele, ouăle și alunele par a fi cei mai frecventi alergeni alimentari care induc AD. Într-un studiu, aceste trei alimente au fost implicate în 81% din toate cazurile de AD în copilărie,15 în timp ce într-un alt studiu 60% dintre copiii cu AD severă au avut o provocare alimentară pozitivă la unul sau două dintre următoarele: ou, lapte de vacă, arahide, pește, grâu sau soia. Un studiu controlat randomizat a constatat că, la acei indivizi cu un test radioalergosorbent pozitiv la ouă, o dietă fără ouă a fost asociată cu o îmbunătățire a severității AD, cel mai mare efect fiind observat la cei mai grav afectați.16 Deși ouăle sunt un suspect major, practic orice aliment poate fi agentul ofensator.17

Diagnosticul alergiei alimentare este de obicei cel mai bine realizat prin dieta de eliminare și metoda de provocare. Această abordare este utilă în special în eczemele din copilărie. Eliminarea produselor lactate, ouălor, arahidelor, roșiilor și a coloranților și conservanților artificiali are ca rezultat o îmbunătățire semnificativă în cel puțin 75% din cazuri.15,17,18 Dacă sunt utilizate metode de laborator pentru identificarea alergiilor alimentare în eczeme, cea mai utilă metodă pare să fie testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) IgE145 și IgE.

Se crede că prezența alergiilor alimentare este parțial responsabilă pentru ca copiii cu AD au un „intestin permeabil".20 Ca urmare a acestei permeabilitati intestinale crescute, există o încărcare crescută de antigen asupra sistemului imunitar, care ulterior copleșește sistemul imunitar și crește probabilitatea de a dezvolta alergii suplimentare. Studiile de permeabilitate folosind manitol urinar și lactuloză confirmă că dietele hipoalergenice scad permeabilitatea intestinală și sunt asociate cu îmbunătățiri ale eczemei atopice. Este esențial să identificați alimentele ofensatoare cât mai curând posibil pentru a evita creșterea permeabilității intestinale. Încercarea de a face față alergiilor alimentare multiple este adesea o sarcină dificilă pentru pacient, deoarece dieta este adesea nerealist restrictivă. Eliminarea alimentelor alergene și restabilirea permeabilității intestinale normale par să oprească dezvoltarea de noi alergii.21

Pacienții ar trebui încurajați să afle dacă, dacă pot evita să ofenseze alimentele pentru o perioadă de 6 până la 12 luni, nivelurile lor de anticorpi la alergeni vor scădea până la punctul în care pot tolera reintroducerea unor alimente de cel puțin două ori pe săptămână. Rata de pierdere a alergiilor alimentare la pacienții cu AD după 1 an a fost de 26% pentru cei cinci alergeni majori (ou, lapte, grâu, soia și arahide) și de 66% pentru alți alergeni alimentari.22

Candida albicans

O creștere excesivă a drojdiei comune Candida albicans în tractul gastrointestinal a fost implicată ca factor cauzal în afecțiunile alergice, inclusiv AD. Niveluri crescute de anticorpi anticandidali sunt frecvente la indivizii atopici. În plus, severitatea leziunilor tinde să se coreleze cu nivelul de anticorpi IgE în raport cu antigenele candida. Terapia anticandidală adecvată (vezi capitolul 51) poate duce la ameliorarea clinică semnificativă a AD.23,24

Suplimente nutritive

Probioticele

Deoarece flora intestinală joacă un rol major în sănătatea gazdei, în special în ceea ce privește AD, terapia cu probiotice este indicată în special. Studiile care evaluează administrarea probioticului Lactobacillus rhamnosus tulpina GG singur sau în asociere cu Lactobacillus reuteri la sugarii cu AD și alergie la lapte de vacă au demonstrat o reducere semnificativă a severității eczemei.25-28

Cu toate acestea, singurul studiu controlat randomizat27 care a prescris ambele tulpini de probiotice a folosit un preparat de lapte praf degresat pentru grupul placebo. De asemenea,

pacienţilor li s-a permis să continue tratamentul cu corticosteroizi. Ambii factori pot fi confundat orice rezultate benefice, deoarece s-a observat că utilizarea corticosteroizilor a crescut în grupul placebo în timpul perioadei de tratament activ, indicând posibil o reacţie alergică la proteinele din lapte din placebo. O altă notă interesantă este constatarea din acest studiu că efectul terapeutic pozitiv al probioticelor a fost mai pronunţat la pacienţii cu constituţie alergică, după cum o demonstrează răspunsurile pozitive la testul cutanat şi nivelul crescut de IgE. Acest lucru sugerează că aceste teste pot fi utile în prognoza cine poate fi cel mai receptiv la terapia probiotică. Deşi sunt justificate mai multe studii, pare rezonabil să se includă probioticele într-un regim terapeutic, având în vedere siguranţa şi beneficiile generale pentru sănătate.

Acizi graşi esenţiali

În trecut, se credea că suplimentarea dietei pacienţilor cu AD cu ulei de primulă, borage sau coacăze negre (surse comerciale de acid gamma-linolenic) s-ar putea dovedi utilă. De fapt, mai multe studii dublu-orb cu ulei de primulă (de obicei, folosind doze de cel puţin 3000 mg pe zi, care furnizează 270 mg de acid gamma-linolenic) au arătat beneficii.29-31 Beneficiile uleiurilor omega-6 sunt în primul rând în funcţia de barieră a pielii. Cu toate acestea, în general, rezultatele terapeutice par a fi mai favorabile cu suplimentarea cu ulei de omega-3 decât cu uleiul de primulă. Mai multe studii cu ulei de primulă nu au reuşit să demonstreze niciun beneficiu terapeutic faţă de un placebo. În cel mai mare dintre aceste studii şi unul dintre cele mai înalte în ceea ce priveşte calitatea metodologică, nu a putut fi demonstrat niciun beneficiu al uleiului de primulă de seară.32 În mod similar, un studiu pe 140 de persoane, inclusiv 69 de copii, a arătat puţine efecte benefice ale uleiului de borage pentru AD.33

Îmbogăţirea dietei cu suplimente de „ulei de peşte" care furnizează EPA şi DHA sau pur şi simplu consumul de peşte gras (de exemplu, macrou, hering, somon) are ca rezultat încorporarea semnificativă a acizilor graşi omega-3 în bazinele de fosfolipide ale membranei. Uleiul din seminţe de in, care conţine acid alfa-linolenic, precursorul acidului gras omega-3, poate fi benefic pentru pacienţii cu AD. Cu toate acestea, deoarece gradul de îmbunătăţire clinică se corelează cu creşterea concentraţiei de DHA în fosfolipidele serice, iar uleiurile de peşte tind să fie mai eficiente în creşterea nivelului de DHA decât uleiul de in, suplimentarea cu EPA/DHA sau creşterea consumului de peşte de apă rece este probabil să producă rezultate generale mai bune în AD decât uleiul de in.34

Studiile epidemiologice au găsit asocieri protectoare între consumul de peşte în sarcină, alăptare, copilărie şi copilărie şi rezultatele atopice. Studii similare ale suplimentelor cu ulei de peşte au descoperit şi efecte protectoare şi terapeutice.35

Vitamina E

O analiză single-orb a evaluat 96 de pacienţi cărora li sa administrat fie 400 de unităţi internaţionale de vitamina E, fie un placebo zilnic, timp de 8 luni. Îmbunătăţirea

semnificativă a fost raportată la aproximativ 60% din grupul de tratament (comparativ cu 2% în grupul placebo), cu reduceri semnificative ale nivelului IgE seric.36

Medicamente botanice

Utilizarea medicamentelor botanice în AD poate fi în general împărţită în două categorii: interne şi externe. Lemnul dulce (Glycyrrhiza glabra) pare a fi util în oricare dintre aplicaţii. Pe plan intern, preparatele din lemn dulce pot exercita efecte antiinflamatorii şi antialergice semnificative (vezi capitolul 96). Aceste beneficii sunt poate cel mai bine exemplificate în mai multe studii dublu-orb care prezintă o formulă din plante chinezeşti care conţine lemn dulce.37 În plus faţă de lemn dulce, formula conţine următoarele:

Ledebouriealla seseloides

Potentilla chinensis

Clematis chinensis

Clematis armandi

Rehmania glutinosa

Paeonia lactiflora

Lophatherum gracile

Dictamnus dasycarpus

Tribulus terrestris

Schizonepeta tenuifolia

Interesul pentru această formulă din partea unui grup de cercetători a început după ce un pacient cu AD a experimentat o îmbunătăţire extraordinară după ce a luat un decoct prescris de un medic chinez.

Mai multe studii dublu-orb au confirmat acest beneficiu. Într-un studiu, 40 de pacienţi adulţi cu AD de lungă durată, refractară, răspândită au fost randomizaţi pentru a primi un tratament de 2 luni fie cu formula activă, fie cu un decoct placebo, urmat de o trecere cu celălalt tratament după o perioadă de eliminare de 4 săptămâni.38 Grupul de tratament a demonstrat superioritate semnificativă faţă de placebo în evaluarea clinică. În plus, dintre cei 31 de pacienţi care au finalizat studiul, 20 au preferat formula activă, în timp ce doar 4 au preferat placebo. A existat, de asemenea, o îmbunătăţire subiectivă a mâncărimii şi a somnului în timpul fazei de tratament activ. Nu au fost raportate efecte secundare, deşi mulţi s-au plâns de palatabilitatea slabă a decoctului.

Rezultate similare au fost demonstrate într-un studiu dublu-orb la copii.39 Se speră că aceste studii preliminare pozitive vor fi urmate de investigaţii mai ample pentru a

determina dozele adecvate şi poate diferite forme de administrare (de exemplu, pastile, tablete sau capsule vs. decocturi).

Lemnul dulce joacă, fără îndoială, un rol major în eficacitatea formulei din plante chinezeşti. În acest moment, până când beneficiile celorlalte componente pot fi confirmate, este cel mai logic să se bazeze nivelul de dozare pe nivelul de lemn dulce livrat.

În ceea ce priveşte utilizarea locală a lemnului dulce, cele mai bune rezultate sunt probabil obţinute prin utilizarea preparatelor comerciale care conţin acid gliciretinic pur. Mai multe studii au arătat că acidul gliciretinic exercită un efect similar cu cel al hidrocortizonului topic în tratamentul eczemelor, dermatitei de contact şi alergice şi psoriazisului. Într-un studiu, 9 din 12 pacienţi cu eczemă intratabilă au observat o îmbunătăţire marcată, iar 2 au observat o îmbunătăţire uşoară atunci când a fost aplicat local un unguent care conţine acid gliciretinic. Într-un alt studiu, 93% dintre pacienţii cu eczemă care aplică acid gliciretinic au demonstrat o îmbunătăţire comparativ cu 83% care utilizează cortizon.40

Alte consideraţii terapeutice

Factori endocrini

Pacienţii cu hipotiroidie cu eczemă răspund bine la suplimentarea cu hormoni tiroidieni.41

Încetarea zgârieturilor

Scărpinatul este extrem de dăunător în AD, deoarece rupe pielea, ceea ce ajută la pătrunderea bacteriilor şi promovează disfuncţia barierei şi lichenificarea. Factorii care limitează mâncărimea promovează, prin urmare, vindecarea şi previn reapariţia. Unele tehnici de modificare a comportamentului s-au dovedit valoroase în reducerea exacerbarii simptomelor AD cauzate de zgâriere.

Împachetările umede reprezintă o barieră eficientă în calea zgârieturilor, în timp ce măresc hidratarea, precum şi pătrunderea medicamentelor şi emolienţilor şi promovează un somn mai odihnitor, iar utilizarea lor este simplă. După aplicarea medicamentelor şi emolientului, zonele afectate sunt înfăşurate în tifon cald şi umed sau, ca alternativă, şosete din bumbac 100% cu porţiunea degetului tăiată. Aplicaţi un strat uscat peste stratul umed şi lăsaţi-l să acţioneze peste noapte timp de 5 până la 14 zile.

Abordare psihologică

Tensiunea emoţională poate provoca şi agrava mâncărime la pacienţii cu AD şi, conform unui număr de studii, pacienţii cu AD prezintă niveluri mai ridicate de anxietate, ostilitate şi nevroză decât martorii A egalaţi.42 Studiile care utilizează psihoterapeutice au arătat rezultate promiţătoare B, un studiu arătând reduceri ale utilizării corticosteroizilor C timp de până la 2 ani10.

P CONSIDERAŢII DE MEDIU

Expunerea la acarieni

La pacienţii cu sensibilizare la acarieni şi eczeme, imunoterapia sublinguală a demonstrat beneficii.43 În mod paradoxal, s-au găsit niveluri mai scăzute de eczemă la copiii cu niveluri mai mari de expunere la acarieni, astfel încât reducerea prafului de casă în copilăria timpurie ar putea creşte riscul de AD44.

Expunerea la microunde

Un studiu fascinant al utilizării continue a telefonului mobil timp de o oră a arătat creşteri semnificative ale răspunsului alergic la praf şi polen la adulţii cu eczemă.45 Expunerea la radiaţii cu microunde a crescut, de asemenea, nivelurile plasmatice ale substanţei P şi peptidei intestinale vasoactive la pacienţii cu AD. Acest studiu ridică îngrijorarea că radiaţiile cu microunde emise de telefoanele mobile pot creşte de fapt sensibilitatea la anumite alergeni la unii pacienţi.

Atopiclair Rx contine acid gliciretinic, unt de shea, bisabolol (musetel), vitamina E, aloe vera si samburi de struguri.

1% feverfew (extract fără partenolide: Aveeno Daily Moisturizer, Ultra-Calming)

Făina de ovăz coloidal conţine amidon şi beta glucani care au funcţii de protecţie şi de reţinere a apei, polifenolii (avenantramide) sunt antioxidanti, antiinflamatori şi absorbanţi UV.

Saponinele au o activitate de curăţare (Aveeno Overnight Itch Relief Cream).48,49

De asemenea, pacienţii trebuie să încerce să ia următoarele măsuri:

Evitaţi transpiraţia şi îmbrăcămintea cu textură aspră.

Spălaţi hainele numai cu săpunuri blânde şi clătiţi bine.

• Evitaţi expunerea la iritanti chimici şi la orice alt agent care ar putea provoca iritaţii ale pielii.

Abordare psihologică

Ar trebui să se stabilească dacă pacientul se confruntă cu niveluri semnificative de anxietate, ostilitate sau nevroză. Dacă da, el sau ea poate fi ajutat să rezolve aceste probleme sau poate fi trimis la un consilier pentru asistenţă mai extinsă.

REFERINȚE

Barnes KC. O actualizare asupra geneticii dermatitei atopice: zgârierea suprafeţei în 2009. J Allergy Clin Immunol.

2010 ian;125(1):16-29.

Genetica naturii. 2006 aprilie;38:441-446.

Elias PM, Schmuth M. Bariera cutanată anormală în etiopatogenia dermatitei atopice. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2009 Oct;9(5):437-446.

Yong-Jun Liu. Limfopoietină stromală timică: comutator principal pentru inflamaţia alergică. JEM ian. 2006;203:2269-2273.

Shigeno T, Katakuse M, Fujita T, et al. Limfopoietina stromală timică indusă de esteri ftalaţi mediază dermatita alergică la şoareci. Imunologie. 2009 Sep;128 (suppl 1):e849-e857.

Kido M, Tanaka J, Aoki N, et al. Helicobacter pylori promovează producerea de limfopoietină stromală timică de către celulele epiteliale gastrice şi induce răspunsuri inflamatorii Th2 mediate de celulele dendritice. Infectează Imun. 2010 ian;78(1):108-114.

Galadari IH, Sheriff MO. Rolul Helicobacter pylori în urticarie şi dermatita atopică. Jupuite. 2006 iulie-aug;5(4):172-176.

Hauk PJ. Rolul alergiei alimentare în dermatita atopică. Curr Allergy Asthma Rep. 2008 May;8(3):188-194.

Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictori ai severităţii dermatitei atopice în timp. J Am Acad Dermatol.

2004;50:349-356.

Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC şi colab. Ghid de îngrijire pentru dermatita atopică, elaborate în conformitate cu „Regulamentele administrative pentru ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi" ale Academiei Americane de Dermatologie (AAD)/Asociaţiei Academiei Americane de Dermatologie. J Am Acad Dermatol. 2004;50:391-404.

Saarinen UM, Kajosaari M. Alăptarea ca profilaxie împotriva bolii atopice: studiu prospectiv de urmărire până la 17 ani. Lancet. 1995;346:1065-1069.

Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. Alăptarea sugarilor alergici.

J Pediatr. 1999;134:27-32.

Arvola T, Moilanen E, Vuento R, et al. Înţărcarea la formula hipoalergenică îmbunătăţeşte funcţia de barieră intestinală la sugarii alăptaţi cu eczemă atopică. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:92-96.

Cant AJ, Bailes JA, Marsden, et al. Efectul excluderii dietei materne asupra sugarilor alăptaţi cu eczemă: două studii controlate. Br Med J. 1986;293:231-233.

Burks AW, Williams LW, Mallory SB şi colab. Proteina din arahide ca o cauză majoră a reacţiilor alimentare adverse la pacienţii cu dermatită atopică. Alergie Proc. 1989; 10:265-269.

Lever R, MacDonald C, Waugh P, şi colab. Studiu randomizat controlat de sfaturi privind o dietă de excludere a ouălor la copiii mici cu eczemă atopică şi sensibilitate la ouă. Pediatr Alergy Immunol. 1998;9:13-19.

de Maat-Bleeker F, Bruijnzeel-Koomen C. Alergia alimentară la adulţi cu dermatită atopică. Alergie Monogr. 1996;32: 157-163.

Van Bever HP, Docx M, Stevens WJ. Alimente şi aditivi alimentari în dermatita atopică severă. Alergie. 1989;44:588-594.

Gondo A, Saeki N, Tokuda Y. Anticorpi IgG4 la pacienţii cu dermatită atopică. Br J Dermatol. 1987;117: 301-310.

Majamaa H, Isolauri E. Evaluarea barierei mucoasei intestinale: dovezi pentru transferul crescut de antigen la copiii cu eczemă atopică. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:985-990.

Agata H, Kondo N, Fukutomi O, et al. Efectul eliminării asupra anticorpilor IgE specifici alimentelor şi a răspunsurilor proliferative ale limfocitelor la antigenele alimentare la pacienţii cu dermatită atopică care prezintă sensibilitate la alergenii alimentari. J Allergy Clin Immunol. 1993;91:668-679.

Sampson HA, Scanlon SM. Istoria naturală a hipersensibilităţii alimentare la copiii cu dermatită atopică. J Pediatr. 1989;115: 23-27.

Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, et al. Candida albicans şi dermatita atopică. Clin Exp Alergie. 1993;23: 332-339.

Adachi A, Horikawa T, Ichihashi M, et al. Rolul alergenului Candida în dermatita atopică şi eficacitatea terapiei orale cu diverşi agenţi antifungici. Arerugi.

1999 iulie;48(7):719-725.

Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, et al. Probioticele în managementul eczemei atopice. Clin Exp Alergie. 2000;30: 1604-1610.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotice: o abordare nouă în managementul alergiei alimentare. J Allergy Clin Immunol. 1997;99: 179-185.

Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD şi colab. Efectul tulpinilor probiotice de Lactobacillus la copiii cu dermatită atopică. J Allergy Clin Immunol. 2003;111: 389-395.

Osborn DA, Sinn JK. Probiotice la sugari pentru prevenirea bolilor alergice şi a hipersensibilităţii alimentare. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD006475.

Stewart JCM, Morse PF, Moss M, et al. Tratamentul dermatitei atopice severe şi moderat severe cu ulei de primulă (Epogram): un studiu multicentric. J Nutr Med. 1991;2:9-15.

Hederos CA, Berg A. Tratament cu ulei de primula Epogam în dermatita atopică şi astm. Arch Dis Copil. 1996;75: 494-497.

Fiocchi A, Sala M, Signoroni P, et al. Eficacitatea şi siguranţa acidului gamma-linolenic în tratamentul dermatitei atopice infantile. J Int Med Res. 1994;22:24-32.

Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Studiu controlat cu placebo privind suplimentarea cu acizi graşi esenţiali în dermatita atopică. Lancet. 1993;341:1557-1560.

Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea uleiului de borage la adulţi şi copii cu eczemă atopică: studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, grup paralel. BMJ. 2003;327:1385.

Soyland E, Funk J, Rajka G şi colab. Suplimentarea alimentară cu acizi graşi n-3 cu lanţ foarte lung la pacienţii cu dermatită atopică: un studiu dublu-orb, multicentric. Br J Dermatol. 1994;130:757-764.

Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, et al. Riscul de atopie la sugari şi copii în legătură cu expunerea timpurie la peşte, peşte gras sau acizi graşi omega-3 cu lanţ lung: o revizuire sistematică. Clin Rev Allergy Immunol. 2011 Aug;41(1):36-66.

Tsoureli-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, et al. Evaluarea aportului alimentar de vitamina E în tratamentul dermatitei atopice: un studiu al cursului clinic şi evaluarea nivelurilor serice ale imunoglobulinei E. Int J Dermatol. 2002;41: 146-150.

Atherton DJ, Sheehan MP, Rustin MH şi colab. Tratamentul eczemei atopice cu plante medicinale tradiţionale chinezeşti. Pediatr Dermatol. 1992;9:373-375.

Sheehan MP, Rustin MH, Atherton DJ,

et al. Eficacitatea terapiei pe bază de plante tradiţionale chinezeşti în dermatita atopică la adulţi. Lancet. 1992;340:13-17.

Sheehan MP, Atherton DJ. Un studiu controlat al plantelor medicinale tradiţionale chinezeşti în eczema atopică non-exudativă răspândită. Br J Dermatol. 1992;126: 179-184.

Evans FQ. Utilizarea raţională a acidului gliciretinic în dermatologie. Br J Clin Pract. 1958;12:269-274.

Barnes B. Terapia tiroidiană în dermatologie. Cutis. 1971;8:581-583.

Jordan J, Whitlock F. Emoţiile şi pielea: condiţionarea răspunsurilor la zgârieturi în cazurile de dermatită atopică. Br J Dermatol. 1972;86:574-585.

Cadario G, et al. Eficacitatea imunoterapiei sublinguale la pacienţii cu dermatită atopică şi sensibilitate la acarienii de praf de casă: un studiu pilot prospectiv. Curr Med Res Opin. 2007 Oct;23(10):2503-2506.

Harris JM, Williams HC, White C şi colab. Expunerea precoce la alergeni şi eczemă atopică. Br J Dermatol. 2007 Apr;156(4):698:704.

Kimata H. Îmbunătăţirea răspunsurilor alergice la whale cutanate prin radiaţia cu microunde de la telefoanele mobile la pacienţii cu sindrom de eczemă/dermatită atopică. Int Arch Allergy Immunol. 2002;129:348-350.

Mann C, Staba EJ. Chimia, farmacologia şi formulările comerciale ale muşeţelului. În: Craker L, Simon J, eds. Ierburi, condimente şi plante medicinale. vol. 1. New York: Oryx Press; 1986: 235-280.

Pfister R. [Probleme în tratamentul şi după îngrijirea dermatozelor cronice: un studiu clinic asupra unguentului de hametum.] Fortschr Med. 1981;99:1264-1268.

Kurtz ES, Wallo W. Făină de ovăz coloidal: istorie, chimie şi proprietăţi clinice. J Drugs Dermatol. Februarie 2007;6(2):167- 170.

Eichenfield LF, Fowler Jr JF, Rigel DS şi colab. Progrese naturale în îngrijirea eczemelor. Cutis. 2007 Dec;80(suppl 6):2-16.

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie

Michael Lyon, BSc, MD, şi Michael T. Murray, ND

p REZUMAT DIAGNOSTIC

O tulburare neurocomportamentală care debutează în copilăria timpurie cu persistenţă până la adolescenţă şi la vârsta adultă

Caracterizat de unul sau mai multe simptome de neatenţie, hiperactivitate şi impulsivitate invalidante

Însoţită frecvent de afecţiuni comorbide, cum ar fi tulburările de dispoziţie sau dificultăţi de învăţare

p CONSIDERAŢII GENERALE

Tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD) este definită de Manualul de diagnostic şi statistică, ediţia a patra, ca o afecţiune caracterizată prin neatenţie şi impulsivitate adecvate dezvoltării, cu sau fără hiperactivitate. ADHD are trei subtipuri:

Predominant hiperactiv-impulsiv:

Cele mai multe simptome (şase sau mai multe) sunt în categoriile hiperactivitate-impulsivitate.

Sunt prezente mai puţin de şase simptome de neatenţie, deşi neatenţia poate fi încă prezentă într-o anumită măsură.

Neatent predominant:

Majoritatea simptomelor (şase sau mai multe) sunt în categoria neatenţiei şi sunt prezente mai puţin de şase simptome de hiperactivitate-impulsivitate, deşi hiperactivitate-impulsivitate poate fi încă prezentă într-o anumită măsură.

Copiii cu acest subtip sunt mai puţin susceptibili de a se comporta sau au dificultăţi de a se înţelege cu alţi copii. Ei pot sta în linişte, dar nu sunt atenţi la ceea ce fac. Prin urmare, copilul poate fi trecut cu vederea, iar părinţii şi profesorii ar putea să nu observe că are ADHD.

Combinaţie hiperactiv-impulsiv şi neatent:

Sunt prezente şase sau mai multe simptome de neatenţie şi şase sau mai multe simptome de hiperactivitate-impulsivitate.

Pentru a fi diagnosticat cu ADHD, un copil trebuie să aibă simptome timp de 6 luni sau mai multe şi într-un grad care este mai mare decât alţi copii de aceeaşi vârstă.

Copiii care prezintă simptome de neatenţie pot:

Fiţi uşor distras, pierdeţi detalii, uitaţi lucruri şi treceţi frecvent de la o activitate la alta

Întâmpinaţi dificultăţi în a vă concentra asupra unui singur lucru

Plictiseşte-te de o sarcină după doar câteva minute, cu excepţia cazului în care fac ceva plăcut

Întâmpinaţi dificultăţi în a vă concentra atenţia asupra organizării şi îndeplinirii unei sarcini sau a învăţa ceva nou

Întâmpinaţi dificultăţi în a finaliza sau a preda temele pentru acasă, pierzând adesea lucruri (de exemplu, creioane, jucării, teme) necesare pentru îndeplinirea sarcinilor sau activităţilor

Se pare că nu ascult când i se vorbeşte

Visează cu ochii deschişi, devii uşor confuz şi mişcă-te încet

Întâmpină dificultăţi în procesarea informaţiilor la fel de rapid şi precis ca şi alţii

Luptaţi să urmaţi instrucţiunile

Copiii care au simptome de hiperactivitate pot:

Se agita şi se zvârcoleşte pe scaunele lor

Vorbeşte fără oprire

Rămâneţi în jur, atingeţi sau jucaţi-vă cu orice şi tot ce este la vedere

Întâmpinaţi probleme în a sta nemişcat în timpul cinei, la şcoală şi la ora poveştii

Fii constant în mişcare

Au dificultăţi în a face sarcini sau activităţi liniştite.

Copiii care au simptome de impulsivitate pot:

Fii foarte nerăbdător

Aruncă comentarii nepotrivite, arată-le emoţiile fără reţinere şi acţionează fără să ţină cont de consecinţe

Au dificultăţi în a aştepta lucrurile pe care le doresc sau în a-şi aştepta rândul în jocuri

Întrerupe adesea conversaţiile sau activităţile altora.

Caracteristicile ADHD sunt frecvent asociate cu dificultăţi în şcoală, atât în învăţare, cât şi în comportament. Dacă nu este gestionat intensiv, un copil cu ADHD va experimenta probabil deficienţe academice, risc crescut de răni şi probleme cu stima de sine şi socializare. Mai târziu, în adolescenţă şi vârsta adultă, cei cu ADHD au un risc mare de a se confrunta cu depresie sau anxietate, abuz de substanţe şi dependenţe, accidente de circulaţie, probleme financiare, performanţe profesionale insuficiente şi probleme sociale. Cu toate acestea, ADHD este o condiţie care poate fi depăşită, deoarece mulţi cu ADHD au atins un nivel ridicat de succes personal.

În funcţie de regiune şi de investigator, ADHD a fost găsit la 5% până la 15% dintre copiii de vârstă şcolară sau aproximativ 10 milioane de copii din Statele Unite. Observaţia clinică şi anchetele epidemiologice raportează de obicei o incidenţă mai mare la băieţi decât la fete (aproximativ 2:1). Peste 5,5 milioane de copii din Statele Unite iau zilnic medicamente prescrise pentru ADHD. Debutul este de obicei la vârsta de 3 ani, deşi diagnosticul nu este adesea pus decât mai târziu, când copilul este la şcoală.1

Etiologie

Manifestările comportamentale şi cognitive ale ADHD apar din dovezile care asociază această tulburare cu funcţia diminuată a circuitelor dopaminergice polisinaptice aparţinând centrelor executive din cortexul prefrontal al creierului.2,3 Aceşti centri executivi sunt în

mare măsură inhibitori și sunt responsabili pentru controlul impulsurilor și capacitatea de a menține atenția susținută.4

Dovezile din studiile care utilizează imagistica prin rezonanță magnetică, scanarea tomografică cu emisie de pozitroni, scanarea tomografică computerizată cu emisie de un singur foton și electroencefalogramele (EEG) au sugerat că creierul celor cu ADHD prezintă diferențe atât morfologic, cât și metabolic față de controalele normale, în special în ceea ce privește activitatea prefrontală a centrelor de tulburări brainergice variate. au rămas principalele defecte moleculare implicate în ADHD, deși alți neurotransmițători (în special norepinefrina) au fost de asemenea incriminați. Scăderea sensibilității receptorului dopaminergic (D4) și recaptarea crescută a dopaminei de către transportorul presinaptic de dopamină au fost ambele sugerate pentru a duce la diminuarea activității dopaminergice în centrele executive. Cu toate acestea, toate aceste defecte nu sunt neapărat permanente, deoarece pe măsură ce copiii cu ADHD cresc, creierul dezvoltă un nivel normal de activitate a dopaminei, iar variațiile lor anatomice se diminuează. În plus, simptomele ADHD tind de asemenea să se amelioreze.7

Factorii genetici pot juca un rol semnificativ în etiologia ADHD.8 De exemplu, studiile au identificat diferențe în genele care codifică atât receptorii de dopamină D2, cât și D4 în ADHD. Alte studii au asociat ADHD cu polimorfisme genetice asociate cu o activitate crescută a transportorului presinaptic de dopamină (care ar avea ca rezultat o absorbție crescută a dopaminei). Alți factori genetici care contribuie la ADHD pot include tendințele moștenite către stări alergice, scăderea competenței imunitare și diverse polimorfisme genetice, ceea ce duce la diminuarea capacității de detoxifiere a medicamentelor, a metalelor grele și a xenobioticelor. Cu alte cuvinte, deși nu există nicio îndoială că genetica este un factor predispozant, ca majoritatea condițiilor de sănătate, factorii de mediu și dietetici par să joace un rol semnificativ în modul și dacă acești factori genetici se manifestă pentru a produce ADHD la un individ.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Rolul factorilor nutriționali și de mediu ca cauză de bază a ADHD a fost din ce în ce mai recunoscut. În ciuda progreselor semnificative în utilizarea terapiilor nutriționale pentru ADHD, abordarea convențională predominantă a tratamentului ADHD se bazează aproape în întregime pe medicamentele cu amfetamine pentru ameliorarea pur simptomatică. Aceste medicamente, precum Ritalin (metilfenidat), Adderall (amfetamina și dextroamfetamina), Concerta (metilfenidat) și Vyvanse (lisdexamfetamina dimesilat), îmbunătățesc simptomele ADHD în primul rând prin potențarea neurotransmițătorului dopamină în toate regiunile creierului, inclusiv în cele afectate de ADHD. Aceste medicamente au îmbunătățit comportamentul și funcționarea cognitivă la aproximativ 75% dintre copii în studiile formale controlate cu placebo. Cu toate acestea, succesul tratamentului atunci când este studiat în practica clinică reală ar putea fi semnificativ mai scăzut. Mai mult, studiile ulterioare nu au reușit să demonstreze beneficiile pe termen lung ale acestor medicamente stimulatoare. În plus, aceste medicamente sunt asociate cu o prevalență ridicată a efectelor adverse, cum ar fi scăderea apetitului, probleme de somn,

anxietate şi iritabilitate. Unele dintre efectele pe termen lung ale acestor medicamente ar putea fi extrem de dăunătoare atât pentru funcţionarea creierului, cât şi pentru comportament.9-11

Medicamentele nestimulante precum atomoxetina (Strattera) au fost promovate ca o alternativă sigură pentru părinţi. Cu toate acestea, medicamentul are propriul său set de probleme, inclusiv studii care au arătat că copiii şi adolescenţii care au luat atomoxetină au avut mai multe şanse de a avea gânduri de sinucidere decât copiii şi adolescenţii cu ADHD care nu au luat-o.12

Concluzia este că ar trebui depuse toate eforturile pentru a trata ADHD fără dependenţa pe termen lung de medicamente.

Unul dintre obiectivele principale în multe cazuri de tratament ADHD este de a îmbunătăţi funcţia cognitivă. Poate că până la 50% dintre persoanele cu ADHD au dificultăţi de învăţare definibile, iar majoritatea au tulburări cognitive măsurabile. Deosebit de invalidantă este diminuarea memoriei de lucru nonverbale manifestată de majoritatea pacienţilor cu ADHD.13,14 Această caracteristică a ADHD are ca rezultat un simţ al timpului diminuat, precum şi o capacitate scăzută de a ţine evenimente sau sarcini în minte. Întârzierea, întâlnirile ratate, amânarea, planificarea slabă a sarcinilor şi nerespectarea termenelor limită sunt toate exemple ale modului în care memoria de lucru diminuată poate avea consecinţe grave, în special la vârsta adultă.

p NEUROTOXINE DE MEDIU

Factorii de mediu care contribuie la dezvoltarea ADHD pot începe la sau chiar înainte de concepţie. Transportul de la mamă la făt al diferitelor neurotoxine poate avea loc cu uşurinţă în timpul sarcinii. O femeie care are o expunere continuă la substanţe neurotoxice (de exemplu, metale grele cum ar fi plumbul şi mercurul, solvenţii, pesticidele, bifenilii policloruraţi [PCB], alcoolul sau alte droguri de abuz) sau o povară corporală semnificativă a acestora, poate prezenta ea însăşi caracteristici compatibile cu ADHD şi poate da naştere unui copil care prezintă simptome de ADHD. În astfel de cazuri, s-ar putea presupune că ADHD este moştenit atunci când este de fapt dobândit. Copiii rămân sensibili la neurotoxine după naştere, iar unii dintre aceşti agenţi s-au dovedit a fi obişnuiţi în rândul copiilor din America de Nord.15,16.

Consumul maternal de tutun şi droguri a fost asociat cu un risc mai mare de ADHD.17-19 Un studiu a sugerat că până la 25% din toate tulburările de comportament la copii pot fi atribuite expunerii la fumatul de ţigară în timpul sarcinii.17 În plus, intoxicaţia cu plumb de lungă durată, la nivel scăzut, la copiii din America de Nord a fost raportată că există într-o incidenţă alarmant de mare.16,20.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor au estimat că aproximativ 2% dintre copiii americani sub vârsta de 6 ani îndeplinesc în prezent criteriile pentru toxicitatea plumbului la un nivel care a fost asociat cu deficite cognitive şi tulburări de comportament (mai mult de 10 mg/dL plumb din sânge total).20 Intoxicaţia cu plumb la nivel scăzut a fost, de

asemenea, asociată cu comportamente de dependenţă şi impulsivitate, ceea ce sugerează sindromul de schimbare neurologică, ceea ce sugerează deficienţa de schimbare neurologică. mai devreme.21 În conformitate cu aceste date, studiile pilot au demonstrat îmbunătăţirea comportamentelor ADHD la unii copii cu creşteri moderate ale nivelurilor de plumb din sânge, care au fost trataţi cu chelare intravenoasă a acidului etilendiaminotetraacetic.22

Pe lângă plumb, alte metale grele, cum ar fi mercurul, cadmiul şi aluminiul, precum şi pesticidele şi PCB-urile, sunt contaminanţi aproape omniprezenti proveniţi din amalgamurile dentare, alimente, aer şi apa de băut, iar aceşti agenţi pot acţiona sinergic pentru a afecta funcţia neurologică şi dezvoltarea copiilor susceptibili. Uniunea Consumatorilor din Statele Unite ale Americii a efectuat recent cel mai mare studiu până în prezent privind nivelul de expunere umană la o gamă largă de pesticide din aprovizionarea cu alimente din SUA. În acest raport surprinzător, s-a demonstrat că expunerea umană la pesticide este mult mai mare decât s-a estimat până acum şi că copiii sunt expuşi unui risc deosebit de mare pentru efecte neurotoxice din cauza expunerii obişnuite la pesticide din alimente obişnuite.23

P ADITIVI ALIMENTARI, ZAHĂR ŞI IPOTEZA FEINGOLD

Ipoteza conform căreia aditivii alimentari pot provoca hiperactivitate la copii a rezultat din cercetările lui Benjamin Feingold, MD şi este denumită în mod obişnuit „Ipoteza Feingold". Potrivit lui Feingold, mulţi copii hiperactivi, poate 40% până la 50%, sunt sensibili la coloranţi, arome şi conservanţi artificiali.24

Afirmaţiile lui Feingold s-au bazat pe experienţa sa cu peste 1200 de cazuri în care aditivii alimentari au fost legaţi de tulburări de învăţare şi comportament. De la prezentarea lui Feingold la Asociaţia Medicală Americană în 1973, rolul aditivilor alimentari ca o cauză care contribuie la hiperactivitate a fost aprig dezbătut în literatura ştiinţifică. În realitate, totuşi, cercetătorii s-au concentrat pe doar 10 coloranţi alimentari faţă de cei 3000 de aditivi alimentari de care era preocupat Feingold.

La prima vedere, se pare că majoritatea studiilor dublu-orb concepute pentru a testa ipoteza au arătat rezultate în esenţă negative. Cu toate acestea, la o examinare mai atentă a acestor studii şi o investigaţie ulterioară în literatura de specialitate, devine evident că aditivii alimentari joacă un rol major în hiperactivitate.25-27 Au fost produse dovezi copleşitoare în câteva dintre aceste studii.

În cel mai recent studiu, 153 de copii de 3 ani şi 144 de copii de 8 până la 9 ani din populaţia generală (cu alte cuvinte, studiul nu a fost efectuat pe copii cu diagnosticul specific de ADHD) au fost provocaţi fie cu o băutură care conţinea benzoat de sodiu şi un amestec de colorant alimentar artificial, fie cu un amestec placebo. Principala măsură a rezultatului a fost un agregat global de hiperactivitate, bazat pe comportamentele şi evaluările observate de către profesori şi părinţi, plus, pentru copiii de 8 până la 9 ani, un test computerizat de atenţie. Rezultatele au arătat că copiii cărora li s-a administrat coloranţii alimentari

artificiali au avut cu siguranţă o reacţie adversă semnificativă statistic asupra hiperactivităţii şi comportamentului. Rezultatele au fost atât de clare încât autorii au concluzionat că „Colorile artificiale sau un conservant de benzoat de sodiu (sau ambele) în dietă au ca rezultat o hiperactivitate crescută la copiii de 3 ani şi la copiii de 8/9 ani din populaţia generală.”28

Este interesant de observat că, deşi studiile din SUA au fost în mare parte negative, rapoartele din Regatul Unit, Australia şi Canada au fost mai susţinătoare. Feingold a susţinut că există un conflict de interese din partea Fundaţiei pentru Nutriţie, o organizaţie susţinută de marii producători de alimente - Coca Cola, Nabisco, General Foods şi aşa mai departe. Pare semnificativ că Fundaţia pentru Nutriţie a finanţat majoritatea studiilor negative. Conflictul de interese apare deoarece aceste companii ar suferi din punct de vedere economic dacă aditivii alimentari s-ar dovedi a fi nocivi. Alte ţări au restricţionat semnificativ utilizarea aditivilor alimentari artificiali din cauza posibilelor efecte dăunătoare.

Analizând toate datele despre rolul aditivilor alimentari în ADHD, se pot face următoarele concluzii: practic fiecare studiu (atât negativ, cât şi pozitiv) a demonstrat că unii copii hiperactivi reacţionează în mod constant la probleme de comportament atunci când sunt provocaţi de aditivi alimentari specifici. Criticii ipotezei ignoră semnificaţia rezultatelor individuale clare (reproducibile în condiţii dublu-orb). Concluzia este că unii copii reacţionează cu siguranţă destul de puternic la aditivii alimentari, justificând excluderea acestor compuşi timp de cel puţin 10 zile pentru a aprecia semnificaţia lor în toate cazurile de ADHD.

Pe lângă eliminarea aditivilor alimentari, pare să existe o interrelaţie între consumul de zahăr şi coloranţii alimentari artificiali. Un studiu a demonstrat că comportamentul distructiv-agresiv şi agitat se corelează semnificativ cu cantitatea de zahăr consumată.29 Cu cât aportul de zahăr este mai mare, cu atât comportamentul este mai rău. Într-un alt studiu, cercetătorii au efectuat teste orale de toleranţă la glucoză de 5 ore pe 261 de copii hiperactivi, cu rezultatul că 74% au prezentat toleranţă anormală la glucoză sau hipoglicemie.30

Acizi graşi esenţiali

Numeroase studii au arătat că copiii cu ADHD au o reducere măsurabilă a nivelurilor tisulare ale acizilor graşi omega-3, acidul eicosapentaenoic (EPA) şi acidul docosahexaenoic (DHA), în comparaţie cu martorii potrivite pentru vârstă. Suplimentarea cu Omega-3 (EPA+DHA) în ADHD a fost studiată pe larg şi este considerată o intervenţie sensibilă chiar şi de mulţi medici obişnuiţi. De o importanţă deosebită este recunoaşterea faptului că suplimentarea cu acizi graşi omega-3 îmbunătăţeşte multe simptome ale ADHD, inclusiv comportamentul impulsiv-opoziţional, un simptom care nu este ajutat de obicei de tratamentul farmaceutic al ADHD.31

Deoarece aceşti acizi graşi omega-3 sunt critici în structura şi funcţia celulelor creierului, se crede că nivelurile scăzute joacă un rol cheie în ADHD. Terminaţiile nervoase din zonele creierului afectate de ADHD ar trebui să fie bogate în DHA, deoarece sunt foarte fluide şi ar trebui să fie compuse din aproximativ 80% DHA. De asemenea, s-a demonstrat că deficitul de DHA are ca rezultat o permeabilitate crescută a barierei hemato-encefalice în studiile pe animale şi se crede că joacă un rol critic în protejarea creierului de un aflux de compuşi neurotoxici.32,33.

Laptele matern este, de asemenea, bogat în DHA, iar mai multe studii au sugerat că copiii care sunt hrăniţi cu lapte praf prezintă un risc de două ori mai mare de a dezvolta ADHD decât cei care sunt alăptaţi.34 Rolul DHA în dezvoltarea creierului, inteligenţa şi posibila protecţie împotriva ADHD a condus în cele din urmă la includerea lui în multe formule pentru sugari şi alte alimente.

Nutrienţi individuali şi deficit de atenţie

Tulburare de hiperactivitate

Pe lângă acizii graşi, furnizarea inadecvată a altor nutrienţi în timpul dezvoltării fetale şi a copilăriei timpurii poate juca, de asemenea, un rol semnificativ în dezvoltarea ADHD, precum şi în tratamentul acestuia.35,36 În plus, copiii cu ADHD prezintă adesea deficienţe multiple de nutrienţi, subliniind importanţa suportului nutriţional cu spectru larg. În special, următoarele minerale sunt suplimente critice în gestionarea ADHD.

Magneziu: Nivelurile de magneziu din ser, celule roşii din sânge şi păr s-au dovedit a fi scăzute la majoritatea copiilor cu ADHD.37 Aceşti copii au demonstrat, de asemenea, un comportament îmbunătăţit atunci când li s-au administrat suplimente de magneziu.38

Zinc: S-a demonstrat că atât nivelurile de zinc din păr, cât şi din ser însoţesc frecvent ADHD.39 S-a constatat, de asemenea, că acei copii cu zinc seric scăzut au niveluri mai scăzute de acizi graşi liberi, ceea ce sugerează că anomaliile în metabolismul acizilor graşi pot rezulta, cel puţin parţial, din deficienţa de zinc. Mai multe studii clinice au demonstrat efecte pozitive ale suplimentării cu zinc la copiii hiperactivi.41,42

Fier: Se estimează că anemia prin deficit de fier afectează aproximativ 20% dintre sugari şi se crede că mulţi alţii au deficienţe de fier mai uşoare fără anemie, lăsându-i cu risc de afectare a dezvoltării creierului.43,44 S-a constatat că deficitul de fier este mult mai frecvent la copiii cu ADHD. Un studiu a demonstrat că suplimentarea cu fier la copiii neanemici cu ADHD a dus la diminuarea simptomelor ADHD în decurs de 30 de zile.45 Un studiu mai recent a demonstrat o îmbunătăţire a simptomelor ADHD la copiii cu ADHD şi rezerve scăzute de fier.46

Alergie alimentară

Există o relaţie foarte strânsă între alergii şi ADHD, inclusiv alergiile alimentare.47-51 Într-un studiu, modificările EEG demonstrabile ale undelor cerebrale au apărut imediat după

ingestia unei alergii alimentare identificate anterior.51 Alergiile alimentare şi alte tulburări alergice au fost, de asemenea, asociate cu o incidenţă mai mare a infecţiilor recurente ale urechii (otita medie).52 alergia şi ADHD au fost asociate cu tulburări de somn, care pot, la rândul lor, să contribuie la agravarea simptomelor ADHD. Sforăitul intens şi apneea în somn sunt predominante în special la copiii alergici şi pot contribui semnificativ la simptomele ADHD.54,55 Studiile au demonstrat îmbunătăţirea somnului la copiii cu ADHD în timpul unei diete cu potenţial alergic scăzut (oligoantigenic). Eliminarea sau desensibilizarea alergiilor alimentare pot fi la fel de eficiente ca terapia medicamentoasă în reducerea simptomelor ADHD.56-60.

Apnee obstructivă de somn

S-a demonstrat în mod repetat că deficitele atenţionale sunt extrem de frecvente (95%) atât la copii, cât şi la adulţi cu apnee obstructivă în somn (OSA).61 De asemenea, AOS se găseşte la până la 30% dintre copiii diagnosticaţi cu ADHD, iar acest lucru poate fi esenţial pentru etiologia problemelor lor atenţionale. La copii, congestia cronică nazală sau amigdaliană/faringiană este cel mai frecvent factor etiologic care duce la AOS, deşi obezitatea infantilă devine, de asemenea, o cauză principală. OSA trebuie luată în considerare cu atenţie la toţi copiii cu ADHD, iar furnizorii de servicii medicale ar trebui să fie familiarizaţi cu semnele şi simptomele care sugerează OSA, precum şi cu resursele locale disponibile pentru diagnostic şi tratament. Copiii şi părinţii nu vor fi de obicei conştienţi de prezenţa OSA. Cu toate acestea, indicii cum ar fi respiraţia bucală nocturnă, sforăitul, enurezisul, incontinenţa urinară în timpul zilei şi somnolenţa în timpul zilei ar trebui să sugereze cu tărie necesitatea excluderii AOS, de obicei prin trimiterea pacientului pentru teste de oximetrie nocturnă sau polisomnografie. Deoarece chestionarele şi examinarea fizică sunt relativ insensibile pentru a detecta OSA la copii, un indice ridicat de suspiciune este esenţial. OSA are ca rezultat o fragmentare severă a somnului şi episoade de hipoxie frecvente, care, la rândul lor, reduce capacitatea intelectuală a copilului, reduce performanţa atenţională şi îi diminuează calitatea vieţii. Copiii cu tulburări de respiraţie în somn trebuie trataţi. Trebuie făcute eforturi pentru a reduce congestia nazală şi pentru a reduce infecţiile recurente ale căilor respiratorii superioare. Cu toate acestea, la acei copii cu SAOS care nu răspund în mod clar la măsurile conservatoare, amigdaloadenoidectomia s-a dovedit a avea un beneficiu substanţial şi durabil (la simptomele ADHD şi comorbidităţile). Părinţii trebuie să fie conştienţi de riscurile substanţiale ale OSA netratată faţă de riscurile şi/sau beneficiile acestei intervenţii chirurgicale.62

Disbioza, permeabilitatea gastrointestinală şi paraziţii intestinali

Suplimentarea cu probiotice cu bifidobacterii şi lactobacili poate fi de ajutor în tratamentul ADHD. Aceste organisme funcţionează ca parte a primei linii de apărare a imunităţii intestinale şi s-a dovedit că restabileşte permeabilitatea intestinală alterată din cauza alergiilor alimentare.63,64 În plus, o analiză a scaunului pentru a exclude infecţia parazită sau alterarea florei bacteriene pare recomandabilă din cauza tulburărilor imunităţii mucoasei intestinale (discutate în cele ce urmează).

P DETERMINAREA SISTEMULUI IMMUN

S-a demonstrat că disfuncţia imună subtilă poate fi o problemă proeminentă în ADHD. Atât imunitatea celulară, cât şi cea umorală s-a dovedit a fi anormală la copiii cu ADHD în comparaţie cu controalele potrivite în funcţie de vârstă.65 Nivelurile complementului plasmatic s-au dovedit a fi mai scăzute la copiii cu ADHD.66 Disfuncţia imună în ADHD poate fi fie direct moştenită, fie poate fi rezultatul unor factori nutriţionali, toxicologici sau atopici. ADHD poate fi, de asemenea, în parte, o tulburare autoimună. Anticorpii antineurali au fost găsiţi în sânge şi lichidul cefalorahidian în ADHD.67,68 Imunitatea mucoasei intestinale poate fi, de asemenea, afectată semnificativ în ADHD, ceea ce duce la o susceptibilitate crescută la agenţii patogeni intestinali şi la alergii alimentare.

p TERAPIILE COGNITIV-COMPORTAMENTALE

Toţi copiii care prezintă simptome care sugerează ADHD ar trebui să fie supuşi unei evaluări neurocomportamentale şi cognitive amănunţite. Multe dintre caracteristicile asociate adesea cu copiii supradotaţi pot fi confundate cu simptome de ADHD. La fel, copiii cu tulburări de dispoziţie, dizabilităţi de învăţare şi cei din medii abuzive sau care au suferit traume grave pot beneficia de intervenţii comportamentale psihologice sau cognitive specifice şi pot să nu răspundă adecvat la farmacoterapia specifică ADHD. În plus, terapiile cognitiv-comportamentale care pot fi implementate în şcoli şi în mediul acasă s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul ADHD.69

P NEUROFEEDBACK

În tratamentul cu neurofeedback (biofeedback EEG), indivizilor li se oferă feedback în timp real despre activitatea undelor cerebrale prin instrumente electronice. Acest feedback permite subiectului să înveţe autoreglarea intensităţii şi frecvenţei undelor cerebrale. Măsurătorile activităţii cerebrale la mulţi indivizi cu ADHD demonstrează încetinirea corticală şi scăderea intensităţii undelor cerebrale în regiunea prefrontală şi lobii frontali. Tratamentul cu neurofeedback este conceput pentru a antrena indivizii să crească producţia de tipare de unde cerebrale care reduc sau elimină această încetinire corticală şi astfel reduc sau elimină multe simptome asociate ADHD. Se acumulează dovezi care susţin neurofeedback-ul ca tratament eficient în ADHD, inclusiv studii care arată întreruperea metilfenidatului (Ritalin) la copii fără pierderea efectului tratamentului.70'74

Recent, stimularea magnetică transcraniană rapidă, un tratament utilizat în multe centre ca o alternativă mai sigură la terapia electroconvulsivă, a început să fie promiţătoare în tratamentul unei varietăţi de afecţiuni neuopsihiatrice. Acest tratament poate fi promiţător în tratamentul ADHD, în special la acei copii cu forme mai severe ale tulburării, cu comorbidităţi grave sau la cei care sunt rezistenţi la tratament.75

P MEDICAMENTE BOTANICE

Oligomeri procianidolici

Extractele din coaja de seminţe de struguri şi coaja pinului maritim, cum ar fi Pycnogenol, sunt surse bogate de oligomeri procianidolici - unul dintre cele mai benefice grupuri de flavonoide din plante. Aceste extracte se pot dovedi utile în tratamentul ADHD numai datorită efectelor lor antioxidante cu spectru larg, deoarece se crede că daunele oxidative crescute sunt un factor central în ADHD.

Până în prezent, au fost efectuate patru studii în ADHD cu Pycnogenol. În două dintre studii, copiii cu ADHD suplimentaţi cu Pycnogenol (1 mg/kg greutate corporală pe zi) au prezentat o stare antioxidantă îmbunătăţită.76,77 Un al treilea studiu nu numai că a confirmat acest efect antioxidant, dar a arătat şi îmbunătăţiri ale hiperactivitatii.78 În cel mai detaliat studiu, 61 de copii cu ADHD suplimentaţi cu 1 mg/kg/zi Pycnogenol şi Pycnogenol au arătat că Pycnogenol 4 săptămâni sau placebo administrarea a determinat o reducere semnificativă a hiperactivităţii şi a îmbunătăţit atenţia şi coordonarea vizual-motorie şi concentrarea copiilor cu ADHD.79 Nu s-au constatat efecte pozitive în grupul placebo. Aceste rezultate indică o opţiune de utilizare a seminţelor de struguri sau a extractului de coajă de pin ca adjuvant nutriţional în ADHD.

Extract de Ginkgo biloba

Două studii pilot, unul la copii (în combinaţie cu ginseng american) şi celălalt la adulţi, au arătat unele efecte benefice atribuite suplimentării cu extract de Gingko biloba.80,81 Mai exact, aceste studii au arătat îmbunătăţiri ale lipsei de atenţie, hiperactivitatii şi socializării.

L-teanina

L-teanina, un aminoacid găsit în ceaiul verde, arată promiţător în îmbunătăţirea calităţii somnului la copiii cu ADHD. Se ştie că acest aminoacid reduce anxietatea, creşte concentrarea, îmbunătăţeşte calitatea somnului şi stabilizează starea de spirit fără sedare.82,83 De asemenea, îmbunătăţeşte activitatea dopaminergică cerebrală. Într-un studiu recent, dublu-orb, controlat cu placebo, asupra L-teaninei în ADHD, s-a descoperit că 90 de băieţi cu ADHD au îmbunătăţiri semnificative ale calităţii somnului, măsurate prin actigrafie nocturnă cu 400 mg L-teanină pe zi.84

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

O multitudine de terapii alternative şi complementare au fost oferite pentru tratamentul ADHD la copii şi adulţi. Unele au dovezi bune pentru siguranţă şi eficacitate, în timp ce dovezile pentru altele încă lipsesc. O abordare rezonabilă, cu o mare probabilitate de succes, va fi multimodală şi va aborda atât de mulţi factori contributivi cât sunt practici. O evaluare de bază care exclude tulburările comune care se pot manifesta ca ADHD este prudentă, deoarece acestea pot necesita tratamente specifice, iar întârzierea tratamentului poate fi dăunătoare. Boala celiacă, depresia, intoxicaţia cu plumb, apneea în somn şi problemele vizuale sau auditive sunt câteva dintre problemele care ar trebui incluse în diagnosticul diferenţial. Alţi factori contributivi, cum ar fi creşterea permeabilităţii intestinale; alergii sau intoleranţe alimentare; iar deficienţele de fier, magneziu, zinc şi acizi graşi omega-3 pot fi

evaluate prin teste de laborator sau pur şi simplu tratate empiric dacă constrângerile financiare împiedică comandarea de teste neasigurate.

În general, o abordare în trepte, raţională are adesea succes.

Pasul 1

Asistarea părinţilor în eliminarea alimentelor nedorite, fast-food-urilor şi aditivilor alimentari din dietă (în special alimente şi băuturi dulci, produse din făină albă şi alimente prăjite) în timp ce creşterea cantităţii de alimente integrale este un prim pas important. Dacă un copil consumă mai multe cereale integrale, fructe, legume, surse curate de proteine, apă pură şi fibre, beneficiile pentru sănătate sunt inevitabile. În unele cazuri, trecerea la o dietă bazată pe alimente întregi poate duce la îmbunătăţiri semnificative ale comportamentului şi performanţei cognitive.

Pasul 2

Suplimentarea nutriţională este adesea utilă şi de obicei include un supliment de ulei de peşte de calitate farmaceutică sau un concentrat DHA/EPA; supliment de multivitamine/urme minerale de mare potenta; calciu, magneziu şi zinc suplimentar (fierul suplimentar este, de asemenea, benefic la copii şi adolescenţi dacă sunt documentate anemie sau rezerve scăzute de fier); şi un suport antioxidant puternic (de exemplu, coajă de pin [Pycnogenol] sau extract de seminţe de struguri). Deşi există dovezi care susţin fiecare dintre aceste intervenţii, atunci când sunt combinate, precum şi în contextul unei diete cu alimente integrale, rezultatele sunt de obicei semnificative.

Pasul 3

Reabilitarea gastrointestinală este un concept familiar practicienilor de medicină naturistă. Aceasta implică paşi terapeutici pentru a reduce permeabilitatea intestinală, a îmbunătăţi absorbţia nutrienţilor şi a creşte răspunsul imun la agenţii patogeni intestinali, diminuând în acelaşi timp hipersensibilităţile. O abordare utilă urmează mnemonicul „Plăcinta cu furnici" (Abţine, Hrăneşte, Toxine/detoxifiere, Probiotice, Identifică, Elimina).

Abţineţi-vă de la alimente nedorite, prăjite, băuturi dulci şi alte alimente care dăunează sau irită intestinul, precum şi droguri inutile sau alcool în exces.

Hrăneşte tractul digestiv cu nutrienţi care susţin vindecarea intestinului. Alimentele funcţionale care combină proteine cu potenţial alergic scăzut şi o serie de nutrienţi utile pentru vindecarea gastrointestinală sunt uşor disponibile.

Toxine/detoxifiere se referă la evitarea pesticidelor prin consumul de alimente organice şi consumul de nutrienţi care îmbunătăţesc eficienţa proceselor de detoxifiere, cum ar fi L-glutamina, ^-acetilcisteina, fibrele alimentare şi legumele crucifere. Exerciţiile regulate şi reducerea stresului sunt, de asemenea, părţi importante ale acestui pas.

Probioticele sunt bacterii terapeutice (şi unele drojdii) care pot îmbunătăţi microecologia gastrointestinală, pot îmbunătăţi răspunsul imun faţă de agenţii patogeni intestinali, pot reduce hipersensibilităţile imune şi pot stimula repararea intestinului.

Identificaţi alimentele alergene sau intolerante şi agenţii patogeni intestinali. Alergiile alimentare (tip I sau reacţii alimentare de hipersensibilitate imediată) pot fi identificate prin testarea cu înţepătură cutanată, testarea radioalergosorbanţilor sau testarea imunoabsorbantă legată de enzime pentru anticorpii antialimenti imunoglobulinei E. Pacienţii cu dovezi de alergie alimentară de hipersensibilitate de tip I (de exemplu, umflarea postprandială a buzelor, urticarie, respiraţie şuierătoare) trebuie îndrumaţi către un alergolog pentru testare definitivă, deoarece ar putea apărea anafilaxie gravă fără o evitare adecvată. Reacţiile de hipersensibilitate întârziate (de obicei mediate de tipul III) sunt cel mai bine identificate cu o dietă de testare de eliminare efectuată în mod corespunzător, urmată de reintroducerile observate cu atenţie ale alimentelor individuale eliminate în dieta de testare. Anticorpii antialimentari imunoglobulină-G pot fi, de asemenea, testaţi, dar numai înainte de orice manipulare alimentară.

Paraziţii intestinali, drojdiile şi bacteriile patogene pot fi, de asemenea, identificaţi prin testarea scaunului, serologia Candida şi Helicobacter pylori, testul de respiraţie şi acizii organici urinari.

Eliminaţi alimentele considerate a fi alergice sau intolerante cu dieta de eliminare sau teste de laborator. Agenţii patogeni intestinali, paraziţii şi excesul de Candida pot fi trataţi.

Această abordare a reabilitării intestinale urmează o ordine raţională care asigură răspunsuri fiziologice optime la tratament. Rezultatele urmăririi acestui program până la finalizarea lui la copiii cu ADHD pot fi destul de dramatice.

Pasul 4

Nutraceuticele pot oferi adesea îmbunătăţiri suplimentare în comportament şi cogniţie şi pot fi o intervenţie necesară mai devreme, dacă părinţii sunt presaţi să-şi supună copilul intervenţiei cu medicamente. De exemplu, extractul de Ginkgo biloba şi/sau L-teanina pot oferi unele beneficii.

REFERINŢE

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC). Creşterea prevalenţei tulburărilor de atenţie/hiperactivitate raportate de părinţi în rândul copiilor—Statele Unite, 2003 şi 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:1439-1443.

Giedd J, Castellanos F, Casey B, et al. Morfologia cantitativă a corpului calos în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Am J Psihiatrie. 1994;151:665-669.

Levy F. Teoria dopaminei a tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Aust NZJ Psihiatrie. 1991;25:277-283.

Barkley R. Inhibarea comportamentală, atenţia susţinută şi funcţiile executive: construirea unei teorii unificatoare a ADHD. Taur psihic. 1997;121:65-94.

Amen D, Carmichael B. Imagistica SPECT a creierului de înaltă rezoluţie în ADHD. Psihiatrie Ann Clin. 1997;9:81-86.

Lazzaro I, Gordon E, Whitmont S, et al. Activitate EEG cuantificată în tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie la adolescenţi. Clin Electroencephalogr. 1998;29:37-42.

Shaw P, Gornick M, Lerch J, şi colab. Polimorfisme ale receptorului dopaminergic D4, rezultatul clinic şi structura corticală în tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate. Arch Gen Psihiatrie. 2007;64:921-931.

Khan SA, Faraone SV. Genetica tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate: o revizuire a literaturii din 2005. Curr Psychiatry Rep. 2006;8:393-397.

Wigal SB. Limitările de eficacitate şi siguranţă ale farmacoterapiei pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie la copii şi adulţi. Medicamente pentru SNC. 2009;23(suppl 1):21-31.

Berman S, Kuczenski R, McCracken J, London E. Potenţiale efecte adverse ale tratamentului cu amfetamine asupra creierului şi comportamentului: o revizuire. Mol Psihiatrie. 2009;14:123-142.

Advokat C. Actualizare privind neurotoxicitatea amfetaminei şi relevanţa acesteia pentru tratamentul ADHD. J Tulburări de atenţie. 2007;11:8-16.

Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, şi colab. Meta-analiză a evenimentelor comportamentale legate de sinucidere la pacienţii trataţi cu atomoxetină. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2008;47:209-218.

Denckla M. Corelaţii biologice ale învăţării şi atenţiei: ce este relevant pentru dizabilităţile de învăţare şi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie? J Dev Behav Pediatr. 1996;17:114-119.

Barkley R. Tulburare cu deficit de atenţie/hiperactivitate, autoreglare şi timp: spre o teorie mai cuprinzătoare. J Dev Behav Pediatr. 1997;18:271-279.

Xu X, Nembhard W, Kan H şi colab. Nivelurile de triclorofenol urinar şi risc crescut de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie în rândul copiilor de vârstă şcolară din SUA. Occup Environ Med. 2011;68:557-561.

Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Plumbul şi PCB-urile ca factori de risc pentru tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2010;118:1654-1667.

Milberger S, Biederman J, Faraone S, et al. Alte dovezi ale unei asocieri între tulburarea cu deficit de atenţie/hiperactivitate şi fumatul de ţigară: constatări dintr-un eşantion de fraţi cu risc ridicat. Sunt J Dependent. 1997;6:205-217.

Williams G, O'Callaghan M, Najman J, et al. Fumatul de ţigară matern şi morbiditatea psihiatrică a copilului: un studiu longitudinal. Pediatrie. 1998;102:e11.

Froehlich T, Lanphear B, Kahn R, et al. Asocierea expunerilor la tutun şi plumb cu tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate. Pediatrie. 2009;124:e1054- e1063.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Prevenirea intoxicaţiei cu plumb la copiii mici. www.cdc.gov/nceh/lead/publications/prevleadpoisoning.pdf. Accesat 14.02.2012.

Brockel B, Cory SD. Plumb, atenţie şi comportament impulsiv: schimbări într-o paradigmă de aşteptare a recompensei cu raport fix. Pharmacol Biochem Behav. 1998;60:545-552.

David O, Hoffman S, Sverd J, et al. Plumb şi hiperactivitate: răspuns comportamental la chelare: un studiu pilot. Am J Psihiatrie. 1976;133:1155-1158.

Kenney J, Groth E, Benbrook C. Cel mai rău în primul rând: utilizări de insecticide cu risc ridicat, alimente pentru copii şi alternative mai sigure. Washington, DC: Uniunea Consumatorilor din Statele Unite; 1999.

Feingold N. De ce copilul tău este hiperactiv. New York, NY: Random House; 1975.

Schauss A. Nutriţie şi comportament. Cercetare interdisciplinară complexă. Nutr Health. 1984;3:9-37.

Rippere V. Aditivi alimentari şi copii hiperactivi: o critică a lui Conners. Br J Clin Psych. 1983;22:19-32.

Rimland B. Dieta Feingold: o evaluare a recenziilor lui Mattes, Kavale şi Forness şi alţii. J Learn Disabil. 1983;16:331-333.

McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Aditivi alimentari şi comportament hiperactiv la copiii de 3 ani şi 8/9 ani din comunitate: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet. 2007;370:1560-1567.

Prinz R, Roberts W, Hantman E. Corelate dietetice ale comportamentului hiperactiv la copii. J Consult Clin Psych. 1980;48:760-769.

Langseth L, Dowd J. Toleranţă la glucoză şi hiperkineză. Food Cosmet Toxicol. 1978;16:129-133.

Bloch M, Qawasmi A. Suplimentarea cu acizi graşi Omega-3 pentru tratamentul copiilor cu simptomatologia tulburării de atenţie/hiperactivitate: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 2011;50:991- 1000.

Transler C, Eilander A, Mitchell S, et al. Impactul acizilor graşi polinesaturaţi în reducerea deficitului de atenţie la copii şi a tulburărilor de hiperactivitate. J Atten Disord. 2010;14:232-246.

Hussain S, Roots B. Efectul deficienţei de acizi graşi esenţiali şi al stresului imunopatologic asupra barierei hematoencefalice (B-BB) la şobolani Lewis: un studiu biochimic. Biochem Soc Trans. 1994;3:338.

Uauy R, De AI. Lapte uman şi alăptare pentru o dezvoltare mentală optimă. J Nutr. 1995;125:S2278-S2280.

Sinn N. Influenţe nutriţionale şi alimentare asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Nutr Rev. 2008;66:558-568.

Schnoll R, Burshteyn D, Cea-Aravena J. Nutriţia în tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie: un aspect neglijat, dar important. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2003;28:63-75.

Kozielec T, Starobrat HB. Evaluarea nivelului de magneziu la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Magnes Res. 1997;10:143-148.

Starobrat HB, Kozielec T. Efectele suplimentării fiziologice cu magneziu asupra hiperactivităţii la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Răspuns pozitiv la testul de încărcare orală cu magneziu. Magnes Res. 1997;10:149-156.

Arnold L, Votolato N, Kleykamp D, et al. Zincul de păr prezice îmbunătăţirea cu amfetamine a ADD/hiperactivitate? Int J Neurosci. 1990;50:103-107.

Bekaroglu M, Aslan Y, Gedik Y, et al. Relaţiile dintre acizii graşi liberi din ser şi zinc şi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie: o notă de cercetare. J Psihiatrie psihologică infantilă. 1996;37:225-227.

Bilici M, Yildirim F, Kandil S, et al. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al sulfatului de zinc în tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Prog Neuropsihofarmacol Biol Psihiatrie. 2004;28:181-190.

Arnold LE, DiSilvestro RA. Zincul în tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate. J Copil Adolescent Psihofarmacol. 2005;15:619-627.

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Deficit de fier la copiii cu tulburare de deficit de atenţie/hiperactivitate. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:1113-1115.

Lahat E, Heyman E, Livne A, et al. Deficitul de fier la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie. Israel Med Assoc J. 2011;13:530-533.

Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, et al. Tratamentul cu fier la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie: un raport preliminar. Neuropsihobiologie. 1997;35: 178-180.

Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, et al. Efectele suplimentării cu fier asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie la copii. Pediatr Neurol. 2008;38:20-26.

Pelsser L, Buitelaar J, Savelkoul H. ADHD ca tulburare de hipersensibilitate (non) alergică: o ipoteză. Pediatr Alergy Immunol. 2009;20:107-112.

Tryphonas H, Trites R. Alergia alimentară la copiii cu hiperactivitate, dificultăţi de învăţare şi/sau disfuncţie cerebrală minimă. Ann Alergie. 1979;42:22-27.

Carter C, Urbanowicz M, Hemsley R, et al. Efectele dietei cu câteva alimente în tulburarea de deficit de atenţie. Arch Dis Copil. 1993;69:564-568.

Boris M. Alimentele şi aditivii alimentari sunt cauze frecvente ale tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie la copii. Ann Alergie. 1994;72:462-468.

Uhlig T, Merkenschlager A, Brandmaier R, et al. Harta topografică a activităţii electrice a creierului la copiii cu tulburare hipercinetică cu deficit de atenţie indusă de alimente. Eur J Pediatr. 1997;156:557-561.

Nsouli T, Nsouli S, Linde R, et al. Rolul alergiei alimentare în otita medie seroasă. Ann Alergie. 1994;73:215-219.

Hagerman RJ, Falkenstein MA. O asociere între otita medie recurentă la sugar şi hiperactivitate ulterioară. Clin Pediatr. 1987;26:253-257.

Marcotte A, Thacher P, Butters M, et al. Raportul parental privind problemele de somn la copiii cu tulburări de atenţie şi de învăţare. J Dev Behav Pediatr. 1998;19:178-186.

McColley S, Carroll J, Curtis S, et al. Prevalenţa ridicată a sensibilizării alergice la copiii cu sforăit obişnuit şi apnee obstructivă în somn. Piept. 1997;111:170-173.

Kaplan B, McNicol J, Conte R, et al. Tulburări de somn la copiii de vârstă preşcolară hiperactivi şi nehiperactivi. Pediatrie. 1987;80:839-844.

Kaplan BJ. Înlocuire alimentară la băieţii hiperactivi de vârstă preşcolară. Pediatrie. 1989;83:7-17.

Egger J, Carter C, Graham P, et al. Studiu controlat al tratamentului oligoantigenic în sindromul hiperkinetic. Lancet. 1985;1:540-545.

Schulte-Korne G, Deimel W, Gutenbrunner C, et al. Efectul unei diete cu oligo-antigen asupra comportamentului copiilor hiperkinetici. Z Kinder Jugendpsychiatr. 1996;3:176-183.

Egger J, Stolla A, McEwen L. Studiu controlat de hiposensibilizare la copiii cu sindrom hiperkinetic indus de alimente. Lancet. 1992;339:1150-1153.

Youssef N, Ege M, Angly S şi colab. Este apneea obstructivă în somn asociată cu ADHD? Psihiatrie Ann Clin. 2011;23: 213-224.

Wei J, Bond J, Mayo M, et al. Îmbunătăţirea comportamentului şi a somnului după adenoamigdalectomie la copiii cu tulburări de respiraţie în somn: urmărire pe termen lung. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 2009;135: 642-646.

Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Utilizări clinice ale probioticelor pentru stabilizarea barierei mucoasei intestinale: tulpini de succes şi provocări viitoare. Antonie Van Leeuwenhoek. 1996;70:347-358.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotice: o abordare nouă în managementul alergiei alimentare. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:179-185.

Mittleman B, Castellanos F, Jacobsen L, et al. Citokinele lichidului cefalorahidian în boala neuropsihiatrică pediatrică. J Immunol. 1997;159:2994-2999.

Warren R, Odell J, Warren W, et al. Scăderea concentraţiei plasmatice a proteinei C4B a complementului este asociată cu tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie? J Am Acad Psihiatrie Copil Adolescent. 1995;34:1009-1014.

Swedo S, Leonard H, Kiessling L. Speculaţii asupra tulburărilor neuropsihiatrice ale copilăriei mediate de anticorpi antineuronali. Pediatrie. 1994;93:323-326.

Kiessling L, Marcotte A, Culpepper L. Anticorpi antineuronali: ticuri şi simptome obsesiv-compulsive. J Dev Behav Pediatr. 1994;15:421-425.

Miranda A, Presentacion M. Eficacitatea terapiei cognitiv-comportamentale în tratamentul copiilor cu ADHD, cu şi fără agresivitate. Şcoli de psihologie. 2000;37:169-182.

Gevensleben H, Holl B, Heinrich H, şi colab. Antrenamentul de neurofeedback la copiii cu ADHD: urmărirea la 6 luni a unui studiu controlat randomizat. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2010;19:715-724.

Bakhshayesh A, Hansch S, Wyschkon A, şi colab. Neurofeedback în ADHD: un studiu controlat randomizat single-orb. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2011;20:481-491.

Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. Eficacitatea şi siguranţa laptelui de vacă hidrolizat şi a formulelor derivate din aminoacizi la sugarii cu alergie la laptele de vacă. J Pediatr. 1995;127:550-557.

Monastra VJ, Monastra DM, George S. Efectele terapiei cu stimulente, biofeedback-ul EEG şi stilul parental asupra simptomelor primare ale tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2002;27:231-249.

Fuchs T, Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. Tratamentul neurofeedback pentru tulburarea cu deficit de atenţie/hiperactivitate la copii: o comparaţie cu metilfenidatul. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2003;28:1-12.

Quintana H. Stimularea magnetică transcraniană la persoanele cu vârsta mai mică de 18 ani. J de ECT. 2005;21:88-95.

Dvorăková M, Sivonova M, Trebatică J, et al. Efectul extractului polifenolic din scoarţa de pin, Pycnogenol asupra nivelului de glutation la copiii care suferă de tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD). Redox Rep. 2006;11:163-172.

Chovanova Z, Muchova J, Sivonova M, et al. Efectul extractului polifenolic, Pycnogenol, asupra nivelului de 8-oxoguanina la copiii care suferă de tulburare de deficit de atenţie/hiperactivitate. Radic liber Res. 2006;40:1003-1010.

Dvorăková M, Jezova D, Blazîcek P, et al. Catecolamine urinare la copiii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD): modulare printr-un extract polifenolic din scoarţa de pin (picnogenol). Nutr Neurosci. 2007;10:151-157.

Trebaticka J, Kopasovâ S, Hradecnâ Z, et al. Tratamentul ADHD cu extract de scoarţă de pin maritim francez, Pycnogenol. Eur Copil Adolescent Psihiatrie. 2006;15:329-335.

Lyon MR, Cline JC, Totosy de Zepetnek J, et al. Efectul combinaţiei de extract de plante Panax quinquefolium şi Ginkgo biloba asupra tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie: un studiu pilot. J Psihiatrie Neurosci. 2001;26:221-228.

Niederhofer H. Ginkgo biloba tratarea pacientilor cu tulburare de deficit de atentie. Phytother Res. 2010;24:26-27.

Juneja LR, Chu DC, Okobu T, et al. L-teanina: un aminoacid unic al ceaiului verde şi efectul său de relaxare la om. Trends Food Science Technol. 1999;10:199-204.

Kobayashi K. Efectele L-teaninei în eliberarea undelor alfa-creierului la voluntari umani. Nippon Nogeikagako Kaishi. 1998;72:153-157.

Lyon M. Efectele L-teaninei la băieţii cu tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD): un studiu randomizat controlat cu placebo. Alt Med Rev. 2011 Dec;16(4): 348-354.

CAPITOLUL 151

Sinuzita bacteriana

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Istoric de infecţie respiratorie virală acută, infecţie dentară sau alergie nazală

Congestie nazală şi scurgeri purulente

Febră, frisoane şi cefalee frontală

Durere, sensibilitate, roşeaţă şi umflare peste sinusul implicat

Transiluminare care arată sinusul opac

Infecţie cronică care nu produce adesea alte simptome decât secreţii postnazale uşoare, un miros de mucegai sau o tuse neproductivă

P CONSIDERAŢII GENERALE

Cel mai frecvent factor predispozant în sinuzita bacteriană acută este infecţia virală a căilor respiratorii superioare (răceala comună). Rinita alergică şi alţi factori care interferează cu mecanismele normale de protecţie pot preceda infecţia virală şi, prin urmare, sunt cei mai probabili factori predispozanţi. Orice factor care induce edem al membranelor mucoase poate duce la obstrucţia drenajului meat. Transudatul care este produs serveşte ca mediu potrivit pentru creşterea excesivă bacteriană, streptococii, pneumococii, stafilococii şi Haemophilus influenzae fiind cultivaţi cel mai frecvent.

În sinuzita bacteriană cronică este frecvent prezent un fond alergic, iar în 25% din cazurile de sinuzită cronică maxilară există o infecţie dentară subiacentă. Deşi vasoconstrictoarele şi antihistaminicele provoacă o ameliorare tranzitorie, utilizarea lor cronică este contraindicată deoarece există de obicei o reacţie reflexă în urma administrării continue.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Antibiotice

Deşi terapia cu antibiotice este tratamentul dominant al sinuzitei bacteriene acute şi cronice, aceasta are o valoare limitată.1 O analiză detaliată pentru a determina dovezile privind eficacitatea tratamentului cu antibiotice în sinuzita maxilară acută la adulţi prin evaluarea calităţii metodologice a studiilor randomizate dublu-orb controlate cu placebo a concluzionat: „Eficacitatea tratamentului cu antibiotice în sinuzita maxilară acută nu se bazează pe o populaţie suficientă sau lipsită de severă. cazurile care nu răspund, antibioticele pot fi adecvate. Într-o revizuire Cochrane s-a arătat că, deşi 80% dintre participanţii trataţi fără antibiotice se îmbunătăţesc în decurs de 2 săptămâni, antibioticele au un efect mic de tratament la pacienţii cu sinuzită acută necomplicată într-un cadru de îngrijire primară cu simptome de mai mult de 7 zile. Antibioticele mai noi, mai puternice (de exemplu, antibioticele lactamice) par a fi mai eficiente decât penicilina, amoxicilina şi alte antibiotice mai puţin puternice.3

La copii, există şi mai puţine dovezi că terapia antimicrobiană are un beneficiu semnificativ4. Utilizarea excesivă a antibioticelor la copiii cu sinuzită sau otită medie este o preocupare din ce în ce mai mare, deoarece duce la tulpini rezistente la antibiotice de bacterii patogeni.

În sinuzita cronică, antibioticele sunt, de asemenea, de un beneficiu mic sau deloc.5 În mod clar, cea mai raţională abordare pare să fie abordarea cauzei care stau la baza sinuzitei cronice (de exemplu, alergeni respiratori sau alimentari) împreună cu furnizarea de terapie de susţinere (de exemplu, spray-uri nazale saline, ierburi care întăresc imunitatea, decongestionante naturale).

Alergie

Studiile indică faptul că majoritatea pacienţilor cu sinuzită cronică, poate până la 84%, au alergii. Controlul mediului presupune eliminarea acarienilor (spălare cu apă caldă la o temperatură de minim 58°C), utilizarea aspiratoarelor cu filtrare a aerului, instalarea unui filtru de aer cu filtru de particule de mare eficienţă şi orice metode sunt necesare pentru a menţine umiditatea sub 50%. Unii pacienţi deosebit de sensibili ar putea avea nevoie să fie îndepărtaţi toate animalele de companie, împreună cu mocheta şi aşternutul cu pene.8

Mucolitice

Clearance-ul mucociliar al căilor respiratorii depinde de proprietăţile şi volumul mucusului secretat, de funcţia ciliară şi de interacţiunile mucociliare. În sinuzita cronică,

viscoelasticitatea mucusului este mai mare decât valorile optime pentru clearance-ul mucociliar. Agenţii mucolitici precum ^-acetilcisteina (NAC) şi enzimele proteolitice pot reduce vâscoelasticitatea şi promovează clearance-ul mucociliar.

NAC este cel mai frecvent utilizat agent mucolitic. Gruparea sulfhidril liberă a NAC interacţionează cu legăturile disulfurice ale glicoproteinelor mucoase, rupând astfel reţeaua de proteine în fire mai puţin vâscoase. Deşi NAC este adesea folosit ca soluţie de 10% prin diluare cu soluţie salină, bicarbonat de sodiu şi apă sterilă, poate fi utilizat şi pe cale orală pentru sinuzită, deoarece s-a dovedit a fi eficient pentru bronşita cronică.10

Enzimele proteolitice pot descompune proteinele complexe la locul inflamaţiei, pot exercita unele efecte antimicrobiene sau pot acţiona direct asupra regiunii peptidice goale a glicoproteinelor mucusului. Tripsina, chimotripsina, peptidaza Serratia, bromelaina şi streptokinaza sunt enzimele proteolitice care pot descompune glicoproteinele din mucus şi alte proteine atunci când sunt administrate local. Când Serratia peptidaza a fost administrată în doză de 30 mg/zi timp de 4 săptămâni la pacienţii cu sinuzită cronică, aceasta a redus semnificativ vâscozitatea, dar nu şi elasticitatea mucusului nazal.11

S-a raportat că raportul dintre vâscozitate şi elasticitate este un determinant important al transportului mucociliar. Când Serratia peptidaza a fost administrată în aceeaşi doză la pacienţii cu bronşită cronică, a crescut semnificativ clearance-ul mucociliar12. Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 193 de subiecţi care sufereau de diverse tulburări acute sau cronice ale urechii, nasului sau gâtului, inclusiv sinuzita, a demonstrat o acţiune mai mare a tuturor simptomelor şi a examinat rapid peptidazei3. bromelaina administrată a demonstrat de asemenea beneficii în tratamentul sinuzitei cronice.14

Pelargonium Sidoides (geranium din Africa de Sud)

S-a demonstrat că extractele din rizomi şi tuberculi de P sidoides exercită o serie de efecte benefice în infecţiile tractului respirator superior, în special bronşita acută, indicaţie pentru care este un medicament aprobat în Germania (vezi capitolul 153, „Bronşită şi pneumonie”). P. sidoides are efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar, precum şi efecte antibacteriene şi antivirale şi capacitatea de a preveni aderarea bacteriilor la celulele epiteliale.15 Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, la 103 pacienţi cu rinosinuzită acută de origine probabil bacteriană li sa administrat un extract etanolic (EP) sau un extract etanolic (EP30) similar. doza de 3 ml de trei ori pe zi timp de maxim 22 de zile.16 Scăderea medie a sinuzitei

Scorul de severitate a fost de 5,5 puncte în grupul EPs 7630 comparativ cu A

cu 2,5 puncte în grupul placebo, o diferenţă de 3,0 puncte. B

Acest rezultat a fost confirmat de toţi parametrii secundari, indicând un curs mai favorabil şi o recuperare mai rapidă în grupul EPs 7630.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În sinuzita acută, obiectivele terapeutice imediate sunt restabilirea drenajului şi curăţarea infecţiei acute. Pot fi utilizate diferite măsuri: aplicarea locală a căldurii, utilizarea locală a uleiurilor volatile şi a produselor botanice cu proprietăţi antibacteriene şi sprijinirea sistemului imunitar (vezi capitolul 56).

Deoarece sinuzita bacteriană cronică este adesea secundară alergiei, controlul pe termen lung depinde de izolarea şi eliminarea alergenilor alimentari sau din aer şi de corectarea problemei de bază care a permis dezvoltarea alergiei. În faza acută, este indicată eliminarea alergenilor alimentari comuni (lapte, grâu, ouă, citrice, porumb şi arahide) până când se poate face un diagnostic mai definitiv.

Aplicaţiile locale de căldură s-au dovedit a fi eficiente în atenuarea atât a simptomelor pe termen scurt, cât şi a celor pe termen lung ale rinitei alergice.17

Suplimente

Vitamina C: 500 mg de trei ori pe zi

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Vitamina A: 5000 UI/zi sau beta-caroten: 25.000 UI/zi

NAC: 200 mg de trei ori pe zi

Serratia Peptidaza sau Bromelaina

Bromelainã (1200 până la 1800 MCU): 250 mg de trei ori pe zi

Serratia peptidază (acoperit enteric): 50 mg de trei ori pe zi între mese

Botanice

Echinacea sp

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5 până la 1 g

Plantă liofilizată: 325 până la 650 mg

Suc din porţiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%: 2 până la 3 ml

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriţă)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă):

150 până la 300 mg

Hydrastis Canadensis

Doza trebuie să se bazeze pe conţinutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, se recomandă extractele standardizate. Urmează doze de trei ori pe zi:

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% alcaloid con

cort): 250 până la 500 mg

Pelargonium Sidoides

Recomandări de dozare pentru EPs 7630 sau preparat echivalent:

Adulţi: 3 ml de trei ori pe zi sau două comprimate de 20 mg de trei ori pe zi timp de până la 14 zile

Copii: cu vârsta cuprinsă între 7 şi 12 ani, 30 picături (1,5 ml) de trei ori pe zi; vârsta de 6 ani sau mai puţin, 10 picături (0,5 ml) de trei ori pe zi

Tratament local

Duş intranazal cu apă salină sau ceai Hydrastis

Tamponarea pasajelor cu ulei de portocală amară

Pachete cu mentol sau eucalipt peste sinusuri (trebuie să aveți grijă pentru a evita iritația)

Kinetoterapie

Aplicaţii locale ale pachetelor fierbinţi

Diatermia: 30 de minute (întrerupeți dacă durerea crește fără drenaj)

REFERINȚE

Stalman WA, van Essen GA, van der Graaf Y. Determinanti pentru cursul sinuzitei acute la pacientii adulti de practica generala. Postgrad Med J. 2001;77:778-782.

Stalman W, van Essen GA, van der Graf Y. Sinuzita maxilară la adulţi: o evaluare a studiilor dublu-orb controlate cu placebo. Fam Pract. 1997;14:124-129.

Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, et al. Antibiotice pentru sinuzita maxilară acută. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2008 Oct;139(4):486-489.

Cohen R. Tratamentul cu antibiotice al otitei medii acute şi al sinuzitei la copii. Diagn Microbiol Infect Dis. 1997;27: 35-39.

Dohlman AW, Hamstreet MPB, Odrezin GT şi colab. Sinuzita subacută: sunt necesare antimicrobienele? J Allergy Clin Immunol. 1993;91:1015-1023.

Gutman M, Torres A, Keen KJ şi colab. Prevalenţa alergiei la pacienţii cu rinosinuzită cronică. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2004;130:545-552.

Emanuel IA, Shah SB. Rinosinuzita cronică: alergie şi relaţii cu tomografia computerizată a sinusurilor. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2000;123:687-691.

Evans III R. Controlul mediului şi imunoterapie pentru boala alergică. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:462-468.

Majima Y. Medicamente mucoactive şi boli ale căilor respiratorii. Paediatr Respir Rev. 2002;3:104-109.

Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, et al. Eficacitatea N-acetilcisteinei orale pe termen lung în boala bronhopulmonară cronică: o meta-analiză a studiilor clinice dublu-orb, controlate cu placebo, publicate. Clin Ther. 2000;22:209-221.

Majima Y, Inagaki M, Hirata K, et al. Efectul unei enzime proteolitice administrate pe cale orală asupra elasticităţii şi vâscozităţii mucusului nazal. Arc Otorinolaringol. 1988;244:355-359.

Nakamura S, Hashimoto Y, Mikami M, et al. Efectul enzimei proteolitice serrapeptaza la pacienţii cu boală cronică a căilor respiratorii. Respirologie. 2003;8: 316-320.

Mazzone A, Catalani M, Costanzo M, et al. Evaluarea peptidazei Serratia în inflamaţia acută sau cronică a patologiei otorinolaringologice: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat versus placebo. J Int Med Res. 1990;18:379-388.

Ryan RE. O evaluare clinică dublu-orb a bromelainei în tratamentul sinuzitei acute. Durere de cap. 1967;7: 13-17.

Brendler T, van Wyk BE. O perspectivă istorică, ştiinţifică şi comercială asupra utilizării medicinale a Pelargonium sidoides (Geraniaceae). J Etnofarmacol. 28 oct 2008;119(3):420-433.

Bachert C, Schapowal A, Funk P şi colab. Tratamentul rinosinuzitei acute cu preparat din Pelargonium sidoides EPs 7630: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Rinologie. 2009 Mar;47(1):51-58.

Yerushalmi A, Karman S, Lwoff A. Tratamentul rinitei alergice perene prin hipertermie locală. Proc Natl Acad Sci US A. 1982;79:4766-4769.

Hiperplazia benignă de prostată

Geovanni Espinosa, ND, LAc, şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptome de obstrucţie a ieşirii vezicii urinare (frecvenţă progresivă a urinei, urgenţă şi nicturie, ezitare şi intermitenţă cu forţă şi calibrul urinei reduse)

Prostată mărită nedureroasă

Uremie cu obstrucţie prelungită

predominant produsele aromatizării periferice a androgenilor testiculari şi suprarenalieni. Deşi producţia testiculară şi suprarenală de androgeni scade odată cu îmbătrânirea, nivelurile de estradiol plasmatic total nu scad. De fapt, estradiolul rămâne relativ constant sau chiar creşte odată cu vârsta la bărbaţi. Această creştere a fost atribuită activităţii crescute a aromatazei la bărbaţii în vârstă, care de multe ori au şi o acumulare crescută de grăsime corporală. Celulele adipoase conţin aromatază, o enzimă care transformă anumiţi androgeni în estrogen. Disproporţia rezultată în raportul estrogen:testosteron poate creşte până la 40% la unii bărbaţi.

Prin limitarea aromatazei sau inhibarea legării estrogenului de celulele prostatei, poate fi posibilă reducerea BPH sau încetinirea progresiei acesteia. Este nevoie de mai multe cercetări.

supratratamentul cancerului de prostată indolent.12,13 Un studiu european a arătat că este nevoie de unul din 48 de bărbaţi trataţi pentru cancer de prostată pentru a fi salvat de la moartea prin cancer de prostată pe o perioadă de 10 ani.

PSA şi HBP

PSA este o glicoproteină secretată de glandele prostatei; este eliberat în ser cu perturbarea ţesutului prostatic normal din cauza cancerului de prostată, inflamaţiei, HBP sau traumatismelor.

Finasterida (doză de 5 mg) şi dutasterida (doză de 0,5 mg), ambele sunt inhibitori de 5-alfa reductază utilizaţi pentru tratamentul HBP şi chelie masculină (doză de 1 mg de finasterid), vor scădea nivelul PSA cu aproximativ 50%, indiferent de doză. S-a raportat că ejacularea şi

DRE cresc nivelurile de PSA, dar studiile au arătat că efectele sunt variabile sau nesemnificative.15,16 Biopsia de prostată, totuşi, va determina de obicei o creştere substanţială a nivelurilor de PSA. Prin urmare, după biopsie, testarea PSA ar trebui amânată pentru cel puţin 3 până la 6 săptămâni. Deşi un nivel crescut indică cancer de prostată în aproximativ 90% din cazuri, trebuie reţinut că creşterile medii ale PSA pot fi cauzate de HBP şi că în unele cazuri poate exista cancer de prostată fără o creştere a nivelului PSA. O abordare pentru a distinge cele două afecţiuni atunci când PSA este crescut este de a efectua un raport PSA liber/total: mai mult PSA liber decât PSA complex sugerează BPH mai degrabă decât cancerul de prostată. Un raport de aproximativ 20% sau mai mare pentru PSA gratuit este considerat mai probabil să reprezinte BPH decât cancerul.

Densitatea PSA (PSAD) poate fi utilizată pentru a diferenţia între cancerul de prostată şi HBP la bărbaţii cu PSA între 4 şi 10 ng/mL şi rezultate DRE normale. PSAD ar trebui să fie mai mare la bărbaţii cu cancer de prostată decât la cei cu boală benignă, deoarece cancerul determină o creştere mai mare a PSA pe volumul de prostată în comparaţie cu BPH. Pentru a determina PSAD, PSA al pacientului poate fi împărţit la volumul prostatei (după cum este determinat de o examinare cu ultrasunete transrectal). Studiile arată că un PSAD mai mare de 0,15 poate însemna un risc mai mare de cancer de prostată. Un PSAD mai scăzut ar indica probabil că pacientul are HBP. Această metodă nu ar trebui să determine în mod concludent dacă un pacient are HBP sau cancer de prostată, dar poate fi o piesă a puzzle-ului.

Scorul internaţional al simptomelor de prostată (I-PSS)

Numele pacientului: Data naşterii: Data încheierii

Scor 1-7: Uşor 8-19: Moderat 20-35: Sever

FIGURA 152-1 Din Bope E, Kellerman R, Rkel, R. Conn's current therapy 2011, Saunders 2011. Chestionar International Prostate Symptom Score (IPSS), disponibil de la Urological Sciences Research Foundation la http://www.usrf.org/questionnaires/UA_SymptomScore.html. Accesat 26 septembrie 2011. Folosit cu permisiune.

care este braţul „luptă sau fugă” al sistemului nervos autonom, poate provoca contractarea muşchiului neted al prostatei, ceea ce duce la agravarea simptomelor tractului urinar inferior. Cu toate acestea, un aport caloric mai mare nu pare să crească riscul de HBP atunci când este însoţit de o activitate fizică crescută.22

Este posibil ca activitatea fizică să aibă un triplu scop:

Poate creşte fluxul de sânge în zonă, permiţând organismului să elimine eficient deşeurile.

Poate scădea răspunsurile la stres simpatic, relaxând astfel ţesutul prostatic.

Poate reduce excesul de greutate abdominală, ceea ce creşte presiunea generală inferioară a corpului, relaxând astfel regiunea prostatei/rectală şi îmbunătăţind fluxul de sânge în şi în afara zonei.

Factori dietetici şi nutriţionali

Dieta pare să joace un rol critic în sănătatea prostatei. Dietele bogate în grăsimi (nu specifice tipului de grăsime) sunt asociate cu un risc crescut de HBP, la fel ca şi dietele bogate în carne roşie (necunoscut dacă carnea convenţională a fost folosită în comparaţie cu cea hrănită cu iarbă). În schimb, conform unui studiu randomizat amplu recent, dietele bogate în proteine şi legume sunt asociate cu un risc scăzut.21

Este deosebit de importantă evitarea pesticidelor, creşterea consumului de fructe23, creşterea aportului de zinc şi acizi graşi esenţiali, reducerea consumului de cafea24, reducerea consumului de unt, evitarea margarinei23 şi menţinerea nivelului de colesterol sub 200 mg/dL. Un aport moderat de alcool poate aduce beneficii HBP, dar agravează LUTS.25

Dieta bogata in proteine

Cercetările care evaluează aportul de proteine şi HBP sunt mixte. Unele dovezi arată că o dietă bogată în proteine (calorii totale: 44% proteine, 35% carbohidraţi, 21% grăsimi) poate inhiba 5-alfa reductaza, în timp ce o dietă cu conţinut scăzut de proteine (10% proteine, 70% carbohidraţi şi 20% grăsimi) poate stimula enzima.26 aportul este asociat pozitiv cu HBP, asocierea fiind puţin mai puternică pentru aportul de proteine animale decât proteinele vegetale.21 Un studiu al fermierilor chinezi a relevat, de asemenea, o corelaţie între un aport mai mare de proteine animale şi incidenţa BPH (91,1% la cei care consumă diete bogate în proteine animale vs. 11,8% la cei care nu consumă proteine animale).27

Un posibil motiv teoretic pentru care aportul ridicat de proteine poate să nu fie util se referă la o încărcare osmolară mai mare, care poate influenţa producţia urinară şi, astfel, poate impune o povară suplimentară nejustificată asupra unui sistem deja taxat.6 Prin urmare, recomandăm să nu ingerăm excesul de proteine animale ca mijloc de a creşte aportul total de proteine. În schimb, proteine de înaltă calitate, derivate din plante şi proteine din peştele de apă rece în cantităţi moderate este probabil o recomandare rezonabilă până când vom şti mai multe despre relaţia dintre aportul de proteine şi HBP.

Zinc

Studiile efectuate în anii 1970 au arătat că suplimentarea cu zinc a redus dimensiunea prostatei şi simptomatologia HBP la majoritatea pacienţilor.28 Un studiu randomizat mai recent, cuprinzând 4770 de participanţi, indică un posibil rol protector al zincului împotriva BPH. În acea investigaţie, HBP a fost evaluată pe o perioadă de 7 ani şi definită în termeni de tratament medical sau chirurgical sau de creştere repetată (peste 14) pe chestionarul IPSS. Dieta, alcoolul şi utilizarea suplimentelor au fost evaluate prin intermediul unui chestionar privind frecvenţa alimentelor. Aportul mai mare de zinc a fost asociat cu un risc semnificativ redus de BPH.22 Mecanismul implică probabil capacitatea zincului de a inhiba 5-alfa reductazei29 şi/sau prin capacitatea sa de a inhiba prolactina.30 S-a demonstrat că prolactina creşte absorbţia de testosteron de către prostată, conducând astfel la niveluri crescute de DHT prin furnizarea de substrat suplimentar.

Alcool

Deşi numai berea creşte nivelul de prolactină, consumul mai mare de alcool poate fi asociat cu HBP. Într-un studiu de 17 ani pe 6581 de bărbaţi din Hawaii, sa observat că un consum de alcool de cel puţin 25 uncii pe lună a fost corelat direct cu diagnosticul de HBP.32

Asocierea a fost cea mai semnificativă pentru bere, vin şi sake şi mai puţin pentru băuturile spirtoase distilate. Cele mai multe alte studii recente confirmă un efect protector al alcoolului în ceea ce priveşte HBP, dar nu şi LUTS.22

Aminoacizi

Combinaţia de glicină, alanină şi acid glutamic (sub formă de două capsule cu 6 cereale administrate de trei ori pe zi timp de 2 săptămâni şi o capsulă de trei ori pe zi după aceea) s-a demonstrat în mai multe studii că ameliorează multe simptome de HBP. Într-un studiu controlat pe 45 de bărbaţi, nicturia a fost ameliorată sau redusă în 95%, urgenţa a fost redusă în 81%, frecvenţa redusă în 73% şi întârzierea micţiunii a fost atenuată în 70%.33 Aceste rezultate au fost raportate şi în alte studii controlate. Cu alte cuvinte, terapia cu aminoacizi este doar paliativă.

Colesterolul

Asocierea cu colesterolul, BPH şi LUTS a fost amestecată. Nivelurile ridicate de lipide serice au fost asociate cu bolile cardiovasculare şi includ creşterea colesterolului LDL seric, scăderea colesterolului seric HDL şi creşterea trigliceridelor serice. În cazul HBP, totuşi, aşa cum este descris de Parsons, nu a fost demonstrată o asociere pozitivă pentru colesterol.35

Beta Sitosterol

Beta sitosterolul este unul dintre câţiva steroli vegetali (colesterolul este principalul sterol animal) găsiţi în aproape toate plantele. Niveluri ridicate se găsesc în tărâţe de orez, germeni de grâu, ulei de porumb şi boabe de soia. Arahide şi produsele lor, cum ar fi uleiul de arahide, untul de arahide şi făina de arahide, precum şi Serenoa repens, avocado, seminţe de dovleac, Pygeum africanum şi fructe de caju. Capacitatea beta sitosterolului şi a altor

fitosteroli de a scădea colesterolul a fost bine documentată.36 S-a demonstrat, de asemenea, că beta sitosterolul îmbunătăţeşte HBP. Un studiu dublu-orb a inclus 200 de bărbaţi care au primit beta sitosterol (20 mg) sau placebo de trei ori pe zi.37 Grupul cu beta sitosterol a înregistrat o creştere a debitului urinar maxim de la o valoare iniţială de 9,9 la 15,2 ml/s şi o scădere a volumului urinar rezidual mediu de 30,4 de la 65,8 ml.

Într-un alt studiu, 177 de pacienţi cu mărire benignă a prostatei au fost randomizaţi.38 Pacienţii au primit 130 mg de beta sitosterol în fiecare zi şi au fost monitorizaţi timp de peste 6 luni. Au fost înregistrate măsurători ale IPSS, fluxului urinar şi urinei reziduale în vezica urinară după evacuare.

În medie, valorile debitului urinar au crescut cu 4,5 ml/s, în timp ce volumele urinare reziduale au scăzut cu 33,5 ml. IPSS a arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic.38

Vitamina D

Krystal şi colegii săi au arătat că suplimentarea cu vitamina D a fost asociată cu un risc redus de HBP, dar doza a fost imprecisă. Asocierea în acest studiu cu 4770 de subiecţi a fost observată numai în rândul bărbaţilor care au folosit atât multivitamine, cât şi suplimente cu vitamina D. Nu au existat asocieri între utilizarea suplimentelor cu riscul de BPH, cu excepţia unei tendinţe spre scăderea riscului de BPH cu un aport crescut de supliment de vitamina D.22 Deşi acestui studiu nu aveau date despre frecvenţa, doza şi durata utilizării vitaminei D, rezultatele sunt suficient de interesante pentru a susţine cercetările ulterioare care abordează dacă suplimentarea cu doze mari va avea vreun beneficiu pentru BPH. Numeroase studii au arătat că vitamina D3 poate avea efecte protectoare împotriva cancerului de prostată.39

Mecanismul efectului favorabil al vitaminei D asupra BPH este prin ataşarea acestei molecule la receptorii de vitamina D de pe prostată şi vezică şi prin inhibarea creşterii prostatei, scăderea contractilităţii excesive şi reducerea inflamaţiei.40

Cadmiu

Deşi cadmiul este un antagonist cunoscut al zincului şi creşte activitatea 5-alfa reductazei, concentraţia sa în prostată şi efectele sale sunt neclare. Mai multe studii au produs rezultate contradictorii.41,42

Medicamente botanice

Medicamentele botanice în tratamentul HBP a fost o recomandare populară în Europa de zeci de ani.43 Şansa de succes clinic cu oricare dintre tratamentele botanice pentru HBP pare să fie determinată de gradul de obstrucţie, aşa cum este indicat de volumul de urină rezidual. Pentru niveluri mai mici de 50 ml, rezultatele sunt de obicei excelente. Pentru niveluri între 50 şi 100 ml, rezultatele sunt de obicei destul de bune. Cu niveluri reziduale de urină între 100 şi 150 ml, va fi mai dificil să se producă o îmbunătăţire semnificativă în perioada obişnuită de 4 până la 6 săptămâni. Dacă volumul de urină rezidual este mai mare

de 150 ml, este puţin probabil ca extractul de saw palmetto şi alte medicamente botanice să producă o îmbunătăţire semnificativă.

Serenoa repens (Saw Palmetto)

Extractul liposterolic din fructele acestui palmier (cunoscut şi ca Sabal serrulata), originar din Florida, s-a dovedit că îmbunătăţeşte semnificativ semnele şi simptomele HBP în numeroase studii clinice (vezi capitolul 122). Mecanismul de acţiune este legat de inhibarea legării DHT la receptorii androgeni citosolici şi nucleari, inhibarea 5-alfa reductazei şi interferenţa cu receptorii de estrogeni intraprostatici. Datorită acestor efecte, rezultatele celor mai multe studii randomizate au fost excelente. Revizuiri sistematice ale literaturii şi meta-analize ale studiilor clinice raportează rezultate excelente folosind Serenoa, comparându-se destul de favorabil cu cele ale finasteridei (Proscar) şi tamsulosinului (Flomax) în ceea ce priveşte eficacitatea, dar cu un profil mai bun al efectelor secundare. Se pare că efectul extractului de Serenoa este cel mai evident în stadiile incipiente ale HBP (adică, în cazurile de hipertrofie uşoară până la moderată), deoarece cercetările clinice au arătat în mod clar că aproximativ 90% dintre bărbaţii cu HBP uşoară până la moderată experimentează o îmbunătăţire a simptomelor în primele 4 până la 6 săptămâni după începerea extractului Serenoa pe zi (320 mg extract liposterolic). Cu toate acestea, este probabil ca extractul de Serenoa să prezinte beneficii clinice reduse sau deloc în cazurile mai avansate de HBP. Capitolul 122 oferă o discuţie completă despre farmacologia Serenoa.

În plus, deşi Serenoa este adesea foarte eficient pe cont propriu, pot fi obţinute rezultate mai bune prin combinarea extractului de rădăcină de Urtica dioca (discutat mai jos) cu extractul de Serenoa. Un studiu dublu-orb care a implicat 431 de pacienţi a constatat că această combinaţie produce beneficii clinice egale cu cele ale finasteridei.44 Într-un studiu mai recent pe termen lung, eficacitatea şi tolerabilitatea acestei combinaţii au fost investigate la pacienţii vârstnici de sex masculin care sufereau de simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) cauzate de HBP. mg de extracte de Urtica pe zi) sau placebo. Un tratament dublu-orb de 24 de săptămâni a fost urmat de o perioadă de control deschisă de 24 de săptămâni, timp în care tuturor pacienţilor li sa administrat combinaţia Serenoa şi Urtica. Pacienţii trataţi cu combinaţia botanică au prezentat o reducere substanţial mai mare a scorurilor IPSS totale după 24 de săptămâni de tratament dublu-orb decât pacienţii din grupul placebo. Aceasta s-a aplicat atât la simptomele obstructive, cât şi la cele iritative şi la pacienţii cu simptome moderate, precum şi la cei cu simptome severe la momentul iniţial. Pacienţii randomizaţi la placebo au prezentat o îmbunătăţire marcată a LUTS (măsurată de IPSS) după trecerea la combinaţia botanică. Ca şi extractul de Serenoa, extractul de Urtica pare să interacţioneze cu legarea DHT de receptorii citosolici şi nucleari.46 Studiile in vitro arată, de asemenea, că lignanii găsiţi în Urtica pot modula efectele hormonale datorită afinităţii lor pentru globulina care leagă hormonii sexuali.45

Cernilton

Cernilton, un extract de polen de flori de secară, a fost folosit pentru A

trata prostatita şi HBP în Europa de peste 35 de ani.47 It b

s-a dovedit a fi destul de eficient în mai multe studii clinice dublu-orb în tratamentul HBP,48,49, unde rata generală de succes este de aproximativ 70%.50 Pacienţii care răspund în mod obişnuit experimentează mai puţină nicturie şi frecvenţă diurnă (o reducere de aproximativ 70%), precum şi reduceri semnificative ale volumului urinei reziduale. relaxarea uretrei. În plus, Cernilton conţine o substanţă care inhibă creşterea celulelor de prostată.46

Într-un studiu, eficacitatea clinică a Cernilton în tratamentul HBP simptomatică a fost examinată pe o perioadă de 1 an48. Şaptezeci şi nouă de bărbaţi cu vârsta medie de 68 de ani (interval 62 până la 89) cu un volum mediu de prostată iniţial de 33,2 cm2 au primit 63 mg de extract de polen Cernilton de două ori pe zi, de 12 ori pe săptămână. Ca rezultat, debitul maxim urinar mediu a crescut de la 5,1 la 6 ml/s. Debitul mediu a crescut de la 9,3 la 11 ml/s. Volumul de urină rezidual a scăzut de la 54,2 ml la mai puţin de 30 ml. Eficacitatea clinică, bazată pe simptome, a fost după cum urmează:

Urgenţă sau disconfort: îmbunătăţit cu 76,9%

Disurie: îmbunătăţită cu 71,4%

Nicturie: îmbunătăţită cu 56,8%

Golire incompletă: îmbunătăţită cu 66,2%

Micţie prelungită: îmbunătăţită cu 64,1%

Micţie întârziată: îmbunătăţită cu 62,2%

Intermitenţă: îmbunătăţită cu 60,6%

Dribling postvoid: îmbunătăţit cu 42,7%

În general, 85% dintre subiecţii testului au experimentat beneficii: 11% au raportat rezultate „excelent", 39% „bune", 35% „satisfăcător" şi 15% „slabe".

O revizuire sumară a două studii controlate cu placebo, două studii comparative (ambele cu o durată de 12 până la 24 de săptămâni) şi trei studii dublu-orb pe 444 de bărbaţi au arătat că, deşi Cernilton nu a îmbunătăţit debitul urinar, volumul rezidual sau dimensiunea prostatei în comparaţie cu placebo sau agenţii studiului comparativ, a îmbunătăţit auto-evaluarea cu acidul amino şi scorul placebo şi a redus amestec.46 În mod clar, trebuie efectuate mai multe studii pe termen lung ale Cerniltonului pentru a elucida termenii utilităţii sale ca alternativă sau adjuvant la Serenoa.

În sfârşit, un studiu realizat de Preuss şi asociaţii ilustrează valoarea potenţială a unei combinaţii de nutrienţi utilizate pentru BPH. În acest studiu randomizat, 144 de subiecţi au fost randomizaţi la cernitină, saw palmetto, B sitosterol, vitamina E sau placebo. După 3

luni, grupul de combinaţie a avut semnificativ mai puţine nicturie, frecvenţă şi simptome generale ale HBP, fără efecte secundare adverse.51

Pygeum africanum

Scoarţa de P africanum, un copac veşnic verde originar din Africa, a fost folosită în trecut în tratamentul tulburărilor tractului urinar. Principalele componente active ale scoarţei sunt sterolii şi acizii graşi solubili în grăsimi. Practic, toate cercetările privind Pygeum au prezentat un extract de Pygeum standardizat pentru a conţine 14% triterpene, inclusiv beta-sitosterol şi 0,5% n-docosanol. Acest extract a fost studiat pe larg atât la animale de experiment, cât şi la oameni în studii clinice (vezi capitolul 118). Un studiu asupra celulelor de prostată de şobolan sugerează că efectul terapeutic al Pygeum se poate datora în parte inhibării factorilor de creştere EGF, bFGF şi IGF-I, care sunt responsabili de creşterea excesivă a prostatei.52

Numeroase studii clinice cu peste 600 de pacienţi au arătat că extractul de Pygeum este eficient în reducerea simptomelor şi semnelor clinice ale HBP, în special în cazurile incipiente.53 Cu toate acestea, într-un studiu dublu-orb care a comparat extractul de Pygeum cu extract de saw palmetto, acesta din urmă a produs o reducere mai mare a simptomelor şi a fost mai bine tolerat54. în studiile clinice cu saw palmetto. Cu toate acestea, pot exista circumstanţe în care Pygeum este mai eficient decât saw palmetto. De exemplu, nu s-a demonstrat că saw palmetto produce unele dintre efectele lui Pygeum asupra secreţiei prostatei. Desigur, cele două extracte au mecanisme de acţiune oarecum suprapuse şi pot fi utilizate în combinaţie.

Urtica dioica (urzica)

Extractele din rădăcină de U. dioica s-au dovedit, de asemenea, eficiente în tratamentul HBP. Trei studii dublu-orb au arătat că este mai eficient decât placebo.55,56 Cel mai recent studiu, realizat în Iran, a fost un studiu comparativ, dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, încrucişat parţial, la 620 de pacienţi. Nu au fost identificate efecte secundare în niciunul dintre grupuri.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Obiectivele terapeutice pentru HBP sunt menite să facă următoarele:

Normalizaţi nivelul de nutrienţi la nivelul prostatei

Restabiliţi hormonii steroizi la niveluri normale

Inhibă conversia excesivă a testosteronului în DHT

Inhiba legarea receptorilor DHT

Reduce inflamaţia

Eliminaţi producţia în exces de estradiol

Limitați promotorii procesului hiperplazic (de exemplu, prolactina)

HBP severă care are ca rezultat o retenție urinară acută semnificativă poate necesita cateterizare pentru ameliorare; un caz suficient de avansat poate să nu răspundă suficient de rapid la terapie și poate necesita utilizarea pe termen scurt a unui antagonist alfa1 în sine sau combinat cu un medicament 5-alfa reductază sau o intervenție chirurgicală.

Stil de viață

Pacienții ar trebui să facă mai mult exerciții fizice, între 4 și 6 ori pe săptămână, și să întindă corespunzător zona prostatei/urogenitale pentru a crește fluxul sanguin.

Dieta

Inițial, dieta ar trebui să fie mai bogată în proteine vegetale, săracă în carbohidrați, săracă în grăsimi animale și bogată în uleiuri nesaturate. După ce pacientul răspunde, poate fi utilizată o abordare mai puțin strictă, echilibrată, cu alimente întregi. Pacientul trebuie să limiteze consumul de alcool și cafea, să evite alimentele contaminate cu medicamente, pesticide și hormoni și să limiteze alimentele bogate în colesterol. Alimentele din soia trebuie folosite în mod regulat.

Suplimente

Zinc: 30 până la 45 mg/zi (de preferință picolinat, maxim 6 luni; reduceți doza la 15 până la 30 mg/zi după 6 luni și luați în considerare monitorizarea stării cuprului în terapia pe termen lung)

Glicina: 200 mg/zi

Acid glutamic: 200 mg/zi

Alanină: 200 mg/zi

Vitamina D3: 2000 până la 5000 UI/zi

Botanice

Extract liposterolic de saw palmetto (S. repens) (standardizat la 85% până la 95% acizi grași și steroli): 160 mg de două ori pe zi

Extract de polen de flori (de exemplu, Cernilton): 63 mg de două până la trei ori pe zi

Extract de Pygeum africanum (conținut de 14% triterpene): 50 până la 100 mg/zi

Extract de Urtica dioica: 120 până la 150 mg de două ori pe zi

Beta-sitosterol: 60 până la 130 mg/zi

REFERINȚE

Bushman W. Etiologia, epidemiologia şi istoria naturală a hiperplaziei benigne de prostată. Urol Clin North Am. 2009 noiembrie;36(4):403-415.

Sanda MG, Beaty TH, Strutzman RE, et al. Susceptibilitatea genetică a hiperplaziei benigne de prostată. J Urol. 1994;152: 115-119.

Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT,

et al. Dimensiunea corpului şi nivelurile serice ale insulinei şi leptinei în raport cu riscul de hiperplazie benignă de prostată. J Urol. 2002;168: 599-604.

Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihidrotestosteronul şi conceptul de inhibare a 5alfa-reductazei în hiperplazia benignă de prostată umană. Lumea J Urol. 2002;19:413-425.

Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgenii şi fiziologia masculină sindromul deficitului de 5alfa-reductază-2. Mol Cell Endocrinol. 2002;198:51-59.

Wright AS, Thomas LN, Douglas RC şi colab. Potenţa relativă a testosteronului şi dihidrotestosteronului în prevenirea atrofiei şi apoptozei în prostata şobolanului castrat. J Clin Invest. 1996;98:2558-2563.

Partin AW, Rodriguez R. Biologia moleculară, endocrinologia şi fiziologia prostatei şi veziculelor seminale. În: Walsh PC, ed. Urologia lui Campbell. Philadelphia: Saunders; 2002: 1237-1296.

Barrack ER, Berry SJ. sinteza ADN-ului în prostata canină; efectele inducţiei androgenice şi ale tratamentului cu estrogeni. Prostata. 1987;10:45-56.

Gooren LJ, Toorians AW. Semnificaţia estrogenilor în (pato)fiziologia masculină. Ann Endocrinol (Paris). 2003;64:126-135.

Prezioso D, Denis LJ, Klocker H, et al. Estrogenii şi aspectele bolii prostatei. Int J Urol. 2007 ian;14(1):1-16.

Barry MJ. Evaluarea simptomelor şi a calităţii vieţii la bărbaţii cu hiperplazie benignă de prostată. Urologie. 2001;58:25-32.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ şi colab. Screening şi mortalitatea prin cancer de prostată într-un studiu european randomizat. N Engl J Med. 2009;360:11320-11328.

Woolf SH. Screening pentru cancerul de prostată cu antigen specific de prostată: o examinare a dovezilor. N Engl J Med. 1995;333:1401-1405.

Andriole GL, Guess HA, Epstein JI şi colab. Tratamentul cu finasterid păstrează utilitatea antigenului specific de prostată în detectarea sau cancerul de prostată: rezultatele unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo: Grupul de studiu PLESS Proscar Studiu de eficacitate şi siguranţă pe termen lung. Urologie. 1998;52: 195-201.

Zisman A, Soffer Y, Siegel YI, et al. Nivelul seric al antigenului specific prostatei postejaculare. Eur Urol. 1997;32:54-57.

Consorţiul de Cercetare a Clinicii de Medicină Internă. Efectul examinării rectale digitale asupra antigenului seric specific prostatei într-un cadru de îngrijire primară. Arch Intern Med. 1995;155:389-392.

Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Efectul cistoscopiei, biopsiei de prostată şi rezecţiei transuretrale a prostatei asupra concentraţiei serice de antigen prostatic specific. Urol. 1993;42:276-282.

Prestigiacomo AF, Stamey TA. Utilitatea clinică a psa liber şi complexat. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1995;221:32-34.

Allan RW, Sanderson H. Epstein JI. Corelaţia focalizării minute (0,5 MM sau mai puţin) a adenocarcinomului de prostată pe biopsia cu ac cu specimenul de prostatectomie radicală: rolul densităţii antigenului specific de prostată. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1): 370-372.

Dull P, Reagan Jr RW, Bahnson RR. Gestionarea hiperplaziei benigne de prostată. Sunt un medic de familie. 2002;66:77-84.

Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, et al. Aportul de energie şi macronutrienţi şi riscul de hiperplazie benignă de prostată. Am J Clin Nutr. 2002;75:689-697.

Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Modele alimentare, utilizarea suplimentelor şi riscul de hiperplazie benignă de prostată simptomatică: rezultate din studiul de prevenire a cancerului de prostată. Am J Epidemiol. 2008 Apr 15;167(8):925-934.

Lagiou P, Wuu J, Trichopoulou A, et al. Dieta şi hiperplazia benignă de prostată: un studiu în Grecia. Urologie. 1999;54:284-290.

Gass R. Hiperplazia benignă de prostată: efectele opuse ale consumului de alcool şi cafea. BJU Int. 2002;90:649-654.

Parsons JK, Kashefi C. Activitate fizică, hiperplazie benignă de prostată şi simptome ale tractului urinar inferior. Eur Urol. 2008;53: 1228-1235.

Kappas A, Anderson KE, Conney AH, et al. Interacţiuni nutriţie-endocrine. Inducerea modificărilor reciproce în reducerea delta-5-alfa a testosteronului şi oxidarea estradiolului dependentă de citocromul P-450 de către macronutrienţii dietetici la om. Proc Natl Acad Sci US A. 1983;80: 7646-7649.

Zhang SX, Yu B, Guo SL şi colab. Comparaţie a incidenţei BPH şi a factorilor aferenti între locuitorii urbani şi rurali din districtul Wannan. Zhonghua Nan Ke Xue. 2003;9:45-47.

Fahim M, Fahim Z, Der R, et al. Tratament cu zinc pentru reducerea hiperplaziei prostatei. Fed Proc. 1976;35:361.

Om AS, Chung KW. Deficitul alimentar de zinc modifică 5 alfa-reducerea şi aromatizarea testosteronului şi a receptorilor de androgeni şi estrogeni din ficatul de şobolan. J Nutr. 1996 apr; 126(4):842-848.

Autentificare IS, Thorner MO, MacLeod RM. Zincul poate avea un rol fiziologic în reglarea secreţiei hipofizare de prolactină. Neuroendocrinologie. 1983;37:317-320.

Farnsworth WE, Slaunwhite WR, Sharma M, et al. Interacţiunea prolactinei şi testosteronului în prostata umană. Urol Res. 1981;9:79-88.

Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN şi colab. Un studiu prospectiv al alcoolului, dietei şi alţi factori ai stilului de viaţă în legătură cu uropatia obstructivă. Prostata. 1993; 22:253-264.

Damrau F. Hipertrofie benignă de prostată: terapia cu aminoacizi pentru ameliorarea simptomatică. J Am Geriatr Soc. 1962;10:426-430.

Feinblatt HM, Gant JC. Tratamentul paliativ al hipertrofiei benigne de prostată: valoarea combinaţiei glicină-alanină-acid glutamic. J Maine Med Asoc. 1958; 49:99-101.

Parsons JK. Factori de stil de viaţă, hiperplazie benignă de prostată şi simptome ale tractului urinar inferior. Curr Opin Urol. 2011 ianuarie; 21(1):1-4.

Tilvis RS, Miettinen TA. Steroli vegetali serici şi relaţia lor cu absorbţia colesterolului. Am J Clin Nutr. 1986;43: 92-97.

Berges RR, Windeler J, Tramisch HJ şi colab. Studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb cu beta-sitosterol la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată. Grupul de studiu beta-sitosterol. Lancet. 1995;345:1529-1532.

Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. Un studiu clinic multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb al beta-sitosterolului (fitosterol) pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Grupul german de studiu BPH-Phyto. Fr. J Urol. 1997 Sept;80(3): 427-432.

Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, et al. Un studiu prospectiv al metaboliţilor de vitamina D din plasmă, polimorfismele receptorilor de vitamina D şi cancerul de prostată. PLoS Med. 2007 Mar;4(3):e103.doi:10.1371/ journal.pmed.0040103.

Adorini L, Penna G, Fibbi B, et al. Agoniştii receptorilor de vitamina D vizează componentele statice, dinamice şi inflamatorii ale hiperplaziei benigne de prostată. Ann NY Acad Sci. 2010 Apr;1193:146-152. Recenzie.

Lahtonen R. Concentraţiile de zinc şi cadmiu în ţesutul întreg şi în epiteliul şi stroma separate din glandele hipertrofice de prostată benigne umane. Prostata. 1985;6:177-183.

Sinquin G, Morfin RF, Charles JF şi colab. Metabolismul testosteronului de către omogenaţi de prostată umană cu hiperplazie benignă: efectele zincului, cadmiului şi altor cationi bivalenţi. J Steroid Biochim. 1984; 20:733-780.

Buck AC. Fitoterapie pentru prostată.

Fr. J Urol. 1996;78:325-336.

Habib FK, Ross M, Lawenstein A. Identificarea unei substanţe inhibitoare de prostată într-un extract de polen. Prostata. 1995;26:133-139.

Lopatkin N, Sivkov A, Schlafke S, şi colab. Eficacitatea şi siguranţa unei combinaţii de extract de Sabal şi Urtica în simptomele tractului urinar inferior: urmărirea pe termen lung a unui studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Int Urol Nephrol. 2007; 39(4):1137-1146.

MacDonald R, Ishani A, Rutks I, et al. O revizuire sistematică a Cernilton pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. BJU Int. 2000;85:836-841.

Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens pentru hiperplazia benignă de prostată. Cochrane Database Syst Rev. 2002;3: CD001423.

Yasumoto R, Kawanishi H, Tsujino şi colab. Evaluarea clinică a tratamentului pe termen lung cu extract de polen Cernitin la pacienţii cu hiperplazie benignă de prostată. Clin Ther. 1995;17:82-86.

Buck AC, Cox R, Rees RW, et al. Tratamentul obstrucţiei tractului de ieşire din cauza hiperplaziei benigne de prostată cu extract de polen, Cernilton: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Fr. J Urol. 1990; 66:398-404.

Dutkiewicz S. Utilitatea Cernilton în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată. Int Urol Nephrol. 1996;28: 49-53.

Preuss HG, Marcusen C, Regan J şi colab. Studiu randomizat al unei combinaţii de produse naturale (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamina E) privind simptomele hiperplaziei benigne de prostată (HBP). Int Urol Nephrol. 2001;33(2):217-225.

Yablonsky F, Nicolas V, Riffaud JP, et al. Efectul antiproliferativ al extractului de Pygeum africanum asupra fibroblastelor de prostată de şobolan. J Urol. 1997;157:2381-2387.

Duvia R, Radice GP, Galdini R. Advances in the phytotherapy of prostatic hypertrophy. Med Praxis. 1983;4:143-148.

Belaiche P, Lievoux O. Studii clinice privind tratamentul paliativ al adenomului de prostată cu extract de rădăcină de Urtica. Phytother Res. 1991;5:267-269.

Romics I. Observatii cu Bazoton in managementul hiperplaziei de prostata. Int Urol Nephrol. 1987;19:293-297.

Sokeland J. Extract combinat de sabal şi urtica în comparaţie cu finasterida la bărbaţii cu hiperplazie benignă de prostată: analiza volumului prostatei şi rezultatul terapeutic. BJU Int. 2000;86:439-442.

Safarinejad MR. Urtica dioica pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. J Herb Pharmacother. 2005;5(4):1-11.

LECTIRI SUPLIMENTARE

Bent S, Kane C, Shinohara K şi colab. Saw Palmetto pentru hiperplazia benignă de prostată. N Engl J Med. 9 februarie 2006;354(6):557-566.

Gerber GS. Fitoterapie pentru hiperplazia benignă de prostată. Curr Urol Rep. 2002 Aug;3(4): 285-291.

Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibarea 5-alfa-reductazei şi aromatazei de către PHL-0081, o combinaţie de extracte PY102 (Pygeum africanum) şi UR102 (Urtica dioica). Fitomedicina. 1996;3(2):121-128.

Lopatkin N, Sivkov A, Walther C şi colab.

Eficacitatea şi siguranţa pe termen lung a unei combinaţii de extract de sabal şi urtica pentru simptomele tractului urinar inferior: un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Lumea J Urol. 2005 iunie;23(2):139-146.

Maar K. Regresia simptomelor adenoamelor de prostată: rezultatele tratamentului conservator de 6 luni folosind capsule ERU. Fortschr Med. 10 ian 1987;105(1):18-20. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Extracte de Saw Palmetto pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată: o revizuire sistematică. JAMA. 1998;280:1604-1609.

Yalla SV, Sullivan MP, Lecamwasam HS şi colab. Corelarea indicelui simptomelor de asociere urologică americană cu prostatismul obstructiv şi nonobstructiv. J Urol. 1995;153: 674-679.

Bronşită şi pneumonie

Michael T. Murray, ND

P CONSIDERAŢII GENERALE

Bronşita este o inflamaţie a membranelor mucoase ale bronhiilor, căile respiratorii care transportă fluxul de aer din trahee în plămâni. Pneumonia este o inflamaţie a plămânilor. Atât bronşita acută, cât şi pneumonia se caracterizează prin dezvoltarea unei tuse cu sau fără producere de spută. Bronşita acută apare adesea în cursul unei boli virale acute, cum ar fi răceala sau gripa. Viruşii provoacă aproximativ 90% din cazurile de bronşită acută.

Deşi pneumonia poate apărea la persoanele sănătoase, este de obicei observată la cei cu imunitate compromisă, în special la cei care abuzează de droguri şi alcool. Populaţia în creştere a celor cu boli pulmonare cronice şi alte boli debilitante şi un istoric de utilizare a terapiei respiratorii, a medicamentelor imunosupresoare şi a altor astfel de tehnologii au contribuit la creşterea în continuare a pneumoniilor nosocomiale şi oportuniste, care au rate ridicate de mortalitate. Pneumonia acută este a şaptea cauză de deces în Statele Unite.1 Este deosebit de periculoasă la vârstnici.

La persoanele sănătoase, pneumonia urmează cel mai adesea o insultă adusă mecanismelor de apărare a gazdei: infecţie virală (în special gripă), fum de ţigară şi alte fumuri nocive, afectarea conştienţei (care deprimă reflexul călugăresc, permiţând aspiraţia), neoplasme şi spitalizare (Tabelul 153-1). La adulţii imunocompetenţi, care nu sunt în vârstă, fumatul este cel mai puternic factor de risc independent pentru boala pneumococică invazivă.2

Căile respiratorii distale de laringe sunt în mod normal sterile datorită mai multor mecanisme de protecţie, atât mecanice, cât şi umorale. Epiteliul ciliat acoperit de mucus care căptuşeşte tractul respirator inferior propulsează spută către bronhiile mai mari şi trahee, evocând reflexul tusei. Secreţiile respiratorii conţin substanţe care exercită acţiuni antimicrobiene nespecifice: alfa1 antitripsină, lizozimă şi lactoferină. La nivelul alveolelor sunt prezente mecanisme de apărare puternice, inclusiv macrofage alveolare, o vascularizare bogată capabilă să furnizeze rapid limfocite şi granulocite şi o reţea eficientă de drenaj limfatic.

P REZUMATUL DIAGNOSTIC: BRONŞITA

Diagnosticul de bronşită acută se face de obicei prin excluderea altor cauze ale tusei acute, cum ar fi pneumonia, răceala, astmul acut sau exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice.

La pacienţii cu diagnosticul presupus de bronşită acută, culturile virale, testele serologice şi analizele sputei nu trebuie efectuate de rutină deoarece organismul responsabil este rar identificat în practica clinică.

La pacienţii cu tuse acută şi producţie de spută care sugerează bronşită acută, absenţa următoarelor constatări reduce probabilitatea de pneumonie suficient pentru a elimina

necesitatea unei radiografii toracice: (1) ritm cardiac mai mare de 100 de bătăi pe minut; (2) frecvenţă respiratorie mai mare de 24 de respiraţii pe minut; (3) temperatura corpului oral peste 38° C; şi (4) constatări ale examinării toracice de consolidare focală, egofonie sau fremitus.

P REZUMAT DIAGNOSTIC: PNEUMONIE

Diagnosticul de pneumonie se face de obicei prin examen fizic şi se confirmă printr-o radiografie toracică. Constatările obişnuite ale examinării fizice includ următoarele:

TABELUL 153-1 Etiologiile pneumoniilor comune

Date de la Branch WT Jr. Office practice of medicine. Philadelphia: Saunders, 1982:57-76.

Rales (un sunet clocotit sau trosnet). Ralurile pe o parte a toracelui şi zgomotele auzite în timp ce pacientul este culcat sugerează puternic pneumonie.

Rhonchi (zgomote anormale care indică prezenţa lichidului gros).

Percuţie. O bufnitură surdă în loc de un sunet sănătos, asemănător unui tambur gol, indică anumite afecţiuni care sugerează pneumonie, inclusiv următoarele:

Consolidare (o afecţiune în care plămânul devine ferm şi inelastic)

Revărsat pleural (acumulare de lichid în spaţiul dintre plămâni şi mucoasa din jurul acestuia)

Examinarea sputei care sugerează o infecţie include prezenţa sângelui; spută groasă, opaca, colorată în galben, verde sau maro şi o colorare Gram pozitivă. Cultura sputei şi sensibilitatea nu sunt întotdeauna utile în identificarea cauzei pneumoniei din cauza contaminării probei cu bacterii ale gâtului sau gurii.

Un test de urină (Binax NOW, Binax Inc., Scarborough, Maine) poate detecta pneumonia Streptococcus sau antigenele Legionella pneumophila în decurs de 15 minute. Poate identifica până la 77% din cazurile de pneumonie şi poate exclude infecţia la 98% dintre pacienţii care nu au S. pneumoniae. Cu toate acestea, testul nu este foarte util în diagnosticarea S. pneumoniae ca cauză a pneumoniei la copii, deoarece organismul este atât de comun în această populaţie, indiferent dacă au sau nu pneumonie. L. pneumophila este bacteria care provoacă boala legionară şi uneori pneumonie.

O radiografie toracică este aproape întotdeauna efectuată pentru a confirma un diagnostic de pneumonie, dar nu este imperativ ca aceasta să fie pozitivă pentru a pune diagnosticul

clinic. O radiografie toracică pozitivă pentru pneumonie poate evidenţia infiltrate pulmonare sau complicaţii ale pneumoniei, cum ar fi revărsatul pleural.

Consideraţii speciale cu pneumonie

Există mai mult de 100 de tipuri de bacterii, viruşi şi ciuperci despre care se ştie că cauzează bronşită sau pneumonie. Cele mai frecvente trei forme de pneumonie sunt cele virale, micoplasmatice şi pneumococice.

Pneumonie virală

Pneumonia virală este cel mai adesea cauzată de unul dintre mai multe virusuri: adenovirus, gripă, paragripa şi virusul sinciţial respirator. Pneumonia virală este responsabilă pentru aproximativ 30% din cazurile de pneumonie şi se va dezvolta adesea ca o complicaţie a unei infecţii ale căilor respiratorii superioare cauzată de unul dintre viruşi. Persoanele care sunt expuse riscului de pneumonie virală mai gravă sunt adesea imunocomprimite. Antibioticele nu au nicio valoare în pneumonia virală.

Rezumat clinic pentru pneumonia virală

Persoanele care sunt expuse riscului de pneumonie virală mai gravă sunt adesea imunocompromişi.

Antibioticele nu au nicio valoare în pneumonia virală.

Simptomele pneumoniei virale încep adesea lent şi pot să nu fie severe la început.

Cele mai frecvente simptome ale pneumoniei virale sunt

Tuse (cu unele pneumonii, pacienţii pot tusi mucus sau chiar mucus sângeros)

Febră, care poate fi uşoară sau ridicată

Tremurând frisoane

Dificultăţi de respiraţie (poate să apară doar atunci când urcaţi doar scările)

Pneumonie micoplasmatică

Pneumonia micoplasmală este cauzată de Mycoplasma pneumoniae. Mycoplasma este un gen de bacterii care nu are pereţii celulari. Diverse studii sugerează că M. pneumoniae este responsabilă pentru 15% până la 50% din toate cazurile de pneumonie la adulţi şi chiar mai mult decât cele la copiii de vârstă şcolară. Este adesea denumită „pneumonie de mers". De obicei, antibioticele nu sunt necesare, dar pot accelera recuperarea. Clasele eficiente de antibiotice care pot fi eficiente împotriva M. pneumoniae includ macrolide, chinolone şi tetracicline.

Rezumat clinic pentru pneumonia micoplasmatică

Cel mai frecvent apare la copii sau adulţi tineri

Debut insidios pe parcursul mai multor zile

Tuse neproductivă, constatări fizice minime, temperatură în general mai mică de 102 ° F

Durerea de cap şi starea de rău sunt simptome precoce frecvente

Numărul de celule albe din sânge este normal sau uşor crescut

Modelul cu raze X este neomogen sau neomogen

Pneumonie pneumococică

Pneumonia pneumococică (datorită Streptococcus pneumoniae) este cea mai frecventă pneumonie bacteriană şi cea mai frecventă cauză de pneumonie care necesită spitalizare. O judecată clinică atentă este necesară în determinarea severităţii bolii şi a stării sistemului imunitar al pacientului deoarece este adesea necesară administrarea de antibiotice sau trimiterea spre spitalizare, în special la pacienţii vârstnici sau imunodeprimaţi.

Din păcate, cele mai multe rapoarte arată o creştere nu numai a ratei rezistenţei la antibioticoterapie, ci şi a proporţiei tulpinilor foarte rezistente.3-5 În două studii multinaţionale, prevalenţa la nivel mondial a S. pneumoniae rezistentă la penicilină şi macrolide a variat de la 18% la 22% şi de la 24% la 31%, respectiv 24% până la 31%, respectiv 24% până la 31%; antibiotice sau ca tratament adjuvant pentru întărirea răspunsului imunitar şi creşterea efectului terapeutic.

Rezumat clinic pentru pneumonia pneumococică

Pneumonia este de obicei precedată de infecţia tractului respirator superior.

Există un debut brusc de tremur, frisoane, febră şi dureri în piept.

Sputa este la început roz sau cu pete de sânge, apoi devine ruginită la înălţimea infecţiei şi în cele din urmă devine galbenă şi mucopurulentă în timpul rezoluţiei.

Diplococii Gram pozitivi sunt prezenţi în frotiul de spută.

Un test rapid de urină (Binax NOW) pentru antigenele S. pneumoniae este pozitiv.

Iniţial, excursia toracică este diminuată pe partea implicată, zgomotele respiratorii sunt suprimate şi se aud zgomote inspiratorii fine.

Mai tarziu apar semne clasice de consolidare (respiratie bronsica, rafale crepitante, matitate).

Leucocitoza este prezentă.

Radiografia arată consolidarea lobară sau segmentară.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Indiferent de forma de bronşită sau pneumonie, abordarea de bază este utilizarea unui expectorant, mucolitic şi nutrienţi de susţinere imunitară pentru a ajuta la rezolvarea acesteia. Deşi antibioticele au o valoare limitată în bronşita acută, cu siguranţă îşi au locul în tratarea pneumoniei.

expectorante

Expectorantele botanice au o istorie lungă de utilizare în bronşită şi pneumonie. Deoarece s-a considerat că reflexele afectate de tuse joacă un rol în bronşita recurentă şi pneumonia8, pare rezonabil că aceste substanţe botanice ar fi utile pentru a ajuta la ameliorarea acestei afecţiuni şi la prevenirea recidivelor. Expectorantele botanice acţionează pentru creşterea cantităţii, scăderea vâscozităţii şi promovarea expulzării secreţiilor mucoaselor respiratorii. Multe au, de asemenea, activitate antibacteriană şi antivirală. Unele expectorante sunt, de asemenea, antitusive; cu toate acestea, Lobelia inflata, un expectorant folosit în mod obişnuit, ajută de fapt la promovarea reflexului de tuse.9 Prin urmare, Lobelia poate fi mai eficientă în curăţarea plămânilor decât alte expectorante atunci când tusea este productivă. Alte expectorante utilizate în mod obişnuit includ Glycyrrhiza glabra (dulce dulce), Pelargonium sidoides (muscata sud-africană), Hedera helix (iedera) şi scoarţa de cireş sălbatic.

Pelargonium sidoides (geranium sud-african)

P. sidoides este o plantă medicinală din familia muşcatelor care este originară din Africa de Sud. Umckaloaba, numele său comun, este o aproximare apropiată a cuvântului în limba zulu care înseamnă „tuse severă" şi este o mărturie a efectului său în bronşită. Planta are o grupare complicată de rizomi groşi şi tuberculi roşu-închis sub pământ, care îi permite să reziste la incendiile frecvente de iarbă din habitatul său. S-a demonstrat că extractele din rizomi şi tuberculi exercită o serie de efecte benefice în infecţiile tractului respirator superior, în special în bronşită. Aproape toate cercetările au fost efectuate folosind un extract etanolic cunoscut sub numele de EPs 7630 (comercializat şi sub numele de Umcka) şi este un medicament aprobat pentru tratamentul bronşitei acute în Germania. Este produs folosind 11% etanol pentru a produce un raport medicament/extract de 1:8 la 10. Ingredientele active primare includ cumarine foarte oxigenate (de exemplu, umckalin) şi compuşi polifenolici.10

Cercetările cu EPs 7630 arată că exercită o abordare în trei direcţii în bronşita acută: (1) îmbunătăţeşte funcţia imunitară; (2) are unele efecte antimicrobiene, inclusiv activitate antimicobacteriană11 şi antivirală12 şi, de asemenea, pare să inhibe ataşarea bacteriilor, virusilor şi, probabil, a altor organisme la membranele mucoase ale tractului respirator10; şi (3) acţionează, de asemenea, ca un expectorant.10 În ceea ce priveşte efectele sale antivirale, EPs 7630 la concentraţii de până la 100 mcg/mL a interferat cu replicarea tulpinilor de virus gripal sezonier A (H1N1, H3N2), virusul sinciţial respirator, coronavirusul uman, virusul parainfluenza şi virusul gripal coxsack, dar nu au afectat în mare măsură virusul gripal aviar A. (H5N1), adenovirus sau rinovirus.12

O meta-analiză din 2008 a patru studii clinice randomizate cu EPs 7630, cuprinzând 1647 de pacienţi cu bronşită acută, susţine siguranţa şi eficacitatea acesteia în bronşita acută.13 Criteriile de includere au impus ca pacienţii să fi fost diagnosticaţi cu bronşită acută în decurs de 48 de ore şi să nu fi primit nicio terapie cu antibiotice şi contraindicaţii la antibiotice. Rezultatul principal sau revizuirea eficacităţii pentru majoritatea studiilor sunt modificări ale Scorului de severitate a bronşitei (BSS), care include simptomele de tuse, expectoraţie, durere în piept, dispnee şi respiraţie şuierătoare faţă de valoarea iniţială faţă de după 7 zile de tratament. În această revizuire a fost inclus un studiu dublu-orb controlat cu placebo la 468 de adulţi cu debut recent de bronşită acută cărora li sa administrat fie placebo, fie EPs 7630 timp de 1 săptămână. Rezultatele au arătat o îmbunătăţire semnificativ mai mare a simptomelor în grupul de tratament în comparaţie cu grupul placebo. În medie, participanţii care au primit tratamentul real au putut să se întoarcă la muncă cu 2 zile mai devreme decât cei cărora li sa administrat placebo. Într-un alt studiu inclus, 742 de copii cu bronşită acută au prezentat o scădere de cel puţin 80% a severităţii simptomelor componente ale BSS în decurs de 2 săptămâni de la terapie, iar peste 88% dintre medicii trataţi au evaluat performanţa ca fiind „reuşită".

De la meta-analiză din 2008, au existat studii suplimentare care arată dovezi suplimentare ale siguranţei şi eficacităţii EPs 7630 în bronşita acută, precum şi informaţii suplimentare asupra dozării. În cel mai recent dintre aceştia, 406 pacienţi cu bronşită acută au fost repartizaţi aleatoriu într-unul din cele patru grupuri de tratament paralele - 10 mg EPs 7630 comprimate de trei ori pe zi (grupul de 30 mg), 20 mg EPs 7630 comprimate de trei ori pe zi (grupul 60 mg), 30 mg EPs 7630 comprimate pe zi (grupul EP 90 mg), sau placebo de trei ori pe zi (grupul de control)—pentru o perioadă de tratament de 7 zile.14 Obiectivul principal a fost modificarea scorului total BSS de la momentul iniţial la ziua 7. Între ziua 0 şi ziua 7, scorul mediu BSS a scăzut cu 2,7 (grupul martor), 4,3 (grupul 30 mg), 6,1 (grupul 60-mg), respectiv 6,1 (grupul 60-mg), respectiv 90-mg. Aceste rezultate au indicat că tabletele de 20 mg de EPs 7630 luate de trei ori pe zi constituie doza optimă. Rezultate similare au fost observate într-un studiu pe 400 de copii cu bronşită acută folosind aceeaşi evaluare a dozei.15

Într-un alt studiu, 200 de copii cu bronşită acută au fost randomizaţi pentru a primi fie EP 7630 sub formă lichidă, fie placebo timp de 7 zile consecutive.16 Dozajul a fost bazat pe vârstă: de la 1 la 6 ani, 10 picături de trei ori pe zi; de la 6 la 12 ani, 20 de picături de trei ori pe zi; iar de la 12 la 18 ani, 30 de picături de trei ori pe zi. De la momentul iniţial până în ziua 7, scorul mediu BSS s-a îmbunătăţit semnificativ mai mult pentru EP 7630 comparativ cu placebo (3,4 faţă de 1,2 puncte). În ziua 7, măsurile secundare ale rezultatului tratamentului au fost semnificativ mai bune, satisfacţia faţă de tratament mai pronunţată, debutul efectului mai rapid şi timpul de repaus la pat mai scurt în comparaţie cu placebo.

În studiile clinice cu umcka la peste 2500 de adulţi şi copii, reacţiile adverse au avut loc la egalitate cu un placebo şi au constat în principal în tulburări gastrointestinale uşoare şi erupţii cutanate. Nu s-au cunoscut interacţiuni medicamentoase.10

Hedera helix (Iedera)

În Europa, preparatele din plante care conţin extracte din frunze de iederă se bucură de o mare popularitate pentru ameliorarea tusei, precum şi a astmului. În 2007, peste 80% dintre expectorantele pe bază de plante prescrise în Germania au inclus extract de iederă şi s-au ridicat la aproape 2 milioane de reţete la nivel naţional. Frunza de iedera conţine saponine care prezintă efecte expectorante, mucolitice, spasmolitice, bronhodilatatoare şi antibacteriene. Acţiunea mucolitică şi expectorantă a iederei se bazează pe efecte ^-adrenergice indirecte, iar această acţiune se datorează saponinelor a-hederină şi hederacozidei C, cea din urmă fiind metabolizată în a-hederină la ingerare. Efectul indirect este că a-hederina inhibă captarea intracelulară a receptorilor j'2 şi duce la un răspuns Ş2-adrenergic crescut al celulei.17

Iedera este adesea folosită ca monopreparat cu evaluări foarte bune de siguranţă, complianţă şi eficacitate din studiile de supraveghere post-marketing atât în bronşita acută, cât şi în cea cronică. producţia de mucus cu capacitatea redusă de a tuse cu maximum 2 zile înainte de recrutare şi un scor BSS mai mare sau egal cu 5 puncte au fost repartizaţi aleatoriu unui tratament de 11 zile (5,4 ml de trei ori pe zi) fie cu sirop combinat de cimbru-iederă, fie cu sirop placebo. Reducerea medie a crizelor de tuse în zilele 7 până la 9 faţă de valoarea iniţială a fost de 68,7% în combinaţia de cimbru-iederă, comparativ cu 47,6% în cazul placebo. În grupul cu combinaţie de cimbru şi iederă, o reducere cu 50% a crizelor de tuse faţă de valoarea iniţială a fost atinsă cu 2 zile mai devreme, comparativ cu grupul placebo. Simptomele bronşitei acute (BSS) s-au îmbunătăţit rapid în ambele grupuri, dar regresia simptomelor a fost mai rapidă, iar ratele de răspuns au fost mai mari în comparaţie cu placebo la vizita 2 (83,0% faţă de 53,9%) şi vizita 3 (96,2% faţă de 74,7%) sub tratamentul combinaţiei cimbru-iedera. Tratamentul a fost bine tolerat, fără nicio diferenţă în frecvenţa sau severitatea reacţiilor adverse între grupurile cu combinaţie de cimbru-iederă şi placebo.

Mucolitice

Un agent mucolitic trebuie utilizat pentru a îmbunătăţi calitatea secreţiilor mucoase, astfel încât să promoveze expectoraţia. Guaifenesin (cunoscut şi sub numele de guiacolat de glicerol) este un derivat al unui compus izolat iniţial din lemnul de fag. Guaifenesin este un expectorant şi mucolitic aprobat fără prescripţie medicală. Alternativele includ N-acetilcisteina şi bromelaina.

N-acetilcisteină

N-acetilcisteina (NAC) are o istorie extinsă de utilizare ca mucolitic în tratamentul afecţiunilor pulmonare acute şi cronice. Separă direct legăturile de sulf ale mucoproteinelor, reducând astfel vâscozitatea secreţiilor bronşice şi pulmonare. Ca rezultat, îmbunătăţeşte funcţia bronşică şi pulmonară, reduce tusea şi îmbunătăţeşte saturaţia de oxigen din sânge.

NAC este de ajutor în toate afecţiunile pulmonare şi ale tractului respirator, în special bronşita cronică şi boala pulmonară obstructivă cronică. În analizele detaliate ale 39 de

studii, s-a ajuns la concluzia că NAC oral reduce riscul de exacerbări (agravare severă) şi îmbunătăţeşte simptomele la pacienţii cu bronşită cronică, comparativ cu placebo.

Pe lângă efectele sale ca mucolitic, NAC poate creşte producţia de glutation, un antioxidant major pentru întregul tract respirator şi plămâni. Doza tipică pentru NAC este de 200 mg de trei ori pe zi.

Bromelainã

Bromelaina este o terapie adjuvantă utilă pentru bronşită şi pneumonie datorită acţiunilor sale fibrinolitice, antiinflamatorii şi mucolitice şi îmbunătăţirii absorbţiei antibioticelor.21 Activitatea mucolitică a bromelainei este responsabilă pentru eficacitatea sa deosebită în bolile tractului respirator, inclusiv pneumonia, bronşita şi sinuzita.22

Vitamina C

La începutul secolului al XX-lea, înainte de apariţia antibioticelor eficiente, multe studii controlate şi necontrolate au demonstrat eficacitatea dozelor mari de vitamina C în bronşită şi pneumonie, dar numai atunci când au fost iniţiate în prima sau a doua zi de infecţie.23 Dacă era administrată mai târziu, vitamina C tindea doar să reducă severitatea bolii. Cercetătorii au demonstrat, de asemenea, că în pneumonie, celulele albe din sânge preiau cantităţi mari de vitamina C.

Valoarea suplimentării cu vitamina C la pacienţii vârstnici cu pneumonie a fost demonstrată clar într-un studiu dublu-orb pe 57 de pacienţi vârstnici internaţi pentru bronşită acută severă şi pneumonie.24 Pacienţilor li s-a administrat fie 200 mg/zi de vitamina C, fie un placebo. Pacienţii au fost evaluaţi prin metode clinice şi de laborator (nivelurile de vitamina C în plasmă, globule albe şi trombocite; viteze de sedimentare; şi număr de celule albe din sânge şi diferenţial). Pacienţii care au primit această doză modestă de vitamina C au demonstrat niveluri substanţial crescute de vitamina C în toate ţesuturile, chiar şi în prezenţa unei infecţii respiratorii acute. Folosind un sistem de notare clinică bazat pe simptomele majore ale infecţiilor respiratorii, rezultatele au indicat că pacienţii care au primit vitamina C s-au descurcat semnificativ mai bine decât cei cărora li s-a administrat placebo. Beneficiul vitaminei C a fost cel mai evident la pacienţii cu cea mai severă boală, mulţi dintre ei aveau niveluri scăzute de vitamina C în plasmă şi celule albe din sânge la internare.

Vitamina A

Suplimentarea cu vitamina A pare a fi de valoare, în special la copiii cu rujeolă. Acest lucru se poate datora ratei crescute de excreţie a vitaminei A găsită în timpul infecţiilor severe, cum ar fi pneumonia. Un studiu a evaluat 29 de pacienţi cu pneumonie şi sepsis şi a constatat că rata medie de excreţie a vitaminei A a fost de 0,78 mmol/zi. Subiecţii cu febră au excretat semnificativ mai mult retinol decât cei fără febră. Un remarcabil 34% dintre pacienţi au excretat mai mult de 1,75 mmol/zi de retinol, ceea ce este echivalent cu 50% din doza zilnică recomandată în SUA.25

Acest lucru poate fi deosebit de important pentru copii. Un studiu randomizat, dublu-orb, pe 189 de copii cu rujeolă (vârsta medie de 10 luni) din Africa de Sud a evaluat eficacitatea vitaminei A în reducerea complicaţiilor. Furnizarea a 400.000 UI (120 mg palmitat de retinil), o jumătate la internare şi o jumătate de zi mai târziu, a redus rata mortalităţii cu peste 50% şi durata pneumoniei, diareei şi spitalizării cu 33%.26

Cu toate acestea, un alt studiu nu a arătat niciun beneficiu din suplimentarea cu vitamina A. Diferenţa se poate datora dozei mai mici (100.000 UI) utilizată în cel de-al doilea studiu sau faptului că nu s-a limitat la copiii cu pneumonie ca complicaţie a rujeolei, o afecţiune despre care se ştie că scade şi nivelul vitaminei A27.

Dovezile indică, de asemenea, că există rezultate pozitive din utilizarea vitaminei A şi a suplimentelor concomitente cu zinc. Un studiu pe 2482 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani a arătat că acei copii cărora li sa administrat iniţial doze mari de vitamina A urmate de 4 luni de zinc elementar (10 mg/zi pentru sugari şi 20 mg/zi pentru copiii cu vârsta mai mare de 1 an) a determinat o incidenţă redusă a pneumoniei, ceea ce nu a fost observat în grupul căruia i s-a administrat doar vitamina A.28

Vitamina E

Pacienţii cu gripă complicată de pneumonie se confruntă cu o creştere bruscă a produselor de peroxidare a lipidelor (LPO), în special cei care sunt grav bolnavi. Administrarea de a-tocoferol favorizează o scădere semnificativă a nivelurilor de produse de peroxidare a lipidelor şi o evoluţie clinică mai benignă.29

Usturoi

Allium sativum (usturoiul) a prezentat un spectru larg de activitate antibiotică atât împotriva bacteriilor gram-pozitive, cât şi împotriva bacteriilor gram-negative.30 Studiile in vitro au demonstrat că usturoiul este un agent antibacterian eficient împotriva 5. pneumoniae31, prin urmare, utilizarea lui trebuie luată în considerare în cazurile de rezistenţă la antibiotice sau ca adjuvant la terapia cu antibiotice. Alternativ, plantele care conţin berberină, cum ar fi Hydrastis canadensis (goldenseal), pot fi de ajutor.

Ţevi de suflare a sticlelor şi de sare

Un studiu suedez a fost efectuat cu 145 de adulţi internaţi pentru pneumonie dobândită în comunitate.32 Aceşti pacienţi au fost împărţiţi în trei grupuri. Grupului A a primit o mobilizare timpurie fără exerciţii asociate respiraţiei, grupului B a fost instruit să se ridice şi să respire adânc de 10 ori pe zi, iar grupului C a fost instruit să se ridice şi să sufle bule într-o sticlă care conţinea 10 ml apă printr-un tub de plastic de 20 de ori de 10 ori pe zi. În acest studiu, durata spitalizării a fost modificată semnificativ în grupurile B şi C: pacienţii din grupul A au fost internaţi pentru o medie de 5,3 zile, grupul B timp de 4,6 zile şi grupul C doar 3,9 zile. Numărul de zile cu febră a fost cel mai mic în grupul cu suflare de sticle. Trebuie remarcat faptul că mobilizarea precoce în sine este cunoscută pentru a reduce semnificativ spitalizarea la pacienţii cu pneumonie.33 În ciuda rezultatelor clinice pozitive,

nivelurile de proteină C-reactivă, fluxul expirator maxim şi capacitatea vitală nu au fost afectate semnificativ.

Deşi nu este pe deplin înţeles de ce pacienţii care au efectuat suflarea biberonului au avut spitalizări mai scurte, se pare că modificările presiunii respiratorii asociate cu acest exerciţiu ar putea fi implicate în asigurarea unui mediu pentru eliminarea bacteriilor mai eficientă. Un alt studiu a constatat, de asemenea, o scădere a afectarii funcţiei pulmonare şi o creştere a capacităţii pulmonare totale la pacienţii care au suferit bypass coronarian.34 Această modalitate sau o altă activitate similară, cum ar fi cântatul la un instrument de suflat, se poate dovedi utilă ca mijloc de scădere a frecvenţei şi duratei evenimentelor respiratorii la pacienţii care sunt vulnerabili la infecţii respiratorii precum pneumonia.

O alternativă la suflarea cu bule este utilizarea unei ţevi de sare. Aceste conducte sunt dispozitive de tip inhalator care conţin particule de sare minuscule despre care se spune că uşurează respiraţia. Practica îşi are originea în Europa centrală, unde persoanele cu probleme respiratorii petreceau timp în peşteri de sare sau în mine pentru a ajuta la ameliorarea problemelor respiratorii.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După cum s-a menţionat mai sus, abordarea de bază este utilizarea unor nutrienţi expectorant, mucolitic şi de susţinere a sistemului imunitar pentru a ajuta la rezolvarea afecţiunii. Ar trebui utilizate unele modalităţi şi măsuri fizice generale care pot fi utile, inclusiv următoarele:

Diatermie la piept şi spate: 30 min/zi

Cataplasma cu mustar: o data/zi

Masaj limfatic: de trei ori pe zi

Drenaj postural: de trei ori pe zi

Terapia prin suflare a sticlei: suflarea bulelor într-o sticlă care conţine 10 ml apă printr-un tub de plastic de 20 de ori de 10 ori pe zi

Să te odihneşti din plin

Bea suficiente lichide

Folosind un umidificator

expectorante

Alegeţi una sau mai multe dintre următoarele:

Lobelia inf lata

Planta uscată: 0,2 până la 0,6 g de trei ori pe zi

Tinctură: 15 până la 30 de picături de trei ori pe zi

Extract fluid: 8 până la 10 picături de trei ori pe zi

Glycyrrhiza glabra

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Pelargonium sidoides A

Recomandări de dozare pentru EPs 7630 sau preparat echivalent B

sunt următoarele: C

Adulți: 1,5 ml de trei ori pe zi sau comprimate de 20 mg de trei ori pe zi timp de până la 14 zile.

Copii: între 7 și 12 ani, 20 picături (1 ml) de trei ori pe zi; vârsta de 6 ani sau mai puțin, 10 picături (0,5 ml) de trei ori pe zi.

Hedera helix

Frunza de iederă este disponibilă în principal sub formă de tinctură și extract fluid, iar extractul uscat sub formă de pudră sub formă de capsule și tablete. Pe baza studiilor clinice, dozele zilnice trebuie să livreze următorul echivalent cu substanța vegetală uscată: 1 până la 5 ani: 150 mg; 6 până la 12 ani: 210 mg; peste 12 ani: 420 mg. Prin urmare, doza tipică pentru adulți și copii cu vârsta peste 12 ani pentru un extract sub formă de pulbere uscată 4:1 este de 100 mg pe zi.

Mucolitice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

Guaifenesin

Adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste: 200 până la 400 mg la fiecare 4 ore. Nu este recomandabil să luați mai mult de 2400 mg într-o perioadă de 24 de ore.

Doza pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani este de 100 până la 200 mg la fiecare 4 ore și nu mai mult de 1200 mg într-o perioadă de 24 de ore. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, 50 până la 100 mg la fiecare 4 ore și nu mai mult de 600 mg în 24 de ore. Guaifenesin nu este recomandat copiilor sub 2 ani.

N-acetilcisteină: 200 mg de trei ori pe zi

Bromelaină (1200 până la 1800 unități de coagulare a laptelui [MCU]): 500 până la

750 mg de trei ori pe zi între mese

Suplimente

Vitamina A: 50.000 UI/zi timp de 1 săptămână sau beta-caroten 200.000 UI/zi (Notă: Vitamina A nu trebuie utilizată la femeile aflate la menstruaţie din cauza posibilelor efecte teratogene.)

Vitamina C: 500 mg la fiecare 2 ore

Vitamina E: 200 UI/zi

Alegeţi una dintre următoarele:

Bioflavonoide (amestec de citrice): 1.000 mg/zi

Extract din semințe de struguri (Vitis vinifera) (95% oligomeri procianidolici) 150 până la 300 mg/zi

Extract de scoarţă de pin (Pinus pinaster) 150 până la 300 mg/zi

Zinc: 30 mg/zi

Recomandări suplimentare pentru pneumococ

Pneumonie

Alegeţi una sau ambele dintre următoarele:

Usturoi

Un produs comercial cu usturoi ar trebui să furnizeze o doză zilnică egală cu cel puţin 4000 mg de usturoi proaspăt, ceea ce se traduce cu cel puţin 10 mg aliină sau un potenţial total de alicină de 4000 mcg (vezi Capitolul 63, „Allium sativum”).

Hydrastis canadensis

Având în vedere activitatea antimicrobiană cu spectru larg a berberinei şi efectele de îmbunătăţire a sistemului imunitar, plantele care conţin berberină sunt un aspect important. Doza trebuie să se bazeze pe conţinutul de berberină. Datorită gamei largi de calitate a preparatelor de sigiliu de aur, se recomandă extracte standardizate. Următoarele doze sunt destinate să fie administrate de trei ori pe zi:

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi): 250 până la 500 mg

REFERINȚE

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Rapoarte naţionale de statistică vitală, vol. 52 nr 9:9. 7 noiembrie 2003.

Nuorti JC, Butler JC, Farley MM, et al. Fumatul de ţigară şi boala pneumococică invazivă. N Engl J Med. 2000;342:681-689.

Bauer T, Ewig S, Marcos MA, et al. Streptococcus pneumoniae în pneumonia dobândită în comunitate: cât de importantă este rezistenţa la medicamente? Med Clin North Am. 2001;85:1367-1379.

Cunha BA. Relevanţa clinică a Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină. Semin Respir Infect. 2002;17:204-214.

Garau J. Tratamentul pneumoniei pneumococice rezistente la medicamente. Lancet Infect Dis. 2002;2:404-415.

Felmingham D. Evoluţia tiparelor de rezistenţă în patogenii tractului respirator dobândiţi în comunitate: primele rezultate din studiul de supraveghere globală PROTEKT. Urmărirea prospective a organismelor rezistente şi epidemiologie pentru telitromicină Ketolide. J Infectează. 2002;44(suppl A):3-10.

Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC şi colab. Proiectul Alexander 19982000: susceptibilitatea agenţilor patogeni izolaţi din infecţia tractului respirator inferior dobândite în comunitate la agenţii antimicrobieni utilizaţi în mod obişnuit. J Chimie antimicrobiană. 2003;52:229-246.

Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, et al. Reflexul tusei afectat la pacienţii cu pneumonie recurentă. Torace. 2003;58:152-153.

Cambar PJ, Shore SR, Aviado DM. Efectele bronhopulmonare şi gastrointestinale ale lobelinei. Arch Int Pharmacodyn. 1969;177:1-27.

Brendler T, van Wyk BE. O perspectivă istorică, ştiinţifică şi comercială asupra utilizării medicinale a Pelargonium sidoides (Geraniaceae). J Etnofarmacol. 28 oct 2008;119(3):420-433.

Kim CE, Griffiths WJ, Taylor PW. Componentele derivate din Pelargonium stimulează uciderea macrofagelor a speciilor de Mycobacterium. J Appl Microbiol. Apr 2009;106(4):1184-1193.

Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr J. Investigarea influenţei EPs([R]) 7630, un preparat de droguri pe bază de plante din Pelargonium sidoides, pe replicarea unui panou larg de virusuri respiratorii. Fitomedicina. 2011 Mar 15;18(5): 384-386.

Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. Pelargonium sidoides pentru bronşita acută: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Fitomedicina. mai 2008;15(5):378-385.

Matthys H, Lizogub VG, Malek FA şi colab. Eficacitatea şi tolerabilitatea comprimatelor EPs 7630 la pacienţii cu bronşită acută: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de determinare a dozei cu un preparat din plante medicinale din Pelargonium sidoides. Curr Med Res Opin. 2010 iunie;26(6):1413-1422.

Kamin W, Maydannik V, Malek FA şi colab. Eficacitatea şi tolerabilitatea EPs 7630 la copii şi adolescenţi cu bronşită acută - un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu un preparat din plante medicinale din rădăcini de Pelargonium sidoides. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 Mar;48(3):184-191.

Kamin W, Maydannik VG, Malek FA şi colab. Eficacitatea şi tolerabilitatea EPs 7630 la pacienţii (cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani) cu bronşită acută. Acta Pediatr. 2010 Apr;99(4):537-543.

Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al. Alfa-hederina, dar nu hederacozidul C şi hederagenina din Hedera helix, afectează comportamentul de legare, dinamica şi reglarea receptorilor beta 2-adrenergici. Biochimie. 21 apr 2009;48(15):3477-3482.

Stauss-Grabo M, Atiye S, Warnke A, et al. Studiu observaţional privind tolerabilitatea şi siguranţa comprimatelor filmate care conţin extract de iederă (Prospan Cough Tablets) în tratamentul răcelilor însoţite de tuse. Fitomedicina. 2011 Apr 15;18(6):433-436.

Hecker M, Runkel F, Voelp A. Tratamentul bronşitei cronice cu extract special de frunze de iederă-studiu multicentric de supraveghere post-marketing la 1350 de pacienţi. Forsch Komplementarmed Klass Naturhe- ilkd. 2002 Apr;9(2):77-84.

Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Eficacitatea şi tolerabilitatea unei combinaţii de extract fluid de plantă de cimbru şi frunze de iederă şi placebo potrivit la adulţii care suferă de bronşită acută cu tuse productivă: un studiu clinic prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo. Arzneimit- telforschung. 2006;56(9):652-660.

Kelly GS. Bromelainã: o revizuire a literaturii şi o discuţie despre aplicaţiile sale terapeutice. Altern Med Rev. 1996;1:243-257.

Rimoldi R, Ginesu F, Giura R. The use of bromelain in pneumological therapy. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:55-66.

Klenner FR. Pneumonia virală şi tratamentul acesteia cu vitamina C. South Med Surg. 1948 Feb;110(2):36-38.

Hunt C, Chakravorty NK, Annan G şi colab. Efectele clinice ale suplimentării cu vitamina C la pacienţii vârstnici internaţi cu infecţii respiratorii acute. Int J Vitam Nutr Res. 1994;64:212-219.

Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsec J. Vitamina A este excretată prin urină în timpul infecţiei acute. Am J Clin Nutr. 1994;60:88-92.

Hussey GD, Klein M. Un studiu randomizat, controlat al vitaminei A la copiii cu rujeolă severă. N Engl J Med. 1990;323:160-164.

Kjolhede CL, Chew FJ, Gadomski AM,

et al. Studiu clinic al vitaminei A ca tratament adjuvant pentru infecţiile tractului respirator inferior. J Pediatr. 1995;126:807-812.

Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Efectul suplimentării de rutină cu zinc asupra pneumoniei la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani: studiu controlat randomizat într-o mahală urbană. BMJ. 2002;324:1358.

Nagibina MV, Neifakh EA, Krylov VF şi colab. Tratamentul pneumoniilor în gripă folosind antioxidanţi. Ter Arkh. 1996;68: 33-35.

Sivam GP. Protecţie împotriva Helicobacter pylori şi a altor infecţii bacteriene cu usturoi. J Nutr. 2001;131:1106S-1108S.

Dikasso D, Lemma H, Urga K, et al. Investigarea proprietăţilor antibacteriene ale usturoiului (Allium sativum) asupra bacteriilor cauzatoare de pneumonie. Ethiop Med J. 2002;40:241-249.

Bjorkqvist M, Wiberg B, Bodin L, et al. Suflarea sticlelor la pacienţii trataţi în spital cu pneumonie dobândită în comunitate. Scand J Infect Dis. 1997;29:77-82.

Mundy LM, Leet TL, Darst K, et al. Mobilizarea precoce a pacienţilor internaţi cu pneumonie comunitară. Piept. 2003;124:883-889.

Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, et al. Fizioterapie toracică după o intervenţie chirurgicală de bypass a arterei coronare - o comparaţie a trei tehnici diferite de respiraţie profundă. J Rehabil Med. 2001;33: 79-84.

CAPITOLUL 154

Sindromul tunelului carpian

Robert M. Martinez, DC, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut insidios de amorţeală şi furnicături, în primul rând la primele trei degete, adesea bilateral

Durere pe suprafaţa palmară a încheieturii mâinii, care se poate extinde proximal până la antebraţ sau umăr

Durerea adesea mai accentuată noaptea, care poate trezi pacientul

Semne pozitive ale lui Tinel şi Phalen

Teste de neurodiagnostic care arată alterarea conducerii nervoase a nervului median la nivelul tunelului carpian

P CONSIDERAŢII GENERALE

Sindromul de tunel carpian (CTS) implică compresia nervului median din tunelul carpian. Deficienţa senzorială apare în primele trei cifre şi jumătatea laterală a celei de-a patra cifre a mâinii. Durerea poate fi simţită în palmă, încheietura mâinii anterioară, antebraţ şi proximal la umăr. Se poate dezvolta pierderea abilităţilor motorii fine şi a forţei în abducţie şi opoziţia degetului mare. Poate apărea atrofia muşchiului oponent al pollicis.1

Anatomia tunelului carpian

Planşeul şi părţile laterale ale tunelului carpian sunt formate din oasele carpiene; acoperişul de retinacul flexor. Nervul median se află între retinaculul flexor şi flexorii degetelor şi tendoanele policulului lung şi tenosinoviul acestora. Retinaculul flexor acţionează pentru a preveni încordarea tendoanelor flexoare. Când flexorii se contractă, mai ales cu încheietura mâinii în flexie, tendoanele din tunelul carpian comprimă nervul median dintre tenosinoviu şi retinaculul flexor.

Etiologie

Majoritatea cazurilor de CTS sunt considerate idiopatice. Tenosinovita flexoare nespecifică a fost raportată ca fiind cea mai frecventă cauză de CTS. Cele mai frecvente constatări histologice în CTS sunt fibroza sinovială neinflamatoare 2 şi proliferarea vasculară. Conceptual, ajută să ne gândim la factorii care fac ca canalul să se micşoreze sau la factorii care provoacă umflarea conţinutului.

Cauzele CTS includ următoarele3:

Volumul crescut al conţinutului canalului/edem (tenosinovită flexoare nespecifică, obezitate, sarcină, contraceptive orale)

Traume (fractură, flexie repetitivă a încheieturii mâinii)

Anatomie aberantă (chisturi, lipoame, pinteni artritici)

Infecţii (artrita septică, boala Lyme)

Afecţiuni metabolice (diabet, hipotiroidism)

Afecţiuni inflamatorii (artrita reumatoidă, gută, boala ţesutului conjunctiv)

Factorii de risc şi frecvenţa apariţiei

CTS apare cel mai adesea după vârsta de 30 de ani, iar femeile sunt afectate de trei ori mai des decât bărbaţii4.

Cu toate acestea, un studiu pe 501 de participanţi, dintre care 156 au fost diagnosticaţi cu CTS, a evidenţiat următorii factori de risc: activităţi repetitive cu încheietura mâinii flectate sau extinse, histerectomie fără ooforectomie şi femei aflate la menopauză care au avut ultima menstruaţie cu 6 până la 12 luni mai devreme. diabet zaharat şi menopauză recentă.7

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Nu există un singur standard de referinţă pentru diagnosticul sindromului; o combinaţie de simptome, semne şi teste ar trebui utilizată pentru a caracteriza tulburarea.1

Istorie

CTS are de obicei un debut insidios de furnicături intermitente sau amorţeală, adesea bilateral, la primele trei degete şi la jumătatea laterală a celui de-al patrulea deget. Simptomele sunt frecvent mai grave noaptea, deseori trezind pacientul. Pe măsură ce starea progresează, sunt raportate în mod obişnuit pierderea abilităţilor motorii fine şi pierderea forţei de prindere, cu „lucrurile îmi alunecă de pe degete". Uşurarea se obţine prin strângerea mâinii sau a mâinilor afectate. Katz şi Stirrat8 au dezvoltat un test cu diagramă de mână auto-administrat care are o sensibilitate de 80% şi o specificitate de 90% pentru CTS. Pierderea dexterităţii degetelor şi atrofia sunt plângeri tardive.

Examenul fizic

Examinarea poate arăta o scădere a senzaţiei de distribuţie a nervului median la atingere ascuţită şi uşoară şi vibraţii (diapazon de 128 Hz). În mod surprinzător, mulţi pacienţi nu sunt capabili să localizeze simptomele la distribuţia mediană şi simt că întreaga mână este implicată, ceea ce se poate datora implicării nervului autonom. furnicături în distribuţia nervului median produs prin atingerea cutei încheieturii mâinii (semnul Tinel pozitiv), furnicături în distribuţia nervului median produs prin menţinerea încheieturii mâinii în flexie forţată timp de 60 până la 90 de secunde (testul Phalen) sau furnicături produse prin extinderea forţată a presiunii asupra încheieturii mâinii şi în partea inversă. semne de CTS. La început, pierderea percepută a forţei se poate datora pierderii feedback-ului senzorial, nu pierderii forţei. Testele manuale ale muşchilor pot determina slăbiciune a muşchilor LOAF (muşchi inervaţi de nervul median din mână; lubrifianţi în primul rând şi în al doilea rând, Opponens pollicus, Abductor pollicus, Flexor pollicis brevis). Pe măsură ce CTS avansează, se pot dezvolta atrofie a eminenţei tenare şi slăbiciune a muşchiului abductor al degetului mare.

Alte teste de diagnosticare

Testul de compresie carpiană, când examinatorul exercită compresie directă cu degetul mare peste tunelul carpian al pacientului timp de 30 de secunde şi reproduce simptomele, a fost raportat ca având o sensibilitate de 89% şi o specificitate de 96% atunci când este efectuat cu instrumentul Durkan9. fiind teste specifice pentru diagnosticul de tenosinovite a muşchilor flexori ai mâinii, mai degrabă decât teste specifice pentru CTS."34,35 Slăbiciunea muşchiului abductor al degetului mare este o indicaţie puternică pentru a comanda teste neurofiziologice (studii de conducere nervoasă [NCS] şi/sau electromiografie). În CTS, NCS poate prezenta latenţe motorii şi senzoriale pe încheietura mâinii.

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) şi imagistica cu ultrasunete de înaltă definiţie pot măsura dimensiunile tunelului carpian şi dimensiunea nervului median, dar aceste teste sunt costisitoare şi nu sunt necesare în CTS necomplicate.

p DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Atunci când tabloul clinic nu este clar, trebuie luate în considerare alte surse de parestezie, cum ar fi compresia plexului brahial în orificiul toracic, impactul nervului median sub

muşchiul pronator teres, captarea fie a nervilor radiali, fie ai ulnarii. Prezentarea iniţială a sindromului de durere regională complexă (distrofie simpatică reflexă) poate părea a fi CTS.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Mulţi pacienţi raportează recuperarea spontană de la CTS. Cel mai adesea CTS din sarcină se auto-rezolvă. Simptomele de epilare şi scădere ale CTS pot da un fals sentiment de succes în urma tratamentului conservator. Costul îngrijirii conservatoare în CTS persistent poate fi mai mare decât eliberarea tunelului carpian atunci când este efectuată ca o procedură de cabinet.11 În cazurile de deficit neurologic progresiv şi durere, o procedură de eliberare deschisă poate fi cea mai bună alegere de tratament.36 În Ţările de Jos, numai procedurile deschise sunt compensate de planul de stat datorită ratei lor ridicate de succes şi ratei scăzute de complicaţii. Cu excepţia cazului în care chirurgul are abilităţi bune, procedurile endoscopice mai costisitoare au rezultate mai slabe.10

Medicina Fizica

Atelă

Iniţial, cel mai recomandat tratament este de 4 săptămâni într-o atela pentru încheietura mâinii neutră purtată cu normă întreagă, ceea ce oferă rezultate mai bune decât atelarea doar pe timp de noapte, dar atela doar pe noapte are o complianţă mai mare. Atelarea este cea mai eficientă atunci când este începută în decurs de 3 luni de la debutul CTS. Atelele specializate nu s-au dovedit mai eficiente decât o atela de bună calitate, bine montată, disponibilă la raft.12,13 Atelele nu trebuie făcute după eliberarea tunelului carpian.14

Ultrasunete terapeutice

Terapia cu ultrasunete (SUA) timp de 2 săptămâni nu este, în general, benefică, dar un studiu a arătat o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor faţă de SUA (1 MHz, 1,0 W/cm2, puls 1:4, 15 minute pe sesiune) după 20 de şedinţe timp de 7 săptămâni, care a fost menţinută la 6 luni.15 Costul a 15 până la 20 de şedinţe de tratament în SUA poate fi prohibitiv.

Yoga şi stretching

Un mic studiu preliminar a descris 10 posturi de yoga ţinute timp de 30 de secunde, fiecare urmată de 10 până la 15 minute de relaxare, care au dus la o reducere semnificativă a durerii şi la creşterea forţei de prindere care persistă mai mult de 8 săptămâni.16

Testele care înregistrau presiunea tunelului carpian au arătat o creştere semnificativă a presiunii cu flexia încheieturii mâinii, extensia încheieturii, închiderea pumnului, ţinerea obiectelor şi flexia izometrică izometrică a unui deget împotriva rezistenţei. Dar după 1 minut de exerciţii specifice de întindere-încărcare, presiunile intratunel au scăzut la niveluri normale şi au rămas normale pentru mai mult de 15 minute.17

Manipulare manuală

Studiile de manipulare arată beneficii de la mobilizarea ţesuturilor moi şi a articulaţiilor antebraţului, încheieturii mâinii şi mâinii, dar nu numai din manipularea coloanei vertebrale.

Un raport de caz de tratament manipulativ la coloana cervicală, cotul drept şi încheietura mâinii drepte efectuat de trei ori pe săptămână timp de 4 săptămâni a raportat o rezistenţă îmbunătăţită de prindere; atât testele lui Tinel cât şi cele ale lui Phalen au devenit negative şi studiile NCS s-au îmbunătăţit.18

În 1993, Sucher19 a descris tratamentul a patru pacienţi cu eliberare miofascială şi tehnici de auto-întindere efectuate de trei până la cinci ori pe zi. Imagistica prin rezonanţă magnetică comparativă post-tratament a demonstrat dimensiuni crescute în tunelul carpian, iar studiile de conducere nervoasă au arătat o reducere a latenţelor distale sau creşterea amplitudinii răspunsului motor. Exerciţiul de alunecare a nervilor şi a tendonului nu a produs modificări în testul Phalen, testul Tinel sau NCS, dar a redus numărul de intervenţii chirurgicale raportate.20

Terapie cu laser de nivel scăzut

Un studiu încrucişat randomizat dublu-orb controlat cu placebo (LLLT) mic (N=11) de terapie cu laser de nivel scăzut (LLLT) combinat cu stimularea nervoasă electrică transcutanată cu microcurent.21 Unsprezece pacienţi cu simptome uşoare până la moderate de CTS care nu s-au îmbunătăţit cu tratament medical sau chirurgical standard au fost trataţi cu aplicaţii reale sau simulate de LL3 la microcurent pentru săptămâna LL3 la 4 săptămâni. După tratament a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor la Chestionarul McGill pentru durere; scorurile latenţei senzoriale şi motorii cu EMG; şi testele lui Tinel şi Phalen, dar nu după un tratament simulat.

Hidroterapie

Un tratament naturist anecdotic pentru ameliorarea durerii CTS este scufundarea încheieturii mâinii şi a mâinii în apă fierbinte timp de 3 minute, apoi scufundarea în apă rece timp de 30 de secunde, repetată de trei până la cinci ori o dată sau de două ori pe zi. Este important să vă asiguraţi că imersia în apă caldă este mai adâncă decât cea rece.

acupunctura

Un studiu controlat randomizat care a comparat prednisolonul (20 mg timp de 2 săptămâni, apoi 10 mg timp de 2 săptămâni) cu opt şedinţe de acupunctură timp de 4 săptămâni a arătat că acupunctura este eficientă în controlul simptomelor, dar acupunctura a scăzut latenţa motorie distală, iar prednisolonul nu.22

Un studiu de acupunctură cu puncţia PC-7 şi PC-6 pe partea afectată a demonstrat un răspuns pozitiv la 35 din 36 de pacienţi (dintre care 14 au fost trataţi anterior fără succes prin intervenţie chirurgicală).23

Erognomica

Nu există dovezi epidemiologice suficiente că munca pe calculator cauzează CTS.4 Alte studii nu au demonstrat că practicile de muncă (altele decât munca cu forţă mare, cum ar fi cea făcută de ambalatorii de carne) are o influenţă directă asupra CTS.24.

Nutriţie

Suplimentare cu vitamina B

Incidenţa crescută a CTS de la descrierea sa iniţială de către Phalen în 1950 este paralelă cu prezenţa crescută a antimetaboliţilor piridoxinei (coloranţi hidrazini, izoniazidă, hidralazină, dopamină, penicilamină şi contraceptive orale) în mediu, precum şi cu aportul excesiv de proteine.

Ellis şi colegii25-27 au demonstrat eficacitatea suplimentării cu vitamina B6 pentru CTS cu 50 mg iniţial şi a crescut la 200 până la 300 mg. Efect şi mai mare a fost observat atunci când vitaminele B6 şi

B2 au fost administraţi împreună, posibil din cauza enzimelor A dependente de riboflavină, care convertesc piridoxina în piridoxal 5'-fosfat. B

Două studii randomizate controlate sugerează că vitamina B6 nu este mai bună decât placebo; totuşi, având în vedere profilul său de siguranţă, vitamina B6 poate fi luată în considerare în tratamentul CTS.28,29 Eşecul suplimentării cu vitamina B6 pentru a ameliora CTS ar putea fi din cauza lipsei de riboflavină sau unui defect genetic care nu permite ca nivelurile suficiente de vitamina B6 să fie convertite în forma activă P5P.

Medicamente

Injecţia cu steroizi în apropierea tunelului carpian oferă o uşurare timp de până la 8 săptămâni, dar 50% dintre cei care primesc injecţia cu steroizi necesită o intervenţie chirurgicală în decurs de un an. Prednisolon oral (20 mg pt

săptămâni, apoi 10 mg timp de 2 săptămâni) oferă o uşurare pe termen scurt timp de 8 săptămâni. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene şi diureticele nu au redus simptomele şi nu trebuie utilizate din cauza potenţialelor efecte secundare.30

Nu au fost găsite studii care să evalueze utilizarea medicamentelor antiinflamatoare „naturale” (bromelainã, curcumină, Boswellia, diverse uleiuri). Remediile care se adresează fibrozei sinoviale neinflamatorii2 şi proliferării vasculare ar fi, teoretic, benefice.

Chirurgie

Chirurgia pentru CTS nu ar trebui luată în considerare înainte de 6 luni de tratament mai conservator, dar „În general, managementul este intervenţia chirurgicală pentru CTS persistent (nu se rezolvă după 1 an) sau deteriorare (agravare clinic plus sau minus deteriorare la studiile de conducere nervoasă)”. Operaţia nu trebuie amânată mai departe

ani. Operaţia de eliberare deschisă a tunelului carpian este una dintre cele mai frecvent efectuate intervenţii chirurgicale în ambulatoriu şi este mai puţin costisitoare decât procedurile endoscopice. Rezumatul din revizuirea din Biblioteca Cochrane31 raportează nicio diferenţă în ceea ce priveşte rezultatele pe termen lung între proceduri, dar durerea este redusă în primele 2 săptămâni după intervenţia chirurgicală endoscopică în comparaţie cu procedurile deschise. Intervenţia chirurgicală cu mobilizare precoce14, intervenţia chirurgicală cu arnică homeopată orală şi unguent topic cu arnică,32 şi intervenţia chirurgicală cu terapie la rece controlată33, toate au arătat beneficii în comparaţie doar cu chirurgia.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ PENTRU SINDROMUL DE TUNEL CARPIAN IDIOPATIC UŞOAR/MODERAT

Aproximativ 50% dintre pacienţi se vor îmbunătăţi spontan. Identificaţi şi reduceţi cauzele tensiunii şi vibraţiilor şi preveniţi traumele repetate.

Medicina Fizica

Întinderi regulate ale încheieturii mâinii, yoga şi exerciţii. Cheia acestor exerciţii este să le executaţi de mai multe ori pe zi şi să „despărţiţi" activităţi care sunt obositoare şi repetitive. Alunecarea nervilor/tendonului poate fi de ajutor.

Atelă. Pentru CTS moderat persistent, se recomandă atelea cu normă întreagă în neutru. Atelele sunt mai puţin eficiente dacă nu se începe în decurs de 3 luni de la debut sau dacă atelele sunt purtate doar noaptea.

acupunctura. PC-7 şi PC-6 pe partea afectată ar trebui să fie aplicate cu ace. Se poate lua în considerare acupunctura cu laser.

Manipulare/mobilizarea ţesuturilor profunde. Manipularea carpienilor fixaţi sau separarea radiusului distal şi a ulnei poate reduce presiunea din tunelul carpian.

Hidroterapia de contrast. Scufundaţi timp de 3 minute în apă fierbinte, urmat de o scufundare de 30 de secunde în apă rece de trei până la cinci ori pe zi. Numai căldura este contraindicată.

Dieta

Trebuie evitate toate sursele de hidrazine.

Toate alimentele care conţin coloranţi galbeni trebuie evitate.

Aportul zilnic de proteine trebuie limitat la maximum 0,75 g/kg greutate corporală.

Suplimente

Piridoxină: 50 până la 200 mg/zi: se administrează în doze divizate de 25 până la 50 mg de două până la patru ori pe zi

Dacă nu răspunde la piridoxină, încercaţi piridoxal 5'-fosfat: 10 mg de două până la patru ori pe zi.

Riboflavină: 5 până la 10 mg/zi

REFERINȚE

Goodyear-Smith F, Arroll B. Ce le pot oferi medicii de familie pacienţilor cu sindrom de tunel carpian, în afară de intervenţia chirurgicală? O revizuire sistematică a managementului non-chirurgical. Ann Fam Med. 2004;2:267-273.

Mackinnon SE, Novak CB. Tensiune repetitivă la locul de muncă. J Hand Surg [Am]. 1997;22:2-18.

Viera AJ. Managementul sindromului de tunel carpian. Sunt un medic de familie. 2003;68:265-272:279-280.

Stevens JC, Sun S, Beard CM, et al. Sindromul de tunel carpian în Rochester, Minnesota, 1961 până în 1980. Neurologie. 1988;38:134-138.

Thomsen JF, Gerr F, Atroshi I. Sindromul tunelului carpian şi utilizarea mouse-ului şi a tastaturii computerului: o revizuire sistematică. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2008 Oct 6;134:9http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC2569035/:Publicat online 2008 octombrie 6. doi: 10.1186/14712474-9-134.

de Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, et al. Factori de risc pentru sindromul de tunel carpian. Am J Epidemiol. 1990;132:1102-1110.

Ashworth N. Sindromul de tunel carpian. Sunt un medic de familie. 2007 februarie 1;75(3):381-383.

Katz JN, Stirrat CR. O diagramă de mână auto-administrată pentru diagnosticul sindromului de tunel carpian. J Hand Surg [Am]. 1990;15:360-363.

Durkan JA. Testul de compresie carpiană: un instrument instrument pentru diagnosticarea sindromului de tunel carpian. Orthp Rev. 1994;23(6):522-525.

Derkash RS, Weaver JK, Berkeley ME, şi colab. Office tunel carpian deblocare cu bloc pentru încheietura mâinii şi garou pentru încheietura mâinii. Ortopedie. 1996 iulie;19(7):589-590.

Korthals-de Bos IB, Gerritsen AA, van Tulder MW, et al. Chirurgia este mai rentabilă decât atelarea pentru sindromul de tunel carpian în Țările de Jos: rezultatele unei evaluări economice alături de un studiu controlat randomizat. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2006 Nov 16;7:86http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1660539/?tool=pubmed:Published online 2006 November 16. doi: 10.1186/1471-2474-7-86.

Gravlee JR, Van durme DJ. Bretele şi atele pentru afecţiuni musculo-scheletice. Sunt un medic de familie. 1 februarie 2007;75(3):342-348.

Walker WC, Metzler M, Cifu DX, et al. Atelă neutră a încheieturii mâinii în sindromul de tunel carpian: o comparaţie a instrucţiunilor de purtare numai pe timp de noapte faţă de instrucţiunile de purtare cu normă întreagă. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81:424-429.

Cook AC, Szabo RM, Birkholz SW, et al. Mobilizarea precoce după eliberarea tunelului carpian: un studiu prospectiv randomizat. J Hand Surg [Br]. 1995 Apr;20(2):228-230.

Ebenbichler GR, Resch KL, et al. Tratamentul cu ultrasunete pentru tratarea sindromului de tunel carpian: studiu controlat randomizat „simulat". BMJ. 1998;316:731-735.

Garfinkel MS, Singhal A, Katz WA, et al. Intervenţie bazată pe yoga pentru sindromul de tunel carpian: un studiu randomizat. JAMA. 1998;280:1601-1603.

Seradge H, Jia YC, Owens W. Măsurarea in vivo a presiunii tunelului carpian în mâna funcţională. J Hand Surg Am. 1995 septembrie;20(5):855-859.

Valente R, Gibson H. Manipularea chiropractică în sindromul de tunel carpian. J Manipulative Physiol Ther. 1994;17:246-249.

Sucher BM. Eliberarea manipulativă miofascială a sindromului de tunel carpian: documentare cu imagistica prin rezonanţă magnetică. J Am Osteopat Asoc. 1993;93:1273-1278.

Rozmaryn LM, Dovelle S, Rothman ER, et al. Exerciţii de alunecare a nervilor şi a tendonului şi managementul conservator al sindromului de tunel carpian. J Hand Ther. 1998;11:171-117.

Naeser MA, Hahn KA, Lieberman BE,

et al. Sindromul tunelului carpian tratat cu laser de nivel scăzut şi stimulare nervoasă electrică transcutanată cu microamperi: un studiu controlat. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83:978-988.

Yang CP, Hsieh CL, Wang NH, şi colab. Acupunctura la pacienţii cu sindrom de tunel carpian: un studiu controlat randomizat. Clin J Pain. 2009 mai;25(4):327-333.

Chen GS. Efectul tratamentului cu acupunctura asupra sindromului de tunel carpian. Am J Acupunct. 1990;18:5-9.

Chell J, Stevens A, Davis TR. Practici de muncă şi modificări histopatologice ale tenosinoviului şi retinaculului flexor în sindromul de tunel carpian la femei. J Bone Joint Surg Br.. 1999 Sep;81(5):868-870.

Ellis JM, Folkers K. Aspecte clinice ale tratamentului sindromului de tunel carpian cu vitamina B6. Ann NY Acad Sci. 1990;585:302-320.

Folkers K, Ellis J. Terapia de succes cu vitamina B6 şi vitamina B2 a sindromului de tunel carpian şi necesitatea determinării RDA pentru stările de boală de vitamina B6 şi B2. Ann NY Acad Sci. 1990;585:295-301.

Folkers K, Wolaniuk A, Vadhanavikit S. Enzimologia răspunsului sindromului de tunel carpian la riboflavină şi la riboflavină şi piridoxină combinate. Proc Nat Acad Sci US A. 1984;81:7076-7078.

Spooner GR, Desai HB, Angel JF şi colab. Utilizarea piridoxinei pentru a trata sindromul de tunel carpian: studiu de control randomizat. Can Fam Phys. 1993;39:2122-2127.

Stransky M, Rubin A, Lava NS, et al. Tratamentul sindromului de tunel carpian cu vitamina B6: un studiu dublu-orb. South Med J. 1989;82:841-842.

Chang MH, Chiang HT, Lee SS şi colab. Medicament oral de elecţie în sindromul de tunel carpian. Neurologie. 1998 august;51(2):390-393.

Scholten RJPM, Mink van der Molen A, Uitdehaag BMJ, et al. Opţiuni de tratament chirurgical pentru sindromul de tunel carpian. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice. 2007:Numărul 4. Art. Nr.: CD003905. DOI: 10.1002/14651858.CD003905.pub3.

Jeffrey SL, Belcher HJ. Utilizarea Arnicăi pentru a calma durerea după operaţia de eliberare a tunelului carpian. Altern Ther Health Med. 2002 Mar-Apr;8(2):66-68.

Hochberg J. Un studiu prospectiv randomizat pentru a evalua eficacitatea a două tratamente de terapie la rece după eliberarea tunelului carpian. J Hand Ther. 2001 iulie-sept;14(3):208-215.

El Miedany Y, Ashour S, Youssef S, et al. Diagnosticul clinic al sindromului de tunel carpian: teste vechi-concepte noi. Coloana vertebrală osoasă articulară. 2008 iulie;75(4):451-457:Epub 2008 mai.

Wainner RS, Boninger ML, et al. Durkan gauge şi test de compresie carpiană: precizie şi proprietăţi ale testului de diagnostic. J Orthop Sports Phys Ther. 2000 noiembrie;30(11):676-682.

Carlson H, Colbert A, Frydl J, et al. Opţiuni actuale pentru managementul nechirurgical al sindromului de tunel carpian. Int J Clin Rheumtol. 2010 februarie;5(1):129-142.

CAPITOLUL 155

Boala celiacă

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

O tulburare cronică de malabsorbţie intestinală cauzată de o intoleranţă la gluten

Scaune voluminoase, palide, spumoase, urât mirositoare, grase, cu grăsime fecală crescută

Scădere în greutate şi semne ale deficienţelor multiple de vitamine şi minerale

Niveluri crescute de anticorpi serici antiendomisium şi/sau transglutaminază

Diagnosticul confirmat prin biopsie jejunală

p CONSIDERAŢII GENERALE

Boala celiacă, cunoscută şi sub denumirea de sprue nontropicală, enteropatie sensibilă la gluten sau sprue celiacă, este caracterizată prin malabsorbţie şi o structură anormală a

intestinului subţire care revine la normal la eliminarea glutenului alimentar. Glutenul proteic şi derivatul său polipeptidic, gliadina, se găsesc în principal în boabele de grâu, orz şi secară. Simptomele apar cel mai frecvent în primii 3 ani de viaţă, după ce cerealele sunt introduse în alimentaţie. Un al doilea vârf de incidenţă are loc în timpul celui de-al treilea deceniu şi, deşi boala celiacă este adesea considerată o boală diagnosticată devreme în viaţă, mai multe diagnostice sunt puse la vârsta adultă decât în copilărie.1

Faptul că prevalenţa bolii celiace a crescut dramatic, este de netăgăduit şi acest lucru nu se datorează doar detectării crescute. Până în urmă cu câteva decenii, se credea că boala celiacă este relativ rară (aproximativ 1 caz din 5000 în Statele Unite). Acum, totuşi, se crede că boala celiacă afectează aproximativ 1% din majoritatea populaţiilor, dar rămâne în mare parte nediagnosticată.1-3 Boala celiacă nedetectată poartă cu ea o mortalitate crescută, ceea ce indică faptul că screening-ul pe scară largă poate fi justificat din punct de vedere economic.

Chimia proteinelor cerealelor

Glutenul, o componentă majoră a endospermului de grâu, este compus din gliadine şi glutenine. S-a demonstrat că doar porţiunea de gliadină activează boala celiacă. În secară, orz şi ovăz, proteinele care par să activeze boala sunt denumite secaline, hordeine şi, respectiv, avenine şi prolamine în mod colectiv. Boabele de cereale aparţin familiei Gramineae. Cu cât relaţia taxonomică dintre cereale este mai apropiată de grâu, cu atât este mai mare capacitatea acestuia de a activa boala celiacă. Orezul şi porumbul, două boabe care nu par să activeze boala celiacă, sunt în continuare îndepărtate taxonom din grâu. Relaţia taxonomică a boabelor este prezentată în Figura 155-1.

Gliadinele sunt lanţuri polipeptidice unice care variază în greutate moleculară de la 30.000 la 75.000, cu un conţinut ridicat de glutamină şi prolină. Gliadinele au fost împărţite în patru fracţiuni electroforetice majore: alfa-, beta-, gama- şi omega-gliadină. Se crede că alfa-gliadina este fracţia cea mai capabilă de a activa boala celiacă, deşi beta- şi gama-gliadina sunt, de asemenea, capabile să facă acest lucru. Omega-gliadina nu pare să activeze boala, deşi are cel mai mare conţinut de glutamina şi prolină. Gliadina care a fost supusă hidrolizei complete nu activează boala celiacă la indivizii susceptibili.4

Patogeneza

Boala celiacă pare să aibă o etiologie genetică, deoarece este asociată cu molecule HLA specifice - HLA-DQ2 la 95% dintre pacienţi şi DQ8 în rest. Aceste

Familial

Subfamilie

Paniceae Andropogoneae

Subtribul

Gen

Specie

Nume comun

FIGURA 155-1 Relaţia taxonomică a cerealelor majore.

se crede că gene loci sunt legate de recunoaşterea imunologică a antigenelor şi de răspunsurile imune specifice reglate de celulele T.

Au fost propuse diverse ipoteze pentru a explica patogeneza bolii celiace. În prezent, cel mai probabil se referă la anomalii ale răspunsului imun, mai degrabă decât la unele proprietăţi „toxice" a gliadinei. Sensibilizarea la gliadină apare atât în imunitatea umorală, cât şi în cea mediată celular şi se pare că disfuncţia celulelor T este principalul factor responsabil pentru enteropatie.4 Au fost identificaţi o serie de anticorpi circulanţi specifici pentru boala celiacă, în special anticorpii antiendomiziali (AEA). Aceşti markeri serologici au fost utilizaţi cu succes pentru screening-ul pacienţilor şi pentru a estima prevalenţa reală a bolii celiace în

populaţia generală. Descoperirea că transglutaminaza tisulară (tTG) este autoantigenul pentru AEA a condus la dezvoltarea unui test îmbunătăţit legat de enzime folosind tTG recombinant, care s-a dovedit a fi foarte sensibil şi specific pentru boala celiacă. Transglutaminaza tisulară este o enzimă omniprezentă, predominant citoplasmatică, care poate fi eliberată extracelular, în special ca răspuns la rănile tisulare şi stresul. Observaţia că titrurile de anticorpi anti-tTG scad şi pot deveni nedetectabile în timpul unei diete fără gluten sugerează că complexele tTG-gliadină stimulează celulele T specifice glutenului pentru a induce producţia de anticorpi anti-tTG. Celulele T şi B recunosc probabil diferite părţi ale acestui complex antigen, celulele T reacţionând la peptidele mai mici de gliadină şi celulele B răspunzând la enzima tTG mai mare.4

Interesant este că alăptarea pare să aibă un efect profilactic, iar bebeluşii alăptaţi au un risc scăzut de a dezvolta boala celiacă.5,6 Riscul redus de boală celiacă a fost şi mai pronunţat la sugarii care au continuat să fie alăptaţi după introducerea glutenului alimentar. Nu este surprinzător că riscul de boală celiacă a fost mai mare atunci când glutenul a fost introdus în dietă în cantităţi mari decât atunci când a fost introdus în cantităţi mici sau medii. Introducerea timpurie a laptelui de vacă este, de asemenea, considerată a fi un factor etiologic major.7 Cercetările din ultimii câţiva ani au indicat clar că alăptarea, împreună cu administrarea întârziată a laptelui de vacă şi a cerealelor, sunt paşii preventivi primari care pot reduce foarte mult riscul de a dezvolta boala celiacă.

P ASPECTE CLINICE

Leziunile histologice ale bolii celiace sunt adesea imposibil de distins de modificările cauzate de sprue tropicale, alergie alimentară, limfom intestinal difuz şi gastroenterita virală. Mai mult, boala celiacă duce adesea la dezvoltarea de multiple alergii alimentare; deficit de dizaharidază, care provoacă intoleranţă la lactoză; şi creşterea permeabilităţii intestinale.8 Îmbunătăţirea stării nutriţionale, chiar şi ceva la fel de simplu precum administrarea unei vitamine B multiple, pare să producă o îmbunătăţire semnificativă a calităţii vieţii la pacienţii cu boală celiacă. Într-un studiu dublu-orb, 65 de pacienţi cu boală celiacă care au urmat o dietă strictă fără gluten timp de câţiva ani au fost randomizaţi la o doză zilnică de 0,8 mg acid folic, 0,5 mg cianocobalamină şi 3 mg piridoxină sau placebo timp de 6 luni. bunăstare, în special anxietatea şi starea de spirit depresivă.

Condiţii asociate

Poate cea mai semnificativă afecţiune asociată cu boala celiacă este moartea timpurie. Un studiu de referinţă a analizat aproape 30.000 de pacienţi între 1969 şi 2008 şi a examinat decesele în patru grupuri: cei cu boală celiacă în general, cei cu inflamaţie a intestinului, dar nu cu boală celiacă completă, cei cu boală celiacă latentă sau sensibilitate la gluten (anticorpi crescuti la gluten, dar cu biopsie negativă a glutenului, fără dovadă de boală celiacă sau control negativ al glutenului). Constatările au fost semnificative: în comparaţie cu grupul de control, a existat un risc crescut de deces cu 39% la cei cu boală celiacă, un risc crescut cu 72% la cei cu inflamaţie intestinală legată de gluten şi un risc crescut cu 35% la cei cu sensibilitate la gluten, dar fără boală celiacă.

Un articol de revizuire enumeră 55 de afecţiuni legate de boala celiacă şi sensibilitatea la gluten, inclusiv boala intestinului iritabil, boala inflamatorie a intestinului, anemie, migrene, epilepsie, oboseală, afte, osteoporoză, artrită reumatoidă, lupus, scleroză multiplă şi aproape toate celelalte boli autoimune dependente de diabet zaharat.11 tulburările psihiatrice (inclusiv schizofrenia), dermatita herpetiformă şi urticaria au fost, de asemenea, legate de intoleranţa la gluten.1 O asociere mai de rău augur este riscul crescut de neoplasme maligne observat la pacienţii celiaci, în special pentru limfomul non-Hodgkin. studii.13-16 Hidrolizatele de pepsină ai glutenului de grâu au demonstrat activitate opioid. Se crede că această activitate este factorul responsabil pentru asocierea dintre consumul de grâu şi schizofrenie. Sensibilitatea la gluten a fost, de asemenea, slab legată de scorurile de dispoziţie, tulburări cognitive şi autism.17-19

P DIAGNOSTIC

Înainte de introducerea markerilor serologici foarte sensibili şi specifici, endoscopia cu biopsie jejunală a fost procedura de diagnostic definitivă. Dintre aceşti noi markeri, testul pentru anticorpi umani anti-transglutaminază tisulară (Ig A anti-tTG) se conturează ca fiind cel mai utilizat pe scară largă, în primul rând datorită unui cost mai scăzut în comparaţie cu antiendomisium (IgA EMA) şi unei sensibilităţi mai mari în comparaţie cu anticorpii antigliadină (AGA). IgA EMA poate detecta boala celiacă cu o sensibilitate şi o specificitate de 90%, respectiv 99. Anti-tTG are, de asemenea, o sensibilitate ridicată (99%) şi specificitate (>90%) pentru identificarea bolii celiace. Un rezultat echivoc la testarea tTG ar trebui urmat de IgA EMA. Cu testarea IgA EMA, se recomandă verificarea în paralel a unui nivel seric total de IgA, deoarece pacienţii celiaci cu deficit de IgA pot fi în imposibilitatea de a produce anticorpii de care depind aceste teste, ducând la un rezultat „fals negativ".

Endoscopia/gastroscopia şi biopsia trebuie efectuate în continuare dacă se justifică clinic.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Dieta

Odată stabilit diagnosticul, este indicată o dietă fără gluten. Această dietă nu trebuie să conţină grâu, secară, orz, triticale sau ovăz. Hrişca şi meiul sunt adesea excluse. Deşi hrişca nu face parte din familia ierburilor şi meiul pare să fie mai strâns legat de orez şi porumb, hrişca şi meiul conţin prolamine cu activitate antigenică similară cu alfa-gliadina grâului.

În plus, alte alimente trebuie rotite, iar laptele şi produsele lactate trebuie eliminate până când structura şi funcţia intestinală a pacientului revin la normal.

Răspunsul pacientului

De obicei, îmbunătăţirea clinică va fi evidentă în câteva zile sau săptămâni (30% răspund în decurs de 3 zile, alţi 50% în decurs de 1 lună şi 10% într-o altă lună). Cu toate acestea, 10% dintre pacienţi răspund numai după 24 până la 36 de luni de evitare a glutenului.1

Dacă pacientul nu pare să răspundă, trebuie luate în considerare următoarele:

Diagnosticul este incorect.

Pacientul nu aderă la dietă sau nu este expus la surse ascunse de gliadină.

Există o boală sau o complicaţie asociată, cum ar fi deficienţa de zinc.

Ultimul dintre aceste puncte evidenţiază importanţa suplimentării multivitamine/multiminerale la aceşti pacienţi. Pe lângă tratarea oricărei deficienţe de bază, suplimentarea oferă cofactorii necesari pentru creştere şi reparare. Boala celiacă este refractivă la terapia alimentară dacă este prezentă o deficienţă de zinc subiacentă.20

P SUPLIMENTARE

Enzimele pancreatice

Efectul terapiei de substituţie a enzimelor pancreatice în cele 2 luni de la diagnosticul iniţial de boală celiacă (enteropatie glutenică) a fost investigat într-un studiu dublu-orb. Studiul a încercat să clarifice beneficiul terapiei cu enzime pancreatice, deoarece studiile anterioare au arătat insuficienţă pancreatică la 8% până la 30% dintre pacienţii celiaci. În acest studiu, pacienţii au urmat o dietă fără gluten, tratamentul standard pentru boala celiacă şi au primit fie două capsule de enzime pancreatice la fiecare masă (6 până la 10 capsule pe zi, fiecare capsulă care conţine lipază 5000 UI, amilază 2900 UI şi protează 330 UI) sau două capsule placebo cu mese. Evaluările nutriţionale şi antropomorfe complete au fost efectuate în zilele 0, 30 şi 60. Rezultatele au indicat că suplimentarea cu enzime pancreatice sporeşte beneficiul clinic al unei diete fără gluten în primele 30 de zile, dar nu oferă niciun beneficiu mai mare decât placebo după 60 de zile. Aceste rezultate susţin utilizarea preparatelor cu enzime pancreatice în primele 30 de zile după un diagnostic de boală celiacă21 (a se vedea capitolul 111 pentru o discuţie completă).

Alternativ, o alegere mai bună decât enzimele pancreatice ar putea fi preparatele enzimatice care conţin dipeptidil peptidază IV (DPP-IV) din surse fungice. Această enzimă vizează atât gliadina, cât şi cazeina (proteina din lapte) şi este rezistentă la descompunerea de către alte enzime digestive. Se crede că DPP-IV este una dintre enzimele cheie responsabile de digestia acestor proteine şi se ştie că se găseşte în cantităţi mai mici în mucoasa intestinală a persoanelor cu boală celiacă şi, de asemenea, are o corelaţie inversă cu nivelul de afectare a mucoasei în rândul celor cu sau fără boală celiacă. Cu cât DPP-IV este mai scăzut, cu atât este mai semnificativă afectarea mucoasei intestinale. Preparatele care conţin DPP-IV sunt adesea recomandate pentru a proteja împotriva oricăror surse ascunse de gluten.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Abordarea terapeutică este simplă: eliminaţi toate sursele de gliadină (vezi Anexa 5), eliminaţi iniţial produsele lactate, corectaţi deficienţele nutriţionale subiacente, trataţi orice afecţiuni asociate şi determinaţi şi eliminaţi toţi alergenii alimentari. Dacă pacientul nu începe să răspundă în decurs de 1 lună, reconsideraţi diagnosticul şi căutaţi surse ascunse de gliadină.

Menţinerea unei diete stricte fără gluten este dificilă în Statele Unite, din cauza distribuţiei omniprezente a gliadinei şi a altor activatori ai bolii celiace în alimentele procesate. Pacienţii trebuie încurajaţi să citească cu atenţie etichetele pentru a evita sursele ascunse de gliadină, aşa cum se găseşte în unele mărci de sos de soia, amidon alimentar modificat, îngheţată, supă, bere, vin, vodcă, whisky şi malţ. De asemenea, pacienţii ar trebui încurajaţi să consulte resurse pentru educarea pacienţilor şi informaţii despre reţetele fără gluten.

P RESURSE PENTRU PACIENȚI

Grupa de intoleranţă la gluten 31214 124th Ave. SE

Auburn, WA 98092

Site: http://www.gluten.net

Asociaţia Celiacă Sprue

PO Box 31700

Omaha, NE 68131-0700

Site: www.csaceliacs.org

Fundaţia pentru boala celiacă

13251 Ventura Blvd., Suite 1

Studio City, CA 91604

Site: http://celiac.org

REFERINȚE

Rubio-Tapia A, Murray JA. boala celiacă. Curr Opin Gastroenterol. 2010 Mar;26(2): 116-122.

Rewers M. Epidemiologia bolii celiace: care sunt prevalenţa, incidenţa şi progresia bolii celiace? Gastroenterologie. 2005 Apr;128(4 suppl. 1):S47- S51.

Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW şi colab. Spectrul bolii celiace: epidemiologie, aspecte clinice şi tratament. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr;7(4):204-213.

Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. Patogeneza bolii celiace. Int J Biochem Cell Biol. 2004;36:17-24.

Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Alăptarea protejează împotriva bolii celiace în copilărie: dovezi epidemiologice. Adv Exp Med Biol. 2002;503:115-123.

Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Alăptarea protejează împotriva bolii celiace. Am J Clin Nutr. 2002;75:914-921.

Faellstroem SP, Winberg J, Andersen HJ. Laptele de vacă a indus malabsorbţie ca precursor al intoleranţei la gluten. Acta Pediatr Scand. 1965;54:101-115.

Saalman R, Dahlgren UI, Fallstrom SP şi colab. Progresia aviditătii anticorpilor dietetici la copiii sănătoşi şi celiaci. Clin Exp Immunol. 2003;134:328-334.

Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, et al. Studiu clinic: Vitaminele B îmbunătăţesc sănătatea pacienţilor cu boală celiacă care trăiesc cu o dietă fără gluten. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Apr 15;29(8):811-816.

Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Histopatologia intestinului subţire şi riscul de mortalitate în boala celiacă. JAMA. 16 septembrie 2009;302(11):1171-1178.

Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Creşterea prevalenţei şi a mortalităţii în boala celiacă nediagnosticată. Gastroenterologie. 2009 iulie;137(1):88-93.

Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G,

et al. Risc de malignitate la pacientii cu boala celiaca. Am J Med. 2003;115: 191-195.

Dohan FC, Harper EH, Clark MH şi colab. Este schizofrenia rară dacă cerealele sunt rare? Biol Psihiatrie. 1984;19:385-399.

Dohan FC, Gasberger JC. Schizofrenici recidivaţi: externare mai devreme din spital după o dietă fără cereale, fără lapte. Am J Psihiatrie. 1973;130:685-688.

Paroli E. Peptide opioide din alimente (exorfinele). Dieta World Rev Nutr.

1988;55:58-97.

Ludvigsson JF, Osby U, Ekbom A, et al. Boala celiacă şi riscul de schizofrenie şi alte psihoze: un studiu de cohortă a populaţiei generale. Scand J Gastroenterol. 2007 februarie;42(2):179-185.

Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, et al. Boala celiacă şi riscul de tulburări de dispoziţie: un studiu de cohortă general bazat pe populaţie. J Afect Disord. 2007 Apr;99(1-3):117-126:Epub 2006 Oct 6.

Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, et al. Tulburări cognitive şi boala celiacă. Arch Neurol. 2006 Oct;63(10):1440- 1446.

Millward C, Ferriter M, Calver S, et al. Diete fără gluten şi cazeină pentru tulburarea spectrului autist. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003498.

Love AHG, Elmes M, Golden M şi colab. Carenta de zinc si boala celiaca. În: McNicholl B, McCarthy CF, Fottrell PF, eds. Perspective în boala celiacă. Proceedings of the 3rd International Symposium on Celiac Disease. Baltimore: University Press; 1978:335-342.

Carroccio A, Iacono G, Montalto G, et al. Terapia cu enzime pancreatice în boala celiacă a copilăriei: un studiu prospectiv randomizat dublu-orb. Dig Dis Sci. 1995;40:2555-2560.

CAPITOLUL 156

Displazia cervicală

Tori Hudson, ND şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frotiuri Papanicolau anormale (celule atipice de semnificaţie nedeterminată [ASC-US]; leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut [LGSIL]; leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt [HGSIL])

Testarea papilomavirusului uman (HPV) pentru prezenţa tulpinilor cu risc ridicat

Colposcopie, chiuretaj endocervical, biopsii cervicale

De când sistemul de raportare Bethesda a fost înfiinţat pentru prima dată în 1988, acesta a fost revizuit de mai multe ori. Orientările actuale de gestionare a bolilor cervicale din SUA au fost actualizate ultima dată în 2009 şi includ algoritmi pentru gestionarea tulpinilor de

HPV cu risc ridicat, ASC-US, celule atipice pentru care leziunile de grad înalt nu pot fi excluse (ASC-H), LGSIL şi HGSIL s-au schimbat şi continuă să evolueze. Recomandările pentru testarea HPV şi testarea citologică şi combinarea celor două, colposcopia şi biopsiile, testele citologice de urmărire şi colposcopia bazate pe rezultate anormale sunt complexe şi se schimbă adesea. Ghidurile diferă în funcţie de vârsta pacientului, antecedente de testare citologică anormală, starea sarcinii, expunerea anterioară la dietilstilbestrol, starea de imunosupresie (ex/transplant de rinichi), starea virusului imunodeficienţei umane (HIV) şi histerectomie pentru indicaţii benigne şi antecedente de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN). Vă recomandăm ca clinicianul să consulte cele mai recente ghiduri disponibile pentru screening şi evaluare cu colposcopie, biopsie şi teste de urmărire de la Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi, Societatea Americană de Cancer şi/sau Grupul operativ al Serviciilor Preventive din SUA.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Displazia cervicală este în general privită ca o leziune precanceroasă cu factori de risc similari cu cei ai cancerului de col uterin.1 Prin urmare, această discuţie se concentrează pe următorii stil de viaţă şi factori nutriţionali care par a fi cofactori în dezvoltarea şi progresia displaziei cervicale şi în cele din urmă a cancerului de col uterin:

Vârsta fragedă a primului act sexual

Parteneri sexuali multipli (la femeile heterosexuale fără contracepţie de barieră)

Alţi agenţi infecţioşi (Chlamydia, herpesvirus)

Istoricul verucilor genitale

Imunosupresie (HIV, pacient cu transplant)

Fumat

Utilizarea contraceptivelor orale

Sarcina

Mulţi factori nutriţionali1,2

Virusul papiloma uman

Epidemiologie şi istorie naturală

Aproape toate cancerele de col uterin sunt asociate cu infecţia persistentă cu HPV pe termen lung, care se transmite cu uşurinţă prin contact genital-genital. Timpul de la expunere până la apariţia unei leziuni sau a unui frotiu Papanicolau anormal poate varia de la câteva săptămâni la zeci de ani. Incidenţa vizitelor medicale pentru boala HPV a crescut cu peste 500% în ultimii 30 de ani, iar infecţia cu HPV este considerată epidemică de mulţi. Acum

este atât de comun încât până la 80% din populaţia adultă poate fi infectată. Testele ADN HPV au documentat prezenţa ADN-ului HPV la cel puţin 60% dintre tineri

femei; cu toate acestea, mai puţin de 10% dezvoltă leziuni cervicale. Acest lucru sugerează că imunitatea gazdei este capabilă să se apere împotriva dezvoltării bolii clinice şi că infecţiile cu HPV sunt adesea tranzitorii şi au ca rezultat manifestări minore, cum ar fi ASC-US. Pentru alte persoane, în special femei, HPV are ca rezultat o expresie clinică la care răspunsul imun al gazdei nu a fost capabil să răspundă eficient. Rezultatul este o boală clinică care poate include veruci genitale plate sau ridicate; displazii cervicale, vaginale, vulvare sau perianale; sau progresia către cancere invazive de acelaşi loc. Primul pas în dezvoltarea displaziilor sau a cancerelor invazive este intrarea virală. O interacţiune complexă a imunităţii gazdei, încărcăturii virale, tipului viral şi susceptibilitatea gazdei determină cursul natural al bolii. HPV este implicat ca etiologia cancerului de col uterin în aproape toate (99,8%) din cele 320.000 de cazuri de cancer de col uterin care apar anual la femei din întreaga lume. În plus, HPV este detectat în aproximativ 50% până la 80% din cancerele vaginale, 50% din vulvare şi aproape toate cancerele penisului şi anal.

Din aproape 120 de tipuri de HPV, aproximativ 20% până la 30% sunt tipuri neclasificate care au fost doar parţial secvenţiate. Aproximativ 30 de tipuri de HPV infectează în primul rând epiteliul scuamos al tractului anogenital inferior atât la bărbaţi, cât şi la femei, rezultând atât veruci plate, cât şi înălţate sau leziuni intraepiteliale ale vulvei, vaginului, colului uterin şi regiunilor perianale. Boala cauzată de HPV tipurile 6, 11, 42, 43 sau 44 se manifestă cel mai frecvent ca veruci genitale clasice cu aspect de conopidă, dar se pot manifesta şi ca leziuni plate. Tipurile 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 şi 56 sunt considerate tipuri cu risc ridicat, deoarece au fost găsite în cancerele tractului genital inferior. Se găsesc şi în leziunile intraepiteliale. Leziunile care sunt cauzate de tipurile de HPV cu risc scăzut şi ridicat pot regresa la normal chiar şi fără tratament, dar în prezent nu este posibil să se prezică ce leziuni vor regresa şi care vor persista sau progresa.

Aproximativ 80% dintre cancerele de col uterin sunt asociate cu tipurile 16, 18, 31 şi 45; 15% sunt asociate cu tipurile 31, 33, 35, 51 şi 52. LGSIL-urile pot fi cauzate atât de tipurile de HPV cu risc scăzut, cât şi cu risc ridicat. De fapt, tipurile cu risc ridicat au fost detectate în 75% până la 85% dintre leziunile de grad scăzut, cu tipuri mixte cu risc scăzut şi ridicat în aproximativ 15% şi tipuri cu risc scăzut exclusiv în doar 2% până la 25%.

Consideraţii histologice

Rezervorul principal al HPV este mucoasa umedă şi ţesutul epitelial cutanat din zonele adiacente. Nouăzeci şi cinci la sută din displaziile şi cancerele cervicale îşi au originea în joncţiunea scuamocolumnă a orificiului cervical.1 În adolescenţă, epiteliul glandular acoperă o mare parte din exocervix; dar pe măsură ce adolescenţa progresează, epiteliul columnar este înlocuit treptat de celule scuamoase. Această zonă în creştere activă pare să fie mai susceptibilă la multiple insulte şi HPV, probabil din cauza naturii metaplazice a procesului de conversie şi a procesului inflamator al metaplaziei.

Dezvoltarea şi progresia bolii

La femeile heterosexuale, expunerea la HPV este frecventă la adolescenţi şi douăzeci de ani, la scurt timp după actul sexual neprotejat. Boala detectabilă este neobişnuită, dar până la 60% din această grupă de vârstă testează pozitiv pentru ADN-ul HPV prin testarea reacţiei în lanţ a polimerazei (PCR). După cum sa menţionat mai devreme, natura infecţiei cu HPV este tranzitorie şi sistemul imunitar răspunde la HPV la majoritatea indivizilor. Unul din trei lucruri se poate întâmpla în urma infecţiei cu HPV: (1) Infecţia rămâne permanent latentă sau produce doar modificări citologice tranzitorii; (2) indivizii dezvoltă modificări citologice asociate cu HPV diagnostic de HPV - infecţii în aproximativ

*Valorile reale ale riscului absolut al diferiţilor factori de risc sunt încă oarecum controversate. Numerele enumerate aici reprezintă rezumatul autorului asupra literaturii de specialitate. Aceste riscuri nu sunt aditive liniar deoarece sunt de obicei strâns legate; va fi necesară o analiză multivariantă mai extinsă pentru a determina riscul relativ real al fiecăruia.

60% dintre femeile cu atipie sau LGSIL regresează spontan şi 20% până la 30% persistă; şi (3) 10% dezvoltă HGSIL.

Testele PCR au arătat că până la 70% dintre femei elimină virusul în primul an de infectare. Leziunile de grad scăzut pot regresa de la sine, pot persista sau pot progresa. Progresia către leziuni de grad înalt tinde să atingă un vârf între 25 şi 29 de ani, în medie la 4 până la 7 ani după incidenţa maximă a displaziei uşoare de col uterin. Majoritatea leziunilor de grad scăzut, deşi majoritatea se datorează unor tipuri de HPV cu risc ridicat, nu progresează spre cancer invaziv chiar dacă li se permite să urmărească istoria naturală a bolii fără intervenţii de tratament. Chiar şi femeile infectate cu HPV tip 16, tipul detectat în peste 60% dintre cancerele de col uterin, tind să regreseze spontan în timp. În Statele Unite, incidenţa cancerului de col uterin invaziv atinge un platou la femeile albe la aproximativ 15 ani după incidenţa maximă a CIN III, de obicei între 40 şi 45 de ani.

Factori de risc (Tabelul 156-1)

Transmiterea sexuală

Vârsta timpurie la primul contact sexual, contactele sexuale multiple fără folosirea prezervativelor sau ambele sunt asociate cu un risc crescut de displazie/carcinom cervical.1,2 Din această şi alte dovezi, s-a sugerat că cancerul de col uterin este o boală cu transmitere sexuală, în sensul că agentul infecţios implicat, HPV, se transmite uşor prin contact genital-genital. Deoarece timpul de la expunere până la apariţia unei leziuni poate varia de la săptămâni la zeci de ani, este aproape imposibil să se identifice persoanele care transmit virusul.

Se sugerează că transmiterea genitală-orală este posibilă datorită detectării tipurilor HPV 6, 11 şi 16 în unele cancere orofaringiene, dar leziunile HPV orale sunt de fapt rare. Expunerea nonsexuală la virus poate apărea de la mesele de examinare, clanţe, paturi de bronzat şi alte obiecte neînsufleţite, dar este dificil de documentat şi dovedit.

Alţi agenţi infecţioşi, cum ar fi herpes simplex, Chlamydia şi HIV, pot servi drept cofactori pentru HPV. Aceşti agenţi pot modifica imunitatea cervicală, pot contribui la inflamaţie, facilitează intrarea HPV în celulele bazale, accelerează replicarea HPV în nucleul celulei gazdă şi coexistă cu infecţia cu HPV.

Fumat

Un factor de risc semnificativ pentru cancerul de col uterin şi displazia cervicală este fumatul: fumătorii au o incidenţă de aproximativ trei ori mai mare în comparaţie cu nefumătorii (un studiu3 a arătat că creşterea este de până la şaptesprezece ori la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 şi 29 de ani).3-6 Au fost propuse mai multe ipoteze pentru a explica această asociere:

Fumatul poate deprima funcţia imunitară, permiţând unui agent cu transmitere sexuală să promoveze dezvoltarea celulară anormală, ducând la apariţia displaziei cervicale.

Fumatul induce deficit de vitamina C, deoarece nivelul de vitamina C este semnificativ scăzut la fumători.7

Celulele cervicale pot concentra nicotina.

Pot exista asocieri nerecunoscute între fumat şi comportamentul sexual.3-6

Contraceptive orale

Studiile anterioare au sugerat că utilizarea contraceptivelor orale (CO) a crescut riscul de neoplazie de col uterin, atât de tip invaziv, cât şi de tip precancer. Studii mai recente controlate pentru istoricul sexual nu au confirmat această asociere. Trei studii mari, bine controlate, au analizat cancerul de col uterin invaziv şi utilizarea OC şi nu au găsit asocieri semnificative statistic în comparaţie cu femeile care nu au folosit niciodată OC.8-10 Nu a existat nicio modificare generală a riscului de cancer de col uterin invaziv; cu toate acestea, unul dintre cele trei studii8 a constatat un risc moderat crescut la utilizatorii pe termen lung de CO. Celelalte două studii nu au reuşit să găsească un risc semnificativ crescut de cancer de col uterin invaziv, chiar şi cu utilizarea pe termen lung a OC. Alte două studii au evaluat utilizarea OC şi riscul de displazie cervicală şi niciunul nu a găsit asocieri semnificative statistic.11,12.

Un aspect mai deranjant este că utilizarea OC a fost asociată cu o incidenţă crescută a adenocarcinomului, un cancer rar al colului uterin. Aceasta este o variantă mai puţin frecventă a cancerului de col uterin scuamos. Se pare că incidenţa acestei boli a crescut în ultimele decenii, în timp ce incidenţa cancerului de col uterin scuamos invaziv a scăzut de când a fost introdusă pilula. Două studii au constatat o creştere modestă, dar semnificativă

statistic, a riscului de adenocarcinom cervical invaziv la femeile care au folosit anticoncepţionali orali mai mult de 12 ani.13,14.

Se ştie că OC potenţează efectele adverse ale fumatului şi scad nivelurile a numeroşi nutrienţi, inclusiv vitaminele C, B6 şi B12, precum şi acid folic, riboflavină şi zinc.15

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Un test Papanicolau de urmărire este utilizat pentru a determina ce curs de acţiune este necesar. Multe cazuri de displazie cervicală uşoară (ASC-US, LSILs) vor dispărea spontan. Timpul mediu necesar pentru progresia de la displazia cervicală la carcinom in situ variază de la 86 de luni pentru LSIL până la 12 luni pentru HSIL. În LSIL, abordările naturale oferite în acest capitol pot fi urmate cu un test Papanicolau de urmărire şi colposcopie la 3 luni. Dacă colposcopia descoperă ţesut anormal, chiuretajul endocervical poate fi adecvat. Se recomandă prescrierea unui pacient diagnosticat cu HSIL o colposcopie cu chiuretaj endocervical.

Factori dietetici

Numeroşi factori nutriţionali au fost implicaţi ca cofactori în dezvoltarea displaziei cervicale. Deşi mulţi nutrienţi unici pot juca un rol semnificativ (în special beta-carotenul şi retinoizii, acidul folic, piridoxina şi vitamina C), este important să recunoaştem că o mare parte (67%) dintre pacienţii cu cancer de col uterin au deficienţe multiple de nutrienţi sau măsurători antropometrice anormale. Au fost găsite anomalii semnificative în raportul înălţime-greutate, grosimea pliului cutanat al tricepsului, circumferinţa muşchilor braţei median, nivelurile de albumină seric, capacitatea totală de legare a fierului, nivelurile de hemoglobină, indicele de înălţime al creatininei, timpul de protrombină şi numărul de limfocite. Mulţi alţi pacienţi au o stare nutriţională marginală, dar „normală”, aşa cum este determinată de acestea

evaluări superficiale,16 sugerând că deficienţele multiple de nutrienţi sunt probabil mai degrabă regula decât excepţia. O

Evaluarea vitaminelor prin evaluare biochimică (plasmă şi roşu B

acid folic celular; beta-caroten seric; vitaminele A, B]2 şi C; eritro- c

transketolaza citică pentru determinarea tiaminei; glutation reductază eritrocitară pentru determinarea riboflavinei; şi aspartat transaminaza eritrocitară pentru determinarea piridoxinei) la pacienţii cu cancer de col uterin netratat arată că cel puţin un nivel anormal de vitamină a fost prezent la 67% dintre pacienţi, în timp ce 38% prezentau parametri multipli anormali.17

Factorii dietetici generali sunt de asemenea importanţi. Un aport ridicat de grăsimi a fost asociat cu un risc crescut de cancer de col uterin, în timp ce o dietă bogată în fructe şi legume se crede că oferă o protecţie semnificativă împotriva carcinogenezei, probabil din cauza aportului mai mare de fibre, beta-caroteni şi vitamina C. studiu caz-control în

Brazilia.18 Concentrațiile în creștere de licopen seric au fost asociate negativ cu CIN 1, CIN 3 și cancerul de col uterin. Creșterea concentrațiilor serice de alfa și gamma tocoferoli și aportul alimentar mai mare de legume/fructe de culoare verde închis și galben intens au fost asociate cu un risc scăzut de aproape 50% de CIN 3. Într-un alt studiu caz-control, 239 de femei cu carcinom cu celule scuamoase al colului uterin din registrul tumorilor din Buffalo, New York, au completat relațiile dintre chestionarele efectuate de cercetătorii din New York. nutrienți dietetici și grupuri de alimente și riscul de cancer de col uterin.19 Reduceri semnificative ale riscului de cancer de col uterin de aproximativ 40% până la 60% au fost observate pentru femei în tertilele cele mai ridicate față de cele mai scăzute ale fibrelor alimentare, vitamina C, vitamina E, vitamina A, a-caroten, beta-caroten, luteină și folat.

Suplimente nutritive botanice

Mai târziu sunt discutate mai multe suplimente individuale cheie, dar o combinație de produse poate funcționa cel mai bine. Un studiu a arătat că multiple vitamine și formule minerale, vitaminele A și E și calciul au fost asociate semnificativ cu un risc mai scăzut de cancer de col uterin și cu o încărcătură virală HPV mai mică. vitaminele A și E și calciul au fost asociate semnificativ cu un risc mai scăzut de CIN 2 sau 3. Pacienții care au luat vitamine și minerale multiple au avut o încărcătură virală HPV mai mică și o frecvență semnificativ scăzută a CIN 1.

Vitamina A și Beta-Caroten

Pare să existe o asociere minoră între retinoizii din dietă și riscul de cancer de col uterin sau displazie, precum și o puternică corelație inversă între aportul de beta-caroten și riscul de cancer de col uterin sau displazie. beta-caroten.17 Nivelurile serice scăzute de beta-caroten sunt asociate cu un risc de trei ori mai mare pentru displazie severă23, iar nivelurile serice de vitamina A și betacaroten s-au dovedit a fi semnificativ mai scăzute la pacienții cu displazie cervicală decât la un grup de control (54 vs 104 mg/dL pentru vitamina A și 21,3/dl vs. mcg. beta-caroten).24,25

Din păcate, ratele de răspuns la intervenția cu carotenoizi au fost inconsecvente. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, compus din peste 100 de femei care au utilizat fie 30 mg/zi de beta-caroten, fie placebo, 25a au fost efectuate biopsii cervicale înainte de tratament și după 6 și 24 de luni. Persistența de

CIN 3 a dus la eliminarea pacientului din studiu. Dintre cele 124 de femei incluse, 21 nu au fost randomizate pentru că s-au mutat, au rămas însărcinate sau s-au retras voluntar sau revizuirea patologică a biopsiilor cervicale inițiale nu a confirmat CIN 2 sau

Dintre celelalte 103 femei, 33 au prezentat regresia leziunilor, 45 au avut boală persistentă sau progresivă, iar 25 de femei nu au finalizat studiul și au fost considerate nonrespondente.

Rata generală de regresie (32%) a fost similară între brațele beta-caroten și placebo și atunci când a fost stratificată pentru gradul CIN. Tiparea HPV a 99 de femei a arătat că 77%

erau HPV-pozitive și 23% HPV-negative la înscriere. Leziunile HPV pozitive au fost împărțite în categorii nedeterminate, cu risc scăzut și cu risc ridicat. Rata de răspuns a fost cea mai mare pentru femeile fără HPV detectat (61%), mai mică pentru cele clasificate cu risc nedeterminat sau scăzut (30%) și cea mai scăzută pentru cele clasificate cu risc ridicat (18%). În concluzie, beta-carotenul nu a sporit regresia CIN de grad înalt, în special la subiecții HPV-pozitivi.26

Alte studii de intervenție au avut rezultate slabe și pentru beta-caroten:

Nicio diferență în regresia leziunilor CIN 1 după 12 luni cu 30 mg de beta-caroten zilnic față de placebo27

Fără regresie a leziunilor CIN cu 10 mg/zi de beta-caroten versus placebo28

După 9 luni, rate de regresie mai scăzute ale CIN 1 la 3 cu 30 mg/zi beta-caroten față de placebo29

Progresie ușor crescută a ASCUS și CIN 1 cu 30 mg/zi de beta-caroten față de niciun tratament30

Acestea fiind spuse, carotenoizii naturali amestecați au fost un pilon al planurilor cuprinzătoare de tratament naturist. Carotenoizii și retinolii oferă mai multe tipuri de protecție. Ele îmbunătățesc integritatea și funcția țesuturilor epiteliale, oferă proprietăți antioxidante și îmbunătățesc funcția sistemului imunitar (vezi capitolul 56). Ca și în cazul altor boli, se pare că suplimentarea cu beta-caroten este mai avantajoasă decât cea cu retinoizi, posibil datorită proprietăților lor antioxidante mai mari, efectelor de îmbunătățire a sistemului imunitar și tendinței de a fi concentrate în țesuturile epiteliale.

Vitamina A topică a fost utilizată într-un studiu pe 301 femei care au primit fie patru aplicații consecutive de 24 de ore (folosind un burete de colagen într-un capac cervical) de retinoid sau placebo, urmate de încă două aplicații la 3 și 6 luni. Acidul retinoic a crescut rata de regresie completă a displaziei moderate de la 27% în grupul placebo la 43% în grupul de tratament. Femeile cu displazie cervicală severă nu s-au îmbunătățit.31 Într-un studiu de la Universitatea din Arizona, vitamina A a fost administrată la 20 de femei printr-un capac cervical. La 10 din 20 de femei, displazia cervicală a dispărut complet. Din cei 10 pacienți cu răspuns complet, 5 au avut displazie ușoară și 5 au avut displazie moderată.32 Au fost prea puțini pacienți cu displazie severă pentru a fi evaluați.

Supozitoarele cu vitamina A au fost, de asemenea, utilizate ca parte a unui plan de tratament multifactorial folosind acid folic oral, vitamina C și caroteni cu supozitoare topice de vitamina A și supozitoare de vitamine din plante. Alți pacienți cu boală mai gravă au fost tratați cu un „tratament escarotic" topic. Acest studiu de atipie, displazie ușoară, moderată și severă și carcinom in situ a cuprins 43 de femei.33,34 Dintre acestea, 38 au revenit la o stare normală fără boală, 3 au avut îmbunătățiri parțiale, 2 au rămas aceleași și niciuna nu a progresat la o stare mai severă de displazie pe parcursul protocolului de tratament natural.

Vitamina C

O scădere semnificativă a aportului de vitamina C și a nivelurilor plasmatice are loc la pacienții cu displazie cervicală și s-a documentat că aportul inadecvat de vitamina C este un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii premaligne de col uterin și a carcinomului in situ.35,36 Vitamina C este cunoscută că face următoarele15:

Acționează ca un antioxidant

Întărește și menține integritatea epitelială normală

Îmbunătățiți vindecarea rănilor

Îmbunătățiți funcția imunitară

Inhiba formarea carcinogenului

Acid folic

Nivelurile scăzute de acid folic sunt implicate în multe cazuri de displazie cervicală, deși această legătură este mai mică acum cu fortificarea pe scară largă a aportului de alimente cu acid folic. Când celulele cervicale sunt lipsite de acid folic, ele devin „macrocitare" în același mod ca celulele roșii din sânge (RBC). Anomaliile citologice cervicale legate de deficiența de acid folic preced anomaliile hematologice cu multe săptămâni.37,38 Înainte de fortificarea alimentării cu acid folic, aceasta era cea mai frecventă deficiență de vitamine din lume și era mai ales frecventă la femeile însărcinate sau care luau contraceptive orale (CO). displazie „adevărată".38,30,31

Chiar și cu fortificarea alimentelor, acidul folic este încă un factor în multe cazuri de displazie cervicală. Această observație este aplicabilă în special pacienților care iau CO. S-a emis ipoteza că OC induc o interferență localizată cu metabolismul folat și, deși nivelurile serice pot fi crescute, nivelurile tisulare la țintele endorganului, cum ar fi colul uterin, pot fi deficitare.40,41 Acest lucru este în concordanță cu observația că starea țesuturilor, măsurată de folatul eritrocitar, este de obicei scăzută (în special în cazul celor cu nivel seric sau cel mai normal), chiar și la nivelul colului uterin. a crescut.42 OC se crede că induc sinteza unei macromolecule care inhibă absorbția de folat de către celule. În studiile clinice controlate la femei cu displazie de col uterin care iau CO, suplimentarea cu acid folic (10 mg/zi) a dus la îmbunătățirea sau normalizarea testului Papanicolau.40,43,44 Ratele de regresie pentru pacienții cu displazie cervicală netratate sunt de obicei de 1,3% pentru displazie ușoară și 0% pentru displazie moderată. Când pacienții au fost tratați cu acid folic, rata de regresie la normal, determinată prin colposcopie/examenul biopsiei, a fost observată a fi de 20% într-un studiu44, 63,7% în altul43 și 100% în altul40. studiu, în timp ce grupul suplimentat cu folat a avut o rată de progresie de 0%.41 Aceste cifre au fost atinse în ciuda faptului că femeile au rămas pe CO.

S-a demonstrat că starea scăzută a acidului folic sporește efectul celorlalți factori de risc pentru displazia cervicală. De exemplu, acid folic scăzut pare a fi un factor de risc major

pentru infecţia cu HPV a colului uterin.43-45 În special, concentraţiile circulante mai mari de folat sunt asociate în mod independent cu o probabilitate mai mică de a deveni pozitive pentru papilomavirusurile umane cu risc ridicat (HR-HPV) şi de a avea o infecţie persistentă cu HR-HPV şi un risc mai mare pentru HSIL.

Suplimentarea cu vitamina B12 ar trebui să însoţească întotdeauna suplimentarea cu folat pentru a exclude posibilitatea ca acesta din urmă să mascheze o deficienţă de vitamina B12 subiacentă. În plus, femeile cu concentraţii mai mari de acid folic plasmatic şi care aveau suficientă vitamina B]2 în plasmă au avut şanse cu 70% mai mici de a fi diagnosticate cu displazie cervicală.46

Piridoxina

Starea vitaminei B6, aşa cum este determinată de transaminaza eritrocitară, este scăzută la o treime dintre pacienţii cu cancer de col uterin.47 Scăderea statusului piridoxinei ar avea un efect semnificativ asupra metabolismului estrogenilor şi triptofanului, afectand, de asemenea, răspunsul imun.

Seleniu

Nivelurile scăzute de seleniu din dietă şi din sânge au fost raportate a fi semnificativ mai scăzute la pacienţii cu displazie cervicală. Într-un studiu, s-au găsit niveluri semnificativ mai scăzute de seleniu şi zinc atât la pacienţii cu HSIL, cât şi la pacienţii cu cancer de col uterin, comparativ cu grupul de control. Activitatea enzimei antioxidante glutation peroxidaza care conţine seleniu a fost semnificativ mai mică la pacienţii cu HSIL sau cancer decât la grupul de control, iar capacitatea antioxidantă totală a scăzut de la grupul de control la cei cu CIN la cei cu cancer. Se crede că creşterea activităţii glutation peroxidazei care rezultă din aportul crescut de seleniu este factorul responsabil pentru efectul anticancerigen al seleniului, deşi alţi factori pot fi de importanţă egală.48

Cupru: raport de zinc, zinc şi retinol

O creştere a raportului seric cupru:zinc este o reacţie nespecifică la inflamaţie sau malignitate. Într-un studiu care a implicat cancerul ginecologic, s-a sugerat că raportul seric cupru:zinc „este de o importanţă maximă din punct de vedere clinic, deoarece constituie un instrument prin care se stabileşte extinderea cancerului.”49 Un raport peste 1,95 a indicat malignitate la 90% dintre pacienţii din acel studiu. Rapoartele crescute sunt, de asemenea, observate în diferite condiţii, inclusiv următoarele:

Utilizarea OC

Sarcina

Infecţii acute şi cronice

Boală hepatică cronică

Condiţii inflamatorii

Prin urmare, raportul seric cupru:zinc nu trebuie utilizat pentru a prezice malignitatea la pacienţii cu aceste afecţiuni. O scădere a zincului disponibil poate explica de ce proteina de legare a retinolului a fost fie absentă, fie nedetectabilă în 80% din probele de ţesut displazic, comparativ cu 23,5% în ţesutul normal. Un studiu amplu pe 206 femei a găsit o relaţie inversă între nivelurile serice de retinol şi zinc şi incidenţa displaziei cervicale.50

Indol-3-Carbinol/Diindolimetan

Indol-3-carbinolul (I3C) este o substanţă fitochimică găsită în legumele familiei de varză. Este transformat în stomac în mai mulţi compuşi, inclusiv diindolimetan (DIM). I3C şi DIM sunt antioxidanţi şi stimulatori puternici ai enzimelor naturale de detoxifiere din organism. Studiile au arătat că creşterea aportului de legume din familia de varză sau luarea I3C sau DIM ca supliment alimentar creşte semnificativ conversia estrogenului din forme producătoare de cancer în produse de descompunere netoxice.51,52 Organismul descompune estrogenul în mai multe moduri. Poate fi transformat într-o substanţă numită 16-a-hidroxiestronă, un compus care promovează cancerul dependent de estrogen. O altă metodă de descompunere produce 2-hidroxiestronă, care nu stimulează celulele canceroase. Femeile cu HSIL au metabolismul estrogen alterat cu un nivel mai mare de hidroxiestronă 16-a şi mai puţini metaboliţi de 2-hidroxiestrogen decât în mod normal.53

Având în vedere capacitatea I3C sau DIM de a îmbunătăţi metabolismul estrogenului şi, eventual, de a exercita activitate anti-HPV, aceşti agenţi sunt candidaţi foarte buni în tratamentul displaziei cervicale.52 Studiile preliminare sunt foarte încurajatoare. Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo pe 30 de femei cu HSIL (biopsie dovedită CIN 2 sau 3), femeilor li s-au administrat fie 200, fie 400 mg de I3C sau un placebo timp de 12 săptămâni. displazie, comparativ cu niciunul din grupul placebo. HPV

a fost detectat la 7 din 10 pacienţi placebo, la 7 din 8 din grupul de 200 mg/zi şi la 8 din 9 din grupul de 400 mg/zi. O

DIM a fost utilizat într-un alt studiu pe 64 de pacienţi cu HSIL B (CIN 2 sau 3 dovedit prin biopsie) care au fost programaţi pentru procedura de excizie electrochirurgicală în ansă (LEEP). Pacienţii au fost randomizaţi 2:1 pentru a primi DIM la aproximativ 2 mg/kg/zi timp de 12 săptămâni sau placebo. Deşi nu a existat o diferenţă semnificativă statistic în niciun rezultat între grupul DIM şi grupul placebo, în general, rezultatele cu DIM au arătat o îmbunătăţire a testului Papanicolau la 49% (22 din 45), fie cu o anomalie mai puţin severă, fie cu un rezultat normal. Colposcopia sa îmbunătăţit, de asemenea, la douăzeci şi cinci de subiecţi din grupul DIM (56%).54

Ceai verde

Constituenţii ceaiului verde, şi anume polifenolul E şi epigalocatechin-3-galatul (EGCG), au fost eficienţi împotriva celulelor şi leziunilor cervicale infectate cu HPV atât în studiile de laborator, cât şi în cele clinice. Ceaiul verde pare să induce apoptoza celulelor cervicale

infectate cu HPV şi, de asemenea, să oprească ciclurile celulare, să modifice expresia genelor şi să inhibe formarea tumorii.55,56.

Un studiu clinic a confirmat aceste constatări la pacienţi prin utilizarea fie a aplicării topice prin intermediul unui unguent polifenol de ceai verde şi/sau ingestia orală a unei capsule de polifenol de ceai verde sau a unei capsule EGCG. Toate grupurile de tratament s-au îmbunătăţit mai mult decât grupul placebo (50% până la 75% faţă de 10%), dar cele care au primit tratament topic s-au îmbunătăţit cel mai semnificativ56.

Consideraţii diverse

Pachet de epuizare vaginală

Pachetul de epuizare vaginală (sau „pachetul vag") are o istorie lungă de utilizare eficientă de către medicii naturisti şi eclecticii în tratamentul displaziei cervicale. Deşi mecanismul său de acţiune nu a fost încă elucidat, se crede că funcţionează prin promovarea desprinderii celulelor cervicale superficiale, în special a celor care sunt anormale. Este eficient ca parte a unei abordări nutriţionale şi de tratament topic multifactorial.33,34 (Vezi Anexa 12 pentru o descriere completă a acestei tehnici.)

Tratamentul Esharotic

Tratamentul escarotic este un tratament topic de crioterapie pe bază de plante al colului uterin utilizat pentru îndepărtarea celulelor anormale. Aceasta implică utilizarea clorurii de zinc amestecată cu Sanguinaria canadensis, o substanţă botanică. O descriere completă a acestui protocol este dată în Anexa 2. Tratamentul escarotic este indicat în special pentru CIN 2 şi CIN 3, ambele HGSIL, dar numai atunci când a fost efectuată o colposcopie satisfăcătoare de către un clinician. În plus, utilizarea tratamentului escarotic, mai degrabă decât a unui LEEP sau conizare, trebuie să se încadreze în liniile directoare prezentate în „Abordare terapeutică". Tratamentul escarotic este cel mai bine implementat de două ori pe săptămână, cu 2 zile întregi între tratamente. Soluţia de clorură de zinc trebuie să fie făcută de o farmacie de amestecare ca produs pe bază de reţetă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul displaziei cervicale necesită o monitorizare şi coordonare adecvată a îngrijirii dacă un medic efectuează controlul cu colposcopie/biopsii, iar altul procedează cu abordări naturale sau integrate de tratament. Abordarea de bază este de a elimina toţi factorii cunoscuţi a fi asociaţi cu displazia cervicală şi de a optimiza starea nutriţională a pacientului. În special, fumatul şi utilizarea OC sunt eliminate, iar pacientul urmează programul de suplimentare enumerat aici.

Orientările oferă mai multe informaţii despre ceea ce este îngrijirea medicală adecvată pentru displazia cervicală.

Criterii pentru Protocolul Naturopatic

ASC-US.

ASC-US cu HPV documentat.

ASC-H: chiuretajul endocervical este negativ sau pozitiv cu o colposcopie satisfăcătoare.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad scăzut: chiuretajul endocervical este negativ cu o colposcopie satisfăcătoare.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad înalt: chiuretajul endocervical este negativ cu o colposcopie satisfăcătoare.

ASC-H: chiuretajul endocervical este pozitiv cu o colposcopie satisfăcătoare dar fie pacientul este cu risc scăzut pentru o boală mai gravă, are un tip de HPV cu risc scăzut, fie chiar dacă nu are HPV cu risc scăzut, protocolul de tratament natural poate fi recomandat la discreţia medicului.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad scăzut: chiuretajul endocervical este pozitiv cu o colposcopie satisfăcătoare, dar fie pacientul prezintă un risc scăzut de boală mai gravă, fie are un tip de HPV cu risc scăzut, fie medicul poate recomanda protocolul de tratament naturist la discreţia sa.

Neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad înalt: chiuretajul endocervical este pozitiv, cu o colposcopie satisfăcătoare, dar pacientul prezintă risc scăzut sau chiar dacă nu, protocolul de tratament naturist poate fi recomandat la discreţia medicului şi luat în considerare cu atenţie după colposcopie, biopsii şi evaluare atentă.

Este posibil să se trateze carcinomul in situ în cazuri selectate, dar acesta este cu siguranţă o chemare de judecată şi ar trebui luat în considerare cu foarte mare atenţie după colposcopie, biopsii şi urmărire atentă.

Recomandări pentru colposcopie cu biopsii

ASC-US dacă testul ADN HPV este pozitiv pentru HPV cu risc ridicat; dacă nu se efectuează testarea HPV, atunci testul Papanicolau trebuie repetat de două ori la intervale de 4 până la 6 luni. Dacă tiparea HPV este negativă pentru tipurile cu risc ridicat, atunci testul Papanicolau ar trebui repetat în 12 luni.

ASC-H.

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut.

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt.

Celule glandulare atipice de semnificaţie nedeterminată (AGUS); este necesară şi biopsia endometrială.

Adenocarcinom in situ (AIS): este necesară şi biopsia endometrială.

Diagnosticul prin test Papanicolau de microinvazie sau invazie sinceră.

Celulele endometriale prezente la o femeie în postmenopauză; de asemenea, necesită o biopsie endometrială chiar dacă celulele sunt benigne.

Un pacient care poate să nu efectueze testul Papanicolau de urmărire recomandat după un rezultat Papanicolau anormal.

Leziune cervicală vizibilă necunoscută, indiferent de rezultatul testului Papanicolau.

Examinarea inițială a unei fiice DES.

Sângerare cervicală inexplicabilă sau persistentă.

Condilom vulvar cu rezultat anormal al testului Papanicolau.

Pentru a fi utilizat pentru urmărire după finalizarea planului de tratament, în special în leziunile scuamoase intraepiteliale de grad înalt.

Recomandări pentru procedura de conizare sau excizie electrochirurgicală în ansă (LEEP)

Rezultatele testului Papanicolau arată mai mult de un grad de displazie diferit de cel observat la colposcopie sau raportat în biopsie.

Biopsia arată leziuni intraepiteliale scuamoase cu trei până la patru cadrane implicate.

Colposcopie nesatisfăcătoare cu orice grad de leziuni intraepiteliale scuamoase la biopsie.

Este posibil ca pacientul să nu fie un candidat bun pentru tratamentul în curs și pentru urmărirea mai atentă cerută de tratamentele alternative.

Nicio îmbunătățire a patologiei cu planul naturist inițial sau cu planul alternativ repetat.

Dacă la testul Papanicolau se găsește AGUS și nu este detectată nicio boală la colposcopie, sunt indicate biopsiile și chiuretajul endocervical.

Dacă AIS este găsit la testul Papanicolau și nu este detectată nicio boală la colposcopie, sunt indicate biopsiile și curretajul endocervical.

La discreția medicului și pacientului

Chiuretaj endocervical pozitiv cu orice grad de leziuni intraepiteliale scuamoase. Se recomandă o abordare mai asertivă.

Pacienți cu risc ridicat: Ultimul test Papanicolau cu mai mult de 1 an înainte, antecedente de veruci genitale, antecedente de displazie cervicală, fumători, parteneri sexuali multipli cu lipsa practicilor sexuale sigure. În aceste cazuri, se recomandă o abordare mai proactivă și mai asertivă.

Trimitere pentru histerectomie probabilă

Cancer de col uterin microinvaziv.

Cancer de col uterin Frank invaziv.

Adenocarcinom.

Dieta

Măriți fructele și legumele, în special cele de culoare galbenă și portocalie. O dietă generală de susținere a sistemului imunitar este considerată prudentă - bogată în fibre, legume, fructe, nuci și semințe; sărac în grăsimi și grăsimi saturate.

Suplimente nutritive

Formula multipla de vitamine si minerale de mare potenta

Acid folic: 10 mg/zi timp de 3 luni, apoi 2,5 mg/zi timp de un an

Vitamina B12 (metilcobalamina): 1 mg/zi

Beta-caroten: 150.000 UI/zi timp de 3 luni, apoi scade la 25.000 UI/zi timp de un an

Vitamina C: 1 până la 3 g/zi timp de 3 până la 12 luni

Vitamina E: 200 UI/zi timp de 3 până la 12 luni

Seleniu: 200-400 mcg/zi timp de 3 până la 12 luni

Zinc: 20-30 mg/zi timp de 3 până la 12 luni

Alegeți una dintre următoarele:

I3C: 200 până la 400 mg/zi timp de 3 luni

DIM: 2,2 mg per kg greutate corporală/zi

Medicina Botanica

Extract de ceai verde (>90% conținut total de polifenoli): 150 până la 300 mg/zi timp de 3-12 luni

Protocoale de tratare a probelor

Celule atipice cu semnificație nedeterminată

De actualitate

Săptămâna 1: Introduceți supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți. Săptămâna 2: Introduceți supozitorul vaginal pe bază de plante în fiecare seară, timp de 6 nopți. Săptămâna 3: Repetați vitamina A.

Săptămâna 4: Repetaţi pe bază de plante.

Săptămânile 5 până la 12: Introduceţi supozitorul de ceai verde două nopţi pe săptămână.

Suplimentare, aşa cum sa menţionat anterior, pentru minim 3 luni

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut

De actualitate

Săptămâna 1: Introduceţi supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopţi.

Introduceţi supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămâna 2: Introduceţi supozitorul pe bază de plante în fiecare seară timp de 6 nopţi.

Introduceţi supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămâna 3: Repetaţi vitamina A.

Introduceţi supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămâna 4: Repetaţi supozitorul pe bază de plante.

Introduceţi supozitorul vagpack în noaptea de 7.

Săptămânile 5 până la 12: introduceţi supozitorul de ceai verde de două ori pe săptămână.

Suplimentare, aşa cum sa menţionat anterior, pentru minim 3 luni

REFERINŢE

Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt

De actualitate

Tratament escarotic de două ori pe săptămână timp de 5 săptămâni

Ultimul tratament este urmat de 1 lună de rutină a supozitoarelor ca în LGSIL, apoi de un supozitor de ceai verde de două ori pe săptămână în săptămânile 5 până la 12

Suplimentare, aşa cum sa menţionat anterior, pentru minim 3 luni

Kumar Vinay, Abbas Abul K, Fausto Nelson şi colab. Patologia de bază Robbins. a 8-a ed. Saunders Elsevier; 2007:718-721.

de Vet HC, Sturmans F. Factori de risc pentru displazia cervicală: implicaţii pentru prevenire. Sănătate Publică. 1994;108: 241-249.

Clarke EA, Morgan RW, Newman AM. Fumatul ca factor de risc în cancerul de col uterin: dovezi suplimentare dintr-un studiu caz-control. Am J Epidemiol. 1982;115:59-66.

Lyon JL, Gardner JW, West DW şi colab. Fumatul şi carcinomul in situ al colului uterin. Am J Pub Health. 1983;73:558-562.

Marshall JR, Graham S, Byers T, et al. Dieta şi fumatul în epidemiologia cancerului de col uterin. J Natl Cancer Inst. 1983;70:847-851.

Clarke EA, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE, et al. Displazia cervicală: asociere cu comportamentul sexual, fumatul şi utilizarea contraceptivelor orale? Am J Obstet Gynecol. 1985;151:612-616.

Pelleter O. Vitamina C si tutun. Int J Vitam Nutr Res. 1977;16:147-169.

Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Utilizarea contraceptivelor orale şi cancerul de col uterin invaziv. Int J Epidemiol. 1990;19:259-263.

Brinton LA. Contraceptive orale şi neoplazie cervicală. Contracepţia. 1991; 43:581-595.

Kjaer SK, Engholm G, Dahl C şi colab. Studiu caz-control al factorilor de risc pentru neoplazia cu celule scuamoase cervicale în Danemarca. III. Rolul utilizării contraceptivelor orale. Cancerul cauzează controlul. 1993;4:513-519.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN,

et al. Dovezi epidemiologice care arată că infecţia cu papilomavirus uman cauzează majoritatea neoplaziei intraepiteliale cervicale. J Natl Cancer Inst. 1993;85:958-964.

Coker AL, McCann MF, Hulka BS şi colab. Utilizarea contraceptivelor orale şi neoplazia intraepitelială cervicală. J Clin Epidemiol. 1992;45:1111-1118.

Brinton LA. Contraceptive orale şi neoplazie cervicală. Contracepţia. 1991;43:581-595.

Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Utilizarea contraceptivelor orale şi adenocarcinomul colului uterin. Lancet. 1994;344:1390-1394.

Webb J. Efectele nutriţionale ale utilizării contraceptivelor orale. J Reprod Med. 1980;25(4):150-156.

Orr Jr JW, Wilson K, Bodiford C şi colab. Starea nutriţională a pacienţilor cu cancer de col uterin netratat, I. Evaluare biochimică şi imunologică. Am J Obstet Gynecol. 1985;151:625-631.

Orr Jr JW, Wilson K, Bodiford C şi colab. Starea nutriţională a pacienţilor cu cancer de col uterin netratat, II. Evaluarea vitaminelor. Am J Obstet Gynecol. 1985;151:632-635.

Tomita L, Filho A, Costa M, et al. Dieta şi micronutrienţii serici în legătură cu neoplazia cervicală şi cancerul în rândul femeilor braziliene cu venituri mici. Int J Cancer. 2009;126:703-714.

Ghosh C, Baker J, Moysich K, et al. Aportul alimentar de nutrienţi şi grupe de alimente selectate şi riscul de cancer de col uterin. Nutriţie şi cancer. 2008;60(3):331-341.

Hwang J, Kim M, Lee J. Suplimentele alimentare reduc riscul de neoplazie intraepitelială cervicală. Int J Gyn Cancer. 2010;20(3):398-403.

La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Vitamina A din dietă şi riscul de cancer de col uterin invaziv. Int J Cancer. 1984;34:319-322.

Romney SL, Palan PR, Duttagupta C, et al. Retinoizi şi prevenirea displaziei cervicale. Am J Obstet Gynecol. 1981;141:890-894.

Wylie-Rosett JA, Romney SL, Slagle NS, et al. Influenţa vitaminei A asupra displaziei cervicale şi a carcinomului in situ. Nutr Cancer. 1984;6:49-57.

Dawson E, Nosovitch J, Hannigan E. Modificări ale vitaminei serice şi ale seleniului în displazia cervicală. Fed Proc. 1984;43:612.

Romney SL, Palan PR, Basu J, et al. Nutrienţi antioxidanţi în patogeneza şi prevenirea displaziilor cervicale şi a cancerului. J Cell Biochim. 1995; 23(suppl):96-103.

25a.Keefe K, Schell M, Brewer C, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, care utilizează suplimente orale de beta-caroten pentru femeile cu neoplazie intraepitelială cervicală de grad înalt. Epidemiol cancer, prevenirea biomarkerilor. 2001;10:1029-1035.

Keefe K, Schell M, Brewer C şi colab. Un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, care utilizează suplimente orale de beta-caroten pentru femeile cu neoplazie intraepitelială cervicală de grad înalt. Cancer Epid. 2001;10:1029-1035.

Fairley C, Tabrizi S, Chen S, et al. Un studiu clinic randomizat de beta-caroten versus placebo pentru tratamentul infecţiilor cu HPV cervicale. J Gynecol Cancer. 1996;6:225-230.

de Vet H, Knipschild P, Willebrand D, et al. Efectul beta-carotenului asupra regresiei şi progresiei displaziei cervicale: o experienţă clinică.

J Clin Epidemiol. 1991;44:273-283.

Romeny S, Ho G, Palan P, et al. Efectele beta-carotenului şi ale altor factori asupra rezultatului displaziei cervicale şi infecţiei cu papilomavirus uman. Ginecol Oncol. 1997;65:483-492.

Mackerras D, Irwig L, Simpson J, et al. Studiu randomizat dublu-orb cu beta-caroten şi vitamina C la femei cu anomalii minore de col uterin. Br J Cancer. 1999;79:1448-1453.

Meyskens Jr FL, Surwit E, Moon TE, et al. Îmbunătățirea regresiei neoplaziei intraepiteliale cervicale II (displazie moderată) cu acid all-trans-retinoic aplicat local: un studiu randomizat. J Natl Cancer Inst. 1994;86:539-543.

Graham V, Surwit ES, Weiner S, et al. Studiu de fază II a acidului beta-all-trans-retinoic pentru neoplazia intraepitelială cervicală eliberat printr-un burete de colagen şi un capac cervical. West J Med. 1986;145:192-195.

Hudson T. Studiu de caz consecutiv de cercetare a carcinomului in situ de col uterin utilizând tratament escarotic local combinat cu terapia nutriţională. J Naturopat Med. 1991;2:6-10.

Hudson T. Tratamentul escarotic pentru displazia cervicală şi carcinomul in situ.

J Naturopat Med. 1993;4:23.

Wassertheil-Smoller S, Romney SL, Wylie-Rosett J, et al. Vitamina C dietetică şi displazia cervicală uterină. Am J Epidemiol. 1981;114:714-724.

Romney SL, Duttagupta C, Basu J, et al. Vitamina C plasmatică şi displazia cervicală uterină. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151:978-980.

Van Niekerk W. Anomalii citologice cervicale cauzate de deficitul de acid folic. Acta Cytol. 1966;10:67-73.

Kitay DZ, Wentz WB. Citologia cervicală în deficitul de acid folic al sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 1969;104:931-938.

Streiff RR. Deficit de folat şi contraceptive orale. JAMA. 1970;214: 105-108.

Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Modificări megaloblastice în epiteliul cervical: asociere cu terapia contraceptivă orală şi inversare cu acid folic. JAMA. 1973;226:1421-1424.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Macaluso M, et al. Deficit de folat şi displazie cervicală. JAMA. 1992;267:528-533.

Harper JM, Levine AJ, Rosenthal DL şi colab. Nivelurile de folat din eritrocite, utilizarea contraceptivelor orale şi citologia anormală a colului uterin. Acta Cytol. 1994;38:324-330.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Soong SJ, et al. Suplimentarea orală cu acid folic pentru displazia cervicală: un studiu clinic de intervenţie. Am J Obstet Gynecol. 1992;166: 803-809.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Gore H, et al. Îmbunătățirea displaziei cervicale asociate cu terapia cu acid folic la utilizatorii de contraceptive orale. Am J Clin Nutr. 1982;35:73-82.

Flatley JE, McNeir K, Balasubramani L, et al. Starea folaților și metilarea aberantă a ADN-ului sunt asociate cu infecția cu HPV și cu patogeneza cervicală. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 2009 Oct;18(10):2782-2789.

Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. Risc mai mic de neoplazie intraepitelială cervicală la femeile cu acid acid folic ridicat și suficientă vitamina B12 în epoca de fortificare cu acid folic. Cancer Prev Res (Phila). 2009 iulie;2(7):658-664.

Ramaswamy PG, Natarajan R. Statutul vitaminei B6 la pacientii cu cancer de col uterin. Nutr Cancer. 1984;6:176-180.

Patterson BH, Levander OA. Compușii de seleniu care apar în mod natural în studiile de chimioprevenție a cancerului: un rezumat al atelierului. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1997;6:63-69.

Brandes JM, Lightman A, Drugan A, et al. Valoarea diagnostică a raportului seric cupru/zinc în tumorile ginecologice. Acta Obstet Gynecol Scand. 1983;62:225-229.

Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, et al. O analiză longitudinală a infecției cu papilomavirus uman 16, a stării nutriționale și a progresiei displaziei cervicale. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev. 1995;4: 373-380.

Zeligs M. Dieta și starea estrogenului: legătura cruciferelor. J Med Food. 1998;1:67-81.

Newfield L, Goldsmith A, Bradlow H, și colab. Metabolismul estrogenului și tumorile laringelui induse de papilomavirus uman: chimio-profilaxie cu indol-3-carbinol. Anticancer Res. 1993;13:337-341.

Bell M, Crowley-Nowick P, Bradlow H, și colab. Studiu controlat cu placebo al indol-3-carbinol în tratamentul CIN. Ginecol Oncol. 2000;78:123-129.

Del Priore G, Gudipudi DK, Montemarano N, et al. Diindolilmetan oral (DIM): evaluarea pilot a unui tratament nechirurgical pentru displazia cervicală. Ginecol Oncol. 2010 Mar;116(3):464-467.

Sah JF, Balasubramanian S, Eckert RL, et al. Epigallocatechin-3-galatul inhibă calea de semnalizare a receptorului factorului de creștere epidermic: dovezi pentru inhibarea directă a kinazelor ERK1/2 și AKT. J Biol Chem. 26 martie 2004;279(13):12755-12762.

Ahn WS, Yoo J, Huh SW, și colab. Efectele protectoare ale extractelor de ceai verde (polifenon E și EGCG) asupra leziunilor cervicale umane. Eur J Cancer Prev. 2003 Oct;12(5):383-390.

Sindromul de oboseală cronică

Mark Dreher, PhD, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Febră uşoară

Dureri recurente în gât

Ganglioni limfatici dureroşi

Slăbiciune musculară

Dureri musculare

Oboseală prelungită după exerciţii fizice

Cefalee recurentă

Dureri articulare migratoare

Depresie

Tulburări de somn (hipersomnie sau insomnie)

p INTRODUCERE

Sindromul de oboseală cronică (SFC) descrie diferite combinaţii de simptome, inclusiv oboseală recurentă, durere în gât, febră scăzută, ganglioni limfatici umflaţi, dureri de cap, dureri musculare şi articulare, disconfort intestinal, suferinţă emoţională, depresie şi pierderea concentrării. Deşi este nou definit şi popular în prezent, CFS nu este o boală nouă. Referirile la o afecţiune similară în literatura medicală datează încă din anii 1860. În trecut, CFS a fost cunoscut sub diferite denumiri, inclusiv următoarele:

Sindromul asemănător mononucleozei cronice sau sindromul cronic al virusului Epstein-Barr (EBV)

Gripa Yuppie

Sindromul de oboseală post-viral

Neuromiastenia postinfecţioasă

Sindromul de oboseală cronică şi disfuncţie imunitară (CFIDS)

boala Islandei

Boala Spitalului Liber Regal

În plus, simptomele CFS oglindesc simptomele neurasteniei, o afecţiune descrisă pentru prima dată în 1869.

Definiţie

Ca răspuns la interesul tot mai mare, CFS a fost definit oficial în 1988 de un grup de consens convocat de Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) în încercarea de a stabili un ghid pentru evaluarea pacienţilor cu oboseală cronică de cauză necunoscută de către medicii clinici şi cercetătorii.1

CDC a stabilit un set formal (şi controversat) de criterii de diagnostic (caseta 157-1). Acestea sunt controversate din multe motive, inclusiv faptul că simptomele psihologice sunt atât un criteriu minor, cât şi motive potenţiale de excludere. Una dintre plângerile majore ale medicilor cu privire la definiţia CDC este că aceasta pare mai potrivită pentru cercetare decât pentru scopuri clinice. O problemă majoră cu criteriile CDC este că acestea ignoră multe dintre simptomele comune raportate de pacienţii cu CFS (Tabelul 157-1).

Criteriile britanice şi australiene pentru diagnosticul CFS sunt mai puţin stricte decât cele ale CDC.2 În special, criteriile de diagnostic minore nu sunt necesare şi criteriile de diagnostic majore nu sunt la fel de stricte. De exemplu, în definiţia australiană, criteriul major este pur şi simplu oboseala la un nivel care provoacă întreruperea activităţilor zilnice în absenţa altor afecţiuni medicale asociate cu oboseala.

CASETA 157-1 Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor Criterii de diagnosticare pentru sindromul de oboseală cronică

Criterii majore

Noua apariţie a oboselii care determină reducerea cu 50% a activităţii pentru cel puţin

6 luni

Excluderea altor boli care pot provoca oboseală

Criterii minore

Prezenţa a 8 din cele 11 simptome enumerate sau a 6 din cele 11 simptome şi

2 din cele 3 semne

Simptome

Febră uşoară

Dureri recurente în gât

Ganglioni limfatici dureroşi

Slăbiciune musculară

Dureri musculare

Oboseală prelungită după exerciţii fizice

Cefalee recurentă

Dureri articulare migratoare

Afectiuni neurologice sau psihologice

Sensibilitate la lumina puternica

Uitare

Confuzie

Incapacitatea de a se concentra

Iritabilitate excesivă

Depresie

Tulburări de somn (hipersomnie sau insomnie)

Debutul brusc al complexului de simptome

Semne

Febră de grad scăzut

Faringita nonexudativa

Ganglioni limfatici palpabili sau sensibili

Folosind criteriile CDC, prevalenţa CFS la persoanele care suferă de oboseală cronică în Statele Unite este considerată a fi de aproximativ 11,5%. Folosind criteriile britanice, este de aproximativ 15%, iar folosind criteriile australiene, este de aproximativ 38%.2

P ETIOLOGIE

Agenţi infecţioşi

Datorită, în parte, asemănării CFS cu infecţia acută sau cronică, iniţial s-a crezut că este cauzată de un virus (adică, mononucleoza EBV).3 Acum pare clar că CFS nu este cauzată de un singur agent de boală infecţioasă recunoscut. Studiul de supraveghere al CDC din patru oraşe nu a găsit nicio asociere între CFS şi infecţia cu o mare varietate de agenţi patogeni umani, inclusiv EBV, retrovirusuri umane, herpesvirus, rubeolă, Candida albicans şi altele. Niciun agent patogen nu pare să cauzeze CFS. Cu toate acestea, rămâne posibilitatea ca CFS să aibă cauze multiple care să conducă la un efect comun, caz în care, unii viruşi sau alţi agenţi infecţioşi pot juca un rol contributiv.

Anomalii ale sistemului imunitar

Există puţine argumente că un sistem imunitar perturbat joacă un rol central în CFS. O varietate de astfel de anomalii au fost raportate la pacienţii cu CFS (Caseta 157-2). Deşi nu este specific

TABELUL 157-1 Frecvenţa simptomelor în sindromul de oboseală cronică

CASETA 157-2 Anomalii imunologice raportate pentru sindromul de oboseală cronică

Niveluri crescute de anticorpi la proteinele virale

Scăderea activităţii celulelor ucigaşe naturale

Niveluri scăzute sau crescute de anticorpi

Niveluri crescute sau scăzute ale complexelor imune circulante

Niveluri crescute de citokine (de exemplu, interleukină-2).

Creşterea sau scăderea nivelului de interferon

Raportul modificat dintre celulele T-helper şi celulele T-supresoare

Modelul de disfuncţie imunologică a fost recunoscut, cea mai consistentă anomalie este o scădere a numărului sau a activităţii celulelor natural killer (NK).4-7 Celulele NK şi-au primit numele datorită capacităţii lor de a distruge celulele care au devenit canceroase sau infectate cu viruşi. De fapt, pentru o vreme, CFS a fost denumit şi sindromul celulelor ucigaşe naturale (LNKS).

Alte constatări consistente includ o capacitate redusă a limfocitelor, cheie în lupta împotriva viruşilor, de a răspunde la stimuli.7 Un motiv pentru această lipsă de răspuns poate fi activitatea redusă sau scăderea producţiei de interferon. Deşi au fost raportate atât niveluri scăzute, cât şi ridicate de interferon în CFS, nivelurile sunt scăzute în majoritatea cazurilor. Când nivelurile de interferon sunt scăzute, este probabilă reactivarea infecţiei virale latente. În schimb, când nivelurile de interferon (precum şi alţi mediatori chimici, cum ar fi interleukina-1) sunt ridicate, multe dintre simptome pot fi legate de efectele fiziologice ale interferonului. Când interferonul este utilizat ca terapie în

CASETA 157-3 Criterii de diagnostic pentru fibromialgie*

Criterii majore

Dureri generalizate sau rigiditate a cel puţin trei locuri anatomice timp de cel puţin 3 luni

Şase sau mai multe puncte sensibile reproductibile tipice

Excluderea altor tulburări care pot provoca simptome similare

Criterii minore

Oboseală generalizată

Cefalee cronică

Tulburări de somn

Afectiuni neurologice si psihologice

Umflarea articulaţiilor

Senzaţii de amorţeală sau furnicături

Sindromul intestinului iritabil

Variaţia simptomelor în raport cu activitatea, stresul şi schimbările meteorologice

*Este necesară îndeplinirea tuturor celor trei criterii majore şi a patru sau mai multe criterii minore. Date de la Murphree R: Tratarea şi combaterea fibromialgiei. http://drrodgermurphree.com/fibromyalgia/.

cancer şi hepatită virală, efectele secundare produse sunt similare cu simptomele CFS.

Sindromul de oboseală cronică, fibromialgie şi sensibilităţi chimice multiple

Fibromialgia (FM) şi sensibilităţile chimice multiple (MCS), precum CFS, sunt tulburări recent recunoscute cu o suprapunere substanţială a simptomatologiei.4,5,8,9 Singura diferenţă în criteriile de diagnostic pentru FM şi CFS este cerinţa durerii musculo-scheletale în fibromialgie şi oboseală în CFS. Probabilitatea de a fi diagnosticat ca având fibromialgie sau CFS depinde de tipul de medic consultat. Mai exact, dacă se consultă un reumatolog sau un specialist ortoped, pacientul este mult mai probabil să fie diagnosticat cu fibromialgie. (Caseta 157-3 prezintă criteriile de diagnostic pentru fibromialgie.)

Un grup de cercetători a comparat cu atenţie simptomatologia a 90 de pacienţi care au fost diagnosticaţi ca având CFS, MCS sau FM (30 în fiecare categorie).9 Folosind acelaşi chestionar pentru toţi cei 90 de pacienţi, 70% dintre pacienţii diagnosticaţi cu FM şi 30% dintre cei cu MCS au îndeplinit criteriile CDC pentru CFS. Deosebit de semnificativă a fost observaţia că 80% dintre pacienţii cu FM şi MCS au îndeplinit criteriile CFS de oboseală care durează mai mult de 6 luni cu o reducere de 50% a activităţii. Mai mult de 50% dintre pacienţii cu CFS şi FM au raportat reacţii adverse la diferite substanţe chimice.

Alte cauze ale oboselii cronice

Oboseala cronică poate fi cauzată de diverşi factori fizici şi psihologici. Caseta 157-4 enumeră cauzele majore ale oboselii cronice într-o ordine de importanţă care reprezintă cât de comună este cauza în rândul celor care suferă de oboseală cronică în populaţia generală.

Lista se bazează pe constatările mai multor studii mari, precum şi pe experienţa clinică a autorului (CFS este listat într-o categorie mai largă de afectare a funcţiei imune).

P DIAGNOSTIC

La evaluarea unui pacient cu oboseală cronică trebuie luaţi în considerare un număr mare de factori. Femeile tind să prezinte un risc mai mare decât bărbaţii.10 Un istoric medical detaliat şi o revizuire a corpului

sistemele merge mult în identificarea factorilor importanţi. Scopul este de a identifica cât mai mulţi factori care pot contribui la sentimentul de oboseală al pacientului. De exemplu, dacă un pacient are boală de inimă, diabet sau o altă afecţiune de sănătate şi starea sau medicamentul pe care îl ia este în mod clar responsabil pentru oboseală, tratamentul oboselii devine secundar tratamentului stării sale de sănătate subiacente.

În multe cazuri de oboseală cronică, este necesară o evaluare suplimentară. Următorii paşi pot include o examinare fizică completă şi studii de laborator. La examenul fizic, este important să căutaţi indicii care pot indica cauza oboselii cronice. De exemplu, ganglionii limfatici umflaţi pot indica o infecţie cronică, iar prezenţa unei cute diagonale pe ambii lobi a urechii indică de obicei o afectare a fluxului sanguin la creier, o cauză semnificativă a oboselii la vârstnici.

Neuropeptida plasmatică Y (PNY) a fost raportată ca un potenţial biomarker pentru severitatea simptomelor în CFS.11 Cercetările clinice au demonstrat o corelaţie semnificativă a PNY cu stresul, starea de spirit negativă, sănătatea generală, depresia şi funcţia cognitivă afectată. Cu toate acestea, testele de laborator costisitoare sunt cel mai bine să nu se comande decât dacă sunt absolut necesare. De exemplu, dacă este destul de evident că pacientul are imunitate afectată, nu are prea mult sens să se efectueze analize de sânge elaborate şi costisitoare asupra funcţiei imune, deoarece rezultatele acestor teste nu sunt de natură să influenţeze metoda de tratament.

De o valoare deosebită sunt evaluările funcţiei de detoxifiere a ficatului, disbioza intestinală şi permeabilitatea gastrointestinală (vezi capitolele 10, 20, 27 şi 53).

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Deoarece oboseala cronică şi CFS sunt, în general, afecţiuni multifactoriale, abordarea terapeutică implică de obicei mai multe terapii care abordează diferite faţete ale tabloului clinic.

Nivelul de energie al unei persoane, precum şi starea ei emoţională, sunt determinate de o interacţiune între doi factori primari - focalizarea internă şi fiziologia. Mulţi oameni cu oboseală cronică se concentrează pe cât de obosiţi sunt. Ei îşi reafirmă în mod repetat oboseala pentru ei înşişi şi pentru oricine va asculta. Fiziologia lor include nu numai substanţele chimice şi hormonii care circulă în corp, ci şi modul în care îşi ţin corpul (de

obicei înclinat) şi modul în care respiră (profunzime). La majoritatea pacienţilor cu oboseală cronică, atât mintea, cât şi corpul trebuie abordate. Cel mai eficient tratament este un program cuprinzător conceput pentru a ajuta oamenii să-şi folosească mintea, atitudinile şi fiziologiile pentru a alimenta niveluri mai mari de energie.

Probleme de sănătate subiacente

Depresie

Primul factor de abordat este orice depresie subiacentă. Depresia este una dintre cauzele majore ale oboselii cronice şi este o caracteristică comună a CFS. În absenţa unei stări fizice preexistente, depresia este, în general, considerată cea mai frecventă cauză a oboselii cronice. Cu toate acestea, este adesea dificil de determinat dacă depresia a precedat oboseala sau invers. Depresia este discutată pe deplin în capitolul 142.

Stres

Stresul este un alt factor de luat în considerare la pacientul cu oboseală cronică sau CFS. Stresul poate fi factorul de bază la pacientul cu depresie, funcţie imunitară scăzută sau altă cauză a oboselii cronice (a se vedea capitolul 60 pentru ghiduri privind evaluarea rolului stresului în oboseala cronică şi CFS).

Unul dintre instrumentele pe care le recomandăm pentru a evalua nivelurile de stres este Scala de evaluare a reajustării sociale dezvoltată de Holmes şi Rahe.12 Scala a fost concepută iniţial pentru a prezice probabilitatea ca o persoană să devină o boală gravă din cauza stresului. Diverse evenimente care schimbă viaţa sunt evaluate numeric în funcţie de potenţialul lor de a provoca boli. Chiar şi evenimentele considerate în mod obişnuit ca pozitive, cum ar fi o realizare personală remarcabilă, poartă stres cu ele.

Funcţie hepatică afectată, boli ale mediului sau ambele

Expunerea la aditivi alimentari, solvenţi (de exemplu, materiale de curăţare, formaldehidă, toluen, benzen), pesticide, erbicide, metale grele (de exemplu, plumb, mercur, cadmiu, arsenic, nichel, aluminiu) şi alte toxine pot stresa foarte mult ficatul şi procesele de detoxifiere.13,14. medici ca „ficat congestionat", „ficat lent" sau cel mai recent inventat „detoxifiere hepatică afectată". Aceşti termeni semnifică o capacitate redusă a ficatului de a se detoxifica. Ficatul congestionat sau lent se caracterizează printr-un flux biliar diminuat, o afecţiune cunoscută în termeni medicali ca colestază sau steatohepatită, în timp ce termenul detoxifiere hepatică afectată se referă la scăderea activităţii enzimatice de fază I sau II sau ambele. Ratele de detoxifiere de faza I care depăşesc activitatea de faza II cauzează, de asemenea, probleme de toxicitate din cauza acumulării excesive de intermediari activaţi. În plus faţă de expunerea la substanţe chimice toxice, diverşi alţi agenţi şi condiţii, aşa cum sunt enumerate în Caseta 157-5, pot provoca afectarea fluxului biliar în ficat.

Deşi multe dintre afecţiunile enumerate în Caseta 157-5 sunt de obicei asociate cu modificări ale testelor de laborator ale funcţiei hepatice (de exemplu, bilirubina serică,

aspartat aminotransferaza, alanin transaminaza, lactat dehidrogenază, y-glutamil transpeptidaza), aceste teste singure pot să nu fie adecvate pentru a evalua funcţia hepatică, deoarece acestea sunt crescute sau semnificative doar în condiţiile iniţiale ale ficatului Stadiile „subclinice" ale oboselii cronice pot da valori normale de laborator.

Deşi există teste mai sensibile pentru a determina activitatea funcţională a ficatului, cum ar fi testul de acid biliar seric şi diferite teste de clearance (vezi capitolul 53), judecata clinică bazată pe istoricul medical rămâne instrumentul major de diagnostic pentru „ficatul lent" sau afectarea enzimelor de detoxifiere hepatică, prezenţa oboselii cronice fiind simptomul distinctiv.

Persoanele cu un ficat lent se pot plânge şi de următoarele:

Depresie

stare generală de rău

Dureri de cap

Tulburări digestive

Alergii şi sensibilităţi chimice

Sindromul premenstrual

Constipaţie

Nu este surprinzător că persoanele expuse la substanţe chimice toxice se plâng adesea de aceleaşi simptome. Multe substanţe chimice toxice (în special solvenţi) şi metale grele au o afinitate pentru ţesutul nervos, dând naştere la diferite simptome psihologice şi neurologice14,15:

Depresie

Dureri de cap

Confuzie mentală

Boală mintală

Furnituri la extremitati

Reflexe nervoase anormale

Alte semne de afectare a funcţiei sistemului nervos

O analiză minerală a părului este un posibil test de screening pentru toxicitatea metalelor grele. Consultaţi Capitolul 23 (Toxicitatea metalelor: Evaluarea expunerii şi a retenţiei) pentru discuţii suplimentare.

Un studiu de cercetare multi-clinic asupra pacienţilor cu boli cronice, dintre care mulţi au fost diagnosticaţi ca suferind de CFIDS, a evaluat eficacitatea unui program cuprinzător de detoxifiere. Pacienţii au fost supuşi unei diete hipoalergenice şi au primit un supliment alimentar bogat în nutrienţi care ajută la detoxifierea ficatului. Aceşti pacienţi au raportat o reducere cu 52% a simptomelor după 10 săptămâni, iar ameliorarea simptomelor a fost reflectată de normalizarea fazei hepatice I şi a detoxificării fazei II.15

Permeabilitatea gastrointestinală

Permeabilitatea gastrointestinală excesivă, măsurată prin testul de absorbţie a lactulosemanitolului (vezi capitolul 20), este o constatare frecventă în CFS.16

Funcţii de detoxifiere hepatică

Pacienţilor care au îndeplinit criteriile clasice de

CASETA 157-6 Chestionar pentru recunoaşterea funcţiei imune afectate

Ai mai mult de două răceli pe an?

Când răceşti, durează mai mult de 5 până la 7 zile pentru a scăpa de simptome?

Aţi avut vreodată mononucleoză infecţioasă?

Ai herpes?

Suferiţi de infecţii cronice de orice fel?

CDC şi National Institutes of Health pentru CFS. Tratamentul a dus la reducerea simptomelor, ameliorarea clinică fiind paralelă cu îmbunătăţirea funcţiei de detoxifiere hepatică.17

Funcţie imunitară afectată, infecţie cronică sau ambele

Când sistemul imunitar este afectat, infecţiile pot persista şi oboseala poate persista. Există un motiv întemeiat pentru aceasta: oboseala este mecanismul de răspuns al organismului la infecţie, deoarece sistemul imunitar funcţionează cel mai bine atunci când corpul este în repaus.

Pentru a determina rolul pe care sistemul imunitar îl joacă la pacienţii cu oboseală cronică, seria de întrebări enumerate în Caseta 157-6 poate fi utilizată în timpul interviului cu pacientul pentru a indica un sistem imunitar afectat. Capitolul 19 descrie în detaliu substanţial metodologiile de laborator pentru evaluarea funcţiei imune.

Infecţie cu Candida cronică

Una dintre cele mai frecvente constatări la persoanele cu funcţie imunitară afectată este creşterea excesivă gastrointestinală a Candida albicans. Creşterea excesivă a candidozei devine acum recunoscută ca un sindrom medical complex, cunoscut şi sub numele de „sindromul drojdiei" şi „candidoză cronică". Se crede că această creştere excesivă provoacă o mare varietate de simptome în aproape fiecare sistem al corpului, sistemele gastrointestinal, genito-urinar, endocrin, nervos şi imunitar fiind cele mai susceptibile. Caseta 157-7 enumeră profilul tipic al pacientului cu candidoză cronică (a se vedea capitolul 51 pentru o discuţie cuprinzătoare).

Diagnosticul candidozei cronice este adesea dificil deoarece nu există un test de diagnostic specific. Culturile de scaun şi nivelurile crescute de anticorpi pentru Candida sunt ajutoare utile pentru diagnostic, dar nu trebuie să se bazeze pe ele pentru diagnostic. Cea mai bună metodă de diagnosticare a candidozei cronice în majoritatea cazurilor este istoricul medical detaliat şi chestionarul pacientului (vezi Anexa 1). Caseta 157-8 enumeră factorii care predispun în mod obişnuit un pacient la creşterea excesivă a candidozei.

Alergii alimentare

Încă din 1930, oboseala cronică a fost recunoscută ca o caracteristică cheie a alergiilor alimentare.18 Iniţial, Rowe şi Rowe19 au folosit termenul de toxemie alergică pentru a descrie un sindrom care includea simptomele de oboseală, dureri musculare şi articulare, somnolenţă, dificultăţi de concentrare, nervozitate şi depresie. În jurul anilor 1950, acest sindrom a început să fie denumit „sindromul tensiunii alergice-oboseală".19 Odată cu popularitatea CFS, mulţi medici şi alţii uită că alergiile alimentare pot duce la oboseală cronică. În plus, între 55% şi 85% dintre persoanele cu CFS au alergii. Pentru mai multe informaţii despre alergiile alimentare, consultaţi capitolul 15.

Hipotiroidismul

Hipotiroidismul este o cauză frecventă a oboselii cronice. Cu toate acestea, condiţia este adesea trecută cu vederea. Motivul pentru aceasta poate fi

CASETA 157-7 Profilul pacientului cu candidoză cronică tipică

Gen: feminin

Vârsta: 15 până la 50 de ani

Simptome generale

Oboseală cronică

Pierderea energiei

stare generală de rău

Scăderea libidoului

Simptome gastrointestinale

Sturz

Balonare, gaze

Crampe intestinale

Mâncărime rectală

Funcţia intestinală alterată

Afectiuni ale sistemului genito-urinar

Infecţie vaginală cu drojdie

Infecţii frecvente ale vezicii urinare

În primul rând, plângerile menstruale

Plângeri ale sistemului nervos

Depresie

Iritabilitate

Incapacitatea de a se concentra

CASETA 157-8 Factori care predispun la creşterea excesivă a candidului

Funcţia imunitară afectată

Medicamente antiulceroase

Antibiotice cu spectru larg

Imunodeficienţa celulară

Corticosteroizi

Diabet zaharat

încrederea pe măsurătorile standard ale nivelurilor de hormoni tiroidieni din sânge ca metodă de diagnostic.20'22 Hipotiroidismul nediagnosticat este o preocupare serioasă, deoarece eşecul de a trata o astfel de problemă critică şi subiacentă reduce eficacitatea oricărei alte măsuri menite să crească nivelul de energie. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 177.

Hipoglicemie

Asocierea dintre hipoglicemie şi oboseală este binecunoscută. Ceea ce nu este la fel de cunoscut este rolul hipoglicemiei ca factor care contribuie la depresie. Numeroase studii au arătat că indivizii depresivi suferă de hipoglicemie.23'26 Deoarece depresia este cea mai frecventă cauză a oboselii cronice, hipoglicemia trebuie întotdeauna exclusă (vezi capitolul 176).

Hipoadrenalismul

Epuizarea suprarenală a fost propusă pentru prima dată ca o cauză a oboselii cronice în urmă cu mai bine de 50 de ani de către Tintera.27 Un număr mic, dar în creştere, de dovezi susţine acum rolul unei perturbări a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA) în CFS.28 Testele salivare ale pacienţilor cu oboseală cronică arată că alte studii de cercetare sugerează că nu există o modificare mai scăzută a nivelului cortizolului29. axa HPA în CFS şi că modificările observate sunt de etiologie multifactorială, unii factori aparând ca o consecinţă a bolii. Această a doua şcoală de gândire sugerează că axa HPA ar putea juca un rol în exacerbarea sau perpetuarea simptomelor târziu în cursul bolii, dar nu ca etiologie primară.30

Oricum, unul dintre simptomele majore ale deficitului de glucocorticoizi este oboseala debilitantă. Insuficienţa glucocorticoizilor este, de asemenea, caracterizată printr-un eveniment stresant urmat de febră, artralgii, mialgii, adenopatie, oboseală post-efort, exacerbarea răspunsurilor alergice şi tulburări ale dispoziţiei şi somnului (adică, prezentarea tipică a CFS). Aceste simptome sunt observate în insuficienţa suprarenală parţială sau subclinică, care poate fi detectată numai prin testul de stimulare cu hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sau alte teste endocrine. Glucocorticoizii au un efect imunosupresor endogen profund. În insuficienţa suprarenală subclinica, aceasta poate permite simptomele oboselii cronice, inclusiv exacerbarea răspunsurilor alergice, titruri crescute de anticorpi la diferiţi antigeni virali şi creşteri ale nivelurilor de citokine. Un grup de cercetători CFS consideră că aceşti pacienţi formează un grup eterogen cu diverse antecedente infecţioase şi neinfecţioase.28 Ei consideră că CFS nu reprezintă o boală discretă cu o cauză singulară, ci mai degrabă o afecţiune clinică. CFS este analog cu o serie de afecţiuni medicale complexe, cum ar fi hipertensiunea arterială, în care diverşi factori direcţi şi indirecti duc la dezvoltarea sindromului clinic.

Cercetătorii presupun ipoteza că în CFS, antecedentele fiziopatologice specifice, cum ar fi infecţia acută, stresul şi bolile psihiatrice preexistente sau concomitente, pot converge în cele din urmă într-o cale biologică comună finală, ducând la sindromul clinic al CFS. Ei cred că datele lor şi ale altora sugerează că o reducere a secreţiei corticosuprarenale este o componentă patofiziologică importantă în dezvoltarea multor caracteristici biologice şi comportamentale ale sindromului.

De exemplu, într-unul dintre studiile lor, 30 de pacienţi cu CFS definit clasic au fost comparaţi cu 72 de voluntari şi pacienţi normali. Pacienţii cu CFS au avut, de asemenea, concentraţii bazale crescute de ACTH şi sensibilitate corticosuprarenală crescută la ACTH, dar un răspuns maxim redus şi au prezentat un răspuns net integrat de ACTH la hormonul

de eliberare a corticotrofinei. Aceste rezultate sunt cel mai compatibile cu o insuficienţă suprarenală centrală uşoară secundară fie unei deficienţe a hormonului de eliberare a corticotrofinei (CRH), fie unui alt stimul central al axei hipofizoadrenale. Autorii consideră că hipersensibilitatea cortexului suprarenal la ACTH la pacienţii cu CFS poate reflecta o insuficienţă adrenală secundară în care receptorii suprarenalieni ACTH au devenit hipersensibili din cauza expunerii inadecvate la ACTH. Reducerea răspunsului la doze mari de ACTH ar putea sugera atrofie suprarenală globală. Dovezile sugerează că hipocortisolismul uşor la aceşti pacienţi reflectă un defect la sau peste nivelul hipotalamusului, rezultând o deficienţă în eliberarea CRH sau a altor secretagogi, sau ambele, care servesc la activarea axului hipofizo-suprarenal.

Minte şi Atitudine

Mintea şi atitudinea joacă un rol critic în determinarea stării sistemului imunitar şi a nivelurilor de energie. Mulţi pacienţi cu oboseală cronică (inclusiv CFS) fie sunt deprimaţi, fie pur şi simplu par să-şi fi pierdut entuziasmul real pentru viaţă. Bineînţeles că nu este uşor să ai mult entuziasm atunci când nu ai prea multă energie. Dar cele două merg de obicei mână în mână. Legat de aceste dificultăţi psihologice, s-a demonstrat că există o lipsă de sprijin social pentru pacienţii cu SFC.32 Se pune problema dacă lipsa de energie afectează capacitatea pacientului cu SFC de a menţine o relaţie sau invers, sau eventual ambele.

Terapia cognitiv-comportamentală a arătat unele rezultate eficiente în utilizarea clinică.33,34 Primul pas este de a transmite pacienţilor cu SFC că se pot îmbunătăţi. Mulţi pacienţi cu CFS li se spune că acesta este „ceva cu care vor trebui să trăiască" şi că „nu există nici un tratament". Atingerea sau menţinerea unei atitudini mentale pozitive este esenţială pentru o sănătate bună şi niveluri ridicate de energie, în special la pacienţii cu CFS. Pentru a obţine o mentalitate pozitivă, o persoană trebuie să-şi exercite sau să condiţioneze atitudinea, la fel cum ar condiţiona corpul. Pentru a ajuta pacienţii, medicii pot prescrie exerciţii mentale, cum ar fi vizualizări, stabilire de obiective, afirmaţii şi întrebări de împuternicire, aşa cum este detaliat în Capitolul 142.

Dieta

Nivelul de energie pare să fie direct legat de calitatea alimentelor ingerate în mod obişnuit. Pacienţii trebuie încurajaţi să respecte recomandările dietetice prezentate în capitolul 44. Este deosebit de important să se elimine sau să limiteze cofeina şi zahărul rafinat.

Deşi consumul acut de cofeină oferă stimulare, consumul regulat de cofeină poate duce de fapt la oboseală cronică. Deşi şoarecii hrăniţi cu o doză de cofeină au demonstrat creşteri semnificative ale capacităţii lor de înot, atunci când doza de cofeină a fost administrată în mod repetat timp de 6 săptămâni, s-a observat o scădere semnificativă a capacităţii de înot a şoarecilor.35

Mai multe studii au descoperit că aportul de cofeină este extrem de mare la persoanele cu tulburări psihice. O altă constatare interesantă este că gradul de oboseală experimentat este

adesea legat de cantitatea de cofeină ingerată. Într-un sondaj al pacienţilor psihiatrici internaţi, 61% dintre cei care ingerau cel puţin 750 mg/zi (cel puţin cinci căni de cafea) s-au plâns de oboseală, în comparaţie cu 54% dintre cei care ingerau 250 până la 749 mg/zi şi doar 24% dintre cei care ingerau mai puţin de 250 mg/zi36.

La pacienţii care beau cafea în mod obişnuit, întreruperea bruscă a consumului de cafea va duce probabil la simptome de sevraj la cofeină, inclusiv oboseală, dureri de cap şi o dorinţă intensă de cafea.37,38 Din fericire, această perioadă de sevraj nu durează mai mult de câteva zile.

Suplimente nutritive

Suplimentarea nutriţională este esenţială în tratamentul oboselii cronice. O deficienţă a oricărui nutrient poate produce simptome de oboseală şi poate face organismul mai susceptibil la infecţii. Persoanele cu oboseală cronică necesită, la minimum, o formulă multivitaminică-multiminerală de mare potenţă împreună cu un plus de vitamina C (3000 mg/zi în doze divizate) şi magneziu (500 până la 1200 mg/zi în doze divizate).

Magneziu

Un deficit de magneziu subiacent, chiar dacă este subclinic, poate duce la oboseală cronică şi simptome similare cu cele ale CFS. În plus, la mulţi pacienţi cu oboseală cronică şi CFS au fost găsite niveluri scăzute de magneziu din celulele roşii din sânge, o măsură mai precisă a stării de magneziu decât analiza de rutină a sângelui. Literatura de specialitate demonstrează că deficienţa de magneziu nu se datorează neapărat aportului alimentar scăzut,39 şi mai multe studii au arătat rezultate bune cu suplimentarea cu îmbunătăţiri ale depozitelor de magneziu.

De exemplu, într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, 32 de pacienţi cu SFC au primit o injecţie intramusculară fie cu sulfat de magneziu (1 g în 2 ml de apă injectabilă), fie cu un placebo.

(2 ml de apă injectabilă) timp de 6 săptămâni. La sfârşitul studiului, 12 din cei 15 pacienţi care au primit magneziu au raportat, pe baza unor criterii stricte, niveluri de energie îmbunătăţite semnificativ, stare emoţională îmbunătăţită şi mai puţină durere. În schimb, doar 3 dintre cei 17 pacienţi placebo au raportat că s-au simţit mai bine şi doar 1 a raportat niveluri de energie îmbunătăţite.40

Acest studiu pare să confirme unele rezultate impresionante obţinute în studiile clinice din anii 1960 pe pacienţii care sufereau de oboseală cronică.41-44 Aceste studii au folosit magneziu oral şi aspartat de potasiu (1 g fiecare) mai degrabă decât magneziu injectabil. Între 75% şi 91% dintre cei aproape 3000 de pacienţi studiaţi au experimentat o ameliorare a oboselii în timpul tratamentului cu aspartat de magneziu şi potasiu. În schimb, numărul de pacienţi care au răspuns la un placebo a fost între 9% şi 26%. Efectul benefic a fost observat de obicei după doar 4 până la 5 zile, dar uneori a fost nevoie de până la 10 zile pentru a

obține rezultate. Pacienții au continuat de obicei tratamentul timp de 4 până la 6 săptămâni; după aceea, oboseala nu a revenit frecvent.

Magneziul injectabil nu este necesar pentru a restabili starea de magneziu.45 Studiile de absorbție indică faptul că magneziul este ușor absorbit pe cale orală atunci când este legat de aspartat sau citrat. În plus, ambii acești compuși pot ajuta și la combaterea oboselii. Aspartatul se alimentează în ciclul Krebs, calea comună finală pentru conversia glucozei, acizilor grași și aminoacizilor în energie chimică (adenozin trifosfat [ATP]), în timp ce citratul este el însuși o componentă a ciclului Krebs. Componentele ciclului Krebs, inclusiv aspartatul, citratul, fumaratul, malatul și succinatul oferă de obicei un chelat mineral mai bun, deoarece dovezile sugerează că mineralele chelate la intermediarii ciclului Krebs sunt mai bine absorbite, utilizate și tolerate în comparație cu sărurile minerale anorganice sau relativ insolubile, inclusiv clorura, oxidul sau carbonatul de magneziu.45,46.

Acizi grași esențiali

Într-un studiu, s-a demonstrat că suplimentarea cu acizi grași esențiali îmbunătățește tabloul clinic și profilul membranei fosfolipidelor globulelor roșii ale pacienților cu oboseală post-virală. Preparatul administrat conținea acizi linoleic, gama-linolenic, eicosapentaenoic și docosahexaenoic și a fost administrat sub formă de opt capsule de 500 mg pe zi pe o perioadă de 3 luni.47 Într-un alt studiu, un supliment de acizi grași esențiali bogat în acid eicosapentaenoic (EPA) a fost administrat zilnic unei paciente de sex feminin cu simptome de oboseală cronică neobișnuită. sindrom.

În decurs de 6 până la 8 săptămâni, suplimentarea cu acizi grași esențiali bogat în EPA a condus la o îmbunătățire clinică marcată a simptomelor CFS.48 Cercetări anterioare sugerează că CFS este asociat cu modificări patofiziologice ale creierului, cum ar fi o mărire a volumului ventricular cerebral.49 Este nevoie de mai multe cercetări clinice.

Nicotinamidă adenină dinucleotidă

Nicotinamida adenin dinucleotida (NADH), forma activă de coenzimă a vitaminei B3, s-a dovedit a fi eficientă în contracararea efectelor negative ale jet lag-ului asupra cogniției și stării de veghe.50 Este, de asemenea, cunoscut că încurajează producția de energie prin creșterea generării de ATP. Un mic studiu al NADH a constatat un efect benefic și o îmbunătățire a calității vieții la pacienții cu CFS. Acest studiu a completat forma stabilizată absorbabilă orală într-un studiu încrucișat, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 26 de subiecți. Subiecții au fost repartizați aleatoriu să primească fie 10 mg NADH, fie placebo timp de 1 lună. După o perioadă de eliminare de 1 lună fără supliment, subiecții au fost apoi trecuți la regimul alternativ pentru o perioadă finală de 1 lună. În cadrul acestei cohorte de 26 de pacienți, 8 din 26 (31%) au răspuns favorabil la NADH, în contrast cu 2 din 26 (8%) la placebo. Nu s-au observat efecte adverse severe legate de NADH51, nici studiile la animale nu au arătat vreo toxicitate, chiar și la megadoze.52 Este necesară mai multă cercetare clinică pentru a elucida pe deplin posibilele efecte benefice ale NADH la pacienții cu CFS C.

L-carnitină

Carnitina este un nutrient esențial pentru transportul acizilor grași cu lanț lung în matricea mitocondrială. Un studiu randomizat controlat încrucișat a comparat eficacitatea L-carnitinei cu amantidina, un medicament cunoscut pentru ameliorarea oboselii la pacienții cu scleroză multiplă. Fiecare intervenție a fost efectuată timp de 2 luni, cu o perioadă de eliminare de 2 săptămâni între medicamente. La 30 de pacienți cu CFS, L-carnitină sau amantadină a fost administrată ca prim medicament. Amantadina a fost slab tolerată de pacienții cu CFS, dintre care doar 15 au reușit să finalizeze cele 8 săptămâni de tratament. La acei indivizi care au finalizat 8 săptămâni de tratament, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în niciunul dintre parametrii clinici. Cu L-carnitină, a existat o îmbunătățire clinică semnificativă statistic în 12 dintre cei 18 parametri studiați după 8 săptămâni de tratament, niciunul dintre parametrii clinici nu prezintă nicio deteriorare. Cea mai mare îmbunătățire a avut loc între săptămânile 4 și 8 de tratament cu L-carnitină. Doar un pacient, din cauza diareei, nu a reușit să finalizeze cursul 8 de tratament.53 L-Carnitina este extrem de sigură, fără efecte secundare semnificative raportate în niciunul dintre studiile clinice umane.

Coenzima Q10 (CoQ10)

CoQ10 joacă un rol ca un nutrient micondrial care acționează ca un cofactor esențial pentru producerea de ATP în mitocondrii.54 Sa constatat că CoQ10 plasmatic este semnificativ mai scăzut (P = 0,00001) la pacienții cu SFC decât la martori. Simptomele cum ar fi oboseala și afectarea neurocognitivă pot fi legate de epuizarea CoQ10.

Alte terapii

Respirația, postura și corpul

Îngrijirea adecvată a corpului este esențială pentru atingerea unor niveluri ridicate de energie. Respirația cu diafragma, o postură bună și munca corporală (de exemplu, masaj, manipularea coloanei vertebrale) sunt toate importante pentru a ajuta la ameliorarea stresului care contribuie obișnuit la oboseală.

Exercita

S-a demonstrat că exercițiile fizice în sine au un impact extraordinar asupra stării de spirit și asupra capacității de a face față situațiilor de viață stresante.55 S-a demonstrat, de asemenea, că exercițiile fizice regulate conduc la îmbunătățirea stării imunitare. Pentru pacienții cu CFS, s-a demonstrat că exercițiile fizice regulate conduc la o creștere semnificativă (până la 100%) a activității celulelor NK.56,57 Deși este nevoie de exerciții mai intense pentru a beneficia sistemul cardiovascular, exercițiile ușoare până la moderate pot fi cele mai bune pentru sistemul imunitar. Un studiu a constatat că funcția imunitară a fost crescută semnificativ prin practicarea exercițiilor t'ai chi.58 Tai chi este o tehnică de artă marțială care prezintă mișcare de la o postură la alta într-o mișcare curgătoare care seamănă cu dansul.

Cercetările de până acum sugerează că exercițiile ușoare până la moderate stimulează sistemul imunitar, în timp ce exercițiile intense (de exemplu, antrenamentul pentru Jocurile Olimpice) pot avea efectul opus.35,59 Terapiile de exerciții gradate, în care pacientul începe cu mers treptat și exerciții cu greutăți și crește durata și intensitatea, așa cum sunt confortabile în timp, pot fi cea mai bună abordare. exerciții.61

Medicamente botanice

Mai multe medicamente botanice susțin funcția suprarenală și pot oferi beneficii semnificative în CFS. Cele mai notabile sunt adaptogene precum ginsengul chinezesc (Panax ginseng), ginsengul siberian (Eleutherococcus senticosus), rhodiola (Rhodiola rosacea) și ashwaganda (Withania somnifera). Efectele acestor plante ca „adaptagen" sunt discutate în Capitolul 60, Managementul stresului. Dintre acești adaptogeni din plante, atât ginsengul siberian, cât și rodiola au demonstrat efecte specifice CFS.

Ginseng siberian (E. senticosus)

Pe lângă susținerea funcției suprarenale și acționând ca un adaptogen nespecific, s-a demonstrat că ginsengul siberian exercită o serie de efecte benefice asupra funcției imunitare care pot fi utile în tratamentul CFS. Într-un studiu dublu-orb, 36 de subiecți sănătoși au primit fie 10 ml dintr-un extract fluid de ginseng, fie placebo zilnic, timp de 4 săptămâni.62 Grupul care a primit ginseng a demonstrat îmbunătățiri semnificative în diverși parametri ai sistemului imunitar. Cele mai notabile au fost o creștere semnificativă a celulelor T-helper și o creștere a activității celulelor NK - ambele fiind valoroase în tratamentul CFS.

Rhodiola rosea

Rhodiola rosea (rădăcină artică), o plantă populară în sistemele medicale tradiționale din Europa de Est și Asia, unde a fost recomandată în mod tradițional pentru a ajuta la combaterea oboselii și la restabilirea energiei. Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, pe 60 de pacienți cu oboseală legată de stres, sa descoperit că Rhodiola are un efect anti-oboseală care crește performanța mentală, în special capacitatea de concentrare, precum și a scăzut răspunsul cortizolului la trezirea stresului.63

Rădăcină de lemn dulce (Glycyrrhiza glabra)

Având în vedere posibilele roluri ale infecției virale și hipoadrenalismului în CFS, rădăcina de lemn dulce cu proprietățile sale antivirale și de potențare a glucocorticoizilor (a se vedea capitolul 96 pentru documentarea acestor proprietăți) ar părea a fi o botanică ideală pentru această afecțiune.64 Din păcate, aceasta nu a fost evaluată riguros, deși trebuie raportat un răspuns excelent la un singur pacient pentru a se asigura că întregul rădăcină a fost utilizat. glucocorticoizi potențiând activitatea acidului glicirizic și gliciretinic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul cu succes al CFS necesită o abordare diagnostică și terapeutică cuprinzătoare. Deosebit de importantă este identificarea factorilor de bază care pot afecta nivelul de energie al pacientului sau sistemul imunitar. Corelația puternică dintre CFS, FM și MCS sugerează că toate pot răspunde la detoxifierea hepatică, controlul alergiilor alimentare și o dietă de restabilire a intestinului. O atenție deosebită trebuie acordată sfatului privind sprijinul imunitar din capitolul 56.

Dieta

Alergiile alimentare trebuie identificate și controlate. Consumul de apă ar trebui să crească, în timp ce consumul de băuturi care conțin cofeină și alcool ar trebui să înceteze. Ar trebui încurajată o dietă cu alimente integrale cultivate organic. Hipoglicemia trebuie controlată prin eliminarea zahărului și a altor alimente rafinate și prin consumul regulat de mese mici și gustări.

Stil de viață

Pacientul ar trebui să fie învățat respirația diafragmatică și postura corectă. Ar trebui prescris un program regulat de exerciții fizice; activitățile de intensitate scăzută pot produce cele mai mari beneficii.

Suplimentare

Formulă de multivitamine și minerale de mare potență conform recomandărilor din capitolul 44

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina E: 100 până la 200 UI/zi

Magneziul legat de citrat sau intermediari ai ciclului Krebs:

200 până la 300 mg de trei ori pe zi

Acid pantotenic: 250 mg/zi

NADH: 10 mg/zi pe stomacul gol

L-carnitină: 1500 până la 2000 mg/zi în doze divizate

Ulei de pește: 5 g/zi timp de cel puțin 3 până la 4 luni

Coenzima Q10: 200 până la 300 mg/zi

Medicamente botanice

Ginsengul siberian (E. senticosus)

Rădăcină uscată: 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 10 până la 20 ml

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (20:1 sau standardizat pentru a conține >1% eleuterozidă E): 100 până la 200 mg

Rhodiola rosea

Doza terapeutică variază în funcție de conținutul de rosavină. Doza tipică este de 200 până la 300 mg/zi de extract standardizat pentru a conține 3% rosavine și 0,8% până la 1% salidrozidă.

Rădăcină de lemn dulce (G. glabra)

Rădăcină pudră: 1 până la 2 g

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (4:1): 250 până la 500 mg

Consiliere

Pacientul trebuie fie consiliat direct, fie îndrumat către un consilier profesionist pentru terapie cognitiv-comportamentală66 și pentru a stabili un model regulat de afirmații mentale, emoționale și spirituale.

REFERINȚE

Holmes GP, Kaplan J, Gantz N, și colab. Sindromul de oboseală cronică: o definiție de caz de lucru. Ann Intern Med. 1988;108: 387-389.

Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, et al. Prevalența oboselii și a sindromului de oboseală cronică într-o practică de îngrijire primară. Arch Intern Med. 1993:2759-2765.

Sindromul de oboseală cronică; Cauze. http:// www.cdc.gov/cfs/general/causes/index. html. Accesat 15 octombrie 2010.

Shafran SD. Sindromul de oboseală cronică. Am J Med. 1991;90:731-739.

Kyle DV, deShazo RD. Sindromul de oboseală cronică: o enigmă. Am J Med Sci. 1992;303:28-34.

Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et al. Deficienţa fenotipică şi funcţională a celulelor natural killer la pacienţii cu sindrom de oboseală cronică. J Immunol. 1987;139: 3306-3313.

Gupta S, Vayuvegula B. O analiză imunologică cuprinzătoare în sindromul de oboseală cronică. Scand J Immunol. 1991;33: 319-327.

Komaroff AI, Goldenberg D. Sindromul de oboseală cronică: definiţie, studii actuale şi lecţii pentru cercetarea fibromialgiei. J Reumatol. 1989;16:23-27.

Buchwald D, Garrity DL. Comparaţia pacienţilor cu sindrom de oboseală cronică, fibromialgie şi sensibilităţi chimice multiple. Arch Intern Med. 1994;154: 2049-2053.

Reid S, Chalder T, Cleare A, et al. Sindromul de oboseală cronică: dovezi clinice. 2008;08:1101-1115.

Fletcher MA, Rosenthal M, Antoni M,

et al. Neuropeptida plasmatică Y: un biomarker pentru severitatea simptomelor în sindromul de oboseală cronică. Funcţia comportamentală şi a creierului. 2010;6:76-82.

Holmes TH, Rahe RH. Scala de evaluare a reajustării sociale. J Psychosom Res. 1967;11:213-218.

Seaton A, Jeelinek EH, Kennedy P. Boală neurologică majoră şi expunerea profesională la solvenţi organici. QJ Med. 1992;305:707-712.

Rutter M, Russell-Jones R, eds. Plumb versus sănătate: surse şi efecte ale expunerii la nivel scăzut la plumb. New York: John Wiley; 1983.

Bland JS, Barrager E, Reedy RG şi colab.

Un program medical de detoxifiere cu suplimente alimentare în managementul problemelor cronice de sănătate. Altern Ther Health Med. 1995;1:62-71.

Rigden S. Program de resuscitare entero-hepatică pentru CFIDS. CFIDS Chron. 1995;Primăvara:46-49.

Rigden S, Barrager E, Bland JS. Evaluarea efectului unui program de resuscitare enterohepatică modificat la pacienţii cu sindrom de oboseală cronică. J Adv Med. 1998;11(4):247-262.

Rowe AH, Rowe Jr A. Alergia alimentară: manifestările şi controlul acesteia şi dietele de eliminare. Un compendiu. Springfield, IL: CC Thomas; 1972.

Breneman JC. Bazele alergiei alimentare. Springfield, IL: CC Thomas; 1977.

Barnes BO, Galton L. Hipotiroidism: boala nebănuită. New York: Thomas Crowell; 1976.

Langer SE, Scheer JF. Rezolvat: enigma bolii. New Canaan, CT: Keats; 1984.

Gold M, Pottash A, Extein I. Hipotiroidism şi depresie, dovezi din evaluarea completă a funcţiei tiroidiene. JAMA. 1981;245:1919-1922.

Winokur A, Maislin G, Philips J, et al. Rezistenţa la insulină după testarea toleranţei la glucoză la pacienţii cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145:325-330.

Wright JH, Jacisin J, Radin N, şi colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132:386-393.

Schauss AG. Nutriţie şi comportament: cercetare interdisciplinară complexă. Nutr Health. 1984;3:9-37.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH şi colab. Indicele glicemic al alimentelor: o bază fiziologică pentru schimbul de carbohidraţi. Am J Clin Nutr. 1981;24:362-366.

Tintera JW. Starea hipoadrenocorticală şi managementul acesteia. NY State J Med. 1955;55:1869-1876.

Demitrack MA. Sindromul de oboseală cronică: o boală a axei hipotalamo-hipofizosuprarenale? Ann Med. 1994;26:1-3.

Roberts AD, Wessely S, Chalder T, et al. Răspunsul cortizolului salivar la trezire în sindromul de oboseală cronică. Br J Psihiatrie. 2004;184:136-141.

Cleare AJ. Axa HPA şi geneza sindromului de oboseală cronică. Tendinţe Endocrinol Metab. 2004;15:55-59.

Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, et al. Dovezi pentru activarea afectată a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale la pacienţii cu sindrom de oboseală cronică.

J Clin Endocrinol Metab. 1991;73: 1224-1234.

Prins JB, Bos E, Huibers MJ, et al. Sprijinul social şi persistenţa plângerilor în sindromul de oboseală cronică. Psychother Psychosom. 2004;73:174-182.

Sharpe M, Hawton K, Simkin S, et al. Terapia cognitiv-comportamentală pentru sindromul de oboseală cronică: un studiu controlat randomizat. BMJ. 1996;312:22-26.

LaManca JJ, Sisto SA, DeLuca J, et al. Influenţa exerciţiilor exhaustive pe banda de alergare asupra funcţionării cognitive în sindromul de oboseală cronică. Am J Med. 1998;105:S59-S65.

Estler CJ, Ammon HP, Herzog C. Capacitatea de înot a şoarecilor după un tratament prelungit cu psihostimulante. I. Efectele cofeinei asupra performanţei înotului şi stresului la frig. Psihofarmacologie. 1978;58:161-166.

Greden JF, Fontaine P, Lubetsky M, et al. Anxietatea şi depresia asociate cu cofeinismul în rândul pacienţilor cu psihiatrie internaţi. Am J Psihiatrie. 1978;135:963-966.

Chou T. Trezește-te și miroși cafeaua: cofeină, cafea și consecințele medicale. West J Med. 1992;157: 544-553.

Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK și colab. autoadministrarea cofeinei, retragerea și efectele adverse în rândul băutorilor de cafea. Arch Gen Psihiatrie. 1991;48: 611-617.

Manuel Y, Keenoy B, Moorkens G și colab. Starea magneziului și parametrii echilibrului oxidant-antioxidant la pacienții cu oboseală cronică: efectele suplimentării cu magneziu. J Am Coll Nutr. 2000;19:374-382.

Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Celulele roșii de magneziu și sindromul de oboseală cronică. Lancet. 1991;337:757-760.

Ahlborg H, Ekelund LG, Nilsson CG. Efectul aspartatului de potasiu-magneziu asupra capacității de exercițiu prelungit la om. Acta Physiol Scand. 1968;74:238-245.

Hicks JT. Tratamentul oboselii în practica generală: un studiu dublu orb. Clin Med. 1964; ianuarie: 85-90.

Friedlander HS. Oboseala ca simptom de prezentare: managementul în practica generală. Curr Ther Res. 1962;4:441-449.

Shaw Jr DL, Chesney MA, Tullis IF, et al. O

Managementul oboselii: un B fiziologic

abordare. Am J Med Sci. 1962;243: _

758-769. C

Gullestad L, Oystein Dolva L, Birkeland K, et al. Suplimente de magneziu pe cale orală versus intravenoasă la pacienții cu deficit de magneziu. Magnes Trace Elem. 1991;10:11-16.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu și oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-45.

Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Efectul dozelor mari de acizi grași esențiali asupra sindromului de oboseală postvirală. Acta Neurol Scand. 1990;82:209-216.

Puri BK, Holmes J, Hamilton G. Suplimentarea de acizi grași esențiali bogat în acid eicosapentaenoic în sindromul oboselii cronice asociat cu remiterea simptomelor și modificările structurale ale creierului. Int J Clin Pract. 2004;58:297-299.

Lange G, Holodny AI, DeLuca J, et al. Evaluarea cantitativă a volumelor ventriculare cerebrale în sindromul de oboseală cronică. Appl Neuropsychol. 2001;8: 23-30.

Birkmayer GD, Kay GG, Vurre E. NADH stabilizat (ENADA) îmbunătățește deficitul de performanță cognitivă indus de jet lag. Wien Med Wochenschr. 2002;152:450-454.

Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL,

et al. Efectele terapeutice ale NADH oral asupra simptomelor pacienţilor cu sindrom de oboseală cronică. Ann Alergy Astm Immunol. 1999;82:185-191.

Birkmayer JG, Nadlinger K. Siguranţa stabilizat, absorbabil oral, redus de nicotinamidă adenin dinucleotide (NADH): o administrare de tablete orale de 26 de săptămâni de ENADA/NADH pentru studiul de toxicitate cronică la şobolani. Drugs Exp Clin Res. 2002;28: 185-192.

Plioplys AV, Plioplys S. Tratamentul cu amantadină şi L-carnitină al sindromului de oboseală cronică. Neuropsihobiologie. 1997;35:16-23.

Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Deficienţa de coenzimă Q10 în encefalomielita mialgică/sindromul de oboseală cronică (ME/SFC) este legată de oboseală, simptome autonome şi neurocognitive şi este un alt factor care explică mortalitatea precoce în EM/SFC din cauza tulburărilor cardiovasculare. Neuro endocrinol Lett. 2009;30(4): 470-476.

Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, et al. Activitatea fizică şi simptomele depresive: Studiul de urmărire epidemiologică NHANES 1. Am J Epidemiol. 1988;1328:1340-1351.

Fiatarone MA, Morley JE, Bloom ET, et al. Efectul exerciţiilor fizice asupra activităţii celulelor ucigaşe naturale la subiecţii tineri şi bătrâni.

J Gerontol. 1989;44:M37-M45.

Makinnon LT. Exerciţiile fizice şi celulele ucigaşe naturale: care este relaţia lor? Sports Med. 1989;7:141-149.

Sun XS, Xu Y, Xia YJ. Determinarea limfocitelor formatoare de rozete E la subiecţii în vârstă cu exerciţii de Taichiquan. Int J Sport Med. 1989;10:217-219.

Fitzgerald L. Exerciţiul şi sistemul imunitar. Immunol Astăzi. 1988;9:337-339.

Friedberg F. Activitatea gradată creşte activitatea? Un studiu de caz al sindromului de oboseală cronică. J Behav Ther Exp Psihiatrie. 2002;33:203-215.

Wallman KE, Morton AR, Goodman C,

et al. Studiu controlat randomizat al exerciţiului gradat în sindromul de oboseală cronică. Med J Aust. 2004;180:444-448.

Bohn B, Nebe CT, Birr C. Studii de citometrie în flux cu extract de Eleutherococcus senticosus ca agent imunomodulator. Arzniemitteforschung. 1987;37:1193-1196.

Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în grupuri paralele, al extractului standardizat shr-5 din rădăcinile de Rhodiola

rosea în tratamentul subiecţilor cu oboseală legată de stres. Planta Med. 2009 Feb;75(2):105-112.

Brown D. Rădăcină de lemn dulce: potenţială intervenţie precoce pentru sindromul de oboseală cronică. Q Rev Nat Med. 1996;Vara:95-96.

Baschetti R. Sindromul de oboseală cronică şi lemn dulce (scrisoare). NZ Med J. 1995;108:156-157.

Deale A, Chalder T, Marks L şi colab. Terapia cognitiv-comportamentală pentru sindromul de oboseală cronică: un studiu controlat randomizat. Am J Psihiatrie. 1997;154:408-414.

CAPITOLUL 158

Insuficienţă cardiacă congestivă

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Insuficienţă ventriculară stângă - dispnee de efort, tuse, oboseală, ortopnee, mărire a inimii, râs, ritm de galop şi congestie venoasă pulmonară

Insuficienţă ventriculară dreaptă - presiune venoasă crescută, hepatomegalie, edem dependent

Atât insuficienţa ventriculară stângă cât şi cea dreaptă

Diagnosticul confirmat prin ecocardiografie

P CONSIDERAŢII GENERALE

Insuficienţa cardiacă congestivă (CHF) se referă la incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge. Funcţia contractilă a inimii este guvernată de cinci factori principali:

Starea contractilă a miocardului

Preîncărcarea ventriculului

Volum telediastolic

Impedanţa la ejecţia ventriculară stângă

Ritmul cardiac

ICC cronică se datorează cel mai adesea efectelor pe termen lung ale hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic anterior, tulburării unei valve cardiace, cardiomiopatiei sau bolii pulmonare cronice. Aceste afecţiuni produc ICC prin afectarea unuia sau mai multor factori determinanţi primari ai funcţiei contractile miocardice. (Factorii de precipitare sau exacerbare a ICC sunt prezentaţi în Caseta 158-1.)

Una dintre cele mai grave consecinţe ale scăderii debitului cardiac este o reducere a fluxului sanguin renal şi a ratei de filtrare glomerulară, care la rândul lor duc la retenţia de sodiu şi lichide. Adăugarea mai multor stres este activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce duce la o creştere a rezistenţei vasculare periferice; postsarcina ventriculară crescută şi niveluri crescute de vasopresină circulantă, care serveşte şi ca vasoconstrictor şi antidiuretic.

În încercarea de a compensa debitul cardiac redus, apar mai multe mecanisme compensatorii: tahicardie, activarea crescută a sistemului nervos simpatic, dilatarea ventriculară şi hipertrofia. Aceste mecanisme sunt un pic o binecuvântare mixtă. De exemplu, în timp ce creşterea activităţii simpatice creşte debitul cardiac prin creşterea frecvenţei cardiace şi a forţei de contracţie, aceasta duce, de asemenea, la creşterea rezistenţei vasculare.

Semnele şi simptomele ICC depind de ventriculul care a eşuat. Simptomele clinice ale insuficienţei ventriculare stângi sunt dominate de simptome de congestie pulmonară şi edem, în timp ce insuficienţa ventriculară dreaptă este caracterizată prin semne de congestie venoasă sistemică şi edem periferic. Slăbiciune, oboseală şi dificultăţi de respiraţie sunt comune atât insuficienţei ventriculare drepte şi stângi, cât şi insuficienţei biventriculare.

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

ICC este cel mai eficient tratat prin măsuri naturale în stadiile incipiente. Prin urmare, diagnosticarea precoce şi prevenirea prin abordarea factorilor cauzali sunt imperative. Primul simptom al ICC este de obicei scurtarea respiraţiei. O tuse cronică neproductivă poate fi, de asemenea, primul simptom care se manifestă. Pacienţii suspectaţi de ICC trebuie să aibă o evaluare cardiovasculară extinsă, inclusiv un examen fizic complet pentru a căuta semnele caracteristice ale ICC (de exemplu, semne periferice de insuficienţă cardiacă,

CASETA 158-1 Factori care precipită sau exacerbează insuficienţa cardiacă congestivă

Niveluri scăzute de acizi graşi esenţiali

Creşterea agregării trombocitelor

Cerere crescută

Anemie

Febră

Infecţie

Supraîncărcare cu lichid

Aport crescut de sodiu

Temperatură ridicată a mediului

Insuficienţă renală

Insuficienţă hepatică

Tireotoxicoza

Şunt arteriovenos

Insuficienţă respiratorie

Stresul emoţional

Sarcina

Obezitatea

Aritmii

Embolie pulmonară

Ingestia de etanol

Deficienţă de nutrienţi

Hipertensiune arterială necontrolată

Droguri

Blocante beta-adrenergice

Medicamente antiaritmice

Medicamente care reţin sodiu

Corticosteroizi

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

şi impulsul ventricular stâng susţinut, primul zgomot cardiac diminuat, ritmul galopului), electrocardiografie şi ecocardiografie.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

În stadiile iniţiale ale ICC, măsurile naturale menite să abordeze cauza de bază (de exemplu, hipertensiunea arterială) sau să îmbunătăţească funcţiile metabolice ale miocardului (descrise mai târziu, precum şi măsurile descrise în capitolul 145) sunt adesea eficiente. În etapele ulterioare, însă, tratamentul medical care implică utilizarea de diuretice şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), glicozide digitale sau ambele, este indicat în majoritatea cazurilor. Măsurile descrise aici pot fi folosite ca terapie adjuvantă în aceste cazuri mai severe. Sistemul de stadializare a ICC pentru New York Heart Association (NYHA) poate fi utilizat într-un efort de a identifica mai bine respondenţii probabili la terapia naturală (Tabelul 158-1). În general, se pot aştepta rezultate clinice excelente în etapele I şi II cu utilizarea măsurilor naturale descrise mai jos.

Suplimente nutritive

Abordarea naturală se concentrează pe îmbunătăţirea producţiei de energie miocardică, deoarece CHF este întotdeauna caracterizată de o stare de epuizare a energiei. Această producţie de energie afectată este adesea rezultatul deficienţei de nutrienţi sau coenzime (de exemplu, magneziu, tiamină, coenzima Qj0 [CoQj0], carnitină). Recomandările dietetice date în capitolul 174 sunt adecvate pentru majoritatea pacienţilor cu ICC, mai ales dacă ICC se datorează hipertensiunii arteriale pe termen lung. De o importanţă deosebită este o dietă săracă în sodiu şi bogată în potasiu. Un aport ridicat de sodiu exacerbează foarte mult aspectele hemodinamice ale ICC. Aportul de sodiu ar trebui limitat la TABELUL 158-1 Stadiile insuficienţei cardiace congestive, aşa cum sunt definite de New York Heart Association

SIMPTOME DE ETAPA

Etapa I Pacientul este lipsit de simptome în repaus şi cu tratament.

Etapa II Pacientul prezintă tulburări ale funcţiei cardiace cu efort fizic moderat. Dificultăţile de respiraţie la efort este frecventă. Nu există simptome în repaus.

Etapa III Chiar şi efortul fizic minor are ca rezultat dificultăţi de respiraţie şi oboseală. Nu există simptome în repaus.

Stadiul IV Simptomele cum ar fi dificultăţi de respiraţie şi semne precum edemul extremităţilor inferioare sunt prezente atunci când pacientul este în repaus.

sub 1,8 g pe zi. Mai mult decât atât, aportul alimentar al mai multor nutrienţi este de obicei mult sub nivelurile recomandate la pacienţii cu ICC.1 Cele mai scăzute sunt magneziul, calciul, zincul, cuprul, manganul, tiamina, riboflavina şi acidul folic. O formulă multivitaminică/multiminerală de mare potenţă este critică la aceşti pacienţi, mai ales dacă iau un diuretic.

Magneziu

Niveluri scăzute de magneziu (în special magneziu din celulele albe din sânge) sunt frecvent întâlnite la pacienţii cu ICC. Această asociere este extrem de semnificativă, deoarece s-a demonstrat că nivelurile de magneziu se corelează direct cu ratele de supravieţuire. Într-un studiu, pacienţii cu ICC cu niveluri normale de magneziu au avut rate de supravieţuire la 1 şi 2 ani de 71% şi, respectiv, 61%, comparativ cu rate de 45% şi, respectiv, 42%, la pacienţii cu niveluri mai scăzute de magneziu. infarct miocardic acut.

Deficitul de magneziu provine probabil dintr-o combinaţie de aport inadecvat şi pierdere crescută din cauza supraactivării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aşa cum se observă frecvent la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Poate fi, de asemenea, efectul diureticelor precum furosemidul.

Pe lângă faptul că oferă beneficii proprii în ICC, suplimentarea cu magneziu previne epuizarea magneziului cauzată de terapia medicamentoasă convenţională pentru ICC (adică digitalice, diuretice şi vasodilatatoare, cum ar fi beta-blocantele şi blocantele canalelor de calciu). Suplimentarea cu magneziu s-a dovedit chiar că produce efecte pozitive la pacienţii cu ICC care primesc terapie medicamentoasă convenţională, chiar dacă nivelurile serice de magneziu sunt normale3. de trei ori pe zi de magneziu sub formă de citrat. Magneziul oral poate fi eficient în creşterea nivelului de magneziu şi potasiu din celulele albe din sânge.6 Este foarte important să se monitorizeze nivelurile serice de magneziu pentru a preveni hipermagnezemia la pacienţii cu insuficienţă renală, precum şi la cei trataţi cu digoxină. Magneziul reduce semnificativ frecvenţa şi complexitatea aritmiilor ventriculare la pacienţii cu ICC trataţi cu digoxină chiar şi fără prezenţa toxicităţii digoxinei, dar prea mult magneziu poate interfera cu digoxina.7

Tiamina

Interesul a crescut recent cu privire la rolul potenţial al deficitului de tiamină în ICC. Tiamina a fost prima vitamina B descoperită, de unde denumirea sa ca vitamina Bp. Este

bine stabilit că deficienţa de tiamină poate duce la manifestări cardiovasculare de „beri-beri umed", retenţie de sodiu, vasodilataţie periferică şi insuficienţă cardiacă. De asemenea, este bine stabilit că furosemidul (Lasix), cel mai prescris diuretic, s-a dovedit că provoacă deficienţă de tiamină la animale şi la pacienţii cu ICC.

Deşi deficitul sever de tiamină este relativ neobişnuit, cu excepţia alcoolicilor, mulţi americani nu consumă doza zilnică recomandată de 1,5 mg, în special pacienţii vârstnici din spitale sau case de bătrâni. În încercarea de a măsura prevalenţa deficienţei de tiamină în populaţia geriatrică, 30 de pacienţi consecutivi neselectaţi care vizitează o clinică ambulatorie universitară din Tampa, Florida, au fost testaţi pentru nivelurile de tiamină. În funcţie de măsurarea tiaminei, tiamină plasmatică versus eritrocite, niveluri scăzute (definite ca un nivel sub cel mai scăzut interval de referinţă pentru grupele de vârstă mai mici) au fost găsite la 57%, respectiv 33%.8

Aceste rezultate evidenţiază numărul tot mai mare de dovezi că un procent semnificativ din populaţia geriatrică este deficitară în una sau mai multe dintre vitaminele B. Având în vedere rolul esenţial al tiaminei şi al altor vitamine B în fiziologia umană normală, în special în funcţia cardiovasculară şi a creierului, suplimentarea de rutină a vitaminelor B la această grupă de vârstă pare a fi utilă.

Asocierea dintre deficitul de tiamină şi utilizarea pe termen lung a furosemidului a fost descoperită în 1980, când s-a demonstrat că, după numai 4 săptămâni de utilizare a furosemidului, concentraţiile de tiamină şi activitatea enzimei tiamin-dependente transketolaze s-au redus semnificativ. Primul studiu, care analizează tiamina ca un potenţial adjuvant în tratamentul ICC, a arătat doar beneficii modeste. Cu toate acestea, mai multe studii ulterioare au arătat că dozele zilnice de 80 până la 240 mg tiamină zilnic au îmbunătăţit tabloul clinic, aşa cum este indicat de o creştere cu 13% până la 22% a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.9,10 Acest lucru este destul de semnificativ, deoarece creşterea fracţiei de ejecţie este asociată cu o rată de supravieţuire mai mare la pacienţii cu ICC. Într-un studiu, dovezi biochimice ale deficitului sever de tiamină au fost găsite la 98% pacienţi care au primit cel puţin 80 mg/zi de furosemid şi la 57% dintre pacienţii care au luat 40 mg furosemid pe zi.11

Având în vedere posibilul beneficiu, lipsa de risc şi costul scăzut al suplimentării cu tiamină, administrarea a 200 până la 250 mg de tiamină pe zi pare să fie justificată la pacienţii cu ICC, mai ales dacă sunt pe furosemid.

Carnitina

Funcţia normală a inimii depinde în mod critic de concentraţiile adecvate de carnitină şi CoQ10 (discutate mai târziu). Aceşti compuşi sunt esenţiali în transportul acizilor graşi în miocard şi mitocondrii pentru producerea de energie. Deşi inima normală stochează mai multă carnitină şi CoQ10 decât are nevoie, dacă inima nu are o cantitate bună de oxigen, nivelurile de carnitină şi CoQ10 scad rapid. Ambii aceşti agenţi au demonstrat beneficii în tratamentul ICC.

Mai multe studii clinice dublu-orb au arătat că suplimentarea cu carnitină îmbunătățește funcţia cardiacă la pacienţii cu CHF.12'14 Într-un studiu dublu-orb, a fost necesară doar 1 lună de tratament (500 mg de trei ori pe zi) pentru a determina o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei inimii.13 Cu cât a fost utilizată mai mult timp carnitina, cu atât ameliorarea este mai dramatică. După 6 luni de utilizare, grupul cu carnitină a demonstrat o creştere a timpului maxim de efort de 25,9% şi o creştere cu 13,6% a fracţiei de ejecţie ventriculară. Într-un alt studiu dublu-orb la pacienţi similari, la sfârşitul a 6 luni de tratament, timpul maxim de efort pe banda de alergare a crescut cu 16,4%, iar fracţia de ejecţie a crescut cu 12,1%.14

Beneficii şi mai evidente au fost observate într-un studiu de 3 ani pe 80 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasificări NYHA III până la IV) cauzată de cardiomiopatie dilatativă. După o perioadă de funcţie cardiacă stabilă de până la 3 luni, pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu A să primească fie carnitină (2 g/zi pe cale orală), fie placebo. B După o medie de 33,7 luni de urmărire (interval, 10-54 luni), cca 70 de pacienţi au fost în studiu: 33 în grupul placebo şi 37 în grupul carnitină. La momentul analizei, 63 de pacienţi erau în viaţă. Şase decese au avut loc în grupul placebo şi un deces în grupul carnitină. Analiza de supravieţuire a arătat că supravieţuirea pacienţilor a fost semnificativă statistic în favoarea grupului cu carnitină.15

Coenzima Q10

Numeroase studii au arătat, de asemenea, că suplimentarea cu CoQ10l este extrem de eficientă în tratamentul ICC. Cele mai multe dintre aceste studii au folosit CoQ10 ca adjuvant la terapia medicamentoasă convenţională. Într-unul dintre primele studii, 17 pacienţi cu ICC uşoară au primit 30 mg/zi de CoQjq.16 Toţi pacienţii s-au îmbunătăţit, iar 9 (53%) au devenit asimptomatici după 4 săptămâni. Într-un alt studiu timpuriu, 20 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă datorată fie aterosclerozei, fie hipertensiunii arteriale au fost trataţi cu CoQ10 la o doză de 30 mg/zi timp de 1 până la 2 luni.17 Dintre aceşti pacienţi, 55% au raportat o îmbunătăţire subiectivă; 50% au prezentat o scădere a clasificării NYHA; iar 30% au arătat o scădere „remarcabilă" a congestiei toracice, aşa cum se observă la radiografia toracică. Pacienţii cu boală uşoară au avut tendinţa de a se îmbunătăţi mai des decât cei cu boală mai severă. Îmbunătăţirile subiective la aceşti pacienţi - inclusiv creşterea debitului cardiac, volumul accidental, indicele cardiac şi fracţia de ejecţie - au fost confirmate de diferite teste obiective. Aceste rezultate au fost în concordanţă cu CoQjq care produce o forţă crescută de contracţie a muşchiului inimii (un efect inotrop pozitiv) similar cu efectul digitalicei, dar mai puţin puternic.18,19.

Încă trei studii au arătat, de asemenea, că CoQ10l este eficient în îmbunătăţirea semnificativă a funcţiei inimii la pacienţii cu ICC. Într-un studiu scandinav dublu-orb pe 80 de pacienţi, participanţilor li s-a administrat fie CoQ10l (100 mg/zi) fie placebo timp de 3 luni şi apoi au fost încrucişaţi. Îmbunătăţirile observate cu CoQ10l s-au dovedit a fi de fapt mai pozitive decât cele obţinute numai prin terapia medicamentoasă convenţională.20 Într-un alt studiu dublu-orb, 641 de pacienţi cu ICC au primit fie CoQ10l (2 mg/kg) fie un placebo timp de 1 an.21 Numărul de pacienţi care au necesitat spitalizare sau care au

experimentat consecințe grave datorate ICC a fost redus semnificativ în grupul CoQ10l, comparativ cu grupul placebo.

În cel mai mare studiu până în prezent, un total de 2664 de pacienţi din clasele II şi III NYHA au fost înrolați într-un studiu deschis în Italia.22 Doza zilnică de CoQ10l a fost de 50 până la 150 mg pe cale orală timp de 90 de zile, majoritatea pacienţilor (78%) primind 100 mg/zi. După 3 luni de tratament cu CoQ10, proporţiile de pacienţi cu ameliorarea semnelor şi simptomelor clinice au fost următoarele:

Cianoza: 78,1%

Edem (retentie de lichide): 78,6%

Edem pulmonar: 77,8%

Mărirea zonei hepatice: 49,3%

Congestie venoasă: 71,8%

Dificultăți de respirație: 52,7%

Palpitații cardiace: 75,4%

Transpirație: 79,8%

Aritmie subiectivă: 63,4%

Insomnie: 66,2%

Vertij: 73,1%

Urinare nocturnă: 53,6%

Îmbunătățirea a cel puțin trei simptome a apărut la 54% dintre pacienţi, indicând o îmbunătățire semnificativă a calității vieții (QoL) cu suplimentarea CoQ10. Rezultatele au arătat, de asemenea, o incidență scăzută a efectelor secundare - doar 36 de pacienți (1,5%) au raportat efecte secundare ușoare atribuite CoQ10.

Cu toate acestea, aceste rezultate pozitive cu CoQ10l nu au fost observate într-un singur studiu clinic. În acest studiu dublu-orb, 55 de pacienţi cu CHF NYHA clase III şi IV, fracţiune de ejecţie mai mică de 40% şi consum maxim de oxigen mai mic de 50% în timpul terapiei standard au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi CoQ|0 (200 mg) sau placebo. Analiza a indicat că nu au existat modificări ale fracţiei de ejecție, consumului maxim de oxigen sau duratei exerciţiului în niciunul dintre grupuri. Posibilele explicaţii pentru eşecul de a obţine un beneficiu terapeutic în acest studiu pot include puterea insuficientă a CoQ|0 pentru a produce efecte semnificative în stadiile mai severe ale ICC sau faptul că nivelurile sanguine de CoQ|0 nu au atins niveluri suficiente. Deşi concentraţia serică medie a CoQ|0 a crescut de

la 0,95 mcg/mL la 2,2 pg/mL la 19 din 22 de pacienţi trataţi cu CoQj0, nivelurile sanguine au fost sub pragul sugerat de 2,5 mcg/mL.

Arginina

Un alt aminoacid de valoare în CHF este arginina, deşi prin mecanisme total diferite de cele ale altor nutrienţi. Una dintre constatările experimentale la pacienţii cu ICC este că aceştia sunt mai puţin capabili să realizeze vasodilataţie periferică în timpul efortului din cauza disfuncţiei endoteliale. Deoarece celulele endoteliale produc acidul azotic vasodilatator natural din arginină, mai mulţi cercetători au evaluat eficacitatea argininei în îmbunătăţirea CHF. Primul studiu al argininei administrate pe cale orală a arătat rezultate promiţătoare. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 5,6 până la 12,6 g/zi de L-arginină orală, sa constatat că fluxul sanguin periferic creşte cu 29%; în plus, distanţa de mers pe jos de 6 minute a crescut cu 8% şi complianţa arterială cu 19%. Studiile ulterioare au arătat că suplimentarea cu arginină îmbunătăţeşte funcţia celulelor endoteliale şi renale (după cum se arată prin îmbunătăţirea ratei de filtrare glomerulară, a natriurezei şi a nivelului endotelinei plasmatice) la pacienţii cu ICC. grupul placebo (8,6% faţă de 0%).

Medicamente botanice

Crataegus oxyacantha (Paducel)

Preparate de Crataegus sp. par a fi destul de util în ICC, mai ales în stadiile incipiente ca agent unic şi în ultimele etape în combinaţie cu cardioglicozide digitalice. Eficacitatea Crataegus în ICC a fost demonstrată în mod repetat în studii dublu-orb.28-30 Într-unul dintre cele mai recente dintre acestea, 30 de pacienţi cu ICC (stadiul II NYHA) au fost evaluaţi într-un studiu randomizat dublu-orb. Tratamentul a constat dintr-un extract de Crataegus standardizat pentru a conţine 15 mg de oligomeri de procianidină per capsulă de 80 mg. Durata tratamentului a fost de 8 săptămâni, iar substanţa a fost administrată în doză de o capsulă luată de două ori pe zi. Grupul care a primit extractul de Crataegus a arătat un avantaj semnificativ statistic faţă de placebo în ceea ce priveşte modificările funcţiei inimii, aşa cum este determinat de procedurile standard de testare. Tensiunile arteriale sistolice si diastolice au fost, de asemenea, usor reduse. Ca şi în toate celelalte studii cu extracte de Crataegus, nu au apărut reacţii adverse.

Într-un alt studiu, 78 de pacienţi cu ICC (stadiul II NYHA) au primit fie 600 mg de extract standardizat de Crataegus, fie placebo zilnic. Parametrul utilizat pentru măsurarea eficacităţii a fost capacitatea de lucru a pacientului pe o bicicletă ergometru. După 56 de zile de tratament, grupul Crataegus a avut o creştere medie de 25 W în comparaţie cu creşterea grupului placebo de numai 5 W. În plus, grupul Crataegus a experimentat şi o reducere uşoară, dar semnificativă a tensiunii arteriale sistolice (|7|-|64 mm Hg) şi a frecvenţei cardiace (115 până la 110 bătăi pe minut). Nu au existat modificări ale tensiunii arteriale sau ale ritmului cardiac în grupul placebo.

La pacienţii cu ICC stadiul III NYHA, Crataegus poate să nu fie suficient pentru a produce efecte clinice. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a inclus 120 de

pacienţi ambulatori cu ICC clasa II până la III NYHA. Toţi pacienţii au primit terapie medicală convenţională aşa cum a fost tolerat şi au fost randomizaţi fie la păducel 450 mg de două ori pe zi, fie la placebo timp de 6 luni. Rezultatul primar la 6 luni a fost o modificare a distanţei de mers pe jos de 6 minute. Rezultatele secundare au inclus măsurile QoL, consumul maxim de oxigen şi pragul anaerob în timpul testului de efort maxim pe banda de alergare, clasificarea NYHA, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (LVEF), neurohormonii şi măsurile de stres oxidativ şi inflamaţie. Nu au existat diferenţe semnificative între grupuri în ceea ce priveşte distanţa de mers pe jos de 6 minute sau în ceea ce priveşte măsurile QoL, capacitatea funcţională, neurohormoni, stresul oxidativ sau inflamaţia. Cu toate acestea, o diferenţă modestă în LVEF a favorizat păducelul.

Terminalia arjuna

Un botanic tradiţional ayurvedic pentru insuficienţa cardiacă s-a dovedit recent a fi eficient într-un studiu clinic controlat. Doisprezece pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă refractară severă (clasa IV NYHA) au primit un extract (500 mg la fiecare 8 ore) din scoarţa de Terminalia arjuna sau placebo timp de 2 săptămâni. Cei care au primit planta medicinală au experimentat, conform evaluării ecocardiografice, îmbunătăţiri semnificative statistic în mai mulţi parametri ai funcţiei cardiace, cum ar fi volumul telesistolic şi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. O a doua fază necontrolată a studiului, folosind o combinaţie de T arjuna cu medicamente convenţionale, a constatat că, după 2 ani, 9 pacienţi au prezentat o îmbunătăţire remarcabilă la clasa II NYHA, cu ceilalţi 3 îmbunătăţindu-se la clasa III.

Gorelik O, Almoznino-Sarafian D, Feder I, et al. Aportul alimentar de diverşi nutrienţi la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. Cardiologie. 2003;99:177-181.

Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML. Importanţa prognostică a concentraţiei serice de magneziu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol. 1990;16:827-831.

Gottlieb SS. Importanţa magneziului în insuficienţa cardiacă congestivă. Sunt J Cardiol. 1989;63:39G-42G.

Cohen N, Almoznino-Sarafian D, Zaidenstein R, et al. Aberaţiile serice ale magneziului la pacienţii trataţi cu furosemidă (frusemidă) cu insuficienţă cardiacă congestivă: corelaţii fiziopatologice şi evaluare prognostică. inima. 2003;89:411-416.

Oladapo OO, Falase AO. Magneziu seric şi urinar în timpul tratamentului pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. Afr J Med Med Sci. 2000;29:301-303.

Cohen N, Alon I, Almoznino-Sarafian D, et al. Efectele metabolice şi clinice ale suplimentării orale cu magneziu la pacienţii trataţi cu furosemid cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Clin Cardiol. 2000;23:433-436.

Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, et al. Magneziul şi medicamentele cardiovasculare: interacţiuni şi rol terapeutic. Ann Ital Med Int. 1999;14:40-45.

Chen MF, Chen LT, Gold M. Concentraţia de tiamină în plasmă şi eritrocite la pacienţii geriatrici. J Am Coll Nutr. 1996;15:231-236.

Leslie D, Gheorghiade M. Există un rol pentru suplimentarea cu tiamină în managementul insuficienţei cardiace/ Am Heart J. 1996;131:1248-1250.

Mendoza CE, Rodriguez F, Rosenberg DG. Inversarea insuficienţei cardiace congestive refractare după suplimentarea cu tiamină: raportul unui caz şi trecerea în revistă a literaturii. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2003;8: 313-316.

Zenuk C, Healey J, Donnelly J, şi colab. Deficitul de tiamină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă care primesc terapie pe termen lung cu furosemid. Can J Clin Pharmacol. 2003;10:184-188.

Goa KL, Brogden RN. L-carnitină. O revizuire preliminară a farmacocineticii sale şi a utilizării sale terapeutice în boala cardiacă ischemică şi deficienţe primare şi secundare de carnitină în relaţie cu rolul său în metabolismul acizilor graşi. Droguri. 1987;34:1-24.

Mancini M, Rengo F, Lingetti M, et al. 24. Studiu controlat asupra terapeuticii

eficacitatea propionil-L-carnitinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arzneimittelforschung. 1992;42:1101-1104.

Pucciarelli G, Matsuri M, Latte S, et al. 25. Efectele clinice şi hemodinamice ale propionil-L-carnitinei în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Clin Ter.

1992;141:379-384.

Rizos I. Supravieţuirea la trei ani a pacienţilor

cu insuficienţă cardiacă cauzată de dilatarea 26.

cardiomiopatie şi administrare de L-carnitină. Am Heart J. 2000;139

(2 Pt 3): S120-S123.

Ishiyama T, Morital Y, Toyama S, et al. A 27. studiu clinic al efectului coenzimei Q

asupra insuficienţei cardiace congestive. Jpn Heart J. 1976;17:32-42.

Tsuyusaki T, Noro C, Kikawada R. Mecanocardiografia insuficienţei cardiace ischemice sau hipertensive. În: Yamamura 28. Y, Folkers K, Ito Y, eds. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. vol. 2. Amsterdam: Elsevier/Olanda de Nord

Presa Biomedicala; 1980:273-288.

Judy WV, Stogsdill WW, Folkers K. 29.

Efectele miocardice ale coenzimei Q10 în

insuficienta cardiaca primara. În: Folkers K,

Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. vol. 4. Amsterdam: Elsevier Science; 1984:353-367. 30.

Vanfraechem JHP, Picalausa C, Folkers K. Coenzima Q10 şi performanţa fizică în insuficienţa miocardică. În: Folkers K, Yamamura Y, eds. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q. vol. 4. Amsterdam: Elsevier Science; 1984:281-290.

Hofman-Bang C, Rehnquist N, Swedberg 31. K, et al. Coenzima Q10 ca tratament adjuvant al insuficienţei cardiace congestive. J

Eroare card. 1995;1:101-107.

Morisco C, Trimarco B, Condorelli M.

Efectul terapiei cu coenzima Q10 la pacientii 32. cu insuficienta cardiaca congestiva: Un studiu randomizat multicentric pe termen lung. Clin

Investig. 1993;71:S134-S136.

Baggio E, Gandini R, Plancher AC. Studiu multicentric italian privind siguranţa şi eficacitatea coenzimei Q10 ca terapie adjuvantă în insuficienţa cardiacă: CoQ10 Drug Surveillance Investigators. Mol Aspecte Med. 1994;15:s287-s294.

Khatta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. Efectul coenzimei Q10 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Ann Intern Med. 2000;132:636-640.

A B

Rector TS, Bank A, Mullen KA, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al L-argininei orale suplimentare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie. 1996;93:2135-2141. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Corectarea disfuncţiei endoteliale în insuficienţa cardiacă cronică: efecte suplimentare ale antrenamentului şi suplimentării orale cu L-arginină. J Am Coll Cardiol. 2000;35:706-713.

Watanabe G, Tomiyama H, Doba N.

Efectele administrării orale a L-argininei asupra funcţiei renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Hipertens. 2000;18:229-234. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, et al. Terapia cu L-arginina in infarctul miocardic acut: studiul clinic randomizat privind interactiunea vasculara cu varsta in infarctul miocardic (VINTAGE MI). JAMA. 2006 ianuarie 4;295(1):58-64.

O'Conolly M, Jansen W, Bernhoft G. Tratamentul scăderii performanței: Terapia folosind extract standardizat de crataegus la vârsta înaintată. Fortschr Med. 1986;104:805-808.

Leuchtgens H. Crataegus Special Extract WS 1442 în insuficiența cardiacă NYHA II. Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Fortschr Med. 1993;111:352-354.

Tauchert M, Ploch M, Hubner WD. Eficacitatea extractului de păducel LI 132 în comparație cu inhibitorul ACE captopril: studiu multicentric dublu-orb cu 132 NYHA Stadiul II. MMW Munch Med Wochenschr. 1994; 136 (supliment 1): S27-S33.

Zick SM, Vautaw BM, Gillespie B, et al. Studiu randomizat pentru insuficiență cardiacă cronică orb (HERB CHF) cu extract de păducel. Eur J Insuficiență cardiacă. 2009 Oct;11(10): 990-999.

Bharani A, Ganguly A, Bhargava KD. Efectul salutar al Terminalia arjuna la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară severă. Int J Cardiol. 1995;49:191-199.

Cistită și cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase

Geovanni Espinosa, ND, LAc, și Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Durere arzătoare la urinare

Creșterea frecvenței urinare, urgență, nicturie

Urina tulbure, urât mirositoare sau închisă la culoare

Dureri abdominale inferioare

Analiza urinei indică piurie semnificativă și bacteriurie cu cistita bacteriană

Durere în pelvis (suprapubian) sau între vagin și anus la femei sau între scrot și anus la bărbați (perineală)

Dureri pelvine cronice

O nevoie urgentă persistentă de a urina

Durere în timpul actului sexual

P CONSIDERAȚII GENERALE

Infecțiile vezicii urinare la femei sunt surprinzător de frecvente: 10% până la 20% dintre toate femeile au disconfort urinar cel puțin o dată pe an, 37,5% dintre femeile fără antecedente de infecție a tractului urinar (ITU) vor avea o astfel de infecție în decurs de 10 ani și 2% până la 4% dintre femeile aparent sănătoase au niveluri crescute de bacterii urine,

indicative de bacterii urine. Femeile cu antecedente de ITU recurente vor avea de obicei un episod cel puțin o dată pe an.1 Infecțiile recurente ale vezicii urinare pot fi o problemă semnificativă, deoarece 55% vor implica în cele din urmă tractul urinar superior (adică rinichii). Infecțiile renale recurente pot provoca formarea de abcese, coagulare intravasculară diseminată, sindrom de detresă respiratorie acută, sepsis și leziuni renale cronice progresive, ducând la cicatrizare și, pentru unii, insuficiență renală.

Cu excepția sugarilor, infecțiile urinare sunt mult mai puțin frecvente la bărbați decât la femei și, în general, indică o anomalie anatomică, o infecție a prostatei sau un act sexual rectal. Tabelul 159-1 prezintă incidența în funcție de vârstă și sex.

Cistita interstițială/sindromul vezicii urinare dureroase (IC/PBS) este o tulburare cronică a vezicii urinare caracterizată prin durere pelvină cronică (CPP) și simptome de micție iritativă. IC/PBS nu se datorează infecției; se caracterizează prin simptome asemănătoare cistitei, iar pacienții pot raporta, de asemenea, CPP altfel nediagnosticat. Simptomele IC/PBS se pot suprapune cu afecțiuni precum endometrioza, ITU recurentă, CPP, vezica urinară hiperactivă și vulvodinia. Studiile au indicat că IC afectează 52 până la 67 la 100.000 de oameni în Statele Unite.2 Unii investigatori cred că aceste cifre sunt subestimate din cauza lipsei unui diagnostic adecvat.

P DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției vezicii urinare este imprecis deoarece simptomele clinice și prezența unor cantități semnificative de bacterii în urină nu se corelează bine. După cum este indicat în Tabelul 159-2, doar 60% dintre femeile cu simptome tipice ale UTI au de fapt niveluri semnificative de bacterii în urină. Totuși, la fel de important este și faptul că 20% au implicarea potențial mai gravă a tractului superior.

În general, diagnosticul se face în funcție de semne și simptome și constatări urinare. O examinare pelviană este indicată dacă există antecedente compatibile cu vaginită sau cervicita sau dacă există confuzie cu privire la diagnostic. Examinarea microscopică a urinei infectate arată un nivel ridicat de globule albe (WBC)

TABELUL 159-1 Incidența infecției urinare în funcție de vârstă și sex

Modificat de la Rubin RH. Infecții ale tractului urinar. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicină științifică americană. New York: Scientific American, 1997.

TABELUL 159-2 Rezultatele femeilor care se prezintă cu simptome tipice de infecție a tractului urinar și fără febră, simptome vaginale sau toxicitate

Modificat din Reilly BM. Strategii practice în medicina ambulatorie. Philadelphia: Saunders, 1984:277.

şi bacterii. Cultivarea urinei determină cantitatea şi tipul de bacterii implicate. După cum se arată în Tabelul 159-3, Escherichia coli (din colon) este de departe cea mai comună. Prezenţa febrei, a frisoanelor şi a durerilor de spate pot indica implicarea rinichilor. Cei cu infecţii recurente trebuie examinaţi prin urogramă intravenoasă pentru a determina dacă este prezentă o anomalie structurală.3

IC/PBS poate fi, de asemenea, dificil de diagnosticat, deoarece simptomele se suprapun cu o varietate de alte tulburări, inclusiv endometrioza, ITU, CPP cronică, vezica urinară hiperactivă (OAB) şi vulvodinia.4,5 Deoarece nu există un test de diagnostic definitiv, IC/PBS rămâne un diagnostic de excludere. Prezenţa unor simptome suplimentare cauzate de alţi generatori de durere poate încurca şi mai mult diagnosticul. Este posibil ca pacienţii să nu primească un diagnostic precis timp de ani de zile. Timpul median dintre dezvoltarea simptomelor IC/PBS şi diagnostic este de aproximativ 5 ani.6

CPP este durerea care durează 6 luni sau mai mult şi este suficient de severă pentru a afecta funcţionarea zilnică sau necesită îngrijiri medicale.4 Etiologia specifică a CPP este adesea necunoscută şi poate fi multifactorială.7 Condiţiile ginecologice care pot provoca CPP includ endometrioza, aderenţe, boala inflamatorie pelvină (BIP), chisturi şi polipi. 20,2% din toate cazurile de CPP au avut o etiologie ginecologică.8 Diagnosticele gastrointestinale au reprezentat 37,7% din cazuri, cu sindromul de colon iritabil (IBS) reprezentând 29,1%. Cistita a reprezentat 30,8% din diagnosticele la această populaţie de femei cu durere nonciclică care durează 6 luni sau mai mult. Până la jumătate dintre femeile din cabinetele de îngrijire primară care au CPP pot avea mai mult de un diagnostic pentru durerea lor. După cum s-a descris anterior, este obişnuit ca un pacient cu CPP să aibă atât endometrioză, cât şi IC/PBS.7

TABELUL 159-3 Constatări bacteriologice (procent pozitiv) la pacienţii ambulatori şi la pacienţii internaţi cu infecţii ale tractului urinar

Modificat de la Rubin RH. Infecţii ale tractului urinar. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicină ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1997.

*Dovezile recente sugerează că acest lucru poate fi mai răspândit decât se crede în prezent - la femeile de vârstă universitară active sexual, poate reprezenta până la 20% din infecţiile asimptomatice ale tractului urinar.

Examenul fizic este o componentă critică a diagnosticului IC/PBS. La pacienţii cu IC/PBS, acest lucru poate fi supărător emoţional din cauza durerii, deci este important ca medicul să procedeze lent şi cu atenţie.9 Deoarece vezica urinară este un generator de durere în

IC/PBS, sensibilitatea cu examinarea cu o singură cifră a zonei trigonale (baza vezicii urinare sau uretra) poate ajuta la stabilirea diagnosticului de IC/PBS, la fel ca pacienţii cu IC/PBS sau durerea la nivelul pardoselii/SBP care tind la nivelul pelvicului. au sensibilitate uretrale sau vezicii urinare, în timp ce cei cu vestibulodinie au sensibilitate vestibulară.10 Sensibilitatea la examinarea cu o singură cifră a fornicelor vaginale poate ajuta la distingerea endometriozei de IC/PBS.9

Analiza urinei poate exclude hematuria, iar urocultura este necesară pentru a identifica infecţia vezicii urinare.9 Citologia şi tomografia computerizată cu dublu contrast atunci când este indicată (hematurie, antecedente de fumat, vârsta de 40 de ani şi peste) pot ajuta la excluderea afecţiunilor maligne ale tractului urinar.11 Pacienţii cu rezultate care sugerează o malignitate trebuie îndrumaţi la un medic urolog. Mai multe teste de diagnosticare opţionale pot ajuta la diagnosticarea IC/PBS. Prezenţa glomerulaţiilor observate la cistoscopie cu hidrodistenţie poate ajuta la diagnosticarea IC/PBS. O evaluare cistoscopică negativă nu trebuie niciodată utilizată pentru a exclude IC/PBS, deoarece mulţi pacienţi cu IC/PBS precoce nu vor avea glomerulaţii.12 Testul de sensibilitate la potasiu (PST) poate indica o mucoasă defectă a vezicii urinare. PST implică instilarea intravezicală a unei soluţii de potasiu, care declanşează simptome de durere şi urgenţă la pacienţii cu permeabilitate anormală a suprafeţei vezicii urinare.13 Instilarea intravezicală a unui cocktail anestezic poate fi utilizată ca instrument de diagnostic, precum şi ca tratament. Cunoscut ca „provocarea anestezică a vezicii urinare", acest test poate ajuta la localizarea durerii la nivelul vezicii urinare.14,15.

Colectare de specimene de urină pentru cultură

Metoda clinică optimă pentru obţinerea unei probe de urină este eşantionul midstream evacuat. Aceasta implică curăţarea meatului uretral sau a vestibulului vaginal înainte de recoltarea probei. Dacă sunt prezente celule epiteliale vaginale, trebuie recoltat un nou specimen. Pentru a evita repetarea colectării, o tehnică satisfăcătoare pentru femelă, numită „captura curată", constă în întinderea labiilor şi curăţarea zonei cu doi bureţi de tifon umeziţi cu un

soluţie antimicrobiană şi un burete uscat de tifon. Spălarea se realizează făcând o singură mişcare faţă-spate cu fiecare dintre cei doi bureţi umezi şi apoi cu buretele uscat. În timp ce labiile sunt încă depărtate, o cantitate mică de urină este lăsată să treacă în toaletă (sau patul); apoi se colectează o probă din mijlocul fluxului într-un recipient steril şi se închide imediat.

Ocazional, urina trebuie colectată prin cateterizare. Aceasta este o procedură mai invazivă şi are cu ea o şansă de 1% până la 2% de a iniţia o ITU prin introducerea de microorganisme în vezică. Aspiraţia suprapubiană este cea mai precisă metodă de colectare a urinei, dar evident este şi cea mai invazivă.

Examinarea urinei colectate

Mai multe metode sunt utilizate în mod obişnuit pentru detectarea bacteriilor în urină. Acestea variază de la utilizarea beţelor până la examenul microscopic şi cultura. Pentru cele mai precise determinări, urina trebuie examinată în decurs de 1 oră. Dacă examinarea trebuie amânată, refrigerarea la 58° C păstrează urina pentru majoritatea examinărilor de rutină. Cu toate acestea, cultivarea necesită ca urina să nu fie refrigerată mai mult de 8 ore.

Metode cu joja

Examinarea modernă a probelor de urină implică de obicei utilizarea benzilor de reactiv, care sunt scufundate în urină şi îndepărtate. Părţi ale fiecărei joje sunt impregnate cu substanţe chimice care reacţionează cu substanţe specifice din urină pentru a produce diferite culori. Sunt furnizate standarde de culoare cu care culoarea poate fi comparată. Trebuie acordată o atenţie deosebită pentru a potrivi joja cu standardul de culoare la momentul potrivit. Instrucţiunile însoţesc joje preparate comercial.

Jojele sunt de neprețuit pentru analiza calitativă şi cantitativă brută. În mod obişnuit, acestea oferă informaţii despre pH, proteine, glucoză, cetone, bilirubină, hemoglobină, esterază leucocitară, nitriţi şi urobilinogen. Unele rije permit, de asemenea, detectarea leucocitelor şi a bacteriilor (inclusiv culturi semicantitative).

Infecţiile urinare cresc de obicei numărul de leucocite prezente. Testul esterazei leucocitelor este utilizat pentru a detecta globulele în urină. Deoarece multe organisme obişnuite conţin enzime care reduc nitraţii din urină la nitriţi (caseta 159-1), măsurarea nitriţilor urinari oferă o modalitate ieftină şi rapidă de a detecta bacteriuria semnificativă, dar constatările ar trebui confirmate prin cultură. Deşi ambele teste au o specificitate ridicată (aproximativ 95%), testul esterazei leucocitelor este sensibil la aproximativ 80% până la 90%, în timp ce testul pe nitriţi este sensibil doar la aproximativ 50% în comparaţie cu o cultură cantitativă ca standard de aur. Cu toate acestea, combinarea ambelor teste îmbunătăţeşte sensibilitatea până la intervalul de la 85% la 90%.16

Examinarea microscopică

Examinarea microscopică trebuie efectuată în prima oră după recoltare. O picătură de urină proaspătă sau o picătură de sediment resuspendat din urina proaspătă centrifugată este plasată pe o lamă de microscop, acoperită cu o lamă şi examinată cu obiectivul foarte uscat sub iluminare redusă. Prezenţa a mai mult de 10 bacterii pe câmp într-un eşantion necolorat sugerează un număr de bacterii de peste 100.000/mL de urină. Frotiurile pot fi, de asemenea, făcute folosind o coloraţie Gram şi examinate sub obiectivul de imersie în ulei. Prezenţa leucocitelor indică în continuare un proces infecţios. Prezenţa unor cantităţi mari de proteine, de leucocite sau ambele în examenul micrografic poate indica o afectare renală, cel mai frecvent pielonefrită.

CASETA 159-1 Nitraţi şi organisme biologice

Organisme care reduc nitraţii la nitriţi

Citrobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus spp.

Pseudomonas spp.

Serratia marcescens

Shigella

Staphylococcus spp. (cele mai multe)

Organisme care nu reduc nitraţii la nitriţi

Neisseria gonorrhoeae

Streptococcus faecalis

Mycobacterium tuberculosis

Cultura de urină

De obicei, se folosesc numai culturi cantitative. După introducerea urinei diluate în mediul adecvat şi incubare, coloniile sunt numărate şi înmulţite cu factorul de diluţie pentru a se obţine numărul de bacterii per mililitru. Bacteria este considerată semnificativă dacă este mai mare de 100.000/ml, dar chiar şi 1000/ml este considerată semnificativă clinic în prezenţa simptomelor caracteristice ITU. Majoritatea medicilor folosesc acum teste semicantitative17 folosind rije sau lame de sticlă acoperite cu medii de cultură. Coloniile sunt numărate şi aspectul este comparat în decurs de 12 până la 24 de ore de la incubare. Pentru infecţia recurentă sau cronică, se efectuează adesea studii de sensibilitate.

În mai mult de 95% dintre infecţii urinare, o singură specie bacteriană este problema. Atunci când se cultivă specii bacteriene mixte, probabilitatea de contaminare este mare. Recurenţa ITU după ce infecţia bacteriană iniţială este rezolvată este frecventă.

Staphylococcus epidermidis, difteroizii şi lactobacilii se găsesc frecvent în uretra distală, dar rareori cauzează ITU. Simptomele ITU recurente includ urgenţa, frecvenţa, nicturia şi durerea pelvină. Diagnosticul se stabileşte printr-o urocultură pozitivă.18

P CONDIŢII CONVIVENTE ŞI DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Deşi cistita bacteriană apare de obicei în mod acut şi de la sine, IC/PBS se manifestă de obicei cu afecţiuni care includ endometrioza, IBS, vulvodinia şi OAB.

Un istoric medical detaliat şi un examen fizic sunt baza pentru diagnosticarea cauzei CPP. Utilizarea chestionarelor, cum ar fi indicii pentru durerea pelvină, chestionarul de frecvenţă de urgenţă (PUF) sau chestionarul O'Leary Sant (OLS), poate obţine informaţii despre simptomele urinare. Sensibilitatea bazei vezicii urinare la examenul pelvin este o trăsătură caracteristică a IC/PBS care poate ajuta la diferenţierea acesteia de alte cauze ale CPP.9 Testele opţionale, inclusiv laparoscopia şi imagistica de diagnostic, pot fi, de asemenea, utile.6 Informaţii suplimentare utile pot fi obţinute din PST sau provocarea anestezic intravezical.

Endometrioza se caracterizează prin prezenţa glandelor asemănătoare endometriale şi a stromei în afara cavităţii uterine. Simptomele includ durere în abdomenul inferior, dismenoree şi dispareunie şi pot include, de asemenea, simptome de micţionare precum disuria şi frecvenţa.20 Endometrioza şi IC/PBS coexistă frecvent la acelaşi pacient. Într-un studiu asupra femeilor cu CPP şi sensibilitate a vezicii urinare la examinare, mai mult de 70% au prezentat atât endometrioză, cât şi IC/PBS.21

OAB se caracterizează prin urgenţă cu sau fără incontinenţă de urgenţă şi include de obicei frecvenţă şi nicturie. Simptomul cheie este urgenţa.22 OAB şi IC/PBS pot coexista la acelaşi pacient. Urgenţa poate fi cauzată de hiperactivitatea detrusorului, care de obicei poate fi demonstrată prin teste urodinamice. Urgenţa este un simptom comun atât al OAB, cât şi al IC/PBS, deşi cauza diferă. La pacienţii cu OAB, urgenţa are ca rezultat o dorinţă puternică de a evita scurgerea, în timp ce la pacienţii cu IC/PBS, urgenţa are ca rezultat o nevoie puternică de a micţiona pentru a ameliora durerea cauzată de plinătatea vezicii urinare.23

Vulvodinia se caracterizează prin disconfort vulvar, adesea raportat ca durere de arsură. Durerea poate apărea în timpul actului sexual, în timpul activităţii viguroase, după actul sexual sau chiar în repaus. Etiologia vulvodiniei este necunoscută, iar diagnosticul este de excludere. Simptomele vulvodiniei care se suprapun pe cele ale IC/PBS includ durerea şi dispareunia, dar nu frecvenţa sau nicturia; acest lucru poate ajuta la distingerea vulvodiniei de IC/PBS. De asemenea, este posibil ca un pacient să aibă atât IC/PBS, cât şi vulvodinie. Istoricul şi examenul fizic sunt importante în diagnosticarea vulvodiniei. Un istoric de durere cronică la nivelul vestibulului care durează mai mult de 3 luni poate sugera vulvodinie. Cauzele infecţioase pot include organisme virale, bacteriene sau fungice; prin urmare, acestea trebuie excluse ca cauze ale durerii vulvare. Dermatozele vulvare pot explica, de asemenea, simptomele vulvare.24 Sensibilitatea la presiune cu un tampon de vată la vestibul este un semn distinctiv al vulvodiniei,25 în timp ce sensibilitatea la baza vezicii urinare este tipică pentru IC/PBS.

p TRATAMENT

Scopul principal al abordării naturale pentru tratarea cistitei infecţioase este îmbunătăţirea măsurilor normale de protecţie a gazdei împotriva ITU. Mai exact, aceasta înseamnă îmbunătăţirea fluxului de urină prin obţinerea şi menţinerea hidratării adecvate, promovarea unui pH care inhibă creşterea organismelor, împiedicând aderarea bacteriilor

la celulele endoteliale ale vezicii urinare şi întărirea sistemului imunitar. În plus, pot fi folosite mai multe medicamente botanice cu activitate antimicrobiană.

Creşterea fluxului de urină

Creşterea fluxului de urină se poate obţine cu uşurinţă prin creşterea cantităţii de lichide consumate. În mod ideal, aceste lichide ar trebui să fie sub formă de apă pură şi ceaiuri din plante. Sucurile proaspete de fructe şi legume trebuie diluate cu cel puţin două ori cantitatea de apă. Pacientul trebuie încurajat să bea cel puţin 2 L de lichid, cel puţin jumătate fiind pur şi simplu apă pură. De asemenea, pacientul trebuie sfătuit să evite lichide precum băuturile răcoritoare, băuturile concentrate din fructe, cafeaua şi băuturile alcoolice.

Cistită interstiţială cronică

În plus faţă de măsurile generale date mai târziu pentru cistita, accentul pentru cistita interstiţială este pe îmbunătăţirea integrităţii interstiţiului împreună cu căptuşeala peretelui vezicii urinare. Teoria „uroteliului urinar cu scurgeri" postulează că există o problemă cu stratul de glicozaminoglican al epiteliului vezicii urinare, care are ca rezultat peretele vezicii urinare mai permeabil la potasiu, provocând inflamaţie şi durere. Eliminarea alergiilor alimentare pentru a reduce inflamaţia pare a fi un obiectiv valabil chiar dacă asocierea dintre alergiile alimentare şi cistita nu este bine stabilită. S-a demonstrat că alergiile alimentare produc cistita la unii pacienţi. Ingestia repetată a unui alergen alimentar ar putea explica cu uşurinţă natura cronică a cistitei interstiţiale. Pentru o discuţie completă despre alergiile alimentare, consultaţi capitolul 15.

Educaţia pacienţilor cu IC/PBS îi ajută să-i împuternicească să-şi controleze simptomele şi să fie participanţi activi la propria terapie. Pacienţii trebuie sfătuiţi să evite factorii declanşatori care conduc la creşterea simptomelor IC/PBS. De asemenea, ar trebui să fie încurajaţi să reducă stresul şi să folosească grupuri de sprijin pentru a face faţă impactului pe care IC/PBS îl are asupra vieţii lor de zi cu zi. Modificările dietetice pot oferi ameliorarea simptomelor.26

Herati et al27 au stabilit prevalenţa şi caracteristicile sensibilităţilor alimentare la pacienţii cu IC/PBS şi prostatită cronică/sindromul durerii pelvine cronice (CP/CPPS). Chestionarele validate care conţin o listă de 175 de produse alimentare, precum şi întrebări privind durerea au fost trimise prin poştă la 325 de pacienţi cu IC/PBS şi 286 cu CP/CPPS. Cercetătorii au descoperit că, deşi pacienţii cu IC/PBS erau mai susceptibili de a fi sensibili la alimente decât pacienţii cu CP/CPPS, aceste chestionare au arătat că simptomele pacienţilor cu IC/PBS şi CP/CPPS au fost agravate de produse similare, cum ar fi sucul de grepfrut, alimentele picante, alcoolul şi cafeaua cu cofeină. Descoperirile au arătat, de asemenea, că simptomele ambelor grupuri de pacienţi au fost ameliorate de anumite produse alimentare, şi anume apă şi un antiacid care conţine glicerofosfat de calciu (Prelief).27 În 2007, un studiu realizat la Universitatea din Long Island a raportat că peste 90% dintre pacienţii cu cistita interstiţială prezintă o creştere a simptomelor atunci când

consumă anumite alimente, în special cafea, băuturi alcoolice, băuturi şi băuturi alcoolice. citrice şi sucuri, îndulcitori artificiali şi ardei iute.28

Nu s-a dovedit în mod concludent că restricţiile alimentare contribuie la încetinirea progresiei bolii sau la îmbunătăţirea cursului acesteia. De obicei, restricţia alimentară trebuie cântărită cu scăderea calităţii vieţii pacientului. După 2 săptămâni, pacienţilor li se cere de obicei să înceapă să adauge din nou un aliment în dieta lor la fiecare 3 zile pentru a identifica orice sensibilitate alimentară specifică.

Tratamentele medicale includ antidepresive triciclice (amitriptilina fiind cea mai populară),29 anticolinergice pentru reducerea simptomelor de urgenţă urinară şi antihistaminice pentru eficacitatea lor în scăderea activării mastocitelor şi reducerea inflamaţiei.30,31.

Mastocitele, considerate cândva a fi responsabile pentru reacţiile alergice, s-au dovedit, în unele studii, a fi importante în cistita interstiţială. Dovezile actuale din studiile clinice şi de laborator confirmă că acestea joacă un rol central în IC/PBS.32 Histamina provoacă durere, umflături şi cicatrici şi împiedică vindecarea mucoasei vezicii urinare.

Pentosan polisulfat de sodiu (Elmiron), este un compus heparinoid pentru tratament oral, aprobat de FDA, despre care se crede că reface mucoasa defectă a vezicii urinare. Conform unui studiu clinic randomizat controlat cu placebo, atunci când este administrat pe cale orală, doar 1% până la 3% din medicamentul activ ajunge în vezică urinară. Pe baza nivelului de îmbunătăţire şi a efectelor secundare, tratamentul poate fi continuat timp de 3 luni şi apoi prelungit după cum este necesar.33

Terapiile de linia a doua includ agenţi imunosupresori precum prednisonul, care a fost utilizat pentru a trata IC/PBS severă într-un studiu clinic mic.34 Treizeci de pacienţi cu subtipul ulcerului Hunner de IC/PBS au prezentat o îmbunătăţire considerabilă după injectarea submucoasă endoscopică a triamcinolonului. Simptomele reapar în general după întreruperea tratamentului.

Terapia intravezicală poate fi utilizată pentru gestionarea erupţiilor. Dimetilsulfoxidul (DMSO) este singurul tratament intravezical IC/ PBS aprobat de FDA.37 Instilarea intravezicală de anestezic poate aduce o uşurare imediată. Un studiu al pacienţilor cu IC/PBS cărora li s-a administrat instilarea intravezicală de heparină şi lidocaină alcalinizată a arătat că acest tratament a oferit ameliorarea imediată şi susţinută a durerii şi a urgenţei.38

Diverse cocktail-uri intravezicale folosesc combinaţii de heparină, lidocaină, bicarbonat de sodiu, gentamicină şi glucocorticoizi pentru tratamentul pacienţilor cu IC/PBS.39

Relaxantele musculare, utilizate pentru a trata spasticitatea musculară crescută a podelei pelvine asociate cu CPP, par să aibă un efect benefic. Ciclobenzaprina este un agent strâns legat de antidepresivele triciclice. Se utilizează în doze iniţiale de 10 mg pe zi, care pot fi prescrise de până la trei ori pe zi. Tizanidina este un agonist alfa2 cu acţiune centrală

dovedit a fi superior placebo în tratarea spasticității în mai multe afecțiuni. În plus, clonazepamul a fost util în tratarea durerii neuropatice.40

Tratamente alternative

Biofeedback-ul este un alt aspect al terapiei fizice care poate oferi rezultate benefice pentru durerile pelvine. Prin biofeedback, pacientul poate învăța să controleze musculatura podelei pelvine prin vizualizarea activității mușchiului pe un computer și folosind feedback-ul vizual pentru a obține un control conștient asupra contracțiilor musculare, întrerupând astfel ciclul spasmului. Ger și colab. au studiat 60 de pacienți cu durere rectală intratabilă, dintre care 70% au fost diagnosticați cu spasm de ridicare. Biofeedback-ul a fost efectuat la 14 din cei 60 de pacienți pentru ședințe de 30 până la 60 de minute pe săptămână timp de 6 săptămâni. La 6 dintre cei 14 pacienți (43%), ameliorarea durerii a fost evaluată ca bună sau excelentă la 15 luni de urmărire.41 Un studiu prospectiv care a utilizat biofeedback și un balon manometric rectal a inclus 16 pacienți cu sindrom de ridicare a anului. Scorul median al durerii înainte de terapia cu biofeedback a fost 8 (pe o scară analogică liniară 0-10) și sa îmbunătățit semnificativ la un scor mediu de 2 după terapie. Toți pacienții au raportat musculatură nesensibilă după tratament.42

Ierburi și suplimente

Katherine Whitmore, medic urolog de la Universitatea Drexel, a descoperit că ierburile chinezești Cornus, rubarba de grădină, Psoralea și Rehmannia au scăzut durerea după 4 săptămâni la 61% dintre subiecții studiați (n = 25). În 3 luni, încă 22% dintre subiecți au avut un răspuns semnificativ.43 Cele mai consistente dovezi ale cercetării au fost găsite pentru Centella asiatica (gotu kola) și coada-calului (Equisetum arvense).43 Centella pare să abordeze alte caracteristici patologice ale cistitei interstițiale cronice. Mai exact, s-a demonstrat că extractele de Centella îmbunătățesc integritatea țesutului conjunctiv care compun interstițiul, precum și vindecă ulcerațiile vezicii urinare.45 Coada-calului (Equisetum arvense) are proprietăți astringente.46

Aloe vera, cunoscută și sub denumirea de „planta de ardere", a fost folosită pe scară largă pentru a vindeca și a calma durerea arsurilor. Într-un mic studiu încrucișat, deschis, dublu-orb, folosind un concentrat de aloe vera liofilizat din frunze întregi, trei capsule de 600 mg au fost administrate de două ori pe zi timp de 3 luni, urmate sau precedate de placebo. Din 12 pacienți cu cistita interstițială, 8 au finalizat studiul și 7 au avut o ameliorare semnificativă a simptomelor.47

L-Arginina

L-arginina este un aminoacid esențial care crește producția de oxid nitric (NO), care este dependent de enzima oxid nitric sintetaza (NOS). NO și NOS au proprietăți antibacteriene, relaxante ale mușchilor netezi, eliberare de hormoni și imunomodulatoare (prin creșterea numărului de celule T). Într-un studiu randomizat dublu-orb al L-argininei pe cale orală în tratamentul cistitei interstițiale, sa constatat că producția de NOS a fost scăzută la pacienții cu cistita interstițială și a crescut la pacienții cu ITU în comparație cu martorii. L-arginina

(1,5 g/zi) a fost administrată la 10 pacienţi cu cistita interstiţială timp de 6 luni. Apoi s-a măsurat NOS urinar şi sa constatat că a crescut, iar simptomele clinice de frecvenţă şi nicturie s-au îmbunătăţit la 8 din cei 10 pacienţi.48 Aceiaşi autori au efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, folosind 1,5 g de L-arginină pe zi timp de 3 luni. La sfârşitul acestei perioade, 6 (29%) dintre cei 21 de pacienţi din grupul L-arginină şi 2 (8%) din cei 25 de pacienţi din grupul placebo s-au îmbunătăţit clinic. Când a fost efectuată o analiză intenţionată de tratare, nu s-a găsit nicio diferenţă semnificativă între grupurile L-arginină şi placebo, deşi scalele Likert au arătat o diferenţă semnificativă în intensitatea durerii şi scorurile globale favorizând cei care iau L-arginină.49 Un alt studiu controlat randomizat cu L-arginina nu a găsit nicio îmbunătăţire a scorurilor simptomelor cistitei interstiţiale în comparaţie cu L-arginina şi eficacitatea controlului50. NOS în tratamentul cistitei interstiţiale rămâne controversată.

Quercetină

Quercetina este un flavonoid natural care inhibă eliberarea de histamină din mastocite şi are proprietăţi antiinflamatorii şi antioxidante. Este bogat în ceapă, seminţe, citrice, ulei de măsline, ceai şi vin roşu. Un compus care conţine quercetină a fost studiat la 22 de pacienţi cu cistita interstiţială cărora li sa administrat 500 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni. Doi pacienţi au renunţat la studiu. Dintre cei 20 de pacienţi rămaşi, 57% au avut o scădere semnificativă a indicilor de simptome şi probleme O'Leary Sant şi o evaluare globală scăzută a durerii (scala Likert; intervalul 0-10).49 Este necesar un studiu randomizat controlat cu placebo pentru a determina eficacitatea quercetinei.

Suc de afine (Vaccinium macrocarpon)

Merişoarele şi sucul de afine sunt folosite pentru tratamentul şi prevenirea ITU de câteva sute de ani. Mai multe studii clinice de beneficiu la pacienţii cu ITU au arătat rezultate mixte. Într-un studiu, 0,5 L/zi de suc de afine a produs efecte benefice la 73% dintre subiecţii (44 de femei şi 16 de bărbaţi) cu ITU activă.52 În plus, retragerea sucului de afine la persoanele care au beneficiat a dus la infecţii recurente ale vezicii urinare în 61%.

Experimentele in vitro au demonstrat că merişorul reduce aderenţa Escherichia coli la celulele uroepiteliale. E. coli reprezintă până la 80% din ITU dobândite în comunitate. Efectul merişorului asupra aderenţei E. coli este dependent de doză; expunerea la merişor poate, de asemenea, să înlocuiască E. coli preataşat.53 Pentru ca bacteriile să infecteze, acestea trebuie mai întâi să adere la mucoasă. Interferând cu aderenţa, sucul de merişor reduce foarte mult probabilitatea de infecţie şi ajută organismul să o combată. Aceasta este cea mai probabilă explicaţie a efectelor pozitive ale sucului de afine în infecţiile vezicii urinare.

Un studiu mare, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat eficacitatea a 300 ml de suc de afine la 153 de femei (vârsta medie 78,5) cu bacteriurie confirmată.54 Chiar şi această cantitate mică a scăzut dramatic nivelul bacteriilor din urina femeilor şi frecvenţa recurenţei infecţiei. Interesant este că cercetătorii au folosit suc îndulcit cu zaharină.

Deoarece zaharina este un cancerigen suspectat, vă recomandăm insistent să evitaţi acest îndulcitor artificial.

Într-un studiu pe şapte sucuri (merişor, afine, grapefruit, guava, mango, portocală şi ananas), numai merişor şi afine au demonstrat efecte inhibitoare.55 Sucul de afine (Vaccinium augustifolium) este un văr puternic al sucului de merişor şi o alternativă potrivită la sucul de afine în infecţiile vezicii urinare.

Trebuie subliniat faptul că majoritatea sucurilor de afine de pe piaţă conţin o treime din suc de afine amestecat cu apă şi zahăr. Pentru că zahărul are un efect atât de dăunător asupra sistemului imunitar

sistem,56'58 nu poate fi recomandată utilizarea sucului de afine îndulcit. Se preferă sucul proaspăt de afine (neîndulcit) sau de afine pentru a evita efectele nocive ale consumului de zahăr.

Extractele de afine sunt, de asemenea, disponibile comercial sub formă de pastile. Pentru a compara eficacitatea şi costul tabletelor cu suc proaspăt pentru prevenirea ITU, au fost studiate 150 de femei active sexual, cu vârsta cuprinsă între 21 şi 72 de ani, într-un studiu controlat randomizat timp de 1 an.59 Tabletele au fost luate de două ori pe zi, precum şi suc la 250 ml de trei ori pe zi. Atât sucul de merişor, cât şi tabletele de merişor au scăzut semnificativ numărul de pacienţi care se confruntă cu cel puţin 1 infecţie simptomatică pe an (20% şi, respectiv, 18%), comparativ cu placebo (32%). Costul mediu anual al tabletelor de afine a fost de 624 USD, în timp ce sucul a costat 1400 USD. În plus, consumul total de antibiotice a fost mai mic în ambele grupuri de tratament comparativ cu placebo. Deşi tabletele de merişor pot fi mai eficiente din punct de vedere al costurilor, este important să ne amintim că un aport suficient de lichide este încă important, aşa că trebuie să ingeraţi multă apă dacă sunt folosite tablete.

De interes, într-un studiu amplu cu suc de merişor în comparaţie cu suc placebo, efectuat în rândul a 376 de pacienţi britanici cu vârsta de 60 de ani şi peste, incidenţa ITU simptomatică a fost, de asemenea, mai mică decât era anticipată în grupul placebo, dar nu a existat o diferenţă semnificativă între grupuri.60 Atât sucul activ, cât şi cel placebo au conţinut acid ascorbic.

Un alt studiu controlat randomizat pe 305 de persoane cu vezică neuropatică în urma leziunii măduvei spinării a constatat că ingestia de tablete de merişor nu a redus ratele de ITU în comparaţie cu regimul standard.61

Cel mai recent studiu până în prezent a analizat 319 femei de facultate care se prezintă cu ITU acută. În acest studiu randomizat dublu-orb, participanţii au fost urmăriţi până la o a doua ITU sau timp de 6 luni, oricare a apărut primul. Studiul a concluzionat că o doză de 8 oz de suc de afine cu conţinut scăzut de calorii de două ori pe zi nu a oferit nicio protecţie împotriva riscului de ITU recurentă în rândul femeilor de vârstă universitară. Loturile de suc testat au fost standardizate la 112 mg pe zi de conţinut de proantocianidină. Sucul placebo a fost formulat de Ocean Spray pentru a imita aroma (zahăr şi aciditate) şi culoarea

băuturii de afine, dar fără niciun conţinut de afine. Pe lângă alte substanţe de calitate alimentară şi farmaceutică, ambele sucuri au conţinut acid ascorbic în formulările lor.

În sfârşit, există o preocupare teoretică cu privire la utilizarea sucului de afine şi formarea pietrelor la rinichi. Deoarece merişoarele sunt considerate un aliment care conţine oxalat, se crede că acest lucru poate încuraja formarea pietrelor la rinichi bogate în oxalat. Cu toate acestea, excreţia urinară de oxalat nu creşte după consumul de suc de merişor şi niciunul dintre studiile care utilizează merisoare nu a raportat o incidenţă crescută a pietrelor la rinichi.63

Acidifica sau alcaliniza?

Deşi mulţi practicieni consideră că acidificarea urinei este cea mai bună abordare în abordarea cistitei, se pot aduce mai multe argumente pentru alcalinizarea urinei. În primul rând, este adesea dificil să acidifiezi urina. Multe metode populare de încercare de a acidifica urina, cum ar fi suplimentarea cu acid ascorbic şi consumul de suc de merişor, au un efect redus asupra pH-ului la dozele prescrise în mod obişnuit.

Cel mai bun argument pentru alcalinizarea urinei este că aceasta pare a fi mai eficientă, mai ales la femeile fără bacterii patogene în urină. Cea mai bună metodă de alcalinizare a urinei pare să fie utilizarea sărurilor de citrat (de exemplu, citrat de potasiu, sodiu).

citrat). Aceste săruri sunt rapid absorbite şi metabolizate fără a afecta pH-ul gastric sau produce un efect laxativ. Ele sunt A excretate parţial sub formă de carbonat, crescând astfel pH-ul urinei. B

Citratul de potasiu, citratul de sodiu sau ambele au fost de multă vreme folosite în tratamentul ITU inferioare. Ele sunt adesea folosite ca „exerciţiu de ţinere" până când rezultatele unei uroculturi devin disponibile. Unele studii clinice susţin această practică. De exemplu, într-un studiu, femeilor care prezentau simptome de ITU au primit 4 g de citrat de sodiu la fiecare 8 ore timp de 48 de ore.64 Din cele 64 de femei evaluate, 80% au avut ameliorarea simptomelor, 12% au prezentat o deteriorare a simptomelor şi 91,8% au evaluat tratamentul ca fiind acceptabil. Din cele 64 de femei, 19 s-au dovedit a avea culturi bacteriene pozitive. Au existat mai multe variaţii în răspunsul la tratament în grupul cu infecţie bacteriană dovedită, cei cu simptome de durere uretrală (7 din 10) şi disurie (13 din 18) ameliorându-se mai mult decât cei cu simptome de frecvenţă (9 din 17) şi urgenţă (6 din 13). Aceste rezultate au fost similare cu cele ale unui studiu anterior care demonstrează ameliorarea simptomatică semnificativă şi bacteriurie la 80% dintre cele 159 de femei studiate.65

Datorită acestor rezultate pozitive, s-a sugerat că urocultura ar putea fi limitată la acele femei care nu răspund la terapia de alcalinizare. Restricţionarea uroculturii la cei care nu răspund ar reduce, de asemenea, costurile de îngrijire a sănătăţii.

Există un alt avantaj posibil al alcalinizării, mai degrabă decât acidificării urinei. Multe plante medicinale folosite pentru a trata ITU, cum ar fi Hydrastis canadensis şi

Arctostaphylos uva ursi, conţin componente antibacteriene care funcţionează cel mai eficient într-un mediu alcalin.

acupunctura

Acupunctura atrage interesul pacienţilor cu tot felul de afecţiuni urologice. Utilizarea acupuncturii oferă, de asemenea, urologilor posibilitatea de a colabora cu alţi profesionişti din domeniul sănătăţii, cum ar fi acupuncturii.66

Pacienţii cu IC/PBS pot beneficia potenţial de la 10 până la 20 de şedinţe de acupunctură.43 Alraek a reuşit să arate într-un studiu cu 61 de femei că un diagnostic de medicina tradiţională chineză poate fi util în cistita.67

Într-un studiu pe 14 pacienţi, Rapkin şi Kames au descoperit că 6 până la 8 săptămâni de acupunctură au redus durerea cistitei interstiţiale.68

Unul a raportat că un studiu de caz implică o femeie de 31 de ani ale cărei simptome de cistită interstiţială au fost reduse cu acupunctura la nivelul rinichilor şi meridianelor vezicii urinare.69

Într-un studiu norvegian, 67 de femei adulte cu antecedente de ITU inferioară recurente au fost randomizate în trei grupuri: una care a primit tratament cu acupunctură, una care a primit acupunctură simulată şi una nu a primit niciun tratament. Un 85% dintre pacienţii din grupul cu acupunctură semnificativi din punct de vedere statistic au fost liberi de cistită în timpul perioadei de observaţie de 6 luni, comparativ cu 58% în grupul de simulare şi doar 36% în grupul de control. Unii practicieni combină, de asemenea, acupunctura cu tradiţia chineză pe bază de plante, care poate fi utilă şi în tratamentul afecţiunilor cronice pe termen lung.

Suplimente nutritive

D-Manoză

D-Manoza este un zahăr simplu care acţionează similar cu sucul de merişor, deoarece ajută la prevenirea aderenţei piliilor de E. coli şi a altor bacterii la peretele vezicii urinare. De fapt, D-manoza este

TABELUL 159-4 Sensibilitatea bacteriologică la nutrienţi şi medicamentele botanice

conţinute în sucul de afine, dar în doze mai mici decât sunt disponibile prin suplimentarea specifică. Deşi nu există studii clinice disponibile care să susţină utilizarea pulberii de D-manoză, o mână de articole de cercetare care explică funcţia acesteia susţin cu tărie utilizarea acesteia.

Un studiu in vitro a evaluat efectul D-manozei asupra a 73 de tulpini de E. coli de celule epiteliale vaginale şi bucale de la femei care au suferit ITU recurente. Dintre tulpinile din

izolate urinare, vaginale sau anale, 66 (90%) au demonstrat aderenţa la celulele epiteliale vaginale. Când este aplicată, D-manoza a inhibat complet aderenţa a 25 de tulpini (42%) la celulele epiteliale şi a inhibat încă 11 tulpini (18%) cu cel puţin 50%. Rezultate similare au fost obţinute cu celulele bucale. Efectul inhibitor al D-manozei a fost similar, indiferent de originea tulpinilor.71 Un alt studiu asupra şobolanilor Sprague Dawley cărora li sa administrat injecţii intraveziculare cu D-manoză a constatat o îmbunătăţire semnificativă a bacteriuriei într-o manieră dependentă de doză la animalele cărora li sa administrat D-manoză.72

Jonathan Wright recomandă o doză pentru adulţi de 0,5 până la 1 linguriţă de trei ori pe zi amestecată cu puţină apă. Are un gust dulce şi a fost folosit cu succes în doze reduse corespunzător şi pentru ITU pediatrică. Desigur, mai multe cercetări sunt necesare pentru a evalua pe deplin utilitatea şi eficacitatea acestei terapii.

Medicamente botanice

Multe ierburi au fost folosite de-a lungul secolelor în tratamentul infecţiilor urinare (Tabelul 159-4). Următoarele sunt câteva a căror utilizare este susţinută atât de medicina populară, cât şi de dovezi ştiinţifice.

Arctostaphylos uva ursi

Majoritatea cercetărilor s-au concentrat asupra componentului antiseptic urinar Arctostaphylos uva ursis (ruş sau merişor de munte), arbutina, care cuprinde de obicei 6,3% până la 9,6% din frunze.73 Arbutina este hidrolizată în hidrochinonă şi glucoză în organism. Hidrochinona este cea mai eficientă într-o urină alcalină. Cu toate acestea, extractele brute de plante sunt mai eficiente din punct de vedere medicinal decât arbutina izolată.74 A. uva ursi, raportat a fi deosebit de activ împotriva E. coli, are şi proprietăţi diuretice.75

Efectul profilactic al unui extract standardizat de A. uva ursi asupra cistitei recurente a fost evaluat într-un studiu dublu-orb pe 57 de femei.76 La sfârşitul unui an, 5 din 27 de femei din grupul placebo au avut o recidivă, în timp ce niciuna dintre cele 30 de femei care au primit extract de A. uva ursi nu a avut o recidivă. Nu au fost raportate efecte secundare în niciunul dintre grupuri. Aceste rezultate impresionante indică faptul că utilizarea regulată a A. uva ursi, precum merişorul, poate preveni infecţiile vezicii urinare.

A. uva ursi s-a dovedit, de asemenea, a fi de ajutor în creşterea susceptibilităţii bacteriilor rezistente la antibiotice la antibiotice precum beta-lactamele. Un grup japonez a studiat efectul corilaginului, un compus polifenolic din A. uva ursi, utilizat împotriva Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Corilagin a redus concentraţia inhibitorie minimă a oxacilinei şi a altor antibiotice betalactamice de 100 până la 2000 de ori. Efectul corilaginului şi oxacilinei a fost sinergic şi bactericid. Unele alte antibiotice studiate nu au fost îmbunătăţite de corilagin. Autorii au mai menţionat că catechinele, compusul P şi galatul de epicatechină din ceaiul verde, precum şi baicalinul din Scutellaria amoena, pot produce şi ele efecte similare.77

Trebuie avut grijă pentru a evita dozele excesive de A. uva ursi – s-a demonstrat că doar 15 g (0,5 oz) din frunzele uscate produc toxicitate la indivizii susceptibili. Semnele toxice includ următoarele74:

Băuturi în urechi

Greaţă

vărsături

Senzaţie de sufocare

Dificultăţi de respiraţie

Convulsii

Delir

Colaps

Allium sativum

S-a demonstrat că usturoiul are activitate antimicrobiană împotriva multor organisme care cauzează boli, inclusiv cele asociate cu infecţii ale tractului urinar, cum ar fi următoarele79,80:

E. coli

Proteus spp.

Klebsiella pneumoniae

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Hydrastis canadensis

Goldenseal este printre cei mai eficienţi dintre agenţii antimicrobieni pe bază de plante. Istoria sa lungă de utilizare de către medicii naturisti şi naturisti pentru tratamentul infecţiilor este bine documentată în literatura ştiinţifică. O importanţă deosebită este aici eficacitatea sa împotriva E. coli, speciile Proteus, speciile Klebsiella, speciile Staphylococcus, Enterobacter aerogenes (doză mare necesară) şi speciile Pseudomonas.81,82 Berberina, ca şi hidrochinona din A. uva ursi, funcţionează mai bine într-o urină alcalină (vezi capitolul complet).

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deşi majoritatea cazurilor de cistita sunt relativ benigne, este extrem de important ca pacientul să fie diagnosticat, tratat şi monitorizat corespunzător. Monitorizarea adecvată

include ca pacientul să notifice medicul cu privire la orice modificare a stării sale. Dacă cultura inițială a fost pozitivă, este adecvată continuarea cu o altă cultură la 7 până la 14 zile după începerea tratamentului. Citrații pot fi utilizați pentru a ameliora simptomele. Din cauza posibilității unei infecții renale, pacienții ar trebui să-și informeze medicul dacă există febră, dureri de spate, greață sau vărsături. Pielonefrita necesită antibioticoterapie imediată și uneori spitalizare.

Deși ocazional infecție acută a vezicii urinare este ușor de tratat, tratarea femeilor cu cistita cronică poate fi o provocare semnificativă. Succesul pe termen lung necesită determinarea cauzei de bază: anomalii structurale, consum excesiv de zahăr, alergii alimentare, deficiențe nutriționale, vaginită cronică, focare locale de infecție (de exemplu, prostată, rinichi) și abuz sexual actual sau din copilărie. Toate cauzele potențiale trebuie evaluate și rezolvate.

Deși agenții cauzali ai cistitei nu s-au schimbat în timp, rezistența bacteriană la antibiotice devine rapid o problemă; chiar și cazurile unice de cistita acută simplă au devenit recalcitrante.83,84 Rezistența la antibioticele comune – inclusiv trimetoprim-sulfametoxazol, medicamente beta-lactamice și fluorochinolonă – apare într-un ritm alarmant. În acest mediu, este logic să se utilizeze terapii naturale care implică aportul de lichide pentru a proteja tractul urinar, sprijinul imunitar, plus medicamente nutritive și botanice ca terapie de primă linie în cazurile nonpielonefritice și ca terapie adjuvantă pentru a crește eficacitatea tratamentului cu antibiotice, dacă este necesar.

Măsuri generale

Pacienții trebuie sfătuiți să bea cantități mari de lichide (cel puțin 2 L/zi), inclusiv cel puțin 0,5 L de merișor neîndulcit sau 0,25 L de suc de afine.

Pacienții trebuie învățați să urineze după actul sexual. Femeile care dezvoltă infecții ale vezicii urinare după actul sexual trebuie să spele labiile și uretra cu un ceai puternic de H. canadensis (2 linguriță/cană) atât înainte, cât și după. Dacă aceasta este inadecvată, o soluție diluată de povidonă-iod se dovedește de obicei eficientă.

Dieta

Infecțiile urinare sunt în mare parte infecții ascendente cauzate de bacterii derivate din scaune. Deoarece modificările compoziției bacteriene a scaunelor depind de dietă, este rezonabil ca riscul de infecție să se modifice odată cu modificările dietei. Pacienții ar trebui să evite toate zaharurile simple, carbohidrații rafinați, sucul de fructe complet (sucul de fructe diluat este acceptabil) și alergenii alimentari. De asemenea, sunt recomandate produsele din iaurt cu probiotice vii. Pacienții ar trebui să limiteze caloriile și să mănânce cantități generoase de usturoi și ceapă.

Pacienții cu IC/PBS ar trebui să excludă din alimentație cafeaua, ceaiul, sifonul, băuturile alcoolice, fructele și sucuri citrice, îndulcitorii artificiali și ardeiul iute. Alte alimente, cum ar fi glutenul și produsele lactate, pot fi, de asemenea, suspecte. Deși nu există date științifice care să susțină sau să respingă această ipoteză, autorii consideră, pe baza experienței

clinice, că pacienţii beneficiază de excluderea acestor alimente. O dietă de eliminare/provocare poate fi utilă pentru acest grup de pacienţi.

Suplimente nutritive pentru cistita bacteriană

D-Manoză pudră: 0,75 linguriţă de trei ori pe zi

Vitamina C: 500 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Vitamina A: 25.000 UI/zi

Beta-caroten: 200.000 UI/zi

Zinc: 30 mg/zi A

Colina: 1000 mg/zi B

C Suplimente nutriţionale pentru cistita interstiţială nebacteriană/sindromul vezicii urinare dureroase

L-Arginina: 1500 mg în doze divizate

Quercetină: 500 mg de două ori pe zi

Medicamente botanice pentru cistita bacteriană

Dozele sunt de trei ori pe zi:

A. uva ursi

Frunze uscate sau sub formă de ceai: 1,5 până la 4 g (1 până la 2 linguriţe)

Frunze liofilizate: 500 până la 1000 mg

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml (1 până la 1,5 linguriţă)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid sub formă de pulbere (10% arbutină): 250 până la 500 mg

H. canadensis

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 1 până la 2 g

Rădăcină liofilizată: 500 până la 1000 mg

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml (1 până la 1,5 linguriţă)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid sub formă de pulbere (alcaloid 8%): 250 până la 500 mg

Ulei de lemn de santal: 1 până la 2 picături

Medicamente botanice pentru cistita interstițială nebacteriană/vezica urinară dureroasă

Centella asiatica

Planta uscata: din frunza uscata se poate face un ceai, de luat de trei ori pe zi

Pulbere de plantă (disponibilă în capsule): 1000 până la 4000 mg, de trei ori pe zi

Tinctură (1:2 g/v, 30% alcool): 30 până la 60 de picături (echivalent cu 1,5 până la 3 ml; există 5 ml într-o linguriță), de trei ori pe zi

Extract standardizat: 50 până la 250 mg de două până la trei ori pe zi. Extractele standardizate ar trebui să conțină 40% asiaticozidă, 29% până la 30% acid asiatic, 29% până la 30% acid madecasic și 1% până la 2% madecassozidă.

Equisetum arvense

Doză standardizată: 300 mg de trei ori pe zi, standardizată pentru a conține 10% până la 15% silice

Infuzie de plante (ceai): 2 până la 3 linguri de trei ori pe zi. Se toarnă apă fierbinte pe plantă, se înmuiează timp de 5 până la 10 minute și se ia conform instrucțiunilor.

Tinctură (1:5): 1 până la 4 ml de trei ori pe zi

Externe (comprese): 10 g plantă la 1 L apă pe zi

REFERINȚE

Sucursala WT. Practica de cabinet a medicinei. Philadelphia: Saunders; 1982:679-685, 488-504.

Nichel JC. Cistită interstițială: un sindrom de durere pelvină cronică. Med Clin North Am. 2004;88:467-481.

Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Simptomele cistitei interstițiale, sindromul vezicii urinare dureroase și boli similare la femei: o revizuire sistematică. J Urol. 2007; 177:450-456.

Howard FM. Dureri pelvine cronice. Obstet Gynecol. 2003;101:594-611.

Hanno PM. Cistită interstițială și tulburări asociate. În: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Jr ED, et al. eds. Urologia lui Campbell. a 8-a ed. Philadelphia: Saunders; 2002:631-670.

Driscoll A, Teichman JMH. Cum se prezintă pacienții cu cistita interstițială? J Urol. 2001;166:2118-2120.

Buletinul Comitetului ACOG pentru Practică — Ginecologie. Buletin de practică ACOG: Ghid de management clinic pentru obstetrician-ginecologi, Numărul 51, martie 2004. Durerea pelvină cronică. Obstet Gynecol. 2004;103:589-605.

Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP,

et al. Modele de diagnostic și trimitere la femeile care consultați pentru durere pelvină cronică în îngrijirea primară din Marea Britanie. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:1156-1161.

Howard FM. Examenul fizic. În: Howard FM, Perry CP, Carter JE, El-Minawi AM, eds. Durerea pelvină: diagnostic și management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:26-42.

McCormack WM. Două sindroame sinusurilor urogenitale: cistita interstițială și vulvita focală. J Reprod Med. 1990;35:873-876.

Ottem DP, Teichman JMH. Care este valoarea cistoscopiei cu hidrodistensie pentru cistita interstitiala? Urologie. 2005;66: 494-499.

Erickson DR, Tomaszewski JE, Kunselman AR, et al. Criteriile cistoscopice ale Institutului Național de Diabet și Boli Digestive și Renale se asociază cu alte caracteristici clinice și obiective ale cistitei interstițiale? J Urol. 2005;173: 93-97.

Teichman JMH. Testarea sensibilității la potasiu în diagnosticul și tratamentul cistitei interstițiale. Infectează Urol. 2003;16: 87-94.

Moldwin R, Brettschneider N. Utilizarea anestezicelor intravezicale pentru a ajuta la diagnosticarea cistitei interstițiale. Alexandria, VA: Poster prezentat la Research Insights Into Interstitial Cystite: A Basic and Clinical Science Symposium; 30 octombrie-1 noiembrie 2003.

Nickel JC, Moldwin R, Lee S, et al. Lidocaina alcalinizată intravezicală (PSD597) oferă o ușurare susținută a simptomelor cistitei interstițiale și a sindromului vezicii urinare dureroase. 2009;103:910-918.

Bass III BF, Jarvis JA, Mitchell CK. Infecţii ale tractului urinar. Asistenţă primară. 2003;30:41-61.

Rubin RH. Infecţii ale tractului urinar. În: Dale DC, Federman D, eds. Medicină ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 1997.

Hooton TM. Infecţie recurentă a tractului urinar la femei. Int J Agenţi antimicrobi. 2001;17:259-268.

Wilson AL. Endometrioza: o cauză comună a infertilităţii şi a durerii pelvine. JAAPA. 2003;16:20-23.

Buletinul de practică ACOG. Managementul medical al endometriozei, Numărul 11, decembrie 1999. Ghid de management clinic pentru obstetrician-ginecologi. Int J Gynaecol Obstet. 2000;71:183-196.

Chung MK, Chung RP, Gordon D. Cistita interstiţială şi endometrioza la pacienţii cu durere pelvină cronică: sindromul „gemeni răi". JSLS. 2005;9: 25-29.

Abrams P. Descrierea funcţiei de stocare a vezicii urinare: sindromul vezicii urinare hiperactive şi hiperactivitatea detrusorului. Urologie. 2003;62(suppl 5B):28-37.

Evans III RJ. Simptome suprapuse. Pacient de sex feminin. 2006;31(suppl):5-10.

Reed BD. Vulvodinia. Pacient de sex feminin. 2005;30:48-54.

Reed BD, Crawford S, Couper M, et al. Durerea la vestibulul vulvar: un sondaj bazat pe web. J Dis. tract genital joasă. 2004;8: 48-57.

Shorter B, Lesser M, Moldwin RM, et al. Efectul alimentelor asupra simptomelor cistitei interstiţiale. J Urol. 2007;178: 145-152.

Herati A, Shorter B, Tai J, et al. Diferenţele de sensibilităţi alimentare între IC/PBS şi CP/CPPS. J Urol. 2009;181(suppl 4):22. Rezumat 60.

Shorter B, Lesser M, Moldwin R, et al. Efectul alimentelor asupra simptomelor cistitei interstiţiale. J din Urol. 2007;178(1):145-152.

Van Ophoven A, Hertle L. Rezultatele pe termen lung ale tratamentului cu amitriptilină pentru cistita interstiţială. J Urol. 2005;174: 1837-1840.

Dell JR. Construirea unei practici de succes a cistitei interstiţiale în ginecologie. Practicaţi construiţi astăzi. 2003;49:4-11.

Theoharides TC, Sant GR. Terapia cu hidroxizină pentru cistita interstiţială. Urologie. 1997;49(suppl 5A):108-110.

Byrne DS, Sedor John F, Soroush Mehrdad şi colab. Interacţiunea glicoproteinei vezicii urinare GP51 cu bacteriile uropatogene. Urol. aprilie 2001;165(4): 1342-1346.

Kahn BS, Stanford EJ, Mishell Jr DR, et al. Managementul pacienţilor cu cistita interstiţială sau durere pelvină cronică de origine vezică: un raport de consens. Curr Med Res Opin. 2005;21:509-516.

Soucy F, Gregoire M. Eficacitatea prednisonului pentru cistita interstiţială ulcerativă refractară severă. J Urol. 2005;173: 841-843.

Cox M, Klutke JJ, Klutke CG. Evaluarea rezultatelor pacientului după injectarea submucoasă a triamcinolonului pentru tratamentul cistitei interstiţiale de subtip ulcer Hunner. Can J Urol. 2009;16:4536-4540.

Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, et al. Ciclosporină A şi pentosan polisulfat de sodiu pentru tratamentul cistitei interstiţiale: un studiu comparativ randomizat. J Urol. 2005;174:2235-2238.

Parkin J, Shea C, Sant GR. Dimetil sulfoxid intravezical (DMSO) pentru cistita interstiţială: o abordare practică. Urologie. 1997;49(suppl 5A):105-107.

Nickel JC, Moldwin R, Lee S, et al. Lidocaina alcalinizată intravezicală (PSD597) oferă o uşurare susţinută a simptomelor cistitei interstiţiale şi a sindromului vezicii urinare dureroase. 2009;103:910-918.

Theoharides TC, Whitmore K, Stanford E, şi colab. Cistită interstiţială: dureri ale vezicii urinare şi nu numai. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:2979-2994.

Nickel JC, Baranowski AP, Pontari M,

et al. Managementul bărbaţilor diagnosticaţi cu prostatită cronică/sindrom de durere pelvină cronică care au eşuat în managementul tradiţional. Rev Urol. 2007;9:63-72. Această revizuire importantă subliniază strategii inovatoare de tratament pentru pacienţii cu CPPS.

Ger GC, Wexner SD, Jorge JM şi colab. Evaluarea şi tratamentul durerii rectale cronice intratabile: un efort frustrant. Dis Colon Rectum. 1993;36: 139-145.

Heah SM, Ho YH, Tan M şi colab. Biofeedback-ul este un tratament eficient pentru sindromul levator ani. Dis Colon Rectum. 1997;40: 187-189.

Whitmore KE. Terapii complementare şi alternative ca alternative de tratament pentru cistita interstiţială. Rev Urol. 2002;4(supliment 1):S28-S35.

Kubsch Sylvia, Linton Suzanne M, Hankerson Christine şi colab. Protocolul de intervenţii holistice pentru controlul simptomelor cistitei interstiţiale: un studiu de caz; Practica holistică de nursing. iulie/august 2008;22(4):183-190.

Fam A. Utilizarea extractului titrat de Centella asiatica (TECA) în leziunile vezicii urinare bilharziale. Int Surg. 1973;58:451-452.

Etrebi A, Ibrahim A, Zaki K. Tratamentul ulcerului vezical cu asiaticozid. J Egipt Med Asoc. 1975;58:324-327.

Descoperiri raportate de Desert Harvest. [Accesat noiembrie 2001]. Disponibil pe www.desertharvest.com. Date în dosar.

Smith SD, Wheeler MA, Foster Jr HE, et al. Îmbunătăţirea scorurilor cistitei interstiţiale în timpul tratamentului cu L-arginină orală.

J Urol. 1997;158(3 pt1):703-708.

Korting GE, Smith SD, Wheeler MA, et al. Un studiu randomizat dublu-orb al L-argininei orale pentru tratamentul cistitei interstiţiale. J Urol. 1999;161:558-565.

Cartledge JJ, Davies AM, Eardley I. Un studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea L-argininei în tratamentul cistitei interstiţiale. BJU Int. 2000;85:421-426.

Katske F, Shoskes DA, Sender M, et al. Tratamentul cistitei interstiţiale cu un supliment de quercitină. Teh. Urol. 2001;7:44-46.

Papas PN, Brusch CA, Ceresia GC. Sucul de afine în tratamentul infecţiilor tractului urinar. Sud-Vest Med. 1966;47:17-20.

Guay DR. Afine şi infecţii ale tractului urinar. Droguri. 2009;69:775-807.

Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, et al. Reducerea bacteriuriei şi piuriei după ingestia de suc de afine. JAMA. 1994;271:751-754.

Ofek I, Goldhar J, Zafrini D, et al. Activitatea anti-Escherichia a sucurilor de merisor si afine. N Engl J Med. 1991;324:1599.

Sanchez A, Reser J, Lau H, et al. Rolul zaharurilor în fagocitoza neutrofilă umană. Am J Clin Nutr. 1973;26:1180-1184.

Ringsdorf W, Cheraskin E, Ramsay R. Zaharoza, fagocitoza neutrofilelor şi rezistenţa la boli. Dent Surv. 1976;52:46-48.

Bernstein J, Alpert S, Nauss K, et al. Depresia transformării limfocitelor după ingestia orală de glucoză. Am J Clin Nutr. 1977;30:613.

Stothers L. Un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea şi rentabilitatea produselor naturiste cu merişor ca profilaxie împotriva infecţiei tractului urinar la femei. Can J Urol. 2002;9:1558-1562.

McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ şi colab. Ingestia de suc de merisor reduce infectiile simptomatice ale tractului urinar la persoanele in varsta aflate in spital? Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Vârsta Îmbătrânirea. 2005;34:256-261.

Lee BB, Haran MJ, Hunt LM şi colab. Studiu privind antisepsia neuropatică a vezicii urinare afectate de coloana vertebrală (SINBA). Măduva spinării. 2007;45:542-550.

Barbosa-Cesnik1 Cibele, Brown Morton B, Buxton Miatta, et al. Sucul de afine nu reuşeşte să prevină infecţiile recurente ale tractului urinar: rezultate dintr-un studiu randomizat controlat cu placebo. Clin Infect Dis. 2011 ian;52(1):23-30.

Brinkley L, McGuire J, Gregory J, şi colab. Biodisponibilitatea oxalatului în alimente. Urologie. 1981;17:534-538.

Munday PE, Savage S. Cymalon în managementul simptomelor tractului urinar. Genitourin Med. 1990;66:461.

Spooner JB. Alcalinizarea în tratamentul cistitei. J Int Med Res. 1984;12:30-34.

Ripolli E, Bunn T. Rolul acupuncturii în tratamentul stărilor urologice. Lumea J Urol. 2002;20(5):315-318.

Alraek T, Aune A, Baerheim A. Sindroame de medicină tradiţională chineză la femeile cu cistita recurentă frecvent: frecvenţe de sindroame şi simptome. Complement Ther Med. 2000;8:260-265.

Rapkin AJ, Kames LD. Abordarea managementului durerii pentru durerea pelvină cronică. J Reprod Med. 1987;32:323-3271.

Lyons P. Tratamentul acupuncturii pentru cistita interstiţială: raport de caz. Sunt AcadMed Acupunct. 2001. http://www. medicalacupuncture.org.ezproxy.med.nyu. edu. Publicat 2001. Accesat la 1 noiembrie 2007.

Aune A, Alraek T, LiHua H. Acupunctura în profilaxia infecţiei recurente ale tractului urinar inferior la femeile adulte. Scand J Prim Health Care. 1998;16:37-39.

Schaeffer AJ, Chmiel JS, Duncan JL şi colab. Aderenţa sensibilă la manoză a Escherichia coli la celulele epiteliale de la femei cu infecţii recurente ale tractului urinar. J Urol. 1984;131:906-910.

Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ şi colab. Efectul D-manozei şi D-glucozei asupra bacteriuriei Escherichia coli la şobolani. Urol Res. 1983;11:97-102.

Parejo I, Viladomat F, Bastida J, et al. O singură etapă de extracţie în analiza cantitativă a arbutinei din frunzele de urs (Arctostaphylos uva-ursi) prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă. Phytochem Anal. 2001;12:336-339.

Indexul Merck. a 10-a ed. Rahway, NJ:

Merck; 1983:112-113, 699. A

Efectul dezinfectant urinar _

de extract din frunze uva ursi. Planta

Medica. 1970;18:1-25. C

Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Efectul profilactic al UVA-E la femeile cu cistită recurentă: un raport preliminar. Curr Ther Res. 1993;53:441-443.

Manges AR, Johnson JR, Foxman B şi colab. Distribuţia pe scară largă a infecţiilor tractului urinar cauzate de un grup clonal de Escherichia coli multirezistent. N Engl J Med. 2001;345:1007-1013.

Adetumbi MA, Lau BH. Allium sativum (usturoi): un antibiotic natural. Ipoteze Med. 1983;12:227-237.

Sharma VD, Sethi MS, Kumar V, et al. Proprietatea antibacteriană a Allium sativum Linn. studii in vivo şi in vitro. Indian J Exp Biol. 1977;15:466-468.

Elnima EI, Ahmed SA, Mekkawi A, et al. Activitatea antimicrobiană a extractelor de usturoi şi ceapă. Pharmazie. 1983;38:747-748.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină: activitate antimicrobiană, biotestare şi mod de acţiune. Can J Microbiol. 1969;15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II. Berberină, fizostigmină şi sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1952;8:71-78.

Gupta K. Rezistenţa la antibiotice emergente în agenţii patogeni ai tractului urinar. Infect Dis Clin North Am. 2003;17:243-259.

Manges AR, Johnson JR, Foxman B şi colab. Distribuţia pe scară largă a infecţiilor tractului urinar cauzate de un grup clonal de Escherichia coli multirezistent. N Engl J Med. 2001;345:1007-1013.

Dermatita herpetiformă

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Erupţie papuloveziculară pruriginoasă, de obicei pe suprafeţele extensoare

Cel mai frecvent la bărbaţii albi de vârstă mijlocie, dar poate fi observat la indivizii de orice vârstă

Depuneri de IgA în papilele dermice; confirmată prin imunofluorescenţă

Boala celiacă asimptomatică (enteropatie sensibilă la gluten) la 75% până la 90% dintre pacienţi

p CONSIDERAŢII GENERALE

Dermatita herpetiformă (DH) este o manifestare cutanată a enteropatiei sensibile la gluten (boala celiacă). Pacienţii cu DH demonstrează anticorpi IgA seric împotriva transglutaminazei epidermice şi transglutaminazei tisulare.1 Autoantigenul presupus al DH este transglutaminaza epidermică. DH a fost denumită „boala celiacă a pielii".2 La fel ca în boala celiacă (BC), o dietă fără gluten este cel mai adesea tot ceea ce este necesar pentru a rezolva leziunile. Studiile de absorbţie (vezi capitolul 20) pot fi utilizate pentru a evalua gradul de enteropatie.

Majoritatea persoanelor cu CD au anticorpi asociaţi celiaci şi perechi specifice de variante alelice în două gene HLA, HLA-DQA1 şi HLA-DQB1.3 Doar 3% dintre indivizii cu una sau ambele dintre aceste alele dezvoltă CD, totuşi 30% din populaţia generală are una dintre ele. Prin urmare, prezenţa lor nu este un diagnostic de CD, dar absenţa lor exclude un diagnostic de CD. Testele genetice sunt disponibile pentru evaluarea CD.

Vârsta medie la debutul DH este de 7,2 ani; are o predilecţie pentru coate, genunchi şi fese. Biopsia cutanată evidenţiază depozite de IgA granulare sau fibrilare.4 Leziunile caracteristice ale pielii întâlnite la pacienţii cu DH sunt vezicule grupate extrem de pruriginoase localizate cel mai frecvent pe suprafeţele extensoare. Pruritul intens este simptomul predominant; totuşi, DH este un cameleon clinic şi se poate prezenta cu excoriaţii, leziuni eczematoase sau modele minime de eritem discret sau purpură digitală.5

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

gluten

Cel mai important factor în tratamentul pacienţilor cu DH este eliminarea tuturor surselor de gluten. Criteriile lui Frazer pentru diagnosticul enteropatiei sensibile la gluten (îmbunătăţirea dietei fără gluten şi recidiva după reintroducere) au fost utilizate în multe studii şi au arătat în mod concludent că erupţia cutanată şi atrofia viloasă a DH sunt în mare măsură dependente de gluten.

Studii suplimentare ale conexiunii grâului au arătat că polipeptida gliadină a glutenului este cel mai probabil antigenul cheie. Imunofluorescenţa indirectă arată anticorpi la gliadină în serul a 45% dintre pacienţii cu DH. Titrul şi corelaţia cresc odată cu creşterea severităţii bolii; 81% dintre pacienţii cu anomalii jejunale severe prezintă anticorpi la gliadină.13

În ciuda beneficiilor publicate ale unei diete fără gluten în tratamentul DH de mai bine de 30 de ani, acest tratament este încă adesea omis din manualele convenţionale de dermatologie şi medicale. Avantajul unei diete fără gluten faţă de medicamente

ca dapsona (medicamentul cel mai prescris pentru DH) este evident, deoarece acest medicament este adesea asociat cu efecte secundare severe. Pe de altă parte, cu dieta fără gluten:

Majoritatea pacienţilor (mai mult de 65%) au o rezoluţie completă, iar restul se îmbunătăţeşte substanţial.

Există o rezoluţie completă a enteropatiei asociate cu DH.

Medicamentele dure pot fi eliminate sau reduse substanţial.

Majoritatea pacienţilor experimentează un sentiment îmbunătăţit de bunăstare.

De asemenea, este de interes faptul că cei care au folosit o dietă fără gluten, mai degrabă decât medicamente, par a fi protejaţi şi împotriva dezvoltării lipoamelor.14

Alergie alimentară

Deşi controlul glutenului este esenţial în tratamentul pacienţilor cu DH, unii (aproximativ 35%) nu sunt ajutaţi în mod adecvat. În special, doar jumătate dintre pacienţi elimină total depozitele de IgA cutanate şi dezvoltă ţesut jejunal normal. Acest lucru se datorează probabil prezenţei altor alergii alimentare care, deşi probabil nu au început, s-au dezvoltat ca urmare a scurgerii crescute de macromolecule prin membranele gastrointestinale deteriorate. Laptele, în special, s-a dovedit a fi semnificativ problematic la unii pacienţi.15,16 Utilizând un imunotest sensibil legat de enzime (ELISA), 75% dintre pacienţii cu DH s-au dovedit a avea anticorpi serici reactivi împotriva gliadinei, laptelui de bovină sau ovoalbuminei.17 Aceste rezultate sugerează că alte sensibilităţi alimentare sunt implicate în DH. O dietă elementară urmată de reintroducerea atentă a alimentelor produce de obicei rezultate mai bune decât o dietă simplă fără gluten.18

Acid para-aminobenzoic

Acidul para-aminobenzoic (PABA) a fost utilizat cu succes în controlul DH, chiar şi la acei pacienţi care nu controlează conţinutul de gluten din dieta lor.19 Cu toate acestea, deoarece utilizarea sa este recomandată doar pentru controlul simptomelor şi probabil că nu are ca rezultat repararea atrofiei vilozităţii, nu este recomandat ca tratament de elecţie, ci mai degrabă ca adjuvant în cazurile care nu răspund sau pentru a ajuta în cazuri deosebit de severe.

Tratamentul deficientelor nutritionale

Deficienţele de fier, zinc, calciu, vitamine liposolubile şi acid folic trebuie căutate; de asemenea, posibilitatea de osteopenie şi osteoporoză trebuie evaluată şi tratată dacă este găsită.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După ce toate sursele de gluten și gliadină au fost eliminate (vezi Anexa pentru conținutul de gluten al alimentelor), trebuie făcută o căutare atentă pentru alte alergii alimentare (pentru mai multe detalii, vezi Capitolul 15). Odată ce alergenii sunt sub control, trebuie utilizat un regim terapeutic similar cu cel pentru dermatita atopică (vezi Capitolul 149). Răbdarea este necesară deoarece un răspuns poate dura câteva săptămâni până la 6 luni pentru a fi văzut.

Dieta

Utilizați o dietă normală, sănătoasă, fără alimente procesate, cereale care conțin gluten și alimente susceptibile de a promova alergia.

Supliment

PABA: 5 g/zi până la remisiune (maximum 3 luni)

REFERINȚE

Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, et al. Autoanticorpii împotriva transglutaminazei epidermice sunt un marker de diagnostic sensibil la pacienții cu dermatită herpetiformă care urmează o dietă normală sau fără gluten. J Am Acad Dermatol. 2009 iulie;61(1):39-43.

Fry L, Leonard JN, Swain F și colab. Urmărirea pe termen lung a dermatitei herpetiforme cu și fără retragere alimentară de gluten de grâu. Br J Derm. 1982;107:631-640.

Snyder CL, Young DO, Green PHR și colab. În: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al eds. Boala celiacă, boala celiacă, sprue celiacă, sprue nontropicală, enteropatie sensibilă la gluten. Raft pentru cărți. Biblioteca Națională de Medicină din SUA, Institutele Naționale de Sănătate. Gene Reviews.[Internet] 2008 Jul 03; NBK1727 PMID: 20301720

Ko CJ, Colegio OR, Moss JE, et al. Depunerea de IgA fibrilare în dermatită-herpetiformă: un model subraportat cu potențială semnificație clinică. J Cutan Pathol. 2010 Apr;37(4):475-477.

Pfeiffer C. Dermatita herpetiformă: un cameleon clinic. Hautarzt. 2006 noiembrie;57(11):1021-1028.

Leonard J, Haffenden G, Tucker W, et al. Provocarea glutenului în dermatita herpetiformă. N Engl J Med. 1983;308:816-819.

Savilahti E, Reunala T. Este dermatita herpetiformă o enteropatie sensibilă la gluten? Int J Dermatol. 1990;10:706-708.

Reunala T. Dermatita herpetiformă: boala celiacă a pielii. Ann Med. 1998;30:416-418.

Kumar V, Zane H, Kaul N. Markeri serologici ai enteropatiei sensibile la gluten în bolile buloase. Arch Derm.

1992;128:1474-1478.

Frodin T, Gotthard R, Hed J, et al. Dieta fără gluten pentru dermatita herpetiformă: efectul pe termen lung asupra manifestărilor cutanate, imunologice şi jejunale. Acta Derm Venereol (Stockholm). 1981;61:405-411.

Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, et al.

25 de ani de experienţă a unei diete fără gluten în tratamentul dermatitei herpetiforme. Br J Dermatol. 1994;131:541-545.

Fry L. Dermatita herpetiformă: probleme, progres şi perspective. Eur J Dermatol. 2002;12:523-531.

Volta U, Cassani F, DeFranchis R, et al. Anticorpi la gliadină în boala celiacă adultă şi dermatita herpetiformă. Digestie. 1984;30:263-270.

Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ şi colab. Efectul protector al dietei fără gluten împotriva dezvoltării limfomului în dermatita herpetiformă. Br J Derm. 1996;135: 363-367.

Engquist A, Pock-Steen OC. Dermatita herpetiformă şi dietă fără lapte. Lancet. 1971;2:438-439.

Pock-Steen OC, Niordson AM. Sensibilitatea la lapte în dermatita herpetiformă. Br J Derm. 1970;83:614-619.

Barnes RM, Lewis-Jones MS. Distribuţia izotipului şi nivelurile în serie ale anticorpilor reactivi cu antigenele proteice dietetice în dermatita herpetiformă. J Clin Lab Immunol. 1989;30:87-91.

Kadunce DP, McMurry MP, Avots-Avotins A, et al. Efectul unei diete elementare cu şi fără gluten asupra activităţii bolii în dermatita herpetiformă. J Invest Dermatol. 1991;97:175-182.

Zarafonetis CJ, Johnwick EB, Kirkman LW, et al. Acid paraaminobenzoic în dermatita herpetiformă. Arch Dermatol Syph. 1951;63:115-132.

CAPITOLUL 161

Diabet zaharat

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Creşterea glicemiei este determinată de următoarele:

A jeun (peste noapte): concentraţia de glucoză plasmatică venoasă mai mare sau egală cu

126 mg/dL în cel puţin două ocazii separate.

După ingerarea a 75 g de glucoză: concentraţia de glucoză în plasmă venoasă mai mare sau egală cu 200 mg/dL la 2 ore după ingestie şi cel puţin o altă probă în timpul testului de 2 ore.

Un nivel aleatoriu al glicemiei de 200 mg/dL sau mai mult plus prezenţa unor simptome sugestive.

Simptome clasice de poliurie, polidipsie şi polifagie.

Oboseala, vederea înceţoşată, vindecarea slabă a rănilor, boala parodontală şi infecţiile frecvente sunt adesea simptome care se manifestă şi în diabetul de tip 2.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Diabetul este o tulburare cronică a metabolismului carbohidraţilor, grăsimilor şi proteinelor, caracterizată prin creşterea a jeun a nivelului de glucoză din sânge şi un risc mult crescut de boli cardiovasculare, boli renale şi neuropatie. Diabetul este împărţit în două mari categorii: tipurile 1 şi 2. Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) apare cel mai adesea la copii şi adolescenţi. Din acest motiv, este adesea denumit diabet zaharat juvenil. Aproximativ 5% până la 10% dintre toţi pacienţii diabetici au DZ1. (Caseta 161-1 enumeră complicaţiile majore ale diabetului.)

T1DM este o boală autoimună cauzată de distrugerea celulelor beta ale pancreasului, care produc insulină. Anticorpi pozitivi împotriva celulelor beta sau a insulinei apar la 75% dintre pacienţii cu DZ1. De ce sistemul imunitar este activat pentru a ataca pancreasul nu este pe deplin clar, dar este posibilă infecţia virală, sensibilitatea alimentară şi deteriorarea chimică sau a radicalilor liberi, combinate cu gene care pot predispune la T1DM. Aceşti indivizi vor avea nevoie de insulină pe tot parcursul vieţii pentru controlul nivelului de glucoză din sânge. Persoana cu T1DM trebuie să înveţe cum să gestioneze nivelurile de glucoză din sânge zilnic, modificând tipurile şi dozele de insulină, după cum este necesar, în funcţie de mesele consumate, producţia hepatică de glucoză şi rezultatele testelor regulate ale glicemiei.

Diabetul zaharat de tip 2 (T2DM) a avut în trecut un debut după vârsta de 40 de ani la persoanele supraponderale, dar astăzi este observat chiar şi la copii şi adolescenţi din cauza epidemiei de obezitate, care afectează toate grupele de vârstă din America. În general, se crede că până la 90% dintre toţi cei cu diabet au T2DM. Iniţial, nivelurile de insulină sunt de obicei crescute în T2DM, indicând o pierdere a sensibilităţii la insulină de către celulele corpului. Obezitatea este un factor major care contribuie la această pierdere a sensibilităţii la insulină. Aproximativ 90% dintre persoanele clasificate ca având T2DM sunt obezi. Atingerea unei greutăţi corporale ideale la aceşti pacienţi este adesea asociată cu restabilirea nivelurilor normale de glucoză din sânge. Chiar dacă T2DM a progresat până la punctul în care este prezentă deficienţa de insulină, pierderea în greutate are ca rezultat aproape întotdeauna îmbunătăţiri semnificative în controlul glicemiei şi reduceri dramatice ale altor riscuri pentru sănătate, cum ar fi bolile cardiovasculare (Tabelul 161-1).

DZT2 este o boală caracterizată prin înrăutăţirea progresivă a controlului glicemic, care începe cu modificări uşoare ale homeostaziei glicemiei postprandiale urmate de o creştere a glicemiei a jeun şi adesea, în cele din urmă, o lipsă de producţie de insulină şi nevoia de terapie cu insulină.

Există şi alte tipuri de diabet, cum ar fi diabetul autoimun latent al adultului, denumit uneori tip 1.5. Acesta este un tip de diabet autoimun cu debut mai lent

CASETA 161-1 Complicaţiile majore ale diabetului

Boli cardiovasculare: Adulţii cu diabet au rate de deces din cauza bolilor cardiovasculare de aproximativ două până la patru ori mai mari decât adulţii fără diabet.

Hipertensiune arterială: Aproximativ 75% dintre adulţii cu diabet au hipertensiune arterială.

Retinopatie: Diabetul este cauza principală a orbirii în rândul adulţilor.

Boli renale: Diabetul este principalul motiv pentru tratamentul de dializă, reprezentând 43% din cazurile noi.

Neuropatie: Aproximativ 60% până la 70% dintre persoanele cu diabet au forme uşoare până la severe de leziuni ale sistemului nervos. Formele severe de boli ale nervilor diabetici sunt o cauză majoră a amputaţiilor membrelor inferioare.

Amputaţii: mai mult de 60% din amputaţiile membrelor inferioare din Statele Unite apar în rândul persoanelor cu diabet.

Boala parodontala: Aproape o treime dintre persoanele cu diabet zaharat au boala parodontala severa (gingiilor).

Durere: Mulţi oameni cu diabet zaharat sunt victime ale durerii cronice din cauza unor afecţiuni precum artrita, neuropatia, insuficienţa circulatorie sau durerea musculară (fibromialgie).

Depresia: Acesta este un acompaniament comun al diabetului. Depresia clinică poate începe adesea să apară chiar cu ani înainte ca diabetul să fie pe deplin evident. Este dificil de tratat la cei cu diabet zaharat slab controlat.

Tulburări autoimune: bolile tiroidiene, artrita inflamatorie şi alte boli ale sistemului imunitar se adaugă de obicei la suferinţa persoanelor cu diabet.

TABELUL 161-1 Diferenţele între diabetul de tip 1 şi tip 2

care apare mai târziu în viaţă, adesea după ce oamenii ating vârsta de 35 de ani. Diabetul poate apărea şi ca urmare a pancreatitei cronice şi a altor insulte la adresa pancreasului. Diabetul gestaţional, un alt tip, afectează aproximativ 4% din toate femeile însărcinate, însumând aproximativ 135.000 de cazuri în Statele Unite în fiecare an. Acest lucru se întâmplă la femeile care nu erau diabetice înainte de a rămâne însărcinate, dar au dezvoltat diabet în timpul sarcinii. Diabetul gestaţional apare mai frecvent la afro-americani, hispanici/latino-americani şi indieni americani. De asemenea, este mai frecventă în rândul femeilor obeze şi al femeilor cu antecedente familiale de diabet. După sarcină, 5% până la 10% dintre femeile cu diabet gestaţional au T2DM. Femeile care au avut diabet gestaţional au o şansă de 20% până la 50% de a dezvolta diabet în următorii 5 până la 10 ani. Cele mai puţin frecvente tipuri de diabet sunt tulburările genetice, cum ar fi diabetul neonatal şi diabetul matur la tinereţe, care se datorează, în general, genelor defecte care cauzează afectarea funcţiei insulinei.

Prediabet şi sindrom metabolic

Prediabetul (numit şi „toleranţă afectată la glucoză") se caracterizează printr-o glicemie a jeun între 100 şi 125 mg/dl şi/sau o glucoză postprandială de 140 până la 199 mg/dl. Este primul pas în rezistenţa la insulină şi se estimează că afectează 57 de milioane de americani. Mulţi oameni cu prediabet vor continua să dezvolte T2DM în toată regula, în ciuda faptului că prediabetul este de obicei reversibil şi, în cele mai multe cazuri, diabetul poate fi evitat complet prin modificări ale dietei şi ale stilului de viaţă. Factorii implicaţi în contribuţia la prediabet, rezistenţa la insulină şi progresia către DZT2 includ o dietă bogată în carbohidraţi rafinaţi, în special sirop de porumb bogat în fructoză; un aport crescut de grăsimi saturate; supraalimentare din cauza mărimii porţiilor de alimente; creşterea markerilor inflamatori; lipsa exerciţiului fizic; poluarea industrială; creşterea în greutate abdominală; dezechilibre hormonale; somn inadecvat; şi deficienţe nutriţionale.

Cercetările indică din ce în ce mai mult că prediabetul este însoţit de riscuri grave pentru sănătate, în special un risc crescut de boli cardiovasculare. Persoanele cu prediabet îndeplinesc adesea criteriile pentru sindromul metabolic (MetS). Acesta este un grup de factori care, împreună, prezintă un risc semnificativ mai mare pentru boli cardiovasculare şi dezvoltarea T2DM. Acestea includ:

Raport mai mare talie-şold

Două dintre următoarele:

Trigliceride mai mari de 150 mg/dL

HDL-C mai puţin de 40 mg/dL pentru bărbaţi, mai puţin de 50 mg/dL pentru femei

Tensiune arterială egală sau mai mare de 130/85 mm Hg

Glicemia plasmatică a jeun egală sau mai mare de 100 mg/dL

Prin această definiţie şi folosind datele din National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002), prevalenţa MetS în Statele Unite este de 39% în rândul bărbaţilor şi femeilor cu vârsta de 20 de ani şi peste.1 În rândul adolescenţilor şi folosind o definiţie similară, aproximativ 5,8% îndeplinesc criteriile stabilite. şi mental.3

P DIAGNOSTICUL DIABETULUI

Simptomele clasice ale T1DM sunt urinarea frecventă, pierderea în greutate, vindecarea afectată a rănilor, infecţiile şi sete şi apetit excesiv. Astfel de persoane pot suferi de cetoacidoză diabetică la diagnostic şi sunt de obicei slabe ca prezentare. În T2DM, simptomele sunt în general mai blânde şi pot trece neobservate. Din acest motiv şi alţii, mulţi oameni cu DZD nici nu ştiu că au boala. Greutatea abdominală, oboseala, vederea înceţoşată, vindecarea slabă a rănilor, boala parodontală şi infecţiile frecvente sunt adesea simptome care manifestă T2DM.

Metoda standard de diagnosticare a diabetului zaharat implică măsurarea nivelului de glucoză din sânge. Măsurarea inițială este în general o glicemie a jeun luată după ce pacientul a evitat mâncarea timp de cel puțin 10 ore, dar nu mai mult de 16. Citirea normală este între 70 și 99 mg/dL. Dacă o persoană are o glicemie a jeun mai mare de 126 mg/dL (7 mmol/L) în două ocazii separate, diagnosticul este diabet. După cum sa menționat mai sus, o glicemie a jeun mai mare de 100, dar mai mică de 126 mg/dL este clasificată ca prediabet.

TABEL 161-2 Criterii de răspuns la testul de toleranță la glucoză

O determinare postprandială și aleatorie a glucozei sunt de asemenea utile în diagnosticarea diabetului zaharat. O măsurare postprandială se face de obicei la 1 până la 2 ore după masă, în timp ce o măsurare aleatorie este una care se face în orice moment al zilei, indiferent de ora ultimei mese. Orice citire mai mare de 200 mg/dL (11 mmol/L) este considerată indicativă pentru diabet (Tabelul 161-2)

Hemoglobina glicozilata

Un test de laborator valoros pentru evaluarea nivelurilor de glucoză din sânge pe termen lung este măsurarea HgbA1c glicozilat. Proteinele care au atașate molecule de glucoză (peptide glicozilate) sunt crescute de câteva ori la pacienții diabetici. În mod normal, aproximativ 4,6% până la 5,7% din hemoglobină este combinată cu glucoză. Un HgbA1c de la 5,7% la 6,4% indică prediabet. O HgbA1c de 6,5% sau mai mare, în special atunci când este făcută ca test de screening, poate diagnostica diabetul și este deosebit de utilă la pacienții cu niveluri de zahăr din sânge nediagnosticate.4 Cu toate acestea, este cel mai bine cuplată cu o măsurare a glicemiei a jeun și un nivel de glucoză postprandial la 2 ore pentru un diagnostic mai precis. Deoarece durata medie de viață a globulelor roșii (RBC) este de 120 de zile, testul HgbA1c reprezintă valori medii în timp pentru glicemia în ultimele 2 până la 4 luni. O HgbA1c la 5% indică faptul că mediana glucozei pentru ultimele 3 luni a fost de aproximativ 100 mg/dL; pentru fiecare cifră a cotei în procent, se urmează o adăugare aproximativă de 35 mg/dL. Astfel, un HgbA1c de 7% înseamnă că, în medie, în ultimele 3 luni, glicemia pacientului a fost de 170 mg/dL. Indicele HgbA1c este extrem de valoros pentru a oferi o metodă simplă, utilă de evaluare a eficacității tratamentului, precum și a conformității pacientului; trebuie verificat la fiecare 3 până la 6 luni.

FACTORI DE RISC PENTRU DIABETUL DE TIP 1

În T1DM celulele pancreasului producătoare de insulină sunt în cele din urmă distruse, în cele mai multe cazuri de propriul sistem imunitar al organismului, dar ceea ce declanșează această distrugere poate varia de la un caz la altul. Factorii genetici pot predispune o persoană la deteriorarea celulelor producătoare de insulină, fie prin mecanisme de apărare afectate, prin sensibilitatea sistemului imunitar, fie printr-un defect al capacității de regenerare a țesuturilor. Întregul set de factori genetici legați de T1DM au fost denumiți „gene de susceptibilitate”, deoarece modifică riscul de diabet, dar nu sunt nici necesari, nici suficiente pentru dezvoltarea bolii.5 În loc să acționeze ca cauză primară, predispoziția

genetică pur şi simplu pregăteşte stadiul pentru ca factorul de mediu sau alimentar să iniţieze procesul distructiv. T1DM dezvoltă de fapt boala.7

În studiile detaliate, rata de concordanţă pentru dezvoltarea T1DM la gemeni identici a fost de numai 23% într-un studiu8 şi 38% în altul.9 Dacă un geamăn dezvoltă T1DM după vârsta de 24 de ani, ratele de concordanţă scade până la 6%, ceea ce înseamnă că celălalt geamăn are un risc foarte scăzut de a dezvolta boala. Aceste rezultate şi altele indică faptul că, în majoritatea cazurilor, chiar şi acolo unde există o predispoziţie genetică reală, factorii de mediu şi dietetici pot fi mai importanţi în determinarea dezvoltării diabetului zaharat.10

Dovezi suplimentare care susţin necesitatea de a se concentra asupra declanşatorilor dietetici şi de mediu sunt următoarele:

A existat o creştere de trei ori până la zece ori a numărului de persoane cu T1DM în întreaga lume în ultimii 40 de ani.

O astfel de creştere pur şi simplu nu poate fi explicată printr-un număr crescut de persoane predispuse genetic la T1DM. Modificările codului genetic uman în cadrul populaţiilor mari necesită mai mult de o generaţie.11

Rata DM1 poate creşte dramatic atunci când copiii din zonele în care DM1 este relativ rar se mută în ţările dezvoltate.12 De exemplu, rata DM1 a crescut de aproape patru ori într-o perioadă de 10 ani la copiii de origine asiatică care se mută în Marea Britanie, iar rata a crescut de peste şapte ori la polinezienii care migrează în Noua Zeelandă.

Factori de risc pentru mediu şi alimentaţie

Acumularea datelor indică faptul că anomaliile sistemului imunitar intestinal pot juca un rol fundamental în dezvoltarea atacului imunitar asupra celulelor beta şi în dezvoltarea ulterioară a T1DM.15 Sistemul imunitar intestinal joacă un rol vital în procesarea numeroaselor antigene alimentare şi microbiene pentru a proteja organismul de infecţii şi alergii. Ceea ce pare să se întâmple în dezvoltarea unor cazuri de T1DM este dezvoltarea de anticorpi de către sistemul imunitar intestinal care atacă în cele din urmă celulele beta. Posibil un factor de bază care poate contribui la T1DM este digestia proasta a proteinelor.

Proteinele dietetice prost digerate pot reacţiona încrucişat cu antigenele de pe sau în interiorul celulelor beta ale pancreasului. La om, două proteine care au avut cel mai mare grad de incriminare sunt cele găsite în lapte (care conţine ser albumină bovină şi insulină bovină) şi grâu (care conţine gluten). De exemplu, insulina alimentară bovină diferă de insulina umană prin doar trei aminoacizi. Dacă o persoană dezvoltă anticorpi la insulină bovină, există şanse mari ca aceşti anticorpi să-şi atace şi propria insulină. Pe lângă faptul că provoacă distrugerea mediată de anticorpi a celulelor beta, insulina bovină este capabilă să activeze celulele T la cei predispuşi la diabet într-un mod care poate duce, de asemenea, la distrugerea celulelor beta prin atacul direct al celulelor T-killer.

Dovezi puternice implică factori dietetici precum laptele de vacă şi glutenul ca declanşatori importanţi ai procesului autoimun care duce la T1DM. În schimb, alăptarea a fost identificată ca un factor important în stabilirea unei funcţii imunitare intestinale adecvate şi reducerea riscului de T1DM. Este bine cunoscut faptul că alăptarea conferă o reducere a riscului de alergii alimentare precum şi o mai bună protecţie împotriva infecţiilor intestinale atât bacteriene, cât şi virale. În studiile controlate cu cazuri, pacienţii cu DZ1 au fost mai probabil să fi fost alăptaţi mai puţin de 3 luni şi să fi fost expuşi la lapte de vacă sau alimente solide înainte de vârsta de 4 luni. O revizuire critică şi o analiză a tuturor citărilor relevante din literatura medicală indică faptul că expunerea timpurie la lapte de vacă poate creşte riscul de aproximativ 1,5 ori.14,16 În plus, deşi riscul de diabet asociat cu expunerea la laptele de vacă s-a crezut mai întâi că se referă doar la aportul în timpul copilăriei, studii suplimentare au arătat că ingestia la orice vârstă poate creşte riscul de DMT1.

Există, de asemenea, dovezi considerabile că sensibilitatea la gluten – componenta proteică majoră a grâului, secară şi orz – poate juca, de asemenea, un rol. Sensibilitatea la gluten produce boala celiacă, o altă tulburare autoimună. Boala celiacă, precum T1DM, este asociată cu anomalii ale funcţiei imune intestinale. Şi ca şi în cazul diabetului zaharat, alăptarea pare să aibă un efect preventiv, în timp ce introducerea timpurie a laptelui de vacă se crede a fi un factor cauzal major. Riscul de a dezvolta T1DM este mai mare la copiii cu boala celiaca. Nu este surprinzător că cel mai mare nivel de anticorpi la proteinele din laptele de vacă se găseşte la persoanele cu boală celiacă.17

Enterovirusuri şi diabet zaharat de tip 1

Studiile bazate pe populaţie, precum şi un studiu prospectiv au întărit ipoteza că T1DM poate fi rezultatul infecţiei virale.18,19 O teorie de lucru în acest sens este că sistemul imunitar devine uşor confuz cu privire la proteinele pe care trebuie să le atace - cele pe bază de alimente, cum ar fi cele din lactate sau gluten sau proteine similare din pancreas sau insulei. Atunci când persoana are o infecţie virală, stimularea crescută a sistemului imunitar este cheia care o face să devină mai activă, iar acele celule imunitare confuze încep să deterioreze pancreasul. Infecţiile gastrointestinale cauzate de enterovirusuri (de exemplu, poliovirusuri, coxsackievirusuri, echovirusuri) şi rotavirus sunt frecvente, în special la copii. Toţi aceşti virusuri se reproduc în intestin şi stimulează sistemul imunitar intestinal, care poate activa apoi celulele imune specifice insulinei pentru a căuta şi distruge celulele beta. Aceşti viruşi şi alţii sunt, de asemenea, capabili să infecteze celulele beta pancreatice, determinând leucocitele să atace şi să distrugă celulele beta în încercarea de a ucide virusul. Infecţiile virale gastrointestinale pot creşte, de asemenea, permeabilitatea intestinală şi pot spori răspunsul anticorpilor la insulina bovină alimentară ca rezultat al absorbţiei crescute a proteinei intacte. „Intestinul permeabil" sever – sau permeabilitatea crescută a intestinului subţire care apare în timpul şi pentru o perioadă de timp după infecţiile cu rotavirus (una dintre cele mai frecvente cauze ale bolii diareice acute la copii) – expune celulele imune asociate intestinului la cantităţi mari de proteine intacte.

Deficitul de vitamina D

Uleiul de ficat de cod poate oferi o protecţie semnificativă împotriva dezvoltării diabetului datorită conţinutului său ridicat de vitamina D. Utilizarea uleiului de ficat de cod a devenit populară în anii 1890 pentru tratarea rahitismului, o boală de deficit de vitamina D, caracterizată prin incapacitatea de a calcifia matricea osoasă, ducând la înmuierea oaselor craniului, înclinarea picioarelor, curbura articulaţiilor spinării şi mărirea dimensiunilor. Începând cu anii 1930, vitamina D a fost adăugată în lapte la un nivel de 100 UI per 8 oz. Drept urmare, rahitismul este acum neobişnuit în majoritatea ţărilor dezvoltate.

Dovezile emergente indică faptul că suplimentarea cu vitamina D din uleiul de ficat de cod şi din alte surse în timpul copilăriei timpurii poate preveni nu numai rahitismul, ci şi T1DM.20 De fapt, fortificarea cu vitamina D poate compensa o parte din efectul „diabetogen" al laptelui de vacă, dar nivelul dozei din lapte ar putea să nu fie suficient pentru a face acest lucru, deoarece nivelul care sa dovedit a fi protector a fost de aproximativ 20000000 UI. de vitamina D—lapte fortificat.

Cel mai amplu studiu care analizează vitamina D şi T1DM a inclus toate femeile însărcinate din nordul Finlandei care urmau să nască în 1966 (mai mult de 12.000 de femei), iar copiii lor au fost apoi monitorizaţi până în decembrie 1997.21 Analiza finală

din 10.366 de înscrişi au demonstrat că copiii care au luat în mod regulat vitamina D, în principal din uleiul de ficat de cod, au avut un risc redus cu 80% de a dezvolta DZ1, în timp ce cei care au avut o deficienţă de vitamina D au avut de fapt un risc cu 300% mai mare de a dezvolta boala. Un studiu a constatat că utilizarea vitaminei D din uleiul de ficat de cod în timpul sarcinii a redus semnificativ frecvenţa T1DM la descendenţi.22 În plus, studiile care analizează starea vitaminei D în sângele persoanelor nou diagnosticate cu DZ1 au găsit niveluri mult mai scăzute ale vitaminei la aceste paciente D decât la martorii sănătoşi. Deoarece vitamina D poate fi pro -E

indusa in organism de actiunea razelor solare asupra pielii, lipsa p

Expunerea la soare în timpul copilăriei poate juca, de asemenea, un rol şi poate explica parţial ratele mai mari de T1DM din ţările din nord. În cercetările recente, s-a demonstrat că vitamina D previne dezvoltarea în organism a afecţiunilor autoimune, inclusiv a celor care atacă celulele beta, iar studiile observaţionale au arătat un grad de protecţie dependent de doză.23

Această cercetare indică faptul că asigurarea unei suplimente adecvate de vitamina D în timpul sarcinii şi al copilăriei timpurii poate reduce riscul de T1DM. Vitamina D este importantă pentru dezvoltarea normală a sistemului imunitar. În plus, s-a demonstrat că vitamina D inhibă unele dintre reacţiile autoimune care vizează celulele beta.

Deficitul de acizi graşi Omega-3

În plus faţă de cazul puternic care poate fi făcut pentru vitamina D ca factor de protecţie, un caz la fel de puternic poate fi făcut pentru beneficiile acizilor graşi omega-3 din uleiul de ficat de cod şi alte uleiuri de peşte. Studiile pe oameni au arătat că atunci când se

administrează acizi graşi esenţiali (AGE), debutul T1DM a fost redus semnificativ. De asemenea, nivelurile mai ridicate de acizi graşi polinesaturaţi n-3 din RBC au fost, de asemenea, asociate cu un risc redus.24 În primul rând, uleiul de ficat de cod oferă, de asemenea, atât EPA, cât şi DHA, care sunt EFA vitale la om. Alte studii susţin beneficiul suplimentării EFA la femeile însărcinate şi la copii. Mecanismele responsabile pentru acest efect pot fi legate de îmbunătăţirea funcţiei membranei celulare, ceea ce duce la un statut antioxidant îmbunătăţit şi la formarea redusă de compuşi inflamatori numiţi citokine.25

Nitraţi

Au fost stabilite legături clare între nivelurile crescute de nitraţi (din surse alimentare şi din apă) şi o rată crescută de T1DM. Nitraţii sunt produşi de scurgerile agricole din îngrăşăminte şi se găsesc în carnea curată sau afumată, cum ar fi şunca, hot-dogs, slănină şi sacadat pentru a împiedica stricarea alimentelor. Nitraţii reacţionează în organism pentru a forma compuşi cunoscuţi sub numele de nitrozamine. (Notă: USDA cere tuturor producătorilor de carne procesată să adauge vitamina C la produsele lor pentru a preveni formarea nitrozaminelor.) Nitraţii şi nitrozaminele sunt cunoscute că provoacă diabet la animale. Se crede că sugarii şi copiii mici sunt deosebit de vulnerabili la efectele nocive ale expunerii la nitraţi.

Una dintre cele mai alarmante caracteristici ale T1DM este că devine mult mai răspândită, cu o rată actuală de creştere de 3% pe an la nivel mondial.10 Unele zone au fost afectate în mod deosebit de puternic, cum ar fi Finlanda, Marea Britanie, Canada şi Statele Unite. Expunerea crescută la nitraţi poate fi un factor cheie, deoarece nivelurile de nitraţi din apele subterane şi de suprafaţă ale regiunilor agricole au crescut în ultimii 40 de ani datorită utilizării îngrăşămintelor cu azot. Contaminarea cu nitraţi are loc în modele geografice legate de cantitatea de azot contribuită de îngrăşăminte, gunoi de grajd şi surse din aer, cum ar fi emisiile de automobile şi industriale. Expunerea la nitraţi poate explica de ce unele zone geografice au rate substanţial mai mari de T1DM.26,27.

Dovezile circumstanţiale din studiile pe populaţie sugerează, de asemenea, că un aport alimentar mai mare de nitraţi din carnea afumată/tratată este asociat cu un risc semnificativ mai mare de DZ1. Aceste alimente stresează puternic mecanismele de apărare ale organismului şi trebuie evitate. Obiceiul de a hrăni copiii cu hot-dog, mezeluri şi şuncă ar fi unul bun pentru părinţi. Magazinele naturiste oferă acum alternative fără nitraţi la aceste alegeri alimentare toxice. De asemenea, investiţia într-un purificator de apă de înaltă calitate este o bună asigurare împotriva ingerării apei de băut contaminate cu nitraţi.

TRATAMENT PRECOCE ŞI POSIBILE INVERSARE

DE DIABET DE TIP 1

Intervenţia timpurie în T1DM concepută pentru a afecta procesul autoimun sau oxidativ teoretic poate fi capabilă să prelungească faza de „lună de miere" sau chiar să inverseze complet procesul. Acest obiectiv pare să aibă doi candidaţi: niacinamidă şi epicatechina. Există câteva date noi (vezi, de exemplu, http://www.jdrf.org/index.cfm?page_id=110893)

care arată că acum oamenii elimină glutenul şi lactatele din dieta lor şi susţin sănătatea intestinală, precum şi echilibrul sistemului imunitar.

Niacinamidă

Niacinamida, numită şi nicotinamidă, s-a dovedit că previne o parte din distrugerea mediată imun a celulelor beta pancreatice şi poate ajuta de fapt la inversarea procesului.28,29 Observaţiile conform cărora niacinamida poate preveni dezvoltarea T1DM la animalele experimentale au condus la mai multe studii clinice pilot care au confirmat iniţial aceste observaţii şi au sugerat că, dacă este administrată, niacinamida ar putea ajuta suficient la restabilirea diabetului zaharat. sau măcar încetini distrugerea lor. Într-unul dintre primele studii pilot asupra persoanelor nou diagnosticate cu DZ1, 7 pacienţi au primit zilnic 3 g de niacinamidă şi 9 au primit un placebo. După 6 luni, 5 pacienţi din grupul cu niacinamidă şi 2 din grupul placebo încă nu luau insulină şi aveau glicemie şi HgbA1c normale. La 12 luni, 3 pacienţi din grupul cu niacinamidă, dar niciunul din grupul placebo, erau în remisie clinică.30

Rezultatele acestui studiu pilot şi al altora sugerează că niacinamida poate împiedica progresia T1DM la unii pacienţi dacă este administrată suficient de curând la debutul diabetului, ajutând la refacerea celulelor beta. Începând cu 2004, au existat 12 studii de tratament cu niacinamidă în T1DM cu debut recent sau T1DM cu o durată mai mică de 5 ani şi masa celulară beta reziduală. Zece dintre acestea au fost studii dublu-orb controlate cu placebo, dintre care jumătate au arătat un efect pozitiv în comparaţie cu placebo în ceea ce priveşte remisiunea prelungită care nu necesită insulină, cerinţe mai mici de insulină, control metabolic îmbunătăţit şi funcţie crescută a celulelor beta, determinată de secreţia unei substanţe cunoscute sub numele de peptidă C. Principalele diferenţe dintre studiile pozitive şi negative în DZ1 cu debut recent au fost vârsta mai înaintată şi peptida C a jeun iniţială mai mare în studiile pozitive.31'34

Deşi unele dintre studii au arătat rezultate pozitive, este important de subliniat că două studii mari menite să evalueze eficacitatea niacinamidei în prevenirea dezvoltării T1DM la persoanele cu risc ridicat - cum ar fi fraţii copiilor care au dezvoltat T1DM sau la persoanele care prezintă deja creşteri ale anticorpilor direcţionaţi împotriva celulelor beta - nu au arătat că niacinamida este eficientă. Primul dintre acestea, studiul german de intervenţie pe nicotinamidă, nu a arătat un efect prea mare cu 1,2 g de niacinamidă pe zi, în timp ce rezultatele studiului mai amplu, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial, nu au arătat beneficii cu doze de până la 3 g pe zi. Este posibil ca o astfel de formulare să furnizeze nivelurile maxime de niacinamidă necesare pentru a bloca mecanismele autoimune, cum ar fi producţia de citokine.37

În cel mai bun scenariu, niacinamida va funcţiona probabil doar pentru câteva persoane cu T1DM de debut recent. Cu toate acestea, faptul că unii pacienţi au suferit o inversare completă a bolii face ca un proces de niacinamidă să merite efortul, mai ales că în prezent nu există o alternativă rezonabilă.

Recomandarea de dozare se bazează pe greutatea corporală: 25 până la 50 mg de niacinamidă pentru fiecare 2,2 lb de greutate corporală sau o doză maximă de 3 g/zi în doze divizate. Niacinamida este în general bine tolerată şi fără efecte secundare. De fapt, nu au fost raportate efecte secundare în studiile clinice în DZ1. Nu provoacă înroşirea pielii caracterizată prin doze mari de niacină. Cu toate acestea, deoarece ar putea dăuna ficatului, un test de sânge pentru enzimele hepatice trebuie efectuat la fiecare 3 luni pentru a exclude afectarea ficatului.

Epicatechina

Al doilea compus natural care poate oferi beneficii este epicatechina. Linia de cercetare cu privire la rolul său potenţial în T1DM de debut recent a început cu examinarea scoarţei arborelui kino Malabar (Pterocarpus marsupium). Acest medicament botanic are o istorie lungă de utilizare în India ca tratament pentru diabet. Iniţial, sa demonstrat că epicatechina extrasă din scoarţă previne deteriorarea celulelor beta la şobolani. Cercetările ulterioare au indicat că atât epicatechina, cât şi un extract alcoolic brut de P. marsupium au fost de fapt capabili să promoveze regenerarea celulelor beta pancreatice funcţionale la animalele diabetice.38 Extractul de ceai verde (Camellia sinensis) pare a fi o alegere mai bună decât extractele de P. marsupium, deoarece conţinutul de epicatechină dintr-un extract de marsupiu de înaltă calitate este de fapt mai mare decât extractul de marsupiu de înaltă calitate. În al doilea rând, extractul de ceai verde exercită o gamă mai largă de efecte benefice. Polifenolii de ceai verde prezintă, de asemenea, o activitate antivirală semnificativă împotriva rotavirusului şi enterovirusului - doi viruşi suspectaţi de a cauza T1DM.39 În sfârşit, extractul de ceai verde este considerabil mai uşor de găsit în comerţ decât P marsupium. Dozele recomandate pentru copiii sub 6 ani sunt de 50 până la 150 mg; pentru cei 6 până la 12 ani, 100 până la 200 mg; iar pentru copiii mai mari de 12 ani şi adulţi, 150 până la 300 mg. Extractul de ceai verde trebuie să aibă un conţinut de polifenoli de 80% şi să fie decofeinizat.

p FACTORI DE RISC ÎN DIABETUL DE TIP 2

Factorul de risc major pentru T2DM este obezitatea sau, mai exact, excesul de grăsime corporală. Aproximativ 80% până la 90% dintre persoanele cu T2DM sunt obezi (un indice de masă corporală peste 30). Când adipocitele, în special cele din jurul abdomenului, devin pline de grăsime, ele secretă o serie de produse biologice (de exemplu, rezistină, leptina, factor de necroză tumorală, acizi graşi liberi, cortizol) care atenuează efectul insulinei, afectează utilizarea glucozei în muşchii scheletici, promovează producţia de glucoză de către ficat şi afectează eliberarea insulinei de către celulele pancreatice. De asemenea, important este faptul că, pe măsură ce numărul şi dimensiunea adipocitelor cresc, există o reducere a secreţiei de compuşi care promovează acţiunea insulinei, inclusiv o nouă proteină produsă de celulele adipoase cunoscută sub numele de adiponectină. (Adiponectina este asociată nu numai cu o sensibilitate îmbunătăţită la insulină, ci şi cu activitate antiinflamatoare; în plus, scade trigliceridele şi blochează dezvoltarea aterosclerozei sau întărirea arterelor.) Efectul net al tuturor acestor acţiuni negative ale

celulelor adipoase este că ele stresează puternic mecanismele de control al glicemiei în timp ce

CASETA 161-2 Factori de risc pentru diabetul zaharat de tip 2

Antecedente familiale de diabet zaharat (de exemplu, părinte sau frate cu diabet zaharat de tip 2)

Obezitatea

Raport crescut talie-șold

Vârsta: creşterea vârstei este asociată cu un risc crescut, începând cu vârsta de 45 de ani

Rasă/etnie (de exemplu, afro-american, hispano-americani, nativi americani/canadieni, nativi australiani sau neozeelandezi, asiatici americani, insulelor Pacificului)

Scăderea glicemiei identificate anterior sau afectarea toleranţei la glucoză

Istoric de diabet gestaţional (diabet în timpul sarcinii) sau naştere a unui copil cu greutatea mai mare de 9 lb

Hipertensiune arterială (tensiune arterială >140/90 mm Hg)

Nivelul trigliceridelor >250 mg/dL

Niveluri scăzute de adiponectină, niveluri crescute de insulină a jeun

Sindromul ovarului polichistic (de luat în considerare la orice femeie adultă care este supraponderală cu acnee şi infertilitate)

conducând de asemenea la dezvoltarea complicaţiei majore a diabetului: ateroscleroza. Din cauza tuturor acestor hormoni nou descoperiţi secretaţi de adipocite, mulţi experţi consideră acum ţesutul adipos un membru al sistemului endocrin (de exemplu, hipofizarul, suprarenalele şi tiroida).40,41 Măsurătorile nivelurilor sanguine de adiponectină şi alţi hormoni secretaţi de celulele adipoase se pot dovedi a fi cei mai semnificativi predictori ai dezvoltării TDM similare242.

În stadiile incipiente ale stresului metabolic crescut produs de diferitele secreţii ale adipocitelor şi de lipsa adiponectinei, nivelurile de glucoză din sânge rămân normale în ciuda rezistenţei la insulină, deoarece celulele beta pancreatice compensează prin creşterea producţiei de insulină. Pe măsură ce stresul metabolic creşte şi rezistenţa la insulină devine mai semnificativă, explicaţia convenţională este că în cele din urmă pancreasul nu poate compensa şi se dezvoltă creşteri ale nivelului de glucoză din sânge. Pe măsură ce boala progresează de la rezistenţa la insulină la diabetul în general, pancreasul începe să „arde" şi să producă mai puţină insulină. Cu toate acestea, sub îngrijire naturistă, pancreasul se poate recupera foarte bine şi poate continua să secrete insulină pentru tot restul vieţii pacientului. Cu toate acestea, cu îngrijirea convenţională şi mai ales permiţând pacientului să mănânce o

dietă bogată în carbohidraţi, diabetul nu este bine controlat şi rezultatul este în cele din urmă insuficienţa pancreatică completă de a produce insulină, necesitând astfel utilizarea completă a insulinei bazale şi în bolus. Nu se poate sublinia suficient că acest scenariu poate fi prevenit cu o bună îngrijire a diabetului şi dacă HgbA1c al unui pacient rămâne la 5,7 sau mai puţin. (A se vedea caseta 161-2 pentru factorii de risc.)

Genetica diabetului de tip 2 şi a obezităţii

În studiile pe gemeni identici, rata de concordanţă a fost între 70% şi 90% pentru T2DM. Această concordanţă ridicată indică o relaţie genetică puternică. Datele din studiile de familie oferă, de asemenea, un sprijin suplimentar, deoarece copiii cu un părinte cu T2DM au un risc crescut de a dezvolta diabet la un moment dat în viaţă. Dacă ambii părinţi au boala, riscul la urmaşi este de aproape 40%.44 Cu toate acestea, chiar şi cu cea mai puternică predispoziţie, diabetul poate fi evitat în majoritatea cazurilor.

Cazul indienilor Pima

Indienii Pima din Arizona au cea mai mare rată de T2DM şi obezitate din întreaga lume. Cercetările au demonstrat o predispoziţie genetică puternică, dar chiar şi cu această tendinţă puternică este clar că rata mare de DZT2 la acest grup este legată de alimentaţie şi stil de viaţă. Indienii Pima care trăiesc în mod tradiţional în Mexic încă cultivă porumb, fasole şi cartofi ca alimente de bază, plus o cantitate limitată de legume şi fructe de sezon, cum ar fi dovleceii, roşii, usturoi, ardei verde, piersici şi mere. Pimas din Mexic folosesc, de asemenea, plante sălbatice şi medicinale în dieta lor. Ei muncesc din greu, nu au electricitate sau apă curentă în case şi merg pe distanţe lungi pentru a aduce apă potabilă sau pentru a-şi spăla hainele. Nu folosesc dispozitive moderne de uz casnic; în consecinţă, pregătirea alimentelor şi treburile casnice necesită un efort suplimentar din partea femeilor. În schimb, indienii Pima din Arizona sunt în mare parte sedentari şi urmează practicile alimentare ale americanilor tipici. f Rezultatele sunt uluitoare. Deşi aproximativ 16% dintre amerindienii americani au T2DM, 50% din Arizona Pimas au T2DM şi 95% dintre ei sunt supraponderali sau obezi. T2DM este o raritate printre Pimas mexicani şi doar aproximativ 10% pot fi clasificaţi ca obezi. Diferenţa medie în greutatea corporală între bărbaţii şi femeile Pima din Arizona şi mexican a fost mai mare de 60 lb.45

O dovadă suplimentară că dieta şi stilul de viaţă par a fi capabile să depăşească chiar şi cea mai puternică predispoziţie genetică este demonstrată de unele dintre studiile de intervenţie în rândul indienilor Pima. Când aceşti oameni au fost plasaţi pe o dietă mai tradiţională, împreună cu exerciţiile fizice, nivelul de glucoză din sânge s-a îmbunătăţit dramatic şi au pierdut în greutate. Accentul în acest moment, de către diferite organizaţii medicale, cum ar fi Institutul Naţional de Sănătate, în abordarea epidemiei de diabet şi obezitate în rândul indienilor Pima este de a educa copiii cu privire la importanţa exerciţiilor şi a alegerilor dietetice pentru a reduce riscul de diabet.

Alţi factori genetici şi rasiali

Alte grupuri rasiale şi etnice în afară de indienii Pima care au o tendinţă mai mare de a dezvolta T2DM includ alţi nativi americani, afro-americani, hispanici americani, asiatici americani, aborigeni australieni şi insulele Pacificului. Este important ca toate aceste grupuri cu risc mai mare să înveţe că atunci când urmează practicile tradiţionale de dietă şi stilul de viaţă ale culturilor lor originale, ratele lor de diabet vor fi extrem de scăzute. Se pare că aceste grupuri sunt pur şi simplu foarte sensibile la „dieta occidentală" şi stilul de viaţă.

Dieta, exerciţiile fizice, stilul de viaţă şi riscul de diabet

Rezultatele celui de-al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES III) al guvernului SUA arată clar că diabetul este o boală a dietei şi a stilului de viaţă. Dintre persoanele cu T2DM, 69% nu au făcut deloc exerciţii fizice sau nu s-au angajat în exerciţii fizice regulate; 62% au mâncat mai puţin de cinci porţii de fructe şi legume pe zi; 65% au consumat mai mult de 30% din caloriile zilnice din grăsimi şi mai mult de 10% din totalul caloriilor din grăsimi saturate; iar 82% erau fie supraponderali, fie obezi.46

Perspectivele asupra rolului independent al stilului de viaţă modern faţă de dieta şi obezitatea în dezvoltarea T2DM pot fi obţinute din Vechiul Ordin Amish. Aceşti aproximativ 30.000 de indivizi, ai căror strămoşi au sosit pe ţărmurile SUA în secolul al XVIII-lea, menţin credinţe religioase şi culturale care împiedică utilizarea regulată a facilităţilor moderne, cum ar fi aparatele electrice, telefoanele şi maşinile, şi au un stil de viaţă activ din punct de vedere fizic. Prin comparaţie, cei 200 de milioane de americani tipici care trăiesc alături de ei au adoptat, în ultimii 250 de ani, de bunăvoie progresele tehnologiei moderne, făcând viaţa mai puţin solicitantă din punct de vedere fizic.

Deşi dieta tipică Amish şi rata de obezitate nu diferă de cele ale americanului tipic, rata diabetului zaharat în rândul Amish este considerabil mai mică - cu aproximativ 50% mai mică. Deşi procentul de Amish cu toleranţă redusă la glucoză (prediabet) este aproximativ acelaşi ca la alţi albi din America, se pare că nu atât de mulţi Amish dezvoltă diabet. Acest lucru sugerează că activitatea fizică are un efect protector împotriva T2DM independent de obezitate sau de procentul de grăsime corporală.47,48

Rezultatele altor studii coroborează această ipoteză. Numai schimbările stilului de viaţă sunt asociate cu un risc redus cu 58% de a dezvolta diabet în rândul celor cu risc crescut, deoarece prezintă dovezi ale toleranţei afectate la glucoză (aşa cum se bazează pe rezultatele Programului de Prevenire a Diabetului - un studiu de intervenţie amplu pe mai mult de 1000 de subiecţi). Cele două obiective majore ale programului au fost o scădere în greutate de minim 7%/menţinerea greutăţii şi un minim de 150 de minute/săptămână de activitate fizică similară ca intensitate cu mersul rapid.49

O dietă bogată în carbohidraţi rafinaţi

Carbohidraţii din dietă joacă un rol central în cauzele, prevenirea şi tratamentul T2DM. În efortul de a califica sursele de carbohidraţi ca acceptabile sau nu, au fost dezvoltaţi doi indici: indicele glicemic (GI) şi încărcarea glicemică (GL). IG este o valoare numerică care

exprimă creşterea glicemiei după ce un anumit aliment este consumat. Valoarea standard de 100 se bazează pe creşterea observată odată cu ingestia de glucoză. IG variază de la aproximativ 20 pentru fructoză şi orz întreg până la aproximativ 98 pentru un cartof copt. Răspunsul insulinei la alimentele care conţin carbohidraţi este similar cu creşterea zahărului din sânge. IG este adesea folosit ca ghid în recomandările dietetice pentru persoanele cu diabet zaharat sau hipoglicemie. În plus, consumul de alimente cu un IG mai scăzut este asociat cu un risc redus de obezitate şi diabet.50-52

Unul dintre neajunsurile IG este că ne spune doar despre calitatea carbohidraţilor, nu despre cantitate. Evident şi cantitatea contează, dar măsurarea IG al unui aliment nu este legată de mărimea porţiei. Aici intervine GL. GL ia în considerare IG, dar oferă informaţii mult mai precise decât numai GI. GL se calculează prin înmulţirea cantităţii de carbohidraţi dintr-o porţie de alimente cu IG al alimentului respectiv (în comparaţie cu glucoza) şi apoi împărţind-o la 100. Cu cât este mai mare GL, cu atât este mai mare stresul asupra insulinei. În Anexa 6, oferim IG şi GL pentru multe alimente comune.

Studiile de cercetare abia încep să folosească GL ca un marker mai sensibil pentru rolul dietei în afecţiunile cronice precum diabetul şi bolile de inimă. Rezultatele preliminare arată o legătură şi mai puternică în prezicerea diabetului decât cea arătată pentru GI.50,52 Cercetătorii arată, de asemenea, că o dietă cu conţinut ridicat de GL este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de boli de inimă. De exemplu, când cercetătorii de la Nurse's Health Study au folosit măsuri de GL pentru a evalua impactul consumului de carbohidraţi asupra femeilor, au descoperit că dietele cu GL ridicat (şi, prin extensie, alimentele cu IG mare şi un aport total mai mare de carbohidraţi) se corelează cu un risc şi mai semnificativ mai mare de boli de inimă decât GI, din cauza nivelurilor mai scăzute de protectie a trigliceridelor pentru diabet şi a nivelului crescut de colesterol HDL5. a început, în medie, la un GL zilnic de 161. Prin urmare, vă recomandăm să utilizaţi informaţiile din Anexa 5 pentru a ajuta la determinarea modului de prevenire a GL zilnică totală să depăşească 150. Reţineţi că GL se bazează pe dimensiunea porţiei declarată; cu cât porţia este mai mare, cu atât GL este mai mare.

Importanţa fibrelor alimentare în reducerea riscului de a dezvolta diabet

Studiile asupra populaţiei, precum şi datele clinice şi experimentale arată că diabetul este una dintre bolile cel mai clar legate de un aport inadecvat de fibre alimentare. Diferite tipuri de fibre au acţiuni diferite. Tipul de fibre care exercită cele mai benefice efecte asupra controlului glicemiei este forma solubilă în apă. În această clasă sunt incluse hemicelulozele, mucilagiile, gingiile şi pectinele. Aceste tipuri de fibre sunt capabile să încetinească digestia şi absorbţia carbohidraţilor, prevenind astfel creşterea rapidă a zahărului din sânge. Ele sunt, de asemenea, asociate cu creşterea sensibilităţii ţesuturilor la insulină şi îmbunătăţirea absorbţiei de glucoză de către muşchi, ficat şi alte ţesuturi, prevenind astfel o creştere susţinută a zahărului din sânge.54,55.

Surse deosebit de bune de fibre solubile în apă sunt leguminoasele, tărâţele de ovăz, nucile, seminţele, cojile de seminţe de psyllium, perele, merele şi majoritatea legumelor. Cantităţi

mari de alimente vegetale trebuie consumate pentru a obține niveluri adecvate de fibre alimentare, deși fasolea, mazărea și leguminoasele sunt în general cele mai bune surse pentru un aport ridicat de fibre în cantități relativ ușor de ingerat. Chiar și simpla trecere de la produsele din făină albă la versiunile din cereale integrale este asociată cu un risc redus pentru T2DM56,57, recomandarea noastră este să consumăm cel puțin 35 g de fibre pe zi din diverse surse alimentare, în special legume. Suplimentele cu fibre pot fi, de asemenea, luate pentru a obține efecte mai mari în scăderea GI.

Tipurile greșite de grăsimi

Grăsimea alimentară joacă, de asemenea, un rol central în probabilitatea dezvoltării T2DM. Studii ample controlate au arătat că o reducere a aportului de grăsimi ca parte a unui stil de viață sănătos, combinată cu reducerea în greutate și exerciții fizice, reduce riscul de DZ2. Cu toate acestea, mai important decât cantitatea de grăsime din dietă este tipul de grăsime consumată.58 Tipurile de grăsimi alimentare legate de T2DM includ grăsimile saturate și acizii grași trans (uleiuri vegetale parțial hidrogenate) luați în cantități mari împreună cu o relativă insuficiență de acizi grași mononesaturați și omega-3.

Unul dintre motivele cheie pentru care grăsimile dietetice par a fi legate de riscul de T2DM este că ele determină compoziția membranei celulare. Adică, un model de „grăsimi proaste" duce la o fluiditate redusă a membranei, care, la rândul său, determină o legare redusă a insulinei de receptorii de pe membranele celulare, o acțiune redusă a insulinei sau ambele. Deosebit de dăunătoare pentru funcția membranei celulare sunt margarina, scurtarea uleiurilor vegetale și alte alimente care conțin acizi grași trans și uleiuri parțial hidrogenate. Acești acizi grași interferează cu capacitatea organismului de a utiliza acizi grași esențiali (AGE) importanți. Un studiu a estimat că prin înlocuirea uleiurilor vegetale polinesaturate cu margarina care conține ulei vegetal parțial hidrogenat, probabilitatea de a dezvolta T2DM ar putea fi redusă cu 40%.59

Spre deosebire de diminuarea sensibilității la insulină cauzată de margarină și grăsimi saturate, studiile clinice au arătat că grăsimile mononesaturate și uleiurile omega-3 îmbunătățesc acțiunea insulinei. acizii grași din pește protejează împotriva dezvoltării T2DM. Peștii omega-3 sănătoși includ somonul sălbatic, păstrăvul, sardinele, halibutul și heringul. Toate aceste dovezi indică faptul că compoziția și fluiditatea modificate ale membranei celulare joacă un rol critic în dezvoltarea T2DM.

Una dintre cele mai utile grupe de alimente pentru reducerea riscului de DZ2 este nucile. Studiile au arătat că consumul de nuci este invers asociat cu riscul de DZ2, independent de factorii de risc cunoscuți pentru DZ2, inclusiv vârsta, obezitatea, antecedentele familiale de diabet, activitatea fizică, fumatul și alți factori dietetici. Un aport mai mare de fibre și magneziu și alimente cu un IG scăzut a fost asociat cu un risc redus de DZ2 în mai multe studii pe populație. Ar trebui să se recomandă consumul de nuci și semințe proaspete crude sau ușor prăjite, mai degrabă decât nuci și semințe prăjite și sărate comercial.

Aport scăzut de nutrienți antioxidanti

Deteriorarea cumulativă a radicalilor liberi duce la îmbătrânirea celulară şi este un factor major care contribuie la T2DM, precum şi la multe alte boli degenerative cronice. Câteva studii mari pe populaţie au arătat că cu cât este mai mare consumul de fructe şi legume, cu atât nivelul de glucoză din sânge este mai bine controlat şi cu atât riscul de DZ2 este mai scăzut.62 Mulţi factori ar putea explica această corelaţie inversă. Fructele şi legumele sunt surse bune de fibre şi oferă, de asemenea, mulţi nutrienţi şi antioxidanţi. Chiar şi ceva atât de simplu precum consumul regulat de salate este asociat cu un risc redus de DZ2.63

Studiile care analizează nivelurile de antioxidanţi individualizaţi au arătat, de asemenea, corelaţii inverse similare - cu cât nivelul de vitamina C, vitamina E sau caroteni este mai mare, de exemplu, cu atât este mai scăzut riscul de DZ2. vârsta au fost urmărite îndeaproape timp de 4 ani. Niciunul dintre ei nu avea diabet la începutul studiului. La sfârşitul acestui timp, 45 de bărbaţi au dezvoltat diabet. Cercetătorii au descoperit că o concentraţie scăzută de vitamina E a fost asociată cu un risc crescut de 3,9 ori (390%) pentru DZT2 la subiecţii studiului.68

Radicali liberi şi diabet

Una dintre caracteristicile distinctive ale T2DM este prezenţa unor niveluri mai ridicate de radicali liberi şi prooxidanţi69, în special o producţie crescută de specii reactive de oxigen (ROS) şi specii reactive de azot (RNS).70 Aceşti compuşi sunt, de asemenea, activaţi de glicemia crescută şi niveluri crescute de grăsimi saturate şi, după cum sa menţionat deja, sunt produşi în celulele adipoase abdominale supraponderale sau obezi.

Aceşti compuşi stresează foarte mult mecanismele antioxidante, deoarece oxidează şi dăunează direct componentele celulare, cum ar fi ADN-ul, proteinele şi acizii graşi din membrana celulară. În plus faţă de capacitatea lor de a provoca daune direct asupra acestor structuri, ROS şi RNS induc indirect daune ţesuturilor prin activarea unui număr de compuşi inflamatori, cum ar fi factorul nuclear-kappa B, ceea ce duce în cele din urmă atât la rezistenţa la insulină, cât şi la afectarea secreţiei de insulină.

Poluanti organici persistenti

Poluanţii organici persistenţi (POP) includ compuşi chimici precum dibenzo-p-dioxine policlorurate (PCDD), dibenzofurani policloruraţi (PCDF), hexaclorbenzen (HCB), organofosfaţi, DDE şi bisfenol A. Aceşti compuşi au fost legaţi de dezvoltarea T2DM. În plus, cercetările indică faptul că încărcătura corporală de POP nu este doar un predictor semnificativ al T2DM, ci poate fi şi un factor de risc mai semnificativ decât obezitatea.

Din păcate, măsurarea directă a nivelurilor de POP este dificilă şi foarte costisitoare. Cu toate acestea, o măsură indirectă bună este gamaglutamil transferaza (GGTP). Un nivel ridicat de GGTP este un predictor puternic al riscului de diabet. Cei cu niveluri peste 40 UI/L au un risc de 20 de ori mai mare.73

Managementul stilului de viaţă versus medicamente pentru prevenirea diabetului de tip 2

Mai multe studii mari bine concepute au arătat că stilul de viaţă şi modificările dietetice pot fi utilizate pentru a preveni eficient T2DM. Acest fapt nu a descurajat companiile de medicamente să sponsorizeze studii care încearcă să prevină diabetul cu medicamente. Cu toate acestea, gradul de prevenire cu medicamente palidează în comparaţie cu cel al dietei şi al stilului de viaţă. De exemplu, într-unul dintre cele mai renumite studii, 3234 de subiecţi cu toleranţă redusă la glucoză (prediabet) au fost repartizaţi aleatoriu într-un grup care a primit un placebo, medicamentul pentru scăderea glicemiei metformină (850 mg de două ori pe zi) sau un program de modificare a stilului de viaţă cu scopul de a scădea cel puţin 7% în greutate pe săptămână şi 150 de minute de activitate fizică. Urmărirea medie a fost de 2,8 ani. Incidenţa diabetului zaharat a fost de 11, 7,8 şi 4,8 cazuri la 100 de persoane-an în grupurile placebo, metformină şi, respectiv, stilul de viaţă. Intervenţia în stilul de viaţă D a redus incidenţa diabetului zaharat cu 58% şi a metforminei cu 31% E în comparaţie cu placebo. În mod clar, intervenţia în stilul de viaţă a fost mult mai eficientă decât metformina - un medicament cu efecte secundare uneori grave.74

Toxicitate pentru mediu

Având în vedere faptul că poluanţii de mediu pot creşte riscul de a dezvolta T2DM, pot fi luate măsuri pentru a reduce expunerea pacienţilor la aceştia. Acest lucru se poate face, de exemplu, prin utilizarea alimentelor organice şi a agenţilor naturali de curăţare în casă şi prin evitarea pesticidelor chimice. Aceştia sunt toţi paşi validi în prevenirea toxinelor din mediu care subminează reglarea insulinei.

P MONITORIZAREA CLINICA A DIABETULUI

Cunoaşterea şi conştientizarea sunt cei mai mari aliaţi ai persoanelor cu diabet. O persoană cu diabet care se angajează ferm să înveţe despre starea sa şi acceptă rolul principal într-un program de monitorizare atent supravegheat care se îndepărtează de standardul recomandat de Asociaţia Americană de Diabet (ADA) îmbunătăţeşte considerabil probabilitatea ca el sau ea să ducă o viaţă lungă şi sănătoasă. Pe de altă parte, indivizii care rămân fericiţi ignoranţi despre boala lor şi refuză să se supună testelor regulate sau auto-monitorizării sunt mult mai probabil să se confrunte cu ani de suferinţă inutilă şi, de cele mai multe ori, cu probleme de sănătate catastrofale.

Dacă nu este gestionat şi supravegheat corespunzător, diabetul poate fi privit ca o stare de anarhie biochimică şi hormonală care va duce la leziuni ale organelor şi îmbătrânire accelerată. Multe dintre sistemele complexe de control care guvernează şi protejează cu fidelitate organismul sunt deteriorate la individul diabetic. Pentru ca o astfel de persoană să-şi recapete controlul, el sau ea trebuie să înveţe cum să menţină o conştientizare intimă a zahărului din sânge, a factorilor de risc pentru ateroscleroză (întărirea arterelor), a tensiunii arteriale, a indicelui de masă corporală, a nivelului de fitness şi a altor factori care determină riscul de a dezvolta complicaţii diabetice şi de a experimenta o erodare a calităţii vieţii sale.

Din fericire, pacienţii diabetici care dezvoltă o conştientizare intensă a acestor factori de risc prin testarea regulată şi un program de automonitorizare supravegheat corespunzător sunt, de asemenea, cei care au mult mai multe şanse să beneficieze de schimbările în stilul de viaţă: dietă, suplimente şi, atunci când este necesar, medicamente.

Monitorizarea glicemiei urinare

Măsurarea glucozei în urină este acum complet trecută. Până la mijlocul anilor 1970, singura opţiune pe care o aveau pacienţii cu diabet de a monitoriza glicemia era indirect prin testarea glicemiei în urină. În mod normal, rinichii sunt capabili să conserve toată glucoza din sânge pe care o filtrează în mod constant. Cu toate acestea, dacă glicemia devine prea mare, rinichii devin incapabili să conserve toată glucoza, care apoi începe să apară în urină. Deoarece rinichii unui pacient diabetic mediu pot conserva complet glucoza până când glicemia ajunge la aproximativ 200 până la 250 mg/dL (10 mmol/L), o citire negativă a glicemiei în urină indică faptul că glucoza din sânge din momentul micţionării anterioare a fost mai mică de 200 până la 250 mg/dL (10 mmol/L). Prin urmare, măsurarea glucozei în urină este doar o măsurare brută a controlului glicemiei şi este complet inutilă în detectarea hipo- sau hiperglicemiei severe.75 Astfel, monitorizarea glucozei urinare are o valoare mică în determinarea succesului controlului glicemiei şi nu oferă feedback adecvat atunci când stilul de viaţă, dieta sau alte tratamente sunt ajustate. În zilele noastre, toţi pacienţii diabetici ar trebui să deţină un glucometru şi să ştie cum să-şi testeze propriile niveluri de glucoză din sânge.

Testarea cetonelor urinare

În orice circumstanţă în care organismul trebuie să-şi obţină sursa primară de energie din grăsimi, cetonele sunt produse ca produs secundar. Dacă nivelul producţiei de cetone este suficient de mare, cetonele apar în urină. La pacientul cu DZ1 sau DZ2 care nu poate produce nicio insulină înnăscută, cetonele apar în urină atunci când există o deficienţă severă sau activitate a insulinei. În general, aceasta este asociată doar cu DZ1, deoarece marea majoritate a pacienţilor cu DZ2 nu dezvoltă cetoacidoză. Acest lucru poate apărea dacă un pacient cu diabet zaharat insulino-dependent uită accidental sau intenţionat să ia insulină. Poate apărea şi atunci când un astfel de pacient se îmbolnăveşte sau se răneşte sau i se administrează doze mari de medicamente legate de cortizon. Toate aceste fenomene pot duce la o pierdere severă a eficacităţii insulinei, ducând la incapacitatea celulelor de a prelua şi utiliza glucoza. În astfel de circumstanţe, glucoza din sânge creşte la niveluri ridicate, cantităţi mari de grăsime sunt folosite de celulele care nu pot absorbi glucoza, iar sângele devine poluat cu niveluri toxice de cetone acide. Deshidratarea severă apare rapid, deoarece rinichii nu sunt capabili să conserve apa în prezenţa unor astfel de niveluri extraordinare de glucoză din sânge. Această stare periculoasă este denumită cetoacidoză diabetică şi trebuie tratată ca o urgenţă medicală, necesitând de obicei insulină intravenoasă, cantităţi mari de lichide intravenoase şi monitorizare atentă, de obicei într-o unitate de terapie intensivă. Ignorarea cetoacidozei poate duce rapid la moarte.

Datorită evenimentelor evidenţiate mai sus, testarea urinei sau, şi mai bine, a sângelui pentru cetone (folosind glucometrul Precision Xtra, care poate testa şi pentru cetone) rămâne o parte importantă a monitorizării numai la pacienţii cu DZ1 care nu au funcţie pancreatică rămasă. Prezenţa urinei sau a cetonelor din sânge însoţite de valori ridicate ale zahărului din sânge poate fi interpretată pentru a determina cât de departe s-a dezvoltat cetoacidoza şi ce tip de asistenţă medicală este necesară. Din acest motiv, toţi pacienţii cu DZ1 ar trebui să-şi testeze frecvent cetonele în urina în timpul unei boli acute sau stres sever, în special atunci când nivelurile de glucoză din sânge sunt constant crescute (>300 mg/dL [16,7 mmol/L]), în mod regulat în timpul sarcinii sau când sunt prezente simptome care sugerează cetoacidoză, cum ar fi greaţa, vărsăturile sau durerile abdominale.

Automonitorizarea glucozei din sânge

De la introducerea sa, auto-monitorizarea glicemiei (SMBG) a revoluţionat gestionarea diabetului.76 Publicarea studiului emblematic Diabetes Control and Complications Trial,77, care a examinat controlul intensiv al glicemiei la persoanele cu DZ1, şi Studiul prospectiv al diabetului din Regatul Unit,78, care a examinat controlul intensiv al glicemiei la cei cu DDT, a dovedit că cel mai important factor ştiinţific determină riscul pentru cei cu DMT2. dintre complicaţiile diabetice grave în ambele tipuri de diabet este controlul glicemiei. Pacienţii care nu îşi menţin conştientizarea vigilentă asupra glicemiei şi care nu depun toate eforturile pentru a-şi menţine glicemia sub control strict se pot aştepta

BOX 161-3 Interval optim pentru glicemia automonitorizată

A jeun sau înainte de masă: 80 până la 110 mg/dL (4,4-6,7 mmol/L)

2 ore după masă (postprandial): <140 mg/dL (7,8 mmol/L)

La culcare: 100 până la 140 mg/dL (5,6-7,8 mmol/L)

Reţineţi că acestea sunt valori ale sângelui integral care sunt de obicei cu 10 mg/dL (0,6 mmol/L) mai mari decât valorile serice. Pentru a evita cifrele confuze, unele truse de monitorizare a glucozei la domiciliu, chiar şi cele care folosesc probe de sânge integral, se calibrează acum la nivelurile serice. Verificaţi documentaţia monitorului de glucoză pentru a afla dacă este configurat pentru a determina nivelul de glucoză din sânge sau din ser.

Valori puţin mai mari pot fi acceptabile la vârstnici sau la copiii mici din cauza riscului mai mare de a dezvolta hipoglicemie periculoasă.

BOX 161-4 Program optim pentru glicemia automonitorizată

Testează la trezire şi chiar înainte de fiecare masă. Glicemia ideală înainte de masă este <120 mg/dL (6,7 mmol/L).

Testaţi la 2 ore după fiecare masă. Glicemia ideală la 2 ore după masă este <140 mg/dL (7,7 mmol/L).

Testează la culcare. Glicemia ideală la culcare este <140 mg/dL (7,7 mmol/L).

o creştere semnificativă a riscului lor de probleme grave de sănătate, cum ar fi boli de ochi, rinichi şi inimă, precum şi o serie întreagă de alte probleme, inclusiv depresie, oboseală, impotenţă şi infecţii cronice. SMBG este important din mai multe motive:79

Modificări ale tratamentului pentru a obţine un control adecvat al glicemiei

Detectarea şi diagnosticarea hipoglicemiei

Adaptarea îngrijirii ca răspuns la circumstanţele vieţii de zi cu zi (de exemplu, aportul de alimente, exerciţiile fizice, stresul, boală)

Detectarea şi tratamentul hiperglicemiei severe

Creşterea complianţei cu terapia (ajută la combaterea apatiei şi a negării)

Îmbunătăţirea motivaţiei datorită feedback-ului pozitiv şi negativ imediat (casetele 161-3 şi 161-4)

Diabetul de tip 1 şi automonitorizarea glicemiei

Fără îndoială, toate persoanele cu T1DM trebuie să-şi monitorizeze frecvent glicemia dacă doresc să obţină şi să menţină o sănătate bună. În absenţa diabetului, pancreasul monitorizează continuu glicemia şi îşi ajustează debitul de insulină în funcţie de schimbările moment de la moment. Pentru a atinge niveluri de glucoză din sânge care sunt în mod constant cât mai aproape de normal, cei cu DZ1 trebuie să reproducă cât mai aproape posibil această situaţie naturală. Aceasta înseamnă că trebuie să-şi monitorizeze glicemia în mod frecvent şi trebuie să înveţe să folosească aceste informaţii pentru a face ajustări continue ale injecţiilor cu insulină, dietei şi exerciţiilor fizice.

Terapia intensivă cu insulină permite unui pacient diabetic să atingă niveluri aproape normale de glucoză din sânge, împreună cu o flexibilitate îmbunătăţită a stilului de viaţă. Cu injecţiile convenţionale, rare cu insulină, pacientul diabetic trebuie să structureze mesele şi alte aspecte ale stilului de viaţă în jurul injecţiilor sau să se confrunte cu anomalii grave ale glicemiei. Pe de altă parte, în cazul terapiei intensive cu insulină care se bazează pe insulină cu acţiune rapidă, de scurtă durată sau pe utilizarea unei pompe de insulină (un dispozitiv electronic care asigură o injecţie continuă de insulină cu acţiune scurtă cu bolusuri suplimentare înainte de mese), momentul şi mărimea dozelor pot fi ajustate pentru a se potrivi evenimentelor zilei80. măsurători de până la şase ori sau mai mult în fiecare zi, terapia intensivă cu insulină are ca rezultat o mai mare libertate în alimentaţie şi stil de viaţă, o calitate mai bună a vieţii şi o bunăstare şi aproape controlul glicemiei nondiabetice, care este vital pentru sănătatea pe termen lung.

Diabetul de tip 2 şi automonitorizarea glicemiei

Automonitorizarea glicemiei are un loc important și în gestionarea DZ2. Fiecare astfel de pacient se află undeva pe un spectru care variază de la intoleranță ușoară la glucoză (însoțită de rezistență la insulină și niveluri mai mari decât normale de insulină) până la forme mai avansate (cu rezistență la insulină mai severă, potențial pentru niveluri ridicate de glucoză din sânge, cetoacidoză și insuficiență pancreatică parțială sau aproape completă însoțită de insuficiență de insulină). În funcție de severitatea diabetului zaharat al individului, SMBG joacă un rol diferit. Fiecare astfel de pacient ar trebui să dețină un monitor de glucoză din sânge și să fie familiarizat cu utilizarea acestuia. Chiar și cei a căror glicemie este bine controlată prin dietă, stil de viață și suplimente ar trebui să își măsoare glicemia în mod regulat.

Numeroși factori dietetici, suplimente, exerciții fizice, stres și boli pot avea un impact semnificativ asupra controlului glicemiei. Devenirea intim conștientă de modul în care toți acești factori influențează diabetul va ajuta la motivarea acestor pacienți să facă schimbări pozitive și să ofere feedback imediat cu privire la succesul oricăror modificări care au fost făcute.

Cei a căror boală este mai avansată și care au scăzută producția de insulină pancreatică pot beneficia, de asemenea, de eforturile de a stabili un control constant al glicemiei, aproape de normal, folosind terapie intensivă cu insulină, similară cu cea a pacienților cu DZ1.81 Un test de sânge cu peptida C poate oferi o estimare a cantității de insulină pe care un pacient o produce și este o modalitate de a ajuta la determinarea oportunității utilizării insulinei. Dacă pacienții cu DZ2 sunt plasați într-un program de terapie intensivă cu insulină, aceștia trebuie să efectueze SMBG la fel de frecvent ca și cei cu DZ1 care primesc terapie intensivă cu insulină (de obicei înainte și la 2 ore după fiecare masă).

Mulți pacienți cu T2DM avansat au o producție redusă de insulină (evidențiată de niveluri mai mici decât cele normale ale peptidei C). O modalitate obișnuită de a obține o glicemie optimă la acești indivizi este administrarea unei injecții cu noua insulină glargin cu acțiune prelungită (Lantus), care asigură o eliberare lină și continuă de insulină timp de 24 de ore, împreună cu dieta și alte medicamente. Pacienții din acest tip de program trebuie să își măsoare frecvent glicemia (de obicei înainte și la 2 ore după fiecare masă).

Determinarea peptidei C

Adesea este important să știm dacă pancreasul unui pacient diabetic produce insulină și, dacă da, cât de mult. Această evaluare poate influența foarte mult tratamentul, în special la un pacient care speră să evite sau să înceteze utilizarea insulinei injectate. Nivelul producției de insulină pancreatică poate determina, de asemenea, parțial tipul de medicamente sau produse naturale de sănătate care au șanse mai mari de a fi eficiente. Odată ce se știe cât de bine pancreasul produce insulină, accentul poate fi deplasat către înlocuirea deficiențelor în producția de insulină, stimularea producției de insulină, păstrarea funcției pancreatice, reducerea rezistenței la insulină sau o combinație a acestor eforturi terapeutice.

O modalitate de a determina nivelul producţiei de insulină este măsurarea peptidei C. Pancreasul produce o proteină mare numită

TABELUL 161-3 Interpretarea nivelurilor de C-peptidă

mai întâi proinsulina. O bucată din această proteină (peptidă C) este apoi tăiată de enzime şi atât peptida C, cât şi insulina rămasă sunt eliberate în sânge. Insulina injectată nu are peptidă C şi nici corpul nu produce vreodată anticorpi împotriva ei, aşa cum poate şi împotriva insulinei. Pacienţii cu T1DM şi cei care şi-au injectat insulină chiar şi o dată prezintă un risc ridicat de a dezvolta anticorpi de insulină, care pot distruge molecula. Beneficiile măsurării peptidei C sunt utile atât pentru pacienţii cu T1DM, cât şi pentru cei cu T2DM, dar, în general, mai mult pentru cei cu T2DM. Peptida C poate descoperi cât de multă insulină produce pancreasul, ceea ce poate ajuta la determinarea cât de mult din pancreasul T1DM este încă activ. Poate chiar uneori să facă posibilă, cu îngrijire alternativă, stabilizarea stării pacientului. În T2DM, nivelurile ridicate ale peptidei C confirmă faptul că pacientul este foarte rezistent la insulină. Dacă peptida C este scăzută, aceasta indică faptul că pancreasul este atât de deteriorat încât va fi necesar un anumit tip de terapie cu insulină (Tabelul 161-3).

Monitorizarea medicului

Deşi pacienţii diabetici trebuie să preia controlul asupra bolii lor şi să controleze dieta, stilul de viaţă şi monitorizarea glicemiei, rareori au succes fără îndrumări profesionale. Numeroase studii au stabilit că monitorizarea de către medic prin măsurători de laborator a nivelului de glucoză din sânge poate avea un impact major asupra sănătăţii pe termen lung a unui pacient diabetic.

Unul dintre determinanţii cheie ai controlului glicemiei este testul HgbAic (vezi mai devreme). Spre deosebire de măsurătorile directe ale glicemiei, care detectează nivelul în momentul testării, testul HgbAic reflectă nivelul mediu al glicemiei din ultimele 3 luni. Studiile au arătat că nivelul de HgbAic se corelează strâns cu nivelul de risc pentru complicaţii diabetice. Cu toate acestea, un HgbA1c poate să nu fie complet exact. Un pacient poate avea glicemie constantă, reglată, care returnează un HgbAic de 6%, sau el sau ea poate avea un număr foarte mare în combinaţie cu evenimente hipoglicemice, care poate, de asemenea, deoarece HgbAic este un indice mediu, mediu, să arate acelaşi HgbAic de 6%. au avut o medie într-un interval care este în esenţă nondiabetic (înseamnă că pacientul nu suferă nicio afectare din cauza nivelului său de glucoză). Datorită importanţei mari a controlului adecvat al glicemiei, tuturor pacienţilor diabetici ar trebui să li se măsoare nivelul HgbAic la fiecare 3 până la 4 luni, în funcţie de stabilitatea stării lor. Dacă nu se ştie în mod clar că numărul HgbAic este rezultatul unui control bun sau al fluctuaţiilor înalte şi scăzute, atunci un al doilea test de laborator, numit Glycomark, este unul bun de luat în considerare.8ia Testul GlycoMark măsoară nivelurile sanguine de i,5-anhidroglucitol. i,5-AG se găseşte în aproape toate alimentele şi este ingerat într-o dietă obişnuită. Odată ingerat, i,5-AG este aproape i00% nemetabolizat şi rămâne într-o cantitate relativ constantă în

sânge și țesuturi. Când glicemia depășește 180 mg/dL pentru orice perioadă de timp, rinichiul încearcă să reabsorbă cât mai multă glucoză înapoi în sânge. În perioadele de glucozurie, cantitatea suplimentară de glucoză din rinichi blochează reabsorbţia 1,5-AG în sânge, iar 1,5-AG este excretată în urină cu o rată mai mare decât în mod normal. Din cauza lipsei de reabsorbţie a 1,5-AG, nivelurile sanguine de 1,5-AG scad imediat şi continuă să scadă până când valorile glucozei coboară sub 180 mg/dL. Această inhibare competitivă a 1,5-AG din glucoză permite lui GlycoMark să reflecte cu acuratețe orice episoade de hiperglicemie peste 180 mg/dL. Testul Glycomark s-a dovedit a fi mai precis decât un HgbA1c şi oferă medicului o imagine mai clară a cât de bine sunt controlate nivelul de glucoză al pacientului şi arată, de asemenea, vârfurile postprandiale mai clar.

Deşi este clar că controlul optim al glicemiei este esenţial pentru sănătatea pacienţilor diabetici, mai mulţi alţi factori de risc trebuie monitorizaţi cu atenţie la toţi pacienţii diabetici. Detectarea precoce a problemelor printr-un program de screening şi monitorizare regulat va permite eforturile preventive şi tratamentele să fie puse în aplicare înainte de apariția complicaţiilor grave sau a problemelor catastrofale. Tabelul 161-4 oferă o listă de verificare pentru evaluarea şi monitorizarea corespunzătoare a pacienţilor cu diabet.

P COMPLICAȚIILE DIABETULUI

În diabet, reglarea problematică a nivelului de glucoză poate duce la complicaţii acute, iar creşterile pe termen lung ale glucozei din sânge provoacă leziuni inflamatorii şi oxidative care vor duce la progresia bolii cronice şi la dezvoltarea complicaţiilor (Caseta 161-5).

Complicaţii acute

După cum s-a descris mai sus, complicaţiile acute ale diabetului pot reprezenta o urgenţă medicală şi, eventual, o situaţie de viaţă sau de moarte. Orice pacient diabetic care se confruntă cu orice simptom, chiar şi de la distanţă care sugerează o complicaţie acută, trebuie să consulte imediat asistenţa medicală. Complicaţiile acute majore ale diabetului zaharat sunt hipoglicemia, cetoacidoza şi sindromul hiperosmolar noncetogenic.

Hipoglicemie

Hipoglicemia este de obicei observată în DZ1. Este rezultatul injectării excesive de insulină, scăderii sau întârzierii ingerării alimentelor, consumului de alcool sau medicamente care interferează cu producţia hepatică de glucoză sau o creştere neobişnuită a exerciţiilor fizice. Hipoglicemia severă poate apărea, de asemenea, în mod imprevizibil la pacienţii cu DZT1 „fragil" sau la orice pacient care ia medicamente cu insulină sau sulfoniluree care neglijează necesitatea monitorizării adecvate a glicemiei. Episoadele de hipoglicemie în timpul zilei sunt de obicei recunoscute prin simptome, inclusiv transpiraţie, nervozitate, tremor şi foame. Hipoglicemia pe timp de noapte poate fi lipsită de simptome sau se poate manifesta prin transpiraţii nocturne, vise neplăcute sau dureri de cap dimineaţa devreme.

Cel mai timpuriu simptom autonom al hipoglicemiei este foamea şi apare atunci când glucoza este la sau sub 65 până la 70 mg/dL. Pacienţii pot prezenta, de asemenea,

iritabilitate, anxietate, palpitaţii, paloare şi transpiraţie. Simptomele neuroglicopenice, care apar atunci când creierul devine lipsit de glucoză, încep cu o vedere înceţoşată şi pot evolua spre dureri de cap, oboseală, comportament anormal, vorbire tulbure, inconştienţă şi convulsii. Tratamentul hipoglicemiei urmează regula 15-15, prin care pacienţilor li se spune să ingereze 15 g de carbohidraţi şi apoi să-şi verifice din nou glucoza în 15 minute. Dacă glucoza este încă sub 80 mg/dL, trebuie luate încă 15 g de carbohidraţi, iar glucoza

TABEL 161-4 Managementul clinic al pacientului cu diabet

verificat din nou într-o oră. Când glucoza scade sub 55 mg/dL, pacientul va avea probabil nevoie de ajutor de la o altă persoană, iar când este sub 20 mg/dL, este foarte probabil să apară o convulsie şi trebuie injectat glucagon. Orice eveniment hipoglicemic trebuie înregistrat şi raportat unui medic.

CASETA 161-5 Complicaţiile acute şi cronice ale diabetului

Complicaţii acute:

Hipoglicemie

Cetoacidoza diabetica

Hiperglicemie hiperosmolară noncetotică Complicaţii cronice:

Ateroscleroza şi alte leziuni vasculare

Retinopatie şi cataractă

neuropatie

Nefropatie

Vindecare slabă a rănilor

Ulcere ale picioarelor

Cetoacidoza diabetică

Cetoacidoza diabetică (DKA) este cel mai frecvent întâlnită la pacienţii cu T1DM nou diagnosticat atunci când au infecţii, când şi-au omis insulina în mod deliberat sau accidental şi în alte circumstanţe, inclusiv traume, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, în timpul intervenţiei chirurgicale şi cu abces dentar şi alte tipuri de stres fiziologic. Lipsa de insulină duce la niveluri extrem de ridicate de glucoză din sânge şi la o acumulare de molecule de cetone acide pe măsură ce depozitele de grăsime sunt arse pentru a furniza energie. Dacă este progresivă, cetoacidoza poate duce la numeroase probleme metabolice şi chiar comă sau moarte. Deoarece cetoacidoza este o urgenţă medicală, recunoaşterea ei promptă este imperativă. Pacienţii trebuie învăţaţi să verifice dacă există cetone în urină

sau sânge atunci când glucoza lor este peste 250 mg/dL pentru mai mult de câteva ore, dacă au febră sau au o infecţie, dacă nu „se simt bine” şi în mod regulat în timpul sarcinii, deoarece DKA este de obicei fatală pentru făt. Simptomele DKA includ respiraţie fructată, dezorientare, sensibilitate abdominală, poliurie şi polidipsie, hiperventilaţie şi semne de deshidratare. Tratamentul DKA depinde de severitatea situaţiei şi de unde este nivelul glucozei - poate necesita injectarea insulinei, mâncarea precum şi injectarea insulinei sau trimiterea la un departament de urgenţă.

Stare hiperglicemică hiperosmolară

Starea hiperglicemică hiperosmolară (HHS) apare mai ales la pacienţii vârstnici cu DZ2, de obicei în decada a şaptea de viaţă. Se dezvoltă treptat, având nevoie de zile până la săptămâni pentru a se manifesta. Nu există cetoacidoză cu această afecţiune, dar are o mortalitate mai mare, deoarece tinde să apară la pacienţii care au alte probleme grave, cum ar fi boală acută, intervenţii chirurgicale recente, insuficienţă cardiacă congestivă, disfuncţie renală sau boli cardiovasculare sau care iau anumite medicamente, sunt victime ale abuzului sau neglijenţei bătrânilor sau pur şi simplu nu respectă protocoalele de terapie diabetică. Criteriile de diagnostic includ un nivel de glucoză peste 600 mg/dL, deshidratare profundă, alte modificări ale pH-ului şi unele modificări ale conştienţei. Pacienţii pot prezenta somnolenţă, comă, modificări vizuale, deficite senzoriale şi chiar paralizie sau convulsii.

HHS este o urgenţă medicală, iar pacientul trebuie dus la o cameră de urgenţă. Injectarea insulinei poate provoca complicaţii severe, astfel încât îngrijirea spitalicească este cea mai bună.

Complicaţii cronice

Mult mai frecvente decât complicaţiile acute ale diabetului zaharat sunt anumite complicaţii pe termen lung, descrise după cum urmează. Principalele patru zone ale corpului afectate cel mai mult de complicaţiile diabetului sunt ochii, rinichii, nervii şi mucoasa endotelială. Aceste patru zone nu necesită insulină pentru a absorbi glucoza în celulele lor, la fel ca ficatul, muşchiul şi celulele adipoase, aşa că atunci când nivelurile de glucoză sunt crescute în diabetul necontrolat, glucoza nereglementată inundă acele celule şi provoacă daune semnificative. Astfel, ele sunt locurile cheie pentru complicaţiile diabetului.

Ateroscleroza

Ateroscleroza şi alte leziuni vasculare sunt factorii de bază în dezvoltarea multor complicaţii cronice ale diabetului .

tes. Persoanele cu diabet au un risc de patru până la şase ori mai mare de f

mor prematur de boli de inimă sau accident vascular cerebral decât persoanele nediabetice, iar 55% din decesele în rândul pacienţilor cu diabet sunt cauzate de boli cardiovasculare. Majoritatea celor cu T2DM au hipertensiune arterială, iar multe dintre obiceiurile dietetice

şi ale stilului de viaţă ale pacienţilor diabetici - cum ar fi mâncarea prost şi lipsa exerciţiilor fizice - combinate cu deficienţe de nutrienţi pot accelera riscul de a dezvolta boli cardiovasculare.

Retinopatie

Retinopatia diabetică este principala cauză a orbirii în Statele Unite ale Americii pentru persoanele cu vârste cuprinse între 20 și 64 de ani. În această afecțiune, retina este deteriorată de microhemoragii, cicatrici şi ataşarea moleculelor de glucoză (glicozilare) la proteinele structurale din retină. Studiile au arătat că la 20 de ani de la un diagnostic de diabet, 80% dintre cei cu DZ1 şi 20% dintre cei cu DZ2 au retinopatie semnificativă. Pacienţii diabetici sunt, de asemenea, predispuşi să dezvolte cataractă - opacităţi care apar în cristalinul ochiului ca urmare a deteriorării oxidative a structurilor proteice delicate ale cristalinului.

neuropatie

Neuropatia implică de obicei pierderea funcţiei nervoase periferice şi se caracterizează prin senzaţii de furnicături, amorţeală şi o durere de arsură caracteristică (durere neuropatică). Apare de obicei la nivelul picioarelor, dar se poate răspândi şi în altă parte a corpului, în ceea ce priveşte nervii autonomi ai tractului gastrointestinal, provocând diaree, constipaţie şi/sau gastropareză. Dacă progresează, poate afecta nervii profundi ai sistemului nervos autonom, ducând la tulburări ale golirii stomacului şi, mai târziu, tulburări ale funcţiei cardiace, accese alternante de diaree şi constipaţie şi incapacitatea de a goli vezica urinară. Impotenţa este o apariţie frecventă şi este cauzată de deteriorarea vaselor mici de sânge ale penisului, precum şi de neuropatia nervilor autonomi care controlează fluxul de sânge în penis. Aproximativ 60% dintre toţi oamenii cu diabet dezvoltă în cele din urmă neuropatie. Principala problemă a neuropatiei periferice este că lipsa de simţire a picioarelor poate determina pacienţii să dezvolte răni şi leziuni pe care nu le observă. Acestea se pot ulcera apoi, ducând la cangrenă şi amputare.

Nefropatie

Nefropatia datorată diabetului reprezintă 40% din cazurile de boală renală severă şi, în Statele Unite, este cel mai frecvent motiv pentru boală renală în stadiu terminal, hemodializă şi transplant de rinichi. Pe lângă monitorizarea nivelului de glucoză din sânge, este importantă monitorizarea funcţiei rinichilor cu diverse măsurători de laborator (microalbuminurie aleatoare, proteine urinice de 24 de ore, azot ureic din sânge, acid uric, clearance-ul creatininei şi creatininei şi rata de filtrare glomerulară). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau blocanţii receptorilor angiotensinei II (ARA) fac parte din îngrijirea standard, deoarece s-a dovedit că protejează rinichii de afectarea diabetului.

Vindecare slabă a rănilor şi ulcere ale picioarelor

Vindecarea slabă a rănilor este frecventă la diabetici din mai multe motive, cum ar fi modificările microvasculare care conduc la o circulaţie deficitară şi deficienţa funcţională a

nutrienţilor. Ulcerele piciorului sunt frecvente la persoanele cu diabet zaharat din cauza modificărilor microvasculare care duc la o aprovizionare slabă cu sânge, neuropatie periferică, vindecare slabă a rănilor, nutriţie deficitară şi disfuncţie a sistemului imunitar, toate acestea putând promova infecţii cronice la nivelul picioarelor. În afară de traumatisme, rănile diabetice sunt principala cauză a amputaţiilor membrelor în Statele Unite. Peste 50% din amputaţiile membrelor inferioare din Statele Unite (70.000 în fiecare an) se datorează ulcerelor piciorului diabetic.

Disfuncţia sistemului imunitar

Disfuncţia sistemului imunitar începe adesea cu mult înainte de a se pune diagnosticul de diabet. De fapt, în multe cazuri, o infecţie recurentă cu drojdie a vaginului sau a pielii este primul indiciu care duce la detectarea diabetului. Problemele sistemului imunitar sunt agravate de controlul slab al glicemiei, ceea ce expune pacientul diabetic la risc de infecţii grave sau complicaţii ale infecţiilor simple. Susceptibilitatea la infecţii cronice, ascunse, în cavitatea bucală, sânge sau tractul respirator poate fi o cauză principală a riscului crescut de boli cardiovasculare în rândul pacienţilor diabetici.

Depresie şi dificultăţi cognitive

Depresia şi dificultăţile cognitive sunt frecvente în rândul celor cu diabet. De fapt, depresia poate începe să apară atunci când individul începe pentru prima dată să dezvolte rezistenţă la insulină, cu decenii înainte de debutul DZ2. Creierul este mai sensibil la nevoia de glucoză decât orice alt organ şi se pare că celulele creierului pot suferi de un anumit grad de privare de glucoză atunci când apare rezistenţa la insulină.82 Depresia este, de asemenea, mult mai frecventă în rândul persoanelor supraponderale şi obeze, probabil datorită efectului combinat al rezistenţei la insulină şi al stimei de sine diminuate. Modificările cognitive încep să apară după primul episod sever de hipoglicemie la persoanele cu diabet. Hipoglicemia este profund stresantă pentru creier şi, dacă hipoglicemia severă apare de multe ori, poate apărea o afectare cognitivă semnificativă. Diabetul necontrolat este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de a dezvolta boala Alzheimer.

Contribuitori la complicaţiile pe termen lung ale diabetului

Principalii contributori la complicaţiile pe termen lung ale diabetului sunt enumeraţi aici, urmat de o scurtă descriere a fiecărui factor, împreună cu măsurile de adaptare:

Control slab al glucozei

Glicozilarea proteinelor

Acumularea intracelulară de sorbitol

Daune oxidative crescute

Deficienţă de nutrienţi

Niveluri crescute de homocisteină

Hipertensiune arterială

Disfuncţia celulelor endoteliale

Control slab al glucozei

Un număr mare de dovezi indică faptul că un control bun al glicemiei reduce semnificativ dezvoltarea complicaţiilor. Cel mai mare şi mai extins studiu până în prezent în DZ1 este Studiul privind controlul şi complicaţiile diabetului, în timp ce cel mai mare şi mai lung studiu pe pacienţii cu DZ2 este Studiul prospectiv al diabetului din Regatul Unit. Ambele studii au demonstrat în mod concludent că un control îmbunătăţit al glicemiei reduce riscul de a dezvolta complicaţii pe termen lung ale diabetului, în special retinopatie, nefropatie şi neuropatie. Menţinerea nivelurilor HgbA1c aproape de normal (egale sau mai puţin de 7%) poate ajuta în mod dramatic la reducerea riscului de probleme oculare (până la 76%), leziuni ale nervilor (până la 60%) şi boli de rinichi (până la 56%).

Glicozilarea proteinelor

După cum s-a descris anterior, termenul de glicozilare se referă la legarea glucozei de proteine. Cu cât controlul glucozei este mai slab, cu atât mai mare este legarea moleculelor de glucoză de proteine. Această legare duce la modificări în structura şi funcţia proteinei. Printre efectele adverse ale glicozilării excesive se numără inactivarea enzimelor, inhibarea legării moleculei de reglare şi formarea de structuri proteice anormale. De exemplu, atunci când moleculele de glucoză se leagă de molecule de lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) care poartă colesterolul, ele blochează legarea LDL de receptorii de pe ficat care îi spun ficatului să înceteze producţia de colesterol. Drept urmare, ficatul „crede" că există o lipsă de colesterol în organism şi continuă să producă mai mult şi să-l elibereze în sânge. Acesta este unul dintre motivele pentru care diabetul este aproape întotdeauna asociat cu un nivel ridicat de colesterol.

Pe lângă menţinerea nivelului de glucoză din sânge cât mai aproape de ideal, aportul ridicat de antioxidanţi - în special vitaminele C şi E, flavonoide şi acid alfa-lipoic (discutat mai târziu) - ajută la reducerea glicozilării.

Acumularea intracelulară de sorbitol

Sorbitolul este o moleculă de zahăr formată din glucoză în interiorul celulelor. La persoanele fără diabet, odată ce sorbitolul este format, acesta se descompune rapid în fructoză. Această conversie în fructoză este critică deoarece permite excretarea oricărui sorbitol în exces din celulă, iar sorbitolul nu poate ieşi din celulă odată ce este format. Dacă nivelurile de sorbitol continuă să crească în interiorul celulelor, acestea creează un efect osmotic.

Când există o creştere a concentraţiei de compuşi solubili (de exemplu, sorbitol) de care celula nu poate scăpa, celula scurge molecule mici precum aminoacizi, inozitol, glutation,

niacină, vitamina C, magneziu şi potasiu pentru a menţine echilibrul osmotic. Deoarece aceşti compuşi funcţionează pentru a proteja celulele de deteriorare, pierderea lor duce la o susceptibilitate crescută la deteriorare.

Acumularea intracelulară de sorbitol este un factor major în dezvoltarea majorităţii complicaţiilor diabetului zaharat, aşa cum demonstrează faptul că nivelurile crescute de sorbitol se găsesc în concentraţii mari în ţesuturile implicate în mod obişnuit în complicaţiile majore ale diabetului: cristalinul ochiului, celulele nervoase, celulele renale şi celulele care căptuşesc vasele de sânge.

Pe lângă controlul nivelului de glucoză din sânge, vitamina C şi flavonoidele precum quercetina, extractul din seminţe de struguri şi extractul de afine pot ajuta la scăderea nivelului intracelular de sorbitol. Acumularea de sorbitol, apropo, nu are nimic de-a face cu consumul de alimente care conţin sorbitol.

Daune oxidative crescute

Creşterea stresului oxidativ este un factor major în dezvoltarea complicaţiilor cronice ale diabetului. După cum s-a afirmat anterior, persoanele cu diabet au de obicei niveluri ridicate de radicali liberi şi compuşi oxidativi.83 Aceşti compuşi foarte reactivi se leagă şi distrug compuşii celulari, provoacă daune pe tot corpul şi cresc rezistenţa la insulină. De asemenea, cresc foarte mult procesul inflamator prin adăugarea de combustibil la focul lor distructiv prin formarea crescută de mediatori inflamatori cum ar fi proteina C-reactivă, interleukina-6 şi factorul de necroză tumorală-alfa.84 Unul dintre obiectivele critice în prevenirea şi tratamentul diabetului este de a inunda corpul cu un nivel ridicat de compuşi antioxidanţi pentru a contracara efectele negative ale radicalilor liberi şi prooxidanţilor. Implementarea acestui obiectiv se realizează prin respectarea strategiilor dietetice şi suplimentare date, care promovează pierderea în greutate, stabileşte un control mai bun al glucozei şi completează antioxidanţi în organism. În plus faţă de programul de suplimentare de bază, completarea dietei cu superantioxidanţi precum acidul alfa-lipoic şi extractele bogate în flavonoide este adesea utilă pentru creşterea suplimentară a protecţiei antioxidante.

Deficienţă de nutrienţi

S-a demonstrat că o deficienţă a oricăruia dintre câţiva nutrienţi contribuie la mai multe complicaţii cronice ale diabetului. Studiile au descoperit că suplimentarea cu nutrienţi ajută pacienţii diabetici să-şi controleze nivelul de glucoză; de asemenea, le poate scădea tensiunea arterială şi le poate proteja organismul de complicaţiile diabetului. În general, riscul de complicaţii pe termen lung ale diabetului zaharat este invers proporţional cu starea micronutrienţilor. Uneori, simptomele deficienţei de nutrienţi le pot imita îndeaproape pe cele ale unei complicaţii cronice a diabetului. De exemplu, deficienţa de vitamina B]2 se caracterizează prin amorţeală, senzaţii de „înţepături" sau o senzaţie de arsură la mâini sau picioare - simptome practic identice cu neuropatia diabetică. Deşi suplimentarea cu vitamina B12 a fost utilizată cu oarecare succes în tratarea neuropatiei diabetice, nu este clar dacă

acest succes se datorează corectării unei stări de deficit de vitamina B12 sau normalizării metabolismului deranjant al vitaminei B12 observat la pacienţii diabetici.

Suplimentarea multivitamine/multiminerale de mare potenta este esentiala pentru gestionarea diabetului. Furnizarea pacientului diabetic cu nutrienţi cheie suplimentari îmbunătăţeşte controlul glicemiei şi reduce dezvoltarea complicaţiilor majore pe termen lung ale diabetului.

Niveluri crescute de homocisteină

Nivelurile crescute de homocisteină constituie un factor de risc independent pentru atac de cord, accident vascular cerebral şi boli vasculare periferice. În plus, cercetările recente au implicat creşteri ale homocisteinei în dezvoltarea complicaţiilor pe termen lung ale diabetului zaharat, în special retinopatia diabetică.85

Hipertensiune arterială

Controlul tensiunii arteriale este esenţial în prevenirea complicaţiilor diabetului, în special a bolii renale, retinopatiei şi accidentului vascular cerebral. Menţinerea tensiunii arteriale în intervalul normal (120/80 până la 140/80 mm Hg) poate reduce riscul de boli de inimă şi accident vascular cerebral cu aproximativ 33% până la 50% şi poate reduce bolile microvasculare (afecţiuni ale ochilor, rinichilor şi nervilor) cu aproximativ 33%.

Disfuncţia celulelor endoteliale

Un singur strat de celule endoteliale căptuşeşte toate vasele de sânge ale corpului, servind ca o interfaţă activă metabolic între componentele sângelui şi vasul de sânge. Aceste celule reglează multe aspecte importante ale fluxului sanguin: coagularea, formarea cheagurilor şi formarea de compuşi reglatori cheie, inclusiv cei care controlează tensiunea arterială. Celulele endoteliale sunt susceptibile de a fi afectate de colesterolul LDL oxidat şi de alţi radicali liberi - de unde şi importanţa unui aport alimentar ridicat de antioxidanţi, flavonoide, antioxidanţi suplimentari cheie precum vitaminele C şi E şi acid alfa-lipoic. S-a demonstrat că toţi aceşti factori îmbunătăţesc funcţia celulelor endoteliale şi sunt critici în lupta împotriva bolilor vasculare în diabet.86-89.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Dietoterapia în gestionarea diabetului

Dieta optimă pentru tratamentul diabetului zaharat este practic aceeaşi cu programul prezentat în capitolul 44. Diferenţa este că deseori trebuie să existe o evitare şi mai strictă a alimentelor cu o concentraţie mare de carbohidraţi (vezi Anexa 6). Severitatea dietei în ceea ce priveşte aportul de carbohidraţi trebuie să se bazeze pe D

asupra capacităţii pacientului de a menţine o glicemie satisfăcătoare E

măsurători şi niveluri de HgbA1c şi pentru a atinge/menţine greutatea corporală ideală. Evident, cu cât controlul este mai slab, cu atât aportul de carbohidraţi trebuie limitat. Iniţial, unii oameni cu diabet zaharat – în special cei care au niveluri slab controlate de glucoză din sânge – ar putea fi nevoiţi să evite mesele cu un GL total mai mare de 20 şi să împartă aceste mese la cel puţin 3 ore. Mesele cu GL mai mare pot fi consumate dacă se foloseşte unul dintre produsele naturale speciale concepute pentru a încetini golirea gastrică şi pentru a reduce nivelul de glucoză din sânge după masă (aceşti compuşi sunt discutaţi mai târziu).

Studii clinice cu terapie dietetică în diabetul de tip 1

Numeroase studii clinice au arătat rezultate impresionante în îmbunătăţirea controlului glicemiei atunci când sunt urmate diete bogate în fibre şi sărace în GL. Acest lucru este valabil atât la adulţi, cât şi la copii, precum şi la T1DM şi T2DM. Într-un studiu care a implicat copii, copiii cu vârsta cuprinsă între 8 şi 13 ani din Melbourne, Australia au fost împărţiţi în două grupuri: un grup a urmat dieta programului de schimb al ADA, iar celălalt a fost instruit să mănânce alimente cu IG scăzut. Ratele de niveluri excesive de glucoză din sânge au fost de 66% pentru dieta de schimb faţă de 35% pentru cei care consumă alimente cu IG scăzut. Deşi aceste rezultate sunt bune, ceea ce studiul a evidenţiat cu adevărat a fost impactul unei diete cu IG scăzut asupra calităţii vieţii. Au existat semnificativ mai puţine conflicte familiale, mai puţine limitări impuse activităţilor familiale şi mai puţine dificultăţi în alegerea mesei. În plus, părinţii şi copiii deopotrivă au arătat o preferinţă clară pentru dieta cu IG scăzut.

Rezultate similare au fost observate la adulţi, inclusiv la femeile însărcinate cu T1DM, care urmează o dietă bogată în fibre şi cu IG scăzut.91'94 Ceea ce indică aceste studii şi altele este că dietele cu IG scăzut şi cu GL scăzut se conturează ca suportul alimentar cel mai dovedit ştiinţific pentru T1DM. Am dus dieta dovedită la un nivel mult mai înalt luând în considerare şi rolul grăsimilor asupra acţiunii insulinei.

Studii clinice cu terapie dietetică în diabetul de tip 2

Numai dieta poate fi adesea eficientă ca singurul factor în tratarea şi inversarea T2DM. Alţi factori de stil de viaţă şi suplimentele sunt importanţi, dar tratamentul T2DM începe cu dietă. Şi, la fel ca şi în cazul T1DM, există dovezi considerabile din studiile clinice că dietele sărace în IG şi GL devin cea mai demonstrată abordare ştiinţific, mai ales având în vedere nu numai efectul dietei asupra nivelului de glucoză din sânge, ci şi efectele sale în reducerea sechelelor diabetului, cum ar fi nivelurile ridicate de colesterol, bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială şi complicaţiile diabetului.95

Unul dintre obiectivele cheie este de a aduce aportul total de fibre din alimente la cel puţin 25 până la 40 g/zi. Într-un studiu, au fost comparate efectele a două diete asupra nivelului de glucoză din sânge96, deoarece se ştia că un aport mai mare de fibre scade nivelul mediu zilnic de glucoză. O dietă conţinea 24 g de fibre alimentare sub formă de 8 g de fibre solubile şi 16 g de fibre insolubile pe baza recomandărilor ADA, în timp ce cealaltă a furnizat un total de 50 g sub formă de 25 g de fibre solubile şi 25 g de fibre insolubile. Ambele diete au avut

acelaşi nivel de calorii şi procente de grăsimi, carbohidraţi şi proteine. După 6 săptămâni, nivelurile medii zilnice ale glucozei din sânge au fost cu 13 mg/dL mai mici în grupul cu dieta bogată în fibre.

Mai mult, s-a descoperit că o dietă bogată în fibre reduce aria totală de sub curbă pentru nivelurile de glucoză din sânge pe 24 de ore; în plus, a scăzut concentraţiile de insulină şi a redus concentraţiile de colesterol total cu 6,7%, concentraţiile de trigliceride cu 10,2% şi concentraţiile de colesterol al lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută cu 12,5%. Acest studiu a arătat că un aport ridicat de fibre alimentare, în special de tip solubil, peste nivelul recomandat de ADA, îmbunătăţeşte controlul glicemic, scade hiperinsulinemia şi scade concentraţia lipidelor plasmatice la pacienţii cu DZ2. Studii similare care analizează o dietă cu IG scăzut versus o dietă cu IG ridicat au arătat în mod clar avantajele primei.97,98

Suport psihologic în diabet

Ajutarea persoanelor cu diabet zaharat să facă faţă diagnosticului lor, să dezvolte un sentiment de împuternicire şi să facă schimbări importante în stilul de viaţă este un aspect extrem de important al îngrijirii medicale adecvate. Este imperativ să analizaţi aspectele emoţionale ale diabetului şi să gestionaţi orice negativitate sau sentiment de a fi copleşit, ceea ce este foarte frecvent la pacienţii diabetici şi le poate afecta capacitatea de a-şi urma protocoalele şi de a menţine un bun control al zahărului din sânge. O carte numită Diabetes Burnout: What to Do When You Cant Take It Anymore, de William Polonsky, publicată de ADA, este o lectură extrem de utilă pentru pacienţii cu diabet atunci când se simt stresaţi de starea lor. Terapia cognitiv-comportamentală s-a dovedit a fi deosebit de eficientă în a ajuta adolescenţii cu T1DM să facă faţă bolii lor, ceea ce duce la îmbunătăţiri atât ale stării de spirit, cât şi ale controlului glicemiei.99

Confruntarea cu Stresul

Stresul afectează negativ controlul glicemiei, deoarece nivelurile mai ridicate de stres sunt asociate cu niveluri mai ridicate de glucoză din sânge atât în T1DM, cât şi în T2DM.100 Există o explicaţie simplă pentru aceasta. Expunerea la stres – fie că este fizică, mentală sau emoţională – duce la activarea „răspunsului la stres" al organismului şi provoacă o secreţie crescută a hormonilor glandei suprarenale, adrenalină şi cortizol. Printre altele, aceşti hormoni determină creşterea nivelului de glucoză din sânge şi, de asemenea, slăbesc răspunsul la insulină. În plus, au un efect negativ asupra sistemului imunitar. Deoarece stresul pare a fi o parte inevitabilă a vieţii moderne, este esenţial să se dezvolte metode eficiente pentru a face faţă acestuia. Unele studii au arătat că metodele pozitive de a face faţă stresului, cum ar fi antrenamentul de relaxare, pot îmbunătăţi controlul glicemiei, în special la persoanele care sunt anxioase sau care se confruntă cu un stres semnificativ în viaţa lor.101,102.

Exerciţii şi diabet

Exerciţiile fizice sunt absolut esenţiale în prevenirea şi gestionarea diabetului. Exerciţiile fizice îmbunătăţesc în mod direct sensibilitatea la insulină şi controlul glicemiei printr-o

combinaţie de creştere a masei musculare slabe şi o îmbunătăţire a metabolismului celulelor musculare.103 Exerciţiul are, de asemenea, beneficii profunde pentru sistemul cardiovascular, direct, precum şi indirect, prin îmbunătăţirea lipidelor din sânge (în special o îmbunătăţire a HDL, „colesterolul bun"). De asemenea, mişcarea scade simptomele de anxietate şi depresie, îmbunătăţeşte funcţionarea sexuală şi îmbunătăţeşte încrederea şi stima de sine. Este important că exerciţiile fizice s-au dovedit că ajută la atingerea şi susţinerea pierderii în greutate.104 Trei tipuri de exerciţii sunt importante pentru persoanele cu diabet: aerobic, antrenament de forţă şi întindere.

Exerciţii aerobice

Exerciţiile aerobe precum mersul pe jos, joggingul, cursurile de dans aerobic, ciclismul şi înotul produc creşteri ale frecvenţei cardiace şi respiratorii. Aceste tipuri de activităţi sunt fundamentale atât în prevenirea, cât şi în tratamentul diabetului. În cea mai simplă formă, un program de exerciţii aerobice ar consta într-un program de mers regulat combinat cu ciclism, înot sau utilizarea echipamentelor de exerciţii de interior cu impact redus, cum ar fi un antrenor eliptic. Pacienţii ar trebui să se angajeze în cel puţin 30 de minute de exerciţii aerobice de cinci ori pe săptămână.

Antrenamentul de forţă

Antrenamentul de forţă ar trebui să aibă loc timp de 15 până la 30 de minute de cinci ori pe săptămână. Lucrul iniţial cu un antrenor pentru a învăţa tehnica adecvată şi un regim de rotaţie de greutăţi este cea mai sănătoasă cale de a merge. Antrenamentul anaerob cu greutăţi poate arde de 19 ori mai multă cantitate de glucoză ca un exerciţiu aerobic şi protejează împotriva pierderii masei corporale slabe, crescând în acelaşi timp dimensiunea acesteia. Pierderea masei musculare slabe înseamnă că există mai puţin ţesut pentru a absorbi activ glucoza. Cu cât are mai mulţi muşchi, cu atât devine mai uşor să controlezi glicemia. De asemenea, pacienţii diabetici sunt deosebit de predispuşi la apariţia unor plângeri musculo-scheletice cronice. Cele mai multe dintre aceste probleme sunt legate de o susceptibilitate crescută la leziuni ale articulaţiilor, ligamentelor şi muşchilor din cauza pierderii masei musculare.

Exerciţii de întindere

Exerciţiile de întindere trebuie făcute zilnic. Întinderea este extrem de importantă deoarece majoritatea persoanelor cu diabet suferă de rigidizarea prematură a coloanei vertebrale şi a articulaţiilor. Întinderea zilnică ajută la menţinerea flexibilităţii şi la evitarea problemelor de durere cronică care apar frecvent la pacienţii diabetici din cauza rigidităţii muşchilor şi articulaţiilor.

Suplimente nutritive

Tratamentul adecvat al diabetului zaharat cu medicamente naturiste presupune încercarea de a realiza un control ideal al glicemiei şi de a atinge ţinte metabolice, precum şi de a reduce riscul de complicaţii prin concentrarea pe următoarele patru domenii:

Asigurarea unei stări nutritive optime

Reducerea creşterilor de glucoză din sânge după masă

Îmbunătăţirea funcţiei şi a sensibilităţii la insulină

Prevenirea stresului nutriţional şi oxidativ

Chiar dacă produsele naturale pot avea efecte semnificative de la sine, tratamentul adecvat şi eficient al diabetului necesită integrarea atentă a modificărilor dietei şi stilului de viaţă împreună cu orice medicamente necesare şi apoi medicamente naturale. În plus, toţi cei cu T1DM şi mulţi cu T2DM necesită, de asemenea, tratament medical convenţional (cu medicamente orale sau insulină), în funcţie de adecvarea producţiei de insulină pancreatică (aceasta poate fi determinată de nivelul peptidei C) şi de răspunsul individului la măsurile dietetice şi ale stilului de viaţă. Cel mai important factor determinant dacă un pacient va necesita sau nu utilizarea de medicamente sau insulină este adecvarea controlului glicemiei.

Asigurarea unei stări nutriţionale optime

Pe lângă o dietă bogată în nutrienţi, un supliment cu multivitamine/multiminerale (MV) de mare potenţă este o necesitate absolută pentru persoanele cu diabet. Urmaţi instrucţiunile din Anexa 8. Persoana cu diabet are o nevoie atât de crescută de mulţi nutrienţi încât suplimentarea este esenţială. Sa demonstrat că furnizarea acestuia cu nutrienţi cheie suplimentari îmbunătăţeşte controlul glicemiei şi ajută la prevenirea sau reducerea dezvoltării complicaţiilor majore ale diabetului. S-a demonstrat, de asemenea, că luarea unui supliment de MV stimulează funcţia imunitară şi reduce infecţiile la pacienţii cu diabet zaharat.105 Cel mai bun MV nu este „unul pe zi", ci un produs de mare potenţă, recomandat de un medic specializat în medicină alternativă. Exemple specifice de nutrienţi pentru care diabeticul are cerinţe crescute includ crom, vitamina C, vitamina E, anumite vitamine B, mangan, magneziu, potasiu şi zinc.

Ori de câte ori un pacient diabetic adaugă substanţe nutritive, fibre sau medicamente botanice semnificative la protocolul său, se recomandă monitorizarea glucozei, deoarece medicamentele orale sau injectabile ar putea trebui reduse. Un medic ar trebui să fie implicat în toate deciziile referitoare la suplimentele naturale.

Crom

Cromul este vital pentru controlul adecvat al glicemiei, deoarece funcţionează în organism ca un constituent cheie al ceea ce se numeşte „factor de toleranţă la glucoză". Cromul lucrează îndeaproape cu insulina pentru a facilita absorbţia de glucoză în celule. Fără crom, acţiunea insulinei este blocată şi nivelurile de glucoză sunt crescute. Dovezile indică faptul că starea marginală a cromului este comună în Statele Unite. Deficienţa de crom poate fi un factor care contribuie la numărul imens de americani care au diabet şi hipoglicemie şi sunt obezi.

Peste 20 de studii clinice s-au concentrat pe suplimentarea cu crom în diabet. În unele dintre aceste studii în T2DM, s-a demonstrat că suplimentarea dietei cu crom scade nivelul de glucoză a jeun, îmbunătățește toleranța la glucoză, scade nivelul de insulină și scade nivelul colesterolului total și al trigliceridelor în timp ce crește nivelul HDL-colesterolului. Deși există și studii care nu au arătat că cromul are un efect mare în îmbunătățirea toleranței la glucoză în diabet, nu există niciun argument că cromul este un mineral important în metabolismul glucozei din sânge. În acest moment, totuși, se pare că suplimentarea cu crom este probabil să producă îmbunătățiri semnificative în controlul glicemic numai la persoanele care au deficit în acest oligoelement esențial.106

Deși nu există o doză zilnică recomandată (DZR) pentru crom, se pare că în dietă sunt necesare cel puțin 200 mg în fiecare zi. Persoanele cu diabet trebuie să suplimenteze între 400 și 600 mg pe zi. Polinicotinatul de crom și picolinat de crom pot oferi cele mai bune rezultate, deoarece drojdia bogată în crom nu a reușit să producă niciun beneficiu semnificativ în cele mai recente studii.107 În schimb, mai multe studii recente cu picolinat de crom în combinație cu biotină la doze de 600 mcg și, respectiv, 2 mg, au arătat un beneficiu considerabil în a ajuta pacienții cu scăderea rapidă a glicemiei, deoarece ameliorează controlul glicemiei T201. Nivelurile mg/dL și HgbA1C au scăzut cu 0,54%.108 Îmbunătățiri ale lipidelor din sânge și ale indicilor aterogeni au fost observate și în alte studii.109.

Vitamina C

Deoarece transportul vitaminei C în celule este îmbunătățit de insulină110, mulți oameni cu diabet suferă de o deficiență relativă a vitaminei C în celulele lor, chiar dacă consumă o cantitate adecvată de vitamina C în dieta lor. Drept urmare, persoanele cu diabet trebuie să ia un plus de vitamina C.

Pe lângă rolul său de antioxidant, vitamina C este necesară în funcțiile imunitare și în fabricarea colagenului, principala substanță proteică a organismului uman. Deoarece colagenul este o proteină atât de importantă pentru structurile care țin corpul împreună (de exemplu, țesutul conjunctiv, cartilajele, tendoanele), vitamina C este vitală pentru repararea rănilor, pentru gingii sănătoase și pentru prevenirea vânătăilor ușoare. O deficiență cronică, latentă a vitaminei C duce la o serie de probleme pentru pacientul diabetic, inclusiv creșterea permeabilității capilare, vindecarea slabă a rănilor, niveluri crescute de colesterol și un sistem imunitar deprimat. Suplimentarea cu vitamina C s-a dovedit a exercita un efect ușor în îmbunătățirea controlului glicemiei, așa cum este evident printr-o HgbA1c ușor mai scăzută în grupul cu vitamina C (8,5%), comparativ cu placebo (9,3%) într-un studiu dublu-orb.111 Probabil mai important decât orice efect semnificativ asupra îmbunătățirii controlului glicemiei este faptul că s-a demonstrat că suplimentele cu vitamina C reduce formarea compușilor diabetici cu dezvoltarea complicațiilor.

Într-un studiu al suplimentării cu vitamina C în DZ2, 30 de pacienți care aveau între 45 și 70 de ani și nu numai DZD, ci și hipertensiunea arterială au fost repartizați aleatoriu într-o manieră dublu-orb E să ia fie 500 mg de acid ascorbic pe cale orală, fie un plap cebo zilnic,

timp de 4 săptămâni. Suplimentarea cu vitamina C a scăzut tensiunea arterială sistolică de la 142,1 la 132,3 mm Hg şi tensiunea arterială diastolică de la 83,9 la 79,5 mm Hg. Metode analitice suplimentare concepute pentru a măsura rezistenţa vasculară au demonstrat, de asemenea, îmbunătăţiri semnificative ale rigidităţii arteriale în grupul care a luat vitamina C. Aceste rezultate indică faptul că suplimentarea cu vitamina C este eficientă în îmbunătăţirea elasticităţii şi funcţiei vaselor de sânge la pacienţii cu DZ2.112

Încercarea de a preveni acumularea de sorbitol cu medicamente a eşuat din cauza efectelor secundare severe. În schimb, vitamina C poate realiza ceea ce aceste medicamente nu au putut - să ofere inhibarea sigură şi eficientă a acumulării de sorbitol. Într-un studiu cuprinzând adulţi tineri cu DZ1, măsurarea iniţială a sorbitolului în eritrocite a fost aproape dublă la aceşti pacienţi în comparaţie cu cei fără diabet, în ciuda aportului alimentar „adecvat" de vitamina C. Suplimentarea cu vitamina C la o doză de 100 sau 600 mg a normalizat RBC sorbitol în decurs de 30 de zile. Această corecţie a fost independentă de modificările controlului diabetic, aşa cum au fost monitorizate prin glicemia a jeun sau HgbA1c. De fapt, controlul general al diabetului în timpul studiului a fost moderat până la slab, ceea ce indică faptul că efectul vitaminei C nu a fost dependent de concentraţia de glucoză.

Aceste rezultate indică faptul că vitamina C poate inhiba enzima aldoza reductaza, care transformă glucoza în sorbitol. Pentru a investiga acest lucru, a fost efectuat un studiu in vitro pentru a determina concentraţia de vitamina C care ar fi necesară pentru a inhiba aldoza reductază în RBC.113 La concentraţii mai mari de 100 pmol, vitamina C a redus producţia de sorbitol cu aproximativ 30%. Nivelurile cuprinse între 600 şi 900 pmol au redus producţia de sorbitol cu aproximativ 50%. Aceste concentraţii sunt atinse cu suplimente de vitamina C. De fapt, nivelul normal de vitamina C din plasmă şi RBC este de 40 până la 120 pmol. Suplimentarea cu 500 până la 1500 mg de vitamina C pe zi poate creşte nivelul din sânge în intervalul mai înalt necesar pentru a inhiba producţia de sorbitol.

Deşi suplimentarea cu vitamina C este necesară, pacienţii nu ar trebui să se bazeze exclusiv pe aceasta pentru a-şi îndeplini toate cerinţele de vitamina C. Vitamina C – alimentele bogate sunt, de asemenea, bogate în compuşi, cum ar fi flavonoidele şi carotenii, care acţionează pentru a spori efectele vitaminei C, exercitând, de asemenea, efecte favorabile proprii.

Vitamina E

Vitamina E funcţionează în primul rând ca un antioxidant în protejarea împotriva deteriorării membranelor celulare. Fără vitamina E, celulele organismului ar fi destul de susceptibile la deteriorare. Celulele nervoase sunt deosebit de vulnerabile. Pacienţii diabetici par să aibă un necesar crescut de vitamina E, care nu numai că îmbunătăţeşte acţiunea insulinei, ci şi, atunci când sunt luate la doze cuprinse între 400 şi 800 UI, are o serie de efecte benefice care pot ajuta la prevenirea complicaţiilor pe termen lung ale diabetului. Acesta:

Previne deteriorarea radicalilor liberi asupra colesterolului LDL şi a mucoasei vasculare114"116

Îmbunătățește funcționarea vaselor de sânge şi a celulelor care le căptuşesc117,118

Creşte concentraţia de magneziu în celule119,120

Scade nivelul proteinei C-reactive şi al altor compuşi inflamatori121,122

Creşte nivelul de glutation – un important antioxidant intracelular – în interiorul celulelor123

Îmbunătățește viteza de conducere a impulsurilor electrice prin sistemul nervos124

Îmbunătățește fluxul de sânge către ochi şi atenuează retinopatia diabetică

Îmbunătățește funcția renală şi normalizează clearance-ul creatininei - un indicator al funcţiei renale - la pacienţii cu creşteri uşoare125 Suplimentarea cu vitamina E poate fi deosebit de utilă pentru

pacienţi cu genotipul Hp 2-2, un subgrup care cuprinde 2% până la 3% din populația generală. Haptoglobina (Hp), o proteină antioxidantă majoră, este un factor determinant al evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu DZ2. Gena Hp este polimorfă cu două alele comune, 1 şi 2. Produsul proteic alelic Hp 2 oferă o protecţie antioxidantă inferioară în comparaţie cu produsul Hp 1. Într-un studiu amplu pe peste 1400 de pacienţi diabetici în vârstă de 55 de ani sau peste, cu genotipul Hp 2-2 randomizat pentru vitamina E (400 UI pe zi) sau placebo, ratele infarctului miocardic, accident vascular cerebral şi deces cardiovascular la 18 luni după iniţierea studiului au fost semnificativ reduse la cei cărora li s-a administrat vitamina E (2,02%) mai mare decât 7,02% (2,02%). reducerea.126

Trebuie remarcat faptul că într-un studiu la pacienţii cu DZ2, tratamentul fie cu 500 mg de a-tocoferol, fie cu tocoferoli amestecaţi a crescut semnificativ tensiunea arterială sistolica (aproximativ

7 mm Hg) faţă de placebo, indicând faptul că unii pacienţi pot avea o reacţie hipertensivă.127 Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a exclude acest efect negativ.

Niacină şi niacinamidă

Enzimele care conţin niacină (vitamina B3) joacă un rol important în producerea de energie; metabolismul grăsimilor, colesterolului şi carbohidraţilor; şi fabricarea multor compuşi ai corpului, inclusiv hormonii sexuali şi suprarenalii. Niacina, ca şi cromul, este o componentă esenţială a factorului de toleranţă la glucoză, făcându-l un nutrient cheie pentru hipoglicemie şi diabet.

Pe lângă faptul că oferă posibile beneficii în T1DM, niacinamida poate ajuta şi în T2DM. Optsprezece pacienţi cu T2DM cu greutate corporală normală care nu au răspuns la medicamentele antihiperglicemiante orale au fost repartizaţi aleatoriu la unul dintre cele

trei tratamente timp de 6 luni: (1) insulină plus nicotinamidă (500 mg de trei ori pe zi); (2) insulina plus placebo; sau (3) un medicament antihiperglicemic oral plus niacinamidă (500 mg de trei ori pe zi). Parametrii evaluaţi au inclus peptida C, HgbA1c şi atât nivelul zilnic de glucoză din sânge, cât şi cel mediu. Cu o analiză detaliată, administrarea de niacinamidă a fost singurul factor semnificativ care a explicat îmbunătăţirea eliberării peptidei C. Datele au indicat că niacinamida îmbunătăţeşte eliberarea peptidei C şi controlul glicemiei la pacienţii cu DZ2 care anterior nu au răspuns doar la medicamentele antihiperglicemiante orale.128

Vitamina Be

Suplimentarea cu vitamina B6 pare să ofere o protecţie semnificativă împotriva dezvoltării neuropatiei diabetice.129 S-a dovedit că pacienţii diabetici cu neuropatie au deficit de vitamina B6 şi beneficiază de suplimente.130 Neuropatia unui deficit de vitamina B6 nu se poate distinge de neuropatia diabetică. Persoanele cu diabet zaharat de lungă durată sau care dezvoltă semne de anomalii ale nervilor periferici ar trebui cu siguranţă să-şi suplimenteze dieta cu vitamina B6, care este, de asemenea, importantă în prevenirea altor complicaţii ale diabetului.

Suplimentarea cu vitamina B6 poate fi un tratament sigur şi eficient pentru diabetul gestaţional (diabetul cauzat de sarcină). Când 14 femei cu diabet gestaţional au primit zilnic 100 mg de vitamina B6 timp de 2 săptămâni într-un studiu, diagnosticul a fost eliminat la 12 dintre cele 14 femei.131

Magneziu

La fel ca manganul şi cromul, magneziul este, de asemenea, implicat în metabolismul glucozei. Dovezi considerabile indică faptul că pacienţii cu diabet zaharat ar trebui să ia suplimente de magneziu, motivele fiind că mai mult de jumătate din toate persoanele cu diabet prezintă dovezi de deficit de magneziu, iar magneziul poate preveni unele dintre complicaţiile diabetului, cum ar fi retinopatia şi bolile de inimă. Nivelurile de magneziu sunt de obicei scăzute la pacienţii diabetici şi cele mai scăzute la cei cu complicaţii diabetice precum retinopatia şi neuropatia. Studiile clinice au arătat că suplimentarea cu magneziu (de obicei 400 până la 500 mg/zi) îmbunătăţeşte răspunsul şi acţiunea insulinei, toleranţa la glucoză şi fluiditatea membranei RBC la pacienţii cu diabet zaharat.132,133.

DZR pentru magneziu este de 350 mg/zi pentru bărbaţi adulţi şi 300 mg/zi pentru femelele adulte. Pacienţii diabetici pot avea nevoie de dublul acestei cantităţi, deoarece au tendinţa de a pierde excesul de magneziu prin rinichi.134 Majoritatea magneziului ar trebui să provină din dietă. Aportul mediu de magneziu de către adulţii sănătoşi din SUA variază între 143 şi 266 mg/zi. Acest lucru este, evident, cu mult sub RDA. Alegerile alimentare sunt motivul principal. Deşi magneziul se găseşte din abundenţă în alimentele integrale, procesarea alimentelor rafinează o mare parte din acesta. Cele mai bune surse alimentare de magneziu sunt tofu, seminţele, nucile şi legumele cu frunze verzi. Peştele, carnea, laptele şi cele mai des consumate fructe au un conţinut scăzut de magneziu. Majoritatea

americanilor consumă o dietă cu conţinut scăzut de magneziu, deoarece mănâncă o mulţime de alimente rafinate, carne şi produse lactate.

Pe lângă faptul că favorizează o dietă bogată în magneziu, pacienţii cu diabet ar trebui să o suplimenteze cu 300 până la 500 mg de magneziu. Pentru cele mai bune rezultate, ar trebui luate surse de magneziu foarte absorbabile, cum ar fi aspartatul de magneziu sau citratul. De asemenea, pacienţii diabetici ar trebui să fie siguri că primesc cel puţin 25 mg de vitamina B6 pe zi, deoarece nivelul de vitamina B6 din celulele corpului pare a fi strâns legat de conţinutul de magneziu al celulelor. Cu alte cuvinte, fără vitamina B6 (precum şi vitamina E), magneziul nu va intra în celule şi, prin urmare, va fi inutil.

Zinc

Zincul funcţionează în mai multe reacţii enzimatice decât orice alt mineral deoarece este un cofactor în peste 200 de enzime diferite. Deşi deficienţa severă de zinc este rară în ţările dezvoltate, multe persoane din Statele Unite au o deficienţă marginală de zinc. Acest lucru este deosebit de comun la populaţia în vârstă, precum şi la persoanele cu diabet. Nivelurile scăzute de zinc din organism sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la infecţii, vindecarea slabă a rănilor, scăderea simţului gustului sau al mirosului şi tulburări ale pielii. Deficienţa de zinc, ca şi deficienţa de crom, s-a sugerat, de asemenea, să joace un rol în dezvoltarea diabetului zaharat.135

Zincul este implicat în aproape toate aspectele metabolismului insulinei: sinteza, secreţia şi utilizarea. Zincul are, de asemenea, un efect protector împotriva distrugerii celulelor beta şi are efecte antivirale bine cunoscute. Pacienţii diabetici excretă de obicei prea mult zinc în urină şi, prin urmare, necesită suplimentare. Ar trebui să ia cel puţin 30 mg de zinc pe zi. Zincul se găseşte şi în cantităţi bune în nuci şi seminţe.

Mangan

Manganul funcţionează în multe sisteme enzimatice, inclusiv în cele implicate în controlul glicemiei, metabolismul energetic şi funcţia hormonilor tiroidieni. Manganul funcţionează şi în enzima antioxidantă superoxid dismutază (SOD). La cobai, o deficienţă

de mangan are ca rezultat diabet şi naşterea frecventă a urmaşilor care dezvoltă anomalii pancreatice sau nu au pancreas deloc. S-a demonstrat că pacienţii diabetici au doar jumătate din manganul persoanelor normali. O doză zilnică bună de mangan pentru un diabetic este de 3 până la 5 mg.

Biotina

Biotina este un membru al familiei de vitamine B; funcţionează în fabricarea şi utilizarea carbohidraţilor, grăsimilor şi aminoacizilor. Fără biotină, metabolismul zahărului este grav afectat. S-a demonstrat că suplimentarea cu biotină creşte sensibilitatea la insulină şi creşte activitatea enzimei glucokinazei, care este responsabilă pentru primul pas în utilizarea glucozei de către ficat. Concentraţiile de glucokinază la pacienţii diabetici sunt scăzute.

Evident, suplimentarea dietei cu doze mari de biotină îmbunătăţeşte activitatea glucokinazei şi metabolismul glucozei. Într-un studiu, 16 mg de biotină zilnic au dus la o scădere semnificativă a glicemiei a jeun şi la îmbunătăţirea controlului glicemiei la pacienţii cu DZ1. Într-un alt studiu la pacienţii cu DZ2, s-au observat efecte similare cu 9 mg de biotină pe zi.136 Terapia cu biotină s-a dovedit, de asemenea, a fi utilă în tratamentul neuropatiei diabetice.137

Acizi graşi Omega-3 din suplimente cu ulei de peşte

Acizii graşi Omega-3 sunt suplimente vitale pentru pacienţii cu diabet. Ele oferă o protecţie semnificativă împotriva bolilor de inimă la diabetici, ajutând la scăderea lipidelor şi a tensiunii arteriale. Sunt antiinflamatorii şi promovează sensibilitatea la insulină. Uleiurile Omega-3 lipsesc de obicei aproape complet din dieta de bază a unui pacient diabetic. Alimentele care conţin aceste uleiuri includ peşte gras, cum ar fi somonul sălbatic, sardinele, heringul, păstrăvul şi macroul; nuci; carne de vită hrănită cu iarbă; vânat sălbatic; ouă omega-3; şi seminţe de in, cânepă şi chia măcinate. Iniţial, au existat îngrijorări că suplimentarea cu acizi graşi omega-3 ar putea afecta negativ controlul glicemiei, dar două investigaţii intensive, una efectuată la Universitatea Oxford şi cealaltă la Clinica Mayo, au analizat datele din 18 studii clinice dublu-orb, care au implicat 823 de participanţi, urmărite în medie timp de 12 săptămâni138,139. 12% acid docosahexanoic [DHA]) a variat de la 3 la 18 g/zi. Ambele evaluări au ajuns la aceleaşi concluzii. Suplimentarea cu ulei de peşte nu are efecte adverse asupra controlului glicemic, dar pare să ofere aceeaşi protecţie împotriva bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat ca şi la persoanele fără diabet zaharat.140 Este important că multe studii la pacienţii cu diabet zaharat au fost efectuate cu produse de ulei de peşte de calitate inferioară care conţineau cantităţi semnificative de colesterol şi peroxizi lipidici. Ca urmare, în unele dintre aceste studii a fost observată o creştere a colesterolului LDL. Este important ca pacienţii diabetici să ingereze un produs de ulei de peşte de înaltă calitate, care este garantat că nu va fi rânced sau că nu conţine mercur, solvenţi, PCB sau alte toxine. Nivelul total combinat de EPA+DHA ar trebui să fie de aproximativ 1000 mg pe zi.

Reducerea creşterilor de glucoză din sânge după masă

Creşterile nivelului de glucoză din sânge după masă pot face ravagii biochimice la orice pacient diabetic. De fapt, o creştere a nivelului de glucoză din sânge postprandial este principalul contributor la dezvoltarea complicaţiilor diabetului, în special a bolilor cardiovasculare şi a bolilor microvasculare (retinopatie, neuropatie şi nefropatie). De exemplu, pacienţii care au o măsurare normală a glicemiei a jeun, dar un nivel mediu postprandial de glucoză la 2 ore mai mare de 200 mg/dL (11 mmol/L) au o creştere de trei ori a incidenţei retinopatiei diabetice.141 Prin urmare, reducerea creşterii glicemiei după masă este un obiectiv important.

Pe lângă respectarea recomandărilor dietetice cu conţinut scăzut de carbohidraţi pentru a reduce nivelul de glucoză din sânge postprandial (mâncând mese cu IG scăzut/GL scăzut),

pot fi utilizate mai multe produse naturale. Cele mai bune suplimente în acest sens sunt suplimentele cu fibre şi inhibitorii naturali de glucozidază.

Suplimente cu fibre

S-a demonstrat că suplimentele cu fibre îmbunătăţesc controlul glicemiei, scad nivelul de insulină şi reduc numărul de calorii absorbite de organism. Cele mai bune surse de fibre pentru reducerea post- D

nivelurile prandiale de glucoză din sânge, scăderea nivelului de colesterol şi pro -E

scăderea în greutate sunt cele care sunt bogate în fibre solubile în apă, p cum ar fi glucomanan (din rădăcină de konjac), psyllium, gumă de guar, pulbere sau fibre degresate de schinduf, fibre de alge marine (alginat şi caragenan) şi pectina.

Studiile clinice au arătat în mod repetat că nivelurile de glucoză din sânge după masă scad pe măsură ce vâscozitatea fibrelor solubile creşte.142,143 S-a dovedit că această relaţie este valabilă şi pentru celelalte beneficii fiziologice produse de fibrele solubile, inclusiv sensibilitate crescută la insulină, scăderea apetitului, control semnificativ al greutăţii, îmbunătăţirea mişcărilor intestinale şi scăderea colesterolului seric14.

Atunci când sunt luate cu apă înainte de mese, aceste tipuri de fibre se leagă de apa din stomac şi intestinul subţire pentru a forma o masă gelatinoasă, vâscoasă, care nu numai că încetineşte absorbţia glucozei, ci şi induce senzaţia de saţietate (plinătate) şi reduce absorbţia de calorii.

Una dintre cele mai vâscoase fibre alimentare naturale este glucomananul, o fibră solubilă obţinută din măcinarea rădăcinii de konjac, o plantă care a fost folosită ca aliment şi remediu de mii de ani în Asia. Glucomananul extrem de rafinat şi prelucrat în mod unic posedă cea mai mare vâscozitate dintre toate fibrele alimentare. Este de trei ori mai vâscos decât guar şi de aproximativ şapte ori mai vâscos decât psyllium. Fibra de konjac este acum uşor disponibilă sub formă de tăiţei fabricaţi cu rădăcină de konjac.

PGX este o nouă matrice de polizaharidă naturală, compusă din trei compuşi naturali (glucomanan, alginat şi gumă xanthum) combinaţi într-un proces brevetat care îi conduce să se unească şi să formeze o matrice complet nouă, care este cea mai vâscoasă fibră descoperită vreodată. vâscozitate de trei până la cinci ori mai mare decât cea a glucomananului singur. PGX reduce indicele glicemic al oricărui aliment sau băutură cu 15% până la 70% şi, de asemenea, reduce nivelul de glucoză postprandial atunci când este adăugat sau luat împreună cu alimente.147,148 Într-un studiu dublu-orb cu o versiune anterioară a PGX, 3 săptămâni de suplimentare cu mese s-a dovedit a scădea secretia de glucoză în sânge postprandială cu aproximativ 20% şi aproximativ 40% de glucoză în sânge. producând o îmbunătăţire a indicelui de sensibilitate la insulină pentru întregul corp de aproape 50%.149 Sa demonstrat, de asemenea, că reduce colesterolul total (12,4%), colesterolul LDL (22,3%), raportul LDL:HDL colesterol (15%) şi fructozamină seric (5%).149 Într-un alt studiu la pacienţi similari, nivelul postprandial la insulină s-a observat

(nivelul de glucoză și insulina 27%). estimat a fi îmbunătățit cu 56%.150 Doza tipică pentru PGX este de 2,5 până la 5 grame înainte de masă. PGX este discutat în continuare în capitolul 192.

Inhibitori naturali ai glucozidazei

Amidonurile, carbohidrații complecși și chiar zaharurile simple (disaharide) precum zaharoza sunt descompuse în tractul digestiv în glucoză prin acțiunea anumitor enzime. Printre cele mai importante dintre acestea se numără a-glucozidazele care căptușesc intestinele. Deoarece aceste enzime sunt esențiale pentru descompunerea amidonului, carbohidraților complecși, maltozei și zaharozei în molecule de glucoză absorbabile, inhibarea lor poate diminua creșterea după masă atât a glucozei, cât și a insulinei.

Acarboza (Precose) și miglitol (Glyset) sunt medicamente aprobate pentru tratarea diabetului zaharat prin inhibarea a-glucozidazei. Deși studiile clinice au arătat că sunt eficiente, ele sunt, de asemenea, caracterizate printr-o frecvență ridicată de efecte secundare gastrointestinale ușoare până la moderate, cum ar fi flatulența, diareea și disconfortul abdominal. Deși aceste reacții adverse se diminuează în general ca frecvență și intensitate cu timpul, puțini pacienți sunt dispuși să le facă față.

În locul medicamentelor acarboză și miglitol, recomandăm fie extracte de touchi, fie extracte de dud, care sunt naturale și superioare omologilor lor de droguri.

Extract de Touchi

Touchi este un produs de soia fermentat care a fost folosit în China și Japonia de mai bine de 3000 de ani. Extractul de Touchi este concentrat pentru a avea niveluri ridicate de inhibitori ai a-glucozidazei care apar în mod natural, iar mai multe studii clinice au documentat eficacitatea acestuia în reducerea creșterilor postprandiale ale nivelurilor de glucoză din sânge. HgbA|. niveluri — efecte care au fost evidente după numai 1 lună de utilizare. După 6 luni, glicemia a scăzut cu peste 10 mg/dL la aproape 80% dintre pacienți, iar nivelurile de HgbA1c au scăzut cu peste 0,5% la 60% dintre pacienți. În mod surprinzător, extractul de touchi a avut și un efect ușor în scăderea nivelului de trigliceride și colesterol, probabil printr-o scădere a rezistenței la insulină.

Spre deosebire de medicamentele inhibitoare de a-glucozidază, nu au fost observate efecte secundare cu extractul de touchi și nimeni care a participat la studiile clinice nu s-a plâns de efectele secundare gastrointestinale care sunt atât de caracteristice acarbozei.

Morus indica

Planta de dud (Morus indica) este probabil cel mai bine cunoscută ca hrană pentru viermi de mătase, dar a fost, de asemenea, foarte apreciată în medicina tradițională chineză și japoneză pentru uz uman. S-a demonstrat că posedă efecte hipoglicemiante semnificative în studiile pe animale și conține un inhibitor eficient de a-glucozidază împreună cu alți compuși care par să îmbunătățească controlul glicemiei.154,155 Extractul de dud a fost

studiat în DZ2, iar rezultatele sunt excelente. Într-un studiu, cercetătorii au decis să investigheze efectul acestuia asupra sângelui şi lipidelor RBC, precum şi să compare acţiunile sale de scădere a glicemiei cu cele ale medicamentului antihiperglicemic oral gliburid. Terapia cu dud a îmbunătăţit semnificativ controlul diabetic la pacienţii cu DZ2 (Tabelul 161-5). Rezultatele arată în mod clar că concentraţiile de glucoză din sânge a jeun au fost semnificativ scăzute cu terapia cu dud, sugerând că este eficientă în controlul diabetului zaharat. Comparativ cu tratamentul cu gliburidă, terapia cu dud a redus semnificativ concentraţiile de glucoză din sânge a jeun ale pacienţilor diabetici (27%; P <0,01). Cu toate acestea, nu au fost observate diferenţe semnificative în concentraţiile de glucoză din sânge între tratamentele prealabile şi post-tratamente cu gliburidă (P > 0,05). Extractul de dud a fost, de asemenea, superior medicamentului aprobat prin capacitatea sa de a scădea HgbA1c, colesterolul total, LDL şi trigliceridele. De asemenea, a dus la o creştere a HDL („colesterolul bun"). Deşi aceste modificări nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (P > 0,05), există sugestii puternice că acest produs natural este net superior unui agent farmaceutic stabilit (vezi Tabelul 161-5).

Pe lângă beneficiile pentru nivelurile de glucoză din sânge şi lipidele din sânge, s-a dovedit, de asemenea, că terapia cu dud reduce cantitatea de peroxidare a lipidelor la membranele celulare ale RBC, indicând un efect antioxidant semnificativ. În plus, terapia cu dud a scăzut semnificativ colesterolul membranar la pacienţii cu DZ2.

Îmbunătăţirea funcţiei şi a sensibilităţii la insulină

Primul pas în îmbunătăţirea funcţiei şi a sensibilităţii la insulină este atingerea greutăţii corporale ideale şi respectarea recomandărilor de dietă şi stil de viaţă date mai devreme, inclusiv luarea unui supliment multivitamine/multimineral de mare potenţă pentru a vă asigura că organismul are toate vitaminele şi mineralele esenţiale necesare pentru o sensibilitate adecvată la insulină. Dacă este necesar un sprijin suplimentar pentru a ţine sub control nivelul glucozei din sânge, vă recomandăm să utilizaţi izolat sau în combinaţii formulate ştiinţific una sau mai multe dintre următoarele: extract de Gymnema sylvestre, pepene amar, P quinquefolius (ginseng american) sau ginseng Panax şi extract din seminţe de schinduf. De asemenea, recomandăm creşterea aportului de ceapă şi usturoi.

Gymnema sylvestre

Gymnema este o plantă din India care a fost folosită de mult ca tratament pentru diabet. Investigaţii ştiinţifice recente şi-au susţinut eficacitatea atât în T1DM, cât şi în T2DM. S-a demonstrat că extractele de Gymnema îmbunătăţesc controlul glucozei la câinii şi iepurii diabetici. Interesant este că la animalele cărora li s-a îndepărtat pancreasul, gymnema nu are efecte aparente, ceea ce sugerează că îmbunătăţeşte producţia sau activitatea insulinei. Există dovezi în studiile pe animale că gymnema promovează regenerarea celulelor beta producătoare de insulină din pancreas. Studiile la om par să susţină şi posibilitatea regenerării pancreatice.157

S-a demonstrat că un extract din frunze de G. sylvestre administrat la 27 de pacienţi cu DZ1 în terapie cu insulină reduce necesarul de insulină şi nivelul glicemiei a jeun, precum şi îmbunătăţeşte controlul glicemiei.158 Aceste rezultate indică faptul că gymnema sporeşte acţiunea insulinei deoarece aceşti pacienţi diabetici nu au fost diagnosticaţi recent. Experienţa clinică arată, de asemenea, că gymnema are un beneficiu semnificativ în scăderea poftei de carbohidraţi şi le permite pacienţilor să urmeze o dietă cu conţinut scăzut de carbohidraţi.

În ceea ce priveşte T2DM, extractul de gymnema pare să funcţioneze prin îmbunătăţirea acţiunii insulinei. Într-un studiu, 22 de pacienţi cu DZ2 au primit extract de gymnema împreună cu medicamentele lor antihiperglicemice orale.159 Toţi au demonstrat un control îmbunătăţit al glicemiei, 21 din 22 au putut să-şi reducă doza de medicament în mod considerabil, iar 5 au putut să-şi întrerupă medicaţia şi să menţină controlul glicemiei numai cu extractul de gymnema.

Doza pentru extractul de gymnema (standardizat pentru a conţine 24% acid gimnemic) poate varia de la 200 mg de două ori pe zi până la 2400 mg/zi. Nu au fost raportate efecte secundare din extractul de gymnema.

Momordica charantia

Pe lângă faptul că este consumat ca legumă în Asia, pepenele amar necopt a fost folosit pe scară largă în medicina populară ca remediu pentru diabet. Acţiunea de scădere a glicemiei a sucului proaspăt sau extractului de fructe necoapte a fost clar stabilită în studiile ştiinţifice moderne atât în T1DM, cât şi în T2DM.

Pepenele galben este compus din mai mulţi compuşi cu proprietăţi confirmate de scădere a glicemiei. Charantin, extras de alcool, este un agent hipoglicemiant compus din steroizi amestecaţi, care este mai puternic decât medicamentul hipoglicemiant oral tolbutamida. Pepenele galben conţine, de asemenea, o polipeptidă asemănătoare insulinei, polipeptida-P, care scade nivelul de glucoză din sânge atunci când este injectată ca insulina la pacienţii cu DZ1. Deoarece pare să aibă mai puţine efecte secundare decât insulina, pepenele amar a fost sugerat ca terapie de înlocuire pentru unii pacienţi, deşi există puţine probabilităţi ca această aplicaţie să fie dezvoltată vreodată. Din fericire, bea cât de puţin

oz de suc a arătat rezultate bune în studiile clinice.160,161

Pepenele galben necopt este disponibil în principal în magazinele asiatice. Magazinele naturiste pot avea extracte de pepene amar, dar sucul proaspăt este probabil cel mai bun de folosit, pentru că asta a fost folosit în studii. Sucul de pepene amar este greu de făcut gustos. După cum sugerează şi numele, este destul de amar, aşa că este recomandat ca pacienţii să îşi astupe nasul şi să ia o injecţie de 2 oz din suc. Doza altor forme ar trebui să se aproximeze la această doză.

Panax quinque folium şi Panax ginseng

Cercetările efectuate la Centrul de Modificare a Factorilor de Risc al Universităţii din Toronto au descoperit proprietăţi importante ale unor medicamente naturale antice. În primele studii şi rapoarte publicate, grupul a folosit rădăcină de ginseng american sub formă de pulbere (Panax quinquefolium) şi a constatat că o doză de aproximativ

g înainte de fiecare masă a redus semnificativ glicemia postprandială la pacienţii cu DZ2.162-166 Ginsengul american este acum considerat de autorităţi ca fiind cea mai bazată pe bază de date pentru terapia pe bază de plante pentru DZ2.167

P. ginseng poate fi, de asemenea, de ajutor. Într-un studiu controlat dublu-orb, 36 de pacienţi diabetici nedependenţi de insulină au fost trataţi timp de 8 săptămâni cu extract de ginseng la 100 sau 200 mg sau cu un placebo. Ginseng a crescut starea de spirit, a îmbunătăţit performanţa psihofiziologică şi a redus glicemia şi greutatea corporală. Doza de 200 mg a îmbunătăţit hemoglobina glicata, concentraţiile serice de propetid aminoterminal şi activitatea fizică.168

schinduf

Seminţele de schinduf au demonstrat efecte antidiabetice semnificative în studii experimentale şi clinice. Principiile active sunt fibra solubilă specială de schinduf împreună cu alcaloidul trigoneline şi 4-hidroxiizoleucină. Schinduful pare a fi de ajutor în ambele tipuri de diabet. Pulbere de seminţe de schinduf degresată administrată de două ori pe zi în doză de 50 g pacienţilor cu DZT1 a condus la o reducere semnificativă a glicemiei a jeun şi a îmbunătăţit rezultatele testelor de toleranţă la glucoză.169 O reducere de 54% a glucemiei urinare de 24 de ore .

excreţia de cose şi reduceri semnificative ale LDL şi E foarte scăzută

Au apărut, de asemenea, valori ale colesterolului şi trigliceridelor lipoproteinelor de densitate. p La pacienţii cu DZ2, adăugarea a 15 g de seminţe de schinduf pudră înmuiate în apă a redus semnificativ nivelurile de glucoză postprandială în timpul testului de toleranţă la masă.170 Cu toate acestea, aceasta este o doză foarte mare şi nepractică pentru suplimentarea zilnică. Într-un alt studiu, 25 de pacienţi cu T2DM au primit aleatoriu 1 g/zi de extract de seminţe de schinduf sau capsule placebo timp de 2 luni.171 Analiza complexă a datelor a constatat că grupul care a luat extract de schinduf a avut măsurători îmbunătăţite ale glicemiei (de exemplu, nivelurile de glucoză din sânge a jeun au scăzut de la 148,3 la 119,9 mg), dar a existat şi o scădere semnificativă a producţiei de insulină/l. Această constatare indică faptul că a existat o îmbunătăţire semnificativă a sensibilităţii la insulină, un efect care se datorează cel mai probabil 4-hidroxileucinei.

Allium cepa şi Allium sativum

Ceapa şi usturoiul par să aibă o acţiune semnificativă de scădere a glicemiei. Se crede că principiile active sunt compuşii care conţin sulf disulfura de alil propil şi, respectiv, disulfura de dialil oxidul (alicină), deşi alţi constituenţi, cum ar fi flavonoidele, pot juca un rol de asemenea.

Deşi usturoiul are în general efecte mai puternice, ceapa poate fi administrată în doze mai mari, iar compuşii activi par a fi mai stabili decât alicina. Dozele gradate de extracte de ceapă (1 ml de extract = 1 g de ceapă întreagă) la niveluri găsite uneori în dietă (de exemplu, 1 până la 7 oz de ceapă) au redus nivelurile de glucoză din sânge în timpul unui test oral de toleranţă la glucoză într-o manieră dependentă de doză. Efectele sunt similare atât în extractele de ceapă crudă, cât şi în cea fiartă, ceea ce indică faptul că componentele active sunt probabil stabile.172

Usturoiul are o gamă largă de efecte suplimentare bine documentate care sunt utile pentru diabetici, inclusiv ajutând la îmbunătăţirea controlului glicemiei, la scăderea colesterolului şi a tensiunii arteriale şi la inhibarea unora dintre factorii asociaţi cu riscul crescut de complicaţii vasculare ale diabetului, cum ar fi creşterea nivelului de fibrinogen.

Prevenirea stresului nutriţional şi oxidativ

Diabetul se caracterizează prin creşterea stresului nutriţional şi oxidativ. Deoarece persoanele cu diabet zaharat au de obicei niveluri ridicate de radicali liberi şi compuşi oxidativi, este mult mai probabil să sufere daune. Aceşti compuşi foarte reactivi se leagă şi distrug compuşii celulari. De asemenea, cresc foarte mult procesul inflamator prin adăugarea de combustibil la focul lor distructiv prin formarea crescută de mediatori inflamatori, cum ar fi proteina C reactivă.

Unul dintre obiectivele critice în sprijinirea nutriţională a persoanelor cu diabet zaharat este acela de a inunda corpul cu un nivel ridicat de compuşi antioxidanti pentru a contracara efectele negative ale radicalilor liberi şi prooxidanţilor. Acest obiectiv este implementat prin utilizarea recomandărilor date mai devreme, împreună cu luarea unui extract bogat în flavonoide şi acid alfa-lipoic.

Flavonoide

Cercetările sugerează că flavonoidele pot fi utile în tratarea diabetului, precum şi în prevenirea complicaţiilor pe termen lung. Flavonoidele precum quercetina promovează secreţia de insulină şi sunt inhibitori potenţi ai glicozilării şi acumulării de sorbitol, în timp ce extractele bogate în flavonoide precum extractele de afin şi păducel s-au dovedit a fi utile în retinopatia diabetică şi anomaliile microvasculare.173

Efectele benefice ale flavonoidelor în lupta împotriva complicaţiilor diabetului sunt numeroase şi includ faptul că, ca antioxidanţi, flavonoidele sunt în general mai puternice şi mai eficiente împotriva unei game mai largi de oxidanţi decât nutrienţii antioxidanţi tradiţionali, vitaminele C şi E, beta-carotenul, seleniul şi zincul. Alte efecte benefice includ creşterea nivelului intracelular de vitamina C, scăderea scurgerii şi spargerea vaselor de sânge mici, prevenirea vânătăilor uşoare, promovarea vindecării rănilor şi asigurarea sprijinului sistemului imunitar. Sursele dietetice bune de flavonoide includ citrice, fructe de pădure, ceapă, pătrunjel, leguminoase, ceai verde şi vin roşu.

La persoanele cu diabet zaharat care prezintă deja semne de complicaţii pe termen lung, este extrem de important să se ia un extract bogat în flavonoizi. Deoarece anumite flavonoide se concentrează în ţesuturi specifice, este posibil să se ia flavonoide care vizează acele ţesuturi. De exemplu, deoarece flavonoidele de afin (Vaccinium myrtillus) au o afinitate pentru ochi, inclusiv pentru retină, afinul este probabil cea mai bună alegere la un pacient diabetic care prezintă deja semne de retinopatie diabetică. Ideea este să identificăm ce flavonoid sau extractul bogat în flavonoizi este cel mai potrivit pentru pacient şi apoi să îl direcţionezi să-l ia conform dozei recomandate. Există o suprapunere extraordinară între mecanismele de acţiune şi beneficiile extractelor bogate în flavonoide; este important să o luăm pe cea mai specifică nevoilor individului (Tabelul 161-6).

Acid alfa-lipoic

Acidul alfa-lipoic este o substanţă asemănătoare vitaminelor care este adesea descrisă ca „antioxidantul perfect al naturii". Acidul alfa-lipoic este o moleculă mică care este absorbită eficient şi traversează cu uşurinţă membranele celulare. Spre deosebire de vitamina E, care este în principal solubilă în grăsimi, şi vitamina C, care este solubilă în apă, acidul a-lipoic poate stinge radicalii liberi solubili în apă sau în grăsimi atât în interiorul celulei, cât şi în spaţiile intracelulare. În plus, acidul a-lipoic prelungeşte viaţa biochimică a vitaminelor C şi E, precum şi a altor antioxidanţi.

Acidul alfa-lipoic este un medicament aprobat în Germania pentru tratamentul neuropatiei diabetice. De fapt, a fost folosit cu succes în Germania de mai bine de 30 de ani. Efectele benefice ale acidului a-lipoic în neuropatia diabetică la o doză de 400 până la 600 mg pe zi au fost confirmate în mai multe studii dublu-orb. pentru a stimula regenerarea fibrelor nervoase. Capacitatea sa de a îmbunătăţi metabolismul glucozei din sânge este rezultatul efectelor sale asupra metabolismului glucozei şi al capacităţii sale de a creşte sensibilitatea la insulină. Importanţa sa în tratarea neuropatiei diabetice nu poate fi exagerată.

Recomandări pentru complicaţii cronice specifice

Următoarele sunt recomandări suplimentare pentru a face faţă complicaţiilor specifice ale diabetului. Cea mai importantă metodă de reducere a riscului acestor complicaţii este realizarea unui control optim al glicemiei.

Colesterol crescut

Produsele naturale cheie folosite pentru scăderea nivelului de colesterol în diabet sunt fibrele solubile, usturoiul şi niacina. Aceşti agenţi sunt discutaţi pe deplin în Capitolul 148. Deoarece administrarea de niacină în doze mai mari (de exemplu, 3000 mg sau mai mult) poate afecta toleranţa la glucoză, mulţi medici au evitat terapia cu niacină la pacienţii diabetici. Cu toate acestea, studii mai noi cu doze puţin mai mici (1000 până la 2000 mg) nu au arătat că niacina afectează negativ reglarea glicemiei.176 De exemplu, în timpul unui studiu dublu-orb controlat cu placebo de 16 săptămâni, 148 de pacienţi cu DZT2 au fost randomizaţi la placebo sau 1000 mg sau niacină/zi; în grupurile tratate cu niacină nu a existat o pierdere semnificativă a controlului glicemic, iar efectele favorabile asupra

lipidelor din sânge erau încă evidente.177 Alte studii au arătat de fapt că HgbA1c scade, indicând un control glicemic îmbunătăţit.178

Cea mai frecventă anomalie a lipidelor din sânge la pacienţii cu DZD2 este nivelul crescut al trigliceridelor; scăderea nivelului de colesterol HDL; şi o preponderenţă a particulelor LDL mai mici şi mai dense. S-a demonstrat că niacina abordează toate aceste domenii mult mai semnificativ decât statinele sau alte medicamente care scad lipidele. Cu toate acestea, un motiv pentru care niacina poate să nu fie atât de populară pe cât ar trebui să fie este efectul secundar al înroşirii pielii - mai degrabă ca o erupţie cutanată de căldură înţepătoare - care apare de obicei la 20 până la 30 de minute după administrarea niacinei şi dispare în aproximativ acelaşi interval de timp. Alte reacţii adverse ocazionale includ iritaţia gastrică, greaţa şi afectarea ficatului. Riscul de afectare a ficatului este deosebit de relevant. Pacienţii diabetici care sunt supraponderali dezvoltă adesea ficat gras, care acum sunt consideraţi a fi la fel de nocivi ca şi ficatul lezat de alcoolism şi hepatita C. Mai mult, ficatul gras poate facilita dezvoltarea fibrozei şi a cirozei. Administrarea de niacină unui pacient cu ficat gras poate pune un stres suplimentar asupra acelui organ vital. Prin urmare, la un pacient diabetic supraponderal, niacina în doze mari trebuie utilizată numai sub supravegherea unui medic. Pentru a reduce efectul secundar al înroşirii pielii, poate fi prescrisă o niacină cu eliberare intermediară, una care este identică în modelul său de dizolvare cu produsul eliberat pe bază de reţetă Niaspan. Acest produs este cel mai bine să luaţi chiar înainte de a merge la culcare, deoarece majoritatea oamenilor dorm imediat prin orice reacţie de înroşire care ar putea apărea. O altă abordare pentru a reduce înroşirea feţei este folosirea hexaniacinatului de inozitol. Această formă de niacină a fost folosită de mult timp în Europa pentru a scădea nivelul colesterolului şi, de asemenea, pentru a îmbunătăţi fluxul sanguin în claudicaţia intermitentă – o boală vasculară periferică care este frecventă în diabet.179 Dacă hexaniacinatul de inozitol nu funcţionează, se poate încerca niacina obişnuită.

Dacă se utilizează niacină obişnuită sau hexaniacinat de inozitol, se poate încerca o doză de 500 mg pe noapte timp de 1 săptămână. Doza poate fi apoi crescută la 1000 mg săptămâna următoare şi 1500 mg săptămâna următoare. Doza de 1500 mg trebuie administrată timp de 2 luni înainte de a verifica răspunsul, iar doza poate fi apoi ajustată în sus sau în jos, după cum este necesar. Produsele cu niacină cu eliberare în timp, cum ar fi Niaspan, pot fi utilizate la doza completă de 1000 până la 2000 mg noaptea de la început. Indiferent de forma de niacină utilizată, verificarea periodică (cel puţin o dată la 3 luni) a colesterolului, a HgbA1c şi a funcţiei hepatice este puternic indicată.

Retinopatie şi Cataractă

Retinopatia diabetică are două forme: (1) retinopatie „simple” constând din ruperea vaselor de sânge, hemoragii şi umflături şi (2) retinopatie proliferativă cu vase nou formate, cicatrici, hemoragie mai gravă şi dezlipire de retină. Terapia de fotocoagulare cu laser este un tratament important pentru tipul mai sever de retinopatie proliferativă, dar încă nu este indicată în formele mai uşoare din cauza riscului de pierdere a vederii. Adică, există riscul ca efectele secundare ale acestui tratament să depăşească beneficiile.

Ca şi în cazul altor complicaţii ale diabetului, prevenirea este cel mai bun tratament, factorul cheie fiind menţinerea controlului optim al glicemiei. HgbA1c trebuie monitorizată frecvent.

Extrem de importante în lupta împotriva retinopatiei sunt extractele bogate în flavonoide, în special extractele de afin, coaja de pin şi din seminţe de struguri. Flavonoidele din aceste extracte au multe beneficii în diabet, inclusiv capacitatea de a creşte nivelul intracelular de vitamina C, de a reduce scurgerea şi ruperea capilarelor, de a preveni vânătăile uşoare şi de a servi ca antioxidanţi puternici. Aceste efecte sunt de o valoare deosebită în tratarea anomaliilor microvasculare ale diabetului. Deoarece flavonoidele din extractul de afine, coajă de pin şi sâmburi de struguri au o afinitate pentru vasele de sânge ale ochiului şi îmbunătăţesc circulaţia către retină, ele sunt deosebit de utile în încetinirea progresiei retinopatiei diabetice, aşa cum au demonstrat rezultatele pozitive în mai mult de o duzină de studii clinice.180,181.

neuropatie

Pe lângă acidul a-lipoic şi programul de suplimentare de bază, trei medicamente naturale suplimentare, împreună cu acupunctura, merită menţionate:

Sa demonstrat că acidul gamma-linolenic (GLA) îmbunătăţeşte şi previne neuropatia diabetică. Diabetul este asociat cu o tulburare substanţială a metabolismului EFA. Una dintre tulburările cheie este afectarea procesului de conversie a acidului linoleic în GLA. Ca rezultat, furnizarea de GLA sub formă de borage, primulă sau ulei de coacăze negre poate ocoli o parte din această tulburare. În studiul multicentric GLA, 111 pacienţi cu neuropatie diabetică uşoară au primit fie GLA la o doză de 480 mg/zi, fie un placebo timp de 1 an. Au fost evaluaţi şaisprezece parametri, inclusiv vitezele de conducere, pragurile calde şi reci, senzaţia, reflexele tendinoase şi forţa musculară. După 1 an, toţi cei 16 parametri s-au îmbunătăţit, 13 dintre ei într-un grad semnificativ statistic. Tratamentul a fost mai eficient la pacienţii diabetici care au fost relativ bine controlaţi decât la cei care au fost slab controlaţi. Ultima constatare evidenţiază necesitatea unei abordări cuprinzătoare în controlul nivelurilor de glucoză din sânge, mai degrabă decât să se aştepte la un singur ajutor fiziologic (adică, GLA) pentru a compensa controlul slab.

Benfotiamina este o formă solubilă în grăsimi de tiamină sau vitamina B1, D

care este mai eficient în creşterea nivelului de tiamină din sânge (până la 120% E

până la 240% faţă de tiamină obişnuită). În studiile la pacienţii diabetici, ben- p

fotiamina a scăzut formarea avansată a produsului final glicozilat, a scăzut calea aldozo-reductazei şi a redus deteriorarea celulară oxidativă.182 Cu toate acestea, rezultatele în tratamentul neuropatiei diabetice şi al nefropatiei în studiile clinice mici cu benfotiamină în monoterapie au arătat un beneficiu modest sau deloc.183,184 Este posibil ca benfotiamina combinată cu acidul lipoic să poată fi util. Într-un studiu mic la pacienţii cu DZ1, tratamentul cu 600 mg de benfotiamină plus 300 mg de acid a-lipoic a produs rezultate mai bune în reducerea efectelor hiperglicemiei decât benfotiamină în monoterapie.185

Capsaicina este componenta activă a ardeiului de cayenne (Capsicum frutescens), care stimulează şi apoi blochează micile fibre nervoase care transmit impulsul durerii prin epuizarea acestor fibre dintr-o substanţă transmiţătoare cunoscută sub numele de substanţă P.186 În numeroase studii dublu-orb, capsaicina aplicată local s-a dovedit a fi de un beneficiu considerabil în ameliorarea durerii neuropatiei diabetice. Aproximativ 80% dintre persoanele cu neuropatie diabetică experimentează o mare uşurare în acest fel.187 Unguentele comerciale care conţin 0,025% sau 0,075% capsaicină sunt disponibile fără reţetă. Pacientul trebuie să aplice crema 0,075% de două ori pe zi pe zona afectată (prima acoperindu-şi mâna cu folie de plastic pentru a preveni contactul capsaicinei cu ochii sau mucoasele). Poate dura câteva zile pentru ca crema să înceapă să funcţioneze şi va continua să funcţioneze numai cu aplicare regulată.

Acupunctura poate fi, de asemenea, de ajutor în îmbunătăţirea neuropatiei. Investigaţia ştiinţifică a acupuncturii în diabet include atât studii experimentale, cât şi clinice. De exemplu, experimentele pe animale au arătat că acupunctura poate acţiona asupra pancreasului pentru a îmbunătăţi sinteza insulinei, a creşte numărul de receptori de pe celulele ţintă şi a accelera utilizarea glucozei, ducând la scăderea glicemiei.188 Totuşi, cea mai bună documentaţie pentru aplicarea clinică a acupuncturii este în tratarea neuropatiei diabetice cronice dureroase. Într-un studiu clinic, 77% dintre pacienţii trataţi cu acupunctură au observat o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor lor, 21% observând că simptomele lor au fost complet eliminate.189 Această rată de succes este excelentă, având în vedere natura de lungă durată a afecţiunii în majoritatea cazurilor şi faptul că nu au fost observate efecte secundare.

Nefropatie

Multe dintre recomandările anterioare se aplică şi prevenirii nefropatiei diabetice. De fapt, un motiv puternic pentru a adera la principiile alimentare prezentate mai sus este protejarea rinichilor diabetici. Din nou, mai ales importantă este fibrele alimentare. Fibrele alimentare (în special cele solubile în apă) sunt fermentate în colon pentru a produce acizi graşi cu lanţ scurt. Aceste produse secundare sunt combustibilul principal pentru celulele colonului şi, dacă sunt prezente în cantităţi mari, măresc foarte mult capacităţile de eliminare a deşeurilor din colon. S-a demonstrat că, în prezenţa unei diete bogate în fibre fermentabile, colonul se transformă în „al doilea rinichi", deoarece colectează deşeurile azotate din sânge şi le elimină prin fecale. S-a demonstrat că aceasta reduce foarte mult volumul de muncă şi stresul asupra rinichilor înşişi.190

Evidenţiind cât de importante sunt unele recomandări de bază pentru suplimente în stoparea progresiei nefropatiei diabetice sunt rezultatele unui studiu efectuat pe 30 de pacienţi cu DZ2 cu albumină crescută în urină. Aceşti pacienţi au primit zilnic vitamina C (1250 mg) şi vitamina E (680 UI) sau un placebo corespunzător timp de 4 săptămâni, urmat de o perioadă de eliminare de 3 săptămâni înainte de a fi trecuti la celălalt braţ.

Dacă un pacient a dezvoltat insuficienţă renală gravă, atunci devine necesară respectarea dietei standard cu conţinut scăzut de proteine şi sărac în potasiu; din păcate, acest lucru nu

promovează un control bun al glucozei, care poate apoi să înrăutățească funcția rinichilor. Scopul principal este de a preveni dezvoltarea bolii renale în stadiu terminal.

Dacă sunt necesare medicamente, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor ECA oferă cele mai mari beneficii în tratarea nefropatiei diabetice.192 Acum sunt prescrise adesea în doze mici pentru a ajuta la prevenirea nefropatiei chiar și în absența hipertensiunii arteriale. Alternativ, s-a demonstrat că un preparat special de peptide bonito exercită activitate anti-ACE (a se vedea capitolul 174 pentru mai multe informații) și poate preveni necesitatea medicamentelor inhibitoare a ACE.

Vindecare slabă a rănilor

O deficiență a oricărui nutrient esențial poate duce la afectarea vindecării rănilor. Nutrienții cheie includ vitamina C și zinc, ambele fiind adesea deficitare la pacientul diabetic. Luarea unei formule multivitamine/multiminerale de mare potenta ar trebui sa imbunatateasca starea nutritionala si sa promoveze vindecarea corecta a ranilor. Pentru aplicarea topică, se poate folosi gel pur (100%) de Aloe vera. Efectele de vindecare ale Aloe vera sunt binecunoscute. Conține o serie de compuși care promovează vindecarea rănilor, inclusiv vitamina C, vitamina E și zinc. S-a demonstrat că stimulează mulți factori importanți pentru repararea rănilor și ar trebui aplicat pe zonele afectate (nu răni deschise) de două până la trei ori pe zi. O altă opțiune este un unguent topic numit Amerigel, care conține un extract de stejar (Quercus rubra), care conține taninuri, inclusiv acid quercitannic, catechina, elagitanină și proantocianidină, care sunt ușor absorbite în pielea deteriorată.

Ulcere ale picioarelor

Lipsa aportului de sânge, vindecarea slabă a rănilor și neuropatia periferică sunt factori cheie în dezvoltarea ulcerului piciorului diabetic. Strategiile cheie în prevenire și tratament sunt îngrijirea adecvată a picioarelor (inclusiv îngrijirea profesională a unghiilor și calusurilor), de preferință de către un podolog; examinarea regulată a picioarelor de către medic, evitarea rănilor, evitarea tutunului sub orice formă și utilizarea metodelor de îmbunătățire a circulației locale. Îngrijirea adecvată a picioarelor include menținerea picioarelor curate, uscate și calde și purtarea pantofilor bine potriviți. Consumul de tutun sub orice formă îngustează vasele de sânge periferice și poate duce la boli vasculare periferice mai grave, inclusiv blocaje arteriale severe. Diabetul și fumatul sunt ca nitro plus glicerina - o rețetă sigură pentru catastrofă. Circulatia poate fi imbunatatita prin exercitii fizice regulate, evitand sa stai cu picioarele incrucisate sau in alte pozitii care compromit circulatia si masand usor picioarele in sus. Ginkgo biloba sau extractul din semințe de struguri pot fi, de asemenea, folosite pentru a susține circulația optimă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul eficient al pacientului diabetic necesită integrarea atentă a terapiilor cu gamă largă și a pacienților care sunt dispuși să-și îmbunătățească substanțial stilul de viață. T2DM este de obicei rezultatul a mulți ani de insulte metabolice cronice și, deși poate fi tratat cu abordarea metabolică naturală prezentată aici, necesită persistență pentru rezolvarea sa

finală. Deşi multe dintre informaţiile prezentate în acest capitol se concentrează pe DZT2, este la fel de adecvată pentru DZ1, cu excepţia faptului că, conform informaţiilor actuale, pacientul cu DZ1 va avea întotdeauna nevoie de insulină.

Primul pas în terapia fie T1DM, fie T2DM este o analiză de diagnosticare amănunţită. De o importanţă deosebită este identificarea oricăreia dintre complicaţiile diabetului. Dieta, mediul şi stilul de viaţă ale pacientului trebuie studiate cu atenţie pentru a exclude orice expunere la agenţi care i-ar putea induce intoleranţa la glucoză.

Ar trebui dezvoltat un program de dietă, exerciţii fizice şi suplimente care să satisfacă nevoile individuale ale pacientului şi nivelul actual de toleranţă la glucoză. Pentru o eficacitate maximă, trebuie atinsă greutatea corporală ideală a pacientului (vezi capitolul 192 pentru recomandări suplimentare).

În tratarea pacienţilor cu diabet sever sau necontrolat, trebuie menţinut un nivel ridicat de conştientizare a complicaţiilor diabetice acute. Dacă pacientul este pe insulină, medicul trebuie să fie abil să utilizeze, să schimbe şi să adapteze tipurile şi dozele de insulină în funcţie de nevoile individuale ale individului.

În cele din urmă, pacientul trebuie monitorizat cu atenţie, mai ales dacă este pe insulină sau are diabet relativ necontrolat. Simptomatologia pacientului, monitorizarea glicemiei la domiciliu şi testul HgbA1c sunt în prezent cele mai bune modalităţi de a monitoriza progresul. Este important să recunoaştem că, pe măsură ce aceste terapii îşi fac efectul, dozele de medicamente ale pacientului trebuie modificate şi că o bună relaţie de lucru cu medicul va ajuta foarte mult procesul de vindecare. Scopul final este de a restabili glicemia normală şi de a preveni dezvoltarea (sau ameliorarea) complicaţiilor diabetului.

Notă: În niciun caz, un pacient nu trebuie să i se elimine brusc medicamentele pentru diabet, în special insulina. Conform informaţiilor actuale, un pacient insulino-dependent nu va putea niciodată să înceteze să ia insulină.

Dieta

Dieta optimă sănătoasă detaliată în capitolul 44 este în mod clar dieta de alegere. Trebuie evitati toti carbohidratii simpli, procesati si concentrati. Trebuie subliniată o dietă cu glicemie scăzută, bogată în alimente bogate în fibre, iar sursele de grăsimi sănătoase trebuie ingerate. Legumele cu glicemie scăzută, în special ceapa şi usturoiul, sunt utile şi ar trebui încurajată ingestia lor liberală.

Suplimente pentru diabetul de tip 1

Programul de suplimentare recomandat depinde de gradul de control al glicemiei, aşa cum se evidenţiază prin automonitorizarea nivelurilor de glucoză din sânge şi HgbA1c.

T1DM diagnosticat recent:

Suplimente de fond de ten

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Uleiuri de peşte: 1000 mg fiecare de EPA şi DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Vitamina D: 4000 până la 8000 UI pe zi

Niacinamidă: 25 până la 50 mg/kg pe zi

Extract de ceai verde: Doza recomandată pentru copiii cu vârsta de 6 ani sau mai mici este de 50 până la 150 mg; pentru copii între 6 şi 12 ani, 100 până la 200 mg; pentru copii cu vârsta peste 12 ani şi adulţi, 150 până la 300 mg. Extractul de ceai verde trebuie să aibă un conţinut de polifenoli de 80% şi să fie decofeinizat.

Nivelul 1: atingerea nivelurilor ţintite de glucoză din sânge, niveluri de HgbAlc mai mici de 7%, fără anomalii ale lipidelor, fără semne de complicaţii

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Uleiuri de peşte: 600 mg fiecare de EPA şi DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Acid alfa-lipoic: 400 până la 600 mg pe zi

Seminţe de struguri, coajă de pin sau extract de ceai verde (sau alt extract adecvat bogat în flavonoide): 100 până la 300 mg pe zi

Nivelul 2: eşecul în atingerea nivelurilor ţintite de glucoză din sânge, HgbA1c între peste 7%

Suplimente de nivel 1 plus:

Extract de G. sylvestre (24% acid gimnemic): 200 mg de două ori pe zi

Biotină: 8 mg de două ori pe zi

Opţional:

Suc de pepene amar: 2 până la 4 oz pe zi

Suplimentare pentru diabetul de tip 2

Programul de suplimentare recomandat depinde de gradul de control al glicemiei, aşa cum se evidenţiază prin automonitorizarea nivelurilor de glucoză din sânge şi HgbA1c.

Nivelul 1: atingerea nivelurilor ţintite ale glicemiei şi HgbA1c mai mici de 7%, fără anomalii ale lipidelor, fără semne de complicaţii

Supliment multivitaminic/multimineral de mare potenta

Băutură verde: o porţie pe zi

Uleiuri de peşte: 600 mg fiecare de EPA şi DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1500 mg pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Seminţe de struguri, coajă de pin sau extract de ceai verde (sau alt extract adecvat bogat în flavonoide): 100 până la 150 mg pe zi

Acid alfa-lipoic: 400 până la 600 mg pe zi

PGX (glucomanan sau altă sursă solubilă în doză echivalentă cu PGX): 2500 până la 5000 mg înainte de mese

Nivelul 2: eşecul în atingerea nivelurilor ţintite de glucoză din sânge, HgbA1c peste 7%

Suport de nivel 1 plus:

Unul dintre următorii potenţiatori de insulină:

G . extract de sylvestre (24% acid gimnemic): 200 mg de două ori pe zi

Extract de schinduf: 1 g zi

Usturoi: minim 4000 mcg de alicină pe zi

Utilizaţi unul dintre următorii inhibitori de glucozidază:

Extract de Touchi: 300 mg de trei ori pe zi la mese

Extract de dud: echivalent cu 1000 mg frunze uscate de trei ori pe zi

REFERINȚE

Dacă nivelurile de glucoză din sânge automonitorizate nu se îmbunătăţesc după 4 săptămâni de urmare a recomandărilor pentru nivelul actual, treceţi la nivelul următor cel mai înalt. De exemplu, dacă pacientul începe să aibă un nivel de HgbA1c de 8,2% şi un nivel de glucoză din sânge a jeun de 130 mg/dL, el sau ea ar trebui să înceapă cu suport de nivel 2. După 4 săptămâni, dacă media nu a scăzut la mai puţin de 110 mg/dL, va fi necesar un medicament pe bază de prescripţie medicală (fie un medicament hipoglicemiant oral, fie insulină).

D

E

Pentru niveluri ridicate de colesterol şi alţi factori de risc cardiovascular Colesterol total mai mare de 200 mg/dL sau colesterol LDL mai mare de 135 mg (100 mg dacă antecedente de atac de cord); HDL colesterol sub 45 mg/dL; lipoproteină(a) peste 40 mg/dL; sau trigliceride peste 150 mg/dL

Niacină (sau hexaniacinat de inozitol): 1000 până la 2000 mg la culcare

Usturoi: minim 4000 mcg de alicină pe zi

Pentru hipertensiune arterială

Usturoi: minim 4000 mcg de alicină pe zi

Coenzima Q10: 100 până la 200 mg pe zi

Peptide anti-ACE din bonito: 1500 mg/zi

Luaţi una dintre următoarele:

Extract de păducel (10% procianidine sau 1,8% vitexină cu 4% ramnozidă): 100 până la 250 mg de trei ori pe zi

Extract din frunze de măslin (17% până la 23% conținut de oleuropeină): 500 mg de două ori pe zi

Hibiscus: trei porţii de 240 ml pe zi sau un extract care furnizează 10 până la 20 mg antocianidine pe zi

Pentru retinopatia diabetică:

Extract de afine: 160 până la 320 mg pe zi sau extract de semințe de struguri

150 până la 300 mg pe zi

Pentru neuropatia diabetică

Acid gamma-linolenic din ulei de borage, primula sau coacaze negre: 480 mg pe zi

Benfotiamină: 600 mg pe zi

Cremă cu capsaicină (0,075%): aplicată pe zona afectată de două ori pe zi

Pentru nefropatia diabetică

Urmaţi recomandările pentru hipertensiune arterială de mai sus, cu excepţia cazului în care funcţia rinichilor scade sub 40% din normal. Fiţi precauţi în recomandarea suplimentelor de magneziu şi potasiu.

Benfotiamină: 600 mg pe zi

Pentru vindecarea slabă a rănilor

Gel de aloe vera: Se aplică pe zonele afectate de două ori pe zi

Pentru ulcerele piciorului diabetic

Extract de G. biloba: 120 până la 240 mg pe zi sau extract de seminţe de struguri

150 până la 300 mg pe zi

Ford ES. Prevalenţa sindromului metabolic definit de Federaţia Internaţională de Diabet în rândul adulţilor din SUA Diabetes Care. 2005 noiembrie;28(11): 2745-2749.

Cook S, Auinger P, Li C şi colab. Ratele sindromului metabolic la adolescenţii din Statele Unite, de la National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002.

J Pediatr. 2008. Februarie;152(2):165-170.

Ford ES, Li C. Sindromul metabolic şi calitatea vieţii legate de sănătate în rândul SUA

adultii. Ann Epidemiol. 2008

Mar;18(3):165-171.

Perry RC, Shankar RR, Fineberg N,

et al. Măsurarea HbA1C îmbunătăţeşte detectarea diabetului de tip 2 la persoanele cu risc ridicat, cu niveluri nediagnostice ale glucozei plasmatice a jeun: Programul de intervenţie timpurie a diabetului (EDIP). Îngrijirea diabetului. 2001;24:465-471.

Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetica diabetului de tip 1. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15: 279-291.

Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, et al. Factorii de mediu în etiologia diabetului de tip 1. Am J Med Genet. 2002;115:18-29.

Knip M, Akerblom HK. Factorii de mediu în patogeneza diabetului zaharat de tip 1. Exp Clin Endocrinol Diabet. 1999;107(supliment 3):S93-S100.

Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordanţă pentru diabetul zaharat de tip 1 (insulino-dependent) şi tip 2 (non-insulino-dependent) într-o cohortă de gemeni bazată pe populaţie din Finlanda. Diabetologia. 1992;35:1060-1067.

Redondo MJ, Yu L, Hawa M şi colab. Eterogenitatea diabetului de tip 1: analiza gemenilor mono-zigoţi în Marea Britanie şi Statele Unite.

Diabetologia. 2001;44:354-362:[Erratum in Diabetologia 2001;44:927].

Metcalfe KA, Hitman GA, Rowe RE, et al. Concordanţa pentru diabetul de tip 1 la gemenii identici este afectată de genotipul insulinei. Îngrijirea diabetului. 2001;24:838-842.

Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M,

et al. Creșterea la nivel mondial a incidenței diabetului de tip 1: analiza datelor privind tendinţele de incidenţă publicate. Diabetologia. 1999;42:1395-1403: [Erratum in Diabetologia 2000;43:685].

Feltbower RG, Bodansky HJ, McKinney PA, şi colab. Tendinţe în incidenţa diabetului zaharat în copilărie la sud-asiaticii şi la alţi copii în Bradford, Marea Britanie. Diabet Med. 2002;19:162-166.

Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C şi colab. Dovezi pentru un efect de mediu în etiologia diabetului insulinodependent la o populație transmigratoare. BMJ. 1992;304:1020-1022.

Elliott RB. Epidemiologia diabetului în Polinezia şi Noua Zeelandă. Pediatr Adolesc Endocrinol. 1992;21:66-71.

Vaarala O. Sistemul imunitar intestinal şi diabetul de tip 1. NY Acad Sci.

2002;958:39-46.

Hypponen E, Kenward MG, Virtanen SM şi colab. Hrănirea sugarilor, creşterea precoce în greutate şi riscul de diabet de tip 1. Grupul de studiu pentru diabetul infantil în Finlanda (DiMe). Îngrijirea diabetului. 1999;22:1961-1965.

Monetini L, Cavallo MG, Manfrini S,

et al. Anticorpi la beta-cazeina bovină în diabet şi alte boli autoimune. Horm Metab Res. 2002;34:455-459.

Hyoty H. Infecţii cu enterovirus şi tip

1 diabet. Ann Med. 2002;34:138-147.

Roivainen M. Enterovirusuri: noi descoperiri privind rolul enterovirusurilor în diabetul de tip 1. Int J Biochem Cell Biol.. 2006;38(5-6):721-725.

Grupa de studiu EURODIAB Substudiu 2. Supliment de vitamina D în copilăria timpurie şi risc pentru diabet zaharat de tip 1 (dependent de insulină). Diabetologia. 1999;42:51-54.

Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Aportul de vitamina D şi riscul de diabet de tip 1: un studiu de cohortă de naştere. Lancet. 2001;358:1500-1503.

Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, şi colab. Utilizarea uleiului de ficat de cod în timpul sarcinii este asociată cu un risc mai scăzut de diabet de tip 1 la urmaşi. Diabetologia. 2000;43:1093-1098.

Brekke HK, Ludvigsson J. Suplimentarea cu vitamina D şi autoimunitatea asociată diabetului în studiul ABIS. Pediatr Diabet. 2007 februarie;8(1):11-14.

Norris JM, Yin X, Lamb MM şi colab. Aportul de acizi graşi polinesaturaţi Omega-3 şi autoimunitatea insulelor la copiii cu risc crescut de diabet de tip 1. JAMA. 26 septembrie 2007;298(12):1420-1428.

Krishna Mohan I, Das UN. Prevenirea diabetului zaharat indus chimic la animalele de experiment prin acizi graşi polinesaturaţi. Nutriţie. 2001;17: 126-151.

Zhao HX, Mold MD, Stenhouse EA, et al. Compoziţia apei de băut şi diabet zaharat de tip 1 cu debut în copilărie în Devon şi Cornwall, Anglia. Diabet Med. 2001;18:709-717.

Parslow RC, McKinney PA, Law GR şi colab. Incidenţa diabetului zaharat infantil în Yorkshire, nordul Angliei, este asociată cu nitraţii din apa potabilă: o analiză ecologică. Diabetologia. 1997;40:550-556.

Kretowski A, Mysliwiec J, Szelachowska M, et al. Nicotinamida inhibă intensificată

producţia in vitro de interleukină-12 şi factor de necroză tumorală-alfa în sângele integral periferic al persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet de tip 1 şi al persoanelor cu diabet de tip 1 nou diagnosticat. Diabet Res Clin Pract. 2000;47:81-86.

Kolb H, Burkart V. Nicotinamidă în tip

1 diabet: mecanism de acţiune revăzut. Îngrijirea diabetului. 1999;22 (supliment 2):B16-B20.

Cleary JP. Vitamina B3 în tratamentul diabetului zaharat: rapoarte de caz şi revizuire a literaturii. J Nutr Med. 1990;1:217-225.

Pocoit F, Reimers JI, Andersen HU. Nicotinamida: acţiuni biologice şi potenţial terapeutic în prevenirea diabetului. Diabetologia. 1993;36: 574-576.

Pozzilli P, Andreani D. Rolul potenţial al nicotinamidei în prevenirea secundară a IDDM. Diabetes Metabol Rev. 1993;9:219-230.

Visalli N, Cavallo MG, Signore A, et al. Un studiu randomizat multicentric cu două doze diferite de nicotinamidă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 cu debut recent (IMDIAB VI). Diabetes Metab Res Rev. 1999;15:181-185.

Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, et al. Un studiu randomizat cu nicotinamidă şi vitamina E la copiii cu diabet zaharat de tip 1 cu debut recent (IMDIAB IX). Eur J Endocrinol. 2004;150:719-724.

Schatz DA, Bingley PJ. Actualizare privind studiile majore pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 1: American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) şi European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(suppl 1): 619-622.

Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL,

et al. Grupul European de Intervenţie pentru Diabet cu Nicotinamidă (ENDIT). European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): un studiu randomizat controlat de intervenţie înainte de debutul diabetului de tip 1. Lancet. 2004;363: 925-931.

Kretowski A, Mysliwiec J, Szelachowska M, et al. Nicotinamida inhibă intensificată

producţia in vitro de interleukină-12 şi factor de necroză tumorală-alfa în sângele integral periferic al persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet de tip 1 şi al persoanelor cu diabet de tip 1 nou diagnosticat. Diabet Res Clin Pract. 2000;47:81-86.

Chakravarthy BK, Gupta S, Gode KD. Regenerarea funcţională a celulelor beta în insulele pancreasului la şobolani diabetici indus de alloxan de către (-)-epicatechină. Life Sci. 1982;31:2693-2697.

Mukoyama A, Ushijima H, Nishimura S, et al. Inhibarea infectiilor cu rotavirus si enterovirus prin extracte de ceai. Jpn J Med Sci Biol. 1991;44:181-186.

Guerre-Millo M. Hormonii din ţesutul adipos. J Endocrinol Invest. 2002;25: 855-861.

Trayhurn P, Beattie JH. Rolul fiziologic al ţesutului adipos: ţesutul adipos alb ca organ endocrin şi secretor. Proc Nutr Soc. 2001;60:329-339.

Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Concentraţiile plasmatice de adiponectină prezic sensibilitatea la insulină atât a metabolismului glucozei, cât şi a lipidelor. Diabet.

2003;52:239-243.

Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectină şi protecţie împotriva diabetului zaharat de tip 2. Lancet. 2003; 361:226-228.

Gloyn AL, McCarthy MI. Genetica diabetului de tip 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15:293-308.

Bennett PH. Diabetul de tip 2 printre indienii Pima din Arizona: o epidemie atribuită schimbărilor de mediu? Nutr Rev. 1999;57:S51-S54.

Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ. Dieta şi exerciţiile fizice în rândul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2: constatări ale celui de-al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES III). Îngrijirea diabetului. 2002;25:1722-1728.

Snitker S, Mitchell BD, Shuldiner AR. Activitatea fizică şi prevenirea diabetului de tip 2. Lancet. 2003;361:87-88.

Hsueh WC, Mitchell BD, Aburomia R şi colab. Diabetul în vechea ordine Amish: caracterizarea şi analiza eredităţii studiului asupra diabetului în familia Amish. Îngrijirea diabetului. 2000;23:595-601.

Programul de prevenire a diabetului (DPP): descrierea intervenţiei în stilul de viaţă. Îngrijirea diabetului. 2002;25:2165-2171.

Willett W, Manson J, Liu S. Indicele glicemic, sarcina glicemică şi riscul de diabet de tip 2.

Am J Clin Nutr. 2002;76:S274-S280.

Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, et al. Indicele glicemic: prezentare generală a implicaţiilor în sănătate şi boală. Am J Clin Nutr. 2002;76:S266-S273.

Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Rolul indicelui glicemic şi al încărcăturii glicemice în starea sănătoasă, în prediabet şi în diabet. Am J Clin Nutr. 2008 ianuarie;87 (1):S269-S274.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ şi colab. Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, a aportului de carbohidraţi şi a riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 2000;71:1455-1461.

Wursch P, Pi-Sunyer FX. Rolul fibrelor vâscoase solubile în controlul metabolic al diabetului zaharat: o revizuire cu accent special pe cerealele bogate în beta-glucan. Îngrijirea diabetului. 1997;20:1774-1780.

Slama G. Terapia dietetică în diabetul de tip 2 orientată spre îmbunătăţirea glicemiei postprandială. Diabetes Metab Rev. 1998;14(suppl 1):S19-S24.

Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, et al. Aportul de cereale integrale şi fibre şi incidenţa diabetului de tip 2. Am J Clin Nutr. 2003;77:622-629.

Fung TT, Hu FB, Pereira MA şi colab. Aportul de cereale integrale şi riscul de diabet de tip 2: un studiu prospectiv la bărbaţi. Am J Clin Nutr. 2002;76:535-540.

Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, et al. Grăsimi versus carbohidraţi în rezistenţa la insulină, obezitate, diabet şi boli cardiovasculare. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6:165-176.

Salmeron J, Hu FB, Manson JE, et al. Aportul de grăsimi din alimentaţie şi riscul de diabet de tip 2 la femei. Am J Clin Nutr. 2001;73:1019-1026.

Rivellese AA, De Natale C, Lilli S. Tip de grăsime alimentară şi rezistenţă la insulină. Ann NY Acad Sci. 2002;967:329-335.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Consumul de nuci şi unt de arahide şi riscul de diabet de tip 2 la femei. JAMA. 2002;288:2554-2560.

Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, şi colab. Consumul de fructe şi legume şi nivelurile de hemoglobină glicozilată a populaţiei: Studiul EPIC-Norfolk. Eur J Clin Nutr. 2001;55:342-348.

Williams DE, Wareham NJ, Cox BD şi colab. Consumul frecvent de legume de salată este asociat cu o reducere a riscului de diabet zaharat. J Clin Epidemiol. 1999;52:329-335.

Reunanen A, Knekt P, Aaran RK, et al. Antioxidanţi serici şi risc de diabet zaharat noninsulino-dependent. Eur J Clin Nutr. 1998;52:89-93.

Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, et al. Factori dietetici care determină diabetul şi toleranţa afectată la glucoză: o urmărire de 20 de ani a cohortelor finlandeze şi olandeze ale studiului şapte ţări. Îngrijirea diabetului. 1995;18: 1104-1112.

Ruhe RC, McDonald RB. Utilizarea nutrienţilor antioxidanti în prevenirea şi tratamentul diabetului de tip 2. J Am Coll Nutr. 2001;5:S363-S369.

Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, et al. Relaţia dintre rezistenţa la insulină şi concentraţiile plasmatice ale hidroperoxizilor lipidici, carotenoidelor şi tocoferolilor. Am J Clin Nutr. 2000;72:776-779.

Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP. Risc crescut de diabet zaharat non-insulinic la concentraţii plasmatice scăzute de vitamina E: un studiu de urmărire de patru ani la bărbaţi. BMJ. 1995;311:1124-1127.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. Diabet, stres oxidativ şi antioxidanţi: o revizuire. J Biochem Mol Toxicol. 2003;17:24-38.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, et al. Sunt căile de semnalizare activate de stresul oxidativ mediatori ai rezistenţei la insulină şi a disfuncţiei celulelor beta? Diabet. 2003;52:1-8.

Lee DH, Lee IK, Song K şi colab. O relaţie puternică doză-răspuns între concentraţiile serice ale poluanţilor organici persistenti şi diabet: rezultate din Sondajul Naţional de Sănătate şi Examinare 1999-2002. Îngrijirea diabetului. 2006 iulie;29(7):1638-1644.

Lee DH, Lee IK, Song K şi colab. Relaţia dintre concentraţiile serice ale poluanţilor organici persistenti şi prevalenţa sindromului metabolic în rândul adulţilor non-diabetici: rezultate

din Sondajul naţional de sănătate şi nutriţie 1999-2002. Diabetologia. 2007 septembrie;50(9):1841-1851.

Lee DH, Ha MH, Kim JH, et al. Gamma-glutamiltransferaza şi diabetul: un studiu de urmărire de 4 ani. Diabetologia. 2003;46:359-364.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reducerea incidenţei diabetului de tip 2 cu intervenţie în stilul de viaţă sau metformină. N Engl J Med. 2002;346: 393-403.

Goldstein DE, Little RR. Monitorizarea glicemiei în diabet: evaluare pe termen scurt. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:475-486.

Asociaţia Americană de Diabet. Teste de glicemie în diabet (declarare de poziţie). Îngrijirea diabetului. 1997;20(suppl 1):518-520.

Grupul de Cercetare DCCT. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării şi progresiei complicaţiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulinodependent. N Engl J Med. 1993;329:977-986.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparaţie cu tratamentul convenţional şi riscul de complicaţii la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853.

Bertrand S, Aris-Jilwan N, Reddy S,

et al. Recomandări pentru utilizarea automonitorizării glicemiei (SMBG) în diabetul zaharat. Îngrijirea diabetului. 1992;20:14-16.

Grupul de studiu DAFNE. Instruire în managementul flexibil şi intensiv al insulinei pentru a permite libertatea alimentară la persoanele cu diabet zaharat de tip 1: ajustarea dozei pentru alimentaţia normală (DAFNE) studiu controlat randomizat. Diabet Med. 2003 iunie;20(suppl 3):4-5.

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Terapia intensivă cu insulină previne progresia complicaţiilor microvasculare diabetice la pacienţii japonezi cu diabet zaharat non-insulino-dependent: un studiu prospectiv randomizat de 6 ani. Diabet Res Clin Pract. 1995;28: 103-117.

81a. Dungan KM. 1,5-anhidroglucitol (GlycoMarktm) ca marker al controlului glicemic pe termen scurt şi al excursiilor glicemice. Expert Rev. Mol. Diag. 2008;8(1):9-19.

Lingenfelser T, Overkamp D, Renn W, et al. Modularea asociată cu insulină a contrareglării neuroendocrine, a percepţiei hipoglicemiei şi a funcţiei cerebrale în diabetul zaharat insulino-dependent: dovezi pentru

un efect intrinsec al insulinei asupra sistemului nervos central. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81: 1197-1205.

Maxwell SR, Thomason H, Sandler D şi colab. Statutul antioxidant la pacienţii cu diabet zaharat necomplicat insulino-dependent şi non-insulino-dependent. Eur J Clin Invest. 1997;27:484-490.

Skrha J, Hodinar A, Kvasnicka J, şi colab. Relaţia dintre stresul oxidativ şi fibrinoliza în diabetul zaharat. Med. diabetic. 1996;13:800-805.

Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE şi colab. Hiperhomocisteinemia este asociată cu prezenţa retinopatiei în diabetul zaharat de tip 2. Arch Intern Med. 2000;160: 2984-2990.

De Mattia G, Laurenti O, Fava D. Diabetic endothelial dysfunction: effect of free radical scavenging in type 2 diabetic patients. J Complicaţii ale diabetului. 2003;17(suppl 2):30-35.

Preţ KD, Preţ CS, Reynolds RD. Deficitul de acid ascorbic indus de hiperglicemie promovează disfuncţia endotelială şi dezvoltarea aterosclerozei. Ateroscleroza. 2001;158:1-12.

Heitzer T, Finckh B, Albers S, et al. Efectele benefice ale acidului alfa-lipoic şi acidului ascorbic asupra vasodilataţiei dependente de endoteliu, mediată de oxid nitric la pacienţii diabetici: relaţie cu parametrii stresului oxidativ. Free Radic Biol Med. 2001;31: 53-61.

Carr A, Frei B. Rolul antioxidanţilor naturali în păstrarea activităţii biologice a oxidului nitric derivat din endoteliu. Free Radic Biol Med. 2000;28: 1806-1814.

Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, et al. Efectul sfatului dietetic flexibil cu indice glicemic scăzut versus dietele cu schimb de carbohidraţi măsurat asupra controlului glicemic la copiii cu diabet zaharat de tip 1. Îngrijirea diabetului. 2001;24: 1137-1143.

Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, et al. Tratamentul alimentar pe termen lung cu cantităţi crescute de alimente naturale bogate în fibre cu indice glicemic scăzut îmbunătăţeşte controlul glicemiei şi reduce numărul de evenimente hipoglicemice la pacienţii cu diabet de tip 1. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1461-1466.

Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G şi colab. Indicele glicemic în alimentaţia pacienţilor europeni cu diabet zaharat de tip 1: relaţii cu hemoglobina glicata şi lipidele serice. Am J Clin Nutr. 2001;73:574-581.

Toeller M, Buyken AE, Heitkamp G şi colab. Prevalenţa complicaţiilor cronice, controlul metabolic şi aportul nutriţional în diabetul de tip 1: comparaţie între diferite regiuni europene. Grupul de studiu EURODIAB Complicaţii. Horm Metab Res. 1999;31:680-685.

Kalkwarf HJ, Bell RC, Khoury JC şi colab. Aportul de fibre alimentare şi necesarul de insulină la gravidele cu diabet zaharat de tip 1. J Am Dieta Asoc. 2001;101:305-310.

Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, et al. Grăsimi versus carbohidraţi în rezistenţa la insulină, obezitate, diabet şi boli cardiovasculare. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6:165-176.

Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, et al. Efectele benefice ale aportului ridicat de fibre alimentare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med. 2000;342: 1392-1398.

Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, et al. Controlul glicemic şi profilul lipidic îmbunătăţit şi activitatea fibrinolitică normalizată pe o dietă cu indice glicemic scăzut la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Îngrijirea diabetului. 1999;22:10-18.

Brynes AE, Lee JL, Brighton RE, et al. O dietă cu glicemie scăzută îmbunătăţeşte semnificativ profilul glicemiei pe 24 de ore la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, aşa cum a fost evaluat cu ajutorul monitorului continuu de glucoză MiniMed. Îngrijirea diabetului. 2003;26:548-549.

Gray M, Boland EA, Davidson M, et al. Formarea abilităţilor de coping pentru tinerii cu diabet zaharat pe terapie intensivă. Appl Nurs Res. 1999;12:3-12.

Barglow P, Hatcher R, Edidin DV, et al. Stresul şi controlul metabolic în diabet: dovezi psihosomatice şi evaluarea metodelor. Psychosom Med. 1984;46: 127-144.

McGrady A, Bailey BK, deputat bun. Studiu controlat al relaxării asistate de biofeedback în diabetul de tip 1. Îngrijirea diabetului. 1991;14:360-365.

Lane JD, McCaskill CC, Ross SL şi colab. Antrenamentul de relaxare pentru NIDDM: prezicerea cine poate beneficia. Îngrijirea diabetului. 1993;16:1087-1094.

Boule NG, Haddad E, Kenny GP şi colab. Efectele exerciţiului asupra controlului glicemic şi a masei corporale în diabetul zaharat de tip 2: o meta-analiză a studiilor clinice controlate. JAMA. 2001;286:1218-1227.

Pronk NU, aripa RR. Activitatea fizică şi menţinerea pe termen lung a pierderii în greutate. Obezitate Res. 1994;2:587-589.

Barringer T, Kirk J, Santaniello A, et al. Efectele unui supliment multivitamine şi minerale asupra infecţiei şi calităţii vieţii. Ann Intern Med. 2003;138:365-371.

Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, et al. Răspunsurile la glucoză şi insulină la suplimentele alimentare de crom: o meta-analiză. Am J Clin Nutr. 2002;76:148-155.

Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ şi colab. Tratamentul cu crom nu are efect la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 dintr-o populaţie occidentală: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Îngrijirea diabetului. 2007 mai;30(5):1092-1096.

Albarracin CA, Fuqua BC, Evans JL, et al. Combinaţia de picolinat de crom şi biotină îmbunătăţeşte metabolismul glucozei la pacienţii supraponderali trataţi, necontrolaţi, la pacienţii obezi cu diabet de tip 2. Diabetes Metab Res Rev. 2008 ian-feb; 24(1):41-51.

Geohas J, Daly A, Juturu V, et al. Combinaţia de picolinat de crom şi biotină reduce indicele aterogen al plasmei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Med Sci. 2007 Mar;333(3):145-153.

Cunningham JJ. Sistemul glucoză/insulină şi vitamina C: Implicaţii în diabetul zaharat insulino-dependent.

J Am Coll Nutr. 1998;17:105-108.

Eriksson J, Kohvakka A. Suplimentarea cu magneziu şi acid ascorbic în diabetul zaharat. Ann Nutr Metab. 1995;39:217-223.

Mullan BA, Young IS, Fee H, et al. Acidul ascorbic reduce tensiunea arterială şi rigiditatea arterială în diabetul de tip 2. Hipertensiune arterială. 2002;40:804-809.

Vincent TE, Mendiratta S, May JM. Inhibarea aldozo-reductazei în eritrocitele umane de către vitamina C. Diabetes Res Clin Pract. 1999;43:1-8.

Anderson JW, Gowri MS, Turner J, şi colab. Efectele suplimentare cu antioxidanti asupra oxidării lipoproteinelor cu densitate scăzută pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2. J Am Coll Nutr. 1999;18:451-461.

Astley S, Langrish-Smith A, Southon S, et al. Suplimentarea cu vitamina E şi deteriorarea oxidativă a ADN-ului şi a LDL plasmatice în diabetul de tip 1. Îngrijirea diabetului. 1999;22:1626-1631.

Pinkney JH, Downs L, Hopton M şi colab. Disfuncţia endotelială în diabetul zaharat de tip 1: relaţia cu oxidarea LDL şi efectele vitaminei E. Diabet Med. 1999;16:993-999.

Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, et al. Suplimentarea cu vitamina E îmbunătăţeşte funcţia endotelială în diabetul zaharat de tip 1: un studiu randomizat, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol. 2000;36:94-102.

Gazis A, White DJ, Page SR, et al. Efectul suplimentării orale cu vitamina E (alfa-tocoferol) asupra funcţiei endoteliale vasculare în diabetul zaharat de tip 2. Diabet Med. 1999;16:304-311.

Paolisso G, Tagliamonte MR, Barbieri M, et al. Administrarea cronică a vitaminei E îmbunătăţeşte reactivitatea brahială şi creşte concentraţia intracelulară de magneziu la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:109-115.

Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, et al. Efectele vitaminei E şi glutationului asupra metabolismului glucozei: rolul magneziului. Hipertensiune arterială. 1999;34:1002-1006.

Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Efectul suplimentării cu suc de roşii, vitamina E şi vitamina C asupra oxidării LDL şi a produselor de activitate inflamatorie în diabetul de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2000;23:733-738.

Devaraj S, Jialal I. Suplimentarea cu alfa tocoferol scade nivelul seric al proteinei C reactive şi al monocitelor interleukinei-6 la voluntari normali şi la pacienţii cu diabet de tip 2. Free Radic Biol Med. 2000;29:790-792.

Gokkusu C, Palanduz S, Ademoglu E,

et al. Sistemele oxidante şi antioxidante la pacienţii cu NIDDM: influenţa suplimentării cu vitamina E. Endocr Res. 2001;27:377-386.

Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. Inversarea conducţiei nervoase defectuoase cu suplimentarea cu vitamina E în diabetul de tip 2: un studiu preliminar. Îngrijirea diabetului. 1998;21:1915-1918.

Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. Suplimentarea în doze mari de vitamina E normalizează fluxul sanguin retinian şi clearance-ul creatininei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. Îngrijirea diabetului. 1999;22:1245-1251.

Milman U, Blum S, Shapira C, et al. Suplimentarea cu vitamina E reduce evenimentele cardiovasculare la un subgrup de persoane de vârstă mijlocie cu diabet zaharat de tip 2 şi genotipul haptoglobinei 2-2: un studiu clinic prospectiv în dublu-orb. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2008 Feb;28(2):341-347.

Ward NC, Wu JH, Clarke MW şi colab. Efectul vitaminei E asupra tensiunii arteriale la persoanele cu diabet zaharat de tip 2: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Hipertens. 2007 ianuarie;25(1):227-234.

Polo V, Saibene A, Pontiroli AE. Nicotinamida îmbunătăţeşte secreţia de insulină şi controlul metabolic la pacienţii slabi cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficienţă secundară la sulfoniluree. Acta Diabetol. 1998;35:61-64.

Jones CL, Gonzalez V. Deficienţa de piridoxină: un nou factor în neuropatia diabetică. J Am Pod Conf. univ. 1978;68:646-653.

Solomon LR, Cohen K. Transportul şi metabolismul eritrocitelor O2 şi efectele terapiei cu vitamina B6 în diabetul zaharat de tip 2. Diabet. 1989;38:881-886.

Coelingh-Bennick HJT, Schreurs WHP. Îmbunătăţirea toleranţei orale la glucoză în diabetul gestaţional. Br Med J. 1975;3:13-15.

Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, et al. Rolul magneziului în acţiunea insulinei, diabet şi sindrom cardio-metabolic X. Mol Aspecte Med. 2003;24:39-52.

Lima Mde L, Cruz T, Pousada JC, et al. Efectul suplimentării cu magneziu în doze crescânde asupra controlului diabetului de tip 2. Îngrijirea diabetului. 1998;21:682-686.

White JR, Campbell RK. Magneziul şi diabetul: o revizuire. Ann Pharmacother. 1993;27:775-780.

Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, et al. Zinc şi diabet zaharat: este nevoie de suplimentarea cu zinc la pacienţii cu diabet zaharat? Biol Oligoelem Res. 2001;81:215-228.

Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, et al. Evaluarea terapeutică a efectului biotinei asupra hiperglicemiei la pacienţii cu diabet zaharat non-insulino-dependent. J Clin Biochem Nutr. 1993;14:211-218.

Koutsikos D, Agroyannis B, Tzanatos- Exarchou H. Biotina pentru neuropatia periferică diabetică. Biomed Pharmacother. 1990;44:511-514.

Farmer A, Montori V, Dinneen S, et al. Ulei de peşte la persoanele cu diabet zaharat de tip 2. Cochrane Database Syst Rev. 2001(3):CD003205.

Montori VM, Farmer A, Wollan PC, et al. Suplimentarea cu ulei de peşte în diabetul de tip 2: o revizuire sistematică cantitativă. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1407-1415.

Woodman RJ, Mori TA, Burke V, et al. Efectele acizilor eicosapentaenoic şi docosahexaenoic purificaţi asupra controlului glicemic, tensiunii arteriale şi lipidelor serice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu hipertensiune arterială tratată. Am J Clin Nutr. 2002;76:1007-1015.

Bell DS. Importanţa controlului postprandial al glicemiei. South Med J. 2001;94:804-809.

Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, et al. Konjac-mannan (glucomanan) îmbunătăţeşte glicemia şi alţi factori de risc asociaţi pentru boala coronariană în diabetul de tip 2: un studiu metabolic controlat randomizat. Îngrijirea diabetului. 1999;22:913-919.

Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M şi colab. Fibre vâscoase şi nevâscoase, carbohidraţi neabsorbibili şi cu indice glicemic scăzut, lipide din sânge şi boli coronariene. Curr Opin Lipidol. 2000;11:49-56.

Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Poziţia Asociaţiei Americane de Dietetică: implicaţiile pentru sănătate ale fibrelor alimentare.

J Am Dieta Asoc. 2002;102:993-1000.

Abdelhameed AS, Ang S, Morris GA,

et al. Un studiu analitic ultracentrifugă asupra amestecurilor ternare de glucomanan konjac suplimentat cu alginat de sodiu şi gumă xantan. Polimeri carbohidraţi. 2010;81:141-148.

Harding SE, Smith IH, Lawson CJ, et al. Studii privind interacţiunile macromoleculare în amestecuri ternare de konjac glucomanan, gumă xantan şi alginat de sodiu. J. Carbpol. 2010;10:1016-1020.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ şi colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcţională, asupra glicemiei postprandiale acute şi întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon MR şi colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010;29(2):92-98.

Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, et al. Efectele benefice ale fibrelor alimentare vâscoase din Konjac-mannan la subiecţii cu sindrom de rezistenţă la insulină: rezultatele unui studiu metabolic controlat. Îngrijirea diabetului. 2000;23:9-14.

Vuksan V, Lyon M, Breitman P, et al. Consumul de 3 săptămâni a unui amestec de fibre dietetice foarte vâscos are ca rezultat îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină şi reducerea grăsimii corporale: rezultatele unui studiu dublu orb, controlat cu placebo. Prezentat la cea de-a 64-a reuniune anuala a Asociatiei Americane de Diabet, Orlando, FL; 4-8 iunie 2004.

Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Extractul de Touchi solubil în apă derivat din soia fermentată inhibă alfa-glucozidaza şi este antiglicemiant la şobolani şi oameni după un singur tratament oral. J Nutr. 2001;131:1211-1213.

Hiroyuki F, Tomohide Y, Kazunori O. Eficacitatea şi siguranţa extractului de Touchi, un inhibitor de alfa-glucozidază derivat din boabe de soia fermentate, în diabetul zaharat non-insulindependent. J Nutr Biochem. 2001;12:351-356.

Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Ingestia pe termen lung a unui extract de Touchi fermentat derivat din soia cu activitate inhibitoare a alfa-glucozidazei este sigură şi eficientă la oamenii cu diabet de tip 2 limită şi uşor.

J Nutr. 2001;131:2105-2108.

Asano N, Oseki K, Tomioka E, et al. Zaharuri care conţin N din Morus alba şi activităţile lor inhibitoare ale glicozidazei. Rez. carbohidraţi. 1994;259:243-255.

Chen F, Nakashima N, Kimura I, et al. Activitatea hipoglicemiantă şi mecanismele extractelor din frunze de dud (folium mori) şi cortex mori radicis la şoarecii diabetici induşi de streptozotocină. Yakugaku Zasshi. 1995;115:476-482.

Andallu B, Suryakantham V, Lakshmi Srikanthi B, et al. Efectul terapiei cu dud (Morus indica L.) asupra lipidelor plasmatice şi ale membranei eritrocitare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Clin Chim Acta. 2001;314:47-53.

Porchezhian E, Dobriyal RM. O privire de ansamblu

privind progresele Gymnema sylvestre: chimie, farmacologie şi brevete. Pharmazie. 2003;58:5-12. D

Shanmugasundaram ER, Rajeswari G, E

Baskaran K, şi colab. Utilizarea Gymnema _

extract de frunze de sylvestre în controlul

glicemia în diabetul zaharat insulino-dependent. J Etnofarmacol. 1990;30:281-294.

Baskaran K, Ahamath BK, Shanmugas-undaram KR, et al. Efectul antidiabetic al unui extract de frunze din Gymnema sylvestre la pacienţii cu diabet zaharat nedependenţi de insulină. J Etnofarmacol. 1990;30:295-305.

Srivastava Y, Venkatakrishna-Bhatt H, Verma Y, et al. Proprietăţile antidiabetice şi adaptogene ale extractului de Momordica charantia: o evaluare experimentală şi clinică. Phytother Res. 1993;7:285-289.

Welihinda J, Karunanaya EH, Sheriff MHR şi colab. Efectul Momordica charantia asupra toleranţei la glucoză în diabetul cu debut la maturitate. J Etnofarmacol. 1986;17:277-282.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper J,

et al. Ginsengul american (Panax quinquefolius) reduce glicemia postproandială la subiecţii nediabetici cu diabet zaharat de tip 2. Arch Intern Med. 2000;160:1009-1013.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper J, et al. Reduceri similare ale glicemiei postprandiale cu creşterea dozei şi a timpului de administrare de ginseng american în diabetul de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2000;23:1221-1226.

Vuksan V, Sievenpiper J, Wong J, şi colab. Ginsengul american (Panax quinquefolius) atenuează glicemia postprandială într-o manieră dependentă de timp, dar nu dependentă de doză, la persoanele sănătoase. Am J Clin Nutr. 2001;73:753-758.

Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper J, et al. Ginsengul american îmbunătăţeşte glicemia la persoanele cu toleranţă normală la glucoză: efectul creşterii dozei şi a timpului. J Am Coll Nutr. 2000;19:738-744.

Sievenpiper J, Arnason JT, Leiter LA, et al. Efecte variabile ale ginsengului american: un lot de ginseng american (Panax quinquefolius) cu un profil de ginsenozid deprimat nu afectează glicemia postprandială. Eur J Clin Nutr. 2003;57:243-248.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Principii de nutriţie bazate pe dovezi şi recomandări pentru tratamentul şi prevenirea diabetului zaharat şi a complicaţiilor aferente. Îngrijirea diabetului. 2002;25:148-198.

Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Terapia cu ginseng la pacientii diabetici non-insulino-dependenti. Îngrijirea diabetului. 1995; 18:1373-1375.

Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS. Efectul seminţelor de schinduf asupra glicemiei şi lipidelor serice în diabetul de tip 1. Eur J Clin Nutr. 1990;44:301-306.

Mada Z, Abel R, Samish S, et al. Efectul de scădere a glicemiei al schindufului la diabeticii nedependenţi de insulină. Eur J Clin Nutr. 1988;42:51-54.

Gupta A, Gupta R, Lal B. Efectul seminţelor de Trigonella foenum-graecum (schinduf) asupra controlului glicemic şi rezistenţei la insulină în diabetul zaharat de tip 2: un studiu dublu orb controlat cu placebo.

J Assoc Physicians India. 2001;49: 1057-1061.

Sharma KK, Gupta RK, Gupta S, et al. Efectul antihiperglicemiant al cepei: efect asupra glicemiei a jeun şi hiperglicemie indusă la om. Ind J Med Res. 1977;65:422-429.

Manuel y Keenoy B, Vertommen J, et al. Efectul tratamentului cu flavonoide asupra glicaţiei şi statusului antioxidant la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. Diabet Nutr Metab. 1999;12:256-263.

Reljanovic M, Reichel G, Rett K şi colab. Tratamentul polineuropatiei diabetice cu acid tioctic antioxidant (acid alfa-lipoic): un studiu multicentric de doi ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (ALADIN II). Acid alfa lipoic în neuropatia diabetică. Radic liber Res. 1999;31:171-179.

Jacob S, Ruus P, Hermann R, et al. Administrarea orală a acidului RAC-alfa-lipoic modulează sensibilitatea la insulină la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: un studiu pilot controlat cu placebo. Free Radic Biol Med. 1999;27:309-314.

Rindone JP, Achacoso S. Efectul niacinei cu doze mici asupra controlului glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat non-dependent de insulină şi hiperlipidemie. Am J Ther. 1996;3:637-639.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME,

et al. Eficacitatea, siguranţa şi tolerabilitatea niacinei administrate o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului şi evaluării eficacităţii studiului niaspan. Arch Intern Med. 2002;162:1568-1576.

Kane MP, Hamilton RA, Addesse E,

et al. Colesterolul şi efectele glicemice ale Niaspan la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Farmacoterapia. 2001;21:1473-1478.

El-Enein AMA, Hafez YS, Salem H, et al. Rolul acidului nicotinic şi al hexaniacinatului de inozitol ca agenţi anticoolesterolemici şi antilipemici. Nutr Rep Int. 1983;28:899-911.

Schonlau F, Rohdewald P. Pycnogenol pentru retinopatie diabetică: o revizuire. Int Oftalmol. 2001;24:161-171.

Passariello N, Bisesti V, Sgambato S. Influenţa antocianozidelor asupra microcirculaţiei şi tabloului lipidic la subiecţii diabetici şi dislipidici. Gazz Med Ital. 1979;138:563-566.

Stirban A, Negrean M, Stratmann B,

et al. Benfotiamina previne disfuncţia endotelială macro şi microvasculară şi stresul oxidativ în urma unei mese bogate în produse finale de glicaţie avansată la persoanele cu diabet zaharat de tip 2. Îngrijirea diabetului. 2006 septembrie;29(9):2064-2071.

Stracke H, Gaus W, Achenbach U, et al. Benfotiamină în polineuropatia diabetică (BENDIP): rezultatele unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Exp Clin Endocrinol Diabet. 2008 noiembrie;116(10):600-605.

Alkhalaf A, Klooster A, van Oeveren W, et al. Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo privind tratamentul cu benfotiamină la pacienţii cu nefropatie diabetică. Îngrijirea diabetului. 2010 iulie;33(7):1598-1601.

Du X, Edelstein D, Brownlee M. Benfotiamina orală plus acidul alfa-lipoic normalizează căile care cauzează complicaţii în diabetul de tip 1. Diabetologia. 2008 Oct;51(10):1930-1932.

Forst T, Pohlmann T, Kunt T, et al. Influenţa tratamentului local cu capsaicina asupra funcţiei fibrelor nervoase mici şi controlului neurovascular în neuropatia diabetică simptomatică. Acta Diabetol. 2002;39:1-6.

Rains C, Bryson HM. Capsaicina locală. O revizuire a proprietăţilor sale farmacologice şi a potenţialului terapeutic în nevralgia post-herpetică, neuropatia diabetică şi osteoartrita. Îmbătrânirea drogurilor. 1995;7:317-328.

Hu H. O revizuire a tratamentului diabetului zaharat prin acupunctură în ultimii patruzeci de ani. J Tradit Chin Med. 1995;15: 145-154.

Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupunctura pentru tratamentul neuropatiei diabetice periferice cronice dureroase: un studiu pe termen lung. Diabet Res Clin Pract. 1998;39:115-121.

Younes H, Alphonse JC, Behr S şi colab. Rolul suplimentelor de carbohidraţi fermentabili cu o dietă săracă în proteine în cursul insuficienţei renale cronice: baze experimentale. Am J Rinichi Dis. 1999;33:633-646.

Gaede P, Poulsen HE, Parving HH, et al. Studiu dublu-orb, randomizat, al efectului tratamentului combinat cu vitamina C şi E asupra albuminuriei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Diabet Med. 2001;18:756-760.

Parving HH, Hovind P. Microalbuminuria în diabetul zaharat de tip 1 şi tip 2: dovezi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II pentru tratarea precoce şi prevenirea nefropatiei clinice. Curr Hypertens Rep. 2002;4:387-393.

CAPITOLUL 162

Endometrioza

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Triada de simptome: dismenoree, dispareunie şi infertilitate

Examenul fizic relevă una sau mai multe dintre următoarele: sensibilitate a zonei pelvine, cul-de-sac sau ambele; ovare mărite sau sensibile; un uter care se înclină înapoi şi nu are mobilitate; structuri pelvine fixe; aderenţe

Ecografia pelvină: depistarea şi consistenţa endometrioamelor

Diagnostic definitiv: o laparoscopie sau laparotomie care vizualizează implanturi endometriale în cavitatea pelviană

P CONSIDERAŢII GENERALE

Endometrioza afectează 10% până la 15% dintre femeile cu menstruaţie între 24 şi 40 de ani. Principalul factor de risc pentru endometrioza este ereditatea. Femeile cu o mamă sau o soră care are endometrioză au un risc crescut. De asemenea, femeile cu cicluri menstruale mai scurte şi cu o durată mai lungă a fluxului s-au dovedit a fi expuse unui risc mai mare de endometrioză. Lipsa exerciţiilor fizice de la o vârstă fragedă, o dietă bogată în grăsimi, utilizarea dispozitivelor intrauterine, nivelurile crescute sau dezechilibrate de estrogen şi chiar culoarea naturală a părului roşu au fost sugerate ca factori în dezvoltarea endometriozei. Un număr mai mare de femei cu aderenţe, endometrioză sau ambele au raportat abuz în istoria lor. Acţiunea imună crescută în cavitatea pelviană şi posibilitatea de

reacţii cu anticorpi la spermatozoizi au determinat recunoaşterea unei baze imunologice pentru endometrioză.

Factori de risc suplimentari posibili sunt disfuncţia imunitară; expunerea prenatală la niveluri ridicate de estrogeni; expunerea la estrogeni de mediu sau perturbatori endocrini (bifenili policloruraţi [PCB], herbicide, materiale plastice, detergenţi, detergenţi de uz casnic, garnituri pentru conserve); expunerea pe termen lung la dioxină; şi metabolismul hepatic inadecvat şi excreţia de estrogeni.

Teorii etiologice

Fluxul retrograd, teoria predominantă propusă pentru prima dată în 1927, sugerează că în timpul menstruaţiei sângele curge înapoi şi oferă seminţe de implanturi în cavitatea pelviană. Problema acestei teorii este că peste 90% dintre femeile care au menstruaţie fără endometrioză au flux retrograd; astfel, această teorie a fost contestată şi au fost ridicate întrebări cu privire la factorii biochimici şi imunologici care cauzează implantarea ţesutului endometrial în mediul pelvin.1 Unele teorii se bazează pe constatările că implanturile endometriale de la femeile cu endometrioză sunt biochimic diferite de cele de la femeile normale.2

Alte descoperiri sugerează că celulele se pot implanta numai la femeile cu imunitate celulară alterată.1 Implanturile găsite în locaţii ciudate, cum ar fi nasul şi plămânii, sugerează transportul ţesutului endometrial prin canalele limfatice şi vasele de sânge. Unii cercetători cred că implanturile sunt de origine embriologică, când bucăţi din uter au fost lăsate în urmă în timpul dezvoltării şi că aceste implanturi, atunci când sunt activate, secretă o substanţă chimică care provoacă sângerarea capilarelor din apropiere.3

Alte cercetări asupra endometriozei la babuini sugerează activarea de către toxinele din mediu care imită estrogenii.4 Expunerea la radiaţii şi dioxină a fost asociată cu o frecvenţă mai mare a endometriozei.5,6 Cea mai mare incidenţă a endometriozei pare să fie în Belgia, care este, de asemenea, casa celui mai ridicat nivel de poluare cu dioxine din lume.

Două studii, totuşi, unul din Belgia, nu a găsit nici un risc semnificativ crescut cu dioxine sau bifenili policloruraţi.8 Celălalt studiu, în Italia, nu a găsit un risc semnificativ crescut de endometrioză la femeile care aveau niveluri ridicate de dioxină în sânge. în mediu,10 numiţi xenoestrogeni, care pot perturba estrogenul şi metabolismul estrogenului. Substanţele despre care s-a dovedit că au efecte estrogenice în organism includ PCB-uri, herbicidele, căptuşeala în cutii de conserve, materialele plastice, detergenţii şi detergenţii de uz casnic.11

La femeile cu endometrioză pot exista modificări imunologice. Din ce în ce mai mult, găsim dovezi că lipsa unei supravegheri imune adecvate în zona pelviană este cauza endometriozei şi că afectarea altor aspecte ale funcţiei sistemului imunitar este implicată în progresia bolii.12

S-a descoperit că femeile cu endometrioză au suprimat activitatea celulelor natural killer în lichidul lor peritoneal,13,14 niveluri ridicate de imunoglobuline IgG şi IgM15 şi niveluri ridicate de autoanticorpi împotriva celulelor ovarelor şi endometriale.16,17.

Ambele tipuri de imunitate, mediată celular şi umoral, au fost implicate în endometrioză, cu defecte imunologice prezente chiar şi în cele mai uşoare forme ale bolii.18 Macrofagele se găsesc în număr mai mare în stadiile incipiente ale endometriozei.19

S-a descoperit că citokinele, macrofagele, limfocitele T şi factorii de necroză tumorală sunt crescute în lichidul peritoneal la femeile cu endometrioză20-22, iar creşterea lor se corelează cu severitatea bolii. Factorii de creştere, factorii angiogenici şi peroxidarea lipidelor din lichidul peritoneal pot stimula creşterea celulelor endometriale. Direcţionarea acestor compuşi proinflamatori şi blocarea acţiunii lor cu antioxidanţi şi alţi compuşi oferă o bună justificare pentru noile strategii de tratament, atât convenţionale, cât şi cu compuşi naturali.

Genetica influenţează zona probabil implicată în endometrioză. Gruparea endometriozei în cadrul familiilor a fost găsită în studii clinice,23,24 studii bazate pe populaţii25 şi chiar studii ale gemenilor.26’28 Mai multe anomalii ale enzimelor de detoxifiere, genelor supresoare tumorale şi alţi factori genetici care apar în mai multe etape pot fi implicate atât în dezvoltarea, cât şi în progresia bolii.29

P DIAGNOSTIC

În unele cazuri, simptomele încep cu debutul menstruaţiei, dar în majoritatea simptomelor încep mai târziu şi se agravează progresiv în timp. Triada simptomelor este dismenoreea (durere la menstruaţie), dispareunia (durere la contactul vaginal) şi infertilitatea. Durerea acută apare înainte de debutul menstruaţiei; poate dura o zi sau două în timpul menstruaţiei sau pe tot parcursul lunii. La unele femei, vărsăturile, diareea şi leşinul pot apărea concomitent cu crampe pelvine/abdominale intense şi chiar dureri asemănătoare travaliului. Alte dureri pot implica o durere cronică de înclinare şi presiune în partea inferioară a spatelui, durerea care iradiază uneori pe picioare. Nu există neapărat o corelaţie între durere şi amploarea bolii. Femeile cu ovare fixe şi endometrioame mari pot raporta doar disconfort uşor, în timp ce cele cu leziuni vizibil mai mici pot raporta dureri cronice severe. În urma intervenţiei chirurgicale, se constată că aceste leziuni se extind mai profund; ele sunt posibil mai influenţate de estrogenii circulanţi.30 Cercetările au descoperit că severitatea simptomelor este corelată mai degrabă cu profunzimea leziunilor decât cu numărul de leziuni.31

Alte simptome pot include durere la urinare sau la mişcări intestinale, sângerare din nas/vezică urinară sau intestine şi oboseală.

Endometrioamele, zone lărgite de implicare ectopică a endometriului pe ovare, sunt întâlnite la doi din trei pacienţi cu endometrioză. Infertilitatea poate fi o cauză a endometriozei mai degrabă decât un rezultat. Poate exista acţiune imună în cavitatea

pelviană şi posibilitatea de apariţie a anticorpilor la spermatozoizi, ceea ce ar sugera o bază imunologică pentru endometrioză.

Endometrioza poate duce la infertilitate şi avort spontan. Datele sugerează că în endometrioză sunt produşi cantităţi excesive de radicali liberi. Alte descoperiri sugerează că infertilitatea este o cauză a endometriozei, din cauza foliculului nerupt, mai degrabă decât un rezultat. Indiferent dacă infertilitatea este cauza sau rezultatul endometriozei, cicatricile tubare, aderările şi foliculii nerupţi sunt constatări frecvente la femeile cu endometrioză şi probleme de infertilitate.

Examenul fizic relevă una sau mai multe dintre următoarele: sensibilitate a zonei pelvine, cul-de-sac sau ambele; ovare mărite sau sensibile; un uter care se înclină înapoi şi nu are mobilitate; structura pelviana fixa; şi aderențe. Țesutul endometrial poate fi găsit pe țesutul cicatricial chirurgical, în vagin şi pe colul uterin. Examenul fizic în prima sau a doua zi de menstruaţie evidenţiază zone sensibile ale septului dintre rect şi vagin, cel mai probabil corelate cu endometrioza.

O examinare cu ultrasunete a pelvisului poate fi utilă în evaluarea durerii pelvine şi a tumorilor, dar nu este un instrument definitiv în diagnosticarea endometriozei. Poate detecta o masă pe ovar şi poate determina dimensiunea, caracteristicile şi consistența endometrioamelor. Un test de sânge, CA-125, poate avea rezultate pozitive în endometrioză, dar nu poate face diferenţa dintre acestea şi fibroamele uterine, afecţiunile maligne şi chiar ţesutul normal.

Diagnosticul definitiv al endometriozei poate fi realizat doar cu o biopsie fie prin laparoscopie, fie prin laparotomie. Implanturile endometriale, endometrioamele sau ambele sunt apoi vizualizate.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Nicio teorie nu explică dezvoltarea endometriozei în toate cazurile. Mai mult ca sigur, ea provine dintr-o combinaţie a acestor mecanisme postulate cu influențe variabile de la caz la caz. Planul terapeutic poate varia în timp ce vizează unul sau mai multe dintre aceste mecanisme posibile.

Dieta

Câteva principii alimentare sunt cheie într-o abordare de medicină naturală a endometriozei:

Reduceți alimentele inflamatorii şi creşteți alimentele antiinflamatorii.

Îmbunătăţiţi mecanismele de detoxifiere.

Creşteți fibrele alimentare pentru a promova timpul optim de tranzit şi flora intestinală optimă.

Creşteţi acizii graşi omega-3 şi reduceţi grăsimile trans.

Consumul de grăsimi trans pare să crească riscul de endometrioză, în timp ce grăsimile omega-3 cu lanţ lung par a fi protectoare. Doisprezece ani de date prospective de la Nurses' Health Study II, care a început în 1989, au fost analizate pentru grăsimile din dietă şi asocierea acesteia cu multe probleme de sănătate, inclusiv endometrioza.32 Deşi nu a existat nicio asociere cu consumul total de grăsimi şi riscul de endometrioză, acele femei cu cel mai mare consum de omega-3 cu lanţ lung au fost diagnosticate probabil cu acizi graşi omega-3 cu 2% şi 2% diagnosticate. cu femeile care au avut cel mai mic aport din aceste grăsimi. Acele femei care au consumat cel mai mare aport de grăsimi trans nesaturate au avut cu 48% mai multe şanse de a fi diagnosticate cu endometrioză.

Alimentele bogate în fibre sunt asociate cu un timp optim de tranzit în intestine şi un echilibru optim de microorganisme prietenoase în intestinul gros (vezi capitolul 52). Aceste microorganisme, mai cunoscute sub numele de flora intestinală, exclud celelalte tipuri de floră care deconjugă estrogenii şi permit estrogenilor să se recicleze înapoi prin corp. Studiile sugerează că o dietă predominant vegetariană, care pune accentul pe mai puţine proteine şi mai multe fibre, poate duce la o scădere a estrogenilor biologic activi neconjugaţi din plasma sanguină. Dietele care conţin cantităţi mari de proteine animale, în special sub formă de carne roşie, conţin cantităţi mari de acid arahidonic, care favorizează prostaglandinele inflamatorii şi astfel inflamaţia şi durerea. Adăugând proteine vegetale, soia, unturi de nuci, cum ar fi migdalele şi somonul, în dietele noastre, îndreptăm calea inflamatorie către prostaglandine antiinflamatorii care inhibă creşterea tumorii şi, eventual, creşterea endometrului.

Prin creşterea aportului de legume, în special cele care îmbunătăţesc funcţia hepatică, este prevenită deteriorarea celulelor cauzate de toxine şi metaboliţi. „Alimentele pentru ficat" care urmează să fie crescute includ morcovii, sfecla şi legumele din familia varzei, datorită rolului lor în facilitarea fazei 2 a căii de detoxifiere a ficatului. Indol-3-carbinolul – găsit în broccoli, varză de Bruxelles, varză şi conopidă – favorizează metabolitul mai puţin activ al estrogenului.35 Alte alimente pentru curăţarea ficatului sunt morcovii, anghinarea, lămâile, verdeaţa de păpădie, cresonul şi rădăcina de brusture. Ceapa, usturoiul şi prazul conţin compuşi organosulfuraţi, care întăresc sistemul imunitar şi induc enzime care detoxifică ficatul. În plus, ele conţin bioflavonoidul quercetină, despre care se ştie că stimulează răspunsul imunitar, protejează împotriva oxidării, blochează răspunsul inflamator şi inhibă creşterea tumorii.36 Se aşteaptă că legumele cultivate organic conţin niveluri mai scăzute de pesticide care pot imita şi estrogenul.

Izoflavonele din produsele din soia şi lignanii din seminţele de in pot fi, de asemenea, importante într-o abordare alimentară a endometriozei. Mulţi oameni ar putea pretinde că aceşti compuşi fitoestrogeni ar trebui evitaţi, crezând că ar stimula creşterea implanturilor endometriotice, la fel ca estrogenul. Cu toate acestea, dovezile susţin includerea soiei în dietele femeilor cu endometrioză. Un studiu japonez a demonstrat că un aport moderat de izoflavone de soia a fost asociat cu un risc scăzut de histerectomie premenopauză. Deoarece unele dintre intervenţiile chirurgicale au implicat endometrioză, aceste rezultate i-au

determinat pe autori la concluzia că aportul moderat de soia poate scădea riscul de endometrioză.37

Condimente precum turmericul (curcumina) protejează împotriva agenţilor cancerigeni din mediu, scad inflamaţia şi cresc secreţia biliară. Adăugarea unei linguri de seminţe de ciulin de lapte care au fost înmuiate şi măcinate poate ajuta, de asemenea, la funcţionarea ficatului. Seminţele de in proaspete cresc acizii graşi antiinflamatori. Asezonarea cu Fucus (o algă) ajută la stimularea producţiei de celule T şi la absorbţia toxinelor.38

Alimentele care trebuie reduse includ zahărul, cofeina, lactatele, carnea roşie şi alcoolul. Se ştie că zahărul creşte nivelul de estrogen la bărbaţi.39 Un studiu pe 50 de femei cu endometrioză a examinat efectul reducerii carbohidraţilor cu glicemie mai mare, adăugării acizilor graşi omega-3 şi omega-9 şi eliminării alimentelor care conţin cofeină şi tiramină; după 8 săptămâni, a existat o reducere semnificativă a simptomelor.40 Se constată că endometrioza este corelată în mod specific cu consumul de cofeină. Femeile care consumau 5 până la 7 g de cofeină lunar au avut o incidenţă de endometrioză de 1,2 ori mai mare, în timp ce cele care consumau mai mult de 7 g au avut o creştere de 1,6 ori mai mare.41 Agenţia pentru Protecţia Mediului estimează că 90% din expunerea umană la dioxină se face prin alimente, în principal carne şi produse lactate.42 faţă de prostaglandine şi leucotriene, care provoacă inflamaţie, contracţie a muşchilor netezi şi constricţie vasculară. Consumul de alcool epuizează rezervele de vitamine B din ficat şi încetineşte metabolismul estrogenului.

Suplimente nutritive

Vitamina C

Studiile cu utilizarea vitaminei C arată creşteri ale imunităţii celulare, scăderi ale progresiei autoimune şi scăderi ale oboselii.43 În plus, vitamina C sporeşte imunitatea şi scade fragilitatea capilară şi creşterea tumorii, toate acestea fiind evidente la diferite niveluri la femeile cu endometrioză. Studiile asupra progresiei autoimune indică eficacitatea nivelurilor ridicate de vitamina C.44

Beta-caroten

Beta-carotenul ajută la creşterea imunităţii. Studiile arată că utilizarea beta-carotenului a crescut nivelul celulelor T după 7 zile.45 În plus, beta-carotenul s-a dovedit a fi protector împotriva stadiilor incipiente ale creşterii tumorii.46 Retinoizii pot modera efectele interleukinei-6, un mediator inflamator, care a fost implicat în endometrioză.47 Insuficienţa vitaminei A era deficitară în starea de vitamina A48. folosit în ultimul studiu, o treime din beta-caroten este transformată în forma activă a vitaminei A, cea a retinolului. Studii suplimentare sugerează că funcţia imunitară este afectată mai mult de carotenoizi decât de vitamina A.49 Cu toate acestea, o parte semnificativă a populaţiei converteşte slab beta-carotenul în vitamina A, aşa că este încă adesea necesară suplimentarea vitaminei A (vezi capitolul 69) pentru a asigura funcţionarea corectă a sistemului imunitar.

Vitamina E

Vitamina E ajută la corectarea raporturilor anormale de progesteron:estradiol la pacienţii cu displazie mamară (creşterea crescută a celulelor).50 Deoarece s-au găsit paralele între creşterea anormală a tumorii în cancer şi creşterea anormală a leziunilor în endometrioză, suplimentarea cu vitamina E poate fi avantajoasă. Deşi dismenoreea secundară este de obicei implicată cu endometrioza, studiile privind utilizarea vitaminei E cu dismenoreea primară51 arată beneficii, poate prin inhibarea căii lipidelor arahidonice. Inhibarea căii arahidonice ajută la prevenirea eliberării de substanţe chimice care ar provoca în mod normal edem, inflamaţie şi contracţia muşchilor netezi.

Radicalii liberi pot contribui la inflamaţia şi creşterea excesivă a ţesutului endometrial; vitamina E şi N-acetil cisteina, un alt antioxidant, pot acţiona pentru a inhiba această proliferare.52,53.

Scoarţă de pin (Pycnogenol)

Pycnogenol este un extract special standardizat din scoarţa pinului maritim francez. Este compus din polifenoli, mai mulţi acizi fenolici, catechine, taxifolină şi procianidine. În cercetările de laborator, s-a descoperit că Pycnogenol inhibă selectiv metaloproteinazele matriceale şi alte celule inflamatorii; în mod specific, inhibă ciclooxigenazele 1 şi 2. Rolul său în endometrioză a fost evaluat într-un studiu pe 58 de femei care au fost diagnosticate chirurgical cu endometrioză şi apoi, după confirmarea menstruaţiei şi ovulaţiei regulate timp de 3 luni, au început să primească Pycnogenol în decurs de 6 luni de la intervenţie chirurgicală. săptămâni sau un agonist al hormonului de eliberare a gonadotropinei, depozit de acetat de leuprorelină, 3,75 mg IM la fiecare 4 săptămâni timp de 24 de săptămâni. După 4 săptămâni de tratament cu Pycnogenol, pacienţii s-au îmbunătăţit încet, dar constant, reducând simptomele de la severe la moderate. În general, acest grup a experimentat o reducere cu 33% a simptomelor endometriozei lor. Grupul cu leuprorelină a avut un răspuns mai mare în perioada de tratament, dar a recidivat după 24 de săptămâni după tratament. Grupul Pycnogenol a menţinut menstruaţii regulate şi niveluri normale de estrogen în timpul tratamentului şi, aşa cum era de aşteptat, grupul cu leuprorelină a suprimat menstruaţia şi a scăzut drastic nivelurile de estrogen în timpul tratamentului. În plus, cinci dintre femeile care au luat Pycnogenol au rămas însărcinate.

Acizi graşi esenţiali

Acidul gamma-linoleic (din borage, coacăze negre şi ulei de primulă) şi acidul alfa-linolenic (din seminţe de in, canola, dovleac, soia şi nuci) ajută la scăderea răspunsului inflamator la nivel de ţesut prin căile care produc prostaglandine. Prostaglandinele sunt acizi graşi nesaturaţi puternici asemănătoare hormonilor care acţionează asupra organelor ţintă pentru a creşte sau a reduce inflamaţia, în funcţie de tipul de prostaglandine. În mod similar, ele pot fi pro-spasmodice sau antispastice, din nou în funcţie de prostaglandinele care sunt produse, precum şi inhibă sau promovează creşterea tumorii şi alte funcţii. În funcţie de una dintre cele trei căi principale de producţie de prostaglandine, efectele sunt utile sau

dăunătoare organismului. Grăsimile animale duc la producerea de produse de prostaglandine care cresc inflamaţia, constricţia musculară şi edemul. Cu toate acestea, atunci când sunt luate cantităţi mai mari de grăsimi din celelalte două căi, cele ale acidului gamma-linoleic şi acidului alfa-linolenic, pot apărea efectele opuse. Acest lucru înseamnă că aceşti acizi graşi pot produce prostaglandine implicate în inhibarea creşterii tumorii, dilatarea muşchilor netezi şi scăderea inflamaţiei.55 Deoarece se crede că implanturile endometriotice secretă substanţe chimice care provoacă scurgeri din paturile capilare din apropiere, scăderea permeabilităţii acestor vase ar putea ajuta la controlul distrugerii şi aderenţelor ţesuturilor, astfel scăderea iritaţiei pelvisaselor. (Vezi capitolul 90 pentru o discuţie mai completă a acestui subiect complex.)

Un studiu ilustrativ interesant a analizat direct rolul proporţiilor de acizi graşi esenţiali şi viabilitatea celulelor endometriale, inclusiv producţia lor de citokine inflamatorii.56 Acest studiu in vitro a luat celule endometriale de la femei cu şi fără endometrioză care frecventau o clinică de infertilitate. Culturile celulare in vitro au folosit medii de cultură suplimentate cu diferite proporţii de acizi graşi polinesaturaţi omega-3 şi acizi graşi polinesaturaţi omega-6. Drept urmare, cercetătorii au descoperit că, cu cât raportul dintre acizii graşi omega-6 şi omega-3 este mai mare, cu atât timpul de supravieţuire şi secreţia de interleukină-8 (IL-8) sunt mai lungi în celulele atât de la femeile cu şi fără endometrioză. De o semnificaţie deosebită a fost observaţia lor că celulele de la femeile cu endometrioză au secretat niveluri mai mari de IL-8 şi că aceste niveluri au fost proporţional mai mari la rapoarte mai mari de omega-6 la omega-3.

Vitaminele B

Vitaminele B ajută ficatul să inactiveze estrogenul. Studiile sugerează că suplimentarea cu vitamine B poate determina ficatul să devină mai eficient în procesarea estrogenului.57

Seleniu

Seleniul ajută la sinteza enzimelor antioxidante responsabile de reacţiile de detoxifiere din ficat. În plus, seleniul stimulează celulele albe din sânge şi funcţia timică.58 Indivizii cu niveluri scăzute de seleniu au imunitate mediată celulară suboptimă, celule T scăzute şi inflamaţie asociată.59

Factori lipotropi

Factorii lipotropi ajută la îmbunătăţirea funcţiei hepatice şi la reacţiile de detoxifiere. Suplimentele care conţin colină, betaină şi metionină promovează fluxul de grăsime şi bilă (care conţin metaboliţi de estrogen) din ficat prin intestinul gros.60

Medicamente botanice

Ierburile potrivite pentru ameliorarea durerii acute în endometrioză sunt aceleaşi plante utilizate în mod obişnuit pentru crampele menstruale, cum ar fi valeriana, crampbark şi cohosh negru, în plus faţă de alte ierburi tradiţionale care ar putea fi de ajutor, cum ar fi

yam sălbatic, muşeţel, cohosh albastru, ghimbir, floarea pasiunii şi rădăcina falsă de unicorn.

Vitex agnus castus

Vitex agnus castus, cunoscut şi sub numele de arbore cast, a fost folosit în mod tradiţional ca tratament pentru dezechilibrele hormonale la femei. Prin acţiunea sa asupra glandei pituitare, arborele cast creşte producţia de progesteron printr-o creştere a hormonului luteinizant. Această plantă este utilă pentru fibroame, sindrom premenstrual şi perioade de perimenopauză de creştere a estrogenului. Odată cu utilizarea sa, este disponibil mai puţin estrogen pentru a stimula ţesutul endometrial.61

Taraxacum officinale

Taraxacum officinale, cunoscută şi sub numele de rădăcină de păpădie, este una dintre cele mai detoxifiante ierburi. Acţionează în principal asupra ficatului şi vezicii biliare pentru a ajuta la eliminarea deşeurilor. Prin susţinerea ficatului, estrogenii şi toxinele excesive pot fi dezactivate. Cercetătorii din Japonia au găsit o legătură între păpădia şi activitatea antitumorală.62 În plus, frunza de păpădie conţine vitaminele A, C şi K; calciu; si colina.

Xanthoxylum americanum

Xanthoxylum americanum, sau cenuşa înţepătoare, este cunoscută pentru efectele sale specifice asupra îngrăşării capilare şi a circulaţiei lente. Cenuşa înţepătoare stimulează fluxul sanguin în întregul corp şi îmbunătăţeşte transportul oxigenului şi al nutrienţilor, pe lângă eliminarea deşeurilor celulare. Pentru femeile cu congestie pelviană, această plantă îmbunătăţeşte circulaţia în pelvis.

Leonorus cardiaca

Leonorus, sau mamă, este antispastic şi calmează uşor nervii. Deoarece femeile cu endometrioză se confruntă în general cu crampe uterine şi dureri, Motherwort este utilă pentru a promova relaxarea în perioadele de durere extremă „aducătoare" în uter şi în alte regiuni.

Formula lui Turska

Formula Turska este un tratament naturist de altădată bine folosit pentru scăderea creşterii aberante a celulelor canceroase. O tinctură cu această formulă este utilă în endometrioză datorită asemănărilor în creşterea celulelor găsite în pelvis. Această formulă conţine Aconite napellus (călugăriţă), Gelsemium sempervirens (iasomie galbenă), Bryonia alba (bryony) şi Phytolacca americana (rădăcină de poke). Monkshood şi iasomia galbenă conţin diverşi alcaloizi despre care se ştie că perturbă asamblarea microtubulilor, care în cele din urmă ajută la formarea celulelor mezenchimale nediferenţiate. Foarte probabil, aceşti alcaloizi pe bază de plante interferează cu inducerea leziunilor ectopice anormale în pelvis (în concordanţă cu teoria celulelor lăsate în urmă în dezvoltarea embrionară). Bryonia este, de asemenea, cunoscută pentru că oferă efecte antitumorale. Poke root conţine

glicoproteine, despre care se ştie că stimulează transformarea limfocitelor pentru îmbunătăţirea sistemului imunitar. În plus, Poke root are şi proprietăţi antiinflamatorii. Cu toate acestea, datorită proprietăţilor sale toxice, această tinctură poate fi furnizată numai de un profesionist din domeniul sănătăţii autorizat.

Alte consideraţii

Progesteron bioidentic

Se ştie că progesteronul modifică acţiunea estradiolului prin scăderea retenţiei receptorilor, provocând o scădere a nivelurilor de estradiol seric. Femeile fără suficient progesteron nu sunt capabile să se opună în mod adecvat estrogenului, ceea ce poate duce apoi la probleme rezultate din excesul relativ de estrogen. În plus, progesteronul are ca efect calmarea contracţiilor uterine dureroase. Este posibil ca acest efect sedativ uterin să se extindă la ameliorarea durerii în regiunea pelviană în general. Progesteronul bioidentic nu este de obicei folosit singur ca tratament pentru endometrioză, ci ca parte a unui plan cuprinzător de tratament natural. Cremele bioidentice cu progesteron pot fi aplicate în diferite regimuri. Unele femei obţin rezultate de la linguriţă de două ori pe zi timp de 3 săptămâni şi 1 săptămână liberă (săptămâna liberă este săptămâna menstruaţiei). Alte femei trebuie să-l folosească doar cu o săptămână înainte de apariţia menstruaţiei. Încă alte cazuri necesită doze mai mari de progesteron micronizat oral natural într-un model de dozare ciclic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dieta

Recomandarea alimentară principală este creşterea consumului de fructe/cereale integrale bogate în fibre, reducerea surselor de grăsimi saturate şi trans şi creşterea consumului de alimente bogate în acizi graşi omega-3, în special peşte gras (somon, ton, hering, sardine, macrou). Mai ales valoroase sunt alimentele bogate în indol-3-carbinol, cum ar fi broccoli, varza de Bruxelles, varza şi conopida. Sursele de cofeină ar trebui limitate.

TABELUL 162-1 Programul cremei cu progesteron

Suplimente

Vitamina C: 6 până la 10 g în doze divizate

Beta-caroten: 50.000 până la 150.000 UI pe zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI pe zi

Ulei de peşte: 1000 mg EPA+DHA pe zi

Complexul B: 50 până la 100 mg complex de vitamine B pe zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg pe zi

Lipotropice: 1000 mg colină şi 1000 mg metionină sau cisteină de trei ori pe zi

Pycnogenol: 60 până la 150 mg pe zi

Medicamente botanice

Arbore cast, rădăcină de păpădie, frasin înțepător şi tinctură de mușca (părți egale): 1U linguriță până la 1 lingură de trei ori pe zi

Formula lui Turska (Aconite 1U drams, Bryonia 1U drams, Gelsemium 1U drams, Phytolacca 3 drams şi U drams apă): cinci picături de patru ori pe zi

De actualitate

Cremă cu progesteron (Tabelul 162-1)

REFERINȚE

Dmowski W, Steele R, Baker G şi colab. Imunitate celulară deficitară în endometrioză. Am J Obstet Gynecol. 1981 Oct;141:377-383.

Noble L, Simpson E, Johns A, et al. Exprimarea aromatazei în endometrioză. J Clin Endo Metab. 1996;81:174-179.

Peterson N, Hasselbring B. Endometrioza reconsiderată. Med Self Care. 1987 mai-iunie;52-55.

Rier S, Martin D, Bowman R, et al. Imunosensibilitatea în endometrioză: implicaţii ale toxicelor estrogenice. Envir Health Perspect. 1995;103(suppl 7): 151-156.

Ranton J, Golden J. Endometrioza indusă de radiaţii la Maccaca mulatta. Radiat Res. 1991;126:141-146.

Rier S, Martin D, Bowman R, et al. Endometrioza la maimuțele rhesus (Maccaca mulatta) în urma expunerii cronice la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxină. Fundam Appl Toxicol. 1993;21:431-441.

Koninckx P, Braet P, Kennedy S, et al. Poluarea cu dioxină şi endometriza în Belgia. Hum Reprod. 1994:9100191002.

Pauwels A, Schepens P, D'Hooghe T, et al. Riscurile endometriozei şi expunerea la dioxoni şi bifenili policloruraţi: un studiu cu caz controlat al femeilor infertile. Reprod uman. 2001;16:2050-2055.

Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al. Concentraţiile serice de dioxină şi endometrioza: un studiu de cohortă în Seveso, Italia. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2002;110:629-634.

Myers J, Guillette Jr L, Palanza P, et al. Ştiinţa în curs de dezvoltare a perturbării endocrine. Seria Ştiinţă şi Cultură. Erice, Italia: Seminar internaţional privind războiul nuclear şi urgenţele planetare. a 28-a sesiune; 2003.

Davis D, Bradlow H. Poate estrogenul de mediu să provoace cancer de sân? Amer ştiinţific. 1995 Oct: 166-172.

Leibovic D, Mueller M, Taylor R. Imunobiologia endometriozei. Fertil Steril. 2001;75:1-10.

Wilson T, Hertzog P, Angus D şi colab. Scăderea activităţii celulelor ucigaşe naturale la pacienţii cu endometrioză: relaţie cu patogeneza bolii. Fertil Steril. 1994 noiembrie;62(5):1086-1088.

Oosterlynick D, Meuleman C, Waer M, et al. Activitatea imunosupresoare a lichidului peritoneal la femeile cu endometrioză. Obstet Gynecol. 1993 august;82(2):206-211.

Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, et al. Este endometrioza o boală autoimună? Obstet Gynecol. 1987 iulie;70:115-122.

Gleicher N, Pratt D. Imunitate anormală (auto) şi endometrioză. Int J Gynecol Obstet. 1993;40(suppl):S21-S27.

Mathur S, Peress M, Williamson H, et al. Autoimunitate la endometru şi ovar în endometrioză. Clin Exp Immunol. 1982;50:259-266.

Nomiyama M, Hachisuga T, Sou H, et al. Răspunsul imun local la pacienţii infertili cu endometrioză minimă. Gynecol şi Obstet Invest. 1997; 44:32-37.

Halme J, Becker S. Activarea crescută a macrofagelor pelvine la femeile infertile cu endometrioză uşoară. Am J Obstet Gynecol. 1983 Feb;145:333-337.

Oosterlynck D, Cornillie F, Waer M, et al. Femeile cu endometrioză prezintă un defect în activitatea ucigaşului natural, rezultând o citotoxicitate scăzută la endometrul autolog. Fertil Steril. 1991;56:45-51.

Chegini N. Mediul molecular peritoneal, formarea adeziunii şi implicaţia clinică. Front Biosci. 2002; 1:e91-e115.

Bazvani R, Templeton A. Mediul peritoneal, citokine şi angiogeneza în patofiziologia endometriozei. Reproducere. 2002;123:217-226.

Simpson J, Elias S, Malinak L, et al. Aspecte ereditare ale endometriozei. Am J Obstet Gynecol. 1980 iunie;137: 327-331.

Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Endometrioza familială. J Assist Reprod Genet. 1995;12:32-34.

Stefansson H, Geirsson R, Steinthorsdottir V, et al. Factorii genetici contribuie la riscul de dezvoltare a endometriozei. Reprod uman. 2002;17:555-559.

Moen M. Endometrioza la gemeni monozigoţi. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:59-62.

Hadfield R, Mardon H, Barlow D şi colab. Endometrioza la gemenii monozigoţi. Fertil Steril. 1997;68:941-942.

Treloar S, O'Connor D, O'Connor V, et al. Influenţe genetice asupra endometriozei într-un eşantion de gemeni australian. Fertil Steril. 1997;71:701-710.

Wang Y, Guo S. Metode statistice pentru detectarea modificărilor genomice prin hibridizare genomică comparativă bazată pe matrice (CGH). Front Biosci. 2004;9:540-549.

Koninckx P, Meuleman C, Mourman P, et al. Dovezi sugestive că endometrioza pelvină este o boală progresivă, în timp ce endometrioza cu infiltrare profundă este asociată cu durerea pelvină. Fertil Steril. 1991 aprilie;55(4):759-765.

Koninckx P, Martin D. Tratamentul endometriozei profund infiltrante. Curr Opin Obstet & Gynec. 1994 iunie;6(3): 231-241.

Missmer S, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Un studiu prospectiv al consumului de grăsimi alimentare şi al riscului de endometrioză. Reprod uman. 2010 iunie;25(6): 1528-1535.

Goldin B, Adlercreutz H, Dwyer JT, et al. Efectul dietei asupra excreţiei de estrogeni la femeile aflate în pre şi postmenopauză. Cancer Res. 1981;41:3771-3773.

Kappas A, Anderson K, Conney A, et al. 50.

Interacţiuni nutriţie-endocrine: inducţie

de modificări reciproce în delta 4-5 alfa-reducere a testosteronului şi oxidarea estradiolului dependentă de citocromul P-450 de către macronutrienţii dietetici la 51. om. Proc Natl Acad Sci US A.

1983;80:7646-7649.

Michnovicz J, Bradlow H. Estrogen alterat 52. metabolism şi excreţie la om

în urma consumului de indol-3-carbinol.

Nutr Cancer. 1991;16:59-66.

Leibovitz BE, Mueller JA. Bioflavonoide

şi polifenoli: aplicaţii medicale. 53. J Opt Nutr. 1993;2:17-35.

Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al. Aportul de produse din soia şi histerectomia premenopauză într-un studiu de urmărire 54. al femeilor japoneze. Eur J Clin Nutr. 2001 septembrie;55(9):773-777.

Leung A. Enciclopedia naturalului comun

ingrediente utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: Wiley & Sons; 55.

1980:17.

Yudkin J, Elisa O. Concentraţia dietetică de zaharoză şi estradiol la bărbaţi tineri. Ann Nutr Metab. 1988;32:53-55.

Mathias JR, Franklin R, Quat DC şi colab. 56.

Relaţia dintre endometrioza şi boala neuromusculară a tractului gastrointestinal: noi perspective. Fertil Steril. 1998 iulie;70(1):81-88.

Grodstein F, Goldman M, Ryan L şi colab.

Relaţia dintre infertilitatea feminină şi consumul de băuturi cu cofeină. Am J 57.

Epidemiol. 1993;137:1353-1360.

Tremblay L. Reproductive Toxins Conference—Pollution Prevention Network.

Buletin informativ Endomet Assoc. 1996;17 58.

(5-6):13-15.

Anderson R. Imunostimulatorul,

antiinflamator şi antialergic 59.

proprietăţile ascorbatului. Adv Nut Res. 1984;6:19-45.

Leibovitz B, Siegel B. Acid ascorbic şi

răspunsul imun. Adv Exp Med Biol. 1981;135:1-25. 60.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate creşte numărul de celule okT4+ din sângele uman. Immunol 61. Lett. 1985;9:221-224.

Gerster H. Efectul anticancerigen al carotenoidelor comune. Internat J Vit Nutr

Res. 1993;63:93-121. 62.

Sawatsri S, Desai N, Rock JA, et al.

Acidul retinoic suprimă producţia de interleukină-6 în celulele endometriale umane.

Fertil Steril. 2000 mai;73(5):1012-1019.

Ongsakul M, Sirisinha S, Lamb A.

Clearance-ul sanguin afectat al bacteriilor şi 63. activitate fagocitară la şobolani cu deficit de vitamina A. Proc Soc Exp Biol Med. 1985;178:204-208.

Watson R, Prabhala R, Plezia P, et al.

Efectul beta-carotenului asupra subpopulaţiilor de limfocite la oamenii în vârstă: dovezi pentru o relaţie doză-răspuns.

Am J Clin Nutr. 1991;53:90-94.

CAPITOLUL 163

Epilepsie

Gaetano Morello, BSc, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Convulsii recurente

Modificări electroencefalografice caracteristice care însoţesc convulsii

Anomalii ale stării mentale sau simptome neurologice focale care pot persista ore în şir

P CONSIDERAŢII GENERALE

Cuvântul epilepsie derivă din cuvântul grecesc epilepsia, care înseamnă „a pune mâna pe" sau „a apuca". Epilepsia nu este o boală în sine, ci mai degrabă un simptom al bolii. Epilepsiile sunt un grup de tulburări caracterizate prin modificări bruşte, recurente, episodice ale funcţiei neurologice cauzate de anomalii în activitatea electrică a creierului.1-4 Fiecare episod de disfuncţie neurologică se numeşte convulsii. Crizele convulsive sunt denumite convulsive atunci când sunt însoţite de manifestări motorii sau nonconvulsive când sunt însoţite de evenimente senzoriale, cognitive sau emoţionale. Epilepsia poate apărea din cauza unui număr de anomalii, cum ar fi leziuni neurologice, leziuni structurale ale creierului sau unele boli sistemice. Epilepsia este denumită idiopatică atunci când nu există nici un istoric de insultă neurologică, nici altă disfuncţie neurologică aparentă.3 Indiferent de etiologie, numitorul comun în toate aceste afecţiuni este atacul sau criza epileptică.

Epidemiologie

Incidenţa raportată şi ratele de prevalenţă ale epilepsiei au variat foarte mult din cauza unor factori metodologici necontrolaţi.5 Conform celor mai bune date disponibile, prevalenţa epilepsiei cronice recurente este de aproximativ 10 la 1000 şi s-a estimat că 10% din populaţie va avea una sau mai multe crize la un moment dat în viaţă. Incidenţa cumulativă a epilepsiei pe parcursul vieţii este de aproximativ 3%.6 Încă 2% până la 5% dintre copii experimentează convulsii febrile în primii câţiva ani de viaţă. Aproximativ 10% dintre aceşti copii, în special cei la care criza febrilă este prelungită, dezvoltă epilepsie mai târziu în viaţă.1 Studiile prospective arată că mai mult de 60% dintre pacienţii nou diagnosticaţi intră în remisie cu tratament convenţional.7

Etiologie

Epilepsia poate fi idiopatică, criptogenă sau simptomatică.8 Epilepsiile idiopatice sunt în general de origine genetică şi reprezintă 70% până la 80% din toate cazurile de epilepsie. Rolul factorilor genetici în patogeneză este complex din cauza diverselor condiţii care conduc la simptomul comun al convulsiilor. În general, prevalenţa convulsiilor la rudele apropiate este de trei ori mai mare decât a populaţiei totale.1 William Lennox a studiat cu meticulozitate relaţia dintre epilepsie şi genetică din 1934 până în 1958, folosind studii pe gemeni. El a concluzionat că epilepsia era o afecţiune în care factorii genetici şi exogeni interacţionează la toţi pacienţii, cu pondere variabilă în fiecare caz particular.9

Această înţelegere a declanşat conceptul că mulţi factori joacă un rol în starea epileptică. Epilepsiile criptogenice sunt acelea în care se suspectează o cauză subiacentă, dar etiologia rămâne nedetectată. În cele din urmă, epilepsiile pentru care există o cauză structurală subiacentă sau tulburări metabolice majore sunt considerate simptomatice, deoarece a fost identificată o cauză probabilă.4 După cum se arată în tabelul 163-1, probabil

TABELUL 163-1 Cauze presupuse ale epilepsiei în funcţie de vârsta la debutul primei convulsii

în Epilepsie

Leziuni ale creierului înainte sau la naştere (malformaţii congenitale, anemie, infecţie fetală)

Traumă la cap suficient de semnificativă pentru a răni creierul şi a provoca glioză

Infecţii ale sistemului nervos central, cum ar fi meningita, encefalita, abcesul cerebral, neurosifilisul, rabia, tetanosul, malaria falciparum, toxoplasmoza şi cisticercoza creierului

Tulburări metabolice: hipocalcemie, hipoglicemie, hipoparatiroidism, fenilcetonurie şi retragere de la alcool şi droguri

Tumori cerebrale şi alte leziuni care ocupă spaţiu

Accident vascular cerebral şi alte tulburări vasculare

Boala degenerativă a creierului

Boala genetică

Condiţii toxice

Cauze idiopatice

CASETA 163-2 Clasificarea crizelor de epilepsie la adulţi

Convulsii parţiale (focale, locale).

Crize convulsive parţiale simple (conştiinţa nu este afectată)

Semne motrice

Simptome somatosenzoriale sau senzoriale speciale

Simptome sau semne autonome

Simptome psihice

Complex parţial (conştiinţă afectată)

Debut parţial simplu urmat de afectarea conştienţei

Conştiinţa afectată la debut

Crize convulsive parţiale care evoluează către convulsii generalizate (tonice, clonice sau tonico-clonice)

Convulsii parţiale simple care evoluează spre convulsii generalizate

Crize convulsive parţiale complexe care evoluează spre convulsii generalizate

Crize convulsive parţiale simple care evoluează spre convulsii parţiale care evoluează spre convulsii generalizate

Convulsii generalizate (convulsive sau nonconvulsive)

Convulsii de absenţă

Tipic (privire scurtă, pâlpâire a ochilor, fără emoţie)

Atipic (asociat cu mişcarea)

Crize mioclonice

Crize clonice

Crize tonice

Crize tonico-clonice

Convulsii atone

Convulsii neclasificate

Modificat din Willmore LJ, Ferrendelli JA. Epilepsie. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1997:11, XII-1-14.

cauzele pot fi determinate de vârsta la debutul convulsiilor. Caseta 163-1 enumeră cei mai comuni factori etiologici.

Clasificare

Clasificarea actuală a crizelor de epilepsie se bazează pe criterii clinice şi electroencefalografice propuse de Liga Internaţională Împotriva Epilepsiei. Caseta 163-2 enumeră caracteristicile clinice.

P DIAGNOSTIC

Diferenţierea între convulsii parţiale sau focale şi convulsiile generalizate este de mare importanţă clinică. Crizele parţiale încep focal cu o aberaţie senzorială, motrică sau psihică specifică care reflectă partea afectată a emisferei cerebrale.5 Aceste tipuri de convulsii pot rămâne localizate, în timp ce crizele generalizate par să se generalizeze de la debut şi afectează de obicei atât conştiinţa, cât şi funcţia motrică. convulsiile au rareori o etiologie definibilă (deşi unele studii implică acum tulburări metabolice).

O relatare a unui martor ocular despre un atac tipic poate fi de mare valoare în clasificarea crizei. Traumele din trecut, infecţiile şi consumul de droguri şi alcool ar trebui explorate pe deplin, la fel ca şi istoricul familiei. Un examen neurologic complet trebuie efectuat ca un screening preliminar pentru neoplasme. Lucrările de laborator ar trebui să includă următoarele4:

Glucoză şi calciu seric

Numărul complet de celule sanguine

Teste ale funcţiei hepatice şi renale

Test serologic pentru sifilis

Radiografii de craniu

o electroencefalogramă (EEG)

O tomografie computerizată (CT).

Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN)

Examinarea lichidului cefalorahidian este indicată dacă se suspectează o infecţie sau un neoplasm meningian.1 RMN-ul este considerat standardul de aur în evaluarea epilepsiei, deoarece rezoluţia este superioară celei a scanării CT.6 Studiile mai noi folosesc şi înregistrarea EEG în timpul scanării RMN funcţionale pentru a cartografi funcţionarea normală şi patologică a creierului. Rata de recidivă după o singură criză este de aproximativ doar 27% pe 3 ani.11

P FIZIOLOGIE

Semnul distinctiv al stării fiziologice alterate a epilepsiei este o descărcare ritmică, repetitivă, sincronă a multor neuroni într-o zonă localizată a creierului.3 Acest model de descărcare este uşor de înregistrat pe EEG în timpul unui atac. Cu toate acestea, cauza descărcărilor anormale nu este încă cunoscută. Cercetările arată că depolarizarea sincronă a maselor de neuroni este rezultatul unei combinaţii de mecanisme excitatorii crescute şi mecanisme inhibitorii scăzute.12

Convulsiile pot fi induse în modele experimentale prin blocarea mecanismelor inhibitoare. De exemplu, agenţii care blochează acţiunea neurotransmiţătorului inhibitor al acidului gamma-aminobutiric (GABA) sunt convulsanţi puternici la om. În schimb, medicamentele antiepileptice fenobarbital şi benzodiazepinele sporesc GABA, susţinând astfel mecanismul inhibitor. În unele forme de epilepsie focală cronică, terminalele inhibitoare ale neuronilor din zonele din jurul leziunilor gliotice corticale sunt de fapt diminuate.

Alte cercetări demonstrează instabilitatea membranelor celulelor nervoase la epileptici. În timpul activităţii convulsive, Ca2+ intracelular stocat în organelele celulare este eliberat şi se deplasează către membranele celulare interioare, unde se leagă de proteine specifice receptive de Ca2+, provocând modificări conformaţionale în structura proteinei. Aceste modificări determină ca canalele transmembranare de Ca2+, K+ şi Na+ să rămână patologic deschise, potenţiând starea de excitaţie şi, prin urmare, activitatea convulsivă.1,2.

Cea mai timpurie simptomatologie, sau aura, care este generată de o descărcare focală oferă cel mai bun indiciu pentru localizare şi, ocazional, pentru caracterizarea leziunii responsabile. De exemplu, o criză generalizată în urma unei aurii unei senzaţii abdominale deosebite sau a unui miros nedefinit indică o leziune în lobul temporal. O criză jacksoniană care începe în degete şi se extinde pe braţ înainte de a deveni generalizată şi de a produce o comă indică o leziune focală în convexitatea cortexului motor opus.1

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Toxine de mediu

Metale grele

Metalele grele precum plumbul, mercurul, cadmiul şi aluminiul pot induce convulsii prin perturbarea funcţiei neuronale.13 Toxicitatea metalelor grele ar trebui exclusă ca o posibilă cauză în toate crizele. O analiză minerală a părului oferă cea mai rentabilă metodă de screening pentru detectarea metalelor grele. Analiza urinei rămâne cea mai bună metodă de estimare a nivelurilor de metale grele stocate după administrarea unui agent de chelare precum acidul etilendiaminotetraacetic calciu disodic sau acidul dimercaptosuccinic (vezi capitolul 53).

Produse chimice neurotoxice

Multe substanţe chimice toxice pentru neuroni, axoni şi mielintoxice au fost acum eliberate în mediu. Aceste substanţe chimice îşi găsesc drum în ţesuturile umane, contribuind la

disfuncţia neurologică. Minimizarea expunerii şi îmbunătăţirea capacităţii organismului de a elimina agenţii neurotoxici devin aspecte importante ale abordării terapeutice. Capitolele 35 şi 53 discută impactul acestor neurotoxine.

Consideraţii dietetice

Hipoglicemie

Deficitele neurologice focale asociate cu hipoglicemia au fost bine descrise la adulţii cu diabet zaharat14, iar unii cercetători consideră că hipoglicemia este cea mai importantă cauză metabolică a convulsiilor.13 Cercetătorii au descoperit următoarele13,15-18:

Nivelurile de glucoză serice sunt neobişnuit de scăzute înainte de o criză.

50% până la 90% dintre epileptici au glicemie scăzută constantă sau periodică.

70% sau mai mult dintre epileptici au teste anormale de toleranţă la glucoză. Deşi corelaţia dintre anomaliile glicemiei şi epilepsia pare bine documentată, mecanismul de acţiune este necunoscut. S-a sugerat că nivelul scăzut de zahăr din sânge ar putea afecta producţia de adenozin trifosfat (ATP) în celulele nervoase, reducând eficacitatea pompei ATPazei de sodiu. O pompă de sodiu defectuoasă permite creşterea concentraţiilor intracelulare de sodiu, care depolarizează membrana celulară şi astfel scade pragul de ardere.

Studii observaţionale mai recente au indicat leptina ca un factor care poate ajuta la reglarea apariţiei convulsiilor. Studiile pe animale au confirmat că injectarea leptinei reduce apariţia şi severitatea convulsiilor. Este bine stabilit că nivelul scăzut de zahăr din sânge are ca rezultat un nivel scăzut de leptine circulante, ceea ce duce la un alt posibil mecanism de acţiune.19

Măsurătorile unice ale nivelurilor de glucoză serice sunt inadecvate pentru a determina starea glicemică - doar un test extins de toleranţă la glucoză va oferi o imagine completă.

Dieta cetogenă

Introdusă iniţial de Wilder în 192120, dieta ketogenă (KD) are o istorie lungă de utilizare pentru reducerea activităţii convulsive.21-23

Dieta este compusă din peste 90% grăsimi în greutate, săracă în carbohidraţi şi adecvată în proteine, vitamine şi minerale. Aportul scăzut de carbohidraţi inhibă metabolismul grăsimilor, ducând la producerea unor niveluri excesive de corpi cetonici (acetonă, acid acetoacetic şi acid beta-hidroxibutiric), produşi intermediari de oxidare. Probabil că efectele benefice ale unei astfel de diete se datorează inducerii sale a acidozei metabolice, care corectează tendinţa de bază a epilepticilor spre dezvoltarea spontană a alcalozei.20-22 Se crede că această acidificare normalizează conductivitatea nervoasă, iritabilitatea şi permeabilitatea membranei.

Un alt beneficiu posibil al KD poate fi în creşterea producţiei de ATP prin utilizarea corpilor cetonici în locul glucozei. S-a documentat că multe epileptice sunt hipoglicemiante, compromiţând astfel producţia mitocondrială de ATP. KD poate oferi o cale alternativă pentru echilibrarea acestui deficit.24

Cele două tipuri principale de KD sunt (1) dieta clasică şi (2) dieta cu trigliceride cu lanţ mediu. KD clasic produce cetoză prin limitarea aportului de carbohidraţi şi proteine la mai puţin de 10% din energie combinată. Dieta cu trigliceride cu lanţ mediu foloseşte grăsimi cu trigliceride cu lanţ mediu pentru a produce cetoză. Acest lucru permite un aport mai mare de carbohidraţi şi proteine.20

Cercetările continuă să documenteze eficacitatea acestor tipuri de terapie dietetică. De exemplu, un studiu pe 27 de copii cu vârste cuprinse între 1 şi 16 ani care foloseau dieta clasică a constatat că 40% au experimentat o reducere a convulsiilor de peste 50%, 25% nu au convulsii.25 Cu toate acestea, 35% au întrerupt dieta din cauza dificultăţilor de a urma regulile riguroase. O analiză din 1996 a concluzionat că KD a avut eficacitate într-o treime până la jumătate din cazurile de epilepsie din copilărie şi a fost parţial eficient în altă treime din cazuri.26 Un articol de revizuire din 1997 afirmă că rata de succes a KD „depăşeşte cu mult pe cea a medicamentelor" şi că efectele sale secundare sunt mai puţine şi terapia mai ieftină27.

Un studiu prospectiv non-randomizat a măsurat aportul de nutrienţi, creşterea şi indicii biochimici a 30 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 16 ani care au avut epilepsie intratabilă înainte şi după un protocol de 4 luni folosind un KD. Paisprezece copii cu dieta clasică şi 11 cu dieta cu trigliceride cu lanţ mediu au finalizat studiul, pentru o finalizare de 83%. Rezultatele au indicat că creşterea liniară a fost menţinută la pacienţii de la momentul iniţial până la 4 luni cu ambele terapii. Cu toate acestea, greutatea corporală a scăzut pentru copiii din ambele diete, ceea ce ar putea fi rezultatul unui aport energetic inadecvat. Aportul de proteine a îndeplinit recomandările pentru ambele diete. În grupul cu trigliceride cu lanţ mediu, a existat o scădere cu 0,7 a raportului dintre colesterolul total şi lipoproteinele cu densitate mare la 4 luni. Toţi indicii biochimici, inclusiv nivelurile de albumină, au rămas în limite normale.20 Totuşi, acesta a fost un studiu de doar 4 luni. Evaluările pe termen mai lung pot arăta eventuale modificări nedorite ale acestor parametri. Autorii au concluzionat că dieta cu trigliceride cu lanţ mediu poate fi mai adecvată din punct de vedere nutriţional şi, astfel, conferă un avantaj faţă de KD clasică.

Deşi studiul menţionat anterior a demonstrat o utilizare relativ scurtă de 4 luni, KD nu este lipsit de efecte secundare. Riscurile pe termen lung ale unei diete bogate în grăsimi sunt bine cunoscute, iar un KD se poate dovedi nesănătos pentru un copil în creştere. O investigaţie retrospectivă a constatat că creşterea liniară a unor copii ar putea fi întârziată.28 Când tratează copiii cu KD, clinicienii ar trebui să recomande un aport adecvat de energie şi proteine, o proporţie mai mare de grăsimi alimentare nesaturate până la saturate şi, de asemenea, să ia în considerare suplimentele de vitamine şi minerale. Mesele mici, frecvente pot fi adecvate şi pot reduce episoadele de hipoglicemie.

Într-un studiu care apare în Seizure, cercetătorii au evaluat eficacitatea şi tolerabilitatea pe termen lung a KD la pacienţii pediatrici epileptici rezistenţi la medicamente. Autorii au concluzionat că, în ciuda naturii retrospective a studiului şi a eşantionului neomogen de pacient, rezultatele lor au indicat efecte bune pe termen lung ale KD asupra frecvenţei crizelor, citirilor EEG şi dezvoltării neurologice.29

Dieta Atkins, care a câştigat o mare popularitate în ultimii ani ca instrument de slăbire, teoretic poate fi utilă pentru tratarea epilepsiei.30 La fel ca şi KD, produce o stare cetotică, dar creează acest efect cu mai puţine restricţii asupra aportului de proteine. Într-un studiu pilot, 6 pacienţi cu vârste cuprinse între 7 şi 52 de ani au primit dieta Atkins pentru epilepsia focală şi multifocală intratabilă. Cinci dintre pacienţi au menţinut cetoză moderată până la mare pentru perioade de la 6 săptămâni până la 24 de luni şi 3 au prezentat o reducere a convulsiilor. Ca rezultat, ei au reuşit să-şi reducă medicamentele antiepileptice.31 Sunt necesare studii mai mari pentru a explora dacă dieta Atkins poate fi utilă pentru tratarea pacienţilor cu epilepsie.

leptina

Leptina este un hormon proteic care joacă un rol cheie în reglarea apetitului şi metabolismului. Acţionând asupra receptorilor hipotalamusului, inhibă foamea prin contracararea efectelor neuropeptidei Y şi anandamidei, doi stimulenţi puternici de hrănire. Acum, cercetările demonstrează capacitatea leptinelor de a acţiona asupra receptorilor care activează proteinele de semnalizare, care, la rândul lor, declanşează modificări care reduc excitabilitatea creierului şi astfel captează frecvenţa şi intensitatea.19,32.

Acţiunea anticonvulsivă a leptinei a fost testată pe modele de convulsii la animale fie prin injectarea leptinei direct în cortex, fie prin administrarea intranazală. Crizele focale la aceste animale au fost induse de injecţii neocorticale cu 4-aminopiridină, un inhibitor al canalelor K+ tensionate. Rezultatele au arătat că crizele au fost mai scurte şi mai puţin frecvente la conjectarea de 4-aminopiridină şi leptină. La şoareci, administrarea intranazală a leptinei a produs niveluri crescute ale leptinei cerebrale şi serice şi a întârziat apariţia convulsivelor convulsive generalizate induse de pentilenetetrazol.33

Mecanismul de acţiune teoretizat poate implica efectul leptinei în activarea a două proteine de semnalizare cunoscute ca JAK2 (Janus kinaza) şi PI3K (fosfotidilinozitol 3-kinaza). Aceste proteine au blocat impulsurile nervoase declanşate de neurotransmiţătorul glutamat, reducând astfel severitatea şi frecvenţa convulsiilor. PI3K este, de asemenea, implicat în reglarea GLUT4, o proteină citoplasmatică esenţială pentru reglarea zahărului. Acesta poate fi un alt mecanism important de acţiune al leptinelor crescute.33,34

Deşi aceste studii preliminare arată că leptina poate reduce crizele în situaţii acute, utilitatea leptinei în cazurile cronice nu a fost încă determinată. O provocare ar fi faptul că leptina are un timp de înjumătăţire relativ scurt (15-30 de minute), ceea ce duce la probleme de dozare. Cu toate acestea, crearea unui mediu fiziologic care îmbunătăţeşte

nivelul leptinei din sânge prin intervenţii alimentare şi suplimentare s-ar putea dovedi terapeutică.

Se pare că există o legătură cu KD, deoarece această dietă creşte cantitatea de leptine circulante - poate un alt mecanism plauzibil de acţiune al KD. Cercetările viitoare pot implica testarea alimentelor care au tendinţa de a creşte leptinele circulante şi examinarea efectului acestora asupra frecvenţei şi intensităţii crizelor.34

O altă legătură cu acţiunea anticonvulsivă a leptinei este hipoglicemia. S-a stabilit că scăderea zahărului din sânge este asociată cu o creştere a formării convulsiilor, iar persoanele hipoglicemice au, de asemenea, niveluri scăzute de leptină. Acest lucru poate explica în parte de ce hipoglicemia este asociată cu apariţia convulsiilor.

Deşi utilizarea leptinei ca anticonvulsivant se află în stadiile sale incipiente ale cercetării, strategia de creştere a nivelurilor sanguine de leptină pentru a reduce formarea crizelor merită luată în considerare.

Alergie alimentară

Au existat puţine cercetări privind corelaţia dintre alergia alimentară şi epilepsie, fiind raportate doar cazuri anecdotice,35,36 studii dublu-orb controlate cu placebo37,38 şi studii necontrolate. Se presupune că pacienţii epileptici pot avea reacţii alergice la nivelul creierului care sunt similare cu umflarea, anoxia şi reacţiile chimice inflamatorii observate în alte locuri ale reacţiilor alergice locale.35

Un studiu necontrolat a evaluat dietele oligoantigenice la 63 de copii cu epilepsie. Dintre 45 de copii cu dureri de cap recurente, comportament hiperkinetic sau simptome abdominale, 25 au încetat să mai aibă convulsii şi 11 au avut mai puţine crize în timpul dietei. Durerile de cap, durerile abdominale şi comportamentul hipercinetic au încetat la toţi pacienţii ale căror convulsii au încetat şi la unii dintre cei ale căror convulsii nu au încetat. Reintroducerea alimentelor reproduce simptome. Din 24 de copii cu epilepsie generalizată, 18 s-au vindecat sau s-au îmbunătăţit, la fel ca 18 din 21 de copii cu epilepsie parţială. În provocarea dublu-orb, 15 din 16 copii au prezentat recurenţa simptomelor, inclusiv convulsii la 8, în timp ce niciunul nu s-a îmbunătăţit în grupul placebo. Un alt grup de 18 copii care au avut epilepsie singuri nu au avut nicio îmbunătăţire odată cu modificarea dietei.39 Acest studiu sugerează că alergia alimentară ar trebui suspectată la pacienţii epileptici care suferă de alte simptome multiple de alergie alimentară (vezi capitolul 15).

Un alt studiu a evaluat două femei, de 5 şi 23 de ani, care au avut epilepsie occipitală focală cu calcificări cerebrale şi nu au răspuns bine la terapia antiepileptică. Ambele aveau boală celiacă, precum şi deficit documentat de acid folic (un efect secundar comun al majorităţii medicamentelor antiepileptice). O dietă fără gluten combinată cu suplimentarea cu acid folic (doza nu este raportată) a dus la normalizarea completă a EEG la copilul de 5 ani şi la încetarea crizelor. Tânăra de 23 de ani a cunoscut o îmbunătăţire semnificativă a EEG şi un control îmbunătăţit al convulsiilor. Acidul folic a revenit la intervalul normal în câteva luni.40

Un studiu mai amplu a analizat mai îndeaproape asocierea dintre boala celiacă şi epilepsie. Un total de 43 de pacienţi (15 bărbaţi) cu vârsta cuprinsă între 4 şi 31 de ani au fost evaluaţi pentru asocierea dintre boala celiacă, epilepsie şi calcificări cerebrale. Biopsia intestinală la cei 31 de pacienţi cu calcificări cerebrale de origine inexplicabilă şi epilepsie a găsit o mucoasă intestinală plată la 24, sugerând boala celiacă. Scanările CT au arătat calcificări cerebrale la 5 din cei 12 pacienţi cu boală celiacă şi epilepsie. Au fost măsuraţi anticorpii la gluten şi concentraţiile serice ale acidului folic, iar tiparea antigenului leucocitar de histocompatibilitate a fost făcută la majoritatea pacienţilor. Doar 2 pacienţi cu calcificări cerebrale şi epilepsie au prezentat simptome gastrointestinale la momentul biopsiei. S-a constatat că o dietă fără gluten în epilepsie este invers legată de durata epilepsiei înainte de dietă şi de vârsta pacientului la începutul dietei.

Autorii recomandă insistent ca boala celiacă să fie luată în considerare în toate cazurile de epilepsie şi calcificări cerebrale de origine inexplicabilă, mai ales atunci când epilepsia este caracterizată prin convulsii occipitale, iar calcificarea este localizată bilateral în regiunile posterioare. a pacienţilor epileptici, precum şi o incidenţă în general mai mare a patologiilor alergice în ambele grupuri în comparaţie cu martorii. În plus, a fost documentată o incidenţă semnificativ mai mare a alergiei la laptele de vacă şi a astmului bronşic la copiii epileptici în raport cu grupul de control. Testele prick au dat o rată semnificativ mai mare de rezultate pozitive pentru proteinele din lapte de vacă la pacienţii epileptici comparativ cu martorii.42

ATP mitocondrial

Cercetarea directă a posibilelor beneficii, în ceea ce priveşte formarea convulsiilor, ale optimizării producţiei de ATP mitocondrial este minimă. Cu toate acestea, există dovezi periferice care susţin această idee. De exemplu, este bine acceptat faptul că indivizii cu boli mitocondriale care compromit producţia de ATP au o creştere a frecvenţei crizelor. Acest lucru poate fi legat de producţia de ATP şi de importanţa acestui substrat al lanţului respirator în controlul stabilităţii membranelor celulare.43

Într-un studiu observaţional, 37 de membri ai familiei cu o boală mitocondrială genetică (un defect uşor în etapa NADH-ubichinonă oxidoreductază) au arătat o creştere semnificativă a convulsiilor (22% din grup a dezvoltat epilepsie).44

Studiile subiecţilor cu encefalopatii mitocondriale au arătat în mod constant crizele epileptice ca un simptom principal recunoscut. Crizele parţiale, în principal cu simptome motorii elementare, şi activitate epileptiformă EEG focală sau multifocală au caracterizat prezentarea epileptică la 71% dintre aceşti pacienţi45.

Aceste rezultate susţin posibilitatea ca producţia compromisă de ATP să joace un rol în provocarea convulsiilor.

Suplimentarea cu ubichinonă a demonstrat efecte pozitive în îmbunătăţirea simptomatologiei produse de encefalopatiile mitocondriale. Într-un studiu efectuat la pacienţi cu encefalopatii mitocondriale (care pot duce la convulsii) a arătat o îmbunătăţire

semnificativă a oboselii şi a rezistenţei musculare după administrarea suplimentară de ubichinonă.

S-a demonstrat că ubichinona are beneficii semnificative în mai multe tulburări neurologice (de exemplu, boala Parkinson, coreea Huntington). Astfel, utilizarea acestui agent ca parte a protocolului anticonvulsivant poate avea un anumit merit.46-48

Chiar şi efectele pozitive ale dietei ketogenice (KD) pot avea o anumită relaţie cu funcţionalitatea mitocondrială. Un studiu recent a arătat că animalele plasate pe un KD au avut o creştere cu 46% a densităţii mitocondriilor în ţesuturile neuronale. S-a emis ipoteza că KD funcţionează pe mai multe niveluri; este plauzibil să presupunem că creşterea densităţii mitocondriale şi astfel producţia de ATP ar putea fi una dintre ele.49,50

Consideraţii nutriţionale

Piridoxina

Două tipuri de convulsii legate de vitamina B6 sunt cunoscute la nou-născuţi şi sugari cu vârsta mai mică de 18 luni: deficit de vitamina B6 şi dependent de vitamina B6. Ele provoacă simptome neurologice similare şi anomalii EEG; dacă nu sunt tratate, au un prognostic de retard mintal.51

Criza dependentă de piridoxină este o eroare a metabolismului autozomal, moştenită recesiv. La pacienţii afectaţi, crizele de lungă durată încep de obicei în copilărie, dar pot apărea şi până la vârsta de 3 ani şi pot recidiva. Sunt rezistente la anticonvulsivante convenţionale. Afecţiunea se termină fatal dacă diagnosticul şi administrarea de piridoxină în doze farmacologice sunt amânate prea mult timp.52 Diagnosticul de dependenţă de piridoxină trebuie suspectat la fiecare sugar cu convulsii în primele 18 luni de viaţă. Anumite caracteristici clinice pot fi deosebit de sugestive, inclusiv următoarele:

Convulsii de origine necunoscută la un sugar normal anterior, fără antecedente gestaţionale sau perinatale anormale

Un istoric de tulburări convulsive severe

Apariţia unor convulsii focale sau unilaterale de lungă durată, adesea cu păstrarea parţială a conştienţei

Iritabilitate, neliniște, plâns şi vărsături înainte de criza propriu-zisă

RMN-ul cu spectroscopie poate fi un instrument util în evaluarea neuroimagistică a modificărilor parenchimatoase, în ciuda unui RMN cerebral cu aspect normal la pacienţii cu convulsii dependente de piridoxină.53 Deoarece au fost raportate prezentări atipice ale convulsiilor sensibile la piridoxină, s-a recomandat ca un studiu empiric tripyridoxineon neonat să fie testat în orice tip de parenteral infantil. convulsii de lungă durată, mai ales când nu este prezentă o etiologie clară.51,54 Se recomandă o doză intravenoasă de 100 până la 200 mg sau o doză de 20 mg la fiecare 5 minute până la un total de 200 mg. Dacă

convulsiile încetează, este probabil ca copilul să aibă crize care răspund la piridoxină.51,54 Şansa de a identifica o criză sensibilă la piridoxină este pierdută dacă piridoxina este administrată împreună cu sau după majoritatea medicamentelor anticonvulsivante.54

Deşi convulsiile cu deficit de vitamina B6 sunt corectate prompt prin administrarea de cantităţi alimentare de piridoxină, convulsiile dependente de vitamina B6 necesită suplimentarea continuă cu doze mari în intervalul de la 25 la 50 mg/zi.51,54'56.

Deşi mecanismul prin care piridoxina scade activitatea convulsivă nu este pe deplin înţeles, este, fără îndoială, legat de rolul său de cofactor necesar în metabolismul diverşilor neurotransmiţători, a căror producţie depinde de decarboxilarea aminoacizilor. Odată absorbită, piridoxina este fosforilată la piridoxal-5-fosfat, o coenzimă din reacţia de conversie a acidului glutamic în GABA (Figura 163-1). GABA, aşa cum am menţionat mai devreme, este un neurotransmiţător inhibitor important.

Un mecanism propus pentru dependenţa de piridoxină este că fosfatul de piridoxal nu se leagă cu afinitatea sa obişnuită de decarboxilaza acidului glutamic, rezultând o producţie redusă de GABA. La aceşti pacienţi, sunt necesare niveluri mai mari decât cele normale de piridoxină pentru a permite activitatea acestei enzime.51,54'56.

Un studiu necontrolat asupra sugarilor şi copiilor cu spasme infantile incontrolabile sau sechelele acestora a constatat îmbunătăţiri în 2 până la 14 zile utilizând fosfat de piridoxină oral (20 până la 50 mg/kg). Din totalul de 17 subiecţi, 3 au prezentat o uşurare completă, 6 au prezentat o uşurare tranzitorie şi 8 au prezentat o reducere marcată a convulsiilor şi o îmbunătăţire a EEG-urilor lor.56 Au fost observate unele reacţii adverse, inclusiv creşterea transaminazelor, greaţă şi vărsături.

Administrarea vitaminei B6 la pacienţii epileptici trebuie monitorizată cu strictețe. Deşi s-au observat unele îmbunătăţiri, s-a demonstrat că dozele zilnice în intervalul 80 până la 400 mg interferează cu anticonvulsivantele utilizate în mod obişnuit.57

Acid folic

Folatul seric şi celulele roşii din sânge sunt reduse la până la 90% dintre pacienţii cărora li se administrează fenitoină, carbamazepină sau barbiturice. Aceste medicamente

Acid L-glutamic > GABA

Decarboxilaza acidului glutamic

(dependent de complexul de vitamina B6)

FIGURA 163-1 Conversia acidului glutamic în acid gama-aminobutiric. interferează cu captarea intestinală a acidului folic la nivelul mucoasei. Lamotrigina şi zonisamida par să nu fie asociate cu niveluri scăzute de acid folic. Majoritatea rapoartelor afirmă că valproatul nu reduce nivelul de folat, deşi o parte din literatura de specialitate este inconsecventă. Un argument convingător sugerează acum că suplimentarea de rutină

cu acid folic este importantă pentru adulţii care primesc medicamente antiepileptice.58

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a ordonat ca tabletele orale de acid folic să nu depăşească 1 mg din cauza preocupărilor aduse cu mai bine de 30 de ani în urmă că cantităţi mai mari ar putea contracara efectele antiepileptice ale medicamentelor antiepileptice şi ar putea creşte frecvenţa convulsiilor la unii copii. Suplimentarea cu acid folic pare sigură chiar şi până la doze de până la 15 mg/zi58 şi poate proteja atât împotriva malformaţiilor congenitale pentru femeile aflate la vârsta fertilă, cât şi a nivelurilor scăzute de homocisteină, un factor de risc pentru bolile cardiace pentru adulţii care utilizează medicamente antiepileptice.

Tiamina

Într-un studiu interesant, 16 din 50 de pacienţi neurologici consecutivi cu diagnostic de deficit de tiamină au prezentat manifestări epileptice. Este posibil ca deficitul de tiamină să favorizeze episoadele epileptice la cei care au o predispoziţie subclinică la convulsii. De exemplu, stimularea fibrelor nervoase in vitro le determină să piardă cantităţi semnificative de tiamină pirofosfat în fluidul înconjurător, sugerând un rol semnificativ al tiaminei în conducerea nerv-la-nerv. În plus, deficienţa de tiamină poate fi însoţită de concentraţii scăzute de GABA, care, după cum sa menţionat mai devreme, este semnificativă în tulburările convulsive. Autorii au sugerat că, la pacienţii cu epilepsie cu debut tardiv, deficienţa de tiamină poate fi considerată una dintre cauzele posibile.60

taurină

Taurina este unul dintre cei mai abundenţi aminoacizi din creierul mamiferelor.61,62 Este implicată în hiperpolarizarea neuronilor prin modificarea permeabilităţii ionilor şi poate imita efectele GABA şi glicinei.

De la începutul anilor 1970, s-au acumulat dovezi clinice şi experimentale considerabile care susţin activitatea anticonvulsivă a taurinei.61-74 Principalul mod de acţiune responsabil pentru activitatea taurinei în epilepsie este efectele sale de stabilizare a membranei (adică, pare să normalizeze fluxul de Na+, K+ şi Ca2+ în şi în afara celulei).61'63.

Pe lângă faptul că acţionează ca un neurotransmiţător asemănător GABA, taurina 61'64 poate ajuta, de asemenea, la scăderea activităţii convulsive prin creşterea nivelurilor de GABA prin îmbunătăţirea acţiunii decarboxilazei acidului glutamic.

S-a demonstrat că pacienţii epileptici au niveluri semnificativ mai scăzute de taurină în trombocite decât pacienţii de control.65 Deşi mai multe studii au arătat niveluri mai scăzute de taurină în plasmă, ser şi urină ale pacienţilor epileptici, alte cercetări au dat rezultate disparate.

Primele studii clinice cu taurină au fost întreprinse de Barbeau şi Donaldson70 în 1973 şi Bergamini şi colegii71 în 1974. Rezultatele au fost încurajatoare şi mai multe rapoarte

suplimentare au confirmat efectele anticonvulsivante ale taurinei61,63,7076. În acest moment, nu există un consens cu privire la tipurile de convulsii pentru care taurina este cea mai potrivită şi nici nu există un acord asupra dozei adecvate. Mai mult decât atât, este îndoielnic dacă taurina poate avea chiar capacitatea de a traversa eficient bariera hemato-encefalică pentru a obţine un efect.77

La o doză orală zilnică de 0,05 până la 0,3 g/kg într-un studiu şi 750 mg în altul, taurina şi-a demonstrat eficacitatea în unele cazuri de epilepsie intratabilă, scăzând convulsiile cu mai mult de 30% la 11 din 34 de subiecţi. Pacienţii cu epilepsie parţială au demonstrat cele mai bune rezultate, cei care obţin cele mai mari concentraţii de taurină prezentând cel mai bun răspuns.

Răspunsul clinic pozitiv al unor pacienţi epileptici la suplimente de taurină şi deficienţa celulară aparentă de taurină sugerează că suplimentarea cu taurină trebuie încercată la majoritatea pacienţilor. Monitorizarea terapeutică a nivelurilor de trombocite sau taurină plasmatică se poate dovedi utilă.

Magneziu

Pacienţii epileptici s-au dovedit a avea niveluri serice de magneziu semnificativ mai scăzute decât cei normali, severitatea convulsiilor corelând cu nivelul hipomagnezemiei.78'81 Deşi mecanismul de acţiune nu este pe deplin înţeles, în studiile necontrolate s-a dovedit că magneziul este benefic în controlul crizelor. medicamente.81

Pfeiffer82 a constatat că o deficienţă de magneziu induce tremurături musculare şi convulsii şi a raportat succes în controlul activităţii convulsive a 30 de pacienţi epileptici cu 450 mg/zi de magneziu.

Mangan

Legătura dintre epilepsie şi mangan a fost sugerată pentru prima dată în 1963, când Hurley şi asociaţii84 au observat că şobolanii cu deficit de mangan erau mai susceptibili la convulsii decât animalele pline de mangan şi că animalele cu deficit de mangan prezintă un EEG asemănător epileptic. Acest lucru i-a determinat pe cercetători să măsoare concentraţiile de mangan la pacienţii epileptici. Niveluri scăzute de mangan în sângele integral şi păr au fost găsite la pacienţii epileptici, iar cei cu cele mai scăzute niveluri au de obicei cea mai mare activitate convulsivă.85'89

Manganul joacă un rol semnificativ în funcţia cerebrală, deoarece este un cofactor critic pentru utilizarea glucozei în neuron, activitatea adenilat-ciclazei şi controlul neurotransmiţătorilor. În mod evident, funcţionarea optimă a sistemului nervos central necesită niveluri adecvate de mangan. Suplimentarea cu mangan poate fi de ajutor în controlul activităţii convulsive la unii pacienţi.90

Zinc

S-a descoperit că copiii cu epilepsie au niveluri semnificativ mai scăzute de zinc seric, în special cei cu sindrom West sau Lennox.80,91 Mai important, se pare că pacienţii epileptici pot avea un raport cupru:zinc crescut.91 Convulsiile pot fi declanşate atunci când nivelurile de zinc scad, ca în absenţa taurinei adecvate. Deşi rolul exact al zincului sau al raportului cupru:zinc nu este clar înţeles, pare să implice fie depozitarea, fie legarea GABA.91

Suplimentarea cu zinc pare să fie justificată, mai ales în lumina observaţiei că anticonvulsivantele pot cauza deficit de zinc.92

Colina, betaină, dimetilglicină şi sarcozină

Colina, betaina (N,N,N,-trimetilglicina), dimetilglicina (DMG) şi sarcozina au prezentat o anumită activitate anticonvulsivă în studiile pe oameni şi pe animale. Colina este transformată în betaină atunci când acţionează ca un donator de metil, în timp ce betaina este convertită în DMG atunci când donează o grupare metil. Acest lucru este cel mai evident în transformarea homocisteinei în metionină. Betaina suplimentară s-a dovedit, de asemenea, a fi eficientă în prevenirea diferitelor convulsii induse la şobolani şi în atenuarea convulsiilor la oameni cu homocistinurie.93'97

S-a demonstrat, de asemenea, că DMG blochează crizele induse la şobolani şi şoareci.95,96 Roach şi Carlin98 au raportat o scădere izbitoare a frecvenţei crizelor la un pacient cu retard mental de lungă durată, atunci când 90 mg de DMG a fost administrat de două ori pe zi. În ciuda tratamentului cu fenobarbital şi carbamazepină, pacientul a avut o medie de 16 până la 18 convulsii generalizate în fiecare săptămână. În decurs de 1 săptămână de la începerea DMG, frecvenţa crizelor a scăzut la trei pe săptămână. Două încercări de a retrage DMG au provocat creşteri dramatice ale frecvenţei convulsiilor.

S-a sugerat că glicina şi betaina pot acţiona indirect asupra metabolismului glicinei şi inhibiţiei neuronale mediate de glicină, pot îmbunătăţi activitatea GABA sau pur şi simplu au un efect nespecific asupra membranelor biologice.

Vitamina D

Asocierea medicamentelor anticonvulsivante cu tulburările metabolismului mineral – inclusiv hipocalcemie, rahitism şi osteomalacie – este bine documentată.99 Au fost publicate rezultate contradictorii cu privire la nivelurile serice ale vitaminei D la pacienţii cu epilepsie. Studiile au raportat niveluri crescute,100 normale,101 şi scăzute.102

Aportul suplimentar de vitamina D este recomandat atunci când condiţiile climatice sau stilul de viaţă al pacientului nu permit expunerea adecvată la lumina soarelui.103 Suplimentarea dietei a 23 de pacienţi epileptici cu 4000 până la 16000 UI de vitamina D a dus la o scădere semnificativă a numărului de convulsii, indicând un posibil efect terapeutic de amploare, totuşi care necesită o monitorizare atentă, toxică, de amploare104.

Vitamina E, seleniu şi antioxidanţi

Vitamina E şi seleniul funcţionează sinergic în multe funcţii fiziologice. Se ştie că deficienţa de vitamina E produce convulsii,105 şi s-a demonstrat că medicamentele antiepileptice scad nivelurile de vitamina E106,107 precum şi pe cele ale altor antioxidanţi, cum ar fi beta-carotenul. Studiile au arătat că atât vitamina E cât şi seleniul sunt scăzute la pacienţii cu epilepsie.105,108 S-a demonstrat că diesterii fosfataţi ai vitaminelor E şi C previn formarea focarelor epileptogenice şi atenuează activitatea convulsivă la modelele animale de epilepsie.109 Suplimentarea cu vitamina E şi seleniu poate duce la un control îmbunătăţit al convulsiilor.

De exemplu, un studiu dublu-orb controlat cu placebo pe 24 de copii epileptici care nu răspund la medicamentele antiepileptice a constatat că suplimentarea cu 400 UI/zi de vitamina E a oferit o reducere semnificativă a numărului de convulsii la 10 din 12 copii. Cei 2 copii care nu au răspuns au fost neconformi. Toţi copiii şi-au continuat dozele normale de medicamente antiepileptice. Nu s-a observat niciun beneficiu la cei 12 copii placebo şi, aşa cum era de aşteptat, nu au rezultat efecte secundare negative din terapia cu vitamina E.110

Un raport a descris patru copii cu activitate redusă de glutation peroxidază, convulsii insolubile, infecţii multiple şi rezistenţă la tratamentul anticonvulsivant. Toţi au avut convulsii în primele 6 luni de viaţă. Nu au existat dovezi ale unor erori înnăscute cunoscute ale metabolismului; cu toate acestea, toţi cei patru pacienţi au avut niveluri intracelulare scăzute de glutation peroxidază. Două au avut niveluri normale de seleniu în sânge, în timp ce celelalte două au avut niveluri scăzute. Odată ce terapia anticonvulsivante a fost oprită şi administrat seleniu, toţi cei patru pacienţi au prezentat o îmbunătăţire clinică.111

Pentru secreţiile epileptice induse la modelele animale, alţi antioxidanţi, cum ar fi acidul alfa lipoic şi cei găsiţi în ceaiul verde, s-au dovedit că captează speciile de oxigen radical şi pot fi profilactic.109,112.

Acizi graşi esenţiali

Studiile pe animale au demonstrat că acizii graşi polinesaturaţi cu lanţ lung pot atenua sau preveni patofiziologia cerebrovasculară şi pot îmbunătăţi competenţa barierei hemato-encefalice.113

Un studiu pe 5 pacienţi la om, folosind 5 g/zi dintr-o răspândire de acizi graşi omega-3 de 65%, a demonstrat o reducere marcată atât a frecvenţei, cât şi a puterii crizelor epileptice.114 Cu toate acestea, trei pacienţi schizofrenici internaţi trataţi cu acid gamma-linolenic şi acid linoleic sub formă de ulei de primulă au dezvoltat în urma ingerării epilepilor grasi din lobul temporal. Această epilepsie a încetat odată cu iniţierea tratamentului cu carbamazepină.115 Poate fi important să se monitorizeze utilizarea uleiurilor şi acizilor graşi în tratarea îndeaproape a epilepsiei; de asemenea, este nevoie de mai multe cercetări pentru a determina care agenţi sunt cei mai benefici. În acest moment, acizii graşi omega-3 par a fi D

cea mai bună alegere, iar uleiul de primulă trebuie folosit cu prudenţă. £

Melatonina F

Este bine documentat faptul că melatonina (A-acetil-5-metoxitriptamina) este un antioxidant puternic. Melatonina este adesea folosită pentru a trata anomaliile ciclurilor somn-veghe, jet lag, cancerul şi boala Parkinson. Copiii epileptici au o incidenţă mai mare a problemelor de somn, iar epilepsia este exacerbată de privarea de somn.116 Studiile pe animale au demonstrat că melatonina are activitate antiepileptică. Deşi nu este complet clar, este posibil ca melatonina să exercite un efect neuroprotector antiexcitotoxic prin scăderea peroxidării lipidelor şi prin creşterea nivelului de coenzimă din sistemul nervos central.117

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a inclus 31 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 şi 12 ani care au luat valproat de sodiu (10 mg/kg pe zi) timp de 6 luni şi nu au avut convulsii. Dintre aceşti copii, 16 au primit un comprimat de melatonină cu eliberare rapidă de 3 mg şi 15 au primit un placebo, toţi cu 1 oră înainte de culcare. Folosind scalele standard de calitate a vieţii în epilepsia copilăriei, a fost dezvăluit că atenţia, memoria, limbajul, anxietatea, comportamentul şi alte procese cognitive s-au îmbunătăţit în grupul care a primit melatonină. Scorul general de sănătate s-a îmbunătăţit, de asemenea, marginal. Deşi nu au fost evaluate obiectiv, creşterile perceptibile ale apetitului şi ale calităţii somnului au fost raportate de majoritatea din grupul cu melatonină.118 Având în vedere că dozele mari au fost bine tolerate la adulţi (până la 300 mg/zi),119 ar putea fi posibilă creşterea lent a dozei de 3 mg de melatonină pentru rezultate şi mai bune.

Medicamente botanice

Medicina chineză pe bază de plante

Medicamentele botanice au jucat un rol semnificativ în tratamentul epilepsiei atât în artele de vindecare din Est, cât şi din Vest. Metodologiile ştiinţifice occidentale au fost folosite pentru a evalua eficacitatea combinaţiei de medicamente pe bază de plante chineze cunoscută sub numele de saiko-keishi-to (SK).120 SK a demonstrat efecte terapeutice dramatice asupra unor cazuri dificile de epilepsie care fuseseră mult timp tratate fără succes cu medicamente anticonvulsivante alopate standard. SK este o combinaţie de nouă medicamente botanice:

Bupleuri radix (5 g)

Scutellaria radix (3 g)

Tubercul Pinelliae (5 g)

Paeoniae radix (6 g)

Cortex de scorţişoară (2 g)

Zizyphi fructus (4 g)

Ginseng radix (30 g)

Glycyrrhizae radix (1,5 g)

Rizom Zingiber (2 g)

Într-un experiment, a fost indusă activitate asemănătoare convulsiilor în neuronii melcului de către medicamentul pentilenetetrazol.121,122 s-a descoperit că SK face următoarele:

Inhibați deplasarea intracelulară a Ca2+ către membrana celulară

Inhiba legarea Ca2+ la proteinele membranare receptive de Ca2+ și a complexului Ca2+-calmodulină

Inhibați modificările conformaționale ale proteinelor membranare receptive de Ca2+

Inhiba curentul transmembranar patologic de Na+, K+ și Ca2+

Cercetătorii au presupus că efectele experimentale ale SK au fost similare cu modul său de acțiune la om. Când s-a încercat să izolați substanțele chimice purificate din plantele componente, eficacitatea medicamentului brut a fost pierdută. Acest lucru sugerează un efect sinergic între agenții botanici componente.

Cercetările clinice au arătat un anumit beneficiu la pacienții epileptici. Un studiu a raportat că 8 din 28 de pacienți epileptici au prezentat o scădere cu 25% a numărului de convulsii după 8 săptămâni de tratament.122

Cercetări mai recente au arătat că SK are, de asemenea, un efect protector asupra leziunilor neuronilor produse de diverși factori, inclusiv stresul. Acest lucru poate indica posibili compuși antioxidanți specifici din formulă, care afectează sistemul nervos central. Susține această ipoteză faptul că aceiași cercetători au descoperit că SK are efecte preventive asupra exprimării anormale a uneia dintre genele legate de convulsii.123

Coleus forskolii. Cercetările care arată că nucleotidele ciclice implicate în patofiziologia convulsiilor au elucidat un posibil mecanism de acțiune a mai multor medicamente botanice utilizate în tratamentul activității convulsive.124 S-a demonstrat că adenozină monofosfat ciclic (cAMP) scade activitatea electrică la feliile de hipocamp de pisică, în timp ce diguanozină-fosfatul ciclic poate produce același tip de diguanozină. țesuturi.125 În plus, AMPc inhibă legarea Ca2+ la proteinele intracelulare precum calmodulina, rezultând o scădere a extrudării neurotransmițătorilor în sinapsă.

Coleus forskolii botanic, un medicament vegetal important în tratamentul ayurvedic al epilepsiei, activează adenilat ciclaza, crescând astfel nivelurile de AMPc. crește AMPc. Același studiu a constatat că șapte dintre cele nouă plante botanice din SK-B. radix, C. cortex, G. radix, P radix, G. radix, S. radix și Z. rhizoma— prezintă o îmbunătățire semnificativă a AMPc, fie prin creșterea adenilat-ciclazei, fie prin inhibarea cAMP fosfodiesterazei.

Ginkgo biloba. Ginkgo biloba este bine cunoscut pentru utilitatea sa ca ajutor de memorie, pentru insuficiența cerebrală și pentru proprietățile sale antioxidante

puternice. Cu toate acestea, o parte din literatura de specialitate a citat posibilitatea ca acesta să fie responsabil pentru precipitarea convulsiilor la doi indivizi cu convulsii anterioare bine controlate. La ambii pacienți (78 și 84 de ani), crizele au început după administrarea de gingko și ambii au fost fără convulsii după întreruperea tratamentului cu ginkgo. S-a dovedit că componentele flavonoide din gingko exercită activitate GABAergică ca agoniști parțiali la nivelul receptorilor benzodiazepinei, iar această activitate ar putea juca un rol.128 Ca măsură prudentă, pacienții cu antecedente de convulsii ar trebui probabil să stea departe de această substanță botanică până când vor fi efectuate mai multe cercetări.

acupunctura

Din lucrările pe modele animale, s-a sugerat că mecanismul acupuncturii în suprimarea crizelor epileptice implică eliberarea de neurotransmițători, cum ar fi peptidele opioide endogene, serotonina și GABA.129 Alte studii au arătat o posibilă inhibare a crizelor prin scăderea transcripției oxidului nitric sintetazei neuronale în hipocamp131130.

La oameni, s-a raportat utilizarea eficientă a acupuncturii, pungii scalpului, electroacupuncturii și încorporarea punctelor de acupunctură pentru a trata epilepsia și starea epileptică. Cu toate acestea, un studiu simulat controlat pe 34 de pacienți nu a găsit niciun beneficiu.132 Acest grup de cercetare a raportat rezultate similare cu un studiu pe 29 de pacienți. Într-un al doilea studiu, mulți dintre pacienți au raportat modificări ale sentimentului lor de bunăstare.133 În ambele studii clinice, pacienților rezistenți la medicamente care au fost considerați insolubili li s-au administrat tratamente aproape identice, cu excepția unui sau două puncte, de asemenea, fără beneficii. Având în vedere natura individualizată a medicinei tradiționale chineze, aceasta poate să nu fie o reprezentare rezonabilă a modalității de acupunctură. În plus, este posibil ca cazurile mai benigne de epilepsie să fie mai receptive chiar dacă cazurile insolubile nu sunt.

Acupunctura auriculară, sau ureche, a fost dezvoltată de Nogier, un neurolog francez, în anii 1950. Spre deosebire de acupunctura tradițională chineză, care folosește sistemul meridian, acupunctura urechii folosește puncte de pe ureche care reprezintă diferite zone ale corpului, similar modului în care reflexologia lucrează cu punctele de pe picior. Într-un studiu, comportamentele epileptiforme la șobolani au fost induse prin injectarea intrahipocampală de penicilină. Tehnicile de radioimunotest au demonstrat că nivelurile de somatostatina, acid aspartic, glutamină și GABA au fost crescute. O oră mai târziu, lobulii auriculari din jumătatea inferioară ai șobolanilor convulsii, care conțineau punctele urechii Pizhixia și Shenmen, au fost stimulați electric. După tratamentul auricular, comportamentele de convulsii ale șobolanilor s-au îmbunătățit. Concomitent, conținutul de somatostatină, acid aspartic și glutamina din hipocampii șobolanilor cu criză a scăzut semnificativ, în timp ce conținutul de glicină, taurină și GABA a crescut. Aceste rezultate sugerează că stimularea electrică a punctului urechii are efecte antiepilepsie. Fiziologic, având în vedere că concentrațiile de aminoacizi pot fi implicate în patogeneza unei crize epileptice, tratamentul auricular ar putea fi implicat în scăderea conținutului de

somatostatina, acid aspartic şi glutamină şi creşterea celui de glicină, taurină şi GABA în hipocampii şobolanilor cu criză.134,135.

Acupunctura urechii poate fi atunci mai eficientă decât acupunctura corporală tradiţională. Sunt necesare mai multe studii pentru a determina eficacitatea acupuncturii auriculare şi corporale în tratamentul epilepsiei. Profilul efectelor secundare negative ale acupuncturii este scăzut, deşi un raport de caz descrie un episod de sincopă convulsivă, care a apărut imediat după introducerea acelor de acupunctură în punctul de acupunctură bilateral ST-36.136 Având în vedere utilizarea extraordinar de comună a acestor puncte şi apariţia extrem de rară a efectelor secundare datorate acupuncturii, acest raport de caz ar trebui luat în considerare ca anomă.

Yoga şi meditaţie

O tendinţă de sănătate care a devenit la fel de populară precum exerciţiile fizice este yoga. Yoga învaţă o varietate de posturi fizice, exerciţii de respiraţie şi tehnici de meditaţie cu scopul de a îmbunătăţi sănătatea fizică şi mentală. Există o serie de tipuri de yoga care subliniază armonia dintre aspectele fizice şi energetice ale corpului. S-a documentat că yoga are un impact fiziologic care poate oferi beneficii pacientului epileptic.137

Cercetările au indicat că tipurile de yoga meditative (Sahajaea yoga) au cele mai multe beneficii în reducerea intensităţii şi apariţiei crizelor. O revizuire Cochrane a yoga în rândul pacienţilor epileptici a arătat o îmbunătăţire semnificativă într-un studiu special care a implicat 32 de pacienţi epileptici împărţiţi într-un grup activ şi două grupuri de control. Rezultatele au arătat că grupul activ a avut o reducere cu 50% a numărului de convulsii la o urmărire de 1 an. Deşi aceste rezultate sunt semnificative din punct de vedere statistic, autorii au concluzionat că sunt necesare cercetări suplimentare cu un număr mai mare.137"139.

Stimularea nervului trigemen

Epilepsia intratabilă, care afectează mai mult de 1 milion de americani şi este adesea rezistentă la tratamentul medicamentos, poate fi ameliorată printr-o procedură relativ nouă, cunoscută sub numele de stimulare a nervului trigemen (TNS). Se ştie că nervul trigemen, care se extinde în creier de pe faţă şi pe frunte, joacă un rol în inhibarea convulsiilor şi s-a demonstrat că stimularea acestui nerv poate reduce apariţia acestora.140 TNS presupune utilizarea unui stimulator de dimensiunea unui telefon mobil care se potriveşte într-un buzunar; firele sale sunt legate de frunte cu adezivi. Impulsurile electrice sunt transmise la nerv, rezultând o frecvenţă redusă a crizelor.140

Într-un studiu clinic finalizat recent, pacienţii au prezentat reduceri semnificative ale apariţiei convulsiilor. Studiul a demonstrat că cei care au participat la studiu au înregistrat o reducere de 66% a convulsiilor în primele 3 luni, 56% după 6 luni, o reducere de 59% după 12 luni şi, la unul dintre subiecţi, o reducere de aproape 90% a convulsiilor după 1 an. Terapia este promiţătoare ca mod alternativ de neurostimulare, mai ales pentru că nu este

invazivă (în comparaţie cu stimularea nervului vag, care necesită intervenţie chirurgicală).141,142

Exercita

A existat o prudenţă de înţeles în recomandarea exerciţiilor fizice pacienţilor epileptici din cauza fricii de rănire şi a posibilităţii inducerii convulsiilor. Cu toate acestea, o trecere în revistă a literaturii de specialitate arată că nu există o creştere a frecvenţei crizelor la efort fizic. Unele studii au arătat că exerciţiile fizice reduc frecvenţa crizelor, în special la pacienţii epileptici rezistenţi la medicamente. Într-un studiu, 15 femei rezistente la terapia medicamentoasă s-au angajat în sesiuni de exerciţii fizice de 1 oră de două ori pe săptămână timp de 15 săptămâni. Ca rezultat, 7 pacienţi au avut 27 de convulsii în timpul celor 30 de sesiuni de exerciţii fizice; rata crizelor auto-raportate a fost redusă semnificativ până la sfârşitul perioadei de 15 săptămâni (2,9 convulsii pe săptămână au scăzut la 1,7 convulsii pe săptămână). Au existat şi alte beneficii ale programului de exerciţii, inclusiv reducerea spasmelor musculare, îmbunătăţirea somnului şi creşterea energiei.143

Într-o revizuire recentă, autorii discută efectele pozitive ale programelor de exerciţii fizice în modelele experimentale de epilepsie. Descoperirile din studiile pe animale arată că exerciţiile fizice pare să moduleze vulnerabilitatea neuronală la insultele epileptice. De asemenea, revizuirea concluzionează că evaluările metabolice, electrofiziologice şi imunohistochimice au confirmat influenţa pozitivă a exerciţiilor fizice asupra pacientului epileptic.144

Aceste descoperiri par să sugereze că exerciţiul fizic ar trebui luat în considerare şi integrat în abordarea terapeutică pentru reducerea intensităţii şi frecvenţei convulsiilor.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Pacienţii epileptici trebuie sfătuiţi să evite situaţiile care ar putea provoca convulsii ulterioare sau ar putea prezenta pericole în cazul în care ar apărea o convulsie. De asemenea, aceştia ar trebui să fie informaţi cu privire la legile de stat cu privire la epilepsie şi conducere. Pacienţii epileptici trebuie să evite iniţiatorii cunoscuţi ai activităţii convulsive (de exemplu, lumini strălucitoare intermitente, sunete puternice bruşte). Terapia trebuie continuată cu doza completă până când pacientul nu a avut convulsii timp de cel puţin 2 ani. Reducerea dozei ar trebui apoi să fie graduală pe o perioadă de câteva luni. Pacienţii epileptici care nu sunt controlaţi cu terapii naturale necesită terapie medicamentoasă.

Pacienţii trebuie să elimine antagoniştii piridoxinei (izoniazidă, cicloserina, hidralazină, dopamină, penicilamină), contraceptivele orale, alcoolul şi coloranţii cu hidrazină (Food, Drug and Cosmetic Act galben nr. 5).

Notă: Status epilepticus, o criză prelungită care durează mai mult de 30 de minute şi care probabil că nu se va opri spontan, este o urgenţă medicală care are ca rezultat inevitabil leziuni neurologice grave sau deces dacă nu este tratată. Este necesară spitalizarea imediată, de preferinţă cu ambulanţa sau transportul de ajutor cu maşina, cu echipamentul necesar

pentru întreținerea căilor respiratorii ale pacientului, pentru a ajuta la ventilație și pentru administrarea intravenoasă de glucoză și medicamente antiepileptice.

Deoarece depresia endogenă este mai răspândită la persoanele cu epilepsie decât în populația generală145, monitorizarea bolii depresive este importantă la pacienții cu epilepsie.

Dieta

Toate zahărul și alți carbohidrați rafinați trebuie eliminate, iar nivelurile de proteine ar trebui moderate. Alergenii alimentari trebuie identificați și eliminați. Mesele mici și frecvente sunt cele mai bune. Dacă se dorește un efect cetotic, toți carbohidrații ar trebui să fie strict limitati și aportul de grăsimi crescut. În plus, ar trebui să se asigure un aport adecvat de energie și proteine, plus o proporție mai mare de grăsimi alimentare omega-3 nesaturate până la saturate. În cele din urmă, suplimentele de vitamine și minerale trebuie utilizate cu dietele cetotice (dietele cetotice trebuie utilizate numai sub supraveghere profesională).

Stil de viață

Tiparele regulate de somn ar trebui încurajate împreună cu o anumită formă de exercițiu fizic.

Suplimente nutritive

(Următoarele sunt doze pentru adulți; reduceți proporțional pentru copii.)

Vitamina B6: 50 mg de trei ori pe zi

Acid folic: 0,4 până la 4 mg/zi

Vitamina E: 400 UI/zi

Taurină: 500 mg de trei ori pe zi

Magneziu: 300 mg de trei ori pe zi

Mangan: 10 mg de trei ori pe zi

Seleniu: 100 mcg/zi

Zinc: 25 mg/zi

Ubichinonă: 100 mg/zi

Melatonină: 3 mg pe zi la copii, crește până la 20 mg sau mai mult la adulți

Medicamente botanice

Saiko-keishi-to: 300 ml înainte de culcare

G. biloba: contraindicat în acest moment

REFERINȚE

Willmore LJ, Ferrendelli JA. Epilepsie. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 1997:11, XII-1-14.

Pedley TA. Epilepsiile. În: Bennett JC, Plum F, eds. Cecil manual de medicină. a 20-a ed. Philadelphia:

WB Saunders; 1996:2113-2125.

Hauser WA, Hesdorfer DC. Epilepsia: frecvenţă, cauze şi consecinţe. New York: Demo; 1990.

Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ. Convulsii şi epilepsie în copilărie: un ghid pentru părinţi. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.

Sander JW, Shorvon SD. Studii de incidenţă şi prevalenţă în epilepsie şi problemele lor metodologice: o revizuire.

J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1987;50:829-839.

Shneker BF, Fântâna NB. Epilepsie. Dis Mon. 2003;49:426-478.

Kwan P, Sander JW. Istoria naturală
a epilepsiei: o viziune epidemiologică.

J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2004;75:1376-1381.

Edwards JC. Tipuri de convulsii, sindroame de epilepsie, etiologie şi diagnostic. CNS Spectr. 2001;6:750-755.

Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, et al. Epilepsia la gemeni: perspective din datele istorice unice ale lui William Lennox. Neurologie. 2004;62:1127-1133.

Hamandi K, Salek-Haddadi A, Fish DR, et al. EEG/RMN funcţional în epilepsie: experienţa Queen Square. J Clin Neurophysiol. 2004;21:241-248.

Schroeder SA, Krupp MA, Tierney LM, et al. Diagnostic medical şi tratament actual. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1989:611-615.

Dichter MA, Ayala GF. Mecanismele celulare ale epilepsiei: un raport de stare. Ştiinţă. 1987;237:157-164.

Allen RB. Aspecte nutriţionale ale epilepsiei. Int Clin Nutr Rev. 1983;3:3-9.

Lahat E, Barr J, Bistritzer T. Episoade epileptice focale asociate cu hipoglicemie la copiii cu diabet. Clin Neurol Neurosurg. 1995;97:314-316.

Mackay G, Borbash H. Curba de toleranță la glucoză în epilepsie. Ment Sci. 1931;72:83-85.

Harrad RA, Kennedy PG. Epilepsie indusă de hipoglicemie în timpul alăptării. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;285:607-608.

Tyson F, Otis L, Joyce FT. Un studiu al zahărului din sânge la epileptici. Am J Med Sci. 1935;190:164-169.

Nielsen JM. Convulsii de etiologie nedeterminată. Arch Neurol Psych. 1934;31:1055-1061.

Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: rolul leptinei în fiziologia și patofiziologia umană - aplicații clinice emergente. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. iunie 2006;2(6):318-327.

Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, et al. Un studiu prospectiv: creșterea și starea nutrițională a copiilor tratați cu dieta ketogenă. J Am Dieta Asoc. 2003;103:707-712.

Domnul JM. Dieta cetogenă care conține trigliceride cu lanț mediu. J Am Dieta Asoc. 1973;62:285-290.

CJ Barborha. Tratamentul cu dieta ketogenă al epilepsiei la adulți. JAMA. 1928;91:73-78.

CJ Barborha. Epilepsia la adulți, rezultate ale tratamentului prin dietă ketogenă în o sută de cazuri. Arch Neurol Psych. 1930;23:904-914.

Kristopher Bough și colab. Metabolismul energetic ca parte a mecanismului anticonvulsivant al dietei ketogenice. Epilepsie. 2008;49(suppl 8):91-93.

Batchelor L, Nance J, Short B. O abordare de echipă interdisciplinară pentru implementarea dietei ketogenice pentru tratamentul convulsiilor. Pediatr Nurs. 1997;23:465-471.

Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Terapii alternative pentru epilepsie: dieta ketogenă, imunoglobuline și steroizi. Epilepsie. 1996;37 (supliment 1): S81-S95.

Swink TD, Vining EP, Freeman JP. Dieta ketogenă. Adv Pediatr. 1997; 44:297-329.

Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, et al. Întârzierea creșterii la copiii cu epilepsie la dieta ketogenă: o revizuire retrospectivă a diagramei. J Am Dieta Asoc. 2002;102:405-407.

Dressler A, Stocklin B, Reithofer E, et al. Rezultatul pe termen lung și tolerabilitatea dietei ketogenice în epilepsia infantilă rezistentă la medicamente: experiența austriacă. Convulsii. 2010 septembrie;19(7):404-408.

Kossoff EH. Mai multe grăsimi și mai puține convulsii: terapii dietetice pentru epilepsie. Lancet Neurol. 2004;3:415-420.

Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, et al. Eficacitatea dietei Atkins ca terapie pentru epilepsia intratabilă. Neurologie. 2003;61:1789-1791.

Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptida Y: dovezi emergente pentru un rol funcţional în modularea convulsiilor. Trends Neurosci. 1999;22:25-30.

Xu L, Rensing N, Yang XF şi colab. Leptina inhibă crizele induse de 4-aminopiridină şi pentilen-tetrazol şi transmiterea sinaptică mediată de AMPAR la rozătoare. Jurnalul de investigaţii clinice. ianuarie 2008;118(1): 272-280.

Fruhbeck G. Căi de semnalizare intracelulară activate de leptină. Biochim. J. 2006;393:7-20.

MacKarness R. Victime chimice. Londra: Pan Books; 1980:108-123.

Mandell M, Scanlon LW. Sistemul de ameliorare a alergiilor de 5 zile al Dr. Mandell. New York: Pan Books; 1979:55-60, 151-152.

Crayton JW, Stone T, Stein G şi colab. Epilepsie precipitată de sensibilitatea alimentară: raportul unui caz cu evaluare dublu-orb controlată cu placebo. Clin Electroencephalogr. 1981;12:192-198.

Campbell MB. Alergie şi epilepsie. În: Speer F, ed. Alergia sistemului nervos. Springfield, IL: Thomas; 1970:59-78.

Egger J, Carter CM, Soothill JF, et al. Tratament alimentar oligoantigen al copiilor cu epilepsie şi migrenă. J Pediatr. 1989;114:51-58.

Ventura A, Bouquet F, Sartorelli C, et al. Boala celiacă, deficit de acid folic şi epilepsie cu calcificări cerebrale. ACTA Pediatr Scand. 1991;80:559-562.

Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Boala celiacă, epilepsie şi calcificări cerebrale. Grupul de lucru italian pentru boala celiacă şi epilepsie. Lancet. 1992;340:439-443.

Frediani T, Lucarelli S, Pelliccia A, et al. Alergia şi epilepsia copilăriei: o relaţie strânsă? Acta Neurol Scand. 2001;104:349-352.

Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC şi colab. Miopatie mitocondrială şi epilepsie mioclonică moştenite maternal. Ann Neurol. 1985;17:228-237.

Torberg T, Ellisiv M, Jan A. Epilepsia într-o tulburare mitocondrială, Jurnalul de Neurologie, Neurochirurgie şi Psihiatrie. 1991;54:1073-1076.

Chen RS, Huang CC, Chu NS. Tratamentul cu coenzima Q10 în encefalomiopatiile mitocondriale. Eur Neurol. 1997;37:212-218.

Flint BM, Matthews RT. Coenzima Q10 în sistemul nervos central şi utilitatea sa potenţială în tratamentul bolilor neurodegenerative. Mol Aspecte Med. 1997;18(s):s169-s179.

Shults CW, Flint BM, Fontaine D, et al. Absorbţia, tolerabilitatea şi efectele asupra activităţii mitocondriale a coenzimei Q10 orale la pacienţii cu Parkinson. Neurologie. 1998;50:793-795.

Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Flint Beal M. Defecte ale metabolismului energetic în boala Huntington şi efectele coenzimei Q10. Ann Neurol. 1997; 41:160-165.

Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, şi colab. Biogeneza mitocondrială în mecanismul anticonvulsivant al dietei ketogenice. AnnNeurol. 2006;60: 223-235.

Bough KJ. Metabolismul energetic ca parte a mecanismului anticonvulsivant al dietei ketogenice. Epilepsie. 2008; 49(suppl. 8):91-93.

Crowell GF, Roach ES. Convulsii dependente de piridoxină. Sunt un medic de familie. 1983;27:183-187.

Akre B, Rasmussen M, Lundby R. [Convulsii dependente de piridoxină.] Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124:162-164.

Alkan A, Kutlu R, Aslan M, et al. Convulsii dependente de piridoxină: constatări ale spectroscopiei de rezonanţă magnetică. J Child Neurol. 2004;19:75-78.

Goutieres F, Aicardi J. Prezentări atipice ale convulsiilor dependente de piridoxină: o cauză tratabilă a epilepsiei intratabile la sugari. Ann Neurol. 1985;17:117-120.

Bankier A, Turner M, Hopkins IJ. Crizele dependente de piridoxină: un spectru clinic mai larg. Arch Dis Copil. 1983;58:415-418.

Nakazawa M, Tadataka M, Takeda H, et al. Terapia cu doze mari de vitamina B6 pentru spasmele infantile: efectul şi reacţiile adverse. Brain Dev. 1983;5:193-197.

Hansson O, Sillanpaa M. Letter: piridoxină şi concentraţia serică de fenitoină şi fenobarbitonă. Lancet. 1976;1:256.

Morrell MJ. Acid folic şi epilepsie. Epilepsie Curr. 2002;2:31-34.

Reynolds EH. Efectele mentale ale anticonvulsivantelor şi ale metabolismului acidului folic. Creier. 1968;91:197-214.

Keyser A, De Bruijn SF. Manifestări epileptice şi deficit de vitamina B1. Eur Neurol. 1991;31:121-125.

Braverman E, Pfeiffer CC. Nutrienţii vindecători din interior. New Canaan, CT: Keats; 1987:120-136.

van Gelder NM. Un mecanism central de acţiune pentru taurină, osmoreglare, cationi bivalenţi şi pragul de excitaţie. Neurochem Res. 1983;8:687-699.

Huxtable R, Barbeau A, eds. taurină. New York: Raven Press; 1976.

Okamoto K, Kimura H, Sakai Y. Efectele taurinei şi GABA asupra vârfurilor de Ca şi a vârfurilor de Na în celulele cerebeloase Purkinje in vitro: studiu intrasomatic. Brain Res. 1983;260:249-259.

Goodman HO, Shihabi Z, Oles KS. Medicamente antiepileptice şi taurină plasmatică şi trombocitară în epilepsie. Epilepsie. 1989;30:201-207.

Collins BW, Goodman HO, Swanton CH, et al. Taurina plasmatică şi urinară în epilepsie. Clin Chem. 1988;34:671-675.

Huxtable RJ, Laird H, Lippincott SE,

et al. Epilepsia şi concentraţia de aminoacizi în plasmă la om. Neurochem Int. 1983;5:125-135.

Janjua N, Metrakos J, van Gelder N. Plasma amino acids in epilepsie. În: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, et al, eds. Bazele genetice ale epilepsiilor. New York: Raven Press; 1982:181-197.

Monaco F, Mutani R, Durelli L, et al. Aminoacizi liberi în serul pacienţilor cu epilepsie: creştere semnificativă a taurinei. Epilepsie. 1975;16:245-249.

Barbeau A, Donaldson J. Taurine în epilepsie. Lancet. 1973;2:387.

Bergamini L, Mutani R, Delsedime M, et al. Prima experienţă clinică privind acţiunea antiepileptică a taurinei. Eur Neurol. 1974;11:261-269.

Takahashi R, Nakane Y. Studiu clinic al taurinei în epilepsie. În: Barbeau A, Huxtable RJ, eds. Taurină şi tulburări neurologice. New York: Raven Press; 1978:375-385.

Nakane Y, Takahashi R. Experienţa clinică a taurinei pentru tratamentul epilepsiei. Aminoacizi care conţin sulf. 1978:173-180.

Striano S, Buscaino GA. Primele rezultate privind efectele taurinei în epilepsia umană. Acta Neurol. 1974;29:537-542.

Fukuyama Y, Ochiai Y. Proba terapeutică cu taurină pentru epilepsiile intratabile ale copilăriei. Brain Dev. 1982;4:63-69.

Pasantes-Morales H, Chapparro H, Otero E. Studiu clinic asupra efectului taurinei asupra epilepticilor intratabili (traducerea autorului). Rev Invest Clin. 1981;33:373-378.

Birdsall TC. Aplicaţii terapeutice ale taurinei. Alt Med Rev. 1998;3:128-136.

Jooste PL, Wolfswinkel JM, Schoeman JJ, et al. Convulsii de tip epileptic şi deficit de magneziu. Aviat Space Environ Med. 1979;50:734-735.

Benga I, Baltescu V, Tilinca R, et al. Concentraţiile de magneziu în plasma şi lichidul cefalorahidian la copiii epileptici. J Neurol Sci. 1985;67:29-34.

Shoji Y, Sasazaki Y, Suzuki M, et al. Magneziu şi zinc seric la copiii epileptici. Brain Dev. 1983;5:200-212.

Oladipo OO, Ajala MO, Okubadejo N, et al. Magneziu plasmatic la pacienţii nigerieni adulţi cu epilepsie. Niger Postgrad Med J. 2003;10:234-237.

Pfeiffer CC. Nutrienţi mentali şi elementari: un ghid al medicului pentru nutriţie şi îngrijire a sănătăţii. New Canaan, CT: Keats Pub; 1975:278, 402-408.

Jooste PL, Wolfswinkel JM, Schoeman JJ, et al. Convulsii de tip epileptic şi deficit de magneziu. Aviat Space Envir Med. 1979;50:734-735.

Hurley LS, Wooley DE, Rosenthal F, et al. Influenţa manganului asupra susceptibilităţii şobolanilor la convulsii. Am J Physiol. 1963;204:493-496.

Carl GF, Keen CL, Gallagher BB şi colab. Asocierea concentraţiilor scăzute de mangan din sânge cu epilepsie. Neurologie. 1986;36:1584-1587.

Dupont CL, Tanaka Y. Nivelurile de mangan din sânge la copiii cu tulburare convulsivă. Biochem Med. 1985;33:246-255.

Sampson P. Nivelul scăzut de mangan poate declanşa epilepsia. JAMA. 1977;238:1805.

Papavasilious PS, Kutt H, Miller ST,

et al. Tulburări convulsive şi urme de metale: mangan la epileptici. Neurologie. 1979;29:1466-1473.

Sohler A, Pfeiffer CC, Casey R. O metodă directă pentru determinarea manganului în sângele total: pacienţii cu activitate convulsivă au niveluri scăzute din sânge. Orthomol Psych. 1979;8:275-280.

Kataoka K, Kanamori N, Oishi M, et al. Starea vitaminei E la copii şi adolescenţi care primesc medicamente antiepileptice. Dev Pharmacol Ther. 1989;14:96-101.

Mori A, Yokoi I, Noda Y, et al. Antioxidanţii naturali pot preveni epilepsia posttraumatică: o propunere bazată pe studii experimentale pe animale. Acta Med Okayama. 2004;58:111-118.

Ogunmekan AO, Hwang PA. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al acetatului de d-alfa-tocoferil ca terapie suplimentară pentru epilepsie la copii. Epilepsie. 1989;30:84-89.

Weber GF, Maertens P, Meng şi colab. Deficit de glutation peroxidază şi convulsii în copilărie. Lancet.

1991;337:1443-1444.

Meyerhoff JL, Lee JK, Rittase BW şi colab. Pretratarea cu acid lipoic atenuează crizele induse de clorură ferică la şobolan. Brain Res. 2004;1016:139-144.

Farkas E, de Wilde MC, Kiliaan AJ, et al. Efectele sistemice ale suplimentelor alimentare cu PUFA n-3 însoţesc modificările parametrilor SNC în hipoperfuzia cerebrală. Ann NY Acad Sci. 2002;977: 77-86.

Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Dieta îmbogăţită cu acizi graşi omega-3 ameliorează simptomele convulsiilor la pacienţii cu epilepsie. Epilepsie. 2002; 43:103-104.

Vaddadi KS. Utilizarea acidului gamma-linolenic şi a acidului linoleic pentru a diferenţia între epilepsia lobului temporal şi schizofrenie. Prostaglandine Med. 1981;6:375-379.

Zaiwalla Z, Stores G. Tulburări de somn şi excitare în epilepsia copilăriei. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1989;72:107.

Yalcin A, Kilinc E, Kocturk S, et al. Efectul cotratamentului cu melatonină împotriva acidului kainic asupra coenzimei Q10, peroxidării lipidelor şi ARNm Trx în hipocampul şobolanului. Int J Neurosci. 2004;114:1085-1097.

Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonina îmbunătăţeşte calitatea vieţii la copiii epileptici în monoterapie cu valproat: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Comportamentul cu epilepsie. 2004;5:316-321.

James SP, Sack DA, Rosenthal NE. Administrarea melatoninei în insomnie. Neuropsihofarmacologie. 1990;3: 19-23.

Sugoya A, Tsuda T, Yasuda K şi colab. Efectele medicinei chinezeşti pe bază de plante „saiko-keishi-to" asupra calciului intracelular şi a comportamentului proteinelor în timpul activităţii de spargere indusă de pentilenetetrazol în neuronul melcului. Planta Med. 1985:2-6.

Sugoya A, Tsuda T, Yasuda K şi colab. Efectele plantelor medicinale chinezeşti „saiko-keishi-to" asupra curentului ionic transmembranar al neuronilor de melc. Planta Med. 1985:60-61.

Nagakubo S, Niwa S, Kumagai N, et al. Efectele TJ-960 asupra rezultatelor paradigmei lui Sternberg la pacienţii epileptici. Jpn J Psihiatrie Neurol. 1993;47: 609-620.

Sugaya A. Mecanismul celular al secreţiei convulsive şi normalizarea acestuia printr-o prescripţie de amestec de plante „saikokeishito-ka-shakuyaku" (SK). Yakugaku Zasshi. 2001 mai;121(5): 295-317.Review. Japonez.

Narita Y, Satowa H, Kokubu T, et al. Tratamentul pacienţilor epileptici cu medicamentul chinezesc din plante „Saiko-Keishi-To" (SK). IRCS J Med Sci. 1982;10: 88-89.

Ferrendelli JA. Rolurile aminelor biogene şi ale nucleotidelor ciclice în mecanismele de captare. Adv Neurol. 1986;44: 393-400.

Seamon KB, Daly JW. Forskolin: un activator unic de diterpene al sistemelor ciclice generatoare de AMP. J Ciclic Nucleotide Res. 1981;7:201-224.

Kanatoni H, Tanimoto J, Hidaka K, et al. Căutaţi activator de adenilat ciclază în plante medicinale. Planta Med. 1985: 182-185.

Granger AS. Ginkgo biloba care determină crize epileptice. Vârsta Îmbătrânirea. 2001; 30:523-525.

Wu D. Mecanismul acupuncturii în suprimarea crizelor epileptice. J Tradit Chin Med. 1992;12:187-192.

Huang ZN, Yang R, Chen G şi colab. Efectul electroacupuncturii şi 7-NI asupra epilepsiei induse de penicilină şi relaţia lor cu modificările NO intrahipocampale. Sheng Li Xue Bao. 1999;51:508-514.

Yang R, Huang ZN, Cheng JS. Efectul anticonvulsivant al acupuncturii ar putea fi legat de scăderea sintetazelor de oxid nitric neuronale şi inductibile. Acupunct Electrother Res. 2000; 25:137-143.

Stavem K, Kloster R, Rossberg E, et al. Acupunctura în epilepsia intratabilă: lipsa efectului asupra calităţii vieţii legate de sănătate. Convulsii. 2000;9:422-426.

Kloster R, Larsson PG, Lossius R, et al. Efectul acupuncturii în epilepsia cronică intratabilă. Convulsii. 1999; 8:170-174.

Shu J, Liu RY, Huang XF. Efectele stimulării la nivelul urechii asupra conţinutului de somatostatine şi neurotransmiţători de aminoacizi în creierul şobolanului cu criză experimentală. Acupunct Electrother Res. 2004;29:43-51.

Allen IC, Grieve A, Griffiths R. Modificări diferenţiale ale conţinutului de neurotransmiţători de aminoacizi în regiuni discrete ale creierului de şobolan înainte de debut şi în timpul convulsiilor induse de homocisteină. J Neurochem. 1986;46:1582-1592.

Cole M, Shen J, Hommer D. Sincopa convulsivă asociată cu acupunctura. Am J Med Sci. 2002;324:288-289.

Panjwani U, Selvamurthy W, Singh SH, Gupta HI, Thakur L. Efectul practicii sahaja yoga asupra controlului crizelor şi modificărilor la pacienţii cu epilepsie. Ind J Med Res. 1996;103:165-172.

Yardi N. Yoga pentru controlul epilepsiei. Convulsii. 2001;10(1):7-12.

Ramaratnam S, Sridharan K. Yoga pentru epilepsie (Revista Cochrane). Biblioteca Cochrane, numărul 2, 2001: Oxford, Marea Britanie.

DeGiorgio CM, Shewmon DA, Whitehurst T. Stimularea nervului trigemen pentru epilepsie. Neurologie. 2003 Aug 12;61(3):421-422.

DeGiorgio CM, Murray D, Markovic D, et al. Stimularea nervului trigemen pentru epilepsie: fezabilitate şi eficacitate pe termen lung. Neurologie. 2009 Mar 10;72(10): 936-938.

DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D, et al. Studiu pilot al stimulării nervului trigemen (TNS) pentru epilepsie: un studiu de dovadă a conceptului. Epilepsie. 2006 iulie;47(7):1213-1215.

Eriksen HR, Ellertsen B, Gr0nningsaeter H, et al. Exerciţii fizice la femeile cu epilepsie intratabilă. Epilepsie. 1994 noiembrie-dec;35(6):1256-1264.

Arida RM, Scorza FA, Cavalheiro EA. Efecte favorabile ale activităţii fizice pentru recuperare în epilepsia lobului temporal. Epilepsie. 2010 Jul;51(suppl 3):76-79.

Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recomandări pentru îngrijirea femeilor cu epilepsie. Cleve Clin J Med. 2004;71(suppl 2):S49-S57.

Eritem multiform

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut brusc al leziunilor cutanate simetrice eritematoase, edematoase, maculare, papulare, urticariene, buloase sau purpurice

Evoluează în „leziuni ţintă” (leziuni cu centri clari şi inele eritematoase concentrice)

Primul loc caracteristic: dorsul mâinii

Distribuţie caracteristică: suprafeţe extensoare ale extremităţilor cu relativă cruţare a capului şi a trunchiului

Deşi rare, manifestări orale variind de la plăci sensibile superficiale eritematoase şi hiperkeratotice la bule şi eroziuni dureroase, profunde, hemoragice.

Tendinţa de a se repeta primăvara şi toamna

P CONSIDERAŢII GENERALE

Termenul de eritem multiform (EM) include o gamă largă de expresii clinice, de la eroziuni orale exclusive (EM orale) până la leziuni mucocutanate variind de la uşoară (EM minor) până la afectarea severă a mucoasei multiple (EM major, sindrom Stevens-Johnson [SJS]) sau cu implicarea unei suprafeţe mari a suprafeţei necrotoxice a epidermei [TEN]. Cu toate acestea, această terminologie nu este acceptată la nivel mondial şi, adesea, diferitele

categorii clinice prezintă unele caracteristici care se suprapun. Deşi există diferenţe semnificative între EM minor, EM major, SJS şi TEN în ceea ce priveşte severitatea şi expresia clinică, toate variantele au două trăsături comune: leziuni ţintă cutanate tipice sau mai puţin tipice şi necroza cu celule satelit sau mai răspândită a epiteliului. Clinic, EM major se caracterizează prin ţinte atipice tipice sau ridicate situate pe extremităţi şi/sau faţă. SSJ este diagnosticat atunci când leziunile sunt ţinte plate, atipice sau macule purpurice care sunt larg răspândite sau distribuite pe trunchi.1

Dintre numărul mare de factori etiologici suspectaţi, trăsătura de diferenţiere între EM şi SJS/NET este că virusul herpes simplex sau infecţiile micoplasmatice sunt implicate în aproximativ 90% din cazurile de EM minor, în timp ce SSJ şi TEN sunt cauzate în 80% din cazuri de medicamente sistemice, în principal de anticonvulsivante, medicamente antiinflamatoare, sulfonamide şi sulfonamide, nesteroidiene. Cu toate acestea, diferite vaccinuri (de exemplu, Vaccinia, tuberculoza, poliomielita, virusul papiloma uman etc.), substanţele de contact, alergiile alimentare şi alte organisme infecţioase au indus toate EM minore. Dovezile indică în mod clar hipersensibilitatea şi leziunile tisulare mediate de sistemul imunitar cauzate de eliberarea de intermediari de oxigen extrem de reactivi, derivati din leucocite polinucleare, ca factori comuni în toate variantele de EM.2

HLA-DQ3 se corelează strâns cu EM recurentă şi poate fi un marker pentru a distinge EM asociate herpesului de alte boli ale pielii.3 Biopsia poate ajuta la prezicerea progresiei bolii de la leziunile EM la SJS sau TEN.4

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Iodură de potasiu

Iodura de potasiu a fost folosită istoric pentru a trata diferite afecţiuni eritematoase, inclusiv următoarele:

Eritem multiform

Eritem nodos

Vasculita nodulară

Dermatoza neutrofilă febrilă acută

Paniculita migratoare subacuta nodular

Studiile clinice au documentat succesul dramatic cu iodură de potasiu.5-7 Mecanismul este aparent legat de suprimarea generării intermediarilor de oxigen precum peroxidul de hidrogen şi radicalul hidroxil de către neutrofilele stimulate. nu trebuie utilizat niciodată la femeile însărcinate în ultimul trimestru, datorită efectului său de suprimare a tiroidei fetale.9,10

Zinc

Sulfatul de zinc (0,025% până la 0,05%) a fost utilizat local la locul infecţiei herpetice şi pentru a preveni recidiva EM postherpetică.11

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Trebuie făcută o căutare atentă pentru a determina factorul iniţiator. Infecţiile de bază trebuie tratate, toate medicamentele inutile trebuie oprite şi iniţiat un program antiinflamator.

În EM asociate herpesului, tratamentul antiviral iniţiat după erupţia EM nu a arătat niciun beneficiu. Tratamentul simptomatic – inclusiv îngrijirea locală a pielii, analgezice şi ape de gură calmante – este important. Antisepticele lichide ajută la prevenirea suprainfectiei. Poate fi necesară o dietă lichidă. Înlocuirea lichidelor intravenoase cu electroliţi şi nutrienţi trebuie începută cât mai devreme posibil. Utilizarea corticosteroizilor sistemici este controversată, unii considerând că poate creşte riscul de complicaţii.

Suplimente

Iodură de potasiu: 100 mg de trei ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni, care se întrerupe dacă apar reacţii adverse

Sulfat de zinc: soluție 0,025% până la 0,05% aplicată local pe leziunile postherpetice

REFERINȚE

Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. Eritemul multiform cu afectarea mucoasei şi sindromul Stevens-Johnson sunt tulburări clinic diferite, cu cauze distincte. Arch Dermatol. 1995;131(5):539-543.

Roujeau JC. Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică sunt variante de severitate ale aceleiaşi boli care diferă de eritemul multiform. J Dermatol. 1997;24:726-729.

Kampgen E, Burg G, Wank R. Asociaţia eritemului multiform indus de virusul herpes simplex cu antigenul leucocitar uman DQw3. Arch Dermatol. Sept 1988;124(9):1372-1375.

Hosaka H, Ohtoshi S, Nakada T, et al. Eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică: diagnostic de secţiune congelată. J Dermatol. 2010 mai;37(5):407-412.

Horio T, Danno K, Okamoto H, et al. Iodură de potasiu în eritemul nodos şi alte dermatoze eritematoase. J Am Acad Dermatol. 1983;9:77-81.

Schultz EJ, Whiting DA. Tratamentul eritemului nodos şi al vasculitei nodulare cu iodură de potasiu. Br J Dermatol. 1976;94:75-78.

Kelly F. Iodul în medicină şi farmacie de la descoperirea sa: 1811-1961. Proc R Soc Med. 1961;54:831-836.

Miyachi Y, Niwa Y. Efectele iodurii de potasiu, colchicinei şi dapsonei asupra generării intermediarilor de oxigen derivati din PMN. Br J Dermatol. 1982;107:209-214.

Zona JJ. Iodură de potasiu şi vasculită. Arch Dermatol. 1981;117:758-759.

Sterling JB, Heymann WR. Iodură de potasiu în dermatologie: un medicament din secolul al XIX-lea pentru utilizări în secolul XXI, farmacologie, efecte adverse şi contraindicaţii.

J Am Acad Dermatol. 2000 oct;43(4): 691-697.

Brody I. Tratamentul topic al herpesului simplex recurent şi al eritemului multiform post-herpetic cu concentraţii scăzute de soluţie de sulfat de zinc. Br J Dermatol. 1981;104:191-194.

Boala fibrochistică a sânilor

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frecvent la femeile de vârstă reproductivă

Durere sau durere premenstruală a sânilor şi sensibilitate frecvente, deşi starea este adesea asimptomatică

Caracteristic ciclic şi bilateral cu multiple chisturi de dimensiuni diferite, dând sânului o consistenţă nodulară

p CONSIDERAŢII GENERALE

Sânii sensibili sau noduli sunt printre cele mai frecvente motive pentru care femeile îşi consultă medicii pentru evaluare şi tratament. Afecţiunile benigne ale sânilor care sunt prezente la aproape toate femeile de vârstă reproductivă într-o anumită măsură nu ar fi trebuit niciodată etichetate drept boală. Concepţia greşită pe scară largă conform căreia femeile cu sânii dureroşi sau noduli prezintă un risc crescut de cancer de sân adaugă combustibil la foc pentru cei care deja se tem de cancer de sân. Ar fi mult mai util să se creeze categorii descriptive de simptome şi afecţiuni care să înlocuiască termenul generic de boală fibrochistică a sânului (FBD). Cu toate acestea, am rămas cu un termen cu care toţi furnizorii de servicii de sănătate sunt familiarizaţi, chiar dacă majoritatea sunt de acord că ar fi mai bine să descriem şi să clasificam aceste afecţiuni mai precis.

Multe femei experimentează dureri sau sensibilitate premenstruală. Acest lucru poate fi atribuit unui efect mai proeminent al estrogenului decât al progesteronului asupra ţesutului mamar în acest moment, când efectul progesteronului ar trebui să fie în mod normal mai mare în faza luteală. Acest lucru nu înseamnă neapărat că aceste femei au cantităţi mai mici sau mai mari de un anumit hormon, dar pot avea o sensibilitate crescută a ţesuturilor la estrogen cu retenţia de lichide asociată. Majoritatea femeilor tolerează perfect acest disconfort şi pot fi doar liniştite. Alte femei ar putea avea nevoie să schimbe stilul de viaţă sau să utilizeze suplimente. Contraceptivele orale, terapia de substituţie hormonală sau ambele pot provoca, în mod similar, disconfort la sân. Aceste simptome ar fi cel mai bine descrise ca durere ciclică şi umflare fiziologică.

Mastalgia, o altă categorie descriptivă, se referă la orice durere de sân suficient de severă pentru a interfera cu viaţa de zi cu zi şi pentru a determina o femeie să caute tratament. Femeile cu mastalgie ciclică au această severitate a durerii în aproximativ 15% din timp. Durerea severă nonciclică este mult mai rară şi poate fi cauzată de infecţii, traume vechi sau afecţiuni musculo-scheletice legate de peretele toracic.

Nodulitatea difuză poate fi ciclică sau neciclică şi poate include sau nu durere. Sânii normali pot include, de asemenea, nodulări difuze din cauza glandelor, grăsimii şi ţesutului conjunctiv. O bulgări mai proeminente şi mai multe bulgări îl deosebesc de starea normală. Adesea, această umflătură difuză este simetrică şi este o constatare importantă pentru a distinge o umflătură normală de una suspectă.

Chiar şi majoritatea densităţilor care sunt unilaterale sunt benigne. Dacă marginea masei se contopeşte într-unul sau mai multe locuri cu ţesutul mamar din jur, este considerată nedominantă. Este important să evaluăm aceste mase şi să facem o distincţie atentă între o masă dominantă şi o masă de îngrijorare. Evaluarea poate include biopsie cu ac fin. Majoritatea prezintă unele modificări neproliferative, iar aproximativ 20% prezintă modificări proliferative fără hiperplazie atipică. Niciuna dintre aceste condiţii nu pune o femeie la un risc crescut de cancer de sân. Doar cei 5% care prezintă hiperplazie atipică prezintă un risc semnificativ crescut de cancer de sân, mai ales atunci când există antecedente familiale ale unei rude de gradul I cu cancer de sân.1

Masele dominante sunt mase unilaterale neciclice şi distincte pe toate părţile de ţesutul mamar din jur. Acestea persistă în timp şi necesită o evaluare amănunţită, cu excepţia celor foarte tineri. Sunt fie fibroadenoame, fie chisturi evidente. Fibroadenoamele sunt tumori fibroase benigne, netede, cauciucate. De obicei nu cresc mai mari. Chisturile sunt mai moi şi dispar atunci când sunt drenate prin aspiraţie cu ac. Fibroadenoamele şi chisturile nu sunt asociate cu un risc crescut de cancer de sân, dar trebuie distinse de afecţiunile maligne.

p DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

FBD nu poate fi diferenţiat definitiv de cancerul de sân sau fibroadenomul mamar doar din motive clinice. Durerea, variaţiile ciclice ale mărimii, mobilitatea ridicată, simetria şi multiplicitatea nodulilor sunt indicative pentru FBD. Procedurile neinvazive, cum ar fi

mamografia şi ultrasonografia, pot ajuta şi mai mult diferenţierea. Cu toate acestea, o analiză definitivă poate include aspiraţia cu ac şi biopsia cu ac fin sau biopsia excizională.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Discuţia despre sindromul premenstrual (vezi capitolul 202) poate ajuta la elucidarea în continuare a factorilor care pot influenţa FBD. Factorii discutaţi aici nu sunt trataţi în profunzime în capitolul 202 şi sunt deosebit de relevanţi pentru FBD.

Consideraţii dietetice

Metilxantine

Epidemiologic,2 experimental,3-5 şi clinic3'5, există dovezi puternice care susţin o asociere între consumul de metilxantină şi FBD. Cofeina, teofilina şi teobromina sunt toate cunoscute că inhibă acţiunea adenozin monofosfatului ciclic (cAMP) şi a guanozin monofosfat fosfodiesterazei ciclice şi că cresc semnificativ nivelurile acestora în ţesutul mamar. lichid chist.

Într-un studiu, limitarea metilxantinelor (cafea, ceai, cola, ciocolată şi medicamente cu cofeină) în dietă a dus la o îmbunătăţire la 97,5% dintre cele 45 de femei care s-au abţinut complet şi la 75% dintre cele 28 care şi-au limitat consumul. Cei care au continuat cu puţine modificări în consumul lor de metilxantine au prezentat o îmbunătăţire redusă.3 Conform acestui studiu, femeile pot avea praguri diferite de răspuns la metilxantine. Cu toate acestea, alte trei studii nu au arătat nicio asociere între metilxantine şi FBD.6-8 Stresul poate juca, de asemenea, un rol important, deoarece sânii fibrochistici par a fi mai sensibili la epinefrină, a cărei prezenţă creşte activitatea adenilatciclazei şi, prin urmare, producţia de cAMP.

Fibră

O comparaţie între dietele a 354 de femei cu afecţiuni epiteliale proliferative benigne ale sânului şi cele ale a 354 de martori potriviţi şi 189 de martori nepotriviţi a găsit o asociere inversă între fibrele alimentare şi riscul de afecţiuni epiteliale proliferative benigne ale sânului.

Soia

Într-un studiu necontrolat, 64 de femei aflate în premenopauză au consumat proteine din soia timp de 1 an. Femeile şi medicii lor au raportat o reducere subiectivă atât a sensibilităţii sânilor, cât şi a FBD. Evaluarea prin scintigrafie amplificată de sân a arătat, de asemenea, că a avut loc o reducere nestatistică atât a activităţii medii, cât şi a celei maxime ale ţesutului mamar după 1 an de consum zilnic de soia. A existat o reducere semnificativă statistic ($P < 0,01$) a variabilităţii activităţii ţesuturilor după un an de tratament cu proteine din soia.10 Aceste rezultate sunt promiţătoare şi au inclus atât constatări obiective, cât şi subiective în concordanţă cu o reducere a FBD.

Suplimente nutritive

Ulei de primula de seara

Mai multe studii au examinat EPO atât pentru mastalgie, cât şi pentru chisturile mamare. Într-un studiu randomizat controlat dublu-orb, 120 de femei au fost desemnate să primească unul dintre cele patru tratamente: (1) ulei de peşte şi ulei de control; (2) EPO şi ulei de control; (3) ulei de peşte şi EPO; sau (4) ambele martori.11 Uleiul de porumb şi uleiul de porumb cu ulei de germeni de grâu au fost uleiurile de control. Scăderea numărului de zile cu durere nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Pye şi colab., au combinat rezultatele din studiile randomizate şi studiile deschise care au inclus 291 de femei cu durere de sân ciclică şi neciclică. Raportul lor a indicat o rată de răspuns de 45% la EPO pentru mastalgia ciclică, comparativ cu rata de răspuns de 19% în grupurile placebo. Ei au raportat, de asemenea, o rată de răspuns de 27% la EPO la femeile cu mastalgie nonciclică, comparativ cu o rată de răspuns la placebo de 9%. Din păcate, această publicaţie nu a oferit suficiente informaţii cu privire la detaliile privind calitatea studiilor.12 Într-un alt studiu, 73 de femei cu dureri de sân au primit aleatoriu 3 g/zi de EPO sau placebo. După 3 luni, durerea şi sensibilitatea s-au redus semnificativ atât la femeile cu durere ciclică la sân, cât şi la cele cu durere nonciclică. Femeile care au luat placebo nu au prezentat nicio îmbunătăţire semnificativă.13 Un studiu randomizat de 36 de femei cu mastalgie ciclică sau neciclică severă au primit aleatoriu 320 mg de acid gamma-linolenic/zi din EPO sau placebo timp de 4 luni. După 4 luni, nu s-au observat îmbunătăţiri clinice consistente.14

Un studiu randomizat controlat a examinat eficacitatea EPO pentru chisturile recidivante de sân.15 A existat o reducere uşoară, dar semnificativă statistic, a recurenţei chistului mamar la femeile care au primit EPO. Două sute de femei cu chisturi mamare au fost repartizate aleatoriu fie şase capsule pe zi de EPO, fie placebo timp de un an. Deşi au existat mai puţine chisturi în grupul EPO (92 faţă de 113), această diferenţă nu a fost semnificativă statistic.

Vitamina E

S-a demonstrat că alfa-tocoferolul ameliorează multe simptome ale sindromului premenstrual, în special FBD, aşa cum au demonstrat mai multe studii clinice dublu-orb.16,17 Două studii au demonstrat că vitamina E este utilă clinic în ameliorarea durerii şi sensibilităţii, fie că sunt ciclice sau nonciclice.18,19 Modul de acţiune rămâne neclar. Când au fost studiate un număr mai mare de femei, vitamina E nu s-a descurcat atât de bine, nu arătând efecte semnificative nici subiectiv sau obiectiv.20,21 Rezultatele studiilor anterioare nu au fost duplicate până de curând. În 2004, Bespalov şi colab. au studiat efectele suplimentării cu o combinaţie de beta-caroten, vitamina E, vitamina C şi pudră de usturoi la 66 de femei.22 A existat o reducere a severităţii mastalgiei, a sindromului premenstrual, a menstruaţiei rare şi a crampe menstruale, precum şi o reducere a simptomelor de fibromatoză4% la femei, comparativ cu femeile75% pe placebo.

În 2009, a existat un studiu clinic dublu-orb al suplimentării cu vitamina E în Iran, care a inclus 150 de femei.23 Două grupuri de câte 75 de femei fiecare au fost evaluate pentru severitatea şi durata durerii de sân, care a fost măsurată conform unui grafic al durerii de sân şi a unei scale vizuale analogice pentru a măsura severitatea durerii. Comprimatele

masticabile care conţin fie vitamina E (200 mg) fie placebo au fost administrate de două ori pe zi timp de 4 luni. Severitatea şi durata durerii au fost evaluate la sfârşitul lunii a doua şi a patra, iar rezultatele la 2 luni au fost dramatic mai bune pentru grupul care a primit vitamina E decât pentru cei trataţi cu placebo. În general, astfel de rezultate par să fie realizabile la aproximativ 70% dintre femei. Îmbunătăţirea a fost observată încă de la 2 luni şi nu a existat nicio îmbunătăţire suplimentară la 4 luni.

Vitamina A

Vitamina A a fost doar puţin studiată pentru sânii fibrochistici. Cu toate acestea, există receptori retinoizi în ţesutul mamar, care pot modula modificările sânilor. Într-un studiu efectuat pe 12 femei cu boală fibrochistică a sânilor, femeilor li s-au administrat 150.000 UI de vitamina A pe zi, timp de 3 luni. Cinci dintre cei 9 pacienţi care au finalizat studiul au avut remisiune completă sau parţială a FBD.24 Cu toate acestea, unii pacienţi au dezvoltat reacţii adverse uşoare, ceea ce a determinat 2 dintre cei 12 iniţiali să se retragă din cauza durerilor de cap şi 1 pacient a necesitat o reducere a dozei. Beta-carotenul pare a fi o sursă mai adecvată de retinol datorită toxicităţii mult scăzute şi activităţii similare în afecţiunile ovariene şi inflamatorii (vezi capitolul 137). Cu toate acestea, unele femei vor avea nevoie de suplimente de vitamina A, deoarece o parte semnificativă a populaţiei are variaţii genomice care afectează conversia beta-carotenului în vitamina A (vezi capitolele 69 şi 135).

Tiroidă şi iod

Deficienţa experimentală de iod la şobolani are ca rezultat o displazie mamară similară histologic cu FBD umană.23 La pacienţii umani, terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni la hipotiroidian şi la unii pacienţi eutiroidieni poate duce la ameliorarea clinică.23,24 Cercetările au arătat că suplimentarea tiroidiană (0,1 mg/zi de Synthroid), scade nivelul seric şi presupusa de prostoditinină. pacienţii eutiroidieni. Aceste rezultate sugerează că hipotiroidismul subclinic, deficitul de iod sau ambele pot fi factori etiologici în FBD.

Iodul (în special cazeinatul de iod) poate fi un tratament eficient pentru FBD.25 Se teoretizează că absenţa iodului face epiteliul mai sensibil la stimularea estrogenului. Această hipersensibilitate poate produce secreţii peste limita de absorbţie, distând astfel canalele mamare şi producând mici chisturi şi ulterior fibroză (întărirea ţesutului datorită depunerii de fibrină, asemănătoare cu formarea ţesutului cicatricial).

În studiile efectuate la şobolani, s-a demonstrat că există un răspuns ierarhic la tipul de compus de iod în corectarea anomaliilor în ţesutul mamar datorate lipsei de iod. Deşi iodul corectează spaţiile chistice şi corectează parţial reproducerea celulară excesivă, iodul în forma sa elementară corectează întregul proces al bolii. Astfel, se pare că iodul elementar este forma preferată de iod pentru a îmbunătăţi metabolismul sânilor. De asemenea, se ştie că suplimentarea orală cu iod are efecte antiinflamatorii şi antifibrotice semnificative atât în modelele experimentale acute, cât şi în cele cronice.26

Studiile pe oameni indică, de asemenea, că iodul elementar poate fi mai eficient decât iodul. Din 1975, au fost efectuate trei studii clinice pe femei cu FBD27:

Un studiu necontrolat cu iodură de sodiu şi iodură legată de proteine

Un studiu prospectiv controlat încrucişat de la iodură la iod molecular

Un studiu prospectiv controlat dublu-orb cu iod molecular

Rezultatele acestor studii indică faptul că, deşi tratamentul cu ioduri a fost eficient la aproximativ 70% dintre subiecţi, acesta a fost asociat cu o rată ridicată de efecte secundare (de exemplu, alterarea funcţiei tiroidiene la 4%, iodism la 3% şi acnee la 15%). Rezultatele cu iod elementar au fost aproximativ aceleaşi, dar nu au fost asociate cu efecte secundare semnificative. Cel mai semnificativ efect secundar al iodului molecular a fost o creştere pe termen scurt a durerii de sân, care părea să corespundă cu o înmuiere a sânului şi cu dispariţia plăcilor de ţesut fibros la examenul fizic. D

Doza de iod molecular a fost de 70 până la 90 mg/kg corp E

greutate. Această doză pare să fie sigură şi eficientă în tratamentul p

ment pentru FBD. Suplimentele de iod utilizate în aceste studii (cazeinat de iod şi iod lichid) devin disponibile pe piaţă.

Suplimente din plante

Vitex Agnus-Castus (Mușca)

Boabele de arbore cast a fost o plantă foarte importantă pentru sindromul premenstrual (PMS) şi tulburarea disforică premenstruală. Dovezile pentru utilizarea boabelor de arbore cast în tratamentul mastalgiei au fost raportate atât în studii randomizate, cât şi în studii nerandomizate. Un studiu mare deschis (fără grup de control) pe 1634 de femei care au prezentat mastalgie ciclică ca parte a sindromului lor premenstrual a demonstrat că, după 3 luni de tratament, 80% dintre paciente şi-au evaluat răspunsul ca fiind bun şi 81% l-au evaluat ca fiind un tratament foarte bun pentru mastalgia lor. au fost tratate zilnic cu arbore cast timp de trei cicluri menstruale consecutive.29 Până la sfârşitul perioadei de studiu, mastalgia ciclică a scăzut semnificativ împreună cu un grad mai mic de îmbunătăţire chiar şi la 3 luni după oprirea plantei. Treizeci şi opt de femei au evaluat eficacitatea ca fiind moderată până la excelentă, 5 raportând niciun efect. Într-un studiu controlat randomizat, 97 de femei cu mastalgie ciclică au avut o scădere a intensităţii durerii de două ori mai mare după unul sau două cicluri de tratament decât cu placebo. a început arborele cast. Într-un studiu randomizat de tulburare disforică premenstruală, care compară arborele cast cu un ISRS, 58% dintre pacienţii trataţi cu arbore cast au avut o îmbunătăţire a mastalgiei lor ciclice şi 68% dintre pacienţi au prezentat îmbunătăţiri ale simptomelor lor psihologice. Îmbunătăţirea durerii de sân a fost mai mare în grupul cu arbore cast (52%) comparativ cu grupul placebo (24%).32

Alte consideraţii

Funcţia ficatului

Deoarece FBD poate fi legată de o sensibilitate crescută la estrogen, iar ficatul este locul principal al clearance-ului estrogenului, orice factor (de exemplu, colestază, „sindrom hepatic toxic", poluare a mediului sau alt compromis hepatic) care interferează cu funcţionarea corespunzătoare a ficatului poate duce la un efect crescut al estrogenului asupra unui anumit ţesut sensibil la estrogen. Niveluri adecvate de factori lipotropi şi vitamine B sunt necesare pentru conjugarea estrogenului.

Funcţia de colon

Boala de sân a fost legată de dieta occidentală şi de funcţia intestinală. Există o asociere între displazia epitelială în mamelonul aspirat de lichid mamar şi frecvenţa mişcărilor intestinale.33 Femeile care au mai puţin de trei mişcări intestinale pe săptămână au un risc de FBD de 4,5 ori mai mare decât cele care au cel puţin una pe zi.

Această asociere se datorează probabil florei bacteriene din intestinul gros care transformă sterolii şi acizii graşi endogeni şi exogeni în diverşi metaboliţi toxici, inclusiv cancerigeni policiclici şi mutageni.34 Microorganismele fecale sunt capabile să sintetizeze estronă, estradiol şi 17-metoxiestradiol, precum şi sulfatul de glucuron, care metabolizează şi metabolizează sulfatul de glucuron35. absorbţia estrogenilor derivaţi din bacterii şi reabsorbţia estrogenului conjugat anterior. Dieta joacă un rol major în determinarea microflorei colonului, a timpului de tranzit şi a concentraţiei metaboliţilor absorbibili.35

Femeile care urmează diete vegetariene excretă de două până la trei ori mai mulţi estrogeni conjugaţi decât cele care sunt omnivore, care, de asemenea, reabsorb mai mulţi estrogeni.33 În plus, femeile omnivore au niveluri medii cu 50% mai mari de estrogeni neconjugaţi. Sa demonstrat că suplimentarea cu Lactobacillus acidophilus reduce [''-glucuronidaza fecală.36

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Unele femei au FBD nonciclic, iar altele au sensibilitate şi nodulări ale sânilor premenstruale ciclice, aşa că abordarea terapeutică prezentată în capitolul 202 poate fi mai potrivită pentru nevoile individuale. Terapia recomandată aici include şi unii dintre factorii cheie discutaţi în capitolul 202.

Dieta

Dieta ar trebui să fie în primul rând vegetariană, cu cantităţi mari de fibre alimentare. Toate metilxantinele trebuie eliminate până la ameliorarea simptomelor. În acel moment, metilxantinele pot fi reintroduse în cantităţi mici. S-a demonstrat că reducerea conţinutului de grăsimi din dietă la 15% din caloriile totale în timp ce creşterea consumului de carbohidraţi complecşi s-a dovedit că reduce severitatea sensibilităţii şi umflăturii premenstruale a sânilor, precum şi noduritatea la unele femei. estrogenii ar trebui evitati,

deoarece pot exacerba starea (acestea includ contraceptivele orale, terapia de substitutie hormonala si produsele animale crescute cu estrogeni). Dieta ar trebui să pună accent pe alimente integrale neprocesate (cereale integrale, leguminoase, legume, fructe, nuci și semințe). Pacienții trebuie încurajați să bea cel puțin 48 oz de apă pe zi.

Suplimente nutritive

Factori lipotropi: 1000 mg de colină și 1000 mg de metionină și/sau cisteină pe zi. Alternativ, S-adenosilmetionina (SAMe) poate fi utilizată la o doză de 200 până la 400 mg pe zi.

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi de D-alfa tocoferol

Beta-caroten: 50.000 până la 300.000 UI/zi

Iod (iod apos): 3 până la 6 mg/zi (un articol pe bază de rețetă)

Ulei de primulă: 1500 mg de două ori pe zi

Medicamente botanice

Vitex (boacă castă): doza obișnuită de extract de boabe caste (deseori standardizată pentru a conține 0,5 procente de agnuzidă) sub formă de tablete sau capsule este de 175 până la 225 mg pe zi. Dacă utilizați extract lichid, doza tipică este de 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță) pe zi.

REFERINȚE

Pagina DL, Dupont WD. Indicatori ai riscului crescut de cancer mamar la om. J Cell Biochem Suppl. 1992;16G:175-182.

Boyle CA, Berkowitz GS, LiVolsi VA, et al. Consumul de cofeină și boala fibrochistică a sânilor: un studiu epidemiologic caz-control. J Natl Cancer Inst. 1984;72:1015-1019.

Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N și colab. Studii clinice și biochimice asupra bolii fibrochistice ale sânilor legate de metilxantina. Chirurgie. 1981;90:299-304.

Minton JP, Foecking MK, Webster DJT și colab. Cofeina, nucleotide ciclice și boli ale sânilor. Chirurgie. 1979;86:105-109.

Ernster VL, Mason L, Goodson III WH, et al. Efectele dietei fără cofeină asupra bolii benigne ale sânilor: un studiu aleatoriu. Chirurgie. 1982;91:263-267.

Lubin F, Ron E, Wax Y, et al. Un studiu caz-control al cofeinei şi metilxantinei în boala benignă a sânilor. JAMA. 1985;253:2388-2392.

Shairer C, Brinton LA, Hoover RN. Metilxantina şi boala benignă a sânilor. Am J Epidemiol. 1986;124:603-611.

Marshall J, Graham S, Swanson M. Consumul de cafeină şi boala benignă a sânilor: o comparaţie caz-control. Am J Sănătate Publică. 1982;72:610-612.

Baghurst PA, Rohan TE. Fibre alimentare şi risc de tulburări benigne ale epiteliului proliferativ ale sânului. Int J Cancer. 1995;63:481-485.

Fleming RM. Ce efect, dacă există, are proteina din soia asupra ţesutului mamar? Integr Cancer Ther. 2003;2:225-228.

Blommers J, de Lange-De Klerk E, Kuik D, et al. Studiu controlat cu ulei de primula. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(5):1389-1394.

Pye J, Mansel RE, Hughes LE. Experienţă clinică de tratament medicamentos pentru mastalgie. Lancet. 1985;2:373-377.

Pashby N, Mansel RE, Hughes LE, et al. Un studiu clinic al uleiului de primulă în mastalgie. Br J Surg. 1981;68:801-824.

Gately C, Miers M, Mansel R, et al. Tratamente medicamentoase pentru mastalgie: 17 ani de experienţă în Clinica de Mastalgie Cardiff. JR Soc Med. 1992;85(1):12-15.

Mansel R, Harrison B, Melhuish J, et al. Un studiu randomizat de intervenţie alimentară cu acizi graşi esenţiali la pacienţii cu chisturi clasificate. Ann NY Acad Sci. 1990;586:288-294.

London RS, Sundaram GS, Schultz M, et al. Parametrii endocrini şi terapia cu alfatocoferol a pacienţilor cu displazie mamară. Cancer Res. 1981;41:3811-3813.

London RS, Sundaram G, Manimekalai S, et al. Efectul alfa-tocoferolului asupra simptomatologiei premenstruale: un studiu dublu-orb. II. Corelaţii endocrine. J Am Coll Nutr. 1984;3:351-356.

London R, Sundaram G, Manimekalai S, et al. Displazia mamară: parametri endocrini şi terapia cu tocoferol. Nutr Res. 1982;7:243.

London R, Sundaram GS, Schultz M, et al. Parametrii endocrini şi terapia cu alfa-tocoferol a pacienţilor cu displazie mamară. Cancer Res. 1981;41:3811-3813.

Myer EC, Sommers DK, Reitz CJ, et al. Vitamina E şi boala benignă a sânilor. Chirurgie. 1990;107:549-551.

Londra RS, Sundaram GS, Murphy L,

et al. Efectul vitaminei E asupra displaziei mamare: un studiu dublu-orb. Obstet Gynecol. 1985;65:104-106.

Bespalov V, Barash N, Ivanova O, et al. Studiul unui supliment alimentar antioxidant Karinat la pacienţii cu boală benignă a sânilor. Vopr Onkol. 2004;50: 467-472.

Parsay S, Olfati F, Nahidi S. Efectele terapeutice ale vitaminei E asupra mastalgiei ciclice. Jurnalul Sânilor. 2009;15(5):510-514.

Band PR, Deschamps M, Falardeau M, et al. Tratamentul bolii benigne de sân cu vitamina A. Prev Med. 1984;13: 549-554.

Eskin BA, Bartushka DG, Dunn MR, et al. Displazia glandei mamare în deficit de iod. JAMA. 1967;200:691-695.

Mielens ZE, Rozitis Jr J, Sansone Jr VJ. Efectul iodurilor orale asupra inflamaţiei. Tex Rep Biol Med. 1968;26:117-121.

Gent WR, Eskin BA, Low DA, et al. Înlocuirea iodului în boala fibrochistică a sânului. Can J Surg. 1993;36: 453-460.

Loch E, Selle H, Boblitz N. Tratamentul sindromului premenstrual cu o formulare fitofarmaceutică care conţine Vitex agnus castus. J Womens Health Gend Based Med. 2000;9:315-320.

Berger D, Schaffner W, Schrader E, şi colab. Eficacitatea extractului de Vitex agnus castus L. Ze 440 la pacienţii cu sindrom premenstrual. Arch Gynecol Obstet. 2000;264:150-153.

Halaska M, Beles P, Gorkow C şi colab. Tratamentul mastalgiei ciclice cu o soluţie care conţine un extract de Vitex agnus castus: rezultatele unui studiu dublu-orb controlat cu placebo. Sânul. 1000;8: 175-181.

Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetina versus extract de Vitex agnus castus în tratamentul tulburării disforice premenstruale. Hum Psihofarmacol. 2003;18:191-195.

Schellenberg R. Tratamentul sindromului premenstrual cu extract de fruct de agnus castus: studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo. Br Med J. 2001;322:134-137.

Petrakis NL, King EB. Anomalii citologice în mamelonul aspirat de lichid mamar de la femei cu constipaţie severă. Lancet. 1981;2:1203-1204.

Hentges DJ. Dieta influenţează compoziţia microflorei fecale umane? Nutr Rev. 1980;38:329-336.

Goldin B, Aldercreutz H, Dwyer JT, et al. Efectul dietei asupra excreţiei de estrogeni la femeile aflate în pre- şi post-menopauză. Cancer Res. 1981;41:3771-3773.

Goldin B, Gorback S. Efectul hrănirii cu lapte şi lactobacil asupra activităţii enzimelor bacteriene intestinale umane. Am J Clin Nutr. 1984;39:756-761.

Boyd NF, McGuire V, Shannon P, şi colab. Efectul unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi bogat în carbohidraţi asupra simptomelor mastopatiei ciclice. Lancet. 1988;2:128-132.

Rose DP, Boyar AP, Cohen C şi colab. Efectul unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi asupra nivelului hormonal la femeile cu boală chistică a sânilor. I. Steroizi si gonadotropine serice. J Natl Cancer Inst. 1987;78:623-626.

CAPITOLUL 166

Sindromul fibromialgiei

John C. Lowe, MA, DC

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frecvente: 2% până la 13% din populaţie; aproximativ 80% până la 90% femei

Durere cronică larg răspândită care implică durere axială şi durere în partea stângă, dreaptă, superioară şi inferioară a corpului1

Sensibilitate anormală la 11 sau mai multe din 18 locuri specifice ale punctului sensibil anatomic (TnP)1 (Figura 166-1)

p DIAGNOSTIC

Cele mai frecvente 13 simptome asociate cu durerea şi sensibilitatea sindromului fibromialgie (FMS) 2-4 sunt enumerate în Caseta 166-1.

Diagnostic diferenţial

Scopul criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR) din 1990 pentru FMS a fost de a distinge pacienţii cu o tulburare primară presupusă desemnată FMS de cei cu simptome similare din cauza altor tulburări medicale distinse. Cele două criterii majore pentru FMS sunt durerea şi sensibilitatea larg răspândită cronică (mai mult de 3 luni). Criteriile au fost stabilite în principal pentru utilizarea în cercetare care ar identifica în cele din urmă mecanismul patologic de bază al simptomelor, dar au ajuns să servească drept criterii de diagnostic în practica clinică.

Unii teoreticieni au susţinut că durerea şi sensibilitatea pe scară largă la locurile anatomice previzibile sunt trăsături ale multor tulburări medicale.5 Argumentul lor este adevărat numai pentru hipotiroidism şi rezistenţa celulară la hormonul tiroidian, mai ales când sunt luate în considerare şi simptomele asociate FMS. Când majoritatea pacienţilor cu hipotiroidism sau rezistenţă celulară la hormoni tiroidieni îndeplinesc criteriile ACR pentru FMS şi sunt trataţi eficient cu terapie cu hormoni tiroidieni, ei nu mai îndeplinesc criteriile FMS. dacă simptomele şi semnele FMS ale pacientului sunt caracteristici ale hipotiroidismului sau rezistenţei celulare la hormonul tiroidian.

Totuşi, argumentul teoreticienilor nu se aplică altor tulburări medicale şi este infirmat de două linii de dovezi.17 În primul rând, studiile nu au stabilit că durerea cronică larg răspândită şi TnP multiple sunt caracteristici ale altor tulburări medicale. În al doilea rând, mulţi pacienţi cu poliartrită reumatoidă, osteoartrită, boala Lyme, lupus eritematos sistemic, malformaţie Chiari şi stenoză spinală îndeplinesc, de asemenea, criteriile ACR pentru FMS, dar când aceste alte tulburări sunt tratate eficient, pacienţii îndeplinesc în continuare criteriile pentru FMS.18-20.

Argumentul este fals, aşadar, că durerea şi sensibilitatea cronică larg răspândită sunt caracteristici ale multor tulburări medicale. Cu toate acestea, argumentul evidenţiază necesitatea de a diferenţia FMS de alte tulburări cu simptome similare care pot determina clinicianul să diagnosticheze greşit FMS. Principalele tulburări pe care clinicianul ar trebui să le distingă de FMS sunt artrita, miopatia, polimialgia reumatică, polineuropatia diabetică, spondilita anchilozantă, discopatia, durerea cardiacă sau pleurală21, sindroamele durerii miofasciale musculare multiple22 şi lupusul eritematos. Un anumit pacient poate, desigur, să îndeplinească concomitent criteriile pentru FMS şi una sau mai multe alte tulburări cu simptome suprapuse. FMS poate fi de obicei diferenţiat de tulburările medicale, altele decât hipotiroidismul şi rezistenţa celulară la hormonii tiroidieni, prin atenţie.

FIGURA 166-1 Localizările a 18 puncte anatomice sensibile. (Drepturi de autor John C. Lowe.)

CASETA 166-1 Cele mai frecvente simptome asociate în sindromul fibromialgie

Oboseală

Rigiditate

Durere de cap

Tulburări de somn

Colon iritabil

Depresie

Disfuncţie cognitivă

Anxietate

Frig

Parestezii

Simptome sicca

Intoleranţa la exerciţii fizice

Dismenoree

Din referinţele 6, 7, 11-13, 16, 110, 115, 116 şi 173.

patognomie. Cu toate acestea, examinarea diagnosticului va arăta că simptomele şi semnele majorităţii pacienţilor cu FMS nu se pot distinge de cele din subclasa pacienţilor hipotiroidieni şi rezistenţi la hormoni tiroidieni pentru care durerea este un simptom predominant.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Focus actual al Comunităţii de Cercetare a Fibromialgiei Convenţionale

Ipoteza deficitului de serotonină este cel mai vechi mecanism propus al FMS.23-25 Ca concept inspirator de cercetare, ea a constituit baza teoretică de bază a paradigmei reumatologice a FMS. Această ipoteză a propus că deficitul de serotonină al sistemului nervos central (SNC) a redus eficienţa sistemului antinociceptiv descendent al trunchiului

cerebral şi al măduvei spinării, scăzând pragul de percepţie a durerii.26 Până în 2000, ipoteza deficitului de serotonină a fost respinsă în mod eficient16 de trei linii de dovezi pentru pacienţii cu SFM: trombocite.26-28 În al doilea rând, medicamentele pentru creşterea serotoninei nu au fost mai eficiente decât placebo29,30-34 şi au exacerbat statusul FMS al unor pacienţi.35 Şi în al treilea rând, fluxul sanguin scăzut al creierului pacienţilor cu FMS36,37 contrazice deficitul de serotonină; serotonina este un vasoconstrictor puternic38, iar un nivel scăzut al SNC ar produce vasodilataţie cerebrală şi creşterea fluxului sanguin.

Acest lucru a fost documentat în continuare în publicaţia din 2005 a stării acelei paradigme.39 Punctul de vedere teoretic central al primei paradigme a trecut de la o deficienţă de serotonină la o problemă generalizată de procesare crescută a durerii care rezultă într-o stare hiperalgezică,39,40 care este explicată în mod plauzibil de nivelurile extraordinar de ridicate de substanţă P la pacienţii cu FMS, dar cei mai mulţi cercetători au eşuat la pacienţii cu FMS. mecanism plauzibil al nivelurilor ridicate ale pacienţilor de substanţă P (vezi secţiunea următoare). În schimb, eforturile lor principale au fost de a dezvolta produse farmaceutice pentru a gestiona durerea FMS. Acest lucru a condus la aprobarea mai multor medicamente de către Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru FMS şi la recomandarea ca pacienţii să urmeze educaţie despre FMS, precum şi psihoterapie şi antrenament aerobic, de forţă şi flexibilitate.40

Ipoteza hipometabolismului sindromului fibromialgie

Ipoteza hipometabolismului presupune că FMS este hiperalgezie cronică şi alte simptome şi semne de hipometabolism datorate hipotiroidismului, rezistenţei celulare parţiale la hormonul tiroidian sau alţi factori care împiedică metabolismul. Printre ceilalţi factori despre care se spune că sunt responsabili se numără dieta pernicioasă, deficienţele nutriţionale, condiţia fizică scăzută şi medicamentele care împiedică metabolismul. Termenul de hipometabolism se referă la impactul global asupra pacientului al factorilor de bază, dintre care majoritatea sunt catabolici şi inhibitori, deşi unii sunt anabolici sau excitatori.16

Dovezi considerabile indică faptul că reglarea inadecvată a hormonilor tiroidieni (ITHR) din cauza hipotiroidismului sau a rezistenţei celulare la hormonul tiroidian este mecanismul de bază al celor două caracteristici principale ale FMS: durere cronică larg răspândită şi sensibilitate anormală. ITHR al proceselor metabolice din celulele sistemului antinociceptiv descendent trunchiul cerebral-măduva spinării poate duce la o percepţie a durerii îmbunătăţită cronic. Afectarea sistemului antinociceptiv la pacienţii cu FMS are ca rezultat următoarele:

Durere spontană sau continuă

Sensibilitate (scăderea pragului durerii la stimuli mecanici)

Hiperalgezie (sensibilitate crescută la stimuli nocivi)43,44

ITHR poate afecta sistemul antinociceptiv prin două mecanisme. În primul rând, ITHR poate creşte sever producţia de substanţă P, care este extrem de ridicată în lichidul cefalorahidian (LCR) al pacienţilor cu FMS testaţi.41 Substanţa P este eliberată de la terminalele neuronilor nociceptivi42 şi ajută la însumarea semnalelor nociceptive lente.45 Această facilitare amplifică transmiterea semnalelor nociceptive în măduva spinării şi inhibă sinteza secretă a hormonilor spinali46 normal. substanţa P în multe celule SNC. O face prin reprimarea transcripţiei genei pre-protahikininei-A. Preprotachikinina-A este precursorul substanţei P şi al receptorului P al substanţei înrudite.47,48 Scăderea nivelului de hormoni tiroidieni prin tiroidectomie a crescut nivelul substanţei P în astrocite48; hipofiza anterioară49-51; mulţi nuclei cerebrali52; şi, cel mai relevant pentru durere, coarnele dorsale ale măduvei spinării lombare. Creşterea substanţei P pentru cornul dorsal a fost foarte crescută (100%)53,54 ca şi la pacienţii cu FMS.41 Tratamentul cu hormoni tiroidieni a scăzut nivelul de substanţă P în hipofiza anterioară, 50 nuclei cerebrali55 şi coarnele dorsale.54 Excesul de hormon tiroidian a redus substanţa P la niveluri subnormale.51

Al doilea mecanism prin care ITHR poate reduce eficacitatea sistemului antinociceptiv este prin reducerea sintezei şi secreţiei de norepinefrină (NE) în celulele locului ceruleus al trunchiului cerebral. NE adecvată este esenţială pentru funcţionarea normală a sistemului antinociceptiv descendent.56,57

Căile antinociceptive care coboară de la trunchiul cerebral la coarnele dorsale conţin două tipuri de neuroni: cei care secretă serotonină şi alţii care secretă NE.20,56,58,59 Secreţia de serotonină de către neuroni este mărită tonic de secreţia de NE. Secreţia normală de serotonină este, prin urmare, dependentă de secreţia de NE.54 Serotonina stimulează interneuronii să secrete opiacee.56,58,60 Acestea inhibă apoi transmisia parţial prin blocarea eliberării de substanţe neurotransmiţătoare precum glutamatul şi substanţa P din neuronii aferenţi. fibre.63 Scăderea efluxului de potasiu hiperpolarizează terminalele, inhibând transmiterea semnalelor nociceptive către neuronii spinotalamici care altfel ar transmite semnalele către creier.64 Secreţia scăzută de NE de către neuronii descendenţi, totuşi, poate reduce secreţia de serotonină selectiv la nivelul cornului dorsal interneuronii şi secretia secundară. Ca urmare, transmiterea semnalelor nociceptive în SNC va creşte, sporind astfel percepţia durerii.

Faptul că producţia scăzută de NE este implicată în percepţia crescută a durerii la pacienţii cu FMS este indicată de metaboliţii scazuţi atât ai dopaminei, cât şi ai NE în LCR al pacienţilor. Locul ceruleus este locul creierului cu cea mai mare concentraţie de T3.65'67 Hormonul tiroidian reglează nivelurile de activitate a două enzime limitatoare de viteză în sinteza dopaminei şi NE.68 O enzimă, tirozinhidroxilaza, catalizează conversia tirozinei în levodopa, care la rândul său este transformată în activitatea dopamină hidroxilaza69. neuronii noradrenergici din locus ceruleus are un nivel scăzut de hipotiroidism.70 Activitatea scăzută a enzimei şi conversia redusă a levodopei în dopamină pot fi responsabile pentru niveluri scăzute de dopamină în striat, hipotalamus şi ganglionii cervicali superiori în hipotiroidism. dopamină-Ş-hidroxilaza, catalizează conversia dopaminei în NE. Activitatea scăzută a enzimei în hipotiroidism poate reduce nivelurile de

NE.68 Din păcate, nivelurile de NE din sistemul antinociceptiv şi din alte ţesuturi din tulburările tiroidiene nu au fost studiate suficient71 pentru a susţine acest presupus mecanism.

Prin creşterea nivelurilor de substanţă P şi, eventual, scăderea nivelurilor de NE în măduva spinării, ITHR poate creşte astfel în mod plauzibil percepţia durerii pacienţilor cu FMS. Durerea pacienţilor, totuşi, este probabil agravată de alţi factori. În primul rând, majoritatea pacienţilor cu FMS sunt inactivi fizic din cauza durerii lor,72,73, deşi motorul scăzut din cauza nivelurilor scăzute de dopamină27 probabil contribuie la inactivitatea lor. Nivelul lor scăzut de activitate fizică poate contribui şi mai mult la ineficienţa sistemului antinociceptiv.74'76.

ITHR poate explica, de asemenea, în mod plauzibil, celelalte simptome şi anomalii verificate în mod obiectiv ale FMS: dureri musculare şi articulare, parestezii, disfuncţii cognitive, depresie, intoleranţă la frig, intoleranţă la efort, slăbiciune şi oboseală, piele uscată şi membrane mucoase, constipaţie, dismenoree şi receptori trombocitar minoragii, creşterea adrenergică77, densitate, 79,80 scăderea fluxului sanguin al creierului, 81 scăderea fluxului sanguin periferic, 82 tulburări de somn, 83 somn deficitar cu unde lente, 84 hipotensiune arterială, 85 răspuns simpatic tocit la stres, 86 rigiditate şi umflare, 87 sindrom de intestin iritabil, 88 urinare excesivă, 83 acid prooronic ridicat, ser scazut, substanţă colagenă III90 proteoglicani,91 piridinolină92 şi hidroxiprolină93, anomalii ale glicolizei,94 concentraţii scăzute de fosfaţi cu energie înaltă în eritrocite şi celule musculare95,96 şi niveluri scăzute de hormon de creştere şi somatomedină C97. efectul hormonului asupra sistemului adrenergic. Dacă ipoteza hipometabolismului este verificată la un moment dat în viitor, definiţia fibromialgiei va include o explicaţie a FMS ca o condiţie de dominanţă a-adrenergică.

Suport experimental pentru ipoteza hipometabolismului sindromului fibromialgie

Ipoteza că ITHR este un mecanism de bază al FMS are un sprijin experimental considerabil.98 Mulţi cercetători au observat caracteristicile practic identice ale FMS, hipotiroidismul şi forma periferică de rezistenţă celulară la hormonul tiroidian.16,99'114.

Mai multe grupuri de cercetare au folosit testarea funcţiei tiroidiene pentru a determina incidenţa bolii tiroidiene în rândul pacienţilor cu FMS. Fiecare grup a raportat o incidenţă mai mare decât în populaţia generală.99'109 O analiză amănunţită a tuturor dovezilor disponibile indică faptul că aproximativ 90% dintre pacienţii cu FMS au o formă de boală tiroidiană, fie hipotiroidism primar, fie central sau rezistenţă celulară la hormonul tiroidian.115,116.

În două studii, 15 femei cu FMS au avut rate metabolice de repaus (RMR) scăzute şi temperaturi bazale axilare, comparativ cu 15 martori sănătoşi. În ambele studii, RMR medie a martorilor a fost în intervalul de referinţă prezis prin ecuaţii. Cu toate acestea, în primul studiu, RMR medie a pacienţilor cu FMS a fost cu 29,2% sub normal în funcţie de sex, vârstă, înălţime şi greutate.117 În al doilea studiu, RMR medie a pacienţilor cu FMS a fost cu 32,5%

sub normal.118 În ambele studii, temperaturile bazale ale pacienţilor cu FMS au fost semnificativ mai scăzute decât cele ale controlului. În primul studiu, temperatura bazală medie a 117 pacienţi cu FMS a fost de 96,95 ° F (36,08 ° C). În al doilea studiu,118 temperatura medie a pacienţilor cu FMS a fost de 96,38 ° F (35,77 ° C).

Singurele studii clinice în care pacienţii au fost complet eliberaţi de FMS au implicat hormonul tiroidian administrat oral. Trebuie remarcat, totuşi, că în fiecare studiu pacienţii au folosit şi alte terapii de reglare a metabolismului (vezi discuţia ulterioară despre terapiile de reglare a metabolismului, altele decât hormonul tiroidian). Pacienţii cu FMS eutiroidian şi hipotiroidian s-au recuperat complet în cinci studii deschise, dar foarte sistematice6'10, trei studii dublu-orb, controlate cu placebo, 11'13 şi un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.14 Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, pacienţii cu FMS au avut o îmbunătăţire limitată cu utilizarea studiului transdermic de urmărire A11195-13. statutul pacienţilor cu FMS de control cu pacienţi cu FMS care au avut fie hipotiroidism, fie rezistenţă celulară la hormonul tiroidian şi au fost supuşi terapiei metabolice, inclusiv utilizarea hormonului tiroidian. Deşi starea FMS a pacienţilor de control s-a deteriorat, pacienţii trataţi şi-au revenit şi şi-au menţinut recuperarea pe toată perioada de urmărire. Rezultatele acestui studiu au fost primele care au demonstrat eficacitatea pe termen lung a unui tratament FMS.15

Terapii de reglare a metabolismului, altele decât hormonul tiroidian

Terapia cu hormoni tiroidieni este necesară în majoritatea cazurilor de FMS pentru a asigura recuperarea, dar nu este suficientă. De exemplu, într-un studiu pe 77 de pacienţi cu FMS eutiroidian,6 cei care au refuzat să adopte o dietă sănătoasă, să ia suplimente nutritive şi să facă exerciţii fizice până la toleranţă au fost printre cei 25% care nu au reuşit să beneficieze de terapia T3. Acest rezultat este în concordanţă cu anii de experienţă clinică care susţin necesitatea ca pacienţii să utilizeze alte terapii de reglare a metabolismului în plus faţă de hormonul tiroidian. O experienţă comună, de exemplu, este o pacientă recuperată care încetează utilizarea vitaminelor complexului B doar pentru a suferi o recurenţă parţială a simptomelor FMS. Simptomele sunt din nou ameliorate atunci când ea reia utilizarea vitaminelor.

Cele mai comune alte terapii de reglare a metabolismului pe care trebuie să le folosească pacienţii sunt o dietă sănătoasă, suplimente nutriţionale şi exerciţii fizice pentru toleranţă. Aceste terapii sunt necesare pentru ca majoritatea pacienţilor să se recupereze complet. Dar cu excepţia rarei excepţii, acestea nu sunt suficiente şi trebuie utilizate împreună cu terapia cu hormoni tiroidieni. Acest lucru este demonstrat de studiile care indică faptul că aceste terapii singure oferă o oarecare îmbunătăţire, dar că pacienţii nu se recuperează complet (ei continuă să îndeplinească criteriile pentru FMS). În plus faţă de terapiile metabolice, majoritatea pacienţilor cu FMS necesită, de asemenea, un tratament fizic pentru ameliorarea completă a durerii FMS.

Dieta sanatoasa

Diferite diete şi suplimente alimentare au fost testate ca tratamente pentru FMS. Au fost raportate îmbunătăţiri uşoare până la moderate ale stării FMS pentru dietele vegetariene120,121; eliminarea excitotoxinelor glutamat monosodic şi aspartam122; Chlorella pyrenoidosa (o algă verde unicelulară de apă dulce, bogată în proteine, vitamine şi minerale)123,124; o dietă vegană negătită constând din fructe de pădure, fructe, legume şi rădăcini, nuci şi seminţe şi muguri germinaţi125; şi o dietă vegană strictă, cu conţinut scăzut de sare, negătită, bogată în lactobacterii.126

Terapii nutriţionale

Experienţa clinică îndelungată arată că o gamă largă de suplimente nutritive este necesară dacă pacienţii cu FMS vor să se îmbunătăţească semnificativ sau să se recupereze. Cu toate acestea, ca singur tratament, suplimentele oferă doar o îmbunătăţire uşoară, cu excepţia pacientului rar.

Studiile indica faptul ca vitaminele B1, B6, B12,56,127'135 C,136-140 si E, si beta-caroten141 au proprietati antinociceptive. Alte rapoarte indică faptul că diverse suplimente nutritive îmbunătăţesc starea FMS: cocktailul Myers (formula intravenoasă de vitamine B, vitamina C, calciu şi magneziu)142; 5-hidroxitriptofan 143.144; S-adenozilmetionină 145-148; magneziu şi acid malic149.150; extracte combinate de aloe vera, zaharide vegetale, fructe şi legume liofilizate, Dioscorea şi un complex de vitamine/minerale151; hidrolizat de colagen 152; şi un amestec de ascorbigen şi pudră de broccoli.153

Exerciţiu pentru toleranţă

Rezultatele studiilor de exerciţiu în tratamentul FMS au fost mixte: unele nu au arătat nicio îmbunătăţire a stării FMS35,69,154,155'157 sau doar o îmbunătăţire minimă.158'163 Exerciţiul cardiovascular a oferit cea mai mare îmbunătăţire,160'163 în special antrenamentul de rezistenţă la intensitate scăzută.163,164.163,164. importanţa aptitudinii fizice şi eficienţa metabolică ridicată pe care o oferă166,167 a fost demonstrată de somnul deficitar cu unde lente, inducând simptome asemănătoare FMS la studenţii sedentari şi care nu sunt apţi din punct de vedere aerob.23 Această constatare sugerează că eficienţa metabolică scăzută din cauza ITHR îi face pe unii indivizi susceptibili la FMS.16

Exerciţiul intens tinde să exacerbeze simptomele FMS ale pacienţilor.72,73 Ca urmare, unii pacienţi evită complet exerciţiul şi, în consecinţă, nu sunt în formă fizică.165,168'170 Cea mai plauzibilă explicaţie pentru exacerbările la exerciţiul intens este densitatea mare a receptorilor a2-adrenergici de la pacienţii cu FMS. receptorii este un indicator de încredere al densităţii receptorilor în SNC.172 Legarea catecolaminelor la o densitate mare a receptorilor de pe celulele majorităţii ţesuturilor inhibă metabolismul energetic. Inhibarea metabolismului energetic în timpul exerciţiilor viguroase, mediată de densitatea mare a receptorilor, pare să agraveze simptomele sever. În timpul fazei incipiente a tratamentului, exerciţiul ar trebui să fie suficient de uşor pentru a evita sau a minimiza secreţia de catecolamine.16 Cu terapia eficientă cu hormoni tiroidieni, densitatea receptorilor a2-adrenergici scade şi densitatea receptorilor Ş-adrenergici creşte, permiţând celulelor să

răspundă în mod corespunzător la niveluri ridicate de catecolamine. Deplasarea de la dominanţa receptorului a2-adrenergic explică probabil în parte capacitatea pacientului cu FMS de a se angaja într-o activitate fizică viguroasă după ce a primit terapie cu hormoni tiroidieni.6,7,8,11'13,15.

Tratament fizic

Experienţa clinică extinsă şi studiile clinice7,8,11'13 arată că, în ciuda utilizării terapiilor metabolice integrate, mulţi pacienţi au nevoie de tratament fizic pentru a-şi ameliora pe deplin durerea FMS.173'176 Mai multe studii au arătat că manipularea coloanei vertebrale, manipularea ţesuturilor moi şi terapia punctului de declanşare asigură ameliorarea paliativă a unor simptome FMS, în special a durerii.

Cele mai frecvente leziuni care exacerba simptomele FMS sunt punctele de declanşare miofasciale şi fixările articulaţiilor coloanei vertebrale.16,174,181 Cu toate acestea, orice leziune neuromusculo-scheletică care generează nocicepţie poate exacerba durerea pacienţilor cu FMS, probabil datorită nivelurilor lor ridicate de substanţă.

Rezumat

Se pare, aşadar, că pentru majoritatea pacienţilor cu FMS să se îmbunătăţească sau să se recupereze, terapiile metabolice integrate care includ utilizarea hormonului tiroidian sunt necesare şi suficiente, în timp ce nicio terapie metabolică unică nu este suficientă în sine. În plus, tratamentul fizic poate fi necesar pentru a elimina complet durerea majorităţii pacienţilor cu FMS.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Teste de laborator pentru starea tiroidei

Testele funcţiei tiroidiene

Înainte de a începe tratamentul unui pacient cu FMS, starea tiroidiană a acestuia trebuie determinată cu teste ale funcţiei tiroidiene. Hipotiroidismul primar (deficit de hormoni tiroidieni din cauza funcţiei subnormale a glandei tiroide) la majoritatea pacienţilor poate fi determinat cu panoul tiroidian standard:

• FreeT3, T4 liber şi hormonul de stimulare a tiroidei (TSH)

În hipotiroidismul primar netratat, TSH este crescut. Limita superioară recent revizuită a intervalului de referinţă pentru TSH seric este 2,5 pIU/mL.185

Anticorpi tiroidieni

Cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului primar este tiroidita autoimună. Prezenţa acestei tulburări poate fi determinată de titrul pacientului de tiroglobulină şi anticorpi tiroidieni peroxidază (microzomali). Este deosebit de important să se comande teste ale nivelurilor de anticorpi la pacienţii cu FMS. Mulţi pacienţi care au anticorpi tiroidieni

crescuti au avut, de asemenea, rezultate ale testelor funcţiei tiroidiene în limitele de referinţă timp de mulţi ani.187,188 Dar, în comparaţie cu persoanele fără plângeri musculo-scheletice cronice, larg răspândite, cei cu astfel de plângeri s-au dovedit a avea o incidenţă semnificativ mai mare a anticorpilor microzomali tiroidieni (16% vs. 7,3%, P <0,3%). Prevalenţa anticorpilor a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la femei decât la bărbaţi (20,4% vs. 11,6%, P <0,02). Cu toate acestea, rezultatele testelor funcţiei tiroidiene nu au diferit semnificativ între cei cu şi fără afecţiuni musculo-scheletice.119 Acest studiu indică faptul că la pacienţii cu tiroidită autoimună, nivelurile hormonilor tiroidieni prea scăzute pentru a regla în mod corespunzător sistemul antinociceptiv al SNC şi pentru a inhiba în mod corespunzător producţia de substanţă P pot scăpa de detectarea prin testele funcţiei tiroidiene, inclusiv TSH.

Terapia cu hormoni tiroidieni bazată pe starea iniţială a tiroidei

Pacienţii cu FMS ale căror rezultate indică hipotiroidism ar trebui să înceapă terapia cu un preparat de hormoni tiroidieni care conţine atât T4, cât şi T3. Mulţi pacienţi cu FMS hipotiroidian nu beneficiază doar de T4, indiferent cât de mare este doza.189 Majoritatea beneficiază, totuşi, de utilizarea preparatelor T4/T3 într-un raport de 4:1. Intervalul de dozare la care majoritatea pacienţilor se îmbunătăţesc sau se recuperează cu preparatele T4/T3 este cel care a fost folosit de-a lungul secolului al XX-lea fără efecte nocive190 înainte ca testele TSH să intre în utilizare pe scară largă la începutul anilor 1970: 2 până la 4 boabe (76 mg T4 şi 18 mg T3 până la 152 mg T4 şi 152 mg T4 şi 36,193).

Terapia cu hormoni tiroidieni utilizată în studiile în care pacienţii cu FMS hipotiroidieni şi eutiroidieni s-au recuperat6-14 nu a fost terapia convenţională de înlocuire a T4. Deşi T4 a fost utilizat în unele studii,9,10,14,15 au fost preparate T4/T3 şi T3 singur utilizat într-un mod care a încălcat mandatele de înlocuire a T4. În mod specific, pacienţilor li s-a permis să utilizeze hormonul tiroidian, în ciuda rezultatelor testelor de laborator care indică faptul că sunt eutiroidieni, iar dozele nu au fost titrate în funcţie de nivelurile de TSH, ci de răspunsurile clinice ale pacienţilor la anumite doze.

Dozele eficiente au suprimat de obicei nivelul TSH. În ciuda acestui fapt, pacienţii nu prezentau simptome de tireotoxicoză şi nici nu prezentau dovezi de tireotoxicoză conform rezultatelor electrocardiografiei, densitometriei osoase sau testelor biochimice serice şi urinare.

Pacienţii cu FMS ale căror rezultate ale testelor de laborator indică eutiroidism ar trebui să înceapă cu T3. În studiile privind starea tiroidiană a pacienţilor cu FMS la aport, aproximativ 33% au fost eutiroidieni conform testării funcţiei tiroidiene.186,192 Dintre aceşti pacienţi, aproximativ 75% au rezistenţă celulară periferică parţială la hormonul tiroidian conform a patru criterii115,116:

Pacienţii sunt eutiroidieni (conform rezultatelor testelor de funcţionare tiroidiană de laborator) înainte de a începe utilizarea T3.

Pacienţii îşi revin din simptomele şi semnele FMS asemănătoare hipotiroidienilor cu doze suprafiziologice de T3.

Pacienţii au niveluri ridicate de T3 fără ser după începerea terapiei cu T3.

Pacienţii nu au nicio dovadă de tireotoxicoză tisulară, conform rezultatelor ECG-urilor în serie, testelor biochimice serice şi urinare şi densitometriei osoase.

Aceşti pacienţi beneficiază de obicei doar de T3 cu eliberare imediată (nu T3 cu eliberare susţinută) într-o singură doză zilnică.16 Este posibil să răspundă doar la dozele suprafiziologice de T3. Dozele eficiente de T3 pentru majoritatea pacienţilor sunt între 75 şi 125 mg. Pentru unii pacienţi, totuşi, dozele sigure şi eficiente sunt mult mai mari.16

Unii pacienţi cu FMS au atât hipotiroidism, cât şi rezistenţă celulară la hormonul tiroidian.8 Majoritatea acestor pacienţi se îmbunătăţesc sau se recuperează numai cu terapia T3, de obicei doze suprafiziologice.

Baza ajustărilor dozei

După ce starea tiroidiană a pacientului a fost determinată şi a început terapia cu hormoni tiroidieni, modificările dozei trebuie ajustate în funcţie de starea simptomelor şi de măsurile fiziologice, nu în funcţie de rezultatele testelor funcţiei tiroidiene. Testele funcţiei tiroidiene nu au nicio valoare în găsirea celei mai sigure şi eficiente doze pentru un anumit pacient.193 Nu există nicio justificare ştiinţifică pentru deducerea stării metabolice a celulelor (altele decât tirotrofele hipofizei anterioare) din rezultatele testelor de funcţionare tiroidiană. Convingerea că starea metabolică a ţesuturilor poate fi dedusă cu exactitate din nivelurile de TSH sau hormoni tiroidieni este un postulat, nu o concluzie derivată din cercetare. Acest postulat s-a dovedit a fi fals, cel puţin pentru şobolani, prin studii care arată că nivelurile de T3 şi T4 în celulele diferitelor ţesuturi nu pot fi prezise cu exactitate din nivelurile plasmatice de TSH, T3 sau T4. reflex.196 În schimb, alte studii arată că simptomele şi semnele pacientului sunt indicatori mult mai precisi şi fiabili ai stării metabolice tisulare decât sunt rezultatele testelor funcţiei tiroidiene.193,197.

RMR măsurat cu calorimetrie indirectă este cea mai fiabilă măsurătoare a metabolismului oxidativ, care este puternic reglat de hormonul tiroidian. Într-un studiu menit să găsească o corelaţie între RMR-ul pacienţilor şi nivelurile lor de TSH, o corelaţie semnificativă a fost obţinută numai prin transformarea log a valorilor TSH.198 Lipsa unei corelaţii semnificative fără transformare log înseamnă că TSH nu este un instrument util pentru a determina dacă doza de hormon tiroidian al unui pacient individual îi asigură acestuia sau ei un metabolism oxidativ suficient. De preferinţă, clinicienii vor include calorimetria indirectă în practicile lor clinice. Cu toate acestea, acest instrument nu este necesar pentru a găsi doze sigure şi eficiente ale pacienţilor.

Model de reabilitare: decizii clinice bazate pe date

Clinicianul trebuie să distingă cât mai clar posibil toţi diferiţii factori care afectează metabolismul pacientului individual. Apoi, clinicianul trebuie să ofere pacientului un regim de tratament individualizat, conceput pentru a corecta, elimina sau compensa factorii cauzali. Regimul de tratament care este cel mai eficient pentru ghidarea pacientului cu FMS către recuperare se conformează unui model de reabilitare, care necesită monitorizarea iniţială şi repetată a stării clinice a pacientului prin metode de evaluare obiectivă. Astfel, deciziile clinice, cum ar fi ajustările dozei de hormoni tiroidieni, sunt bazate pe date.

Evaluarea obiectivă a stării pacientului

Recuperarea metabolismului normal al pacientului cu FMS, starea fără simptome şi funcţionarea completă are loc treptat pe un interval de 2 până la 6 luni. Din cauza timpului implicat, cel mai bine este ca clinicianul să cuantifice starea clinică a pacientului prin măsuri obiective la intervale săptămânale sau bisăptămânale. Scorurile din aceste măsuri ar trebui postate ca puncte de date în grafice cu linii după fiecare evaluare. Scorul de bază al pacientului pentru fiecare măsură (luat înainte de începerea terapiei) este punctul de date iniţial pe fiecare grafic.

În continuare, trebuie trasă o linie prin punctele de date pentru a crea o linie de tendinţă care să facă evidente, la inspecţia vizuală, schimbări în starea clinică a pacientului. Liniile de tendinţă ale punctelor de date de pe grafice ajută astfel clinicianul să evalueze eficacitatea regimului pacientului în orice moment al tratamentului. În acest fel, liniile permit clinicianului să ia decizii informate, bazate pe date, cu privire la orice modificări ale tratamentului necesare pentru a optimiza rezultatele clinice.

Graficele cu cinci linii din Figura 166-2 arată schimbările în măsurile FMS în timpul reabilitării metabolice a unui pacient cu FMS eutiroidian raportate de Honeyman-Lowe.9 De obicei, toate măsurile se schimbă împreună într-o direcţie de îmbunătăţire, fără îmbunătăţire sau mai rău. Statutul subiectiv al pacientului corespunde de obicei îndeaproape cu ceea ce indică liniile de tendinţă.

Pe parcursul procesului de reabilitare, pacienţii şi clinicienii pierd adesea din vedere severitatea stării clinice a pacientului înainte de tratament. Când pacienţii experimentează ocazional o exacerbare scurtă sau uşoară a simptomelor, ei sunt în mod special predispuşi să uite progresele pe care le-au făcut. Pentru unii, această stare de spirit poate duce la concluzia falsă că nu au făcut niciun progres. Această concluzie falsă este corectată rapid, însă, printr-o trecere în revistă a graficelor pacienţilor, care arată vizual şi obiectiv progresul real al acestora.

Cele cinci metode de evaluare obiectivă care ar trebui utilizate la fiecare evaluare a pacientului sunt descrise după cum este prezentat mai jos. De asemenea, clinicianul trebuie să efectueze un examen fizic la fiecare evaluare pentru a evalua în continuare starea metabolică a ţesuturilor în schimbare a pacientului.

Forma corpului de distribuţie a durerii

Patru studii au arătat că cel mai sensibil indicator pentru modificările stării FMS este distribuţia durerii ca procent din organismul care suferă de durere.11”13,162,199 Acest lucru este convenabil deoarece durerea cronică răspândită este unul dintre cele două criterii majore pentru evaluarea stării FMS.1

FIGURA 166-2, continuarea C, Scăderi ale intensităţii medii a simptomelor sindromului fibromialgiei calculate din formularul FibroQuest. D, Scoruri în scădere la Chestionarul de impact asupra fibromialgiei. E, Scoruri în scădere pe Scala de depresie de autoevaluare a lui Zung.

80

70

60

50

40

30

20

10

14 martie

21 martie

22 mai

0

12 februarie

5 mai

2 apr

9 apr

17 apr

80

70

60

50

40

30

20

10

14 martie

21 martie

5 mai

2 apr

9 apr

17 apr

0 12 februarie

22 mai

FIGURA 166-2 A, Distribuţia durerii. Scorurile arată procentul de 36 de diviziuni corporale care conţin durere la fiecare evaluare (determinată de desenul de durere al pacientului). La fiecare evaluare, procentul a fost afişat în grafic. B, Creşteri ale pragului mediu de presiune/durere a punctului sensibil în timpul reabilitării metabolice.

Micile modificări ale distribuţiei durerii sunt evaluate prin utilizarea unui formular care conţine desene ale corpului. Pacientul indică exact unde a avut durere, durere, durere sau sensibilitate de la ultima evaluare. Apoi, peste forma umbrită a pacientului este plasat un şablon, care arată forma corpului împărţită în 36 de zone. Fiecare dintre cele 36 de diviziuni are o valoare procentuală.16,11-13 Pentru a obţine distribuţia durerii la pacient se însumează valorile diviziunilor umbrite. Acest număr procentual este plasat pe un grafic ca punct de date. Punctele de date pentru fiecare evaluare sunt conectate printr-o linie care arată tendinţa distribuţiei durerii în timp.

Presiune medie/Pragul durerii al punctelor sensibile

Al doilea criteriu major pentru evaluarea FMS este prezenţa punctelor sensibile (TnPs).1 O versiune modificată a examinării TnP măsoară pragul de presiune/durere al TnPs cu algometrie (valori numerice în kilograme pe centimetru pătrat). Aceasta oferă o cuantificare mai precisă decât metoda ACR din 1990 şi permite clinicianului să ia decizii mai obiective, bazate pe dovezi.200 Media valorilor de prag este calculată şi afişată într-un grafic cu linii.

Sondajul de simptome FibroQuest

Acest formular de evaluare constă din scale analogice vizuale (VAS) de 100 mm, câte 1 pentru fiecare dintre cele 13 simptome FMS asociate cele mai frecvente.2 Aceste simptome sunt, de asemenea, simptome caracteristice ale hipotiroidismului şi forma periferică de rezistenţă celulară la hormonul tiroidian (vezi Caseta 166-1).

Pacientul estimează intensitatea fiecărui simptom prin marcarea punctului corespunzător pe scară (1-10). Se adaugă valorile pentru fiecare simptom marcat, iar această intensitate totală a simptomelor este apoi împărţită la numărul de simptome pe care pacientul le-a marcat la administrare (linia de bază). Scorul mediu este apoi postat într-un grafic cu linii.

Chestionarul de impact asupra fibromialgiei

Chestionarul de impact asupra fibromialgiei (FIQ)201 este o măsură a stării funcţionale a pacientului. Scorul total din FIQ este postat ca punct de date într-un grafic cu linii. Evaluarea capacităţii funcţionale este foarte relevantă pentru îngrijirea pacienţilor cu FMS. De exemplu, într-un studiu recent al abilităţilor funcţionale a 1735 de pacienţi de sex feminin cu FMS cu vârste cuprinse între 31 şi 78 de ani, cercetătorii au concluzionat că pacientul mediu avea mai puţine abilităţi în activităţile vieţii de zi cu zi decât femeia medie care locuieşte în comunitate în vârstă de 80 de ani.202

Scala de depresie de auto-evaluare a lui Zung

Depresia este atât de comună în rândul pacienţilor cu FMS încât o evaluare specifică pentru prezenţa şi severitatea depresiei este utilizată în plus faţă de scala VAS pentru depresie. Zung este un astfel de instrument de evaluare.203 Scorul de la scara depresiei este postat pe un grafic cu linii.

Examenul fizic

Atunci când tratamentul pacientului cu FMS include hormoni tiroidieni, cele cinci măsuri FMS ar trebui utilizate împreună cu teste fiziologice care evaluează răspunsurile ţesuturilor la hormon. Cele mai convenabile teste fiziologice sunt faza de relaxare a reflexului lui Ahile, pulsul bazal şi temperatura bazală a corpului. O combinaţie de măsurători fiziologice este un indicator mai fiabil al stării metabolice a ţesuturilor decât rezultatele testelor de laborator ale funcţiei tiroidiene.

La începutul secolului al XX-lea, calorimetrele indirecte au intrat în uz pentru a măsura RMR-urile pacienţilor.204 Pe baza consumului de oxigen măsurat al pacientului, instrumentul calculează consumul de energie estimat la 24 de ore de repaus al pacientului. Hormonul tiroidian reglează puternic şi excelent metabolismul oxidativ. Din acest motiv, pe la mijlocul secolului XX, calorimetrele indirecte au fost folosite ca instrumentul cel mai relevant pentru diagnosticarea hipometabolismului (metabolism oxidativ subnormal) din cauza hipotiroidismului şi a rezistenţei la hormoni tiroidieni. În ultimii ani, calorimetre indirecte portabile şi alte tipuri convenabile de utilizat, accesibile şi precise au devenit disponibile pentru uz clinic. Două studii au arătat D că pacienţii cu FMS au RMR anormal de scăzut în comparaţie cu martorii potriviţi.117,118.

F

Terapii metabolice integrate esenţiale pentru toţi pacienţii cu sindrom de fibromialgie

Majoritatea pacienţilor cu FMS trebuie să controleze sau să elimine cel puţin patru factori care împiedică metabolismul. În primul rând, pentru aproximativ 90% dintre pacienţii cu FMS care au o anumită formă de boală tiroidiană115,116, pregătirea şi dozarea adecvată a hormonului tiroidian sunt necesare pentru recuperarea pacientului.

În al doilea rând, majoritatea pacienţilor trebuie, de asemenea, să îşi modifice dieta astfel încât să reducă la minimum aportul de acid arahidonic. Un aport ridicat de acid arahidonic poate creşte nivelurile corporale atât ale eicosanoidelor proinflamatorii prostaglandina E2, cât şi ale leucotrienei B4,205, care pot contribui la durerea cronică.206 Pacienţii trebuie, de asemenea, să-şi reducă aportul de carbohidraţi rafinaţi. ITHR de glicoliză, ciclul acidului citric şi lanţul de transport de electroni au ca rezultat o producţie scăzută de ATP şi creatină fosfat. Disglicemia şi rezistenţa la insulină din cauza aportului de carbohidraţi rafinaţi pot înrăutăţi producţia scăzută de fosfaţi cu înaltă energie din cauza ITHR.16

În al treilea rând, majoritatea pacienţilor trebuie să ia o gamă largă de suplimente nutritive. Diferiţi nutrienţi sunt sinergici cu hormonul tiroidian în furnizarea unui metabolism intracelular optim, iar pacienţii trebuie să se asigure singuri cantităţi optime. De exemplu, o deficienţă de vitamina B1 poate face pacienţii intoleranţi chiar şi la dozele mici de hormon tiroidian — doze prea mici pentru a fi terapeutice.207 În plus, hormonul tiroidian suplimentar poate creşte consumul de vitamina B1 în celule. Dacă un pacient are o deficienţă marginală a vitaminei, hormonul tiroidian suplimentar ar putea induce o deficienţă sinceră. Aceasta poate duce la o cardiomiopatie de tip beriberi.207

În al patrulea rând, majoritatea pacienţilor trebuie să facă exerciţii fizice până la toleranţă. Tratamentele biochimice precum hormonul tiroidian, dieta optimă şi suplimentele nutritive oferă pacientului o capacitate metabolică crescută. Totuşi, o activitate fizică suficient de viguroasă este necesară pentru optimizarea metabolismului în majoritatea ţesuturilor şi pentru amorsarea sistemului inhibitor nociceptiv descendent al SNC.

Terapii metabolice suplimentare necesare pentru unii pacienţi

Hipofuncţia corticosuprarenală

Unii pacienţi trebuie trataţi pentru hipofuncţie corticosuprarenală. Nivelurile scăzute de cortizol pot produce unele simptome care sunt aceleaşi cu cele asociate cu FMS. Acestea includ slăbiciune, oboseală, răspunsuri exagerate la stres, intoleranţă la efort, hipotensiune arterială şi prag scăzut de nocicepţie. Nivelurile scăzute de cortizol pot face pacientul intolerant la o doză de hormon tiroidian suficient de mare pentru a fi pe deplin terapeutic. Motivul este că o doză minim eficientă de hormon tiroidian este probabil să accelereze clearance-ul hepatic al cortizolului.208 Acest lucru exacerba de obicei simptomele simptomelor deficitului de cortizol.

Medicamente care afectează metabolismul

Mai multe clase de medicamente pot fi semnificative în dezvoltarea sau perpetuarea simptomelor FMS. Din această cauză, unii pacienţi trebuie să înceteze să mai ia unele

medicamente care afectează metabolismul şi trebuie să treacă de la întreţinerea la utilizarea la nevoie a altora.

Beta-blocantele afectează metabolismul direct prin reducerea densităţii receptorilor Ş-adrenergici de pe membranele celulare şi făcând receptorii a2-adrenergici predominanţi în reglarea funcţiei celulare, exact aşa cum o face hipotiroidismul. La unii pacienţi, această schimbare a echilibrului izoformei adrenergice creează o stare generală de inhibiţie mentală şi fizică care poate fi imposibil de distins de hipotiroidism sau de simptomele asociate FMS.209 Schimbarea izoformei receptorului adrenergic poate afecta, de asemenea, funcţia sistemului antinociceptiv descendent al SNC, rezultând durerea şi sensibilitatea caracteristice FMS.

Narcoticele, tranchilizantele şi relaxantele musculare sunt de obicei prescrise ca tratamente pentru FMS. Pacienţii ar trebui să fie înţărcaţi de acestea cât mai curând posibil, deoarece pot face pacienţii să nu se angajeze într-o activitate fizică puternică. Pe măsură ce nivelul de fitness al pacientului scade, anergia şi percepţia durerii cresc.

Unele antidepresive (de asemenea prescrise în mod obişnuit pentru FMS) şi decongestionante pot provoca tahicardie atunci când sunt utilizate simultan cu hormonul tiroidian exogen. Din acest motiv, pacienţii care utilizează aceste medicamente trebuie să reducă dozele sau să înceteze utilizarea lor pentru a putea lua o doză de hormon tiroidian suficient de mare pentru a fi terapeutic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Evaluarea stării sindromului fibromialgie

Starea FMS a pacientului trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului şi la intervale de timp pe parcursul tratamentului. Reevaluările sunt cel mai bine efectuate săptămânal până la două săptămâni şi înainte de fiecare creştere a dozei de hormoni tiroidieni. Dacă pacienţii au făcut măsurători acasă, cum ar fi temperatura bazală, ei ar trebui să furnizeze clinicienilor o înregistrare a acestor măsurători. (Un formular de auto-monitorizare individualizat pentru pacienţi este disponibil la www.drlowe.com.forms.htm) La fiecare evaluare trebuie utilizate un examen fizic şi cinci măsuri FMS:

Distribuţia durerii ca procent din 36 de diviziuni ale corpului care conţin durere, conform unui desen al corpului

Scorul mediu TnP în kg/cm2 măsurat prin algometrie

Estimarea intensităţii simptomelor în funcţie de scalele vizuale analogice (FibroQuest Symptoms Survey)

Starea funcţională conform Chestionarului de impact asupra fibromialgiei

Depresia conform Scalei de autoevaluare a depresiei Zung pentru fiecare instrument de evaluare ar trebui postate pe un

grafic linie astfel încât tendinţa scorurilor să fie evidentă la inspecţia vizuală. Schimbările în regimul individual de tratament al pacientului ar trebui să se bazeze pe tendinţa scorurilor pe graficele cu linii combinate cu examenul fizic şi evaluările subiective ale clinicianului şi ale pacientului. Acest proces este continuat (de obicei timp de 2 până la 6 luni) până când scorurile de pe graficele cu linii sunt reprezentative pentru normal, pacientul nu mai îndeplineşte criteriile ACR pentru FMS şi pacientul este lipsit de simptome şi complet funcţional.

Siguranţa pacientului

Toţi pacienţii trebuie să aibă o electrocardiogramă înainte de a începe reabilitarea metabolică şi, dacă este cazul, la intervale de timp

Pacienţii trebuie educaţi pe larg cu privire la posibilele semne şi simptome ale tireotoxicozei şi gestionarea acesteia în cazul în care apare suprastimularea. Atunci când istoricul unui pacient indică, el sau ea trebuie testat pentru o posibilă hipofuncţie corticosuprarenală. Dacă testele relevă o scădere a producţiei de cortizol, pacientul trebuie tratat cu doze fiziologice de cortizol cel puţin temporar înainte de a începe utilizarea hormonului tiroidian.

Terapia cu hormoni tiroidieni

Dacă pacientul cu FMS este hipotiroidian, el sau ea trebuie să înceapă tratamentul cu 1 grăuntă (60 mg) de tiroidă deshidratată sau un preparat sintetic T4/T3 cu un raport de 4:1. Doza trebuie crescută cu 1 bob la intervale de aproximativ 3 până la 4 săptămâni până la atingerea unei doze optime.

Dacă pacientul este eutiroidian, el sau ea trebuie să înceapă tratamentul cu T3 cu eliberare imediată, de obicei cu o doză iniţială de 50 mcg. Doza este crescută la intervale săptămânale până la două săptămâni cu 12,5 mcg. Creşterile de dozare ar trebui să continue până când pacientul nu mai prezintă simptome, nu mai îndeplineşte criteriile ACR pentru FMS, este complet funcţional şi are măsuri fiziologice de referinţă, cum ar fi temperatura bazală a corpului şi frecvenţa bazală a pulsului.

Dieta sanatoasa

Dacă nu au făcut-o deja, pacienţii ar trebui să adopte o dietă care atât stabilizează reglarea zahărului din sânge şi nivelul de insulină, cât şi reduce percepţia durerii. O astfel de dietă implică carne slabă - în special carne de pasăre, peşte, fructe, legume şi un aport minim de cereale integrale. De asemenea, reduce la minimum aportul de alimente bogate în acid arahidonic (care măreşte producţia de eicosanoizi proinflamatori prostaglandina E2 şi leucotrienă B4193) şi excitotoxine aditive, cum ar fi glutamatul monosodic şi aspartamul. Autorul recomandă pacienţilor să folosească alimente organice şi apă de băut purificată pentru a scădea cantitatea de contaminanţi chimici ingeraţi.

Suplimente nutritive

Pacienţii trebuie să ia cel puţin următoarele substanţe nutritive în dozele aproximative date:

Vitamine şi minerale multiple de mare potenţă

Vitamina B12: 3000 până la 5000 mcg pe zi de metilcobalamină Vitamina C: 500 mg până la 1 g de trei ori pe zi

Vitamina E: 800 până la 1600 UI pe zi Carotenoizi (mixte): 15 mg pe zi Calciu: 2000 mg pe zi în doze divizate Magneziu (de preferinţă sub formă de aspartat, citrat, malat sau glicinat):

1000 mg pe zi în doze divizate

Uleiuri de peşte: 1000 până la 2000 mg EPA+DHA pe zi

Exerciţiu pentru toleranţă

Exerciţiile fizice sunt esenţiale pentru a ajuta la normalizarea metabolismului. Recomandăm pacienţilor să se angajeze în forme de exerciţii fizice care le plac şi să crească treptat intensitatea pe măsură ce simptomele lor se diminuează. Exerciţiile de purtare a greutăţii sunt încurajate, deoarece susţin sănătatea oaselor. Exerciţiile aerobice sunt esenţiale pentru întărirea sistemelor cardiovasculare şi pulmonare. Activităţile de tonifiere cresc masa musculară slabă, care la rândul său îmbunătăţeşte metabolismul. O combinaţie a acestor forme de exerciţii este cea mai bună. Mulţi pacienţi care au devenit sever decondiţionaţi din cauza simptomelor FMS consideră că exerciţiile în apă caldă sunt o modalitate ideală de a începe.

Tratament fizic

Terapia miofascială pentru eliminarea punctelor de declanşare în muşchi şi manipularea coloanei vertebrale pentru a recâştiga flexibilitatea coloanei vertebrale şi a altor articulaţii sunt esenţiale pentru eliminarea completă a durerii FMS ale unor pacienţi. Atât punctele declanşatoare, cât şi leziunile coloanei vertebrale pot fi perpetuate prin contracturi ale muşchilor scheletici auto-susţinut. Contracturile pot rezulta din producerea intramusculară deficitară de fosfat energetic ridicat din cauza ITHR.20,22,195 Ambele forme de tratament pot ridica pragul nociceptiv şi pot creşte mobilitatea.

Dacă o examinare indică necesitatea, trebuie prescrise orteze pentru a ameliora tensiunea musculară posturală cronică care provoacă durere. Scopul terapeutic este reducerea aportului nociceptiv de origine somatică la SNC.

REFERINȚE

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB şi colab. 13. Colegiul American de Reumatologie 1990 criterii pentru clasificarea fibromialgiei: raport al comitetului de criterii multicentric. Artrita Rheum. 1990;33:160-172.

Wolfe F. Diagnosticul fibromialgiei. J Musculoskel Med. 1990;7:53-69.

Yunus MB, Masi AT. Fibromialgie, sindromul picioarelor neliniştite, tulburări periodice de mişcare a membrelor şi durere psihogenă. În: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. Artrita şi afecţiunile conexe: un manual de reumatologie. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993:1383-1405.

Nielson WR, Grace GM, Hopkins M, et al. Deficienţe de concentrare şi memorie la pacienţii cu sindrom fibromialgie. J Dureri musculare. 1995;3:123.

Brady DM, Schneider MJ. Comentariu: sindromul fibromialgiei: o nouă paradigmă pentru diagnostic şi tratament diferenţial. J Manipulative Physiol Ther. 2001;24: 529-541.

Lowe JC. Rezultatele unui studiu deschis al terapiei T3 cu 77 de femei eutiroidiene cu fibromialgie. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:35-37.

Lowe JC, Eichelberger J, Manso G, et al. Îmbunătăţirea la pacienţii cu fibromialgie eutiroidiană trataţi cu T3. J Ther miofascial. 1994;1:16-29.

Lowe JC. Recuperarea indusă de T3 din fibromialgie de către un pacient hipotiroidian rezistent la T4 şi tiroida deshidratată. J Ther miofascial. 1995;1:26-31.

Honeyman GS. Terapia metabolică pentru hipotiroidă şi fibromialgie eutiroidă: două rapoarte de caz. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:19-49.

Teitelbaum J, Bird B. Tratamentul eficient al oboselii cronice severe: un raport al unei serii de 64 de pacienţi. J Dureri musculare. 1995;3:91-110.

Lowe JC, Garrison R, Reichman A, şi colab. Eficacitatea şi siguranţa terapiei T3 pentru fibromialgia eutiroidă: un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:31-57.

Lowe JC, Garrison R, Reichman A, şi colab. Tratamentul cu triiodotironină (T3) al fibromialgiei eutiroidiene: o replicare mică a unui studiu încrucişat dublu-orb controlat cu placebo. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:71-88.

D E

Moldofsky H. Sindromul de modulare a durerii reumatice: Interrelaţia dintre somn, serotonina sistemului nervos central şi durere. Adv Neurol. 1982;33:51-57.

Russell IJ. Patogeneza neurochimică a sindromului fibromialgie. J Dureri musculare. 1999;7:183-191.

Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, et al. Metaboliţii aminei biogene din lichidul cefalorahidian în sindromul fibromialgie/fibrozită şi artrita reumatoidă. Artrita Rheum. 1992;35:550-556.

Russell IJ, Vipraio GA. Serotonina (5HT) în ser şi trombocite (PLT) de la pacienţii cu fibromialgie (FS) şi controale normale (NC). Artrita Rheum. 1994;37(suppl):S214.

O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Tratamentul fibromialgiei cu antidepresive: o meta-analiză. J Gen Intern Med. 2000;15:659-666.

Carette S, Bell M, Reynolds WJ, et al. Un studiu controlat cu amitriptilină, ciclobenzaprină şi placebo în fibromialgie. Artrita Rheum. 1992;35(suppl 9):112.

Carette S, Bell M, Reynolds WJ, et al. Comparaţia dintre amitriptilina, ciclobenzaprină şi placebo în tratamentul fibromialgiei: un studiu clinic randomizat, dublu-orb. Artrita Rheum. 1994;37:32-40.

Carette S. Ce ne-au învăţat studiile clinice despre tratamentul fibromialgiei? J Dureri musculare. 1995;3:133-140.

Bennett RM. Revizuirea fibromialgiei.

J Dureri musculare. 1997;5:85-96.

Bennett RM. Antidepresivele nu au rezultate mai bune decât placebo în tratamentul fibromialgiei în Brazilia. Curr Rheumatol Rep. 2002;4:284-285.

Isomeri R, Mikkelsson M, Latikka P, et al. Efectele amitriptilinei şi antrenamentului cardiovascular asupra durerii la pacienţii cu fibromialgie primară.

J Dureri musculare. 1993;1:253-260.

Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Fluxul sanguin cerebral regional în fibromialgie: tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni dovezi de reducere a tegmentului pontin şi a talamului. Artrita Rheum.

2000;43:2823-2833.

Mountz JM, Bradley LA, Modell JG şi colab. Fibromialgia la femei. Anomalii ale fluxului sanguin cerebral regional în talamus şi nucleul caudat

sunt asociate cu niveluri scăzute ale pragului durerii. Artrita Rheum. 1995;38: 926-938.

Vanhoutte PM. 5-hidroxitriptamina şi boli vasculare. Fed Proc. 1983; 42(2):233-237.

Wallace DJ, Clauw DJ, eds. Fibromialgia şi alte sindroame dureroase centrale. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Arnold LM, Clauw DJ. Sindromul fibromialgiei: strategii practice pentru îmbunătăţirea diagnosticului şi a rezultatelor pacientului. A.m

J Med. 2010;123(6):S2.

Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al. Niveluri crescute de substanţă P în LCR şi incidenţă ridicată a fenomenului Raynaud la pacienţii cu fibromialgie: noi caracteristici pentru diagnostic. Durere. 1988;32:21-26.

Messlinger K. [Ce este un nociceptor?] Anestezist. 1997;46:142-153.

Mense S. Antinocicepţia descendentă şi fibromialgia. Z Reumatol. 1998;57(suppl 2):23-26.

Henriksson KG, Mense S. Durerea şi nocicepţia în fibromialgie: consideraţii clinice şi neurobiologice asupra etiologiei şi patogenezei. Pain Rev. 1994;1:245-260.

Baranauskas G, Nistri A. Sensibilizarea căilor durerii în măduva spinării: mecanisme celulare. Prog Neurobiol. 1998;54:349-365.

Satoh M. Transmission and modulation of nociceptive information in the spinal dorsal corn. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1993;101:289-298.

Mendelson SC, Quinn JP. Caracterizarea elementelor de reglare potenţiale din promotorul preprotachikininei-A de şobolan. Neurosci Lett. 1995;184: 125-128.

Prea HP, Marriott DR, Wilkin GP. Expresia genei preprotachikininei-A şi a receptorului substanţei P (NK1) în astrocitele de şobolan in vitro. Neurosci Lett. 1994;182:185-187.

Jonassen JA, Mullikin-Kirkpatrick D, McAdam A, et al. Starea hormonilor tiroidieni reglează expresia genei preprotachikininei-A la pituitara anterioară de şobolan mascul. Endocrinologie. 1987;121:1555-1561.

Lam KS, Lechan RM, Minamitani N,

et al. Peptida intestinală vasoactivă în hipofiza anterioară este crescută în hipotiroidism. Endocrinologie. 1989;124:1077-1084.

Jones PM, Ghatei MA, Wallis SC, et al. Răspuns diferenţial la neuropeptida Y, substanţa P şi polipeptidul intestinal vasoactiv în glanda pituitară anterioară de şobolan la modificări ale statusului hormonului tiroidian. J Endocrinol. 1994;143: 393-397.

Savard P, Blanchard LM, Merand Y,

et al. Serotonina, acidul 5-hidroxiindoleacetic şi conţinutul de substanţă P din nucleele discrete ale creierului la şobolani au făcut hipo- sau hipertiroidă în perioada neonatală: efectul tratamentului cu hormon de creştere. Brain Res. 1984;317:239-245.

Savard P, Merand Y, Bedard P, et al. Efectele comparative ale hipotiroidismului neonatal şi eutiroidismului asupra conţinutului de TRH şi substanţă P al măduvei spinării lombare la şobolanii trataţi cu soluţie salină şi PCPA. Brain Res. 1983;277:263-268.

Savard P, Blanchard LM, Merand Y, et al. Influenţa hormonilor de creştere tiroidieni şi bovini asupra substanţei P, a hormonului de eliberare a tirotropinei, a serotoninei şi a conţinutului de acid 5-hidroxiindoleacetic în măduva spinării lombare a şobolanilor în curs de dezvoltare. Brain Res. 1984;315:105-110.

Dupont A, Dussault JH, Rouleau D, et al. Efectul deficitului tiroidian neonatal asupra conţinutului de catecolamină, substanţă P şi hormon de eliberare a tirotropinei din nucleele discrete ale creierului de şobolan. Endocrinologie. 1981;108:2039-2045.

Hammond DL. Farmacologia reţelelor centrale de modulare a durerii (amine biogene şi analgezice neopioide). În: Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. Progrese în cercetarea şi terapia durerii. Proceedings of the Fourth World Congress on Pain: Seattle. vol 9. New York: Raven; 1985:499-511.

Hammond DL. Sisteme de control pentru procesarea aferentă nociceptive: căile inhibitorii descendente. În: Yaksh

TL, ed. Prelucrarea aferentă coloanei vertebrale. New York: Plenum Press; 1986:363-390.

Dubner R, Bennett GJ. Mecanismele spinale şi trigeminale ale nocicepţiei. Ann Rev Neurosci. 1983;6:381-418.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. Bazele biochimice ale neurofarmacologiei. a 6-a ed. New York: Oxford University Press; 1991.

Archer T, Arwestrem E, Jonsson G, et al. Interacţiuni noradrenergic-serotoninergice şi nocicepţie la şobolan. Eur J Pharmac. 1986;120:295-307.

Riedel W, Neeck G. Nocicepţie, durere şi antinocicepţie: concepte actuale. Z Reumatol. 2001;60:404-415.

Carr DB, Lipkowski AW. Neuropeptide şi durere. Agresologie. 1990;31:173-

177.

Chaouch A, Besson JM. Mecanismele periferice şi spinale ale nocicepţiei. Rev Neurol (Paris). 1986;142:173-200.

Jessell TM, Kelly DD. Durere şi analgezie. În: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell

TM, eds. Principiile ştiinţei neuronale. a 3-a ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1991:385-389.

Rozanov CB, Dratman MB. Cartografierea imunohistochimică a triiodotironinei cerebrale dezvăluie o localizare proeminentă în sistemele noradrenergice centrale. Neuroştiinţă. 1996;74:897-915.

Gordon JT, Kaminski DM, Rozanov CB, et al. Dovada că 3,30,5-triiodotironina este concentrată şi eliberată din locus coeruleus către ţintele sale noradrenergice prin transportul axonal anterograd. Neuroştiinţă. 1999;93:943-954.

Dratman MB, Gordon JT. Hormonii tiroidieni ca neurotransmitatori. tiroida. 1996;6:639-647.

de Lonlay A, Blouquit MF, Valens M,

et al. Inducţiile tirozinhidroxilază şi dopamină b-hidroxilază evocate de rezerpină în ganglionul cervical superior al şobolanilor eu- şi hipotiroidieni în curs de dezvoltare. J Auton Nerv Syst. 1991;36:33-38.

Schwartz JH, Kandel ER. Transmiterea sinaptică mediată de mesageri secundi. În: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. Principiile ştiinţei neuronale. a 3-a ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1991:173-193.

Claustre J, Balende C, Pujol JF. Influenţa stării hormonilor tiroidieni asupra tirozinhidroxilazei în structurile catecolaminergice centrale şi periferice. Neurochem Int. 1996;28:277-281.

Mano T, Sakamoto H, Fujita K, et al. Efectele hormonului tiroidian asupra catecolaminei şi concentraţiilor metaboliţilor săi în muşchiul cardiac şi cortexul cerebral de şobolan. tiroida. 1998;8:353-358.

Nbrregaard J, Lykkegaard JJ, Mehlsen J, şi colab. Antrenamentul fizic în tratamentul fibromialgiei. J Dureri musculare. 1996;5:71-79.

Verstappen FTJ, van Santen-Hoeufft HMS, van Sloun S, şi colab. Caracteristicile de fitness ale pacientelor de sex feminin cu fibromialgie. J Dureri musculare. 1995;3:45-58.

Clark WC, Yang JC, Janal MN. Alterarea durerii şi a sensibilităţii vizuale la oameni: efectele stresului acut şi cronic. Ann NY Acad Sci. 1986;467:116-129.

Guieu R, Blin O, Pouget J, et al. Pragul nociceptiv şi activitatea fizică. Can J Neurol Sci. 1992;19: 69-71.

Suaudeau C, Costentin J. Creşterea de lungă durată a pragului nociceptiv indus la şoareci prin înotul forţat: implicarea unui mecanism endorfinergic. Stres. 2000;3:221-227.

DeGroot LJ, Larsen PR, Refetoff S, et al. Tiroida şi bolile ei. a 5-a ed. New York: Wiley; 1984.

DeGowin EL, DeGowin RL. Examinare diagnostică la pat. a 3-a ed. New York: Macmillan; 1976.

Kunos G, Ishac EJN. Mecanismul de reglare inversă a receptorilor alfa 1- şi beta-adrenergici. Biochem Pharmacol. 1987;36:1185-1191.

Kunos G, Vermes-Kunos I, Nickerson M. Efectele stării tiroidei asupra proprietăţilor adrenoceptorilor. Natură. 1974;250: 779-781.

Constant EL, de Voider AG, Ivanoiu A, et al. Fluxul sanguin cerebral şi metabolismul glucozei în hipotiroidism: un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3864-3870.

Stewart JH, Evans WF. Fluxul sanguin periferic în mixedem. Arch Intern Med. 1942;69:808.

Watanakunakorn C, Hodges RE, Evans TC. Mixedema: un studiu de 400 de cazuri. Arch Intern Med. 1965;116:183-190.

Kales A, Heuser G, Jacobson A, et al. Studii de somn toată noaptea la pacienţii cu hipotiroidie, înainte şi după tratament.

J Clin Endocrinol Metab. 1967;27: 1593-1599.

Gay RG, Raya TE, Lancaster LD şi colab. Efectele stării tiroidei asupra complianţei venoase şi a performanţei ventriculului stâng la şobolani. Amer J Physiol. 1988;254:H81-H88.

Guttler RB, Shaw JW, Otis CL, et al. Modificări induse de epinefrină ale AMP ciclic urinar în hiper şi hipotiroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1975;41:707-711.

Kohn LD. Ţesut conjunctiv. În: Werner SC, Ingbar SH, eds. Tiroida. a 4-a ed. New York: Harper & Row Publishers; 1978.

Thompson WG, Heaton KW. Tulburări funcţionale ale intestinului la oameni aparent sănătoşi. Gastroenterologie. 1980;79:283-288.

Asboe-Hansen G. Variabilitatea conţinutului de acid hialuronic al ţesutului conjunctiv dermal sub influenţa hormonului tiroidian. Acta Dermato- Venereologica. 1950;30:221-229.

Faber J, Horslev-Petersen K, Perrild H, et al. Efecte diferite ale bolii tiroidiene asupra nivelurilor serice de procolagen III N-peptidă şi acid hialuronic. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:1016-1021.

Smith TJ, Murata Y, Horwitz AL, et al. Reglarea acumulării de glicozaminoglicani de către hormonul tiroidian

in vitro. J Clin Invest. 1982;70:1066-1073.

Nakamura H, Mori T, Genma R, et al. Excreţia urinară de piridinolină şi deoxipiridinolină măsurată prin imunotest în hipotiroidism. Clin Endocrinol. 1996;44:447-451.

Foscolo G, Roiter I, De Menis E, et al. Metabolismul osos în hipotiroidismul primar la adult. Minerva Endocrinol. 1991; 7-10, 16.

Eisinger J, Dupond JL, Cozzone PJ. Anomalii ale glicolyzei în cursul fibromialgiei: etude biologique et therapeutique. Lyon Med. 1996;27: 2180-2181.

Taylor DJ, Rajagopalan B, Radda GK. Energetica celulară în mușchiul hipotiroidian. Eur J Clin Invest. 1992;22: 358-365.

Sharma VK, Banerjee SP. Receptorii beta-adrenergici în mușchiul scheletic de șobolan: efectele tiroidectomiei. Biochim Biophys Acta. 1978;539:538-542.

Chernausek SD, Underwood LE, Utiger RD, et al. Secreția de hormon de creștere și somatomedin-C plasmatic în hipotiroidismul primar. Clin Endocrinol (Oxf). 1983;19:337-344.

Lowe JC, Yellin J. Reglarea inadecvată a hormonilor tiroidieni ca principal mecanism al fibromialgiei: o revizuire a dovezilor. Știința tiroidei. 2008;3(6):R1-R14.

Wilson J, Walton JN. Unele manifestări musculare ale hipotiroidismului.

J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1959; 22:320-324.

Fessel WJ. Miopatia hipotiroidismului. Ann Rheum Dis. 1968;27:590-596.

Bland JH, Frymoyer JW. Sindroame reumatice de mixedem. N Engl J Med. 1970;282:1171-1174.

Golding DN. Hipotiroidismul care se prezintă cu simptome musculo-scheletice. Ann Rheum Dis. 1970;29:10-14.

Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, et al. Hipotiroidismul care se prezintă ca un sindrom asemănător polimiozitei: raportarea a două cazuri. Artrita Rheum. 1976;19:1363-1366.

Beetham Jr WP. Diagnosticul și managementul sindromului de fibrozită și reumatismului psihogen. Med Clin North Am. 1979;63:433-439.

Wilke SW, Sheeler LR, Makarowski WS. Hipotiroidism cu simptome prezente de fibrozită. J Reumatol. 1981;8:626-631.

Delamere JP, Scott DL, Felix-Davies DD. Disfuncții tiroidiene și boli reumatice. JR Soc Med. 1982;75: 102-106.

Sonkin LS. Tulburări endocrine și disfuncție musculară. În: Gelb H, ed. Managementul clinic al durerii și disfuncției de cap, gât și TMJ: o abordare multidisciplinară a diagnosticului și tratamentului. Philadelphia: Saunders; 1985:137-170.

Awad EA. Modificări histopatologice în fibrozită. În: Fricton JR, Awad E, eds. Progrese în cercetarea și terapia durerii: durere miofascială și fibromialgie.

vol 17. New York: Raven Press; 1990: 249-258.

Awad EA. Modificări patologice în fibromialgie. Primul simpozion internaţional privind durerea miofascială şi fibromialgie: Minneapolis; 9 mai 1989.

Lowe JC, Cullum M, Graf Jr L, şi colab. Mutaţii în gena c-erbA beta 1: stau la baza fibromialgiei eutiroidiene? Ipoteze Med. 1997;48:125-135.

Alajouanine T, Nick J. De l'existence d'une myopathie d'origine hypothyroidi- enne. Paris Med. 1945;35:346.

Hanninen O, Kaartinen K, Rauma A, et al. Antioxidanti in dieta vegana si afectiuni reumatismale. Toxicologie. 2000;155:45-53.

Kaartinen K, Lammi K, Hypen M şi colab. Dieta vegană ameliorează simptomele fibromialgiei. Scand J Rheumatol. 2000;29:308-313.

Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamina B12 în durerile de spate: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2000;4:53-58.

Franca DS, Souza AL, Almeida KR, et al. Vitaminele B induc un efect antinociceptiv în modelele de nocicepţie cu acid acetic şi formaldehidă la şoareci. Eur J Pharmacol. 2001;421:157-164.

Waikakul W, Waikakul S. Methylcobalamin ca un medicament adjuvant în tratamentul conservator al stenozei spinale lombare. J Med Asoc Thai. 2000;83:825-831.

Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Tratamentul intravenos cu metilcobalamină pentru neuropatia uremică şi diabetică la pacienţii cu hemodializă cronică. Intern Med. 1999;38:472-475.

Flynn MA, Irvin W, Krause G. Efectul folatului şi cobalaminei asupra mâinilor osteoartritice. J Am Coll Nutr. 1994;13: 351-356.

Eckert M, Schejbal P. Terapia neuropatiilor cu o combinaţie de vitamina B: tratamentul simptomatic al bolilor dureroase ale sistemului nervos periferic cu un preparat combinat de tiamină, piridoxină şi cianocobalamină. Fortschr Med. 1992;20, 110: 544-548.

Leuschner J. Proprietăţi antinociceptive ale tiaminei, piridoxinei şi cianocobalaminei după administrarea orală repetată la şoareci. Arzneimittelforschung. 1992;42:114-115.

Seror P. Sciatică vindecată cu vitamina B12. Rev Rhum Mal Osteoartic.

1989;56:344.

Dordain G, Aumaitre O, Eschalier A,

et al. Vitamina B12, o vitamina analgezica? Examinarea critică a literaturii. Acta Neurol Belg. 1984;84:5-11.

Goldfarb AH. Antioxidanţii nutriţionali ca modalităţi terapeutice şi preventive în deteriorarea musculară indusă de efort. Can

J Appl Physiol. 1999;24:249-266.

Narchi H, Thomas M. O şchiopătare dureroasă. J Pediatr Sănătatea Copilului. 2000;36: 277-278.

Lytle RL. Dureri dentare cronice: posibile beneficii ale restricţiei alimentare şi ascorbatului de sodiu. J Appl Nutr. 1988;40: 95-98.

Hodges RE, Hood J, Canham JE, et al. Manifestări clinice ale deficitului de acid ascorbic la om. Am J Clin Nutr. 1971;24:432-443.

Kinsman RA, Hood J. Unele efecte comportamentale ale deficienţei de acid ascorbic. Am J Clin Nutr. 1971;24:455-464.

Hirschmann JV, Raugi GJ. Scorbut adult.

J Am Acad Dermatol. 1999;41:895-906.

Gaby AR. Terapia cu nutrienţi intravenos: „Cocktailul Myers". Altern Med Rev. 2002;7:389-403.

Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al. Studiu dublu-orb al 5-hidroxitriptofanului versus placebo în tratamentul sindromului de fibromialgie primară. J Intern Med Res. 1990;18: 201-209.

Puttini PS, Caruso I. Sindromul fibromialgiei primare şi 5-hidroxi-triptofanul: un studiu deschis de 90 de zile. J Intern Med Res. 1992;20:182-189.

Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Andersen RB. S-adenosilmetionina orală în fibromialgia primară: o evaluare clinică dublu-orb. Scand J Rheumatol. 1991;20:294-302.

Tavoni A, Vitali C, Bombardieri S, et al. Evaluarea S-adenosilmetioninei în fibromialgia primară: un studiu încrucişat dublu-orb. Am J Med. 1987;83(5A):107-110.

Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, şi colab. Studiu încrucişat, dublu-orb, controlat cu placebo, al S-adenosil-L-metioninei intravenos la pacienţii cu fibromialgie. Scand J Rheumatol. 1997;26:206-211.

Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: aspecte moleculare, biologice şi clinice: o introducere. Am J Clin Nutr. 2002;76:S1148-S1150.

Abraham GE, Flechas JD. Managementul fibromialgiei: justificarea utilizării magneziului şi acidului malic. J Nutr Med. 1992;3:49-59.

Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD,

et al. Tratamentul sindromului de fibromialgie cu Super Malic: un studiu pilot încrucişat, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Reumatol. 1995;22:953-958.

Dykman KD, Tone C, Ford C şi colab. Efectele suplimentelor nutritive asupra simptomelor fibromialgiei şi sindromului de oboseală cronică. Integr Physiol Behav Sci. 1998;33:61-71.

Olson GB, Savage S, Olson J. Efectele hidrolizatului de colagen asupra simptomelor fibromialgiei cronice şi durerii articulaţiilor temporomandibulare. Cranio. 2000;18:135-141.

Bramwell B, Ferguson S, Scarlett N, et al. Utilizarea ascorbigenului în tratamentul pacienţilor cu fibromialgie: un studiu preliminar. Altern Med Rev. 2000;5:455-462.

Mengshoel AM. Efectul exerciţiului fizic în fibromialgie. Tidsskr Nor Laegeforen. 1996;116:746-748.

McCain GA. Rolul antrenamentului de fitness în sindromul de fibrozită/fibromialgie. Am J Med. 1986;81(3A): 73-77.

Mengshoel AM, Komnffi HB, Forre O. Efectele a 20 de săptămâni de antrenament de fitness la pacientele de sex feminin cu fibromialgie. Clin Exp Rheumatol. 1992;10:345-349.

Nichols DS, Glen TM. Efectele exerciţiilor aerobice asupra percepţiei durerii, afectării şi nivelului de dizabilitate la persoanele cu fibromialgie. Phys Ther. 1994;74: 327-332.

Bailey A, Starr L, Alderson M, et al. O evaluare comparativă a unui program de reabilitare a fibromialgiei. Îngrijirea artritei Res. 1999;12:336-340.

Wolfe F. Sindromul clinic al fibrozitei. Am J Med. 1986;81:7-14.

McCain GA. Tratamente nemedicinale în fibromialgia primară. Rheumat Dis Clin North Am. 1989;15:73-90.

McCain GA, Bell DA, Mai FM, et al. Un studiu controlat al efectelor unui program de antrenament cardiovascular supravegheat asupra manifestărilor fibromialgiei primare. Artrita Rheum. 1988;31:1135-1141.

Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Efectele exerciţiilor aerobe versus tratamentul de management al stresului în fibromialgie. Scand J Rheumatol. 1996;25: 77-86.

Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, et al. Un studiu clinic randomizat, de control de educaţie şi pregătire fizică pentru femeile cu fibromialgie. J Reumatol. 1994;21:714-720.

Mengshoel AM, F0rre O. Antrenamentul de fitness la pacientii cu fibromialgie.

J Dureri musculare. 1993;1:267-272.

Clark SR, Burckhardt C, Campbell S, et al. Caracteristicile de fitness şi efortul perceput la femeile cu fibromialgie. J Dureri musculare. 1993;1:191-197.

Poelhman ET, Berke EM, Joseph JR,

et al. Influenţa capacităţii aerobe, a compoziţiei corporale şi a hormonilor tiroidieni asupra scăderii ritmului metabolic de repaus legat de vârstă. Metabolism. 1992;41:915-921.

Broeder CE, Burrhus KA, Svanevik LS, et al. Efectele antrenamentului de rezistenţă de mare intensitate sau de anduranţă asupra ratei metabolice de repaus. Am J Clin Nutri. 1992;55:802-810.

Mengshoel AM, Haugen M. Starea de sănătate în fibromialgie: un studiu de urmărire.

J Reumatol. 2001;28:2085-2089.

Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Fitness aerobică la pacienţii cu fibrozită: un studiu controlat al schimbului de gaze respirator şi clearance-ul 133 de xenon de la exerciţiul muscular. Artrita Rheum. 1989;32:454-460.

Klug GA, McAuley E, Clark S. Factori care influenţează dezvoltarea şi menţinerea fitness-ului aerobic: lecţii aplicabile sindromului de fibrozită.

J Rheumatol Suppl. 1989;19:30-39.

Bennett RM, Clark SR, Campbell SM,

et al. Simptomele sindromului Raynaud la pacienţii cu fibromialgie: un studiu care utilizează testul Nielsen, fotopletismografie digitală şi măsurători ale receptorilor alfa 2-adrenergici trombocitar. Artrita Rheum. 1991;34:264-269.

Wirz-Justice A. Cercetarea trombocitelor în psihiatrie. Experienta. 1988;44: 145-152.

Lowe JC, Honeyman-Lowe G. Reabilitarea metabolică a pacienţilor cu fibromialgie. În: Chaitow L, ed. Sindromul fibromialgiei: ghidul unui medic pentru tratament. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000:131-143.

Lowe JC, Honeyman-Lowe G. Facilitarea scăderii durerii fibromialgice în timpul reabilitării metabolice: un rol esenţial pentru terapiile ţesuturilor moi. J Caroserie Mov Ther. 1998;2:208-217.

Honeyman-Lowe G. Tratamentul cu ultrasunete al pacientului cu fibromialgie. Grenoble, Franţa: Lucrare prezentată la Asociaţia Franceză de Fibromialgie a Regiunii Rhône-Alpes; 6 mai 2000.

Honeyman-Lowe G. Tratamentul cu ultrasunete al pacientului cu fibromialgie. Lyon Mediterranee Medical: Medecine du Sud-Est. 2000;36:30-31.

Pioro-Boisset M, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Utilizarea medicinei alternative în sindromul fibromialgie. Îngrijirea artritei Res. 1996;9:13-17.

Gamber RG, Shores JH, Russo DP, et al. Tratamentul manipulativ osteopatic în combinaţie cu medicamente ameliorează durerea asociată cu sindromul fibromialgiei: rezultatele unui proiect pilot clinic randomizat. J Am Osteopat Asoc. 2002;102:321-325.

Hains G, Hains F. O compresie ischemică combinată şi manipularea coloanei vertebrale în tratamentul fibromialgiei: o estimare preliminară a dozei şi eficacităţii. J Manipulative Physiol Ther. 2000;23:225-230.

Blunt KL, Rajwani MH, Guerriero RC. Eficacitatea managementului chiropractic al pacienţilor cu fibromialgie: un studiu pilot. J Manipulative Physiol Ther. 1997;20:389-399.

Offenbacher M, Stucki G. Terapie fizică în tratamentul fibromialgiei. Scand J Rheumatol Suppl. 2000;113: 78-85.

Lowe JC. Geneza miofascială a gândurilor şi emoţiilor neplăcute: baza sa neuronală. Dig Chiro Eco. 1989;32(78):80-81.

Harding SM. Somnul la pacienţii cu fibromialgie: constatări subiective şi obiective. Am J Med Sci. 1998; 315: 367-376.

Moldofsky H. Sindromul de somn şi fibrozită. Rheum Dis Clin North Am. 1989;15:91-103.

Academia Națională de Chimişti Clinici. Disponibil online la http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_PDF.stm. Accesat la 5 iulie 2004.

Lowe JC. Starea tiroidiană a 38 de pacienţi cu fibromialgie: implicaţii pentru etiologia fibromialgiei. Clin Bull Myofascial Ther. 1997;2:47-64.

Volpe R. Tiroidita autoimună. În: Braverman LE, Utiger RD, eds. Tiroida lui Werner şi Ingbar: un text fundamental şi clinic. a 6-a ed. Philadelphia: Lippincott; 1991:921-933.

Wikland B. Redefinirea hipotiroidismului: o schimbare de paradigmă. Ştiinţa tiroidei. 2008;3(1):1.

Lowe JC. Terapii de substituţie cu hormoni tiroidieni: ineficiente şi dăunătoare pentru mulţi pacienţi hipotiroidieni. Ştiinţa tiroidei. 2006;1(1):C1-C21.

Pearce CJ, Himsworth RL. Concentraţiile totale şi libere de hormoni tiroidieni la pacienţii care primesc tratament de substituţie de întreţinere cu tiroxină. Br Med J. 1984;288:693.

Hamburger JI. Strategii pentru testarea eficientă a funcţiei tiroidiene cu metode moderne. În: Hamburger JI, ed. Metode de diagnostic în tiroidologie clinică. New York: Springer-Verlag; 1989:63-109.

Lowe JC, Reichman A, Honeyman GS şi colab. Starea tiroidiană a pacienţilor cu fibromialgie (rezumat). Clin Bull Myofascial Ther. 1998;3:69-70.

Fraser WD, Biggart EM, O'Reilly DS şi colab. Au vreo valoare testele biochimice ale funcţiei tiroidiene în monitorizarea pacienţilor cărora li se administrează substituţie cu tiroxină? Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293: 808-810.

Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregon MJ, et al. Doar tratamentul combinat cu tiroxina si triiodotironina asigura eutiroidismul in toate tesuturile sobolanului tiroidectomizat. Endocrinologie. 1996;137:2490-2502.

Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, et al. Terapia de substituţie pentru hipotiroidism cu tiroxină singură nu asigură eutiroidismul în toate ţesuturile, aşa cum sa studiat la şobolanii tiroidectomizaţi. J Clin Invest. 1995;96:2828-2838.

Costin G, Kaplan SA, Ling SM. Timpul reflex al lui Ahile în tulburările tiroidiene. J Pediatr. 1970;76:277-282.

Johansen K, Hansen JM, Skovsted L. Myxedema şi tireotoxicoza: relaţii între starea clinică şi concentraţiile de tiroxină şi triiodotironina în sânge. Acta Med Scand. 1978;204: 361-364.

Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Cheltuielile de energie în repaus este sensibilă la modificările mici ale dozei la pacienţii cu substituţie cronică a hormonilor tiroidieni. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1118-1125.

Wigers SH, Skrondal A, Finset A, et al. Măsurarea modificării durerii fibromialgice: relevanţa distribuţiei durerii.

J Dureri musculare. 1997;5:29-41.

Chaves TC, Nagamine HM, de Sousa LM, D şi colab. Comparaţie între fiabilitatea _ nivelurile de palpare manuală şi presiune

pragul durerii la copiii care au raportat dureri F orofaciale. Man Ther. 2010;15(5): 508-512.

Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Chestionarul de impact asupra fibromialgiei: dezvoltare şi validare. J Reumatol. 1991;18:728-733.

Jones J, Rutledge DN, Jones KD şi colab. Nivelurile auto-evaluate ale funcţiei fizice ale femeilor cu fibromialgie: un sondaj naţional. Probleme de sănătate a femeilor. 2008;18(5):406-412.

Zung WW. O scară de autoevaluare a depresiei. Arch Gen Psihiatrie. 1965;12:63-70.

Harris J, Benedict F. Un studiu biometric al metabolismului bazal uman. Proc Sci SUA. 1918;4(12):370-373.

James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Producţia de acizi graşi polinesaturaţi şi mediatori inflamatori. Am J Clin Nutr. 2000;71(supliment 1):S343-S348.

Marinarul DR. Starea proinflamatoare indusă de dietă: o cauză a durerii cronice şi a altor boli degenerative? J Manipulative Physiol Ther. 2002;25:168-179.

Travell JG, Simons DG. Durerea şi disfuncţia miofascială: manualul punctului de declanşare. vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.

Christy NP. Cortexul suprarenal în hipotiroidism. În: Braverman LE, Utiger. RD, eds. Tiroida lui Werner: un text fundamental şi clinic. a 6-a ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1991:1045-1049.

Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Antagonişti ai receptorilor adrenergici. În: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Tayleor P, eds. Goodman şi Gilman sunt baza farmacologică a terapiei. a 8-a ed. New York: Pergamon Press; 1990:221-243.

CAPITOLUL 167

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Poate fi asimptomatică sau poate provoca colici biliare cu intervale neregulate fără durere de zile sau luni

Ecografia în timp real oferă un diagnostic definitiv

P CONSIDERAȚII GENERALE

Calculii biliari sunt un alt exemplu de boală indusă de „dietă occidentală”. În Statele Unite, studiile de autopsie au arătat că litiaza biliară există la aproximativ 20% dintre femei şi 8% dintre bărbaţi cu vârsta peste 40 de ani. Estimările conservatoare sugerează că aproximativ 20 de milioane de americani (10% din populaţia SUA) şi 5% până la 22% din populaţia lumii occidentale au calculi biliari.1 În fiecare an, cu 1 milion mai mult dezvoltă litiază biliară. Mai mult de 300.000 de vezici biliare sunt îndepărtate în fiecare an în Statele Unite din cauza prezenţei calculilor biliari.2-5 Calculii biliari sunt, de asemenea, consideraţi un factor de risc semnificativ pentru cancerul vezicii biliare.6,7

Componentele biliare includ sărurile biliare, bilirubina, colesterolul, fosfolipidele, acizii graşi, apa, electroliţii şi alte substanţe organice şi anorganice.8 Tabelul 167-1 prezintă caracteristicile principalelor componente biliare. Calculii biliari apar atunci când o componentă normal solubilizată a bilei devine suprasaturată şi precipită. Calculii biliari pot fi împărţiţi în patru mari categorii:

Colesterol pur

Pigment pur (bilirubinat de calciu)

Mixt – care conţine colesterol şi derivaţii săi împreună cu cantităţi variate de săruri biliare, pigmenţi biliari şi săruri anorganice de calciu

Pietre compuse în întregime din minerale

Pietrele pure, fie de colesterol, fie de bilirubinat de calciu, sunt extrem de rare în Statele Unite, unde studii recente indică faptul că aproximativ 80% dintre calculi sunt de tip mixt. Restul de 20% din pietre sunt compuse în întregime din minerale, în principal săruri de calciu, deşi unele pietre conţin oxizi de siliciu şi aluminiu.2'4

p PATOGENEZĂ

Formarea calculilor biliari a fost împărţită în trei etape:

Suprasaturarea bilei

Nuclearea şi iniţierea formării pietrei

Mărirea calculului biliar prin acreţie

Colesterol şi pietre amestecate

Etapa necesară în formarea colesterolului şi a pietrelor mixte este suprasaturarea colesterolului a bilei în vezica biliară. Solubilitatea biliei, precum şi suprasaturarea bilei, se bazează pe concentraţiile molare relative de colesterol, acizi biliari, fosfatidilcolină (lecitină) şi apă. Deoarece colesterolul liber este insolubil în apă, acesta trebuie încorporat într-o micelă de sare biliară de lecitină (Figura 167-1). Folosind coordonatele triunghiulare, este posibil să se demonstreze solubilitatea colesterolului în bilă (Figura 167-2).

După cum este ilustrat în figuri, fie o creştere a secreţiei de colesterol, fie o scădere a secreţiei de acid biliar sau lecitină va duce la suprasaturarea bilei. Odată ce bila este suprasaturată, formarea pietrelor este iniţiată de factori precum biliara

TABELUL 167-1 Caracteristicile componentelor majore ale bilei

Modificat din Rubenstein E, Federman DD. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1986;4:VI-1-VI-10.

stază, infecţie şi secreţie crescută de mucină de către epiteliul vezicii biliare. Odată ce piatra începe să se formeze, raza ei creşte cu o rată medie de 2,6 mm/an, ajungând în cele din urmă la o dimensiune de câţiva milimetri până la mai mult de un centimetru. Simptomele apar de obicei în medie la 8 ani după începerea formării. Colelitiaza este prezenta la 95% dintre pacientii cu colecistita.8

Factori de risc pentru colesterol şi pietre amestecate

Factorii de risc majori pentru dezvoltarea colesterolului şi a calculilor biliari amestecaţi includ următorii 2-4:

Dieta

Gen

Rasă

Obezitatea

Aport caloric ridicat

Estrogenii G

Boli gastro-intestinale (în special boala Crohn şi boala chistică u

ij j h

fibroză)

Droguri I

Vârstă

Rolul unei diete sărace în fibre şi bogate în grăsimi în dezvoltarea calculilor biliari, precum şi al altor factori dietetici, este discutat mai târziu. Ceilalţi factori sunt discutaţi pe scurt aici.

Gen

Frecvenţa calculilor biliari este de două până la patru ori mai mare la femei decât la bărbaţi. Se crede că femeile sunt predispuse la calculi biliari din cauza sintezei crescute a colesterolului sau a suprimării acizilor biliari de către estrogeni. Sarcina, utilizarea contraceptivelor orale sau alte cauze ale nivelului crescut de estrogen şi utilizarea tamoxifenului cresc foarte mult incidenţa calculilor biliari.

Genetică şi etnică

Prevalenţa calculilor biliari pare să aibă unele aspecte genetice. Calculii biliari sunt cel mai frecvent la femeile native americane de peste 30 de ani. Aproape 70% din acest grup au calculi biliari. În schimb, doar 10% dintre femeile de culoare peste 30 de ani au calculi biliari. Diferenţa în rata de prevalenţă între grupurile etnice şi genetice reflectă gradul de saturaţie a bilei cu colesterol. Măsura în care factorii dietetici afectează această valoare probabil depăşeşte factorii genetici.9

Obezitatea

Subiecţii obezi sunt expuşi riscului de a dezvolta litiază biliară atât prin supraponderalitate cât şi atunci când slăbesc iniţial.10 Obezitatea determină o activitate crescută a HMG-CoA reductazei cu secreţie crescută de colesterol în bilă ca urmare a creşterii sintezei colesterolului. Prin urmare, obezitatea este asociată cu o incidenţă semnificativ crescută a calculilor biliari din cauza saturaţiei de colesterol biliar.

Important de remarcat este faptul că în timpul scăderii active în greutate, modificările în grăsimea corporală şi dieta pot promova de fapt problemele de calcul biliar. În primele etape de scădere în greutate, saturaţia de colesterol biliar creşte iniţial.4 Secreţia tuturor lipidelor biliare este redusă în timpul slăbirii, dar secreţia de acizi biliari scade mai mult decât cea a colesterolului. Odată ce greutatea este stabilizată, producţia de acid biliar revine la niveluri normale, în timp ce producţia de colesterol rămâne scăzută. Efectul net este o reducere semnificativă a saturaţiei de colesterol. În prescrierea de terapii dietetice pentru pacienţii obezi cu risc crescut de litiază biliară, trebuie recunoscut faptul că reducerea prelungită a grăsimilor alimentare poate promova şi staza biliară,1 contribuind astfel la saturaţia colesterolului. Studiile arată că cel puţin 10 g de grăsime pe zi sunt necesare pentru a asigura o golire adecvată a vezicii biliare.11

Boli ale tractului gastrointestinal

Malabsorbţia acizilor biliari din ileonul terminal perturbă circulaţia enterohepatică, reducând astfel rezervorul de acizi biliari şi rata de secreţie a bilei. Bolile asociate cu acest fenomen includ boala Crohn şi fibroza chistică.

Droguri

Tratamentul cu tamoxifen la pacienţii cu cancer de sân în postmenopauză creşte considerabil calculii biliari. Un studiu de cohortă retrospectiv pe 703 femei a demonstrat că după 5 ani, incidenţa formării calculilor la pacienţii trataţi cu tamoxifen a fost de 37,4%, în timp ce a fost de 2% la pacienţii care nu au primit tamoxifen.12 Majoritatea calculilor biliari au devenit vizibili după 3 ani.

În plus faţă de contraceptivele orale şi alţi estrogeni, aşa cum sa discutat mai devreme, medicamentele care cresc riscul de calculi biliari includ cefalosporină ceftriaxonă, octreotida, inhibitori ai HMG-CoA reductază1 şi, posibil, alte medicamente hipolipemiante.

Vârstă

Litiaza biliară au fost raportate de la vârsta fetală până la bătrâneţe extremă, dar pacientul mediu are între 40 şi 50 de ani. Scăderea activităţii colesterolului 7-a-hidroxilazei odată cu vârsta1 duce la o creştere a hipersecreţiei biliare a colesterolului13 şi, astfel, la saturaţia colesterolului, cu formarea accelerată a calculilor biliari.

Factori de risc pentru calculii biliari pigmentaţi

Factorii de risc pentru calculii biliari pigmentaţi nu sunt legaţi atât de dietă cât de geografie, de expunerea la soare şi de boli severe. Litiaza biliară pigmentată este mai frecventă în Asia din cauza incidenţei mai mari a infecţiilor parazitare ale ficatului şi vezicii biliare de către diferite organisme, inclusiv dorlotul hepatic Clonorchis sinensis. Bacteriile şi protozoarele pot provoca stază sau pot acţiona ca agenţi de nucleare. În Statele Unite, pietrele pigmentate sunt de obicei cauzate de hemoliză cronică sau ciroza alcoolică a ficatului.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Calculii biliari sunt mai uşor de prevenit decât de inversat. Tratamentul primar, prin urmare, presupune reducerea factorilor de risc controlabili discutaţi mai devreme. Odată ce s-au format calculii biliari, intervenţia terapeutică presupune evitarea alimentelor agravante şi utilizarea măsurilor care cresc solubilitatea colesterolului în bilă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, trebuie luată în considerare colecistectomia.

O serie de factori dietetici sunt importanţi în prevenirea şi tratamentul calculilor biliari. În primul rând este eliminarea alimentelor care pot produce simptome. De asemenea, importantă este creşterea fibrelor alimentare, eliminarea alergiilor alimentare şi reducerea aportului de carbohidraţi rafinaţi şi proteine animale. Există un efect protector al legumelor şi fructelor împotriva cancerului vezicii biliare, iar carnea roşie (vită şi oaie) s-a dovedit a fi asociată cu un risc crescut de carcinogeneză a vezicii biliare.14 Deoarece calculii biliari sunt

un factor de risc pentru cancerul vezicii biliare6,7,14, practicile alimentare nelitogene adecvate vor proteja atât împotriva cancerului, cât şi a dezvoltării pietrelor biliare.

Alte măsuri de tratament implică utilizarea de compuşi nutriţionali lipotropi, coleretice din plante şi alţi compuşi naturali în încercarea de a creşte solubilitatea bilei.

Concentraţia de colesterol biliar şi nivelurile de colesterol seric nu par să se coreleze.15 Deşi unii autori au raportat o corelaţie inversă între colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate şi saturaţia biliară şi o corelaţie directă între colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută şi saturaţia biliară16,17, cercetări mai detaliate nu par să susţină aceste corelaţii.15

Litiază biliară asimptomatică

Istoria naturală a calculilor biliari silenţi sau asimptomatici susţine afirmaţia că colecistectomia electivă nu este justificată. Deşi există o şansă cumulată de a dezvolta simptome – 10% la 5 ani, 15% la 10 ani şi 18% la 15 ani – un pacient nu ar trebui să experimenteze niciodată disconfort dacă factorii de risc controlabili sunt eliminaţi sau redusi.3

Dieta

Fibre alimentare

Ipoteza că principala cauză a calculilor biliari este consumul de alimente rafinate sărace în fibre are un sprijin considerabil în cercetare.4,5 După cum sa menţionat mai devreme, în studiile populaţionale, litiaza biliară este asociată cu dieta occidentală. O astfel de dietă, bogată în carbohidraţi rafinaţi şi grăsimi şi săracă în fibre, duce la o reducere a sintezei acizilor biliari de către ficat şi la o concentraţie mai mică de acizi biliari în vezica biliară.

Un alt mod prin care fibrele pot preveni formarea calculilor biliari este prin reducerea absorbţiei acidului deoxicolic.4,5 Acest compus este produs din acizii biliari de către bacteriile din intestin. Acidul deoxicolic scade foarte mult solubilitatea colesterolului în bilă.

S-a demonstrat că fibrele alimentare scad atât formarea acidului deoxicolic, cât şi leagă acidul deoxicolic şi promovează excreţia acestuia în fecale. Acest lucru creşte foarte mult solubilitatea colesterolului în bilă. O dietă bogată în fibre, în special acele fibre capabile să se lege de acidul deoxicolic (adică, predominant fibrele solubile în apă care se găsesc în legume şi fructe, pectină, tărâţe de ovăz şi gumă de guar), este extrem de importantă atât în prevenirea, cât şi pentru inversarea majorităţii calculilor biliari.5

Interesant este că dietele bogate în leguminoase cu concentraţii mari de fibre solubile în apă sunt asociate cu un risc crescut de calculi biliari. Evident, aportul de leguminoase creşte saturaţia biliară a colesterolului ca urmare a conţinutului de saponină al leguminoaselor.9 Un studiu realizat în Ţările de Jos a arătat exact contrariul, deoarece sa demonstrat că aportul de leguminoase oferă o protecţie semnificativă împotriva calculilor biliari.

Dieta vegetariană

S-a demonstrat că o dietă vegetariană protejează împotriva formării calculilor biliari.5,19 Un studiu recent în Anglia a comparat un grup mare de femei sănătoase non-vegetare cu un grup de femei vegetariene. Diagnosticul cu ultrasunete a arătat că calculii biliari au apărut semnificativ mai rar la grupul vegetarian.

Deşi acest lucru poate fi pur şi simplu rezultatul conţinutului crescut de fibre din dieta vegetariană, alţi factori pot fi la fel de importanţi. S-a demonstrat că proteinele animale, cum ar fi cazeina din produsele lactate, cresc formarea de calculi biliari la animale, în timp ce proteinele vegetale, cum ar fi soia, s-au dovedit a fi preventive împotriva formării de calculi biliari.4,5,20.

Alergii alimentare

Din 1948, JC Breneman, autorul cărţii Basics of Food Allergy, a folosit un regim terapeutic de succes pentru a preveni atacurile vezicii biliare: dietele de eliminare a alergiilor. Ideea că alergiile alimentare provoacă dureri ale vezicii biliare are un oarecare sprijin în literatura ştiinţifică.21-24 Un studiu din 1968 a arătat că 100% dintr-un grup de pacienţi nu prezentau simptome în timp ce ţineau o dietă de eliminare de bază (carne de vită, secară, soia, orez, cireş, piersici, caise, sfeclă şi sfeclă şi spanac, care le induce simptomele21). au fost după cum urmează:

Ou

Porc

Ceapă

Păsări

Lapte

Cafea

Citrice

Porumb

Fasole

Nuci

Adăugarea de ouă în dietă a provocat atacuri de vezică biliară la 93% dintre pacienţi.

Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica asocierea alergiei alimentare şi atacurile de vezică biliară. Breneman consideră că ingestia de substanţe care cauzează alergii provoacă umflarea căilor biliare, ducând la afectarea fluxului biliar din vezica biliară.

Hrişcă

Hrişca este o alternativă binecunoscută pentru cei care evită grâul în scopuri hipoalergenice. Când au dat trei grupuri de opt hamsteri o dietă pe bază de hrişcă, soia sau cazeină, un grup de cercetare japonez a demonstrat că hrişca poate reduce semnificativ formarea de calculi biliari şi poate reduce concentraţia de colesterol în vezica biliară, plasmă şi ficatul hamsterilor în comparaţie cu dieta cazeină. hrişca erau mult mai puternice decât cele de soia. Calculii biliari au fost clar vizibili la toţi cei opt hamsteri hrăniţi cu dieta cazeină, în timp ce doi din şapte hamsteri hrăniţi cu dieta cu soia (29%) şi niciunul dintre animalele hrănite cu hrişcă nu a avut calculi biliari. Studiile la şobolani au coroborat, de asemenea, aceste constatări.27 Autorii sugerează că hrişca poate îmbunătăţi sinteza acizilor biliari şi excreţia fecală a compuşilor steroizi. Hrişca poate fi utilă pentru a trata pacienţii atât cu colesterol ridicat, cât şi cu calculi biliari şi poate reduce proliferarea celulelor canceroase de colon.28 Autorii au postulat, de asemenea, că nivelurile mai mari de arginină şi glicină pot juca un rol în funcţia de protecţie a hrişcii.

Zahăr

Un studiu de 4 ani a evaluat 111 cazuri de cancer de tract biliar şi le-a comparat cu 480 de martori pentru diverşi parametri dietetici, inclusiv aportul de zahăr. Constatarea majoră a fost un risc crescut asociat cu aportul de zaharuri, fie monozaharide sau dizaharide, independent de alte surse de energie. Zahărul poate fi un factor de risc pentru cancerul de tract biliar pe baza relaţiei dintre zaharuri, lipide din sânge şi formarea calculilor biliari. De asemenea, autorul a remarcat o asociere între aportul de zahăr şi calculii biliari. S-a descoperit că dietele bogate în carbohidraţi rafinaţi sunt asociate cu saturaţia crescută a bilei în colesterol.29,30 Un studiu de urmărire pe 25 de ani, pe 860 de bărbaţi, dintre care 54 au dezvoltat calculi biliari simptomatici, a găsit, de asemenea, o asociere pozitivă între consumul de zahăr şi calculi biliari.31

Restricţie calorică

Într-un studiu cu caz controlat în care 200 de pacienţi cu calculi biliari au fost comparaţi cu 98 de control, aportul total de calorii şi carbohidraţi şi nivelurile serice ale trigliceridelor au fost mai mari la pacienţii cu calculi biliari. Aportul alimentar de carbohidraţi rafinaţi a fost mai mare la pacienţii de sex feminin cu calculi biliari, în timp ce pacienţii de sex masculin cu litiază biliară au avut un aport crescut de grăsimi.32 Într-un alt studiu, 76 de pacienţi ai căror calculi biliari au fost detectaţi prin ultrasunete au fost comparaţi cu subiecţii de control fără coletiază. Sa constatat că aportul caloric ridicat de peste 2500 kcal/zi şi acele diete bogate în carbohidraţi şi grăsimi saturate au crescut semnificativ riscul de calculi biliari.33 O notă interesantă a acestui studiu a fost constatarea că consumul de alcool de 20 până la 40 g/zi a fost protector.

Cu toate acestea, restricţia calorică trebuie instituită cu atenţie, deoarece pierderea rapidă în greutate34 şi postul35 cresc riscul de calculi biliari (vezi secţiunea anterioară despre obezitate). De exemplu, la 179 de pacienţi obezi, dintre care 9% aveau calculi biliari

preexistenți, o dietă cu conținut scăzut de calorii (605 kcal) a dus la 11% dintre pacienți să dezvolte litiază biliară fie în timpul, fie în decurs de 6 luni de la finalizarea dietei. ecografia. Cei care au dezvoltat calculi biliari au avut niveluri inițiale semnificativ mai mari de trigliceride și colesterol total decât cei care nu au făcut-o. Au avut, de asemenea, o rată semnificativ mai mare de pierdere în greutate.36 G

h Cafea

Deși cafeaua poate promova simptomele calculilor biliari, poate, de asemenea, să inhibe formarea acestora. Într-un studiu, 400 ml de cafea obișnuită și 165 ml de cafea obișnuită și decofeinizată au fost evaluate pentru efectul lor asupra secreției de colecistokinină. Cafeaua obișnuită în ambele doze și cafeaua decofeinizată a provocat contracții semnificative ale vezicii biliare în comparație cu clorura de sodiu de control la șase băutori obișnuiți de cafea. Chiar și una până la trei căni păreau să aibă un anumit efect protector.38

Este posibil ca femeile care au început să bea cafea în mod regulat înainte sau în timpul formării timpurii a calculilor biliari au fost capabile fie să inhibe dezvoltarea, fie să cureţe orice pietre mici din cauza contracțiilor amplificate ale vezicii biliare din mai multe doze zilnice de cafea. La femeile care au deja pietre mari prezenți, contracțiile crescute de la cafea le pot exacerba starea și pot provoca simptome nefavorabile.

Suplimente nutritive

Lecitină (fosfatidilcolină)

Fiind principalul solubilizator al colesterolului în bilă, lecitina în concentrații scăzute poate fi un factor cauzator pentru multe persoane cu calculi biliari. De exemplu, o micelă de sare biliară pură necesită 50 de molecule pentru a cuprinde o singură moleculă de colesterol, în timp ce o micelă de sare biliară mixtă/fosfolipide necesită doar șapte molecule.8 Studiile au arătat că ingestia de lecitină poate avea efectul direct de solubilizare a colesterolului. (până la 10 g) produc creșteri și mai mari.40,41 Acest lucru este semnificativ, deoarece un conținut crescut de lecitină al bilei crește de obicei solubilitatea colesterolului. Cu toate acestea, nu s-au obținut efecte semnificative asupra dizolvării calculilor biliari folosind doar suplimentarea cu lecitină.

Deficiențe de nutrienți

S-a demonstrat că deficiențele fie ale vitaminei E, fie ale vitaminei C cauzează calculi biliari în studii experimentale la animale.42,43.

Ulei de măsline

Un remediu popular pentru calculii biliari este uleiul de măsline „încălcarea ficatului". Există mai multe variante. Unul tipic implică consumul a 1 cană de ulei de măsline nerafinat cu sucul a două lămâi dimineața timp de câteva zile.

Mulţi oameni spun poveşti despre trecerea pietrelor uriaşe în timp ce se înroşează la ficat. Cu toate acestea, ceea ce ei cred că sunt calculi biliari sunt pur şi simplu complexe moi, saponificate de minerale, ulei de măsline şi suc de lămâie produse în tractul gastrointestinal.44

Fluxarea ficatului cu ulei de măsline este nedorită pentru pacienţii cu calculi biliari din mai multe motive. În primul rând, consumul unei cantităţi mari de ulei are ca rezultat contracţia vezicii biliare, ceea ce poate creşte probabilitatea ca o piatră să blocheze canalul biliar. Acest lucru poate duce la colecistită, care necesită o intervenţie chirurgicală imediată pentru a preveni moartea. În al doilea rând, sa demonstrat că acidul oleic, componenta principală a uleiului de măsline, creşte dezvoltarea calculilor biliari la iepuri şi şobolani prin creşterea conţinutului de colesterol în vezica biliară.45,46 Deşi acest efect nu a fost încă observat la oameni, cercetările pe animale sugerează că este neînţelept să se folosească uleiul de măsline ca tratament pentru boala biliară. spălarea ficatului ca metodă viabilă de detoxifiere a ficatului. Mai degrabă, este o atenţie împotriva utilizării sale la pacienţii cu calculi biliari.

Uleiuri de peşte

Deşi studiile pe oameni par să nu fie disponibile în acest moment, există unele studii provocatoare pe animale. De exemplu, un studiu a comparat o dietă bogată în untură cu o dietă bogată în uleiuri de peşte la 21 de maimuţe verzi africane masculi. Un grup a fost hrănit cu 0,8 mg colesterol per kilocalorie şi 42% din calorii sub formă de grăsime, cu jumătate din caloriile de grăsime derivate din untură, în timp ce celălalt grup a fost hrănit cu o dietă similară cu o substituţie izocalorică de ulei de menhaden în loc de untură. După 2 până la 3 ani, s-au efectuat necropsii şi s-a constatat că 67% dintre animalele hrănite cu slănină prezentau litiază biliară de colesterol, comparativ cu 22% dintre animalele hrănite cu ulei de peşte. Indicele de saturaţie în colesterol al bilei vezicii biliare a fost, de asemenea, mai mare în grupul hrănit cu untură, deşi nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte acizii biliari. A existat o rată semnificativ mai mare de secreţie de fosfolipide biliare la animalele hrănite cu ulei de peşte, comparativ cu animalele hrănite cu untură.48

Un studiu mai recent a constatat efecte similare la un model de câine de prerie folosind o dietă mai tipică obiceiurilor umane: 12 animale au consumat o dietă standard de control, în timp ce 16 au consumat o dietă litogenă cu 1,2% colesterol. Jumătate din animalele din fiecare grup au fost suplimentate cu 200 mg/kg/zi de acizi graşi omega-3 din acizii eicosapentaenoic şi docosahexaenoic. După 14 zile, cei hrăniţi în dietă cu ulei de peşte adăugat au prezentat o inhibare a formării calculilor biliari însoţite de o scădere semnificativă a calciului biliar şi a concentraţiei totale de proteine. Acest efect antilitogenic se poate datora unei îmbunătăţiri a stabilităţii veziculelor fosfolipide-colesterol biliare.49

Factori lipotropi şi coleretice botanice

Abordarea naturistă a tratamentului calculilor biliari a implicat de obicei utilizarea de formule lipotrope şi coleretice. Factorii lipotropi sunt prin definiţie substanţe care grăbesc eliminarea sau scad depozitul de grăsime în ficat prin interacţiunea lor cu metabolismul

grăsimilor. Compuşii utilizaţi în mod obişnuit ca agenţi lipotropi includ colină, metionină, betainã, acid folic şi vitamina B12.

Adesea, aceşti factori nutriţionali sunt utilizaţi cu colagogi din plante şi coleretice. Colagogii stimulează contracţia vezicii biliare pentru a promova fluxul biliar, în timp ce colereticele cresc secreţia biliară de către ficat.

Multe coleretice din plante au un efect favorabil asupra solubilităţii bilei. Colereticele care sunt adecvate pentru a fi utilizate în tratamentul calculilor biliari includ Taraxacum officinale, silimarina din Silybum marianum, Cynara scolymus şi Curcuma longa. În plus, Peumus boldo conţine alcaloizi precum boldina, care sunt utili în tratamentul calculilor biliari.

Un studiu la şobolani cărora li s-a administrat o dietă care a promovat calculii biliari a demonstrat că animalele suplimentate cu 0,5% curcumină dietetică timp de 10 săptămâni au avut doar o incidenţă de 26% a formării calculilor biliari, comparativ cu o incidenţă de 100% în grupul alimentat numai cu dieta litogenă.50 Acest efect s-a dovedit a fi dependent de doză.

Dizolvarea chimică a calculilor biliari

Există acum câteva alternative nechirurgicale de succes pentru tratamentul calculilor biliari. Acestea presupun utilizarea unui complex de terpene vegetale singure sau, de preferinţă, în combinaţie cu acizi biliari orali. Deoarece formarea pietrei depinde fie de acumularea crescută de colesterol, fie de nivelurile reduse de acizi biliari sau lecitină, scăderea nivelului de colesterol din vezica biliară sau creşterea nivelului de acid biliar sau lecitină ar trebui să ducă la dizolvarea pietrei. Dizolvarea chimica este indicata in special in tratamentul calculilor biliari la varstnici, care nu pot rezista la stresul interventiei chirurgicale, si in alte cazuri in care interventia chirurgicala este contraindicata.

Acizii biliari

Utilizarea acizilor biliari, cum ar fi acidul ursodeoxicolic şi acidul tauroursodeoxicolic, sunt eficiente în dizolvarea calculilor biliari mici de colesterol necalcificat. Aproximativ 15% dintre toţi pacienţii cu calculi biliari de colesterol îndeplinesc aceste criterii. Tratamentul cu acizi biliari va duce la dizolvarea completă în aproximativ 90% din cazuri după 6 luni de terapie. Odată dizolvat este important să urmaţi recomandările pentru prevenirea calculilor biliari pentru a reduce riscul de recidivă. Preparatele cu acizi biliari sunt disponibile numai pe bază de reţetă şi reprezintă o alternativă nechirurgicală sigură şi eficientă pentru multe persoane cu calculi biliari.50,51 Doza tipică este de 12 mg per kg greutate corporală zilnic.

Terpenele

Dizolvarea calculilor biliari printr-o combinaţie naturală de terpene de mentol, mentonă, pinen, borneol, cineol şi camfenă a fost demonstrată în mai multe studii.52-56 Această abordare nechirurgicală a îndepărtării calculilor biliari oferă o alternativă eficientă la

intervenţie chirurgicală şi s-a demonstrat că este sigură chiar şi atunci când a fost implementată pentru perioade prelungite de timp (până la 44 de ani).

Terapia combinată

Deşi terpenele sunt eficiente singure, cele mai bune rezultate par să fie obţinute atunci când complexele de terpene vegetale sunt utilizate în combinaţie cu terapia cu acizi biliari. Deoarece mentolul este componenta majoră a acestei formule, uleiul de mentă, în special capsulele acoperite enteric, pot oferi rezultate similare.

Stil de viaţă

plajă

Deoarece aproape toţi calculii biliari de colesterol conţin un nucleu pigmentat central cu benzi pigmentate radiale sau lamelare care alternează cu straturi de colesterol cristalin, un cercetător a speculat că activarea sistemului pigmentar de către lumina ultravioletă ar putea duce la creşterea concentraţiilor de metaboliţi indol în bilă, declanşând polimerizarea acestora. Într-un studiu cu caz controlat pe 206 persoane cu pielea albă, o atitudine pozitivă faţă de plajă a fost asociată cu riscul de colelitiază de două ori mai mare decât o atitudine negativă. Când a fost luat în considerare efectul atitudinii de a face plajă pentru tipurile individuale de pigmentare a pielii, asocierea s-a dovedit a fi aproape în întregime limitată la cei care ard întotdeauna după plajă lungă. În acest grup, riscul relativ a fost remarcabil de 25,6% pentru o atitudine pozitivă faţă de plajă faţă de una negativă.60

Stresul social

Folosind un model de peşte, un experiment de cercetare a examinat efectul stresului asupra funcţiei vezicii biliare. În această lucrare, peştii au fost supuşi unei convieţuiri prelungite cu indivizii dominanti. Sa constatat că acest stres social cronic ar putea creşte retenţia bilei, creşte hipertrofia vezicii biliare şi inhiba golirea vezicii biliare.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Aşa cum este tipic pentru majoritatea bolilor, calculii biliari sunt mult mai uşor de prevenit decât de inversat. Factorii de risc şi cauzele apariţiei calculilor biliari sunt bine cunoscute, iar în majoritatea cazurilor o dietă sănătoasă, bogată în fibre, cu o limitare a excesului de calorii şi grăsimi saturate, este o prevenire adecvată.

Odată ce litiaza biliară s-a dezvoltat, sunt necesare măsuri pentru evitarea atacurilor vezicii biliare şi creşterea solubilităţii bilei. Pentru a limita incidenţa simptomelor, trebuie determinate alimentele la care un individ este intolerant sau alergic (vezi capitolul 15) şi, împreună cu alimentele grase, evitate. Solubilitatea bilei poate fi crescută urmând ghidurile alimentare şi folosind suplimentele nutritive şi pe bază de plante recomandate aici.

Dieta

Pacienţii ar trebui să-şi mărească aportul de legume, fructe, fibre alimentare (în special fibrele care formează gel sau fibre mucilaginoase, cum ar fi seminţe de in, tărâţe de ovăz, gumă de guar şi pectină) şi hrişcă. Ar trebui să-şi reducă consumul de grăsimi saturate, carbohidraţi rafinaţi, colesterol, zahăr şi proteine animale. Toate alimentele prăjite trebuie evitate.

O dietă de eliminare a alergiilor poate fi folosită pentru a reduce atacurile vezicii biliare.

Apă

Consumul a şase până la opt pahare de apă este necesar în fiecare zi pentru a menţine conţinutul de apă al bilei.

Suplimente nutritive

Vitamina C: 1 până la 3 g/zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Fosfatidilcolina: 500 mg/zi

Colina: 1 g/zi

L-metionină: 1 g/zi

Supliment de fibre (gumă guar, pectină, psyllium sau tărâţe de ovăz): minim 5 g/zi

Medicamente botanice

Alegeţi una sau mai multe dintre următoarele:

Papadie (Taraxacum officinale) (de trei ori/zi)

Rădăcină uscată: 4 g

Extract fluid (1:1): 4 până la 8 ml

Extract solid (4:1): 250 până la 500 mg

Pneumus boldo (de trei ori/zi)

Frunze uscate (sau prin infuzie): 250 până la 500 mg

Tinctură (1:10): 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1): 0,5 până la 1 ml

Ciulin de lapte (Silybum marianum)

Dozare suficientă în funcţie de formă pentru a produce 70 până la 210 mg de silimarină de trei ori/zi

Anghinare (Cynara scolymus)

Extract (15% cinarina): 500 mg de trei ori/zi

Curcumină: 300 mg de trei ori/zi

Formula de dizolvare a calculilor biliari

Mentol: 30 mg

Mentonă: 5 mg

Pinen: 15 mg

Borneol: 5 mg

Camfenă: 5 mg

Cineol: 2 mg

Citral: 5 mg

Fosfatidilcolină: 50 mg

Trigliceride cu lanţ mediu: 125 mg

Acid chenodeoxicolic: 750 mg

Doza pentru această formulă este să o luaţi de trei ori pe zi dacă este utilizată în combinaţie cu mesele.

Notă: Uleiul de mentă într-o capsulă acoperită enteric poate fi utilizat în schimb la o doză de 1 până la 2 capsule (0,2 ml per capsulă) de trei ori pe zi, între mese.

REFERINȚE

Kalloo AN, Kantsevoy SV. Litiază biliară şi boli biliare. Asistenţă primară. 2001;28:591-606, vii.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Baza patologică a bolii. Philadelphia: Saunders; 1984:942-950.

Tierney Jr LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Diagnostic medical şi tratament actual. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997:630-632.

Weisberg HF. Patogenia calculilor biliari. Ann Clin Lab Sci. 1984;14:243-251.

Trowell H, Burkitt D, Heaton K, eds. Fibre alimentare, alimente sărace în fibre şi boli. Londra: Academic Press; 1985:289-304.

Rizvi TJ, Zuberi SJ. Factori de risc pentru cancerul vezicii biliare în Karachi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2003;15:16-18.

Vitetta L, Sali A, Little P, et al. Litiaza biliară şi carcinomul vezicii biliare. Aust NZJ Surg. 2000;70:667-673.

Rubenstein E, Federman DD. Medicina ştiinţifică americană. New York: Ştiinţific

American; 1986;4:VI-1-VI-10.

Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, et al. Influenţa consumului de leguminoase asupra lipidelor biliare şi a saturaţiei colesterolului la bărbaţii tineri din Chile. Gastroenterologie. 1989;96:825-830.

Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Determinanţi ai cineticii vezicii biliare în obezitate. Dig Dis Sci. 2004;49:9-16.

Festi D, Colecchia A, Larocca A, et al. Recenzie: aport caloric scăzut şi funcţia motorie a vezicii biliare. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(suppl 2):51-53.

Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C şi colab. Tamoxifen şi formarea calculilor biliari la pacienţii cu cancer de sân în postmenopauză: studiu de cohortă retrospectiv. World J Surg. 2003;27:395-399.

Wang DQ. Îmbătrânirea în sine este un factor de risc independent pentru formarea calculilor biliari de colesterol la şoarecii sensibili la litiază biliară. J Lipid Res. 2002;43:1950-1959.

Pandey M, Shukla VK. Dieta şi cancerul vezicii biliare: un studiu caz-control. Eur J Cancer Prev. 2002;11:365-368.

Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. Lipsa corelaţiei dintre lipoproteinele serice şi saturaţia colesterolului biliar la pacienţii cu calculi biliari. Dig Dis Sci. 1984;29:1118-1122.

Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Asocierea unui istoric de boală a vezicii biliare cu o concentraţie redusă de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. N Engl J Med. 1981;304:1396-1398.

Thornton JR, Heaton KW, Macfarlane DG. O relaţie între colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate şi saturaţia colesterolului biliar. Br Med J. 1981;283:1352-1354.

Van der Linder W, Bergman F. O analiză a datelor privind bilă hepatică umană: relaţia dintre principalele componente ale bilei, colesterolul seric şi trigliceridele serice. Scand J Clin Lab Invest. 1977;37:741-747.

Pixley F, Wilson D, McPherson K şi colab. Efectul vegetarianismului asupra dezvoltării calculilor biliari la femei. Br Med J. 1985;291:11-12.

Kritchevsky D, Klurfeld DM. Formarea calculilor biliari la hamsteri: efectul diferitelor niveluri de proteine animale şi vegetale. Am J Clin Nutr. 1983;37:802-804.

Breneman JC. Dieta de eliminare a alergiilor ca cea mai eficientă dietă a vezicii biliare. Ann Alergie. 1968;26:83-87.

Necheles H, Rappaport BZ, Green R şi colab. Alergia vezicii biliare. Am J Dig Dis. 1949;7:238-241.

Walzer M, Gray I, Harten M, et al. Reacţia alergică în vezica biliară: studii experimentale la maimuţe rhesus. Gastroenterologie. 1943;1:565-572.

De Muro P, Ficari A. Studii experimentale asupra colecistitei alergice. Gastroenterologie. 1946;6:302-314.

Tomotake H, Shimaoka I, Kayashita J, et al. Un produs proteic din hrişcă suprimă formarea de calculi biliari şi colesterolul plasmatic mai puternic decât izolatul de proteină din soia la hamsteri. J Nutr. 2000;130:1670-1674.

Kritchevsky D, Klurfeld DM. Influenţa proteinelor vegetale asupra formării calculilor biliari la hamsteri. Am J Clin Nutr. 1979;32:2174-2176.

Tomotake H, Shimaoka I, Kayashita J, et al. Suprimarea mai puternică a colesterolului plasmatic şi creşterea excreţiei fecale a steroizilor de către un produs proteic de hrişcă decât de un izolat de proteină din soia la şobolanii hrăniţi cu o dietă fără colesterol. Biosci Biotechnol Biochim. 2001;65:1412-1414.

Liu Z, Ishikawa W, Huang X şi colab. Un produs proteic de hrişcă suprimă carcinogeneza de colon indusă de 1,2-dimetilhidrazină la şobolani prin reducerea proliferării celulare. J Nutr. 2001;131:1850-1853.

Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB, Runia S. Aportul dietetic de zahăr în etiologia cancerului de tract biliar. Int J Epidemiol. 1993;22:207-214.

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Dieta şi calculii biliari: efectele dietelor cu carbohidraţi rafinaţi şi nerafinaţi asupra saturaţiei colesterolului biliar şi metabolismului acidului biliar. Intestin. 1983;24:2-6.

Moerman CJ, Smeets FW, Kromhout D. Factori de risc dietetici pentru calculii biliari diagnosticaţi clinic la bărbaţii de vârstă mijlocie: un studiu de urmărire pe 25 de ani (Studiul Zutphen). Ann Epidemiol. 1994;4:248-254.

Tandon RK, Saraya A, Paul S, et al. Obiceiuri alimentare ale pacienţilor cu calculi biliari din nordul Indiei: un studiu de caz şi control. J Clin Gastroenterol. 1996;22:23-27.

Caroli-Bosc FX, Deveau C, Peten EP, et al. Colelitiaza şi factorii de risc dietetici: o investigaţie epidemiologică în Vidauban, sud-estul Franţei. Grupul medicului generalist din Vidauban. Dig Dis Sci. 1998;43:2131-2137.

Kamrath RO, Plummer LF, Sadur CN. Colelitiaza la pacientii tratati cu o dieta foarte saraca in calorii. Am J Clin Nutr. 1992;56:255S-257S.

van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP. Aspecte intestinale ale formării calculilor biliari de colesterol. Dig Liver Dis. 2003;35(supliment 3):S8-S11.

Spirt BA, Graves LW, Weinstock R. Formarea calculilor biliari la femeile obeze tratate printr-o dietă cu conţinut scăzut de calorii. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19:593-595.

Douglas BR, Jansen JB, Tham RT. Stimularea cafelei a eliberării colecistokininei şi a contracţiei vezicii biliare la om. Am J Clin Nutr. 1990;52:553-556.

Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC şi colab. Consumul de cafea este asociat cu un risc mai mic de boli biliare simptomatice la femei. Gastroenterologie. 2002;123:1823-1830.

Kasbo J, Tuchweber B, Perwaiz S, et al. Dieta îmbogăţită cu fosfatidilcolină previne formarea calculilor biliari la şoarecii sensibili la colelitiază. J Lipid Res. 2003;44:2297-2303. Epub 1 iulie 2003.

Tuzhilin SA, Drieling DA, Narodetskaja RV, et al. Tratamentul pacienţilor cu calculi biliari cu lecitină. Am J Gastroenterol. 1976;65:231-235.

Hanin I, Ansell GB. Lecitină. Aspecte tehnologice, biologice şi terapeutice. New York: Plenum Press; 1987.

Jenkins SA. Vitamina C şi formarea calculilor biliari: un raport preliminar. Experienta. 1977;33:1616-1617.

Dam H, Christensen F. Producţia alimentară de calculi biliari la hamsteri. Acta Pathol Microbiol Scand. 1952;30:236-242.

Sies CW, Brooker J. Ar putea fi acestea calculi biliari?. Lancet. 2005 Apr;365(9468):16-22:1388.

Lee SP, Tassman-Jones C, Carlisle V. Colelitiaza indusă de acid oleic la iepuri. A.m

J Pathol. 1986;124:18-24.

Beynen AC. Acizi graşi mononesaturaţi alimentari şi colesterol hepatic. Artera. 1988;15:170-175.

Baggio G, Pagnan A, Muraca M, et al. Dieta îmbogăţită cu ulei de măsline: efect asupra nivelului de lipoproteine serice şi a saturaţiei colesterolului biliar. Am J Clin Nutr. 1988;47: 960-964.

Scobey MW, Johnson FL, Parks JS. Efectele uleiului de peşte dietetic asupra secreţiei biliare de lipide şi a formării de calculi biliari de colesterol la maimuţa verde africană. hepatologie. 1991;14(4 Pt 1):679-684.

Magnuson TH, Lillemoe KD, High RC şi colab. Uleiul de peşte alimentar inhibă nuclearea cristalelor monohidrat de colesterol şi formarea calculilor biliari la câinele de prerie. Chirurgie. 1995;118:517-523.

Hussain MS, Chandrasekhara N. Efectul curcuminei asupra inducerii calculilor biliari de colesterol la şoareci. Indian J Med Res. 1992;96:288-291.

Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH, et al. Ținte pentru terapia farmacologică actuală în boala litiază biliară de colesterol. Gastroenterol Clin North Am. 2010 iunie;39(2): 245-264.

Hordinsky BZ. Terpenele în tratamentul calculilor biliari. Minn Med. 1971;54:649-652.

Hordinsky BZ. Terpenele în tratamentul calculilor biliari. Minn Med. 1971;54:649-652.

Bell GD, Doran J. Dizolvarea calculilor biliari la om folosind un preparat de ulei esenţial. Br Med J. 1979;1:24.

Doran J, Keighley RB, Bell GD. Rowachol: un posibil tratament pentru calculii biliari de colesterol. Intestin. 1979;20:312-317.

Ellis WR, Bell GD. Tratamentul calculilor din canalele biliare cu un preparat terpenic. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;282:611.

Somerville KW, Ellis WR, Whitten BH şi colab. Pietre în căile biliare comune: experienţă cu terapia medicală de dizolvare. Postgrad Med J. 1985;61:313-316.

Ellis WR, Bell GD, Middleton B, et al. Adjuvant la tratamentul cu acid biliar pentru dizolvarea calculilor biliari: acid chenodeoxicolic în doză mică combinat cu un preparat terpenic. Br Med J. 1981;282:611-612.

Ellis WR, Somerville KW, Whitten BH,

et al. Studiu pilot al tratamentului combinat pentru calculii biliari cu acid chenodeoxicolic în doză medie şi un preparat terpenic. Br Med J. 1984;289:153-156.

Pavel S. Băi de soare şi calculi biliari. Lancet. 1992;339:241.

Early RL, Blumer LS, Grober MS. Fiele subordonării: modificări ale funcţiei vezicii biliare asociate cu stresul social. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2004;271:7-13.

Thijs C, Knipschild P. Aportul de leguminoase şi riscul de calculi biliari: rezultate dintr-un studiu caz-control. Int J Epidemiol. 1990 septembrie;19(3):660-663.

Glaucom: acut (unghi închis) şi cronic (unghi deschis)

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Glaucom acut

Creşterea presiunii intraoculare, de obicei unilaterală

Durere pulsantă severă în ochi, cu vedere înceţoşată semnificativ

Pupila moderat dilatată şi fixată

Absenţa răspunsului la lumina pupilară

Greaţă şi vărsături frecvente

Glaucom cronic

Creşterea persistentă a presiunii intraoculare asociată cu cuponarea patologică a discurilor optice

Asimptomatic în stadiile incipiente

Pierderea treptată a vederii periferice, ducând la vederea în tunel

Debut insidios la persoanele în vârstă

Glaucom normotensiv

Presiune intraoculară normală, fără cuponare patologică a discurilor optice

Asimptomatic în stadiile incipiente

Pierderea treptată a vederii periferice, ducând la vederea în tunel

Debut insidios la persoanele în vârstă, mai frecvent la femei decât la bărbaţi

Tensiunea arterială scăzută este o caracteristică de bază comună

p CONSIDERAŢII GENERALE

Glaucomul se referă la creşterea presiunii intraoculare (PIO) ca urmare a unui dezechilibru între producţia şi scurgerea umorii apoase. Obstrucţia la ieşire este principalul factor responsabil pentru acest dezechilibru în glaucomul cu unghi închis. Glaucomul acut poate apărea numai cu închiderea unui unghi preexistent îngust al camerei anterioare, în timp ce în glaucomul cronic cu unghi deschis camera anterioară pare normală.

În Statele Unite, aproximativ 3 milioane de oameni au glaucom, care este nedetectat în 25% dintre ei.1 Tipul cronic cu unghi deschis, pentru care pare să nu existe o bază anatomică consistentă, reprezintă 70% până la 75% din aceste cazuri. Histologic, însă, există o corelaţie puternică între conţinutul şi compoziţia colagenului şi ochiul glaucomat.2

Colagenul este cea mai abundentă proteină din organism, inclusiv din ochi. În ochi oferă rezistenţă la tracţiune şi integritate ţesuturilor (de exemplu, cornee, sclera, lamina cribrosa, reţea trabeculară, vitros). Erorile înnăscute ale metabolismului colagenului (de exemplu, osteogeneza imperfectă, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan) sunt adesea asociate cu complicaţii oculare: glaucom, miopie, dezlipire de retină, ectopie lentilă şi scleră albastră. reţeaua de ţesut conjunctiv prin care trebuie să treacă umoarea apoasă pentru a ajunge în canalul Schlemm) şi vasele de sânge papilare din ochi au fost toate observate la ochii glaucomatoşi.2,4'6 Aceste modificări pot duce la valori crescute ale PIO sau, poate mai semnificativ, pot duce la progresia pierderii vizuale periferice. Modificările în structura colagenului ar explica următoarele2,4'6:

TABELUL 168-1 Diagnosticul diferenţial al ochiului inflamat

Modificat din Distelhorst JS, Hughes GM. Glaucom cu unghi deschis. Am Fam Physician 2003;67:1937-1944.

Pierdere similară a vederii periferice la pacienţii cu PIO normală şi crescută

Ventilarea discului optic chiar şi la niveluri scăzute de PIO

Nici un motiv anatomic aparent pentru scăderea debitului apos

În unele cazuri, glaucomul se dezvoltă la persoanele cu PIO normală. Denumită glaucom cu tensiune scăzută sau glaucom normotensiv, această formă reprezintă aproximativ 25% până la 30% din toate cazurile de glaucom din Statele Unite. Deoarece PIO crescută nu este un factor în glaucomul cu tensiune normală, alţi factori trebuie să fie responsabili pentru afectarea nervului optic. Cauzele sugerate includ:

Flux sanguin redus

Moartea precoce a celulelor nervoase

Iritaţie nervoasă

Producţia de glutamat în exces

Boală autoimună

Glaucomul normotensiv este mai frecvent la femei decât la bărbaţi şi afectează adulţii cu vârsta medie de 60 de ani. Un factor de risc comun pentru glaucomul normotensiv este tensiunea arterială scăzută.

p DIAGNOSTIC

Pacienţii cu glaucom cu unghi deschis nu au iniţial simptome, motiv pentru care această boală poate fi atât de insidioasă. Examenul fizic poate scoate la iveală o uşoară încadrare a discului optic şi îngustarea câmpurilor vizuale. Tonometria este cheia pentru confirmarea diagnosticului.

Principala provocare cu glaucomul acut este recunoaşterea precoce, deoarece întârzierea trimiterii pentru intervenţie chirurgicală creşte riscul de orbire. Tabelul 168-1 oferă o privire de ansamblu asupra diagnosticului diferenţial al ochiului inflamat.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Tratamentul şi prevenirea atât a glaucomului acut, cât şi a celui cronic depinde de reducerea IOP şi de îmbunătăţirea metabolismului colagenului, în special în discul optic şi reţeaua trabeculară.

Discul optic este compus din lamina cribrosa, fibre ale nervului optic şi vase de sânge. Lamina cribrosa este o reţea de tip ochiuri bogată în colagen prin care trebuie să treacă nervii optici şi vasele de sânge. Modificările morfologice ale colagenului ochiului (de exemplu, lamina cribrosa, vasele papilare şi reţeaua trabeculară) preced modificările de presiune. Prin urmare, prevenirea primară a defalcării substanţei fundamentale şi a cadrului de colagen este importantă aici, aşa cum este şi în alte afecţiuni care implică anomalii de colagen (de exemplu, ateroscleroza, artrita reumatoidă şi boala parodontală).

Corticosteroizi

Importanţa distrugerii colagenului în etiologia glaucomului este evidentă în glaucomul indus de corticosteroizi.2 Utilizarea corticosteroizilor trebuie descurajată la pacientul cu glaucom, deoarece se ştie că inhibă biosinteza colagenului şi a glicozaminoglicanilor, agravând astfel glaucomul pacientului.2

Suplimente şi dietă

Vitamina C

De cea mai mare importanţă în obţinerea integrităţii colagenului sunt concentraţiile optime ale ţesuturilor de acid ascorbic (AA). Mai mult, s-a demonstrat că AA scad nivelurile PIO în multe studii clinice.7-11 O doză zilnică de 0,5 g/kg, fie în doze unice sau divizate, reduce PIO cu o medie de 16 mm Hg.11 Niveluri de tensiune aproape normale au fost atinse la unii

pacienţi care nu răspund la acetazolamidă (un inhibitor al anhidrazei miocarbonice) şi (2% pilocarpină).

Acţiunea hipotonică a AA asupra ochiului este de lungă durată dacă suplimentarea este continuată, iar administrarea intravenoasă are ca rezultat o reducere iniţială şi mai mare a IOP.7,9"11 Pacientul trebuie monitorizat pentru a determina doza individuală adecvată, deoarece unii pacienţi răspund la doar 2 g/zi, în timp ce alţii vor răspunde doar la doze extrem de mari (de exemplu, 35 g/zi ca efect secundar abdominal). frecvente dar se rezolvă de obicei după 3 până la 4 zile.11

Mecanismele propuse prin care AA scade IOP includ următoarele:

Creşterea osmolarităţii sângelui

Scăderea producţiei de lichid apos de către epiteliul ciliar

Îmbunătăţirea fluxului de lichid apos

În lumina cercetărilor recente, totuşi, rolul AA în formarea colagenului poate fi cheia acţiunii sale antiglaucomatoase.

Flavonoide

Pentru a ajuta în continuare metabolismul normal al colagenului, flavonoidele ar trebui să fie suplimentate, în special antocianozide (pigmenţii albastru-roşii găsiţi în fructe de pădure) şi proantocianozide. Aceşti compuşi generează un efect de economisire a AA, îmbunătăţesc integritatea capilară şi stabilizează matricea de colagen prin prevenirea distrugerii radicalilor liberi, inhibarea clivajului enzimatic al matricei de colagen şi reticulare directă cu fibrele de colagen pentru a forma o matrice de colagen mai stabilă.12-14 în Europa cu rezultate bune în reducerea miopiei, îmbunătăţirea vederii nocturne şi inversarea retinopatiei diabetice.15 Mirtogenol, o combinaţie de extract de antocianozide de afine (160 mg Mirtoselect) şi extract de scoarţă de pin (80 mg Pycnogenol) a fost studiat la 38 de subiecţi asimptomatici cu hipertensiune intraoculară. Pacienţilor li sa administrat fie Mirtogenol (20 de subiecţi), fie nu au fost trataţi (18 subiecţi). După 2 luni de suplimentare cu Mirtogenol, PIO medie a scăzut de la o valoare iniţială de 25,2 la 22,2 mm Hg. După 3 luni de tratament cu Mirtogenol, IOP a fost semnificativ scăzută în comparaţie cu cea a controalelor netratate (P <0,05) până la 22 mm Hg. Nu s-a găsit nicio îmbunătăţire suplimentară după 6 luni. Din cei 20 de pacienţi care au luat Mirtogenol, 19 au avut o PIO scăzută după 3 luni. La cei 18 subiecţi de control au fost găsite doar efecte marginale asupra IOP. Nu au fost observate efecte secundare. Fluxul sanguin ocular (arterele retiniene centrale, oftalmice şi ciliare posterioare) sa îmbunătăţit atât în componentele sistolice, cât şi în cele diastolice, măsurate prin ultrasunete. După 3 luni de tratament, îmbunătăţirea fluxului sanguin ocular a fost semnificativă în comparaţie atât cu grupul iniţial, cât şi cu cel de control.16 S-a demonstrat, de asemenea, că rutina scade IOP atunci când este utilizată ca adjuvant la pacienţii care nu răspund numai la miotice.17

La pacienţii cu glaucom normotensiv (NTG), extractul de Ginkgo biloba (GBE) poate fi de ajutor, pe baza rezultatelor a două studii dublu-orb. În primul studiu, care a inclus voluntari umani sănătoşi, GBE (120 mg pe zi) a crescut semnificativ viteza diastolică finală în artera oftalmică (modificare de 23%), fără nicio modificare în grupul placebo. GBE nu a modificat tensiunea arterială, ritmul cardiac sau IOP.18 În al doilea studiu, pacienţii cu NTG au primit fie 40 mg GBE, fie placebo de trei ori pe zi timp de 4 săptămâni, urmate de o perioadă de eliminare de 8 săptămâni, apoi 4 săptămâni de tratament opus. După tratamentul cu GBE, a fost înregistrată o îmbunătăţire semnificativă a indicilor câmpului vizual, arătând că GBE ameliorează afectarea preexistentă a câmpului vizual la unii pacienţi cu NTG.19

Alergie

Tratamentul cu succes al glaucomului cronic prin măsuri antialergice a fost raportat în literatura de specialitate.20 Într-un studiu, mulţi dintre cei 113 pacienţi au demonstrat o creştere imediată a presiunii intraoculare de până la 20 mm Hg (în plus faţă de alte simptome alergice tipice) atunci când au fost provocaţi cu alergenul adecvat, indiferent dacă este de origine alimentară sau de mediu. Autorul a speculat că răspunsurile alergice cunoscute de permeabilitate vasculară alterată şi vasospasm ar putea duce la congestie şi edem caracteristic glaucomului.

Magneziu

Deoarece medicamentele care blochează canalele beneficiază unii pacienţi cu glaucom, un grup de cercetători de la Clinica de Ochi Universitară din Basel, Elveţia, a decis să evalueze efectul magneziului suplimentar, care a fost denumit „blocantul fiziologic al canalelor de calciu al naturii". Studiul a inclus 10 pacienţi cu glaucom (6 cu glaucom primar cu unghi deschis şi 4 cu glaucom cu tensiune normală). Toţi pacienţii au avut un vasospasm digital indus de răceală. Magneziul a fost administrat în doză de 121,5 mg de două ori pe zi timp de 1 lună. După 4 săptămâni de tratament, câmpurile vizuale s-au îmbunătăţit, după cum s-a observat printr-o scădere a scorurilor de varianţă a defectului mediu şi a rădăcinii pătrate a pierderii. Toate cele trei pliuri ale unghiilor — parametrii capilaroscopici s-au îmbunătăţit, precum şi temperatura digitală. Aceste rezultate demonstrează că suplimentarea cu magneziu îmbunătăţeşte circulaţia periferică şi pare să aibă un efect benefic asupra câmpului vizual la pacienţii cu glaucom.21

Pentru a evalua efectul terapiei orale cu magneziu asupra fluxului sanguin ocular şi a indicilor de perimetrie a câmpului vizual la pacienţii cu glaucom normotensiv (NTG), 15 pacienţi cu NTG (grupul de studiu) au primit 300 mg de magneziu oral (citrat) timp de 1 lună, în timp ce 15 pacienţi cu NTG (grupul de control) nu au primit niciun tratament. În grupul de studiu, s-au observat îmbunătăţiri semnificative în măsurătorile câmpului vizual (de exemplu, abaterea medie s-a îmbunătăţit de la -3,7 la valoarea iniţială la -2,5 şi abaterea standard a modelului s-a îmbunătăţit de la 3,6 la valoarea iniţială la 2,8). Nu a existat nicio modificare a fluxului sanguin ocular, astfel încât mecanismul exact al efectului magneziului nu este cunoscut.22

Crom

Un studiu de caz controlat pe 400 de pacienţi oculari consecutivi, dintre care 52 au avut glaucom cu hipertensiune oculară sau ambele, a constatat că glaucomul primar cu unghi deschis a fost puternic asociat cu o deficienţă de crom eritrocitar, aportul zilnic obişnuit de acid ascorbic şi creşterea concentraţiei de vanadiu eritrocitar, care este cromul G principal.
|q

Acidul ascorbic şi cromul potenţează receptorii de insulină, care ajută la susţinerea activităţii puternice de focalizare în muşchiul ciliar. Deficienţele fie ale acidului ascorbic, fie ale cromului au fost asociate cu o presiune intraoculară crescută, care tinde să întindă ochiul normal, reducând astfel puterea de focalizare.23

Ulei de peşte

Într-un studiu speculativ interesant, iepurii au fost hrăniţi cu mâncare înmuiată cu ulei de ficat de cod, rezultând o scădere a IOP de la 25 la 11 mm Hg. Injecţiile intramusculare cu ulei de ficat de cod au produs o reducere dependentă de doză a IOP. Când animalele au fost scoase din uleiul de ficat de cod, IOP-ul lor a revenit la valoarea iniţială. Animalele martor cărora li s-a administrat untură lichidă sau ulei de şofran nu au prezentat nicio modificare a PIO.24 Studiile preliminare la oameni cu acid docosahexaenoic au avut rezultate încurajatoare.25

Cofeină

Mulţi medici instruiesc pacienţii cu glaucom să evite cafeaua, deşi datele clinice care susţin această practică sunt insuficiente. Pentru a estima efectul consumului de cafea asupra PIO, rezultatele consumului de cafea obişnuită (180 mg cofeină în 200 ml cafea) şi cafea decofeinizată (3,6 mg cafeină în 200 ml cafea) au fost comparate la pacienţii cu glaucom normotensiv sau hipertensiune oculară într-un studiu dublu-orb încrucişat. PIO a fost monitorizată în ambele grupuri la 30, 60 şi 90 de minute după ingestia de cafea. La pacienţii cu glaucom normotensiv care au băut cafea obişnuită, modificările medii ale IOP la 30, 60 şi 90 de minute au fost de 0,9, 3,6 şi, respectiv, 2,3 mm Hg; la cei care au băut cafea decofeinizată, acestea au fost de 0,75, 0,70 şi, respectiv, 0,4 mm Hg. Valorile corespunzătoare la pacienţii cu hipertensiune oculară au fost următoarele: după cafea obişnuită, 1,1, 3,4 şi 3 mm Hg; iar după cafea decofeinizată, 0,6, 0,9 şi, respectiv, 0,5 mm Hg. Acest studiu a arătat clar că subiecţii care au băut cafea obişnuită au demonstrat o creştere mai mare a PIO, care poate fi semnificativă din punct de vedere clinic.26

Alte Recomandări

Exercita

Exerciţiile fizice pot duce la o reducere imediată şi prelungită a IOP. În 5 minute de la începerea exerciţiului, IOP creşte iniţial şi apoi scade treptat la cel mai scăzut nivel la 60 de minute după exerciţiu. Scăderea IOP este de aproximativ 23% la indivizii normali, în timp ce

persoanele cu glaucom experimentează de obicei o scădere mai mare şi o durată mai lungă de recuperare după efort decât cei cu ochi normali.27 Mai exact, scăderea IOP pentru pacienţii cu glaucom după mers/jogging şi alergare a fost de 7,2% şi, respectiv, 12,7%, mai mult decât scăderea IOP la persoanele normale. În mod similar, durata medie a efectului de scădere a PIO după alergare a fost de aproximativ 84 de minute la ochii glaucomatoşi şi de 63 de minute la ochii normali. Mecanismul de scădere acută a IOP este independent de tensiunea arterială sistemică şi de nivelul stimulării simpatice, dar poate fi parţial datorat osmolarităţii serice crescute.

Exerciţiul pare să fie eficient în scăderea PIO la subiecţii sedentari care se angajează în exerciţii fizice moderate până la intense, dar este oarecum mai puţin eficient la subiecţii apţi fizic.28 Cu toate acestea, persoanele care sunt mai apte din punct de vedere fizic tind să aibă PIO mai scăzută. Dacă se opreşte exerciţiile fizice, efectul dispare în 3 săptămâni. Deşi exerciţiul poate să nu fie eficient în scăderea PIO la toată lumea, poate duce la îmbunătăţiri semnificative la mulţi. Un studiu a constatat că IOP a fost scăzută cu cel puţin 2 mm Hg prin exerciţii fizice la 34% dintre subiecţi; cu toate acestea, 57% nu au avut nicio modificare a PIO, în timp ce 9% au avut o creştere a PIO.29

Helicobacter pylori

Mai multe studii au găsit o asociere între infecţia cu Helicobacter pylori şi glaucomul cu unghi deschis.30 Un studiu deosebit de interesant de 2 ani a constatat că eradicarea cu succes a H. pylori a dus la scăderea PIO.31 Vezi capitolul 198 pentru o discuţie despre tratamentul H. pylori.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Glaucomul acut cu unghi închis este o urgenţă oculară; astfel de pacienţi trebuie îndrumaţi imediat la un oftalmolog. Dacă nu este tratat corespunzător în decurs de 12 până la 48 de ore, pacientul va deveni orb permanent în 2 până la 5 zile. Un ochi asimptomatic cu un unghi îngust al camerei anterioare se poate transforma spontan în glaucom cu unghi închis. Procesul poate fi precipitat de orice dilată pupila, cum ar fi atropina şi medicamentele asemănătoare epinefrinei. Semnele şi simptomele tipice includ durere extremă, vedere înceţoşată, conjunctivită şi o pupila fixă, dilatată.

Agenţii care dilată pupilele trebuie să fie strict evitaţi la orice pacient suspectat de glaucom.

Suplimente

Vitamina C: 0,1 până la 0,5 g/kg pe zi, în doze divizate

Bioflavonoide (mixte): 1000 mg/zi

Magneziu: 300 mg/zi

Crom: 100 mcg/zi

Medicina Botanica

Pentru prevenirea și tratamentul glaucomului cronic cu unghi deschis. Fie extract de afine, fie un extract de proantocianozid singur sau în combinație, după cum urmează:

Extract de V. myrtillus (25% conținut de antocianidine): 160 până la 240 mg pe zi

Extract de scoarță de pin (Pycnogenol) sau extract de semințe de struguri (95% conținut de proantocianidină): 150 până la 300 mg pe zi

Pentru glaucomul normotensiv:

Extract de ginkgo biloba: 120 până la 320 mg pe zi

REFERINȚE

Linner E. Efectul de scădere a presiunii acidului ascorbic în hipertensiunea oculară. Acta Ophthalmol (Copenh). 1969;47:685-689.

Shen TM, Yu MC. Evaluarea clinică a soluției de glicerină-ascorbat de sodiu în scăderea presiunii intraoculare. Chinese Med J (Engl). 1975;1:64-68.

Virno M, Bucci M, Pecori-Giraldi J, et al. Tratamentul oral al glaucomului cu vitamina C. Ochi Urechi Nas Gât Lunar. 1967;46:1502-1508.

Gabor M. Efectele farmacologice ale flavonoidelor asupra vaselor de sânge. Angiologica. 1972;9:355-374.

Monboisse J, Braquet P, Borel J. Radicalii liberi de oxigen ca mediatori ai ruperii colagenului. Acțiunile agenților. 1984;15:49-50.

Hagerman A, Butler L. Specificul

a interacțiunilor proantocianidină-proteină. J Biol Chem. 1981;256:4494-4497.

Bever B, Zahnd G. Plante cu acțiune hipoglicemiantă orală. QJ Crude Drug Res. 1979;17:139-196.

Steigerwalt RD, Gianni B, Paolo M, et al. Efectele Mirtogenol asupra fluxului sanguin ocular și hipertensiunii intraoculare la subiecții asimptomatici. Mol Vis. 10 iulie 2008;14:1288-1292.

Stocker F. Noi moduri de influenţare a presiunii intraoculare. NY St J Med. 1949;49:58-63.

Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, et al. Extractul de ginkgo biloba creşte viteza fluxului sanguin ocular. J Ocul Pharmacol Ther. 1999 iunie;15(3):233-240.

Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, et al. Efectul extractului de Ginkgo biloba asupra leziunilor preexistente ale câmpului vizual în glaucomul de tensiune normală. Oftalmologie. 2003 februarie;110(2):359-362.

Raymond LF. Alergie şi glaucom simplu cronic. Ann Alergie. 1964;22:146-150.

Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. Influenţa magneziului asupra câmpului vizual şi a vasospasmului periferic în glaucom. Oftalmologica. 1995;209:11-13.

Aydin B, Onol M, Hondur A, et al. Efectul terapiei orale cu magneziu asupra câmpului vizual şi a fluxului sanguin ocular în glaucomul normotensiv. Eur J Oftalmol. 2010 ian-feb;20(1):131-135.

Lane BC. Dieta si glaucoame. J Am Coll Nutr. 1991;10:536.

McGuire R. Uleiul de peşte reduce presiunea oculară. Med Tribune. 1991;19:25.

Cellini M, Caramazza N, Mangiafico P,

et al. Utilizarea acizilor graşi în tratamentul neuropatiei optice glaucomatoase. Acta Ophthalmol Scand Suppl. 1998;227:41-42.

Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Efectul consumului de cafea asupra presiunii intraoculare. Ann Pharmacother. 2002;36:992-995.

Qureshi IA. Efectele exerciţiilor fizice uşoare, moderate şi severe asupra presiunii intraoculare la pacienţii cu glaucom. Jpn J Physiol. 1995;45:561-569.

Qureshi IA. Efectele exerciţiului asupra presiunii intraoculare la subiecţii apţi fizic. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23:648-652.

Era P, Parssinen O, Kallinen M, et al. Efectul testului de ergometru pentru bicicletă asupra presiunii intraoculare la sportivii în vârstă şi martorii. Acta Ophthalmol (Copenh). 1993;71:301-307.

Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Inducerea apoptozei ca o legătură patofiziologică propusă între glaucom şi infecţia cu Helicobacter pylori. Ipoteze Med. 2004;62:378-381.

Kountouras J, Mylopoulos N, Chatzopoulos D, et al. Eradicarea Helicobacter pylori poate fi benefică în gestionarea glaucomului cronic cu unghi deschis. Arch Intern Med. 2002;162:1237-1244.

CAPITOLUL 169

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut acut, frecvent nocturn, cu dureri articulare tipic monoarticulare, care implică articulaţia metatarsofalangiană a degetului mare de la picior în aproximativ 50% din cazuri

Nivel crescut de acid uric seric

Perioade asimptomatice dintre atacurile acute

Identificarea cristalelor de urat în lichidul articular

Depozite agregate de urat monosodic monohidrat (tofi) în principal în şi în jurul articulaţiilor extremităţilor, dar şi în ţesutul subcutanat, os, cartilaj şi alte ţesuturi

Pietre la rinichi de acid uric

Boala familială; 95% bărbaţi

p CONSIDERAŢII GENERALE

Guta este un tip comun de artrită cauzată de o concentraţie crescută de acid uric (produsul final de degradare al metabolismului purinelor) în fluidele biologice. În gută, cristalele de acid uric (urat monosodic) sunt depuse în articulaţii, tendoane, rinichi şi alte ţesuturi, unde provoacă inflamaţii şi leziuni considerabile.1 Guta este o afecţiune caracterizată biochimic prin creşterea nivelului seric de acid uric, a nivelului de leucotriene şi a acumularii de neutrofile. Guta poate duce la debilitare din cauza depozitelor tofacee din jurul articulaţiilor şi tendoanelor; afectarea renală poate duce la insuficienţă renală din cauza bolii parenchimatoase sau a obstrucţiei tractului urinar.

Guta este asociată cu bogăţia şi este adesea numită „boala omului bogat”. De-a lungul istoriei, bolnavul de gută a fost descris ca un bărbat corpulent, de vârstă mijlocie, aşezat pe un scaun confortabil, cu un picior sprijinit dureros pe o pernă moale, în timp ce consumă cantităţi mari de carne şi vin. De fapt, imaginea tradiţională are o anumită bază în realitate, deoarece carnea, în special carnea de organe, sunt alimente bogate în purine, în timp ce alcoolul inhibă secreţia de acid uric de către rinichi. În plus, şi astăzi, guta este în primul rând o boală a bărbaţilor adulţi; mai mult de 95% dintre cei care suferă de gută sunt bărbaţi cu vârsta peste 30 de ani. Incidenţa cazurilor de gută diagnosticate a fost estimată la 2,13% din populaţia SUA din 2009, deşi 10% până la 20% din populaţia adultă are hiperuricemie. Guta este un predictor puternic al sindromului metabolic şi un risc crescut de diabet de tip 2.1-4.

Cauzele gutei

Guta este clasificată în două mari categorii: primară şi secundară. Guta primară reprezintă aproximativ 90% din toate cazurile, în timp ce guta secundară reprezintă doar 10%. Guta primară este de obicei idiopatică (adică defectul metabolic subiacent este necunoscut). Cu toate acestea, există mai multe defecte genetice în care este cunoscută cauza exactă a creşterii acidului uric.1 Sinteza şi degradarea purinelor sunt rezumate în Figura 169-1.

Termenul de gută secundară se referă la acele cazuri în care nivelul crescut de acid uric este secundar unei alte tulburări, cum ar fi degradarea excesivă a celulelor sau o formă de boală renală. Terapia diuretică pentru hipertensiune arterială şi terapia cu doze mici de aspirină sunt, de asemenea, cauze importante ale gutei secundare, deoarece determină scăderea excreţiei de acid uric.

Fosforibozilpirofosfat

+

Glutamina

Aminotransferaza

FIGURA 169-1 Sinteza şi degradarea purinelor. (De la Nutrition Foundation. Nutrition review's present knowledge in nutrition, ed 5. Washington, DC: Nutrition Foundation, 1984:740-756.)

CASETA 169-1 Cauzele hiperuricemiei

Metabolic

Creşterea producţiei de purine (primare)

Idiopat

Defecte enzimatice specifice (de exemplu, sindromul Lesch-Nyhan, boala de stocare a glicogenului)

Scăderea activităţii enzimatice (de exemplu, hipoxantin-guanin fosforiboziltransferaza este scăzută la 1% până la 2% dintre adulţii cu gută)

Activitate crescută a enzimelor (de exemplu, fosforibozilpirofosfat sintetaza)

Creşterea producţiei de purine (secundar)

Cifra de afaceri crescută a purinelor

Tulburări mieloproliferative

Tulburări limfoproliferative

Carcinom şi sarcom (diseminat)

Anemia hemolitică cronică

Medicamente citotoxice

Psoriazis

Sinteză de novo crescută (de exemplu, deficit de glucoză-6-fosfatază)

Catabolismul crescut al purinelor

Ingestia sau infuzia de fructoză

Exercita

Renal

Scăderea clearance-ului renal al acidului uric (primar)

Boală renală intrinsecă

Scăderea clearance-ului renal al acidului uric (secundar)

Deteriorarea funcţională a secreţiei tubulare

Induse de medicamente (de exemplu, tiazide, probenecid, salicilaţi, etambutol, pirazinamidă)

Hiperlacticemie (de exemplu, acidoză lactică, alcoolism, toxemie în timpul sarcinii, boala cronică de beriliu)

Hipercetoacidemie (de exemplu, cetoacidoză diabetică, post, foame)

Diabet insipid

sindromul Bartter

Intoxicaţie cronică cu plumb

Deficit de glucoză-6-fosfatază

Nivelul crescut de acid uric seric observat în guta idiopatică primară poate fi împărţit în trei categorii:

Sinteza crescută a acidului uric, întâlnită la majoritatea indivizilor

Capacitate redusă de a excreta acid uric, tipic unui grup mai mic (aproximativ 30%)

Supraproducţia de acid uric, precum şi subexcreţia acidului uric - o mică minoritate

Deşi defectul metabolic exact al gutei este necunoscut în majoritatea cazurilor, guta este una dintre cele mai controlabile boli metabolice. Caseta 169-1 rezumă cauzele gutei.

Aproximativ 200 până la 600 mg de acid uric sunt excretate zilnic în urina unui bărbat adult. Aceasta reprezintă două treimi din cantitatea produsă, restul fiind excretat în bilă şi alte secreţii ale tractului gastrointestinal. Componenta alimentară a acidului uric este de obicei de 10% până la 20%, dar la un individ cu hiperuricemie semnificativă, 1 mg/100 ml poate fi adăugat la concentraţia serică de acid uric prin dietă, suficient pentru a creşte precipitaţia în ţesuturi dacă individul este aproape de pragul de saturaţie.

Aproape tot uratul plasmatic este filtrat la glomerul: doar cantitatea mică legată de proteine nu este filtrată. Excreţia renală este particulară prin aceea că aproximativ 80% din acidul uric filtrat este reabsorbit în tubul proximal al nefronului. De fapt, tubul distal secretă cea mai mare parte a acidului uric găsit în urină. La distanţă de acest sit, are loc o oarecare reabsorbţie postsecundară. Aceste evenimente sunt rezumate în Figura 169-2.

Presecretor Postsecretor

reabsorbţie reabsorbţie

20

Tubule

FIGURA 169-2 Excreţie normală de acid uric.

TABELUL 169-1 Prevalenţa artritei gutoase în funcţie de nivelul maxim de urat

Date de la Faller J, Fox IH. Hiperuricemie indusă de etanol: dovezi pentru creşterea producţiei de urat prin activarea turnover-ului nucleotidelor adeninei. N Engl J Med 1982;307:1598-1602.

Acidul uric este o moleculă foarte insolubilă; la pH 7,4 şi temperatura corpului, serul este saturat la 6,4 până la 7 mg/100 ml. Deşi concentraţiile mai mari nu duc neapărat la depunerea de urati (un factor necunoscut din ser pare să inhibe precipitarea uratilor), şansa unui atac acut este mai mare de 90% atunci când nivelul este peste 9 mg/100 ml (Tabelul 169-1). Temperaturile mai scăzute scad punctul de saturaţie al acidului uric, ceea ce poate explica de ce depozitele de urati tind să se formeze în zone precum pavilionul urechii, unde temperatura este mai mică decât temperatura medie a corpului (Tabelul 169-2). Acidul uric este insolubil sub pH 6 şi poate precipita pe măsură ce urina este concentrată în canalele colectoare şi trecută în pelvisul renal.

Semne şi simptome

Primul atac de gută se caracterizează prin durere intensă, care implică de obicei o singură articulaţie. Prima articulaţie a degetului mare este afectată în aproape jumătate din primele atacuri şi este la un moment dat implicată la mai mult de 90% dintre persoanele cu gută. Dacă atacul progresează, vor apărea febră şi frisoane. Primele atacuri apar de obicei noaptea şi sunt în general precedate de un eveniment specific, cum ar fi excesul alimentar, ingestia de alcool, traume, anumite medicamente sau intervenţii chirurgicale.

Descrierea clasică a gutei a fost oferită în 1683 de Sydenham, un medic englez care suferea de gută. Puţine s-au schimbat în tabloul clinic al gutei în mai bine de 300 de ani. Descrierea clasică a lui Sydenham este următoarea:

Victima se culcă şi doarme sănătos. Pe la ora două dimineaţa este trezit de o durere puternică la degetul mare de la picior; mai rar la călcâi, gleznă sau coloană. Durerea este ca a unei luxaţii şi totuşi părţile simt ca şi cum s-ar fi turnat apă rece peste ele. Urmează frisoane şi fiori, şi puţină febră. Durerea care la început a fost moderată, devine mai intensă. Odată cu intensitatea ei, frisoanele şi febra cresc. După un timp, aceasta ajunge la o înălţime, adaptându-se la oasele şi ligamentele tarsului şi metatarsului. Acum este o întindere şi ruptură violentă a ligamentelor - acum este o roadă

TEMPERATURA (°C) SOLUBILITATE MAXIMĂ (mg/100 ml)

37 6.8

35 6

30 4.5

25 3.3

20 2.5

15 1.8

10 1.2

Date de la Faller J, Fox IH. Hiperuricemie indusă de etanol: dovezi pentru creşterea producţiei de urat prin activarea turnover-ului nucleotidelor adeninei. N Engl J Med 1982;307:1598-1602.

durere şi acum o presiune şi strângere. Între timp, atât de rafinat şi de viu este senzaţia părţii afectate, încât nu poate suporta greutatea lenjeriei de pat şi nici borcanul unei persoane care se plimbă prin cameră. Noaptea se petrece în tortură, insomnie, întoarcere a părţii afectate şi schimbare perpetuă a posturii; răsturnarea corpului fiind la fel de neîncetată ca durerea articulaţiei chinuite şi mai gravă pe măsură ce apare criza. De aici efortul zadarnic prin schimbarea posturii, atat la nivelul corpului cat si al membrului afectat, de a obtine o diminuare a durerii.

Atacurile ulterioare sunt frecvente, majoritatea acestor indivizi având un alt atac în decurs de 1 an. Cu toate acestea, aproape 7% nu au niciodată un al doilea atac. Guta cronică este rareori o problemă din cauza apariţiei terapiei dietetice şi a medicamentelor care scad nivelurile de acid uric. Când apare, guta cronică se datorează complianţei slabe sau răspunsului inadecvat la tratament, sau poate apărea la pacienţii cu frecvenţă mare de erupţie, tofi şi incapacitatea de a menţine nivelurile serice de urat sub 6 mg/dL.2 Un anumit grad de disfuncţie renală apare la aproape 90% dintre subiecţii cu gută şi există un risc mai mare de apariţie a pietrelor la rinichi.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul medical standard actual al gutei acute este administrarea de colchicină, medicamentul antiinflamator izolat iniţial din planta Colchicum autumnale (crocus de toamnă, şofran de luncă). Colchicina nu are efect asupra nivelului de acid uric; mai degrabă, opreşte procesul inflamator prin inhibarea migraţiei neutrofilelor în zonele de inflamaţie.

Peste 75% dintre pacienţii cu gută prezintă o îmbunătăţire majoră a simptomelor în primele 12 ore după administrarea colchicină. Cu toate acestea, până la 80% dintre pacienţi nu pot tolera o doză optimă din cauza efectelor secundare gastrointestinale, care pot precede sau pot coincide cu îmbunătăţirea clinică.

Colchicina poate provoca, de asemenea, deprimarea măduvei osoase, căderea părului, leziuni hepatice, depresie, convulsii, depresie respiratorie şi chiar moarte. Alţi agenţi antiinflamatori sunt, de asemenea, utilizaţi în guta acută, inclusiv diferite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, indometacină, fenilbutazonă, naproxen şi fenoprofen.

Odată ce episodul acut s-a rezolvat, se iau o serie de măsuri pentru a reduce probabilitatea reapariţiei:

Medicamente precum alopurinol sau febuxostat pentru a menţine nivelurile de acid uric într-un interval normal

Pierdere în greutate controlată la persoanele obeze

Evitarea factorilor precipitanţi cunoscuţi, cum ar fi consumul intens de alcool sau o dietă bogată în purine sau carbohidraţi rafinaţi

Doze mici de colchicină pentru a preveni alte atacuri acute

Se ştie că mai mulţi factori dietetici cauzează guta: consumul de alcool, în special bere şi băuturi alcoolice; alimente bogate în purine (de exemplu, carne de organe, carne, drojdie, carne de pasăre); grăsimi; carbohidraţi rafinaţi, în special sirop de porumb cu conţinut ridicat de fructoză; şi consumul excesiv de calorii.5 Persoanele cu gută sunt de obicei obezi; sunt predispuşi la hipertensiune arterială, sindrom metabolic şi diabet şi prezintă un risc mai mare de boli cardiovasculare. Obezitatea este probabil cel mai important factor alimentar. Tiazidele şi diureticele de ansă sunt, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de apariţie a gutei incidente şi cu o rată mai mare de crize de gută.5

În concept, abordarea naturistă pentru guta cronică nu diferă substanţial de abordarea medicală standard. Cu toate acestea, medicii naturisti se concentrează pe măsurile dietetice şi pe bază de plante pentru a menţine nivelurile de acid uric în limitele normale, mai degrabă decât pe utilizarea medicamentelor. În tratamentul medical convenţional al gutei, medicamentele care inhibă xantinoxidaza sunt adesea prea mult bazate pe. Alopurinolul, un izomer structural al hipoxantinei (o purină naturală în organism), a fost tratamentul de bază de zeci de ani. Cu toate acestea, în februarie 2009, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a aprobat febuxostat (Uloric), un alt inhibitor de xantin oxidază; este un tratament mai eficient pentru scăderea şi menţinerea nivelului de urat seric.6 Febuxostat începe să înlocuiască alopurinolul în tratamentul convenţional al gutei. Agenţii uricozuric (probenecid, sulfinpirazonă şi benzbromarona) sunt utilizaţi ca terapie de linia a doua pentru pacienţii cu subexcreţie de acid uric.

Toxicitatea plumbului

Un alt element de îngrijorare se referă la toxicitatea plumbului. Un tip secundar de gută, uneori numit gută saturnică, poate rezulta din toxicitatea plumbului. Din punct de vedere istoric, guta saturnică s-a datorat consumului de băuturi alcoolice depozitate în recipiente cu plumb în ele. O sursă neaşteptată şi destul de comună de plumb pare să fie cristalul cu plumb, deoarece vinul de porto eluează plumb atunci când este depozitat într-un decantor de cristal.6 Concentraţia de plumb creşte odată cu timpul de depozitare, atingând niveluri toxice după câteva luni. Chiar şi câteva minute într-un pahar de cristal duc la o creştere măsurabilă a nivelului de plumb din vin. Plumbul promovează hiperuricemia ca urmare a scăderii excreţiei renale de urat.

Consideraţii dietetice

Tratamentul alimentar al gutei implică următoarele recomandări:

Eliminarea consumului de alcool

Aport scăzut de purine

Atingerea greutăţii corporale ideale

Consumul liberal de carbohidraţi complecşi

Aport scăzut de grăsimi

Aport redus de proteine

Aport liberal de lichide

Alcool

Alcoolul creşte producţia de acid uric prin accelerarea degradării nucleotidelor purinice; de asemenea, reduce excreţia de acid uric prin creşterea producţiei de lactat (ca urmare a oxidării etanolului), care afectează funcţia rinichilor. Efectul net este o creştere semnificativă a nivelului seric de acid uric. Aceasta explică de ce consumul de alcool este adesea un factor precipitant în atacurile acute de gută. La multe persoane, eliminarea alcoolului este tot ceea ce este necesar pentru a reduce nivelul de acid uric şi a preveni artrita gută.

Dieta cu cenuşă alcalină cu conţinut scăzut de purine

O dietă cu conţinut scăzut de purine a fost pilonul de bază al terapiei dietetice a gutei de mulţi ani. Cu toate acestea, odată cu apariţia medicamentelor puternice care scad nivelurile de acid uric, mulţi medici scad nivelul de urat seric fără a supune pacientul la inconvenientele şi privarea asociate cu o dietă fără purine. Cu toate acestea, restricţia alimentară a purinelor este recomandată pentru a reduce stresul metabolic. Alimentele cu niveluri ridicate de purine ar trebui să fie complet omise. Acestea includ carne de organe, carne, crustacee, drojdie (de bere şi brutărie), hering, sardine, macrou şi hamsii. Alimentele cu niveluri moderate de proteine ar trebui, de asemenea, reduse. Acestea includ leguminoase uscate, spanac, sparanghel, peşte, carne de pasăre şi ciuperci.

O dietă alcalină-cenuşă este recomandată în tratamentul dietetic al gutei, deoarece un pH mai alcalin creşte solubilitatea acidului uric. S-a demonstrat că o dietă cu cenuşă alcalină creşte excreţia de acid uric de la 302 mg/zi la pH 5,9 la 413 mg/zi la pH 6,5,8

Reducere în greutate

Excesul de greutate este asociat cu o rată crescută a gutei. Scăderea în greutate la persoanele obeze reduce semnificativ nivelurile serice de G

nivelurile de acid uric.9 Scăderea în greutate ar trebui să implice utilizarea unei diete cu glicemie scăzută, menită să îmbunătăţească sensibilitatea la insulină. O astfel de dietă ajută, de asemenea, la gestionarea nivelului crescut de colesterol şi trigliceride care sunt frecvente în obezitate.

Carbohidraţi, grăsimi şi proteine

Carbohidraţii rafinaţi şi grăsimile saturate ar trebui menţinute la minimum, deoarece primele cresc producţia de acid uric, în timp ce cele din urmă cresc retenţia de acid uric. În plus, unul dintre obiectivele dietetice cheie în tratamentul gutei pare a fi creşterea sensibilităţii la insulină.9

Aportul proteic nu trebuie să fie excesiv (adică >0,8 g/kg pe zi), deoarece s-a demonstrat că sinteza acidului uric poate fi accelerată atât la pacienţii normali, cât şi la pacienţii gutosi printr-un aport proteic ridicat.5 Este necesară o proteină adecvată (0,8 g/kg zilnic); totuşi, aminoacizii scad resorbţia acidului uric în tubii renali, crescând astfel excreţia de acid uric şi reducând concentraţiile serice de acid uric.7

Aportul de lichide

Aportul liberal de lichide menţine urina diluată şi favorizează excreţia acidului uric. În plus, diluarea urinei reduce riscul apariţiei pietrelor la rinichi.

Suplimente nutritive

Acidul eicosapentaenoic

Suplimentarea cu acid eicosapentaenoic (EPA) se poate dovedi utilă în tratamentul gutei. EPA limitează producţia de leucotriene proinflamatorii, mediatorii multor inflamaţii şi leziuni tisulare observate în gută.

Acid folic

S-a demonstrat că acidul folic inhibă xantinoxidaza, enzima responsabilă de producerea acidului uric.10 Cercetările au demonstrat că un derivat al acidului folic este un inhibitor chiar mai mare al xantinoxidazei decât alopurinolul, sugerând că acidul folic în doze farmacologice poate fi un tratament eficient pentru gută.11 Rezultate pozitive în tratamentul gutei au fost raportate12, dar datele necontrolate sunt incomplete12.

Quercetină

Quercetina bioflavonoidă a demonstrat mai multe efecte în studii experimentale, indicând posibilul său beneficiu pentru persoanele cu gută.13-15 Quercetina poate oferi o protecţie semnificativă prin inhibarea următoarelor:

• Xantin oxidaza într-un mod similar cu medicamentul alopurinol

Sinteza şi eliberarea leucotrienelor

Acumularea de neutrofile și eliberarea de enzime

Pentru mai multe informații despre farmacologia quercetinei, consultați capitolul 92.

Vitamina C

Megadozele de vitamina C sunt probabil contraindicate la persoanele cu gută, deoarece vitamina C poate crește nivelul de acid uric la un număr mic de indivizi.16

niacina

Dozele mari de niacină (adică peste 50 mg/zi) sunt probabil contraindicate în tratamentul gutei, deoarece niacina concurează cu acidul uric pentru excreție.17

Medicamente botanice

Cireșe

Consumul de o jumătate de kilogram de cireșe proaspete sau conservate pe zi s-a dovedit a fi eficient în scăderea nivelului de acid uric și prevenirea atacurilor de gută.18 Pentru a evalua efectele fiziologice ale consumului de cireșe, un studiu a măsurat uraţii în plasmă, antioxidantii și markerii inflamatori la 10 femei sănătoase care au consumat două porții (280 g de sânge după o probă de sânge peste o noapte). luate înainte de doza de cireșe și la 1,5, 3 și 5 ore după. Uratul plasmatic a scăzut la 5 ore după consumul de cireșe cu o medie de 30 mmol/L. Această reducere s-a corelat cu o creștere a excreției urinare de ura. Concentrațiile plasmatice de proteină C reactivă și de oxid nitric au scăzut ușor după 3 ore.

Cireșele, fructele de păducel, afinele și alte fructe de pădure roșu închis și albastru sunt surse bogate de antocianidine și proantocianidine. Acești compuși sunt molecule de flavonoide, care conferă acestor fructe culoarea lor roșu-albastru intens și sunt remarcabile prin capacitatea lor de a preveni distrugerea colagenului. Antocianidinele și alte flavonoide afectează metabolismul colagenului în multe moduri:

Au capacitatea unică de a lega efectiv fibrele de colagen, ceea ce duce la întărirea legăturii naturale a colagenului care formează matricea de colagen a țesutului conjunctiv (de exemplu, substanța fundamentală, cartilajul, tendonul).

Ele previn deteriorarea radicalilor liberi prin acțiunea lor puternică antioxidantă și de captare a radicalilor liberi.

Ele inhibă scindarea enzimatică a colagenului de către enzimele secretate de leucocite în timpul inflamației.

Ele previn eliberarea și sinteza compușilor care favorizează inflamația, cum ar fi histamina, serin proteazele, prostaglandinele și leucotrienele.

REFERINȚE

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După cum sa menţionat mai devreme, abordarea naturistă pentru prevenirea şi tratamentul gutei nu diferă substanţial de abordarea medicală standard. Abordarea de bază presupune următoarele:

Măsuri dietetice şi pe bază de plante care menţin nivelurile de acid uric în limite normale

Pierdere în greutate controlată la persoanele obeze

Evitarea factorilor precipitanţi cunoscuţi (cum ar fi consumul intens de alcool şi o dietă bogată în purine)

Utilizarea de substanţe nutritive pentru a preveni alte atacuri acute

Utilizarea de substanţe vegetale şi nutritive pentru a inhiba procesul inflamator

Dieta

Pacienţii trebuie sfătuiţi să elimine consumul de alcool, să menţină o dietă cu conţinut scăzut de purine, să crească consumul de carbohidraţi complecşi, să scadă consumul de carbohidraţi simpli, să menţină un aport scăzut de grăsimi, să optimizeze aportul de proteine (0,8 g/kg zilnic) şi să consume cantităţi generoase de lichide. Nivelurile de acid uric urinar pe 24 de ore pot fi utilizate pentru a monitoriza respectarea unei diete fără purine (menţinută sub 0,8 g/zi).

În plus, ar trebui consumate cantităţi generoase (250 până la 500 g/zi) de cireşe, afine şi alte fructe de pădure (sau extracte) bogate în antocianozide (de exemplu, roşu-albastru).

Suplimente nutritive

Uleiuri de peşte: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Acid folic: 10 până la 40 mg/zi

Medicamente botanice

Alegeţi una dintre următoarele:

Extract de fructe de cireşe (10:1): 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Extract din seminţe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Extract de scoarţă de pin (>90% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Extracte de antocianozide (de exemplu, Vaccinium myrtillus): echivalent cu conţinut de antocianozide de 80 mg pe zi

Quercetină: 200 până la 400 mg de trei ori pe zi între mese (Notă: Luaţi în considerare EMIQ la o doză de 100 până la 200 mg/zi, consultaţi capitolul 92 pentru mai multe informaţii).

Richette P, Bardin T. Guta. Lancet. 23 ianuarie 2010;375(9711):318-328.

Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, et al. Guta cronică: epidemiologie, progresia bolii, tratament şi povara bolii. Curr Med Res Opin. 2010 Dec;26(12):2813-2821.

Hernăndez-Cuevas CB, Roque LH, et al. Primele atacuri acute de gută preced de obicei caracteristicile sindromului metabolic. J Clin Rheumatol. 2009 Mar;15(2):65-67.

Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Guta şi riscul de diabet de tip 2 în rândul bărbaţilor cu un profil de risc cardiovascular ridicat. Reumatologie (Oxford). 2008 Oct;47(10):1567-1570.

Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Factori de risc pentru gută şi prevenire: o revizuire sistematică a literaturii. Curr Opin Rheumatol. 2011 Mar;23(2):192- 202.

Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL şi colab. Efectele febuxostat versus alopurinol şi placebo în reducerea uratului seric la subiecţii cu hiperuricemie şi gută: un studiu de 28 de săptămâni, fază III, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele. Artrita Rheum. 2008 Nov 15;59(11):1540- 1548.

Graziano JH, Blum C. Expunerea la plumb din cristalul de plumb. Lancet. 1991;337:141-142.

Kanbara A, Hakoda M, Seyama I. Alcalinizarea urinei facilitează excreţia acidului uric. Nutr J. 2010 Oct 19;9:45:Publicat online

2010 octombrie 19. doi: 10.1186/14752891-9-45.

Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, et al. Efectele benefice ale pierderii în greutate asociate cu restricţia moderată de calorii/carbohidraţi şi aportul proporţional crescut de proteine şi grăsimi nesaturate asupra nivelurilor serice de urat şi lipoproteine în gută: un studiu pilot. Ann Rheum Dis. 2000;59:539-543.

Lewis AS, Murphy L, McCalla C şi colab. Inhibarea xantinoxidazei la mamifere de către compuşii folaţi şi amethopterina.

J Biol Chem. 1984;259:12-15.

Oster KA. Acid folic şi xantin oxidază. Ann Intern Med. 1977;86:367.

Flouvier B, Devulder B. Acid folic, xantin oxidază şi acid uric. Ann Intern Med. 1978 februarie;88(2):269.

Bindoli A, Valente M, Cavallini L. Acţiunea inhibitoare a quercetinei asupra activităţii xantin oxidazei şi xantin dehidrogenazei. Pharmacol Res Commun. 1985;17:831-839.

Busse WW, Kopp DE, Middleton Jr E. Modularea flavonoide a funcţiei neutrofilelor umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Yoshimoto T, Furukawa M, Yamamoto S, şi colab. Flavonoide: inhibitori puternici ai arahidonatului 5-lipoxigenazei. Biochem Biophys Res Commun. 1983;116:612-618.

Stein HB, Hasan A, Fox IH. Uricozuria indusă de acid ascorbic: o consecinţă a terapiei cu megavitamine. Ann Intern Med. 1976;84:385-388.

Gershon SL, Fox IH. Efectele farmacologice ale acidului nicotinic asupra metabolismului purinelor umane. J Lab Clin Med. 1974;84:179-186.

Blau LW. Controlul dietei cu cireşe pentru gută şi artrită. Texas Rep Biol Med. 1950;8:309-311.

Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, et al. Consumul de cireşe scade uratul plasmatic la femeile sănătoase. J Nutr. 2003;133:1826-1829.

CAPITOLUL 170

Căderea părului la femei

Michael T. Murray, ND

P INTRODUCERE

În practica clinică, una dintre cele mai frecvente plângeri ale pacienţilor de sex feminin este căderea excesivă a părului. În majoritatea cazurilor nu este o alopecie severă; mai degrabă, este percepţia că căderea părului are loc într-un ritm din ce în ce mai mare. Adesea, aceste plângeri sunt respinse, deoarece căderea minoră a părului este greu de cuantificat şi cu siguranţă nu este o tulburare care pune viaţa în pericol. Cu toate acestea, pacientul doreşte un răspuns cu privire la motivul pentru care se întâmplă, aşa că este important să-l abordeze. De asemenea, medicii ar trebui să aibă grijă să nu subestimeze impactul emoţional al căderii părului pentru unii pacienţi.

P FIZIOLOGIA DE BAZĂ A ciclului părului

Între 100.000 şi 350.000 de foliculi de păr ocupă scalpul uman, dar nu toate aceste fire de păr trec prin faze ciclice de creştere şi odihnă. În timpul fazei de creştere (anagen), există o expresie genetică activă a sintezei proteinelor. Pe măsură ce părul se maturizează, acesta intră într-o etapă de repaus (telogen). Apoi bulbul de păr migrează spre exterior şi, în cele din urmă, este desprins. În această fază de migrare este pregătit stadiul pentru părul nou, care să umple papila rămasă după pierderea părului original. Vârsta, patologia şi o mare varietate de factori nutriţionali şi hormonali influenţează durata ciclului părului. În general, căderea părului este o parte normală a îmbătrânirii. Până la vârsta de 40 de ani, ritmul de creştere a părului încetineşte. Firele noi de păr nu cresc la fel de repede cum cad cele vechi.

Testul de tragere de păr poate ajuta la determinarea formării relative a părului nou. Aceasta implică luarea câtorva fire între degetul mare şi arătător şi tragerea de ele uşor. Firele de păr anagen ar trebui să rămână înrădăcinate pe loc, în timp ce firele de păr din telogen ar trebui să iasă cu uşurinţă. Ştiind aproximativ câţi fire de păr au fost trase şi numărul care a ieşit, se poate determina procentul de foliculi de păr în stare telogenă. Astfel, dacă s-au tras 20 de fire de păr şi au ieşit 2, frecvenţa foliculilor de păr telogeni este de 10%. Ca un ghid foarte gros, o frecvenţă telogenă de 10% este excelentă, până la 25% este tipică şi peste 35% este problematică. Dacă după testul de tracţiune mai există fire de păr în zonele cu chelie, este considerat un test pozitiv.

P DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Căderea părului poate fi împărţită în două tipuri: focală şi difuză (Tabelul 170-1). Căderea difuză a părului se datorează cel mai adesea efluviului telogen - un termen umbrelă care desemnează alopecia necicatrice caracterizată prin căderea difuză a părului, adesea cu debut acut, cauzată de un stres metabolic sau hormonal sau de medicamente. În general, recuperarea are loc atunci când sunt trataţi factorii precipitanţi. Femeile pot experimenta, de asemenea, căderea părului cu model masculin sau feminin (denumită anterior alopecie androgenă). Căderea focală a părului este de cele mai multe ori secundară unei tulburări de bază care poate provoca alopecie fără cicatrici sau cicatrici. Alopecia focală fără cicatrizare este de obicei cauzată de tinea capitis sau alopecia areata, deşi căderea netedă a părului poate fi cauzată şi de alopecia de tracţiune sau tricotilomanie. Alopecia cicatricială este rară şi are o serie de cauze, cel mai adesea lupusul eritematos discoid.14

P CAUZELE CĂDERII PĂRULUI LA FEMEI ŞI CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Cinci cauze comune ale căderii părului la femei sunt discutate mai jos în detaliu: (1) niveluri ridicate de androgeni, (2) medicamente, (3) deficienţe nutriţionale, (4) hipotiroidism şi (5) prezenţa anticorpilor antigliadină.

TABELUL 170-1 Diagnosticul diferenţial al căderii părului

Nu au fost acordate drepturi de a include acest tabel în mediile electronice.
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită.

TABELUL 170-2 Clase de medicamente care pot provoca căderea părului

Van Neste DJJ, Rushton H. Probleme de păr la femei. Clin Dermatol, 1997;15:113-125.

Căderea părului cu model androgen feminin

Femeile pot suferi de căderea părului cauzată de androgeni, la fel ca şi bărbaţii. acum, totuşi, se face referire la aceasta ca fiind căderea părului cu model feminin sau masculin.1 Este o afecţiune relativ comună. De fapt, un raport afirmă că afectează aproximativ 30% dintre femei înainte de vârsta de 50 de ani.1 Deşi factorii genetici sunt în mod clar semnificativi, excesul de androgeni, rezistenţa la insulină, sindromul ovarului polichistic şi statutul scăzut de antioxidant (adică glutation redus) sunt, de asemenea, asociate cu căderea părului feminin. reglare prin alimentaţie, stil de viaţă şi măsuri suplimentare (vezi capitolul 176); (2) creşte aportul de antioxidanţi; (3) luaţi în considerare extractul de saw palmetto; şi (4) luaţi în considerare terapia de substituţie hormonală.

S-a demonstrat că speciile reactive de oxigen joacă un rol central (împreună cu testosteronul) în chelie masculină. Niveluri mai mari ale acestor compuşi dăunători se găsesc în foliculii de păr ai bărbaţilor (şi probabil femeilor) cu chelie de tip masculin.6 Acest lucru pare să se datoreze nivelurilor mai scăzute de glutation. Utilizarea antioxidanţilor care economisesc glutation, cum ar fi vitamina C şi flavonoidele, pare adecvată.

Extractul de Saw Palmetto este o recomandare populară pentru hiperplazia benignă de prostată (HBP). Este eficient în BPH ca urmare a mai multor mecanisme de acţiune, inclusiv capacitatea de a inhiba formarea şi transportul dihidrotestosteronului (DHT). Acest androgen puternic este format din testosteron prin acţiunea enzimei 5-a-reductază. Activitatea acestei enzime este crescută în BPH, precum şi în chelie masculină şi feminină.7 Extractul de Saw Palmetto poate oferi unele beneficii în alopecia legată de androgeni prin reducerea formării DHT. Acesta este acelaşi mecanism cu cel al medicamentului finasteride (Propecia), care este adesea folosit în tratamentul căderii părului cu model feminin.10 Extractul de Saw Palmetto inhibă, de asemenea, transportul DHT la locurile receptorilor nucleari şi, prin urmare, se poate dovedi şi mai util. Doza pentru extractul standardizat pentru a conţine 85% până la 95% acizi graşi şi steroli este de 320 mg/zi.

Căderea părului indusă de medicamente

O listă lungă de medicamente poate provoca căderea părului, dar nu trebuie să presupunem că, pur şi simplu pentru că o femeie se plânge de căderea părului şi ia unul dintre aceste medicamente, medicamentul este singura cauză. Desigur, unele medicamente, în special agenţii de chimioterapie precum fluorouracilul, sunt în mod evident cauzatoare, deoarece sunt inhibitori atât de puternici ai creşterii părului. Atunci când este adecvat din punct de vedere medical, trebuie utilizate alternative naturale la medicamentul sau medicamentele suspectate (Tabelul 170-2).

Deficienţă nutriţională

O deficienţă a oricărui număr de nutrienţi poate duce la căderea semnificativă a părului. Zincul, vitamina A, acizii graşi esenţiali şi fierul trebuie excluse mai întâi. Unghiile pacientului trebuie examinate pentru liniile albe caracteristice care indică o vindecare slabă a rănilor a patului unghial, chiar şi cu cea mai mică traumă, care poate fi un semn al unui nivel scăzut de zinc. Spatele braţelor trebuie examinate pentru hipercheratoză, un semn comun al deficienţei de vitamina A. Trebuie evaluate şi pielea coatelor şi starea generală de sănătate a pielii, căutând pielea uscată asociată cu un deficit de acizi graşi esenţiali. Pentru a determina starea fierului, se recomandă o evaluare a feritinei serice.

În evaluarea nivelurilor de feritine serice, este important de ştiut că multe laboratoare de referinţă raportează niveluri scăzute de feritină (de exemplu, 10-30 mg/L) ca fiind în limitele normale. Dacă feritina serică este mai mică de 30 mg/L, este indicată înlocuirea cu fier. Când nivelul feritinei serice scade sub aceasta, creşterea şi regenerarea părului sunt afectate, deoarece organismul caută să conserve fierul rămas.11 Există o asociere foarte puternică între rezervele scăzute de fier din organism şi căderea difuză a părului la femei când nivelul feritinei serice este la sau sub 30 mg/L.12,13.

Femeile cu căderea generalizată vizibilă a părului suferă de obicei de deficienţe ale tuturor acestor nutrienţi. Tratamentul căderii părului secundar deficienţei nutriţionale este simplu – aportul alimentar al acestor nutrienţi trebuie crescut şi suplimentele utilizate în mod corespunzător. Un avertisment este că multe dintre aceste femei se dovedesc a fi hipoclorhidrice. În aceste cazuri, suplimentarea cu acid clorhidric la mese poate fi tot ceea ce este necesar. O recomandare generală pentru femeile cu căderea părului legată de starea nutriţională este să ia o formulă multivitaminică/multiminerală de mare potenţă care conţine fier împreună cu 1 lingură de ulei de in pe zi. Dacă nivelurile lor de feritine serice sunt sub 30 mg/L, astfel de femei pot consuma alimente bogate în fier şi pot suplimenta cu fier suplimentar, fie 30 mg de fier legat de succinat, fumarat sau alt chelat de două ori pe zi, între mese. Dacă această recomandare duce la disconfort abdominal, se pot sugera 30 mg luate cu mesele de trei ori pe zi. După 2 luni, nivelul feritinei serice trebuie reevaluat. Îmbunătăţirile feritinei serice se corelează adesea cu îmbunătăţirea sănătăţii părului şi oprirea căderii excesive a părului.

Hipotiroidismul

Este bine cunoscut faptul că căderea părului este unul dintre semnele cardinale ale hipotiroidismului. Folosind nivelurile sanguine ale hormonilor tiroidieni ca criteriu, se estimează că 1% până la 4% din populaţia adultă are hipotiroidism moderat până la sever şi alţi 10% până la 12% au hipotiroidism uşor.15 Prevalenţa hipotiroidismului la femeile americane este estimată a fi de până la 20%, chiar şi în rândul practicienilor de medicină convenţională.

Anticorpi antigliadină

Glutenul proteic şi derivatul său polipeptidic, gliadina, se găsesc în principal în grâu, orz şi secară. Se pare că anticorpii la gliadină pot provoca anticorpi cu reacţie încrucişată care atacă foliculii de păr, ducând la alopecia areata - o boală autoimună caracterizată prin zone cu căderea completă a părului.16

CASETA 170-1 Caracteristici cheie de diagnosticare ale bolii celiace

Scaune voluminoase, palide, spumoase, urât mirositoare, grase, cu grăsime fecală crescută

Pierdere în greutate şi semne de deficienţe de multivitamine şi minerale

Niveluri crescute de anticorpi gliadină serici

Diagnosticul confirmat prin biopsie jejunală

Boala celiacă, cunoscută şi sub denumirea de sprue nontropicală, enteropatie sensibilă la gluten sau sprue celiacă, este caracterizată prin malabsorbţie şi o structură anormală a intestinului subţire care revine la normal la eliminarea glutenului alimentar. Dovezile sunt în creştere că multe persoane cu intoleranţă la gluten nu au simptome gastrointestinale evidente. În schimb, ei pot demonstra intoleranţă la gluten în mod insidios, ca şi căderea părului. Mai degrabă decât testarea anticorpilor antigliadină la pacienţii cu căderea generală a părului sau alopecie areata, se recomandă testul pentru anticorpi umani anti-transglutaminază tisulară (IgA anti-tTG), deoarece este mai sensibil decât testul pentru anticorpi antigliadină (vezi capitolul 155). Această recomandare este deosebit de importantă în prezenţa oricăror simptome gastrointestinale care indică boala celiacă (caseta 170-1).

P CONCLUZIE

Căderea părului la femei nu trebuie respinsă. Deşi o anumită cădere a părului este o parte naturală a procesului de îmbătrânire, plângerile de cădere excesivă sau accelerată a părului trebuie investigate şi tratate în mod corespunzător. Studiile clinice au investigat impactul psihologic al creşterii căderii părului la femei şi au constatat că aceasta este o sursă semnificativă de anxietate, frică şi depresie.1,4 În schimb, creşterea sănătăţii părului are ca rezultat o îmbunătăţire a sănătăţii generale, în special a sănătăţii mintale, a acestor pacienţi.

REFERINȚE

Mounsey AL, Reed SW. Diagnosticarea şi tratarea căderii părului. Sunt un medic de familie. 2009 Aug 15;80(4):356-362.

Van Neste DJJ, Rushton H. Probleme de păr la femei. Clin Dermatol. 1997;15:113-125.

Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Excesul de androgeni la femei: experienţă cu peste 1000 de pacienţi consecutivi. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:453-462.

Pret VH. Alopecia androgenetică la femei. J Investig Dermatol Symp Proc. 2003;8:24-27.

Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Căderea părului model feminin. Clin Exp Dermatol. 2002;27:383-388.

Giralt M, Cervello I, Nogues MR, et al. Glutation, glutation S-transferaza şi specii reactive de oxigen ale glandelor sebacee ale scalpului uman în chelie masculină. J Invest Dermatol. 1996;107:154-158.

Legro RS, Carmina E, Stanczyk FZ, et al. Modificări ale nivelului de androgen conjugat la femei şi bărbaţi cu alopecie. Fertil Steril. 1994;62:744-750.

Cela E, Robertson C, Rush K, et al. Prevalenţa ovarelor polichistice la femeile cu alopecie androgenă. Eur J Endocrinol. 2003;149:439-442.

Matilainen V, Laakso M, Hirsso P, et al. Căderea părului, rezistenţa la insulină şi ereditatea la femeile de vârstă mijlocie: un studiu bazat pe populație. J Risc cardiovasc. 2003;10:227-231.

Shum KW, Cullen DR, Messenger AG. Căderea părului la femeile cu hiperandrogenism: patru cazuri care răspund la finasterid. J Am Acad Dermatol. 2002;47:733-739.

Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, et al. Scăderea feritinei serice este asociată cu alopecie la femei. J Invest Dermatol. 2003;12:985-988.

Moeinvaziri M, Mansoori P, Holakooee K şi colab. Statutul fierului în căderea difuză a părului telogen în rândul femeilor. Acta Dermatovenerol Croat. 2009;17(4):279-284.

Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S, et al. Depozite scăzute de fier: un factor de risc pentru căderea excesivă a părului la femeile care nu se află la menopauză. Eur J Dermatol. 2007 noiembrie-dec; 17(6):507-512.

Santiago-Casas Y, Vilă LM, McGwin Jr G, et al. Asocierea lupusului discoid cu manifestările clinice şi acumularea daunelor în profil: o cohortă de lupus multietnic. Îngrijirea artritei Res (Hoboken). 2011 Dec 20. doi: 10.1002/acr.21581. [Epub înainte de tipărire].

Arem R, Escalante D. Hipotiroidism subclinic: epidemiologie, diagnostic şi semnificaţie. Adv Intern Med. 1996;41:213-250.

Corazza GR, Andreani ML, Venturo N şi colab. Boala celiacă şi alopecia areata: raportul unei noi asociaţii. Gastroenterologie. 1995;109:1333-1337.

hepatită

Melissa Palmer, MD, şi Peter B. Bongiorno, ND, LAc

P CONSIDERAŢII GENERALE

Hepatita se referă la inflamaţia (-itis) a ficatului (hepar-). Inflamaţia care durează mai puţin de 6 luni este cunoscută sub numele de hepatită acută, în timp ce cea care durează mai mult de 6 luni se numeşte hepatită cronică. La persoanele cu hepatită acută care nu evoluează spre boală cronică, toate simptomele, semnele şi anomaliile testelor de sânge revin la normal fără sechele permanente sau pe termen lung. Persoanele care progresează de la hepatită acută la hepatită cronică sunt expuse riscului de a evolua către ciroză şi complicaţiile acesteia, cum ar fi hipertensiunea portală şi carcinomul hepatocelular (HCC). Hepatita este un termen care cuprinde multe cauze inflamatorii, cum ar fi bolile hepatice autoimune, obezitatea, boala alcoolică a ficatului şi unele medicamente şi plante medicinale. Doar hepatita cauzată de un virus (hepatita virală) este potenţial infecţioasă pentru alţii. Acest capitol se concentrează pe hepatitele virale A, B şi C.

Hepatita A este cauzată de un virus din familia Picornaviridae şi se transmite pe cale fecal-oral (enteric) prin contact de la persoană la persoană. Înainte de identificarea sa în 1973, hepatita A era cunoscută ca hepatită infecţioasă. Este cea mai frecventă cauză a hepatitei virale acute în Statele Unite, aproximativ o treime dintre adulţi având dovezi de expunere anterioară, la fel ca aproape toţi oamenii care trăiesc în zone cu salubritate slabă. Deşi infecţia cu virusul hepatitei A (HAV) nu duce la boli cronice, se estimează că este cauza a aproximativ 100 de decese în fiecare an în Statele Unite.

Hepatita B este cauzată de un virus din familia Hepadnaviridae şi se transmite pe cale parenterală prin sânge sau produse din sânge, prin contact sexual sau prin transmitere mamă-copil în timpul sarcinii şi al naşterii. Înainte de identificarea sa în 1963, era cunoscută sub numele de hepatită serică. Aproximativ 350 până la 400 de milioane de oameni din întreaga lume, inclusiv 1,25 milioane de oameni din Statele Unite, sunt infectaţi cronic cu virusul hepatitei B (HBV), definit prin analiza sângelui ca un antigen de suprafaţă pozitiv al hepatitei B (HBsAg) şi un anticorp pozitiv al hepatitei B (HBcAb). Infecţia cronică cu VHB este cea mai frecventă cauză de ciroză şi cancer hepatic la nivel mondial.1

Hepatita C este cauzată de un virus din familia Flaviviridae şi se transmite pe cale percutanată prin contact sânge-sânge. Consumatorii de droguri intravenoase, oricine care a primit o transfuzie de sânge sau de produse sanguine înainte de 1992, persoanele născute dintr-o mamă infectată cu virusul hepatitei C (VHC) şi cei care pot prezenta un risc crescut de expunere la sânge infectat, cum ar fi lucrătorii din domeniul sănătăţii sau al siguranţei publice, sunt expuşi unui risc crescut de infecţie. Spre deosebire de cazul VHB, contactul sexual este un mijloc ineficient de transmitere a VHC. Înainte de identificarea sa în 1989, era cunoscută ca hepatită non-A non-B. Se estimează că 130 de milioane de oameni din întreaga lume, dintre care 5 milioane se află în Statele Unite, au fost expuşi la HCV şi aproximativ 350.000 până la 500.000 de persoane mor pe an din cauza bolii hepatice legate de HCV.2,3

Simptome şi semne

Hepatita virală acută poate fi total asimptomatică sau poate fi o boală extrem de debilitantă care se manifestă prin icter, simptome asemănătoare gripei, scăderea apetitului, dureri abdominale, greaţă, diaree, vărsături şi oboseală. În mod obişnuit, cu cât o persoană este mai grav bolnavă şi cu icter în timpul fazei acute a hepatitei, cu atât sunt mai mari şansele sale de a nu evolua către hepatită cronică. Probabilitatea de a dezvolta boli cronice este de aproximativ 1% până la 5% la adulţii infectaţi cu VHB şi

aproximativ 90% până la 95% la sugarii infectaţi cu VHB. Hepatita A nu duce niciodată la boli cronice. Hepatita C progresează la cronicizare la 55% până la 85% dintre indivizii infectaţi, femeile şi copiii fiind mai puţin susceptibili de a evolua către boli cronice decât adulţii de sex masculin. encefalopatie.

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de hepatită se face printr-o combinaţie de anamneză amănunţită şi examen fizic, teste de laborator, inclusiv teste ale funcţiei hepatice în serie (aspartat aminotransferaza [AST] şi alanin aminotransferaza [ALT], care sunt cunoscute împreună ca transaminaze) şi serologii specifice hepatitei, în plus faţă de studiile imagistice. Deoarece aceste evaluări de obicei nu se corelează cu exactitate cu amploarea leziunii cauzate ficatului, o biopsie hepatică este adesea necesară pentru a determina gradul (gradul de inflamaţie) şi stadiul (gradul de fibroză) bolii, precum şi necesitatea terapiei.

Prevenirea

Toate persoanele cu boală hepatică cronică sau hepatită cronică de orice etiologie ar trebui să primească imunizări pentru hepatita A şi B dacă nu au fost deja expuse la aceşti virusuri. Vaccinarea împotriva hepatitei A a fost aprobată pentru prima dată de FDA în 1995. Dezvoltarea vaccinului împotriva hepatitei B reprezintă unul dintre cele mai importante progrese în medicină. Acesta este primul şi singurul vaccin din istorie care poate preveni

simultan cancerul hepatic, ciroza şi o boală cu transmitere sexuală, hepatita B. FDA a aprobat vaccinul împotriva hepatitei B în 1981, iar versiunea îmbunătăţită este disponibilă din 1986.

Se consideră sigur să se administreze vaccinul împotriva hepatitei B femeilor însărcinate, dacă este necesar. Sugarii născuţi din mame cu AgHBs pozitiv ar trebui să primească atât vaccinarea împotriva hepatitei B, cât şi imunoglobulină împotriva hepatitei B (HBIG) în decurs de 12 ore de la naştere. Consultaţi Caseta 171-1 pentru o listă a celor cu risc crescut de hepatită B şi care, prin urmare, ar trebui să primească vaccinarea împotriva hepatitei B.

În prezent, nu există un vaccin disponibil pentru prevenirea HCV. Una dintre barierele majore în calea dezvoltării acestui vaccin implică populaţia complexă a VHC de tulpini mutante, cunoscută sub numele de cvasispecii, care poate exista la o persoană infectată cu hepatita C.

Virusul hepatitei A poate fi ucis prin fierberea alimentelor infectate timp de cel puţin trei minute şi prin dezinfectarea suprafeţelor cu înălbitor. Cel mai bine este să evitaţi să mâncaţi moluşte crude sau parţial gătite (scoici, stridii, scoici şi scoici), deoarece aceşti peşti trăiesc adesea în râuri şi mări contaminate cu HAV. Când călătoriţi în zone ale lumii cunoscute ca având o incidenţă mare a hepatitei A, este deosebit de important să mâncaţi alimente bine gătite şi să beţi numai apă îmbuteliată. De asemenea, este importantă igienizarea meselor de schimbare a scutecelor, deoarece sugarii infectaţi cu hepatita A sunt de obicei o sursă tăcută pentru răspândirea infecţiei cu hepatita A. Spălarea meticuloasă a mâinilor este de mare importanţă după folosirea băii, înainte de a mânca o masă şi înainte de a pregăti mâncarea pentru alţii.

Evitarea sexului neprotejat va reduce foarte mult probabilitatea de infectare cu VHB. Folosirea unei bariere, cum ar fi prezervativul, diga dentară, prezervativul feminin şi pătuţul pentru degete va scădea riscul de transmitere şi dobândire a VHB. Deşi riscul de transmitere sexuală a VHC este rar, sexul protejat este recomandat dacă o persoană face sex anal, are mai mulţi parteneri sexuali, are infecţii frecvente de prostată, are tăieturi deschise sau răni la nivelul organelor genitale, BOX 171-1 Grupuri recomandate pentru a primi vaccinul împotriva hepatitei B.

Toţi nou-născuţii cu mame AgHBs pozitive

Copii cu risc de 11 sau 12 ani care nu au primit vaccinul la naştere

Persoane de orice vârstă care au mai mult de un partener sexual într-o perioadă de 6 luni

Persoanele cu o boală cu transmitere sexuală

Imigranţi din zone geografice în care HBV este endemic - Asia, Africa sub-sahariană, Orientul Mijlociu, bazinul Amazonului

Copii născuţi în Statele Unite ale unei persoane dintr-o zonă endemică a VHB

Copii adoptaţi din zonele endemice VHB

Bărbaţii care fac sex cu bărbaţi

Consumatorii de droguri intravenoase şi partenerii lor sexuali

Persoanele cu tulburări ale factorului de coagulare a sângelui

Cei care au contact intim sau gospodăresc cu o persoană care este purtătoare a VHB (AgHBs pozitiv).

Oameni care lucrează în domeniul sănătăţii

Lucrătorii de securitate publică care pot intra în contact cu sângele

Persoanele care fac hemodializă

Persoane care locuiesc sau lucrează într-o instituţie pentru persoanele cu dizabilităţi de dezvoltare

Deţinuţi de închisoare

Nativii din Alaska şi insulele Pacificului

sau are menstruaţie. Persoanele cu hepatită B sau C ar trebui să evite să împărtăşească orice ar putea conţine chiar şi cea mai mică cantitate de sânge, inclusiv periuţe de dinţi, aparate de ras şi maşini de tăiat unghii.

Pentru a reduce şi mai mult probabilitatea de răspândire a hepatitei B şi C, persoanele care folosesc medicamente injectabile nu trebuie să împartă niciodată acele cu alte persoane sau să nu se injecteze cu un ac uzat. O picătură de sânge atât de minusculă încât nu poate fi văzută de ochiul uman poate conţine sute sau chiar mii de particule HBV şi/sau HCV. Chiar şi curăţarea meticuloasă ar putea să nu elimine complet virusul dintr-un ac. Dacă o persoană are nevoie de ace nefolosite, dar nu le poate obţine, el sau ea ar trebui să caute un program de schimb de ace. În mod alternativ, utilizarea acului poate fi limitată la seringile de autodistrugere. Aceste ace nu sunt reutilizabile. Sunt concepute pentru a se autodistruge după o singură utilizare, astfel încât să nu poată fi reutilizate sau împărtăşite cu alţii. Desigur, cel mai bun sfat pentru o persoană care continuă să consume droguri ilicite este să întrerupă imediat această activitate şi să caute ajutor la un centru de reabilitare a drogurilor. De asemenea, oricine intenţionează să-şi facă un tatuaj sau să aibă o parte a corpului perforată ar trebui să se ocupe doar de unităţi care sunt curate şi care respectă practici meticuloase de sterilizare.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Terapii convenţionale

Scopurile tratamentului hepatitei cronice sunt de a realiza suprimarea virală susţinută sau eliminarea totală a virusului din organism; pentru a încetini sau a preveni progresia către ciroză, decompensare hepatică şi HCC; şi pentru a preveni transmiterea către alţii. Hepatita cronică B nu este vindecabilă. Opţiunile convenţionale de tratament pentru hepatita B includ fie analogi nucleozidici/nucleotidici (NA), fie interferonul pegilat. Interferonii (IFN) sunt o familie de proteine produse în mod natural de organism, care au proprietăţi antivirale, antiproliferative şi imunomodulatoare. IFN şi IFN pegilat s-au dovedit a fi eficiente în reducerea HBV

CASETA 171-2 Factori care influenţează ratele SVR ale hepatitei C

Factori gazdă

Etnie

IMC

Vârstă

Rezistenta la insulina/DM

Gen

Consumul de alcool

Factori nutriţionali

Factori virali

Genotip

Încărcătura virală

Polimorfismul interleukinei-28B

Factori de boală

Gradul de fibroză

coinfecţie HCV/HIV

Factori de aderenţă

Educaţia pacientului

Terapie ghidată de răspuns

Managementul AE

Formulări alternative RBV

replicare şi inducerea remisiunii bolii. Cu toate acestea, eficacitatea IFN este limitată la o populaţie restrânsă de pacienţi cu VHB. În plus, numeroasele sale efecte secundare, calea dificilă de administrare subcutanată, costul şi rata mare de recădere asociată după întreruperea medicamentului au împiedicat utilizarea acestuia la pacienţii cu VHB cronic. În prezent, există cinci NA aprobate de FDA pentru tratamentul HBV cronic. NA sunt destul de eficiente pentru suprimarea replicării VHB, inducerea remisiunii bolii şi îmbunătăţirea rezultatelor pe termen lung. Cu toate acestea, durata de timp în care pacienţii sunt trataţi nu este predefinită; şi este determinată de parametri specifici care pot diferi de la un pacient la altul, iar tratamentul poate fi nedefinit pentru unii. În plus, utilizarea pe termen lung a NA poate fi complicată de selecţia mutaţiilor rezistente la antiviral.

Spre deosebire de hepatita B, hepatita C este o boală vindecabilă la mulţi pacienţi. Aceasta este denumită o rată de răspuns virologic susţinut (SVR) şi variază între aproximativ 20% şi 90% (adică este o măsură a suprimării virusului). Durata şi succesul tratamentului VHC depind de o varietate de factori (vezi Caseta 171-2). Interferonul pegilat (PI) administrat subcutanat o dată pe săptămână, împreună cu pastilele orale de ribavirină (RBV) zilnic, timp de 24 până la 48 de săptămâni, este tratamentul standard actual de îngrijire (SOC) pentru pacienţii cu genotipurile 2 şi 3 de hepatită cronică C şi a fost SOC pentru pacienţii cu genotipul 1 (G1), cel mai comun şi cel mai dificil gen din lume. În mai 2011, a avut loc un progres major în domeniul hepatologiei. Odată cu adăugarea unui inhibitor de protează, fie telaprevir (Incivek, fabricat de Vertex), fie boceprevir (Victrelis, fabricat de Merck), la tratamentul SOC, SVR-urile au crescut de la aproximativ 42% la 86% pentru mulţi pacienţi G1. Şi, între 44% şi 60% dintre pacienţii G1 naivi trataţi sunt acum capabili să se vindece în doar 24 până la 28 de săptămâni, spre deosebire de 48 de săptămâni. Cu toate acestea, numeroase evenimente adverse (EA), scheme de tratament complexe, costuri exorbitante şi potenţialul de dezvoltare a rezistenţei la medicamente pot reduce utilitatea lor terapeutică. Acest lucru subliniază necesitatea ca medicii să fie conştienţi de efectele terapiilor naturale şi integrative asupra progresiei VHC şi de potenţialele beneficii ale acestor terapii, fie cu sau fără tratament SOC pentru hepatita cronică C.

S-a demonstrat că mai multe substanţe nutritive şi ierburi, discutate mai târziu, inhibă reproducerea virală, îmbunătăţesc funcţia sistemului imunitar şi stimulează regenerarea celulelor hepatice deteriorate.

Recomandări pentru stilul de viaţă

Dormi

Studiile experimentale au demonstrat că privarea de somn are ca rezultat o funcţie imunitară mai slabă, cum ar fi reducerea activităţii celulelor ucigaşe naturale, suprimarea producţiei de interleukină-2 şi niveluri crescute de citokine proinflamatorii circulante.6,7 Un studiu recent a arătat că supravieţuirea a fost invers asociată cu tulburările de somn la 156 de pacienţi cu ciroză. Autorii studiului au sugerat că intervenţiile comportamentale

adaptate ar putea ajuta la îmbunătăţirea calităţii generale a vieţii legate de sănătate şi ar putea îmbunătăţi rezultatele pacientului.8 Probleme de somn au fost raportate la pacienţii cu hepatită cronică C, aproximativ 60% până la 65% dintre indivizi raportând astfel de plângeri. Subiecţii cărora li sa administrat IFN-a au demonstrat o trezire crescută după debutul somnului, scăderea eficienţei somnului şi reducerea somnului în stadiul 3 şi/sau 4.9 Dovezile sugerează, de asemenea, că deteriorările calităţii somnului există independent de terapia antivirală cu IFN-a şi înainte de stadiile avansate ale bolii hepatice. durata, indivizii cu mai putin de

ore de somn regulat au aproximativ trei ori mai multe şanse de a dezvolta o răceală atunci când sunt expuşi la rinovirusul introdus nazal decât cei cu 8 ore sau mai mult de somn.12 Prin urmare, poate fi prudent să încurajăm obiceiurile de somn adecvate şi o durată de

ore sau mai mult pentru a optimiza beneficiile imune şi antivirale şi la pacientul cu hepatită.

Exercita

Beneficiile exerciţiilor fizice pentru persoanele cu boli hepatice sunt numeroase. Studiile asupra pacienţilor cu hepatită C care includ exerciţii fizice ca parte a terapiei lor cu SOC arată că aceştia pot participa în siguranţă la un program de exerciţii fizice, pot crea schimbări clare în modul în care îşi percep corpurile şi capacităţile sale, precum şi să-şi îmbunătăţească încrederea în sine, toate acestea putând duce la schimbări de anvergură în modul în care această boală şi constrângerile tratamentului sunt percepute, deoarece oboseala este, probabil, cel mai frecvent simptom.13 afectând persoanele cu hepatită cronică, exerciţiile fizice pot oferi un plus de energie şi, de asemenea, pot îmbunătăţi funcţia cardiovasculară. Exerciţiile fizice conduc la o reducere a grăsimii corporale totale, ceea ce este important pentru toate persoanele cu boli hepatice. Când grăsimea corporală totală este redusă, conţinutul de grăsime din ficat este, de asemenea, redus, rezultând adesea o reducere semnificativă a enzimelor hepatice crescute.13 Astfel, se recomandă ca toţi pacienţii cu hepatită cronică să încorporeze un program de exerciţii care combină antrenamentul cu greutăţi şi aerobic în rutina lor zilnică, aşa cum este tolerat, după ce au fost autorizaţi medical de către medici.

Dieta

Deciziile de tratament nutriţional pentru cei cu hepatită virală acută ar trebui să fie orientate spre simptome. În general, accentul ar trebui să fie pe înlocuirea lichidelor prin consumul de bulion de legume, sucuri de legume diluate (diluate cu 50% apă) şi ceaiuri din plante pentru a evita deshidratarea, mai ales dacă este prezentă diaree. Alcoolul trebuie evitat complet deoarece poate declanşa o recidivă a hepatitei acute.

S-a demonstrat că tratamentele nutriţionale pentru hepatita virală cronică au un impact semnificativ asupra progresiei bolii (de exemplu, obezitatea, consumul de alcool şi supraîncărcarea cu fier) şi pot agrava boala, în timp ce consumul de cofeină poate fi de ajutor. O dietă săracă în grăsimi saturate, carbohidraţi simpli (de exemplu, zahăr, făină albă, suc de fructe, miere), acizi graşi oxidaţi (uleiuri prăjite), sodiu şi produse de origine animală

poate fi benefică la pacienţii cu ciroză decompensată complicată de ascită (retenţie de lichide) şi/sau encefalopatie hepatică (HE). S-a demonstrat că o dietă axată pe alimente vegetale (adică o dietă bogată în fibre) creşte eliminarea acizilor biliari, a medicamentelor şi a substanţelor biliare toxice la unii pacienţi cu ciroză decompensată complicată de HE. Alcoolul trebuie evitat complet.

Fructe şi hepatită C

S-a descoperit că afinele inhibă replicarea HCV14, iar şobolanii hrăniţi cu diete bogate în afine au fost protejaţi de dezvoltarea hepatitei acute.15 Acest efect se poate datora proprietăţilor antioxidante ale flavonoidului proantocianidin care este o componentă a frunzelor de afin.

S-a descoperit că naringenina, un flavanoid conţinut în grapefruit şi alte citrice, are proprietăţi antiinflamatorii, antioxidante şi de scădere a lipidelor şi poate acţiona ca un promotor al metabolismului carbohidraţilor. Sa constatat că naringenina scade colesterolul din lipoproteine cu densitate foarte scăzută. Se bănuieşte că virusul hepatitei C poate „să se apropie" de colesterol – o teorie care s-a susţinut în experimentele în eprubetă. Studiile au demonstrat că naringenina poate inhiba sau reduce steatoza (depunerea de grăsime în ficat),16 în plus faţă de inhibarea replicării virale HCV.17 Este important să ne amintim că grepfrutul conţine furanocumarine şi flavonoide, care pot inhiba componente ale căii de metabolizare a medicamentelor citocromului P450 care conduc la niveluri toxice ale multor medicamente18.

Cofeina şi hepatita C

Mecanismul prin care cofeina îşi exercită efectul hepatoprotector este în curs de investigare. Datele din două studii pe populaţie au arătat că persoanele care consumau mai mult de 2 căni de cafea pe zi au fost mai puţin susceptibile de a avea enzime hepatice serice crescute şi au mai puţine şanse de a avea boală hepatică cronică în comparaţie cu cei care nu au consumat cafea.

Consumul mai mare de cafea a fost asociat cu mai puţină steatoză hepatică, un raport mai scăzut de aspartat seric (AST)/alanin aminotransferaza (ALT) şi niveluri mai scăzute de a-fetoproteină la pacienţii cu hepatită C. Pacienţii care au băut mai mult de 2 până la 3 căni de cafea pe zi au avut o incidenţă mai mică a progresiei bolii şi mai puţină fibroză, comparativ cu pacienţii cu evaluarea histologică mai mică. cafea.22,26 Rezultate similare nu au fost observate la pacienţii care au luat cofeină din alte surse sau care au consumat cafea decofeinizată. Cofeina poate reduce, de asemenea, oboseala asociată cu VHC şi/sau boala hepatică cronică. Deşi aportul exact de cafea necesar pentru a obţine beneficii este neclar, pare rezonabil ca pacienţii cu hepatită C să bea 2 până la 4 căni de cafea obişnuită pe zi.

Proteine din zer

Un produs al procesului de coagulare a laptelui, zerul poate stimula funcţia imunitară, poate proteja împotriva daunelor cauzate de radicalii liberi şi poate îmbunătăţi nivelul de

glutation celular. Un studiu preliminar a constatat că 24 g de proteină din zer pe zi au redus nivelurile serice de ALT şi au crescut nivelurile plasmatice de glutation la persoanele cu hepatită B, dar nu la cele cu hepatită C.27

Terapeutică nutritivă

Vitaminele C şi E

Pacienţii cu hepatită C trataţi cu interferon pegilat şi ribavirină au SVR mai mari şi au mai puţine şanse de a prezenta anemie asociată ribavirinei atunci când au suplimentat acest tratament antiviral cu vitaminele C şi E.28,29 Trebuie reţinut că vitamina C creşte absorbţia fierului şi mulţi pacienţi cu hepatită C au deja rezerve crescute de fier.

Nivelurile de vitamina E s-au dovedit a fi scăzute atât în ser30, cât şi în ţesutul hepatic31 la persoanele cu hepatită, precum şi la cei care mai târziu dezvoltă cancer la ficat din cauza hepatitei cronice. Într-un studiu preliminar la adulţi cu hepatită C, administrarea a 1200 UI/zi de vitamina E timp de 8 săptămâni a părut să reducă afectarea ficatului.32 Într-un alt studiu, 544 UI de vitamina E/zi timp de 24 de săptămâni a îmbunătăţit răspunsul la terapia cu interferon/antioxidant, deşi rezultatele nu au atins semnificaţie statistică.33

Zincul şi hepatita C

Zincul este esenţial pentru funcţionarea normală a sistemului imunitar şi poate proteja ficatul de deteriorarea chimică. Unii cercetători cred că zincul poate proteja organismul de viruşi, inclusiv de răceala comună. S-a demonstrat că nivelurile de zinc din sânge se corelează invers cu progresia hepatitei cronice C, iar deficienţa de zinc este adesea prezentă la pacienţii cu hepatită C care au şi HCC şi/sau ciroză. Suplimentarea orală cu zinc (150 mg/zi) poate încetini progresia VHC şi reduce incidenţa HCC la aceşti pacienţi.35,36 În plus, suplimentarea cu zinc poate îmbunătăţi răspunsul la tratamentul cu interferon la pacienţii cu hepatită cronică C.37,38 Un studiu care a utilizat 17 mg de zinc de două ori pe zi (sub forma unui complex de zinc de L-carnozină) nu este clar dacă acest beneficiu sa datorat în primul rând zincului sau carnozinei. Deşi doze zilnice de până la 100 mg de zinc pot stimula sistemul imunitar şi pot îmbunătăţi răspunsul la interferon, un exces din această cantitate poate fi imunosupresiv. De asemenea, trebuie reţinut că consumul excesiv de zinc poate duce la greaţă, vărsături şi diaree, toate efectele secundare posibile ale terapiei antivirale SOC HCV.

Vitamina D şi hepatita C

Pacienţii cu hepatită cronică C au adesea niveluri serice mai scăzute de 25 hidroxi (OH) vitamina D decât persoanele fără hepatită C şi aproximativ o treime dintre aceşti pacienţi au deficit sever de vitamina D.40 Nivelurile serice scăzute de 25 (OH) vitamina D au fost corelate în mod independent atât cu severitatea inflamaţiei, cât şi cu fibroza la evaluarea histologică, precum şi cu o incidenţă histologică redusă a VR. la terapia cu interferon pegilat SOC (PI) plus ribavirină (RBV).41 Descoperiri preliminare suplimentare au sugerat că suplimentarea cu vitamina D (1000-4000 UI/zi) cu scopul de a atinge un nivel seric mai

mare de 32 ng/mL poate îmbunătăţi RVS la unii pacienţi cu VHC trataţi cu terapie antiviral SOC. Aceste rezultate sugerează că proprietăţile imunomodulatoare ale vitaminei D pot acţiona în sinergie cu această terapie antivirală. Evaluările ulterioare au arătat că expresia tisulară a enzimelor hepatice CYP27A1 25-hidroxilante ale citocromului P450 a fost paralelă cu nivelurile de vitamina D şi a corelat invers cu activitatea necroinflamatoare hepatică. Deşi sunt de aşteptat studii suplimentare, deoarece studiile pe populaţie au concluzionat că până la 75% dintre americani au deficit de vitamina D42, pare rezonabil ca toţi pacienţii cu hepatită C să adauge vitamina D la regimurile lor antivirale.

Seleniu

Seleniul este un oligoelement necesar pentru activitatea enzimei glutation peroxidază, un mediator oxidant esenţial pentru sănătatea umană. Deficienţa sa este asociată cu diferite patologii, inclusiv disfuncţia imunitară, cancerul şi necroza hepatică. Nivelurile de seleniu din sângele întreg şi plasmatic la 59 de pacienţi cu patologii hepatice cronice, inclusiv ciroză hepatică alcoolică şi virală, s-au dovedit a fi semnificativ mai scăzute decât la martorii sănătoşi.43 Un alt studiu al liniilor celulare de carcinom hepatocelular dezvăluie că celulele canceroase hepatice sunt capabile să dobândească un avantaj selectiv de supravieţuire care este proeminent în condiţiile deficienţei de seleniu şi a stresului oxidativ44. boală hepatică cirotică în stadiu avansat, iar studiile ulterioare au descoperit că aceasta apare mult mai devreme decât se credea anterior.45 Yu şi colegii săi au descoperit că deficienţa de seleniu este corelată cu dezvoltarea HCC la pacienţii cu hepatită cronică B46 şi că pacienţii cărora li s-au suplimentat 200 mcg de seleniu pe zi au fost mai puţin probabil să dezvolte HCC în condiţii de siguranţă47. seleniul atunci când este utilizat în doze sub 1000 mcg, este rezonabil să se folosească seleniu într-un protocol de hepatită.

S-adenosil metionină (SAMe) şi hepatita C

SAMe funcţionează ca un donor de grup metil. Într-un model de şoarece, SAMe s-a dovedit că îmbunătăţeşte proprietăţile antivirale ale interferonului.99 Într-un mic studiu pilot efectuat pe persoanele care nu răspund la VHC G1 la interferon pegilat plus ribavirină, s-a demonstrat că acei pacienţi care au fost trataţi cu acelaşi regim, dar care au fost suplimentaţi cu comprimate de SAMe de 400 mg pe zi, au prezentat atât cinetică virală timpurie cât şi semnalizare virală îmbunătăţită. Acest lucru a condus la o reacţie îmbunătăţită la interferon şi a dus la un procent mai mare de pacienţi care obţin SVR.100

Extracte de ficat

Administrarea orală a extractelor hepatice a fost utilizată în tratamentul multor boli hepatice cronice din 1896. Numeroase investigaţii privind eficacitatea terapeutică a extractelor hepatice au demonstrat că aceste extracte promovează regenerarea hepatică şi sunt destul de eficiente în tratamentul bolilor hepatice cronice, inclusiv a hepatitei cronice active48-50. 70 mg dintr-un extract de ficat sau un placebo de trei ori pe zi.50 La sfârşitul a 3 luni, grupul care a primit extractul de ficat a avut niveluri mult mai scăzute ale enzimelor hepatice (aminotransaminaze), ceea ce sugerează că extractul de ficat poate avea un efect

antiinflamator asupra ficatului. Acest studiu trebuie interpretat cu prudenţă, deoarece cauza hepatitei cronice nu a fost clar precizată.

Extracte de timus

Eficacitatea timusului bovin administrat pe cale orală în hepatita virală reflectă îmbunătăţirea sistemului imunitar cu spectru larg probabil mediată de o activitate îmbunătăţită a glandei timus. Mai multe studii dublu-orb atât în hepatita B acută cât şi cronică au arătat că extractele de timus pot fi eficiente. În aceste studii, un efect terapeutic a fost observat prin scăderea accelerată a enzimelor hepatice (transaminaze), eliminarea virusului şi o rată mai mare de seroconversie la anti-HBe.51,52 (vezi capitolul 56 pentru informaţii suplimentare despre glanda timus).

Medicamente botanice

Deşi studiile clinice pe termen lung nu au confirmat încă eficacitatea medicamentelor din plante,53 mai multe au fost investigate pentru efectele lor în hepatita virală. Cele două cu cele mai pozitive rezultate sunt lemnul dulce (Glycyrrhiza glabra) şi silimarina (complexul de flavonoizi din ciulinul de lapte, Silybum marianum).

Glycyrrhiza Glabra (rădăcină de lemn dulce)

Glicirizina este componenta rădăcinii de lemn dulce cel mai responsabil pentru beneficiile sale. S-a demonstrat că glicirizina reduce valorile serice ale alanin transaminazei şi aspartat transaminazei. Glicirizina inhibă citotoxicitatea mediată imun împotriva hepatocitelor şi, de asemenea, antagonizează factorul nuclear (NF)-KB, un factor de transcripţie care activează genele care codifică citokinele inflamatorii.39

Se sugerează că lemnul dulce exercită multe acţiuni farmacologice benefice în tratamentul hepatitei acute şi cronice, inclusiv următoarele:

Efecte antihepatotoxice

Acţiuni imunomodulatoare

Efecte antivirale

Efecte coleretice G

S-a demonstrat că lemnul dulce stimulează producţia de |q

aportul natural de interferon al organismului. Acest lucru poate explica popularitatea sa în Japonia, unde este uneori folosit în tratamentul hepatitei virale cronice.54-59 Atunci când este utilizat intravenos, s-a demonstrat că lemnul dulce scade enzimele hepatice60, iar studiile au sugerat un posibil efect benefic în tratarea hepatitei C şi în scăderea riscului de HCC asociat VHC. 200 mg de glicirizină, 100 mg de cisteină şi 2000 mg de glicină în 100 ml de soluţie salină fiziologică. Când se administrează intravenos, enzimele hepatice au fost scăzute la aproximativ 40% dintre pacienţi54-58; cu toate acestea, sarcina HCV nu a fost

redusă. În plus, efectul benefic al SNMC asupra reducerii enzimelor hepatice a fost de scurtă durată: după întreruperea acestui supliment, creşterile ALT au revenit. Un rezultat similar a fost găsit de alţii.60

Într-un studiu pe 453 de pacienţi japonezi diagnosticaţi cu hepatită cronică C, 84 au fost trataţi cu SNMC la o doză de 100 ml/zi timp de 8 săptămâni, urmate de tratamente de două până la şapte ori pe săptămână pentru perioade de până la 16 ani. Ratele de CHC cumulat şi ciroză în anul 10 au fost de 7%, respectiv 12%; în anul 15, acestea au fost de 12%, respectiv 21%. Şi într-o cohortă de pacienţi cu VHC care nu au răspuns la terapia cu interferon, glicirizina intravenoasă a scăzut riscul de progresie la HCC.63 Din păcate, rezultatele benefice ale glicirizinei în hepatită nu sunt consistente. Când au fost utilizate doze mai mici de glicirizină orală, nu s-au observat reduceri semnificative ale nivelurilor de ALT. Mulţi au ajuns la concluzia că, deşi lemnul dulce poate reduce creşterea ALT, nu au fost demonstrate efecte benefice pe termen lung asupra fibrozei asociate cu VHC.64

Principalul efect advers al administrării lemnului dulce este producerea efectelor sale asemănătoare aldosteronului; astfel, lemnul dulce nu trebuie utilizat probabil la pacienţii cu antecedente de ascită, hipertensiune arterială sau insuficienţă renală sau care utilizează în prezent preparate digitalice.

Silybum Marianum (Culinul de lapte)

Originile efectelor ciulinului de lapte asupra ficatului pot fi urmărite încă din epoca romană antică, când Pliniu cel Bătrân (d. 23-79) s-a referit la sucul lăptos al acestei plante ca fiind excelent pentru „eliminarea bilei". John Gerard, un herborist britanic din secolul al XVI-lea, a recomandat ciulinul de lapte pentru „expulzarea melancoliei", un simptom atribuit bolii hepatice în acea epocă. În Germania, în timpul secolului al XIX-lea, medicii tratau în mod obişnuit icterul şi alte boli hepatice cu un extract din seminţe de ciulin de lapte. În 1949, cercetătorii germani au descoperit că ciulinul de lapte părea să protejeze ficatul animalelor expuse la doze mari de tetraclorură de carbon, o hepatotoxină puternică.

În 1968, s-a descoperit că ingredientul activ din ciulinul de lapte se află în sămânţă şi că acesta constă din trei componente: silibină, silidianină şi silicristină, denumite colectiv silimarina, un flavonoid. Silimarina este utilizată în prezent în Europa pentru a trata toate tipurile de afecţiuni hepatice. În Statele Unite, din cauza lipsei de reglementare FDA, procentul real de silimarină activă biologic într-un anumit preparat de ciulin de lapte este necunoscut.

Silimarina inhibă afectarea hepatică făcând următoarele:

Acţionează ca un antioxidant direct şi captator de radicali liberi

Creşterea conţinutului intracelular de glutation şi superoxid dismutază

Inhibarea formării leucotrienelor

Stimularea regenerării hepatocitelor

Silimarina a fost utilizată pentru a trata atât hepatita acută, cât şi hepatita cronică de diferite etiologii. Într-un studiu efectuat la pacienţi cu hepatită virală acută, 29 de pacienţi trataţi cu silimarină au prezentat îmbunătăţiri mai mari ale nivelurilor serice ale bilirubinei şi ale enzimelor hepatice, comparativ cu grupul placebo.65

Alţi cercetători care au evaluat în mod specific efectul antiviral al silimarinei asupra pacienţilor cu hepatită C au ajuns la concluzia că ameliorările unor simptome au apărut atunci când silimarina a fost administrată pe cale orală, dar că nu a reuşit să exercite un efect antiviral sau să ducă la reduceri semnificative ale ALT sau îmbunătăţiri ale anomaliilor ecografice legate de hepatita C.66,67.

La om, flavonoidele au o biodisponibilitate scăzută datorită metabolismului extins de primă trecere; astfel, nivelurile plasmatice necesare pentru a exercita un efect antiviral ar putea să nu fie posibile. Rezultatele discrepante raportate de diverşi investigatori se pot datora lipsei de omogenitate între doze şi căi de administrare.

O formă mai nouă de silimarină care o leagă de fosfatidilcolină (denumită fitozom silimarină) poate oferi beneficii mai mari. Un număr tot mai mare de cercetări indică faptul că silimarina legată de fosfatidilcolină este mai bine absorbită şi produce rezultate clinice mai bune decât soiul nelegat.68-73 Aceste beneficii au fost demonstrate într-un studiu care a implicat 232 de pacienţi cu hepatită cronică (virală, alcoolică sau indusă chimic) trataţi cu fitozom silimarină fie de 120 mg până la 120 mg pe zi, de 120 mg până la 212 mg pe zi. 120 de zile.73 Funcţia hepatică a revenit la normal mai repede la pacienţii cărora li s-a administrat fitozom silimarină, în comparaţie atât cu silimarina disponibilă comercial, cât şi cu placebo.

Silibinina intravenoasă este capabilă de cea mai mare suprimare a replicării virale hepatitei C. Primul studiu care a furnizat dovezi clare ale efectelor antivirale ale silimarinei la oamenii cu hepatită C a fost publicat în 2008 de către Ferenci şi colegii.74 Aceşti investigatori au descoperit că astfel de pacienţi care nu au răspuns la tratamentul SOC au reuşit să atingă niveluri nedetectabile de ARN HCV după administrarea intravenoasă de silibinină timp de 15 zile. Deşi aceste rezultate s-au dovedit a fi temporare, efectul antiviral al silibininei intravenoase a fost permanent pentru un pacient cu hepatită C care a primit acest tratament timp de 2 săptămâni după transplantul de ficat. Acest lucru sugerează că silibinina poate fi capabilă să prevină reinfectia grefei cu VHC.75 Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma aceste rezultate promiţătoare.

Phyllanthus Amarus

P amarus este o plantă asiatică cu o lungă istorie de utilizare în afecţiunile hepatice. Un raport preliminar din 1988 a demonstrat că 59% dintre pacienţii cu hepatită B au pierdut antigenul de suprafaţă al hepatitei B atunci când au fost testaţi la 15 până la 20 de zile după tratamentul cu un preparat de P amarus (200 mg de plantă uscată, pudră, sterilizată în capsule de trei ori pe zi). Deşi acest raport a fost întâmpinat cu multă entuziasm77, aceste rezultate au avut

Abordare combinată cu terapia antioxidantă şi botanică

Un raport al lui Berkson descrie trei pacienţi cu ciroză avansată, hipertensiune portală şi varice esofagiene secundare infecţiei cronice cu hepatită C, care au fost trataţi eficient cu un program combinat cu costuri reduse.81 Deşi aceşti pacienţi au primit iniţial un prognostic extrem de prost, toţi „s-au recuperat rapid", au arătat o îmbunătăţire a enzimelor hepatice şi şi-au putut relua activităţile zilnice normale. O pacientă a evidenţiat o îmbunătăţire substanţială a stării sale în doar 2 săptămâni. Ceilalţi pacienţi au evoluat la starea de sănătate în decurs de 4 până la 7 luni.

Regimul Berkson a fost compus din suplimentarea orală cu acid a-lipoic (600 mg/zi în două prize divizate), seleniu (sub formă de selenometionină la 400 mcg/zi în două doze divizate) şi silimarină (900 mg/zi în trei doze divizate). Subiecţilor li s-a cerut, de asemenea, să ia o vitamină din complexul B, să mănânce o dietă bogată în fructe şi legume, să consume 4 oz sau mai puţin de carne pe masă şi să bea opt pahare de apă pe zi. De asemenea, au luat zilnic între 1000 şi 6000 mg de vitamina C şi 400 UI/zi de vitamina E. Au fost încurajaţi să meargă 1 milă de trei ori pe săptămână. Doar porţiunea de acid a-lipoic/seleniu/silimarină a protocolului a fost verificată şi nu se ştie cât de strict au fost urmate celelalte sugestii nutriţionale şi de stil de viaţă.

Deşi acest protocol este documentat în doar trei cazuri, are sens rezonabil din punct de vedere naturist, având în vedere istoricul excelent de siguranţă, costul rezonabil şi eficacitatea cunoscută a opţiunilor individuale de tratament şi merită cu siguranţă încercat, mai ales la pacienţii care nu răspund la terapiile convenţionale. Se speră că în viitorul apropiat vor fi efectuate studii clinice stricte ale acestui tip de protocol combinat multiantioxidanţi/stil de viaţă.

Acupunctură şi plante medicinale chineze

Diagnosticul medicinei chineze pentru hepatită include adesea luarea în considerare a căldurii umede în canalele ficatului şi splinei. Punctele de acupunctură şi formulele pe bază de plante sunt adesea direcţionate către curăţarea căldurii şi umezelii pentru a răci şi drena aceste canale. Adesea se fac eforturi pentru a hrăni şi sângele ficatului şi pentru a tonifica ficatul şi splina.

Într-un studiu pe 60 de pacienţi cu hepatită B, 30 au primit acupunctură o dată pe zi, timp de 30 de minute, timp de 4 până la 6 săptămâni, în timp ce ceilalţi 30, grupul de control, şi-au continuat medicaţia convenţională. Cei din grupul de tratament au avut timpi de recuperare semnificativ mai scurti, ameliorare mai mare a simptomelor şi niveluri mai scăzute de interleukina-8.82 Studiile au investigat, de asemenea, utilizarea acupuncturii pentru a îmbunătăţi simptomele secundare şi comorbide, cum ar fi depresia şi mialgiile. Un studiu de 6 săptămâni a clasificat 28 de pacienţi: grupul unu a cuprins 13 pacienţi cu scoruri mari de depresie şi mialgie; grupul doi a fost format din 11 pacienţi cu depresie scăzută, dar cu scoruri mari de mialgie; iar grupul trei a fost format din 4 pacienţi cu depresie mare, dar cu scoruri scăzute de mialgie. În comparaţie cu nivelurile iniţiale, s-a arătat o îmbunătăţire

semnificativă a scorurilor de depresie şi mialgie la finalul tratamentului.75 Deşi nu au fost demonstrate rezultate pozitive cu privire la îmbunătăţirea încărcăturii virale folosind acupunctura, acupunctura poate ajuta la alte simptome, îmbunătăți echilibrul imunitar şi reduce comorbidităţile la pacienţii cu hepatită. Sunt necesare mai multe studii, dar având în vedere beneficiul posibil şi riscul scăzut, acupunctura poate fi o terapie rezonabilă.

Deoarece procedura standard de operare pentru acupunctură impune utilizarea tehnicii cu ac curat, riscul de hepatită din acupunctură este considerat extrem de scăzut.83 Acupunctura poate ajuta la îmbunătăţirea simptomelor şi a funcţiei hepatice. Un pacient ar trebui să caute un medic care foloseşte numai ace de unică folosință, spre deosebire de ace resterilizate.

Sho-saiko-to sau „Xiao Chai Hu Tang"

Sho-saiko-to (numită Xiao Chai Hu Tang în chineză) este o formulă botanică care conţine şapte plante medicinale utilizate în mod tradiţional pentru tratarea afecţiunilor hepatice şi gastrointestinale.84 Această formulă a fost demonstrată pe modele animale pentru a preveni leziunile hepatice şi pentru a promova regenerarea ficatului prin inhibarea stresului oxidativ asupra peroxidării lipidelor din hepatocite şi a preveni progresul celulelor hepatice, stelate şi ale celulelor hepatice,86 şi ale celulelor stelate. ciroza la HCC.87 Un studiu prospectiv pe 260 de pacienţi a constatat, de asemenea, că a crescut supravieţuirea celor cu hepatită virală cronică prin reducerea progresiei la HCC.88

Studiile clinice sunt în curs de desfăşurare la Sloan Kettering pentru a determina dacă Sho-saiko-to poate creşte supravieţuirea la pacienţii cu cancer hepatic. De remarcat, acest tratament este contraindicat cu terapia medicamentoasă cu interferon deoarece există un risc crescut de pneumonită89, iar Sho-saiko-to a fost raportat că provoacă hepatită acută.90 Astfel, până când studiile ulterioare dovedesc contrariul, utilizarea lui la pacienţii cu boală hepatică nu este recomandată.

Suplimente hepatotoxice

Folosita mai ales pentru hiperlipidemie, niacina poate fi contraindicata la pacientii cu functie hepatica compromisa. Se ştie că provoacă înroşirea feţei, dureri de cap şi dureri de stomac la unii oameni, dozele de peste 20 mg91 şi/sau formele cu eliberare susţinută la doze de 2 g/zi sau mai mari92,93 pot contribui la toxicitatea hepatică şi ar trebui evitate la pacienţii cu hepatită. Folosită pentru reglarea dispoziţiei şi a glicemiei, o formă specifică de niacină numită niacinamidă pare să nu inducă anomalii şi este considerată o opţiune mai sigură94, dar ar trebui evitată în hepatită atunci când sunt disponibile alte opţiuni.

Vitamina A aparţine unui grup de compuşi cunoscuţi sub numele de retinoizi. Aproximativ 80% până la 90% din rezervele de retinoizi din corpul total se găsesc în celulele stelate hepatice.

Consumul excesiv de vitamina A (doze acute de peste 100.000 UI sau doze cronice de 25.000 până la 100.000 UI zilnic timp de peste un an) poate provoca hipervitaminoză A,

care poate duce la ciroză şi complicaţiile acesteia. vitamine şi printr-o deficienţă de vitamina C.

S-a demonstrat că fierul generează specii reactive de oxigen care duc la mutaţii punctuale, leziuni cromozomiale şi inactivarea genelor supresoare de tumori, cum ar fi p53; prin urmare este o hepatotoxină directă. Cu excepţia cazului în care se constată că un pacient are deficit de fier, suplimentarea cu fier ar trebui evitată, deoarece s-a demonstrat că fierul accelerează progresia şi agravează cursul multor boli hepatice. Acest lucru este valabil mai ales pentru bolile alcoolice hepatice, deoarece alcoolul şi excesul de fier s-au dovedit a avea un efect aditiv nociv asupra ficatului.

Botanice hepatotoxice

Având în vedere natura farmacologică a medicamentelor din plante, este important să ne amintim că unele botanice utilizate în mod obişnuit pot fi hepatotoxice şi ar trebui evitate la pacienţii cu hepatită. Poate că cel mai cercetat este Symphytum officinale (comfrey). Aceste efecte se datorează cel mai probabil diverşilor alcaloizi pirolizidinici (AP) hepatotoxici, cum ar fi lasiocarpina şi simfitina şi N-oxizii înrudiţi.96 Deşi sunt utilizate cel mai adesea ca remediu vulnerar local, Symphytum PA poate fi totuşi absorbit prin piele şi ar trebui evitat la pacienţii cu boală hepatică. Piper methysticum (kava kava) a fost, de asemenea, implicat în afectarea ficatului hepatic.97 Un număr dintre aceste cazuri raportate de toxicitate kava păreau să implice o documentare slabă, afecţiuni preexistente, supradozaj cu kava sau polifarmacie concomitentă. Deşi sunt consideraţi siguri la doze normale pentru persoanele fără afecţiuni hepatice98, cei cu afecţiuni hepatice ar trebui să evite kava kava ca măsură de precauţie.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În timpul fazei contagioase (cu 2 până la 3 săptămâni înainte de apariţia simptomelor până la 3 săptămâni după), este importantă o igienă atentă şi evitarea contactului apropiat cu ceilalţi. În special, odată ce a fost pus un diagnostic, nu se recomandă munca într-un centru de zi, restaurant sau alte locuri de muncă similare. Hepatita cronică necesită o abordare integrativă multifactorială care va include stilul de viaţă şi măsurile dietetice, precum şi, eventual, o combinaţie de nutrienţi, substanţe botanice şi produse farmaceutice convenţionale, după cum este necesar, pe o bază individuală G. H

I Stilul de viaţă

În faza acută, repausul la pat este important, cu reluarea lentă a activităţilor pe măsură ce starea de sănătate se îmbunătăţeşte. Efortul intens trebuie evitat cu exerciţii recomandate la nivelul de intensitate cel mai sigur pentru fiecare pacient. Acest nivel poate varia de la o persoană la alta. Trebuie evitate fumatul şi consumul de alcool. Se recomandă opt ore de somn.

Dieta

Se recomandă o dietă cu alimente întregi, bogată în fibre. Se recomandă un conţinut scăzut de grăsimi saturate şi acizi graşi oxidaţi (uleiuri prăjite) şi carbohidraţi simpli, cum ar fi zahăr, făină albă şi sucuri de fructe. Consumul de bulion de legume, sucuri de legume diluate (diluate cu 50% apă) şi ceaiuri din plante, este de ajutor pentru a evita deshidratarea, mai ales în prezenţa diareei. Alimente precum afinele bogate în flavonoide, cafeaua şi grapefruitul (cu condiţia să nu existe interacţiuni cu medicamentele) pot fi benefice pentru pacientul cu hepatită cronică.

Suplimente nutritive

Vitamina C: toleranţă intestinală (10 până la 50 g/zi) în cazuri acute; 1000 mg de trei ori/zi în cazurile cronice. Atenţie în cazurile de supraîncărcare cu fier atunci când sunt luate cu surse de fier.

Vitamina D: 1000 până la 4000 UI pe zi

Vitamina E: 1200 UI pe zi Seleniu: 200 mcg pe zi

Proteine din zer: pentru hepatita B la 24 g zi

Extracte de ficat: 70 mg de trei ori pe zi

Extracte de timus: echivalent cu 120 mg polipeptide pure cu greutăţi moleculare mai mici de 10.000 sau aproximativ 750 mg fracţiune de polipeptidă brută pe zi

Medicamente botanice

Glycyrrhiza glabra (lem dulce): rădăcină pudră: 1 până la 2 g de trei ori pe zi, extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (1 până la 2 g) de trei ori pe zi, extract solid (pudră uscată) (conţinut de acid gliciretinic 5%): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi. Administrarea intravenoasă poate fi cea mai eficientă formă. Notă: administrarea cronică de lemn dulce poate necesita un aport crescut de alimente bogate în potasiu. Silybum marianum (ciulin de lapte). Doza standard de ciulin de lapte (70 până la 210 mg de trei ori pe zi) se bazează pe conţinutul său de silimarină. Din acest motiv, sunt preferate extractele standardizate. Cele mai bune rezultate sunt obţinute la doze mai mari (adică, 150 până la 300 mg de trei ori pe zi). Doza pentru silibina legată de fosfatidilcolină este de 120 mg de două până la trei ori pe zi, între mese. Silibinina intravenoasă poate fi cea mai eficientă formă.

Abordarea antioxidantă combinată Berkson

Consultaţi secţiunea anterioară despre terapia antioxidantă/botanică pentru acest protocol specific.

REFERINŢE

CDC. Acoperirea vaccinării împotriva hepatitei B în rândul adulţilor – Statele Unite. Raportul săptămânal al morbidităţii şi mortalităţii din 2004 (MMWR). 2006 (12 mai);55(18):505-529.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. Contribuţiile virusului hepatitei B şi infecţiilor cu virusul hepatitei C la ciroză şi cancerul hepatic primar la nivel mondial. J Hepatol. 2006;45(4): 529-538.

Alterează MJ. Epidemiologia infecţiei cu virusul hepatitei C. World J Gastroenterol.

2007 mai 7;13(17):2436-2441. Recenzie.

Strader DB, Seeff LB. Istoria naturală a infecţiei cronice cu hepatită C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:324-328.

Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. Hepatology. 2002;36(suppl):S1-S2.

Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Efectele adverse ale restricţiei modeste de somn asupra somnolenţei, performanţei şi citokinelor inflamatorii. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2119-2126.

Opp MR, Born J, Irwin MR. Somnul şi sistemul imunitar. În: Ader R, ed. Psihoneuroimunologie. a 4-a ed. New York, NY: Academic Press; 2007:579561.

Kanwal F, Gralnick IM, Rays RD şi colab. Calitatea vieţii legată de sănătate prezice mortalitatea la pacienţii cu boală hepatică cronică avansată. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:793-799.

Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ şi colab. Administrarea cronică de interferon-alfa perturbă continuitatea şi profunzimea somnului la pacienţii cu hepatită C: asociere cu oboseală, încetinirea motorului şi creşterea cortizolului seara. Biol Psihiatrie. 2010;15(68(10)):942-949.

Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, et al. Rolul tulburărilor de somn în infecţia cronică cu hepatita C. Curr Hepat Rep. 2010;9(1):25-29.

Lange T, Perras B, Fehm HL, et al. Somnul îmbunătăţeşte răspunsul anticorpilor umani la vaccinarea împotriva hepatitei A. Psychosom Med. 2003;65(5):831-835.

Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, et al. Obiceiuri de somn şi susceptibilitate la răceala comună. Arch Intern Med. 12 ian 2009;169(1):62-67.

Payan JL, Pillard F, Mascarell V, et al. Este posibilă şi benefică activitatea fizică pentru pacienţii cu hepatită C care primesc terapie cu interferon pegilat şi ribavirină? Gastroenterol Clin Biol. 2009 ian;33(1 Pt 1):8-14.

Takeshita M, Ishida Y, Akamatsu E, et al. Proantocianidina din frunzele de afin suprimă expresia ARN-ului virusului hepatitei C subgenomice. J Biol Chem.

Aug 7;284(32):21165-21176.

Wang YP, Cheng ML, Zhang BF şi colab. Efectele afinului asupra fibrozei hepatice şi a factorului de transcripţie Nrf2 la şobolani. World J Gastroenterol. 7 iunie 2010;16(21):2657-2663.

Mulvihill EE, Allister EM, Sutherland BG, et al. Naringenina previne dislipidemia, supraproducţia de apolipoproteină B şi hiperinsulinemia la şoarecii cu receptor LDL nul cu rezistenţă la insulină indusă de dietă. Diabet. 2009 Oct;58(10):2198- 2210.

Nahmias Y, Goldwasser J, Casali M, et al. Secreţia virusului hepatitei C dependent de apolipoproteina B este inhibată de naringenina, flavonoidul grapefruit. hepatologie. 2008 mai;47(5):1437- 1445.

Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, et al. Suc de grepfrut-interacţiuni medicamentoase. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:101-110.

Dahan A, Altman H. Interacţiunea aliment-medicament: sucul de grepfrut măreşte biodisponibilitatea medicamentului: mecanism, amploare şi relevanţă. Eur J Clin Nutr. 2004;58:1-9.

Ruhl CE, Everhart JE. Consumul de cafea şi ceai sunt asociate cu o incidenţă mai scăzută a bolilor hepatice cronice în Statele Unite. Gastroenterologie. 2005 Dec;129(6):1928-1936.

Ruhl CE, Everhart JE. Consumul de cafea şi cofeină reduce riscul creşterii activităţii alanin aminotransferazei serice în Statele Unite. Gastroenterologie. 2005 ianuarie;128(1):24-32.

Modi AA, Feld JJ, Park Y. Consumul crescut de cofeină este asociat cu fibroza hepatică redusă. hepatologie.

Jan;51(1):201-209.

Tverdal A, Skurtveit S. Consumul de cafea şi mortalitatea prin ciroză hepatică. Ann Epidemiol. 2003 iulie;13(6):419-423.

Larsson SC, Wolk A. Consumul de cafea şi riscul de cancer de ficat: o meta-analiză. Gastroenterologie. 2007 mai;132(5): 1740-1745. Epub 2007 24 martie.

Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Consumul de cafea şi riscul de carcinom hepatocelular: o meta-analiză. hepatologie. 2007 august;46(2):430-435.

Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL şi colab. Consumul de cafea este asociat cu rate mai scăzute de progresie a bolii hepatice în hepatita cronică C. Hepatologie. 2009 noiembrie;50(5):1360-1369.

Watanabe A, Okada K, Shimizu Y, et al. Terapia nutriţională a hepatitei cronice cu proteine din zer (neîncălzite). J Med. 2000;31:283-302.

Brass CA, Piken E. Antioxidanţii ameliorează anemia asociată ribavirinei la pacienţii cu VHC. Gastroenterologie. 1999;116(4):A1192-A1193.

Kawaguchi Y, Mizuta T, Takahashi K, et al. Suplimentarea în doze mari de vitamine E şi C previne anemia hemolitică indusă de ribavirină la pacienţii cu hepatită cronică C. Hepatol Res. 2007 mai;37(5):317-324.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A, şi colab. Stresul oxidativ în hepatita cronică C: nu doar o caracteristică a bolii în stadiu avansat.

J Hepatol. 2002;36:805-811.

Evans JL, Goldfine ID. Acid alfa-lipoic: un antioxidant multifuncţional care îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Diabet Technol Ther. 2000;2:401-413.

Pande M, Flora SJ. Daune oxidative induse de plumb şi răspunsul său la administrarea combinată de acid alfa-lipoic şi succimeri la şobolani. Toxicologie. 2002;177:187-196.

Suh JH, Shigeno ET, Morrow JD, et al. Stresul oxidativ în inima de şobolan îmbătrânită este inversat prin suplimentarea dietei cu acid (R)-(alfa)-lipoic. FASEB J. 2001;15:700-706.

Ebara M, Fukuda H, Hatano R, et al. Conţinutul de metal în ficat al pacienţilor cu boală hepatică cronică cauzată de virusul hepatitei C. Referire la carcinomul hepatocelular. Oncologie. 2003;65(4):323-330.

Matsuoka S, Matsumura H, Nakamura H, et al. Suplimentarea cu zinc îmbunătăţeşte rezultatul hepatitei cronice C şi al cirozei hepatice. J Clin Biochem Nutr. 2009 noiembrie;45(3):292-303.

Palmer M, Schaffner F. Efectul reducerii greutăţii asupra anomaliilor hepatice la pacienţii supraponderali. Gastroenterologie. 1990 noiembrie;99(5):1408-1413.

Takagi H, Nagamine T, Abe T şi colab. 2001 Suplimentarea cu zinc îmbunătăţeşte răspunsul la terapia cu interferon la pacienţii cu hepatită cronică C. J Viral Hepat. 2001 septembrie;8(5):367-371.

Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Efectul modificărilor asupra greutăţii corporale şi stilului de viaţă în boala ficatului gras nonalcoolic. J Hepatol. 2005 Dec;43(6):1060-1066.

Bean P. Utilizarea medicinei alternative în tratamentul hepatitei C. Am Clin Lab. 2002;21:19-21.

Abu Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, şi colab. Suplimentul de vitamina D îmbunătăţeşte RVS la pacienţii naivi cu hepatită cronică C (genotip 1) trataţi cu interferon peg şi ribavirină. Viena, Austria: a 45-a reuniune anuală a Asociaţiei Europene pentru Studiul Ficatului (EASL 2010); 14-18 aprilie 2010.

Petta S, Cammă C, Scazzone C, et al. Nivelul seric scăzut de vitamina D este legat de fibroza severă şi de răspunsul scăzut la terapia pe bază de interferon în hepatita cronică C de genotip 1. Hepatologie. 2010 Apr;51(4):1158-1167.

Ginde AA, Liu MC, Camargo Jr CA. Diferenţele demografice şi tendinţele insuficienţei de vitamina D în populaţia SUA, 1988-2004. Arch Intern Med. 23 martie 2009;169(6):626-632.

Czuczejko J, Zachara BA, Staubach- Topczewska E, et al. Seleniu, glutation şi glutation peroxidaze în sângele pacienţilor cu boli hepatice cronice. Acta Biochim Pol. 2003;50:1147-1154.

Irmak MB, Ince G, Ozturk M, et al. Toleranţa dobândită a celulelor de carcinom hepatocelular la deficitul de seleniu: un mecanism selectiv de supravieţuire? Cancer Res. 2003;63:6707-6715.

Jain SK, Pemberton PW, Smith A, şi colab. Stresul oxidativ în hepatita cronică C: nu doar o caracteristică a bolii în stadiu avansat. J Hepatol. 2002;36:805-811.

Yu MW, Horng IS, Hsu KH şi colab. Nivelurile de seleniu în plasmă şi riscul de carcinom hepatocelular în rândul bărbaţilor cu infecţie cronică cu virusul hepatitei. Am J Epidemiol. 1999;150:367-374.

Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Rolul protector al seleniului împotriva virusului hepatitei B şi a cancerului hepatic primar în Qidong. Biol Oligoelem Res. 1997 ianuarie;56(1):117-124.

Ohbayashi A, Akioka T, Tasaki H. Un studiu al efectelor hidrolizatului hepatic asupra circulaţiei hepatice. Terapia J. 1972;54:1582-1585.

Sanbe K, Murata T, Fujisawa K, et al. Tratamentul bolilor hepatice - cu referire în special la hidrolizate hepatice. Jap J Clin Exp Med. 1973;50:2665-2676.

Fujisawa K, Suzuki H, Yamamoto S, şi colab. Efectele terapeutice ale preparatului de hidrolizat hepatic asupra hepatitei cronice: un studiu dublu orb, controlat. Asian Med J. 1984;26:497-526.

Galli M, Crocchiolo P, Negri C, et al. Încercarea de a trata hepatita acută de tip B cu extract de timic administrat oral (Tymomodulin): rezultate preliminare. Droguri Exptl Clin Res. 1985;11:665-669.

Bortolotti F, Cadrobbi P, Criverllaro C, et al. Efectul unui derivat timic administrat oral, Thymodulin, în hepatita cronică de tip B la copii. Curr Ther Res. 1988;43:67-72.

Malnick S, Zimhony O. Medicamentele pe bază de plante nu au eficacitate dovedită pentru hepatita C. Asistenţă medicală bazată pe dovezi. 2002;6:132-133.

Suzuki H, Ohta Y, Takino T şi colab. Efectele glicirizinei asupra testelor biochimice la pacienţii cu hepatită cronică: studiu dublu orb. Asian Med J. 1984;26:423-438.

Mori K, Sakai H, Suzuki S, et al. Efectele glicirizinei (SNMC. Neo-Minophagen C mai puternic) la pacienţii cu hemofilie cu infecţie HIV-1. Tohoku J Exp Med. 1990;162:183-193.

Eisenburg J. Tratamentul hepatitei cronice B. Partea 2: Efectul acidului glicirizinic asupra cursului bolii. Fortschr Med. 1992;110:395-398.

Acharya SK, Dasarathy S, Tandon A, şi colab. Un studiu preliminar deschis asupra stimulatorului de interferon (SNMC) derivat din Glycyrrhiza glabra în tratamentul insuficienţei hepatice subacute. Indian J Med Res. 1993;98:69-74.

Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Eficacitatea pe termen lung a glicirizinei la pacienţii cu hepatită cronică C. Cancer. 1997;79:1494-1500.

Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, et al. Efectele antivirale ale speciilor Glycyrrhiza. Phytother Res. Februarie 2008;22(2):141- 148.

van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC,

et al. Reducerea ALT indusă de glicirizine la pacienţii europeni cu hepatită cronică C. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2432-2437.

Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Superioritatea examenului laparoscopic în predicţia carcinomului hepatocelular după terapia cu interferon pentru hepatita cronică de tip C. Dig Endosc J Pharmacol. 1997;10:613-620.

Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K, et al. Rezultatul clinic pe termen lung şi efectul glicirizinei la 1093 de pacienţi cu hepatită cronică C cu non-răspuns sau recidivă la interferon. Scand J Gastroenterol. 2006 septembrie;41(9):1087-1094.

Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. O terapie de injecţie cu glicirizină pe termen lung reduce rata de carcinogeneză hepatocelulară la pacienţii cu hepatită cronică C activă rezistentă la interferon: un studiu de cohortă pe 1249 de pacienţi. Dig Dis Sci. 2006 Mar;51(3):603-609.

Orlent H, Hansen BE, Willems M, et al. Efectele biochimice şi histologice ale tratamentului cu glicirizină a 26 de săptămâni în hepatita cronică C: un studiu randomizat de fază II. J Hepatol. 2006 oct;45(4):539- 546:Epub 2006 iunie 30.

Deak G, Muzes G, Lang I, et al. Efectul imunomodulator al terapiei cu silimarină în bolile hepatice cronice alcoolice. Orv Hetil. 1990;131:1291-1292,1295-1296.

Tanamly MD, Tadros F, Labeeb S, şi colab. Studiu randomizat dublu-orb care evaluează silimarina pentru hepatita cronică C într-un sat egiptean: descrierea studiului şi rezultatele la 12 luni. Dig Liver Dis. 2004;36:752-759.

Gabbay E, Zigmond E, Pappo O, et al. Terapie antioxidantă pentru hepatita cronică

C după eşecul interferonului: rezultatele H

faza II randomizat, dublu-orb .

studiu clinic controlat cu placebo. World J Gastroenterol. 2007;13:5317-5323.

Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Farmacocinetica silibinei în bilă după administrarea de silipide şi silimarină la pacienţii cu colecistectomie. Arzneimittel- forschung. 1992;42:964-968.

Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Studii farmacocinetice asupra IdB 1016, un complex silibin-fosfatidilcolină, la subiecţi umani sănătoşi. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1990;15:333-338.

Vailati A, Aristia L, Sozze E, et al. Studiu deschis randomizat al relaţiei doze-efect a unui curs scurt de IdB 1016 la pacienţii cu hepatită virală sau alcoolică. Fitoterapia. 1993;44:219-228.

Moscarella S, Giusti A, Marra F, et al. Efectele terapeutice şi antilipoperoxidante ale complexului silibin-fosfatidilcolină în boala hepatică cronică: rezultate preliminare. Curr Ther Res. 1993;53:98-102.

Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, et al. Un studiu pilot privind efectul protector hepatic al complexului silibin-fosfatidilcolină (IdB 1016) în hepatita cronică activă. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1993;31:456-460.

Marena C, Lampertico M. Dezvoltarea clinică preliminară a silipidei: un nou complex de silibină în tulburările hepatice toxice. Planta Med. 1991;57(suppl 2):A124-A125.

Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinina este un agent antiviral puternic la pacienții cu hepatită cronică C care nu răspund la terapia cu interferon pegilat/ribavirină. Gastroenterologie. 2008 Nov;135(5):1561-1567:Epub 2008 Aug 3.

Neumann UP, Biermer M, Eurich D,

et al. Prevenirea cu succes a reinfectării grefei hepatice cu virusul hepatitei C (VHC) prin monoterapie cu silibinină. J Hepatol. 2010 iunie;52(6):951-952. Epub 2010 15 martie.

Thyagarajan SP, Subramanian S, Thirunalasundari T, et al. Efectul Phyllanthus amarus asupra purtătorilor cronici ai virusului hepatitei B. Lancet. 1988;2:764-766.

Leelarasamee A, Trakulsomboon S, Maunwongyathi P, et al. Eşecul Phyllanthus amarus de a eradica antigenul de suprafaţă al hepatitei B de la purtătorii fără simptome. Lancet. 1990;335:1600-1601.

Blumberg BS, Millman I, Venkateswaran PS, şi colab. Virusul hepatitei B şi carcinomul hepatocelular primar: tratamentul purtătorilor VHB cu Phyllanthus amarus. Vaccin. 1990;8:S86-S92.

Berk L, de Man RA, Schalm SW, et al. Efecte benefice ale Phyllanthus amarus pentru hepatita cronică B, neconfirmate.

J Hepatol. 1991;12:405-406.

Milne A, Hopkirk N, Lucas CR şi colab. Eşecul purtătorilor de hepatită B din Noua Zeelandă de a răspunde la Phyllanthus amarus. NZ Med J. 1994;107:243.

Berkson BM. O abordare conservatoare cu triplu antioxidant pentru tratamentul hepatitei C: combinaţie de acid alfa lipoic (acid tioctic), silimarină şi seleniu: trei cazuri. Med Klin (München). 1999;94(suppl 3):84-89.

Neumann UP, Biermer M, Eurich D,

et al. Prevenirea cu succes a reinfectării grefei hepatice cu virusul hepatitei C (VHC) prin monoterapie cu silibinină. J Hepatol. 2010 iunie;52(6):951-952. Epub 2010 15 martie.

Zahger şi colab., 1989.

Bensky D, Gamble A. Chinese Herbal Medicine: Materia Medica. Ed. revizuită. Seattle: Eastland Press; 1993.

Shimizu I. Sho-saiko-to: Medicamentul japonez din plante pentru protecţia împotriva fibrozei hepatice şi a carcinomului. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15(suppl):D84-D90.

Sakaida I, şi colab. Medicamentul din plante Sho-saiko-to (TJ-9) previne fibroza hepatică şi leziunile modificate de enzime în ciroza hepatică de şobolan indusă de o dietă definită de L-aminoacizi cu deficit de colină. J Hepatol. 1998;28:298-306.

Yamashiki M, şi colab. Medicina pe bază de plante „Sho-saiko-to" induce factorul de necroză tumorală-alfa şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite in vitro în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienţilor cu carcinom hepatocelular. J Gastroenterol Hepatol. 1996;11:137-142.

Oka H, Yamamoto S, Kuroki T şi colab. Studiu prospectiv al chimioprevenţiei carcinomului hepatocelular cu Sho-saiko-to (TJ-9). Cancer. 1995 septembrie 1;76(5): 743-749.

Mizushima Y, Oosaki R, Kobayashi M. Caracteristici clinice ale pneumonitei induse de medicamente pe bază de plante. Phytother Res. 1997;11:295-298.

Hsu LM, Huang YS, Tsay SH şi colab. Hepatită acută indusă de planta hepatoprotectoare chineză, xiao-chai-hu-tang. J Chin Med Conf. univ. 2006 februarie;69(2):86-88.

Coppola A, Brady PG, Nord HJ. Hepatotoxicitate indusă de niacină: prezentări neobişnuite. South Med J. 1994 Jan;87(1):30-32.

Figge HL, Figge J, Souney PF şi colab. Comparaţia excreţiei acidului nicotinuric după ingestia a două preparate de acid nicotinic cu eliberare controlată la om. J Clin Pharmacol. 1988;28:1136-1140.

Dalton TA, şi colab. Hepatotoxicitate asociată cu niacina cu eliberare susţinută. Am J Med. 01-JUL-1992;93(1):102-104.

Cervantes-Laurean D, McElvaney NG, Moss J. Niacin. În: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. Nutriţia modernă în sănătate şi boală. a 9-a ed. Baltimore: Williams şi Wilkins; 1999:401-411.

Inkeles SB, Connor WE, Illingworth DR. Manifestări hepatice şi dermatologice ale hipervitaminozei cronice A la adulţi: raportarea a două cazuri. Am J Med. 1986;80(3):491-496.

Stickel F, Seitz HK. Eficacitatea şi siguranţa consolului. Sănătate Publică Nutr. Decembrie 2000;3(4A):501-508.

Mucegaiuri RF, Malani J. Kava: panaceu pe bază de plante sau otravă hepatică? Med J Aust. 2003;178:451-453.

Teschke R. Kava, kavapyrones şi leziuni hepatice toxice. Z Gastroenterol. 2003;41: 395-404.

Duong FH, Christen V, Filipowicz M,

et al. S-adenosilmetionina şi betaina corectează inhibarea indusă de virusul hepatitei C a semnalizării interferonului in vitro. hepatologie. 2006 Apr;43(4):796-806.

Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, şi colab.

S-adenosil metionina îmbunătăţeşte răspunsurile virale timpurii şi inducerea genelor stimulate de interferon la persoanele care nu răspund la hepatita C. Gastroenterologie. 2011 Mar;140(3):830-839.

Herpes Simplex

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Infecţie virală acută sau recurentă a pielii sau a mucoaselor, caracterizată prin apariţia veziculelor grupate pe o bază eritematoasă care apar frecvent în jurul gurii (herpes gingivostomatită), buzelor (herpes labial), organelor genitale (herpes genital) şi conjunctivei şi corneei (herpes keratoconjunctivită)

Perioada de incubaţie de 2 până la 12 zile, în medie 6 până la 7

Cultură pozitivă, răzuire a veziculelor colorate cu coloraţie Giemsa sau test serologic (testarea glicoproteinei specifice tipului pentru ambele virusuri herpes simplex 1 şi 2)

Ganglionii limfatici regionali uneori sensibili şi umflaţi

Focarul poate urma infecţii minore, traume, fluctuaţii hormonale, stres (emoţional, alimentar şi de mediu) şi expunerea la soare.

Eliminarea virală, care duce la o posibilă transmitere, în timpul infecţiei primare, recidive şi (asimptomatic) între recidive

P CONSIDERAŢII GENERALE

Peste 70 de virusuri compun familia Herpesviradae. Dintre acestea, patru sunt importante în bolile umane: virusul herpes simplex (HSV), virusul varicelo-zoster, virusul Epstein-Barr şi citomegalovirusul. Metodele serologice au distins două tipuri de HSV, care au fost denumite HSV-1 şi HSV-2. HSV-1 este dobândit frecvent în copilăria timpurie, cu dovezi de infecţie serologică apropiindu-se de 90% la adulţi. Mai mult de o treime din populaţia lumii are HSV recurent. Deşi 80% dintre indivizii seropozitivi nu au recidive aparente clinic, ei totuşi elimină virusul asimptomatic. Estimările actuale indică faptul că 20% până la 40% dintre oamenii din Statele Unite au infecţii recurente cu HSV.1 Anterior, HSV-1 a fost izolat în principal din locurile extragenitale, în timp ce infecţiile genitale au fost cauzate în primul rând de HSV-2. Până în anul 2000, totuşi, HSV-1 a înlocuit HSV-2 ca cauză principală a leziunilor genitale, probabil din cauza contactului orogenital.2 O revizuire retrospectivă a izolatelor genitale de HSV colectate într-un serviciu de sănătate student universitar a arătat că HSV-1 a reprezentat 78% din toate izolatele genitale din această populaţie până în 2001, comparativ cu izolatele genitale în 2001,1993. Persoanele care sunt expuse la HSV şi au infecţii primare asimptomatice pot prezenta un episod clinic iniţial de herpes genital la luni până la ani după ce s-au infectat.

Focarele de herpes pe mâini şi degete (herpes whitlow) sunt din ce în ce mai recunoscute, probabil din cauza contactului digital-genital. Fumatul este un factor de risc deoarece un produs secundar al nicotinei se concentrează în secreţiile genitale şi suprimă funcţia celulelor T.

Rata de recurenţă

Leziunile genitale HSV-1 au o rată de recurenţă de 14%, în timp ce rata de recurenţă a HSV-2 este de 60%. Bărbaţii par mai susceptibili la recidive. După rezolvarea infecţiei primare, HSV devine probabil un locuitor latent în ganglionii senzoriali sau autonomi trigemenali sau

lombosacrali sau ambele. Recidivele se dezvoltă la sau în apropierea locurilor infecţiei primare şi pot fi precipitate de mulţi stimuli diferiţi:

Arsuri solare

Activitate sexuală

Menstruaţie

Stres

Alergia alimentară

Droguri

Anumite alimente

Riscul de infecţie clinică cu herpes după contactul sexual cu o persoană care are leziuni active este estimat la 75%.

Aspecte imunologice

Deoarece nu toţi cei expuşi la HSV dezvoltă infecţie clinică, se pare că mecanismele de apărare ale gazdei sunt esenţiale în protejarea împotriva infecţiei. Infecţiile labiale şi genitale cronice, persistente sunt observate la persoanele imunodeprimate. Sistemul imunitar mediat de celule este, fără îndoială, factorul major în determinarea rezultatului expunerii la herpes; adică dacă duce la rezistenţă, infecţie latentă sau boală clinică.

p DIAGNOSTIC

Izolarea HSV de la răzuirea ţesuturilor este standardul de aur pentru diagnostic. Efectele citopatice sunt de obicei observate în decurs de 2 până la 7 zile. Un test de diagnostic mai rapid pentru leziunile mucocutanate este colorarea directă a răzuirii pielii. Testele serologice specifice tipului sunt acum utilizate pe scară largă pentru a diagnostica infecţiile cu HSV-1 şi HSV-2 nerecunoscute sau pentru a confirma cazurile suspecte.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Prevenirea herpesului recurent este recomandată pentru a scădea numărul şi severitatea focarelor, pentru a reduce excreţia virală asimptomatică şi pentru a preveni transmiterea către partener şi/sau făt. Trei sau mai multe persoane pot beneficia atunci când o persoană ia măsuri preventive. Educaţia cu privire la transmiterea şi eliminarea virală asimptomatică este imperativă.

Îmbunătăţirea stării imunologice a gazdei este un obiectiv cheie în controlul infecţiei cu herpes. Pe lângă sprijinul imunitar general (pentru o discuţie completă, vezi capitolul 56), una dintre măsurile naturale cheie pentru întărirea imunităţii mediate celular este utilizarea extractelor de timus bovin bogat în polipeptide. Acestea s-au dovedit a fi eficiente

în prevenirea atât a numărului, cât şi a severităţii infecţiilor recurente la persoanele cu imunodeprimare.4 Extractul de timus pare să mărească răspunsul limfoproliferativ la HSV, activitatea celulelor ucigaşe naturale şi producţia de interferon, prevenind astfel activarea virală prin potenţarea acestor răspunsuri imune mediate de celule.

Suplimente nutritive

Zinc

Suplimentarea orală cu zinc (50 mg/zi) s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice.5 Deşi zincul este un inhibitor eficient al replicării HSV in vitro, efectul său in vivo este probabil legat de rolul său în creşterea imunităţii mediate celular. Aplicarea locală a soluţiilor de sulfat de zinc 0,01% până la 0,025% s-a dovedit, de asemenea, eficientă atât în ameliorarea simptomelor, cât şi în inhibarea recidivelor infecţiei cu HSV.6

Vitamina C

Atât consumul oral, cât şi aplicarea topică a vitaminei C cresc rata de vindecare a ulcerului herpetic. Într-un studiu randomizat dublu-orb, o formulă farmaceutică care conţine acid ascorbic (Ascoxal) aplicată cu un tampon de vată înmuiat de trei ori pe zi timp de 2 minute a dus la pacienţii care au raportat mai puţine zile cu cruste şi mai puţine cazuri de agravare a simptomelor. Culturile au produs virusuri complexe herpesului semnificativ mai puţin frecvent în grupul de tratament.7 Într-un alt studiu, 20 de pacienţi cu herpes labial au fost trataţi cu un complex de 600 mg bioflavonoide solubile în apă şi 600 mg vitamina C administrate oral în trepte egale de trei ori pe zi. Douăzeci de episoade de herpes labial au fost tratate cu un complex de 1000 mg de bioflavonoide solubile în apă şi 1000 mg de vitamina C în trepte egale de cinci ori pe zi. Zece episoade au fost tratate cu un preparat de lactoză. Această abordare a fost menţinută timp de 3 zile după recunoaşterea simptomelor. Sa demonstrat că complexul bioflavonoid-vitamina C solubil în apă reduce vezicularea şi previne perturbarea membranei veziculare. Terapia a fost cea mai benefică atunci când a fost iniţiată la începutul bolii. Cei trataţi cu regimul de 1000 mg şi-au văzut veziculele vindecandu-se în 4,4 zile, comparativ cu 10 zile pentru grupul placebo. Remiterea optimă a simptomelor a fost observată în 4,2 +/- 1,7 zile cu doza de 600 mg de complex bioflavonoid/acid ascorbic solubil în apă8. Vitamina C a fost, de asemenea, utilizată intravenos cu beneficii în tratamentul pacienţilor cu infecţie cu HSV, inclusiv pacienţilor cu SIDA.9

Lizina si Arginina

O dietă bogată în lizină/săracă în arginină a devenit un tratament popular pentru infecţiile cu HSV. Această abordare a provenit din cercetări care arată că lizina are activitate antivirală in vitro datorită antagonismului său asupra metabolismului argininei.10 Replicarea HSV necesită sinteza proteinelor bogate în arginină, iar arginina însăşi este sugerată a fi un inductor de coordonate operon.11 Se crede că o preponderenţă a lizinei faţă de arginina acţionează fie ca un inhibitor alozorului, fie ca un represor aloenzimei, fie un represor al enzimei.

Studiile dublu-orb privind eficacitatea suplimentării cu lizină cu evitarea necontrolată a alimentelor bogate în arginină au arătat rezultate inconsecvente.11-14 Aceste rezultate se pot datora nivelurilor relativ scăzute de lizină utilizate (1200 mg/zi) şi severităţii cazurilor în unele dintre studii (placebo şi grupurile tratate au avut leziuni negative de o dată în 40%1). Studiul, lizina a fost administrată la o doză mai mare (1 g de trei ori pe zi) împreună cu restricţia alimentară de nuci, ciocolată şi gelatină.13 La 6 luni, lizina a fost evaluată ca eficientă sau foarte eficientă de 74% dintre cei care au primit lizină, comparativ cu doar 28% dintre cei care au primit placebo. Numărul mediu de focare a fost de 3,1 în grupul cu lizină, comparativ cu 4,2 în grupul placebo.

Teoretic, această abordare ar trebui să fie eficientă, deoarece studiile in vitro au arătat că replicarea HSV depinde de niveluri adecvate de arginină şi de niveluri scăzute de lizină.14 Ca aminoacizi dibazici, aceştia concurează între ei pentru transportul intestinal, iar şobolanii hrăniţi cu o dietă bogată în lizină au prezentat o scădere cu 60% a nivelului creierului de arginină, deşi nu există nicio modificare a nivelului de arginină din creier, deşi nivelul de arginină seric nu a existat. ganglionii în timpul latenţei, suplimentarea cu lizină şi evitarea argininei par adecvate. Cu toate acestea, această abordare nu este curativă, ci doar inhibă recidivele. La unii pacienţi, retragerea de la lizină este urmată de recidivă în decurs de 1 până la 4 săptămâni.14

Preparate topice

Melissa officinalis

Unul dintre cele mai utilizate preparate topice în tratamentul şi prevenirea focarelor de herpes este un extract concentrat (70:1) de Melissa officinalis (melisă de lămâie). Mai degrabă decât un singur produs chimic antiviral, Melissa conţine mai multe componente care lucrează împreună pentru a împiedica virusul să infecteze celulele umane. Când crema Melissa a fost utilizată la pacienţii cu o infecţie iniţială cu herpes, rezultatele studiilor cuprinzătoare în trei spitale germane şi o clinică de dermatologie au demonstrat că nu a existat o singură recidivă.16 Cu alte cuvinte, prin utilizarea cremei, nici un singur pacient cu un prim focar de herpes nu a dezvoltat un alt herpes rece.

Mai mult, s-a observat în aceste studii că crema Melissa a produs o întrerupere a infecţiei şi a promovat vindecarea veziculelor cu herpes mult mai rapid decât în mod normal. Grupul de control care a primit alte creme topice a avut o perioadă de vindecare de 10 zile, în timp ce grupul care a primit crema Melissa s-a vindecat complet în 5 zile. Crema Melissa a fost studiată şi la pacienţii care suferă de herpes recidivante. Cercetătorii au descoperit că, dacă subiecţii ar folosi această cremă în mod regulat, fie ar înceta să mai aibă recidive, fie ar experimenta o reducere extraordinară a frecvenţei recidivelor (o perioadă medie fără herpes rece de >3,5 luni).17

Crema Melissa trebuie aplicată pe buze de două până la patru ori pe zi în timpul unei recidive active. Poate fi aplicat destul de gros (1 până la 2 mm). Studii detaliate de toxicologie au demonstrat că este extrem de sigur şi potrivit pentru utilizare pe termen

lung. Extractele altor specii din familia Lamiaceae au demonstrat, de asemenea, eficacitate in vitro împotriva adsorbţiei, dar nu a replicării HSV-1 şi HSV-2, inclusiv Mentha piperita, Prunella vulgaris, Rosmarinus officialis, Salvia officinalis şi Thymus vulgaris.18

Glycyrrhiza glabra

Un alt ingredient popular pentru tratamentul local şi prevenirea focarelor de herpes este acidul gliciretinic. Această componentă triterpenoidă a Glycyrrhiza glabra (rădăcină de lemn dulce) inhibă atât creşterea, cât şi efectele citopatice ale herpesului simplex, precum şi virusurile vacciniei, bolii Newcastle şi stomatitei veziculoase.

Resveratrol

Resveratrolul (3,5,4'-trihidroxi-trans-stilben) este o componentă naturală a anumitor alimente precum strugurii; s-a demonstrat că are activitate anti-HSV in vitro. Cercetări interesante la şoareci au arătat că aplicarea locală a unei creme bogate în resveratrol (12,5% până la 25%) a blocat eficient replicarea virusului HSV şi a oprit erupţia leziunii dacă este aplicată precoce şi frecvent.23,24 Nu au fost raportate studii pe oameni; cu toate acestea, studiile ulterioare in vitro au furnizat date care indică faptul că resveratrolul suprimă activarea indusă de HSV a NF-kappaB în nucleu şi afectează expresia genelor HSV esenţiale imediate, timpurii, timpurii şi târzii şi sinteza ADN-ului viral.25

Vitamina E

În două studii necontrolate, vitamina E topică a scăzut durerea şi timpul de vindecare în herpesul oral. Leziunile au răspuns cel mai bine atunci când conţinutul unei capsule de vitamina E a fost aplicat la fiecare 4 ore.26

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Scopul terapeutic este de a scurta atacul curent şi de a preveni recidivele. Sprijinul sistemului imunitar este de o importanţă primordială, necesitând controlul alergenilor alimentari şi optimizarea nutrienţilor necesari imunităţii mediate celular. S-a găsit utilă inhibarea replicării HSV prin manipularea raportului lizină/arginină din dietă. Întărirea sistemului imunitar poate fi eficientă în reducerea frecvenţei, duratei şi severităţii recidivelor.

Dieta

Se recomandă o dietă care evită alergenii alimentari majori şi limitează alimentele bogate în arginină, promovând în acelaşi timp alimentele bogate în lizină (vezi Tabelul 172-1). Alimentele cu cel mai slab raport arginină-lizină sunt ciocolata, alunele şi migdalele.

TABELUL 172-1 Conţinutul de arginină şi lizină al alimentelor selectate

Suplimente

Vitamina C: 2000 mg/zi

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Zinc: 25 mg/zi

Lizina: 1000 mg de trei ori pe zi

Extract de timus: echivalentul a 120 mg de polipeptide pure cu greutăţi moleculare mai mici de 10.000 daltoni

Tratamente topice

Cremă de protecţie solară

Gheaţă: 10 minute pornit, 5 minute oprit în timpul prodromului

Soluţie de sulfat de zinc: se aplică soluţie 0,025% de trei ori pe zi

Crema Melissa: se aplica de doua ori pe zi

Acid gliciretinic: se aplică de două ori pe zi

Vitamina E: se aplică la fiecare 4 ore

REFERINŢE

Malkin JE. Epidemiologia infecţiei cu virusul herpes simplex genital în ţările dezvoltate. Herpes. 2004;11

(supliment 1): 2A-23A.

Lafferty NOI. Epidemiologia în schimbare a HSV-1 şi HSV-2 şi implicaţiile pentru testarea serologică. Herpes. 2002;9:51-55.

Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Creşterea proporţiei de virus herpes simplex tip 1 ca cauză a infecţiei cu herpes genital la studenţii. Sex Transm Dis. 2003;30:797-800.

Aiuti F, Sirianni M, Stella A, et al.

Un studiu controlat cu placebo de tratament cu hormoni timici al infecţiei recurente cu herpes simplex labialis la gazdele imunodeficiente. Int J Clin Pharm Ther Toxicol. 1983;21:81-86.

Fitzherbert J. Herpes genital şi zinc. Med J Aust. 1979;1:399.

Brody I. Tratamentul topic al herpesului simplex recurent şi al eritemului multiform post-herpetic cu concentraţii scăzute de soluţie de sulfat de zinc. Br J Dermatol. 1981;104:191-213.

Hovi T, Hirvimies A, Stenvik M, et al. Tratamentul topic al herpesului mucocutanat recurent cu soluţie care conţine acid ascorbic. Antiviral Res. 1995;27:263-270.

Terezhalmy Gt, Bottomley WK, Pelleu GB. Utilizarea complexului bioflavinoid-acid ascorbic solubil în apă în tratamentul herpesului labial recurent. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;45(1):56-62.

Cathcart RF. Vitamina C în tratamentul sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA). Ipoteze Med. 1984;14: 423-433.

Griffith R, DeLong DC, Nelson JD. Relaţia dintre antagonismul arginină-lizină şi creşterea herpes simplex în cultura de ţesut. Chimioterapia. 1981;27:209-213.

DiGiovanna JJ, Blank H. Eşecul lizinei în infecţia cu herpes simplex frecvent recurentă. Arch Dermatol. 1984;120: 48-51.

Griffith R, Norins A, Kagan C. Un studiu multicentrat al terapiei cu lizină în infecţia cu herpes simplex. Dermatologica. 1978;156:257-267.

McCune MA, Perry HO, Muller SA. Tratamentul infecţiilor recurente cu herpes simplex cu L-lizină monoclorhidrat. Cutis. 1984;34:366-373.

Griffith RS, Walsh DE, Myrmel KH, et al. Succesul terapiei cu L-lizină în infecţia cu herpes simplex frecvent recurentă. Dermatologica. 1987;175:183-190.

Gaby A. Remedii naturiste pentru herpes simplex. Altern Med Rev. 2006 Jun;11(2):93-101.

Wolbling RH, Leonhardt K. Terapia locală a herpesului simplex cu extract uscat din Melissa officinalis. Fitomedicina. 1994;1:25-31.

Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm extract de mentă (Lo-701) pentru tratamentul topic al herpesului labial recurent. Fitomedicina. 1999;6:225-230.

Nolkemper S, Reichling J, Stintzing FC, et al. Efectul antiviral al extractelor apoase din speciile din familia Lamiaceae împotriva virusului Herpes simplex tip 1 şi tip 2 in vitro. Planta Med.

2006 Dec;72(15):1378-1382.

Pompei R, Pani A, Flore O, et al. Activitatea antivirală a acidului glicirizic. Experienta. 1980;36:304.

Partridge M, Poswillo D. Carbenoxolonă sodică topică în managementul infecţiei cu herpes simplex. Br J Oral Maxillofac Surg. 1984;22:138-145.

Csonka G, Tyrrell D. Tratamentul herpesului genital cu creme de carbenoxolonă şi cicloxolonă: un studiu dublu orb controlat cu placebo. Fr. J Vener Dis. 1984;60:178-181.

Ikeda T, Yokomizo K, Okawa M, et al. Activitatea anti-herpes virus tip 1 a tripterpenoidelor de tip oleanan. Biol Pharm Bull. 2005 septembrie;28(9):1779-1781.

Docherty JJ, Smith JS, Fu MM şi colab. Efectul resveratrolului aplicat local asupra infecţiilor cu virus herpes simplex cutanat la şoarecii fără păr. Antiviral Res. 2004;61:19-26.

Faith SA, Sweet TJ, Bailey E, et al. Resveratrolul suprimă factorul nuclear B în celulele infectate cu virusul herpes simplex. Antiviral Res. 2006 Dec;72(3): 242-251.

Fink M, Fink J. Tratamentul Herpes simplex cu alfa-tocoferol (vitamina E). Br Dent J. 1980;148:246.

Faith SA, Sweet TJ, Bailey E, et al. Resveratrolul suprimă factorul nuclear B în celulele infectate cu virusul herpes simplex. Antiviral Res. 72:242-251.

CAPITOLUL 173

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Un diagnostic de infecţie cu virusul imunodeficienţei umane pozitiv (HIV+) este cel mai frecvent făcut după un test pozitiv pentru anticorpi HIV prin test imunosorbent legat de enzime (ELISA); este confirmat prin analiza Western blot.

Un debut acut (sindrom antiretroviral acut) seamănă cu gripa obişnuită. Majoritatea persoanelor experimentează acest sindrom la 2 până la 6 săptămâni după infecţia iniţială; de multe ori nu este diagnosticat ca HIV din cauza asemănării sale cu gripa. Semnele şi simptomele pot include febră, limfadenopatie, erupţii cutanate, faringită, mialgie, artralgie, dureri de cap, diaree şi ulceraţii orale. Rezultatele de laborator ar putea include leucopenie, trombocitopenie şi creşterea transaminazelor.

Un debut insidios se poate manifesta ca o infecţie oportunistă (OI) asociată cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) sau ca oboseală progresivă inexplicabilă, scădere în greutate, febră, diaree sau limfadenopatie generalizată.

SIDA este diagnosticată după serologie pozitivă şi fie un număr de celule T CD4+ la sau sub 200/mm3, fie prezenţa unei afecţiuni indicatoare de SIDA (din ghidurile Centers for Disease Control and Prevention [CDC] din 2008). Infecţia primară este, de asemenea, caracterizată printr-un nivel ridicat de producţie de virus, concentraţii mari de particule virale şi ARN în plasmă şi o scădere rapidă şi abruptă a celulelor CD4+ T-helper. Titrurile virale maxime pot

atinge 107 virons per mililitru în această fază. Producţia virală poate ajunge până la 10 miliarde de copii pe zi. După viremia iniţială, apar niveluri ridicate de antigen viral p24.

Cu cât numărul CD4+ este mai scăzut şi cu cât este mai mare încărcătura virală, cu atât este mai mare riscul de a contracta OI, neoplasme sau anomalii neurologice şi cu atât rata mortalităţii este mai mare.

Grupurile cu risc crescut de a contracta HIV includ consumatorii de droguri injectabile, bărbaţii homosexuali şi bisexuali, hemofilii şi alte persoane care primesc sânge transfuzat sau alte produse sanguine (risc cel mai mare pentru primitori înainte de mai 1985, când a început controlul regulat al aprovizionării cu sânge), parteneri sexuali regulaţi ai persoanelor din grupurile menţionate mai sus, persoane heterosexuale cu mai mult de un partener sexual, care au avut sex neprotejat în ultimele luni şi în ultimele luni.

p INTRODUCERE

HIV a fost descris ca un retrovirus care conţine două catene simple de ARN. Intră în organism prin transferul fluidelor corporale şi ulterior se leagă şi infectează celulele care exprimă CD4 ale sistemului imunitar uman (limfocite T-helper, monocite din sânge, macrofage tisulare, celule Langerhans din piele şi celule microgliale şi multinucleate din sistemul nervos central). SIDA este un sindrom secundar care rezultă din infecţia cu HIV pe termen lung. SIDA este definită de unul sau mai multe dintre următoarele: niveluri de celule CD4+, prezenţa anumitor condiţii indicatoare specifice sau afecţiuni maligne secundare cunoscute a fi asociate cu HIV. Există multe teorii cu privire la cauzele SIDA, de la HIV la atacuri multifactoriale (de mediu şi infecţioase) asupra sistemului imunitar. La începutul acestei ştiinţe, nu există un răspuns definitiv, dar gândirea medicală actuală este că SIDA este cauzată de HIV.

Focalizarea şi obiectivele capitolului

Acest capitol este scris pentru medicul naturist, deşi medicii instruiţi în mod convenţional şi alţi practicieni holistici pot găsi perspectiva, tratamentul

principii şi unele dintre sugestiile de tratament utile. Domeniul medicinei HIV/SIDA se schimbă rapid. HIV/SIDA a fost raportat pentru prima dată la CDC abia în 1981 şi de atunci a explodat într-o pandemie internaţională. Terapia cu medicamente antiretrovirale foarte activă (HAART), introdusă în 1996, este utilizarea mai multor medicamente în combinaţie cu scopul de a scădea încărcătura virală şi de a creşte numărul de celule T CD4+. Deşi această inovaţie a dus la o încetinire dramatică a ratei mortalităţii cauzate de SIDA, odată cu ea au apărut efecte secundare complicate ale medicamentelor, interacţiuni medicamentoase şi simptome unice care necesită o urmărire frecventă între pacient şi medic şi afectează calitatea vieţii persoanelor care urmează acele regimuri.

Studiile indică faptul că mai mult de 70% dintre persoanele HIV+ folosesc o formă de medicină complementară/alternativă (CAM) în tratamentul lor, ceea ce duce la îmbunătăţiri ale calităţii vieţii şi rezultate mai bune.1 Scopul acestui capitol este de a ajuta medicul să

înţeleagă mai bine afecţiunea şi să ghideze în mod corespunzător această populaţie afectată cu probleme de sănătate unice şi complicate.

P BIOLOGIA HIV

Au fost identificate două tipuri de HIV. HIV-1 se găseşte în întreaga lume. Majoritatea infecţiilor din Statele Unite sunt cauzate de HIV-1. HIV-2 a fost identificat pentru prima dată în Africa de Vest în 1986 şi s-a descoperit că are o secvenţă genetică de aproximativ 50% similară cu HIV-1. HIV-2 este considerat mai puţin virulent decât HIV-1 şi prezintă rate mai scăzute de transmitere sexuală şi perinatală şi o încărcătură virală mai mică, cu o rată mai lentă a declinului celulelor CD4. Acest lucru are ca rezultat o rată mai lentă a progresiei bolii la persoanele infectate.2 Cercetările arată că virusul suferă mutaţii, iar mai multe subtipuri sau clade se răspândesc în întreaga lume.1 Existenţa mai multor clade ridică posibilitatea teoretică ca un singur individ să poată fi infectat cu mai multe subtipuri ale virusului. Cercetările nu au demonstrat în mod concludent existenţa unei „superinfecţii", dar posibilitatea acestui fenomen ar spori semnificativ virulenţa, precum şi rezistenţa la tratamentele actuale.

Cercetările existente nu au reuşit să izoleze o entitate HIV intactă; deşi fragmente despre care se crede că aparţin virusului HIV au fost izolate şi identificate. În ciuda acestui neajuns, se crede că virusul constă dintr-o înveliş lipidic cu două straturi acoperite cu glicoproteine de înveliş (receptor gp120 şi transmembrană gp41), un miez viral care conţine două catene simple de ARN şi enzima transcriptază inversă şi proteine structurale de bază (proteina capside p24 şi proteina matricei p18). Se crede că HIV se leagă de celulele care exprimă CD4 ale sistemului imunitar şi, printr-o serie de paşi, se reproduce şi încorporează genomul său în genomul celulei gazdă.

Diversele clase de medicamente antiretrovirale au fost dezvoltate pentru a întrerupe replicarea virală în timpul diferitelor etape ale acestui proces. Cheia pentru înţelegerea mecanismelor de acţiune a diferitelor medicamente este înţelegerea acelor paşi. Fuziunea este procesul prin care particula HIV intră în contact şi se leagă de celula ţintă. Acest lucru are loc prin interacţiunea proteinelor transmembranare virale gp120 şi gp41 cu receptorii CD4 şi chemokine de pe membrana celulei. Inhibitorii de fuziune sunt proiectaţi să inhibe acest proces prin modificarea situsurilor receptorilor celulari. Transcripţia are loc atunci când enzima virală transcriptază inversă traduce ARN-ul viral într-o dublă catenă de ADN. Inhibitorii nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT) şi inhibitorii nonnucleozidici ai revers transcriptazei (INNTI) sunt proiectaţi pentru a perturba acest proces.

Integrarea are loc atunci când catena dublă de ADN proviral migrează către nucleul celulei şi este inserată în cromozomul gazdei prin intermediul enzimei integrază. Provirusul este apoi integrat permanent în ADN-ul gazdă. Poate rămâne în mod esenţial latent (echilibrul producţiei virale şi distrugerii) sau poate deveni activat şi iniţiază producerea de lanţuri mari de noi subunităţi de ARN viral independent de procesul de replicare al celulei gazdă. Inhibitorii de integrază împiedică enzima integrază să introducă ADN-ul viral în ADN-ul

gazdă. După o perioadă de funcţionare normală a celulei, celula infectată devine activată, iniţiind transcripţia ADN-ului proviral în ARNm, care este apoi tradus în citoplasmă pentru a produce lanţuri lungi de polipeptide virale. Clivajul are loc atunci când enzima protează taie aceste polipeptide virale. Piesele sunt apoi unite pentru a forma noi retrovirusuri. Inhibitorii de protează blochează acţiunea enzimei protează şi, prin urmare, împiedică reasamblarea noilor polipeptide virale. Ambalarea este o etapă prost înţeleasă în acest proces, în care noii viruşi ARN sunt înfăşuraţi strâns şi încapsulaţi în noi particule virale. Înmugurirea are loc atunci când nucleocapsidul HIV care conţine noul ARN viral se deplasează către membrana celulei gazdă şi se leagă de interiorul membranei. Este apoi învăluit de membrană pe măsură ce părăseşte celula.

p TRANSMISIE

HIV a fost găsit în fluidele corpului şi ţesuturile care conţin limfocite. Acestea includ sânge şi produse sanguine, spermă, lichide vaginale, lapte matern, lichid cefalorahidian, lichid sinovial, lichid pleural, lichid amniotic şi ţesuturi infectate. De asemenea, a fost găsit în cantităţi mici în salivă, lacrimi, fecale şi urină. Potrivit CDC, singurele cazuri documentate de transmitere sunt prin sânge, material seminal, secreţii vaginale, lapte matern şi organe transplantate de la o persoană infectată. Variabilele care afectează ratele de transmitere includ infecţiozitatea partenerului sursă (încărcătură virală mai mare), prezenţa bolilor cu transmitere sexuală (ITS) (în special cu ulceraţii) şi tipul de contact (risc crescut cu actul sexual anal şi vaginal în timpul menstruaţiei, deoarece este prezent sânge).

Cele mai semnificative căi de transmitere sunt prin contact sexual (vaginal, anal şi, mai rar, actul sexual oral); consumul de droguri intravenos (împărţirea de ace şi seringi contaminate); transfuzie de sânge sau produse din sânge (cel mai mare risc înainte de mai 1985, când a început screening-ul aprovizionării cu sânge în Statele Unite pentru HIV); şi de la o mamă infectată cu HIV la copilul ei (înainte sau în timpul naşterii sau prin alăptare). Transmiterea poate avea loc, de asemenea, prin înţepare percutanată, expunerea membranei mucoase sau expunerea lichidului infectat într-o rană deschisă. Studiile arată că riscul de seroconversie în urma unei înţepături cu ac de la o sursă HIV+ este de 0,25% pe expunere. Ele arată, de asemenea, că nu au existat seroconvertoare cunoscute după expunerea la stropire. CDC a identificat un caz documentat de transmitere de la acupunctură.

Nu există dovezi că HIV poate fi transmis prin aer, apă, insecte sau fluide corporale uscate. Măsurile de precauţie universale pentru controlul infecţiilor, aşa cum au fost dezvoltate de CDC, ar trebui să fie întotdeauna angajate de lucrătorii din domeniul sănătăţii pentru a minimiza riscul de transmitere a HIV în mediul medical. Presupuneţi întotdeauna că tot sângele şi fluidele corporale sunt potenţial periculoase şi că toţi pacienţii sunt potenţial infectaţi.3

p RĂSPUNSUL SISTEMULUI IMUNO

Atât sistemul imunitar umoral, cât şi cel celular au un rol în răspunsul organismului la infecţia cu HIV. Răspunsul umoral implică producerea iniţială de anticorpi IgM tranzitori la miezul viral şi proteinele învelişului. Anticorpii IgG permanenti sunt ulterior

CASETA 173-1 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008 Definiţia cazului de supraveghere pentru infecţia cu HIV în rândul adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta peste 13 ani*

Etapa 1: numărul de limfocite T CD4+ >500/microlitru (pl) sau >29%; nu sunt necesare dovezi clinice şi nicio afecţiune care defineşte SIDA

Etapa 2: numărul de limfocite T CD4+ de 200 până la 299/pL sau 14% până la 28%; nu sunt necesare dovezi clinice şi nicio afecţiune care defineşte SIDA

Etapa 3 (SIDA): numărul de limfocite T CD4+ <200/pL sau <14% sau documentarea unei afecţiuni care defineşte SIDA

Stadiul necunoscut: nu există informaţii despre numărul sau procentul de limfocite T CD4+; nu există informaţii despre prezenţa stărilor care definesc SIDA

Condiţiile specifice ale indicatorului SIDA includ următoarele:

Candidoza esofagului, bronhiilor, traheei sau plămânilor

Cancer de col uterin, invaziv

Coccidioidomicoză, diseminată sau extrapulmonară

Criptococoză, extrapulmonară

Criptosporidioza, intestinala cronica (durata > 1 luna)

Boala cu citomegalovirus (altele decât ficatul, splina sau ganglionii limfatici), debut la vârsta > 1 lună

Retinită cu citomegalovirus (cu pierderea vederii)

Encefalopatie, legată de HIV

Herpes simplex cu ulcere cronice (durata > 1 lună) sau bronşită, pneumonită sau esofagită (debut la vârsta > 1 lună)

Histoplasmoză, diseminată sau extrapulmonară

Izosporiaza intestinala cronica (durata > 1 luna)

sarcomul Kaposi

Pneumonie interstiţială limfoidă sau complex de hiperplazie limfoidă pulmonară Limfom - Burkitt, imunoblastic, primar (creier/sistem nervos central) Complex Mycobacterium avium sau Mycobacterium kansasii, diseminat sau extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis de orice loc, pulmonar, diseminat sau extrapulmonar

pneumonie cu Pneumocystis jirovecn

Pneumonie, recurentă

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Septicemia cu Salmonella, recurentă

Toxoplasmoza creierului, debut la vârsta > 1 lună

Sindromul emaciat din cauza HIV - pierdere involuntară în greutate >10% din valoarea iniţială plus diaree cronică (>2 scaune moale/zi timp de >30 de zile) sau slăbiciune cronică şi febră enigmatică documentată >30 de zile

De la Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, et al. Definiţii revizuite ale cazurilor de supraveghere pentru infecţia cu HIV în rândul adulţilor, adolescenţilor şi copiilor cu vârsta <18 luni şi pentru infecţia cu HIV şi SIDA în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 18 luni şi <13 ani Statele Unite, 2008. Raportul săptămânal privind morbiditatea mortalităţii, 2008, 5 decembrie; 57(RR10);1-8.

*În toate etapele este necesară confirmarea de laborator.

stabilit (acest lucru poate dura câteva săptămâni) pentru a central p24 şi a înveli gp160, gp120 şi gp41, corespunzătoare rezoluţiei simptomelor clinice. Dezvoltarea acestor anticorpi IgG are ca rezultat o scădere rapidă a titrurilor de viron circulanţi şi de antigen p24. Seroconversia are loc atunci când organismul începe să producă anticorpi la antigenele HIV şi aceşti anticorpi devin detectabili prin testele de laborator utilizate în mod convenţional (imunotestele legate de enzime şi analiza Western blot).

Există o fereastră de timp între infecţia iniţială (când pacienţii rămân anticorpi negativi sau seronegativi, măsurat prin teste ELISA) şi când are loc seroconversia (anticorpi pozitivi sau seropozitivi prin ELISA). Lungimea acestei ferestre variază în funcţie de individ şi poate varia de la 10 la 14 zile până la 6 luni. Răspunsul imun celular este caracterizat prin

creşterea diferitelor citokine (inclusiv interferoni şi factor de necroză tumorală), limfopenie CD4+ şi limfocitoză CD8+. Celulele T citotoxice reduc viremia plasmatică, în timp ce celulele natural killer (NK) pot fi implicate în uciderea celulelor T infectate.

P PROGRESIA CLINICĂ LA SIDA

Presupunând că nu există tratament antiretroviral, un scenariu tipic de infecţie cu HIV s-ar putea dezvolta după cum urmează: în decurs de 2 până la 3 săptămâni de la infectarea iniţială cu virusul, apare un sindrom retroviral acut. Recuperarea şi seroconversia urmează de obicei în 2 până la 3 săptămâni. După recuperarea din sindromul acut iniţial, concentraţiile plasmatice HIV scad până la un „punct de referinţă" viral şi se stabileşte echilibrul între producţia şi distrugerea celulelor CD4+. Nivelul de replicare virală după infecţia acută şi seroconversia cuplată cu numărul de CD4+ este predictiv pentru prognosticul pe termen lung. Un nivel mai scăzut de replicare cu un număr mai mare de CD4+ indică un curs asimptomatic mai lung. În schimb, un nivel mai ridicat de replicare cu un număr mai scăzut de CD4+ indică, în general, un curs asimptomatic mai scurt. În timp, o scădere treptată a numărului de celule T începe cu o creştere treptată concomitentă a cantităţii de virus din organism. Această perioadă poate dura între 5 şi 15 ani. În cele din urmă, nu există suficiente celule T pentru ca sistemul imunitar al organismului să funcţioneze corect. Acesta este momentul în care riscul de OI creşte, rezultatul final fiind moartea.4

Caseta 173-1 enumeră definiţia revizuită a cazului de supraveghere de către CDC din 2008 a SIDA pentru adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 13 ani sau mai mult). Creează stadii de infecţie cu HIV pe baza numărului/procentelor de celule CD4+ şi/sau simptomelor clinice. Criteriul principal utilizat este serologia pozitivă (adică, pozitiv pentru anticorpi la HIV prin ELISA şi testul Western blot şi/sau detectarea antigenului HIV pozitiv prin reacţia în lanţ a polimerazei [PCR] sau alt test specific pentru antigen HIV). Având o serologie pozitivă, se pune un diagnostic de HIV sau SIDA în stadiul 3 atunci când numărul de CD4+ scade sub 200/mm3 (<14%), apare oricare dintre afecţiunile care definesc SIDA sau ambele.5

Din punct de vedere clinic, pacienţii tind să fie susceptibili la anumite complicaţii (atât infecţioase, cât şi neinfecţioase) pe baza numărului lor de celule CD4+.6 Deşi există întotdeauna variaţii individuale, aceste date sunt utile în prezicerea prezentărilor clinice probabile. În general, o încărcătură virală mai mare reprezintă un risc mai mare de complicaţii şi ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare în orice astfel de consideraţie.

Când numărul de celule CD4+ este mai mare de 500/mm3, un pacient

poate manifesta sindrom retroviral acut, vaginită candidoză, limfadenopatie generalizată persistentă (PGL), sindrom Guillain-Barre, miopatie sau meningită aseptică.

Când numărul de CD4+ este între 200 şi 500/mm3, complicaţiile posibile includ pneumonie pneumococică sau de altă natură bacteriană, tuberculoză pulmonară, herpes zoster, candidoză/afte orofaringiene, criptosporidioză (autolimitată), sarcom Kaposi, leucoplachie orală păroasă, limfoamie cervicală, limfatomie cervicală şi anală. mononevrita multiplexă,

purpură trombocitopenică idiopatică, limfom Hodgkin sau pneumonită interstiţială limfocitară.

CASETA 173-2 Recomandări revizuite pentru testarea HIV a adulţilor, adolescenţilor şi femeilor însărcinate în instituţiile de asistenţă medicală din 2006

Screening pentru infectia HIV

Testare de rutină pentru toţi pacienţii cu vârsta cuprinsă între 13 şi 64 de ani

Femeile însărcinate

Toţi pacienţii care iniţiază tratamentul pentru tuberculoză

Toţi pacienţii care solicită tratament sau evaluare la clinicile care tratează boli cu transmitere sexuală

Toate persoanele cu semne sau simptome compatibile cu HIV sau cu o infecţie oportunistă compatibilă cu HIV/SIDA

Repetaţi screening-ul

Screening anual (minimum) pentru persoanele din grupurile cu risc ridicat (include consumatorii de droguri injectabile şi partenerii lor sexuali, persoane care schimbă sex pentru bani sau droguri, parteneri sexuali ai persoanelor infectate cu HIV şi bărbaţi care fac sex cu bărbaţi sau persoane heterosexuale care ei înşişi sau ai căror parteneri sexuali au avut mai mult de un partener sexual de la cel mai recent test HIV)

Pacienţii şi potenţialii lor parteneri înainte de a iniţia o nouă relaţie sexuală

Orice persoană al cărei sânge sau fluid corporal este sursa unei expuneri profesionale la un furnizor de servicii de sănătate ar trebui să fie informată despre incident şi testată în momentul expunerii.

Date de la Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Recomandări revizuite pentru testarea HIV a adulţilor, adolescenţilor şi femeilor însărcinate în mediile de îngrijire a sănătăţii. Morbidity Mortality Weekly Report, 2006, 22 septembrie;55(RR14):1-17.

Amendamente de îmbunătăţire (CLIA) de la „renunţat" la „moderat complex". Opţiunile includ OraQuick Advance, Uni-Gold Recombigen, Reveal G-3, MultiSpot Rapid Test, Clearview Stat-Pak, Clearview Complete şi Vitros. În plus, Home Access Health Corp. (www.HomeAccess.com) produce un kit în care specimenul este auto-obţinut acasă şi trimis prin poştă pentru analiză. Rezultatele sunt disponibile in 1 sau 5 zile in functie de pretul platit. Aceste teste folosesc fie sânge integral, ser, plasmă sau fluide orale şi au rate de sensibilitate şi specificitate de 99% până la 100%.10,11 Dacă un test ELISA este negativ şi factorii de risc sugerează o infecţie probabilă, testul trebuie repetat la intervale de 6 săptămâni, 3 luni şi 6 luni. Nu există niciun motiv să se repete dacă unul dintre aceste teste este pozitiv.

Deşi testarea de rutină este acum recomandată, testarea HIV rămâne voluntară. Recomandările de testare trebuie discutate cu fiecare pacient în parte şi consimţământul informat (fie scris sau verbal) trebuie obţinut înainte de testare. Pacienţii au dreptul de a renunţa dacă doresc să facă acest lucru. Screening-ul riscului ar trebui să fie încorporat în îngrijirea primară de rutină şi consilierea de reducere a riscurilor oferită după caz. Toate statele cer ca cazurile nou diagnosticate de HIV/SIDA să fie raportate la departamentele locale de sănătate şi ca furnizorii să aibă disponibile formulare de raportare a cazurilor.

Istoric medical

Iniţierea îngrijirii unui pacient HIV+ ar trebui să înceapă cu un istoric medical standard, inclusiv un istoric detaliat al dietei, modele de exerciţii fizice şi o revizuire completă a sistemelor. Ar trebui să se obţină şi o serie de detalii istorice suplimentare (caseta 173-3).

Când numărul de CD4+ este sub 200/mm3, complicaţiile pot include pneumonie cu Pneumocystis jirovecii, histoplasmoză diseminată şi coccidioidomicoză, tuberculoză miliară/extrapulmonară, leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), emaciaţie, neuropatie periferică, miopatie asociată cu HIV, mielopatie progresivă, cardiomiopatie progresivă. poliradiculopatie sau limfom non-Hodgkin.

Când numărul de CD4+ este sub 100/mm3, complicaţiile pot include herpes simplex diseminat, toxoplasmoză, criptococoză, criptosporidioză cronică, microsporidioză sau esofagita candidoză.

Când numărul de CD4+ este sub 50/mm3, complicaţiile pot include citomegalovirusul diseminat (CMV), complexul Mycobacterium avium diseminat (MAC) sau limfomul sistemului nervos central.

P DIAGNOSTIC ŞI LUCRU

Testare de diagnosticare

Caseta 173-2 enumeră cele mai recente ghiduri CDC pentru testarea HIV.7 Testarea serologică standard pentru prezenţa HIV începe cu un test ELISA care utilizează antigeni recombinanţi pentru a măsura anticorpii la HIV în sânge.8 Dacă acest test este pozitiv, se repetă pe aceeaşi probă de sânge. Dacă este pozitiv a doua oară, pentru confirmare este utilizat un test Western blot (folosind electroforeză pentru a detecta anticorpi la proteine specifice HIV).9 Împreună, aceste teste au o sensibilitate şi o specificitate care se apropie de 100%.

Un număr de teste rapide HIV au fost dezvoltate şi sunt în prezent aprobate pentru utilizare de către Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA). Toţi folosesc tehnologie similară pentru a detecta anticorpii şi variază în categoria atribuită de Laboratorul Clinic

Evaluare şi monitorizare de laborator

Testele de screening iniţial de bază pentru toţi pacienţii HIV+ ar trebui să includă o hemoleucogramă completă (CBC) şi un panou de chimie serică a jeun (pentru a monitoriza funcţia hepatică, renală şi pancreatică; electroliţi; proteine din sânge; glucoză şi lipide). Nivelul iniţial al albuminei serice poate servi ca un predictor independent de prognostic la femeile HIV+.12 Testele suplimentare ar trebui să includă o analiză de urină, screening pentru BTS (sifilis, Chlamydia, gonoree, herpes simplex), hepatită (A, B şi C), toxoplasmoză, tuberculoză şi varicelă (dacă necunoscută sau antecedente de varicelă). Un test opţional este glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (pe baza factorilor de risc).11 Pacienţii de sex feminin ar trebui să facă periodic test Papanicolau cu testarea iniţială pentru papilomavirus uman (HPV), deoarece există o creştere semnificativă a ratelor cancerului de col uterin la femeile HIV+.13 O dezvoltare recentă este utilizarea testului Papanicolau anal la pacienţii de sex masculin care fac sex anal. Cancerul cu celule scuamoase anale este similar cu cancerul de col uterin prin faptul că este cauzat de infecţia cu HPV şi ratele sunt crescute la bărbaţii HIV+ în comparaţie cu populaţia generală. În prezent, există o oarecare controversă cu privire la utilizarea acestui test, fără un consens clar cu privire la includerea acestuia în screening-ul de rutină. Studiile sunt în derulare.11

Testarea specifică HIV include măsurarea încărcăturii virale şi a numărului de celule T ca parte a evaluării iniţiale şi apoi la intervale de 3 până la 6 luni. Testul de încărcare virală detectează prezenţa ARN-ului viral în plasmă sau ADN-ul în celulele albe din sânge (WBC) şi utilizează tehnologia de amplificare bazată pe secvenţe de acid nucleic ADN cu lanţ ramificat (ADNb) PCR. Există o serie de teste de încărcare virală cu diferite niveluri de sensibilitate. Cel mai sensibil test disponibil în prezent detectează virusul la 20 de copii pe milimetru cub de plasmă.14 Sub pragul oricărui test specific, încărcătura virală este considerată „nedetectabilă". Aceasta înseamnă că virusul poate exista în concentraţii în sânge sub capacitatea testului dat

CASETA 173-3 Date istorice recomandate pentru pacienţii HIV-pozitivi

Datele infecţiei şi diagnosticul ulterior, precum şi sursa probabilă de infecţie (consum de droguri IV, contact sexual, transfuzie). Dacă data infecţiei este necunoscută, medicul naturist ar trebui să stabilească dacă a existat vreun istoric de sindrom retroviral acut. În plus, ar trebui determinaţi factorii de risc din trecut şi actuali pentru expunerea la HIV. Aceste informaţii ajută la estimarea sănătăţii generale şi a forţei vitale şi a prognozei pe termen lung.

Istoricul vaccinărilor şi reacţii adverse la vaccinurile anterioare.

Istoricul altor boli cu transmitere sexuală. Aceste informaţii ar trebui să includă data şi durata infecţiei, precum şi terapiile (eficacitate, reacţii adverse şi durata tratamentului). Printre infecţiile specifice care trebuie depistate se numără sifilisul, gonoreea, Chlamydia, herpesul simplex (toate tipurile), hepatita (A, B şi C sau E) şi HPV (cutanat, genital sau anal).

Istoricul cronologic al problemelor legate de HIV, inclusiv antecedente de OI sau virusuri/infecţii cofactoriale (mononucleoză, EBV, moluscum contagiosum, CMV sau infecţii cu drojdie - vaginale, gastrointestinale, piele), erupţii cutanate sau alte leziuni, leziuni orale sau învelişul limbii, limfadenopatie, febră, transpiraţie nocturnă, oboseală, anoxie, oboseală dificultăţi de respiraţie sau tuse.

Specific pentru femei, antecedente de frotiuri Papanicolau anormale şi frecvenţa examinărilor ginecologice.

încărcătura virală HIV şi tendinţa numărului de CD4; indicatori buni ai susceptibilităţii pacientului la OI, indicaţia şi eficacitatea HAART, precum şi prognosticul pe termen lung.

Istoricul tuturor HAART din trecut şi din prezent, precum şi al tuturor celorlalte medicamente profilactice prescrise de antibiotice cu durata tratamentului, răspuns şi efecte secundare, intoleranţă şi alergii.

Antecedente familiale de boli cronice, cu accent deosebit pe boli cardiovasculare (inclusiv probleme cu lipide), diabet şi cancer.

Istoric de traume psihoemoţionale şi probleme (istoric de abuz, anxietate, depresie).

Vieţile spirituale ale pacienţilor şi sistemele de sprijin, obiectivele vieţii şi sensul HIV în viaţa lor.

Identificarea clară a echipei complete de îngrijire medicală, precum şi motivele pentru a solicita asistenţă medicală naturistă.

Examenul fizic iniţial trebuie să fie atât cuprinzător, cât şi concentrat în mod corespunzător, conform indicaţiilor anamnezei. În plus, toţi pacienţii ar trebui să aibă examinări deosebit de amănunţite ale gurii şi gâtului, pielii şi organelor genitale. Dacă la evaluarea iniţială nu se poate face un examen pelvin complet şi un frotiu Papanicolau la o nouă pacientă, acestea ar trebui programate pentru scurt timp după aceea.

CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr; HAART, terapie cu medicamente antiretrovirale foarte activă; HIV, virusul imunodeficienţei umane; HPV, papilomavirus uman; IV, intravenos; OI, infecţie oportunistă.

detecta. În plus, reţineţi că aceste teste nu reflectă prezenţa sau concentraţia virală în compartimentele corpului dincolo de sânge (de exemplu, ţesuturi, lichid cefalorahidian, lapte matern). Acesta este un punct important de înţeles de către pacienţi, deoarece aceştia îi pot infecta pe alţii chiar dacă virusul este „nedetectabil" conform testului care le-a fost dat.

Alte teste cheie implică numărul de celule T. Celulele CD4+ helper şi celulele supresoare CD8+ sunt cuantificate (numere absolute şi procente relative), împreună cu raportul CD4:CD8. Aceste informaţii sunt utilizate pentru a stabili în stadiul HIV, pentru a prezice susceptibilitatea la diferite OI şi pentru a monitoriza răspunsul la terapia antiretrovială. Mulţi factori pot influenţa numărul de celule CD4+, inclusiv leucocite totale, infecţia acută, anumite medicamente (de exemplu, corticosteroizi, interferon), precum şi alte afecţiuni medicale. Există, de asemenea, variaţii sezoniere şi diurne ale acestor numărări.

Rezistenţa la medicamentele antiretrovirale este o problemă în creştere la pacienţii naivi la tratament şi rămâne o problemă la pacienţii care urmează în prezent această terapie. Prin urmare, testarea rezistenţei este acum recomandată în momentul diagnosticării, ca parte a screening-ului iniţial, precum şi înainte de schimbarea terapiei din cauza eşecului regimului actual. Sunt disponibile două tipuri de teste: genotipice şi fenotipice. Există avantaje şi dezavantaje pentru fiecare, dar, în general, această testare poate ajuta la identificarea medicamentelor antivirale la care pacientul ar putea fi fie rezistent, fie susceptibil şi, prin urmare, permite medicului să formuleze cel mai eficient regim de medicamente. celulele pot fi activate pentru reproducerea şi multiplicarea virionilor HIV de către antigeni, stres oxidativ, citokine proinflamatorii şi detoxifiere hepatică şi sisteme imunitare suprasolicitate.

Managementul medical convenţional al HIV/SIDA se învârte în jurul următoarelor principii de tratament:

Monitorizare frecventă, inclusiv examen de laborator şi examen fizic

Vaccinări administrate după caz (pot include hepatită A, hepatită B, gripă, oreion-rujeolă-rubeolă [MMR], pneumonie tetanos-difterie, varicela, HPV şi vaccinuri legate de călătorii)11

Terapie antiretrovială foarte activă (HAART) pentru inactivarea sau încetinirea replicării HIV şi creşterea numărului de celule CD4+

Profilaxia antibiotică pentru pacienţii cu un număr anormal de scăzut de limfocite CD4

Tratamentul antimicrobian al OI

Îngrijirea simptomatică a reacţiilor adverse la medicamente induse de HIV sau HAART

Radiaţii, chimioterapie sau ambele pentru neoplasmele legate de HIV

Sprijin psihosocial prin consiliere, asistenţă socială clinică şi medicamente

Resursele actualizate trebuie întotdeauna consultate înainte de a lua orice decizie de management. Site-ul web de informaţii SIDA, administrat de Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (www.aidsinfo.nih.gov/) oferă o resursă excelentă pentru determinarea celor mai actualizate ghiduri de tratament convenţional, precum şi informaţii despre prevenire, medicamente aprobate de FDA şi de investigaţie, studii clinice şi vaccinări. O altă resursă bună este site-ul Johns Hopkins SIDA (www.hopkinsguides.com). Ghidul lor HIV oferă informaţii detaliate despre diagnosticul şi gestionarea HIV şi a OI asociate, medicamentele şi rezistenţa. Johns Hopkins University School of Medicine/Knowledge Source Solutions LLC publică, de asemenea, un text util numit Managementul medical al infecţiei cu HIV, 2009-10, ed. 15, de JG Bartlett, JE Gallant şi PA Pham. Se poate comanda pe site. Cea mai bună resursă pentru educarea pacienţilor este www.thebody.com/index.shtml. Acest site conţine informaţii valoroase despre semne, simptome, tratamente şi posibilităţi viitoare, toate dintr-o perspectivă centrată pe pacient.

Managementul Naturopatic al HIV şi SIDA

Managementul medical naturist al HIV şi SIDA se învârte în jurul unui număr de principii de tratament care ar trebui să ghideze medicul în a ajuta pacienţii să-şi optimizeze sănătatea, să încetinească progresia bolii, să-şi îmbunătăţească calitatea vieţii şi să îmbunătăţească funcţia imunitară.

Obiectivele specifice includ următoarele:

Îmbunătăţiţi integrarea generală cu medicii de îngrijire primară şi construiţi o echipă de îngrijire

Completaţi şi sporiţi efectele pozitive ale tratamentului medical convenţional şi minimizaţi efectele negative

Stabiliţi o bază de sănătate şi bunăstare pe baza principiilor naturiste

Stabiliţi un protocol de bază pentru nutrienţi:

Înlocuiţi deficienţele de nutrienţi despre care se ştie că există cu HIV.

Furnizaţi alţi nutrienţi pentru a susţine funcţia imunitară optimă.

Oferiţi terapii pentru a aborda simptomele constituţionale, efectele secundare ale medicamentelor şi simptomele imunosupresiei

Oferiţi terapie antivirală specifică şi imunomodulare folosind alte tratamente nonmedicamentale

Educaţi şi îndrumaţi pacienţii care caută alternative la tratamentul convenţional

O resursă special orientată către practicieni complementari este SIDA şi medicina complementară şi alternativă, ştiinţă şi practică curentă de Standish, Calabrese şi Galantino, publicată de Churchill Livingstone în 2002.

Îmbunătăţiţi integrarea generală cu medicii de îngrijire primară şi construiţi o echipă de îngrijire

În domeniul HIV, medicii naturisti ar trebui să conducă efortul de optimizare a îngrijirii integrate. Un furnizor holistic care identifică avantajele tuturor tratamentelor disponibile şi încurajează relaţiile pozitive cu toţi furnizorii disponibili creează o relaţie unică şi de încredere cu pacienţii care au experimentat adesea vieţi de frică, discriminare, victimizare şi abuz. Medicina naturopată oferă o oportunitate importantă de a împuternici pacienţii HIV+.

Una dintre primele priorităţi este să se asigure că fiecare pacient HIV+ are o echipă completă de îngrijire, începând cu un specialist HIV în medicină occidentală convenţională. Specialiştii HIV asigură accesibilitatea HAART atunci când este cazul şi au cea mai mare familiaritate cu multitudinea de semne, simptome, reacţii adverse şi alte probleme unice pentru populaţia HIV+. Un număr din ce în ce mai mare de literatură raportează că pacienţii HIV+ au indici obiectivi de sănătate mai buni (încărcătură virală scăzută şi număr mare de CD4), o mai bună conformitate cu medicamentele şi o supravieţuire mai bună pe termen lung atunci când lucrează cu specialişti HIV.15,16.

Obligaţiile specialistului constituie un loc de muncă cu normă întreagă, excluzând multe alte aspecte ale îngrijirii care au demonstrat eficacitate pentru sănătatea generală a pacienţilor HIV+. Furnizorii suplimentari pot sprijini pacienţii cu HIV+ cu promovarea sănătăţii generale şi a stilului de viaţă, recomandări specifice de nutrienţi şi alte medicamente non-medicament, servicii sociale, suport psihoneuroimunologic, consiliere, abilitare personală şi îngrijire la sfârşitul vieţii. De fapt, deşi medicii naturisti ar putea fi legal în măsură să prescrie terapie antimicrobiană profilactică şi HAART într-un număr tot mai mare de state, necesitatea mai mare este de a oferi îngrijire holistică fără medicamente în zonele tocmai menţionate.

Una dintre paradigmele medicinei naturale/preventive/holistice este de a minimiza nevoia de intervenţii cu forţă mai mare (medicament, intervenţii chirurgicale, radiaţii). Acest obiectiv rămâne valabil în îngrijirea pacienţilor cu HIV, dar nu există terapii cunoscute a fi la fel de eficiente ca HAART în suprimarea încărcăturii virale sau creşterea numărului de celule limfocite T CD4. Furnizorii de CAM pot fi cei mai buni practicieni pentru a-i învăţa pe pacienţii HIV+ că nu există „alternative" realiste la HAART. Riscurile de OI şi alte complicaţii grave cresc exponenţial atunci când numărul de celule CD4 scade sub 200/pL. Standardul actual de îngrijire este iniţierea HAART atunci când numărul de CD4 scade sub 350/pL la pacienţii asimptomatici, cei cu o boală care defineşte SIDA (indiferent de numărul de CD4), femeile însărcinate, pacienţii cu nefropatie asociată cu HIV sau coinfecţia cu hepatită B (când este indicat tratamentul hepatitei). Iniţierea HAART poate fi luată în considerare atunci când numărul de celule CD4 este mai mare de 350/pL în relaţii discordante (un partener este HIV+ şi celălalt HIV-), scădere rapidă a CD4, vârstă înaintată sau încărcătură virală mare (mai mult de 100.000 de copii pe mililitru). În plus, liniile directoare se schimbă frecvent. Cea mai bună resursă pentru cele mai actuale recomandări este „Ghidul pentru utilizarea agenţilor antiretrovirali la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV-1", disponibil pe site-ul web de informaţii SIDA

(www.aidsinfo.hih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf). Cele mai recente linii directoare au fost compilate la 1 decembrie 2009.

Unii pacienţi HIV+ nu au nevoie niciodată de HAART, iar alţii pot fi rezistenţi la HAART, dar opţiunea HAART trebuie întotdeauna luată în considerare şi nu trebuie descurajată. Cu sau fără HAART, există dovezi semnificative că pacienţii HIV+ beneficiază de multe beneficii de pe urma terapiilor nonmedicamentale.18 Medicii naturopati trebuie să înţeleagă, să integreze şi să folosească în mod activ întreaga ordine terapeutică (cel mai subtil, forţa mai mică prin cea mai mare forţă, terapiile adesea invazive) pentru a se asigura că fiecare pacient are cele mai bune opţiuni pentru a-şi maximiza durata şi calitatea vieţii. În cele din urmă, medicii care lucrează cu HIV trebuie să fie la curent cu efortul global de a găsi soluţii pentru această pandemie pentru a oferi cele mai bune opţiuni de tratament posibile pentru a se potrivi nevoilor pe termen scurt ale pacienţilor, incluzând, de asemenea, obiectivele strategice de sănătate şi posibilităţile viitoare.

Factorii care trebuie luaţi în considerare în îngrijirea holistică a pacienţilor cu HIV+ includ complicaţiile (de la suprimarea imunităţii) ale provocărilor de sănătate care au existat înainte de infecţia cu HIV. În plus, provocările sociale, psihologice şi spirituale care există odată cu diagnosticarea HIV creează o nevoie de îngrijire medicală care se extinde cu mult dincolo de cel mai bun medicament sau nutrient necesar pentru o sănătate optimă. Medicii holistici au un rol vital în îngrijirea fiecărui pacient cu HIV.

Majoritatea pacienţilor HIV+ din America de Nord utilizează HAART. Mulţi dintre aceiaşi pacienţi folosesc şi terapii CAM. Prin urmare, una dintre primele priorităţi ale furnizorului de naturiste ar trebui să fie să se asigure că pacientul este în siguranţă de interacţiunile adverse medicament-nutrient. Pentru a asigura siguranţa, este necesar să înţelegem mecanismele HAART, precum şi cele ale nutrienţilor obişnuiţi utilizaţi de pacienţii HIV+.

Cinci clase principale de HAART sunt utilizate în prezent în îngrijirea pacienţilor HIV+ în diferite combinaţii concepute pentru a perturba ciclul de viaţă al virusului în momente multiple.17 Acestea includ:

Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai transcriptazei inverse (NRTI, sau „nukes”)

Inhibitori nonnucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI, sau „nonnukes”)

Inhibitori de protează (IP)

Inhibitori de intrare (inclusiv inhibitori de fuziune şi inhibitori CCR5)

Inhibitori de integrază

În plus, există o serie de formulări cu doză fixă care combină mai multe medicamente şi clase. Acest lucru a ajutat la simplificarea dozării şi la scăderea sarcinii de pilule pentru pacienţii care utilizează HAART.

Ca urmare a evoluției rapide a rezistenței HIV la anumite medicamente, a existat o presiune mare pentru dezvoltarea și aprobarea rapidă a medicamentelor noi. Ca rezultat, majoritatea medicamentelor HAART au fost, în general, accelerate prin procesul de aprobare a FDA. Prin urmare, noile medicamente sunt de obicei prescrise de îndată ce sunt aprobate și de obicei înainte de a se cunoaște amploarea completă a reacțiilor lor adverse. Deoarece reacțiile adverse ale medicamentului și interacțiunile cu HAART sunt nenumărate și potențial destul de dăunătoare, clinicianul este sfătuit să consulte resurse actualizate pentru a determina probleme specifice cu fiecare medicament în parte.

Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază. INRT-urile au fost prima clasă de medicamente antiretrovirale aprobate pentru utilizare în Statele Unite de către FDA. Aceste medicamente funcționează în timpul fazei de transcripție a ciclului de viață HIV prin inhibarea competitivă a revers transcriptazei HIV (RT), ducând la terminarea lanțului ADN. Analogii nucleozidici (sau nucleotidici) acționează ca substraturi și se leagă la locul activ al enzimei RT. Apoi sunt adăugați la noul lanț de ADN. Odată ce au fost introduse, legăturile normale dintre bucățile de lanț nu se vor forma și lanțul viral va fi terminat fără a fi introdus în ADN-ul celulei.

Următoarea este o listă de INRT. Toți sunt analogi nucleozidici, cu excepția tenofovirului, care este singurul analog nucleotidic care este aprobat de FDA:

3TC: lamivudină (Epivir)

ABC: abacavir (Ziagen)

AZT: azidotimidină, zidovudină (Retrovir; primul medicament pentru HIV aprobat de FDA în 1986)

DDC: zalcitabină (Hivid; nu mai este fabricat)

DDI: didanozină (Videx, Videx EC)

D4T: stavudină (Zerit)

FTC: emtricitabină (Emtriva)

TDF: tenofovir, disoproxil (Viread, o nucleotidă)

INRT-urile sunt destul de bine tolerate după introducere (greața inițială ușoară până la severă se rezolvă de obicei), cu efecte adverse minime pe termen lung. Excepțiile includ AZT și medicamentele „D" rămase (DDI și D4T). Un efect secundar obișnuit al AZT este supresia măduvei osoase, care duce la anemie macrocitară.19 Medicamentele D sunt mai puțin utilizate astăzi, cu excepția cazului rezistenței la medicamente multiple. Acestea au fost asociate cu neuropatie periferică ușoară până la severă și, de îngrijorare mai mare, pancreatită.20 Aceste reacții adverse se manifestă secundar inhibării neuronale a ADN polimerazei mitocondriale și conținutului redus de ADN mitocondrial.21 Prin urmare, pacienților aflați sub terapie medicamentoasă D ar trebui să li se ofere un sprijin

mitocondrial amplu. S-a demonstrat că acetil-L-carnitina, coenzima Q10 (CoQio), acizii graşi esenţiali (EFA), acidul a-lipoic şi vitaminele B scad semnele sau progresia acestor reacţii adverse atunci când sunt administrate în doze mari. toxicitate. Deoarece INRT-urile au fost pe piaţă mai mult decât celelalte medicamente, nu este surprinzător faptul că sunt susţinute cu cea mai mare cantitate de cercetare privind interacţiunile nutrienţilor. Deşi nu există studii care să indice că vitaminele sau alţi nutrienţi epuizează AZT, există dovezi că AZT poate epuiza nivelurile celulare de carnitină, cupru, zinc şi vitamina B12.27,28 Cu excepţia carnitinei, aceşti nutrienţi pot fi găsiţi într-un supliment multivitaminic/multimineral hipoalergenic bun. Pe lângă deficienţa cauzată de medicamentele NRTI, deficienţa de carnitină a fost găsită la pacienţii HIV+ care nu sunt trataţi cu HAART. În plus, există multe alte indicaţii pentru carnitină la pacienţii cu HIV, ceea ce face din acest nutrient o prioritate ridicată pentru suplimente.

S-a descoperit că unii nutrienţi sporesc eficacitatea INRT atunci când sunt administraţi în combinaţie cu aceste medicamente, inclusiv vitamina E, zinc şi acid folic.29-31 Aceşti nutrienţi sunt suplimentaţi cu uşurinţă printr-o dietă nutritivă plină de cereale integrale, legume şi fructe colorate şi un supliment bun de multivitamine/multiminerale.

În general, INRT-urile sunt destul de bine tolerate şi unele au beneficiul suplimentar de a fi active împotriva virusului hepatitei B (3TC, FTC, TDF).32-34

Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază. A doua clasă de HAART cuprinde INNRT. INNRT afectează, de asemenea, G

procesul de transcripţie şi lucru prin legarea alosterică de HIV-1 |q

transcriptază inversă şi inhibă atât funcţiile ADN polimerazei direcţionate de ARN, cât şi de ADN ale enzimei RT.

Următoarea este o listă a INNRT-urilor:

EFV: efavirenz (Sustiva)

ETV sau TCM-125: etravirina (Intelence)

DLV: delavirina (Rescriptor; folosit rar)

NVP: nevirapină (Viramune)

RPV, TMC278: rilpivirina (Edurant)

Medicamentele NNRTI sunt, de asemenea, destul de bine tolerate după introducere, cu toxicitate scăzută pe termen lung. În afară de o erupţie cutanată tranzitorie uşoară până la severă, efectele secundare tipice (în funcţie de medicamentul specific) includ insomnie, vise anormale, enzime hepatice crescute şi ginecomastie (toate gestionabile cu sprijin naturist). Nu se ştie că nutrienţii sunt epuizaţi de INNRT sau care să le sporească eficacitatea.

Studii mari randomizate, dublu-orb controlate cu placebo au arătat că atunci când sunt utilizate în combinație cu INRT, INNRT produc reduceri susținute ale încărcăturii virale plasmatice și îmbunătățiri ale răspunsurilor imunologice.38-41 Avantajul acestui tip de protocol este cel mai mic număr de efecte secundare, suprimare virală excelentă pe termen lung și ușurință în dozare (mai puține pastile).

Inhibitori de protează. A treia clasă de HAART sunt PI. PI intervin în timpul părții de clivaj a ciclului de viață viral prin legarea competitivă la locul substrat al proteazei virale (enzima responsabilă pentru procesarea post-translațională), ducând la inhibarea enzimei și la producerea de particule virale imature.

Următoarea este o listă a PI:

ATV: atazanavir (Reyataz)

DRV: darunavir (Prezista)

FPV: fosamprenavir (Lexiva); amprenavir (Agenerase, formula

ținere întreruptă)

IDV: indinavir (Crixivan)

LPV-r: lopinavir+ritonavir (Kaletra; combinație cu doză fixă)

NFV: nelfinavir (Viracept)

SQV: saquinavir (Invirase; formularea Fortovase întreruptă)

TPV: tipranavir (Aptivus)

RTV: ritonovir (Norvir; folosit întotdeauna în combinație cu un alt IP pentru a crește eficacitatea)

Deși IP sunt eficienți la suprimarea virală, ele sunt asociate cu cel mai mare număr și cu cele mai semnificative reacții adverse la medicamente. Acestea includ gastrointestinale cronice și persistente

(GI) anomalii; lipodistrofie și lipoatrofie; creșterea colesterolului și a trigliceridelor; rezistența la insulină care duce la diabet; și tulburări hepatice, renale și musculo-scheletice.

Este esențial să ne dăm seama că INNRT și IP funcționează și prin inhibarea metabolismului enzimei citocromului P450 3A4. Inhibarea acestei enzime încetinește descompunerea metabolică a medicamentului și prelungește efectiv nivelurile mai ridicate din sânge, ceea ce duce la o suprimare virală mai bună. Se știe că multe alimente, nutrienți și substanțe botanice reglează această funcție a enzimelor și două au câștigat o atenție demnă de remarcat. Unele studii mici (pe mai puțin de 25 de subiecți) la persoane sănătoase HIV-negative (HIV-), precum și studii in vitro au demonstrat că usturoiul și sunătoarea scad

nivelurile de INNRT şi PI. În studiile pe oameni, subiecţii au iniţiat terapia INNRT sau PI pentru a stabili nivelurile de medicament necesare pentru a suprima încărcătura virală. Usturoiul sau sunătoarea au fost apoi introduse la niveluri utilizate în mod obişnuit pentru efectul terapeutic. Nivelurile sanguine au fost apoi măsurate şi s-au dovedit a fi mai mici decât nivelurile considerate a fi necesare pentru a menţine suprimarea virală optimă. Ulterior, usturoiul sau sunătoarea au fost întrerupte şi nivelurile sanguine de INNRT sau IP au fost măsurate ulterior şi s-au dovedit a fi din nou în intervalul terapeutic.42-45 Deşi aceste studii cu siguranţă nu demonstrează în mod concludent că usturoiul şi sunătoarea interferează cu suprimarea virală HAART (număr mic de participanţi, antiretroviral antiretroviral unic vs. naiv faţă de HAART pe termen lung), aceste terapii trebuie evitate la pacienţii cu HIV şi trataţi cu HAART. Lecţia învăţată din aceste studii este aceea de a fi profund conştienţi de mecanismele de acţiune atunci când se adaugă noi terapii nonmedicamentale destinate pacienţilor care urmează tratamente multidrog. De asemenea, potenţialul de interacţiuni medicament-nutrient ar trebui să încurajeze şi să întărească utilizarea multitudinii de intervenţii cu forţă redusă (de exemplu, dietă, stil de viaţă, homeopatie, medicină fizică, consiliere) pentru afecţiuni tratate în mod obişnuit cu usturoi sau sunătoare, pentru a evita potenţiala scădere a nivelurilor sanguine de INNTI sau IP şi riscul creşterii rezistenţei la medicamente.

Ciulinul de lapte poate fi luat în considerare pentru tratamentul complicaţiilor semnificative ale GI şi ficatului cu IP. Până în prezent, au existat studii limitate care investighează interacţiunile medicamentoase ale acestei plante. La unul dintre 10 pacienţi HIV-naivi, trataţi cu ciulinul de lapte la 175 mg de trei ori pe zi, cercetătorii au concluzionat că ciulinul de lapte nu a modificat semnificativ nivelurile sanguine de indinavir, în ciuda unei scăderi de până la 25% a nivelurilor minime.46 Un alt studiu nu a arătat niciun efect asupra nivelurilor de indinavir la subiecţii sănătoşi. ciulinul de lapte (silibinină) şi nu a găsit nicio modificare a efluxului de ritonavir sau vreun efect asupra CYP 3A4.48 Un studiu in vivo cu administrarea concomitentă de nifedipină şi silimarină la 16 voluntari de sex masculin sănătoşi a concluzionat că silimarina nu este un inhibitor puternic al CYP 3A4 in vivo. sunt necesare. Nu se ştie că nutrienţii sunt epuizaţi de IP sau care să le sporească eficacitatea. Cu toate acestea, dacă sunt prezente efecte secundare gastrointestinale, aceasta ar putea duce la deficienţe de micro şi macronutrienţi.

Inhibitori de intrare. În prezent, există două clase de inhibitori de intrare, inhibitori de fuziune şi inhibitori CCR5. Ambele sunt concepute pentru a preveni intrarea iniţială a virionului HIV în celula CD4+ prin membrana sa.

ENF, T-21 sau enfuvirtida (Fuzeon), este un inhibitor de fuziune care a fost aprobat de FDA în 2003. Acesta blochează fuziunea virusului cu membrana celulei ţintă prin legarea de proteinele receptorului celular gp41 şi împiedicând astfel virusul să intre în celulă. Acest medicament este unic deoarece este singurul medicament HAART administrat prin injecţie (două injecţii subcutanate pe zi în partea superioară a braţului, coapsei sau abdomenului). Datorită costului şi dificultăţii sale de utilizare, Fuzeon a servit ca „ultimă soluţie" sau terapie de salvare la persoanele cu experienţă intensă în tratament şi în prezenţa unei

rezistenţe virale extinse şi nu este conceput pentru a fi utilizat singur. Odată cu aprobarea a numeroase medicamente noi recent, Fuzeon este acum rar utilizat. Este destul de bine tolerat, cu excepţia iritaţiei la locul injectării, a reacţiilor alergice şi a unui risc crescut de pneumonie bacteriană. Nu există interacţiuni cunoscute medicament-nutrient de vreo semnificaţie clinică.

MVC, sau maraviroc (Selzentry), este un inhibitor CCR5 aprobat de FDA în 2007. După ce HIV se leagă de receptorii CD4 de pe membrana celulelor T, se leagă apoi de unul dintre cei doi coreceptori, CCR5 sau CXCR4. MVC este un antagonist care blochează în mod specific coreceptorii CCR5 şi împiedică legarea HIV de ei, astfel încât să nu poată intra în celulă. Limitarea acestui medicament este că diferiţi viruşi pot exprima diferiţi coreceptori: CCR5, CXCR4 sau ambii. Un test relativ costisitor numit test de tropism trebuie efectuat la orice persoană la care se ia în considerare utilizarea MVC. Acest test determină dacă virusul specific prezent se leagă la CCR5, CXCR4 sau ambele tipuri de receptori. MVC va fi eficient numai pe un pacient cu un virus CCR5-tropic. Reacţiile adverse posibile semnificative includ o reacţie alergică (erupţie cutanată) şi toxicitate hepatică. Alte reacţii adverse pot include tuse, febră, răceală, dureri musculare/articulare, dureri de stomac şi ameţeli. Dacă se utilizează MVC, este posibil să fie necesară ajustarea dozelor de alte medicamente (inclusiv, dar fără a se limita la INNTI, IP, contraceptive orale, anumite alte antimicrobiene). O altă problemă potenţială este că alte celule ale sistemului imunitar prezintă receptori CCR5, iar MVC îi poate afecta şi poate creşte riscul altor infecţii şi cancere. La data scrierii, acest lucru nu a fost observat în studiile clinice.

Inhibitori de integrază. RAL, sau raltegravir (Isentress), a fost aprobat de FDA în 2007 şi aparţine acestei cele mai noi clase de medicamente antiretrovirale. În prezent, mai mulţi inhibitori de integrază sunt în dezvoltare. Aceste medicamente perturbă enzima integrază, care facilitează încorporarea ADN-ului HIV în ADN-ul uman şi, prin urmare, previne replicarea virală în celulele T. RAL este relativ bine tolerat, uşor de luat şi a demonstrat o capacitate remarcabilă de a creşte numărul de CD4 şi de a scădea încărcătura virală la niveluri nedetectabile la pacienţii cu experienţă înalt de tratament cu probleme semnificative de rezistenţă. Cele mai frecvente efecte secundare includ diaree, greaţă, dureri de cap şi febră. Alte probleme posibile pot include reacţia de hipersensibilitate, anemie şi toxicitate hepatică. Nu au fost identificate interacţiuni semnificative cu nutrienţii.

Combinaţii şi medicamente cu două clase. Crearea şi aprobarea acestor formulări combinate cu doză fixă au permis simplificarea dozării şi au scăzut semnificativ povara pastilelor pentru pacienţii care le iau. Problemele, efectele secundare şi interacţiunile componentelor individuale sunt aplicabile acestor combinaţii.

Combinaţii cu o singură clasă (toate INRT):

3TC şi AZT (Combivir)

3TC, AZT şi ABC (Trizivir)

FTC şi TDF (Truvada)

Combinaţii cu două clase (NRTI + NNRTI):

FTC, TDF, EFV (Atripla)

FTC, TDF, RPV, (Complera)

Dintre aceste combinaţii, FTC/TDF şi FTC/TDF/EVF sunt utilizate destul de intens în standardul actual de îngrijire. FTC/TDF/RPV a fost aprobat de FDA în august 2011 şi are avantajul de a înlocui EFV cu RPV, eliminând astfel efectele secundare ale EFV.

Stabiliţi o fundaţie pentru sănătate şi bunăstare pe baza principiilor naturopatice

Standardul naturistului de încorporare a dietei sănătoase şi a practicilor de stil de viaţă nu poate fi subliniat prea mult pentru persoanele HIV+. Este posibil ca aceşti pacienţi să ia un număr mare de medicamente, suplimente nutritive sau ambele, ceea ce duce la un stres biochimic suplimentar asupra organismului. Prin urmare, fiecare pacient ar trebui să fie încurajat în mod clar şi să i se reamintească continuu să menţină obiceiurile alimentare menite să asigure o sănătate optimă a GI şi un aport nutriţional.

Cea mai importantă recomandare este de a încuraja un aport ridicat de apă filtrată sau sigură pentru a reduce stresul oxidativ şi a reduce încărcătura toxică a HIV şi a medicamentelor.50 Aceşti pacienţi ar trebui, de asemenea, încurajaţi să menţină un aport optim de proteine. poate fi necesar să se furnizeze proteine suplimentare pentru a preveni pierderea în greutate. Studiile care utilizează doze mari de proteine din zer şi aminoacizi (L-glutamina, L-arginina) s-au dovedit eficiente în inversarea sau prevenirea risipei induse de HIV.53-55 S-a constatat, de asemenea, că acizii graşi esenţiali sunt deficienţi la pacienţii HIV+. Studiile au demonstrat că pacienţii HIV+ care consumă cantităţi generoase de EFA au o masă celulară crescută şi un risc scăzut de progresie spre SIDA.56’58 Pacienţii HIV+ şi subiecţii sănătoşi care ingerează sucuri de fructe sau un concentrat de fructe-legume pe termen lung s-au descoperit că au niveluri mai mari de micronutrienţi şi antioxidanţi.59,60. fructele în dieta lor pentru a ajuta la menţinerea nivelului de micronutrienţi şi fibre esenţiale.61,62

Pacienţii cu HIV+ au nevoie de obicei de stimulare a apetitului, de susţinere a enzimelor digestive sau ambele pentru a combate efectele adverse ale HIV, HAART şi antibioticele profilactice asupra sistemului gastrointestinal. alimente şi fum de ţigară. Ouăle crude, laptele nepasteurizat, carnea sau peştele insuficient gătite şi alimentele potenţial contaminate trebuie, de asemenea, evitate pentru a scădea riscul de OI gastrointestinale şi paraziţi.

Medicii naturopati ar trebui să fie extrem de precauţi în luarea în considerare a dietelor de eliminare a alergiilor la pacienţii cu HIV+, din cauza probabilităţii deficienţelor de nutrienţi, maldigestiei şi malabsorbţiei cauzate de HIV în sine şi de medicamentele HAART. O alternativă mai sigură este de a recomanda înlocuirea alergenilor alimentari obişnuiţi, câte

un aliment, pentru a vă asigura că pacienţii pot menţine diete de înlocuire fără a scădea aportul caloric şi de nutrienţi în timp. Îndepărtarea viciilor alimentare şi a alimentelor iritante poate fi unul dintre cele mai provocatoare aspecte ale muşcării pacienţilor HIV+ către o stare de sănătate optimă, deoarece există atât de multe alte provocări cu prioritate mai mare şi o nevoie vitală de a menţine masa corporală.

Factorii stilului de viaţă ar trebui să facă parte din fundaţia naturistă cu fiecare pacient HIV+. S-a demonstrat că exerciţiile aerobe oferă beneficii persoanelor cu boli de imunodeficienţă, în special prin reducerea stresului şi îmbunătăţirea stării de spirit. Indivizii HIV+ au avut creşteri ale celulelor CD4, CD8 şi NK imediat după exerciţiul aerobic, iar exerciţiile pe termen lung au demonstrat creşteri ale parametrilor imunitari. intervenţii.68

Toţi pacienţii trebuie încurajaţi să creeze un mediu optim de somn şi să doarmă 8 până la 10 ore în fiecare noapte. Somnul este esenţial pentru repararea şi reconstrucţia ţesuturilor şi s-a demonstrat că creşte celulele NK şi limfocitele circulante.69,70.

Pacienţii HIV+ implicaţi în activităţi de grup au un prognostic mai bun, precum şi o scădere a stresului şi a anxietăţii. Dovezile anecdotice leagă supravieţuirea pe termen lung la SIDA cu una sau mai multe dintre următoarele: a avea o atitudine pozitivă faţă de boală, participarea la comportamente care promovează sănătatea, implicarea în activităţi spirituale şi participarea la activităţi care susţin comunitatea HIV+. S-a demonstrat că intervenţia de grup structurată şi scurtă pentru deces din cauza pierderii celor dragi scade cortizolul plasmatic şi îmbunătăţeşte câţiva markeri imuni la pacienţii cu HIV.71,72 Alte forme de ameliorare şi management al stresului s-au dovedit eficiente pentru îngrijirea sănătăţii pacientului HIV+ G. Managementul cognitiv comportamental al stresului este o formă ghidată de antrenament de relaxare. S-a demonstrat că îmbunătăţeşte calitatea vieţii la femeile HIV+, scade titrurile de anticorpi herpes simplex 2 la bărbaţii HIV+, îmbunătăţeşte valorile de laborator HIV şi are efecte de durată asupra calităţii vieţii şi bunăstării psihologice a pacienţilor.73'78

Angajarea în rugăciune, inclusiv vindecarea la distanţă, a demonstrat mai puţine noi boli care definesc SIDA, scăderea severităţii bolii, mai puţine vizite la medic, mai puţine spitalizări şi îmbunătăţiri semnificative ale stării de spirit. În cele din urmă, râsul a fost asociat cu îmbunătăţirea valorilor WBC şi scăderea stresului.81

Stabiliţi un protocol de nutrienţi de bază

Înlocuiţi deficienţele nutritive cunoscute cauzate de HIV. S-a demonstrat că reaprovizionarea cu vitamine şi minerale este eficientă la pacienţii cu HIV+.82'84 Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 1078 de gravide din Tanzania infectate cu HIV, a raportat că administrarea de vitamina A (vitamina A preformată şi beta-caroten) şi multivitamine cu costuri reduse (vitaminele B, C şi E) a întârziat progresul, ceea ce a întârziat până la AIDS. necesitatea iniţierii terapiei antiretrovirale. Adăugarea multivitaminelor cu costuri reduse a fost semnificativă statistic comparativ

cu placebo sau vitamina A în monoterapie.85 Numeroase deficienţe de vitamine şi minerale au fost identificate cu progresia bolii HIV.86 Aceste deficienţe se datorează probabil pierderii, absorbţiei slabe sau utilizării şi consumului rapid.

Caseta 173-4 rezumă nutrienţii care s-au dovedit a fi deficitare la pacienţii cu HIV. Dozele zilnice tipice necesare pentru a completa deficienţele luate în doze divizate de-a lungul zilei sunt notate în paranteze, urmate de justificarea sau beneficiile.

Deficienţele de nutrienţi (doze mari de beta-caroten, vitamina D, acetil-L-carnitină, dehidroepiandrosteron [DHEA], testosteron, glutation redus şi catalază) care nu sunt incluse în mod obişnuit într-un supliment de multivitamine/multiminerale trebuie înlocuite prin regimuri alimentare specifice sau prin suplimente suplimentare. Trebuie folosite forme naturale de beta-caroten, deoarece dovezile sugerează că formele sintetice pot creşte riscul de cancer pulmonar la persoanele fumătoare.

Furnizaţi alţi nutrienţi pentru a susţine funcţia imună optimă. Caseta 173-5 rezumă nutrienţii care s-au găsit

CASETA 173-4 Deficienţe de nutrienţi la pacienţii cu HIV

Vitamina A (15.000-30.000 UI luate cu alimente) încetineşte progresia spre SIDA şi scade mortalitatea, îmbunătăţeşte creşterea la sugari, scade piperizarea asociată cu diareea cronică şi previne deteriorarea GI la mame şi sugari.214-217 Poate creşte riscul de transmitere a HIV prin alăptare, dar nu are efect asupra mortalităţii cu 1824 luni. scăderea aportului alimentar, absorbția slabă a GI, pierderea urinară mare, deteriorarea sintezei proteinelor hepatice şi nevoile crescute din cauza infecţiei cronice.

Suplimentarea cu betacaroten (60-120 mg/150.000 UI luate cu alimente) a crescut numărul de CD4+, raportul CD4/CD8, numărul total de limfocite şi scăderea mortalităţii.219-221 Deficienţa găsită la toţi pacienţii HIV+ se datorează probabil unei digestii proaste, scăderii eliminării radicalilor liberi şi eliminării ridicate a radicalilor liberi222.

Folat (400 mcg) a normalizat diferenţierea celulară. Deficienţa se datorează cel mai probabil malabsorbţiei; Deficienţa indusă de AZT poate creşte riscul de toxicitate a măduvei osoase.223,224

Suplimentarea cu vitamina B1 (50 mg) este asociată cu supravieţuirea crescută la pacienţii HIV+ şi cu scăderea progresiei spre SIDA.225-227

Vitamina B6 (50 mg) este esenţială în metabolismul acidului nucleic şi proteinelor şi în răspunsurile imune celulare şi umorale.228,229 Supleţia de vitamina B6 atât singură, cât şi împreună cu CoQ10 a crescut IgG circulante, celulele CD4+ şi raporturile CD4/CD8.230.

Vitamina B12 (1000 mcg hidroxi-, metil- sau cianocobalamină, cel mai bine se administrează prin injecţii intramusculare de 3 ori pe săptămână - forma alternativă este de 1000 mcg sublinguală zilnic) este importantă în mai mulţi parametri ai funcţiei imune, diferenţierea corectă a celulelor şi funcţia nervoasă şi în scăderea nivelului de homocisteină. Suplimentarea vitaminei B12 poate îmbunătăţi numărul de limfocite, raporturile CD4/CD8 şi activitatea celulelor NK.231 S-a descoperit, de asemenea, că suplimentarea inversează complexul de demenţă SIDA atunci când este asociată cu niveluri scăzute.232 Deficienţa a fost asociată cu risc crescut de progresie spre SIDA şi cu boala HIV în general.233-235.

Deficit de vitamina D (5000 UI) întâlnit frecvent la bărbaţii urbani infectaţi cu HIV, cu încărcătură virală suprimată şi CD4 > 200; Consumul de tutun a fost corelat cu deficienţa severă.236 Nivelurile nedetectabile de vitamina D la pacienţii HIV+ au fost corelate cu infecţia HIV mai avansată, număr mai scăzut de CD4, niveluri mai mari de TNF-alfa.237 S-a găsit o densitate minerală osoasă mai mică la pacienţii cu HIV care utilizau combinaţia tenofovir/emtriciabină.238

Vitamina E (800 UI pe zi – amestec de tocoferoli administraţi cu alimente) este indicată pentru a scădea peroxidarea lipidelor, pentru a proteja împotriva daunelor oxidative induse de AZT la mitocondriile cardiace, pentru a normaliza funcţia imună şi a încetini progresia spre SIDA.239-244 Deficienţa se găseşte la majoritatea pacienţilor HIV+, cu pierdere, şi în progresie spre SIDA.245.

Cuprul (2 mg) poate inhiba proteaza HIV şi replicarea virală.246 Deficienţele de cupru sunt asociate cu terapia AZT şi SIDA.247,248.

Deficitul de magneziu (300 mg) se găseşte la pacienţii cu SIDA.249.250

Seleniu (400 mcg) pentru a suprima progresia HIV-1, a încărcăturii virale şi pentru a asigura îmbunătăţirea indirectă a numărului de CD4.251 Reduce mortalitatea asociată HIV, scade anxietatea la consumatorii HIV+ de droguri recreative şi scade spitalizările şi costurile de îngrijire a pacienţilor HIV+252-255. aportul, malabsorbţia şi diverse infecţii.256

S-a constatat că zincul (15 mg – nivelurile optime de aport nu au fost determinate) scădea frecvenţa OI.257,258 Deficienţa este observată la toţi pacienţii HIV+ care progresează spre SIDA.259.

Acetil-r-carnitina (2-6 g cel mai bine luate din alte proteine pentru a optimiza absorbţia) este esenţială pentru furnizarea corectă de energie, precum şi pentru funcţiile metabolice critice. Deficienţa este frecventă la pacienţii HIV+ şi creşte riscul de modificări ale oxidării acizilor graşi.260-262 Repleţia a fost, de asemenea, asociată cu o reducere a trigliceridelor serice, scăderea riscului de pierdere, creşterea celulelor CD4 şi reducerea apoptozei, niveluri crescute de factor de creştere asemănător insulinei serice, reducerea peritoxicităţii mitocondriale şi a tratamentului neurotoxic. neuropatie.263-268 De asemenea, a fost demonstrat ca un tratament eficient pentru acidoza lactică indusă de NRTI.269

DHEA (15-50 mg administrat cu alimente) ajută la creşterea numărului de CD4, la stimularea funcţiei imunitare şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii.270,271

Testosteronul (injectare intramusculară săptămânală) este indicat dacă nivelurile serice sunt scăzute pentru a scădea pierderea de corp slab şi de masă musculară.272

S-a descoperit că glutationul/GSH (creştet prin seleniu şi N-acetil-cisteină sau pulbere de proteine din zer) scad progresia bolii şi mortalitatea.273-276 Deficienţe sunt găsite atât la pacienţii HIV+ fără simptome, cât şi la pacienţii cu SIDA.277,278.

Mulţi dintre aceşti nutrienţi pot fi completaţi prin utilizarea unei diete extrem de nutritive şi a unei multivitamine bune. Câteva multivitamine au fost dezvoltate special pentru a înlocui deficienţele pacienţilor cu HIV+ şi includ doze mari de carotenoizi, vitamine B, antioxidanţi şi uneori enzime digestive. Luarea unei multivitamine concepute special pentru HIV reduce povara pastilelor si sporeste complianţa. Dimpotrivă, este, în general, mai rentabil să utilizaţi o multivitamine de bază şi să suplimentezi individual cu nutrienţi suplimentari.

SIDA, sindromul imunodeficienţei dobândite; DHEA, dehidroepiandrosteron; GI, gastrointestinal; GSH, hormon de stimulare a creşterii; HIV, virusul imunodeficienţei umane; NK, ucigaş natural; NRTI, inhibitori nucleozidici/tide transcriptază inversă; OI, infecţie oportunistă.

înlocuieşte sau reduce alte deficienţe de nutrienţi sau au acţiune benefică la pacienţii cu HIV, dozele lor zilnice împărţite pe parcursul zilei şi efectele suplimentării.

Toţi aceşti nutrienţi au beneficii, dar cresc semnificativ costul total şi povara pastilelor. Prin urmare, ar trebui să se acorde prioritate nutrienţilor cei mai esenţiali (EFA şi DHEA) şi cele mai ieftine (vitamina C) sau pentru a aborda simptomele specifice, aşa cum este descris în secţiunea următoare.

Oferiţi terapii pentru a aborda simptomele constituţionale, efectele secundare ale medicamentelor şi simptomele imunodepresiei

Următoarele sunt câteva abordări pentru afecţiuni specifice de sănătate şi OI. Medicul naturist ar trebui să se străduiască să identifice şi să înlăture cauza, să tonifice sistemele şi să trateze fiecare pacient în mod individual.

Candida albicans/afta bucală. Creşterea excesivă a acestui organism fungic poate apărea ca urmare a HIV în sine (un număr scăzut de CD4+, care reduce capacitatea imunitară a organismului) sau secundar tratamentului antibiotic profilactic. Pe cale

orală, poate provoca durere şi îngreunează alimentaţia, ceea ce poate duce la reducerea aportului caloric şi la probleme ulterioare. În intestine, poate provoca inflamaţii şi poate compromite absorbţia nutrienţilor. În esofag, poate provoca durere şi trebuie tratată rapid prin medicamente antifungice.

Pentru tratament, pacienţii ar trebui să evite alimentele care favorizează creşterea drojdiei, cum ar fi carbohidraţii simpli, zahărul, produsele de patiserie şi legumele cu amidon. Aceste opţiuni ar trebui luate în considerare:

• Probiotice: oferă şi susţin flora sănătoasă prin consumul de alimente fermentate, precum şi prin utilizarea suplimentelor cu cel puţin 8 miliarde de unităţi formatoare de colonii (CFU), cel mai bine luate cu

CASETA 173-5 Nutrienţi care au fost găsiţi pentru a înlocui sau reduce alte deficienţe de nutrienţi sau au acţiuni benefice la pacienţii cu HIV

Silybum marianum/ciulin de lapte (300 mg extract standardizat departe de HAART) este indicat tuturor pacienţilor trataţi cu HAART pentru a îmbunătăţi funcţia hepatică, a reduce afectarea ficatului şi a creşte activitatea antioxidantă a celulelor sanguine.279

NAC (2-8 g cel mai bine luate din alţi nutrienţi, dar poate fi necesar să fie luate împreună cu alimente pentru a reduce suferinţa gastrointestinală) este indicată pentru a preveni pierderea de aminoacizi care conţin sulf, pentru a creşte GSH, a scădea activitatea TNF-a şi a creşte numărul de celule CD4.280-282

CoQ10 (100-300 mg) a optimizat funcţia mitocondrială şi a înlocuit deficienţa.283,284 Repleţia cu CoQ10 a crescut IgG circulant, celule CD4+ şi raporturi CD4/CD8.285,286.

Vitamina C (2-6 g), atunci când este combinată cu vitamina E, a scăzut semnificativ stresul oxidativ şi a demonstrat o tendinţă de scădere a încărcăturii virale.287

alimente. Speciile benefice includ Lactobacillus acidophilus/bifidus; Lactobacillus GG, o tulpină bine cercetată din Germania; sau Saccharomyces boulardii, care este cel mai bun pentru colita indusă de antibiotice şi poate ajuta la deplasarea florei patogene.88-92

Usturoi (1 până la 2 g cel mai bine să fie luate înainte de masă): usturoiul este un antifungic puternic care s-a dovedit a scuti flora nepatogenă; reţineţi că pacienţii trataţi cu HAART nu trebuie să ia usturoi suplimentar.93

Ulei de oregano (300 mg cel mai bine să fie luat departe de alimente): Acesta este, de asemenea, un antifungic puternic.94

Nistatina şi fluconazolul: ambele sunt antifungice farmaceutice.

Boli Cardiovasculare. Această problemă devine din ce în ce mai problematică şi răspândită în populaţia HIV+. Efectele adverse asupra lipidelor serice şi glucozei care însoţesc utilizarea medicamentelor HAART (în special IP şi NRTI de tip D) promovează în mod semnificativ bolile cardiovasculare, în special la pacienţii deja cu risc crescut (unde există factori predispozanţi, cum ar fi antecedentele familiale pozitive).

Toţi pacienţii trataţi cu HAART ar trebui încurajaţi să instituie o dietă preventivă, să adopte un stil de viaţă sănătos şi să pună în aplicare recomandări de exerciţii pentru a promova sănătatea cardiovasculară. S-a demonstrat că exerciţiul în special creşte capacitatea aerobă funcţională, elimină deficienţa aerobă funcţională şi îmbunătăţeşte măsurile de performanţă la efort (consumul maxim de oxigen îmbunătăţit, pulsul de oxigen, volumul curent, ventilaţia şi puterea picioarelor).95,96 Usturoiul trebuie evitat datorită interacţiunii sale adverse cu medicamentele HAART. Următorii nutrienţi specifici trebuie luaţi în considerare:

Suplimentarea acetil-L-carnitinei (2-6 g cel mai bine luate din alte proteine pentru a optimiza absorbţia) a fost, de asemenea, asociată cu o reducere a trigliceridelor serice.

CoQ10 (100-300 mg) poate îmbunătăţi funcţia cardiovasculară.97

Arginina (7,4 g luate din alimente) scade ateroscleroza.98

EFA (5 g luate cu alimente) pot scădea lipidele.99

Diaree. Aceasta este o plângere comună şi o problemă care poate afecta foarte mult calitatea vieţii. O persoană HIV+ poate dezvolta diaree din numeroase motive; etiologia specifică ghidează alegerea tratamentului. Cauzele pot include enteropatia asociată cu HIV, reacţii adverse HAART (vezi medicamente specifice - aceasta este în special o problemă cu IP), reacţii adverse la antibiotice, infecţii gastrointestinale şi alergii sau intoleranţe alimentare. O diaree de tip osmotic poate rezulta si din consumul de prea multe capsule de gel indigeste (din medicamente si suplimente) acumulate in lumenul intestinal.

GHI

Prima prioritate de tratament este eliminarea cauzei, dacă este posibil. Există o incidenţă crescută a intoleranţei la gluten la persoanele HIV+.100 Intoleranţa la lactoză şi sindromul colonului iritabil sunt, de asemenea, posibilităţi. Alergiile/sensibilităţile alimentare trebuie excluse cu precauţie. Culturile de scaun şi testarea pentru ovule şi paraziţi ar trebui luate în considerare pentru a detecta cauzele infecţioase suspectate, iar pacienţii trebuie trataţi conform indicaţiilor pentru fiecare etiologie microbiană. Toate suplimentele de nutrienţi pot fi oprite temporar pentru a detecta o cauză osmotică şi apoi reintroduse pe rând pentru a determina cauzele potenţiale.

Paşii de prevenire includ evitarea apei de la robinet nefiltrate, laptele sau produsele lactate nepasteurizate, gheaţa obţinută din apă de la robinet nefiltrată, fructele şi legumele crude, cu excepţia cazului în care pot fi curăţate personal sau spălate cu agenţi antimicrobieni corespunzători, carne şi peşte crud sau rare, carne sau crustacee care nu sunt fierbinţi atunci când sunt servite şi alimente de la vânzătorii stradali. Deshidratarea poate fi prevenită prin înlocuirea electroliţilor; Trebuie incluse ciorbe, supe, sucuri de fructe şi legume sau băuturi bogate în nutrienţi.

Prevenirea malnutriţiei; dacă este prezentă diareea, malabsorbţia nutrienţilor este o consecinţă probabilă. Asiguraţi un aport adecvat de micro şi macronutrienţi cu un supliment de multivitamine/multiminerale şi menţineţi un aport adecvat de proteine (cerinţele pot creşte la 100 până la 150 g/zi). Intervenţia alimentară iniţială poate include simplificarea dietei (dieta BRAT: banane, orez, sos de mere, pâine prăjită) sau folosirea a 1 lingură suc de roşii combinată cu 1 lingură suc de varză murată (un protocol predat de Dr. John Bastyr două generaţii de studenţi naturisti şi folosit cu succes clinic considerabil de editorul senior pentru a facilita şi promova electromedicina). Pudra de roşcove este un astringent care poate ajuta simptomatic. Începeţi cu 1 linguriţă în sos de mere şi creşteţi până la 6 linguriţe/zi după cum este necesar.

Luaţi în considerare aceste suplimente suplimentare:

Furnizaţi şi sprijiniţi flora sănătoasă aşa cum a fost descris mai devreme în îngrijirea infecţiei cu candidoză.88-92

L-glutamina (9 până la 40 g este cel mai bine luată de la alte proteine) este un aminoacid care oferă combustibil pentru enterocitele intestinale subţiri. Utilizarea unei pudre este cea mai eficientă şi mai rentabilă. Începeţi cu 3 g de trei ori pe zi. Aceasta poate fi crescută până la 40 g pe zi, dacă este necesar. Această doză mare poate duce la psihoze, de aceea pacientul trebuie monitorizat îndeaproape.101

Difenoxilatul şi atropina (Lomotil), loperamida (Imodium) şi coaja de psyllium (Metamucil) sunt intervenţii farmaceutice comune.

Virusul Herpes Simplex/Herpes Zoster/Zonster. Toate afecţiunile cu etiologie virală de tip herpes sunt considerate împreună, deoarece abordarea tratamentului este similară pentru fiecare. Sechelele herpesvirusurilor tind să se manifeste pe piele într-un model de distribuţie dermatomal. Aceste simptome pot apărea secundar diferitelor tipuri de stres, fluctuaţiilor hormonale sau unui răspuns slab al sistemului imunitar. În primul rând, încercaţi să identificaţi şi să eliminaţi cauzele stresului (inclusiv expunerea alimentară, emoţională şi la lumina soarelui) şi susţineţi funcţia imunitară. În al doilea rând, abordaţi simptomele (cel mai adesea durerea este în prim-plan).

Medicii naturopati ar trebui să ia în considerare următoarele:

Sugestiile dietetice includ eliminarea alimentelor bogate în L-arginina (promovează replicarea herpesului), cum ar fi ciocolata, nucile şi alunele, şi creşterea alimentelor bogate

în L-lizină (antagonizează L-arginina), cum ar fi cerealele integrale, lactatele, peștele, boabele de lima și soia.

L-lizină: 1000 mg de trei ori pe zi departe de alimente în timpul unui focar; 500 mg de trei ori pe zi departe de alimente profilactic.102

Extract de frunze de măslin: 2000 mg este un antiviral eficient.103

Monolaurină: acest antiviral, luat la 300 până la 600 mg de trei ori pe zi, este eficient împotriva virusurilor ADN încapsulate.104

Melissa officinalis: un botanic antiviral folosit local.105

Glycyrrhiza glabra: o botanică antiviral orală și topică.106

Tinctură de plante (pe părți): Hydrastis (1), Taraxacum officinale (rădăcină) (2), Lomatium (2), Passiflora (1), Astragalus (1), Gelsemium (15 picături/oz); 60 de picături la fiecare 2 ore în timpul prodromului, de patru ori pe zi în timpul unui focar, de două ori pe zi pentru prevenire.

Aciclovir/valaciclovir: terapie antivirală farmaceutică.

Sarcomul Kaposi. Sarcomul Kaposi (KS) este un neoplasm asociat HIV de origine vasculară, care tinde să apară atunci când numărul de CD4+ scade sub 500/mm3. KS este rar întâlnit în afara populației HIV+. Etiologia SK asociată cu SIDA este puțin înțeleasă, dar se crede că mai mulți factori contribuie, inclusiv prezența virusului herpes uman (HHV) tip 8, un răspuns imunitar compromis și hormoni (aceasta apare rar la femei, iar terapia cu androgeni determină proliferarea crescută a tumorilor). Se găsește cel mai frecvent în zonele geografice bogate în fier. Interesant este că 90% dintre cazurile legate de SIDA din Statele Unite apar la bărbați homosexuali, ceea ce face rară la bărbații, femeile heterosexuali și consumatorii de droguri IV.

KS începe ca macule sau papule crescute și poate progresa la plăci mari sau noduli. Culoarea variază de la roz la violet sau maro-negru. Leziunile pot fi rotunde sau ovale și nu se albesc atunci când se aplică presiune asupra lor. Leziunile apar adesea mai întâi pe pielea superioară a corpului sau pe suprafețele mucoasei. În forma lor agresivă, ele pot deveni larg diseminate și se pot manifesta oriunde pe piele, mucoase, ganglioni limfatici sau viscere (inclusiv tractul gastro-intestinal de la gură la anus, plămâni, ficat, splină sau pancreas).

Tumorile KS secretă cantități crescute de factori de creștere angiogenici, factor de necroză tumorală-alfa (TNF-a), interleukina (IL)-6, factor de creștere fibroblast de bază, factor de creștere derivat din trombocite și oncostatina-M.107-112

Nivelul imunosupresiei unei persoane afectate determină cursul clinic al KS în SIDA. În prezent, nu există remedii cunoscute; diversele abordări locale și sistemice vizează atenuarea.

Tratamentul poate implica utilizarea de agenţi chimioterapeutici, cum ar fi doxorubicina, precum şi HAART standard. Excizia chirurgicală poate elimina cu succes o leziune, dar există o rată mare de recurenţă la locul afectat. Alte opţiuni cercetate care au produs rezultate diferite includ radioterapia,

Retinoizi topici şi sistemici.113

Vitamina D locală (1, 25-dihidroxivitamina D3).114

S-a demonstrat că fierul stimulează creşterea celulelor KS in vitro, în timp ce chelatorii de fier le-au redus creşterea.115,116 Având în vedere aceste informaţii, poate fi sensibil să se limiteze aportul de fier şi să se asigure că nivelul seric al fierului şi al feritinei sunt la nivelul scăzut al normalului.

Utilizarea diverşilor inhibitori de citokine şi compuşi antiangiogeneză ar putea avea un beneficiu pentru reducerea proliferării acestor tumori vasculare.

Deoarece nu există terapii curative cunoscute şi tratamentul paliativ al SK este dificil în cel mai bun caz, medicii naturisti au ocazia să fie creativi şi să aducă o contribuţie în acest domeniu. Având în vedere asocierea dintre SK şi HHV de tip 8, poate fi benefică utilizarea terapiilor antiherpetice dacă se ştie că un pacient este pozitiv pentru virusul herpes simplex.117 Aplicarea topică a unui preparat medicinal de turbă a dus la remiterea leziunilor topice de KS la mai mulţi pacienţi. Glutationul (NAC ca precursor) ar putea fi de ajutor şi în tratamentul leziunilor KS.118-120.

Lipodistrofie. Lipodistrofia este o redistribuire a ţesutului adipos de la extremităţi la trunchi. Se manifestă adesea cu o „cocoaşă de bivol" cushingoid peste regiunea toracică superioară a spatelui sau cu obezitate trunchială. Problemele de imagine de sine sunt adesea cele mai importante pentru pacienţii care se confruntă cu această afecţiune. Lipodistrofia poate apărea ca urmare a modificărilor metabolismului lipidic secundar HAART sau pur şi simplu infecţiei cronice cu HIV (mai mare de 15 ani).121 Având în vedere aspectul cocoaşei de bivol, este posibil ca la această problemă să contribuie anomaliile suprarenale. Creşterea cortizolului seric duce la creşterea eliberării de insulină din pancreas, care conduce glucoza din sânge în stocarea în celulele adipoase. Acest lucru duce la creşterea obezităţii trunchiului,122'125 un mecanism fiziologic care trebuie luat în considerare în abordarea terapeutică, precum şi în cercetările viitoare. De asemenea, s-a constatat că lipodistrofia creşte odată cu lipsa exerciţiilor fizice.126 În plus faţă de corectarea insuficienţelor nutritive alimentare, suplimentarea nutrienţilor conform protocolului general, creşterea exerciţiilor fizice şi asigurarea că glicemia este reglată în mod corespunzător, se poate lua în considerare utilizarea următoarelor:

L-glutamina (10 g în doze divizate departe de alimente).127,128

Acetil-L-carnitină (2-6 g distanţă de alimente) pentru optimizarea funcţiei mitocondriale.129'131

Uridină (36 g de trei ori pe zi timp de 10 zile consecutiv pe lună) pentru normalizarea grăsimii subcutanate.132

Testosteron (10 g de gel de testosteron pe zi) la bărbaţii HIV+ cu obezitate abdominală şi testosteron scăzut; scăderea masei de grăsime corporală, totală şi abdominală; şi creşterea masei corporale slabe.133

Decanoatul de nandrolon (150 mg IM la fiecare 2 săptămâni) poate creşte masa corporală mai eficientă decât testosteronul.134

Tesamorelin, un analog al factorului de eliberare a hormonului de creştere (2 mg per injecţie subcutanată), scade ţesutul adipos visceral şi trigliceridele fără a agrava glicemia.135

Dimetil sulfoxid (DMSO)/bromelainã (5% bromelainã compusã în gel DMSO aplicat de două până la trei ori pe zi). Aplicaţiile topice au dus la reducerea depozitelor adipoase cushingoide.

Tratamentul convenţional poate include îndepărtarea chirurgicală a depozitelor adipoase trunchiului. Deşi aceasta poate să nu fie cea mai de dorit abordare din cauza caracterului invaziv al acesteia, pacienţii care sunt supuşi acestei proceduri tind să fie fericiţi după aceea datorită imaginii lor de sine mai pozitive.

Injecţiile bucale cu acid polilactic (PLA/Nufill) s-au dovedit a fi sigure şi pot reduce semnele cosmetice şi simptomele depresive ale lipodistrofiei şi pierderii.136

Anemia macrocitară. Anemia macrocitară poate fi un efect secundar al malabsorbţiei nutrienţilor sau un efect secundar al HAART (AZT provoacă toxicitate măduvei osoase; IP-urile pot cauza absorbţie necorespunzătoare).137,138 Pot fi luate în considerare următoarele tratamente:

Vitamina B12 (hidroxicobalamină/metilcobalamină/cianocobalamină 1000 mcg/mL administrată IM de trei ori pe săptămână) este un nutrient important pentru diviziunea şi diferenţierea corectă a celulelor.139 Dacă o injecţie IM nu este disponibilă, comprimatele sublinguale la 1000 mcg/zi pot fi utilizate pentru a evita problemele de absorbţie intestinală.

Acidul folic (400 mcg/zi, găsit în majoritatea suplimentelor multivitamine/multiminerale bune) şi complexul de vitamine B (3 ml IM în fiecare săptămână) sunt, de asemenea, indicate pentru diviziunea şi diferenţierea corectă a celulelor.140,141.

neuropatie. Acest lucru se manifestă de obicei la periferie, în special la picioare. Îşi poate funcţiona proximal pe măsură ce creşte în severitate. Cel mai adesea este observată fie ca urmare a infecţiei cu HIV pe termen lung, fie ca efect secundar al INRT de tip D şi efectul lor toxic asupra mitocondriilor din neuroni.142,143 Diabetul zaharat de tip 2 poate fi, de asemenea, un factor, la fel ca şi supradozele de vitamina B6 (mai mare de 200 mg/zi).144

De asemenea, pot fi luate în considerare următoarele tratamente:

Acetil-L-carnitina (2 până la 6 g luate cel mai bine din alte proteine pentru a optimiza absorbţia) scade riscul de modificări ale oxidării acizilor graşi şi al aprovizionării cu energie, îmbunătăţeşte funcţiile metabolice critice şi scade durerea.145

EFA (5 g/zi cu alimente) sunt agenţi antiinflamatori şi componente ale membranelor celulare sănătoase.146

Vitamina B12 (1000 mcg/mL IM de trei ori pe săptămână) este un nutrient important pentru diviziunea şi diferenţierea corectă a celulelor.

Complexul de vitamina B (1 mL IM de trei ori pe săptămână) este indicat pentru diviziunea şi diferenţierea celulară corectă.147,148.

CoQ10 (100-300 mg) este indicat pentru optimizarea funcţiei mitocondriale.149.150

Acidul alfa-lipoic (600 mg/zi) poate diminua durerea.151

Condiţii psihologice. Probleme precum depresia, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, disfuncţia sexuală şi abuzul de substanţe sunt extrem de frecvente în populaţia HIV+. Aceste probleme pot avea componente fiziologice, precum şi psihologice, dar pot să nu fie abordate în mod adecvat de către alţi furnizori.

Ideile de suicid şi tentativele de sinucidere pot fi, de asemenea, o problemă pentru această populaţie. Pe măsură ce calitatea vieţii se deteriorează, povara tratamentului medical în curs creşte şi prietenii apropiaţi mor, dorinţa de a trăi poate scădea. Este esenţial ca practicienii să fie întotdeauna vigilenţi pentru semnele de gândire suicidară sau pierderea speranţei la pacienţi. Aceste semne trebuie luate în serios şi nu ar trebui să ezitaţi să aduceţi ajutor profesional cu experienţă pentru a ajuta aceşti pacienţi.

În considerarea tratamentului oricărei probleme psihologice la această populaţie de pacienţi, trebuie să se exercite o precauţie extremă din cauza problemelor de polifarmacie şi a interacţiunilor medicament-nutrienţi. Mulţi dintre aceşti pacienţi iau un număr substanţial de medicamente farmaceutice. Sunt probabile interacţiuni între mulţi nutrienţi şi aceste medicamente şi chiar între medicamentele în sine. Înainte de a institui orice tratament, toate interacţiunile potenţiale trebuie cercetate, identificate şi luate în considerare.

Un exemplu al acestei probleme este utilizarea potenţială a sunătoarei, un antidepresiv din plante utilizate în mod obişnuit. După cum sa discutat anterior, sunătoarea este un inductor al enzimei de detoxifiere a citocromului P-450 3A4 în ficat şi s-a descoperit că reduce nivelurile serice ale diferitelor medicamente HAART. Prin urmare, teoretic poate reduce eficacitatea acestor medicamente şi poate duce la probleme crescute cu rezistenţa. Utilizarea sunătoarei trebuie evitată la orice pacient care urmează HAART.

Modalităţi precum consilierea, modificarea stilului de viaţă şi homeopatia pot fi destul de utile în tratarea acestor afecţiuni psihologice. Meditaţia şi mindfulness s-au dovedit a fi eficiente pentru sănătatea psihologică. De exemplu, un program de meditaţie de reducere a stresului bazat pe mindfulness a arătat stabilizarea numărului de limfocite T CD4+ independent de utilizarea medicamentelor antiretrovirale.152 Într-un alt studiu, s-a constatat că repetarea mantramului – un cuvânt sau o expresie cu asociaţii spirituale repetate în tăcere pe tot parcursul zilei – reduce furia, precum şi creşte credinţa spirituală şi conexiunea spirituală; a fost invers asociat cu gândurile intruzive care nu sunt legate de HIV şi asociat pozitiv cu calitatea vieţii, bunăstarea spirituală existenţială totală şi sensul/pacea.153 Urmează terapii suplimentare de luat în considerare:

Suplimentarea cu multivitamine (complexul B, C şi E) a dus la o reducere a riscului de simptome depresive crescute şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii.154

Androgenii (DHEA 50 mg sau testosteron 300 mg IM săptămânal) pot îmbunătăţi starea de spirit, calitatea vieţii şi supravieţuirea generală şi, de asemenea, pot reduce oboseala.155,156.

Aminoacizii (dacă se constată că nivelurile sunt scăzute în urma analizelor de laborator de specialitate) ar trebui prescrişi în combinaţii adaptate pentru a completa deficienţele.157,158.

Zincul (25 mg/zi) poate servi la normalizarea nivelurilor şi la îmbunătăţirea eficacităţii antidepresivelor.159

EFA (5 g/zi cu alimente) s-a dovedit a fi utile ca tratament adjuvant în tulburările depresive.160,161

SAMe (1600 mg/zi) sa dovedit a fi la fel de eficient ca imipramina (150 mg) în tratarea depresiei majore şi este mai bine tolerat.162

Risipirea. În 1987, CDC a definit sindromul de epuizare asociat HIV ca o pierdere involuntară în greutate mai mare de 10% din greutatea corporală iniţială însoţită de febră cronică, slăbiciune sau diaree. O definiţie mai completă este disponibilă în The AIDS Reader''6 (Caseta 173-6).

Masa celulară corporală (BCM) poate fi măsurată prin testul de bioimpedanţă. Cercetările arată că BCM este un predictor mai bun al supravieţuirii decât numărul de CD4. Problemele cheie care trebuie abordate cu pacienţii includ pierderea în greutate percepută, modificări ale apetitului, diaree, nivelul de energie şi dificultăţi în efectuarea activităţilor din viaţa de zi cu zi.

Etiologia risipei este cel mai probabil de natură multifactorială; unele posibile etiologii includ următoarele164:

Scăderea aportului de alimente — anorexie (scăderea dorinţei de a mânca sau pierderea poftei de mâncare cu scăderea corespunzătoare a aportului de alimente) sau greaţă

secundară medicamentelor, bolilor sistemice sau patologiei gastrointestinale; finante; dependenţă de ceilalţi; alegeri alimentare slabe.

CASETA 173-6 Criterii privind sindromul de epuizare SIDA

Sindromul risipei SIDA trebuie să îndeplinească unul dintre următoarele criterii:

Pierdere neintenţionată în greutate > 10% în 12 luni

Pierdere neintenţionată în greutate > 7,5% în 6 luni

Pierderea BCM de <5% pe parcursul a 6 luni

Bărbaţi: BCM <35% din TBW şi IMC <27 kg/m2

Femei: BCM <23% din TBW şi IMC <27 kg/m2

IMC <20 kg/m2

BCM, masa celulară corporală; IMC, indicele de masă corporală; TBW, greutatea corporală totală

Malabsorbţie/diaree cronică - duce la scăderea aportului de nutrienţi; influenţat de multe patologii şi disfuncţii (care afectează orice parte a tractului gastrointestinal: bucal, esofagian, stomac, pancreatic, biliar, hepatic şi intestinul subţire şi gros); problemele pot include infecţii, efecte secundare ale medicamentelor, deficienţe de enzime şi boli maligne; toate ar putea duce la incapacitatea de a absorbi macro şi micronutrienţi.

Alterări ale metabolismului — studiile arată că consumul de energie în repaus (REE) este mai mare la pacienţii cu HIV/SIDA decât la martorii HIV; studiile arată, de asemenea, că REE nu reglează în jos dacă este prezentă anorexia sau malabsorbţia (prin urmare, combinaţia dintre aportul caloric scăzut cu o rată metabolică care nu se adaptează la acea stare ar avea ca rezultat un bilanţ energetic negativ şi o scădere în greutate).

Anomalii ale citokinelor - nu sunt bine înţelese; TNF, IL-1 pot induce anorexie şi pot afecta utilizarea lipidelor, proteinelor şi carbohidraţilor; un exemplu este caşexia în cancer.

Anomalii endocrine — anomalii tiroidiene, insuficienţă suprarenală (cortizol, DHEA), hipogonadism (testosteron), deficit de hormon de creştere.

Abuzul de alcool – studiile arată că progresia spre SIDA este mult mai rapidă la pacienţii HIV+ care consumă cantităţi mari de alcool etilic (ETOH) faţă de aşteptările normale; ETOH poate stimula producţia de HIV, poate suprima apărarea imună (scăderea numărului de celule CD4) şi poate epuiza micronutrienţii tisulari (în special, antioxidanţii).

Conform recomandărilor generale, medicul naturist ar trebui să se străduiască să îndepărteze cauza dacă este identificabilă şi îndepărtarea este fezabilă. Apoi, el sau ea ar trebui să identifice şi să elimine posibilele alergii/intoleranţe alimentare (în special gluten

și lactate) și să asigure un aport nutrițional adecvat și adecvat prin consiliere alimentară; pacienții ar trebui, de asemenea, să fie ajutați să acceseze asistența de servicii sociale, dacă este necesar. Este posibil ca pacienții să aibă nevoie de supradoze de nutrienți. Aportul de proteine trebuie crescut la 100 până la 150 g/zi. Pacienții trebuie să fie activi și să se angajeze în exerciții zilnice.

Pot fi luate în considerare următoarele terapii:

EFA (5 g/zi cu alimente), care sunt esențiale într-o dietă sănătoasă165

Acetil-L-carnitină (2 până la 6 g/zi) pentru a optimiza metabolismul acizilor grași166

L-glutamina (10 până la 40 g), un aminoacid esențial pentru enterocite167,168

DHEA (50 mg) pentru a promova masa corporală slabă169

Melatonina (20 mg la culcare) pentru a reduce cașexia și TNF170

Marijuana (fumată, de patru ori pe zi) sau dronabinol oral (5-10 mg de patru ori pe zi) pentru a crește aportul caloric zilnic și greutatea corporală171

Progesteron (800 mg) pentru a reduce cașexia172

Testosteronul la bărbații hipogonadali pentru a crește masa corporală slabă și puterea musculară173

Steroizi anabolizanți (decanoat de nandrolon, oxandrolon, oximetolon) pentru a crește masa corporală slabă174,175

Talidomida, un modulator de citokine, pentru a crește BCM și lichidul extracelular176

Oferiți terapie antivirală specifică și imunomodulare folosind alte tratamente non-medicamentoase

Această secțiune rezumă studiile botanice, homeopatice și de medicină fizică care s-au dovedit a avea potențial pentru pacienții cu HIV. Nu sunt înlocuitori pentru HAART. Această listă este menită să ajute furnizorii de servicii medicale să găsească soluții suplimentare non-medicamentale care rezonează cu nevoile unice ale individului HIV+

Medicamente botanice

Caseta 173-7 include substanțe botanice care și-au demonstrat eficacitatea în tratarea HIV.

Homeopatie

Homeopatia poate oferi cea mai interesantă posibilitate în îngrijirea pacienților HIV+. British Journal of Homeopathy a publicat un raport despre utilizarea remediilor homeopatice constituționale (doze de 30C1M) administrate la 129 de pacienți HIV+ asimptomatici din India. Ca rezultat, 12 pacienți au devenit ELISA negativi după 3 până la 16

luni.177 Într-un alt studiu, 100 de pacienţi HIV+ cu vârsta cuprinsă între 17 şi 50 de ani (71% bărbaţi) au fost randomizaţi pentru a primi fie un singur remediu homeopat, fie un placebo. Grupul experimental care a primit remedii a arătat creşteri semnificative statistic ale celulelor T CD4+ după 6 luni.178

Alte studii în homeopatie au demonstrat succesul în îngrijirea simptomelor HIV.179 De exemplu, Bissuel şi colegii180 au raportat utilizarea sulfametoxazolului homeopat şi trimetoprim (Bactrim), prevenind reacţia de hipersensibilitate asociată în mod obişnuit cu acest medicament. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 24 de adulţi HIV+ cu un număr iniţial de CD4+ între 125 şi 500/ml, după cum au raportat Brewitt şi colegii, 181 de doze orale de hormon de creştere homeopatic au dus la îmbunătăţiri semnificative statistic ale celulelor CD4, celulelor CD8, VSH şi creşterea în greutate; apariţia redusă a OI; şi creşterea numărului de trombocite.

Utilizarea homeopatiei constituţionale ar trebui să fie considerată un aspect esenţial al îngrijirii tuturor pacienţilor HIV+, având în vedere potenţialul uimitor, efectele secundare minime şi accesibilitatea generală.

Medicina Fizica si Acupunctura. Medicina fizică este o altă terapie cu costuri reduse pe care pacienţii HIV+ o pot căuta prin intermediul unui furnizor de naturiste. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că aceste terapii joacă, de asemenea, un rol esenţial în îngrijirea pacienţilor HIV+:

Hipertermia întregului corp (de două ori pe săptămână la 108°F timp de 20 de minute) poate creşte numărul de CD4, dar trebuie folosită precauţie extremă la persoanele intolerante la căldură.182

Ozonul (insuflaţia rectală şi auditivă) poate inactiva HIV-1.183'185

S-a demonstrat că acupunctura şi moxibusţia (trei tratamente săptămânal) scad diareea, precum şi pofta de droguri ilicite (cocaină şi heroină).186'188.

S-a demonstrat că electroacupunctura (prin stimularea continuă a acupuncturii/punctelor de conductanţă ale pielii asociate cu sistemele nervoase şi imunitare), ameliorează complicaţiile neuropatiei periferice legate de HIV, creşte numărul de CD4+ şi creşte numărul altor limfocite.189,190.

S-a demonstrat că terapia prin masaj creşte numărul de celule NK, numărul de celule CD3 şi CD4 şi raportul CD4:CD8, îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi scade costurile de îngrijire a sănătăţii.191,192.

Alte studii au demonstrat creşterea şi dezvoltarea crescută şi comportamentul general la nou-născuţii expuşi la HIV, precum şi o îmbunătăţire a conservării imunităţii la copiii HIV+ în absenţa terapiei antiretrovirale.193,194.

Atingerea terapeutică, reducând anxietatea la copii.195

Stimularea cranioelectrică (microcurent 0,1 mA la 100 Hz la cleme de aligator atașate la lobii urechii 20 de minute de două ori pe zi), poate scădea anxietatea, insomnia și depresia.196

CASETA 173-7 Produse botanice care au demonstrat eficacitatea în tratarea HIV

Glycyrrhiza glabra/Wcorice (1500 mg) a inhibat fuziunea HIV și transcripția virală.295-297 Nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială sau cu probleme renale sau cardiace.

Curcuma longa/tumeric (1200 mg) a inhibat integraza și proteazele HIV și transcripția virală și a scăzut factorul nuclear kappa 0298-300

Olea sp./extract de frunze de măslin (2-6 g) a crescut funcția celulelor NK și a fost eficient împotriva HIV și herpesvirusurilor.301,302.

Phyllanthus amarus (1200 mg) a demonstrat in vitro și ex vivo inhibarea HIV-1 a revers transcriptazei, receptorilor și proteazelor și este, de asemenea, eficient împotriva HBV.303

Ciupercile Lentinus edodes/shitake (1-5 mg IV de două ori pe săptămână) au inhibat transcriptaza inversă, au crescut numărul de CD4 și au scăzut p24 (marker de suprafață).304,305.

Andrographis paniculata (1500 mg) a inhibat fuziunea, replicarea virală și transmiterea HIV-1 de la celulă la celulă. De asemenea, a stimulat măsuri obiective ale funcției imune, a crescut eficacitatea AZT, a protejat împotriva leziunilor hepatice și a scăzut diareea.306 Rămân întrebări privind toxicitatea; este necesar un studiu suplimentar.

Silybum marianum/mic thistle (extract de 300 mg) a îmbunătățit funcția hepatică și activitatea antioxidantă a celulelor sanguine.

Hyssopus officinalis/isop (1-4 ml tinctură) a prezentat activitate anti-HIV și a inhibat integrarea genomului proviral în genomul gazdei.307,308.

Prunella vulgaris/auto-vindecare (10 mg/mL IV) a inhibat replicarea și legarea HIV și a prevenit infecția de la celulă la celulă.309,310.

Rosmarinus officinalis/rozmarin (utilizat liberal în alimente) a scăzut replicarea HIV și activitatea proteazei.311

Momordica charantia/pepene amar (6 oz suc proaspăt) a normalizat raporturile CD4+/CD8+ și ADN viral inactivat.312

Spirulina platensis/alge albastre-verzi (folosit liberal în alimente) fuziunea redusă şi producţia virală.313

Scutellaria baicalensis/calota craniană (6-15 g rădăcină întreagă) a inhibat transcriptaza inversă HIV-1.314

Răşina Podophyllum (soluţie 25% ca o singură aplicare topică) a dus la rezoluţia leucoplaziei păroase.315

Soluţia orală de Melaleuca leucadendron/arbore de ceai a fost eficientă pentru candidoza orofaringiană refractară la fluconazol la pacienţii cu SIDA.316

Hypericum perforatum/SI. Sunătoarea (900 mg) a inhibat protein kinaza C şi neacoperirea virală, fuziunea şi asamblarea.317 A nu se utiliza la pacienţii cu INNRT sau IP.

Allium sativa/usturoiul (4 g usturoi proaspăt) a ucis selectiv celulele infectate cu HIV-1 in vitro.318 Nu trebuie utilizat la pacienţii trataţi cu INNRT sau IP.

SIDA, sindromul imunodeficienţei dobândite; HBV, virusul hepatitei B; HIV, virusul imunodeficienţei umane; IV, intravenos; NK, ucigaş natural; NNRTI, inhibitor nonnucleozidic de revers transcriptază; PI, inhibitor de protează.

Terapiile cu mişcare pot fi, de asemenea, utile:

S-a demonstrat că exerciţiile aerobe oferă beneficii persoanelor cu boli de imunodeficienţă, în special prin reducerea stresului şi îmbunătăţirea stării de spirit. Un studiu de exerciţii a demonstrat că persoanele HIV+ au avut îmbunătăţiri semnificative atât în celulele CD8, cât şi în celulele NK.197-200

Tai Chi a demonstrat o percepţie generală mai mare a sănătăţii şi îmbunătăţiri semnificative în toate măsurile funcţionale la 13 persoane HIV+ în comparaţie cu martorii.201

Yoga a arătat îmbunătăţiri ale încrederii în sine şi o revenire la activităţile atletice după intervenţie.202,203.

Oferiţi educaţie şi îndrumare pacienţilor care caută alternative la tratamentul convenţional

După cum sa menţionat mai devreme, în prezent nu există terapii cunoscute la fel de eficiente ca HAART în suprimarea încărcăturii virale sau creşterea celulelor limfocitelor CD4. Furnizorii de CAM trebuie să evite tentaţia de a permite pacienţilor să creadă altfel.

Dacă un pacient este conştient de riscul unei încărcături virale ridicate cu HIV, un număr scăzut de CD4 sau ambele, dar tot nu doreşte să iniţieze HAART sau profilaxie cu antibiotice,

asiguraţi-vă că acest pacient are acces la un specialist convenţional HIV din Vest. Acest specialist poate oferi o educaţie clară despre abordările medicale convenţionale occidentale ale HIV şi poate ajuta la diagnosticarea şi tratarea OI în cazul în care acestea apar. În acelaşi timp, iniţiaţi o bază de îngrijire, inclusiv alimentaţie sănătoasă şi stil de viaţă, suport nutriţional şi terapii suplimentare, aşa cum este descris mai devreme. Mai mult, asiguraţi-vă că pacientul este programat pentru urmăriri frecvente cu furnizorii de asistenţă medicală pentru a detecta şi monitoriza în mod regulat infecţiile oportuniste potenţiale sau existente.

Dacă un singur medic tratează un pacient care refuză să fie supus unei intervenţii medicale şi farmaceutice convenţionale occidentale, trebuie luată în considerare utilizarea specifică a următoarelor terapii pentru a scădea încărcătura virală şi a creşte numărul de celule CD4:

• Curcuma longa/tumeric (1200 mg) pentru a inhiba integraza HIV, protеazele şi transcripţia virală.

Olea sp./extract de frunze de măslin (2 până la 6 g) pentru a creşte funcţia celulelor NK şi a se opune HIV şi herpesvirusurilor.

Phyllanthusamarus (1200 mg), care s-a dovedit că inhibă HIV-1, reversul transcriptaza, receptorii şi proteazele in vitro şi ex vivo.

Lentinus edodes/ciuperci shitake (1 până la 5 mg IV de două ori pe săptămână), care pot creşte CD4 şi scădea p24 (un marker de suprafaţă).

Ozon (insuflaţii rectale şi auditive), care poate inactiva HIV-1.

Pentru pacienţii care caută sfaturi cu privire la întreruperea sau întreruperea HAART (o întrerupere structurată a tratamentului/ITS sau „vacanţă de droguri"), medicii naturisti trebuie să se asigure că pacienţii comunică în mod clar această dorinţă medicilor lor primari şi specialiştilor HIV. Întreruperea tratamentului poate fi indicată în următoarele situaţii17:

Toxicitate severă sau care pune viaţa în pericol, incapacitatea neaşteptată de a lua medicamente pe cale orală sau indisponibilitatea medicamentelor antiretrovirale (o întrerupere pe termen scurt).

Unde pacientul trebuie scutit de inconvenientele, toxicitatea şi costul terapiei antiretrovirale.

Unde răspunsul la terapia de salvare (scheme de tratament utilizate la pacienţii care au eşuat alte regimuri HAART) poate fi îmbunătăţit permiţând reapariţia virusului de tip sălbatic (tipul de virus predominant la un anumit individ, neafectat de terapia HAART).

Problemele potenţiale cu întreruperile tratamentului includ revenirea virală, decompensarea imună şi progresia clinică a HIV. De-a lungul timpului au fost efectuate mai multe studii pentru a examina strategiile pentru întreruperea şi reintroducerea HAART, precum şi pentru a evalua siguranţa unor astfel de întreruperi; totuşi, nu a existat un consens clar rezultat.204-210 Cele mai recente studii includ studiile SMART, TRIVACAN şi

DART, care nu au avut rezultate pozitive.211-213 Studiul SMART a fost cel mai mare, cu peste 5000 de subiecţi şi a întrerupt HAART atunci când numărul de celule CD4 a fost mai mare de 350/mm3 şi a fost mai mic de 35/mm3. 250/mm3. Acest studiu a fost întrerupt atunci când a existat un risc clar crescut de progresie a bolii şi deces în comparaţie cu braţul cu HAART continuu. Recomandarea actuală a Departamentului de Sănătate şi Servicii Umane este ca întreruperile HAART să nu fie recomandate decât în cazul studiilor clinice sau a unei probleme acute.11

P REZUMAT TERAPEUTIC

HIV este o boală cronică fără un tratament cunoscut; Medicii naturisti sunt încurajaţi să aplice principiile medicinei naturiste în căutarea unor tratamente şi rafinamente ale îngrijirii. În plus, medicii naturisti trebuie să fie familiarizaţi cu toate aspectele acestei boli, deoarece pacienţii HIV+ caută în mod activ opţiuni de tratament unice pentru formarea medicală naturistă. Medicina naturopată oferă deja posibilităţi importante în îngrijirea HIV, iar toate domeniile din domeniul sănătăţii trebuie să colaboreze pentru a găsi soluţii pentru această problemă de sănătate la nivel mondial. Fiecare pacient ar trebui să aibă o echipă completă şi adecvată de îngrijire, inclusiv un expert în boli infecţioase, un medic primar şi un specialist care oferă suport psihosocial.

Dieta

Se recomandă o dietă naturală, cu alimente integrale şi un aport caloric ridicat. Această dietă ar trebui să fie săracă în carbohidraţi simpli (de exemplu, zahăr, făină albă, suc de fructe, miere, alimente procesate), săracă în grăsimi naturale şi saturate sintetic şi săracă în acizi graşi oxidaţi sau trans. De asemenea, ar trebui să fie bogat în proteine, fibre şi apă filtrată. Pacienţii trebuie să se abţină de la alcool, nicotină şi cofeină. Se recomandă stimularea digestivă dacă este cazul. Ar trebui evitate dietele cu spectru larg de eliminare a alergiilor.

Stil de viaţă

Exerciţiile aerobe sau minte-corp (de exemplu, Tai Qui, yoga) şi 8 până la 10 ore de somn în fiecare noapte sunt optime. Rugăciunea, activităţile spirituale şi activităţile care susţin comunitatea HIV+, formele ghidate de ameliorare a stresului şi antrenamentele de relaxare sunt benefice.

Suplimente nutritive

Interacţiunile potenţiale cu HAART trebuie întotdeauna investigate în luarea în considerare a utilizării oricărui supliment nutriţional sau botanic.

Un supliment multivitamine/multimineral hipoalergenic de mare potenta, de preferat conceput special pentru a inlocui deficientele cunoscute de nutrienti ale HIV.

Beta-caroten (150.000 UI/zi cel mai bine ca aliment)

Vitamina D (5000 UI/zi cel mai bine se administrează cu alimente)

DHEA (15-50 mg/zi cel mai bine se administrează cu alimente)

Acetil-L-carnitină (2 până la 6 g/zi în doze divizate cel mai bine să fie luate departe de alte proteine)

AGE (5 g/zi luate cu alimente)

Probiotice (8-12 miliarde CFU pe zi luate cu mesele)

Medicamente botanice:

Silybum marianum/extract de ciulin de lapte (300 mg/zi) pentru toți pacienții tratați cu HAART

Medicamente homeopate:

Aportul constituțional și remediul oferit pentru fiecare pacient Remedii acute conform indicațiilor

Medicina fizica si acupunctura:

Hipertermie a întregului corp – fiți extrem de precauți la pacienții cu intoleranță la căldură sau neuropatii periferice

Terapii prin mișcare – așa cum este indicat

Acupunctură și electroacupunctură - așa cum este indicat

REFERINȚE

Takebe Y, Kusagawa S, Motomura K. Epidemiologia moleculară a HIV: urmărirea pandemiei de SIDA. Pediatr Int. 2004;46:236-244.

Bartlett JG, Gallant JE, Pham PE. 2009-10 Managementul medical al infecției cu HIV. LLC.: Johns Hopkins University School of Medicine/Knowledge Source Solutions; 2009:6-8.

Transmiterea HIV. Centers for Disease Control and Prevention, Divisions of HIV/ AIDS Prevention, martie 2010. Disponibil la http://www.cdc.gov/hiv/resources/qa/transmission.htm. Accesat 26 iunie 2010.

Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, et al. Mecanisme imunopatogene ale infecţiei cu HIV. Ann Intern Med. 1996;124:654-663.

Schneider E, Whitmore S, Glynn KM şi colab. Definiţii revizuite ale cazurilor de supraveghere pentru infecţia cu HIV în rândul adulţilor, adolescenţilor şi copiilor cu vârsta <18 luni şi pentru infecţia cu HIV şi SIDA în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 18 luni şi <13 ani, Statele Unite, 2008. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report. 2008;57(RR10):1-12.

Hanson DL, Chu SY, Farizo KM şi colab. Distribuţia limfocitelor T CD4+ la diagnosticarea bolilor care definesc sindromul imunodeficienţei dobândite şi a altor boli legate de virusul imunodeficienţei umane. Arch Intern Med. 1995;155:1537-1542.

Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Recomandări revizuite pentru testarea HIV a adulţilor, adolescenţilor şi femeilor însărcinate în mediile de îngrijire a sănătăţii. Raport săptămânal MMWR Morbiditate Mortalitate. 2006;55(RR14):1-17.

Sickinger E, Stieler M, Kaufman B, et al. Evaluarea multicentrică a unui nou test imunologic automat, legat de enzime, pentru detectarea anticorpilor şi antigenului specific virusului imunodeficienţei umane. J Clin Microbiol. 2004;42: 21-29.

Weber B, Hess G, Enzensberger R, et al. Evaluare multicentrică a noului sistem ABN Western blot (immunoblot) în comparaţie cu un test imunosorbent legat de enzime şi un alt Western blot. J Clin Microbiol. 1992;30:691-697.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane, Teste rapide de depistare a anticorpilor HIV aprobate de FDA, 4 februarie,

Disponibil la: http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/re-comparison.htm. Accesat 27 iunie 2010.

Bartlett JG, Gallant JE, Pham PA. Managementul medical al infecţiei cu HIV 2009-2010. Durham, NC: Şcoala de Medicină a Universităţii Johns Hopkins; Knowledge Source Solutions LLC; 2009;13-18.

Feldman JG, Burns DN, Gange SJ, et al. Albumina serică ca un predictor al supravieţuirii la femeile infectate cu HIV în Studiul HIV inter-agenţii pentru femei. SIDA. 2000;14:863-870.

Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA şi colab. Risc crescut de leziuni intraepiteliale scuamoase cervicale de grad înalt şi cancer de col uterin invaziv în rândul femeilor africane cu infecţii cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1 şi 2.

J Infect Dis. 2003;188:555-563.

Verhofstede C, Van Wanzeele F, Reynaerts J, et al. Sensibilitatea testului încărcăturii virale şi viremie la nivel scăzut la pacienţii HIV trataţi cu HAART. J Clin Virol. 2010 Apr;47(4):335-339.

Golin CE, Smith SR, Reif S. Practicile de consiliere de aderenţă ale medicilor generalişti şi specialişti care îngrijesc persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA în Carolina de Nord. J Gen Intern Med. 2004;19:16-27.

Pagina J, Weber R, Somaini B, et al. Calitatea îngrijirii generaliste vs. de specialitate pentru persoanele cu HIV sub tratament antiretroviral: un studiu de cohortă prospectiv. HIV Med. 2003;4:276-286.

Grupul privind orientările antiretrovirale pentru adulţi şi adolescenţi. Ghid pentru utilizarea agenţilor antiretrovirali la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV-1. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane; 1 decembrie 2009. Disponibil la http://www.aidsinfo.hih.gov/ContentFiles/ Adultand AdolescentGL.pdfDec. 1,

Accesat la 30 iunie 2010. 1-161.

Furler MD, Einarson TR, Walmsley S, şi colab. Utilizarea medicinei complementare şi alternative de către pacienţii infectaţi cu HIV din Ontario, Canada. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2003;17:155-168.

Pepe R, Molavi A. Zidovudine pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Sunt un medic de familie. 1990;42:437-443.

Fleisher R, Boxwell D, Sherman KE. Analogii nucleozidici şi toxicitatea mitocondrială. Clin Infect Dis. 2004;38:e79- e80.

Reiss P, Casula M, de Ronde A, et al. Depleţia mai mare şi mai rapidă a ADN-ului mitocondrial în sângele pacienţilor trataţi cu inhibitori duali (zidovudină+didanozină sau zidovudină+zalcitabină) faţă de inhibitori unici (zidovudină) nucleozidici ai transcriptazei inverse. HIV Med. 2004;5:11-14.

Famularo G, Moretti S, Marcellini S,

et al. Deficitul de acetil-carnitină la pacienţii cu SIDA cu neurotoxicitate la tratament cu analogi nucleozidici antiretrovirali. SIDA. 1997;11:185-190.

Folkers K, Langsjoen P, Nara Y şi colab. Deficienţe biochimice ale coenzimei Q10 în infecţia cu HIV şi tratamentul explorator. Biochem Biophys Res Commun. 1988;153:888-896.

Osmundsen H, Clouet P. Efectele metabolice ale acizilor graşi omega-3. Biofactori. 2000;13:5-8.

Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Acidul alfa-lipoic ca antioxidant biologic. Free Radic Biol Med. 1995;19:227-250.

Falguera M, Perez-Mur J, Piug T, et al. Studiul rolului vitaminei B12 şi al suplimentelor cu acid folinic în prevenirea toxicităţii hemologice a zidovudinei. Eur J Haematol. 1995;55:97-102.

Moretti S, Famularo G, Marcellini S, et al. L-carnitina reduce apoptoza limfocitară şi stresul oxidant la subiecţii infectaţi cu HIV-1 trataţi cu zidovudină şi didanozină. Semnal antioxid Redox. 2002;4:391-403.

Baum MK, Javier JJ, Mantero-Atienza E, et al. Reacţii adverse asociate cu zidovudină într-un studiu longitudinal la bărbaţi homosexuali asimptomatici infectaţi cu HIV-1. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1991;4:1218-1226.

De la Asuncion JG, del Olmo ML, Sastre J, et al. Tratamentul cu AZT induce leziuni oxidative moleculare şi ultrastructurale la mitocondriile musculare: prevenirea prin vitamine antioxidante. J Clin Invest. 1998;102:4-9.

Mocchegiani E, Veccia S, Ancarani F, et al. Beneficiul suplimentării orale cu zinc ca adjuvant al terapiei cu zidovudină (AZT) împotriva infecţiilor oportuniste în SIDA. Int J Imunofarmacol. 1995;17:719-727.

Herzlich BC, Ranginwala M, Nawabi I, et al. Sinergia inhibării sintezei ADN-ului în măduva osoasă umană de către azidotimidină plus deficit de folat şi/sau vitamina B12? Am J Hematol. 1990;33:177-183.

Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, et al. Eficacitatea terapiei combinate cu lamivudină şi tenofovir timp de nouăzeci şi şase de săptămâni la pacienţii coinfectaţi cu HIV-1 şi virusul hepatitei B de tip sălbatic. Clin Infect Dis. 2004;39:1062-1064.

Nelson M, Schiavone M. Emtricitabine (FTC) pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Int J Clin Pract. 2004;58:504-510.

Dore GJ, Cooper DA, Pozniack AL, et al. Eficacitatea fumaratului de tenofovir disoproxil la pacienţii naivi şi cu experienţă în terapie antiretrovială coinfectaţi cu HIV-1 şi virusul hepatitei B. J Infect Dis. 2004;189:1185-1192.

Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Evaluarea pe termen lung a reacţiilor adverse neuropsihiatrice asociate cu efavirenz. HIV Med. 2003;4:62-66.

Kontorinis N, Dieterich DT. Toxicitatea inhibitorilor de revers transcriptază analogi non-nucleozidici. Semin Ficat Dis. 2003;23:173-182.

Mira JA, Lozano F, Santos J, et al. Ginecomastie la bărbaţii infectaţi cu HIV sub terapie antiretrovială foarte activă: asociere cu tratamentul cu efavirenz şi didanozină. Antivir Ther. 2004;9:511-517.

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Compararea regimurilor secvenţiale cu trei medicamente ca terapie iniţială pentru infecţia cu HIV-1. N Engl J Med. 2003;349:2293-2303.

Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK şi colab. Compararea regimurilor cu patru medicamente şi a perechilor de regimuri secvenţiale cu trei medicamente ca terapie iniţială pentru infecţia cu HIV-1. N Engl J Med. 2003;349:2304-2315.

Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, et al. Regimuri cu triple nucleozide versus regimuri care conţin efavirenz pentru tratamentul iniţial al infecţiei cu HIV-1. N Engl J Med. 2004;350:1850-1861.

Rathmacher JA, Nissen S, Panton L, et al. Suplimentarea cu o combinaţie de beta-hidroxi-beta-metilbutirat (HMB), arginină şi glutamina este sigură şi ar putea îmbunătăţi parametrii hemologici. J Parenter Enteral Nutr. 2004;28:65-75.

de Luis Roman DA, Bachiller P, Izaola O, et al. Tratament nutriţional pentru infecţia cu virusul imunodeficienţei dobândite folosind o formulă pe bază de peptide enterotropice îmbogăţită cu acizi graşi n-3: un studiu prospectiv randomizat. Eur J Clin Nutr. 2001;55:1048-1052.

Pichard C, Sudre P, Karsegard V, et al. Un studiu controlat, randomizat, dublu-orb, de 6 luni de suplimentare nutriţionale orale cu arginină şi acizi graşi omega-3 la pacienţii infectaţi cu HIV. Studiu elveţian de cohortă HIV. SIDA. 1988;12:53-63.

Bell SJ, Chavali S, Bistrian BR, et al. Ulei de peşte alimentar şi producţie de citokine şi eicosanoide în timpul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane. J Parenter Enteral Nutr. 1996;20:43-49.

Winkler P, Ellenger S, Boetzer AM, et al. Proliferarea limfocitelor şi apoptoza la subiecţii HIV-seropozitivi şi sănătoşi în timpul ingerării pe termen lung a sucuri de fructe sau a unui concentrat de fructe-legume bogat în polifenoli şi vitamine antioxidante. Eur J Clin Nutr. 2004;58:317-325.

Arendt BM, Boetzer AM, Lemoch H,

et al. Capacitatea antioxidantă în plasmă a subiecţilor seropozitivi şi sănătoşi HIV în timpul ingerării pe termen lung a sucuri de fructe sau a unui concentrat de fructe-legume care conţine polifenoli antioxidanti. Eur J Clin Nutr. 2001;55:786-792.

Ichimura T, Otake T, Mori H, et al. Inhibarea proteazei HIV-1 şi efectul anti-HIV al substanţelor naturale şi sintetice solubile în apă asemănătoare ligninei. Biosci Biotechnol Biochim. 1999;63:2202-2204.

Hendricks KM, Dong KR, Tang AM şi colab. Dieta bogată în fibre la bărbaţii HIV pozitivi este asociată cu un risc mai scăzut de a dezvolta depuneri de grăsime. Am J Clin Nutr. 2003;78:790-795.

Carroccio A, Di Prima L, Di Grigoli C, et al. Funcţia pancreatică exocrină şi malabsorbţia grăsimilor la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Scand J Gastroenterol. 1999;34:729-734.

Koch J, Garcia-Shelton YL, Neal EA,

et al. Steatoreea: o manifestare comună la pacienţii cu HIV/SIDA. Nutriţie. 1996;12:507-510.

Ullum H, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, şi colab. Efectul exerciţiului acut asupra subgrupurilor de limfocite, a celulelor ucigaşe naturale, a răspunsurilor proliferative şi a citokinelor la persoanele seropozitive HIV. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1994;7:1122-1133.

LaPerriere A, Antoni MH, Ironson G,

et al. Efectele antrenamentului aerobic asupra subpopulaţiilor de limfocite. Int J Sports Med. 1994;15:S127-S130.

Galantino ML, Findley T, Krafft L, et al. Combinarea strategiilor tradiţionale şi alternative pentru reabilitare: măsurarea rezultatelor funcţionale şi a problemelor legate de calitatea vieţii într-o populaţie cu SIDA, al optulea Congres Mondial al Asociaţiei Internaţionale de Medicină de Reabilitare. Monduzzi Editore. 1997;1:713-716.

Rehse A. Atelier de mişcare a corpului pentru persoanele cu HIV/SIDA. Int Conf SIDA. 1992;8:126.

Born J, Lange T, Hansen K şi colab. Efectele somnului şi ale ritmului circadian asupra celulelor imune circulante umane. J Immunol. 1997;158:4454-4464.

Moldofsky H. Somnul şi sistemul imunitar. Int J Imunofarmacol. 1995;17:649-654.

Goodkin K, Feaster DJ, Asthana D şi colab. O intervenţie de grup de sprijin pentru deces este asociată longitudinal cu efecte benefice asupra numărului de celule CD4 şi a numărului de vizite la medic. Clin Diagn Lab Immunol. 1998;5:382-391.

Goodkin K, Feaster DJ, Tuttle R şi colab. Doliul este asociat cu scăderi dependente de timp ale funcţiei imune celulare la bărbaţii homosexuali seropozitivi de tip 1 asimptomatici cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Diagn Lab Immunol. 1996;3:109-118.

Lechner SC, Antoni MH, Lydston D, et al. Intervenţiile cognitiv-comportamentale îmbunătăţesc calitatea vieţii la femeile cu SIDA. J Psychosom Res. 2003;54:253-261.

Cruess S, Antoni M, Cruess D, et al. Reduceri ale titrurilor de anticorpi virus herpes simplex tip 2 după gestionarea stresului cognitiv comportamental şi relaţiile cu funcţia neuroendocrină, abilităţile de relaxare şi sprijinul social la bărbaţii HIV pozitivi. Psychosom Med. 2000;62:828-837.

McCain NL, Munjas BA, Munro CL, et al. Efectele managementului stresului asupra rezultatelor bazate pe PNI la persoanele cu boală HIV. Res Nurs Health. 2003;26:102-117.

Antoni MH, Cruess S, Cruess DG, et al. Managementul stresului cognitiv-comportamental reduce suferința și debitul de cortizol liber urinar în 24 de ore în rândul bărbaților gay simptomatici infectați cu HIV. Ann Behav Med. 2000;22:29-37.

Cruess DG, Leserman J, Petitto JM, et al. Relații psihosocial-imune în boala HIV. Semin Clin Neuropsihiatrie. 2001;6:241-251.

Berger S, Schad T, von Wyl V, et al. Efectele managementului stresului cognitiv comportamental asupra ARN-ului HIV-1, numărului de celule CD4 și parametrilor psihosociali ai persoanelor infectate cu HIV. SIDA. 2008 Mar 30;22(6):767-775.

Sicher F, Targ E, Moore II D, et al. Un studiu randomizat dublu-orb al efectului vindecării la distanță într-o populație cu SIDA avansat: raportul unui studiu la scară mică. West J Med. 1988;169:356-363.

Fitzpatrick AL, Standish LJ, Berger J, et al. Supraviețuirea la adulții HIV-1-pozitivi care practică activități psihologice sau spirituale timp de un an. Altern Ther Health Med. 2007 Sept-Oct;13(5):18-20, 22-24.

Bennett MP, Zeller JM, Rosenberg L și colab. Efectul râsului plin de veselie asupra stresului și asupra activității celulelor ucigașe naturale. Altern Ther Health Med. 2003;9:38-45.

Jiamton S, Pepin J, Suttent R, et al. Un studiu randomizat al impactului suplimentării multiple cu micronutrienți asupra mortalității în rândul persoanelor infectate cu HIV care trăiesc în Bankok. SIDA. 2003;17:2461-2469.

Fawzi W, Msamanga G. Micronutrienți și rezultate adverse ale sarcinii în contextul infecției cu HIV. Nutr Rev. 2004;62:269-275.

Rabeneck L, Palmer A, Knowles JB,

et al. Un studiu controlat randomizat care evaluează consilierea nutrițională cu sau fără suplimente orale la pacienții malnutriți infectați cu HIV. J Am Dieta Asoc. 1998;98:434-438.

Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. Un studiu randomizat de suplimente de multivitamine și progresia bolii HIV și mortalitatea. N Engl J Med. 2004;351:23-32.

Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y, et al. Micronutrienții și progresia bolii HIV-1. SIDA. 1995; septembrie: 1051-1056.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Factori de risc pentru cancerul pulmonar și pentru efectele intervenției în CARET, Beta-Caroten and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst. 1996;88:1550-1559.

Williams AB, Yu C, Tashima K, et al. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001;12:51-57.

Wagner RD, Pierson C, Warner T, et al. Efectele probiotice ale hrănirii şoarecilor imunodeficienţi colonizaţi cu Lactobacillus acidophilus şi Lactobacillus casei ucişi de căldură.

J Food Prot. 2000;63:638-644.

Collins EB, Hardt P. Inhibarea Candida albicans de către Lactobacillus acidophilus. J Dairy Sci. 1980;63:830-832.

Wagner RD, Pierson C, Warner T. Efectele bioterapeutice ale bacteriilor probiotice asupra candidozei la şoarecii imunodeficienţi. Infectează Imun.

1997;65:4165-4172.

Berg R, Bernasconi P, Fowler D şi colab. Inhibarea translocării Candida albicans din tractul gastrointestinal al şoarecilor prin administrarea orală de Saccharomyces boulardii. J Infect Dis. 1993;168:1314-1318.

Lemar KM, Muller CT, Plummer S, et al. Mecanismele morţii celulare la patogenul oportunist uman Candida albicans. J Eucariote Microbiol. 2003;50:685-686.

Stiles JC, Sparks W, Ronzio RA. Inhibarea Candida albicans de către oregano. J Appl Nutr. 1995;47(4):96-102.

Hand GA, Phillips KD, Dudgeon WD,

et al. Antrenamentul cu exerciţii de intensitate moderată inversează deficienţa aerobă funcţională la persoanele infectate cu HIV. Îngrijirea SIDA. 2008 Oct;20(9):1066-1074.

Perna FM, LaPerriere A, Klimas N, et al. Modificări cardiopulmonare şi celulelor CD4 ca răspuns la antrenamentul fizic în infecţia cu HIV simptomatică timpurie. Med Sci Sports Exercice. 1999 iulie;31(7):973-979.

Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Efectul terapiei cu coenzima Q10 la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva: un studiu multicentric randomizat pe termen lung. Clin Invest. 1993;71(suppl):S134-S136.

Gornik HL, Creager MA. Arginina şi sănătatea endotelială şi vasculară. J Nutr. 2004;134(suppl):S2880-S2887.

Noone EJ, Roche HM, Nugent AP şi colab. Efectul suplimentelor alimentare folosind amestecuri izomerice de acid linoleic conjugat asupra metabolismului lipidelor la subiecţii umani sănătoşi. Br J Nutr. 2002;88:243-251.

Quinones-Galvan A, Lifshitz-Guinzberg A, Ruiz-Arguelles GJ. Dietă fără gluten pentru enteropatia asociată cu SIDA. Ann Intern Med. 1990;113:806-807.

Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diaree şi niveluri reduse de medicamente antiretrovirale: îmbunătăţirea cu glutamina sau alanil-glutamină într-un studiu controlat randomizat în nord-estul Braziliei. Clin Infect Dis. 2004;38: 1764-1770.

McCune MA, Perry HO, Muller SA, et al. Tratamentul infecţiilor recurente cu herpes simplex cu monoclorhidrat de L-lizină. Cutis. 1984;34:366-373.

Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL şi colab. Activitatea anti-HIV a extractului de frunze de măslin (OLE) şi modularea expresiei genei celulei gazdă prin infecţia cu HIV-1 şi tratamentul OLE. Biochem Biophys Res Commun. 2003;307:1029-1037.

Hornung B, Amtmann E, Sauer G. Acidul lauric inhibă maturarea virusului stomatitei veziculoase. J Gen Virol. 1994;75:353-361.

Dimitrova Z, Dimov B, Manolova N, et al. Efectul antiherpes al extractelor de Melissa officinalis L.. Acta Microbiol Bulg. 1993;29:65-72.

Pompei R, Flore O, Marccialis MA, et al. Acidul glicirizic inhibă creşterea virusului şi inactivează particulele de virus. Natură. 1979;281:689-690.

Barillari G, Sgadari C, Palladino C, et al. Citokinele inflamatorii efectuează sinergie cu proteina Tat HIV-1 pentru a promova angiogeneza şi sarcomul Kaposi prin inducerea factorului de creştere a fibroblastelor de bază şi a integrinei alfa v beta 3. J Immunol. 1999;163:1929-1935.

Murakami-Mori K, Mori S, Bonavida B, et al. Implicaţia activării kinazelor 1 şi 2 (ERK1/2) legate de semnal extracelular mediată de receptorul TNF-I în creşterea celulelor de sarcom Kaposi asociate cu SIDA: un posibil rol al unei noi proteine din domeniul morţii MADD în activarea ERK1/2 indusă de TNF-alfa în celulele sarcomului Kaposi. J Immunol. 1999;162:3672-3679.

Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S, et al. Un polimorfism de promotor IL6 este asociat cu un risc pe parcursul vieţii de dezvoltare a sarcomului Kaposi la bărbaţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Sânge. 2000;96:2562-2567.

Ghyka G, Alecu M, Halalau F, et al. Tratamentul cu interferon leucocitar uman asociat cu IL-2 în sarcomul Kaposi non-SIDA. Rom J Intern Med. 1991;29:75-83.

Koster R, Blatt LM, Streubert M, et al. Interferonul consens şi factorul de creştere derivat din trombocite reglează negativ proliferarea şi migrarea celulelor de sarcom Kaposi prin controlul expresiei c-myc. Sunt J Pathol. 1996;149: 1871-1885.

Aboulafia DM. Epidemiologia, patogeneza şi tratamentul sarcomului Kaposi. PAS Perspect. 1995;7:9-12.

Aboulafia DM, Norris D, Henry D, et al. Capsule de acid 9-cis-retinoic în tratamentul sarcomului Kaposi legat de SIDA: rezultatele unui studiu clinic multicentric de fază 2. Arch Dermatol. 2003;139:178-186.

Masood R, Nagpal S, Zheng T şi colab. Sarcomul Kaposi este o țintă terapeutică pentru agonistul receptorului de vitamina D(3). Sânge. 2000;96:3188-3194.

Simonart T. Iron: o țintă pentru managementul sarcomului Kaposi? BMC Cancer. 2004;4:1.

Simonart T, Degraef C, Andrei G, et al. Chelatorii de fier inhibă creşterea şi induc apoptoza celulelor de sarcom Kaposi şi a presupusilor lor precursori endoteliali. J Invest Dermatol. 2000;115:893-900.

Schwartz RA. Sarcomul lui Kaposi: o actualizare. J Surg Oncol. 2004;87:146-151.

Albini A, Morini M, D'Agostini F, et al. Inhibarea creşterii tumorii sarcomului Kaposi determinată de angiogeneză la şoarecii nuzi de către N-acetilcisteină orală. Cancer Res. 2001;61:8171-8178.

Mallery SR, Clark YM, Ness GM şi colab. Modularea tiol redox a citotoxicităţii mediate de doxorubicină în celulele de sarcom Kaposi legate de SIDA cultivate. J Cell Biochim. 1999;73:259-277.

Mallery SR, Bailer RT, Hohl CM, et al. Celulele cultivate de sarcom Kaposi (SIDA-KS) legate de SIDA demonstrează o adaptare bioenergetică afectată la provocarea oxidanţilor: implicaţie pentru stresul oxidant în patogeneza SIDA-KS. J Cell Biochim. 1995;59:317-328.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Lipodistrofie şi modificări ale metabolismului lipidic la pacienţii infectaţi cu HIV care primesc terapie antiretrovială foarte activă (HAART). Recenti Prog Med. 2004;95:265-275.

Gougeon ML, Penicaud L, Fromenty B, et al. Adipocitele ţintă şi actori în patogeneza lipodistrofiei asociate HIV şi a modificărilor metabolice. Antivir Ther. 2004;9:161-177.

Kino T, Chrousos GP. Proteina accesorie a virusului imunodeficienţei umane de tip 1

Vpr: un agent cauzator al SIDA- H

rezistenţă la insulină/lipodistrofie asociată. sindrom? Ann NY Acad Sci. 2004;1024:153-167.

Manco M, Calvani M, Mingrone G.

Efectele acizilor graşi dietetici asupra sensibilităţii şi secreţiei la insulină. Diabet Obes Metab. 2004;6:402-413.

Walker UA. Acidoza lactică la pacienţii cu HIV: diagnostic şi tratament. MMW Fortschr Med. 2004;146 Spec No 1:65-67.

Gavrila A, Tsiodras S, Doweiko J, et al. Exerciţiile fizice şi aportul de vitamina E sunt asociate în mod independent cu anomalii metabolice la subiecţii pozitivi cu virusul imunodeficienţei umane: un studiu transversal. Clin Infect Dis. 2003;36:1593-1601.

Hankard RG, Haymond MW, Darmaun D. Rolul glucozei în reglarea metabolismului glutaminei în sănătate şi în diabetul de tip 1 dependent de insulină. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000;279:E608-E613.

M'bemba J, Cynober L, de Bandt P,

et al. Efectele administrării dipeptidelor asupra contrareglării hipoglicemice în diabetul de tip 1. Diabet Metab. 2003;29:412-417.

Coker M, Coker C, Darcan S, et al.

Metabolismul carnitinei în diabetul zaharat. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:841-849.

Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. Efectul L-carnitinei asupra nivelurilor plasmatice de lipoproteine (a) la pacienţii hipercolesterolemici cu diabet zaharat de tip 2. Clin Ther. 2003;25:1429-1439.

Steiber A, Kerner J, Hoppel CL.

Carnitina: o perspectivă nutriţională, biosintetică şi funcţională. Mol Aspecte Med. 2004;25:455-473.

Sutinen J, Walker UA. Suplimentarea cu uridină pentru tratamentul lipoatrofiei asociate terapiei antiretrovirale: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Antivir Ther. 2007;12(1):97-105.

Bhasin S, Parker RA, Sattler F, et al. Efectele suplimentării cu testosteron asupra întregului corp şi a masei adipoase regionale şi distribuţiei la bărbaţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane cu obezitate abdominală. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):1049-1057. Epub 2006 12 decembrie.

Gold J, Batterham MJ, Rekers H, et al. Efectele decanoatului de nandrolon în comparaţie cu placebo sau testosteron asupra pierderii asociate HIV. HIV Med. 2006 Apr;7(3):146-155.

Falutz J, Allas S, Mamputu JC, et al. Siguranţa pe termen lung şi efectele tesamorelinei, un analog al factorului de eliberare a hormonului de creştere, la pacienţii cu HIV cu acumulare de grăsime abdominală. SIDA. 2008 Sep 12;22(14):1719-1728.

Onesti MG, Renzi LF, Paoletti F, et al. Utilizarea acidului polilactic în lipodistrofia facială la pacienţii HIV pozitivi care urmează tratament cu medicamente antiretrovirale (HAART). Acta Chir Plast. 2004;46:12-15.

Romanelli F, Empey K, Pomeroy C. Macrocitoza ca indicator al aderenţei la medicamente (zidovudină) la pacienţii cu infecţie HIV. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2002;16:405-411.

Wolf K, Tichelli A, Battegay M. Anemia, neutropenia şi trombocitopenia: constatări hematologice şi HIV. Schweiz Rundsch Med Prax. 2001;90:1775-1779.

Markle HV. Cobalamina. Crit Rev Clin Lab Sci. 1996;33:247-356.

Robinson AR, Mladenovic J. Lipsa de utilitate clinică a nivelurilor de folat în evaluarea macrocitozei sau anemiei. Am J Med. 2001;110:88-90.

Davis RE, Icke GC. Chimia clinică a tiaminei. Adv Clin Chem. 1983;23:93-140.

Williams D, Geraci A, Simpson AD. SIDA şi neuropatii de tratare a SIDA. Curr Pain Headache Rep. 2002;6:125- 130.

Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Alterări mitocondriale cu epuizarea ADN-ului mitocondrial în nervii pacienţilor cu SIDA cu neuropatie periferică indusă de 2,3-dideoxitidină (ddC). Lab Invest. 2001;81:1537-1544.

Coker M, Coker C, Darcan S, et al. Metabolismul carnitinei în diabetul zaharat. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15:841-849.

Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitina: o perspectivă nutriţională, biosintetică şi funcţională. Mol Aspecte Med. 2004;25:455-473.

Nowak G, Grant DF, Moran JH. Epoxidul de acid linoleic promovează menţinerea funcţiei mitocondriale şi transportul activ de Na+ în urma hipoxiei. Toxicol Lett. 2004;147:161-175.

Chong ZZ, Lin SH, Maiese K. Precursorul NAD+ nicotinamida guvernează supravieţuirea neuronală în timpul stresului oxidativ prin protein kinaza B cuplată la FOXO3a şi potenţialul membranei mitocondriale. J Cereb Blood Flow Metab. 2004;24:728-743.

Kannan K, Jain SK. Efectul vitaminei B6 asupra radicalilor de oxigen, potenţialului membranei mitocondriale şi peroxidării lipidelor în monocitele U937 tratate cu H2O2. Free Radic Biol Med. 2004;36: 423-428.

Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, et al. Efectul suplimentării cu coenzima Q10 asupra funcţiei mitocondriale după reperfuzia ischemiei miocardice. J Surg Res. 2002;102:221-228.

Alleva R, Tomasetti M, Andera L, et al. Coenzima Q blochează apoptoza biochimică, dar nu mediată de receptor, prin creşterea protecţiei antioxidante mitocondriale. FEBS Lett. 2001;503:46-50.

Antonawich FJ, Fiore SM, Welicky LM. Reglarea morţii celulelor ischemice de către complexul acid lipoic-paladiu, Poly MVA, la gerbili. Exp Neurol. 2004;189:10-15.

Creswell JD, Myers HF, Cole SW şi colab. Efectele antrenamentului de meditaţie Mindfulness asupra limfocitelor T CD4+ la adulţii infectaţi cu HIV-1: un mic studiu controlat randomizat. Comportamentul creierului Imun. 2009 februarie;23(2):184-188.

Bormann JE, Gifford AL, Shively M, et al. Efectele repetiției mantramelor spirituale

privind rezultatele HIV: un studiu controlat randomizat. J Behav Med. 2006 august;29(4):359-376.

Smith Fawzi MC, Kaaya SF şi colab. Suplimentarea cu multivitamine la gravidele HIV pozitive: impactul asupra depresiei şi calității vieții într-un cadru cu resurse sărace. HIV Med. 2007 mai;8(4):203-212.

Piketty C, Jayle D, Leplege A, et al. Studiu dublu-orb controlat cu placebo al dehidroepiandrosteronului oral la pacienţii cu boală HIV avansată. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 septembrie;55(3): 325-330.

Knapp PE, Storer TW, Herbst KL şi colab. Efectele unei doze suprafiziologice de testosteron asupra funcţiei fizice, a performanţei musculare, a dispoziţiei şi a oboselii la bărbaţii cu pierdere în greutate asociată cu HIV. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008 iunie;294(6):E1135-E1143.

Moller SE. Profilele de aminoacizi plasmatici în relație cu răspunsul clinic la moclobemidă la pacienţii cu depresie majoră. J Afect Disord. 1993;27:225-231.

Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T,

et al. Răspunsuri neuronale şi comportamentale la epuizarea triptofanului la pacienţii nemedicați cu tulburare depresivă majoră remise şi martori. Arch Gen Psihiatrie. 2004;61:765-773.

Nowak G, Siwek M, Dudek D şi colab. Efectul suplimentării cu zinc asupra terapiei antidepresive în depresia unipolară: un studiu preliminar controlat cu placebo. Pol J Pharmacol. 2003;55:1143-1147.

Su KP, Huang SY, Chiu CC, et al. Acizi graşi Omega-3 în tulburarea depresivă majoră: un studiu preliminar dublu-orb controlat cu placebo. Eur Neuropsy- chopharmacol. 2003;13:267-271.

Peet M, Horrobin DF. Un studiu de dozare a efectelor etileicosapentaenoatului la pacienţii cu depresie continuă, în ciuda tratamentului aparent adecvat cu medicamente standard. Arch Gen Psihiatrie. 2002;59:913-919.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Eficacitatea şi tolerabilitatea orală şi intramusculară a S-adenosil-L-metionină 1,4-butandisulfonat (SAMe) în tratamentul depresiei majore: comparaţie cu imipramină în 2 studii multicentrice. Am J Clin Nutr. 2002;76:S1172-S1176.

Steinhart CR. Ridicarea asociată cu HIV în era HAART: o abordare bazată pe practică a diagnosticului şi tratamentului. SIDA Citiţi. 2001;11:557-560, 566-569.

Standish LJ, Calabrese C, Galantino ML. SIDA şi medicina complementară şi alternativă ştiinţa şi practica actuală. New York: Churchill Livingstone; 2002:58-62.

Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K,

et al. Studiu randomizat, dublu-orb, al suplimentării cu acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ lung cu ulei de peşte şi ulei de borage la prematuri. J Pediatr. 2004;144:471-479.

Wutzke KD, Lorenz H. Efectul l-carnitinei asupra oxidării grăsimilor, turnover-ului proteinelor şi compoziţiei corporale la subiecţii uşor supraponderali. Metabolism. 2004;53:1002-1006.

Clark RH, Feleke G, Din M, et al. Tratament nutriţional pentru pierderea asociată cu virusul imunodeficienţei dobândite folosind beta-hidroxi betametilbutirat, glutamina şi arginină: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:133-139.

Bushen OY, Davenport JA, Lima AB, et al. Diaree şi niveluri reduse de medicamente antiretrovirale: îmbunătăţirea cu glutamina sau alanil-glutamină într-un studiu controlat randomizat în nord-estul Braziliei. Clin Infect Dis. 2004;38:1764-1770.

Christeff N, Melchior JC, Mammes O, et al. Corelaţia dintre creşterea cortizolului: raportul DHEA şi malnutriţia la bărbaţii HIV pozitivi. Nutriţie. 1999;15:534-539.

Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, et al. Există un rol pentru melatonina în tratamentul caşexiei neoplazice? Eur J Cancer. 1996;32A:1340-1343.

Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al. Dronabinol şi marijuana la fumătorii de marijuana HIV pozitivi: aport caloric, stare de spirit şi somn. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 2007 Aug 15;45(5):545-554.

Batterham MJ, Garsia R. O comparaţie între acetatul de megestrol, decanoatul de nandrolon şi consilierea dietetică pentru pierderea în greutate asociată cu HIV. Int J Androl. 2001;24:232-240.

Corcoran C, Grinspoon S. Utilizarea testosteronului în sindromul de pierdere din cauza SIDA. SIDA Clin Care. 1999;11:25-26, 33-34.

Batterham MJ, Garsia R. O comparaţie între acetatul de megestrol, decanoatul de nandrolon şi consilierea dietetică pentru pierderea în greutate asociată cu HIV. Int J Androl. 2001;24:232-240.

Hengge UR, Stocks K, Faulkner S, et al. Oximetolonă pentru tratamentul pierderii HIV: un studiu de fază III dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la bărbaţi şi femei eugonadali. Testele HIV Clin. 2003;4:150-163.

Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, et al. Talidomidă pentru tratamentul pierderii asociate cu SIDA. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 2000;16:1345-1355.

Rastogi DP, Singh VP, Dey SK. Evaluarea terapiei homeopatice la 129 purtători asimptomatici de HIV. Br Homeop J. 1993;1:4-8.

Rastogi DP, Singh VP, Singh V, et al. Homeopatia în infecţia cu HIV: un raport de studiu al unui studiu dublu-orb controlat cu placebo. Br Homeop J. 1999;88:49-57.

Ullman D. Studii clinice controlate care evaluează tratamentul homeopat al persoanelor cu virusul imunodeficienţei umane sau sindromul imunodeficienţei dobândite. J Complement Altern Med. 2003;9:133-141.

Bissuel F, Cotte L, Crapanne JB, et al. Reprovocarea trimetoprim-sulfametoxazol la 20 de pacienţi anterior alergici infectaţi cu HIV după tratament homeopat. SIDA. 1995;9:407-408.

Brewitt B, Standish LJ. Factori de creştere/citokine cu diluţie mare: efecte imunologice, hematologice şi clinice pozitive la pacienţii cu HIV/SIDA. A unsprezecea Int Conf SIDA. 1996: Rezumat TH 4108.

Owens SD, Gasper PW. Terapia hipertermică pentru infecţia cu HIV. Ipoteze Med. 1995;44:235-242.

Shallenberger F. Dominanţa compartimentală selectivă: o explicaţie pentru o etiologie neinfecţioasă, multifactorială pentru sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi o justificare pentru terapia cu ozon şi alte terapii de modulare a imunităţii. Ipoteze Med. 1998;50:67-80.

Carpendale MT, Freeberg JK. Ozonul inactivează HIV la concentraţii necitotoxice. Antiviral Res. 1991;16:281-292.

Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, et al. Utilizarea sângelui tratat cu ozon în terapia infecţiei cu HIV şi a bolilor imune: un studiu pilot de siguranţă şi eficacitate. SIDA. 1991;5:981-984.

Anastasi JK, McMahon DJ. Strategii de testare pentru reducerea diareei la persoanele cu HIV folosind medicina tradiţională chineză: acupunctura şi moxibuşţia. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2003; 14:28-40.

Avants SK, Margolin A, Chang P, et al. Acupunctură pentru tratamentul dependenţei de cocaină: investigarea unui control al puncţiei cu ac. J Subst Abuse Treat. 1995;12:195-205.

Washburn AM, Fullilove RE, Fullilove MT şi colab. Detoxifierea heroinei prin acupunctură: un studiu clinic single-orb. J Subst Abuse Treat. 1993;10:345-351.

Galantino ML, Eke-Okoro ST, Findley TW, et al. Utilizarea electroacupuncturii neinvazive pentru tratamentul neuropatiei periferice legate de HIV: un studiu pilot. J Complement Altern Med. 1999;5:135-142.

Ye F, Chen S, Liu W. Efectele electroacupuncturii asupra funcţiei imune după chimioterapie în 28 de cazuri. J Tradit Chin Med. 2002;22:21-23.

Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, et al. Adolescenţii cu HIV prezintă o funcţie imunitară îmbunătăţită în urma terapiei prin masaj. Int J Neurosci. 2001;106: 35-45.

Birk TJ, McGrady A, MacArthur RD, et al. Efectele terapiei prin masaj în monoterapie şi în combinaţie cu alte terapii complementare asupra măsurilor sistemului imunitar şi a calităţii vieţii în virusul imunodeficienţei umane. J Complement Altern Med. 2000;6:405-414.

Scafidi F, Field T. Terapia prin masaj îmbunătăţeşte comportamentul la nou-născuţii născuţi din mame HIV pozitive. J Pediatr Psychol. 1996;21:889-897.

Shor-Posner G, Hernandez-Reif M, et al. Impactul unui studiu clinic de terapie prin masaj asupra stării imune la copiii mici dominicani infectaţi cu HIV-1. J Complement Altern Med. 2006 iulie-aug;12(6):511-516.

Irlanda M. Atingerea terapeutică cu copiii infectaţi cu HIV: un studiu pilot. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 1998;9:68-77.

Taylor DN, Wallace JG, Masdeu JC. Percepţia diferitelor frecvenţe ale stimulării nervoase electrice transcutanate craniene la indivizi normali şi HIV pozitivi. Percept Mot Abilităţi.

1992;74:259-264.

Ullum H, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, şi colab. Efectul exerciţiului acut asupra subgrupurilor de limfocite, a celulelor ucigaşe naturale, a răspunsurilor proliferative şi a citokinelor la persoanele seropozitive HIV. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1994;7:1122-1133.

LaPerriere A, Antoni MH, Ironson G, et al. Efectele antrenamentului aerobic asupra subpopulaţiilor de limfocite. Int J Sports Med. 1994;15(suppl. 3):S127-S130.

Ciccolo JT, Jowers EM, Bartholomew JB. Beneficiile antrenamentului fizic pentru calitatea vieţii în HIV/SIDA în era post-HAART. Sports Med. 2004;34:487-499.

Vazquez E. Nu sta doar acolo. Conştient de poziţie. 1996;7:23-25.

Galantino ML, Findley T, Krafft L, et al. Combinarea strategiilor tradiţionale şi alternative pentru reabilitare: măsurarea rezultatelor funcţionale şi a problemelor legate de calitatea vieţii într-o populaţie cu SIDA. Al optulea Congres Mondial al Asociaţiei Internaţionale de Medicină de Reabilitare. Monduzzi Editore. 1997;1:713-716.

Telles S, Naveen KV. Yoga pentru reabilitare: o privire de ansamblu. Indian J Med Sci.
H

1997;51:123-127. .

Rehse A. Atelier de mişcare a corpului pentru persoanele cu HIV/SIDA. Int Conf SIDA. 1992;8:126.

Yerly S, Fagard C, Gunthard HF şi colab.

Mutaţii de rezistenţă la medicamente în timpul întreruperilor structurate ale tratamentului. Antivir Ther. 2003 Oct;8:411-415.

Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Tratamentul intermitent structurat cu ciclu scurt al infecţiei cronice cu HIV cu terapie antiretrovială foarte activă: efecte asupra parametrilor virologici, imunologici şi de toxicitate. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:15161-15166.

Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selectarea mutanţilor HIV-1 rezistenti la medicamente ca răspuns la întreruperile repetate structurate ale tratamentului. SIDA. 2002;16:895-899.

Prado JG, Shintani A, Bofill M, et al.

Lipsa corelaţiei longitudinale intrapacient între antigenemia p24 şi nivelurile de ARN de tip 1 a virusului imunodeficienţei umane (HIV) la pacienţii cu infecţie cronică cu HIV în timpul întreruperilor structurate ale tratamentului. J Clin Microbiol. 2004;42:1620-1625.

Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Întreruperea structurată a tratamentului la pacienţii cu virusul imunodeficienţei umane multirezistent. N Engl J Med. 2003;349:837-846.

Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, et al. Întreruperea tratamentului antiretroviral structurat la subiecţii infectaţi cronic cu HIV-1. Proc Natl Acad Sci US A. 2001;98:13288-13293.

Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Rolul întreruperii structurate a tratamentului înainte de un regim antiretroviral de salvare cu 5 medicamente: studiul retrogen. J Infect Dis. 2003;188:977-985.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. Grupul de studiu Strategii pentru managementul terapiei antiretrovirale (SMART). întreruperea tratamentului antiretroviral ghidată de numărul de CD4+. N Engl J Med. 2006;355(22):2283-2296.

Danel C, Moh R, Minga A, et al. Strategia de întrerupere a tratamentului antiretroviral structurat ghidat de CD4 la adulţii infectaţi cu HIV din Africa de Vest (trivican ANRS 1269): un studiu randomizat. Lancet. 2006;9527(367): 1981-1989.

Echipa de încercare DART. Întreruperile cu durată fixă sunt inferioare tratamentului continuu la adulţii africani care încep terapia cu un număr de celule CD4 <200/qL. SIDA. 2008;22(2):237-247.

Semba RD, Miotti PG, Chiphangwi JD, et al. Mortalitatea infantilă şi deficitul matern de vitamina A în timpul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis. 1995;21:966-972.

Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C şi colab. Relaţia dintre vitamina A şi starea carotenoidelor cu insuficienţa creşterii şi mortalitatea în rândul sugarilor din Uganda cu virusul imunodeficienţei umane. Nutriţie. 2001;17:567-572.

Villamor E, Mbise R, Spiegelman D,

et al. Suplimentele de vitamina A ameliorează efectul advers al HIV-1, malariei şi infecţiilor diareice asupra creşterii copilului. Pediatrie. 2002;109:1-10, E6.

Filteau SM, Rollins NC, Coutsoudis A, et al. Efectul suplimentelor prenatale de vitamina A şi beta-caroten asupra integrităţii intestinale a sugarilor femeilor din Africa de Sud infectate cu HIV. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32:464-470.

Fawzi WW, Msamanga GI, Hunter D şi colab. Studiu randomizat al suplimentelor de vitamine în legătură cu transmiterea HIV-1 prin alăptare şi mortalitatea infantilă timpurie. SIDA. 2002;16:1935-1944.

Coodley GO, Nelson HD, Loveless MO şi colab. Beta-caroten şi infecţie cu HIV. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1993;6:272-276.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate creşte numărul de celule OKT4+ din sângele uman. Immunol Lett. 1985;9:221-224.

Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C şi colab. Relaţia dintre vitamina A şi starea carotenoidelor cu insuficienţa creşterii şi mortalitatea în rândul sugarilor din Uganda cu virusul imunodeficienţei umane. Nutriţie. 2001;17:567-572.

Ullrich R, Schneider T, Heise W, şi colab. Deficitul de caroten seric la pacienţii infectaţi cu HIV. Grupul de studiu privind diareea/sindromul de epuizare din Berlin. SIDA. 1994;8:661-665.

Falguera M, Perez-Mur J, Piug T, et al. Studiul rolului vitaminei B12 şi al suplimentelor cu acid folinic în prevenirea toxicităţii hemologice a zidovudinei. Eur J Haematol. 1995;55:97-102.

Herzlich BC, Ranginwala M, Nawabi I, et al. Sinergia inhibării sintezei ADN-ului în măduva osoasă umană de către azidotimidină plus deficit de folat şi/sau vitamina B12? Am J Hematol. 1990;33:177-183.

Arici C, Tebaldi A, Quinzan GP, et al. Acidoză lactică severă şi administrare de tiamină la un pacient infectat cu HIV sub HAART. Int J STD SIDA. 2001;12:407-409.

Shoji S, Furuishi K, Misumi S, et al. Disulfura de tiamină ca inhibitor puternic al producţiei de virus al imunodeficienţei umane (tip 1). Biochem Biophys Res Comm. 1994;205:967-975.

Muri RM, Von Overbeck J, Furrer J, et al. Deficitul de tiamină la pacienţii HIV pozitivi: evaluarea activităţii trans-cetolazei eritrocitare şi a efectului tiamin-pirofosfat. Clin Nutr. 1999;18:375-378.

Baum MK, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, et al. Asocierea statusului vitaminei B6 cu parametrii funcţiei imune în infecţia timpurie cu HIV-1. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1991;4:1122-1132.

Trakatellis A, Dimitriadou A, Trakatelli M. Deficienţa de piridoxină: noi abordări în imunosupresie şi chimioterapie. Postgrad Med J. 1997;73:617-622.

Folkers K, Morita M, McRee Jr J. Activităţile coenzimei Q10 şi vitaminei B6 pentru răspunsurile imune. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193:88-92.

Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al. Imunomodularea cu vitamina B12: creşterea limfocitelor T CD8+ şi a activităţii celulelor natural killer (NK) la pacienţii cu deficit de vitamina B12 prin tratament cu metil-B12. Clin Exp Immunol. 1999;116:28-32.

Herzlich BC, Schiano TD. Inversarea complexului de demenţă aparent SIDA în urma tratamentului cu vitamina B12. J Intern Med. 1993;233:495-497.

Tang AM, Graham NM, Chandra RK,

et al. Concentraţiile serice scăzute de vitamina B-12 sunt asociate cu o progresie mai rapidă a bolii cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1 (HIV-1). J Nutr. 1997;127:345-351.

Rule SA, Hooker M, Costello C, et al. Nivelurile serice de vitamina B12 şi transcobalamină în boala HIV timpurie. Am J Hematol. 1994;47:167-171.

Burkes RL, Cohen H, Krailo M, et al. Niveluri scăzute de cobalamină serice apar frecvent în sindromul imunodeficienţei dobândite şi tulburările asociate. Eur J Haematol. 1987;38:141-147.

Wasserman P, Rubin DS. Deficienţă şi insuficienţă de vitamina D foarte răspândită într-o cohortă urbană de bărbaţi infectaţi cu HIV aflati în îngrijire. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2010 Apr;24(4):223-227.

Haug CJ, Aukrust P, Haug E, et al. Deficienţă severă de 1,25-dihidroxivitamina D3 în infecţia cu virusul imunodeficienţei umane: asociere cu hiperactivitate imunologică şi doar modificări minore ale homeostaziei calciului. J Clin Endocrinol Metab. 1998 noiembrie;83(11):3832-3838.

Anonim. Combinaţia tenofovir/emtricitabină are ca rezultat o densitate minerală osoasă mai mică. Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS. 2010 Apr;24(4):265-266.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, et al. Efectele suplimentării cu vitamina E asupra stresului oxidativ şi încărcăturii virale la subiecţii infectaţi cu HIV. SIDA. 1998;12:1653-1659.

Favier A, Sappey C, Leclerc P, et al. Statutul antioxidant şi peroxidarea lipidelor la pacienţii infectaţi cu HIV. Chem Biol Interact. 1994;91:165-180.

Edeas MA, Claise C, Vergnes L, et al. Efectele protectoare ale conjugatului lipofil redox tocoferil succinil-etil ferulat asupra replicării HIV. FEBS Lett. 1997;418:15-18.

de la Asuncion JG, Del Olmo ML, Gomez- Cambronero LG, et al. AZT induce deteriorarea oxidativă a mitocondriilor cardiace: efect protector al vitaminelor C şi E. Life Sci. 2004;76:47-56.

Wang Y, Huang DS, Liang B şi colab. Starea nutriţională şi răspunsurile imune la şoarecii cu SIDA murin sunt normalizate prin suplimentarea cu vitamina E. J Nutr. 1994;124:2024-2032.

Tang AM, Graham NM, Semba RD, et al. Asocierea dintre nivelurile serice de vitamina A şi E şi progresia bolii HIV-1. SIDA. 1997;11:613-620.

Pacht ER, Diaz P, Clanton T, et al. Vitamina E serica scade in timp la subiectii seropozitivi HIV. J Lab Clin Med. 1997;130:293-296.

Davis DA, Branca AA, Pallenberg AJ,

et al. Inhibarea proteazei virusului imunodeficienţei umane-1 şi a replicării virusului imunodeficienţei umane-1 de către acidul bathocuproin disulfonic Cu1+. Arch Biochem Biophys. 1995;322:127-134.

Baum MK, Javier JJ, Mantero-Atienza E, et al. Reacţii adverse asociate cu zidovudină într-un studiu longitudinal la bărbaţi homosexuali asimptomatici infectaţi cu HIV-1. J Dobândiţi Sindr. Imun Deficit. 1991;4:1218-1226.

Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor- Posner G, et al. Anomalii specifice ale nutrienţilor în infecţia asimptomatică cu HIV-1. SIDA. 1992;6:701-708.

Moreno Diaz MT, Ruiz Lopez MD, Navarro Alarcon M, et al. Carenta de magneziu la pacientii cu HIV-SIDA. Nutr Hosp. 1997;12:304-308.

Seguro AC, de Araujo M, Seguro FS, et al. Efectele hipokaliemiei şi hipomagnezemiei asupra zidovudinei

nefrotoxicitate (AZT) şi didanozină (ddI) la şobolani. Clin Nephrol. 2003;59: 267-272.

Hurwitz BE, Klaus JR, Llabre MM, et al. Suprimarea încărcăturii virale de tip 1 a virusului imunodeficienţei umane cu suplimentarea cu seleniu: un studiu controlat randomizat. Arch Intern Med. 22 ian 2007;167(2):148-154.

Baum MK, Miguez-Burbano MJ, Campa A, et al. Seleniu şi interleukine la persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane tip 1. J Infect Dis. 2000;182(supliment 1):S69-S73.

Baum MK, Shor-Posner G, Lai S, et al. Riscul ridicat de mortalitate legat de HIV este asociat cu deficitul de seleniu. J Dobândeşte Sind Imun Deficit Hum Retrovirol. 1997;15:370-374.

Shor-Posner G, Lecusay R, Miguez MJ, et al. Povara psihologică în era HAART: impactul terapiei cu seleniu. Int J Psihiatrie Med. 2003;33:55-69.

Burbano X, Miguez-Burbano MJ, McCollister K, et al. Impactul unui studiu clinic de chimioprevenţie cu seleniu asupra internărilor în spital ale participanţilor infectaţi cu HIV. Testele HIV Clin. 2002;3:483-491.

Rayman MP. Argumentul pentru creşterea aportului de seleniu. Proc Nutr Soc. 2002;61:203-215.

Mocchegiani E, Muzzioli M. Aplicarea terapeutică a zincului în virusul imunodeficienţei umane împotriva infecţiilor oportuniste. J Nutr. 2000;130(supliment S5):S1424-S1431.

Koch J, Neal EA, Schlott MJ, et al. Nivelurile de zinc şi infecţiile la pacienţii internaţi cu SIDA. Nutriţie. 1996;12:515-518.

Mocchegiani E, Veccia S, Ancarani F, et al. Beneficiul suplimentării orale cu zinc ca adjuvant al terapiei cu zidovudină (AZT) împotriva infecţiilor oportuniste în SIDA. Int J Imunofarmacol. 1995;17:719-727.

Mintz M. Carnitina în infecţia cu virusul imunodeficienţei umane tip 1/sindromul imunodeficienţei dobândite. J Child Neurol. 1995;10(suppl 2):S40-S44.

De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S, et al. Depleţia carnitinei în celulele mononucleare din sângele periferic de la pacienţii cu SIDA: efectul L-carnitinei orale. SIDA. 1994;8:655-660.

Saheki T. Carnitina ca biofactor asemănător vitaminei. Nippon Rinsho. 1999;57:2270-2275.

De Simone C, Tzantzoglou S, Famularo G, et al. Dozele mari de L-carnitină îmbunătăţesc parametrii imunologici şi metabolici la pacienţii cu SIDA. Imunofarmacol Imunotoxicol. 1993;15:1-12.

Harmon WG, Dadlani GH, Fisher SD,

et al. Boala miocardică şi pericardică în HIV. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2002;4:497-509.

Chariot P, Gherardi R. Miopatie şi infecţie cu HIV. Curr Opin Rheumatol. 1995;7:497-502.

Di Marzio L, Moretti S, D'Alo S, et al. Administrarea de acetil-L-carnitină creşte nivelurile factorului de creştere asemănător insulinei 1 la subiecţii asimptomatici infectaţi cu HIV-1: corelaţie cu efectul său supresor asupra apoptozei limfocitelor şi generării de ceramide. Clin Immunol. 1999;92:103-110.

Virmani MA, Biselli R, Spadoni A, et al. Acţiunile protectoare ale L-carnitinei şi acetil-L-carnitinei asupra neurotoxicităţii evocate de decuplarea sau inhibitorii mitocondriali. Pharmacol Res. 1995;32:383-389.

Scarpini E, Sacilotto G, Baron P, et al. Efectul acetil-L-carnitinei în tratamentul neuropatiilor periferice dureroase la pacienţii HIV+. J Periph Nerv Syst. 1997;2:250-252.

Claessens YE, Cariou A, Monchi M, et al. Detectarea acidozei lactice care pune viaţa în pericol legată de tratamentul cu analogi nucleozidici al pacienţilor infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane şi tratamentul cu L-carnitină. Crit Care Med. 2003;31:1042-1047.

Wisniewski TL, Hilton CW, Morse EV,

et al. Relaţia dintre DHEA-S şi nivelurile de cortizol seric cu măsurile funcţiei imune în bolile legate de virusul imunodeficienţei umane. Am J Med Sci. 1993;305:79-83.

Abrams DI, Shade SB, Couey P, et al. Efectele dehidroepiandrosteronului (DHEA) asupra replicării HIV şi a imunităţii gazdei: un studiu randomizat controlat cu placebo. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 2007 ianuarie;23(1):77-85.

Dobs A. Rolul testosteronului în menţinerea masei corporale slabe şi a densităţii osoase la pacienţii infectaţi cu HIV. Int J Impot Res. 2003;15(suppl 4):S21-S25.

De Rosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG, et al. N-acetilcisteina completează glutationul în infecţia cu HIV. Eur J Clin Invest. 2000;30:915-929.

Micke P, Beeh KM, Buhl R. Efectele suplimentării pe termen lung cu proteine din zer asupra nivelurilor plasmatice de glutation la pacienţii infectaţi cu HIV. Eur J Nutr. 2002;41:12-18.

Droge W, Hack V, Breitkreutz R, et al. Rolul cisteinei şi glutationului în transducţia semnalului, imunopatologie şi caşexie. Biofactori. 1998;8:97-102.

Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG, et al. Deficitul de glutation este asociat cu supravieţuirea afectată în boala HIV. Proc Natl Acad Sci US A. 1997;94:1967-1972.

Jahoor F, Jackson A, Gazzard B, et al. Deficienţa eritrocitară de glutation în infecţia cu HIV fără simptome este asociată cu scăderea ratei de sinteză. Am J Physiol. 1999;276:E205-E211.

Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, et al. Cuantificarea glutationului şi a cisteinei reduse la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Electroforeză. 2004;25:1522-1529.

Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G şi colab. Ciulinul de lapte pentru tratamentul bolilor hepatice: o revizuire sistematică şi metaanaliză. Am J Med. 2002;113:506-515.

Breitkreutz R, Pittack N, Nebe CT şi colab. Îmbunătăţirea funcţiilor imune în infecţia cu HIV prin suplimentarea cu sulf: două studii randomizate. J Mol Med.

2000;78:55-62.

Akerlund B, Jarstrand C, Lindeke B, et al. Efectul tratamentului cu N-acetilcisteină (NAC) asupra infecţiei cu HIV-1: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:457-461.

Spada C, Treitinger A, Reis M, et al. Efectul suplimentării cu N-acetilcisteină asupra încărcăturii virale, CD4, CD8, numărului total de limfocite şi hematocritului la persoanele supuse tratamentului antiretroviral. Clin Chem Lab Med. 2002;40:452-455.

Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 este un antioxidant eficient liposolubil la concentraţii fiziologice. Proc Natl Acad Sci US A. 1990;87:4879-4883.

Folkers K, Langsjoen P, Nara Y şi colab. Deficienţe biochimice ale coenzimei

Q10 în infecţia cu HIV şi explorarea H

tratament. Biochem Biophys Res .

comun. 1988;153:888-896.

Folkers K, Morita M, McRee Jr J. Activităţile coenzimei Q10 şi vitaminei B6 pentru răspunsurile imune. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193:88-92.

Folkers K, Hanioka T, Xia LJ şi colab.

Coenzima Q10 creşte raporturile T4/T8 ale limfacitelor la subiecţii obişnuiţi şi relevanţa pentru pacienţii cu complexul asociat SIDA. Biochem Biophys Res Commun. 1991;176:786-791.

Allard JP, Aghdassi E, Chau J, et al.

Efectele suplimentării cu vitamina E asupra stresului oxidativ şi încărcăturii virale la subiecţii infectaţi cu HIV. SIDA. 1998;12:1653-1659.

Berkson BM. O abordare conservatoare cu triplu antioxidant pentru tratamentul hepatitei C: combinaţie de acid alfa lipoic (acid tioctic), silimarină şi seleniu: trei cazuri. Med Klin (München). 1999;94(suppl 3):84-89.

Grieb G. Acidul alfa-lipoic inhibă replicarea HIV. Med Monatsschr Pharm. 1992;15:243-244.

Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer L. Acidul alfa-lipoic este un inhibitor puternic al activării NF-kappa B în celulele T umane. Biochem Biophys Res Commun. 1992;189:1709-1715.

Han D, Tritschler HJ, Packer L.

Acidul alfa-lipoic creşte glutationul intracelular într-o linie celulară Jurkat de limfocite T umane. Biochem Biophys Res Commun. 1995;207:258-264.

Fuchs J, Schofer H, Milbradt R, şi colab. Studii privind efectele lipoatului asupra stării redox a sângelui la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Arzneimittelforschung. 1993;43:1359-1362.

Packer L, Witt EH, Tritschler HJ.

Acidul alfa-lipoic ca antioxidant biologic. Free Radic Biol Med. 1995;19:227-250.

Van Brummelen R, du Toit D.

L-metionina ca supliment de susţinere imunitară: o evaluare clinică. Aminoacizi. 2007 iulie;33(1):157-163.

Hattori T, Ikematsu S, Koito A, et al. Dovezi preliminare pentru efectul inhibitor al glicirizinei asupra replicării HIV la pacienţii cu SIDA. Antiviral Res. 1989;11:255-261.

Hirabayashi K, Iwata S, Matsumoto H, şi colab. Activităţile antivirale ale glicirizinei şi ale compuşilor săi modificaţi împotriva virusului imunodeficienţei umane tip 1 (HIV-1) şi virusului herpes simplex tip 1 (HSV-1) in vitro. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1991;39:112-115.

De Clercq E. Produse naturale de plumb actuale pentru chimioterapia infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Med Res Rev. 2000;20:323-349.

Barthelemy S, Vergnes L, Moynier M,

et al. Curcumina şi derivaţii de curcumină inhibă transactivarea mediată de Tat a repetării terminale lungi a virusului imunodeficienţei umane de tip 1. Res Virol. 1988;149:43-52.

Taher MM, Lammering G, Hershey C şi colab. Curcumina inhibă expresia genetică a virusului imunodeficienţei umane indusă de lumina ultravioletă. Mol Cell Biochim. 2003;254:289-297.

De Clercq E. Produse naturale de plumb actuale pentru chimioterapia infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Med Res Rev. 2000;20:323-349.

Konlee M. O nouă terapie triplă combinată. Pozit Ştiri despre sănătate. 1998;17: 12-14.

Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL şi colab. Activitatea anti-HIV a extractului de frunze de măslin (OLE) şi modularea expresiei genei celulei gazdă prin infecţia cu HIV-1 şi tratamentul OLE. Biochem Biophys Res Commun. 2003;307:1029-1037.

Notka F, Meier G, Wagner R. Activităţi inhibitorii concertate ale Phyllanthus amarus asupra replicării HIV in vitro şi ex vivo. Antiviral Res. 2004;64:93-102.

Ngai PH, Ng TB. Lentin, o proteină antifungică nouă şi puternică din ciuperca shitake, cu efecte inhibitoare asupra activităţii transcriptazei inverse a virusului imunodeficienţei umane-1 şi asupra proliferării celulelor leucemice. Life Sci. 2003;73:3363-3374.

Gordon M, Bihari B, Goosby E, et al. Un studiu controlat cu placebo al modulatorului imun, lentinan, la pacienţii HIV pozitivi: un studiu de fază I/II. J Med. 1998;29:305-330.

Calabrese C, Berman SH, Babish JG,

et al. Un studiu de fază I cu Andrographalide la pacienţi HIV pozitivi şi voluntari normali. Phytother Res. 2000;14: 333-338.

Gollapudi S, Sharma HA, Aggarwal S, et al. Izolarea unei polizaharide neidentificate anterior (MAR-10) din Hyssop officianalis care prezintă activitate puternică împotriva virusului imunodeficienţei umane de tip 1. Biochem Biophys Res Commun. 1995;210:145-151.

Kreis W, Kaplan WH, Freeman J, et al. Inhibarea replicării HIV prin extracte de Hyssop officianalis. Antiviral Res. 1990;14:323-337.

Yao XJ, Wainberg MA, Parniak MA. Mecanismul de inhibare a infecţiei HIV-1 in vitro prin extract purificat de Prunella vulgaris. Virologie. 1992;187: 56-62.

Tabba HD, Chang RS, Smith KM. Izolarea, purificarea şi caracterizarea parţială a prunellinei, o componentă anti-HIV din extracte apoase de Prunella vulgaris. Antiviral Res. 1989;11:263-273.

Paris A, Strukelj B, Renko M, et al. Efectul inhibitor al acidului carnosic asupra proteazei HIV-1 în testele fără celule. J Nat Prod. 1993;56:1426-1430.

Rebultan SP. Terapia cu pepene amar: un tratament experimental al infecţiei cu HIV. SIDA Asia. 1995;2:6-7.

Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. O polizaharidă naturală sulfatată, spirulan de calciu, izolat din Spirulina platensis: evaluarea in vitro şi ex vivo a activităţilor virusului anti-herpes simplex şi anti-virusului imunodeficienţei umane. SIDA Res Hum Retrovirusuri. 1996;12:1463-1471.

Li BQ, Fu T, Yan YD şi colab. Inhibarea infecţiei cu HIV de către baicalin: un compus flavonoid purificat din medicina pe bază de plante chineză. Cell Mol Biol Res. 1993;39:119-124.

Gowdey G, Lee RK, Carpenter WM. Tratamentul leucoplaziei păroase asociate HIV cu soluţie de răşină podophyllum 25%. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;79:64-67.

Vazquez JA, Zawawi AA. Eficacitatea soluţiei orale de melaleuca pe bază de alcool şi fără alcool pentru tratamentul candidozei orofaringiene refractare la fluconazol la pacienţii cu SIDA. Testele HIV Clin. 2002;3:379-385.

Takahashi I, Nakanishi S, Kobayashi E, et al. Hipericina şi pseudohipericina inhibă în mod specific protein kinaza C: posibilă relaţie cu activitatea lor antiretrovială. Biochem Biophys Res Commun. 1989;165:1207-1212.

Tatarintsev AV, Vrzhets PV, Ershov DE şi colab. Blocarea ajoene a proceselor dependente de integrină într-un sistem celular infectat cu HIV. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1992 (11-12): 6-10.

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Prehipertensiune arterială: 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg

Hipertensiune arterială în stadiul 1: 140 până la 159/90 până la 99 mm Hg

Hipertensiune arterială în stadiul 2: 160 şi mai mare/100 şi mai mare mm Hg

P CONSIDERAȚII GENERALE

Tensiunea arterială crescută (TA) este un factor de risc major pentru un atac de cord sau un accident vascular cerebral. De fapt, este considerat în general cel mai semnificativ factor de risc pentru accident vascular cerebral. Peste 70 de milioane de americani au TA mare, inclusiv mai mult de jumătate (54,3%) dintre toţi americanii cu vârsta cuprinsă între 65 şi 74 de ani şi aproape trei sferturi (71,8%) dintre toți negrii americani din aceeaşi grupă de vârstă (Caseta 174-1). În plus, 37% dintre adulţii din SUA au o tensiune arterială de 120 până la 139/80 până la 89 mm Hg, clasificată ca prehipertensiune arterială, care este asociată nu numai cu o probabilitate mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare, ci şi diabet şi tulburări cognitive.1

Persoanele cu o presiune diastolică normală (<80 mm Hg) dar presiune sistolica crescută (>140 mm Hg), adică o presiune crescută a pulsului (>60 mm Hg), suferă de obicei de scăderea complianţei aortei (arterioscleroză) şi au un risc de dublu mai mare de deces cardiovascular în comparaţie cu cei a căror presiune sistolică este normală (<120 mm Hg datorită creşterii volumului vascular cerebral). regurgitarea, tireotoxicoza, febra şi aşa mai departe pot fi, de asemenea, o cauză a creşterii presiunii pulsului.

Hipertensiunea arterială este, de asemenea, clasificată în funcţie de cauză. Cu toate acestea, mai mult de 90% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială sunt clasificaţi ca suferind de hipertensiune arterială esenţială, în care nu este dată nicio cauză perceptibilă. Pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială sunt împărţiţi în continuare în grupuri pe baza nivelului de renină, o enzimă secretată de celulele juxtaglomerulare ale rinichilor şi legată de aldosteron într-o buclă de feedback negativ. Renina joacă un rol central în reactivitatea vasculară prin efectele sale în generarea peptidei vasoconstrictoare angiotensină II. Secreţia de renină este influenţată în primul rând de starea volumului de lichid al individului şi de aportul de sare.

Pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială cu renină scăzută au activitate renină scăzută. La aceşti pacienţi, producţia de aldosteron nu este suprimată, ceea ce duce la un grad uşor de hiperaldosteronism, care rezultă din creşterea retenţiei de sodiu, a volumului de lichid şi a TA. Acelaşi fenomen apare şi la pacienţii cu hipertensiune arterială normală a reninei, indicând faptul că astfel de pacienţi se pot afla la sfârşitul unui continuum al celor cu

hipertensiune arterială esenţială. Pacienţii cu niveluri scăzute de renină pot prezenta, de asemenea, o sensibilitate crescută la angiotensină II.

Hipertensivii esenţiali ai reninei normale sunt de obicei rezistenţi la insulină şi prezintă obezitate abdominală. Cu toate acestea, mai multe studii au constatat că hiperinsulinemia şi rezistenţa la insulină sunt prezente chiar şi la pacienţii hipertensivi slabi fără diabet zaharat non-dependent de insulină, sugerând că există o relaţie puternică între sensibilitatea la insulină şi TA. Au fost sugerate mai multe teorii pentru a explica această legătură, cea mai plauzibilă fiind că, deoarece insulina modifică transportul ionilor prin membrana celulară, insensibilitatea la insulină poate duce la scăderea nivelurilor de magneziu citosolic şi la creşterea nivelului de calciu citosol în muşchiul neted vascular, ceea ce duce la creşterea reactivitatii vasculare. Hipertensivii esenţiali ai reninei normale nu răspund de obicei la restricţia de sodiu.

Hipertensivii esenţiali cu renină ridicată reprezintă aproximativ 15% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială. Creşterea reninei (şi TA crescută asociată) este

considerat a fi secundar unei creşteri a activării sistemului nervos simpatic.

Clasificarea TA în funcţie de nivelul de renină nu rămâne constantă la un anumit pacient. De exemplu, un pacient poate fi etichetat ca având hipertensiune arterială esenţială de renină scăzută din cauza rezistenţei la insulină secundară obezităţii. Dacă pacientul a slăbit, şi-a recăpătat sensibilitatea la insulină şi totuşi TA nu s-a normalizat, el sau ea ar fi clasificat ca având hipertensiune arterială esenţială cu renină normală sau ridicată. Categoriile bazate pe nivelul de renină sunt utile în primul rând în identificarea posibilelor intervenţii terapeutice, aşa cum se arată în Caseta 174-2.

„Hipertensiune cu haină albă”

Hipertensiunea cu haină albă a fost definită ca creşterea persistentă a TA numai la clinică sau la cabinet. Prevalenţa sa poate fi de până la 20% până la 45% dintre persoanele diagnosticate ca hipertensive.1 Pare a fi mai frecventă la femei, la pacienţii mai în vârstă şi la persoanele cu hipertensiune în stadiul 1. Hipertensiunea de haină albă nu trebuie confundată cu efectul de blană albă, care semnifică diferenţa de TA între TA la birou şi TA ambulatorie în timpul zilei şi apare

CASETA 174-1 Clasificarea tensiunii arteriale

Optimal

Sistolic <120 mm Hg

Diastolic <80 mm Hg

Prehipertensiune arterială

Sistolic 120-139 mm Hg

Diastolic 80-89 mm Hg

Etapa 1 Hipertensiune arterială:

Sistolic 140-159 mm Hg

Diastolic 90-99 mm Hg

Etapa 2 Hipertensiune arterială:

Sistolic 160 mm Hg şi mai mare

Diastolice de 100 mm Hg şi mai mare la pacienţii cu hipertensiune cu haină albă, precum şi la cei cu alte cauze de hipertensiune arterială. Înţelepciunea convenţională actuală în rândul medicilor naturisti este de a trata hipertensiunea cu blană albă ca şi cum ar fi hipertensiunea esenţială. Motivul pentru această poziţie este că datele actuale sugerează că răspunsul presor provocat oglindeşte reacţiile din viaţa reală la stres; adică, studiile au sugerat că hipertensiunea cu haină albă nu este un fenomen inocent.2,3 În ceea ce priveşte acesta din urmă, un studiu de 21 de ani cuprinzând 536 de bărbaţi, cei cu efect de blană albă au avut o rată semnificativ mai mare de mortalitate decât bărbaţii normotensivi şi au fost aproape de două ori mai probabil să dezvolte hipertensiune susţinută.3

Monitorizarea ambulatorie a TA este un instrument util din punct de vedere clinic pentru evaluarea suspiciunii de hipertensiune arterială cu haină albă şi a riscului cardiovascular.4 La pacienţii cu hipertensiune arterială cu haină albă confirmată, tratamentul medicamentos nu este de obicei indicat; în schimb, tratamentul ar trebui să includă modificări ale stilului de viaţă şi dietei, scăderea greutăţii, exerciţii fizice regulate, renunţarea la fumat şi corectarea anomaliilor de glucoză şi lipide.1 În plus, se recomandă monitorizarea semestrială sau anuală cu monitorizare ambulatorie a TA.

Etiologie

Hipertensiunea arterială esenţială este cel mai probabil rezultatul oricărui număr de factori care perturbă reglarea presiunii arteriale şi a volumului lichidului. Factorii vasculari, hormonali, renali şi neurologici funcţionează într-o relaţie complexă pentru a menţine TA normală; întreruperea oricărei faţete unice perturbă întregul sistem şi creează un efect în cascadă asupra mecanismelor de reglementare. Deşi factorii genetici joacă un rol, alimentaţia, stilul de viaţă, factorii psihologici şi factorii de mediu sunt cauzele de bază în majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială esenţială. Factorii dietetici includ obezitatea; raport ridicat sodiu-potasiu; o dietă săracă în fibre şi bogată în zahăr; aport ridicat de grăsimi saturate şi aport scăzut de acizi graşi omega-3; şi o dietă săracă în calciu, magneziu şi vitamina C. Factorii importanţi ai stilului de viaţă care pot cauza tensiune arterială ridicată includ stresul, lipsa exerciţiilor fizice şi fumatul. Factorul alimentar care a primit cea mai mare atenţie este aportul de sare. Între 40% şi 60% dintre pacienţii

hipertensivi sunt sensibili la sare. Acest factor este discutat mai jos la „Consideraţii terapeutice”.

Expunerea la metale grele precum plumbul, mercurul, cadmiul şi arsenul poate fi, de asemenea, un factor semnificativ la unii pacienţi. Rinichii sunt ţinte ale metalelor grele. Deşi studiile asupra nivelurilor de plumb din sânge nu au arătat în mod constant o asociere, este important de subliniat că nivelurile de plumb din sânge reflectă în primul rând expunerea acută.5-7 Studiile care analizează plumbul osos, de exemplu, au susţinut că expunerea la metale grele este asociată cu un risc crescut de hipertensiune.8 Mai exact, datele sugerează că plumbul are un efect acut asupra TA fie prin expunere recentă, fie prin doză cumulativă. Aceste asociaţii au fost demonstrate într-o analiză transversală a datelor din 2001 până în 2002 dintr-o cohortă comunitară din Baltimore, Maryland, de 964 de bărbaţi şi femei cu vârsta cuprinsă între 50 şi 70 de ani (40% afro-american, 55% albi, 5% altă rasă/etnie). Au fost determinate atât plumbul din sânge, cât şi cel tibial, împreună cu TA sistolică şi diastolică. Plumbul din sânge a fost un predictor puternic şi consistent al TA sistolică şi diastolică în modelele ajustate şi neajustate pentru rasă/etnie şi statutul socioeconomic. Plumbul tibial a fost, de asemenea, asociat cu starea de hipertensiune arterială înainte şi după ajustarea pentru rasă/etnie şi statutul socioeconomic.8a

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Deoarece peste 90% dintre pacienţii cu tensiune arterială mai mare decât cea optimă au fie prehipertensiune arterială, fie hipertensiune în stadiul 1, cei mai mulţi pot fi puşi sub control prin modificări ale dietei şi stilului de viaţă.86 De fapt, în comparaţii directe, multe terapii nonmedicamentale, cum ar fi dieta, exerciţiile şi terapiile de relaxare s-au dovedit superioare medicamentelor în cazurile de hipertensiune arterială şi S. Pentru hipertensiunea în stadiul 2, poate fi necesară terapia farmacologică. În mod ideal, tratamentul medicamentos ar trebui să fie utilizat numai până când strategiile alimentare, stilul de viaţă şi suplimentele se aplică. Cu toate acestea, uneori este necesară terapia medicamentoasă pe termen lung.

Farmacoterapia actuală a hipertensiunii arteriale

Timp de mulţi ani, medicamentul de primă alegere pentru TA crescută a fost un diuretic tiazidic singur sau în combinaţie cu un beta-blocant. Datorită eficienţei îndoielnice a acestei combinaţii în reducerea ratei deceselor cardiovasculare şi a efectelor secundare observate în numeroase studii, această abordare a disproporat oarecum, dar este încă destul de populară. În prezent, cel mai frecvent tratament este un diuretic utilizat singur sau în combinaţie cu medicamente mai noi concepute pentru a relaxa arterele, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), antagoniştii receptorilor angiotensinei II şi blocanţii canalelor de calciu.

Utilizarea unui diuretic sau a oricăruia dintre celelalte medicamente menţionate mai sus este denumită terapie „pasul 1”. Diureticele tiazidice sunt încă cele mai populare medicamente de la etapa 1, dar pot fi înlocuite în curând de blocanţii canalelor de calciu sau

inhibitorii ECA. Beta-blocantele nu sunt medicamente adecvate de la etapa 1 din cauza efectelor secundare cunoscute9. Terapia de la etapa 2 cuprinde două medicamente, etapa 3 utilizează trei, iar abordarea de la etapa 4 implică patru. Medicii sunt instruiţi să folosească terapii unice înainte de a trece la combinaţii, cu excepţia cazului în care sunt prezente indicaţii convingătoare, cum ar fi diabetul sau insuficienţa cardiacă.10

Alte tipuri de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale care pot fi utilizate în abordările pasului 3 sau 4 includ cele care acţionează asupra sistemului nervos central, cum ar fi clonidina, metildopa şi reserpina, precum şi unele care sunt dilatatoare puternice ale vaselor de sânge, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, hidralazina, prazosinul, minoxidilul şi hidralazina. Dar aceste medicamente au căzut din favoarea dezvoltării noilor blocanţi ai canalelor de calciu şi inhibitori ai ECA. Cu toate acestea, ele pot fi adecvate în anumite situaţii.

Prezentare generală a factorilor dietetici şi stilului de viaţă

Hipertensiunea arterială este strâns legată de stilul de viaţă şi de factorii dietetici. Unii dintre factorii importanţi ai stilului de viaţă legaţi de hipertensiune arterială includ fumatul, stresul şi lipsa exerciţiilor fizice. Cei mai importanţi factori dietetici includ obezitatea; raport ridicat sodiu-potasiu; dieta saraca in fibre, bogata in zahar; aport ridicat de grăsimi saturate şi aport scăzut de acizi graşi esenţiali (AGE); o dietă săracă în calciu, magneziu sau vitamina C; şi consumul excesiv de alcool sau cofeină.

În plus faţă de următoarea discuţie, câţiva dintre aceşti factori dietetici şi de stil de viaţă sunt, de asemenea, discutaţi în capitolul 148, deoarece sănătatea arterei este esenţială pentru menţinerea TA normală.

Stres

Stresul poate fi factorul cauzal al hipertensiunii în multe cazuri, deşi, ca şi în alte condiţii de sănătate, are mai mult de-a face cu răspunsul şi procesarea stresului decât cu stresul G în sine. Tehnici de relaxare precum exerciţii de respiraţie profundă, feedback bio-h, autogenism, meditaţie transcendentală, yoga, progres- I

relaxarea musculară şi hipnoza s-a dovedit că au I

o anumită valoare în scăderea TA.11 Deşi efectul este doar modest, o tehnică de reducere a stresului este o componentă necesară a unui program natural de scădere a TA.

Una dintre cele mai puternice metode de a produce mai puţin stres şi mai multă energie în organism este respiraţia diafragmatică. În mai multe studii, s-a dovedit, de asemenea, că şedinţe regulate scurte de exerciţii de respiraţie diafragmatică lentă şi regulată scad TA la persoanele hipertensive.12-14 Un studiu în special a aruncat lumină asupra efectului respiraţiei în hipertensiune arterială.15 Voluntarii cu TA normală au fost învăţaţi să respire superficial. Măsurarea cantităţii de sodiu şi potasiu excretate apoi în urină a indicat că respiraţia superficială a dus la reţinerea de sodiu în organism. S-a sugerat că acest tip de

respiraţie poate juca un rol cauzal în unele cazuri de hipertensiune arterială din cauza retenţiei de sodiu. Cu toate acestea, s-a demonstrat că respiraţia lentă (6 respiraţii pe minut) îmbunătăţeşte saturaţia de oxigen, toleranţa la efort şi sensibilitatea baroreflexă.16

RESPeRATE este un dispozitiv medical care ghidează în mod interactiv utilizatorul către o respiraţie lentă şi regulată prin sincronizarea respiraţiei voluntare cu tonurile muzicale. Când este utilizat timp de 15 minute pe zi, acest dispozitiv poate duce la o reducere semnificativă a TA. Într-un studiu de 8 săptămâni, TA sistolică a fost redusă cu 10,0 mm Hg şi TA diastolică cu 3,6 mm Hg, dar nu la martori, iar o reducere mai mare a TA a fost observată la cei care au demonstrat o complianţă crescută cu dispozitivul.17

Exercita

Studiile epidemiologice au demonstrat în mod constant o asociere inversă între activitatea fizică (sau fitness) şi hipertensiune arterială. În plus faţă de aceste dovezi, studiile clinice la pacienţii hipertensivi au stabilit în mod clar că exerciţiile fizice regulate sunt un tratament eficient pentru TA crescută18-22. reducerea de la un program obişnuit de exerciţii fizice este de obicei în intervalul de la 5 la 10 mm Hg atât pentru citirile sistolice, cât şi pentru cele diastolice. Pacienţii cu prehipertensiune şi hipertensiune în stadiul 1 îşi pot aduce valorile TA în intervalul normal cu exerciţii fizice regulate.

Recomandări dietetice

Cel mai important obiectiv alimentar pentru majoritatea pacienţilor cu hipertensiune arterială este atingerea greutăţii corporale normale. Obezitatea este cauza alimentară majoră a hipertensiunii arteriale, iar atingerea greutăţii corporale ideale este cel mai important obiectiv terapeutic pentru majoritatea pacienţilor cu orice formă de hipertensiune arterială. De la prehipertensiune până la insuficienţa renală cronică, scăderea în greutate poate duce la eliminarea completă a problemei de sănătate, o îmbunătăţire semnificativă sau cel puţin o reducere a numărului de reţete care trebuie luate.23,24

Pe lângă atingerea greutăţii corporale ideale, poate cea mai importantă recomandare alimentară este creşterea proporţiei de alimente vegetale în dietă. Vegetarienii au, în general, niveluri mai scăzute ale TA şi o incidenţă mai scăzută a hipertensiunii arteriale şi a altor boli cardiovasculare decât nevegetarienii. 25 Deşi nivelurile alimentare de sodiu nu diferă semnificativ între aceste două grupuri, dieta unui vegetarian conţine de obicei mai mult potasiu, carbohidraţi complecşi, AGE, fibre, calciu, magneziu şi vitamina C, care influenţează toate carbohidraţii saturate şi mai puţin favorabile. pe BP.

S-a demonstrat că un aport crescut de fructe şi legume scade BP26. Acest efect se poate datora concentraţiilor crescute de antioxidanţi. S-a demonstrat că pacienţii hipertensivi au crescut stresul oxidativ şi s-a demonstrat că antioxidanţii blochează creşterile TA induse de angiotensina II, precum şi promovează sinteza corectă de oxid nitric.27,28.

Cele mai utile alimente pentru persoanele cu hipertensiune arterială includ următoarele:

Ţelină

Usturoi şi ceapă

Nuci şi seminţe sau uleiurile lor pentru conţinutul lor de EFA

Peşte de apă rece (de exemplu, somon, macrou)

Legume cu frunze verzi pentru calciul şi magneziul lor

Cerealele integrale şi leguminoasele pentru fibrele lor

Alimente bogate în vitamina C, cum ar fi broccoli şi citrice

Alimente bogate în flavonoide active, inclusiv fructe de pădure, cireşe, struguri şi fasole roşie mică

Ţelina este o recomandare deosebit de interesantă pentru hipertensiune arterială. Conţine 3-n-butil ftalidă, un compus despre care s-a descoperit că scade BP. La animale, o cantitate mică din acest compus a scăzut TA cu 12% până la 14% şi colesterolul cu aproximativ 7%.29 Doza echivalentă la om poate fi furnizată în aproximativ patru până la şase coaste de ţelină. Cercetarea a fost determinată de tatăl unuia dintre cercetători, care, după ce a mâncat un sfert de kilogram de ţelină pe zi, timp de 1 săptămână, a observat că TA a scăzut de la 158/96 la 118/82.

Usturoiul şi ceapa sunt, de asemenea, alimente importante pentru scăderea TA. Deşi cele mai recente cercetări s-au concentrat pe proprietăţile de scădere a colesterolului ale acestor legume, s-a demonstrat că ambele scad TA în hipertensiune arterială.30 În plus, suplimentele comerciale de usturoi pot fi benefice. Răspunsul obişnuit la utilizarea usturoiului este destul de modest, aproximativ 8 până la 11 mm Hg pentru TA sistolică şi 5 până la 8 mm Hg pentru TA diastolică (vezi capitolele 62 şi 63 pentru o discuţie completă şi doze).

„Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială”

Studiile clinice ale „Dietary Approaches to Stop Hypertension” (DASH) au fost finanţate de Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui (NHLBI) pentru a evalua eficacitatea unui sistem de recomandări alimentare în tratamentul hipertensiunii arteriale. Dieta DASH este bogată în fructe, legume şi lactate cu conţinut scăzut de grăsimi şi săracă în grăsimi saturate şi totale. De asemenea, are un conţinut scăzut de colesterol; bogat în fibre alimentare, potasiu, calciu şi magneziu; şi moderat bogat în proteine.

Primul studiu a arătat că o dietă bogată în fructe, legume şi produse lactate cu conţinut scăzut de grăsimi poate reduce TA la populaţia generală şi la persoanele cu hipertensiune arterială.31 Dieta DASH originală nu necesita nici restricţie de sodiu, nici pierdere în greutate - cele două instrumente dietetice tradiţionale pentru controlul TA - pentru a fi eficientă. primul studiu, dieta DASH a produs o reducere netă a TA de 11,4 şi 5,5 mm Hg

sistolice şi, respectiv, diastolică, la pacienţii cu hipertensiune arterială. În al doilea studiu, aportul de sodiu a fost de asemenea cuantificat la un aport „mai mare" de 3300 mg/zi; un aport „intermediar" de 2400 mg/zi; şi un aport „mai mic" de 1500 mg/zi. În comparaţie cu dieta de control, dieta DASH a fost asociată cu o tensiune arterială sistolică semnificativ mai mică la fiecare nivel de sodiu. Dieta DASH cu un nivel mai scăzut de sodiu a condus la o TA sistolică medie care a fost cu 7,1 mm Hg mai mică la participanţii fără hipertensiune şi cu 11,5 mm Hg la participanţii cu hipertensiune arterială. Aceste rezultate sunt semnificative din punct de vedere clinic şi indică faptul că un aport de sodiu sub nivelul recomandat de 2400 mg zilnic poate scădea semnificativ şi rapid TA.

Tabelul 174-1 prezintă o scurtă descriere a componentelor planului de alimentaţie DASH pe baza unei diete zilnice de 2000 de calorii.

Potasiu şi sodiu

Dovezi considerabile indică faptul că o dietă săracă în potasiu şi bogată în sodiu este asociată cu hipertensiunea arterială şi joacă un rol major în dezvoltarea cancerului şi a bolilor cardiovasculare (de exemplu, boli de inimă, hipertensiune, accident vascular cerebral).34-36 În ceea ce priveşte hipertensiunea arterială, există dovezi copleşitoare că clorura de sodiu (sare) alimentară este o cauză majoră a creşterii tensiunii arteriale şi că o reducere modestă a tensiunii arteriale poate fi prezisă o reducere modestă a tensiunii arteriale. este o relaţie directă între aportul de sare şi riscul cardiovascular.37 În sfătuirea unui pacient să scadă consumul de sare, trebuie să se asigure că el sau ea primeşte suficient iod din surse alternative. În schimb, o dietă bogată în potasiu şi săracă în sodiu protejează împotriva bolilor cardiocasculare. În cazul hipertensiunii arteriale, după cum reiese din al doilea studiu DASH şi altele, acest tip de dietă poate fi terapeutic.

Este un fapt bine stabilit că consumul excesiv de clorură de sodiu din alimentaţie cuplat cu potasiu alimentar diminuat este o cauză frecventă a tensiunii arteriale crescute, în special la persoanele „sensibile la sare". Cu toate acestea, numeroase studii au arătat că, în multe cazuri, restricţia de sodiu singură nu îmbunătăţeşte semnificativ controlul TA – trebuie să fie însoţită de un aport ridicat de potasiu. Într-o dietă tipic occidentală, doar 5% din aportul de sodiu provine din constituenţii naturali din alimente. Alimentele preparate contribuie cu 45% din aportul de sodiu, 45% se adaugă în timpul gătirii, iar alte 5% sunt adăugate ca condiment.

Majoritatea americanilor au un raport potasiu-sodiu (K:Na) mai mic de 1:2. Cercetările epidemiologice şi experimentale sugerează că este necesar un raport K:Na alimentar mai mare de 5:1 pentru a menţine sănătatea. Cu toate acestea, chiar şi acest nivel poate să nu fie optim. O dietă naturală bogată în fructe şi legume poate produce un raport K:Na mai mare de 100:1, deoarece majoritatea fructelor şi legumelor au un raport K:Na de cel puţin 50:1.

Multe studii au arătat acum că un aport crescut de potasiu poate scădea TA.38 În plus, mai multe studii au arătat că numai suplimentarea cu potasiu poate produce reduceri semnificative ale TA la subiecţii hipertensivi. Rezultatele din 33 de studii randomizate

controlate (2609 participanţi) în care suplimentarea cu potasiu a fost singura diferenţă între condiţiile de intervenţie şi de control au fost utilizate într-o meta-analiză. Folosind un model cu efecte aleatoare, suplimentarea cu potasiu a fost asociată cu o reducere semnificativă a TA medie sistolică şi diastolică de 4,44 şi, respectiv, 2,45 mm Hg. Efectele

Suplimentarea cu potasiu pare să fie îmbunătăţită la subiecţii care au avut un aport ridicat de sodiu, ceea ce indică faptul că aceasta este o recomandare importantă pentru prevenirea şi tratamentul hipertensiunii arteriale la cei care nu îşi pot reduce aportul de sodiu. Doza de potasiu utilizată în mod obişnuit în studii a variat de la

la 5 g/zi.

Într-un studiu, 37 de adulţi cu hipertensiune arterială au primit oricare

g/zi de potasiu, 2,5 g/zi de potasiu plus 480 mg/zi de magneziu, sau un placebo timp de 8 săptămâni; apoi au fost încrucişaţi pentru a primi unul dintre celelalte tratamente timp de încă 8 săptămâni; şi apoi au fost încrucişate din nou în alte 8 săptămâni.39 Suplimentarea cu potasiu a scăzut TA sistolice cu o medie de 12 mm Hg şi TA diastolică cu o medie de 16 mm Hg. Interesant este că magneziul suplimentar nu a oferit nicio reducere suplimentară a TA; cu toate acestea, suplimentarea cu magneziu s-a dovedit a fi utilă în alte studii (discutate mai târziu).

Suplimentarea cu potasiu poate fi deosebit de utilă în tratamentul hipertensiunii arteriale la persoanele peste 65 de ani, care adesea nu răspund complet la medicamentele antihipertensive. Într-un studiu dublu-orb, 18 pacienţi vârstnici netrataţi (vârsta medie 75 de ani) cu o TA sistolică mai mare de 160 mm Hg, o TA diastolică mai mare de 95 mm Hg sau ambii au primit fie clorură de potasiu (2,5 g potasiu) fie un placebo în fiecare zi, timp de 4 săptămâni, la această perioadă de tratament cu potasiu a primit un tratament relativ scurt. scădere de 12 mm Hg în TA sistolică şi 7 mm Hg în TA diastolică. Aceste rezultate se compară destul de favorabil cu reducerea TA produsă de terapia medicamentoasă, dar fără efectele negative şi efectele secundare.41

Suplimentele de potasiu sunt disponibile pe bază de reţetă, precum şi fără prescripţie medicală (OTC). Cu toate acestea, FDA limitează cantitatea de potasiu disponibilă în suplimentele de potasiu OTC la doar 99 mg per doză din cauza problemelor asociate cu sărurile de potasiu prescrise în doze mari, totuşi aşa-numitele înlocuitori de sare, cum ar fi mărcile populare NoSalt şi Nu-Salt sunt, de fapt, clorură de potasiu şi oferă 530 mg de potasiu per ■ %. Suplimentele prescrise şi fără prescripţie medicală sunt fie săruri de potasiu (clorură şi bicarbonat), potasiu legat de diferiţi chelaţi minerali (de exemplu, aspartat, citrat) sau surse de potasiu pe bază de alimente. Preparatele cu clorură de potasiu sunt cele mai populare pe bază de reţetă şi sunt disponibile într-o gamă largă de formulări (tablete cu eliberare temporizată, lichide, pulberi şi tablete efervescente) şi arome. Sărurile de potasiu sunt de obicei prescrise în intervalul de dozare de

la 3 g/zi. Cu toate acestea, sărurile de potasiu pot provoca greaţă, vărsături, diaree şi ulcere atunci când sunt administrate sub formă de pastile la doze mari. Aceste efecte nu sunt

observate atunci când nivelul de potasiu este crescut doar prin dietă. Această diferenţă evidenţiază avantajele utilizării alimentelor sau suplimentelor de potasiu pe bază de alimente, mai degrabă decât pastilele, pentru a satisface cerinţele ridicate de potasiu ale corpului uman.

Suplimentarea cu potasiu este relativ sigură, cu excepţia pacienţilor cu boli de rinichi. Incapacitatea lor de a menţine o homeostazie adecvată a potasiului poate duce la aritmii cardiace şi alte consecinţe ale toxicităţii potasiului. Suplimentarea cu potasiu este, de asemenea, contraindicată în utilizarea unui număr de medicamente prescrise, inclusiv digitalice, diuretice care economisesc potasiu şi clasa de medicamente antihipertensive inhibitoare a ECA.

Magneziu

Potasiul interacţionează în multe sisteme ale corpului cu magneziul, iar nivelurile scăzute de potasiu intracelular pot fi rezultatul unui aport scăzut de magneziu. Prin urmare, este adecvat să se suplimenteze magneziu (400 până la 1200 mg/zi în doze divizate) împreună cu potasiu. Acest lucru poate, de asemenea, să scadă TA.

O meta-analiză a 14 studii clinice care au testat efectele suplimentării cu magneziu asupra hipertensiunii arteriale a demonstrat reduceri clare ale TA dependente de doză – o scădere de 4,3 mm Hg sistolic şi 2,3 mm Hg diastolică pentru fiecare creştere cu 10 mmol/zi a dozei de magneziu.42

Într-un studiu clinic dublu-orb, 21 de pacienţi de sex masculin cu hipertensiune arterială au primit 600 mg/zi de magneziu (sub formă de oxid de magneziu) sau placebo.43 TA medie (media dintre sistolic şi diastolic) a scăzut de la 111 la 102 mm Hg. Pacienţii care au răspuns cel mai bine au fost cei cu potasiu scăzut din celulele roşii din sânge. După terapia cu magneziu, nivelurile intracelulare de sodiu, potasiu şi magneziu s-au normalizat, sugerând că una dintre modalităţile prin care magneziul scade BP este prin activarea pompei membranei celulare care pompează sodiul din celulă şi potasiul în ea.

Dovezi considerabile indică faptul că un aport ridicat de magneziu este asociat cu o tensiune arterială mai scăzută în studiile populaţiei. Principala sursă de magneziu în studiile timpurii a fost apa. Apa care este bogată în minerale precum magneziul este adesea denumită „apă dură”. Numeroase studii au demonstrat o corelaţie inversă între duritatea apei şi BP ridicat.44

Aceste studii timpurii au făcut loc unor studii dietetice mai extinse care analizează asocierea magneziului cu hipertensiunea arterială. Aceste studii ulterioare au găsit aceleaşi rezultate ca şi studiile cu apă dure. Într-unul dintre cele mai extinse studii — Honolulu Heart Study — TA sistolică a fost mai mică cu 6,4 mm Hg şi TA diastolică cu 3,1 mm Hg mai mică în grupul cu cel mai mare aport de magneziu, comparativ cu cel cu cel mai mic aport de magneziu.45

Studiile privind suplimentarea cu magneziu în tratamentul hipertensiunii arteriale au dat rezultate mixte. Deşi rezultatele generale într-o meta-analiză a datelor sunt destul de

favorabile, se pare că pacienţii hipertensivi care răspund sunt cei care iau un diuretic care au un nivel ridicat de renină, cu magneziu RBC scăzut sau cu sodiu intracelular crescut sau potasiu intracelular scăzut.

Doza zilnică recomandată de magneziu la pacienţii hipertensivi pare să fie de aproximativ 6 până la 10 mg/kg greutate corporală.

Magneziul este disponibil în mai multe forme. Deşi majoritatea sunt la fel de bine absorbite, magneziul legat de aspartat sau intermediarii ciclului Krebs (malat, succinat, fumarat şi citrat) este de obicei preferabil oxidului de magneziu, gluconat, sulfat sau clorură. Studiile de absorbţie indică faptul că magneziul este uşor absorbit pe cale orală, mai ales atunci când este legat de citrat (şi probabil aspartat şi alţi membri ai ciclului Krebs).46,47 În plus, magneziul legat de aspartat sau intermediarii ciclului Krebs poate ajuta, de asemenea, la oboseală. Aspartatul se alimentează în ciclul Krebs, calea comună finală pentru conversia glucozei, acizilor graşi şi aminoacizilor în energie chimică (adenozin trifosfat sau ATP), în timp ce citratul, fumaratul, malatul şi succinatul sunt componente reale ale ciclului Krebs. Mineralele chelate la intermediarii ciclului Krebs sunt mai bine absorbite, utilizate şi tolerate în comparaţie cu sărurile minerale anorganice sau relativ insolubile, inclusiv clorura, oxidul sau carbonatul de magneziu. În plus, deşi sărurile anorganice de magneziu provoacă adesea diaree la doze mai mari, formele organice de magneziu, în general, nu o fac.

În general, magneziul este bine tolerat. Suplimentarea cu magneziu poate provoca uneori un scaun mai moale, în special sulfat de magneziu (săruri Epsom), hidroxid sau clorură. Suplimentarea cu magneziu trebuie utilizată cu mare grijă la pacienţii cu boli renale sau boli cardiace severe (cum ar fi blocul atrioventricular de grad înalt).

Calciu

Studiile pe populaţie au sugerat o legătură între hipertensiune arterială şi un aport scăzut de calciu.39 Cu toate acestea, asocierea nu este la fel de puternică ca cea pentru magneziu şi potasiu. Pe lângă datele epidemiologice, mai multe studii clinice au demonstrat că suplimentarea cu calciu poate scădea TA în hipertensiune arterială, dar rezultatele au fost inconsecvente.48

Pentru a clarifica eficacitatea suplimentării cu calciu la pacienţii cu hipertensiune arterială, un studiu dublu-orb controlat cu placebo a fost efectuat pe 46 de pacienţi cu hipertensiune arterială fie sensibilă la sare, fie cu hipertensiune rezistentă la sare.49 În timpul fazei de suplimentare cu calciu, pacienţii au primit 1,5 g/zi de calciu (sub formă de carbonat de calciu) timp de 8 săptămâni. Sa constatat că suplimentarea cu calciu reduce în mod eficient TA la negri şi la pacienţii care sunt sensibili la sare, dar nu la cei cu hipertensiune arterială rezistentă la sare. S-au găsit rezultate mai bune pentru citratul de calciu faţă de carbonatul de calciu.50

Un alt grup care pare să răspundă la suplimentarea cu calciu este pacienţii vârstnici hipertensivi. Un studiu a folosit monitorizarea 24 de ore a TA pentru a evalua efectul suplimentelor de calciu asupra hipertensiunii esenţiale la pacienţii vârstnici internaţi. TA

sistolice şi diastolice medii pe o perioadă de 24 de ore au scăzut cu 13,6 mm Hg şi, respectiv, 5 mm Hg, la pacienţii ale căror diete au fost suplimentate cu 1 g de calciu elementar.51

Vitamina C

Studiile pe populaţie şi clinice au arătat că cu cât aportul de vitamina C este mai mare, cu atât TA este mai scăzută. Rezultatele mai multor studii preliminare care arată un efect modest de scădere a TA cu suplimentarea cu vitamina C la persoanele cu creşteri uşoare ale TA au fost confirmate în două studii dublu-orb.52,53 Una dintre constatările cheie ale acestor studii a fost că o doză zilnică de 500 mg a produs acelaşi beneficiu ca şi dozele mai mari (adică, 1000 şi 2000 mg zilnic). Suplimentarea cu vitamina C poate produce scăderi de până la

mm Hg în TA sistolică şi 2,5 mm Hg în TA diastolică.

Unul dintre mecanismele prin care vitamina C exercită acest efect antihipertensiv este prin promovarea excreţiei plumbului. Expunerea cronică la plumb din surse de mediu, inclusiv apa potabilă, este asociată cu hipertensiune arterială şi mortalitate cardiovasculară crescută. Zonele cu alimentare cu apă moale au o concentraţie crescută de plumb în apa potabilă din cauza aciditǎţii crescute a apei, iar persoanele care locuiesc în aceste zone pot fi predispuse la hipertensiune arterială. Trebuie remarcat faptul că apa moale are, desigur, un conţinut scăzut de calciu şi magneziu, două minerale despre care s-a demonstrat că protejează şi împotriva hipertensiunii arteriale.

Este probabil ca vitamina C să fie mai eficientă atunci când este utilizată împreună cu alţi nutrienţi antioxidanti. Combinaţia de 500 mg de vitamina C, 600 mg de a-tocoferol, 200 mg de sulfat de zinc şi 30 mg de beta-caroten zilnic a produs scăderi uşoare ale TA sistolică în comparaţie cu faza placebo atât la subiecţii care au primit terapie antihipertensivă, cât şi la cei care erau normotensivi.54

Acid folic şi vitamina B6

Acidul folic şi vitamina B6 reduc nivelurile plasmatice de homocisteină - un contributor cunoscut la ateroscleroză. Un studiu de 2 ani de terapie cu acid folic şi vitamina B6 pentru scăderea homocisteinei a fost asociat cu o BP sistolică mai mică cu 3,7 mm Hg şi o BP diastolică cu 1,9 mm Hg mai scăzută. Într-un studiu, suplimentarea cu vitamina B6 la o singură doză orală zilnică de 5 mg/kg timp de 4 săptămâni la 20 de persoane cu hipertensiune arterială a demonstrat reduceri semnificative ale TA sistolice şi diastolice, precum şi ale nivelurilor serice de norepinefrină.

Uleiuri Omega-3

Un aport crescut de acizi graşi omega-3 poate scădea TA. Peste 60 de studii dublu-orb au demonstrat că suplimentele cu ulei de peşte sunt eficiente în scăderea TA57,58. Uleiul de in poate scadea, de asemenea, BP. Cheia pentru obtinerea rezultatelor cu uleiul de in poate consta in reducerea aportului de grasimi saturate si acizi grasi omega-6. Într-un studiu,

împreună cu reducerea aportului de grăsimi saturate, 1 lingură/zi de ulei de semințe de in a redus atât valorile sistolice, cât și cele diastolice cu până la 9 mm Hg.59 Un alt studiu a constatat că pentru fiecare creștere absolută de 1% a conținutului de acid alfa-linolenic din corp, a existat o scădere cu 5 mm Hg a BP sistolică, diastolică și diastolică.

Arginina

Arginina, un aminoacid, este importantă în formarea oxidului nitric. Acest compus joacă un rol central în determinarea tonusului vaselor de sânge și a funcției renale. Mai exact, exercită un efect relaxant asupra vaselor de sânge, îmbunătățind astfel fluxul sanguin, precum și fluxul plasmatic renal și rata de filtrare glomerulară. În mod normal, organismul produce suficientă arginină chiar și atunci când dieta lipsește. Cu toate acestea, în unele cazuri este posibil ca organismul să nu poată ține pasul cu cerințele crescute, caz în care suplimentarea se poate dovedi utilă. În TA mare, chiar și în cazurile ușoare, pare să existe o tulburare a producției de oxid nitric endotelial, în special la nivelul rinichilor.

Suplimentarea cu arginină s-a dovedit a fi benefică într-o serie de boli cardiovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială. Prin creșterea nivelului de oxid nitric, suplimentarea cu arginină îmbunătățește fluxul sanguin, reduce formarea cheagurilor de sânge și îmbunătățește fluiditatea sângelui. În hipertensiune arterială, gradul de ameliorare oferit de suplimentarea cu arginină poate fi destul de semnificativ în unele cazuri61,62; în general, totuși, o doză de 4 g de trei ori pe zi va produce doar scăderi modeste (de exemplu, 5 mm Hg) ale TA sistolică cu o mică modificare semnificativă a TA diastolică.63 Suplimentarea cu arginine se poate dovedi a fi cea mai benefică la subiecții mai tineri cu hipertensiune arterială esențială, deoarece pacienții hipertensivi îmbătrâniți par să aibă o tulburare a mecanismelor renale dependente de oxid nitric. Într-un studiu care compară răspunsul renal cu o perfuzie intravenoasă de arginină la pacienții tineri și vârstnici cu hipertensiune arterială esențială, arginina a indus o creștere semnificativă a fluxului plasmatic renal, a ratei de filtrare glomerulară a argininei și a natriurezei și kaliurezei la subiecții mai tineri, fără modificări ale fracției de filtrare.64 Aceste efecte nu au fost observate la subiecții mai în vârstă.

Peptide anti-ACE

S-a demonstrat că diferite peptide care apar în mod natural inhibă ACE, inclusiv peptide din lapte, pui și pește. Cea mai bine studiată dintre aceste peptide este compusă dintr-un amestec purificat de nouă peptide mici (proteine) derivate din mușchiul peștelui bonito (un membru al familiei tonului).65-68 Peptidele anti-ACE bonito nu par să producă efectele secundare tipice inhibitorilor ECA (conform studiilor de siguranță la om) și nu scad TA la persoanele cu doze mai mari decât 20 de ore. nivel care scade TA la persoanele cu TA mare. Un posibil motiv este că mecanismul său de acțiune în inhibarea ACE este diferit de cel al medicamentelor. Cercetările confirmă această teorie. Medicamentele blochează, practic, fără discriminare ACE, interferând cu acțiunea lor, în timp ce peptidele bonito anti-ACE interacționează mult diferit. ACE transformă angiotensina I în angiotensină II prin scindarea unei peptide mici. Drogurile acționează prin blocarea directă a acestei acțiuni. Peptidele

anti-ACE care apar în mod natural funcţionează diferit, deoarece ACE reacţionează de fapt cu peptidele în loc de angiotensina. Pe lângă faptul că concurează cu angiotensina prin acest efect, peptidele anti-ACE sunt transformate în inhibitori şi mai puternici ai ACE. Tehnic vorbind, peptidele bonito antiACE sunt considerate un „promedicament", deoarece peptidele transformate exercită o activitate cu 800% mai mare.

Patru studii clinice au arătat că peptidele anti-ACE derivate din peşte (trei cu peptide bonito şi una cu o dipeptidă din sardină) exercită efecte semnificative de scădere a TA la persoanele cu TA mare. cu hipertensiune arterială. Reduceri mai mari sunt observate la persoanele cu valori G mai mari ale TA iniţiale. |q

Coenzima Q10 I

Coenzima Q10 (CoQ10), cunoscută şi sub numele de ubichinonă, este o componentă esenţială a mitocondriilor. Deşi CoQ10 poate fi sintetizat în organism, au fost raportate stări de deficienţă. În hipertensiune arterială, deficienţa de CoQ10 s-a dovedit a fi prezentă la 39% dintre pacienţi. Doar această constatare sugerează necesitatea suplimentarea cu CoQ10. Cu toate acestea, CoQ10 pare să ofere beneficii dincolo de corectarea unei deficienţe.

Majoritatea studiilor care explorează CoQ10 în tratamentul TA crescute au fost necontrolate sau au utilizat CoQ10 în combinaţie cu tratamente medicale antihipertensive convenţionale, făcând aceste studii dificil de interpretat. O revizuire Cochrane privind CoQ10 în tratamentul hipertensiunii (12 studii clinice, 362 de pacienţi) a concluzionat că la pacienţii hipertensivi, CoQ10 are potenţialul de a scădea TA sistolică şi diastolică fără efecte secundare semnificative.70 Dintre toate studiile incluse, scăderile TA sistolice au variat de la 11 la 17 mm Hg1 şi Hg1 diastolic. În 3 din cele 12 studii, CoQ10 a fost administrat în plus faţă de medicamentele antihipertensive existente şi, într-unul dintre acestea, peste 50% dintre pacienţi au reuşit să înceteze să mai ia cel puţin un medicament antihipertensiv în timpul studiului. Aceste rezultate sunt în concordanţă cu unele dintre studiile necontrolate. De exemplu, într-un studiu necontrolat, doza de CoQ10 a fost ajustată la 109 pacienţi cu hipertensiune arterială esenţială în funcţie de răspunsul clinic şi nivelurile sanguine de CoQ10 (scopul a fost atingerea unor niveluri sanguine > 2 mg/mL). Doza medie de CoQ10 a fost de 225 mg/zi în plus faţă de regimul antihipertensiv obişnuit al acestor pacienţi. Nevoia de medicamente antihipertensive a scăzut treptat; după o perioadă medie de tratament de 4,4 luni, aproximativ jumătate dintre pacienţi au putut întrerupe între unul şi trei dintre medicamentele lor.71

Este important să reţineţi că efectul antihipertensiv al CoQ10 nu se observă de obicei decât după 4 până la 12 săptămâni de terapie. Astfel, CoQ10 nu este un medicament tipic pentru scăderea tensiunii arteriale; mai degrabă, pare să corecteze o anumită anomalie metabolică, care la rândul său are o influenţă favorabilă asupra TA. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 79.

Cofeină

Consumul de cofeină din cafea sau ceai poate produce o creştere imediată de scurtă durată a TA, iar consumul regulat de cafea a fost asociat cu creşteri uşoare ale TA. Cu toate acestea, în general se crede că la consumatorii obişnuiţi de cafea sau ceai se dezvoltă o toleranţă la efectele hipertensive ale cofeinei.72-74 Totuşi, unele studii au arătat că, prin administrarea repetată a cofeinei, se produce un efect presor persistent. De exemplu, în 11 studii pe termen scurt care au analizat efectul presor al consumului de cofeină (cu o perioadă cuprinsă între 14 şi 79 de zile), doza medie de 5 căni de cafea pe zi a fost asociată cu o creştere a TA sistolică cu 2,4 mm Hg şi a TA diastolică cu 1,2 mm Hg. băuturi şi unele medicamente) privind BP este neclar, se pare că unii pacienţi par să răspundă destul de favorabil la evitarea cofeinei. Prin urmare, trebuie încercat cel puţin la pacienţii cu hipertensiune arterială.

Medicamente botanice

Specia Crataegus

Extractele de fructe de păducel, precum şi din vârfurile înflorite sunt utilizate pe scară largă de către medicii din Europa datorită efectelor lor cardiovasculare. Mai multe studii, inclusiv studii dublu-orb, au demonstrat că extractele de păducel sunt eficiente în scăderea TA şi îmbunătăţirea funcţiei inimii.76,77 Cu toate acestea, efectul de scădere a TA al păducelului este uşor. De obicei, durează cel puţin 2 până la 4 săptămâni înainte ca acest agent să înceapă să exercite orice efect. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 82.

Măslin (Olea europaea)

Frunzele măslinului (Olea europaea L.) au fost folosite din cele mai vechi timpuri pentru combaterea tensiunii arteriale crescute, iar acest agent are un sprijin semnificativ în studiile recente pe animale şi oameni atât ca antihipertensiv, cât şi pentru scăderea colesterolului. Substanţele active sunt oleuropeina (un glicozid iridoid polifenolic)78, precum şi oleaceina şi acidul oleanolic, care acţionează ca blocanţi naturali ai canalelor de calciu. Hidroxitiruzolul este un metabolit al oleuropeinei care exercită efecte antioxidante. Adesea, extractele de măsline sunt standardizate pentru hidroxitiruzol, dar acest compus este lipsit de orice efect antihipertensiv semnificativ. Oleuropeina se găseşte şi în fructele şi uleiul măslinei, dar în cantităţi semnificativ mai mici decât frunza.

Într-un studiu iniţial mic, dublu-orb, asupra pacienţilor cu hipertensiune arterială esenţială, 12 consultaţi pentru prima dată şi 18 în prezent cu medicamente antihipertensive, extractul de frunze de măslin în doză de 400 mg de patru ori pe zi timp de 3 luni a produs o scădere modestă, dar semnificativă statistic, a TA, fără efecte secundare.79

Studii mai recente au folosit Benolea (EFLA943), standardizat la oleuropeină (16%-24%) şi polifenoli. Într-un studiu clinic preliminar, 20 de perechi de gemeni adulţi monozigoţi cu hipertensiune uşoară au primit fie o doză de 500 sau 1000 mg pe zi, timp de 8 săptămâni, fie un placebo.

După 8 săptămâni, TA a rămas neschimbată față de valoarea inițială în grupul placebo și grupul cu 500 mg/zi, dar a fost semnificativ scăzută pentru grupul care a primit 1000 mg/zi (137 față de 126).78

Într-un alt studiu cu Benolea, 232 de pacienți cu hipertensiune arterială au primit fie extract de frunze de măslin (500 mg de două ori pe zi) fie captopril (12,5 mg de două ori pe zi). TA medie la momentul inițial a fost de 149,3/93,9 mm Hg în grupul care a primit extract de frunze de măslin și 148,4/93,8 mm Hg în grupul cu captopril. Reducerile medii ale TA sistolică de la momentul inițial până la sfârșitul studiului au fost de 11,5 și 13,7 mm Hg în grupurile cu extract de frunze de măslin și, respectiv, captopril. dintre reducerile paralele ale TA diastolică au fost de 4,8, respectiv 6,4 mm Hg.80

Allium sativum și Allium cepa

După cum sa discutat mai devreme, usturoiul și ceapa sunt adaosuri antihipertensive utile în dietă, la fel ca și diferite extracte de usturoi. A fost efectuată o meta-analiză a studiilor controlate randomizate publicate și nepublicate ale preparatelor cu usturoi pentru a determina efectul usturoiului asupra TA în comparație cu placebo.30 Opt studii (șapte dublu orb, unul single orb) au fost identificate ca întrunind criteriile analitice. Un total de 415 subiecți au fost incluși în analiză. Toate studiile au folosit o pudră de usturoi uscat standardizată pentru a conține 1,3% alicină la o doză de 600 până la 900 mg pe zi (corespunzând la 7,8 și 11,7 mg de alicină sau echivalentul a aproximativ 1,8 până la 2,7 g de usturoi proaspăt zilnic). Meta-analiza a concluzionat că preparatele de usturoi concepute pentru a produce alicină pot scădea TA sistolice și diastolice pe o perioadă de 1 până la 3 luni. Scăderea tipică din datele cumulate a fost de 11 mm Hg în TA sistolică și de 5 mm Hg în TA diastolică.

Hibiscus sabdariffa

Ceaiul de hibiscus și extractele preparate din florile uscate (calicele) de H. sabdariffa au demonstrat proprietăți antihipertensive în studiile clinice. Componentele active sunt glicozide antocianidine. Un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo a fost efectuat la 65 de adulți prehipertensivi și ușor hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 30 și 70 de ani, care nu luau medicamente antihipertensive. Li s-au dat fie trei porții de 240 ml pe zi de ceai de hibiscus preparat, fie o băutură placebo timp de 6 săptămâni. La 6 săptămâni, sa constatat că ceaiul de hibiscus a scăzut TA sistolice în comparație cu placebo (cu 7,2 vs. 1,3 mm Hg). TA diastolică a fost, de asemenea, mai scăzută, deși această modificare nu a fost diferită de placebo. Participanții cu TA sistolică mai mare la momentul inițial au arătat un răspuns mai mare la tratamentul cu hibiscus.81

Într-un alt studiu dublu-orb, efectul ceaiului de hibiscus a fost comparat cu cel al ceaiului negru la 60 de pacienți diabetici cu hipertensiune arterială care nu luau medicamente antihipertensive sau hipolipemiante. Media TA sistolică în grupul cu hibiscus a scăzut de la 134,4 mm Hg la începutul studiului la 112,7 mm Hg după 1 lună, în timp ce a crescut de la

118,6 la 127,3 mm Hg în grupul care consumă ceai negru. Intervenţia nu a avut un efect semnificativ statistic asupra mediei TA diastolică în niciunul dintre grupuri.82

Un alt studiu cu ceai de hibiscus a arătat un efect asupra TA diastolică (reducerea acesteia cu 10,7%), precum şi asupra TA sistolică (reducerea acesteia cu 11,2%) după 12 zile de tratament.83

Două studii clinice au prezentat un extract standardizat de hibiscus la pacienţii cu TA ridicată. Într-un studiu dublu-orb, 193 de pacienţi cu hipertensiune arterială au primit fie extract de hibiscus (250 mg de antociani totale zilnic) fie 10 mg de lisinopril (grupul de control). Rezultatele au arătat că extractul de hibiscus a scăzut TA de la 146,48/97,77 la 129,89/85,96 mm Hg, atingând o reducere absolută de 17,14/11,97 mm Hg. Tratamentul cu hibiscus a arătat o eficacitate terapeutică de 65,12%, precum şi o tolerabilitate şi siguranţă de 100%. Reducerile TA şi eficacitatea terapeutică au fost mai mici decât cele obţinute cu lisinopril. Tratamentul cu Hibiscus a scăzut activitatea plasmatică a ACE de la 44 la 30 U/L.84

Efecte similare asupra TA au fost demonstrate într-un alt studiu dublu-orb cu un extract standardizat de hibiscus (o doză zilnică de 9,6 mg de antociani totale) comparativ cu captopril (50 mg/zi). Rezultatele nu au arătat diferenţe semnificative în scăderea TA între cele două tratamente. Extractul de hibiscus a scăzut TA sistolică de la 139,05 la 123,73 mm Hg şi TA diastolică de la 90,81 la 79,5 mm Hg.85

Viscum album

V album, sau vâsc, prezintă acţiune hipotensivă în studiile pe animale. Cu toate acestea, mecanismul de acţiune al efectului său hipotensiv nu este pe deplin înţeles şi nu au fost publicate investigaţii recente. S-a demonstrat că V. album inhibă excitabilitatea centrului vasomotor din medula oblongata şi posedă activitate colinomimetică.81

Activitatea sa hipotensivă poate depinde de forma în care este administrat vâscul şi de arborele gazdă din care a fost recoltat. Studiile indică faptul că extractele apoase sunt mai eficiente; cea mai mare activitate hipotensivă a fost demonstrată de un macerat de frunze de vâsc parazitând pe salcie şi culese în ianuarie (vezi capitolul 134 pentru discuţii ulterioare).

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Prehipertensiune arterială (120-139/80-89 mm Hg) sau hipertensiune cu blană albă

Reduceţi greutatea excesivă (consultaţi capitolul 192 pentru mai multe informaţii).

Reduceţi sau eliminaţi substanţial aportul de sare (clorura de sodiu).

Urmaţi un stil de viaţă sănătos. Evitaţi alcoolul, cofeina şi fumatul.

Faceţi exerciţii fizice şi utilizaţi tehnici de reducere a stresului.

Urmaţi o dietă bogată în potasiu, bogată în fibre şi compatibilă fie cu dieta mediteraneană, fie cu dieta DASH.

Creşteţi consumul alimentar de ţelină, usturoi şi ceapă.

Reduceţi sau eliminaţi aportul de grăsimi animale crescând în acelaşi timp aportul de uleiuri vegetale mononesaturate.

Suplimentaţi dieta cu următoarele:

O formulă cu multivitamine şi minerale de mare potenţă

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Magneziu: 600 până la 1200 mg/zi

Usturoi proaspăt: echivalentul a 4000 mg/zi

Acizi graşi omega-3, cum ar fi uleiul de seminţe de in, 1 lingură/zi, sau uleiuri de peşte, 3 g conţinut total de EPA/DHA pe zi

Dacă, după respectarea acestor recomandări pe o perioadă de 3 luni, TA nu a revenit la normal, pot fi urmate recomandările pentru hipertensiunea în stadiul 1 prezentate mai jos.

Etapa 1 Hipertensiune arterială (140-159/90-99 mm Hg)

Folosiţi toate măsurile menţionate mai devreme plus următoarele:

CoQ10: 100 mg de două până la trei ori pe zi

Peptide anti-ACE din bonito: 1500 mg/zi

Luaţi una dintre următoarele:

Extract de păducel (10% procianidine sau 1,8% vitexin-4%- ramnozidă): 100 până la 250 mg de trei ori pe zi

Extract din frunze de măslin (17% până la 23% conţinut de oleuropeină):

500 mg de două ori pe zi

Hibiscus: trei porţii de 240 ml pe zi sau un extract cu condiţia G

consumând 10 până la 20 mg antocianidine pe zi H

Aceste recomandări trebuie urmate timp de 1 până la 3 luni. Dacă TA nu a scăzut sub 135/85, pacientul poate fi nevoit să ia medicamente antihipertensive.

Hipertensiune arterială în stadiul 2 (160+/100+ mm Hg)

Este necesară intervenţia medicamentoasă. Trebuie aplicate toate măsurile menţionate anterior. Când s-a obţinut un control satisfăcător asupra TA ridicată, pacientul poate reduce treptat medicamentul.

REFERINȚE

Gerr F, Letz R, Stokes L, et al. Asocierea dintre concentraţia de plumb din oase şi tensiunea arterială la adulţii tineri. Am J Ind Med. 2002;42:98-106.

Pizent A, Jurasovie J, Telisman S. Tensiunea arterială în relaţie cu aportul alimentar de calciu, consumul de alcool, plumbul din sânge şi cadmiul din sânge la femeile nefumătoare. J Trace Elem Med Biol. 2001;15:123-130. Telisman S, Jurasovic J, Pizent A, et al. Tensiunea arterială în raport cu biomarkerii de plumb, cadmiu, cupru, zinc şi seleniu la bărbaţii fără expunere profesională la metale. Mediu Res. 2001;87:57-68.

Martin D, Glass TA, Bandeen-Roche K, et al. Asocierea plumbului din sânge şi plumbului tibiei cu tensiunea arterială şi hipertensiunea arterială într-un eşantion comunitar de adulţi în vârstă. Am J Epidemiol. 2006 Mar 1;163(5):467-478. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Tendinţele SUA în prevalenţă, conştientizare, tratament şi control al hipertensiunii arteriale, 1988-2008.

JAMA. 26 mai 2010;303(20):2043-2050. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM. Beta-blocante pentru hipertensiune arterială. Cochrane Database Syst Rev. 2007 ian;24(1): CD002003.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab. Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA. 2003;289(19):2560-2572.

Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, et al. Abordări biocomportamentale pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

J Consult Clin Psychol. 2002;70:569-589.

Grossman E, Grossman A, Schein MH şi colab. Controlul respiraţiei scade tensiunea arterială. J Hum Hipertens. 2001;15: 263-269.

Driscoll D, Dicicco G. Efectele respirației metronomului asupra variabilității măsurătorilor activității autonome. J Manipulative Physiol Ther. 2000;23:610-614.

Schein MH, Gavish B, Herz M, şi colab. Tratarea hipertensiunii arteriale cu un dispozitiv care încetineşte şi regularizează respiraţia: un studiu controlat, randomizat, dublu-orb. J Hum Hipertens. 2001;15:271-278.

Anderson DE, Bagrov AY, Austin JL. Respirația inhibată scade excreția renală de sodiu. Psychosom Med. 1995;57:373-380.

Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, et al. Respirația lentă creşte sensibilitatea baroreflexului arterial la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulaţie. 2002;105:143-145.

Schein MH, Gavish B, Baevsky T, et al. Tratarea hipertensiunii arteriale la pacienţii cu diabet zaharat de tip II cu respiraţie ghidată de dispozitiv: un studiu controlat randomizat. J Hum Hipertens. 2009 mai;23(5):325-331.

Arakawa K. Exerciţiu: o măsură pentru a reduce tensiunea arterială şi a reduce alte riscuri. Clin Exp Hypertens. 1999;21:797-803.

Lesniak KT, Dubbert PM. Exerciţii fizice şi hipertensiune arterială. Curr Opin Cardiol. 2001;16:356-359.

Ohkubo T, Hozawa A, Nagatomi R, et al. Efectele antrenamentului fizic asupra valorilor tensiunii arteriale la domiciliu la adulţii în vârstă: un studiu controlat randomizat. J Hipertens. 2001;19:1045-1052.

Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, et al. Exerciţiile fizice şi pierderea în greutate reduc tensiunea arterială la bărbaţii şi femeile cu hipertensiune uşoară: efecte asupra funcţionării cardiovasculare, metabolice şi hemodinamice. Arch Intern Med. 2000;160:1947-1958.

Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP şi colab. Efectele a două intensităţi de antrenament aerobic asupra tensiunii arteriale ambulatorie la pacienţii hipertensivi: rezultatele unui studiu randomizat. J Clin Epidemiol. 1999;52:637-642.

Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Efectul pierderii în greutate corporală şi al normalizării asupra tensiunii arteriale la pacienţii supraponderali non-obezi cu hipertensiune în stadiul 1. Hipertens Res. 2010 Mar;33(3): 236-242.

Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F şi colab. Intervenţii de scădere în greutate în boala cronică de rinichi: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Oct;4(10):1565-1574.

Rouse IL, Beilin LJ, Mahoney DP, et al. Dieta vegetariană şi tensiunea arterială. Lancet. 1983;2:742-743.

John JH, Ziebland S, Yudkin P, şi colab. Efectele consumului de fructe şi legume asupra concentraţiilor de antioxidanţi în plasmă şi a tensiunii arteriale: un studiu controlat randomizat. Lancet. 2002;359:1969-1974.

Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, et al. Stresul oxidativ din leucocite este o posibilă legătură între tensiunea arterială, glucoza din sânge şi proteina C reactivă. Hipertensiune arterială. 2002;39:777-780.

Ortiz MC, Manriquez MC, Romero JC, et al. Antioxidanţii blochează creşterea tensiunii arteriale şi a endotelinei induse de angiotensină II. Hipertensiune arterială. 2001;38:655-659.

Tsi D, Tan BKH. Farmacologia cardiovasculară a 3-n-butilftalidei la şobolanii hipertensivi spontan. Phytother Res. 1997;11:576-582.

Silagy CA, Neil HA. O meta-analiză a efectului usturoiului asupra tensiunii arteriale.

J Hipertens. 1994;12:463-468.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Grupul de cercetare colaborativă DASH. N Engl J Med. 1997;336:1117-1124.

Moore TJ, Conlin PR, Ard J, et al. Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) este un tratament eficient pentru hipertensiunea sistolica izolata din stadiul 1. Hipertensiune arterială. 2001;38:155-158.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM şi colab. Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu şi ale dietei DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. N Engl J Med. 2001;344:3-10.

Jansson B. Dieta, totalul organismului şi raporturile potasiu-sodiu intracelular şi influenţa lor asupra cancerului. Cancer Detect Prev. 1990;14:563-565.

Khaw KT, Barrett-Connor E. Potasiu dietetic şi mortalitate asociată accidentului vascular cerebral: un studiu populaţional prospectiv de 12 ani.

N Engl J Med. 1987;316:235-240.

Langford HG. Potasiu alimentar şi hipertensiune arterială: date epidemiologice. Ann Intern Med. 1983;98:770-772.

El FJ, MacGregor GA. Sare, tensiune arterială şi boli cardiovasculare. Curr Opin Cardiol. 2007 iulie;22(4):298-305.

Whelton PK, He J. Potasiu în prevenirea şi tratarea hipertensiunii arteriale. Semin Nefrol. 1999;19:494-499.

Patki PS, Singh J, Gokhale SV şi colab. Eficacitatea potasiului şi a magneziului în hipertensiunea esenţială: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. BMJ. 1990;301:521-523.

Fotherby MD, Potter JF. Suplimentarea cu potasiu reduce tensiunea arterială clinică şi ambulatorie la pacienţii vârstnici hipertensivi. J Hipertens. 1992;10:1403-1408.

Thijs L, Amery A, Birkenhager W, et al. Efectele legate de vârstă ale placebo şi ale tratamentului activ la pacienţii cu vârsta peste 60 de ani: necesitatea unui grup de control adecvat. J Hipertens. 1990;8:997-1002.

Jee SH, Miller III ER, Guallar E, et al. Efectul suplimentării cu magneziu asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Am J hipertens. 2002;15:691-696.

Motoyama T, Sano H, Fukuzaki H. Suplimentarea orală de magneziu la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială. Hipertensiune arterială. 1989;13:227-232.

Whelton PK, Klag MJ. Magneziul şi tensiunea arterială: revizuirea experienţei din studiile epidemiologice şi clinice. Sunt J Cardiol. 1989;63:G26-G30.

Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relaţia dintre aportul de magneziu şi alţi factori dietetici cu tensiunea arterială. Studiul inimii Honolulu. Am J Clin Nutr. 1987;45:469-475.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu şi oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-55.

Bohmer T, Roseth A, Holm H, şi colab. Biodisponibilitatea suplimentelor orale de magneziu la studenţii evaluate din eliminarea magneziului în urina de 24 de ore. Magnes Trace Elem. 1990;9:272-278.

Cappuccio FP, Elliott P, Allender PS,

et al. Asocierea epidemiologică între aportul de calciu alimentar şi tensiunea arterială: o meta-analiză a datelor publicate. Am J Epidemiol. 1995;142:935-945.

Meese RB, Gonzales DG, Casparian JM, et al. Efectele inconsistente ale suplimentelor de calciu asupra tensiunii arteriale în hipertensiunea primară. Am J Med Sci. 1987;294:219-224.

Sowers JR, Zemel MB, Standley PR şi colab. Calciu şi hipertensiune arterială. J Lab Clin Med. 1989;114:338-348.

Takagi Y, Fukase M, Takata S, et al. Tratamentul cu calciu al hipertensiunii arteriale esenţiale la pacienţii vârstnici evaluaţi prin monitorizare 24 de ore. Sunt J hipertens. 1991;4: 836-839.

Hajjar IM, George V, Sasse EA, et al. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat al vitaminei C în gestionarea hipertensiunii arteriale şi a lipidelor. Am J Ther. 2002;9:289-293.

Fotherby MD, Williams JC, Forster LA, et al. Efectul vitaminei C asupra tensiunii arteriale ambulatorie şi a lipidelor plasmatice la persoanele în vârstă. J Hipertens. 2000;18:411-415.

Galley HF, Thornton J, Howdle PD şi colab. Suplimentarea combinată de antioxidanţi oral reduce tensiunea arterială. Clin Sci (Londra). 1997;92:361-365.

van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, et al. Tratamentul pe termen lung de scădere a homocisteinei cu acid folic plus piridoxină este asociat cu scăderea tensiunii arteriale, dar nu cu vasodilataţia dependentă de endoteliul arterei brahiale sau rigiditatea arterei carotide: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 2 ani. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2001;21:2072-2079.

Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, et al. Efectul suplimentelor orale de clorhidrat de piridoxină asupra tensiunii arteriale la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială. Arzneimit- telforschung. 1995;45:1271-1273.

Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, et al. Răspunsul tensiunii arteriale la suplimentarea cu ulei de peşte: analiza de metaregresie a studiilor randomizate. J Hipertens. 2002;20:1493-1499.

Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Acizi graşi polinesaturaţi Omega-3: rolul lor potenţial în prevenirea şi managementul tensiunii arteriale. Curr Vasc Pharmacol. 2009 iulie;7(3):330-337.

Singer P. Acid alfa-linolenic vs. acizi graşi n-3 cu lanţ lung în hipertensiune şi hiperlipidemie. Nutriţie. 1992;8:133-135.

Berry EM, Hirsch J. Acidul linolenic alimentar influenţează tensiunea arterială? Am J Clin Nutr. 1986;44:336-340.

Kelly BS, Alexander JW, Dreyer D şi colab. Arginina orală îmbunătăţeşte tensiunea arterială la pacienţii cu transplant renal şi hemodializă. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001;25:194-202.

Kelly JJ, Williamson P, Martin A şi colab. Efectele L-argininei orale asupra nitratului plasmatic şi a tensiunii arteriale la oamenii trataţi cu cortizol. J Hipertens. 2001;19:263-268.

Ast J, Jablecka A, Bogdanski P, et al. Evaluarea efectului antihipertensiv al suplimentării cu L-arginină la pacienţii cu hipertensiune uşoară evaluată cu monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. Med Sci Monit. 28 apr 2010;16(5): CR266-CR271.

Campo C, Lahera V, Garcia-Robles R,

et al. Îmbătrânirea elimină răspunsul renal la perfuzia de L-arginină în hipertensiunea esenţială. Kidney Int Suppl. 1996;55:S126-S128.

Fujita H, Yoshikawa M. LKPNM: O peptidă inhibitoare a ACE de tip promedicament derivată din proteina de peşte. Imunofarmacologie. 1999;44:123-127.

Fujita H, Yamagami T, Ohshima K. Efectele unui agent inhibitor de ace, oligopeptida katsuobushi, la şobolanul hipertensiv spontan şi la subiecţii limită şi uşor hipertensivi. Nutr Res. 2001;21:1149-1158.

Fujita H, Yasumoto R, Hasegawa M şi colab. Activitatea antihipertensivă a „oligopeptidei Katsuobushi" la subiecţii hipertensivi şi hipertensivi limită. Jpn Pharmacol Ther. 1997;25:147-151.

Fujita H, Yasumoto R, Hasegawa M şi colab. Activitatea antihipertensivă a „oligopeptidei Katsuobushi" la subiecţii hipertensivi şi hipertensivi limită. Jpn Pharmacol Ther. 1997;25:153-157.

Kawasaki T, Seki E, Osajima K, et al. Efectul antihipertensiv al valil-tirozinei, o peptidă cu lanţ scurt derivată din hidrolizatul de muşchi de sardină, la subiecţii hipertensivi uşoare. J Hum Hipertens. 2000;14: 519-523.

Ho MJ, Bellusci A, Wright JM. Eficacitatea coenzimei Q10 de scădere a tensiunii arteriale pentru hipertensiunea primară. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD007435.

Langsjoen P, Langsjoen P, Willis R şi colab. Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale cu coenzima Q10. Mol Aspecte Med. 1994;15(suppl):S265-S272.

Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R,

et al. Cafeaua, cofeina şi tensiunea arterială: o revizuire critică. Eur J Clin Nutr. 1999;53:831-839.

Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, et al. Efectele asupra tensiunii arteriale ale consumului de ceai verde şi negru. J Hipertens. 1999;17:457-463.

Jee SH, He J, Whelton PK şi colab. Efectul consumului cronic de cafea asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice controlate. Hipertensiune arterială. 1999;33: 647-652.

Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL, et al. Cofeina şi stresul: implicaţii pentru risc, evaluare şi management al hipertensiunii arteriale. J Clin Hypertens (Greenwich). 2001;3:354-361.

Walker AF, Marakis G, Morris AP şi colab. Efectul hipotensiv promiţător al extractului de păducel: un studiu pilot randomizat dublu-orb al hipertensiunii arteriale uşoare, esenţiale. Phytother Res. 2002;16:48-54.

Walker AF, Marakis G, Simpson E, et al. Efectele hipotensive ale păducelului pentru pacienţii cu diabet care iau medicamente pe bază de prescripţie medicală: un studiu controlat randomizat. Br J Gen Pract. 2006 iunie;56(527):437-443.

Perrinjaquet-Moccetti T, Busjahn A, Schmidlin C, et al. Suplimentarea alimentară cu extract de frunze de măslin (Olea europaea L.) reduce tensiunea arterială la gemenii monozigoţi hipertensivi limită. Phytother Res. 2008 Sep;22(9): 1239-1242.

Cherif S, Rahal N, Haouala M, et al. Un studiu clinic al unui extract de Olea titrat în tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale. J Pharm Belg. 1996; 51:69-71.

Susalit E, Agus N, Effendi I, et al. Extract din frunze de măslin (Olea europaea) eficient la pacienţii cu hipertensiune arterială stadiul 1: comparaţie cu Captopril. Fitomedicina. 2011 Feb 15;18(4):251-258.

McKay DL, Chen CY, Saltzman E, et al. Ceaiul de Hibiscus sabdariffa L. (tizan) scade tensiunea arteriala la adultii prehipertensivi si usor hipertensivi. J Nutr. 2010 februarie;140(2):298-303.

Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, et al. Efectele ceaiului acru (Hibiscus sabdariffa) asupra hipertensiunii arteriale la pacienţii cu diabet zaharat de tip II.

J Hum Hipertens. 2009 ianuarie;23(1):48-54. H

Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. Efectul . de ceai acru (Hibiscus sabdariffa) pe

hipertensiune arterială esenţială. J Etnofarmacol. 1999 iunie;65(3):231-236.

Herrera-Arellano A, Miranda-Sanchez J, Avila-Castro P, et al. Efecte clinice produse de un medicament pe bază de plante standardizat Hibiscus sabdariffa asupra pacienţilor cu hipertensiune arterială: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu lisinopril. Planta Med. 2007 ian;73(1):6-12.

Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea unui extract standardizat din Hibiscus sabdariffa la pacienţii cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată: un studiu clinic controlat şi randomizat. Fitomedicina. 2004 iulie;11(5):375-382.

Hipertiroidismul

Alan Christianson, ND, şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Slăbiciune, transpiraţie, scădere în greutate, nervozitate, scaune moale, intoleranţă la căldură, iritabilitate, oboseală

tahicardie; piele caldă, subţire, umedă; privirea; tremur

Guşă difuză nedureroasă

Creşterea indicelui T4, T4 liber şi T4 liber

Eşecul suprimării tiroidei cu administrarea T3

În boala Graves: guşă (deseori cu vâituri), oftalmopatie

P CONSIDERAŢII GENERALE

Hipertiroidismul, cunoscut şi sub denumirea de tireotoxicoză, denotă un grup de tulburări clinice caracterizate prin niveluri crescute de tiroxină liberă, cunoscută şi sub denumirea de tetraiodotironină (T4) şi triiodotironină (T3). Tulburarea autoimună Boala Graves reprezintă până la 85% din toate cazurile de hipertiroidism. Este mult mai frecventă la femei decât la bărbaţi (raport 8:1) şi începe de obicei între 20 şi 40 de ani. Guşa difuză, nedureroasă, cu hipertiroidism este cea mai frecventă prezentare a bolii Graves. Alte semne şi simptome mai puţin frecvente includ exoftalmia, mixedemul pretibial şi alte modificări ale pielii, modificări ale unghiilor (acropahie) şi chiar paralizie în unele grupuri.1

Deşi nicio anomalie imunologică nu explică toate caracteristicile clinice ale bolii, numitorul comun este prezenţa anticorpilor împotriva receptorilor hormonilor de stimulare a tiroidei (TSH). Exoftalmia şi modificările pielii pot progresa independent de disfuncţia tiroidiană (boala eutiroidiană Graves), ceea ce face dificilă prezicerea evoluţiei bolii la un anumit individ.

Există modele clare de susceptibilitate în bolile autoimune în general şi în boala Graves în special. Multe dintre aceste modele au fost recunoscute prin observaţie comună, în timp ce altele au ieşit la lumină doar cu un studiu atent.

Risc de boală

Gen

Modelul cel mai evident este cel al genului. Practic, toate cazurile originale descrise de Parry, von Basedow şi Graves au fost femei. Raportul femei:bărbaţi în seria publicată este de 7:1 până la 10:1, dar raportul la cei cu complicaţii oftalmice este de aproximativ 1:1,2

Stres

Stresul recent a fost recunoscut ca un factor precipitant de când boala Graves a fost recunoscută pentru prima dată. De fapt, cel mai frecvent eveniment declanşator este o „separare reală sau ameninţată de un individ de care pacientul este dependent emoţional."3 Studiile susţin acum observaţia de lungă durată că debutul bolii Graves urmează adesea un fel de şoc emoţional, în special un fel de pierdere, cum ar fi divorţul, moartea sau separarea dificilă.4

Genetica

Susceptibilitatea genetică la boala Graves este aparent semnificativă la unii oameni. Boala Graves este statistic mai răspândită în unele haplotipuri de antigen leucocitar uman (HLA), cum ar fi HLA-B8 şi HLA-DR3 la caucazieni, HLA-Bw35 în

japonezii, iar HLA-Bw46 la chinezi.3 Gemenii identici HLA au o șansă de 50% de a prezenta boala Graves dacă un geamăn este afectat și o șansă de 9% pentru gemenii fraterni.5 Unele haplotipuri par să ofere protecție împotriva manifestării bolii Graves.6 Haplotipul genetic nu pare să afecteze cursul clinic sau răspunsul la tratamentul bolii Graves.

Dovezi suplimentare, dar nu dovezi pentru o etiologie genetică, provin dintr-un caz interesant de transplant de măduvă osoasă între frați – o soră și-a donat măduva osoasă fratelui ei cu 8 ani înainte de diagnosticarea ei cu boala Graves. Genotipul său de măduvă osoasă a fost de 98% 46, XX la 8 ani după transplant. El a contractat boala Graves la 2 luni după tiroidectomia subtotală a surorii sale.7 Autorii, deși admiteau că manifestarea bolii Graves la ambii frați s-ar putea datora întâmplării, au propus ca fratele să obțină pasiv o clonă de limfocite programate sau activate de la sora sa și că hipertiroidismul său nu era dependent în primul rând de expunerea la antigen specific arived77.

Stângaci

Un studiu a arătat o tendință semnificativă statistic pentru persoanele stângaci de a prezenta boala Graves și alte boli autoimune. Wood și Cooper8, folosind doar subiecți de sex masculin, au descoperit că 70% dintre pacienții lui Graves au avut un anumit grad de stângaci, comparativ cu doar 24% dintre martori. Ei au găsit, de asemenea, unele dovezi pentru o rată mai mare de dislexie la pacienții lui Graves.8

Fumat

Se știe că fumatul crește riscul și severitatea oftalmopatiei în rândul pacienților cu boala Graves.9-11.

Alături de modelele cunoscute de susceptibilitate, se știe că anumiți factori cauzează manifestarea bolii Graves.

Suplimentare cu iod

Un studiu interesant a evaluat efectele consumului obligatoriu de sare iodata la o intreaga populatie de 267.330 de locuitori a Galitiei. Incidența tireotoxicozei, diagnosticată ca T4 crescut și niveluri suprimate de TSH, a crescut pe toată perioada studiului, cu 4,89 cazuri noi la 100.000 de locuitori. Rata de creștere în rândul femeilor (8,03) a fost mult mai mare decât cea a bărbaților (1,34). Incidenta crescuta a tireotoxicozei a cuprins atat gusa nodulara cat si cea difuza. Autorii au concluzionat că suplimentarea alimentară cu iod în zonele cu suficiente iod poate crește incidența tireotoxicozei la indivizii susceptibili.12

La nivel global, au avut loc multe alte scenarii similare. Când aportul de iod al unei populații crește brusc, chiar și la niveluri adecvate, mulți indivizi trec în stări hipertiroidiene. Acest lucru este mai frecvent la persoanele în vârstă, la cei cu anticorpi tiroidieni pozitivi și la cei cu statut marginal de seleniu. Iodul din alte surse în doze de peste 600 mcg poate declanșa boala Graves și gușa multinodulară toxică. Sursele comune includ iodură de potasiu, un

supliment de iod/iodură de potasiu (Iodoral), medicamente precum amiodarona şi agenţi de contrast pentru imagistică.12

Infecţie

Anticorpii receptorului TSH din boala Graves au o structură similară cu anticorpii împotriva mai multor agenţi patogeni cunoscuţi. S-a demonstrat că cazurile de Graves au început în timpul sau la scurt timp după infecţia acută cu Yersinia enterocolitica şi Borrelia burgdorferi.13

Alţi factori care pot iniţia boala Graves includ utilizarea de corticosteroizi şi traumatismele locale ale tiroidei.

Droguri

La pacienţii vârstnici cu hipertiroidism, trebuie luată în considerare o reacţie toxică la medicamentele prescrise. Expunerea la agenţi de contrast care conţin iod în timpul procedurilor medicale este un scenariu comun. Unele surse recomandă screening-ul TSH înainte de administrarea unui agent de contrast care conţine iod.14 Cea mai frecventă cauză a hipertiroidismului la vârstnici este aportul scăzut de iod şi utilizarea mai mare a amiodaronei, un medicament antiaritmic.15 În plus, simptomele hipertiroidismului variază oarecum la adulţii în vârstă, cu apatie, tahicardie şi scădere în greutate mai frecvente. Acest răspuns este mai probabil la cei cu hipertiroidism subclinic (lipsa simptomelor, T4 normal, dar TSH scăzut).

P DIAGNOSTIC

Prezentare clinică

Manifestarea clinică tipică a bolii Graves este o femeie adultă tânără care se plânge de următoarele:

Nervozitate

Iritabilitate

Transpiraţie

Palpitaţii

Insomnie

Tremor

Scaune frecvente

Pierdere în greutate inexplicabilă

Examenul fizic dezvăluie adesea o guşă netedă, difuză, nesensibilă; tahicardie, mai ales după efort; zgomote puternice ale inimii (adesea un suflu sistolic); şi proptoză uşoară, retragere a pleoapelor, întârziere a pleoapelor şi tremor.

Alte semne şi simptome includ slăbiciune musculară şi oboseală, anxietate, intoleranţă la căldură şi mixedem pretibial. Cu toate acestea, în cazurile atipice, în special la pacienţii vârstnici, oricare sau toate simptomele menţionate anterior pot fi absente. Această prezentare este cunoscută sub numele de tireotoxicoză apatică şi se ştie că se prezintă la vârstnici, singurul simptom fiind depresia. O atenţie deosebită trebuie acordată pentru a evita ratarea diagnosticului cu această prezentare. Un test de laborator de screening pentru suprimarea TSH este de ajutor la aceşti pacienţi. De asemenea, este util să reţineţi că o creştere a hormonului tiroidian se poate prezenta ca o agravare a simptomelor cardiace deja prezente, cum ar fi angina pectorală, insuficienţa cardiacă congestivă şi fibrilaţia atrială.

Pielea poate prezenta modificări caracteristice, devenind umedă, caldă şi fin texturată. Transpiraţia creşte ca răspuns la creşterea temperaturii corpului. Modificările pigmentare, cum ar fi vitiligo, pot fi asociate cu boala Graves, precum şi cu o pigmentare crescută a zonelor, cum ar fi cutele pielii şi degetele. Părul se poate subţire sau cădea în petice sau complet (alopecie). Unghiile se pot separa prematur de patul unghial (onicoliza). Edemul localizat, fără picături, apare de obicei de-a lungul tibiei (mixedem), dar poate apărea în altă parte, în general pe suprafeţele extensoarelor, şi este adesea pruriginos şi roşu.

Alte simptome pot fi asociate cu boala Graves, inclusiv intoleranţă la glucoză, dispnee, poliurie şi polidipsie, miopatie, paralizie, afect parkinsonian sau coreoatetoid şi altele.16,17.

Deşi în stările de hipertiroidie severă simptomele sunt previzibile, unele simptome pot fi paroxistice, manifestându-se atât în stări uşoare hipertiroidiene, cât şi în stări hipotiroidiene. Acestea includ anxietate, palpitaţii, creştere în greutate, oboseală şi insomnie. Relevanţa este că, în gestionarea pacienţilor fie pentru hipotiroidism, fie pentru hipertiroidism, nu este sigur să presupunem că aceştia au prea mult sau prea puţin hormon tiroidian bazat exclusiv pe simptome.

TABELUL 175-1 Frecvenţa relativă a cauzelor primare ale hipertiroidismului

*Frecventa totala; frecvenţa relativă poate fi modificată la anumite populaţii (de exemplu, vârstnici, indivizi care trăiesc în regiuni cu guşă endemică).

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Obiectivul principal al tratamentului natural al bolii Graves şi al hipertiroidismului este reducerea simptomelor, încercând în acelaşi timp să restabilească starea normală a tiroidei. Puţine tratamente fără medicamente antitiroidiene (ATD), radiaţii sau intervenţii chirurgicale vor avea un impact semnificativ asupra severităţii imediate a simptomelor hipertiroidiene. Cu toate acestea, tratamentele adjuvante şi recomandările sănătoase

privind stilul de viaţă naturist pot reduce doza sau durata ATD sau pot creşte probabilitatea remisiunii bolii cu tratamentul convenţional.

Paşii practici includ reducerea factorilor de risc (adică stresul, fumatul, consumul excesiv de iod) şi odihna crescută. Controlul stresului este cea mai importantă acţiune pe care o poate lua pacientul pentru a ajuta la normalizarea tiroidei. Pacientul trebuie să evite orice lucru care îl va excita şi creşte agitaţia. Consilierea poate şi ar trebui folosită pentru a preveni revenirea la strategii de viaţă care generează stres. Odihna trebuie crescută, inclusiv un pui de somn zilnic după prânz şi o noapte întreagă de somn.18

Diagnostic diferenţial

Boala Graves este cel mai frecvent diagnostic de hipertiroidism, dar alte câteva afecţiuni prezintă o imagine similară a simptomelor. Următoarea cauză cea mai frecventă este guşa nodulară toxică. Aceste afecţiuni includ adenomul toxic şi guşa multinodulară. Alte cauze ale hipertiroidismului includ tiroidita precoce Hashimoto (cunoscută şi sub numele de hashitoxicoză), tiroidita nedureroasă şi tiroidita cu radiaţii. Hipertiroidismul poate rezulta, de asemenea, din cauze exogene, inclusiv hipertiroidismul iatrogen, hipertiroidismul fictiv (deseori observat la persoanele care fac dieta care iau tiroxina pentru pierderea in greutate) si hipertiroidismul indus de iod (boala Jod-Basdow).

Cauzele mai rare ale hipertiroidismului includ carcinomul tiroidian, hipertiroidismul ectopic, tumorile trofoblastice (de exemplu, aluniţa hidatiformă, coriocarcinomul, carcinomul embrionar al testiculului), hormonul de stimulare tiroidiană excesivă (de exemplu, adenom hipofizar, secreţia hipofizară neoplazică) şi secreţia de TSH.

Tabelul 175-1 indică frecvenţa relativă a diferitelor cauze ale hipertiroidismului.

Diagnostic de laborator

Laboratorul este locul unde se pune diagnosticul definitiv şi un număr destul de mare de teste sunt disponibile pentru medic pentru a evalua funcţia tiroidiană şi anatomia funcţională.

Deşi sunt disponibile multe teste, pentru marea majoritate a cazurilor câteva teste simple vor confirma diagnosticul. FreeT3 şi freeT4 seric sunt de obicei crescute, în timp ce TSH va fi suprimat sub 0,2. Anticorpii receptorului TSH (TSH-R Ab) sau imunoglobulinele care stimulează tiroida (TSI) sunt prezenţi în 80% din cazurile de boala Graves.

În timpul examinării iniţiale a unui pacient hipertiroidian, dacă la palpare sau la ecografie este prezent un nodul sau o umflătură difuză, trebuie efectuată o scanare de captare a tiroidei pentru a ajuta la excluderea cancerului şi pentru a ghida tratamentul. Determinarea anticorpilor serici poate fi utilă şi în excluderea cancerului la pacienţii cu guşă lobulară

fermă. Nivelurile ridicate de anticorpi sugerează tiroidita cronică în aceste cazuri. Prezenţa unui nodul în absenţa testelor anormale ale funcţiei tiroidiene justifică întotdeauna ecografie şi posibilă biopsie. Scanările cu iod arată absorbţia difuză crescută de iod în boala Graves şi absorbţia crescută a iodului, cunoscută şi sub denumirea de noduli „fierbinţi", în guşa nodulară toxică. Nodulii „reci" de pe scanări sunt regiuni cu absorbţie slabă a iodului şi se presupune că sunt canceroşi până când se dovedeşte contrariul.

Comorbidităţi

Pacienţii cu boală tiroidiană autoimună sunt mai susceptibili decât populaţia generală de a suferi de următoarele19:

boala celiacă

Osteoporoza

Prolapsul valvei mitrale

Diabet de tip 1

P TRATAMENTUL HIPERTIROIDISMULUI

Tratamentul convenţional al hipertiroidismului în Statele Unite se concentrează pe ablaţia cu iod radioactiv ca tratament de primă linie. Avantajele includ o rată mare de răspuns şi lipsa necesităţii de suprimare continuă. Dezavantajele includ progresia spre hipotiroidism şi un risc crescut de cancer nelocalizat şi boli paratiroidiene.

Chirurgia generală pentru îndepărtarea totală sau parţială a glandei este mai puţin frecvent utilizată pentru hipertiroidism. Este o consideraţie atunci când pacienta este foarte tânără sau însărcinată şi iodul sau ATD sunt mai puţin preferate. De asemenea, poate fi luată în considerare atunci când glanda este suficient de mărită pentru a crea un impact anatomic asupra structurilor adiacente sau probleme cosmetice. Dezavantajele includ afectarea nervului laringian, anomaliile paratiroidiene prin traumatisme localizate sau îndepărtarea accidentală şi complicaţii chirurgicale generale.

La nivel global, ATD sunt mai frecvent bazate pe pilonii de bază ale tratamentului pentru hipertiroidism. Majoritatea cazurilor pot primi o încercare a unui ATD timp de 18 până la 24 de luni; este posibil ca aceste persoane să nu aibă nevoie de tratament continuu ulterior. Dezavantajul este că pot avea toxicităţi hepatice şi hematologice, astfel încât este necesară monitorizarea.20

ATD acţionează prin intrarea în tiroida prin mecanisme de transport activ, acumulându-se în interiorul tiroidei şi inhibând legarea iodului de tirozină, perturbând astfel sinteza hormonală. În Europa şi Japonia, tratamentul ATD este considerat o abordare de primă linie pentru bolile Graves şi Plummer. Se ştie că majoritatea cazurilor se rezolvă în 18 luni şi majoritatea rămân eutiroidiene sau hipotiroidiene pe viaţă. În Statele Unite, iodul radioactiv

(RAI) este considerat terapie de primă linie, ATD-urile fiind utilizate doar pentru managementul inițial.21

Fluorul sub formă de fluorură de sodiu este un compus natural cu proprietăţi antitiroidiene suficient de semnificative pentru a permite utilizarea sa în locul ATD convenţional sau în combinaţie cu ATD, permiţând doze mai mici de medicamente. Din punct de vedere istoric, fluorura de sodiu sau fluorotirozina au fost utilizate ca agenţi antitiroidieni orali înainte de propiltiouracil (PTU) şi metimazol. Dozele obişnuite utilizate pentru gestionarea hipertiroidismului la adulţi variază de la 200 la 450 mg/zi în doze divizate pentru PTU şi 5 până la 20 mg/zi în doze divizate pentru metimazol. Fluorul este categoria C de sarcină şi este cunoscut că provoacă reacţii adverse gastrointestinale la doze începând de la 3 mg/kg şi toxicitate la doze începând de la 5 mg/kg.22

În tratamentul precoce al hipertiroidismului, sunt necesare 4 până la 6 săptămâni de ATD pentru a observa beneficii clinice, datorită cantităţii mari de iod legat de proteine deja stocate în glanda tiroidă. Nivelurile în exces de T4 şi T3 sunt cunoscute a fi reabsorbite prin recirculare enterohepatică. S-a demonstrat că colestiramina poate accelera eliminarea hormonului tiroidian prin blocarea recirculaţiei enterohepatice.23

Este plauzibil ca fibrele alimentare precum tărâțele de orez sau inul măcinat să aibă proprietăți similare.

Dieta

Dieta echilibrată cu alimente integrale

Dieta trebuie să fie bogată în calorii pentru a compensa creşterea metabolismului şi trebuie consumată sub formă de mese mici şi frecvente. Proteinele trebuie suplimentate dacă pacientul este epuizat din punct de vedere nutriţional.18 Trebuie evitate alimentele care conţin cofeină şi alţi stimulenţi.

O dietă cu alimente integrale, cu niveluri crescute de calorii, micronutrienţi şi proteine este recomandată pentru a satisface nevoile metabolice crescute ale pacientului hipertiroidian. În cazurile uşoare, consumul de cantităţi mari de alimente crude ale familiei Brassica şi produse crude din soia poate fi combinat în mod adecvat cu consumul restricţionat de iod pentru a controla simptomele.

Goitrogeni dietetici

Unele alimente conţin substanţe goitrogenice care împiedică utilizarea iodului. Aceşti compuşi sunt în primul rând izotiocianați care sunt similare ca acţiune şi structură cu propiltiouracilul. Se găsesc în alimente precum napi, varză, rutabagas, muştar, rapiţă, rădăcină de manioc, soia, arahide, nuci de pin şi mei. Cu toate acestea, aceste alimente nu sunt de încredere în tratamentul hipertiroidismului din următoarele motive:

Conţinutul lor de goitrogen este destul de scăzut şi are un impact benefic minim asupra hipertiroidismului.

Gătitul inactivează goitrogenii.

Nu există documente substanţiale că aceşti goitrogeni care apar în mod natural interferează cu funcţia tiroidiană într-o măsură semnificativă atunci când nivelurile de iod din dietă sunt adecvate.

O notă interesantă este că goitrogenii se transmit din laptele de vacă la om.18

În ciuda acestor neajunsuri, practicienii ar putea dori să folosească goitrogeni care apar în mod natural în cazurile uşoare în loc de propiltiouracil PTU şi medicamente înrudite. Pentru a obţine rezultate clinice, cantităţi mari din aceste alimente trebuie consumate în stare crudă, iar aportul de iod trebuie limitat. Cele mai ridicate niveluri de izotiocianaţi se găsesc în laptele crud de soia (0,46 până la 2,5 mg/dL). În familia Brassica, rutabaga, varza şi napii conţin de obicei cele mai înalte niveluri. Cu toate acestea, cantitatea variază considerabil în funcţie de factorii climatici şi de sol. În mod anecdotic, o jumătate de cap de varză crudă pe zi este reţeta tipică. Deoarece iodul se găseşte în alge şi alte alge marine, legume cultivate în apropierea oceanului, fructe de mare, sare iodată şi unele suplimente nutritive, acestea ar trebui evitate.24 Trebuie să se acorde o mare grijă în utilizarea acestei abordări deoarece rezultatele sunt inconsecvente şi întârzierea tratamentului eficient poate dăuna pacientului. Dacă pacientul nu răspunde în câteva săptămâni de tratament, este necesară intervenţia convenţională.

P SUPLIMENTE NUTRITIONALE

Iod

La nivel mondial, deficienţa de iod continuă să fie o problemă, dar în ţările dezvoltate excesul de iod este mai frecvent. Sursele de iod includ aditivi la produsele alimentare (de exemplu, sare şi iod utilizate pentru sterilizarea ţevilor în fabricile de lapte) şi în produsele medicale (de exemplu, soluţii de spălat cu povidonă/iod, medicamente care conţin iod, cum ar fi amiodarona, coloranţi radiografici).25

Efectele iodului la pacienţii cu hipertiroidism sunt următoarele:

În doze mari, iodul reduce temporar simptomele prin oprirea sintezei hormonale (efect Wolff-Chaikoff).

Tiroida poate rămâne suprimată sau poate relua eventual

sinteza hormonală la o rată redusă, anterioară sau chiar crescută (scăpare din Wolff-Chaikoff).26 G

Excesul de iod poate declanşa hipertiroidism (boala Jod-Basedow) la o persoană eutiroidiană sau poate declanşa o tiroidă hiperactivă

pentru a reveni la normal. eu

Din scurtele descrieri ale acestor trei posibilităţi, este clar că, în afară de suprimarea iniţială a funcţiei tiroidiene, acţiunea iodului este imprevizibilă.

Aportul de iod trebuie menţinut la capătul inferior al intervalului terapeutic normal; adică 150 până la 250 mcg/zi pentru adulţi.

L-carnitină

Carnitina este o amină cuaternară utilizată pentru transportul acizilor graşi cu lanţ lung în matricea mitocondrială. Carnitina (Ş-hidroxi/y-butirobetaina) a fost iniţial izolată din extracte de carne în 1905, iar structura sa chimică exactă a fost determinată în 1932. Carnitina este disponibilă în mai multe forme diferite. L-Carnitina este un nutrient omniprezent în ţesuturi, unde joacă un rol important în metabolismul energetic. Carnitina este deja cunoscută pentru implicaţiile sale importante pentru bolile cardiovasculare, boala Alzheimer, sindromul imunodeficienţei dobândite şi o serie de alte afecţiuni (vezi capitolul 74).

L-carnitina s-a dovedit a fi un antagonist al efectului hormonului tiroidian în ţesuturile periferice prin inhibarea pătrunderii hormonilor tiroidieni în nucleele celulelor umane şi animale.27 Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat utilizarea L-carnitinei la femeile hipertiroidiene induse iatrogenic, care sufereau deja de hipertiroidism bendular. administrarea unei doze supresoare de L-tiroxină au fost repartizate aleatoriu în 5 grupuri a câte 10 subiecţi fiecare. Grupului 1 i s-a administrat un placebo timp de 6 luni. Două grupuri au început cu placebo timp de 2 luni şi apoi au fost prescrise 2 sau 4 g/zi de carnitină şi apoi au revenit la placebo în ultimele 2 luni. Ultimele două grupuri au fost începute cu 2 sau 4 g/zi de carnitină în primele 4 luni şi apoi au primit un placebo în ultimele 2 luni. Au fost înregistrate simptome de hipertiroidism, markeri de mineralizare osoasă şi parametrii hepatici.

În grupurile 2 şi 3, simptomele şi semnele care s-au agravat în timpul tratamentului cu L-tiroxină plus placebo au revenit la valoarea iniţială odată ce placebo a fost înlocuit cu carnitină. În loturile 4 şi 5, simptomele şi semnele au rămas stabile sau chiar s-au îmbunătăţit atâta timp cât carnitina a fost administrată cu L-tiroxină, ceea ce implică faptul că efectul carnitinei a prevalat asupra efectului T4. Pentru cei care au primit carnitină suplimentară, profilurile hepatice s-au îmbunătăţit, deşi nivelurile de colesterol au fost practic neafectate. Simptomele şi parametrii biochimici s-au agravat doar în grupul placebo.

Două persoane cărora li sa administrat carnitină şi o persoană din grupul placebo au prezentat greaţă şi gastralgie. Niciun subiect nu trebuia

TABELUL 175-2 Plante medicinale utilizate în mod tradiţional în tratamentul hipertiroidismului

TSH, hormon de stimulare a tiroidei.

Date de la Felter HW. Materialul eclectic medical, farmacologic şi terapeutic. Portland, OR: Eclectic Medical Publications, 1985 (publicat pentru prima dată Cincinnati, 1922);

Hoffman D. Noua plante holistice: o plantă care sărbătoreşte întreaga viaţă. Rockport, MA: Element, 1990.

întrerupeţi administrarea de carnitină. Datorită toxicităţii extrem de scăzute a carnitinei, autorii acestui studiu recomandă să se ia în considerare tirotoxicoza indusă de boala Graves în timpul sarcinii sau alăptării sau în alte afecţiuni în care medicamentele antitiroidiene pot fi nedorite, cum ar fi bolile hepatice şi tulburările de sânge. Forma utilizată trebuie să fie întotdeauna L-carnitină singură sau L-carnitină legată fie de acid acetic, fie de acid propionic. Forma D a carnitinei nu trebuie niciodată utilizată (discutată în capitolul 74).

Medicamente botanice

Tabelul 175-2 enumeră plantele medicinale care au fost utilizate în mod tradiţional în tratamentul hipertiroidismului. Din păcate, aceste plante nu au fost evaluate adecvat în studiile clinice.

Speciile Lycopus, Lithospermum officinale şi Melissa officinalis

Extractele apoase liofilizate din speciile Lycopus, Lithospermum officinale şi Melissa officinalis au fost studiate atât in vivo, cât şi in vitro, cu rezultate preliminare susţinând utilizarea lor în tratamentul bolii Graves. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări clinice suplimentare înainte ca aceste plante să se poată baza din punct de vedere clinic.

Efectele observate pentru aceste trei plante includ capacitatea de a inhiba efectele TSH-ului exogen asupra glandelor tiroidiene la şobolani, de a bloca efectele TSH asupra situsurilor receptorilor de TSH situate pe membranele tiroidiene, de a inhiba deiodarea periferică a T4 la T3 şi de a bloca efectele imunoglobulinelor antitiroidiene asupra receptorilor TSH32.

Opt compuşi izolaţi, în principal produşi de oxidare ai derivaţilor acidului 3,4-dihidroxicinamic, s-au dovedit a fi responsabili pentru majoritatea acestor efecte. Efectele de blocare ale compuşilor izolaţi ai receptorilor TSH au fost reversibile şi niciunul dintre compuşi nu s-a combinat ireversibil, a deteriorat sau a alterat receptorii TSH in situ.

Un extract alcoolic de Lycopus europaeus administrat pe cale orală la şobolani a determinat o scădere de lungă durată a nivelurilor de T3, probabil datorită reducerii deiodarii T4 periferice. O reducere pronunţată a TSH a fost, de asemenea, observată 24 de ore mai târziu, la fel ca şi scăderea

Aceste descoperiri susţin utilizarea tradiţională a acestor plante pentru pacienţii cu tiroidă hiperactivă. Din păcate, nu există cercetări privind utilizarea clinică a acestor plante sau ghiduri documentate pentru recomandări de dozare. Deşi nu se ştie cât de eficiente sunt schemele istorice de dozare pentru aceste plante, recomandările de dozare din

Farmacopeea Britanică a plantelor pentru speciile de Lycopus şi M. officinalis (nu se face nicio menţiune despre L. officinale) sunt date după cum urmează.34

Calciu

Metabolismul calciului este alterat în hipertiroidism, iar pacienţii cu boala Graves sunt mai susceptibili la osteoporoză decât cei normali.15

Tratamentele naturale antitiroidiene pot fi benefice în cazurile precoce, uşoare sau pentru a reduce cerinţele de dozare a medicamentelor antitiroidiene. Rareori sunt adecvate ca monoterapii pentru pacientul hipertiroidian semnificativ.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Boala acută Graves nu este uşor de tratat prin metode naturiste. În cazurile severe, nu există nicio garanţie că tratamentele naturiste vor ameliora simptomele în mod adecvat. Furtuna tiroidiană este o complicaţie potenţial fatală şi ar trebui tratată agresiv cu medicamente antitiroidiene, iod sau ambele. În cazurile uşoare, terapiile naturale pot gestiona bine simptomele, dar trebuie monitorizate cu atenţie pentru a evita exacerbarea bruscă a bolii. Pacienţii se descurcă bine pentru un timp şi apoi recidivează. Cazurile uşoare trebuie tratate simptomatic şi lăsate să revină la starea eutiroidiană, dacă este posibil. Dacă se utilizează iod, atunci ar trebui programat un fel de tratament ablativ, deoarece riscul de evadare (cu potenţialul de revenire la simptome şi mai intense) creşte în timp.

Tratamentul alopat al bolii Graves este neobişnuit prin faptul că există trei tratamente relativ egale dintre care să alegeţi. În calitate de medici, trebuie să facem tot posibilul pentru a educa pacienţii cu privire la avantajele şi dezavantajele fiecărei opţiuni de tratament şi să le permitem să decidă care tratament se potriveşte cel mai bine nevoilor lor.

Important, pentru mulţi pacienţi, luarea deciziilor este dificilă în timp ce aceştia sunt într-o stare tirotoxică. Pentru aceşti pacienţi, ameliorarea simptomatică trebuie oferită înainte de a se lua o decizie.

Medicamentele antitiroidiene pot gestiona simptomele pe termen nelimitat în aşteptarea unei posibile reveniri la starea eutiroidiană. Dacă medicamentele nu sunt bine tolerate, atunci trebuie luate în considerare terapiile ablative. Chirurgia are o rată mai mare de rezultate eutiroidiene decât iodul radioactiv, dar prezintă un risc mai mare de complicaţii grave. Indiferent de tratamentul ales, tratamentul de susţinere poate şi ar trebui să fie efectuat.

Dieta

O dietă cu alimente integrale, cu niveluri crescute de calorii, micronutrienţi şi proteine este recomandată pentru a satisface nevoile metabolice crescute ale pacientului hipertiroidian. În cazurile uşoare, consumul de cantităţi mari de alimente crude ale familiei Brassica şi produse crude din soia poate fi combinat în mod adecvat cu consumul restricţionat de iod pentru a controla simptomele.

Suplimente

Fluor: 3 până la 10 mg/zi

L-carnitină: 2 până la 4 g/zi

Indol 3 carbinol: 200 până la 600 mg/zi

Tinctură (1:5): 2 până la 6 ml de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 1 până la 3 ml de trei ori pe zi

Hidroterapie

Compresele reci sunt plasate peste tiroida de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Specii Lycopus, L. officinale sau M. officinalis

Plantă uscată: 1 până la 3 g sau prin perfuzie de trei ori pe zi

REFERINȚE

McDougall IR. boala lui Graves. Concepte actuale. Med Clin North Am. 1991;75:79-95.

Beirerwaltes WH. Tratamentul hipertiroidismului cu 131I. În: Falk SA, ed. Boli tiroidiene: endocrinologie, chirurgie, medicină nucleară și radioterapie. New York: Raven Press; 1990:233.

Larson PR, Ingbar SH. Glanda tiroida. În: Wilson JD, Foster DW, eds. Manual de endocrinologie al lui Williams. a 8-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 367-487.

Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, et al. Evenimente de viață în patogeneza bolii Graves: un studiu controlat. Acta Endocrinol (Copenh). 1993;128:293-296.

Doniach D. Aspecte umorale și genetice ale autoimunității tiroidiene. Clin Endocrinol Metab. 1975;4:267-268.

Cavan DA, Penny MA, Jacobs KH, et al. Asocierea HLA cu boala Graves este specifică sexului la subiecții chinezi din Hong Kong. Clin Edocrinol (Oxf).

1994;40:63-66.

Holland FJ, McCommom JK, Volpe R și colab. Boala Graves concordantă după transplantul de măduvă osoasă: implicație pentru patogeneză. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:837-840.

Wood LC, Cooper DS. Boală autoimună a tiroidei, stângaci şi dislexie de dezvoltare. Psihoneuroendocrinologie. 1992;17:95-99.

Winsa B, Karlsson A. Boala Graves, oftalmopatie endocrină şi fumat. Acta Endocrinol (Copenh). 1993;128:156-160.

Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, et al. Fumatul de tigara si tiroida. Eur J Endocrinol. 1995;133:507-512.

Shine B, Fells P, Edwards OM, et al. Asocierea dintre oftalmopa lui Graves şi fumat. Lancet. 1990;335:1261-1263.

Galofre JC, Fernandez-Calvet L, Rios M,

et al. Creșterea incidenței tireotoxicozei după suplimentarea cu iod într-o zonă suficientă de iod. J Endocrinol Invest. 1994;17:23-27.

Benvenga S, Guarneri F, Vaccaro M, et al. Omologii între proteinele Borrelia burgdorferi şi autoantigenele tiroidiene. tiroida. 2004;14(11):964-966.

Cerqueira C, Knudsen N, Ovesen L. Asociaţia de fortificare a iodului cu utilizarea accidentală a medicamentelor antitiroidiene: un studiu la nivel naţional danez. J Clin Endo Met. 2009;94(7):2400-2405.

Saam T, Hess T, Kasperk C, et al. Prevalenţa hipertiroidismului latent şi manifest într-o zonă cu deficit de iod: populaţie de pacienţi neselectaţi admişi pentru studii CT cu substanţe de contrast care conţin iod. Rofo. 2005 septembrie;177(9):1250-1254.

Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Diferenţele în semnele şi simptomele hipertiroidismului la pacienţii mai în vârstă şi cei mai tineri. J Am Geriatr Soc. 1996;44:50-53.

Paul DT, Mollah FH, Alam MK şi colab. Starea glicemică la subiecţii hipertiroidieni. Mymensingh Med J. 2004;13:71-75.

Federman DD. tiroida. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 1997:3.

Jenkins RC, Weetman AP. Asocierea bolilor cu boala tiroidiană autoimună. tiroida. 2002 noiembrie;12(11): 977-988.

Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, et al. Administrarea de tiroxină în boala Graves tratată: efecte asupra nivelului de anticorpi la receptorii hormonilor de stimulare a tiroidei şi asupra riscului de reapariţie a hipertiroidismului. N Engl J Med. 1991;324:947-953.

Hashizume K, Ichikawa K, Nishii Y, et al. Efectul administrării de tiroxină asupra riscului de recidivă postpartum a bolii Graves hipertiroidiene. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75:6-10.

Berens SC, Bernstein RS, Robbins J. Efectele antitiroidiene ale litiului. J Clin Invest. 1970;49(7):1357-1367.

Tsai WC, Pei D, Wang TF şi colab. Efectul terapiei combinate cu propiltiouracil şi colestiramină în tratamentul hipertiroidismului Graves. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 mai;62(5):521-524.

Newberne PM. Toxici de origine alimentară care apar în mod natural. În: Shils ME, Young VR, eds. Nutriţia modernă în sănătate şi boală. a 7-a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988:689-690.

Woeber KA. Iod şi boli tiroidiene. Med Clin N Am. 1991;75:169-178.

Philippou G, Koutras DA, Piperingos G,

et al. Efectul iodurii asupra nivelurilor serice de hormoni tiroidieni la persoanele normale, la pacienţii hipertiroidieni şi la pacienţii cu hipotiroidian G la substituţia tiroxinei. Clin
H

Endocrinol (Oxf). 1992;36:573-578. i

Benvenga S, Lakshamanan M, Trimarchi F. Caritina este un inhibitor natural al captării nucleare a hormonilor tiroidieni. tiroida. 2000;10:1043-1050.

Benvenga S, Ruggeri RM, Russo A, et al. Utilitatea L-carnitinei, un antagonist periferic natural al acţiunii hormonilor tiroidieni, în hipertiroidismul iatrogen: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3579-3594.

Aufmkolk M, Amir SM, Kubota K, et al. Principiile active ale extractelor de plante cu activitate antitiroidiana: produşi de oxidare ai derivaţilor acidului 3,4-diihidrooxicinamic. Endocrinologie. 1985;116:1677-1686.

Winterhoff H, Sourgens H, Kemper FH. Efectele antihormonale ale extractelor de plante. Efectele farmacodinamice ale Lithospermum officinale asupra glandei tiroide la şobolani: comparaţie cu efectele iodurii. Horm Metabol Res. 1983;15:503-507.

Aufmkolk M, Ingbar JC, Amir SM şi colab. Inhibarea de către anumite extracte de plante a efectelor de legare şi stimulare a adenilat-ciclazei ale tirotropinei bovine în membranele tiroidiene umane. Endocrinologie. 1984;115:527-534.

Aufmkolk M, Kohrle J, Gumbinger H, et al. Efectele antihormonale ale extractelor de plante. Iodotironina deiodinaza ficatului de şobolan este inhibată de extractele şi metaboliţii secundari ai plantelor. Horm Metab Res. 1984;16:188-192.

Winterhoff H, Gumbinger HG, Vahlensieck U, et al. Efectele endocrine ale Lycopus europaeus L. în urma aplicării orale. Arzneimittelforschung. 1994;44:41-45.

Asociaţia britanică de medicină pe bază de plante, comitetul ştiinţific. Farmacopeea britanică a plantelor. Marea Britanie: British Herbal Medicine Association; 1983: 136, 141.

CAPITOLUL 176

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Nivelul glucozei din sânge la sau sub 40 până la 50 mg/dL

O curbă normală de răspuns în primele 2 până la 3 ore ale unui test de toleranţă la glucoză (GTT), urmată de o scădere cu 20 mg sau mai mult sub nivelul glicemiei a jeun în timpul ultimelor ore ale testului, cu simptome care se dezvoltă în timpul scăderii.

p INTRODUCERE

Atât nivelurile scăzute, cât şi cele ridicate ale glucozei din sânge pot provoca disfuncţii fiziologice semnificative. În mod normal, organismul menţine nivelurile de zahăr din sânge într-un interval restrâns prin efortul coordonat al mai multor glande şi hormonii acestora. Dacă aceste mecanisme de control sunt întrerupte, poate apărea hipoglicemie (glicemie scăzută) sau diabet (glicemie crescută).

Celulele beta ale pancreasului răspund la creşterea nivelului de glucoză din sânge după mese, secretând hormonul insulină, care scade glicemia prin creşterea ratei de absorbţie a glucozei de către celulele din organism. Scăderea glucozei din sânge, aşa cum se întâmplă în timpul lipsei de alimente sau al exerciţiilor fizice, determină eliberarea hormonului glucagon de către celulele alfa ale pancreasului. Glucagonul stimulează eliberarea de

glucoză stocată în țesuturile corpului sub formă de glicogen, în special în ficat. Scăderea rapidă a nivelului de zahăr din sânge, mânia, frica și stresul pot stimula eliberarea de epinefrină și corticosteroizi de către glandele suprarenale. Acești hormoni asigură o descompunere mai rapidă a glucozei stocate pentru energie suplimentară în timpul unei crize sau a unei nevoi crescute.

Americanii suprasolicita aceste mecanisme de control printr-o dietă și un stil de viață neadecvat. Drept urmare, diabetul și hipoglicemia sunt boli comune.

Hipoglicemia este împărțită în două categorii principale: hipoglicemie reactivă și hipoglicemie a jeun. Hipoglicemia reactivă, cea mai frecventă, se caracterizează prin dezvoltarea simptomelor de hipoglicemie la 3 până la 5 ore după masă și poate anunța debutul precoce al diabetului de tip II. Intervențiile chirurgicale gastrice pot induce această afecțiune1, iar anorexia nervoasă a fost raportată a fi cauza în literatura de specialitate.2 Hipoglicemia reactivă poate rezulta și din utilizarea medicamentelor hipoglicemiante orale. Aceste medicamente sulfa (sulfoniluree) par să stimuleze secreția de insulină suplimentară de către pancreas, precum și să sporească sensibilitatea țesuturilor corpului la insulină. Exemple comune ale acestei clase de medicamente sunt enumerate în Caseta 176-1.

Unii cercetători, totuși, recomandă ca pentru mulți pacienți, acest sindrom să fie denumit în schimb sindrom postprandial idiopatic deoarece, deși simptomele există și sunt legate de scăderi rapide ale glicemiei, nivelurile absolute de glucoză nu sunt indicatori de încredere ai sindromului. Mulți martori asimptomatici au niveluri de glucoză sub 50, în timp ce mulți pacienți simptomatici au niveluri normale de glucoză postprandială.3-5

Hipoglicemia a jeun este rară, deoarece apare de obicei numai în stări severe de boală precum tumorile pancreatice, afectarea hepatică extinsă, înfometarea prelungită, autoanticorpi împotriva insulinei sau a receptorului acesteia, diferite tipuri de cancer, sau ca urmare a insulinei exogene excesive la pacienții diabetici. Femeile însărcinate cu diabet zaharat care utilizează insulină sau medicamente glicemice orale au, de asemenea, o incidență mare a evenimentelor hipoglicemice asimptomatice.6

Hipoglicemia poate promova modificări fiziologice nefavorabile în organism. Se știe că hipoglicemia indusă de insulină crește nivelul de proteină C reactivă, un factor de risc cardiac cunoscut.7 Deoarece glucoza este combustibilul principal pentru creier, un nivel scăzut de

nivelurile afectează mai întâi creierul. Simptomele hipoglicemiei pot varia de la ușoare la severe, inclusiv următoarele:

Durere de cap

Depresie, anxietate, iritabilitate şi alte tulburări psihologice

Vedere înceţoşată

Transpiraţie excesivă

Confuzie mentală

Discurs incoerent

Episoade hipoglicemice nocturne

Comportament bizar

Convulsii

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Hipoglicemia clinică este identificată prin criteriile modificate Whipple constând din (1) simptome ale sistemului nervos central, inclusiv confuzie, comportament aberant sau comă; (2) un nivel simultan al glicemiei egal sau mai mic de 40 mg/dL; şi (3) ameliorarea acestor simptome prin administrarea de glucoză.1 Nivelul normal al glicemiei a jeun este între 65 şi 100 mg/dL. O măsurare a glicemiei a jeun mai mare de 126 mg/dL în două ocazii separate este diagnosticul diabetului zaharat.8 Deşi cel mai specific criteriu pentru prezenţa hipoglicemiei este un nivel al glicemiei de 40 mg/dL sau mai puţin, un nivel al glicemiei sub 50 mg/dL ar trebui să trezească suspiciuni clinice.1

Un test mai funcţional de control al zahărului din sânge este GTT oral. Este folosit atât în diagnosticul hipoglicemiei reactive, cât şi al diabetului, deşi este rareori necesar pentru acesta din urmă. După post de cel puţin 12 ore, se face o măsurătoare de bază a glicemiei. Apoi subiectului i se dă de băut un lichid care conţine glucoză. Cantitatea consumată se bazează pe greutatea corporală: 1,75 g/kg. Nivelurile de zahăr din sânge sunt măsurate la 30 de minute, 1 oră şi apoi la fiecare oră timp de până la 6 ore. Practic, nivelurile de zahăr din sânge mai mari de 200 mg/dL indică diabet. Nivelurile sub 50 mg/dL indică hipoglicemie reactivă. Tabelul 176-1 explică în detaliu modul de interpretare a rezultatelor unui GTT.

Testul de toleranţă la glucoză-insulină

A se baza doar pe nivelurile de zahăr din sânge nu este adesea suficient pentru a diagnostica hipoglicemia, deoarece acum este larg recunoscut că semnele şi simptomele hipoglicemiei pot apărea la persoanele cu niveluri de glucoză din sânge cu mult peste 50 mg/dL şi există o suprapunere largă între pacienţii simptomatici şi controalele asimptomatice. Prin urmare, a fost

CASETA 176-1 Medicamente hipoglicemiante orale

Clorpropamidă (diabineză)

Glipizidă (Glucotrol)

Glibenclamid, Gliburid (DiaBeta, Micronase)

Tolazamidă (Tolinaza)

Tolbutamidă (Orinase)

Metformină (Glucophage)

Tiazolidindione: Pioglitazonă (Actos) sau Rosiglitazonă (Avandia)

Acarboză (Precose, Glucobay)

Glimepiridă (Amaryl)

Gliclazida (Gen-Gliclazida)

Nateglinidă (Starlix)

Repaglinidă (Prandin)

a recomandat ca insulina sau epinefrina (adrenalina) să fie măsurate în timpul unui GTT deoarece simptomele se corelează adesea mai bine cu creşterile acestor hormoni decât cu nivelurile de glucoză.9,10 Mai multe studii au arătat că testul de toleranţă la glucoză-insulină (G-ITT) duce la o sensibilitate mai mare atât în diagnosticul hipoglicemiei, cât şi al diabetului, decât GTT standard.

G-ITT utilizează un GTT standard de 6 ore cuplat cu măsurători ale nivelurilor de insulină. G-ITT pare a fi unul dintre cei mai buni indicatori de diagnostic pentru metabolismul defectuos al zahărului.11 Aproximativ două treimi dintre subiecţii cu diabet zaharat sau hipoglicemie suspectate care au GTT normale vor demonstra teste de toleranţă la insulină anormale. Tabelul 176-2 listează diferitele modele văzute cu G-ITT.

Dezavantajul acestui test este că tinde să fie costisitor. De exemplu, G-ITT costă în jur de 200 USD, în timp ce un GTT standard este de obicei mai mic de 30 USD.

Monitorizare continuă a glicemiei 24 de ore

Monitoarele continue de glucoză (CGM) sunt sisteme electronice de diagnosticare care necesită inserarea unui cateter de detectare sub pielea abdomenului pacientului. Cateterul conţine un dispozitiv electronic miniaturizat care măsoară zahărul din sânge şi apoi trimite aceste informaţii la fiecare câteva secunde către un modul de computer de mărimea unui pager purtat pe centura pacientului timp de până la o săptămână. Modulul computerului portabil traduce şi înregistrează datele de zahăr din sânge, care pot fi apoi descărcate pe un computer mai mare. Un grafic care arată valoarea medie a glicemiei la fiecare 5 minute (288 de valori de zahăr din sânge pe zi) poate fi apoi generat şi studiat în legătură cu aportul alimentar, apetitul, poftele de mâncare, simptomele hipoglicemice, medicamentele şi

exerciţiile fizice. CGM s-a dovedit a fi instrumente foarte utile în diagnosticarea şi monitorizarea controlului glicemiei.12,13.

Folosind un CGM, Michael R. Lyon, MD, a descoperit că majoritatea persoanelor cu probleme de greutate şi rezistenţă la insulină trec prin

TABELUL 176-1 Criterii de răspuns la testul de toleranţă la glucoză

RĂSPUNS DE DIAGNOSTIC

Normal Fără creştere >200 mg

<200 mg la sfârşitul primei ore

<140 mg la sfârşitul celei de-a doua ore

Niciodată <20 mg sub repaus alimentar

Plat Nicio variaţie mai mare de ± 20 mg faţă de valoarea a jeun

Prediabetic >140 mg la sfârşitul celei de-a doua ore

Diabetic >200 mg la sfârşitul celei de-a doua ore

Reactiv O curbă normală de răspuns de 2 sau 3 ore, urmată de a

scăderea hipoglicemiei cu >20 mg de la nivelul a jeun în ultimele ore

O curbă normală de răspuns de 2 sau 3 ore, urmată de o scădere cu 10-20 mg de la nivelul a jeun în ultimele ore

O creştere de >20 mg, urmată de o scădere cu >20 mg sub nivelul a jeun

Un răspuns de 2 ore identic cu răspunsul hipoglicemic prediabetic, dar care prezintă un răspuns hipoglicemic în ultimele 3 ore

Un răspuns hipoglicemic marcat, cu o valoare de <50 mg în timpul celei de-a treia, a patra sau a cincea oră, zilele lor cu fluctuaţii remarcabile ale zahărului din sânge sau volatilitate glicemică crescută. Mai degrabă decât nivelul absolut de glucoză să fie principalul determinant al simptomelor hipoglicemice, Lyon a descoperit că senzaţiile de hipoglicemie apar atunci când glicemia scade rapid, chiar şi atunci când acesta a fost peste intervalul normal (adică, între 70 şi 100 mg/dL) (Figura 176-1). În astfel de cazuri, simptomele hipoglicemiei pot varia de la uşoare la severe şi includ lucruri precum pofta de mâncare, dureri de cap, depresie, anxietate, iritabilitate, vedere înceţoşată, transpiraţie excesivă şi confuzie mentală.

În loc să se refere la aceşti pacienţi ca suferind de hipoglicemie, Lyon şi Michael T. Murray, ND, propun că aceştia suferă de o nouă entitate clinică la care se referă ca „volatilitate glicemică crescută."63 Aceşti autori consideră, de asemenea, că o astfel de volatilitate se află

în centrul majorităţii problemelor de greutate. Datele lor indică faptul că fluctuaţiile rapide ale glicemiei sunt în general legate de un anumit grad de rezistenţă la insulină şi sunt agravate de consumul mai mult decât moderat de alimente cu un impact glicemic ridicat.

TABELUL 176-2 Criterii pentru testul de toleranţă la glucoză-insulină

Indicele hipoglicemic

Un alt parametru de laborator care poate ajuta la diagnosticarea hipoglicemiei, în special în cazul limită, este aşa-numitul indice hipoglicemic. Această valoare este determinată prin calcularea scăderii nivelului de glucoză din sânge în timpul perioadei de 90 de minute înainte de punctul cel mai scăzut împărţit la valoarea punctului cel mai scăzut. Un indice hipoglicemic mai mare de 0,8 indică de obicei hipoglicemie reactivă.

Chestionarul de hipoglicemie

În multe cazuri, când totul este luat în considerare (în special costul pacientului), cea mai utilă măsură în diagnosticul hipoglicemiei rămâne evaluarea simptomelor. În general, atunci când simptomele apar la 3 până la 4 ore după masă şi dispar odată cu ingerarea alimentelor, trebuie luată în considerare hipoglicemia. Chestionarul prezentat în Tabelul 176-3 este o metodă excelentă de screening pentru hipoglicemie.

p CONSIDERAŢII GENERALE

În anii 1970, hipoglicemia era un „autodiagnostic" popular pentru o listă lungă de simptome; fiecare simptom din chestionarul din Tabelul 176-3 a fost legat de hipoglicemie. Deşi toate aceste simptome se pot datora hipoglicemiei, există evident şi alte cauze în multe cazuri. Interesul imens al publicului pentru hipoglicemie şi aportul de zahăr a fost alimentat de o serie de cărţi populare precum Sugar Blues, de William Duffy; Hope for Hypoglycemia, de Broda Barnes; şi Sweet and Dangerous, de John Yudkin. Popularitatea acestor cărţi şi diagnosticul de hipoglicemie au fost întâmpinate cu mult scepticism din partea comunităţii medicale. Editorialele din Journal of the American Medical Association şi New England Journal of Medicine din anii 1970 au denunţat acest interes public pentru hipoglicemie şi au încercat să invalideze conceptul.14,15.

Cercetările din ultimii 15 ani au furnizat o cantitate din ce în ce mai mare de informaţii cu privire la rolurile pe care carbohidraţii rafinaţi şi controlul defectuos al zahărului din sânge le joacă în multe procese ale bolii. Acum sunt folosite noi terminologii şi descrieri

Scor total: <5, hipoglicemia nu este probabil un factor; 6-15, hipoglicemia un factor probabil; 15, hipoglicemie extrem de probabilă.

descrie fluxurile hormonale complexe care sunt în mare parte rezultatul ingerării prea multor carbohidraţi rafinaţi. De exemplu, termenul de sindrom metabolic sau sindrom X a fost introdus pentru a descrie un grup de anomalii care îşi datorează existenţa în mare parte

unui aport ridicat de carbohidraţi rafinaţi, ducând la dezvoltarea hipoglicemiei, secreţiei excesive de insulină şi intoleranţă la glucoză, urmate de sensibilitate scăzută la insulină şi conducând la hipertensiune arterială, în cele din urmă la creşterea nivelului de colesterol, a diabetului zaharat, a nivelului de colesterol2 şi a diabetului zaharat. Sindromul metabolic este discutat mai detaliat mai târziu.

Hipoglicemia, sau sindromul postprandial idiopatic, este fără îndoială o entitate clinică validă. O cantitate substanţială de informaţii indică faptul că hipoglicemia este cauzată de un aport excesiv de carbohidraţi rafinaţi.16,17 Deşi majoritatea organizaţiilor medicale şi de sănătate, precum şi guvernul SUA au recomandat ca nu mai mult de 10% din aportul total de calorii să fie derivat din zaharuri rafinate adăugate alimentelor, zahărul adăugat reprezintă aproximativ 30% din caloriile totale consumate americane18. 100 lb de zaharoză şi 40 lb de sirop de porumb cu conţinut ridicat de fructoză în fiecare an. Această dependenţă de zahăr joacă un rol major în prevalenţa ridicată a stării de sănătate şi a bolilor cronice în Statele Unite.

Impactul hipoglicemiei asupra sănătăţii

Hipoglicemia şi creierul

Creierul depinde de glucoză ca sursă de energie. Când nivelurile de glucoză sunt scăzute, aşa cum se întâmplă în timpul hipoglicemiei, disfuncţia creierului duce la ameţeli, dureri de cap, tulburări de vedere, acuitate mentală tocită, instabilitate emoţională, confuzie şi comportament anormal.

Asocierea dintre hipoglicemie şi afectarea funcţiei mentale este bine cunoscută. Ceea ce nu este la fel de cunoscut este rolul pe care hipoglicemia îl joacă în diversele tulburări psihologice. De exemplu, în ciuda numeroaselor studii asupra indivizilor depresivi care arată un procent mare de teste anormale de toleranţă la glucoză sau la insulină, rareori hipoglicemia este luată în considerare şi rareori indivizilor depresivi li se oferă terapie dietetică.19,20 Nu există nicio explicaţie pentru această neglijenţă în rândul atât de mulţi medici, mai ales pentru că terapia dietetică (de obicei, pur şi simplu, este eficientă pentru eliminarea carbohidraţilor) terapie la pacienţii care suferă de depresie din cauza hipoglicemiei reactive.

Comportament agresiv şi criminal

Există o legătură puternică, dar controversată între hipoglicemie şi comportamentul agresiv sau criminal. Mai multe studii controlate în rândul pacienţilor psihiatrici şi a criminalilor în mod obişnuit violenţi şi impulsivi au arătat că hipoglicemia reactivă (determinată de un GTT oral) este o constatare comună.21,22 În plus, în timpul GTT, se observă adesea un comportament anormal şi uneori exploziv emoţional. Într-un studiu, sa demonstrat că hipoglicemia reactivă induce un comportament de aprindere a incendiilor la incendiari.23

Mai multe studii ample care au implicat peste 6000 de deţinuţi din 10 instituţii corecţionale din trei state au evaluat acum efectul intervenţiei dietetice (adică, eliminarea zahărului rafinat) asupra comportamentului antisocial sau agresiv.24,25.

În primul studiu, 174 de delincvenţi minori încarceraţi au fost plasaţi pe o dietă cu restricţii de zahăr, în timp ce alţi 102 delincvenţi au fost plasaţi pe o dietă de control.24 Pe parcursul studiului de 2 ani, incidenţa comportamentului antisocial a fost redusă cu 45% în grupul de tratament. Cele mai semnificative schimbări au fost în reducerea atacurilor (83%), a furtului (77%), a „jucăriilor" (65%) şi a refuzului de a respecta ordinele (55%). Comportamentul antisocial s-a schimbat cel mai mult la cei acuzaţi de agresiune, tâlhărie, viol, agresiune gravă, furt de maşini, vandalism, molestare a copiilor, incendiere şi deţinere a unei arme mortale.

În cel mai mare studiu, 3999 de tineri încarceraţi au fost studiaţi pe o perioadă de 2 ani.25 Acest studiu a limitat revizuirile dietei la înlocuirea băuturilor răcoritoare dulci cu sucuri de fructe şi gustări bogate în zahăr cu gustări nerafinate cu carbohidraţi (de exemplu, înlocuirea unui baton de bomboane cu floricele de porumb). Când au fost comparaţi cei 1121 de bărbaţi tineri din dieta cu conţinut limitat de zahăr cu cei 884 din dieta de control, au existat diferenţe semnificative: încercările de sinucidere au fost reduse cu 100%; nevoia de constrângeri pentru a preveni autovătămarea a fost redusă cu 75%; comportamentul perturbator a fost redus cu 42%; iar atacurile şi luptele au fost reduse cu 25%. Interesant este că modificările dietetice nu au părut să afecteze comportamentul subiecţilor de sex feminin. Această lipsă de efect pare să indice că bărbaţii şi femeile pot reacţiona diferit la hipoglicemie. Dintr-o viziune antropologică şi evolutivă, acest lucru are sens. Nivelurile scăzute de zahăr din sânge au fost, fără îndoială, un semnal intern pentru bărbaţi de a vâna hrană.

Legătura dintre hipoglicemie şi comportamentul agresiv se extinde şi la bărbaţii fără antecedente de activitate criminală. Într-un studiu, un GTT a fost dat unui grup de bărbaţi care nu aveau antecedente de comportament agresiv sau hipoglicemie.17 La aceşti subiecţi, s-a găsit o corelaţie semnificativă între tendinţa de a deveni uşor hipoglicemic şi scorurile la chestionarele utilizate pentru măsurarea agresivităţii. Rezultatele indică faptul că agresivitatea coincide adesea cu hipoglicemia.

Sindromul premenstrual

Sindromul premenstrual (PMS) este o afecţiune recurentă a femeilor, caracterizată prin simptome supărătoare, dar adesea prost definite, care apar de obicei cu 7 până la 14 zile înainte de menstruaţie. Sindromul afectează aproximativ o treime dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 30 şi 40 de ani, dintre care aproximativ 10% pot avea o formă semnificativ debilitantă.

O autoritate în PMS, Guy Abraham, MD, a încercat să clarifice diferitele forme prin subîmpărţirea PMS în patru subgrupuri distincte (A, C, D şi H).26 Fiecare subgrup este legat

de simptome specifice, modele hormonale şi anomalii metabolice (a se vedea capitolul 202 pentru informaţii suplimentare).

PMS-C este asociat cu creşterea apetitului, pofta de dulciuri, dureri de cap, oboseală, leşin şi palpitaţii. GTT-urile la pacienţii cu PMS-C în timpul celor 5 până la 10 zile înainte de menstruaţie au prezentat de obicei o aplatizare a părţii timpurii a curbei şi hipoglicemie reactivă, în timp ce în alte părţi ale ciclului menstrual, GTT a fost normal. O parte precoce plată a curbei GTT implică de obicei secreţia excesivă de insulină ca răspuns la consumul de zahăr. Aceasta pare să fie reglată hormonal, dar pot fi implicaţi şi alţi factori.27 Ingestia de clorură de sodiu îmbunătăţeşte răspunsul insulinei la ingestia de zahăr, iar scăderea nivelului de magneziu în pancreas poate duce la creşterea secreţiei de insulină ca răspuns la glucoză. Indiferent de cauza, femeile cu PMS-C par a fi extrem de sensibile la hipoglicemie.

Migrene Dureri de cap

Durerile de cap migrenoase sunt probabil cauzate de dilatarea (expansiunea) excesivă a unui vas de sânge din cap (vezi capitolul 190). Migrenele sunt o tulburare surprinzător de comună, care afectează 15% până la 20% dintre bărbaţi şi 25% până la 30% dintre femei la un moment dat în viaţa lor. Mai mult de jumătate dintre pacienţi au un istoric familial de boală. Din 1933, hipoglicemia s-a dovedit a fi un factor de precipitare comun al migrenei.28

Mai multe studii au descoperit că prin eliminarea zahărului rafinat din dietele bolnavilor de migrenă cu hipoglicemie confirmată, se poate observa o îmbunătăţire semnificativă. Într-un studiu efectuat pe 48 de bolnavi de migrenă cu hipoglicemie reactivă, 27 (56%) au arătat o îmbunătăţire mai mare de 75% a simptomelor, 17 (35%) au prezentat o îmbunătăţire mai mare de 50% şi 4 (8%) au prezentat o îmbunătăţire mai mare de 25%29.

Ateroscleroza, claudicaţia intermitentă şi angina pectorală

Dovezi substanţiale indică faptul că hipoglicemia reactivă sau toleranţa afectată la glucoză este un factor semnificativ în dezvoltarea aterosclerozei. Deşi un aport ridicat de zahăr duce la creşteri ale trigliceridelor şi ale colesterolului, adevăratul vinovat poate fi creşterea insulinei.30 GTT-urile anormale şi creşterea secreţiei de insulină sunt constatări frecvente la pacienţii cu boli de inimă.31,32.

Pe lângă faptul că joacă un rol în ateroscleroză, consumul ridicat de zahăr şi hipoglicemia reactivă pot fi o cauză a anginei şi claudicaţiei intermitente.33,34

Sindromul metabolic

Termenul de sindrom metabolic este folosit pentru a descrie un set de factori de risc cardiovascular, inclusiv tulburări de glucoză sau insulină, niveluri crescute de colesterol şi trigliceride din sânge, tensiune arterială crescută şi obezitate Android. Alţi termeni pentru a descrie acest sindrom includ sindromul X, sindromul Reaven, sindromul de rezistenţă la insulină şi sindromul aterotrombogen.35,36.

Numitorul metabolic comun subiacent în sindromul metabolic este un nivel crescut de insulină împreună cu rezistenţa la insulină. Există puţine îndoieli cu privire la ceea ce contribuie la aceste creşteri: un aport crescut de carbohidraţi rafinaţi. Un aport crescut de zahăr simplu duce mai întâi la hipoglicemie şi mai târziu la diabet. Există acum dovezi ştiinţifice considerabile că dezvoltarea diabetului de tip 2 este precedată de creşteri ale valorilor insulinei serice şi de insensibilitate la insulină din cauza

Hipoglicemia, secreţia crescută de insulină, sindromul metabolic şi diabetul de tip 2 pot fi privite ca o progresie a aceleiaşi boli - inadaptarea la dieta occidentală. Corpul uman nu a fost conceput pentru a face faţă cantităţii de zahăr rafinat, sare, grăsimi saturate şi alţi compuşi alimentari nocivi cu care mulţi oameni din Statele Unite şi din alte ţări occidentale îl hrănesc. Rezultatul este că apare un sindrom metabolic - niveluri crescute de insulină, obezitate, colesterol şi trigliceride crescute şi hipertensiune arterială.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Factori dietetici

Carbohidraţii din dietă joacă un rol central în cauza, prevenirea şi tratamentul hipoglicemiei. Carbohidraţii simpli, sau zaharurile, sunt absorbiţi rapid de organism, ceea ce duce la o creştere rapidă a zahărului din sânge şi stimulând o creştere excesivă corespunzătoare a nivelului de insulină seric. Unii consideră că sortimentul de zaharuri naturale, simple din fructe şi legume are un avantaj faţă de zaharoză şi alte zaharuri rafinate prin faptul că sunt echilibrate de o gamă largă de nutrienţi care ajută la utilizarea zaharurilor. Cu toate acestea, de mai mare importanţă este faptul că în alimentele integrale, neprocesate, zaharurile sunt absorbite mai lent, deoarece sunt conţinute în celule şi sunt asociate cu fibre şi alte elemente alimentare.

Problemele cu carbohidraţii încep atunci când sunt rafinaţi, ceea ce îi îndepărtează de nutrienţii asociaţi şi le creşte rata de absorbţie. Practic, tot conţinutul de vitamine şi oligominerale a fost eliminat din zahăr alb, pâine albă, produse de patiserie şi multe cereale pentru micul dejun. Când alimentele bogate în zahăr sunt consumate singure, nivelul zahărului din sânge creşte rapid, producând o presiune asupra controlului zahărului din sânge. Consumul de alimente bogate în zaharuri simple sub orice formă (de exemplu, zaharoză, miere sau sirop de arţar) este dăunătoare pentru controlul zahărului din sânge. Cantităţi mari de suc de fructe şi chiar suc de legume pot fi o problemă pentru hipoglicemiante, deoarece perturbarea celulară caracteristică storului creşte procentul de zaharuri din sucuri.

În prezent, mai mult de jumătate din carbohidraţii consumaţi în Statele Unite sunt sub formă de zaharuri adăugate alimentelor procesate ca agenţi de îndulcire.18 Pacienţii trebuie instruiţi să citească cu atenţie etichetele alimentelor pentru indicii despre conţinutul de zahăr. Ei ar trebui să ştie că diferite cuvinte sunt folosite pentru a descrie carbohidraţii simpli rafinaţi; oricare dintre următoarele pot apărea pe etichetă: zaharoză, glucoză, maltoză, lactoză, fructoză, sirop de porumb şi suc concentrat de struguri albi.

O privire mai atentă asupra carbohidraţilor simpli

Glucoza nu are un gust deosebit de dulce în comparaţie cu fructoza şi zaharoza. Se găseşte în cantităţi abundente în fructe, miere, porumb dulce şi majoritatea legumelor rădăcinoase. Glucoza este, de asemenea, unitatea primară de zahăr care se repetă a majorităţii carbohidraţilor complecşi.

Fructoza sau zahărul din fructe este carbohidratul primar din multe fructe, siropul de arţar şi miere. Fructoza este foarte dulce, de aproximativ 1,5 ori mai dulce decât zaharoza. Deşi fructoza are aceeaşi formulă chimică ca şi glucoza, structura sa este destul de diferită. Pentru a fi folosită de organism, fructoza trebuie transformată în glucoză în ficat.

Mulţi medici au recomandat persoanelor cu diabet sau hipoglicemie să evite fructele şi fructoza. Cu toate acestea, recent

cercetarea contestă acest lucru. Fructoza nu provoacă o creştere rapidă a nivelului de zahăr din sânge. Deoarece fructoza trebuie schimbată în glucoză în ficat pentru a fi utilizată de organism, nivelul glucozei din sânge nu creşte la fel de rapid odată cu consumul de fructoză, precum este cu cel al altor zaharuri simple. De exemplu, ingestia de zaharoză are ca rezultat o creştere imediată a nivelului de zahăr din sânge. Deşi majoritatea persoanelor diabetice şi hipoglicemice nu pot tolera zaharoza, majoritatea pot tolera cantităţi moderate de fructe şi fructoză fără pierderea controlului zahărului din sânge. De fapt, fructoza şi fructele nu numai că sunt mult mai bine tolerate decât pâinea albă şi alţi carbohidraţi rafinaţi, dar produc şi creşteri mai puţin abrupte ale nivelului de zahăr din sânge în comparaţie cu majoritatea surselor de carbohidraţi complecşi (amidon).

Consumul regulat de fructe poate ajuta, de asemenea, la controlul poftei de zahăr şi la promovarea pierderii în greutate la persoanele supraponderale. Deşi studiile au arătat că aspartamul (NutraSweet), glucoza şi zaharoza cresc pofta de mâncare, fructoza s-a dovedit de fapt în mai multe studii dublu-orb că scade caloriile şi grăsimile consumate. În mod obişnuit, subiecţilor li se oferă alimente sau băuturi care conţin o cantitate calorică echivalentă de fructoză sau alt îndulcitor cu 30 de minute până la 2,5 ore înainte de a li se permite să consume câte alimente doresc la un bufet de cină. În mod constant, subiecţii care primesc alimente sau băuturi îndulcite cu fructoză consumă substanţial mai puţine calorii şi grăsimi în comparaţie cu grupurile care primesc aspartam, zaharoză sau glucoză.39-41.

Indicele glicemic şi sarcina glicemică

Două metode utile de clasificare a alimentelor pe baza capacităţii sale de a modifica glicemia sunt indicele glicemic (IG) şi încărcătura glicemică (GL).

IG a fost dezvoltat în 1981 pentru a exprima creşterea glicemiei după ce un anumit aliment este consumat.42 Valoarea standard de 100 se bazează pe creşterea observată la ingestia de glucoză. IG variază de la aproximativ 20 pentru fructoză şi orz întreg şi până la aproximativ 98 pentru un cartof copt. Răspunsul insulinei la alimentele care conţin carbohidraţi este similar cu creşterea zahărului din sânge.

IG este folosit ca ghid pentru recomandările dietetice pentru persoanele cu diabet sau hipoglicemie (vezi Tabelul 176-4). Persoanele cu probleme de zahăr din sânge sunt sfătuite să evite alimentele cu valori mari şi să aleagă alimente care conţin carbohidraţi cu valori mai mici. Cu toate acestea, IG nu ar trebui să fie singurul ghid alimentar.

De exemplu, alimentele bogate în grăsimi, cum ar fi îngheţata şi cârnaţii, pot avea un IG scăzut, dar pentru că s-a demonstrat că o dietă bogată în grăsimi afectează toleranţa la glucoză, aceste alimente nu sunt alegeri bune pentru persoanele cu hipoglicemie sau diabet.

GL foloseşte informaţiile oferite de GI într-un mod mai cuprinzător pentru a evalua impactul consumului de carbohidraţi.43 Deşi IG dezvăluie cât de repede conţinutul de carbohidraţi al unui anumit aliment poate creşte nivelul de glucoză din sânge, tot nu ne ajută să înţelegem cât de mult din carbohidraţii care cresc glicemia se află într-un anumit aliment.

GL dietetic este definit ca valoarea IG al unui aliment împărţită la 100 şi apoi înmulţită cu conţinutul de carbohidraţi disponibil. Un GL de 20 sau mai mult este considerat ridicat, 11 până la 19 este considerat intermediar şi 10 sau mai puţin este considerat scăzut. IG de pepene verde, de exemplu, este de 72, iar o porţie tipică de 120 g are 6 g de carbohidraţi disponibili:

GL pentru pepene verde = (72/ 100) x 6 = 4,32

Ideea acestui exemplu este că, deşi IG pentru pepene verde este destul de mare, GL este scăzut, ceea ce indică faptul că în TABELUL 176-4 Indicele glicemic al cantităţilor izocalorice ale unor alimente obişnuite

INDICE GLICEMIC ALIMENTAR

Modificat de la Truswell AS. Indicele glicemic al alimentelor. Eur J Clin Nutr 1992;46(suppl 2):S91-S101.

cantităţi rezonabile de porţie, nu stresează negativ controlul zahărului din sânge. Pentru o listă completă a alimentelor şi a IG, conţinutul de fibre şi GL a acestora, vezi Anexa 6.

GL întăreşte ideea că alimentele care conţin fibre naturale solubile şi insolubile, precum şi alimentele integrale care sunt procesate minim, rămân alegeri mai bune în ceea ce priveşte influenţa glicemică şi răspunsul la insulină.44

Cercetările ulterioare indică faptul că dietele cu un GL ridicat sunt direct legate de afecţiuni precum diabetul45 şi bolile coronariene46, precum şi cancerele de colon47, ovariane43 şi pancreatice48.

Importanţa fibrelor

Studiile asupra populaţiei, precum şi datele clinice şi experimentale arată că tulburările de zahăr din sânge sunt în mod clar legate de aportul inadecvat de fibre alimentare.18,49

Aceste rezultate indică faptul că, deşi aportul de zaharuri rafinate ar trebui redus, aportul de surse complexe de carbohidraţi care sunt bogate în fibre ar trebui crescut.

Termenul de fibre alimentare se referă la componentele peretelui celular al plantei, precum şi la reziduurile indigeste din alimentele vegetale. Diferite tipuri de fibre au acţiuni diferite. Formele solubile în apă exercită cele mai benefice efecte asupra controlului glicemiei. În această clasă sunt incluse hemicelulozele, mucilagiile, gingiile şi pectinele. Aceste tipuri de fibre sunt capabile să efectueze următoarele acţiuni:

Încetinirea digestiei şi absorbţiei carbohidraţilor, prevenind astfel creşterea rapidă a zahărului din sânge

Creşterea sensibilităţii celulare la insulină, prevenind astfel secreţia excesivă de insulină

Îmbunătăţirea absorbţiei de glucoză de către ficat şi alte ţesuturi, prevenind astfel o creştere susţinută a zahărului din sânge (Figura 176-2) Pentru o discuţie completă despre importanţa fibrelor, vezi Capitolul 52. Majoritatea fibrelor din majoritatea pereţilor celulelor vegetale sunt solubile în apă.

Surse deosebit de bune de fibre solubile în apă sunt leguminoasele, tărâţele de ovăz, nucile, seminţele, cojile de seminţe de psyllium, perele, merele şi majoritatea legumelor. Pacienţii trebuie sfătuiţi să consume o cantitate mare de hrană vegetală pentru a obţine niveluri adecvate de fibre alimentare. Un aport zilnic de 50 g este un obiectiv sănătos.

PolyGlycoPlex

Pe baza muncii lor cu CGM, dr. Lyon şi Murray au descoperit multe descoperiri importante despre cum să reducă eficient volatilitatea zahărului din sânge. De exemplu, ei au confirmat lucrările anterioare că, deşi o dietă cu glicemie scăzută este foarte importantă în reducerea nivelului de zahăr din sânge, are un efect redus în eliminarea volatilităţii glicemiei.50 Ei au descoperit că cea mai eficientă modalitate de a reduce volatilitatea glicemiei este o dietă cu glicemie scăzută, împreună cu utilizarea unei noi matrice de fibre solubile cunoscută sub numele de PolyGlycoPlex (PGX). Mai multe studii dublu-orb au arătat o reducere a hipoglicemiei postprandiale de către PGX într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară.51-53 Matricea PGX produce un nivel mai ridicat de vâscozitate, proprietăţi de formare a gelului şi expansiune cu apă în comparaţie cu orice altă fibră cunoscută. Acest lucru se traduce printr-o reducere semnificativă a impactului glicemic al oricărui aliment sau mese. Doza tipică este de 1,5 până la 5 g înainte de masă.

Crom

Cromul este vital pentru controlul adecvat al zahărului din sânge, deoarece funcţionează în organism ca un constituent cheie al „factorului de toleranţă la glucoză". Fără crom, acţiunea insulinei este blocată şi nivelurile de glucoză sunt crescute. Deficienţa de crom poate fi un factor care contribuie la numărul imens de americani care au hipoglicemie sau diabet sau

care sunt obezi.54 Există dovezi că deficiența marginală de crom este destul de comună în Statele Unite și poate fi responsabilă pentru multe cazuri de hipoglicemie reactivă.55

Într-un studiu încrucișat dublu-orb pe opt paciente de sex feminin, 200 mcg de crom (sub formă de clorură de crom) administrate de două ori pe zi timp de 3 luni au atenuat simptomele hipoglicemice și nadirul de glucoză la 2 până la 4 ore după o încărcare cu glucoză.

Factorii stilului de viață

Alcool

Consumul de alcool subliniază sever controlul zahărului din sânge și este adesea un factor care contribuie la hipoglicemie. Alcoolul induce hipoglicemie reactivă prin interferarea cu utilizarea normală a glucozei, precum și creșterea secreției de insulină. Scăderea rezultată a zahărului din sânge produce o poftă de mâncare, în special de alimente care cresc rapid glicemia, precum și o poftă de mai mult alcool. Consumul crescut de zahăr agravează hipoglicemia reactivă, în special în prezența mai multor alcool, din nou din cauza deteriorării consumului normal de glucoză indusă de alcool și a creșterii secreției de insulină.

Hipoglicemia este o complicație importantă a abuzului acut și cronic de alcool. Hipoglicemia agravează problemele mentale și emoționale ale alcoolicului și ale alcoolicului retras, cu simptome precum următoarele58:

Transpirație

Tremor

Bătăi rapide ale inimii

Anxietate

Foame

Ameţeală

Durere de cap

Tulburări vizuale

Scăderea funcției mentale

Confuzie

Depresie

Deși ingestia acută de alcool induce hipoglicemie, pe termen lung duce la hiperglicemie și diabet. În cele din urmă, organismul devine insensibil la eliberarea crescută de insulină

cauzată de alcool. În plus, alcoolul în sine poate provoca rezistenţă la insulină chiar şi la indivizii sănătoşi.59 Există, de asemenea, dovezi din studiile populaţionale ample că consumul de alcool este puternic corelat cu diabetul.18,60 Cu cât este mai mare consumul de alcool, cu atât este mai probabil ca un individ să aibă sau să dezvolte diabet.

Exercita

Un program de antrenament adecvat este o parte importantă a unui plan de tratament şi prevenire. Exerciţiile fizice regulate au fost bine documentate pentru a preveni diabetul de tip 2 şi îmbunătăţeşte multe aspecte ale metabolismului glucozei, inclusiv creşterea sensibilităţii la insulină şi îmbunătăţirea toleranţei la glucoză la cei care sunt deja diabetici. Unele efecte ale exerciţiului asupra controlului glicemiei pot proveni din faptul că exerciţiile fizice cresc concentraţiile de crom din ţesut.61

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul principal al hipoglicemiei este utilizarea terapiei dietetice pentru a stabiliza nivelul zahărului din sânge. Hipoglicemia reactivă nu este o boală; este pur şi simplu un set complex de simptome cauzate de metabolismul defectuos al carbohidraţilor indus de o dietă necorespunzătoare.

Dieta

Trebuie evitate toţi carbohidraţii simpli, procesaţi şi concentraţi, precum şi alegerile alimentare cu un GL ridicat. Alimentele bogate în fibre solubile, cum ar fi leguminoasele şi legumele cu glicemie scăzută, trebuie consumate în mod regulat. Mesele frecvente mici pot fi mai eficiente decât mesele mai mari mai departe în stabilizarea nivelului de zahăr din sânge. Alcoolul trebuie evitat, deoarece poate provoca hipoglicemie. Alte recomandări dietetice le reflectă pe cele din capitolul 161.

Suplimente

Mulţi nutrienţi esenţiali sunt esenţiali pentru metabolismul corect al carbohidraţilor. Luarea unei formule multivitamine-multiminerale care să ofere cel puţin nivelurile recomandate de aport alimentar pare justificată.

Crom: 200 până la 400 mcg/zi

PGX: 1500 până la 5000 mg înainte de mese

Exercita

Deoarece efectele benefice ale exerciţiului în îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină scad în decurs de 3 zile după exerciţiu şi nu mai sunt evidente după 1 săptămână, este necesar un program susţinut.62 Ar trebui dezvoltat un program de exerciţii pe termen lung gradat, care să fie adecvat nivelului de fitness şi interesului individului; ar trebui să crească ritmul cardiac cu cel puţin 60% din maxim timp de o jumătate de oră de trei ori pe săptămână.

REFERINȚE

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Definirea, diagnosticul şi clasificarea diabetului zaharat şi a complicaţiilor acestuia. Geneva: Departamentul de Supraveghere a Bolilor Netransmisibile; 1999.

Chalew SA, McLaughlin JV, Mersey JH, et al. Utilizarea răspunsului epinefrinei plasmatice în diagnosticul sindromului postprandial idiopatic. JAMA. 1984;251:612-615.

Hadji-Georgopoulus A, Schmidt MI, Margolis S, et al. Index hipoglicemic crescut şi hiperinsulinism tardiv în hipoglicemia postprandială simptomatică. J Clin Endocrinol Metab. 1980;50:371-376.

Fabrykant M. Problema hiperinsulinismului funcţional asupra hipoglicemiei funcţionale atribuite cauzelor nervoase. 1. Corelaţii de laborator şi clinice. Metabolism. 1955;4:469-479.

Gross TM, JJ Mastrototaro. Eficacitatea şi fiabilitatea sistemului de monitorizare continuă a glicemiei. Diabet Technol Ther. 2000;2(supliment 1):S19-S26.

Sabbah H, McCulloch K, Frederickson L şi colab. Datele detaliate dintr-un sistem de monitorizare continuă a glucozei (CGMS) facilitează recomandări cuprinzătoare de gestionare a diabetului. Diabet. 2000;49(suppl 1):718.

Fără autori. Declaraţie despre hipoglicemie. JAMA. 1973;223:682.

Cahill Jr GF, Soeldner JS. Un non-editorial despre non-hipoglicemie. N Engl J Med. 1974;291:905-906.

Hofeldt FD. Pacienţii cu hipoglicemie autentică legată de masă trebuie trataţi în primul rând cu restricţie alimentară de carbohidraţi rafinaţi. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18:185-201.

Sanders LR, Hofeldt FD, Kirk MC, et al. Carbohidraţii rafinaţi ca factor care contribuie la hipoglicemia reactivă. South Med J. 1982;75:1072-1075.

Consiliul Naţional de Cercetare. Dieta şi sănătatea: implicaţii pentru reducerea riscului de boli cronice. Washington, DC: National Academy Press; 1989.

Winokur A, Maislin G, Philillips JL, et al. Rezistenţa la insulină după testarea toleranţei la glucoză la pacienţii cu depresie majoră. Am J Psihiatrie. 1988;145:325-330.

Wright JH, Jacisin JJ, Radin NS şi colab. Metabolismul glucozei în depresia unipolară. Br J Psihiatrie. 1978;132:386-393.

Schauss AG. Nutriţie şi comportament: cercetare interdisciplinară complexă. Nutr Health. 1984;3:9-37.

Benton D. Hipoglicemie şi agresivitate: o revizuire. Int J Neurosci. 1988;41:163-168.

Virkkunen M. Tendinţa hipoglicemică reactivă în rândul piromanilor. Acta Psychiatr Scand. 1984;69:445-452.

Schoenthaler SJ. Dieta şi criminalitatea: o examinare empirică a valorii nutriţiei în controlul şi tratamentul infractorilor minori încarceraţi. Int J Biosocial Res. 1983;4:25-39.

Schoenthaler SJ. Programul de dietă-comportament din California de Nord: o evaluare empirică a 3.000 de minori încarceraţi în Stanislaus County Juvenile Hall. Int J Biosocial Res. 1983;5:99-106.

Abraham GE. Factorii nutriţionali în etiologia sindroamelor de tensiune premenstruală. J Reprod Med. 1983;28:446-464.

Walsh CH, O'Sullivan DJ. Studii privind toleranţa la glucoză, insulină şi secreţia de hormon de creştere în timpul ciclului menstrual la femeile sănătoase. Ir J Med Sci. 1975;144:18-24.

Critchley M. Migrenă. Lancet. 1933;1: 123-126.

Dexter JD, Roberts J, Byer JA. Testul de toleranţă la glucoză de cinci ore şi efectul dietei cu conţinut scăzut de zaharoză în migrenă. Durere de cap. 1978;18:91-94.

Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K. Niveluri ridicate de insulină plasmatică asociate cu boala coronariană la vârstnici. Am J Epidemiol. 1993;137:1190-1202.

Yudkin J. Modificări metabolice induse de zahăr în relaţie cu boala coronariană şi diabetul. Nutr Health. 1987;5:5-8.

Pjorala K. Relaţia dintre toleranţa la glucoză şi insulina plasmatică cu incidenţa bolii coronariene: rezultate din două studii populaţionale din Finlanda. Îngrijirea diabetului. 1979;2:131-141.

Bansal S, Toh SH, LaBresh KA. Durerea toracică ca o prezentare a hipoglicemiei reactive. Piept. 1983;84:641-642.

Hanson M, Bergentz SE, Ericsson BF şi colab. Testul oral de toleranţă la glucoză la bărbaţii sub 55 de ani cu claudicaţie intermitentă. Angiologie. 1987;38:469-473.

Hjermann I. Sindromul metabolic cardiovascular: sindromul X, sindromul Reaven, sindromul de rezistenţă la insulină, sindromul aterotrombogen. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20:S5-S10.

Maseri A. Sindromul X. Tot un nume potrivit. J Am Coll Cardiol. 1991;17:1471-1472.

Gregersen S, Rasmussen O, Larsen S, et al. Răspunsurile glicemice şi insulinemice la portocale şi măr în comparaţie cu pâinea albă la subiecţii diabetici nedependenţi de insulină. Eur J Clin Nutr. 1992;46:301-303.

Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Fructoză şi sensibilitate la insulină la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. J Intern Med. 1993;233:145-153.

Rodin J. Efectele zahărului pur faţă de încărcăturile mixte de fructoză cu amidon asupra aportului alimentar. Pofta de mancare. 1991;17:213-219.

Rodin J. Efectele comparative ale preîncărcărilor cu fructoză, aspartam, glucoză şi apă asupra aportului de calorii şi macronutrienţi. Am J Clin Nutr. 1990;51:428-435.

Spitzer L, Rodin J. Efectele preîncărcărilor de fructoză şi glucoză asupra aportului alimentar ulterioar. Pofta de mancare. 1987;8:135-145.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH şi colab. Indicele glicemic al alimentelor: o bază fiziologică pentru schimbul de carbohidraţi. Am J Clin Nutr. 1981;34:362-366.

Lukaczer D. Dulce, fierbinte şi mortal: legătura dintre indicele glicemic, inflamaţie şi boli cardiovasculare: cercetare în evoluţie şi aplicaţii practice. Portland, OR: Proceedings of the American Association of Naturopathic Physicians 18th Annual Convention and Exposition; 2003.

Granfeldt Y, Eliasson AC, Bjorck I. O examinare a posibilităţii de scădere a indicelui glicemic al fulgilor de ovăz şi orz prin procesare minimă. J Nutr. 2000;130:2207-2214.

Willett W, Manson J, Liu S. Indicele glicemic, sarcina glicemică şi riscul de diabet de tip 2. Am J Clin Nutr. 2002;76:274S-2780S.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ şi colab. Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, a aportului de carbohidraţi şi a riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 2000;71:1455-1461.

Franceschi S, Dal Maso L, Augustin L,

et al. Încărcătura glicemică alimentară şi riscul de cancer colorectal. Ann Oncol. 2001;12:173-178.

Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, et al. Zahărul alimentar, încărcarea glicemică şi riscul de cancer pancreatic într-un studiu prospectiv. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1293-1300.

Trowell H, Burkitt DP. Bolile occidentale: apariţia şi prevenirea lor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1981.

Brynes AE, Lee JL, Brighton RE, et al. O dietă cu glicemie scăzută îmbunătăţeşte semnificativ profilul glicemiei pe 24 de ore la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, aşa cum a fost evaluat cu ajutorul monitorului continuu de glucoză MiniMed [Scrisoare către editor]. Îngrijirea diabetului. 2003;26:548-549.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon M şi colab. Efectul adăugării noii fibre, PGX®, la alimentele consumate în mod obişnuit asupra răspunsului glicemic, indicelui glicemic şi GRIP: o strategie simplă şi eficientă pentru reducerea nivelului de glucoză din sânge postprandial: un studiu randomizat, controlat. Nutr J. 22 nov 2010;9:58.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ şi colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcţională, asupra glicemiei postprandiale acute şi întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon MR şi colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX, într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010 Apr;29(2): 92-98.

Anderson RA. Crom, toleranţă la glucoză şi diabet. Biol Oligoelem Res. 1992;32:19-24.

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, et al. Efectele suplimentării de crom asupra pacienţilor cu simptome de hipoglicemie reactivă. Metabolism. 1987;36:351-355.

McCarty MF. Cromul şi alţi sensibilizatori la insulină pot creşte secreţia de glucagon: implicaţii pentru hipoglicemie şi controlul greutăţii. Ipoteza Med. 1996;46:77-80.

Anderson RA. Factori nutriţionali care influenţează sistemul glucoză/insulină: crom. J Am Coll Nutr. 1997;16:404-410.

Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil Manual de Medicină. Philadelphia: WB Saunders; 1992.

Hirata Y. Diabet şi alcool. Asian Med J. 1988;31:564-569.

Selby JV, Newman B, King MC şi colab. Determinanţi de mediu şi comportamentali ai glucozei plasmatice a jeun la femei: o analiză de co-gemeni potriviţi. Am J Epidemiol. 1987;125:979-988.

Vallerand AL, Cuerrier JP, Shapcott D, et al. Influenţa antrenamentului fizic asupra concentraţiilor de crom din ţesut la şobolan. Am J Clin Nutr. 1984;39:402-409.

Sato Y, Nagasaki M, Nakai N, et al. Exerciţiile fizice îmbunătăţesc metabolismul glucozei în bolile legate de stilul de viaţă. Exp Biol Med (Maywood). 2003;228: 1208-1212.

Murray MT, Lyon MR. Fara foame pentru totdeauna. New York: Atria; 2008.

Hipotiroidismul

Alan Christianson, ND, şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Depresie

Dificultate în a pierde în greutate

Piele uscată

Dureri de cap

Letargie sau oboseală

Probleme de memorie

Probleme menstruale

Hiperlipidemie

Infecţii recurente

Sensibilitate la frig

Rărirea părului capului

Vocea se schimbă

P CONSIDERAŢII GENERALE

Deoarece hormonii glandei tiroide sunt necesari pentru metabolismul mitocondrial în fiecare celulă a corpului, o deficienţă a hormonilor tiroidieni poate afecta practic toate funcţiile corpului. Gradul de severitate al simptomelor la adult variază de la stări de deficienţă uşoară care nu sunt detectabile cu testele de sânge standard (sindrom hipotiroidian) până la stări de deficienţă severă care pot pune viaţa în pericol (mixedem).

Deficienţa hormonului tiroidian se poate datora lipsei de stimulare de către glanda pituitară, sintezei hormonale defectuoase sau conversiei celulare afectate a T4 în T3. Glanda pituitară reglează activitatea tiroidei prin secreţia de hormon de stimulare a tiroidei (TSH). Combinaţia de hormoni tiroidieni scăzut şi niveluri crescute de TSH în sânge indică de obicei sinteza defectuoasă a hormonilor tiroidieni, care este definită ca hipotiroidism primar. Când nivelul TSH şi al hormonilor tiroidieni sunt ambele scăzute, glanda pituitară este responsabilă pentru funcţia tiroidiană scăzută, o situaţie numită hipotiroidism secundar. O cauză finală este lipsa hormonului de eliberare a hormonilor tiroidieni (THRH) din hipotalamus, numit hipotiroidism terţiar. Nivelurile normale de hormoni tiroidieni din sânge şi TSH în sânge combinate cu activitatea tiroidiană funcţională scăzută (aşa cum este definită de o rată metabolică bazală scăzută) sugerează hipotiroidism celular.

Majoritatea estimărilor privind rata hipotiroidismului se bazează pe nivelurile de hormoni tiroidieni din sânge. Acest lucru poate apărea la un număr mare de persoane cu hipotiroidism uşor care nu a fost detectat. Cu toate acestea, folosind nivelurile sanguine ale hormonilor tiroidieni ca criteriu, se estimează că între aproximativ 5% şi 10% din populaţia adultă este hipotiroidian.1-4 Studiul de prevalenţă a bolilor tiroidiene din Colorado din anul 2000 a sugerat că nu mai puţin de 10% din populaţia adultă este afectată, rata depăşind 205% în rândul vârstnicilor.

În general, bolile tiroidiene de toate tipurile sunt mai frecvente în rândul femeilor. Rapoartele sugerează un raport de 8:2 femei:bărbaţi. Hipotiroidismul este puţin mai răspândit în rândul albilor şi mexicanilor americani (5,7%) decât în rândul afro-americanilor (1,7%).6

Unii scriitori estimează că 40% dintre adulţi ar fi consideraţi hipotiroidieni dacă simptomele şi temperatura bazală a corpului ar fi utilizate pentru diagnostic.7,8 Este probabil ca rata reală a hipotiroidismului folosind aceste criterii să fie undeva aproape de 25% din populaţia adultă şi semnificativ mai mare în rândul vârstnicilor.

Simptomele hipotiroidismului

Stadiile incipiente ale hipotiroidismului pot preceda cu câţiva ani anomaliile serice definite convenţional şi pot prezenta simptome uşoare de oboseală sau depresie. Stadiile avansate, care sunt destul de rare în prezent, se pot manifesta cu o comă mixedem care pune viaţa în pericol. Gradul de severitate al simptomelor la adult variază de la stări de deficienţă precoce, uşoare, care nu sunt detectabile cu testele de sânge standard (sindrom hipotiroidian) până la stări de deficienţă severă care pot pune viaţa în pericol (mixedem).

Psihologic

Creierul pare să fie destul de sensibil la niveluri scăzute de hormon tiroidian. Depresia, alături de slăbiciune şi oboseală, sunt de obicei primele simptome ale hipotiroidismului.9-11 Mai târziu, individul hipotiroidian are dificultăţi de concentrare şi este extrem de uituc.

Metabolic

Lipsa hormonilor tiroidieni duce la o scădere generală a ratei de utilizare a grăsimilor, proteinelor şi carbohidraţilor. Creşterea moderată în greutate combinată cu sensibilitatea la frig (demonstrată de mâini sau picioare reci) este o constatare comună.

Nivelurile de colesterol şi trigliceride sunt crescute chiar şi în cele mai uşoare forme de hipotiroidism. Această creştere creşte foarte mult riscul de boli cardiovasculare grave. Studiile au arătat o rată crescută a bolilor de inimă din cauza aterosclerozei la persoanele cu hipotiroidism.12

Hipotiroidismul duce, de asemenea, la creşterea permeabilităţii capilare şi a drenajului limfatic lent. Adesea, acest lucru duce la umflarea ţesuturilor (edem).

Endocrin

În hipotiroidism pot exista diverse simptome hormonale. Poate că cele mai frecvente sunt pierderea libidoului (apetitul sexual) la bărbaţi şi anomaliile menstruale la femei. Femeile cu hipotiroidism uşor au sângerare menstruală prelungită şi abundentă, cu un ciclu menstrual mai scurt. Infertilitatea poate fi, de asemenea, o problemă. Dacă femeia hipotiroidiană rămâne însărcinată, este expusă unui risc mai mare de avort spontan, naştere prematură şi naştere morta.

Disfuncţia suprarenală este o comorbiditate frecventă cu hipotiroidismul primar şi secundar. Pacienţii cu anticorpi tiroidieni au mai multe şanse să posede anticorpi de cortex suprarenal. În plus, secreţia de cortizol poate fi crescută pentru a compensa nivelurile scăzute de T3.

Piele, păr şi unghii

Pielea uscată, aspră, acoperită cu solzi superficiali fine, este observată la majoritatea persoanelor hipotiroidiene, în timp ce părul este aspru, uscat şi fragil. Căderea părului poate fi destul de severă şi este în general difuză şi uniformă, spre deosebire de a fi neregulată. Unghiile devin subţiri şi casante şi prezintă de obicei şanţuri transversale.

Muscular şi Scheletic

Slăbiciunea musculară şi rigiditatea articulaţiilor sunt trăsături predominante ale hipotiroidismului.13 Unele persoane cu hipotiroidism pot prezenta, de asemenea, dureri musculare şi articulare, precum şi sensibilitate.14

Cardiovascular

Se crede că atât hipotiroidismul evident, cât şi cel subclinic predispun individul la ateroscleroză datorită creşterii colesterolului şi trigliceridelor9,10,12'15'16, precum şi nivelurilor crescute de homocisteină şi proteină C-reactivă (CRP).17 Hipotiroidismul poate provoca, de asemenea, hipertensiune arterială, reduce funcţia cardiacă şi încetineşte ritmul cardiac.

Alte manifestări

Dificultăţile de respiraţie, constipaţia şi afectarea funcţiei renale sunt câteva dintre celelalte caracteristici comune ale hipotiroidismului.

S-a demonstrat că mai multe boli sunt asociate cu funcţia tiroidiană scăzută, chiar şi unele dintre ele par să nu aibă o relaţie aparentă. De exemplu, un studiu a comparat funcţia tiroidiană a 56 de pacienţi care sufereau de dermatită herpetiformă cu cea a 26 de subiecţi de control. Pacienţii cu dermatită herpetiformă au prezentat anomalii semnificativ crescute ale testelor funcţiei tiroidiene (32% faţă de 4%), hipotiroidismul semnificativ fiind cea mai frecventă anomalie care afectează 12 din cei 56 de pacienţi18.

Cauzele hipotiroidismului

Aproximativ 95% din toate cazurile de hipotiroidism clinic sunt primare. La nivel global, cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului este deficitul de iod. Glanda tiroidă adaugă iod la aminoacidul tirozină pentru a crea hormonii tiroidieni. Deficienţa de iod duce la hipotiroidism, la dezvoltarea unei glande tiroide mărite (de exemplu, o gușă) sau la ambele.

Se estimează că guşa afectează peste 200 de milioane de oameni din întreaga lume. În toate aceste cazuri, cu excepţia a 4%, cauza este o deficienţă de iod. Deficienţa de iod este acum destul de rară în Statele Unite şi alte ţări industrializate, datorită adăugării de iod la sarea de masă. Adăugarea iodului la sarea de masă a început în Michigan, unde în 1924 rata guşii era de 47%.

Puţini oameni din Statele Unite sunt acum consideraţi cu deficit de iod, totuşi unii dezvoltă gușă. Creşterea prelungită a tirotropinei (TSH) poate duce la hipertrofia tirocitelor, care se poate manifesta sub formă de gușă. Guşa regresează în general pe măsură ce tirotropina este suprimată, dar în cazuri rare poate necesita rezecţie chirurgicală.

Nodulii se pot forma şi în interiorul glandei în timpul sau independent de disfuncţia de ieşire. La palpare, se poate constata că până la 20% dintre pacienţii adulţi prezintă noduli; pe screening aleatoriu prin ultrasunete, pot fi găsite la până la 50% din populaţie. Principala relevanţă clinică a nodulilor este că până la 5% pot fi canceroşi.

O posibilă cauză a guşilor sau nodulilor la pacienţii cu un aport de iod adecvat, dar marginal, este ingestia excesivă de goitrogeni din dietă sau din mediu. Consultaţi Consideraţii nutriţionale pentru detalii despre goitrogenii dietetici.

Goitrogenii de mediu includ perclorat, iod peste 1000 mcg/zi, fluor şi mercur. Medicamentele care induc guşa şi suprimă funcţia tiroidiană includ amiodarona, carbamazepina, litiu, iod de potasiu, fenobarbitona, fenitoina şi rifampicina.

Guşa poate fi şi rezultatul tiroiditei Hashimoto, o afecţiune autoimună care este cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului clinic în Statele Unite. În această boală se formează anticorpi care se leagă de tiroida (în special împotriva enzimei peroxidazei tiroidiene, tiroglobulinei şi receptorilor TSH) şi împiedică producerea unor niveluri suficiente de hormon tiroidian. Pe lângă legarea de ţesutul tiroidian, aceşti anticorpi se pot lega şi de glandele suprarenale, pancreas şi celulele producătoare de acid din stomac (celule parietale).

Tiroidita Hashimoto este în mod oficial un diagnostic histologic, dar se poate presupune în mod rezonabil că este prezentă cu semne de boală tiroidiană autoimună. Acestea pot include oricare dintre următoarele:

Anticorpi serici împotriva proteinelor tiroidiene, cum ar fi tirogloblina

(TG) sau tiroperoxidază (TPO), deşi 10% până la 15% pot fi anticorpi negativi.

Mărirea difuză a glandei detectată prin examen fizic, ecografie sau tomografie computerizată.

Captarea difuză de iod şi mărirea glandulare la scanarea captării iodului radioactiv.

Dacă o evaluare histologică se face prin biopsie, aspiraţie cu ac fin sau după tiroidectomie, constatările tipice sunt infiltrarea celulară a celulelor imune, în special a limfocitelor.

Variabilele care prezic tiroidita Hashimoto sunt antecedentele familiale de boli tiroidiene de orice tip şi expunerea la factorii declanşatori ai mediului. Se ştie că anumite toxine sunt absorbite prin intermediul simportorului de iodură de sodiu şi concentrate în foliculii tiroidieni. Astfel de toxine generează radicali liberi, care activează răspunsurile imune şi, eventual, sensibilizează celulele imune la proteinele tiroidiene din jur.

Substanţele chimice care sunt documentate că se corelează cu boala Hashimoto includ:

Iod (în exces sau când aportul creşte semnificativ)

Perclorat

fluor

Litiu

Mercur

Bisfenol A

teflon

Boala tiroidiană autoimună poate exista în absenţa hipotiroidismului seric, deşi cei cu boală tiroidiană autoimună progresează spre hipotiroidism în aproape toate cazurile. Prezenţa bolii Hashimoto creşte riscul de a avea sau de a dezvolta alte boli autoimune.

Alte cauze ale hipotiroidismului clinic includ chirurgia tiroidiană şi ablaţia şi hipotiroidismul postpartum, care este o formă tranzitorie de hipotiroidism, care afectează 5% până la 10% dintre femeile din Statele Unite.

Hipotiroidismul subclinic şi sindromul hipotiroidismului

Definit clasic, în hipotiroidismul subclinic, TSH este crescut în timp ce nivelurile serice ale hormonilor tiroidieni sunt normale. Folosind acest criteriu, hipotiroidismul subclinic este o constatare relativ comună în asistenţa medicală primară, care afectează 2% până la 7% dintre adulţi.10 S-a demonstrat că hipotiroidismul subclinic este legat de un risc crescut de boli cardiovasculare.19

Boala tiroidiană în absenţa unor constatări evidente de laborator poate fi numită mai precis „sindrom hipotiroidian”. Poate fi definită prin următoarele constatări clinice:

Prezența simptomelor hipotiroidiene

Absența altor boli explicative

Posibile anomalii funcționale ale tiroidei, așa cum se găsesc la temperatura bazală a corpului (BBT) și la testarea reflexului lui Ahile

În plus, una sau mai multe dintre următoarele constatări obiective vor ajuta la confirmarea prezenței bolii tiroidiene:

Niveluri suboptime ale sângelui

Studii anormale de anticorpi

Constatări anormale la ecografie

Constatări anormale la aspirația cu ac fin a tiroidei

Majoritatea pacienților cu sindrom hipotiroidian pot avea boala Hashimoto precoce, deși unele cazuri pot fi atribuite deficienței sintezei hormonilor tiroidieni sau conversiei legate de deficiențe nutriționale sau toxine din mediu.

p CONSIDERAȚII DE DIAGNOSTIC

Înainte de utilizarea măsurătorilor de sânge, era obișnuit să se diagnosticheze hipotiroidismul pe baza BBT (temperatura corpului în repaus) și a timpului reflex al lui Ahile (reflexele sunt încetinite în hipotiroidie). Odată cu apariția măsurătorilor de laborator sofisticate a hormonilor tiroidieni din sânge, aceste teste „funcționale" au căzut pe margine. BBT normal este de 97,6 ° F până la 98,2 ° F. Pacienților li se oferă instrucțiuni pentru a lua BBT, așa cum este prezentat în Anexa 9. Mulți consideră BBT un indicator al stării tiroidei, dar este afectat de multe alte variabile, inclusiv funcția suprarenală, compoziția corpului, nivelul de activitate, starea menstruală și funcția imunitară. Prin urmare, are o specificitate foarte mică pentru funcția tiroidiană. În plus, dependența de BBT ca factor care înlocuiește nivelurile sanguine în determinarea dozei optime pentru tiroida poate expune pacienții la doze suprafiziologice periculoase de hormoni tiroidieni. Poate fi, totuși, utilizat ca indicator general în contextul unei evaluări clinice complete.

Este important să discutăm, de asemenea, despre sindromul de temperatură al lui Wilson (WTS), bazat pe munca lui Denis Wilson, care susține că mulți oameni au simptome hipotiroidiene, dar au teste normale de laborator tiroidiene din cauza conversiei excesive a T4 în rT3 în membrana celulară, astfel încât testele de laborator nu reflectă T3 sau rT3 seric. T4 reprezintă 90% din secreția de hormoni de către tiroida; cu toate acestea, forma care afectează cel mai mult celulele este T3, pe care celulele o fac din T4. Dacă celulele nu pot converti T4 în T3 de patru ori mai activ, o persoană poate avea niveluri normale de hormoni tiroidieni în sânge, dar poate avea deficiență tiroidiană. Sindromul de temperatură Wilson desemnează prezentarea hipotiroidismului simptomatic în absența anomaliilor sanguine datorate conversiei periferice deficitare a T4 în T3.20 Din păcate, există în prezent puțin

sprijin pentru această ipoteză în literatura medicală sau vreo modalitate de a evalua cu acurateţe această conversie, deoarece Wilson afirmă că nivelurile serice ale T3 nu se corelează cu nivelurile intracelulare de T3. Cea mai apropiată corelaţie cunoscută este un fenomen numit sindromul eutiroidian, despre care se ştie că apare în timpul sau după stresul metabolic sever. Cu această afecţiune, nu există defecte ale funcţiei hipotalamice/hipofizare sau tiroidiene, dar există o creştere tranzitorie a rT3 seric faţă de T3. Se susţine că în timpul crizelor metabolice, organismul este capabil să modifice conversia periferică a T4 pentru a încetini în mod benefic procesele metabolice. Se ştie că acest efect durează perioade scurte, de obicei 3 săptămâni sau mai puţin, şi că se inversează spontan.

Wilson susţine că luând doze crescătoare şi descrescătoare de T3 combinat cu eliberare susţinută, bucla de feedback pozitiv din excesul de rT3 este întreruptă şi celulele sunt capabile să formeze T3 din nou, după cum este necesar. În timpul acestor cicluri, dozele de T3 de până la 100 mcg sunt utilizate în mod obişnuit la pacienţii fără hipotiroidism evident, depăşind de peste două ori doza de înlocuire completă tipică pentru adulţii fără secreţie tiroidiană endogenă. Din păcate, acest protocol implică un risc semnificativ şi au fost observate unele decese.

Evaluare clinică

Un scor clinic bazat pe studiul de prevalenţă a bolii tiroidiene din Colorado a fost creat pentru a simplifica procesul de evaluare a simptomelor la pacienţii suspectaţi de hipotiroidă. În acest studiu pe peste 25.000 de persoane, s-a arătat că mulţi pacienţi cu simptome semnificative nu prezentau hipotiroidism clinic, aşa cum este definit de definiţia prea strictă a TSH-ului sever şi a T4 scăzut. Dintre multe simptome analizate, cele enumerate în Tabelul 177-1 au servit drept cei mai buni predictori ai hipotiroidismului.

Evaluare de laborator

Atunci când medicului i se prezintă simptome pertinente şi constatări ale examinării, testarea face posibilă confirmarea diagnosticului şi respingerea altor cauze. Atunci când este indicat clinic, screening-ul tiroidian ar include în mod ideal un marker de reglare a tiroidei (TSH), markeri ai producţiei tiroidiene (T4 liber, T3 liber) şi markeri ai inflamaţiei tiroidiene (anticorp microzomal tiroidian;

anticorpi tiroperoxidază; anticorpi antitiroglobuline). Asociaţia Americană a Tiroidiei recomandă screeningul TSH la fiecare 5 ani, începând cu vârsta de 35,15 ani

Diagnosticul hipotiroidismului prin metode de laborator se bazează în primul rând pe rezultatele nivelurilor totale de T4, T4 liber, T3 şi TSH (Tabelul 177-2 enumeră nivelurile normale). Diagnosticul este simplu în cazurile evidente (Tabelul 177-3). În cazurile subclinice, diagnosticul este clar, dar beneficiul tratamentului în absenţa simptomelor este dezbătut. O creştere a TSH cu un nivel normal de T4 este considerată subclinică. Intervalul normal acceptat de TSH este extrem de larg, de la 0,35 la 5,50 mIU/mL. În unele cercuri convenţionale, tratamentul nu este recomandat decât dacă TSH este mai mare de 10

mUI/mL. Având în vedere importanţa hormonului tiroidian adecvat pentru sănătatea umană, recomandarea noastră este mai agresivă.

Pacienţii cu o combinaţie de hipotiroidism subclinic şi semne obiective de tiroidite autoimune pot beneficia de reducerea TSH. Acest lucru poate fi realizat prin modificarea dietei şi a stilului de viaţă şi prin posibila terapie de înlocuire a tiroidei.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Figura 177-1 oferă un algoritm pentru gestionarea pacienţilor cu hipotiroidie; combină evaluarea clinică, BBT şi evaluarea de laborator. Deşi modelul de diagnostic convenţional poate fi prea restrictiv, bazarea exclusiv pe simptome sau BBT pentru a determina cine are nevoie de tratament tiroidian va duce adesea la multe încercări care se termină cu efecte secundare şi fără beneficii. În plus, dacă astfel de măsuri sunt utilizate ca unici factori pentru a determina pacienţii cu tiroida care au nevoie de doză

TABELUL 177-2 Valoarea normală a hormonului tiroidian seric

creşte, mulţi vor ajunge la doze suprafiziologice periculoase. Pacienţii adulţi care au atins doze fiziologice complete de tiroidă (2-2,5 gr) şi au scoruri TSH mai mici de 1,0 ar trebui să fie consideraţi a avea o îmbunătăţire maximă de la tratamentul tiroidian. Deoarece dozele superfiziologice accelerează viteza de degradare a T4, creşterile suplimentare ale dozei nu vor aduce niciun beneficiu de durată. Dozele mai mari ar trebui, de asemenea, descurajate, deoarece un TSH suprimat cronic creşte riscul de demenţă, fibrilaţie atrială şi osteoporoză.

Pacienţii cu „sindrom hipotiroidian" pot fi prezis că vor avea un răspuns clinic pozitiv la tratamentul tiroidian atunci când posedă toate următoarele caracteristici:

Semne obiective ale bolii Hashimoto precoce. Aceasta ar include anticorpi serici pozitivi sau anomalii ale anatomiei tiroidei evidenţiate prin examinare sau ecografie.

Simptome hipotiroidiene pertinente. Acestea includ simptomele extrem de sensibile culese din studiul Colorado delimitat mai devreme.

Niveluri suboptime ale sângelui tiroidian. Scorurile TSH mai mari de 2,5 cresc probabilitatea bolii Hashimoto şi a simptomelor hipotiroidiene.21

Pacienţii cu simptome hipotiroidiene mai puţin sensibile, cum ar fi supraponderalitatea, depresia sau libidoul scăzut, dar care nu au cele trei criterii de mai sus pot fi prezise că răspund slab la tratamentul tiroidian chiar dacă posedă BBT scăzut sau reflexe tendinoase întârziate ale lui Ahile.

Dietă/Alergie alimentară

Există o corelaţie clară între bolile autoimune, permeabilitatea intestinală şi alergia alimentară. Un studiu asupra pacienţilor cu boală celiacă a arătat că 2% aveau boală

tiroidiană autoimună evidentă. La șase luni după ce acești pacienți au început o dietă fără gluten, markerii lor autoanticorpi serologici au devenit nedetectabili.22 Deoarece mulți oameni, inclusiv pacienții cu tiroida autoimună, prezintă alergii subclinice la grâu și alte alimente, o dietă de eliminare, un regim de detoxifiere (vezi capitolele 15 și 53) sau ambele pot fi de folos pentru a scădea încărcătura antigenică și pentru a întări activitatea benefică a autoantigenului.

Hipotiroidism suspectat

Evaluare clinică și de sânge

Test de laborator T4 liber scăzut T4 liber normal T4 liber scăzut

normal TSH ridicat TSH ușor până la moderat crescut TSH normal sau scăzut

v v

Continuare Întrerupeți

FIGURA 177-1 Diagramă de diagnosticare a hipotiroidismului.

Considerații fiziologice/hormonale

Globulina care leagă tiroida (TBG) este o proteină produsă în ficat care transportă hormonii tiroidieni, inclusiv 75% din T4 circulant. Anumiți factori pot duce la creșterea nivelului de TBG, inclusiv afecțiunile în exces de estrogen, cum ar fi sarcina și regimurile de suplimentare orală cu estrogen din pilulele contraceptive și terapia de substituție hormonală.23 Terapia cu tamoxifen pentru cancerul de sân24 și bolile hepatice cresc, de asemenea, nivelurile de TBG. Nivelurile ridicate de TBG pot împiedica disponibilitatea hormonului tiroidian liber pentru utilizare în țesuturile periferice, contribuind astfel la o simptomatologie hipotiroidiană. În funcție de tabloul clinic, poate fi utilă moderarea

exceselor hormonale prin scăderea aportului de estrogeni orali, trecerea la regimuri non-orale care nu implică o „prima trecere” prin ficat sau ajutând ficatul să metabolizeze mai eficient aceşti estrogeni.

Consideraţii nutriţionale

Este important să sprijiniţi glanda tiroidă din punct de vedere nutriţional prin asigurarea unui aport adecvat al nutrienţilor cheie necesari în fabricarea hormonului tiroidian şi prin evitarea goitrogenilor.

Iod, tirozină şi goitrogeni

Hormonii tiroidieni sunt fabricaţi din iod şi aminoacidul tirozină. Doza alimentară recomandată (DZR) pentru iod la adulţi este destul de mică: 150 mg. Aportul mediu de iod în Statele Unite este estimat la peste 600 mg/zi. Prea mult iod poate inhiba de fapt sinteza glandei tiroide. Din acest motiv şi pentru că singurul rol al iodului în organism este acela de a asigura sinteza hormonilor tiroidieni, se recomandă ca nivelurile din dietă sau de iod suplimentar să nu depăşească 600 mg/zi pentru o perioadă de timp.

Deficienţele aportului de iod sunt rare de la adăugarea iodului la sare. Cu toate acestea, goitrogenii pot induce o deficienţă de iod prin combinarea cu iodul şi făcându-l indisponibil pentru tiroida. Aceste alimente sunt enumerate mai târziu în „Dietă”. În general, gătitul le dezactivează. Acest lucru nu înseamnă că aceste alimente nu ar trebui consumate, ci mai degrabă că nu ar trebui consumate în exces.

Vitamine şi minerale

Zincul, vitamina E şi vitamina A funcţionează împreună în multe procese ale corpului, inclusiv în fabricarea hormonului tiroidian. O deficienţă a oricăruia dintre aceşti nutrienţi ar duce la producerea de niveluri mai scăzute de hormon tiroidian activ. Nivelurile scăzute de zinc sunt frecvente la vârstnici, la fel ca şi hipotiroidismul.25 Poate exista o corelaţie. Vitaminele B riboflavina (B2), niacina (B3) şi piridoxina (Bg) şi vitamina C sunt, de asemenea, necesare pentru producerea normală a hormonilor tiroidieni.

Urmele de zinc, cuprul şi seleniul sunt cofactorii necesari pentru iodotironin iodinaza, enzima care transformă T4 în T3 mult mai activ. Această enzimă are mai multe forme diferite, fiecare necesitând un oligomineral diferit. Suplimentarea cu zinc (a doua cea mai frecventă deficienţă minerală) s-a dovedit că restabileşte funcţia tiroidiană normală la pacienţii hipotiroidieni care aveau deficit de zinc, chiar dacă aveau niveluri normale de T4 seric.26

În mod similar, suplimentarea cu seleniu poate fi importantă, deoarece cei care trăiesc în zonele în care este deficit de seleniu au o incidenţă mai mare a bolii tiroidiene.27 De o semnificaţie deosebită este faptul că, deşi o deficienţă de seleniu nu scade conversia T4 în T3 în tiroida sau hipofizar, are ca rezultat o scădere mare a acestei conversii în alte celule ale corpului. Suplimentarea cu seleniu are ca rezultat o scădere a T4 şi TSH şi o normalizare

a activităţii tiroidiene.29 Mai mult decât atât, seleniul este cunoscut pentru a scădea nivelurile de anticorpi tiroidieni în afecţiunile tiroidiene autoimune.30 Seleniul este deficitar în dietele a aproximativ 50% din populaţie, ceea ce poate explica numărul mare de persoane cu activitate tiroidiană scăzută31. activitate în celule, chiar dacă nivelurile hormonale sunt normale sau chiar crescute; oferă un anumit sprijin pentru afirmaţiile lui Barnes.

S-a demonstrat că suplimentarea cu antioxidanţi creşte funcţia tiroidiană la şobolanii cu hipotiroidism indus de metimazol. Rezultate semnificative din punct de vedere statistic au fost raportate la şobolanii cărora li sa administrat vitamina C, vitamina E şi extract de Curcuma longa (turmeric) cu scăderea modificărilor anormale ale greutăţii tiroidei, mai puţină suprimare a T4 şi T3 şi creşteri atenuate ale nivelului de colesterol. constatări. Cu toate acestea, având în vedere siguranţa şi profilul benefic al acestor suplimente, pare o abordare rezonabilă să le luăm în considerare într-un regim de tratament antiinflamator, antioxidant.

Exercita

Exerciţiile fizice sunt deosebit de importante într-un program de tratament pentru hipotiroidism. Exerciţiile fizice stimulează secreţia glandei tiroide şi creşte sensibilitatea ţesuturilor la hormonul tiroidian. Multe dintre beneficiile pentru sănătate ale exerciţiilor fizice pot fi rezultatul îmbunătăţirii funcţiei tiroidei. Aceste beneficii sunt deosebit de importante la persoanele hipotiroidiene supraponderale care ţin dietă. Un efect consistent al dietei este o scădere a ratei metabolice, deoarece organismul se străduieşte să economisească combustibilul. S-a demonstrat că exerciţiile fizice previn scăderea ratei metabolice ca răspuns la dietă.34

Înlocuirea hormonilor tiroidieni

Dacă intervenţiile nutriţionale şi ale stilului de viaţă sunt inadecvate pentru a restabili activitatea tiroidiană normală, este necesară prescrierea hormonilor tiroidieni. Sunt disponibile mai multe preparate cu hormoni tiroidieni, fiecare cu avantaje şi dezavantaje. Tratamentul convenţional este administrarea orală de tetraiodotironină/levotiroxină sodică (T4). Preparatele cu levotiroxină sunt bioidentice cu tetraiodotironina umană şi sunt uşor absorbite pe cale orală. Timpul de înjumătăţire al tetraiodotironinei este de aproximativ 7 zile; prin urmare, doza o dată pe zi este adecvată pentru niveluri sanguine constante. Pentru o absorbţie maximă şi consistentă, cel mai bine este să luaţi hormonii tiroidieni cu cel puţin o jumătate de oră înainte de mâncare şi băuturi, altele decât apă. Administrarea dimineaţa este de preferat pentru a imita ciclul circadian tiroidian.

Dozele sunt titrate pentru a reduce TSH-ul la intervalul normal şi pentru a creşte T4 la intervalul normal. Cea mai frecventă doză iniţială este de 50 mcg (0,05 mg); cele mai comune doze finale variază de la 88 la 137 mcg pentru femei şi 100 la 150 mcg pentru bărbaţi.

Unii pacienţi care rămân clinic hipotiroidieni au demonstrat că levotiroxina (T4) dezodează slab în triiodotironină (T3). În aceste cazuri, se administrează T3 oral. Unul este liotironina (Cytomel). La fel ca T4, T3 este bine absorbit pe cale orală şi se leagă uşor de mulţi nutrienţi. Timpul său de înjumătăţire este de aproximativ 2 Yi zile, aşa că dozarea o dată pe zi poate funcţiona în continuare. Dozele utilizate în mod obişnuit sunt de 5 sau 10 mcg pe zi.

Deşi hormonii sintetici au devenit populari, mulţi medici (în special medicii naturisti) încă preferă utilizarea tiroidei naturale deshidratate (NDT) complet cu toţi hormonii tiroidieni, nu doar tiroxina. Mulţi oameni din comunitatea medicală standard cred că numai înlocuirea T4 este necesară deoarece ţesuturile periferice ale corpului vor converti în mod fiabil T4 în T3. Cu toate acestea, studiile la şobolani ale căror tiroide au fost îndepărtate au demonstrat că nivelurile normale ale ţesuturilor de T4 şi T3 au fost atinse numai cu o perfuzie de T4 şi T3, şi nu numai cu T4.35 Literatura medicală confirmă că medicii recunosc că mulţi pacienţi trataţi cu tiroida deshidratată tind să se simtă mai bine. micronutrienţi (inclusiv 0,2% iod pe masă). Principalul dezavantaj citat adesea de cei care preferă tiroxina este că NDT îi lipseşte consistenţa. Cu toate acestea, conform Farmacopeei SUA (USP), aceste preparate trebuie să conţină nu mai puţin de 85% şi nu mai mult de 115% din cantitatea marcată de T4 şi nu mai puţin de 90% şi nu mai mult de 110% din T3. Cantitatea etichetată este de 38 mcg de T4 şi 9 mg de T3 per bob (65 mcg). Echivalenţele agenţilor tiroidieni bazate pe răspunsul clinic sunt următoarele:

100 mcg de T4 (de exemplu, Synthroid)

20 până la 25 mcg de T3 (de exemplu, Cytomel)

1 grăunte de tiroidă deshidratată

12,5 mcg de T3 + 50 mcg de T4 (de exemplu, tirolar)

Valorile pentru diferitele forme de hormoni tiroidieni sunt denumite aici 1 „unitate tiroidiană”. Prin urmare, 0,5 unităţi tiroidiene ar fi egal cu 50% din valorile afişate în listă.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Strategiile de tratament natural pentru normalizarea funcţiei tiroidiene variază în funcţie de faptul că există o afecţiune hipotiroidiană autoimună, sindromul Wilson sau hipotiroidism subclinic sau clinic.

Tratamente pentru hipotiroidismul autoimun (boala lui Hashimoto)

Înlocuirea tiroidei

Utilizarea substituţiei tiroidei atinge două obiective la pacientul hipotiroidian autoimun: normalizarea nivelului scăzut de hormoni tiroidieni şi suprimarea activităţii tiroidiene, scăzând astfel procesele autoimune. Fie substituţia tiroidiană deshidratată, fie sintetică poate fi utilizată în doze suficient de mari pentru a scădea TSH la 0,1 sau 1,5, nivelurile găsite în populaţiile eutiroidiene sănătoase. Trebuie remarcat faptul că unele rapoarte spun

că valorile TSH egale sau mai mici de 0,1 mIU/mL pot prezenta un risc de numeroase reacţii adverse hipertiroidiene, precum şi fibrilaţie atrială; de asemenea că sunt asociate cu pierderi de densitate osoasă dar nu cu fracturi suplimentare.9

Tiroida deshidratată este considerată a fi benefică prin stimularea anticorpilor blocanţi la anticorpii antitiroidieni şi prin acţionarea ca momeală pentru anticorpii tiroidieni. reacţie la substanţele antigenice tiroidiene. Aceşti pacienţi ar trebui plasaţi imediat pe o tiroidă sintetică. În ambele cazuri, testele frecvente pentru TSH şi anticorpi sunt esenţiale pentru a verifica suprimarea activităţii tiroidei şi pentru a monitoriza activitatea autoimună. Un avertisment: o apariţie comună, adesea la începutul bolii Hashimoto, unde o imagine hipertiroidiană este mai răspândită. În acest caz, înlocuirea tiroidei poate fi contraindicată.

Dieta/Stil de viaţă

Eliminarea alimentelor, detoxifierea şi opţiunile de vindecare intestinală pot fi tratamente utile care vizează ameliorarea unui posibil factor rădăcină al activităţii autoimune antigenice (vezi capitolul 15).

Alte Recomandări

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este un supliment benefic în tratamentul unui număr de afecţiuni autoimune.36 Deşi multe studii clinice au folosit doze mari (100 până la 200 mg/zi), doze mult mai mici în intervalul fiziologic de 5 până la 10 mg/zi la femei şi 10 până la 20 mg/zi la bărbaţi pot fi benefice şi sigure. Efecte nefavorabile, cum ar fi hirsutismul şi acneea, au fost observate la o minoritate de pacienţi care utilizează doze mari.36 Prin urmare, poate fi cel mai bine să începeţi cu un nivel scăzut şi să creşteţi lent în timp ce monitorizaţi nivelurile sanguine de DHEA şi simptomele clinice ale androgenilor în exces. Deoarece efectele pe termen lung ale administrării DHEA sunt necunoscute, DHEA trebuie utilizat cu prudenţă, în special la pacienţii cu risc de a dezvolta cancer hormon-dependent.37

Seleniul la 200 mg/zi este recomandat pentru tiroidita autoimună Hashimoto, în special la acei pacienţi care au titruri mari de anticorpi anti-peroxidază (TPO)30.

Tratamente pentru tulburarea hipotiroidiană neautoimună evidentă sau subclinica

Dieta

Dieta ar trebui să fie săracă în goitrogeni cruzi şi bogată în alimente bogate în urme de minerale necesare pentru producerea şi activarea hormonilor tiroidieni. Goitrogenii care trebuie limitati includ alimente din genul Brassica (cum ar fi napi, varză, rutabaga, verdeaţă de muştar, ridichi, hrean), precum şi rădăcina de manioc, soia, arahide, nuci de pin şi mei. Când sunt consumate, aceste alimente trebuie gătite pentru a-şi descompune constituenţii goitrogeni. Sursele bune de iod includ peştele de mare, legumele de mare (kelp, dulse, arame, hijiki, nori, wakame, kombu) şi sarea iodată. Sursele bune de zinc includ fructele de mare (în special stridiile), carnea de vită, fulgii de ovăz, puiul, ficatul, spanacul, nucile şi

semințele. Cuprul se găsește în ficat și alte organe, ouă, drojdie, fasole, nuci și semințe. În cele din urmă, cele mai bune surse de vitamine B sunt drojdia, cerealele integrale și ficatul. Cea mai bună sursă de seleniu sunt nucile braziliene, în special cele care nu sunt decojite. Alimentele cultivate organic ar trebui recomandate din cauza nivelurilor lor mai ridicate de oligominerale.

Suplimente

Zinc: 20 până la 30 mg/zi

Cupru: 1 până la 2,5 mg/zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg/zi

Vitamina C: 1 până la 3 g/zi în doze divizate

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Hormonii tiroidieni

Tratamentul ar trebui să înceapă la niveluri cuprinse între 0,5 și 2 unități tiroidiene (vezi discuția anterioară) zilnic, în funcție de mărimea pacientului și de nivelurile hormonale serice. Se recomandă reevaluarea temperaturii bazale a corpului, a nivelurilor de TSH, T4, T3 și T4 liber la 4 până la 6 săptămâni de la inițierea terapiei, scopul tratamentului fiind normalizarea temperaturii bazale a corpului, precum și a nivelurilor hormonale serice. După stabilizarea dozei, evaluările periodice se bazează pe nevoile individuale ale pacientului sau se recomandă să fie efectuate cel puțin o dată pe an.

În tratamentul sindromului hipotiroidian, doza nu trebuie să depășească 0,5 unități tiroidiene pe zi pentru cel puțin primele 3 luni de tratament.

Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni se recomandă să fie luată pe stomacul gol, pentru a crește absorbția. Pacientul trebuie să evite să ia hormoni tiroidieni în același timp cu alte medicamente și suplimente (în special cele care conțin fier), care pot afecta absorbția. Doza o dată pe zi produce în general creșteri stabile ale nivelurilor de hormoni tiroidieni.

Doza de hormon tiroidian în timpul sarcinii va trebui probabil crescută din cauza efectelor pe care estrogenii le au asupra creșterii hormonului tiroidian seric - globulina de legare, reducând astfel nivelul de tiroxină liberă. Este necesară o monitorizare atentă în timpul sarcinii. De obicei, cerințele de doză cresc cu 30% până la 50% în timpul sarcinii și revin la nivelurile dinainte de sarcină la scurt timp după naștere.

Exerciții/Finetoterapie/Stil de viață

Activitatea revigorantă, cum ar fi sporturile nautice, evitarea mediilor supraîncălzite și hidroterapia la rece pot stimula funcția tiroidiană.20

REFERINȚE

Wang C, Crapo LM. Epidemiologia bolii tiroidiene şi implicaţii pentru screening. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:189-218.

Weetman AP. Hipotiroidismul: screening şi boală subclinică. BMJ. 1997;314:1175-1178.

Banovac K, Zakarija M, McKenzie JM. Experienţă cu testarea de rutină a funcţiei tiroidiene: rezultate anormale în populaţiile „normale". J Fla Med Conf. univ. 1985;72:835-839.

Arem R, Escalante D. Hipotiroidism subclinic: epidemiologie, diagnostic şi semnificaţie. Adv Intern Med. 1996;41:213-250.

Canaris GJ, Manowitz NR, Primar G, et al. Studiul de prevalenţă a bolii tiroidiene din Colorado. Arch Intern Med. 2000;160:526-534.

Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. TSH seric şi T4 total în populaţia Statelor Unite şi asocierea lor cu caracteristicile participantului: Sondajul naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES 1999-2002). tiroida. Dec 2007;17(12):1211-1223.

Barnes BO, Galton L. Hipotiroidism: boala nebănuită. New York: Crowell; 1976.

Langer SE, Scheer JF. Rezolvat: enigma bolii. New Canaan, CT: Keats; 1984.

Turnbridge WM, Evered DC, Hall R. Profiluri lipidice şi boli cardiovasculare în zona Wickham, cu referire în special la insuficienţa tiroidiană. Clin Endocrinol. 1977;7:495-508.

Gold MS, Pottash AL, Extein I. Hipotiroidism şi depresie, dovezi din evaluarea completă a funcţiei tiroidiene. JAMA. 1981;245:1919-1922.

Esposito S, Prange Jr AJ, Golden RN. Axa tiroidiană şi tulburările de dispoziţie: privire de ansamblu şi perspective de viitor. Psihofarmacol Bull. 1997;33:205-217.

Dean JW, Fowler PB. Reactivitate exagerată la hormonul de eliberare a tirotrofinei: un factor de risc la femeile cu boală arterială. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290:1555-1561.

Krupsky M, Flatan E, Yarom R, et al. Simptome musculo-scheletice ca semn prezentator al hipotiroidismului de lungă durată. Isr J Med Sci. 1987;23:1110-1113.

Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, et al. Hipotiroidismul se prezintă ca un sindrom asemănător polimiozitei. Arthr Rheum. 1976;19:1363-1366.

Evans TC. Boala tiroidiană. Prim Care. 2003;30:625-640.

Althaus U, Staub JJ, Ryff-De Leche A, et al. Modificări ale LDL/HDL în hipotiroidismul subclinic: posibili factori de risc pentru boala coronariană. Clin Endocrinol. 1988;28:157-163.

Cappola AR, Ladenson PW. Hipotiroidism şi ateroscleroză. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2438-2444.

Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, et al. Prevalenţa anomaliilor tiroidiene la pacienţii cu dermatită herpetiformă şi la subiecţii de control cu HLA-B8/-DR3. Am J Med. 1990;88:145-150.

Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. Incidenţa bolii cardiace ischemice şi a mortalităţii la persoanele cu hipotiroidism subclinic: reanaliza cohortei Whickham Survey. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Apr;95(4):1734- 1740.

Powell DW. Endocrinologie şi terapii naturopatice. Bothell, WA: Publicat de autor; 2001:39-47.

Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Nivel optim de tirotropină: intervalele normale şi intervalele de referinţă nu sunt echivalente. tiroida. 2005 septembrie;15(9):1035-1039.

Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, et al. Autoanticorpi legaţi de tiroida şi boala celiacă: un rol pentru o dietă fără gluten? J Clin Gastroenterol. 2002;35:245-248.

Utiger RD. Estrogen, legarea tiroxinei în ser şi terapia cu tiroxină. N Engl J Med. 2001;344:1784-1785.

Mamby CC, Love RR, Lee KE. Modificările testelor funcţiei tiroidiene cu terapia adjuvantă cu tamoxifen la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân. J Clin Oncol. 1995;13:854-857.

Prasad A. Spectrul clinic, biochimic şi nutriţional al deficienţei de zinc la subiecţii umani: o actualizare. Nutr Rev. 1983;41:197-208.

Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsukura M, et al. Suplimentarea cu zinc modifică metabolismul hormonilor tiroidieni la pacienţii cu dizabilităţi cu deficit de zinc.

J Am Coll Nutr. 1994;13:62-67.

Toro T. Rolul seleniului în tiroida găsit. Un nou om de ştiinţă. 1991;129:27.

Meinhold H, Campos-Barros A, Behne D, et al. Efectele deficitului de seleniu şi iod asupra iodotironinei deiodinazelor din creier, tiroide şi ţesuturi periferice. Acta Med Austriaca. 1992;19:8-12.

Berry MJ, Larsen PR. Rolul seleniului în acţiunea hormonilor tiroidieni. Endocr Rev. 1992;13:207-219.

Gartner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, et al. Suplimentarea cu seleniu la pacienţii cu tiroidită autoimună scade concentraţia de anticorpi tiroidieni peroxidază. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1687-1691.

Werbach domnule. Influenţe nutriţionale asupra bolii, vol. I şi II. Tarzana, CA: Third Line Press; 1987 (vol 1), 1993 (vol 2).

Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UN, et al. Efectul antioxidanţilor (vitamina C, E şi extract de turmeric) asupra hipotiroidismului indus de metimazol la şobolani. Indian J Exp Biol. 2002;40:735-738.

Choudhury S, Chainy GB, Mishro MM. Hipo- şi hiper-tiroidismul indus experimental asupra sistemului de apărare antioxidantă la testiculele de şobolan adult. Andrologie. 2003;35:131-140.

Lennon D, Nagle F, Stratman F, et al. Dieta şi exerciţiile fizice au efecte asupra ratei metabolice de repaus. Int J Obes. 1985;9:39-47.

Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey FE, et al. Terapia de substituţie pentru hipotiroidism cu tiroxină singură nu asigură eutiroidismul în toate ţesuturile, aşa cum sa studiat la şobolanii tiroidectomizaţi. J Clin Invest. 1995;96:2828-2838.

van Vollenhoven RF. Dehidroepiandrosteron pentru tratamentul lupusului eritematos sistemic. Expert Opin Pharmacother. 2002;3:23-31.

DHEA. Monografie. Altern Med Rev. 2001;6:314-318.

CAPITOLUL 178

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Frecvenţa crescută a mişcărilor intestinale (de obicei, mai mult de trei mişcări intestinale pe zi)

Creşterea lichidităţii scaunelor

Durere abdominală

Un sentiment de urgenţă fecală

Incontinenţă fecală

Disconfort perianal

Sânge, mucus sau ambele, posibil prezente în scaun

P CONSIDERAȚII GENERALE

Diareea nu este doar o entitate clinică importantă, dar a jucat și un rol central în cursul istoriei umane. Încă din cele mai vechi timpuri ale lui Herodot, „părintele istoriei", diareea a avut un efect deosebit de semnificativ asupra cursului strategiilor militare și, în consecință, asupra evenimentelor mondiale. Diareea infecțioasă a modificat rezultatele din timpul războiului din Imperiul Roman și cruciadele, precum și campaniile militare relativ moderne ale lui Henric al V-lea, Războiul Civil, Primul Război Mondial și Al Doilea Război Mondial.

Deoarece există o variație considerabilă în obiceiurile normale ale intestinului, nu există o definiție precisă a termenului de diaree. Boala diareică poate fi clasificată în trei sindroame clinice majore: diaree acută apoasă, diaree cu sânge și diaree persistentă. Pentru majoritatea pacienților, orice creștere a masei scaunului, a frecvenței scaunului sau a fluidității scaunului este percepută ca diaree. Pentru majoritatea adulților, aceasta constă într-o producție zilnică de scaun de peste 250 g, care conține 70% până la 95% apă. Mai mult de 14 L de lichid se pot pierde zilnic în cazurile severe.2 Diareea cu volum scăzut, dureroasă și sângeroasă este cunoscută sub numele de dizenterie.

Chiar și astăzi, boala diareică este o cauză comună de morbiditate și mortalitate. Agenții infecțioși provoacă anual peste 200 de milioane de cazuri de diaree în Statele Unite.3 Deși este o cauză majoră de mortalitate în țările în curs de dezvoltare, diareea infecțioasă are, de asemenea, costuri semnificative în țările dezvoltate în ceea ce privește spitalizarea și timpul pierdut.4 Infecția intestinală este cea mai frecventă cauză de diaree la nivel mondial și este responsabilă pentru decesele majorității persoanelor3, anual, 4 milioane. copii de vârstă preșcolară.5 Conform Organizației Mondiale a Sănătății, aproape 2 milioane de copii mor în fiecare an din cauza bolilor diareice.1 În ciuda acestor statistici alarmante, aproximativ 90% din cazurile de diaree acută sunt ușoare și autolimitate și răspund în decurs de 5 zile la terapia de rehidratare simplă sau agenții antidiareici.6

P AGENȚI INFECȚIOȘI ȘI SIMPTOME

O varietate din ce în ce mai mare de agenți virali și bacterieni sunt recunoscuți ca cauze ale bolilor diareice grave.3 În general, cauzele diareei infecțioase pot fi clasificate ca virale, bacteriene sau parazitare. În general, acești agenți patogeni creează un efect diareic prin inhibarea absorbției intestinale și creșterea secreției; în cauzarea inflamației, ele favorizează simptomele diareice secretoare și exudative.

Agenți virali

Virusurile sunt cauze importante ale diareei. La adulții sănătoși, manifestarea clinică a diareei virale este în general o gastroenterită acută, autolimitată. Deși cel puțin 25 de

bacterii şi protozoare diferite pot provoca un sindrom clinic identic, mai mult de 75% din cazurile de gastroenterită asociate diareei sunt cauzate de viruşi. Viruşii sunt suspectaţi atunci când vărsăturile sunt proeminente, perioada de incubaţie este mai mare de 14 ore şi întreaga boală se încheie în mai puţin de 72 de ore. Agenţii patogeni virali sunt probabili atunci când nu există semne de avertizare ale infecţiei bacteriene (cum ar fi febră mare, diaree cu sânge, dureri abdominale severe, mai mult de 6 scaune în 24 de ore) şi nu există indicii epidemiologice din istorie (adică, călătorie, contact sexual, consum de antibiotice) care să sugereze un diagnostic alternativ.7

Rotavirus

Rotavirusul este unul dintre cei mai răspândiţi agenţi ai diareei. Poate contribui la o diaree acută, deshidratantă la copii şi se estimează că provoacă peste 800.000 de decese anuale ale copiilor mici din ţările în curs de dezvoltare.8 Boala diareică asociată cu rotavirus este sezonieră; în Statele Unite începe toamna în sud-vest şi se termină primăvara în nord-est. Rotavirusurile sunt răspândite pe cale fecal-orală care include transmiterea de la persoană la persoană. Deşi mecanismele precise ale bolii nu au fost încă pe deplin elucidate, se ştie că rotavirusurile infectează enterocitele viloase ale intestinului subţire şi provoacă o diaree apoasă. Pe lângă diaree, pacienţii au adesea febră şi vărsături.9

Parvovirus (Virus Norwalk)

Deseori clasificate în familia virusului Norwalk sunt calicivirusurile, denumite şi viruşi asemănător Norwalk sau viruşi mici, cu structură rotundă. Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) estimează că 66% din 13,8 milioane de cazuri de boli legate de alimente sunt cauzate de aceşti viruşi în fiecare an în Statele Unite. Această familie de viruşi este adesea suspectată atunci când gastroenterita acută trece printr-o comunitate semiînchisă (de exemplu, familie, şcoală, casă rezidenţială, spital, navă, cămin).7 Aceşti viruşi se transmit prin alimente şi apă contaminate sau de la persoană la persoană. Sursele focarelor au inclus apa de fântână, zmeura, carnea de prânz şi, în mai multe cazuri, stridiile.9 Persoanele infectate cu calicivirusuri suferă de greaţă/vărsături, diaree, crampe abdominale şi dureri de cap; apar de asemenea febră de grad scăzut, stare de rău şi mialgii.9

Citomegalovirus

Citomegalovirusul (CMV) este prezent în stare latentă la majoritatea oamenilor, fiind dobândit fie la naştere, fie prin expunere sexuală sau parenterală. CMV iese din latenţă atunci când există o puternică stimulare alergenică sau antigenică a sistemului imunitar. Adesea, cei cu imunodeficienţă severă au şi activarea şi replicarea CMV. Când CMV devine activ în peretele intestinal, pot apărea boli gastrointestinale. Boala este observată în primul rând la pacienţii cu deficienţă imună severă, cum ar fi sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), transplant şi chimioterapia cancerului7 şi este o cauză majoră a diareei în aceste condiţii.

Virusul Epstein-Barr

Până la vârsta de 20 de ani, aproape toţi adulţii sunt infectaţi cu virusul Epstein-Barr (EBV). Acest virus infectează celulele B şi apoi persistă toată viaţa deoarece aceste celule proliferează la infinit. Proliferarea este de obicei controlată de limfocitele T citotoxice specifice virusului. EBV provoacă diaree în principal la pacienţii imunocompromişi.

Agenţi bacterieni

Escherichia coli

Există cel puţin patru soiuri distincte de Escherichia coli diareogenă: enterotoxigen (ETEC), enterohemoragic (EHEC), enteroinvaziv (EIEC) şi enteroadherent. În America de Nord, cea mai proeminentă E. coli diareogenă este serotipul EHEC, E. coli O157:H7.9 Carnea de vită tocată contaminată este cel mai comun vehicul de transmitere, deoarece bacteriile contaminante sunt distribuite în toată carnea în timpul măcinarii şi nu sunt ucise dacă hamburgerii sunt insuficient gătiţi. După o perioadă de incubaţie de la 1 la 8 zile, simptomele tipice includ crampe abdominale şi diaree care se pot prezenta ca uşoare, moderate sau severe. La începutul evoluţiei bolii, mişcările intestinale pot fi laxe şi apoase; în timp, totuşi, ele pot conţine sânge grosier. Un subgrup de pacienţi, adesea copii, poate dezvolta sindromul hemolitic-uremic sever, care pune viaţa în pericol, caracterizat prin triada clinică de anemie hemolitică, insuficienţă renală şi trombocitopenie.9

Campylobacter jejuni

Campylobacter face parte din flora intestinală la multe mamifere. Carnea contaminată şi gătită necorespunzător contribuie în mod semnificativ la răspândirea bolilor. Produsele lactate nepasteurizate, apa contaminată şi alte alimente pot, de asemenea, încuraja transmiterea. Simptomele încep la 1 până la 7 zile după ingestia bacteriei şi constau în febră, dureri de cap şi stare de rău. Acestea pot anunţa apariţia diareei şi a crampelor abdominale cu 1 până la 2 zile. Natura diareei variază de la apoasă la sângeroasă. Enterocolita Campylobacter este de obicei acută şi autolimitată în 7 până la 10 zile. Rareori pot apărea recăderi, complicaţii, boli severe şi deces.9

Clostridium difficile

Infecţia cu C. difficile a devenit cea mai frecventă cauză de diaree infecţioasă la pacienţii internaţi10 şi este cel mai probabil să afecteze persoanele în vârstă. Clostridiumul poate fi catalizat prin utilizarea antibioticelor.

Salmonella

Răspândirea tulpinilor rezistente de Salmonella continuă să crească la nivel mondial11 şi există peste 2200 de serotipuri cunoscute în prezent. Răspândită în principal prin alimente contaminate, Salmonella enteritidis reprezintă 85% din toate infecţiile cu salmonella din Statele Unite. Alte infecţii proeminente cu salmonella includ Salmonella typhi şi Salmonella paratyphi, care sunt responsabile de febra tifoidă. Salmoneloza nontifoidă se poate prezenta sub formă de febră, diaree legată de gastroenterită şi infecţii localizate ale tractului

gastrointestinal, suprafeţelor endoteliale, pericardului, meningelor, plămânilor, articulaţiilor, oaselor, tractului urinar sau ţesuturilor moi. Simptomele tifoidale includ apariţia treptată a febrei, dureri de cap, artalgii, faringită, constipaţie, anorexie şi disconfort abdominal.

Shigella

Printre agenţii patogeni enterici bacterieni, Shigella este unică prin aceea că ingestia a mai puţin de 200 de organisme şi, eventual, a mai puţin de 10 organisme poate provoca o boală aparentă clinic. Shigella, ca şi alţi agenţi patogeni enterici, se poate transmite prin alimente şi apă contaminate. Cu toate acestea, pot apărea, de asemenea, răspândirea de la persoană la persoană şi transmiterea prin muşte, deoarece sunt necesare atât de puţine organisme pentru a provoca boala.9 Perioada de incubaţie este de obicei de 1 până la 4 zile. Adulţii prezintă diaree fără sânge, cu sau fără febră şi posibile dureri abdominale, urgenţă şi uşurare cu defecare. Pe măsură ce infecţia progresează, episoadele pot creşte odată cu prezenţa mucusului şi a sângelui în scaun. Infecţiile se rezolvă adesea spontan în 4 până la 8 zile pentru cazurile uşoare sau 3 până la 6 săptămâni în cazurile severe.

Yersinia enterocolitica

Yersinia enterocolitica, ca şi Salmonella şi Shigella, este un membru al familiei Enterobacteriaceae. Speciile de Yersinia sunt cauze semnificativ mai puţin frecvente de enterocolită bacteriană în America de Nord decât în altă parte. Tulpinile patogene de Y. enterocolitica sunt de obicei transmise prin alimente sau apă contaminate cu fecale, dar rareori sunt transmise prin produse din sânge contaminate. Are loc o perioadă de incubaţie de 4 până la 7 zile, urmată de diaree apoasă până la sângeroasă. Acest organism este invaziv şi demonstrează o predispoziţie pentru ţesuturile limfoide, provocând limfadenită mezenterică care poate fi confundată clinic cu apendicita acută.9 Boala se rezolvă de obicei în 1 până la 4 săptămâni, dar ocazional se poate dezvolta septicemia care complică, de obicei la pacienţii cu boală de bază.

Laribacter hong-kongensis12

Descris şi caracterizat în 2001, Laribacter hong-kongensis este un nou gen şi o specie iniţial izolate din culturile de sânge şi empiem puroi ale unui pacient cirotic cu empiem toracic bacteriemic. De atunci, a fost descrisă la şase pacienţi cu diaree din Hong Kong şi Elveţia. Deşi sunt necesare studii epidemiologice mai ample, există motive să luăm în considerare rolul său în studiile viitoare ale focarelor de diaree din întreaga lume.

Agenţi paraziţi

Bolile diareice cauzate de paraziţi constituie încă cea mai mare cauză de îmbolnăvire şi deces la nivel mondial. Problema este mai gravă în ţările subdezvoltate, cu o salubritate slabă, dar chiar şi în Statele Unite bolile diareice sunt o cauză majoră de îmbolnăvire şi deces. În plus, uşurinţa şi frecvenţa călătoriilor la nivel mondial şi migraţia crescută în Statele Unite au ca rezultat un număr tot mai mare de infecţii parazitare. Pe lângă locuitorii

normali ai sistemului gastrointestinal care acţionează ca paraziţi, există şi boli diareice semnificative asociate cu protozoare şi helminţi.

Giardia lamblia este cea mai frecventă cauză a enteritei parazitare în Statele Unite şi ar trebui suspectată în cazurile în care istoria sugerează drumeţii recente şi băuturi în afara râurilor. Infecţia prin apă este, de asemenea, importantă în lumea dezvoltată, în special ca urmare a contaminării surselor de apă menajeră cu chisturile de Giardia intestinalis şi Cryptosporidiumparvum.5 Alţi paraziţi asociaţi cu diaree includ Entamoeba histolytica, Microsporidium, Isospora belli şi speciile Strongyloides.

Deşi simptomele cele mai frecvent raportate ale infecţiei parazitare sunt durerea abdominală şi crampele cu diaree explozivă concomitentă, aceste simptome nu apar în toate cazurile. De fapt, un număr tot mai mare de indivizi se confruntă cu simptome gastrointestinale mai uşoare decât de obicei din cauza infecţiilor parazitare sau a simptomelor care nu sunt considerate în mod tradiţional a fi legate de infecţiile parazitare. De exemplu, în unele cazuri de sindrom de colon iritabil, indigestie şi digestie proastă, paraziţii pot cauza simptomele. În plus, infecţiile parazitare sunt adesea o cauză nebănuită a bolilor cronice şi a oboselii.

P DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Există numeroase proceduri de laborator pentru analiza pacienţilor cu diaree. Culturile bacteriene folosind medii selective, detectarea genelor specifice patogenului folosind reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), examinarea microscopică electronică şi detectarea antigenului pentru viruşi, precum şi examinarea directă cu sau fără utilizarea coloraţiilor speciale pentru protozoare sunt câteva dintre multitudinea de teste de diagnostic disponibile. În ciuda acestei game largi, o cauză microbiologică este identificată la numai 50% dintre pacienţi, în cel mai bun caz.12 Un studiu spitalicesc de peste 30.000 de probe de scaun trimise pentru testare a dezvăluit un anumit patogen în doar 5,6% din cazuri. În ordine descrescătoare, cei mai frecvent identificaţi agenţi patogeni au fost Campylobacter jejuni, Salmonella, Shigella şi E. coli O157:H7.3

Confundând această problemă, s-a demonstrat că există o variaţie substanţială în utilizarea testării scaunului, care de obicei nu se corelează cu caracteristicile clinice ale pacienţilor afectaţi.3,13 Un studiu a identificat câteva variabile independente importante care pot fi predictive pentru cultura scaunului pozitiv la pacienţii adulţi cu un tablou clinic de diaree infecţioasă. Aceste variabile sunt luna de prezentare, febra, durata durerii abdominale la prezentare şi necesitatea fluidoterapiei intravenoase. În mod surprinzător, acest studiu a demonstrat că nici antecedentele de diaree cu sânge şi nici diaree persistentă nu au fost asociate cu cultura pozitivă a scaunului.13

În general, persoanele cu diaree ar trebui luate în considerare pentru testare dacă sunt febrile sau au scaun cu sânge. Când sângele vizibil era prezent în scaun, mai mult de o treime din cazuri au fost cauzate de E. coli producătoare de toxină Shiga O157:H7.3

Testarea pentru ovule şi paraziţi are un randament scăzut în majoritatea cazurilor şi ar trebui efectuată numai atunci când boala diareică persistă mai mult de 7 zile.3

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Medicamente convenţionale

Deşi adecvate în anumite cazuri, antibioticele şi opiaceele utilizate pentru tratarea diareei sunt, de asemenea, bine cunoscute că au limitările lor, deoarece multe dintre aceste medicamente afectează negativ motilitatea gastrointestinală; în plus, un număr tot mai mare de agenţi patogeni se dovedesc rezistenţi la agenţii antimicrobieni. Creşterea numărului de izolate rezistente la agenţii antimicrobieni şi riscul de agravare a bolii (de exemplu, sindromul hemolitic uremic cu E. coli O157:H7 producătoare de toxină Shiga) complică şi mai mult utilizarea medicamentelor antimicrobiene şi antimotilitate.

În general, tratamentul cu antibiotice selectiv este recomandat pentru diareea călătorilor, Shigella şi infecţia cu Campylobacteria. Sărurile de bismut (de exemplu, Pepto-Bismol) pot fi folosite pentru călătorii în străinătate pentru a acoperi mucoasa intestinală şi pentru a ajuta la prevenirea infecţiilor. Rolul antibioticoterapiei în salmoneloză şi infecţia cu E. coli O157:H7 rămâne neclar. Se subliniază evitarea agenţilor antimotilitate în diareea cu sânge, mai ales atunci când boala este cauzată de E. coli O157:H7, care ar putea creşte riscul de sindrom hemoliticouremic ulterior. În anumite populaţii expuse riscului, se recomandă utilizarea mai largă a vaccinurilor, inclusiv vaccinul oral tifoid şi vaccinul oral împotriva holerei (disponibil numai în afara Statelor Unite ale Americii).3

Unele abordări terapeutice mai noi includ antagonişti ai receptorilor 5-HT2 şi 5-HT3, antagonişti ai calciului-calmodulină şi agonişti ai receptorilor alfa. Acestea pot fi utile pentru a evita efectele adverse asupra motilităţii gastrice.5

Factori de bază şi predispozanţi

Deşi un agent patogen este adesea responsabil pentru diareea infecţioasă, o serie de factori gazdă pot predispune indivizii să sufere de boală. Funcţia digestivă slabă, care este adesea caracterizată prin debit scăzut de acid gastric sau aclorhidrie şi debit inadecvat de enzime pancreatice, ar trebui explorată la pacienţii care sunt susceptibili la diaree infecţioasă. În aceste cazuri, pot fi recomandabile suplimentarea cu acid clorhidric şi enzime pancreatice. Anticorpii imunoglobulinei A (IgA) ajută la descurajarea aderenţei epiteliale a organismelor patogene. Nivelurile scăzute de IgA secretoare pot lăsa sistemul imunitar al tractului gastrointestinal slab şi incapabil să facă faţă infecţiei patogene. Scăderea motilităţii intestinale, care poate fi cauzată de stresul cronic şi aportul ridicat de zahăr, poate, de asemenea, permite microbilor să înflorească într-un mediu intestinal. Diareea infecţioasă recurentă poate fi încurajată şi de alergia alimentară şi sensibilităţile.

De asemenea, clinicianul ar trebui să fie conştient de faptul că multe medicamente pot creşte de fapt susceptibilitatea la bolile diareice infecţioase. Acestea includ inhibitori ai pompei de protoni, medicamente antifolaţi şi antibiotice. Pacienţii spitalizaţi care primesc

inhibitori ai pompei de protoni prezintă un risc crescut de diaree indusă de C. difficile.14-16 Ca şi în cazul aclorhidriei, este probabil ca inhibarea acizilor digestivi din tractul gastro-intestinal superior de către inhibitorii pompei de protoni să permită agenţilor patogeni şi alimentelor nedigerate să ajungă în intestine fără a fi defalcate corespunzător. De asemenea, se ştie că diareea asociată antibioticelor apare în cazul antibioticelor cu spectru larg.17 Antibioticele pot perturba flora intestinală locală, permiţând organismelor patogene să înflorească şi sunt bine-cunoscute că lasă pacienţii susceptibili la diaree (vezi „Probiotice", mai târziu).

Echilibrul de hidratare/electroliţi

Este de o importanţă capitală menţinerea pacientului cu diaree bine hidratată şi asigurarea echilibrului electrolitic. Acest lucru este cel mai important la copii. Desigur, rehidratarea nu tratează diareea în sine, care va persista până când infecţia se rezolvă. Semnele deshidratării pot include scăderea sau absenţa urinării, scăderea turgenţei pielii şi uscarea limbii. Este adecvată rehidratarea folosind soluţii de glucoză, sodiu şi potasiu. În cazurile de deshidratare severă cu scădere în greutate mai mare de 10% sau inconştienţă, este indicată rehidratarea intravenoasă.18

Dieta

Prevenirea diareei infecţioase poate fi realizată prin evitarea cărnii sau fructelor de mare insuficient gătite, a laptelui nepasteurizat sau a brânzei moi.3 Odată ce pacientul prezintă simptome, utilizarea tradiţională a „dietei BRAT" poate ajuta de obicei la scăderea motilităţii gastrice. Componentele acestei diete sunt alimente care pot încetini peristaltismul şi tind să fie mai obligatorii. Acestea sunt banane, orez alb, mere, pâine sau pâine albă simplă şi ceai.

Dovezile indică faptul că mesele mai mari şi mai puţin frecvente sunt mai solicitante pentru capacităţile digestive şi de absorbţie ale sistemului gastrointestinal. Într-un studiu porcin, purceii în vârstă de 3 săptămâni au fost repartizaţi la unul dintre cele patru regimuri alimentare şi, ulterior, toţi au fost infectaţi cu rotavirus, urmaţi 24 de ore mai târziu cu E. coli enteropatogen. Regimul alimentar menit să taxeze capacităţile digestive şi de absorbţie ale purceilor (un aport ridicat de nutrienţi cu hrănire de trei ori pe zi) a produs în mod semnificativ cea mai prelungită diaree, precum şi cea mai avansată colonizare a intestinului de către E. coli hemolitic enteropatogen şi eliminarea persistentă a rotavirusului. Acelaşi aport de nutrienţi împărţit în 24 de trepte egale şi administrat pe oră a produs un răspuns mai puţin sever. Cea mai puţin severă diaree a fost observată la purceii hrăniţi cu o treime din aportul de nutrienţi fie pe oră, fie de trei ori pe zi.19

Preparatele dietetice tradiţionale pentru diaree precum supa de morcovi şi produsele pe bază de orez pot fi utile având în esenţă o putere absorbantă. Se ştie că reduc producţia de scaune

Un studiu a evaluat efectele bananei verzi şi ale pectinei asupra permeabilităţii intestinale la 57 de băieţi cu diaree persistentă. Banana verde şi pectina conţin surse alimentare nedigerabile de acizi graşi colonici cu lanţ scurt. Pacienţilor li s-a administrat un tratament

de o săptămână cu o dietă pe bază de orez, care conţinea fie banane verzi gătite, pectină, fie doar o dietă cu orez. Permeabilitatea intestinală a fost evaluată înainte şi după tratament prin administrarea unei băuturi de lactuloză-manitol (LM) şi măsurarea recuperării urinare după 5 ore. Tratamentul cu banane a redus semnificativ recuperarea lactulozei, a crescut recuperarea manitolului şi a scăzut raportul LM, indicând îmbunătăţirea permeabilităţii. Pectina a produs rezultate similare. Modificările de permeabilitate au fost asociate cu o reducere cu 50% a greutăţii scaunului, care s-a corelat puternic cu raportul LM.21 Într-un studiu pe 154 de sugari de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 1 şi 30 de luni, dietele alergenice pe bază de soia şi cazeină nu au fost utile în atenuarea diareei persistente, în timp ce iaurtul şi formulele de descompunere au fost de ajutor semnificativ în reducerea producţiei de enminoacizi şi în reducerea stocului de acizi. în durata diareei.22 Alte studii sugerează, de asemenea, ca măsură adjuvantă pentru pacienţii care prezintă vărsături, administrarea unei cantităţi mici de glucoză.18

Suplimente

Vitamina A

Administrarea vitaminei A la copii poate reduce incidenta diareei severe. Un studiu controlat dublu-orb a examinat 900 de copii cu vârste cuprinse între 1 şi 5 ani cu diaree acută. Aceşti subiecţi tineri au fost desemnaţi să primească fie 60 mg de vitamina A, fie un placebo. Aceştia au fost urmăriţi acasă, în zile alternative, până şi-au revenit din episodul diareic. La toţi copiii din studiu, cei trataţi cu vitamina A au avut un risc semnificativ mai scăzut de diaree persistentă. Cu toate acestea, nu a existat nicio modificare în ceea ce priveşte durata sau frecvenţa medie a scaunului. Interesant este că grupul care nu a fost alăptat a avut o durată medie mai scurtă a diareei. La aceşti copii, numărul mediu de scaune trecute după intervenţie, proporţia de episoade cu durata mai mare de 14 zile şi procentul de copii care au trecut scaune apoase în orice zi de studiu au fost, de asemenea, semnificativ mai mici la cei trataţi cu vitamina A.23

Acid folic şi vitamina B12

Încep să apară studii care corelează nivelurile scăzute de acid folic şi vitamina B12 cu o susceptibilitate crescută la diaree. Se ştie că deficitul de acid folic favorizează malabsorbţia datorită structurii modificate a celulelor mucoasei intestinale.24 Treisprezece pacienţi diagnosticaţi cu anemie megaloblastică care suferă de diaree cronică au prezentat modificări histologice semnificative ale mucoasei ileale, inclusiv inflamaţie, atrofie, eroziune şi aplatizare a vilozităţilor, limfei şi fibrozei focale. Atunci când li s-au administrat suplimente de folat şi cianocobalamină, aceşti pacienţi au demonstrat rapid scăderea episoadelor diareice, precum şi restaurarea intestinală.25

Medicamentele chimioterapeutice antifolatice, cum ar fi metotrexatul, pot contribui la deficienţele de acid folic şi vitamina B12 şi pot cauza sau contribui la simptomatologia diareei. Pacienţii cu cancer trataţi cu această clasă de medicamente care au scăzut acidul folic şi vitamina B12 s-au dovedit a fi mai susceptibili la dezvoltarea ulterioară a unor

toxicităţi grave legate de medicamente, cum ar fi mielosupresia, diareea, toxicitatea mucoasei şi infecţiile. Acest lucru sugerează că toxicitatea este legată de deficienţa relativă de folat la unii pacienţi cu cancer.26 În acest studiu, suplimentarea nutriţională a condus la o reducere marcată a toxicităţii şi la eliminarea deceselor legate de tratament, fără a afecta eficacitatea medicamentelor antineoplazice.

Tangenţială la conversaţia despre diareea infecţioasă şi acidul folic, există o preocupare pentru defecte ale tubului neural (NTD) cu deficienţă de acid folic şi vitamina B12. S-a sugerat că tulburările gastrointestinale, cum ar fi cele cauzate de diaree, ar putea afecta negativ disponibilitatea acestor vitamine pentru mama însărcinată şi pentru făt, crescând astfel riscul de malformaţii congenitale. Într-un studiu de evaluare a riscului de defecte ale tubului neural cu diaree periconcepţională, sa observat că unul sau mai multe episoade de diaree periconcepţională au fost asociate cu un risc crescut de sarcini afectate de NTD în comparaţie cu niciun episod de diaree. Această asociere a fost independentă de febră, obezitate, vârstă maternă, locul naşterii mamei, venit, sarcina neproductivă anterioară şi aportul alimentar şi multivitaminic de folat.27 Indiferent dacă cauza diareei este infecţioasă sau de orice altă origine, este prudent să se asigure o nutriţie adecvată cu acid folic şi vitamina B12 la femeile care încearcă să rămână gravide, precum şi la femeile pregnante.

Suplimentarea cu acid folic pare să nu aibă efecte secundare, chiar şi la doze mari (de exemplu, 15 mg/zi). S-a raportat că 8 din 14 subiecţi umani sănătoşi care au consumat 15 mg/zi de acid folic timp de 1 lună au dezvoltat distensie abdominală, flatulenţă, greaţă, anorexie, tulburări de somn cu vise vii, stare generală de rău şi iritabilitate.28 Totuşi, acest lucru nu a fost confirmat într-un studiu clinic dublu-orb29 şi alte investigaţii. Vitamina B], teratogenă sau teratogenă31 mutagenă. Este considerat sigur chiar şi la 1000 de ori doza zilnică recomandată. Cu toate acestea, în timpul unui astfel de tratament, trebuie avută grijă să nu luaţi cantităţi mari de acid folic, deoarece acest lucru poate masca leziunile nervoase asociate cu deficienţa de vitamina B]2.

Zinc

În ultimii ani a fost stabilită importanţa nutriţională a zincului, deoarece deficienţa de zinc şi simptomele acestuia au fost bine recunoscute. S-a descoperit că diareea este una dintre manifestările clinice ale deficienţei de zinc. Zincul a demonstrat un efect antimicrobian asupra agenţilor patogeni enterici precum 5. typhi, Salmonella, E. coli, Enterobacter, Shigella, Staphylococcus albus, Streptococcus pyogenes şi Vibrio cholerae33'33 şi poate contribui la tratamentul diareei. Absorbţia zincului are loc în tot intestinul subţire, nu numai în duoden, jejun şi ileon. Multe boli care se disting prin diaree cronică implică o absorbţie insuficientă a zincului. De fapt, în unele cazuri de enteropatii cronice la sugari, cum ar fi boala celiacă şi fibroza chistică, a fost izolat un deficit de zinc.34

Sursele alimentare bune de zinc sunt carnea, peştele şi, într-o măsură mai mică, laptele uman. Acrodermatita enteropatică este o boală rară, dar severă, în care leziunile cutanate, diareea cronică şi infecţiile recurente sunt principalele simptome. Boala este legată de funcţionarea defectuoasă a absorbţiei intestinale a zincului şi poate fi tratată prin

administrarea orală de doze farmacologice de zinc. Cantitatea de zinc absorbită în intestinul subțire este influențată de alți nutrienți: unii compuși precum fibrele alimentare și fitații (care se găsesc în alimente precum soia, tărâțe de grâu, mazăre, roșcove și orez brun) pot inhiba acest proces, în timp ce acidul picolinic și citric îl facilitează. Se crede că acidul citric este ligandul care explică nivelul ridicat de biodisponibilitate a zincului din laptele uman.34

Ca o notă de precauție, este teoretic posibil ca unele dintre tratamentele dietetice utilizate de practicienii medicinii naturiste pentru diareea postenterită persistentă - cum ar fi eliminarea laptelui de vacă și creșterea fibrelor și a pulberii de roșcove, precum și utilizarea formulei de soia la sugari - să poată contribui la o aprovizionare limitată de zinc și, prin urmare, să promoveze persistența abordării terapeutice34. suplimentarea poate fi justificată, mai ales dacă pacientul tinde să aibă simptome diareice.

Glutamina

Glutamina este cel mai abundent aminoacid din sânge. Fiind unul dintre principalii combustibili utilizați de celulele mucoasei intestinale, acesta reprezintă 35% din producția lor de energie. Deși glutamina este ușor disponibilă în dietă și sintetizată în organism, suplimentarea îmbunătățește metabolismul energetic al mucoasei gastro-intestinale, stimulând astfel regenerarea.35 Glutamina previne deteriorarea mucoasei intestinale și s-a dovedit că reduce scurgerea bacteriană în intestine după ce acestea sunt deteriorate, probabil prin stimularea reparării. infecții sau agenți toxici și, prin urmare, are un mare potențial ca nou rehidratare orală și terapeutică nutrițională pentru pacienții cu infecție enterică, malnutriție sau enterită indusă de chimioterapie sau indusă de radiații.36

Modelele animale au demonstrat cu siguranță utilitatea acestui aminoacid în diaree. S-a demonstrat că glutamina îmbunătățește absorbția de sodiu și apă într-un model de iepure de holeră și intestin de purcel infectat cu Cryptosporidium și s-a dovedit eficient și într-un model bovin de Cryptosporidium. Un model de șobolan de diaree indusă de toxina holeră a arătat, de asemenea, că alanil-glutamina (un derivat mai stabil al glutaminei) a îmbunătățit absorbția intestinală a apei și a electroliților chiar mai bine decât soluțiile tradiționale de glucoză.37

Într-un studiu clinic dublu-orb pe 128 de copii sănătoși cu vârste cuprinse între 6 și 24 de luni, cu diaree acută, 63 au primit 0,3 g/kg/zi de glutamina, în timp ce 65 de martori au primit un placebo timp de 7 zile. Durata medie a diareei în grupul tratat cu glutamina a fost semnificativ mai scurtă decât în grupul placebo (3,4 zile față de 4,57 zile, respectiv).38

Glutamina, chiar și la doze mari, nu are efecte secundare și este bine tolerată.37 O doză tipică de glutamină este de 100 mg de trei ori pe zi (a se vedea capitolul 95 pentru o discuție mai cuprinzătoare despre glutamină).

Probioticele

Lactobacillus și Saccharomyces. Probioticele, traduse ca „pe viață", sunt bacterii care se află în intestin și sunt considerate benefice pentru sănătate. Cele mai importante

bacterii sănătoase sunt Lactobacillus acidophilus şi Bifidobacterium bifidum. Alte bacterii (inclusiv tulpini benefice precum Lactobacillus casea, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus salivores şi Lactobacillus brevis) se stabilesc şi ele în intestin (vezi Capitolul 116 pentru o discuţie extinsă despre aceşti agenţi clinici utili).

Un număr în creştere substanţială de dovezi ştiinţifice a demonstrat acum că lactobacilii şi alimentele fermentate joacă un rol semnificativ în sănătatea umană. Se crede că probioticele au un efect protector împotriva bolilor diareice acute şi s-au dovedit a fi de succes în tratamentul sau prevenirea diferitelor tipuri de diaree infecţioasă, inclusiv cea datorată rotavirusului, C. difficile şi diareei de călătorie. probiotice,4,41 posibil prin creşterea semnificativă a numărului de celule care secretă IgA. Lactobacillus sp. au demonstrat, de asemenea, o capacitate remarcabilă de a inhiba E. coli O157:H7, dar nu şi Salmonella în depozitele frigorifice.42 Lactobacillus poate fi considerat ca o adiţie viitoare la alimentele depozitate utilizate pentru o stare imunitară scăzută şi o susceptibilitate ridicată la E coli O157:H7.

Copiii sunt în special sensibili la diareea infecţioasă şi la sechelele acesteia. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, o formulă standard pentru sugari a fost suplimentată cu probioticele Bifidobacteria bifidum şi Streptococcus thermophilus. Subiecţii din grupul cu probiotice au dezvoltat diaree la o rată statistic mai mică decât cei din grupul de control (7% faţă de 31%). În plus, eliminarea rotavirusului a fost scăzută statistic în grupul cu probiotice (10% faţă de 39%).40 Un al doilea studiu randomizat controlat cu placebo a evaluat probioticele într-o populaţie diferită, dar şi cu risc ridicat. În acest caz, 204 copii peruvieni subnutriţi au primit Lactobacillus GG (L. GG) sau placebo. Deşi s-a observat o diferenţă în ratele de diaree, acolo unde grupul tratat a avut statistic mai puţine episoade de diaree, reducerea a fost minoră (de la 6 episoade pe copil pe an la 5,2 episoade pe copil pe an). În mod interesant, copiii care au fost alăptaţi nu au părut să beneficieze deloc, ridicând posibilitatea ca probioticele să ofere o acţiune similară cu laptele matern în prevenirea infecţiei.43 Într-un al treilea studiu dublu-orb, 81 de copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 36 de luni au fost înscrişi într-un studiu şi repartizaţi aleatoriu la internare pentru a primi 6 x 109 CFU pe zi sau la loc de două ori pe zi. de spitalizarea lor. Copiii trataţi cu Lactobacillus s-au bucurat de un risc redus dramatic de diaree nosocomială de 6,7%, faţă de 33,3% la cei cărora nu li s-a administrat probioticul. Încă o dată, utilizarea L. GG a redus semnificativ riscul de gastroenterită cu rotavirus (2,2% faţă de 16,7%).44

Saccromyces boulardii, cunoscut şi sub numele de Saccromyces cerevisiae, este o drojdie probiotică nepatogenă care poate fi de mare ajutor în diareea cauzată de C. difficile, un agent patogen cel mai probabil să afecteze persoanele în vârstă. Deşi în lumea medicală convenţională, vancomicina este tratamentul preferat al cazurilor severe, S. boulardii în monoterapie sau în combinaţie cu vancomicina a fost raportată a fi o alternativă terapeutică eficientă pentru infecţiile recurente10. Doza zilnică pentru adulţi este de obicei de 1 g/zi în doze divizate (500 mg de două ori pe zi) timp de cel puţin 4 săptămâni.

Coroborând recenziile anterioare46,47, cea mai recentă metaanaliză Cochrane susţine utilizarea probioticelor pentru a scurta durata şi a reduce frecvenţa scaunului în diareea

infecţioasă acută.48 S-a demonstrat că L. acidophilus corectează creşterea bacteriilor gramnegative observată în urma administrării de antibiotice cu spectru larg, aşa cum se întâmplă cu orice antibiotice cronice sau cronice49. amestec de B. bifidum şi L. acidophilus a inhibat scăderea florei fecale indusă de ampicilină şi a menţinut echilibrul ecosistemului intestinal.52

Deşi se crede în mod obişnuit că suplimentele cu acidophilus nu sunt eficiente dacă sunt luate în timpul terapiei cu antibiotice, cercetările susţin de fapt utilizarea L. acidophilus în timpul administrării antibioticelor.52,53 Reducerea bacteriilor prietenoase sau suprainfectia cu flora rezistentă la antibiotice, sau ambele, pot fi prevenite prin administrarea produselor L. acidophilus în timpul terapiei cu antibiotice. Este necesară o doză de cel puţin 15 până la 20 de miliarde de organisme. Suplimentele probiotice ar trebui, totuşi, să fie luate cât mai departe posibil de antibiotic.

Dovezile indică faptul că lumea medicală convenţională începe să observe beneficiile administrării Lactobacillus cu antibiotice. Într-un studiu dublu-orb, controlat, antibioticul care conţine ampicilină (250 mg) şi cloxacilină (250 mg) cu sau fără lactobacili protejaţi a fost evaluat la 740 de pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale de cataractă. Incidenţa diareei la pacienţii cărora li s-a administrat singur antibiotic a fost de 13,3%, comparativ cu 0% la pacienţii cărora li s-a administrat antibiotic cu lactobacili protejaţi17.

Medicamente botanice

Plante care conţin berberină

Plantele care conţin berberină includ sigiliu de aur (Hydrastis canadensis), arpaş (Berberis vulgaris), struguri din Oregon (Berberis aquifolium) şi fire de aur (Coptis chinensis). Berberina, un alcaloid, a fost studiat pe larg atât în medii experimentale, cât şi clinice pentru activitatea sa antibiotică. Berberina prezintă un spectru larg de activitate antibiotică, având activitate antibiotică împotriva bacteriilor, protozoarelor şi ciupercilor, inclusiv Candida albicans.56'62

Acţiunea antibiotică a Berberinei împotriva unora dintre aceşti agenţi patogeni este de fapt mai puternică decât cea a antibioticelor utilizate în mod obişnuit pentru boala pe care aceşti patogeni o provoacă. Plantele care conţin berberină trebuie luate în considerare în procesele infecţioase care implică organismele menţionate anterior. Acţiunea Berberinei în inhibarea Candidai, precum şi a bacteriilor patogene, previne creşterea excesivă a drojdiei, care este un efect secundar comun al utilizării antibioticelor.

Diareea este un simptom comun la pacienţii cu candidoză cronică. Berberina a demonstrat o activitate antidiareică remarcabilă chiar şi în cele mai severe cazuri. Rezultate clinice pozitive au fost demonstrate cu berberina în ameliorarea diareei în cazurile de holeră, amebiază, giardioză şi alte cauze de infecţii gastrointestinale acute (de exemplu, din cauza E. coli, Shigella, Salmonella şi Klebsiella) şi pot, de asemenea, ameliora diareea observată la pacienţii cu candidoză cronică.

Doza oricărei plante care conţine berberină ar trebui să se bazeze pe conţinutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, sunt preferate extractele standardizate. Dozele de trei ori pe zi sunt după cum urmează:

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai), 2 până la 4 g

Tinctură (1:5), 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe)

Extract fluid (1:1), 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi), 250 până la 500 mg

Reţineţi că recomandările de dozare pentru berberină ar fi de la 25 până la 50 mg de trei ori pe zi sau o doză zilnică de până la 150 mg. Această doză este în concordanţă cu intervalul de dozare din studiile clinice pozitive la pacienţii cu infecţii gastrointestinale. Pentru copii, este adecvată o doză bazată pe greutatea corporală. Doza zilnică ar fi echivalentă cu 5 până la 10 mg de berberină/kg (2,2 lb) greutate corporală.

Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, sunt preferate extractele standardizate. Berberina şi plantele care conţin berberină sunt, în general, netoxice la dozele recomandate; cu toate acestea, plantele care conţin berberină nu sunt recomandate pentru utilizare în timpul sarcinii, iar dozele mai mari pot interfera cu metabolismul vitaminei B.

Potentilla tormentilla (Rădăcina de Tormentil)

Rădăcina de Tormentil conţine mai mult de 15% acid tanic, ceea ce face ca această plantă să fie astringentă70; poate fi util în tratarea diareei infecţioase, scurtarea duratei diareei cu rotavirus şi scăderea necesarului de soluţii de rehidratare.8 Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la un spital de copii din Sankt Petersburg, Rusia. În acest studiu, 40 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni şi 7 ani cu diaree cu rotavirus au fost împărţiţi în două grupe: un grup de tratament format din 20 de copii cărora li sa administrat 3 picături de extract de rădăcină de tormentil pe an de trei ori pe zi până la întreruperea diareei sau maxim 5 zile şi un grup de control de 20 de copii cărora li sa administrat un placebo.

Durata diareei în grupul tratat cu extract de rădăcină de tormentil a fost cu 60% mai mică decât în grupul placebo (3 zile, comparativ cu 5 zile în grupul martor). În grupul de tratament, 8 din 20 (40%) copii nu au avut diaree la 48 de ore de la internarea în spital, comparativ cu 1 din 20 (5%) din grupul de control. Copiii din grupul de tratament au primit, de asemenea, volume mai mici de lichide parenterale decât subiecţii din grupul de control.8 Pentru adulţi, o doză rezonabilă este de 60 de picături de tinctură de două ori pe zi. Unii clinicieni consideră că planta sub formă de pulbere este mai eficientă la adulţi la o doză de 1/4 linguriţă de două ori pe zi.70

Allium sativum (usturoi)

Usturoiul pare să afecteze sinteza ADN şi ARN şi este investigat ca antibiotic eficient. Testele de sensibilitate antimicrobiană in vitro pe E. coli, Shigella sp, Salmonella sp şi Proteus mirabilis au descoperit efecte semnificative ale usturoiului împreună cu ciprofloxacina şi ampicilină. Agenţii patogeni diareici gram negativi din probele de scaun au fost foarte sensibili la usturoi, în timp ce ciprofloxacina a fost cel mai eficient împotriva E. coli. S-a dedus că diferenţele rezultă din diferenţele genetice dintre organisme şi diferenţele în modurile de acţiune ale antibioticelor. Cel mai interesant este că niciun agent patogen nu a fost rezistent la usturoi, ceea ce i-a determinat pe autori să concluzioneze că este un agent antimicrobian promiţător.71

Alte substanţe botanice antiparazitare

O mare varietate de plante botanice au fost folosite singure sau în combinaţie cu ierburi antiinflamatoare şi demulcente pentru a opri în mod specific infecţiile parazitare şi a vindeca tractul digestiv. S-a demonstrat că curcumina protejează împotriva diareei induse de ulei de ricin şi caragenan la modelele de şobolani.72 Uleiul esenţial brazilian de Ocimum selloi a produs o reducere semnificativă a severităţii şi frecvenţei diareei produse de uleiul de ricin, reducând în acelaşi timp timpul de tranzit la şoareci. Plumbago indica şi Zingiber officinale — s-au dovedit promiţătoare în lucrările in vitro împotriva unor specii de Vibrio, Salmonella, Shigella, Escherichia coli şi Staphylococcus aureus7 Din păcate, studiile clinice umane lipsesc pentru a corobora siguranţa şi eficacitatea utilizării lor. Studiile viitoare ar trebui să evalueze potenţialele beneficii şi toxicităţi ale următoarelor plante antiparazitare: Artemisia absinthium (pelin), Chenopodium abrosioides (seminţe de vierme), Curcuma longa (turmeric), Phytolacca decandra (pokeweed, pokeroot), specii de Juglans (nuc alb şi negru) şi Tanzacey (nuc alb şi negru).

Homeopatie

O meta-analiză a trei studii clinice dublu-orb ale diareei a constatat că tratamentul homeopatic individualizat scade durata diareei acute din copilărie. În această analiză, 242 de copii cu vârste cuprinse între 6 luni şi 5 ani au fost analizaţi ca un singur grup. Copiii au fost randomizaţi pentru a primi fie un medicament homeopat individualizat, fie placebo, care urmează să fie administrat într-o singură doză după fiecare scaun neformat timp de 5 zile. Părinţii au înregistrat scaunele zilnice pe carnetele de jurnal, iar lucrătorii din domeniul sănătăţii făceau vizite zilnice la domiciliu pentru a monitoriza copiii. Durata diareei a fost definită ca timpul până când au existat mai puţin de trei scaune neformate pe zi timp de 2 zile consecutive. De asemenea, a fost efectuată o meta-analiză a diferenţei de mărime a efectului dintre cele trei studii. Analiza combinată arată o durată semnificativă statistic a diareei de 3,3 zile în grupul cu homeopatie faţă de 4,1 zile în grupul placebo.

Homeopatiile incluse în mod obişnuit ca posibile remedii pentru diaree includ podophyllum (care este binecunoscut pentru aplicarea sa aproape universală pentru diareea călătorului75), aloe, china, mercurius, fosfor, nux vomica, sulf, aconit, veratrum album şi arsenic. Deşi aceste rezultate trebuie încă evaluate în continuare cu studii la scară mai mare, având în vedere siguranţa şi eficacitatea istorică a homeopatiei, aceasta ar trebui să fie

considerată temeinic ca parte a alegerilor terapeutice ale practicianului de medicină naturistă.

acupunctura

Din perspectiva medicinei tradiţionale chineze, diareea se datorează, în general, unui dezechilibru al reglării intestinului gros, precum şi deficienţei splinei şi stomacului. Deşi există variaţii în funcţie de prezentarea unui anumit pacient, cele patru diagnostice de bază sunt diareea cauzată de Cold-Damp, DampHeat, Spline-Yang Depletion şi Kidney Yang deficit. În mod obişnuit, diareea cauzată de agenţi patogeni infecţioşi se încadrează în categoria Damp-Heat şi se poate prezenta cu durere, mucus şi sânge în scaun.

Câteva studii au arătat efectul pe care acupunctura76-78 şi preparatele din plante chinezeşti îl au asupra mişcării intestinale.79,80 Un studiu a demonstrat că peristaltismul intestinal a fost accelerat semnificativ de acupunctura la nivelul abdomenului, dar suprimat de moxibustie, care este încălzirea anumitor puncte de acupunctură cu arderea din apropiere. Artemisia argyi.7 terapie pentru unele cazuri în care se doreşte un peristaltism mai lent. Două studii au măsurat influenţa stimulării electrice a punctelor de acupunctură, inclusiv ST-36 (Zusanli) şi SP-6 (Sanyinjiao) asupra activităţii mioelectrice a intestinului subţire; ca urmare, a fost înregistrată o capacitate clară a acupuncturii de a modifica motilitatea intestinală. Unul dintre aceste studii a folosit 3 Hz de electroacupunctură pe punctul ST-36 (Zusanli) şi a demonstrat o regularitate crescută a sistemului mioelectric gastric.78 Cu toate acestea, o altă evaluare nu a găsit că acupunctura plus electrostimularea sunt suficient de eficiente pentru a normaliza aritmia gastrică după pretratamentul cu atropină.81

Cercetările pe animale au susţinut utilizarea istorică a acupuncturii pentru diareea infecţioasă. Efectul acupuncturii a fost evaluat în tratamentul a 32 de porci tineri cu diaree indusă de E. coli enteropatogenă. Toate animalele au fost inoculate cu E. coli şi apoi împărţite în trei grupuri. Un grup, martorii, a rămas netratat; un al doilea grup a fost tratat cu antibioticul enrofloxacin; iar al treilea grup a fost tratat cu acupunctură tradiţională folosind GV-1 (Jiaochao). Utilizând evaluarea histopatologică prin colorare cu hematoxilină şi eozină, s-a observat o infiltraţie severă a celulelor inflamatorii în lamina propria în colonul ascendent şi descendent şi în stomacul fundic al grupului martor netratat. Au fost observate, de asemenea, distrugerea arhitecturii glandei fundice şi leziuni necrotice. Totuşi, în aceleaşi locaţii anatomice, animalele tratate cu acupunctură sau antibiotice au menţinut o mucoasă a colonului şi a stomacului care erau relativ asemănătoare cu cele ale grupului normal.82 Un alt studiu similar de coroborare a 34 de animale a folosit Du-20 (Bai-hui), BL-20 (Pishu), CV-12 (ZongWan) şi STS-25 (Tian). Acest studiu nu a găsit niciun beneficiu suplimentar din utilizarea stimulării electrice.83

Mulţi practicieni chinezi găsesc beneficii în utilizarea acupuncturii şi ierburilor chinezeşti împreună pentru a reduce efectele secundare asociate cu medicina occidentală.84 Un studiu al Keishi-ka-shakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) asupra diareei induse de pilocarpină, clorură de bariu sau ulei de ricin a fost găsit la o combinaţie semnificativă de

ierburi. mg/kg. Această plantă poate acționa mecanic pentru a inhiba mișcarea excesiv de accelerată a intestinului subțire. Un alt studiu a inclus 162 de copii care sufereau de diaree cronica prelungita; a implicat împărțirea lor aleatorie în două grupe și observarea lor clinic. În grupul chinezesc de medicină pe bază de plante, Xiang Cheng San a fost aplicat extern pe ombilicul fiecărui pacient; într-un al doilea grup, medicamentele occidentale au fost administrate de rutină. Rezultatele au arătat că efectele terapeutice au fost semnificativ mai bune în grupul de medicamente pe bază de plante.85 Deși nu a fost folosit niciun control în acest experiment, rezultatele sunt încurajatoare. O varietate mai mare de combinații de plante brevetate, granulare și libere sunt utilizate pentru a trata diferite diagnostice chinezești pentru diaree infecțioasă. Cercetările clinice viitoare vor ajuta la elucidarea utilizării lor.

În cele din urmă, afecțiunile complexe ale imunodeficienței cronice lasă pacienții destul de susceptibili la infecții patogene și sunt dificil de tratat. Diareea afectează mai mult de 60% dintre persoanele care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (HIV)/SIDA. Pacienții cu SIDA aflați deja într-un regim polifarmaceutic au arătat răspunsuri bune la acupunctura și moxibusția utilizate pentru a atenua simptomele diareei.86,87 Într-un studiu pilot, 15 bărbați seropozitivi cu diaree cronică au primit același tratament de acupunctură/moxibustie timp de șase ședințe pe o perioadă de 3 săptămâni. La toți subiecții, frecvența scaunului a fost redusă cu aproximativ un episod pe zi. Consistența scaunului s-a îmbunătățit, de asemenea, de la momentul inițial până la săptămâna 3 și săptămâna 4 cu mai mult de 1 punct pe scala de consistență a scaunului lui Hansen. Încă o dată, sunt necesare mai multe studii, dar rezultatele preliminare sunt promițătoare pentru terapia antidiareică care nu necesită medicamente suplimentare.

În general, modalitățile de medicină chineză s-au dovedit a fi destul de sigure. Într-un studiu japonez de 6 ani, au fost evaluate rezultatele a 84 de terapeuți și 65.482 de tratamente. Participanții au fost obligați să raporteze toate evenimentele adverse. În total, au fost înregistrate doar 94 (0,14%) evenimente adverse și niciuna nu a fost gravă (evenimentele grave au fost considerate afecțiuni precum pneumotoraxul, infecția și leziunea măduvei spinării). Autorii au concluzionat că evenimentele adverse grave sau severe sunt rare în practica standard. Deși sunt în mod clar necesare mai multe cercetări pentru a elucida beneficiile acupuncturii, având în vedere riscul mic și istoricul îndelungat de dovezi anecdotice pozitive, merită cu siguranță folosit.88 Mai multe cercetări asupra ierburilor chinezești sunt, de asemenea, necesare pentru a elucida toxicitatea acelor preparate care par benefice din punct de vedere terapeutic.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În general, tratamentele naturiste pot gestiona în mod adecvat majoritatea cazurilor de diaree care nu pune viața în pericol. Important este că diareea în sine este o funcție de eliminare folosită de organism pentru a curăța toxinele și nu trebuie suprimată complet. Desigur, diareea cronică și diareea care provoacă pierderi extreme sau rapide de electroliți și apă pot necesita intervenții convenționale. Este imperativ să se mențină hidratarea și

echilibrul electrolitic. Nicăieri această nevoie nu este mai imediată decât la copiii mai mici de 5 ani.

Factori de bază

Abordarea factorilor de bază, cum ar fi debitul stomacal şi pancreatic scăzut şi nivelurile scăzute de IgA ajută la scăderea şanselor de infecţie patogene. Atunci când este posibil, eliminarea cauzelor iatrogenice, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni şi antibioticele, ajută, de asemenea, la prevenirea recidivelor. Sunt încurajate dietele sărace în zahăr rafinat. Alergiile şi intoleranţa alimentară ar trebui evaluate la cei cu

Tratamentul adecvat fie cu un antibiotic, fie cu o alternativă naturală necesită o monitorizare atentă prin metode standard de laborator (de exemplu, repetarea mai multor probe de scaun la 2 săptămâni după iniţierea terapiei).

Dieta

Dieta BRAT poate fi utilă pentru a descuraja pierderile mari de volum în diareea infecţioasă. Bananele verzi şi fibrele de pectină pot fi o parte utilă a dietei BRAT. Iaurtul poate fi de ajutor. Mesele mici, dese (la oră, dacă este posibil) pot fi cele mai bune, cu administrare de glucoză în caz de vărsături. Evitarea soiei, cazeiinei şi a altor alimente alergene cunoscute poate fi benefică.

Suplimente nutritive

Dozele sunt pentru adulţi, dacă nu se indică altfel.

Vitamina A: 60 mg/zi la copii şi până la 50.000 UI/zi timp de 1 până la 2 zile pentru adulţii cu infecţii. Atenţie la doze mari (peste 10.000 UI/zi la gravide).

Acid folic: 1 mg/zi

Vitamina B12 (metilcobalamină): 600 până la 1000 mcg/zi

Picolinat de zinc: 30 mg/zi

Glutamina: 100 mg de două ori pe zi

Lactobacillus sp. şi Bifidobacteria sp. 6 până la 10 miliarde CFU de L. GG sau alt probiotic de înaltă calitate de două ori pe zi pe cale orală. Pentru prevenirea diareei induse de antibiotice, este necesară o doză de cel puţin 15 până la 20 de miliarde de organisme. Suplimentele probiotice trebuie luate cât mai departe de antibiotic. La copiii mai mici de 6 ani care se confruntă cu diaree indusă de antibiotice, probioticul trebuie administrat în fiecare zi din doza de antibiotic şi continuat timp de 1 săptămână după întreruperea antibioticului.

Saccharomyces boulardi: special pentru tratarea Clostridium difficile, o doză zilnică pentru adulţi de 1 g/zi în doze divizate (500 mg de două ori pe zi) timp de cel puţin 4 săptămâni. Poate fi utilizat adjuvant cu vancomicina.

Botanice

Berberină: Recomandările de dozare pentru berberină ar fi de la 25 până la 50 mg de trei ori pe zi sau o doză zilnică de până la 150 mg. Pentru copii, este adecvată o doză bazată pe greutatea corporală. Doza zilnică ar fi echivalentă cu 5 până la 10 mg de berberină/kg (2,2 lb) greutate corporală. Consultaţi discuţia anterioară pentru mai multe detalii.

Tormentil: 60 de picături de tinctură de două ori pe zi sau pudră de plantă la 1/4 linguriţă de două ori pe zi. La copii, 3 picaturi de extract de radacina de tormentil pe an de viata de trei ori pe zi pana la intreruperea diareei sau maxim 5 zile.

Homeopatie

Remediile tipice pentru diaree includ podophyllum, aloe, china, mercurius, fosfor, nux vomica, sulf, aconit, veratrum album şi arsenicum. Alegerea specifică a remediului trebuie să se bazeze pe pacientul individual şi pe prezentarea acestuia.

acupunctura

Punctele de acupunctură pot include ST-36 (Zusanli) şi SP-6 (Sanyinjiao), Du20 (Bai-hui), BL-20 (Pishu), CV-12 (ZongWan) şi ST-25 (TianShu).

Acupunctura este ameliorarea adecvată a stresului, precum şi tratamentul direct al problemelor intestinale şi este excelentă pentru tratarea diareei legate de HIV/SIDA.

REFERINŢE

Lim ML, Wallace MR. Diareea infecţioasă în istorie. Infect Dis Clin North Am. 2004; 18:261-274.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. Baza patologică a bolii Robbin. a 6-a ed. Philadelphia: Saunders; 1999:805-806.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Ghid de practică pentru managementul diareei infecţioase. Clin Infect Dis. 2001; 32:331-351.

Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacteriile lactice în tratamentul gastroenteritei acute cu rotavirus. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995;20:333-338.

Farthing MJ. Diareea: o problemă semnificativă la nivel mondial. Int J Agenţi antimicrobi. 2000;14:65-69.

McQuaid KR. Tractul alimentar. În: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Diagnostic şi tratament medical actual, 2000. Ed. 39. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2000:562.

Goodgame RW. Cauze virale ale diareei. Gastroenterol Clin North Am. 2001; 30:779-795.

Subbotina MD, Timchenko VN, Vorobyov MM, et al. Efectul administrării orale a extractului de rădăcină de tormentil (Potentilla tormentilla) asupra diareei cu rotavirus la copii: un studiu randomizat, dublu orb, controlat. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:706-711.

Procop GW. Infecţii gastrointestinale. Infect Dis Clin North Am. 2001;15: 1073-1108.

Stroehlein JR. Tratamentul infecţiei cu Clostridium difficile. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7:235-239.

Chiappini E, Galli L, Pecile P, et al. Rezultatele unui studiu prospectiv de supraveghere de 5 ani a rezistenţei la antibiotice în rândul izolatelor de Salmonella enterica şi a terapiei cu ceftriaxonă în rândul copiilor spitalizaţi pentru diaree acută. Clin Ther. 2002;24:1585-1594.

Woo PC, Kuhnert P, Burnens AP şi colab. Laribacter hongkongensis: o cauză potenţială a diareei infecţioase. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;47: 551-556.

Chan SS, Ng KC, Lam PK şi colab. Predictori ai culturii de scaun pozitive la pacienţii adulţi cu diaree infecţioasă acută. J Emerg Med. 2002;23:125-130.

Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Riscul de diaree cu Clostridium difficile în rândul pacienţilor spitalizaţi cu inhibitori ai pompei de protoni: studii de cohortă şi de caz-control. CMAJ. 2004; 171:33-38.

Khatami SS, Mukunda B, Ravakhah K. Coinfecţia cu Giardia lamblia şi Clostridium difficile după utilizarea ranitidinei. Am J Med Sci. 2004;327:91-93.

Cunningham R, Dale B, Undy B şi colab. Inhibitorii pompei de protoni ca factor de risc pentru diareea cu Clostridium difficile. J Hosp Infect. 2003;54:243-245.

Ahuja MC, Khamar B. Diaree asociată cu antibiotice: un studiu controlat care compară antibioticul simplu cu cei care conţin lactobacili protejaţi. J Indian Med Asoc. 2002;100:334-335.

Girardet JP, Fontaine JL. Tratamentul actual al diareei acute la sugari. Ann Pediatr (Paris). 1988;35:609-612.

Lecce JG, Clare DA, Balsbaugh RK, et al. Efectul regimului alimentar asupra diareei de înţărcare cu rotavirus-Escherichia coli a purceilor. J Clin Microbiol. 1983;17:689-695.

Pietschnig B, Javaid N, Haschke F şi colab. Boli diareice acute: tratamentul cu soluţie vâscoasă de morcov-orez este mai eficient decât soluţia SRO. Monatsschr Kinderheilkd. 1992;140:426-430.

Rabbani GH, Teka T, Saha SK, et al. Banana verde şi pectina îmbunătăţesc permeabilitatea intestinală subţire şi reduc pierderea de lichide la copiii din Bangladesh cu diaree persistentă. Dig Dis Sci. 2004 Mar;49(3):475-484.

de Mattos AP, Ribeiro TC, Mendes PS, et al. Comparaţie între dietele pe bază de iaurt, soia, cazeină şi aminoacizi la copiii cu diaree persistentă. Nutr Res. 2009 iulie;29(7):462-469.

Bhandari N, Bahl R, Sazawal S, et al. Starea de alăptare modifică efectul tratamentului cu vitamina A în timpul diareei acute la copii. J Nutr. 1997;127:59-63.

Carruthers LB. Diaree cronică tratată cu acid folic. Lancet. 1946;1:849-850.

Ayala E, Frisancho O, Chacon Yupanqui P. Modificări histologice ale ileonului distal în diareea cronică asociată cu anemie megaloblastică. Rev Gastroenterol Peru. 2004;24:117-121.

Calvert H. Starea folat şi profilul de siguranţă al antifolaţilor. Semin Oncol. 2002;29(2 suppl 5):3-7.

Felkner M, Hendricks K, Suarez L, et al. Diaree: un nou factor de risc pentru defectele tubului neural? Defecte congenitale Res Part A Clin Mol Teratol. 2003;67:504-508.

Hunter R, Barnes J, Oakeley HF şi colab. Toxicitatea acidului folic administrat în doze farmacologice la voluntari sănătoşi. Lancet. 1970;1:61-63.

Hellstrom L. Lipsa de toxicitate a acidului folic administrat în doze farmacologice la voluntari sănătoşi. Lancet. 1971;1:59-61.

Sheehy T. Acid folic: lipsa de toxicitate. Lancet. 1973;1:37.

Boss G, Ragsdale RA, Zettner A, et al. Eşecul acidului folic (acid pteroglutamic) de a afecta hiperuricemia. J Lab Clin Med. 1980;96:783-789.

Surjawidjaja JE, Hidayat A, Lesmana M. Inhibarea creşterii agenţilor patogeni enterici prin sulfat de zinc: un studiu in vitro. Med Princ Pract. 2004;13:286-289.

Basit N, Mahmood I, Siddiqui F, et al. Studii privind efectele inhibitoare ale heptanoatului de zinc asupra microorganismelor. G Batteriol Virol Immunol. 1979;72:10-20.

Giorgi PL, Catassi C, Guerrieri A. Zinc şi enteropatii cronice. Pediatr Med Chir. 1984;6:625-636.

Souba WW. Glutamina. Un substrat cheie pentru patul splanhnic. Annu Rev Nutr. 1991; 11:285-308.

Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M,

et al. Glutamina orală accelerează vindecarea intestinului subţire şi îmbunătăţeşte rezultatul după radiaţia abdominală completă. Arch Surg. 1990;125:1040-1045.

Carneiro-Filho BA, Bushen OY, Brito GA, et al. Analogii de glutamină ca terapie adjuvantă pentru diareea infecţioasă. Curr Infect Dis Rep. 2003;5:114-119.

Yalcin SS, Yurdakok K, Tezcan I, et al.

Efectul suplimentelor cu glutamină asupra diareei q, interleukinei-8 şi imunoglobulinei A secretoare la copiii cu diaree acută. J Pediatr Gastroenterol Nutr. eu

2004;38:494-501.

Markowitz JE, Bengmark S. Probiotice în sănătate şi boală la pacientul pediatric. Pediatr Clin North Am. 2002; 49:127-141.

Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Hrănirea sugarilor în spital cu Biffdobacterium biffdum şi Streptococcus thermophilus pentru prevenirea diareei şi eliminarea rotavirusului. Lancet. 1994; 344:1046-1049.

Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al. O tulpină umană de Lactobacillus (Lactobacillus casei sp tulpina GG) promovează recuperarea după diareea acută la copii. Pediatrie. 1991;88:90-97.

Brashears MM, Durre WA. Acţiunea antagonistă a Lactobacillus lactis faţă de Salmonella spp. şi Escherichia coliO157:H7 în timpul creşterii şi depozitării la frigider.

J Food Prot. 1999;62:1336-1340.

Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P,

et al. Un studiu controlat cu placebo al Lactobacillus GG pentru prevenirea diareei la copiii peruvieni subnutriţi. J Pediatr. 1999;134:15-20.

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Eficacitatea Lactobacillus GG în prevenirea diareei nosocomiale la sugari. J Pediatr. 2001;138:361-365.

Lestin F, Pertschy A, Rimek D. Fungemia după tratament oral cu Saccharomyces boulardii la un pacient cu multiple comorbidităţi. Dtsch Med Wochenschr. 2003;128:2531-2533.

Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, et al. Probiotice în gastroenterologie: indicaţii şi perspective de viitor. Scand J Gastroenterol Suppl. 2003;239:15-23.

Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M şi colab. Efectul tulpinilor probiotice de Lactobacillus la copiii mici internaţi cu diaree acută. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:411-416.

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotice pentru tratarea diareei infecţioase acute. Baza de date Cochrane Sy9t Rev. 2010 Nov 10;11:CD003048.

Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate şi boală. New York: Academic Press; 1983.

Shahani KM, Ayebo AD. Rolul lactobacililor dietetici în microecologia gastrointestinală. Am J Clin Nutr. 1980;33:2448-2457.

Prieten BA, Shahani KM. Aspecte nutriţionale şi terapeutice ale lactobacililor. J Appl Nutr. 1984;36:125-152.

Zoppi G, Deganello A, Benoni G, et al. Bacteroterapia orală în practica clinică. I. Utilizarea diferitelor preparate la sugarii trataţi cu antibiotice. Eur J Ped. 1982; 139:18-21.

Gotz VP, Romankiewics JA, Moss J. Profilaxie împotriva diareei asociate cu ampicilină cu un preparat de lactobacil. Am J Hosp Pharm. 1979;36:754-757.

Zoppi G, Balsamo V, Deganello A, et al. Bacteroterapia orală în practica clinică. II. Utilizarea diferitelor preparate în tratamentul diareei acute. Eur J Ped. 1982;139:22-24.

Hughes VL, Hillier SL. Caracteristicile microbiologice ale produselor Lactobacillus utilizate pentru colonizarea vaginului. Obstet Gynecol. 1990;75:244-248.

Hahn FE, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM. Sulfat de berberină: activitate antimicrobiană, biotestare şi mod de acţiune. Can J Microbiol. 1969; 15:1067-1076.

Johnson CC, Johnson G, Poe CF. Toxicitatea alcaloizilor pentru anumite bacterii. II. Berberină, fizostigmină şi sanguinarină. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1952;8:71-78.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creşterii şi structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia şi Tricomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85: 417-425.

Subbaiah TV, Amin AH. Efectul sulfatului de berberină asupra Entamoeba histolytica. Natură. 1967;215:527-528.

Ghosh AK, Rakshit MM, Ghosh DK. Efectul clorurii de berberină asupra Leishmania donovani. Indian J Med Res. 1983; 78:407-416.

Majahan VM, Sharma A, Rattan A. Activitatea antimicotică a sulfatului de berberină. Un alcaloid dintr-o plantă medicinală indiană. Sabouraudia. 1982;20:79-81.

Gupte S. Utilizarea berberinei în tratamentul giardiozei. Am J Dis Copil. 1975;129:866.

Bhakat MP. Studiu terapeutic al sulfatului de berberină în gastroenterita nespecifică. Indian Med J. 1974;68:19-23.

Kamat SA. Studiu clinic cu clorhidrat de berberină pentru controlul diareei în gastroenterita acută. J Assoc Physicians India. 1967;15:525-529.

Desai AB, Shah KM, Shah DM. Berberina în tratamentul diareei. Indian Pediatr. 1971;8:462-465.

Sharma R, Joshi CK, Goyal RK. Tanatul de berberină în diareea acută. Indian Pediatr. 1970;7:496-501.

Choudry VP, Sabir M, Bhide VN. Berberină în giardioză. Indian Pediatr. 1972;9: 143-146.

Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al. Studiu controlat randomizat al terapiei cu sulfat de berberină pentru diareea cauzată de Escherichia coli enterotoxigenă şi Vibrio cholerae. J Infect Dis. 1987;155: 979-984.

Mitchell WA. Medicina plantelor în practică: folosind învăţăturile lui John Bastyr. St Louis: Churchill Livingstone; 2003.

Eja ME, Asikong BE, Abriba C, et al. O evaluare comparativă a efectelor antimicrobiene ale usturoiului (Allium sativum) şi antibioticelor asupra organismelor diareice. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med.

Mar;38(2):343-348.

Gnanasekar N, Perianayagam JB. Influenţa curcuminatului de sodiu asupra diareei induse de ulei de ricin la şobolani. 2004;36(3): 177-178.

Franca CS, Menezes FS, Costa LC, et al. Proprietăţile analgezice şi antidiareice ale uleiului esenţial de Ocimum selloi la şoareci. Fitote- rapia. 2008 Dec;79(7-8):569-573.Epub

11 iulie.

Kondo S, Sattaponpan C, Phongpaichit S, şi colab. Activitatea antibacteriană a plantelor medicinale thailandeze Pikutbenjakul. J Med Asoc Thai. 2010 Dec;93(suppl 7): S131-S135.

Reichenberg J, Ullman R. Podophyllum: un medicament aproape de rutină pentru diareea călătorilor. Townsend Lett Doctors Pacienţi. 2004;252:32-33.

Iwa M, Sakita M. Efectele acupuncturii şi moxibustiei asupra motilităţii intestinale la şoareci. Am J Chin Med. 1994;22:119-125.

Tabosa A, Yamamura Y, Forno ER, et al. Efectul punctelor de acupunctură ST-36 (Zusanli) şi SP-6 (Sanyinjiao) asupra activităţii mioelectrice intestinale a şobolanilor Wistar. Braz J Med Biol Res. 2002;35:731-739.

Chang CS, Chou JW, Ko CW şi colab. Stimularea electrică cutanată a punctelor de acupunctură poate spori regularitatea mioelectrică gastrică. Digestie. 2002; 66:106-111.

Saitoh K, Kase Y, Ishige A, et al. Efectele Keishi-ka-shakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) asupra diareei şi mişcării intestinale subţiri. Biol Pharm Bull. 1999;22:87-89.

Li YL. Studiu clinic şi experimental privind tratamentul diareei la copii prin granule de diaree la copii-oprire rapidă. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1991;11: 79-82,67.

Chang CS, Chou JW, Wu CY şi colab. Aritmia gastrică indusă de atropină nu este normalizată prin electroacupunctură. Dig Dis Sci. 2002;47:2466-2472.

Park ES, Jo S, Seong JK și colab. Efectul acupuncturii în tratamentul porcilor tineri cu diaree indusă de Escherichia coli. J Vet Sci. 2003;4:125-128.

Hwang YC, Jenkins EM. Efectul acupuncturii asupra porcilor tineri cu diaree indusă de Escherichia coli enteropatogenă. Am J Vet Res. 1988;49: 1641-1643.

Chavez C. Afaceri înțepătoare: punctele fine ale acupuncturii. Conştient de poziţie. 1995; ianuarie-feb: 14-15.

Yang S. Aplicarea xiang cheng san în tratamentul diareei cronice prelungite la copii. J Tradit Chin Med. 1995;15: 214-219.

Huson C. Acupunctura si medicina traditionala orientala in tratamentul HIV si SIDA. PAS Perspect. 1996;8:2-3.

Anastasi JK, McMahon DJ. Strategii de testare pentru reducerea diareei la persoanele cu HIV folosind medicina tradiţională chineză: acupunctura şi moxibuşţia.

J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2003;14:28-40.

Yamashita H, Tsukayama H, Tanno Y,

et al. Evenimente adverse în tratamentul cu acupunctură şi moxibustie: un studiu de şase ani la o clinică naţională din Japonia. J Complement Altern Med. 1999;5:229-236.

Infertilitate, feminin

Leah Hechtman, M Sci Med (RHHG), BHSc (Naturopatie), ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Incapacitatea de a concepe un copil după 12 luni de relaţii sexuale regulate neprotejate (cel puţin de două ori pe săptămână) cu acelaşi partener de sex masculin şi în absenţa cauzelor masculine.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Se crede că femeile contribuie la 50% din cazurile de infertilitate ca factor primar (30%) şi combinat (20%). Statisticile privind infertilitatea sugerează că 1 din 7 cupluri din Statele Unite se confruntă cu această afecţiune. Se defineşte prin lipsa concepţiei după 12 luni de act sexual regulat neprotejat (cel puţin de două ori pe săptămână) cu acelaşi partener masculin şi în absenţa cauzelor masculine. După 12 luni se recomandă intervenţia şi tratamentul. Este recomandabil să se iniţieze intervenţia şi tratamentul mai devreme pentru femeile cu vârsta peste 35 de ani. După acest timp, recomandările sunt ca femeile să primească o revizuire şi o discuţie cuprinzătoare despre concepţia naturală sau asistată din cauza preocupărilor legate de vârstă.

Fertilitatea unei persoane este o reflectare a sănătăţii şi bunăstării sale generale. Deoarece suntem construiţi genetic pentru a transmite cele mai bune informaţii pentru următoarea generaţie, se crede că vârstele optime pentru reproducere sunt între 18 şi 35 de ani pentru o femeie şi 16 şi 40 de ani pentru un bărbat.

Întârzierea deciziei de a avea copii contribuie la proporţia cuplurilor care sunt involuntar fără copii. Studiile demografice1 şi clinice2 au arătat că femeile au o fertilitate optimă înainte de vârsta de 30 până la 31 de ani. După vârsta de 31 de ani, probabilitatea de concepţie scade rapid, dar acest lucru poate fi parţial compensat prin inseminarea continuă pentru cicluri suplimentare. În plus, probabilitatea unui rezultat advers al sarcinii începe să crească cam la aceeaşi vârstă.2

Ulterior, fertilitatea scade treptat, cu o accelerare spre vârsta de 40 de ani. La femei, fertilitatea rămâne relativ stabilă până la vârsta de 30 de ani, producând în general peste 400 de sarcini la 1000 de femei expuse pe an; apoi începe să scadă substanţial.3 Până la vârsta de 45 de ani, rata fertilităţii este de doar 100 de sarcini la 1000 de femei expuse.4 Deja la vârsta de 40 până la 41 de ani, jumătate dintre femei îşi vor fi pierdut complet capacitatea de reproducere. Este în general acceptat că îmbătrânirea reproductivă este de fapt îmbătrânirea ovariană şi este legată de scăderea cantităţii şi calităţii fondului de foliculi conservaţi în ovare.5

Pentru realizarea unei concepţii normale sunt necesare următoarele:3

Producţia de spermatozoizi viabile în ceea ce priveşte motilitatea, morfologia, numărul şi integritatea ADN-ului

Transportul spermei prin tractul genital masculin şi depunerea în tractul genital feminin, de obicei lângă colul uterin în timpul actului sexual

Producţia normală de ovocite (ovulaţia) de către ovare

Transportul spermatozoizilor şi ovocitului în tractul genital feminin la locul fecundaţiei într-o trompa uterină

Penetrarea spermatozoizilor în ovocit, fertilizarea, dezvoltarea unui preembrion şi transportul şi implantarea acestuia în uter

Cititorul este direcţionat către capitolul 180, Infertilitate, masculin, pentru informaţii specifice pentru partenerul de sex masculin. În plus, capitolul 180 acoperă definiţiile infertilităţii – primară, secundară şi inexplicabilă.

TABELUL 179-1 Cauzele infertilităţii feminine

Tulburări de ovulaţie (40%) Îmbătrânire

Date de la Jose-Miller, A., Boyden, JW, Frey, KA. Infertilitate. Am Fam Physician 2007;75:849-858.

Fecunditatea este definită ca şansa de concepţie a cuplului într-un singur ciclu menstrual. Rata de succes lunară normală pentru cuplurile care încearcă să conceapă în mod natural la vârsta de 25 de ani este de 25%. Această cifră scade odată cu vârsta, în special după vârsta de 35 de ani pentru femei. Se credea cândva că vârsta unei femei este singurul factor major care contribuie; cu toate acestea, acum se ştie că fertilitatea masculină scade odată cu vârsta, concomitent cu anomalii evidente în parametrii spermei.

Probabilitatea fecundităţii unui cuplu este calculată pentru a determina şansa lunară pe care o are un cuplu de a concepe un copil. Acesta ia în considerare o serie de variabile şi consideraţii atât pentru partenerii de sex masculin, cât şi pentru femei. În diagnosticarea cauzei infertilităţii, este important să luăm în considerare toate variabilele ca elemente ale sănătăţii reproductive şi fertilităţii unui cuplu. Prezentarea clinică poate sugera fie impedimente evidente de fertilitate (de exemplu, anomalie genetică), fie fiecare partener poate avea probleme minore de sănătate care, atunci când sunt combinate, constituie impedimente majore pentru un rezultat de fertilitate de succes (Tabelul 179-1).

Tratament integrativ al infertilităţii

Tehnologii de reproducere asistată şi naturopatie

Statisticile sugerează că 4,6% dintre sugarii din SUA născuţi în 2005 (interval de incertitudine de 95%: 2,8% până la 7,1%) au rezultat din tratamente de ovulaţie care nu implică tehnologii de reproducere asistată (ART). Datele Sistemului Naţional de Supraveghere ART indică faptul că tratamentele ART reprezintă în prezent 1,2% din totalul născuţilor vii din SUA, 16% din gemenii din SUA şi 38% din sugarii născuţi vii de ordin superior (cvadrupleţi sau mai mulţi) din SUA.7 Prin urmare, medicul naturist prudent trebuie să fie conştient de potenţialele interacţiuni şi să ia în considerare fiecare protocol de tratament în consecinţă. Este recomandabil ca clinicienii să recomande următoarea abordare pacienţilor lor pentru un tratament sigur şi integrat: • Înainte de un ciclu de fertilizare in vitro (FIV), trebuie încurajat un program preconcepţional de 3 până la 4 luni pentru ambii parteneri, pentru a asigura o stare nutriţională adecvată şi detoxifiere pentru a optimiza rezultatul de succes.

Orice factori cauzali sau contributivi care pot împiedica succesul unui ciclu FIV ar trebui investigaţi şi eliminaţi cu atenţie.

Orice afecţiuni de sănătate preexistente în timpul ferestrei de preconcepţie de trei până la patru luni trebuie abordate şi tratate.

În timpul unui ciclu de FIV, este crucial să se permită o comunicare optimă între medicul naturist şi specialistul în fertilitate pentru a preveni orice interacţiune. Ar trebui încurajate recomandările legate de dietă şi stilul de viaţă; cu toate acestea, prescripţiile de medicamente nutriţionale şi/sau pe bază de plante trebuie să ia în considerare potenţialele

interacţiuni negative cu medicamentele FIV. Ca atare, toate prescripţiile trebuie să fie individualizate.

Odată ce FIV s-a încheiat şi s-a obţinut un rezultat de succes, tratamentul poate fi modificat pentru a sprijini sarcina, concentrându-se pe prevenirea avortului spontan în primul trimestru şi apoi ajustându-se pe măsură ce sarcina continuă.

Optimizarea fertilitatii naturale

Concepţia naturală este în mod clar scenariul ideal pentru orice cuplu. Prin urmare, este necesar să se evalueze câteva variabile cheie, inclusiv detectarea ovulaţiei şi momentul şi frecvenţa actului sexual. Înainte ca infertilitatea să fie diagnosticată, recomandările actuale sunt de a încuraja cuplurile să încerce să concepe timp de cel puţin 12 luni de act sexual neprotejat, programat corespunzător. Perioada de timp este redusă în cuplurile în care femeia este mai în vârstă de 35 de ani. La aceste cupluri, diagnosticul de infertilitate se realizează după 6 luni.

Fertilitatea unui cuplu este în general cea mai mare în primele luni de sex neprotejat şi scade treptat ulterior. Dacă nu are loc nicio concepţie în primele 3 luni, fecunditatea lunară scade substanţial în rândul celor care îşi continuă eforturile de a rămâne însărcinate.8 Prin urmare, cuplurile care sunt susceptibile de a concepe în mod natural sunt probabil să o facă în câteva cicluri scurte. În cazurile în care concepţia durează mai mult, pot fi prezente şi alte impedimente. Aceştia pot fi factori fizici sau genetici, care pot necesita asistenţă din partea ART. Cu toate acestea, cauza poate fi pur şi simplu o variabilă de sănătate combinată, cum ar fi o deficienţă nutriţională flagrantă. Investigaţiile adecvate, aşa cum se discută mai târziu în acest capitol, vor elucida abordarea necesară.

Cuplurile ar trebui încurajate să încerce concepţia în timpul ferestrei fertile. Un ovul recent ovulat va supravieţui doar câteva ore (maximum 24 de ore); totuşi, spermatozoizii pot supravieţui până la 5 până la 6 zile în prezenţa lichidului cervical de calitate fertilă. Fereastra fertilă este cel mai bine definită ca intervalul de 6 zile care se termină în ziua ovulaţiei.9 Pe măsură ce estrogenul creşte la femeie înainte de ovulaţie, ea produce lichid cervical de calitate fertilă, care protejează spermatozoizii de pH-ul acid al vaginului, oferă un mediu în care poate călători şi oferă susţinere nutritivă pentru a supravieţui în călătoria sa.

O concepţie greşită larg răspândită este că ejaculările frecvente scad fertilitatea masculină. Un studiu retrospectiv a analizat 9489 de bărbaţi cu o calitate normală a spermei, concentraţii şi motilitate normale şi a constatat că profilurile au rămas normale chiar şi cu ejacularea zilnică.

În sprijinirea pacienţilor cu concepţie naturală, detectarea ovulaţiei este o componentă cheie. Caseta 179-1 include principalele metode disponibile şi evidenţiază cea mai adecvată aplicare a acestora.

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Evaluarea reproductivă feminină

O evaluare amănunţită a pacientului este crucială pentru a determina cu exactitate starea generală de sănătate a ei şi a fertilităţii. Unele dintre aceste evaluări

Graficul fertilităţii încorporează luarea în considerare a temperaturii bazale a corpului (temperatura de veghe) şi modificările atât în lichidul cervical, cât şi în poziţia cervicală.

Temperatura de trezire este o măsurătoare retrospectivă care confirmă apariţia ovulaţiei. Este capabil să ajute la prezicerea ovulaţiei numai odată ce o femeie este conştientă de modificările ei ciclice. Este folosit pentru a confirma trecerea luteală la progesteron şi este benefic pentru evaluarea lungimii fazelor foliculare şi luteale. De asemenea, este utilizat pentru a evalua stabilitatea progesteronului în faza luteală pentru a sprijini implantarea şi sarcina; poate confirma şi ciclurile anovulatorii. Progesteronul face ca endometrul să susţină implantarea unui ovul fertilizat. De asemenea, face ca temperatura să crească perceptibil, de obicei 0,4 ° F/0,2 ° C. Temperatura este cel mai bine luată imediat după trezire, după un minim de 6 ore de somn neîntrerupt, prin evaluare orală.

Lichidul cervical de calitate fertilă este produs cu 3 până la 5 zile înainte de ovulaţie, ca răspuns la creşterea nivelului de estrogen înainte de creşterea LH. Spermatozoizii pot supravieţui, teoretic, timp de 5 până la 6 zile în prezenţa lichidului cervical de calitate fertilă. Rolul lichidului cervical este multifaţetat; tamponează pH-ul vaginului pentru a oferi un mediu primitor pentru supravieţuirea spermei; oferă un mediu în care spermatozoizii să înoate în călătoria lor prin sistemul reproducător al femelei; oferă suplimente nutriţionale pentru supravieţuirea spermei; şi acţionează ca un lubrifiant pentru a creşte plăcerea sexuală şi a creşte frecvenţa actului sexual, oferind astfel mai multe oportunităţi de concepţie. Evaluarea ar trebui să fie efectuată din vagin (introducând un deget în orificiul vaginal şi extragerea lichidului pentru evaluare) mai degrabă decât să se bazeze pe hârtie igienică sau schimbări de lenjerie intimă.

Evaluarea poziţiei colului uterin este cea mai controversată dintre autoevaluări, specialiştii în reproducere discreditând adesea valoarea acesteia. Acest lucru se datorează faptului că poziţia colului uterin este afectată de numeroase variabile, inclusiv de sincronizarea mişcărilor intestinale. Ţesutul cervical este sensibil la fluctuaţiile estrogenului şi produce modificări fizice şi tangibile atunci când ovulaţia se apropie. Semnele de fertilitate includ o înmuiere, deschiderea orificiului cervical, umezeala crescută din lichidul cervical şi o prelungire a canalului vaginal pe măsură ce colul uterin se scurtează departe de orificiul vaginal. Semnele de infertilitate includ os închis, întărire, scurtare şi uscăciune.

Testarea ovulaţiei pe bază de urină detectează creşterea LH care apare înainte de ovulaţie, care apare de obicei cu 24 până la 36 de ore înainte de ovulaţie. Testarea

poate produce rezultate fals pozitive şi este nerecomandabilă la femeile cu PCOS sau alte afecţiuni similare din cauza creşterii LH la aceste populaţii. În plus, deoarece spermatozoizii necesită un timp optim de călătorie de 2 zile, detectarea creşterii LH poate fi adesea prea târziu pentru a optimiza concepţia. Prin urmare, este recomandabil să vă asiguraţi că toate variabilele sunt mai degrabă sincronice decât izolate. În plus, există unele femei a căror creştere a LH este mai scurtă (12 ore sau mai puţin). Acest lucru poate apărea la cei cu hiperprolactinemie şi alte afecţiuni care interferează cu secreţia de FSH/LH din hipofiza anterioară. La aceşti indivizi este recomandabil să se încurajeze testarea LH de două ori pe zi (adică, dimineaţa şi seara), deoarece adesea pot „să rate" creşterea.

Testele şi instrumentele de evaluare a salivei îşi bazează justificarea pe premisa că, odată cu creşterea fluctuaţiilor estrogenului, modificările lichidului cervical sunt sincronice cu alte medii fluide, inclusiv cu saliva. Potenţialul de fertilitate este detectat prin prezenţa unui model de „ferigă" în salivă (văzut la microscopie) care sugerează o sincronicitate în modificările lichidului cervical care permit călătoria spermatozoizilor. Această metodă este inadecvată pentru pacienţii în vârstă din cauza reducerilor naturale ale estrogenului şi, de asemenea, nu este optimă pentru pacienţii cu hipotiroidie din cauza relaţiei dintre estrogen şi funcţia tiroidiană. În plus, se recomandă prudenţă la pacienţii care se confruntă cu deplasarea estrogenului, cum ar fi cei cu fibrom şi/sau endometrioză.

poate necesita trimitere la un specialist în fertilitate, ginecolog sau endocrinolog; totuşi, medicul naturist ar trebui să efectueze întrebări amănunţite pentru a elucida o istorie completă şi pentru a evalua factorii cauzali sau contributivi (Tabelul 179-2). Toţi pacienţii cu fertilitate ar trebui să fie examinaţi cu întrebările din Tabelul 179-3, iar investigaţiile din etapa 1 trebuie efectuate cu toţi pacienţii cu fertilitate (Tabelul 179-4).

Complicaţii

Avort

Acoperirea cuprinzătoare a subiectului avortului spontan depăşeşte scopul acestui capitol. Deoarece incidenţa este la una din patru sarcini,16 medicul naturist prudent ar trebui să fie informat despre contextul, evaluările utile şi abordările de tratament ale avortului spontan, ca parte a abordării holistice a fertilităţii feminine.

Implantarea embrionului în curs de dezvoltare în endometrul receptiv este un eveniment critic şi cheie în stabilirea sarcinii timpurii. Procesul unic de aderenţă celulară a trofoblastului la endometru în momentul implantării şi invazia sa ulterioară în ţesutul matern este echilibrat dinamic prin exprimarea moleculelor specifice de adeziune celulară şi a semnalelor endocrine, paracrine şi autocrine. Procesul poate fi privit ca o serie de

evenimente distincte, dintre care multe sunt similare cu cele ale unei reacţii inflamatorii şi sunt foarte influenţate de factorii prezenţi în micromediul uterin, inclusiv hormoni, factori de creştere şi citokine inflamatorii şi proinflamatorii.17 Secreţia unui număr de factori realizează modularea răspunsului imunologic al trofoblastului. Citokinele produse la interfaţa fetal-mamă joacă un rol cheie în reglarea toleranţei materne la făt şi a sarcinii de succes.

Deşi aproximativ 25% din toate sarcinile recunoscute duc la avort spontan, mai puţin de 5% dintre femei vor avea două avorturi consecutive şi doar 1% vor avea trei sau mai multe.16 Pierderea recurentă a sarcinii este o boală diferită de infertilitate, definită prin două sau mai multe sarcini eşuate.18 Când cauza este necunoscută, fiecare pierdere a sarcinii poate fi adecvată pentru a determina dacă este adecvată o evaluare atentă. Deşi consensul general este de a evalua după trei sau mai multe pierderi, este mai în concordanţă cu paradigma naturistă să revizuim toţi pacienţii chiar şi după primul şi mai cuprinzător după al doilea sau ulterior avort spontan.

Riscul de avort spontan este cel mai mare imediat după implantare. Se crede că aproximativ 50% din toate ouăle fertilizate nu supravieţuiesc, ies cu o perioadă normală (sau uşor târzie). Acest lucru este adesea denumit „avort spontan neobservat", deoarece de obicei nu este recunoscut oficial de către femeie, care nu este niciodată conştientă de sarcina ei.

Rezumând scenariile clinice posibile, este util să le grupăm în trei categorii distincte:

Pentru ca o sarcină sănătoasă şi viabilă să iniţieze şi să continue cu succes, o serie de evenimente biochimice, anatomice şi moleculare trebuie să aibă loc în mod sistematic şi în timp util. Orice abatere poate perturba procesul şi poate întrerupe sarcina.

Continuumul clinic suprapus de prezentare poate intra în conflict cu sau complica prezentarea de fertilitate. Fiecare prezentare clinică are potenţialul de a se prezenta ca infertilitate (eşec de implantare ocultă), avort spontan subclinic sau clinic în primul trimestru, o pierdere fetală la jumătatea trimestrului înainte de viabilitate, o naştere prematură sau ca un defect congenital care se prezintă la sau după termen. Fiecare prezentare este unică şi trebuie luată în considerare holistic şi individual.

Modificat de la Hechtman, L, 2011, Clinical naturopathic medicine. Sydney, Australia: Elsevier; 2011.

TABEL 179-3 Etapa 1 Investigaţii

Modificat de la Hechtman, L, 2011, Clinical naturopathic medicine. Sydney, Australia: Elsevier; 2011.

TABEL 179-4 Etapa 2 Investigaţii

Modificat de la Hechtman, L, 2011, Clinical naturopathic medicine. Sydney, Australia: Elsevier; 2011.

Numărul de similitudini dintre avorturile spontane anterioare (dacă există) poate permite clinicianului să stabilească scenariul cel mai definitiv şi să dezvolte şi să ajusteze tratamentul în consecinţă.

După cum se vede în Tabelul 179-5, diferite afecţiuni pot fi asociate cauzal sau coincident cu avortul spontan.

Cauzele clasice ale avortului spontan

Genetice/cromozomiale: 60% sau mai mult din avorturile spontane precoce se datorează anomaliilor cromozomiale.

Vârsta: după 40 de ani, o treime din sarcini se termină cu avort spontan.

Anomalii hormonale: deficienţele fazei luteale (progesteron scăzut) sunt cauza cea mai frecventă. Acest lucru poate fi asociat cu hiperprolactinemie.

Anomalii metabolice: niveluri slab controlate de zahăr din sânge sau diabet zaharat; sindromul ovarelor polichistice creşte riscul de avort spontan.

Anomalii uterine: deformarea cavităţii uterine poate reprezenta 15% până la 20% dintre avorturile spontane.

Sindromul antifosfolipidic: acesta poate reprezenta 3% până la 15% din pierderile de sarcină.

Trombofilii: risc crescut de tromboză şi, în consecinţă, risc crescut de pierdere a sarcinii, în special în a doua jumătate a sarcinii.

Factori masculini: ADN anormal al spermei (vezi capitolul 180 pentru o discuţie completă).

Inexplicabil: nu se găseşte nicio explicaţie la 50% până la 75% dintre cupluri.

Cauze inexplicabile ale avortului spontan. Atunci când cauzele avortului spontan sunt inexplicabile, medicul naturist poate oferi cel mai benefic sprijin şi îngrijire. Un avort spontan, în special o pierdere în primul trimestru, poate apărea din orice număr de motive biologice naturale. O deficienţă marcată a oricărui nutrient (macro sau micro)

poate provoca, teoretic, un avort spontan. O discuție completă despre macro și micronutrienți și relația lor cu pierderea sarcinii este oferită mai târziu în acest capitol. În plus, luarea în considerare de către medicul naturist a sănătății generale a pacientului și revizuirea cuprinzătoare a tuturor celorlalți factori este de neprețuit.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Sprijinirea fertilităţii feminine

Când i se cere să ia în considerare un pacient cu infertilitate, este esenţial ca medicului să evalueze mai mulţi factori iniţial pentru a determina cea mai bună abordare a tratamentului. Ca şi în cazul fertilităţii masculine, tratamentul naturist nu poate aborda toate variabilele, cum ar fi factorii genetici sau impedimentele fizice evidente; cu toate acestea, poate atenua diverse prezentări. În evaluarea inițială a clinicianului, obiectivul principal este să evalueze pacientul în mod corect și holistic. Prin urmare, trebuie luată în considerare sarcina anterioară a pacientului, durata infertilităţii, vârsta partenerului, severitatea patologiei prezente şi alţi factori. De exemplu, în cazul unei femei de 41 de ani care nu a avut nicio sarcină anterioară, este infertilă timp de 2 ani și suferă de endometrioză, este crucial să se inițieze îngrijirea integrativă cu un specialist REI/fertilitate, deoarece este probabil să fie necesară ART. Dacă acest pacient ar fi solicitat consultație cu 4 ani mai devreme, constrângerile de timp nu ar fi la fel de severe și paradigma naturistă ar fi, eventual, de ajutor. Din păcate, vârsta este una dintre variabilele care nu pot fi modificate. În mod similar, dacă cuplul încorporează gameţi donatori, clinicianul trebuie să recunoască potenţialele limitări ale tratamentului.

Un rezumat util pentru a delimita abordările posibile este următorul:

Condiţii tratabile: Unii pacienţi prezintă deficienţe evidente sau procese de boală care necesită intervenţii pentru a-şi îmbunătăţi fertilitatea naturală. Majoritatea oamenilor răspund pozitiv la un program de preconcepţie care se concentrează pe detoxifiere, care permite concepția mai ușor la încheiere.

Subfertilitate iremediabilă: în urma intervenției naturiste, este posibil ca unii factori de infertilitate să nu fie posibil de tratat sau, alternativ, poate fi necesară trimiterea pentru ART/FIV.

Sterilitate feminină netratabilă: aceasta poate apărea în cazuri de pacienţi maturi, tulburări genetice sau afecţiuni anterioare care

EVALUARE

JUSTIFICARE

INTERPRETARE

La prezentare: în orice moment al ciclului ovarian (menstrual).

Evaluare generală de sănătate, inclusiv CBC, LFT, UEC, glucoză a jeun, grupa sanguină şi aglutinine

Folat de celule roşii, vitamina B12 seric

Control medical general

Diverse; evaluarea factorilor combinatori.

Homocisteină a jeun

Testele funcţiei tiroidiene (TFT)

Antitiroglobuline Abs (TG Abs), Tiroid Peroxidaza Abs (TPO Abs), Abs receptori TSH

Glicemia a jeun

Testosteron seric, indice de androgeni liberi, SHBG, +/- androstendionă.

Anticorpi seric gliadină (IgG, IgA), niveluri serice de IgA şi anticorpi împotriva transglutaminazei tisulare sau anticorpilor endomiziali.

Dacă pacientul urmează deja o dietă cu conţinut scăzut de gluten sau fără gluten, se recomandă trimiterea pentru screening-ul genei celiace. Reţineţi că este doar 95% precisă şi o citire negativă nu este concludentă.

Depistarea infecţiilor în sarcină (rubeolă, hepatite B, hepatite C+, HIV, toxoplasmoză, CMV, EBV)

Cupru seric, zinc seric şi ceruloplasmină

Deficienţă nebănuită de folat; dacă este scăzut, testaţi homocisteina serică a jeun.

Creşterile se pot corela cu constatările vitaminelor B9 şi B12, prezenţa (sau absenţa) polimorfismului MTHFR şi coagularea sau anomaliile vasculare.

Deşi hipotiroidismul uşor este puternic asociat cu anovulaţia, chiar şi hipertiroidismul uşor este puternic asociat cu avortul spontan.

Prezenţa anticorpilor tiroidieni poate apărea cu un TFT normal (în special TPO Abs) şi este strâns corelată cu un avort spontan în primul trimestru

Evaluaţi diabetul preclinic, dacă este crescut, evaluaţi insulina şi HbA1c (± GTT) şi evaluaţi factorii PCOS

Ecran pentru PCOS. Dacă rezultatele sunt pozitive, confirmaţi cu ziua

7 ecografie.

Boala celiacă asimptomatică este o cauză ocazională (deşi nu neechivocă) a infertilităţii inexplicabile sau a avortului spontan repetat.

Subdiagnosticat la femeile adulte tinere (prevalenţa populaţiei 1:250 şi satisface criteriile OMS pentru screeningul populaţiei20)

Fiecare infecţie se poate corela cu eventualităţile de avort spontan (în funcţie de fiecare infecţie şi de momentul sarcinii)

Boala Wilson, o tulburare rară de depozitare a cuprului, se poate prezenta la femeile tinere cu avorturi repetate înainte de apariţia altor simptome şi semne (boală hepatică, inele Kayser-Fleischer, disfuncţie cerebrală).21

Screen pentru niveluri ridicate de cupru şi ceruloplasmină; se confirmă cu excreţie urinară crescută de cupru de 24 de ore (şi apoi biopsie hepatică).

La evaluarea stării zincului, trebuie respectat un raport zinc:cupru de 1:1. Suplimentarea cu zinc poate fi apoi calculată în funcţie de necesităţi.

Suplimentarea cu folaţi în deficienţa de vitamina B12 maschează anemia pernicioasă şi riscul degenerării subacute a măduvei spinării.

RBC şi serul nu sunt instrumente de evaluare definitive pentru aceşti nutrienţi. Evaluări suplimentare pot fi justificate.

Trataţi conform indicaţiilor cu doze mari de vitamine B6, B9 şi B12. Corelaţi constatările cu vitaminele B9 şi B12 şi starea MTHFR.

Este important să păstraţi toate aspectele unui TFT bine în limitele normale: evitaţi înlocuirea tiroidiană chiar şi uşor excesivă în cazurile de hipotiroidism.

Avortul spontan este crescut în prezenţa oricăruia dintre Abs tiroidieni care se corelează direct cu cerinţele de modulare imună a gestaţiei (adică, implantare şi pe tot parcursul primului trimestru la incremente individuale).

Avortul spontan este crescut în diabetul zaharat şi PCOS.

Avortul spontan este mai probabil să apară din cauza dezvoltării foliculare dezordonate şi a funcţiei ovocitelor.

Confirmarea se face prin biopsie de intestin subţire necesară pentru diagnostic, cu toate acestea, aceasta va necesita consumul de gluten timp de trei luni. Opinia clinică obiectivă este necesară pentru a justifica această necesitate în contextul fertilităţii. Reţineţi că lipsa bolii celiace la o femeie cu disfuncţie reproductivă altfel inexplicabilă s-ar putea dovedi

jenantă atunci când, mai târziu, se manifestă mai clasic. Prezentarea clasică poate include anemie marcată și/sau deficiențe nutriționale generale

După cum este indicat cu fiecare evaluare.

Prevalența populației este de ~1:30.000 (în orice grup etnic); Frecvența purtătorului genei mutante ATP7B este de ~1:90; sunt cunoscute peste 100 de mutații și persoanele afectate sunt de obicei heterozigoți compuși.

Mecanism posibil: niveluri crescute de cupru în secreţiile uterine compromiţând funcţia mitocondrială în conceptus. În plus, nivelurile crescute de cupru sunt antagoniste faţă de absorbţia zincului şi vor justifica suplimentarea. În funcţie de citirea cuprului, tratamentul cu agenți de legare a cuprului poate fi necesar și s-a demonstrat că inversează pierderile de sarcină.

Cheie

Referire medicală generală sau naturistă

Subspecialist în endocrinologie reproductivă și infertilitate

Interes de cercetare în avortul spontan recurent

A continuat

comun.

Histerosalpingograma

Anticorp antinuclear, anticorp anticardiolipină (IgM, IgG), inhibitor de lupus/anticoagulant, imunoglobulina A (IgA)

Pentru evaluarea permeabilității tubare și a structurii trompelor uterine Screening pentru sindromul antifosfolipidic, fie secundar LES, fie, mai frecvent, dar adesea mai puțin agresiv, primar

CA-125

Anticorp anti-TjA (hemolizină anti-PP1Pk)

Ecran de trombofilie

Testarea PCR pentru trombofilie

(evaluări ADN)

Prezența nu confirmă automat cancerul; cu toate acestea, se poate corela cu afecțiuni canceroase, endometrioză sau tulburări proliferative

Rar, dar bine descris22

Proteina S, proteina C, rezistenta la proteina C activata (APC), antitrombina III

Test pentru factorul V Leiden, protrombina G20210A, MTHFR C677T și A1298C

Hormonul anti-mullerian (AMH)

Nivelurile reduse pot indica lipsa rezervei ovariene. Nivelurile crescute pot indica PCOS.

Adresă, după caz

Testele de laborator pentru anticorpii anticardiolipină nu sunt bine standardizate și interpretările creșterilor izolate sunt dificile.

LES necesită trimitere la imunolog sau reumatolog.

Tratamentul cazurilor definite este tratat prin mijloace alopate cu heparină cu greutate moleculară mică, progesteron vaginal (imunosupresiv local), corticosteroizi și ocazional plasmafereză.

Mijloacele naturopatice includ modularea imunității, normalizarea coagulării sângelui și modificarea dietei pentru a susține sistemele imunitare și hematologice adecvate.

În cazurile de endometrioză, poate indica o dezvoltare crescută, un management defectuos sau factori care contribuie la avortul spontan

Plasmafereza și înlocuirea cu imunoglobuline în timpul sarcinii pot permite nașterea la termen23

Deficiență de proteină S: creșterea avortului spontan în al doilea trimestru x 7,4.

Deficiență de proteină C: mai puțin convingătoare

Rezistență APC: primul trimestru x 2,1, al doilea trimestru x 3,317.

Meta-analiza24 raportează următoarele riscuri crescute de avort spontan cu homozigozitate:

Factorul V Leiden: primul trimestru x 2,1, al doilea trimestru x 3,3.

Protrombina G20210: primul trimestru x 2,3, al doilea trimestru x 2,3.

Alele MTHFR (crește riscul de avort spontan cu homocisteină crescută): x 4,3 (dacă sunt controlate cu folat adecvat, pot proteja efectiv împotriva avortului spontan și întârzierea creșterii intrauterine). Modelul naturopatic recunoaște, de asemenea, impactul MTHFR asupra metabolismului folat și efectele sale ulterioare asupra asigurării că replicarea ADN-ului în fiecare celulă (inclusiv celulele fătului) este consecventă. În plus, acidul folic este responsabil pentru o serie de alte roluri în organism. Prin urmare, o anomalie MTHFR se poate corela cu o serie de alte probleme de sănătate, indiferent de starea homocisteinei.

Interpretarea este controversată, totuși, în cazurile de scădere a AMH, consultați specialistul în fertilitate și, eventual, ART concomitent.

Ziua 7 a ciclului menstrual (sau estimată cu 1 săptămână înainte de ovulaţie)

Ecografia transvaginala

Evaluarea uterului Endometrul normal este > 5 mm grosime şi echolucent (gros

endometrul ecogen înseamnă hiperplazie sau polip; dacă este subţire, luaţi în considerare endometrita). Evaluaţi pentru fibrom sau diagnosticaţi alte anomalii uterine.

Evaluarea ovariană Foliculii prezenţi în ovar indică numărul tipic de

ouă realizabile: mulţi foliculi periferici indică PCOS; putini foliculi pot indica premenopauza (sau oopauza).

Tampoane vaginale şi cervicale şi cultură Vaginoză, fie Gardneralla vaginalis, fie alt organism (tampoanele cervicale sunt adesea indicate pentru creşterea excesivă, cu pierderea de Lactobacillus.

interpretarea cea mai exactă) Infecţii genito-urinale primare: Chlamydia trachomatis.

Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae

Infecţii genito-urinale secundare: Gardnerella vaginalis, streptococ grup B, streptococ beta-hemolitic, stafilococ auriu, stafilococ millerii

7 zile după ovulaţie (de obicei, zilele 21-28)

Progesteronul seric (P4) Screening pentru confirmarea ovulaţiei Dacă <35 nmol/L, luaţi în considerare investigaţii suplimentare cu

ovulatie de fermitate.

Susţine cascadele de progesteron după cum este necesar.

12 zile postvulaţie (faza premenstruală)

Biopsie endometrială premenstruală pentru datare Verificaţi acţiunea integrată a aproape 2 săptămâni de progesteron asupra decidualizării stromale deseori deficitare în dezordi- decidualizarea endometrului; confirmaţi scăderea progesteronului a ovulaţiei (ajustaţi tratamentul în funcţie de

ating un nivel scăzut şi negativ BhCG cu o zi înainte de test. cated dacă este prezent).

Investigaţie extrem de critică în timp: utilitatea pierdută dacă per- O deficienţă poate indica şi atro- formată endometrială în faza luteală mijlocie. phy (care poate fi netratabil) sau, rar, a

defect molecular: în aceste două cazuri, gestaţia surogat poate fi singura opţiune de tratament.

Cel mai bun screening pentru baze moleculare rare pentru eşecul decidualizării care provoacă eşecul implantării. Biopsia endometrială premenstruală pentru laboratoarele de specialitate poate căuta abundenţa relativă a NK periferice. Dacă este nefavorabil, luaţi în considerare subseturile de limfocite vaginale de progesteron (celule T) pe imuno- celule NK (CD57+) comparativ cu uterul normal (CD56+) NK în timpul sarcinii timpurii. Relevanţa constatărilor

tochimia [cu subseturi de celule T adjuvante în raport cu numărul de celule T25 este conflictuală. Tratament naturopatic

în sânge] măsurile se adaptează la modulul imunitar

răspuns în cazurile relevante.

Date de la Jansen R., Gee A. Testarea pentru avort spontan. O&G Magazine 2008: 10(2):48-52.

Cheie: CBC (hemograma completă), CMV (Citomegalovirus), GTT (Test de toleranţă la glucoză), FIV (fertilizare in vitro), MTHFR (Metilen Tetra Hidro Folat Reductază), PCOS (Sindromul ovarului polichistic), PGD (Diagnostic pre-genetic), RBC (Red Blood Cell Miscarage), (SHB), Miscarage (SHB) Globulină), LES (lupus eritematos sistemic), TPO (anticorpi peroxidază tiroidian), OMS (Organizaţia Mondială a Sănătăţii).

compromite fertilitatea. Adopţia sau donarea de ovocite sunt singurele posibilităţi pentru cuplurile din acest grup care doresc să aibă o familie. Ovocitele donatoare pot să nu fie o opţiune pentru toţi pacienţii.

Tratament Naturopatic Preconcepţie

La fel ca şi în cazul infertilităţii masculine, în timpul tratamentului naturist preconcepţional, cea mai optimă abordare pentru femei este încurajarea unui program care să se coreleze cu etapele finale ale dezvoltării gameţilor (ovocite). Deşi femeile se nasc cu toate ovocitele la naştere, există opţiuni limitate de tratament pentru a remedia stadiul primordial de dezvoltare (cu excepţia cazului în care putem modifica potenţialii factori epigenetici). Deoarece dezvoltarea foliculului primar din foliculul primordial durează până la 120 de zile, îngrijirea preconcepţională este cel mai bine prescrisă în această perioadă de timp. Urmând această abordare de tratament, putem influenţa cu succes etape suplimentare de dezvoltare a ovocitelor (Graafianul secundar antral). Prin influenţarea mediului ovocitelor în timpul

dezvoltării şi corelarea sănătăţii generale a pacientului, practicienii sunt capabili să influenţeze pozitiv dezvoltarea ovocitelor şi să abordeze şi să atenueze preocupările legate de sănătate.

Principiile abordării preconcepţionale sunt de a atenua condiţiile preexistente; optimizarea alimentării; detoxifierea organismului din perspectiva dietei, stilului de viaţă şi mediului; şi să încurajeze o abordare sănătoasă a educaţiei parentale la toate nivelurile. Este imperativ să recunoaştem că completarea nutriţională este necesară pe toată perioada preconcepţiei şi că prescripţiile pot necesita cantităţi mai mari decât cele obişnuite pentru a optimiza starea pacientului. Fertilitatea apare atunci când sănătatea individuală a unei persoane este optimă. Noţiunea că un corp sănătos este unul fertil nu poate fi ignorată. După cum sa discutat în capitolul 180, corpul este pregătit să transmită material genetic numai atunci când mediul şi condiţiile sunt cele mai bune. Dacă supravieţuirea din perspectivă evolutivă este compromisă, fertilitatea va fi împiedicată. Tot ceea ce o persoană mănâncă, bea, experimentează sau la care este expusă poate şi va influenţa fertilitatea sa. Adevărata fertilitate naturistă susţine, recunoaşte şi ia în considerare absolut toate variabilele pentru sănătatea holistică. Cuplurile ar trebui încurajate să participe la tratament timp de 3 până la 4 luni pentru a aborda în mod corespunzător toate variabilele genetice şi epigenetice.

Conceptul de îngrijire preconcepţională a fost iniţiat de Foresight, Asociaţia pentru Promovarea Îngrijirii Preconcepţionale. A fost înfiinţat în Regatul Unit în 1978 şi este un program preconcepţional care încorporează sfaturi alimentare şi de stil de viaţă pentru a creşte fertilitatea, crescând astfel şansele unei concepţii sănătoase. Cititorii ar putea dori să revizuiască această cercetare în detaliu pentru informaţii suplimentare. Cu toate acestea, studiile publicate nu sunt suficiente

Dacă practicianul încorporează ART, este benefic să se informeze pacienţii că este posibil ca cotratamentul să producă cel mai bun rezultat. Într-un studiu, 65% dintre cuplurile care au suferit anterior mai multe cicluri FIV au reuşit să conceapă în decurs de 2 ani de la un program de preconcepţie.26

Este important să recunoaştem că majoritatea pacienţilor cu fertilitate încorporează mai multe opţiuni de tratament concomitent.27 Prin urmare, este prudent să subliniem domeniul de aplicare al tuturor tratamentelor şi să discutăm deschis protocoalele de tratament individuale, astfel încât să promovăm o abordare colaborativă şi să reducem riscul de interacţiuni negative.

Factori dăunătoare fertilităţii

Vârstă. Cea mai mare cauză prevenită a infertilităţii este, fără îndoială, vârsta femeii. Aproximativ 20% dintre femei aşteaptă până după vârsta de 35 de ani pentru a-şi întemeia o familie. Mai mulţi factori au contribuit la această tendinţă, inclusiv opţiunile de contracepţie, căile de carieră, căsătoria la vârste mai înaintate, ratele ridicate de divorţ, securitatea financiară sau, cel mai îngrijorător, faptul că multe femei pur şi simplu nu realizează că fertilitatea lor începe să scadă la sfârşitul de 20 de ani, cu o

scădere rapidă de la 35 de ani încolo. După vârsta de 35 de ani, fertilitatea femeii scade rapid în combinație cu deteriorarea calității ovocitelor (Figura 179-1). Ea poate intra în oopauză la treizeci de ani, în funcție de structura ei genetică, reducând astfel și mai mult șansele unui rezultat de fertilitate de succes. Indiferent de starea de sănătate a femeii, schimbările legate de vârstă nu pot fi prevenite sau modificate. Vârsta ovocitelor femeii este fixă și, pe măsură ce îmbătrânește, potențialul de fertilitate suferă un declin statistic. Deși peste 95% dintre cuplurile sănătoase vor concepe în termen de 3 ani de la încercare, când femeia are 35 de ani, această cifră scade la 77% când împlinește vârsta de 38 de ani. Până la vârsta de 41 de ani, mai puțin de jumătate dintre cuplurile sănătoase vor concepe după 3 ani de încercare.

Ar trebui luate în considerare o serie de considerații cu privire la efectele vârstei asupra fertilității. Acestea includ următoarele3:

• Funcția ovariană: pe măsură ce femeile îmbătrânesc, fertilitatea scade din cauza modificărilor normale ale ovarelor legate de vârstă. Femeile se nasc cu toate ovocitele pe care le vor avea vreodată, aproximativ 300.000 de foliculi rămânând la menarha. Ei vor pierde apoi între 20 și 30 de foliculi în fiecare ciclu. Dintre ovocitele care rămân la pubertate, se crede că aproximativ 360 până la 400 dintre acești foliculi se vor maturiza peste 30 de ani și vor fi eliberați de organism, restul fiind pierdut în fiecare ciclu. Restul va suferi atrezie, un proces degenerativ care are loc indiferent dacă o femeie este însărcinată, are cicluri menstruale normale, folosește controlul nașterii sau urmează un tratament pentru infertilitate. Fumatul pare să accelereze atrezia și este legat de menopauza mai timpurie.

Rezerva ovariană: Rezerva ovariană scade cu fiecare ciclu. Rezerva ovariană diminuată este de obicei legată de vârstă și apare din cauza pierderii naturale a ovulelor și a scăderii calității medii a ovulelor care rămân. Ouăle rămase devin „răspunzători săraci" la FSH și LH, scurtând astfel ciclurile menstruale. Femeile tinere pot avea, de asemenea, rezerva ovariană redusă din cauza fumatului, a unui istoric familial de menopauză prematură, a unei intervenții chirurgicale ovariane anterioare sau chiar dacă nu au factori de risc cunoscuți.

Anomalii genetice: Îmbătrânirea afectează calitatea ovocitelor și crește riscul de anomalii genetice neonatale. Pe măsură ce o femeie îmbătrânește, riscul ei de a avea un copil cu sindrom Down și anomalii cromozomiale totale crește dramatic. La vârsta de 20 de ani, riscul ei de a avea un copil cu sindrom Down este de 1 din 1667 (1 din 526 de risc total pentru orice anomalii cromozomiale); la 35 de ani, acest risc crește la 1 din 378 (1 din 192). La 45 de ani, riscul crește din nou la 1 din 30 (1 din 21).28

Riscul de avort spontan: ovocitele mai vechi cresc riscul de avort spontan. Riscul de avort spontan rămâne la 10% între 15 și 29 de ani; apoi crește la 12% la 30 până la 34 de ani și la 18% la 35 până la 39 de ani. Ulterior, crește semnificativ la 34% la vârsta de 40 până la 44 de ani și la 53% după vârsta de 45,28 ani. Pentru o concepție optimă, femeile trebuie să se asigure

că procentul lor de grăsime corporală este între 20% şi 25% pentru a susţine fertilitatea şi sănătatea ulterioară a copilului lor. Un procent de grăsime corporală sub 17% poate duce la anovulaţie, unele cercetări sugerând că poate dura până la 2 ani înainte de concepţia obişnuită, chiar şi după ce procentul de grăsime corporală a fost corectat. Malnutriţia poate fi o soluţie relativ simplă pentru dificultăţile de concepţie (cu condiţia ca problemele de sănătate mintală să fie abordate).

Deşi anorexia sau subponderea reprezintă o preocupare, obezitatea prezintă un risc similar şi semnificativ pentru infertilitate. Impactul obezităţii este mult mai cuprinzător decât cel al subponderii şi tratamentul necesar este mai uşor de prescris. Următoarele paragrafe subliniază impactul obezităţii asupra funcţiei de reproducere30:

Potenţial de ovulaţie: Ovulaţia revine cu un grad relativ modest de pierdere în greutate din dietă şi exerciţii fizice. Aproximativ 90% dintre femeile obeze vor relua ovulaţia dacă pierd mai mult de 5% din greutatea lor pretratament, iar 30% vor rămâne însărcinate. La femeile foarte obeze, aceste statistici sunt mai mari pentru ratele de sarcină decât se poate aştepta de la un singur ciclu FIV. Această recomandare este crucială şi încurajatoare pentru femeile obeze care doresc să aibă copii.

Rezultatul FIV: Rata de succes a ART este redusă la femeile obeze. Ratele de succes FIV pot fi reduse cu până la 25% la pacienţii obezi şi cu 50% la pacienţii foarte obezi. Centrele de FIV sunt foarte reticente în a efectua tratamentul de fertilitate la femeile cu un IMC mai mare de 35 şi, în general, recomandă un IMC ţintă de 30 înainte de a începe tratamentul.31

Avort spontan: Riscul de avort spontan în primul trimestru creşte de la 12% la 15% la femeile cu greutate normală sub 37 de ani; pentru femeile cu un IMC peste 35 de ani, acesta creşte la 31%. Rata avorturilor spontane recurente creşte de patru ori la femeile obeze.

Malformaţii congenitale: obezitatea maternă are un impact negativ asupra dezvoltării fetale (de exemplu, riscul de trei ori mai mare de apariţie a defectelor tubului neural şi a malformaţiilor cardiace structurale). Suplimentarea cu acid folic este mai puţin eficientă în prevenirea defectelor tubului neural, aşa că pentru femeile obeze este necesară suplimentarea cu doze mari (este întotdeauna benefic să se calculeze necesarul de nutrienţi pe baza greutăţii prezente a pacientului, folosind regula lui Clark).

Complicaţiile sarcinii: Complicaţiile sarcinii sunt mai frecvente la femeile obeze (diabetul gestaţional este de şase ori mai frecvent); iar bolile hipertensive induse de sarcină sunt mai frecvente (în special, hipertensiunea gestaţională şi preeclampsia). Complicaţiile cresc riscul de naştere prematură şi/sau necesitatea operaţiei de cezariană. Bebeluşii născuţi de femei obeze au greutăţi mai mari la naştere (macrosomie fetală), ceea ce creşte riscul de naştere vaginală traumatică. În plus, există o rată mai mare de complicaţii pentru naşterile prin cezariană şi vaginale la femeile obeze (de exemplu, pierdere excesivă de sânge, boală tromboembolă şi infecţie postoperatorie).

Rezultatele sarcinii: Creşterea IMC creşte riscul de încă- G

naştere (risc de două ori mai mare decât femeile cu greutate normală). h

Nou-născutul: Obezitatea maternă prezintă riscuri pe termen lung pentru nou-născutul (de exemplu, risc crescut de a fi supraponderal ca adult şi probabilitatea ca aceşti copii să aibă boli legate de greutate la vârsta adultă).

Consideraţii imunologice. Deşi acest subiect depăşeşte domeniul de aplicare al acestui capitol, considerentele imunologice asociate cu o concepţie reuşită şi o naştere sănătoasă sunt demne de revizuire. Deoarece producţia optimă de gameţi necesită un răspuns imun sănătos, orice abatere de la „normal" poate afecta semnificativ rezultatul. La femei, orice aspect imunologic care poate afecta sănătatea generală, concepţia, implantarea şi menţinerea sarcinii poate cauza probleme. O serie de factori de avort spontan (inclusiv factori de implantare) se referă la bolile autoimune. Prin urmare, stabilizarea şi modularea răspunsului imun este un obiectiv cheie al tratamentului. Sistemul imunitar trebuie să se „oprească singur" la concepţie, implantare şi un număr de etape cheie în primul trimestru. Prin urmare, luarea în considerare a acestor variabile este crucială.

Factori de mediu. Creşterea industrializării şi utilizarea substanţelor chimice agricole a contribuit la o expunere crescută la mii de substanţe chimice asociate acum cu un impact negativ asupra fertilităţii masculine şi feminine. Expunerea la toxine din mediu, cum ar fi radiaţii, metale grele şi substanţe chimice, poate provoca stres oxidativ şi deteriorarea ADN-ului, ceea ce duce la un impact negativ asupra fertilităţii feminine.

O discuţie cuprinzătoare despre efectele factorilor de mediu este oferită în Capitolul 180. Cititorul este direcţionat în mod specific către discuţia privind expunerea la estrogen şi poluanţii generali ai mediului. Consideraţiile specifice pentru femei ar trebui să recunoască impactul substanţelor asociate mai frecvent cu femeile, inclusiv machiajul, parfumurile, vopselele de păr, lacurile de unghii şi alte produse de înfrumuseţare. Toate acestea pot avea un impact negativ asupra funcţiei reproductive şi asupra cascadelor hormonale. Prin urmare, este prudent să se reducă astfel de expuneri cât mai mult posibil, în special în fereastra preconcepţională şi în timpul primului trimestru, când embriogeneza şi placentogeneza sunt primordiale.

Mai îngrijorător este faptul că expunerea gestaţională la agenţi cancerigeni, perturbatori endocrini şi alte toxine s-a dovedit că afectează mai mult de o generaţie în unele cazuri. Cele mai multe studii, din păcate, nu au investigat efectele dincolo de a treia generaţie (F2). Sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu intrigant al geneticii, mai ales pentru că generaţia F2 ar fi putut experimenta direct expunerea. Substanţele chimice cunoscute pentru a induce efecte fenotipice în generaţiile neexpuse includ aloxan,32 ciclofosfamidă,33 ortoaminoasotoluol,34 benzpiren,35 dietilstilbestrol,36 şi vinclozolin.37 Mecanismele de bază nu sunt cunoscute şi în cele mai multe cazuri moştenite leziuni genetice, în special în cazurile de mutagenă fosfomidă nu pot fi excluse. Pe măsură ce trece timpul, este probabil ca aceste substanţe chimice să inducă daune mai mari generaţiilor ulterioare din cauza efectelor lor cumulate şi a impactului generaţional anterior.

O discuție completă despre potențialele impacturi asupra mediului este oferită în Capitolul 35.

Nereguli de somn. Munca în schimburi este asociată cu efecte negative asupra regularității ciclului menstrual, funcției reproductive și, de asemenea, crește riscul unui rezultat negativ al sarcinii. Într-un studiu, a fost revizuit efectul muncii în schimburi asupra asistentelor (toți cu vârsta mai mică de 40 de ani); anchetatorii au evaluat somnul, functia menstruala, rezultatul sarcinii si functia reproductiva. S-a constatat că 53% dintre femeile studiate au observat modificări menstruale din cauza muncii în schimburi, modificări care în mod clar ar putea afecta fertilitatea.38 Prin urmare, este esențial ca femeile care doresc să obțină o sarcină să își normalizeze ciclurile și să găsească o modalitate de a-și optimiza și regla tiparele de somn.

Stil de viață

Fumat. Se știe că atât fumatul activ, cât și pasiv are un efect semnificativ atât asupra ratei sarcinii, cât și asupra funcției ovariene pe termen lung. În plus, fumătorii au mai multe șanse de a avea o menopauză prematură, făcând astfel fumatul una dintre cauzele cele mai ușor de evitat ale infertilității. Fumatul pare să reducă fertilitatea având un efect direct asupra uterului, ovocitelor și embrionilor prin creșterea grosimii zonei pelucide.39 Devine dificil pentru spermatozoizi să pătrundă în grosimea crescută a zonei pelucide. În general, cercetările indică faptul că fumatul poate îmbătrâni prematur ovocitele cu până la 10 ani. Având în vedere că vârsta medie pentru concepție este de 30 de ani, iar vârsta medie la care fertilitatea începe să scadă abrupt este de 38 de ani, pare prudent să se recomande renunțarea imediată la fumat împreună cu terapia antioxidantă sistematică.

Analizând cercetările, s-a demonstrat că fumatul scade vascularizația ovariană și reduce maturizarea ovocitelor.40 Este legat de îmbătrânirea ovariană prematură (menopauză prematură) și un risc crescut de avort spontan.41 Este important de menționat că fumatul, fie actual, fie istoric, este puternic corelat cu efectele negative asupra sănătății ovocitelor. Un studiu cuprinzând 14.779 de femei cu vârste cuprinse între 18 și 23 de ani a arătat că fumătoarele actuale și foștii fumători au avut un risc crescut de simptome menstruale și avort spontan, comparativ cu femeile care nu au fumat niciodată. În plus, cei care au început să fumeze la o vârstă mai fragedă au avut cel mai rău rezultat.

O revizuire Cochrane recentă a constatat că fumatul activ și pasiv a redus fertilitatea și a scăzut șansa unui naștere viu sănătos atât la populațiile fertile, cât și la cele infertile.43 În plus, o serie de meta-analize au demonstrat că fumătorii au rezultate slabe la procedurile FIV/ART în comparație cu omologii lor nefumători.44,45.

Cofeină. Pacienții trebuie încurajați să evite cofeina în timpul perioadei de preconcepție și în timpul sarcinii. S-a demonstrat că cofeina mărește timpul până la concepție46-48 și a fost, de asemenea, asociată cu endometrioză și un risc crescut de avort spontan.49 S-a demonstrat că cofeina crește producția de dopamină, care la

rândul său stimulează secreţia de progesteron, inhibând astfel producţia de prolactină (datorită interrelaţiei antagoniste şi reglatoare dintre progesteron şi prolactină). Orice anomalie a prolactinei, fie exces, fie deficienţă, poate afecta negativ fertilitatea femeii. Conform mai multor studii, doar o băutură cu cofeină pe zi poate duce la o reducere temporară a concepţiei.50,51 Datorită efectelor sale de modulare a prolactinei, cofeina pare să crească nivelurile precoce de estrogen folicular.52 Cofeina este, de asemenea, probabil să interfereze cu funcţia suprarenală şi cu secreţia de cortizol asociată. În plus, efectele diuretice ale cofeinei cresc pierderea de nutrienţi care sunt benefice pentru fertilitate. Este important de menţionat că cantitatea de cafea are o corelaţie directă cu rata sarcinii. Femeile care beau mai puţin de o ceaşcă de cafea pe zi au de două ori mai multe şanse de a rămâne însărcinate decât cele care consumă cafea moderată.47

Alcool. O revizuire a literaturii privind consumul de alcool şi fertilitatea feminină indică faptul că există mulţi factori care pot afecta fiecare femeie în mod unic. Există asocieri puternice cu consumul de alcool şi avortul spontan53; consumul excesiv de alcool este asociat cu hiperprolactinemie54; efecte adverse asupra extragerii ovocitelor şi şanse mai mici de sarcină ulterioară în IVF55; şi o reducere de minim 50% a concepţiei poate fi observată cu un consum mai mic de o băutură pe săptămână în timpul unui ciclu menstrual.56 În plus, cercetările sugerează că alcoolul produce efecte negative asupra dezvoltării şi implantării blastocistului; creşte nivelul de estrogen, determinând o reducere ulterioară a secreţiei de FSH şi suprimând foliculogeneza, ducând astfel la anovulaţie şi infertilitate.57

Este indicat să se recomande încetarea consumului de alcool în perioada preconcepţională. Există dovezi concludente în ceea ce priveşte anomaliile fetale şi consumul asociat de alcool în timpul sarcinii. Aceste dovezi pot fi adesea suficiente pentru a motiva pacienţii. Deoarece detoxifierea este încurajată în perioada preconcepţională, se recomandă evitarea consumului de alcool.

Marijuana. După cum sa discutat în capitolul 180, marijuana conţine canabinoizi, care s-a dovedit că afectează căile de semnalizare, modifică reglarea hormonală şi interferează cu momentul implantării.58 În plus, se crede că provoacă anomalii ovulatorii şi că perturbă funcţia ovariană.

P CONSIDERAŢII NUTRIŢIONALE

Dieta de fertilitate

Există nenumărate lucrări care documentează modificările dietetice pentru a susţine şi îmbunătăţi fertilitatea unei femei. Mai exact, cercetările sugerează că modularea dietei îmbunătăţeşte ovulaţia, concepţia şi naşterea unui copil sănătos.

Cea mai puternică dovadă în favoarea modificării dietei pentru a susţine fertilitatea poate fi văzută în studiul prospectiv elaborat din informaţiile constatate din Studiul de sănătate a asistentelor II.61 De importanţă, informaţiile dobândite au fost de la 2 ani înainte de

raportarea infertilității în acest studiu, permițând astfel o interpretare preconcepțională. Informațiile au inclus caracteristicile dietetice și ale stilului de viață (greutate corporală, activitate fizică) și factori medicali de sănătate. În acest studiu interesant, participanții au fost urmăriți timp de 8 ani. „Dieta cu fertilitate ridicată" astfel caracterizată include următoarele:

Aport mai mic de acizi grași trans și aport mai mare de grăsimi mononesaturate62

Aport mai mic de proteine animale și aport mai mare de proteine vegetale63

Aport mai mare de carbohidrați cu conținut ridicat de fibre și cu glicemie scăzută

Preferința pentru produsele lactate bogate în grăsimi (deoarece s-a descoperit că aceasta reduce riscul de infertilitate anovulatorie cu mai mult de 50%, spre deosebire de lactatele cu conținut scăzut de grăsimi, care au redus riscul unei concepții reușite cu doar 11%).

Surse alimentare mai mari de fier nonhem

Frecvență mai mare de utilizare a multivitaminelor

Mai probabil să consume cafea, ceai și alcool

Mai probabil să fie activ fizic (activitate viguroasă timp de 30 de minute sau mai mult pe zi)

Mai puțin probabil să fumeze

Mai puțin probabil să aibă cicluri menstruale lungi

Mai probabil să fie un utilizator recent al pilulei contraceptive orale

Echilibrul greutății: IMC între 20 și 25

Cercetătorii au ajuns la concluzia că aceste componente ale unei diete de fertilitate sunt propice pentru cel mai de succes rezultat. Atunci când aceste abordări sunt combinate cu controlul greutății corporale și creșterea activității fizice, majoritatea problemelor de infertilitate care implică ovulația pot fi prevenite.

Într-un alt studiu, cercetătorii au remarcat că dieta mediteraneană a crescut șansa unei sarcini de succes la cei supuși FIV/injecție intracitoplasmatică de spermă (ICSI). S-a constatat că conținutul ridicat de vitamine B (în special vitamina B6) combinat cu aportul ridicat de uleiuri vegetale poate fi mecanismul responsabil pentru acest rezultat pozitiv.64

L-Arginina

Arginina este un precursor al sintezei de oxid nitric și este necesară pentru angiogeneză, embriogeneză, fertilitate în general și secreție de hormoni.65 În plus, este necesară pentru replicarea celulelor, făcând-o esențială pentru dezvoltarea ovocitelor și formarea embrionilor.

O lucrare66 a produs rezultate notabile. Populaţia specifică a fost „răspuns slab" - femei care nu au reuşit să atingă un număr adecvat de foliculi maturi şi/sau niveluri adecvate de estradiol seric după stimularea gonadotrofinelor. Acest studiu a indicat că suplimentarea cu arginină (oral la 16 g/zi) a îmbunătăţit răspunsul ovarian, receptivitatea endometrială şi ratele de sarcină. Femeile au fost împărţite în două grupuri: (1) erupţie analogă a hormonului de eliberare a gonadotrofinei (GnRHa) plus creşterea nivelului de hormon de stimulare a foliculilor pur (pFSH) (n = 17) sau (2) erupţie GnRHa plus pFSH crescut plus L-arginina orală (n = 17). Rezultatele au indicat că grupul 2 (grupul cu arginină) a demonstrat o rată mai mică de anulare, un număr crescut de ovocite la colectare şi o calitate şi transfer crescut de embrion în comparaţie cu grupul de control. În plus, 3 din 17 femei din grupul cu arginină au conceput, în timp ce niciuna din grupul de control nu a făcut acest lucru.

Literatura de specialitate privind arginina şi rezultatul fertilităţii este impresionantă, totuşi, deşi studiul a arătat rezultate foarte promiţătoare, a evaluat doar un eşantion mic de femei, prea mic pentru a permite concluzii definitive. Se recomandă cercetări suplimentare asupra potenţialului acestui adjuvant promiţător în timpul procedurilor ART.

L-carnitină

Similar rolului său în funcţia reproductivă masculină, L-carnitina joacă un rol vital în metabolismul acizilor graşi. Este derivat din aminoacizii lizină şi/sau metionină şi funcţionează sinergic cu coenzima Q10. Este esenţială în transportul acizilor graşi în mitocondrii; o deficienţă are ca rezultat scăderea concentraţiei de acizi graşi în mitocondrii şi reducerea producţiei de energie. Reţetele trebuie să utilizeze forma l şi nu forma dl pentru a asigura eficacitatea şi siguranţa. Mitocondriile sunt componente cruciale ale dezvoltării ovocitelor, acceptării spermatozoizilor şi embriogenezei ulterioare. Este ARNm din ovocit care necesită puterea mitocondriilor pentru a permite conceperea. Prin urmare, prescrierea carnitinei este indicată în mod specific femeilor care se confruntă cu probleme de implantare şi/sau care prezintă ovocite îmbătrânite.

În studiile la şoarece, s-a constatat că carnitina exercită un efect protector asupra ovocitelor de şoarece, reducând deteriorarea citoscheletului ovocitelor şi, de asemenea, atenuând apoptoza embrionară indusă de incubarea în lichidul peritoneal al pacienţilor cu endometrioză. Ca atare, studiile pe oameni lipsesc, se recomandă prescrierea carnitinei pentru pacienţii care se confruntă cu endometrioză şi/sau eşec de implantare din cauza factorilor endometriali.

Antioxidanţi

În comparaţie cu fertilitatea masculină, există puţine dovezi care susţin utilizarea antioxidanţilor specifici. Cu toate acestea, consensul rămâne că utilizarea antioxidanţilor combinată cu o dietă bună îmbunătăţeşte fertilitatea la femei.27 O analiză Cochrane a evaluat utilizarea suplimentelor cu vitamine în prevenirea avortului spontan. A concluzionat că pacienţii cărora li s-a administrat orice tip de terapie cu vitamine, în comparaţie cu martorii, ar fi mult mai puţin probabil să dezvolte preeclampsie şi mai

probabil să aibă sarcini multiple.68 Prin urmare, este foarte probabil ca orice prescripţie de vitamine, cu condiţia ca |q

este prescris holistic şi eficient, va avea un efect pozitiv asupra fertilităţii feminine.

Efectele epigenetice transgeneraţionale includ atât transferul fiziologic, cât şi comportamental (intelectual) de informaţii între generaţii. Deşi în majoritatea cazurilor mecanismele moleculare de bază nu sunt înţelese, uneori este implicată modificarea cromozomilor care trec la generația următoare prin gameți; aceasta se numește moștenire epigenetică transgeneraţională.

Ovocitul, o structură extrem de sensibilă, este foarte vulnerabil la mediul său extern şi influenţele externe. Fiecare femelă se naşte cu toate ovocitele ei. Ca atare, ei sunt astfel expuşi la tot ceea ce trăieşte ea de-a lungul întregii ei vieți. În plus, din perspectivă epigenetică, ovocitele unei femei sunt, de asemenea, expuse la tot ceea ce mama ei şi chiar bunica maternă au fost expuse.

Stresul oxidativ are un efect dăunător asupra fertilităţii feminine prin creşterea timpului până la concepţie; scăderea ratei de fertilizare; scăderea funcţiei de penetrare şi a viabilităţii ovocitelor; scăderea implantării; şi creşterea pierderii de implantare.69

Ovocitul necesită un aport regulat de antioxidanţi pentru a continua să reducă daunele oxidative atât din cauza circumstanţelor actuale, cât şi din cauza expunerii istorice (sau transgenerațională). În timpul concepţiei, ARNm este responsabil pentru utilizarea rezervelor de antioxidanti pentru a aborda orice fragmentare sau oxidare a ADN-ului atât din spermă, cât şi din ovocit. Însuşi actul concepţiei şi călătoria ulterioară a embrionului prin trompele uterine înainte de implantare generează leziuni ale radicalilor liberi. Deoarece s-a demonstrat că stresul oxidativ împiedică fertilitatea optimă,70,71 este imperativ să se ofere un suport suficient pentru ovocit, astfel încât să poată avea loc concepţia şi implantarea.

Acid alfa lipoic

În ambele forme solubile în lipide şi în apă, acidul alfa lipoic este un antioxidant puternic găsit în aproape toate celulele corpului uman, eliminând radicalii liberi implicaţi în stresul oxidativ. Ajută la chelarea metalelor grele, reducând astfel riscul de deteriorare celulară şi regenerând alţi antioxidanţi, inclusiv vitaminele C şi E, coenzima Q10 şi glutation.72

Vitamina A

Vitamina A este un antioxidant puternic care ajută la creşterea şi diferenţierea celulară, ambele esenţiale pentru embriogeneză şi placentogeneză.73 Este necesară pentru exprimarea genelor şi diferenţierea celulară în organogeneză şi dezvoltarea embrionară74, precum şi pentru imunitate, funcţiile de reglare, integritatea ţesutului epitelial,

şi sănătatea cililor din trompele uterine. Are o relaţie directă cu zincul, iar deficienţa de zinc a fost asociată cu infertilitatea, avortul spontan şi dezvoltarea palatului despicat. Este un

cofactor al 3 Ş-dehidrogenazei în steroidogeneză (în special pentru producţia de estrogen) şi deficienţele pot duce la afectarea activităţii enzimatice.75 În plus, concentraţiile scăzute de vitamina A sunt asociate cu anovulaţia76 şi s-a observat că nivelurile plasmatice sunt scăzute la femeile care suferă de avort spontan77.

Suplimentarea în timpul sarcinii este nerecomandabilă din cauza potenţialului de malformaţii şi anomalii congenitale. Cu toate acestea, suplimentarea în perioada preconcepţională este recomandată cu tărie. Datorită liposolubilităţii şi capacităţii mari de stocare a ficatului, se recomandă păstrarea reţetelor sub 10.000 UI/zi. De asemenea, este important de menţionat că transferul placentar încrucişat are loc în principal cu nutrienţii liposolubili. Prin urmare, întreruperea suplimentării cu vitamina A este recomandabilă ca măsură de precauţie imediat înainte de încercările de concepţie.

O alternativă este prescrierea de carotenoizi (beta-caroten), datorită potenţialului lor toxic mai scăzut. Un beneficiu suplimentar este acela că au un rol în maturarea şi funcţia foliculară şi a ovocitelor ovariene.78 Cu toate acestea, 15% până la 25% dintre albii nu sunt capabili să transforme beta-carotenul în vitamina A, deci nu este un substitut pentru vitamina A (vezi şi capitolele 69 şi 135).

Coenzima Q10

Coenzima Q10, cunoscută şi ca ubichinonă (ubidecarenonă) sau ubichinol, este o enzimă endogenă implicată în producţia intracelulară de adenozin trifosfat (ATP); serveşte ca cofactor în respiraţia de stres oxidativ pentru ciclul acidului citric şi lanţul de transport de electroni.79 Este un antioxidant liposolubil şi captator de radicali liberi care se găseşte în fiecare celulă din organism şi joacă un rol vital în toate procesele dependente de energie. Este necesar pentru menţinerea integrităţii membranei celulare şi a funcţionării celulelor şi, prin urmare, este important în mod specific pentru toate celulele noi din organism şi pentru dezvoltarea celulelor în procesul lor de maturare. Este produsă endogen din tirozină într-un proces în 17 etape care necesită riboflavină (B2), niacinamidă (B3), acid pantotenic (B5), piridoxină (B6), cobalamină (B12), acid folic (B9), vitamina C, tetrahidrobiopterina şi oligoelemente ca cofactori. Prin urmare, un aport amplu din aceşti nutrienţi cheie este esenţial pentru producerea acestei enzime. În plus, se poate aştepta ca pacienţii cu nereguli tiroidiene (atât hiper- cât şi hipotiroidieni) să aibă nevoie de coenzimă Q10 suplimentară datorită dependenţei sale de tirozină ca element iniţial de construcţie.

Din păcate, cercetările lipsesc, deoarece nu există studii specifice care să evidenţieze aplicarea terapeutică a coenzimei Q10 concomitent cu evaluarea rezultatului reproductiv. Cu toate acestea, există nenumărate lucrări care susţin includerea acesteia în mediile de cultură utilizate într-un cadru FIV şi este considerată o componentă crucială pentru a imita diferite fluide reproductive încorporate în concepţia naturală. În cadrul clinic, rolul său poate fi extrapolat destul de concludent; prin urmare, utilizarea sa trebuie cu siguranţă luată în considerare, deoarece eficacitatea sa clinică şi terapeutică sunt de necontestat. Deoarece sursele alimentare sunt alegeri slabe pentru un efect optim, suplimentarea este

esenţială. În alegerea suplimentelor, este esenţial să selectaţi forma ubichinolului, deoarece este antioxidantul activ.

Mai exact, în contextul fertilităţii feminine, coenzima Q10 poate fi văzută că sprijină funcţia mitocondrială şi că are aplicaţii pozitive pentru ovocite mature, care prezintă un risc mai mare de deteriorare oxidativă. Leziunile oxidative sunt de obicei observate în zona pellucida a ovocitului, prevenind astfel reacţia acrozomală cu spermatozoizii (fertilizarea). Receptivitatea zonei pellucide este strâns corelată cu statutul antioxidant al ovocitului, iar coenzima Q10 este

Vitamina C

Vitamina C este principalul antioxidant solubil în apă al organismului. Este protector împotriva radicalilor liberi, protejează acidul folic şi vitamina E de oxidare şi s-a dovedit că îmbunătăţeşte rezultatele fertilităţii la femeile cu defecte de fază luteală.80 Ovarul este considerat locul principal al acumulării acidului ascorbic, deoarece modificarea de la mijlocul ciclului de retenţie şi excreţie a acidului ascorbic este unul dintre principalii markeri ai ovulaţiei. În literatura de specialitate, vitamina C este considerată crucială pentru biosinteza colagenului şi efectul său pozitiv asupra creşterii şi reparării foliculului ovarian şi dezvoltării corpului galben81; poate facilita, de asemenea, steroidogeneza luteală. Este necesar pentru maturarea foliculului preovulator şi reduce riscul de preeclampsie atunci când este prescris concomitent cu vitamina E. Deficienţa creşte riscul de avort spontan, de ruptură spontană a membranelor şi de tumori cerebrale la descendenţi.

Vitamina C este cel mai bine prescrisă împreună cu bioflavonoidele, care oferă beneficiile suplimentare de întărire a capilarelor, prevenirea avortului spontan şi prevenirea sângerării interpuse în timpul sarcinii.

Vitamina E

Vitamina E este un puternic antioxidant liposolubil care este esenţial pentru fertilitate şi reproducere. Este o vitamină liposolubilă derivată din plante care există în opt izomeri diferiţi. Alfa-tocoferolul este cea mai activă formă biologică pentru concepţie şi se află în centrul cercetării nutriţionale. S-a demonstrat că menţine sănătatea ovarelor82; ajuta persoanele care suferă de PMS, inclusiv ameliorarea simptomelor afective şi fizice83; ameliorează boala benignă a sânilor84; şi ameliorează migrenele menstruale,85 indicând efecte în reglarea activităţii hormonale. Literatura de specialitate sugerează că poate fi benefică la femeile infertile prin reducerea formării cicatricilor (în special a cicatricilor cheloide atunci când este aplicată local).86 Acest lucru îl poate face deosebit de util celor care suferă de endometrioză şi/sau afecţiuni reproductive complicate, cum ar fi sindromul Asherman. În plus, un studiu a constatat că femeile care sufereau de infertilitate şi endometrioză au avut niveluri mai scăzute de vitamina E şi peroxidare lipidică crescută.87 Acest lucru a fost confirmat de un alt studiu care indică faptul că nivelurile de vitamina E erau scăzute la pacienţii infertili în comparaţie cu martorii. Această cercetare sugerează că

capacitatea antioxidantă a fost compromisă la femeile infertile şi poate provoca riscul ulterior de deteriorare oxidativă.88

Seleniu

Seleniul este un antioxidant puternic cu proprietăţi imunomodulatoare marcate. Suplimentarea pare să reducă riscul de avort spontan, în special în asociere cu autoanticorpii tiroidieni.89 Suplimentarea a fost sugerată ca un nutrient puternic de susţinere pentru reglarea şi controlul autoimunităţii tiroidiene, în special anticorpii peroxidazei tiroidiene (TPO). sistemul imunitar si sistemul de coagulare.91,92

Într-un studiu clinic randomizat dublu-orb, substituţia seleniului a scăzut nivelurile de anticorpi TPO la subiecţii eutiroidieni şi a crescut calitatea vieţii.92 Într-un alt studiu a scăzut, de asemenea, nivelurile de anticorpi TPO la pacienţii hipotiroidieni trataţi cu substituţie T4. scăderea seleniului seric a fost observată şi la femeile care au suferit avort spontan în primul trimestru, precum şi avort spontan recurent.94

Zinc

Peste 200 de enzime necesită zinc pentru activitatea lor; acestea includ enzimele necesare pentru producerea acizilor nucleici din ADN şi ARN.95 Zincul are proprietăţi antioxidante specifice necesare sistemului reproducător şi protejează ovocitele de radicalii liberi şi speciile reactive de oxigen.96 Permite reproducerea, ovulaţia, fecundarea şi dezvoltarea ovocitului.97,98 Deficienţa sintezei foliculare poate duce la stimularea folială sau la stimularea hormonilor folici. hormonul luteinizant99, deoarece s-a raportat că are un rol în sinteza, transportul şi acţiunea periferică a hormonilor. Statutul scăzut de zinc este asociat cu concentraţii circulante scăzute ale mai multor hormoni.100

Deficienţa poate produce simptome cum ar fi dezvoltarea ovariană anormală, risc crescut de avort spontan sau risc crescut de teratogenitate.101 Este considerat a fi cel mai important nutrient pentru preconcepţie şi sarcină şi este frecvent perturbat cu utilizarea unei pilule contraceptive orale sau a unui dispozitiv intrauterin de cupru. În studiile pe animale, nivelurile scăzute de zinc au fost asociate cu ovulaţia afectată şi un număr mai mare de ovocite deteriorate97; în astfel de circumstanţe suplimentarea poate fi benefică. Se recomandă prudenţă, deoarece un aport excesiv de zinc poate fi dăunător102; dozele trebuie calculate pe baza evaluărilor şi a constatărilor clinice.

În perioada preconcepţională, suplimentarea cu zinc folosită pentru a creşte fertilitatea va susţine în continuare o sarcină sănătoasă şi o naştere sănătoasă ulterioară. Starea precară a zincului matern este asociată cu o serie de rezultate adverse ale sarcinii, inclusiv greutate mică la naştere, naştere prematură, complicaţii ale travaliului şi naşterii şi anomalii congenitale la urmaşi.103 În plus, cerinţele cresc în timpul sarcinii, deoarece s-a dovedit a fi predominantă deficienţa marginală de zinc în acest timp.104 Monitorizarea este crucială, deoarece, în studiile suboptimale10, întârzierea creşterii în făt este asociată cu un nivel suboptim de creştere10. de 25 mg de la cel puţin 19 săptămâni de gestaţie a dus la o greutate semnificativ mai mare la naştere.105 În plus, o meta-analiză a studiilor de

suplimentare indică faptul că suplimentarea cu zinc a produs o reducere cu 14% a naşterilor premature.106

Vitamine din complexul B

Este imperativ să luaţi vitaminele din grupul B într-o formulă stabilă, combinată, datorită interrelaţiei şi interdependenţei lor într-o serie de reacţii cheie din organism. Sinergia lor de efect poate fi văzută în nenumărate scenarii; cu toate acestea, unii pacienţi pot avea nevoie de vitamine B cheie suplimentare, cum ar fi folatul pentru metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), polimorfisme sau vitamina B6 în cazurile de defecte de fază luteală sau insuficienţă de progesteron.

Deficienţele acestui grup de vitamine au fost asociate cu o serie de probleme de fertilitate, inclusiv anomalii fetale, cum ar fi defecte ale tubului neural107, moartea neonatală sau perinatală, greutate mică la naştere şi avortul spontan.108,109 Este important să se ia în considerare faptul că alcoolul, dietele bogate în carbohidraţi şi pilula contraceptivă orală cresc necesarul de vitamine B pentru organism. Prin urmare, orice cuplu care doreşte să-şi optimizeze fertilitatea poate avea nevoie de vitamine B suplimentare pentru a se pregăti pentru concepţie. Recunoscând că stresul creşte, de asemenea, cerinţele pentru vitaminele B şi că stresul a fost identificat ca având un rol major în cuplurile care au dificultăţi de a concepe, importanţa unui aport adecvat de vitamine B este subliniată în continuare.

Vitamina B1 (tiamina)

La modelele animale, s-a demonstrat că vitamina B1 stabilizează membranele celulelor neuronale nou generate în timpul embriogenezei concomitent cu încetinirea morţii celulare. În plus, sa demonstrat că este implicat în transformarea membranei plasmatice a celulelor epiteliale uterine în timpul sarcinii.110 Joacă un rol cheie în funcţia de reproducere, cu deficienţă asociată cu diferenţierea şi proliferarea celulară alterată şi interferenţa cu procesele hormonale, crescând astfel riscul de avort spontan. crăpături.112

Vitamina B2 (riboflavina)

Vitamina B2 este crucială pentru producerea de energie, apărarea antioxidantă şi numeroase sisteme enzimatice care se bazează pe prezenţa vitaminelor B. Nivelurile insuficiente pot duce la alterarea estrogenului şi a pro -G

nivelurile de gesteronă, provocând adesea menstruaţie neregulată. suple- h

Menţiunea abordează adesea neregulile, cum ar fi dificultăţile menstruale generale, menstruaţia neregulată, sindromul premenstrual şi infertilitatea.113

Vitamina B2 este esentiala pentru dezvoltarea fatului; conform studiilor pe animale, deficienţa pare să afecteze creşterea embrionară şi dezvoltarea cardiacă. Prin urmare, suplimentarea a fost încurajată pentru a preveni aceste complicaţii.114 Aportul alimentar scăzut a fost, de asemenea, asociat cu greutatea scăzută la naştere115 şi s-a demonstrat într-un studiu că creşte riscul de malformaţii cardiace congenitale la urmaşii mamelor care

nu au luat suplimente de vitamine în perioada periconceptuală sau nu au consumat suficienţi acizi graşi saturati din dietă.116.

Vitamina B6 (piridoxina)

Vitamina B6 este necesară pentru metabolismul aminoacizilor, lipidelor, căilor de gluconeogeneză şi sinteza neurotransmiţătorilor în perioada periconcepţiei.73 Este necesară pentru sinteza prostaglandinelor; de asemenea, joacă un rol cheie împreună cu vitaminele B9 şi B12 în reglarea lor a homocisteinei, care, atunci când este crescută, a fost legată de infertilitate şi avorturi spontane recurente. reproducerea asistată119, susţinând astfel în continuare combinaţia de vitamina B.

În plus, vitamina B6 ajută la reducerea nivelului crescut de prolactină, susţine defectele fazei luteale prin creşterea secreţiei de progesteron, creşte afluxul de magneziu în miometru, îmbunătăţeşte absorbţia zincului şi previne preeclampsia, toxemia şi infarctul placentei. Nivelurile serice sunt adesea scăzute în hiperemesis gravidarum, iar o deficienţă poate fi asociată cu o incidenţă mai mare a diabetului gestaţional.

Vitamina B9 (acid folic)

Acidul folic este necesar pentru sinteza sănătoasă a ADN-ului şi ARN, sinteza optimă a proteinelor şi reglarea expresiei genelor.120 Deficienţa poate fi corectată cu suplimentarea, care este recomandată timp de cel puţin 3 luni pentru orice femeie care planifică o sarcină.121 Principala justificare a prescripţiei sale preconceptuale este prevenirea defectelor tubului neural; totuşi, ea trebuie suplimentată în primele 28 de zile de gestaţie pentru a atinge acest obiectiv.122 Prin urmare, o reţetă preconceptuală pentru 3 luni înainte de concepţie este cea mai sigură opţiune, deoarece majoritatea femeilor nu cunosc starea lor de sarcină până când nu este confirmată după un minim de 14 zile.

Suplimentarea acidului folic este asociată cu o incidenţă scăzută a infertilităţii ovulatorii61,123 şi a fost identificată ca fiind importantă pentru calitatea şi maturarea ovocitelor.98 Folatul inadecvat are ca rezultat o creştere a homocisteinei şi alterează negativ metilarea ADN-ului, influenţând calitatea ovocitului şi a embrionului timpuriu.124. sarcină, după cum evidenţiază o revizuire sistematică, care a constatat că hiperhomocisteinemia indusă de deficienţa de folat prezintă un risc pentru boli mediate de placentă, cum ar fi preeclampsia, avortul spontan şi abrupţia placentară.125

Vitamina B12 (cianocobalamina)

Este obişnuit ca femeile să ia acid folic izolat şi să nu-şi recunoască partenerul, în toate reacţiile chimice, vitamina B12. Vitaminele B9 şi B12 lucrează împreună pentru a se asigura că replicarea ADN-ului şi a ARN-ului în toate celulele este uniformă şi reglată. Într-un studiu longitudinal, sa observat că, deşi nivelurile de folat au scăzut uşor în timpul sarcinii şi au rămas scăzute până la 6 săptămâni după naştere, vitamina B]2 a scăzut progresiv în timpul sarcinii şi a atins niveluri marginale sau deficitare la unele persoane. mascat cu suplimentarea unei vitamine în mod izolat, aşa cum este evident pe baza indicilor de celule

roşii. În plus, nivelurile scăzute ale vitaminei B12 materne au fost asociate cu un risc triplu de defecte ale tubului neural,127 confirmând din nou rolul său combinat cu folatul.

Deficienţa de vitamina B12 a fost legată de infertilitate şi avort spontan recurent.128 Mai mult, s-a demonstrat că sarcina are loc după corectarea acestei deficienţe.128 În plus, este prudent să recunoaştem rolul de colaborare al vitaminei Bn în cazurile de niveluri crescute de homocisteină.

Vitamina D

Al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES III) a raportat o prevalenţă a deficienţei de vitamina D între 25% şi 57% în rândul adulţilor.129 Este important de menţionat că nivelurile acceptate ale acestei vitamine în această analiză sunt sub ceea ce medicii naturisti ar considera un nivel sigur, terapeutic pentru o sănătate optimă. Prin urmare, se poate presupune că procentul de deficienţă este de fapt mult mai mare. În fiecare săptămână apare o nouă lucrare care evidenţiază o aplicaţie suplimentară pentru această vitamină crucială. Principalele sale funcţii includ homeostazia calciului; modelarea şi remodelarea osului (sprijinirea sănătăţii scheletice atât a mamei, cât şi a copilului); activarea imunităţii; diferenţierea, proliferarea şi creşterea celulelor; si multi altii.

În contextul fertilităţii feminine, s-a demonstrat că forma activă a vitaminei D, 1-25-dihidroxivitamina D3, reglează transcripţia şi funcţia genelor asociate cu invazia placentară, implantarea normală şi angiogeneza.130 Vitamina D este un modulator imunitar puternic şi, prin urmare, o reţetă eficientă pentru cei care se confruntă cu afecţiuni autoimune care afectează şi creşte riscul de avort, implantare şi fertilizare. Acest lucru se datorează receptorilor de vitamina D găsiţi în celulele implicate în răspunsul imun. Mai exact în fertilizare, se crede că are receptori pe zona pellucida a ovocitului, precum şi în capul spermatozoizilor. Cercetătorii au teoretizat că reacţia acrozomală cu zona pellucida este activată de un status adecvat de vitamina D. În plus, această vitamină pare să fie implicată în acceptarea spermatozoizilor de către ovocit, prin care receptorii de vitamina D acţionează ca gardieni pentru a permite reglarea imună şi astfel a preveni respingerea.

Deficienţa de vitamina D maternă a fost, de asemenea, sugerată a fi un factor de risc independent pentru preeclampsie şi o serie de studii pe animale evidenţiază faptul că deficienţa de vitamina D este asociată cu infertilitatea.131

Calciu

Calciul este un nutrient important pentru concepţie, embriogeneză şi gestaţie. Este necesar pentru maturarea ovocitelor, fertilizare132 şi formarea osoasă atât a mamei, cât şi a copilului. De asemenea, sa demonstrat că prezintă un efect protector împotriva preeclampsiei. O revizuire Cochrane a subliniat că suplimentarea cu calciu pare să reducă aproape la jumătate riscul de preeclampsie,133 ceea ce sprijină prescrierea de calciu pentru toate femeile preconceptuale al căror aport alimentar este inadecvat.134

Iod

Deficitul de iod a crescut în ultimele două decenii din cauza schimbărilor din industria produselor lactate. Suplimentarea principală pentru majoritatea oamenilor a constat în aportul de lactate datorită soluțiilor de iod utilizate pentru curățarea echipamentelor de lactate.135 Această practică a fost modificată, astfel încât astăzi se folosesc soluții de clorură și bromură.

Aportul alimentar adecvat de iod din punct de vedere preconceptual este imperativ, deoarece poate minimiza riscul de tulburări tiroidiene și/sau retard mintal la sugar, defecte care sunt frecvent observate la urmașii mamelor cu deficit. În plus, s-a demonstrat că iodul scăzut afectează negativ dezvoltarea sistemului nervos central la făt și poate împiedica concepția datorită rolului său de donator de nutrienți pentru hormonii T3 și T4 care reglează funcția tiroidiană și, prin urmare, ovulația.

Ovocitele în curs de maturizare sunt foarte dependente de nivelurile sănătoase ale hormonilor tiroidieni pentru o funcție reproductivă optimă136; deficiența poate duce la un spectru de tulburări, inclusiv avort spontan, nașterea mortii, întârziere mentală și cretinism (surdomutism și spasticitate).137,138 În plus, autoimunitatea tiroidiană este semnificativ mai mare în rândul femeilor infertile decât în rândul femeilor fertile și crește rata avorturilor spontane.139. proces autoimun.

Hipotiroidismul subclinic poate fi asociat cu disfuncții ovulatorii și rezultate adverse ale sarcinii; Prin urmare, este crucial să se evalueze starea tiroidei (și a iodului) atât pentru bărbați cât și pentru femei infertile, deoarece corectarea acestei afecțiuni poate inversa sau preveni infertilitatea.140 Într-un studiu, 4980 de femei (dintre care 462 erau însărcinate) au fost testate pentru starea de iod. Avorturile repetate și nașterea mortii au fost asociate cu niveluri mai ridicate de deficiență, ceea ce a crescut riscul de eșec reproductiv.141

Încă din 1939, Kemp142 a recunoscut o legătură între deficiența de iod și nașterea mortii de origine necunoscută. La sfârșitul anilor 1970, Potter și colab.143 au discutat despre scăderea ratelor de naștere morta după suplimentarea cu iod, evidențiind relația pozitivă care a urmat între iod (atunci când este luat în doza corectă) și o incidență redusă a nașterii mortii. Cercetările actuale144 indică faptul că 2000 de copii continuă să fie născuți morți în fiecare an. În ciuda progreselor tehnologice, cauza a unei treimi dintre aceste decese este necunoscută.

Este recunoscut faptul că un diagnostic de hipotiroidism bazat pe valorile hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) în mod izolat poate să nu fie suficient pentru a diagnostica deficiența de iod ușoară până la moderată la femeia însărcinată.145 Prin urmare, este prudent să se evalueze starea iodului urinar al fiecărei paciente, fie ca test de urină locală dimineață, ca test de urină locală de dimineață, 24 de ore, raportul de excreție urinară recomandată: urină și excreție mondială: Organizația Sănătății.146.1461

Fier

Fierul este necesar pentru formarea globulelor roşii, transportul ulterior de oxigen către ţesuturi prin hemoglobină, metabolismul acidului nucleic, precum şi pentru a fi implicat în numeroase sisteme enzimatice din organism.73 Deoarece poate exista un risc de hemocromatoză, este imperativ ca toţi pacienţii să fie evaluaţi temeinic înainte de prescripţie pentru a se asigura că sănătatea lor este prioritară. Dacă este necesară suplimentarea, pacienţii ar trebui să abordeze această deficienţă în perioada preconcepţională pentru a ajuta la prevenirea deficienţei de fier în timpul sarcinii.134 Rezultatele din Nurses' Health Study II sugerează că femeile care consumă suplimente de fier au un risc semnificativ mai mic de infertilitate ovulativă decât femeile care nu o fac.147.

Într-o lucrare, s-a demonstrat că suplimentele de fier de până la 40 mg sau mai mult reduc riscul de infertilitate ovulatorie cu până la 60% şi că îmbunătăţesc şansele de concepţie în comparaţie cu femeile care nu au luat suplimente de fier.147 Legătura dintre deficienţa de fier şi infertilitate a fost confirmată de mai multe alte lucrări. urmărindu-se obţinerea unor rezerve de feritină serică de 80 ng/mL înainte de concepţie şi o saturaţie mai mare de 30%. Este imperativ să se evalueze un profil de studiu complet al fierului, deoarece feritina poate fi crescută din cauza proceselor inflamatorii din organism şi poate da o falsă senzaţie de saţiere cu fier. Acest lucru este deosebit de important deoarece unele femei nu pot lua suplimente de fier în primul trimestru din cauza tendinţei lor de a agrava greaţa.

Magneziu

Magneziul este implicat în numeroase reacţii din organism relevante pentru fertilitate, inclusiv semnalizarea celulelor şi producerea de energie. S-a observat că femeile care se confruntă cu un avort spontan au niveluri mai scăzute de magneziu în plasmă decât martorii sănătoşi,149 şi cele care se confruntă cu stres asociat cu privire la fertilitatea lor vor beneficia atât de suplimente de magneziu, cât şi de vitamina B. Stresul este asociat cu fertilitatea afectată, inclusiv cu avortul spontan şi cu rezultatele eşuate ale sarcinii.150

Acizi graşi esenţiali (AGE)

Femeile care se supun îngrijirii preconcepţionale sunt încurajate să consume o dietă bogată în acizi graşi esenţiali,134 deoarece acizii graşi omega-3 sunt necesari pentru a menţine stratul de lipide din toate membranele celulare şi pentru a servi drept precursori pentru sinteza prostaglandinelor. În special în prevenirea avortului spontan, s-a descoperit că acizii graşi omega-3 (4 g/zi furnizează 795 mg acid docosahexaenoic şi 1190 mg acid eicosapentaenoic) îmbunătăţesc viteza fluxului sanguin în arterele uterine la femeile cu avort spontan recurent din cauza perfuziei uterine afectate.

S-a demonstrat că suplimentarea cu acizi graşi omega-3 îmbunătăţeşte funcţia endometrului. Studiile in vitro asupra celulelor decidualizate au identificat o scădere a producţiei de prostaglandine cu până la 80%, indicând faptul că prescripţia este benefică pentru toate femeile, dar cel mai important pentru cele care suferă de endometrioză sau insuficienţă endometrială.152 În plus, se crede că suplimentarea ajută la reducerea naşterilor premature spontane asociate cu inflamaţia intrauterină.

Probioticele

Modificările microflorei vaginului şi infecţiile genitale şi intrauterine ulterioare154 au fost legate de insuficienţa reproductivă şi de rezultate adverse ale sarcinii, cum ar fi travaliul prematur, avortul spontan şi naşterea prematură spontană.154'156 Într-un studiu, în prima jumătate a sarcinii, femeile cu o naştere vaginală alterată au avut o floră vaginală alterată probabil de patru ori mai mare decât o naştere prematură a bacteriilor spontane. rata globală a natalităţii premature.157

Medicamente botanice

Cimicifuga racemosa (Cohosh negru)

Cimicafuga racemosa (cunoscută acum sub numele de Actaea racemosa) a fost descrisă istoric de către eclectici ca un tonic uteroovarian pentru „dureri cu un caracter dureros surprinzător; dureri târâtoare în pântece, cu senzaţie de durere; dureri tensive surde incidente cu tulburările de reproducere ale femelei, precum şi durerile supărătoare; durerile moderne care însoţesc durerile false de sarcină". aplicaţia clinică se concentrează în mare măsură pe atenuarea plângerilor de menopauză şi pe reglarea cascadei de estrogeni în mod specific în această etapă a vieţii; cu toate acestea, beneficiile sale potenţiale sunt mult mai largi şi arată promiţător în sprijinirea fertilităţii. Într-un studiu, femeile care nu au răspuns la citrat de clomifen au fost împărţite aleatoriu în două grupuri, ambele au primit clomifen. Cu toate acestea, unui grup i sa administrat, de asemenea, 120 mg de C. racemosa. Rezultatele au arătat că ratele de sarcină au fost mai mari în grupul C. racemosa plus clomifen comparativ cu grupul care a primit clomifen este izolat.159

Alchemilla vulgaris (Mantaua doamnei)

Din păcate, există puţine cercetări despre această plantă valoroasă. Are o utilizare clinică şi tradiţională puternică ca astringent terapeutic, ceea ce îl face o reţetă eficientă pentru pacienţii care se confruntă cu menoragie sau avorturi precoce frecvente. Conţinutul său de tanin G

susţine proprietatea antihemoragică, iar A. vulgaris are tra- h

a fost prescris în mod obişnuit pentru a opri sângerarea şi vindeca rănile (interne sau externe).160 A. vulgaris este utilizat pentru a trata problemele reproducerii feminine, inclusiv tulburările menstruale, pentru a preveni avortul spontan şi ca ajutor pentru concepţie.161

Angelica sinensis (Dang Guai)

A. sinensis este un medicament din plante tradiţionale chinezeşti cu o acţiune blândă de încălzire. Se crede că hrăneşte sângele, restabileşte echilibrul natural al organismului şi serveşte ca tonic feminin pentru o serie de afecţiuni ginecologice, inclusiv amenoree. Se pare că conţine componente care pot creşte tonusul uterin şi pot relaxa musculatura uterului. Cei doi constituenţi activi cei mai asociaţi cu această funcţie includ ligustilida162 (o componentă a

uleiului esențial) și acidul ferulic.163 La fel ca multe alte medicamente pe bază de plante, acesta este susținut de o istorie lungă de utilizare și eficacitate clinică. În absența studiilor umane, experimentele pe animale au demonstrat că compușii din A. sinensis reglează, de asemenea, sinteza prostaglandinelor și pot regla răspunsurile inflamatorii induse experimental datorită eliberării de prostaglandine.164 În plus, tromboxanul A2, care crește vâscozitatea sângelui și promovează coagularea sângelui, pare să fie reglat de această plantă, ca și un mecanism puternic de a explica reputația sângelui la această plantă.16 A. sinensis este prescris în mod special pentru femeile cu fertilitate compromisă care au, de asemenea, tulburări de sânge, menoragie și răspunsuri inflamatorii ale reproducerii, cum ar fi cele prezente în endometrioză. Este important de reținut că însuși procesul de fertilizare și implantare este un eveniment inflamator marcat, care poate explica eficacitatea A. sinensis ca medicament pe bază de plante anti-avort spontan, care servește la promovarea și susținerea concepției.

Se știe că A. sinensis are efecte spasmolitice asupra uterului, în special în tratamentul dismenoreei. Se pare că normalizează activitatea uterină și ușurează fluxul sanguin pelvin, ceea ce ameliorează congestia pelvină și durerea. În mod tradițional, a fost combinat cu Paeonia lactiflora166 și Ligusticum wallichii16 pentru durerile menstruale care sunt agravate de frig. Medicii herboriști moderni extrapolează această utilizare pentru a sugera că A. sinensis este un motor relaxant al sângelui care poate îmbunătăți circulația către uter și, astfel, poate ajuta la normalizarea mucoasei endometriale și la sprijinirea implantării.

Sparanghel racemosa (Shatavari)

A. racemosa este o botanică ayurvedică renumită pentru efectele asupra sistemului reproducător feminin; a fost folosit în acest scop încă din secolul al XVI-lea. Se crede că A. racemosa funcționează ca un afrodisiac, promovând puterea și sporind apetitul sexual, prevenind în același timp avortul spontan și susținând fertilitatea sănătoasă. În mod tradițional, rădăcinile erau fierte în lapte și consumate cu zahăr, datorită capacității lor de a promova libidoul și de a crește ojas (care poate fi asemănată cu versiunea naturistă a „forței vitale"). În medicina pe bază de plante occidentală, Shatavari este prescris în primul rând ca plantă de reproducere feminină; în studiile pe animale, s-a observat că exercită efecte estrogenice.167 Din nefericire, în literatură se găsesc puține studii clinice umane bine orbite; totuși, în Ayurveda, această plantă a fost folosită în siguranță pe perioade lungi de timp, chiar și în timpul sarcinii și alăptării.168

Chamaelirium luteum (Rădăcina de Unicorn fals)

Un medicament pe bază de plante important pentru tulburările de reproducere, C. luteum este o plantă restricționată din cauza statutului său amenințat din cauza meșteșugurilor sălbatice excesive. Prin urmare, practicienii sunt încurajați să prescrie alte medicamente pe bază de plante care conțin saponine steroidiene similare, cum ar fi Dioscorea villosa (igname sălbatic) și să prescrie C. luteum dacă obiectivul clinic nu este atins. În plus, combinația dintre A. racemosa (Shatavari) și D. villosa (igname sălbatic) poate fi o alegere și mai bună datorită acțiunii sinergice a acestor plante.

Chamaelirium luteum are o puternică aplicație tradițională ca medicament din plante anti-avort spontan. Este, fără îndoială, unul dintre cele mai eficiente medicamente pe bază de plante în acest scop. Rizomii par să funcționeze ca un tonic uterin și, încă de pe vremea eclecticilor, au fost prescrișI pentru a remedia orice dezechilibru sau simptom în tractul reproducător feminin. Dispensatorul lui King documentează utilizarea C. luteum pentru tratarea avorturilor repetate și succesive, iar Ellingwood169 evidențiază utilizarea acestuia pentru deplasarea uterului, în special acolo unde există amenințarea de avort, spunând că ar trebui combinat cu Viburnum prunifolium pentru a optimiza acest efect. Are o aplicație tradițională puternică în reglarea funcției ovariene și este indicat în special pentru a ajuta la reglarea problemelor menstruale experimentate în prima jumătate a ciclului.170 În plus, este descris ca un amfoter ovarian datorită capacității sale de a regla și normaliza funcția ovariană.170 Din păcate, mecanismul său precis de acțiune este necunoscut; cu toate acestea, cercetătorii au stabilit că conține saponine steroidice, care sunt transformate prin digestie în sapogenină diosgenină. S-a demonstrat că acest constituent produce efecte asupra funcției ovariene prin acțiunea sa asupra axei hipotalamo-hipofizare.

Paeonia lactiflora (Bujor alb)

Paeonia lactiflora a fost folosită de mult timp în medicina tradițională chineză pentru efectele sale asupra sistemului reproducător feminin. În medicina chineză, P. lactiflora este folosită într-o formulare cunoscută sub numele de Dang-Gui-Shao-Yao-San, o combinație de plante medicinale utilizate pentru tratamentul tulburărilor ovulatorii și astfel pentru a promova un rezultat bun de fertilitate. O altă formulare, Unkei-to (un medicament tradițional japonez pe bază de plante constând din Shakuyaku [Paeonia radix, Paeonia lactiflora Pallas] și Keihi [Cinnamomi cortex, Cinnamomum cassia Blume]) demonstrează efecte stimulatoare asupra procesului ovulativ și asupra celulelor granuloasei umane in vitro. secreția de betaestradiol și secreția de progesteron în celulele granuloasei puternic luteinizate obținute de la pacienții cu FIV.

Tribulus terrestris (Tribulus)

Tribulus terrestris este considerat în general un tonic masculin; cu toate acestea, este utilizat pe scară largă în medicina pe bază de plante occidentală pentru tratamentul tulburărilor de reproducere feminină, inclusiv infertilitatea.

O utilizare clinică comună a Tribulus implică proprietățile sale de stimulare a FSH la începutul ciclului menstrual în inițierea ovulației și îmbunătățirea ratelor de concepție. Majoritatea dovezilor care susțin această afirmație, deși sunt relevante din punct de vedere clinic, nu au fundamentarea cercetării.

Într-un context clinic, ne putem aștepta la o creștere marcată a lichidului cervical în câteva zile de la administrarea rețetei. Această creștere precede ovulația și susține în mod semnificativ rezultatul concepției. Este benefic în special pentru pacienții care au ovulație întârziată sau absentă, deoarece reglează raportul dintre hormonul foliculostimulant și hormonul luteinizant. Pacienții sunt în general mai conștienți de creșterea fertilității, a

libidoului şi a eliberării de lichid cervical. Acest lucru are un efect pozitiv asupra stării de spirit şi a încrederii în fertilitatea lor.

Cele mai multe lucrări şi documentaţie se referă la un studiu prost conceput de Tabakova şi colab.172, care a efectuat un studiu nerandomizat pe 51 de femei cu sterilitate endocrină pentru a evalua efectul Tribestan (extract standardizat de Tribulus) asupra infertilităţii. Deşi rezultatele acestui studiu au fost încurajatoare, sunt necesare studii mai mari de design mai bun pentru a evalua eficacitatea Tribestan în tratarea infertilităţii feminine. Subiecţii au luat Tribestan, 1 până la 2 comprimate (250 mg per comprimat) pe cale orală de trei ori pe zi, fie în zilele 5 până la 14 ale ciclului (programul I), fie în zilele 1 până la 12 ale ciclului (programul II) în primele 3 luni. După o perioadă de eliminare, pacienţii au fost trataţi cu Tribestan, 1 până la 2 comprimate pe cale orală, de trei ori pe zi în zilele 1 până la 12 ale ciclului, plus fie Stimovul, 1 până la 2 comprimate zilnic în zilele 5 până la 14 ale ciclului, sau citrat de clomifen 1 până la 2 comprimate zilnic în zilele 5 până la 9 ale ciclului. Autorii au descoperit că 67% dintre pacientele tratate cu Tribestan au avut ovulaţie normalizată cu sau fără sarcină. În comparaţie cu alte medicamente, Tribestan a fost inferior numai Stimovul. Din 36 de pacienţi, 20 au continuat să primească tratament combinat.

Vitex agnus castus (Arbore cast)

V agnus castus, unul dintre cei mai cunoscuţi adjuvanti la tratamentul de fertilitate, este benefic pentru ciclurile anovulatorii, hiperprolactinemie, disfuncţia hipotalamică, modularea axei hipotalmo-hipofizo-ovarian (HPO) şi promovarea unui ciclu menstrual regulat şi normal. Este bine cunoscut pentru efectele sale benefice în sindromul premenstrual (PMS) şi au fost întreprinse numeroase studii în mai multe ţări pentru a-i evalua eficacitatea. S-a dovedit că ameliorează simptomele asociate cu hiperprolactinemia latentă, prin care se caracterizează prin secreţie de progesteron mai scăzută decât normal şi niveluri de prolactină de la normal până la uşor crescute. Se crede că aceste caracteristici cauzează o serie de tulburări menstruale, inclusiv simptome tipice PMS, lungimi modificate ale ciclului menstrual şi amenoree. Factorii cauzali par să se refere la o alterare a axei hipofizare hipotalamice. S-a demonstrat că V. agnus castus corectează neregulile menstruale173, inclusiv amenoreea,174 în special atunci când este cauzată de hiperprolactinemie latentă, datorită capacităţii sale de a inhiba secreţia de prolactină.175 Acest lucru se realizează prin legarea competitivă de receptorii dopaminergici D2 şi opioizi, sugerând un efect dopaminergic176.

Un studiu necontrolat folosind un amestec de V agnus castus combinat cu extract de ceai verde şi substanţe nutritive (l-arginina; vitaminele E, B6 şi B12; acid folic; precum şi fier, magneziu, zinc şi seleniu) a fost administrat la 30 de femei care nu au avut succes în încercarea de a concepe, în ciuda faptului că au încercat timp de 6 luni până la 5 luni de tratament. 5 femei din 15 din grupul de tratament au fost însărcinate (33% vs. 0%, $P < 0,01$). Patru dintre cele cinci femei au avut naşteri vii sănătoase.

Un studiu controlat randomizat dublu-orb cu V. agnus castus comparativ cu placebo a demonstrat că îmbunătăţeşte nivelurile hormonale, facilitează reapariţia menstruaţiei la femeile cu amenoree şi ameliorează rezultatul sarcinii la femeile cu probleme de

fertilitate.178 Femeilor li s-a dat un produs înregistrat numit Mastodynon şi rezultatele au fost impresionante. La cei cu amenoree sau insuficienţă în fază luteală, sarcina a apărut în grupul activ de mai mult de două ori mai des decât în grupul placebo, cu efecte secundare minime.

Un alt studiu a folosit un preparat care conţinea V. agnus castus precum şi alte substanţe botanice.179 Nouăzeci şi şase de femei cu amenoree secundară, insuficienţă luteală sau infertilitate idiopatică au primit fie combinaţia Vitex, fie placebo pe parcursul a trei cicluri menstruale. Dintre aceste femei, 15 au rămas însărcinate (7 cu amenoree, 4 cu infertilitate idiopatică şi 4 cu insuficienţă luteală).

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Măsuri generale

Evitaţi expunerea la radicalii liberi.

Identificaţi şi eliminaţi expunerea la pericolele de mediu, inclusiv pesticide, solvenţi, metale grele şi alte toxine

Folosiţi tehnici eficiente de reducere a stresului şi folosiţi consiliere psihologică dacă este necesar.

Evitaţi fumatul, alcoolul şi drogurile recreative

Evitaţi duşurile, spray-urile vaginale, tampoanele parfumate sau alte produse feminine care modifică pH-ul vaginului şi perturbă microecologia vaginală.

Asiguraţi-vă că greutatea se încadrează într-un indice de masă corporală sănătos (20%-25%).

Evitaţi medicamentele care afectează calitatea lichidului cervical, inclusiv antihistaminice, unele amestecuri de tuse, diciclomină, progesteron (luat înainte sau la ovulaţie), propantelina, tamoxifen şi altele.

Evitaţi toţi lubrifianţii personali (cu excepţia cazului în care sunt alese tipuri prietenoase cu spermatozoizii), deoarece mai multe studii arată că unii lubrifianţi obişnuiţi ucid sperma la fel de eficient ca şi jeleurile contraceptive.180-192.

Dieta

Încurajează principiile dietei de fertilitate.

Evitaţi sursele alimentare de radicali liberi, grăsimi saturate, uleiuri hidrogenate, acizi graşi trans şi ulei de seminţe de bumbac.

Creşterea consumului de surse alimentare bune de vitamine antioxidante, caroteni şi flavonoide (legume şi fructe negre), precum şi acizi graşi esenţiali (nuci şi seminţe).

Se recomandă consumul zilnic de 8 până la 12 porţii de legume şi 1 până la 2 porţii de fructe proaspete.

Optimizaţi aportul de proteine atât din surse vegetariene, cât şi din surse animale organice.

Asiguraţi-vă că cerinţele de hidratare sunt îndeplinite folosind o formulă de 30 ml/2,2 lb (1 kg) pentru a calcula cerinţele individual şi pentru a optimiza hidratarea şi funcţia renală.

Eliminaţi cofeina, alcoolul, zahărul şi substanţele artificiale (conservanţi, coloranţi, aditivi).

Încurajaţi aportul suficient de acizi graşi esenţiali sub formă de jumătate de cană de nuci sau seminţe crude, uleiuri presate la rece şi peşte de crescătorie durabilă (din surse organice).

Suplimente nutritive

Suplimentarea se realizează cel mai bine încorporând modelul de completare (după cum sa discutat anterior). Un rezumat cuprinzător al tuturor nutrienţilor este listat în Tabelul 179-6, totuşi, o prescripţie individuală bazată pe o evaluare amănunţită este recomandabilă pentru a determina cu exactitate cele mai esenţiale suplimente necesare.

Medicamente botanice

Cimicifuga racemosa (cohosh negru)

Extract fluid (1:2): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă) de trei ori pe zi

Extracte echivalente cu plante medicinale uscate: 42,25 mg/zi

Alchemilla vulgaris (mantaua doamnei)

Extract fluid (1:1): 40 până la 85 ml/zi

TABELUL 179-6 Rezumatul consideraţiilor nutriţionale pentru a promova fertilitatea

G

H

eu

Acum se folosesc echivalenţi de retinol: 1 mcg RE = 1 mcg retinol = 6 mcg beta-caroten = 12 mcg alţi carotenoizi. A se evita in timpul sarcinii. Asiguraţi-vă că prescripţia se bazează pe necesitate din cauza solubilităţii în grăsimi şi a potenţialului de transfer placentar în al doilea trimestru. Monitorizaţi cu atenţie doza. Alternativ, beta-carotenul poate fi o reţetă mai potrivită. Se prescrie pe baza rezultatelor patologiei.

c Luaţi în considerare prescrierea în cazurile de tulburări de coagulare. Monitorizaţi îndeaproape pentru a vă asigura că nu există nicio interacţiune medicamentoasă.

dDoza depinde de controlul nivelului de zahăr din sânge şi de cerinţele de greutate. Calculaţi în funcţie de greutatea pacientului.

e Evitaţi în cazurile de boală Wilson (evaluaţi înainte de prescriere) şi asiguraţi-vă că prescrierea este recomandată numai atunci când este luat în considerare raportul zinc:cupru.

„Evaluarea înainte de prescrierea reţetei este esenţială pentru a determina doza. Ar trebui efectuat numai atunci când valorile funcţiei tiroidiene pot fi revizuite.

^Prescripţia trebuie să aibă interpretare patologică înainte de recomandare pentru a determina doza necesară.

Angelica sinensis (dang gui)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă) de trei ori pe zi

Sparanghel racemosa (Shatavari)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă) de trei ori pe zi

Paeonia lactiflora (bujor alb)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă) de trei ori pe zi

Tribulus terrestris (Tribulus)

Extract standardizat, echivalent cu ierburi uscate (părţi aeriene ale frunzei), standardizat pentru a conţine furostanol saponine sub formă de protodioscină 12,22 mg/1 g, 9 până la 36 g pe zi.

Vitex agnus castus (boabă castă)

Doza obișnuită de extract de boabe caste (deseori standardizată pentru a conține 0,5% agnuzidă) sub formă de tablete sau capsule este de 175 până la 225 mg pe zi. Dacă utilizaţi extract lichid, doza tipică este de 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriţă) pe zi.

REFERINȚE

Wood JW. Fecunditatea şi fertilitatea naturală la om. Oxf Rev Reprod Biol.

1989(11):61-109.

Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Întârzierea naşterii: efectul vârstei asupra fecundităţii şi rezultatului sarcinii. Br Med J. 1991(302): 1361-1365.

Hechtman L. Medicină Naturopatică Clinică. Sydney, Australia: Elsevier; 2011:1294.

Heffner LJ. Vârsta maternă avansată: câţi ani este prea în vârstă? NEJM.

2004(351):1927-1929.

te Velde ER, Pearson PL. Variabilitatea îmbătrânirii reproducerii feminine. Actualizare Hum Reprod. 2002(8):141-154.

Jose-Miller A, Boyden JW, Frey KA. Infertilitate. Sunt un medic de familie. 2007;75:849-856,857-888.

Wright VC, Chang J, Jeng G şi colab. Supravegherea tehnologiei de reproducere asistată: Statele Unite, 2005. MMWR Surveill Summ. 2008;57(5):1-23.

Gnoth C, Godehardt E, Frank-Hermann

P, şi colab. Timpul până la sarcină: rezultatele studiului prospectiv german şi impactul asupra managementului infertilității. Hum Reprod. 2003;18:1959-1966.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Momentul actului sexual în raport cu ovulaţia: efecte asupra probabilităţii de concepţie, supravieţuirea sarcinii şi sexul copilului. NEJM. 1995;333: 1517-1521.

Levitas E, Lunenefeld E, Weiss N, et al. Relaţia dintre durata abstinenţei sexuale şi calitatea spermei: analiza a 9.489 de probe de spermă. Fert Steril. 2005;83:1680-1686.

Penney GC. Prevenirea sechelelor infecţioase ale avortului. Hum Reprod. 1997 noiembrie;12(suppl 11):107-112.

Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, şi colab. Colonizarea bacteriană anormală a tractului genital şi naşterea prematură ulterioară şi avortul spontan tardiv. BMJ. 1994 29 ian;308(6924):295-298.

Gaudoin M, Rekha P, Morris A, et al. Vaginoza bacteriană şi infecţia anterioară cu chlamydia sunt puternic şi independent asociate cu infertilitatea tubară, dar nu afectează ratele de succes a fertilizării in vitro. Fertil Steril. 1999 Oct;72(4):730-732.

Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S,

et al. Evaluarea funcţiei spermei şi a peroxidării lipidelor în rândul bărbaţilor expuşi la plumb. Toxicol Appl Pharmacol. 2008 mai 1;228(3):378-384:Epub 2008 ian 3.

Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML şi colab. Nivelul de cadmiu din plasma seminal poate afecta rata sarcinii la pacientele supuse evaluării şi tratamentului infertilităţii. Reprod Toxicol. 2008 Aug;25(4):481-484:Epub 2008 mai 3.

ASRM, Pierderea sarcinii recurente, ASRM Fişa informativă a pacientului, 08/2008.

Das C, Senthil Kumar V, Gupta S, et al. Reţea de citokine, integrine şi hormoni în celulele trofoblaste umane. Jurnal de Imunologie Reproductivă. 2002;53:257-268.

ASRM (Societatea Americană de Medicină Reproductivă). Definiţii de infertilitate şi pierdere recurentă a sarcinii. Fertil Steril. 2008(90):3.

Jansen R, Gee A. Testarea pentru avort spontan. Revista O&G. Iarna 2008;Vol. 10 (nr. 2):p.48-p.52.

Fasano A. Boala celiacă: cum să se ocupe de un cameleon clinic. N Engl Med. 2003;348:2568-2570.

Klee JG. Boala Wilson nediagnosticată ca cauză a avortului spontan inexplicabil. Lancet. 2001;ii:423.

Vos GH, Fudenberg HH, Injo LUAN EMG şi colab. Un studiu al diverşilor anticorpi şi al grupurilor de ser determinate genetic în rândul avortatorilor care produc hemoliză de tip anti-Tja şi care nu au avort în Australia de Vest. Acta Haematol. 1967;38:231-239.

Fernandez-Jimenez MC, Jimenez-Marco MT, Hernandez D, et al. Tratament cu plasmafereză şi imunoglobulină intravenoasă în sarcinile complicate cu anti-PP1Pk sau anti-Kimmunization: un raport de două paciente. Vox Sang. 2001;80:117-120.

Rey E, Kahn SR, David M, et al. Tulburări trombofile şi pierdere fetală: o meta-analiză. Lancet 2003;361:901-908.

Ntrivalas EI, Bowser CR, Kwak-Kim J, et al. Exprimarea receptorilor asemănători imunoglobulinei ucigaşe pe subseturile de celule NK din sângele periferic ale femeilor cu avorturi spontane recurente sau eşecuri de implantare. Am Reprod Immunol. 2005:215-221.

Ward N. Proiect de cercetare chestionar de îngrijire preconceptuală. J Nutr Environ Med. 1995;5:205-208.

Stankiewicz M, Smith C, Alvino H, şi colab. Utilizarea medicinei şi terapiilor complementare de către pacienţii care frecventează o unitate de medicină reproductivă din Australia de Sud: un sondaj prospectiv. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2007;47(2):145-149.

ASRM. Vârsta şi fertilitatea: un ghid pentru pacienţi. Societatea Americană pentru Medicină Reproductivă; 2003.

Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Indicele de masă corporală şi concepţia întârziată: un studiu european multicentric privind infertilitatea şi subfecunditatea. Am J Epidemiol. 2000;151(11):1072-1079.

Grupul de atelier ESHRE Capri. Nutriția și reproducerea la femei. Actualizare privind reproducerea umană. 2006;12(3): 193-207.

Uşurează A. O problemă serioasă: gestionarea problemelor de reproducere la obezi. Conceptii, Sydney IVF. iunie 2009:9.

Spergel G, Levy LJ, Goldner MG. Intoleranţă la glucoză la descendența șobolanilor tratați cu o singură doză subdiabetogenă de alloxan. Metabolism. 1971;20:401-413.

Hales BF, Crosman K, Robaire B. Creşterea pierderii postimplantare şi a malformaţiilor printre descendenţii F2 ai şobolanilor masculi trataţi cronic cu ciclofosfamidă. Teratologie. 1992;45:671-678.

Popova NV. Efectul transgeneraţional al ortoaminoasotoluolului la şoareci. Rac Lett. 1989;46:203-206.

Csaba G, Inczefi-Gonda A. Efectul transgeneraţional al unui singur tratament neonatal cu benzpiren asupra receptorului glucocorticoid al timusului de şobolan. Zumzet. Exp. Toxicol. 1998;17:88-92.

Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Efectele adverse ale modelului de estrogen de mediu dietilstilbestrol sunt transmise generaţiilor ulterioare. Endocrinologie. 2006;147:S11-S17.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Acţiuni epigenetice transgeneraţionale ale perturbatorilor endocrini şi fertilitatea masculină. Ştiinţă. 2005;308:1466-1469.

Labyak S, Lava S, Turek F, et al. Efectele muncii în schimburi asupra somnului şi a funcţiei menstruale la asistente. Asistenţă medicală pentru femei internaţionale. 2002;23:703-714.

Shiloh H, Lahav Baratz S, Koifman M,

et al. Impactul fumatului asupra grosimii zonei pellucide a ovocitelor şi embrionilor înainte de transferul în cavitatea uterină. Hum Reprod. ianuarie 2004;19(1): 157-159.

Motejlek K, Palluch F, Neulen J şi colab. afectează angiogeneza în timpul maturării ovocitelor umane. Fertil Steril. iulie 2006;Vol. 86(1):186-191.

Waylen AL, Jones GL, Ledger WL. Efectul fumatului asupra hormonilor reproductivi la femeile de vârstă reproductivă: o analiză retrospectivă. Reprod Biomed Online. 2010 Mar 1;20(6):861-865.

Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Fumatul de ţigară, simptomele menstruale şi avortul spontan în rândul femeilor tinere. Sănătate Publică Aust NZJ. 2000 august;24(4):413-420.

Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Sfaturi de stil de viaţă preconcepţionale pentru persoanele cu subfertilitate. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;4:CD008189.

Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, et al. Fumatul şi fertilizarea in vitro: o meta-analiză. J Assist Reprod Genet. 1997 noiembrie;14(10):596-599.

Waylen AL, Metwally M, Jones GL şi colab. Efectele fumatului asupra rezultatelor clinice ale reproducerii asistate: o meta-analiză. Actualizare Hum Reprod. 2009 ian-feb;15(1):31-44:Epub 2008 oct 15.

Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Aportul de cofeină şi întârzierea concepţiei:

un studiu european multicentric privind infertilitatea şi subfecunditatea. Sunt Epidemiol. 1997; 145:324-334.

Wilcox AJ, Weinberg C, Baird DD. Băuturi cu cofeină şi fertilitate scăzută. Lancet. 1988;2(8626-7):1453-1456.

Stanton CK, Grey RH. Efectele consumului de cofeină asupra concepţiei întârziate. Sunt Epidemio. 1995; 142(12):1322-1329.

Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, et al. Consumul moderat până la mare de cofeină în timpul sarcinii şi relaţia cu avortul spontan şi creşterea anormală a fătului: o meta-analiză. Reprod Toxicol. 1998;12:435-444.

Casas M, Ferrer S, Calaf J, et al. Mecanismele dopaminergice pentru scăderea fertilităţii induse de cafeină? Lett. Lancet. 1989;1:731.

Hofman GF, Davies M, Norman R. Impactul factorilor stilului de viaţă asupra performanţei reproductive în populaţia generală şi a celor care urmează tratament pentru infertilitate: o revizuire. Actualizare Hum Reprod. 2007;13(3):209-223.

Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, et al. Nivelurile hormonale timpurii în fază foliculară în relaţie cu modelele de consum de alcool, tutun şi cafea. Fertil Steril. 2001;76: 723-729.

Windham GC, Fenster L, Swan SH. Consum moderat de alcool matern şi patern şi riscul de avort spontan. Epidemiologie. 1992;3:364-370.

Mendelson JH. Efectele alcoolului asupra funcţiei de reproducere la femei. Scrisoare de psihiatrie. 1986;4(7):35-38.

Grupul operativ ESHRE pentru etică şi drept, inclusiv Dondorp W, de Wert G, Pennings G şi colab. Factori legaţi de stilul de viaţă şi acces la reproducerea asistată medical. Hum Reprod. 2010 Mar;25(3):578-583:Epub 2010 Jan 18.

Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Consumul de alcool şi cofeină şi scăderea fertilităţii. Fertil Steril. 1998 Oct;70(4): 632-637.

Gill J. Efectele consumului moderat de alcool asupra nivelurilor hormonilor feminini şi a funcţiei de reproducere. Alcool. 2000 Sept-Oct;35(5):417-423.

Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, et al. Interacţiunea dintre endocannabinoizi, steroizi şi citokine în controlul reproducerii umane. J Neuroendocrinol. 2008 mai;20(suppl 1):82-89.

Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, et al. Consumul de droguri recreaţionale şi riscul de infertilitate primară. Epidemiologie. 1990 mai;1(3):195-200.

Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, et al. Efectele fetale ale cocainei: o meta-analiză actualizată. Reprod Toxicol. 2001;15:341-369.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Dieta şi stilul de viaţă în prevenirea infertilităţii tulburărilor ovulatorii. Obstet Gynecol. 2007;110:1050-1058.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Aportul alimentar de acizi graşi şi riscul de infertilitate ovulatorie. Am J Clin Nutr. 2007 ianuarie;85(1):231-237.

Chavarro J, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Aportul de proteine şi infertilitatea ovulatorie. Am J Obstet Gynec. 2008;198(2):210.e1-210.e7.

Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, et al. Modelul alimentar mediteranean preconcepţional la cuplurile supuse tratamentului de fertilizare in vitro/injectare intracitoplasmatică a spermei creşte şansa de sarcină. Fertil Steril. 2010 noiembrie;94(6):2096-2101.

Wu G. Aminoacizi: metabolism, funcţii şi nutriţie. Aminoacizi. 2009 mai;37(1):1-17:Epub 2009 martie.

Battaglia C, Salvatori M, Maxia N, et al. Tratament adjuvant cu L-arginina pentru fertilizarea in vitro la pacientii cu raspuns slab. Hum Reprod. 1999 iulie;14(7): 1690-1697.

Mansour G, Abdelrazik H, Sharma RK şi colab. Suplimentarea cu L-carnitină reduce deteriorarea citoscheletului ovocitelor şi apoptoza embrionului indusă de incubarea în lichidul peritoneal de la pacienţii cu endometrioză. Fertil Steril. 2009 May;91(suppl 5):2079-2086:Epub 2008 Apr 18.

Rumhold A, Middleton P, Crowther CA. Suplimente de vitamine pentru prevenirea avortului spontan. Baza de date Cochrane de revizuire sistematică. 2005(2):Art. Nr.:cd004073. Doi:10.1002/14651858. CD004073.pub2.

Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, et al.

Stresul oxidativ şi antioxidanţi: expunere şi impact asupra fertilităţii feminine. Actualizare Hum Reprod. 2008 iulie-aug;14(4): 345-357:Epub 2008 iunie 4. G

Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Rolul lui H

stresul oxidativ în reproducerea feminină. .

Reprod Biol Endocrinol. 2005 iulie

14;3:28.

Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Rolul speciilor reactive de oxigen în patofiziologia reproducerii umane. Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):829-843.

Bilska A, Wtodek L. Acidul lipoic: medicamentul viitorului? Pharmacol Rep. 2005 Sept-Oct;57(5):570-577.

Cetin I, Berti C, Calabrese S. Rolul micronutrienţilor în perioada periconcepţională. Actualizare Hum Reprod. 2010 ian-feb;16(1):80-95.

Morriss-Kay GM, Sokolova N. „Dezvoltarea embrionară şi formarea modelelor". Faseb J. 1996;10(9):961-968.

Lithgow DM, Politzer WM. Vitamina A în tratamentul menoragiei. S Afr Med J. 1977 Feb 12;51(7):191-193.

Al-Azemi MK, Omu AE, Fatinikun T şi colab. Factori care contribuie la diferenţele de gen în retinolul seric şi alfa-tocoferol la cuplurile infertile. Reprod Biomed Online. 2009 Oct;19(4):583-590.

Simşek M, Naziroglu M, Simşek H, et al. Nivelurile plasmatice ale lipoperoxizilor, glutation peroxidazei, beta carotenului, vitaminei A şi E la femeile cu avort obişnuit. Funcţia de biochimie celulară. 1998 Dec;16(4):227-231.

Palan PR, Cohen BL, Barad DH, et al. Efectele fumatului asupra nivelurilor de antioxidant beta caroten, alfa tocoferol şi retinol din lichidul folicular ovarian uman. Gynecol Obstet Invest. 1995;39(1):43-46.

Bhagavan HN, Chopra RK. Absorbţia coenzimei Q10, absorbţia tisulară, metabolismul şi farmacocinetica. Radic liber Res. 2006;40(5):445-453.

Henmi H, Endo T, Kitajima Y, et al. Efectele suplimentării cu acid ascorbic asupra nivelurilor serice de progesteron la pacienţii cu defect de fază luteală. Fertil Steril. 2003;80:459-461.

Luck MR, Jeyaseelan I, Scholes RA. Acid ascorbic şi fertilitate. Biol Reprod. 1995 Feb;52(2):262-266.

Osiecki H. Biblia nutrienţilor. a 6-a ed. Eagle Farm, Queensland, Australia: Bioconcepts Publishing; 2004.

Londra RS, Murphy L, Litlowski KE,

et al. Eficacitatea alfa-tocoferolului în tratamentul sindromului premenstrual. J Repro Med. 1983;28(8):503-508.

Londra RS, Sundaram GS, Murphy L,

et al. Evaluarea şi tratamentul simptomelor mamare la pacienţii cu sindrom premenstrual. J Repro Med. 1987;32(6):400-404.

Ziaei S, Kazemnejad A, Sedighi A. Efectul vitaminei E asupra tratamentului migrenei menstruale. Med Sci Monit. 2009;15(1):CR16-CR19.

Palmieri B, Gozzi G, Palmieri G, et al. Foli de gel siliconic adăugat cu vitamina E pentru tratamentul cicatricilor hipertropice şi al cheloizilor. Int J Dermatol. 1995;34(7): 506-509.

Campos Petean C, Ferriani RA, dos Reis RM, et al. Peroxidarea lipidelor şi vitamina E în ser şi lichid folicular la femeile infertile cu endometrioză peritoneală supuse hiperstimularii ovariene controlate: un studiu pilot. 2008;90(6):2080-2085.

Mehendale SS, Kilari Bams AS, Deshmukh CS şi colab. Alterările esenţiale ale acizilor graşi polinesaturaţi mediate de stresul oxidativ în infertilitatea feminină. Hum Fertil (Camb). 2009 Mar;12(1):28-33.

Prummel MF, Wiersinga WM. Autoimunitate tiroidiană şi avort spontan. Eur J Endocrinol. 2004 iunie;150(6):751-755.

Rayman MP. Importanţa seleniului pentru sănătatea umană. Lancet. 2000;356: 233-241.

Al Kunani AS, Knight R, Haswell SJ, et al. Statutul seleniu al femeilor cu antecedente de avort spontan recurent. Br J Obstet Gynaecol. 2001;108: 1094-1097.

Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Suplimentarea cu seleniu la pacienţii cu tiroidită autoimună scade concentraţia de anticorpi tiroidieni peroxidază. J Clin Endocrin Metab. 2002;87:1687-1691.

Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Efectele unui tratament de şase luni cu selenometionină la pacienţii cu tiroidită autoimună. Euro J Endocrinol. 2003;148:389-393.

Rayman MP, Rayman MP. Argumentul pentru creşterea aportului de seleniu. Proc Nutr Soc. 2002;61:203-215. 71.

Prasad AS. Zinc: o privire de ansamblu. Nutriţie. 1995;11(suppl 1):93-99.

Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Nivelurile de zinc din plasma seminal sunt asociate cu calitatea spermei la bărbaţii fertili şi infertili. Nutr Res. Februarie 2009;29(2):82-88.

Favier A. Rolul zincului în reproducere: mecanisme hormonale. Biol Oligoelem Res. 1992;32:363-382.

Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH,

et al. Importanta folatului, zincului si antioxidantilor in patogeneza si prevenirea subfertilitatii. Actualizare Hum Reprod. 2007 Mar-Apr;13(2):163- 174:Epub 2006 Nov 11.

Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, cupru şi seleniu în reproducere. [numai rezumat] Experientia. 15 iulie 1994;50(7):626-640.

Plamer BF. Disfuncţia sexuală în uremie. J Am Soc Nephrol. 1999;10(6):1381-1388.

Breskin MW, Worthington-Roberts BS, Knopp RH, et al. Concentraţiile serice de zinc în primul trimestru de sarcină la om. Am J Clin Nutr. 1983 Dec;38(6):943-953.

Favier A. Aspecte actuale despre rolul zincului în nutriţie. Pr. Prat. 1993;43(2):146-151.

Shad D, Sachdev HP. Deficienţa de zinc în sarcină şi rezultatul fetal. Nutr Rev. 2006;64(1):15-30.

Cole CR, Lifshitz F. Nutriţia cu zinc şi întârzierea creşterii. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;5(4):889-896.

Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y. Efectul suplimentării cu zinc asupra rezultatelor sarcinii. JAMA. 1995;274(6):463-468.

Hess SY, Regele JC. Efectele suplimentării materne cu znc asupra rezultatelor sarcinii şi alăptării. Alimente Nutr Bull. 2009;30(suppl 1):560-578.

Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Defecte ale tubului neural: prevalenţă, etiologie şi prevenire. Int J Urol. 2009 ianuarie;16(1):49-57.

George L, Mills JL, Johansson AL şi colab. Nivelurile de acid folic plasmatic şi riscul de avort spontan. JAMA. 2002 Oct 16;288(15):1867-1873.

Hubner U, Alwan A, Jouma M, et al. Nivelul scăzut de vitamina B12 seric este asociat cu pierderea recurentă a sarcinii la femeile siriene. Clin Chem Lab Med. 2008;46(9):1265-1269.

Bâ A. Rolul metabolic şi structural al tiaminei în ţesuturile nervoase. Cell Mol Neurobiol. 2008 Nov;28(7):923- 931:Epub 2008 Jul 19.

Bâ A. Naşteri morti legate de deficienţa de alcool şi vitamina B1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009 mai;22(5):452-457.

Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC, et al. Aportul alimentar al mamei de vitamina B, altul decât acidul folic, şi asocierea cu despicatură orofacială la descendenţi. Eur J Nutr. 2004 Feb;43(1):7-14:Epub 2004 Jan 6.

Barron ML. Expunerea la lumină, secreţia de melatonină şi parametrii ciclului menstrual: o revizuire integrativă. Biol Res Nurs. 2007;9(1):49-69.

Chan J, Deng L, Mikael LG şi colab. Dieta scăzută de colină şi riboflavină alimentară scăzută în timpul sarcinii influenţează rezultatele reproductive şi dezvoltarea inimii la şoareci. Am J Clin Nutr. 2010 Apr;91(4): 1035-1043:Epub 2010 Feb 17.

Haggarty P, Campbell DM, Duthie S,

et al. Dieta şi privarea în sarcină. Br J Nutr. 2009 Nov;102(10):1487- 1497:Epub 2009 Aug 17.

Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC şi colab. Aportul matern de grăsimi, riboflavină şi nicotinamidă şi riscul de a avea descendenţi cu malformaţii cardiace congenitale. Eur J Nutr. 2008 Oct;47(7):357365:Epub 2008 Sep 8.

Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, et al. Hiperhomocisteinemia: un factor de risc la femeile cu pierdere recurentă inexplicabilă a sarcinii timpurii. Fertil Steril. 1993;60:820-882.

Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, et al. Starea preconcepţiei de vitamina B şi homocisteină, concepţie şi pierderea timpurie a sarcinii. Am J Epidemiol. 2007 Aug 1;166(3):304-312:Epub 2007 mai.

Berker B, Kaya C, Aytac R, et al. Concentraţiile de homocisteină în lichidul folicular sunt asociate cu calităţi slabe ale ovocitelor şi embrionului la pacienţii cu sindromul ovarului polichistic care suferă reproducere asistată. Hum Reprod. 2009 Sep;24(9): 2293-2302:Epub 2009 mai 14.

Wong WY, Merkus HM, Thomas CM şi colab. Efectele acidului folic şi sulfatului de zinc asupra subfertilităţii factorilor masculini: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Fertil Steril. 2002;77:491-498.

Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, et al. Impactul metabolismului folaţilor şi homocisteinei asupra sănătăţii reproductive umane. Actualizare Hum Reprod. 2007;13(3):225-238.

Johnston Jnr RB. Acid folic: nutriţie preventivă pentru preconcepţie, făt şi nou-născut. Neo Rev. 2009;10(1): e10-e19.

Chavarro J, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Utilizarea multivitaminelor, aportul de vitamine B şi riscul de infertilitate ovulatorie. Fertil Steril. 2008;89(3):668-676.

Laanpere M, Altmae S, Stavreus-Evers A, et al. Metabolismul cu un singur carbon mediat de folati şi efectul acestuia asupra fertilităţii feminine şi viabilităţii sarcinii. Nutr Rev. 2010 Feb;68(2):99-113.

Ray JG, Laskin CA. Acidul folic şi defecte metabolice homochist(e)ine şi riscul de desprindere a placentei, preeclampsie şi pierdere spontană a sarcinii: o revizuire sistematică. Placenta. 1999;20:519-552.

Cikot R, Steegers-Theunissen R, Thomas C, et al. Nivelurile longitudinale de vitamine şi homocisteină în sarcina normală. Br J Nutr. 2007;85(01):49-58.

Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD şi colab. Vitamina B12 şi riscul de defecte ale tubului neural la o populaţie fortificată cu acid folic. Epidemiol. 2007;18(3):362-366.

Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, Vaylet C, et al. Nivel scăzut de vitamina B(12) ca factor de risc pentru avortul recurent foarte precoce. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 10 septembrie 2002;104(2):156-159.

Grupul de lucru IARC. Citare Organizației Mondiale a Sănătății, Vitamina D și Cancer, Grupul de lucru IARC Repots. Lyon, Franța: Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului; 2008:1-221.

Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Vitamina D maternă și riscul de preeclampsie. J Clin Endocrin Metab. 2007;22:3517-3522.

Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamina D este un factor important în biosinteza estrogenului atât a gonadelor masculine cât și feminine. Endocrinol. 2000;141: 1317-1324.

Martin-Romero FJ, Ortiz-de-Galisteo JR, Lara-Laranjeira J, et al. Intrarea calciului operată de depozit în ovocitele umane și sensibilitatea la stresul oxidativ. Biol Reprod. 2008 Feb;78(2):307-315:Epub

14 noiembrie.

Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplimentarea cu calciu în timpul sarcinii pentru prevenirea tulburărilor hipertensive și a problemelor conexe. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD001059.

Gardiner PM, Nelson L, Shellhaas CS și colab. Conținutul clinic al îngrijirii preconcepționale: nutriție și suplimente alimentare. Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec;199(6 suppl 2):S345-S356.

Li M, Ma G, Boyages SC, Eastman CJ. Reapariția deficitului de iod în Australia. Asia Pac J Clin Nutr. 2001;10(3):200-203.

Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Rolul autoimunității tiroidiene în fertilitate și sarcină. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008 Jul;4(7):394-405:Epub

27 mai.

Guvernul australian. Departamentul de Sănătate și Îmbătrânire Valori de referință pentru nutrienți pentru Australia și Noua Zeelandă. http://www. nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/n35.pdf. Accesat la 1 martie 2011.

Picciano MF. Sarcina și alăptarea: ajustări fiziologice, cerințe nutriționale și rolul suplimentelor alimentare. J Nutr. 2003 iunie;133(6):S1997-S2002.

Redmond GP. Disfuncția tiroidiană și sănătatea reproductivă a femeilor. tiroida. 2004;14(suppl 1):S5-S15.

Trokoudes KM, Skordis N. Infertilitate și tulburări tiroidiene. Curr Opin Obstet Ginecol. 2006;18(4):446-451.

Dillon JC, Milliez J. Insuficienţă reproductivă la femeile care trăiesc în zone cu deficit de iod din Africa de Vest. BJOG. 2000;107(5): 631-636.

Kemp MD. Deficienţa de iod în legătură cu problema naşterii mortii. Can Med Assoc J. 1939 octombrie;41(4):356-361.

Potter JD, McMichael AJ, Hetzel BS. Iodarea şi starea tiroidiană în raport cu naşterea mortii şi anomaliile congenitale. Int J Epidemiol. 1979 iunie;8(2):137-144.

Robinson J. Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Perinatal Mortality Group. http://www.stillbirth- foundation.org. Accesat 25.04.10.

Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Deficienţa de iod în sarcină, copilărie şi copilărie şi consecinţele sale asupra dezvoltării creierului Cele mai bune practici Res. Clin Endocrin Metab. 2010;24:29-38, 36.

Dunn JT. Editorial: Ce se întâmplă cu iodul nostru? Clin Endocrin Metab. 1998;83:3398-3400.

146a OMS, UNICEF, ICCIDD. Indicatori pentru evaluarea tulburărilor de deficit de iod şi controlul acestora prin iodarea sării. Geneva: WHO/NUT/94.6, OMS; 1994.

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, et al. Aportul de fier şi riscul de infertilitate ovulatorie. Obstet Gynecol. 2006;108:1145-1152.

Allen LH. Micronutrienţi multipli în sarcină şi alăptare: o prezentare generală. ACJN. 2005;81(5):S1206-S1212.

Borella P, Szilagyi A, Than G, et al. Concentraţiile plasmatice materne de magneziu, calciu, zinc şi cupru în sarcinile normale şi patologice. Sci Total Environ. 1990 Dec 1;99(1-2):67-76.

Anderson K, Nisenblat V, Norman R. Factorii stilului de viaţă la persoanele care caută tratament pentru infertilitate: o revizuire. Aust NZJ Obstet Gynaecol. Februarie 2010;50(1):8-20.

Lazzarin N, Vaquero E, Exacoustos C,

et al. Aspirina în doze mici şi acizii graşi omega-3 îmbunătăţesc viteza fluxului sanguin al arterei uterine la femeile cu avorturi spontane recurente din cauza perfuziei uterine afectate. Fertil Steril. 2009 iulie;92(1):296-300:Epub 2008 august 9.

Roman AS, Schreher J, Mackenzie AP, et al. Acizi graşi omega-3 şi producţia de prostaglandine deciduale ca răspuns la citokinele inflamatorii IL-1beta. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6):1693-1699.

Arntzen KJ, Kjpllesdal AM, Halgunset J şi colab. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 şi receptorii TNF solubili I în relaţie cu corioamnionita şi travaliul prematur. J Perinat Med. 1998;26(1):17-26.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Infecţie intrauterină şi naştere prematură. N Engl J Med. 2000;342:1500-1507.

Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, et al. pH-ul vaginal crescut şi neutrofilele sunt puternic asociate cu naşterea prematură spontană precoce. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1150-1154.

Slattery MM, Morrison JJ. Livrare prematură. Lancet. 2002;360:1489-1497.

Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K,

et al. Temmerman Clasificarea modificată a frotiurilor vaginale colorate cu Gram pentru a prezice naşterea prematură spontană: un studiu de cohortă prospectiv. Am J Obstet Gynecol, Volumul 196, Numărul 6, Paginile 528.e1-528.e6

Felter HW. Eclectic Materia Medica, Farmacologie şi Terapeutică. Portland, OR: reprint 1983 Eclectic Materia Medica Publications; 1922.

Shahin A, Ismail A, Zahran K, et al. Adăugarea de fitoestrogeni la inducerea clomifenului la pacienţii cu infertilitate inexplicabilă. Biomed Online. 2008;16:580-588.

Grieve M. O plantă modernă. http:// botanical.com/botanical/mgmh/l/ ladman05.html. Accesat la 1 decembrie 2011.

Monografia Alchemilla vulgaris. www. naturalstandard.com. Accesat 19.04.10.

Mei QB, Tao JY, Cui B. Avansat în studiile farmacologice ale radix Angelica sinensis. Chin Med J Engl. 1991;104(9):776-781.

Ozaki Y, Ma JP. Efectele inhibitoare ale tetrametilpirazinei şi acidului ferulic asupra mişcării spontane a uterului de şobolan. Chem Pharm Bull. 1990;38(6): 1620-1623.

Ozaki Y. Efectul antiinflamator al tetrametilpirazinei şi acidului ferulic. Chem Pharm Bull. 1992;40(4): 954-956.

Wang SR, Guo ZQ, Liao JZ. Studiu experimental asupra efectelor a 18 tipuri de plante medicinale chinezeşti pentru sinteza tromboxanului A2 şi PGI2. Chung Kuo Chung al lui I Chieh Ho Tsa Chih. 1993;13(3):167-170.

Harada M, Suzuki M, Ozaki Y. Efectul rădăcinii de angelica japoneză şi al rădăcinii de bujor asupra contracţiei uterine la iepure in situ. J Pharm Dyn. 1984;7:304-311.

Pandey SK, Sahay A, Pandey RS şi colab. Efectul rizomului Asparagus racemosus (Shatavari) asupra glandei mamare şi organelor genitale ale şobolanului gestant. Phytother Res. 2005 Aug;19(8):721-724.

Goyal RK, Singh J, Lal H. Asparagus racemosus: o actualizare. Indian J Med Sci. 2003;57:408.

Ellingwood F. The American Materia Medica, Therapeutics and Pharmacognosy. Portland, OR: Eclectic Materia Medica Publications; 1919.

Mill S. Dicţionarul de plante medicinale moderne. Melbourne: Lothian Publishing Company Pty Ltd; 1985.

Sun WS, Imai A, Tagami K, et al. Stimularea in vitro a celulelor granuloasei printr-o combinaţie de diferite ingrediente active ale unkei-to. Am J Chin Med. 2004;32(4):569-578.

Tabakova P, Dimitrov M, Ognyanov K, et al. Studiu clinic al Tribestanului la femele cu sterilitate endocrină. Documentatie pentru Inregistrare (nepublicata). 1999.

Peters-Welte C, Albrecht M. Tulburări ale ciclului menstrual şi PMS: studiu privind utilizarea Vitex-agnus castus. TW Gynakologie. 1994;7(1):49-52.

Amann W. Amenoree: efect favorabil al Agnus castus (Agnolyt) asupra amenoreei. Z Allg Med. 1982;58(4): 228-231.

Roeder D. Terapia tulburărilor ciclice cu Vitex agnus castus. Zieterschrift blan Phytotherapie. 1994;15(3):157-163.

Meier B, Berger D, Hoberg E, et al. Activităţile farmacologice ale Vitex agnus castus in vitro. Fitomedicina. 2000;7(5):373-381.

Westphal LM, Polan ML, Trant AS şi colab. Un supliment nutriţional pentru îmbunătăţirea fertilităţii la femei: un studiu pilot. J Reprod Med. 2004 Apr;49(4):289-293.

Gerhard II, Patek A, Monga B, et al. Mastodynon® bei weiblicher Sterilitat. Forsch completat. 1998;5(6):272-278.

Dennehy C. Utilizarea ierburilor şi a suplimentelor alimentare în ginecologie: o revizuire bazată pe dovezi. J Sănătatea femeilor moaşe. noiembrie-decembrie 2006;Vol. 51(6):402-409.

Anderson L, Lewis SE, McClure N. Efectele lubrifianţilor coitali asupra motilităţii spermei in vitro. Reproducerea umană. 1998;13:3351-3356.

Frishman GN, Luciano AA, Maier DB. Evaluarea Astroglide, un nou lubrifiant vaginal: efectele duratei expunerii şi ale concentrării asupra motilităţii spermatozoizilor. Fertil şi Steril. 1992;58:630-632.

Kutteh WH, Choe CH, Ritter JO, et al. Lubrifianţi vaginali pentru cuplul infertil: efect asupra activităţii spermatozoizilor. Int J Fertil Meno Stud. 1996;41:400-404.

Miller B, Klein TA, Opsahl MS. Efectul lubrifiantului chirurgical asupra penetrării in vivo a spermei în mucusul cervical. Fertil Steril. 1994;6:1171-1173.

Tagatz GE, Okagake T, Sciarra JJ. Efectul lubrifianţilor vaginali asupra motilităţii şi viabilităţii spermatozoizilor in vitro. Am J Obstet Gynecol. 1972;113:88-90.

Tulandi T, Plouffe Jr L, McInnes RA. Efectul salivei asupra motilităţii şi activităţii spermatozoizilor. Fertil şi Steril. 1982;38:721-723.

Tulandi T, McInnes RA. Lubrifianţi vaginali: efectul glicerinei şi albuşului de ou asupra motilităţii şi progresiei spermatozoizilor in vitro. Fertil Steril. 1984;41:151-153.

Ozgur K, Franken DR, Kaskar K, et al. Influenţa unei suprapuneri de ulei mineral asupra potenţialului de legare la zona pellucida a spermatozoizilor umani. Andrologie. 1995;27:155-159.

Wright RW, Ellington JE. Efectele lubrifianţilor personali asupra fertilizării in vitro şi dezvoltării embrionului. Societatea Americană de Andrologie. Martie 2003: Phoenix, AZ.

Ellington JE, Short RA, Schimmels J. Efectul noii creme hidratante intime asupra motilităţii spermei. Societatea Americană de Andrologie. Martie 2003: Phoenix, AZ.

Ellington JE, Short RA. Prevalenţa uscăciunii vaginale în încercarea de a concepe cupluri. Rancho Mirage, CA: Reuniunea Societăţii de Reproducere a Coastei Pacificului; aprilie 2003.

Ellington JE, Schimmels J. Efectele lubrifianţilor vaginali asupra parametrilor de analiză a spermei asistaţi de computer asociaţi cu penetrarea mucusului cervical. Fert & Ster. 2004;82(suppl 2):S145-S146.

Agarwal TM, Said K, Seifarth DP, et al. Scurte modificări ale motilităţii spermatozoizilor şi integrităţii cromatinei în urma contactului cu lubrifianţii vaginali. Fert & Ster. 2005;84(suppl 1):S73.

CAPITOLUL 180

Infertilitate, masculin

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Incapacitatea de a concepe un copil după 12 luni de act sexual regulat neprotejat

(cel puţin de două ori pe săptămână) cu aceeaşi parteneră şi în absenţa cauzelor feminine.

Anomalii ale spermatozoizilor confirmate prin două analize ale spermatozoizilor efectuate corespunzător, ale numărului de spermatozoizi, morfologiei, motilităţii sau alte aspecte.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Infertilitatea afectează aproximativ 7,3 milioane de femei şi partenerii lor în Statele Unite, ceea ce echivalează cu aproximativ 12% din populaţia de vârstă reproductivă.1 Unul din şapte cupluri va avea dificultăţi în a concepe. Infertilitatea afectează în mod egal bărbaţii şi femeile, aproximativ o treime din cazuri fiind cauzate de factori masculini, o treime de factori feminini, iar restul de treime de probleme articulare. În Statele Unite, se estimează că aproximativ 6% dintre bărbaţii cu vârste cuprinse între 15 şi 50 de ani sunt infertili.2

În întreaga lume, a existat o scădere recentă şi dramatică a fertilităţii, care pare să nu aibă legătură cu statutul socioeconomic al unei ţări date; cu toate acestea, amânarea naşterii şi îmbunătăţirea contracepţiei sunt, fără îndoială, factori majori. Creşterea populaţiei este sub rata de înlocuire în mai multe ţări, cum ar fi Sri Lanka, Danemarca şi Spania, unde nu au existat creşteri evidente ale ratelor de avort sau ale utilizării contraceptivelor. Această pierdere a fertilităţii a afectat Danemarca până la punctul în care aproximativ 7% din toţi nou-născuţii sunt acum concepuţi prin metode asistate.3 În Statele Unite, unii pacienţi vor avea nevoie de tehnologii de reproducere asistată (ART) pentru a concepe. Statisticile indică faptul că fertilizarea in vitro (FIV) şi tratamentele similare reprezintă mai puţin de 3% din serviciile de infertilitate şi aproximativ 0,07% din costurile de îngrijire a sănătăţii din SUA.

Ca regulă generală, se consideră că 3 din 5 cupluri concepe în decurs de 6 luni de la încercare; 1 din 4 durează între 6 luni şi un an. În rest, concepţia durează mai mult de un an, ceea ce indică faptul că poate exista o problemă. Prin urmare, putem defini infertilitatea primară ca fiind existentă atunci când sarcina nu a avut loc niciodată în ciuda actului sexual regulat neprotejat timp de un an sau mai mult. Infertilitatea secundară este definită ca existentă dacă, în ciuda faptului că a obţinut o sarcină în trecut (care poate sau nu a dus la naşterea unui copil), un cuplu nu poate concepe din nou după un an sau mai mult de act sexual regulat neprotejat.

Infertilitatea inexplicabilă apare la aproximativ 5% până la 10% dintre cuplurile care încearcă să rămână însărcinate. În general, evaluările dezvăluie informaţii limitate şi nu găsesc nicio cauză aparentă pentru infertilitate. Efortul de a determina dacă infertilitatea inexplicabilă este un diagnostic adevărat este adesea complicat de investigarea proastă sau de lipsa strategiilor actuale de evaluare. Naturistul poate elucida adesea răspunsuri în aceste situaţii, luând o viziune holistică în evaluarea pacienţilor şi astfel producând rezultate pozitive.

Cele mai multe cauze ale infertilităţii masculine reflectă un număr anormal de spermatozoizi, morfologie sau motilitate. Deşi este nevoie de un singur spermatozoid pentru a fertiliza un ovul, un bărbat ejectează aproape 200 de milioane de spermatozoizi într-un ejaculat mediu. Din cauza barierelor naturale din tractul reproducător feminin, doar aproximativ 40 de spermatozoizi ajung vreodată în vecinătatea unui ovul. Există o corelaţie puternică între numărul de spermatozoizi dintr-un ejaculat şi fertilitate.

Fertilitatea este o reflectare a sănătăţii şi bunăstării generale şi poate indica, de asemenea, anomalii genetice latente sau nediagnosticate sau alte consideraţii etiologice.

TABELUL 180-1 Terminologia materialului seminal5

Aceste consideraţii sunt multe şi variate; astfel, o revizuire cuprinzătoare, holistică este esenţială. O prezentare generală a cauzelor infertilităţii masculine este dată în Tabelul 180-1.

• Un cap neted, oval, care are 5 până la 6 pm lungime şi 2,5 până la 3,5 pm în jur (mai mic decât vârful acului)

Un capac bine definit (acrozom) care acoperă 40% până la 70% din capul spermatozoizilor

Nici un defect vizibil al gâtului, piesei intermediare sau cozii

Nu există picături de lichid în capul spermatozoizilor care să fie mai mari de jumătate din dimensiunea capului spermatozoizilor4

Dacă un spermatozoid se abate de la normal, acesta este definit de terminologia dată în Tabelul 180-1.

p SPERMATOGENEZĂ

La bărbaţii tineri sănătoşi, spermatozoizii sunt produşi prin diviziuni repetate ale celulelor în tubuli mici, încolăciţi în interiorul testiculelor, la o rată medie de aproximativ 100 de milioane pe zi. Fiecare ciclu spermatogen constă din şase etape şi sunt necesare aproximativ cinci cicluri pentru a produce un spermatozoid matur. De la începutul diviziunii celulei stem până la apariţia spermatozoizilor maturi în spermă durează între 72 şi 76 de zile. Prin urmare, orice experimentează bărbatul în timpul spermatogenezei poate afecta

spermatozoizii maturi, indiferent de starea de sănătate a acestuia în momentul examinării. Factorii de luat în considerare ar include boala, toxicitatea, trauma, starea nutriţională şi altele.

Spermatozoizii petrec 2 până la 10 zile trecând prin epididim, timp în care se maturizează şi devin capabili să înoate şi să pătrundă în ovocite. La începutul ejaculării, spermatozoizii sunt transportaţi din coada epididimului prin canalul deferent către uretră. Veziculele seminale, glanda prostatică şi glandele lui Cowper secretă cea mai mare parte a volumului de material seminal; aceste secreţii ajută la livrarea spermatozoizilor în timpul ejaculării. Volumul lichidului provenit din cele două epididimide este mai mic de 5% din volumul total al spermei. Aproximativ 60% din volumul de sperma provine din veziculele seminale şi 30% din prostată. Volumul mediu de material seminal pentru bărbaţii sănătoşi care ejaculează la fiecare 2 zile este de 3 ml; concentraţia medie a spermatozoizilor este de 85 milioane/mL (mai multe detalii sunt date mai târziu). În timpul ejaculării, spermatozoizii şi lichidul prostatic sunt de obicei ejectate mai întâi şi urmează lichidul vezicululuiseminal. Lichidul veziculelor seminale se coagulează, dând spermei un aspect de noduli, asemănător unui gel. Lichefierea are loc după aproximativ 20 de minute, când gelul dispare.

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Evaluări andrologice

Analiza materialului seminal

Într-un context de fertilitate, analiza materialului seminal constituie baza principală de evaluare. Oferă clinicianului un instantaneu al fertilităţii masculine şi reflectă starea generală de sănătate a acestuia în ultimele 72 până la 76 de zile.

Calitatea spermei unui individ poate varia considerabil între probe, chiar şi la bărbaţii cu parametri normali ai spermei. În interpretarea evaluării, este imperativ ca clinicianul să recunoască faptul important că un diagnostic nu este atins până când o anomalie este confirmată prin două investigaţii separate. Ca rezultat, sunt necesare cel puţin două şi ocazional trei analize de material seminal, fiecare la câteva săptămâni, pentru a obţine o imagine exactă a calităţii medii a spermei unui individ. Este bine cunoscut faptul că numărul de spermatozoizi poate fi afectat negativ de boală, în special de febră, care poate suprima temporar numărul de spermatozoizi la bărbaţii normali timp de câteva luni. În acest caz, analiza spermei ar trebui desigur amânată. În plus, recomandările generale, cum ar fi colectarea în clinică (faţă de colectarea la domiciliu), luarea în considerare atentă a ghidurilor de laborator (momentul de abstinenţă, utilizarea lubrifianţilor) şi standardul unităţii de laborator de andrologie trebuie să fie luate în considerare la revizuirea rezultatelor. Tabelul 180-2 prezintă liniile directoare ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) pentru evaluarea unei analize a materialului seminal.

În 2010, OMS a publicat ghiduri actualizate pentru analiza materialului seminal. A patra ediţie (apărată în 1999, cu o revizuire în 2003) prezentase o imagine mai pozitivă a fertilităţii masculine. Orientările din 2010 sugerează că, în general, fertilitatea masculină

este în scădere. (Reţineţi că toate laboratoarele de andrologie au adoptat noile linii directoare. Cea mai mare diferenţă poate fi remarcată prin revizuirea morfologiei, datorită criteriilor şi scalelor procentuale diferite.)

O analiză a materialului seminal poate fi efectuată printr-un număr de evaluări, inclusiv următoarele:

Analiza generală a spermei (SA): Pentru a evalua motilitatea, morfologia, concentraţia, volumul, aspectul şi aşa mai departe.

Test de integritate a cromatinei spermatozoizilor: pentru a determina nivelul de deteriorare a ADN-ului spermatozoizilor

Testul imunogranule: pentru a evalua anticorpii împotriva spermei

Cultură de material seminal: pentru a evalua infecţia

Testarea ejaculatorie retrogradă: pentru a evalua fluxul retrograd de sperma sau obstrucţie dacă analiza spermei dă un număr extrem de scăzut

Spălare de probă: pentru a evalua factorii spermatozoizi şi a determina dacă FIV sau injecţia intracitoplasmatică a spermei (ICSI) este mai adecvată, efectuată înainte de procedurile FIV şi/sau ICSI

MESA/TESE/PESE (aspiraţie microchirurgicală de spermatozoizi epididimal/extracţie testiculară de spermă/aspiraţie percutanată de spermatozoizi epididimal): pentru a extrage spermatozoizii din testicule printr-o procedură specializată atunci când numărul de spermatozoizi este scăzut/absente sau dacă ejacularea nu este posibilă

Evaluarea reproductivă masculină

O evaluare amănunţită a pacientului de sex masculin este crucială pentru a determina cu exactitate starea de sănătate generală şi de fertilitate a acestuia. Unele dintre aceste evaluări pot necesita trimitere la un specialist în fertilitate, urolog sau endocrinolog; cu toate acestea, o interogare amănunţită trebuie efectuată de către medicul naturist pentru a elucida o istorie completă şi pentru a evalua factorii cauzali sau contributivi. Tabelele 180-3 până la 180-6 evidenţiază cele mai relevante evaluări necesare într-un studiu de fertilitate.

G

H

eu

Au fost dezvoltate diferite metode pentru a măsura rupturile catenelor din ADN-ul spermatozoid in situ. În prezent, există patru teste majore de fragmentare a ADN-ului

spermatozoidului, inclusiv Comet, Tunel, SCIT (Sperm Chromatin Integrity Test) şi Testul Acridine Orange (AOT).

Fragmentarea ADN-ului poate fi atribuită diferitelor stări patologice, inclusiv criptorhidie, cancer, varicocel, febră, vârstă, infecţie, leucocitospermie şi altele. Multe condiţii de mediu pot afecta, de asemenea, fragmentarea ADN-ului, cum ar fi chimioterapia, radiaţiile, medicamentele prescrise, poluarea aerului, fumatul, pesticidele, substanţele chimice, căldura şi protocoalele de preparare a ART.

Cercetările indică faptul că spermatozoizii cu niveluri ridicate de fragmentare a ADN-ului au o probabilitate mai mică de a produce o sarcină de succes. Probele cu un nivel de fragmentare a ADN-ului mai mare de 29% este probabil să aibă un potenţial de fertilitate semnificativ redus, inclusiv o reducere semnificativă a sarcinilor la termen şi o rată crescută a avorturilor spontane. Spermatozoizii care par a fi normale după parametrii tradiţionali de analiză a spermei pot avea o fragmentare extinsă a ADN-ului.

Este normal ca până la 1:5 spermatozoizi (20%) să aibă o anumită fragmentare a ADN-ului. Spermatozoizii maturi sunt protejaţi de deteriorare, deoarece 85% din cromozom sunt legaţi de protamine într-o structură compactă, condensată. Dacă mai mult de 20% din spermatozoizi prezintă leziuni ale ADN-ului, există un risc crescut de infertilitate, fertilizare deficitară a ovocitelor, dezvoltare embrionară defectuoasă/afectată, probabilitate crescută de eşec al implantării, avort spontan şi avort spontan recurent (de până la 3-4 ori mai mare) şi boli genetice sau cancer infantil în generaţia următoare.

PARAMETRI SEMINAL REFERINŢA CEA MAI JUSĂ (GAMA DE REFERINŢĂ)
INTERPRETAREA ŞI OBIECTIVUL TRATAMENTULUI

Date de la Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Manualul de laborator al OMS pentru examinarea şi prelucrarea spermei umane, ed. a 5-a. Geneva, Elveţia: 2010, citat în Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia.

TABELUL 180-3 Cererea de fertilitate

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

TABELUL 180-4 Examenul fizic

ELABORAREA SI EXPLICAREA EVALUARII

EVALUARE JUSTIFICARE PENTRU EVALUARE

Examinare generală

Examenul genital

Evaluarea gradului de virilizare

Examinarea prostatei

Boală acută/cronică, stare nutriţională

Evaluaţi varicocelul, dimensiunea testiculelor şi alţi factori genitali

Testiculele: Testiculele mici sugerează insuficienţă spermatogenă

Prezenţa canalelor deferente: poate fi absentă în mod congenital

Epididimide: îngroşarea sau chisturile pot sugera infecţie anterioară şi probleme obstructive rezultate

Varicocel: detectat când staţi în picioare, tuşiţi sau efectuează manevra Vaslsalva

Penisul: evaluat pentru anomalii (de exemplu, boala Peyronie) care pot interfera cu actul sexual

Evaluaţi semnele de virilitate

Semne ale deficienței de androgeni (de exemplu, creșterea grăsimii corporale, scăderea masei musculare, scăderea părului facial și corporal, testicule mici, stadiul Tanner <5)

Evaluaţi dacă antecedentele sugerează prostatita sau o infecţie cu transmitere sexuală

Hormonul foliculostimulant (FSH)

Progesteron (P4)

Prolactină (PRL)

Hormon luteinizant (LH) Testosteron total, testosteron liber

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Când medicului naturist i se prezintă un pacient de sex masculin care se plânge de infertilitate, primul pas este să se stabilească dacă i s-a făcut o evaluare amănunţită şi cuprinzătoare. Rezultatele evaluării pot ajuta la determinarea dacă problema poate fi tratată eficient, deoarece factorii genetici sau impedimentele fizice evidente vor necesita intervenţii suplimentare.

Condiţii tratabile: Unul din opt bărbaţi infertili are o afecţiune tratabilă care poate fi depăşită, astfel încât concepţia naturală să devină posibilă.

Subfertilitate netratabilă: Trei sferturi dintre bărbații infertili au spermatozoizi prezenți în spermă, dar în număr mai mic decât în mod normal. În aceste cazuri problema nu poate fi rezolvată fără intervenție. Acești bărbați sunt adesea definiți ca subfertili, deoarece sarcinile pot apărea, dar cu rate mai mici decât de obicei. În medie, sunt necesare mai multe luni de încercare pentru a obține concepție, sau concepția poate pur și simplu să nu aibă loc. În urma intervenției naturiste, este posibil să se abordeze factorii de infertilitate sau, alternativ, să se ofere o trimitere pentru ART/FIV.

Sterilitate masculină netratabilă: Aproximativ unul din nouă bărbați infertili nu are spermatozoizi în materialul seminal sau în testicule și nu poate fi tratat. Celulele producătoare de spermatozoizi din testicule fie nu s-au dezvoltat, fie au fost distruse ireversibil. Adopția sau inseminarea cu donator sunt singurele posibilități pentru cuplurile din acest grup care doresc să aibă familii.

În tratarea bărbaților pentru infertilitate, abordarea optimă este adoptarea unui program de preconcepție pentru ambii viitori părinți. Tratamentul preconcepțional aderă la filozofia că etapele finale ale producției de gameți pot fi modificate și influențate. Etapele finale ale spermatogenezei durează între 72 și 76 de zile. De

care leagă hormonii sexuali
(SHBG)

DHEA-S, cortizol

Evaluare pentru a se asigura că starea hormonală este optimă pentru a elimina anomaliile hormonale

Testosteron

Testosteronul este adesea normal (8-27 nmol/L) chiar și la bărbații cu defecte spermatogene semnificative. Unii bărbați cu probleme testiculare severe prezintă o scădere a nivelului de testosteron și o creștere a LH seric. Acești bărbați ar trebui să fie supuși unei evaluări pentru deficiența de androgeni. Constatarea unui nivel scăzut al testosteronului seric și al LH scăzut sugerează o problemă hipotalamo-hipofizară (de exemplu, prolactinom; nivelurile serice de prolactină sunt necesare).

FSH

Niveluri crescute sunt observate atunci când spermatogeneza este slabă (primar în insuficiența testiculară); la bărbații normali, valoarea de referință superioară este de aproximativ 8 UI/L. La bărbații azoospermici, 14 UI/L sugerează puternic insuficiență spermatogenă, 5 UI/L sugerează azoospermie obstructivă; poate fi necesară o biopsie a testicului pentru a confirma acest diagnostic.

Evaluează dacă concentrația de SHBG afectează cantitatea de testosteron disponibilă pentru țesuturile corpului.

Nivelurile suplimentare de hormoni ar trebui revizuite individual, inclusiv un profil complet al suprarenalelor, dacă impactul stresului este considerat relevant.

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

influenţând mediul la care sunt expuşi spermatozoizii şi optimizând bunăstarea generală a gazdei, practicienii pot fi capabili să influenţeze pozitiv dezvoltarea spermatozoizilor şi să abordeze şi să se ocupe de problemele legate de sănătate.

De importanţă, recunoaşterea şi abordarea stării nutriţionale pe parcursul acestei etape de dezvoltare poate influenţa semnificativ rezultatul prospectiv. Conceptul de completare cu nutrienţi este foarte aplicabil într-un context de fertilitate. Fertilitatea optimă este cel mai bine atinsă atunci când se realizează sănătatea primă. Modelul de completare indică faptul că prescripţiile sunt necesare pentru cel puţin 3 luni pentru a aborda în mod corespunzător orice deficienţe prezente şi pentru a se asigura că toţi nutrienţii sunt utilizaţi în fiecare cale necesară în organism. De exemplu, zincul este implicat în sute de căi, inclusiv cele care afectează sănătatea şi funcţia reproductivă. Pentru a remedia toate deficienţele posibile, suplimentarea suficientă cu zinc la o doză de completare (de obicei mai mare decât în prescripţiile generale) pentru o perioadă lungă de timp (cel puţin 3 luni) poate permite o corecţie optimă. La doze mai mici sau la doze de durată insuficientă, tratamentul cu zinc poate aborda doar acele probleme de sănătate care au cea mai mare prioritate (adică, funcţia imunitară faţă de producţia de spermă).

Modificat din Hechtman L. Clinical Naturopathic Medicine. Chatswood, Australia: Elsevier Australia, 2011.

În cadrul naturistului este crucial să sprijinim şi să atenuăm în mod natural toate condiţiile de sănătate coexistente. Prin urmare, tratamentul ar trebui să fie structurat pentru a recunoaşte toate preocupările legate de sănătate; adică pentru a optimiza starea generală de sănătate a pacientului de sex masculin ca poziţie de bază.

În cele din urmă, este întotdeauna important să recunoaştem că fertilitatea cea mai favorabilă apare atunci când sănătatea individului este optimă. Corpul este pregătit să transmită material genetic numai atunci când mediul şi alte condiţii sunt cele mai bune. Dacă supravieţuirea din perspectivă evolutivă este compromisă, fertilitatea va fi împiedicată. Tot ceea ce o persoană mănâncă, bea, experimentează sau la care este expusă poate şi va influenţa fertilitatea. Adevăratele suporturi naturiste ale fertilităţii recunosc şi iau în considerare absolut toate variabilele sănătăţii holistice. Cuplurile ar trebui încurajate să participe la tratament timp de 3 până la 4 luni pentru a aborda în mod corespunzător toate variabilele genetice şi epigenetice care afectează gametul.

Îmbunătăţirea factorilor care controlează şi dăunează spermatozoizii

Primul pas în îmbunătăţirea numărului de spermatozoizi, morfologiei şi funcţiei este controlul factorilor care pot deteriora sau afecta formarea spermatozoizilor. Acestea includ următoarele:

Temperatura scrotală

Expunerea la estrogeni şi xenoestrogeni

Metale grele

Radiaţia

Ţigări, alcool şi droguri ilicite

Obezitatea

Infecţie

Temperatura scrotală

Sacul scrotal menţine în mod normal testiculele la o temperatură cuprinsă între 94 ° F şi 96 ° F. La temperaturi peste 96 ° F, producţia de spermă este foarte inhibată sau oprită complet. De obicei, temperatura medie scrotală a bărbaţilor infertili este semnificativ mai

mare decât cea a bărbaţilor fertili. O reducere a temperaturii scrotale la bărbaţii infertili este adesea suficientă pentru a-i face fertili. Acest lucru se realizează cel mai bine dacă evită lenjeria intimă strâmtă, blugii strâmţi şi căzile cu hidromasaj.

În plus, următoarele echipamente de exerciţii sau de exerciţii pot creşte temperatura scrotale, mai ales dacă un bărbat poartă ţesături sintetice, pantaloni scurti excepţional de strâmţi sau lenjerie de corp strâmtă pentru bikini: aparate de vâsle, aparate simulate de schi fond, benzi de alergare şi jogging. După exerciţiu, un bărbat ar trebui să-şi lase testiculele să atârne liber pentru a le permite să-şi revină după acumularea de căldură.

Bărbaţii infertili ar trebui să poarte lenjerie de tip boxer şi să aplice periodic un duş rece sau gheaţă pe scrot. Ei pot alege, de asemenea, să folosească un dispozitiv numit dispozitiv de hipotermie testiculară sau „răcitor pentru testicule" pentru a reduce temperaturile scrotale. Răcitorul pentru testicule arată ca o curea de suspensie din care au fost prelungite tuburi lungi şi subţiri. Tuburile sunt ataşate la un mic rezervor de fluid umplut cu apă rece care se ataşează la o centură în jurul taliei. Rezervorul de lichid este, de asemenea, o pompă care face ca apa să circule. Când apa ajunge la suprafaţa scrotului, se evaporă şi menţine scrotul rece. Din cauza evaporării, rezervorul trebuie umplut la fiecare 6 ore sau cam asa ceva. Se recomandă ca răcitorul pentru testicule să fie purtat zilnic în timpul orelor de veghe. Majoritatea utilizatorilor susţin că este destul de confortabil şi uşor de ascuns.15

Creşterea temperaturii scrotale se poate datora prezenţei unui varicocel. Un varicocel mare poate duce la temperaturi scrotale suficient de ridicate pentru a inhiba producţia şi motilitatea spermatozoizilor. Reparaţia chirurgicală poate fi necesară, dar trebuie încercată mai întâi răcirea scrotului.

Expunerea la estrogen şi xenoestrogen

Potrivit experţilor cu privire la impactul mediului şi al dietei asupra dezvoltării fetale, trăim acum într-un mediu care poate fi privit ca „o mare virtuală de estrogeni". 180-1).

Cel mai bine se poate vedea relaţia dintre estrogeni şi dezvoltarea sexuală masculină examinând efectele estrogenului sintetic dietilstilbestrol (DES). Între 1945 şi 1971, câteva milioane de femei au fost tratate cu DES. Până în 1970, efectele secundare ale DES au devenit mai cunoscute. În prezent, DES este recunoscut că a condus la creşteri substanţiale ale numărului de bărbaţi care suferă de probleme de dezvoltare ale tractului reproducător, precum şi la scăderea volumului de sperma şi a numărului de spermatozoizi.16 Pe lângă faptul că au fost utilizate la oameni, DES şi alţi estrogeni sintetici au fost folosiţi timp de 20 până la 30 de ani în industria zootehnică pentru a îngrăşa animalele şi a le face să crească mai repede.

Deşi majoritatea estrogenilor sintetici precum DES sunt acum interzişi, multe animale, atât animalele cât şi păsările de curte, sunt încă manipulate hormonal, în special vacile de lapte. Laptele de vacă conţine cantităţi substanţiale de estrogen datorită tehnicilor moderne de agricultură. Creşterea consumului de lactate din anii 1940 este invers paralel cu scăderea numărului de spermatozoizi. Evitarea animalelor hrănite cu hormoni

BOX 180-1 Compuşi care exercită activitate estrogenică

Alchilfenoli (substanţe chimice intermediare utilizate la fabricarea altor substanţe chimice)

Atrazină (herbicida)

4-Metilbenziliden camfor (4-MBC) (loţiuni de protecţie solară)

Hidroxianisol butilat, BHA (conservant alimentar)

Bisfenol A (monomer pentru plastic policarbonat şi răşină epoxidica; antioxidant în plastifianţi)

Diclorodifenildicloretilena (unul dintre produsele de descompunere ai DDT)

Dieldrin (insecticid interzis)

DDT (insecticid interzis)

Endosulfan (insecticid interzis pe scară largă)

Eritrozină, FD&C Red No. 3

Etinilestradiol (eliberat în mediu ca xenoestrogen)

Heptaclor (insecticid restrictionat)

Lindan, hexaclorociclohexan (insecticid restricţionat)

Metaloestrogeni (o clasă de xenoestrogeni anorganici)

Metoxiclor (insecticid interzis)

Nonilfenol şi derivaţi (agenţi tensioactivi industriali; emulgatori pentru polimerizarea în emulsie; detergenţi de laborator; pesticide)

Pentaclorofenol (biocid general restricţionat şi conservant pentru lemn)

Bifenili policloruraţi, PCB-uri (interzise; utilizate anterior în uleiuri electrice, lubrifianţi, adezivi, vopsele)

Parabeni (lotiuni)

Fenosulfotiazina (un colorant roşu)

Ftalaţi (plastifianţi)

DEHP (plastifiant pentru PVC)

Galat de propil (utilizat pentru a proteja uleiurile şi grăsimile din produse de oxidare)

produsele, inclusiv produsele lactate, sunt importante pentru vitalitatea sexuală masculină, în special la bărbaţii cu un număr scăzut de spermatozoizi sau cu niveluri scăzute de testosteron.

Există rapoarte conform cărora estrogeni au fost detectaţi în apa de băut.17,19 Probabil că aceştia sunt reciclaţi din estrogeni sintetici excretaţi (pilule contraceptive) la staţiile de tratare a apei. Aceşti estrogeni pot fi dăunători pentru vitalitatea sexuală masculină, deoarece sunt mai puternici - nu se leagă de globulina care leagă hormonii sexuali (SHBG). Apa purificată sau de izvor poate fi o opţiune potrivită pentru a preveni expunerea. De asemenea, este important să se asigure că apa îmbuteliată este evitată datorită conţinutului de bisfenol A al sticlelor de plastic.

Alte surse de estrogen din mediu (hrană, apă şi aer) pot slăbi vitalitatea sexuală masculină. De exemplu, multe dintre substanţele chimice cu care ne-am contaminat mediul în ultimii 50 de ani sunt slab estrogenice. Majoritatea acestor substanţe chimice, cum ar fi bifenilii policloruraţi (PCB), dioxina şi diclorodifeniltricloretanul (DDT), sunt rezistente la biodegradare şi sunt reciclate în mediul nostru până când găsesc un refugiu sigur în corpul nostru. De exemplu, chiar dacă DDT-ul a fost interzis de aproape 30 de ani, se găseşte încă adesea în sol şi în legumele rădăcinoase, cum ar fi morcovii şi cartofii. Se ştie că aceste substanţe chimice toxice interferează cu spermatogeneza, dar efectele lor în timpul dezvoltării sexuale pot fi şi mai importante.

Se crede că toţi factorii estrogenici discutaţi anterior au cel mai mare impact în timpul dezvoltării fetale. Pe baza studiilor pe animale, aceşti estrogeni inhibă multiplicarea celulelor Sertoli. Numărul de celule Sertoli este direct proporţional cu numărul de spermatozoizi care pot fi produşi, deoarece fiecare celulă Sertoli poate susţine doar un număr fix de celule germinale care se vor dezvolta în spermatozoizi. Înmulţirea celulelor Sertoli are loc în primul rând în timpul vieţii fetale şi înainte de pubertate şi este controlată de hormonul foliculostimulant (FSH). În studiile pe animale, s-a descoperit că estrogenii administraţi la începutul vieţii inhibă secreţia de FSH, rezultând un număr redus de celule Sertoli şi, la viaţa adultă, scăderea numărului de spermatozoizi.

Un exemplu de afectare a dezvoltării sexuale masculine de către estrogenii de mediu este capacitatea vinclozolinei, un fungicid folosit în industria vinului, de a perturba fertilitatea şobolanilor masculi.20 În mod alarmant, doar o expunere a unei femele gravide la acest fungicid s-a dovedit a perturba spermatogeneza în mai mult de 90% din descendenţii masculi, printr-o linie germinativă exclusivă a patru generaţii de masculi transmise prin efectul la cel puţin patru generaţii masculi.

Toxinele de mediu sunt, de asemenea, legate de creşterea ratelor de cancer testicular, sindromul disgenezei testiculare (TDS), criptorhidie şi hipospadias.3,21 Dacă rezultatul este afectarea spermatogenezei, TDS, cancer testicular sau orice altă tulburare poate depinde de momentul şi natura atacului xenobiotic şi de fundalul genetic pe care acţionează aceşti factori. Ca atare, o determinare a rezultatului va trebui să ţină cont de profilul de polimorfism al pacientului pentru proteinele implicate în detoxifiere, cum ar fi citocromul

P450s şi glutation-5-transferaze. Concluzia este că impactul asupra mediului asupra spermatogenezei nu poate fi subestimat. Creşterea industrială de la sfârşitul celui de-al Doilea Război Mondial a introdus multe substanţe chimice complexe în mediu care sunt noi pentru sistemele de detoxifiere biologică. Unele dintre aceste molecule sunt toxice pentru reproducere, capabile să afecteze fertilitatea şi să inducă anomalii de dezvoltare în embrion, inclusiv erori în diferenţierea sexuală normală.

Puterea substanţelor toxice pentru reproducere care vizează linia germinativă constă în capacitatea lor de a genera daune care pot fi transmise din generaţie în generaţie prin mijloace genetice sau epigenetice. Un prim exemplu este efectul fumatului patern. Bărbaţii care fumează intens generează spermatozoizi care pot avea niveluri ridicate de deteriorare a ADN-ului, în mare parte ca urmare a stresului oxidativ. Una dintre consecinţele acestei leziuni ADN-ului este că copiii unor astfel de bărbaţi prezintă o incidenţă crescută a cancerului în copilărie.22 Deşi în mod tradiţional ne-am concentrat pe capacitatea fumului de ţigară de a induce cancer pulmonar, un efect mult mai sinistru este capacitatea sa de a induce deteriorarea ADN-ului în linia germinativă şi, prin urmare, de a influenţa sănătatea şi bunăstarea generaţiilor viitoare.

Prin urmare, este recomandabil să se descurajeze expunerea la fumul de ţigară la toţi pacienţii de sex masculin cu fertilitate şi, la cei cu o expunere puternică suspectată, să se iniţieze investigaţii ulterioare şi tratamente specializate pentru chelarea şi sprijinirea detoxifierii.

Calea de expunere

Toxinele de mediu îşi pot exercita efectele genetice sau epigenetice asupra liniei germinale prin mai multe căi potenţiale de expunere:

Femeile pot fi expuse la xenobiotice în timpul sarcinii, perturbând astfel diferenţierea normală a liniei germinale la făt.

Femeile expuse la substanţe toxice pot transmite xenobiotice copiilor lor prin laptele matern.

Din cauza toxicităţii dobândite, bărbaţii pot contribui cu efecte adverse asupra integrităţii ADN-ului în linia germinativă masculină. Studiile toxicologice pe modele animale care raportează infertilitate, avort şi malformaţii congenitale ca rezultat al expunerii bărbaţilor la xenobiotice demonstrează că astfel de asocieri sunt posibile.9 Studiile epidemiologice sugerează că acestea sunt semnificative clinic.3,21

Pentru o discuţie completă despre potenţiale efecte asupra mediului, consultaţi Capitolul 35, „Medicina mediului”.

Evaluare

Este recomandabil să se evalueze temeinic toţi pacienţii care se prezintă pentru expunerea la toxine din mediu şi, în funcţie de rezultate, să se ofere un tratament adecvat. Domeniile specifice de luat în considerare includ următoarele:

Revizuirea completă a expunerii ocupaţionale

Expunerea nonprofesională

Zona în care locuieşte cuplul

Vârsta casei cuplului

Vechime de covor, pardoseli, pardoseli

Renovări – când, ce şi cum

Tip de încălzire/AC

Utilizarea pesticidelor de interior sau exterior

Un garaj alăturat

Jaluzele, perdele

Produse de curatenie

Piscina/spa/sauna G

Animale de companie — tip, medicamente, alimente

Surse alimentare

Sursa de apa

Alţii

Cel mai bine este să recomandaţi evitarea altor expuneri, cum ar fi cele de la materiale de renovare, produse de curăţare, articole de toaletă personale, mobilier nou, covoare sau dulapuri noi, materiale plastice, gaze, gaze chimice şi multe altele. Practicile ecologice, ecologice şi durabile sunt, în general, cele mai sigure.

Pentru bărbaţii care lucrează în ocupaţii care pot afecta fertilitatea, este important să poarte îmbrăcăminte de protecţie şi să urmeze toate regulile de sănătate şi siguranţă în muncă.

Metale grele

Spermatozoizii sunt, de asemenea, deosebit de sensibili la efectele dăunătoare ale metalelor grele, cum ar fi plumbul, cadmiul, arsenul şi mercurul.18 O analiză minerală a părului pentru metale grele ar trebui efectuată tuturor bărbaţilor cu un număr redus de spermatozoizi pentru a exclude metalele grele ca o cauză.

Radiaţia

Telefoanele mobile funcţionează la benzi de frecvenţă de 400 şi 2000 MHz şi emit unde electromagnetice de radiofrecvenţă (EMW).23 Telefoanele fără fir trebuie luate în considerare şi în acest context; acestea folosesc benzile de 900-MHz, 1.9-GHz, 2.4-GHz şi 5.8-GHz. Rapoartele privind potenţialele efecte adverse ale EMW cu radiofrecvenţă asupra creierului, inimii, sistemului endocrin şi ADN-ului la oameni şi animale sunt frecvent găsite în literatură. În mod specific, din contextul fertilităţii, ei au fost implicaţi şi în ruperea firelor de ADN.24 Relaţia dintre utilizarea telefonului mobil şi infertilitatea masculină rămâne neclară. EMW dăunătoare emise de telefoanele mobile pot interfera cu spermatogeneza normală şi pot duce la o scădere semnificativă a calităţii spermei. Descoperiri specifice referitoare la motilitatea spermatozoizilor la oameni au fost de asemenea observate.25,26

Într-un studiu observaţional27, utilizarea telefoanelor mobile a scăzut calitatea spermei prin scăderea numărului de spermatozoizi, precum şi a motilităţii, viabilităţii şi morfologiei normale a spermatozoizilor. Această scădere a parametrilor spermei a fost dependentă de durata expunerii zilnice la telefoanele mobile şi independent de calitatea iniţială a spermei. De cea mai mare importanţă a fost faptul că numărul spermatozoizilor, viabilitatea şi morfologia au scăzut pe măsură ce utilizarea telefonului mobil a crescut. Mai exact, utilizarea telefonului mobil mai mult de 4 ore pe zi a determinat o scădere cu 25% a numărului de spermatozoizi produşi, iar doar 20% dintre aceştia păreau normale.

Prin urmare, este prudent să se descurajeze utilizarea telefonului mobil şi să se recomande ca pacienţii de sex masculin să se abţină pe cât posibil de a păstra telefoanele mobile în buzunare, din cauza expunerii genitale crescute la benzile de frecvenţă.

Ţigări, alcool şi droguri ilicite

Expunerea la stilul de viaţă, inclusiv fumul de ţigară, alcoolul şi cofeina, au fost toate studiate în legătură cu sănătatea reproductivă masculină. De-a lungul anilor, accentul s-a pus în primul rând pe calitatea şi/sau fertilitatea spermei. Mai recent, literatura care evaluează efectele adverse directe ale expunerii stilului de viaţă asupra spermei, cromozomilor şi cromatinei a crescut din cauza îngrijorării că daunele induse ar putea fi transmise descendenţilor, cauzând efecte asupra sănătăţii transgeneraţionale.

Fumatul de ţigară. O sursă comună de oxidanţi este fumatul de ţigări, care este asociat cu scăderea numărului de spermatozoizi şi motilitatea spermatozoizilor, precum şi cu o frecvenţă mai mare a spermatozoizilor anormali.28 Fumatul de ţigară, precum şi creşterea poluării mediului, este considerat a fi o contribuţie majoră la scăderea numărului de spermatozoizi observată în multe ţări industrializate în ultimele câteva decenii.

Deşi se ştie că fumatul pasiv şi activ duce la o serie de probleme de sănătate, pacienţii de sex masculin sunt adesea mulţumiţi de impactul acestuia. Cu toate acestea, s-a demonstrat că fumătorii înrăiţi produc cu peste 20% mai puţină spermă. Fumatul de ţigară accelerează deteriorarea ADN-ului spermatozoizilor, iar renunţarea la fumat este cea mai rapidă

strategie de tratament pentru a inversa astfel de deteriorare și, astfel, a afecta pozitiv parametrii morfologiei spermatozoizilor. Când sperma intră în ovocit în timpul concepției, ARNm din ovocit încearcă să defragmenteze ADN-ul și să ofere suport antioxidant, astfel încât să îmbunătățească calitatea spermei. Este important de reținut că îmbunătățirile spermatozoizilor apar înainte de orice întreținere a ovocitelor. Doar odată ce spermatozoidul a fost abordat în mod pozitiv, ARNm și orice potențial antioxidant din ovocit pot aborda orice deficiență de ovocit, proces oxidativ sau anomalie ADN (sau cromozomială). Când partenerul de sex masculin este un fumător înrăit, înseamnă adesea că există pur și simplu rezerve insuficiente pentru a repara deteriorarea ambilor gameți; ca urmare, ovocitul eșuează, provocând fie deficite de fertilizare, lipsă de implantare, fie anomalii la nivelul embrionului, inițiind astfel un avort spontan precoce sau efecte negative asupra sănătății și fertilității pe termen lung a copilului următor.29 Supravegherea femelei nu permite de obicei embrionului compromis să crească dincolo de șansa de avort spontan, spre deosebire de atunci, de sănătate. Prin urmare, această discuție clinică extrem de pertinente poate motiva majoritatea pacienților de sex masculin să își asume responsabilitatea pentru procesele lor oxidative și să se angajeze să renunțe la fumat.

O revizuire sistematică recentă Cochrane a constatat că atât în populațiile fertile, cât și în cele infertile, fumatul activ și pasiv este asociat cu o fertilitate redusă și o șansă scăzută de a produce un copil sănătos și viu. La bărbați, s-a observat că fumatul afectează respirația spermatozoizilor, afectând astfel funcția mitocondrială a spermatozoizilor30, precum și o reducere a motilității spermatozoizilor și a calității spermei.31 Prin urmare, este recomandat ca toți bărbații să renunțe la fumatul pasiv și activ cel puțin în perioada preconcepțională și, în mod ideal, după aceasta.

Consumul de alcool. Consumul excesiv de alcool la bărbați este puternic asociat cu funcția diminuată a spermei; cu toate acestea, cercetarea cuprinzătoare în acest domeniu este limitată. Cercetătorii recunosc impactul; cu toate acestea, datele concludente sunt rare. Din punct de vedere naturist, totuși, este important să se încurajeze evitarea din mai multe motive, inclusiv efectele asupra ficatului și detoxifiere, precum și asupra endocrinologiei (în special căilor de estrogen), consumul de calorii, efectele hiperglicemice și altele. Este prudent să se recomande evitarea consumului de alcool în perioada preconcepțională astfel încât să se asigure funcționarea optimă a corpului masculin și efecte pozitive ulterioare asupra parametrilor spermatozoizilor. Este de o importanță primordială să se recomande abținerea de la consumul excesiv de alcool și de la consumul excesiv de alcool.

Marijuana și alte droguri recreative. Efectele marijuanei și ale altor droguri recreative sunt dificil de determinat, deoarece utilizarea lor este ilegală. Cu toate acestea, utilizarea unor astfel de medicamente în general ar trebui descurajată, în special pentru că au efecte nocive bine documentate asupra fătului în curs de dezvoltare.32 Un toxic cunoscut pentru fertilitate, marijuana conține constituenți cunoscuți sub numele de canabinoizi, care s-a dovedit că afectează căile de semnalizare, modifică reglarea hormonală și complică problemele de sincronizare în timpul implantării

embrionilor.33 respiraţia mitocondrială a spermatozoizilor,34 reduce producţia de testosteron,33 scad motilitatea spermatozoizilor, compromit morfologia spermatozoizilor şi scad funcţia spermatozoizilor, în special capacitatea şi reacţiile acrozomale.35

Obezitatea

Se ştie că bărbaţii obezi au un număr mai scăzut de spermatozoizi (până la 50%), motilitate redusă a spermatozoizilor, spermatogeneză redusă, fragmentare crescută a ADN-ului în spermă şi niveluri crescute de disfuncţie erectilă. În plus, greutatea extra-abdominală poate creşte temperatura scrotului. Modificările hormonale sunt în primul rând responsabile pentru astfel de modificări la bărbaţii obezi. Nivelurile de testosteron total şi liber sunt reduse la bărbaţii obezi proporţional cu nivelul de obezitate. Estrogenul este crescut din cauza aromatizării periferice a androgenilor din ţesutul adipos. Estrogenii produşi au un efect de feedback negativ asupra producţiei de gonadotropină, reducând astfel FSH. Această reducere a FSH reduce şi mai mult producţia de testosteron şi spermatogeneza. În plus, grăsimea corporală crescută şi un stil de viaţă sedentar sunt asociate cu creşterea temperaturii testiculare, care afectează în continuare negativ spermatogeneza.36

Infecţii şi infertilitate

Se crede că infecţiile din tractul genito-urinar masculin – inclusiv infecţiile epididimului, veziculelor seminale, prostatei, vezicii urinare şi uretrei – joacă un rol major în multe cazuri de infertilitate.37 Amploarea exactă a acestui rol este în mare parte necunoscută din cauza lipsei criteriilor de diagnostic adecvate, împreună cu natura asimptomatică a multor infecţii. Prezenţa anticorpilor antispermatici sau niveluri ridicate de reziduuri în proba de sperma sunt considerate a fi indicatori buni ai infecţiei cronice în absenţa altor constatări clinice.

Un număr mare de bacterii, viruşi şi alte organisme pot infecta sistemul genito-urinar masculin. Tabelul 180-6 oferă o listă a agenţilor cauzali potenţiali mai frecventi.

p CONSIDERAŢII NUTRIŢIONALE

Un singur spermatozoid cuprinde ingredientele nutritive cheie (vezi Figura 180-1).

Dieta

Orientările dietetice din capitolul 44 oferă îndrumări solide pentru îmbunătăţirea fertilităţii. În special, este important să mănânci tipurile potrivite de grăsimi. În jurul întregului spermatozoid este un „scut” de acizi graşi esenţiali care îi protejează structura, permiţând continuitatea mişcării şi protejând integritatea materialului genetic preţios din interior. Aportul alimentar al bărbatului trebuie evaluat astfel încât să se asigure că toate grăsimile trans, râncede şi oxidate şi grăsimile saturate excesive sunt evitate. Se recomandă prescrierea suficienţilor acizi graşi esenţiali din surse suplimentare şi alimentare. Prezenţa acizilor graşi esenţiali asigură menţinerea spermatozoizilor fluidi şi flexibili, ceea ce

reglează reacţia acrozomală, fuziunea spermoocitelor şi fertilizarea spermatozoid-ovocite.38

■] |— Locul de reacţie acrozomului [Ca]

Cap J (cu ADN bine împachetat)

1— [Toţi antioxidanţii (A, C, E, Zn, Se, CoQio, ALA) D, B9 + B12]

J j- Conexiune cap la gât [Zn]

Gât/piesa mediană

[D, CoQ10, Zn]

Cheie:

A = Vitamina A

C = Vitamina C

E = Vitamina E

Se = Seleniu

CoQ1o = Coenzima Q1o

Zn = Zinc

B9 = Vitamina B9

B12 = Vitamina B12
D = Vitamina D

ALA = acid alfa lipoic EFA = acizi graşi esenţiali Ca = calciu

FIGURA 180-1 Morfologia şi compoziţia spermatozoizilor.

Din cauza efectelor grăsimilor şi uleiurilor asupra aglutinarii şi dinamicii membranei celulare, anumite grăsimi sunt cel mai bine evitate la bărbaţii infertili, iar consumul altora ar trebui crescut. Uleiurile hidrogenate, acizii graşi trans şi uleiurile de bumbac trebuie evitate. Seminţele de bumbac sunt deosebit de problematice, deoarece pot conţine reziduuri toxice din cauza pulverizării puternice a bumbacului şi a nivelurilor sale ridicate de gosipol, o substanţă cunoscută că inhibă funcţia spermatozoizilor. De fapt, gossipolul este investigat

pentru o posibilă utilizare într-o „pilulă contraceptivă masculină”. Potenţialul său ca agent antifertilitate a devenit cunoscut după ce studiile au demonstrat că bărbaţii care au folosit ulei brut de bumbac pentru gătit aveau un număr scăzut de spermatozoizi, urmat de insuficienţă testiculară totală.39 Trebuie evitat, de asemenea, consumul excesiv de grăsimi saturate cu lanţ lung din carne; acestea, combinate cu aportul inadecvat de acizi graşi esenţiali, pot modifica compoziţia de acizi graşi a membranelor spermatozoizilor, reducând astfel fluiditatea şi interferând cu motilitatea spermatozoizilor. Pacientul trebuie învăţat să citească cu atenţie etichetele alimentelor şi să evite toate sursele de ulei din seminţe de bumbac şi alte uleiuri dăunătoare.

Pentru a promova funcţia adecvată a membranei spermatozoizilor, este important să se suplimenteze cu acizii graşi omega-3 cu lanţ lung din uleiul de peşte, deoarece studiile au arătat că motilitatea spermatozoizilor se corelează puternic cu nivelurile de acizi graşi omega-3, în special acidul docosahexaenoic (DHA), din membrana spermatozoidală. scăderea concentraţiei spermatozoizilor, a motilităţii spermatozoizilor şi a morfologiei spermatozoizilor în rândul pacienţilor cu oligoastenoteratozoospermie idiopatică.41 Prin urmare, este recomandabil să se încurajeze sursele de omega-3 ca preferinţă şi să se limiteze utilizarea uleiurilor de gătit omega-6 populare, cum ar fi soia, porumb şi şofrănel. Obiectivele suplimentare ar trebui să fie prescrierea unei doze optime de 1000 până la 2000 mg de EPA+DHA zilnic, cu recomandări alimentare suplimentare, cum ar fi nuci şi seminţe crude; uleiuri mononesaturate presate la rece, cum ar fi uleiurile de măsline, canola şi nuci de macadamia; avocado; şi peşte sălbatic şi crescut în mod durabil, cu conţinut ridicat de EFA.

Proteinele alimentare adecvate sunt, de asemenea, un aspect important. Întregul spermatozoid depinde de statutul proteic al bărbatului. Insuficienţa proteinelor din alimentaţie subminează calitatea spermatozoizilor, reflectată în primul rând în morfologia lor dar, fără îndoială, şi în incapacitatea lor de a se mişca adecvat şi în direcţia corectă (motilitate). Similar cu restul corpului: dacă nevoile de proteine nu sunt satisfăcute, se poate produce deteriorarea proceselor şi structurilor corpului. Este esenţial să se evalueze temeinic nivelurile de proteine ale tuturor pacienţilor de sex masculin, atât în evaluările de laborator (starea proteinei totale), cât şi prin calculul dietei. Calculul standard de 0,8 până la 1,2 g de proteine la 2,2 lb (1 kg) greutate corporală este o regulă generală pozitivă; 0,8 g de proteine sunt cele mai potrivite pentru pacienţii mai sedentari, iar 1,2 g de proteine sunt mai potrivite pentru tipurile mai active. De exemplu, unui pacient activ care cântăreşte 176 lbs (80 kg) ar trebui să i se prescrie 96 g proteine pure pe zi, în mod ideal dintr-o varietate de surse.

De asemenea, hidratarea trebuie optimizată. Spermatozoizii sunt fabricaţi şi petrec timp în materialul seminal. La revizuirea componentelor nutritive ale spermei, devine clar că acesta este un produs secundar al organismului, la fel ca urina sau fecalele. Prin urmare, dacă un bărbat este deshidratat, este de înţeles că coagularea rezultată a spermei va creşte şi va avea loc expunerea la toxine şi subproduse din canalele eliminatorii. Astfel, hidratarea optimă poate dilua materialul seminal, poate reduce expunerea spermatozoizilor şi poate

îmbunătăţi considerabil motilitatea. Calcularea cerinţelor de hidratare ale unui bărbat se realizează cel mai bine folosind o regulă de 30 ml/2,2 lb (1 kg); adică, pentru un pacient de 176 lb (80 kg), cerinţele minime de hidratare ar fi de 2,4 L pe zi, cu un aport suplimentar necesar pentru deshidratare, exerciţii fizice şi consumul de alcool sau cofeină.

P SUPLIMENTE NUTRITIONALE

Antioxidanţi

O revizuire recentă Cochrane42 a evaluat impactul antioxidanţilor asupra subfertilităţii masculine prin revizuirea a 34 de studii şi a 2876 de cupluri. De importanţă, autorii au concluzionat că există suficiente dovezi care să demonstreze că suplimentarea cu antioxidanţi la bărbaţii subfertili îmbunătăţeşte rezultatele născuţilor vii şi ratele de sarcină pentru cuplurile subfertile care suferă cicluri ART. Mai detaliat, punctele importante din acest raport au inclus următoarele:

Utilizarea de antioxidanţi a fost asociată cu o creştere semnificativă statistic a ratei sarcinii în comparaţie cu controlul (OR cumulat 4,18, 95%; IC 2,65 până la 6,59; P <0,00001).

Niciun studiu nu a raportat dovezi ale efectelor secundare nocive ale terapiei antioxidante utilizate.

Un bărbat din 20 va fi afectat de subfertilitate şi se crede că 3% până la 80% din subfertilitatea masculină se datorează stresului oxidativ.43

Se confirmă că bărbaţii subfertili au niveluri mai scăzute de antioxidanţi în sperma decât bărbaţii fertili.43

Nivelurile speciilor reactive de oxigen (ROS) sunt semnificativ mai mari în probele de spermatozoizi infertile în comparaţie cu altele din martorii sănătoşi.

ROS cauzează probleme de fertilitate prin

Deteriorarea membranei spermatozoizilor, afectând astfel motilitatea spermatozoizilor şi capacitatea spermatozoizilor de a distruge membrana ovocitară (zona pellucida).

Modificarea ADN-ului spermatozoizilor: integritatea ADN-ului spermatozoizilor este unul dintre determinanţii majori ai fertilizării normale şi a creşterii embrionilor în concepţia naturală şi asistată.

Toţi antioxidanţii sunt concentraţi în capul spermatozoizilor în grade diferite. Recomandarea generală este de a încuraja prescrierea de produse combinate pentru a se asigura că este atins cel mai mare potenţial antioxidant. Antioxidanţii sunt responsabili pentru protejarea ADN-ului din capul spermatozoizilor şi pentru reducerea sarcinii de lucru a ARNm în eventualul ovocit. Prin optimizarea statusului oxidant, supravieţuirea şi longevitatea spermei sunt, de asemenea, promovate, iar spermatozoizii sunt capabili să detecteze semnale de la ovocitul recent ovulat. O reducere a antioxidanţilor este probabil să

se prezinte în mod specific ca leziuni mari ale ADN-ului sau morfologie slabă. Cu toate acestea, antioxidanţii individuali, cum ar fi zincul, sunt responsabili pentru reglarea statusului hormonal şi, astfel, a numărului de spermatozoizi; prin urmare, toate trebuie luate în considerare într-un protocol holistic de tratament al infertilităţii.

Daunele radicale libere sau oxidative ale spermei sunt considerate a fi responsabile pentru multe cazuri de infertilitate masculină, niveluri ridicate de radicali liberi fiind găsite în sperma a aproximativ 40% dintre bărbaţii infertili.44-46 Următorii trei factori se combină pentru a face sperma deosebit de susceptibilă la deteriorarea radicalilor liberi:

O concentraţie mare de membrană de acizi graşi polinesaturaţi (PFA)

Generare activă de radicali liberi

Lipsa enzimelor defensive

Toţi aceşti factori se combină pentru a face ca sănătatea spermei să depindă în mod critic de antioxidanţi. Deşi majoritatea radicalilor liberi sunt produşi în timpul proceselor metabolice normale, mediul contribuie foarte mult la încărcarea cu radicali liberi. Bărbaţii expuşi la niveluri mai mari de radicali liberi sunt mult mai probabil să aibă un număr anormal de spermatozoizi şi spermatozoizi.44-46 Antioxidanţii sunt necesari pentru a proteja spermatozoizii împotriva daunelor oxidative (care pot altera ADN-ul), precum şi pentru a instiga repararea celulară a daunelor cauzate de factorii de mediu sau de îmbătrânire. La bărbatul sănătos, plasma seminal este în mod natural bogată în antioxidanţi, deoarece spermatozoizii sunt foarte sensibili la efectele ROS.

Spermatozoizii sunt extrem de sensibili la radicalii liberi, deoarece depind foarte mult de integritatea şi fluiditatea membranelor celulare pentru funcţionarea corectă. Fără o fluiditate adecvată a membranei, enzimele sunt activate, ceea ce poate duce la motilitate afectată, structură anormală, pierderea viabilităţii şi în cele din urmă moartea spermatozoizilor.

Determinantul major al fluidităţii membranei este concentraţia de PFA, în special acizii graşi omega-3 precum docosahexaenoic.

Vitamina C

Vitamina C îmbunătăţeşte toţi parametrii spermei. O deficienţă marginală provoacă leziuni oxidative spermatozoizilor, ducând la reducerea motilităţii şi viabilităţii spermei. Suplimentarea duce la îmbunătăţirea atât a viabilităţii, cât şi a motilităţii, la reducerea numărului de spermatozoizi anormali şi la reducerea aglutinarii spermatozoizilor.47,48.

Generarea ROS şi legăturile asociate cu infertilitatea a fost stabilită şi studiată pe larg. În special, au fost luate în considerare efectele ROS crescute în ser, material seminal şi ţesuturi testiculare. Alterările micromediului testicular şi ale hemodinamicii pot creşte producţia de ROS şi/sau scădea capacitatea antioxidantă locală, având ca rezultat generarea de specii de oxigen în exces.

Vitamina C (acid ascorbic), un antioxidant major prezent în lichidul extracelular, este prezentă la o concentraţie mare în lichidul seminal în comparaţie cu plasma sanguină (364 vs. 40 mM) şi este prezentă în cantităţi detectabile în spermatozoizi,49 unde previne aglutinarea spermei şi deteriorarea oxidativă. La bărbaţii infertili, vitamina C a fost găsită în cantitate redusă în plasma seminal.50,51 S-a observat, de asemenea, că bărbaţii cu vitamina C seminală inadecvată suferă de leziuni ale ADN-ului spermatozoizilor,50 sugerând că un defect sau un aport inadecvat de vitamina C poate determina ROS să provoace ruperea şi oxidarea ADN-ului spermatozoizilor.

Când vitamina C din dietă a fost redusă de la 250 la 5 mg/zi la subiecţii umani sănătoşi, conţinutul de acid ascorbic din lichidul seminal a scăzut cu 50%, iar numărul de spermatozoizi cu leziuni ale ADN-ului lor a crescut cu 91%.

În prezent, este bine documentat că fumatul reduce foarte mult nivelul de vitamina C în organism şi este dovedit că fumătorii au nevoie de cel puţin de două ori mai multă vitamina C decât nefumătorii. Într-un studiu, bărbaţii care fumau un pachet de ţigări pe zi au primit fie 0, 200, fie 1000 mg de vitamina C. După 1 lună, calitatea spermei s-a îmbunătăţit proporţional cu nivelul suplimentării cu vitamina C.53 Nefumătorii par să beneficieze de vitamina C la fel de mult ca şi fumătorii. Într-un studiu, 30 de bărbaţi infertili, dar altfel sănătoşi, au primit fie 200, fie 1000 mg de vitamina C sau placebo pe zi.54 Săptămânal au fost măsurate numărul spermatozoizilor, viabilitatea, motilitatea, aglutinarea, anomaliile şi imaturitatea. După 1 săptămână, grupul de 1000 mg a demonstrat o creştere cu 140% a numărului de spermatozoizi, grupul de 200 mg o creştere cu 112%, iar grupul placebo nu s-a schimbat. După 3 săptămâni, ambele grupe de vitamina C au continuat să se îmbunătăţească, grupul de 200 mg ajungând din urmă cu îmbunătăţirea grupului de 1000 mg. Una dintre îmbunătăţirile cheie a fost observată în numărul de spermatozoizi aglutinaţi. Spermatozoizii devin aglutinaţi atunci când anticorpii produşi de sistemul imunitar se leagă de ei. Anticorpii la spermatozoizi sunt adesea asociaţi cu infecţia cronică a tractului genito-urinar sau a prostatei. Când mai mult de 25% din spermatozoizi sunt aglutinaţi, fertilitatea este foarte puţin probabilă. La începutul studiului, toate cele trei grupuri aveau mai mult de 25% spermatozoizi aglutinaţi. După 3 săptămâni, proporţia spermatozoizilor aglutinaţi din grupele cu vitamina C a scăzut la 11%. Deşi acest rezultat este semnificativ, cel mai impresionant rezultat al studiului a fost că, la sfârşitul a 60 de zile, mai mulţi bărbaţi din ambele grupuri de vitamina C şi-au fecundat soţiile, în comparaţie cu niciunul din grupul placebo. Prin urmare, suplimentarea cu vitamina C poate fi foarte eficientă în tratarea infertilităţii masculine, mai ales dacă se datorează anticorpilor împotriva spermei.

Vitamina E

Suplimentarea cu vitamina E pare a fi deosebit de justificată, deoarece această vitamină este principalul antioxidant din diferite membrane celulare, inclusiv cele din jurul spermei. Radicalii liberi, dacă sunt lăsaţi singuri, duc la peroxidarea fosfolipidelor din mitocondriile spermatozoizilor, făcându-i imobilul. S-a demonstrat că vitamina E joacă un rol esenţial în inhibarea daunelor radicalilor liberi la acizii graşi nesaturaţi ai membranei spermatozoizilor55 şi în îmbunătăţirea capacităţii spermatozoizilor de a fertiliza un ovul

într-un cadru FIV. În plus, sa demonstrat că protejează ADN-ul din spermatozoizi de deteriorare.56

Într-un studiu, s-a constatat că suplimentarea cu vitamina E scade concentraţia de malondialdehidă în suspensiile de granule de spermă şi îmbunătăţeşte motilitatea spermatozoizilor. Şi mai important, totuşi, 11 din 52 (21%) bărbaţi infertili trataţi şi-au impregnat soţii, în timp ce niciunul din grupul placebo nu a făcut acest lucru. După finalizarea studiului, 26 dintre pacienţii placebo au fost trecuţi la vitamina E; la scurt timp după aceea, 4 au reuşit să-şi impregneze soţii cu succes.57 Într-un alt studiu, vitamina E (400 UI) şi seleniul (225 mcg) au îmbunătăţit semnificativ calitatea spermei.58 Suplimentarea pare să fie indicată numai pe baza efectelor sale fiziologice.

Suplimentarea cu vitamina E poate fi, de asemenea, utilă pentru cuplurile supuse FIV. Sa constatat că vitamina E (200 mg/zi timp de cel puţin 3 luni) îmbunătăţeşte rata de fertilizare in vitro a bărbaţilor normopermici fertili, cu rate scăzute de fertilizare după 1 lună de tratament, posibil prin reducerea potenţialului de peroxidare lipidică.

Vitamina A, beta-caroten şi licopen

Vitamina A este un antioxidant necesar pentru creşterea şi diferenţierea celulară, expresia genelor şi diferenţierea celulară, imunitate, funcţiile de reglare şi integritatea ţesutului epitelial. Este necesar pentru sănătatea testiculelor şi pentru producţia de spermatozoizi. Concentraţiile scăzute de vitamina A sunt asociate cu parametrii anormali ai spermei la bărbaţi61, iar privarea de vitamina A la animale s-a dovedit a duce la o pierdere a spermatogenezei din cauza degenerării celulelor germinale, care este restabilită odată ce vitamina A este reintrodusă.62

Nivelurile de beta-caroten sunt reduse semnificativ la bărbaţii imuno-infertili. Aportul este asociat pozitiv cu o concentraţie mai mare de spermatozoizi, precum şi cu cantităţi mai mari de spermatozoizi mobili.63 Licopenul poate fi chiar mai util decât beta-carotenul. Licopenul se găseşte în concentraţii mari în testicule şi plasma seminal, iar niveluri reduse au fost demonstrate la bărbaţii cu infertilitate. Într-un studiu clinic, la 30 de bărbaţi cu oligo/asteno/teratozoospermie idiopatică neobstructivă li sa administrat 2 mg de licopen de două ori pe zi timp de 3 luni. Douăzeci de pacienţi (66%) au prezentat o îmbunătăţire a concentraţiei spermatozoizilor, 16 (53%) au avut motilitate îmbunătăţită şi 14 (46%) au prezentat o îmbunătăţire a morfologiei spermatozoizilor. La pacienţii care au prezentat o îmbunătăţire, modificările mediane au fost de 22 milioane/ml în concentraţie, 25% în motilitate şi 10% în morfologie.58

Seleniu

Seleniul este un antioxidant critic care este esenţial pentru fertilitatea masculină datorită rolului său în sinteza testosteronului, maturarea normală a spermei şi motilitatea64; mai mult, studiile clinice dezvăluie că seleniul are capacitatea de a creşte motilitatea spermatozoizilor şi de a ajuta la producerea spermatozoizilor sănătoşi.65 Seleniul este necesar şi structural, deoarece selenoproteina capsulară a spermatozoizilor este implicată

în stabilitatea şi motilitatea spermatozoizilor maturi şi, de asemenea, face parte din glutation peroxidază, care este vital pentru sistemul antioxidant6 în spermatozoizii şi protejează efectul antioxidant al spermatozoizilor6. Studiile pe animale, s-a constatat că epuizarea glutation peroxidazei mitocondriale cauzează deteriorarea calităţii spermatozoizilor şi anomalii structurale severe în piesa mediană a spermatozoizilor, ducând la infertilitate. Fără suficient seleniu, spermatozoizii nu pot înota în direcţia corectă sau pot prezenta o imotilitate marcată, prevenind astfel localizarea şi fuziunea ovocitelor.

Efectele seleniului asupra motilităţii spermatozoizilor sunt evidenţiate într-un studiu care a implicat un subgrup de indivizi cu spermatozoizi slab mobili şi subfertilitate ulterioară.68 Pe o perioadă de 3 luni, administrarea seleniului (fie singur, fie ca o combinaţie de antioxidanţi, inclusiv vitaminele A, C şi E) la bărbaţi a condus la creşterea motilităţii spermatozoizilor în comparaţie cu placebo. Cinci bărbaţi (11%) au obţinut paternitatea în grupul de tratament, spre deosebire de niciunul din grupul placebo. Acest mic studiu evidenţiază eficacitatea suplimentării cu seleniu la bărbaţii subfertili şi sugerează că o stare îmbunătăţită a seleniului poate, la rândul său, să îmbunătăţească motilitatea spermatozoizilor şi posibilitatea unei concepţii de succes. Deşi acest număr poate fi văzut ca fiind mic, a fost foarte semnificativ pentru cei care au avut succes în concepere – şi cu atât mai semnificativ în ceea ce priveşte costul şi comoditatea suplimentării în comparaţie cu FIV sau ICSI.

Mai recent, seleniul (200 mcg/zi) în combinaţie cu antioxidantul n-acetil-cisteină (600 mg/zi) s-a dovedit că îmbunătăţeşte parametrii spermei la bărbaţii cu plasmă oligo-astenoterato-spermie idiopatică într-un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat pe o perioadă de 6,5 luni.69; cu toate acestea, odată ce suplimentarea sa oprit, parametrii au revenit la citirile lor la momentul iniţial în două cicluri de spermatogeneză. Acest studiu nu a inclus rata de sarcină.

Zinc

Zincul este poate cel mai important oligomineral pentru funcţia sexuală masculină şi se găseşte în concentraţii mari în prostată şi testicule; cantităţi deosebit de mari se găsesc şi în spermă (se pierd aproximativ 2,5 mg de zinc per ejaculat). Este implicat practic în fiecare aspect al reproducerii masculine, inclusiv metabolismul hormonal, spermatogeneza şi motilitatea spermatozoizilor.70

Zincul joacă un rol important în toate celulele vii umane; este implicat în transcripţia ARN-ului, replicarea ADN-ului şi sinteza proteinelor, toate acestea fiind cruciale pentru reproducere şi fertilitate. În plus, protejează împotriva radicalilor liberi şi a ROS, care pot afecta spermatozoizii.71 Deficienţa de zinc la bărbaţi poate duce la disfuncţia gonadală70 şi s-a observat că este asociată cu infertilitatea masculină idiopatică71 şi impotenţa.

Nivelurile de zinc sunt de obicei mult mai scăzute la bărbaţii infertili, cu un număr scăzut de spermatozoizi, ceea ce indică faptul că un status scăzut de zinc poate fi factorul care contribuie la infertilitate. este, de asemenea, importantă în stabilizarea membranelor

celulare şi a cromatinei spermatozoizilor.76 În cele din urmă, s-a demonstrat că exercită un efect antimicrobian asupra plasmei seminale, care este util dacă sunt prezenţi anticorpi spermatozoizi sau infecţii genito-urinare subiacente.77

Mai multe studii au evaluat efectul suplimentării cu zinc asupra numărului şi motilităţii spermatozoizilor.78-81 Rezultatele tuturor studiilor susţin utilizarea suplimentării cu zinc în tratamentul oligospermiei, în special în prezenţa nivelurilor scăzute de testosteron. Eficacitatea zincului este cel mai bine ilustrată de un studiu efectuat pe 37 de bărbaţi cu infertilitate mai mare de 5 ani, al căror număr de spermatozoizi a fost mai mic de 25 milioane/mL.27 Au fost, de asemenea, măsurate nivelurile de testosteron din sânge. Bărbaţii au primit un supliment de sulfat de zinc (60 mg zinc elementar zilnic) timp de 45 până la 50 de zile. La cei 22 de pacienţi cu niveluri iniţial scăzute de testosteron, numărul mediu de spermatozoizi a crescut semnificativ de la 8 la 20 milioane/mL. Nivelurile de testosteron au crescut şi ele, iar 9 dintre cele 22 de soţii au rămas însărcinate în timpul studiului. Acest rezultat este destul de impresionant, având în vedere natura pe termen lung a infertilităţii şi rapiditatea rezultatelor. În schimb, la cei 15 bărbaţi care aveau niveluri normale de testosteron înainte de studiu, numărul de spermatozoizi a crescut uşor, dar nu a existat nicio modificare a nivelului de testosteron şi nu a avut loc nicio sarcină.

Nivelurile optime de zinc trebuie atinse dacă se doreşte o vitalitate sexuală masculină optimă. Deficienţa de zinc este în creştere în întreaga lume şi depinde de conţinutul de sol al ţării şi de legislaţia de mediu care previne practicile agricole dăunătoare. În plus, din cauza efectelor negative ale excesului de cupru, este recomandabil să verificaţi starea zincului seric şi a cuprului. Acolo unde este diagnosticată o stare de deficienţă, este important să se asigure că se obţine un raport de 1:1 (sau mai bun).

Vitamine B (în special acid folic şi vitamina B12)

Acidul folic şi vitamina B12 sunt concentrate în capul spermei şi oferă un potenţial nutriţional vital în generarea şi supravieţuirea spermatozoizilor. Acidul folic şi B12 sunt necesare pentru sinteza ADN şi ARN sănătoasă, sinteza normală a proteinelor şi reglarea expresiei genelor.80 Aceşti nutrienţi sunt necesari pentru a se asigura că ADN-ul din capul spermatozoizilor este structurat corespunzător şi că fiecare spermatozoid (şi ADN-ul din acesta) se replic identic.

Atât acidul folic, cât şi B12 facilitează spermatogeneza,82 care se bazează pe sinteza ADN80 pentru creşterea celulelor germinale şi diviziunea rapidă a celulelor. Mai multe studii au descoperit că nivelurile scăzute de acid folic din plasma seminal sunt asociate cu o deteriorare crescută a ADN-ului spermatozoizilor,83 în timp ce deficienţa de B12 este puternic asociată cu motilitatea şi numărul redus de spermatozoizi.84 Deoarece corpul uman are o rotaţie mare de B12 şi necesită o aprovizionare continuă în fiecare zi, suplimentarea este recomandabilă pentru toţi bărbaţii care suferă de deficienţă, în special pentru bărbaţii care suferă de deficienţă. numără sub 20 milioane/ml sau o rată de motilitate mai mică de 50%. Într-un studiu, 27% dintre bărbaţii cu un număr de spermatozoizi mai mic de 20 milioane/ml cărora li sa administrat 1000 mcg/zi de B12 au

reuşit să obţină un număr total de spermatozoizi de peste 100 milioane/ml.81 Într-un alt studiu, 57% dintre bărbaţii cu un număr scăzut de spermatozoizi care au luat 6000 mcg/zi au demonstrat îmbunătăţiri.

Este important să reţineţi că este recomandabil să vă abţineţi de la prescrierea unui nutrient fără celălalt din cauza posibilităţii de a induce o anemie de rebound. Acolo unde se întâmplă acest lucru, tulburările metabolismului homocisteinei, cum ar fi polimorfismele metilentetrahidrofolat reductază (MTHFR), pot prezenta probleme de numărare sau morfologice.

Carnitina

Carnitina este derivată din aminoacizii lizină şi/sau metionină şi joacă un rol vital în metabolismul acizilor graşi. Funcţionează sinergic cu coenzima Q10 (CoQjq), subliniind importanţa coprescripţiei pentru beneficii optime. Este esenţial în transportul acizilor graşi în mitocondrii, iar deficienţa are ca rezultat scăderea concentraţiei de acizi graşi în mitocondrii şi reducerea producţiei de energie. Se crede că are efecte antioxidante protectoare şi oferă energie testiculelor şi spermatozoizilor în mod specific. Mai multe studii care au comparat bărbaţii fertili cu cei infertili au descoperit că bărbaţii fertili au avut o cantitate semnificativă statistic mai mare de carnitină în proba lor seminal decât bărbaţii infertili şi că nivelurile scăzute de L-carnitină în plasma seminal pot fi un marker puternic pentru infertilitate.86

Concentraţiile de carnitină sunt extrem de mari în epididim şi spermatozoizi, sugerând un rol în funcţia reproductivă masculină. Epididimul îşi obţine majoritatea necesarului de energie din acizii graşi, la fel ca şi spermatozoizii, în timpul transportului prin epididim. După ejaculare, motilitatea spermatozoizilor se corelează direct cu conţinutul de carnitină; cu cât este mai mare conţinutul de carnitină, cu atât spermatozoizii sunt mai mobili. În schimb, atunci când nivelurile de carnitină sunt scăzute, dezvoltarea, funcţia şi motilitatea spermei sunt reduse drastic.44

Mai multe studii clinice au arătat că suplimentarea cu carnitină poate produce îmbunătăţiri dramatice ale numărului de spermatozoizi şi al motilităţii spermatozoizilor. În Grupul de studiu italian privind carnitina şi infertilitatea masculină, 100 de subiecţi au primit zilnic 3000 mg de L-carnitină timp de 4 luni.87 Carnitina a reuşit să crească numărul de spermatozoizi şi motilitatea spermatozoizilor atât calitativ cât şi cantitativ, după cum urmează:

Numărul de spermatozoizi ejaculaţi pe mililitru a crescut de la 142 miliarde la 163 miliarde.

Procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 26,9% la 37,7%.

Procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 10,8% la 18%.

Viteza medie a spermatozoizilor a crescut de la 28,4% la 32,5%.

Aceste rezultate sunt și mai impresionante dacă sunt examinate rezultatele doar pentru pacienții cu cea mai slabă motilitate a spermatozoizilor. Acest subgrup a înregistrat câștiguri și mai semnificative la toți parametrii. De exemplu, procentul de spermatozoizi mobili a crescut de la 19,3% la 40,9%, iar procentul de spermatozoizi cu progresie liniară rapidă a crescut de la 3,1% la 20,3%. Aceste rezultate au fost confirmate în mai multe studii dublu-orb.88-92

Acid alfa lipoic

Acidul alfa lipoic este un antioxidant puternic indicat pentru solubilitatea sa în lipide și apă și pentru că ajută la chelarea metalelor grele, indiferent de locul lor de stocare în organism. Este util în special datorită capacității sale de a regenera alți antioxidanți, inclusiv vitaminele C și E, CoQjq și glutation.93

Acidul alfa lipoic prezintă o activitate antioxidantă marcată asupra spermatozoizilor în studiile pe animale.94-96 În analiza cercetărilor, pare să acționeze ca un scut pentru spermatozoizi, formând o barieră de protecție în jurul piesei intermediare (stratul apos) și în interiorul structurii în sine (stratul lipidic). Această protecție este crucială, deoarece a fost identificată ca fiind unul dintre primele locuri în care atacă radicalii liberi.96 Prin urmare, este util să se ia în considerare la pacienții cu niveluri ridicate de fragmentare a ADN-ului. În plus, studiile pe animale arată că acidul alfa lipoic îmbunătățește motilitatea și viabilitatea spermatozoizilor, minimizează deteriorarea ADN-ului96 și protejează împotriva lipopolizaharidelor bacteriene, care pot induce inflamație acută97; aceasta și poate ajuta, de asemenea, cu furnizarea de energie a spermatozoizilor.96

Coenzima Q10

CoQ10 este concentrat în cap și piesa mediană (gât) a spermatozoizilor. Este considerat a fi cel mai important și mai puternic antioxidant din structura spermatozoizilor datorită rolului său în eliberarea energiei mitocondriale. Se crede că promovează motilitatea, stimulează supraviețuirea spermatozoizilor și oferă energie optimă pentru a ajuta spermatozoizii în călătoria în călătoria sa către ovocit.

Ca antioxidant solubil în grăsimi și captator de radicali liberi, CoQio este necesar pentru menținerea integrității membranei celulare și a funcționării celulelor. De asemenea, este specific pentru sănătatea tuturor celulelor noi, în special a spermatozoizilor. CoQio în lichidul seminal și spermatozoizi98 ajută la menținerea motilității optime a spermatozoizilor.99.100 S-au găsit niveluri scăzute în plasma seminal și spermatozoizii bărbaților cu astenospermie idiopatică și asociată varicocelului.101

L-Arginina

Aminoacidul arginina este necesar pentru replicarea celulelor, ceea ce îl face esențial în formarea spermatozoizilor. Sintaza de oxid nitric folosește L-arginina pentru a sintetiza oxidul de azot, care poate proteja spermatozoizii de deteriorarea peroxidazei lipidice. Prin

rolul său de precursor al sintezei de oxid nitric, arginina este necesară pentru angiogeneză, spermatogeneză şi secreţie de hormoni.102

Unele studii au arătat că L-arginina poate îmbunătăţi numărul şi motilitatea spermatozoizilor.84,103 S-a descoperit că stresul, în special, scade nivelul de arginină în căile de producţie a spermatozoizilor. Suplimentarea cu arginină este adesea, dar nu întotdeauna, un tratament eficient pentru infertilitatea masculină. Determinantul critic pare a fi nivelul de oligospermie. Dacă numărul de spermatozoizi este mai mic de 20 milioane/ml, este mai puţin probabil ca suplimentarea cu arginină să fie benefică. Pentru a fi eficace, doza de L-arginina trebuie sa fie de minim 4 g/zi timp de 3 luni. În, probabil, cel mai favorabil studiu, 74% din 178 de bărbaţi cu un număr scăzut de spermatozoizi au avut îmbunătăţiri semnificative ale numărului de spermatozoizi şi ale motilităţii după terapia cu arginină.104

Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a examinat efectele Prelox, o combinaţie de 80 mg/zi de picnogenol şi 3 g/zi de L-arginină aspartat.105 Rezultatele au arătat o îmbunătăţire a parametrilor spermei la 50 de bărbaţi cu infertilitate idiopatică pe o perioadă de tratament de 4 săptămâni. De asemenea, au fost observate creşteri semnificative ale volumului ejaculatului, concentraţiei şi numărului de spermatozoizi, precum şi procentul de spermatozoizi vitali în comparaţie cu placebo. Procentul de spermatozoizi cu o motilitate bună în progres a crescut, de asemenea, semnificativ, în timp ce procentul de spermatozoizi imobili a scăzut. Aceste rezultate par să se datoreze unei combinaţii a activităţii antioxidante a Pycnogenol şi/sau a activităţii L-argininei în stimularea activităţii NOS endoteliale, conducând la motilitatea sporită a spermatozoizilor. Într-un mic studiu pilot, s-a demonstrat că Pycnogenol (200 mg pe zi, timp de 90 de zile) în monoterapie îmbunătăţeşte morfologia spermatozoizilor cu 38%, iar testul de legare la receptorul manozei are scoruri cu 19%.106

Medicamente botanice

Panax ginseng (ginseng coreean)

Investigaţiile ştiinţifice actuale sugerează că Panax ginseng (ginseng chinezesc sau coreean) poate fi de sprijin în tratamentul infertilităţii masculine. Ambele substanţe botanice au o istorie lungă de utilizare ca „tonice" masculine. În studiile efectuate la animale, s-a demonstrat că Panax ginseng îmbunătăţeşte creşterea testiculelor, creşte formarea spermatozoizilor şi nivelul de testosteron şi creşte activitatea sexuală şi comportamentul de împerechere. Este clasificat ca tonic energetic, indicat atunci când există o vitalitate scăzută şi, prin urmare, performanţa fizică şi funcţia sexuală afectate. S-a demonstrat că constituenţii activi (ginsenozide) îmbunătăţesc producţia de oxid nitric, care este util în reglarea procesului de capacitare a spermatozoizilor şi a reacţiei acrozomale, îmbunătăţind astfel motilitatea spermatozoizilor de fertilizare. a scăzut testosteronul din sinteza insuficientă a DHEA. În studiile clinice, s-a demonstrat că Panax ginseng creşte nivelul de testosteron, precum şi numărul de spermatozoizi şi motilitatea la pacienţii cu oligospermie,

dintre care unii aveau varicocel,109 şi că îmbunătăţeşte erecţia şi libidoul.110 Pentru informaţii şi referinţe suplimentare, vezi capitolul 110.

Pygeum africanum (Pygeum)

Pygeum africanum poate fi eficient în îmbunătăţirea fertilităţii în cazurile în care secreţia prostatică diminuată joacă un rol semnificativ. S-a demonstrat că Pygeum creşte secreţiile prostatice şi îmbunătăţeşte compoziţia lichidului seminal.111-113 Mai exact, administrarea Pygeum la bărbaţii cu secreţie prostatică scăzută a dus la creşterea nivelurilor de lichid seminal total plus creşterea conţinutului de fosfatază alcalină şi proteine.

Pygeum pare a fi cel mai eficient la bărbaţii la care G alcalin

Activitatea fosfatazei este redusă (adică <400 UI/cm3) şi există h

nicio dovadă de inflamaţie sau infecţie (adică absenţa celulelor albe din sânge şi a imunoglobulinei A[IgA]). Lipsa IgA din material seminal este un bun indicator al succesului clinic. Într-un studiu, pacienţii fără IgA în spermă au demonstrat o creştere a fosfatazei alcaline de la 265 la 485 UI/cm3.113 În schimb, cei cu IgA au prezentat doar o creştere modestă, de la 213 la 281 UI/cm3.

Extractul de Pygeum a demonstrat, de asemenea, o capacitate, într-un studiu clinic dublu-orb, de a îmbunătăţi capacitatea pacienţilor cu hipertrofie benignă de prostată (HBP) sau prostatită de a obţine o erecţie, determinată de tumescenta peniană nocturnă.114 HBP şi prostatita sunt adesea asociate cu disfuncţia erectilă şi alte tulburări sexuale. Probabil, prin atenuarea stării de bază, Pygeum poate îmbunătăţi funcţia sexuală.

Tribulus terrestris

Tribulus terrestris a fost folosit în mod tradiţional în medicina ayurvedică ca tonic şi afrodisiac şi în medicina populară europeană pentru a creşte potenţa sexuală. Protodioscina, una dintre saponinele steroidiene, este considerată principalul constituent responsabil pentru efectele plantei asupra libidoului şi funcţionării sexuale. De primă importanţă este aprovizionarea corectă cu Tribulus pentru a-i asigura eficacitatea. Toate datele şi rezultatele clinice s-au bazat pe un extract de frunze din Bulgaria, care s-a dovedit a fi cel mai mare în protodioscină. Prin urmare, dacă un produs Tribulus este făcut din rădăcina sau fructul plantei sau este obţinut din orice altă parte decât Europa de Est, probabil că va conţine niveluri scăzute de protodioscină şi, prin urmare, nu va fi eficient.

În studiile pe animale, s-a demonstrat că Tribulus creşte nivelul anumitor hormoni sexuali, inclusiv testosteronul şi, de asemenea, îmbunătăţeşte sinteza de oxid nitric115; totuşi, aceleaşi rezultate nu au fost observate în unele studii pe oameni.116 O posibilă explicaţie este că au existat diferenţe în extractul şi părţile vegetale din Tribulus utilizate, precum şi faptul că multe dintre studii au inclus bărbaţi sănătoşi, cu niveluri normale de testosteron, mai degrabă decât bărbaţi cu deficienţă de testosteron.

Tribulus pare să îmbunătățească fertilitatea masculină prin capacitatea sa de a crește numărul de spermatozoizi, viabilitatea și libidoul; cu toate acestea, materialul publicat este neclar, raportând studii care au fost proiectate prost și rezultate care nu sunt suficient de definitive. O serie de lucrări pentru a sprijini produsul extract Tribestan evidențiază eficacitatea semnificativă; cu toate acestea, din cauza designului slab al studiului și a lipsei de fiabilitate, este dificil să ne bazăm pe aceste constatări, care includ creșterea volumului ejaculatului, concentrația spermatozoizilor și spermatozoizii mobili117 și rate îmbunătățite de concepție.118.

Astragalus membranaceous

În studiile experimentale, s-a observat că Astragalus membranaceus mărește motilitatea spermatozoizilor în material seminal.119 Studiile arată că Astragalus crește motilitatea spermatozoizilor în material seminal, dar crește și motilitatea spermatozoizilor spălați, ceea ce are o relevanță specială pentru cei care caută tratament ART.120 În plus, s-a demonstrat că crește motilitatea și progresează spermatozoizii121.

Turnera diffusa (Damiana)

Aplicarea tradițională a Damianei a fost pentru „efectele sale afrodisiace pozitive, acționând energic asupra organelor genito-urinale ale ambelor sexe, unde era foarte indicată pentru slăbiciune și debilitate sexuală”122 și „capacitatea sa de a acționa ca un tonic stimulant al aparatului sexual, mai ales dacă există o slăbire a sistemului nervos central”123. este debilitatea sexuală, dificultatea erectilă și depresia. Studiile umane lipsesc; cu toate acestea, o serie de studii pe animale arată cercetări promițătoare de susținere. S-a demonstrat că Turnera diffusa facilitează comportamentul sexual al șobolanilor masculi cu disfuncție sexuală, reduce latența ejaculării,124 pentru a produce un efect restaurator la șobolanii masculi epuizați sexual și pentru a grăbi recuperarea acestora.125 Sa observat, de asemenea, că suprimă activitatea aromatazei, conducând la ipoteza că poate crește nivelul de testosteron.126.

Mucuna pruriens (fasole de catifea)

Fasolea de catifea a fost folosita in medicina ayurvedica pentru rezistenta impotriva stresului, rezistenta generala impotriva infectiilor, intarzierea procesului de imbatranire si eventuala imbunatatire a functiei sexuale masculine; se știe că ameliorează tulburările, inclusiv impotența psihogenă și infertilitatea inexplicabilă.127 O lucrare a arătat că pulberea de semințe de M. puriens a produs îmbunătățiri dramatice la 70% dintre participanții la studiu și a ajutat la combaterea calității slabe a spermei mediată de stres; a acționat, de asemenea, ca un tonic/afrodisiac restaurator și revigorant la subiecții infertili.128 Aceiași cercetători care au raportat aceste efecte pozitive au determinat că acestea au fost obținute prin reglarea steroidogenezei și o îmbunătățire rezultată a calității spermei.129 Mai exact, acest tratament pe bază de plante a îmbunătățit semnificativ nivelul de testosteron, luteinină, donorpamină, adrenalină și donorpamină (adrenalina). bărbații infertili și niveluri reduse de hormon foliculostimulant (FSH) și prolactină. Numărul

spermatozoizilor şi motilitatea au fost, de asemenea, îmbunătăţite semnificativ la bărbaţii infertili.

Withania somnifera (Withania)

Withania a demonstrat efecte antistres şi adaptogene considerabile. Pentru a investiga efectele Withania asupra fertilităţii masculine, 75 de bărbaţi fertili şi sănătoşi normali (subiecţi de control) şi 75 de bărbaţi supuşi testului de infertilitate au participat la un studiu clinic de 3 luni. Bărbaţii din grupul Withania au primit zilnic 5 g de rădăcină pudră. Înainte şi după tratament, s-au determinat analiza spermei, vitaminele antioxidante şi nivelul seric al hormonilor sexuali. Rezultatele au arătat că Withania a inhibat peroxidarea lipidelor şi a îmbunătăţit numărul şi motilitatea spermatozoizilor. De asemenea, tratamentul a crescut semnificativ testosteronul seric şi hormonul luteinizant (LH) şi a redus nivelurile de hormon foliculostimulant (FSH) şi prolactină (PRL), toate efectele benefice la bărbaţii infertili.130

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Infertilitatea masculină este o afecţiune multifactorială, ceea ce face esenţial un plan de tratament holistic. Este adesea necesară trimiterea la un urolog sau specialist în fertilitate pentru o evaluare completă. Este recomandabil să se încurajeze un program de detoxifiere la începutul tratamentului astfel încât să se optimizeze spermatogeneza şi cohorta ulterioară de spermatozoizi. În plus, starea nutriţională ar trebui să fie optimizată, poluanţii de mediu identificaţi şi eliminaţi, practicile de stil de viaţă modificate şi produsele botanice care îmbunătăţesc fertilitatea trebuie consumate. De asemenea, este esenţial să se evite toate xenobioticele, poluanţii şi substanţele toxice din cauza efectelor lor endocrinologice perturbatoare.

Măsuri generale

Menţineţi temperatura scrotală între 94 ° F şi 96,8 ° F.

Evitaţi expunerea la radicalii liberi.

Identificaţi şi eliminaţi poluanţii de mediu.

Opriţi sau reduceţi toate medicamentele, în special antihipertensivele, antineoplazicele precum ciclofosfamida şi medicamentele antiinflamatoare precum sulfasalazina.

Folosiţi tehnici eficiente de reducere a stresului şi folosiţi consiliere psihologică dacă este necesar.

Evitaţi fumatul şi consumul de droguri recreative.

Dieta

Evitaţi sursele alimentare de radicali liberi, grăsimi saturate, uleiuri hidrogenate, acizi graşi trans şi ulei de seminţe de bumbac.

Creşterea consumului de leguminoase, în special de soia (bogată în fitoestrogeni şi fitosteroli), surse alimentare bune de vitamine antioxidante, caroteni, flavonoide (legume şi fructe negre), precum şi EFA şi zinc (nuci şi seminţe).

Consumaţi zilnic 8 până la 12 porţii de legume şi 1 până la 2 porţii de fructe proaspete.

Optimizaţi aportul de proteine atât din surse vegetariene, cât şi din surse animale organice.

Asiguraţi-vă că cerinţele de hidratare sunt îndeplinite, folosind o regulă de 30 ml/ 2,2 lb (1 kg).

Eliminaţi cofeina, alcoolul, zahărul şi substanţele artificiale (conservanţi, coloranţi, aditivi).

Asiguraţi-vă un aport suficient de EFA de mai multe ori pe săptămână sub formă de jumătate de cană de nuci sau seminţe crude, uleiuri presate la rece (din surse organice) şi peşte de crescătorie durabilă.

Suplimente nutritive

Supliment de multivitamine/minerale de mare potenta

Uleiuri de peşte: 1000 până la 2000 mg EPA+DHA

Vitamina C: 500 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Beta-caroten: 15.000 până la 30.000 UI/zi (de preferinţă sub formă de amestec de carotenoizi)

Vitamina B12 (metilcobalamina): 1000 mcg/zi

Zinc: 30 până la 60 mg/zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg/zi

Licopen: 2 mg/zi

CoQ10: 200 până la 400 mg/zi

L-carnitină: 2000 până la 3000 mg/zi

L-Arginina: 2000 până la 4000 mg/zi

Medicamente botanice

Alegeţi una sau mai multe dintre următoarele:

Panax ginseng (ginseng coreean)

Rădăcină brută de ginseng de înaltă calitate: 1,5 până la 2 g/zi

Extract standardizat: Conținând minimum 10,5 mg/mL ginsenozide cu Rg1:Rb1 mai mare sau egal cu 0,5 prin HPLC, 1 până la 6 mL/zi

Pygeum africanum (Pygeum)

Extract standardizat: 100 până la 200 mg/zi standardizat la un conţinut de steroli de 14% în doze divizate

Tribulus terrestris (Tribulus)

Extract standardizat, echivalent cu ierburi uscate (părţi aeriene ale frunzei), standardizat pentru a conține furostanol saponine sub formă de protodioscină 12,22 mg/L g, 9 până la 36 g/zi

Extract fluid (2:1): 7 până la 21 ml/zi

Astragalus membranaceous (Astragalus)

Dozele care trebuie administrate de una până la trei ori pe zi sunt următoarele:

Rădăcină uscată (sau ca decoct sau sub formă de pulbere în capsule sau tablete): 1 până la 2 g

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1): 1 până la 2 ml extract solid (pulbere uscată) (standardizat pentru a conține 0,5% 4-hidroxi-3-metoxi izoflavonă): 100 până la 150 mg

REFERINȚE

Turnera diffusa (Damiana)

Frunze uscate sau sub formă de ceai: 2 până la 4 g/zi

Extract fluid (1:2): 3,0 până la 6,0 ml/zi

Extract pulbere uscat (4:1): 500 până la 1000 mg/zi

Mucunapruriens (fasole de catifea)

Doza echivalentă cu 5 g/zi de sămânță uscată pulbere

Withania somnifera (Withania)

Doza echivalentă cu 5 g/zi de rădăcină pulbere

Extract pulbere uscat (rădăcină și frunze) 125 până la 250 mg/zi (standardizat pentru a conține 8% conjugate glicozide withanolide și 32% oligozaharide)

Extract fluid (2:1): care conţine minimum 4,0 mg/ml de withanozide, 2,5 până la 5,0 ml/zi

Ancheta Naţională a Creşterii Familiei. Washington, DC: CDC; 2002.

Brugh III VM, Lipshultz LI. Infertilitatea factorilor masculini: evaluare şi management. Med Clin North Am. 2004;88:367-385.

Skakkebaek NE, J0rgensen N, Main NE, et al. Este în scădere fecunditatea umană? Int J Androl. 2006;29:2-12.

ASRM, Forma spermei (morfologie): afectează fertilitatea? Fişă informativă ASRM

Hechtman L. Medicină Naturopatică Clinică. Australia: Elsevier; 2011.

Jose-Miller A, Boyden JW, Frey KA. Infertilitate. Sunt un medic de familie. 2007;75:849-856, 857-8.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Manual de laborator OMS pentru examinarea şi prelucrarea materialului seminal uman, ed. a 5-a. Elveţia, 2010.

Aitken RJ, Koopman P, Lewis SE. Seminţe de îngrijorare. Natură. 2004;432:48-52.

Lewis SE, Aitken RJ. Deteriorarea ADN-ului spermatozoizilor are impact asupra fertilizării şi sarcinii. Ţesut celular Res. 2005;322:33-41.

Penney GC. Prevenirea sechelelor infecţioase ale avortului. Hum Reprod. 1997 noiembrie;12(suppl 11):107-112.

Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, şi colab. Colonizarea bacteriană anormală a tractului genital şi naşterea prematură ulterioară şi avortul spontan tardiv. BMJ. 1994 29 ian;308(6924):295-298.

Gaudoin M, Rekha P, Morris A, et al. Vaginoza bacteriană şi infecţia anterioară cu chlamydia sunt puternic şi independent asociate cu infertilitatea tubară, dar nu afectează ratele de succes a fertilizării in vitro. Fertil Steril. 1999 Oct;72(4):730-732.

Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S,

et al. Evaluarea funcţiei spermei şi a peroxidării lipidelor în rândul bărbaţilor expuşi la plumb. Toxicol Appl Pharmacol. 2008 mai 1;228(3):378-384. Epub 2008 3 ianuarie.

Wu HM, Lin-Tan DT, Wang ML şi colab. Nivelul de cadmiu din plasma seminal poate afecta rata sarcinii la pacientele supuse evaluării şi tratamentului infertilităţii. Reprod Toxicol. 2008 Aug;25(4):481-484. Epub 2008 3 mai.

Zorgniotti AW, Cohen MS, Sealfon AI. Hipotermia scrotală cronică: rezultă 90 de cupluri infertile. J Urol. 1986;135:944-947.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Sunt estrogenii implicaţi în scăderea numărului de spermatozoizi şi în tulburările tractului reproducător masculin? Lancet. 1993;341:1392-1395.

Câmpul B, Selub M, Hughes CL. Efectele reproductive ale agenţilor de mediu. Semin Reprod Endocrinol. 1990;8:44-54.

Joffe M. Infertilitatea şi poluanţii mediului. Br Med Bull. 2003;68:47-70.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Sunt estrogenii implicaţi în scăderea numărului de spermatozoizi şi în tulburările tractului reproducător masculin? Lancet. 1993;341:1392-1395.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Acţiuni epigenetice transgeneraţionale ale perturbatorilor endocrini şi fertilitatea masculină. Ştiinţă. 2005;308:1466-1469.

Boisen K, Chellakooty M, Schmidt IM şi colab. Hipospadias într-o cohortă de 1072 de băieţi nou-născuţi danezi: prevalenţa şi relaţia cu greutatea placentară, măsurători antropometrice la naştere şi niveluri de hormoni reproductivi la vârsta de 3 luni. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4041-4046.

Ji BT, Shu XO, Linet MS şi colab. Fumatul patern şi riscul de cancer la copil în rândul descendenţilor mamelor nefumătoare. J Natl Cancer Inst. 1997;89:238-244.

Consiliul de Ştiinţă şi Educaţie al Asociaţiei Medicale Britanice. Telefoane mobile şi sănătate: un raport intermediar. Raportul politicii BMA. 2001:1-15.

Lai H, Singh NP. ADN-ul monocatenar şi dublu se rupe în celulele creierului de şobolan după expunerea acută la radiaţii electromagnetice de radiofrecvenţă. Int J Radiat Biol. 1996;69:513-521.

Fejes I, Zavaczki Z, Szollosi J, et al. Există o relaţie între utilizarea telefonului mobil şi calitatea spermei? Arch Androl. 2005;51:385-393.

Davoudi M, Brossner C, Kuber W. Influenţa undelor electromagnetice asupra motilităţii spermatozoizilor. Urol Uroginecol. 2002;19:18-22.

Agarwal A, Deepinder F, Sahrma RK, et al. Efectul utilizării telefonului mobil asupra analizei spermei la bărbaţii care frecventează clinica de infertilitate: un studiu observaţional. Fertil Ster. 2008;1(89):124-128.

Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK şi colab. Efectul fumatului asupra nivelurilor de stres oxidativ seminal la bărbaţii infertili: un studiu prospectiv. Fertil Steril. 2002 septembrie;78:491-499.

Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, et al. Rezultatul recent al fumatului de ţigară şi al tehnologiilor de reproducere asistată. Fertil Steril. 2010 ianuarie;93(1):89-95.

Chohan KR, Badawy SZ. Fumatul de ţigară afectează bioenergetica spermei. Int Braz J Urol. 2010 ian-feb;36(1):60-65.

Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. Consumul de alcool şi fumatul de ţigări: impactul a doi factori majori ai stilului de viaţă asupra fertilităţii masculine. Indian J Pathol Microbiol. 2010 ianuarie-mar;53(1):35-40.

Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F, et al. Efectele fetale ale cocainei: o meta-analiză actualizată. Reprod Toxicol. 2001;15:341-369.

Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, et al. Interacţiunea dintre endocannabinoizi, steroizi şi citokine în controlul reproducerii umane. J Neuroendocrinol. 2008 mai;20(suppl. 1):82-89.

Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA şi colab. Canabinoizii inhibă respiraţia spermei umane. Fertil Steril. iunie 2009; 91(6):2471-2476. Epub 2008 18 iunie.

Rossato M. Endocannabinoizi, funcţiile spermatozoizilor şi metabolismul energetic. Mol Cell Endocrinol. 2008 Apr 16;286(1-2 suppl. 1):S31-S35. Epub 2008 29 februarie.

Uşurează A. O problemă serioasă: gestionarea problemelor de reproducere la obezi. Conceptii, Sydney IVF. iunie 2009:9.

Purvis K, Christiansen E. Review: infectia in tractul reproductiv masculin: impact, diagnostic si tratament in relatie cu infertilitatea masculina. Int J Androl. 1993;16:1-13.

Lenzi A, Gandini L, Maresca V, et al. Compoziţia de acizi graşi a spermatozoizilor şi a celulelor germinale imature. Mol Hum Reprod. 2000;6(3):226-231.

Weller DP, Zaneveld JD, Farnsworth NR. Gosipol. Farmacologie şi statutul actual ca contraceptiv masculin. Eco Med Plant Res. 1985;1:87-112.

Gulaya NM, Margitich VM, Govseeva NM, et al. Compoziţia fosfolipidică a spermei umane şi a plasmei seminale în raport cu fertilitatea spermei. Arch Androl. 2001;46(3):169-175.

Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F, et al. Relaţia acizilor graşi omega-3 şi omega-6 cu caracteristicile spermei şi statutul antioxidant al plasmei seminale: o comparaţie între bărbaţii fertili şi infertili. Clin Nutr. 2010 februarie;29(1):100-105.

Showell MG, Brown J, Tazdani A, et al. Antioxidanţi pentru subfertilitatea masculină (Recenzie). Biblioteca Cochrane. 2011, numărul 2, Wiley Publishers.

Tremellen K, Miari G, Froilan D, et al. Un studiu control randomizat care examinează efectul unui antioxidant (Menevit) asupra rezultatului sarcinii în timpul tratamentului FIV-ICSI. Aust şi Noua Zee J Ob & Gyn. 2007;47:216-221.

Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, et al. Rolul antioxidanţilor în tratamentul infertilităţii masculine: o privire de ansamblu asupra literaturii. Reprod Biomed Online. 2004;8:616-627.

Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Specii reactive de oxigen în materialul seminal al pacienţilor infertili: niveluri de activităţi asemănătoare superoxid dismutazei şi catalazei în plasma seminal şi spermatozoizi. Int J Androl. 1993;16:183-188.

Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, et al. Relaţia dintre stresul oxidativ, caracteristicile spermei şi diagnosticul clinic la bărbaţii supuşi investigaţiei de infertilitate. Fertil Steril. 2000;73:459-464.

Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, et al. Îmbunătăţirea calităţii spermei umane după suplimentarea orală cu vitamina C. J Med Food. 2006;9(3):440-442:Toamna.

Colagar AH, Marzony ET. Acidul ascorbic în plasma seminal umană: determinarea şi relaţia sa cu calitatea spermei. J Clin Biochem Nutr. 2009 Sep;45(2): 144-149:Epub 2009 Aug 28.

Patel SR, Sigman M. Terapia antioxidantă în infertilitatea masculină. Urol Clin N Am. 2008;35:319-330.

Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relaţia dintre acidul ascorbic seminal şi integritatea ADN-ului spermatozoizilor la bărbaţii infertili. Int J Androl. 2006 Dec;29(6):569-575.

Kao SH, Chao HT, Chen HW şi colab. Creşterea stresului oxidativ în spermatozoizii umani cu motilitate mai scăzută. Fertil Steril. 2008 mai;89(5):1183-1190. Epub 2007 31 iulie.

Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK şi colab. Acidul ascorbic protejează împotriva daunelor oxidative endogene ale ADN-ului în spermatozoizii umani. Proc Natl Acad Sci US A. 1991;88:11003-11006.

Dawson E, Harris W, Powell L. Efectul suplimentării cu vitamina C asupra calităţii spermei fumătorilor înrăiţi. FASEB J. 1991;5:A915.

Dawson EB, Harris WA, Rankin WE, et al. Efectul acidului ascorbic asupra fertilităţii masculine. Ann NY Acad Sci. 1987;498:312-323.

Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, et al. Analiza relaţiei dintre funcţia defectuoasă a spermatozoizilor şi generarea de specii reactive de oxigen în cazurile de oligozoospermie. J Androl. 1989;10:214-220.

Greco E, şi colab. Jurnal de Andrologie. 2005;26(3):349-353.

Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, et al. Peroxidarea lipidelor şi mobilitatea spermei umane: rolul protector al vitaminei E. J Androl. 1996;17:530-537.

Gupta NP, Kumar R. Terapia cu licopen în infertilitatea masculină idiopatică: un raport preliminar. Int Urol Nephrol. 2002;34:369-372.

Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, et al. Efectul tratamentului antioxidant asupra spermatozoizilor umani şi a ratei de fertilizare într-un program de fertilizare in vitro. Fertil Steril. 1996 septembrie;66(3):430-434.

Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, et al. Reducerea incidenţei fragmentării ADN-ului spermatozoidului prin tratament antioxidant oral. J Androl. 2005 mai-iunie;26(3):349-353.

Al-Azemi MK, Omu AE, Fatinikun T şi colab. Factori care contribuie la diferenţele de gen în retinolul seric şi alfa-tocoferol la cuplurile infertile. Reprod Biomed Online. 2009 Oct;19(4):583-590.

Morales A, Cavicchia JC. Spermatogeneza şi bariera sânge-testiculă la şobolani după lipsa de vitamina A pe termen lung. Celulă de ţesut. 2002 Oct;34(5):349-355.

Eskenazi B, et al. Aportul de antioxidanti este asociat cu calitatea spermei la barbatii sanatosi. Reproducerea umană. 2005;20(4):1006-1012.

Ursini F, Heim S, Kiess M, et al. Funcţia dublă a selenoproteinei PHGPx în timpul maturării spermatozoizilor. Ştiinţă 1999; 285:1393. seleniul asupra motilităţii spermatozoizilor la bărbaţii sănătoşi. J Androl. 2001;22:764.

Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, et al. Suplimentarea cu seleniu-vitamina E la bărbaţii infertili: efecte asupra parametrilor spermei şi asupra nivelurilor şi distribuţiei micronutrienţilor. Biol Oligoelem Res. 1996 Summer;53(1-3):65-83.

Rayman MP, Rayman MP. Argumentul pentru creşterea aportului de seleniu. Proc Nutr Soc. 2002;61:203-215:71.

Schneider M, Forster H, Boersma A, et al. Distrugerea glutationului peroxidazei 4 mitocondriale cauzează infertilitate masculină.

FASEB J. 2009 Sep;23(9): 3233-3242.Epub 2009 mai 5.

Scott R, MacPherson A, Yates RW, et al. Efectul suplimentelor orale de seleniu asupra motilităţii spermei umane. Fr. J Urol. 1998 iulie;82(1):76-80.

Safarinejad MR, Safarinejad S. Eficacitatea seleniului şi/sau a N-acetil-cisteinei pentru îmbunătăţirea parametrilor spermei la bărbaţii infertili: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. J Urol. 2009 februarie;181(2):741-751.

Wong WY, Thomas CM, Merkus JM şi colab. Subfertilitatea factorilor masculini: cauze posibile şi impactul factorilor nutriţionali. Fertil Steril. 2000;73: 435-442.

Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Nivelurile de zinc din plasma seminal sunt asociate cu calitatea spermei la bărbaţii fertili şi infertili. Nutr Res. Februarie 2009;29(2):82-88.

Prasad AS. Zincul în creştere şi dezvoltare şi spectrul deficienţei umane de zinc. J Am Coll Nutr. 1988;7:377-384.

El-Tawil AM. Deficienţa de zinc la bărbaţii cu boala Crohn poate contribui la funcţionarea slabă a spermei şi la infertilitatea masculină. Andrologie. 2003;35:337-341.

Chia SE, Ong C, Chua L, et al. Comparaţia concentraţiei de zinc din sânge şi plasma seminal şi diferiţi parametri ai spermatozoizilor între bărbaţii fertili şi infertili. J Androl. 2000;21:53-57.

Bjorndahl L, Kvist U. Importanţa zincului pentru conexiunea cap-coada spermei umane. Acta Physiol Scand. 1982;126:51-55 după cum a fost citat Seibel, M. Rolul nutriţiei şi suplimentelor nutriţionale în sănătatea femeilor Fertility and Sterility, Volumul 72, Numărul 4, octombrie 1999, pp 579-591.

Caldamone AA, Freytag MK, Cockett AT. Zincul seminal şi infertilitatea masculină.

Urologie. 1979;13:280-28.

Carreras A, Mendosa C. Nivelurile de zinc în plasma seminală a bărbaţilor infertili şi fertili. Andrologie. 1990;22:279-283.

Takihara H, Cosentino MJ, Cockett AT. Terapia cu sulfat de zinc pentru bărbaţi infertili cu sau fără varicocelectomie. Urologie. 1987;29:638-641.

Netter A, Hartoma R, Nakoul K. Efectul administrării de zinc asupra testosteronului plasmatic, dihidrotestosteronului şi numărului de spermatozoizi. Arch Androl. 1981;7:69-73.

Wong WY, Merkus HM, Thomas CM şi colab. Efectele acidului folic şi sulfatului de zinc asupra subfertilităţii factorilor masculini: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Fertil Steril. 2002;77:491-498.

Sandler B, Faragher B. Tratamentul oligospermiei cu vitamina B12. Infertilitate. 1984;7:133-138.

Boxmeer JC, Smit M, Weber RF, et al. Cobalamina plasmatică seminală se corelează semnificativ cu concentraţia spermatozoizilor la bărbaţii supuşi procedurilor FIV sau ICSI. J Androl. 2007 iulie-aug;28(4):521-527. Epub 2007 7 februarie.

Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, et al. Nivelul scăzut de acid folic din plasma seminal este asociat cu o deteriorare crescută a ADN-ului spermatozoizilor. Fertil Steril. 2009 august;92(2):548-556.

Sinclair S. Infertilitate masculină: consideraţii nutriţionale şi de mediu. Altern Med Rev. 2000 Feb;5(1):28-38.

Kumamoto Y, Maruta H, Ishigami J, et al. Eficacitatea clinică a mecobalaminei în tratamentul oligozoospermiei: rezultatele unui studiu clinic comparativ dublu-orb. Acta Urol Japonia. 1988;34:1109-1132.

Ng CM, Blackman MR, Wang C şi colab. Rolul carnitinei în sistemul reproducător masculin. Ann NY Acad Sci. 2004 noiembrie;1033:177-178.

Costa M, Canale D, Filicori M, et al. L-Carnitina în astenozoospermia idiopatică: un studiu multicentric. Grupul de studiu italian privind carnitina şi infertilitatea masculină. Andrologie. 1994;26:155-159.

Vitali G, Parente R, Melotti C. Suplimentarea cu carnitină în astenospermia idiopatică umană: rezultate clinice. Drugs Exp Clin Res. 1995;21:157-159.

Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Tratamentul antioxidant cu carnitine este eficient la pacientii infertili cu prostatoveziculoepididimita si concentratii crescute de leucocite seminale dupa tratamentul cu compusi antiinflamatori nesteroidieni. Fertil Steril. 2002;78:1203-1208.

Lenzi A, Sgro P, Salacone P, et al. Un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo, privind utilizarea tratamentului combinat cu L-carnitină şi L-acetil-carnitină la bărbaţii cu astenozoospermie. Fertil Steril. 2004;81:1578-1584.

Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. Utilizarea terapiei cu carnitină în cazuri selectate de infertilitate masculină: un studiu încrucişat dublu-orb. Fertil Steril.

2003;79:292-300.

Balercia G, Regoli F, Armeni T, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo privind utilizarea L-carnitinei, L-acetilcarnitinei sau L-carnitinei şi L-acetilcarnitinei combinate la bărbaţi cu astenozoospermie idiopatică Fertil Steril. 2005;84:662-671.

Bilska A, Wtodek L. Acidul lipoic: medicamentul viitorului? Pharmacol Rep. 2005 Sept-Oct;57(5):570-577.

Selvakumar E, Prahalathan C, Sudharsan PT, et al. Efectul chimioprotector al acidului lipoic împotriva modificărilor induse de ciclofosfamidă în spermatozoizii de şobolan. Toxicologie. 2006 Jan 5;217(1):71-78 Epub 2005 Oct 3.

Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P. Rolul modulator al acidului lipoic asupra leziunii testiculare induse de adriamicină. Chem Biol Interact. 2006 Mar 25;160(2):108-114: Epub 2006 Jan 24.

Ibrahim SF, Osman K, Das S, et al. Un studiu al efectului antioxidant al acizilor alfa lipoici asupra calităţii spermei. Clinici (Sao Paulo). 2008 august;63(4):545-550.

Aly HA, Lightfoot DA, El-Shemy HA. Rolul modulator al acidului lipoic asupra stresului oxidativ indus de lipopolizaharide în celulele Sertoli de şobolan adult in vitro. Chem Biol Interact. 2009 Dec 10;182(2-3):112-118:Epub 2009 Aug 21.

Mancini A, De Marinis L, Oradei A, et al. Concentraţia de coenzimă Q10 în lichidul seminal uman normal şi patologic. J Androl. 1994;15:591-59.

Balercia G, Mosca F, Mantero F, et al. Suplimentarea cu coenzima Q10 la bărbaţii infertili cu astenozoospermie idiopatică: un studiu pilot deschis, necontrolat. Fertil Steril. 2004;81:93-98.

Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, et al. Tratamentul cu coenzima Q10 la bărbaţii infertili cu astenozoospermie idiopatică: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril.

2009 mai;91(5):1785-1792:Epub

8 apr.

Balercia G, Arnaldi G, Fazioli F, et al. Nivelurile de coenzimă Q10 în astenozoospermia idiopatică şi asociată varicocelului. Andrologie. 2002;34:107-111.

Wu G. Aminoacizi: metabolism, funcţii şi nutriţie. Aminoacizi.

mai;37(1):1-17.

Scibona M, Meschini P, Capparelli S, et al. L-arginina şi infertilitatea masculină. Minerva Urol Nefrol. 1994 Dec;46(4):251-253.

Schacter A, Goldman JA, Zukerman Z. Tratamentul oligospermiei cu aminoacid arginina. J Urol. 1973;110:311-313.

Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Îmbunătăţirea parametrilor seminali cu Prelox: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. Phytother Res. 2009 Mar;23(3):297- 302.

Hong CY, Ku J, Wu P. Astragalus membranaceus stimulează motilitatea spermei umane in vitro. Am J Chin Med. 1992;20(3-4):289-294.

Liu J, Liang P, Yin C şi colab. Efectele mai multor extracte apoase din plante chinezești asupra motilităţii spermei umane in vitro. Andrologie. 2004;36(2):78-83.

Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, et al. Distribuţia saponinelor steroidice în Tribulus terrestris din diferite regiuni geografice. Fitochimie. 2008;69(1):176-186.

Felter HW, Lloyd JU. Publicaţiile Kings American Dispensatory Eclectic Materia Medica. 1905.

Ellingwood F. The American Materia Medica, Therapeutics and Pharmacognosy. Publicaţii Eclectic Materia Medica; 1919.

Arletti R, Benelli A, Cavazzuti E, et al. Proprietatea stimulatoare a extractelor de Turnera diffusa şi Pffafia paniculata asupra comportamentului sexual al şobolanilor masculi. Psihofarmacologie. 1999;144:15-19.

Estrada-Reyes R, Ortiz-Lopez P, Gutierrez-Ortiz J, et al. Turnera diffusa Wild (Turneraceae) îşi recuperează comportamentul sexual la masculii epuizaţi sexual. J Etnofarmacol. 25 iunie 2009;123(3):423-429, Epub 31 martie 2009.

Zhao J, Dasmahapatra A, Khan S, et al. Activitatea antiaromatazică a constituenţilor din damiana

(Turnera diffusa) J Ethnopharmacol. (2008);120(3):387-393.

Tripathi YB, Upadhyay AK. Proprietatea antioxidantă a Mucuna pruriens. Curr Sci. 2001;80:1377-1378.

Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK şi colab. Efectul Mucuna pruriens asupra profilului seminal şi a parametrilor biochimici în plasma seminală a bărbaţilor infertili. Fertil Steril. 2008;90:627-635.

Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK şi colab. Mucuna pruriens îmbunătăţeşte fertilitatea masculină prin acţiunea sa asupra axei hipotalamus-hipofizo-gonadale. Fertil Steril. 2009;92:1934-1940.

Ahmad MK, Mahdi AA, Shukla KK şi colab. Withania somnifera îmbunătăţeşte calitatea spermei prin reglarea nivelurilor hormonilor reproductivi şi a stresului oxidativ în plasma seminală a bărbaţilor infertili. Fertil Steril. 2010 august;94(3):989-996.

CAPITOLUL 181

P REZUMAT DIAGNOSTIC

boala Crohn:

Durerea abdominală cel mai frecvent simptom - poate fi localizată oriunde în abdomen

Complicată de obstrucţie intestinală, abcese, fistule, stricturi, boli perianale

Crize intermitente de diaree sau constipaţie, febră scăzută şi scădere în greutate

Frecvent diagnosticat greşit ca sindrom de colon iritabil; timpul până la diagnostic de la debut este estimat la aproximativ 8 ani

Serologiile, ileocolonoscopia şi endoscopia capsulă sunt modalităţi cheie de diagnostic

Dovezile radiografice de anomalie a ileonului terminal sunt caracteristice

Scaunele sunt bogate în lactoferină şi calprotectină - markeri inflamatori neinvazivi

Predispoziţie genetică, declanşare a mediului (infecţie, medicamente etc.), inflamaţie intestinală cronică pe toată grosimea

Risc de cancer de tract digestiv mai mare decât în populaţia generală

Colita ulcerativa:

Diaree sângeroasă cu crampe în abdomenul inferior

Sensibilitate abdominală uşoară, scădere în greutate, febră

Implica doar colonul; punct de distincţie faţă de boala Crohn, care poate implica orice porţiune a tractului digestiv

Inflamaţia este superficială şi continuă

Diagnosticul este confirmat prin radiografie şi sigmoidoscopie

Riscul de cancer de colon a crescut după 10 ani de boală şi distribuţie universală în colon

Predispoziţie genetică, declanşatoare similare cu cele ale bolii Crohn

P CONSIDERAŢII GENERALE

Definiţie

Boala inflamatorie intestinală (IBD) este un termen general pentru un grup de tulburări inflamatorii cronice ale intestinului. IBD este împărţită în două mari categorii: boala Crohn şi colita ulceroasă. Din punct de vedere clinic, IBD se caracterizează prin implicarea inflamatorie recurentă a unor segmente intestinale specifice, rezultând diverse manifestări clinice.

Boala Crohn

Boala Crohn se caracterizează printr-o reacţie inflamatorie granulomatoasă care cuprinde întreaga grosime a peretelui intestinal. În aproximativ 50% din cazuri însă, granuloamele sunt fie slab dezvoltate, fie total absente. Descrierea originală din 1932 de către Crohn şi colegii a localizat boala în segmente ale ileonului. Cu toate acestea, acelaşi proces granulomatos poate implica mucoasa bucală, esofagul, stomacul, duodenul, jejunul şi colonul. Biopsiile rectale sunt recomandate în mod obişnuit în timpul sigmoidoscopiei flexibile sau colonoscopiei, deoarece granuloamele se găsesc cel mai frecvent la acest loc. Boala Crohn a intestinului subţire este cunoscută şi sub numele de enterită regională. Afectarea colonului este cunoscută sub numele de boala Crohn a colonului sau colită granulomatoasă; această din urmă denumire este mai puţin exactă deoarece leziunile granulomatoase se dezvoltă doar la unii dintre aceşti pacienţi.

Colita ulcerativă

În colita ulceroasă, un răspuns inflamator nespecific este limitat în mare parte la mucoasa şi submucoasa colonului. Granuloamele bine dezvoltate nu apar. Cu toate acestea, boala Crohn şi colita ulceroasă au multe caracteristici comune, iar bolile sunt discutate împreună atunci când este cazul. În caz contrar, acestea sunt considerate entităţi separate.

Caracteristici comune ale bolii Crohn şi colitei ulcerative

Colonul este implicat frecvent în boala Crohn şi este implicat invariabil în colita ulceroasă.

Deşi rar, pacienţii cu colită ulceroasă care au afectare totală a colonului pot prezenta o aşa-numită ileită de lapă inversă. Astfel, ambele afecţiuni pot provoca modificări ale intestinului subţire distal.

Pacienţii cu boala Crohn au adesea rude apropiate cu colită ulceroasă şi invers.

Când nu există o reacţie granulomatoasă în boala Crohn a colonului, cele două leziuni se pot asemăna atât clinic cât şi patologic.

Există multe asemănări epidemiologice între cele două boli, inclusiv vârsta, rasa, sexul şi distribuţia geografică.

Cele două afecţiuni sunt asociate cu manifestări extraintestinale similare.

Se pare că există paralele etiologice între cele două afecţiuni.

Ambele afecţiuni sunt asociate cu o frecvenţă mai mare a carcinomului colonic.

Etiologie

Datele epidemiologice şi etiologice privind colita ulceroasă (CU) şi boala Crohn (BC) sunt destul de asemănătoare.1,2 Incidenţa şi prevalenţa celor două boli diferă uşor, majoritatea studiilor arătând că CU este mai frecventă. Estimarea actuală a incidenţei CU în vestul Europei şi în Statele Unite este de aproximativ 6 până la 8 cazuri la 100.000; prevalenţa estimată este de aproximativ 70 până la 150 de cazuri la 100.000. Estimarea incidenţei CD este de 2 cazuri la 100.000, iar cea a prevalenţei este de 20 până la 40 de cazuri la 100.000. Incidenţa BC este în creştere în culturile occidentale.3,4

IBD poate apărea la orice vârstă, dar cel mai adesea apare între 15 şi 35 de ani. Femelele sunt afectate puţin mai frecvent decât bărbaţii. Oamenii albi au boala de două până la cinci ori mai des decât afro-americanii sau asiatici, iar evreii au o incidenţă de trei ori până la şase ori mai mare decât ne-evreii.1-4

Teoriile despre etiologia IBD pot fi împărţite în mai multe grupuri, după cum urmează1,2:

Predispoziţie genetică

Agent sau agenţi infecţioşi

Anomalii imunologice

Factori dietetici

Un sortiment de concepte diverse care implică mecanisme psihosomatice, vasculare, traumatice şi alte mecanisme

Predispoziţie genetică

Deşi căutarea unui marker genetic specific pentru IBD a fost inutilă, mai mulţi factori sugerează o predispoziţie genetică. După cum sa menţionat deja, IBD este de două până la cinci ori mai frecventă în rândul persoanelor albe decât în rândul persoanelor nealbe şi de patru ori mai frecventă în rândul evreilor decât la neevrei. În plus, mai mulţi membri ai aceleiaşi familii au CD sau CU în 15% până la 40% din cazuri.1,2

Etiologie infecţioasă

Multe microorganisme au fost salutate ca fiind cauze presupuse ale IBD; cu toate acestea, în ciuda numeroaselor încercări de a confirma o etiologie bacteriană, micobacteriană, fungică sau virală, ideea că un agent transmisibil este responsabil pentru IBD este încă un subiect aprins dezbătut. Virusurile — rotavirus, virusul Epstein-Barr, citomegalovirus, virusul rujeolic şi un virus citopatic intestinal ARN necaracterizat — şi micobacteriile continuă să fie candidaţi favorizaţi. Infecţiile gastrointestinale cu bacterii Aeromonas (Aeromonas sobria şi Aeromonas hydrophila) şi drojdia Candida albicans pot declanşa o apariţie a bolii, iar toţi pacienţii cu IBD ar trebui testaţi pentru aceste infecţii la începutul şi pe parcursul bolii.5-10 Alţi candidaţi etiologici sunt următorii1,2,11"13:

Organisme asemănătoare Pseudomonas

Anaerobi enterici

Chlamydia spp.

Yersinia enterocolitica

Expunerea la antibiotice

Expunerea la antibiotice este legată de CD.1 Înainte de anii 1950, CD a fost găsit în grupuri selectate cu o componentă genetică puternică. De atunci, a existat o creştere rapidă în ţările dezvoltate, în special în Statele Unite, şi în ţările care anterior nu au avut practic niciun caz raportat. De fapt, MC s-a răspândit ca o epidemie din 1950. Sunt antibioticele de vină? Penicilina şi tetraciclina sunt disponibile sub formă orală din 1953. Creşterea anuală a prescripţiilor de antibiotice este paralelă cu creşterea incidenţei anuale a BC. Statisticile comparative au arătat că oriunde antibioticele au fost utilizate timpuriu şi în cantităţi mari, incidenţa BC este acum destul de mare.

De-a lungul anilor, cercetătorii au căutat să identifice CD ca un proces infecţios. Problema poate fi că agentul infecţios este o componentă a florei intestinale normale care produce

brusc toxine imunostimulatoare sau devine invaziv ca rezultat direct al dozelor subletale de antibiotice. S-a demonstrat că administrarea de cantităţi subletale de antibiotice induce o capacitate de producere de toxine în organismele intestinale. Atunci când microbilor nu li se administrează o doză letală completă, răspunsul lor obişnuit este să se adapteze şi să devină şi mai puternici ca virulenţă şi număr. Alte medicamente care au fost implicate ca etiopatogene includ agenţi antiinflamatori nesteroidieni şi, cel mai recent, izotretinoina (Accutane).

Mecanisme imunitare

O cantitate copleşitoare de dovezi indică tulburări imunologice în IBD, dar dacă acestea sunt fenomene cauzale sau secundare rămâne neclar. Au fost propuse teorii referitoare la mecanismele umorale, defectele de reglare imunologică şi reacţiile mediate celular la etiologia IBD, dar dovezile actuale par să indice că aceste tulburări sunt probabil secundare procesului bolii.1,2.

Factori dietetici

În ciuda faptului că etiologia dietetică a CD este abia luată în considerare (dacă este menţionată deloc) în majoritatea textelor medicale şi de gastroenterologie standard, mai multe linii de dovezi susţin puternic factorii dietetici ca fiind cei mai importanţi din punct de vedere etiologic.14-26.

Incidenţa BC este în creştere în culturile care consumă dieta occidentală, dar este practic inexistentă în culturile care consumă o dietă mai primitivă.14-19 Alimentaţia este factorul major în determinarea mediului intestinal, astfel încât schimbarea considerabilă a obiceiurilor alimentare din ultimul secol ar putea explica creşterea incidenţei IBD. Mai multe studii care au analizat dietele înainte de boală ale pacienţilor cu CD au descoperit că aceştia consumă în mod obişnuit mai mult zahăr rafinat, grăsimi modificate chimic şi fast-food şi mai puţine fructe crude, legume, alimente bogate în omega-3 şi fibre alimentare decât persoanele sănătoase. vs 65 g/zi).18 Un cercetător a descoperit că, înainte de debutul bolii, pacienţii cu BC au consumat fulgi de porumb mai frecvent decât martorii.21 Deşi alţi cercetători nu au putut verifica această constatare specifică, fulgii de porumb sunt bogati în carbohidraţi rafinaţi şi sunt derivati dintr-un alergen foarte comun (porumb). O mare parte din controversele cu privire la rolul dietei pre-boală în etiologia CD se datorează în mare măsură faptului că singura modalitate de a evalua această dietă este din interviurile postdiagnostic. Studiile în care interviul a avut loc în primele 6 luni de la diagnostic tind să fie mai susţinătoare decât studiile în care interviul a fost efectuat la mai mult de 7 luni după diagnostic. Aportul crescut de zahăr rafinat şi aportul general ridicat de carbohidraţi preced dezvoltarea CD.27 În acest sens, pacienţii cu CU prezintă un consum mai mare de carbohidraţi rafinaţi decât subiecţii de control28. un antecedent atât al UC cât şi al CD.30

Un alt factor alimentar important care este cu totul trecut cu vederea în textele standard este rolul alergiei alimentare. Sprijin pentru această ipoteză este oferit în studiile clinice care au folosit o dietă elementară, nutriţia parenterală totală sau o dietă de excludere cu

mare succes în tratamentul IBD.20"25 Rolul alergiei alimentare este discutat mai în detaliu mai târziu în capitol, ca şi efectul fibrelor alimentare în etiologia şi tratamentul IBD (vezi „Consideraţii terapeutice").

Un aport redus de uleiuri omega-3 şi un aport crescut de uleiuri omega-6 sunt, de asemenea, asociate cu creşterea tot mai mare a CD în Japonia. Deoarece fondul genetic al japonezilor este relativ omogen, această incidenţă mai mare se datorează cel mai probabil încorporării alimentelor occidentale în alimentaţie. Pentru a examina contribuţia dietei la incidenţa crescută a MC în Japonia, incidenţa şi aportul zilnic al unui număr de componente dietetice au fost comparate anual între 1966 şi 1985. Analiza a arătat că incidenţa mai mare a MC a fost strâns corelată cu aportul alimentar crescut de grăsimi totale, grăsimi animale, proteine grase omega-6, acizi graşi omega-6, proteine din lapte, proteine ome-6 şi acizi tome-6 din lapte. acizi graşi omega-3. A fost mai puţin corelat cu aportul de proteine totale, nu a fost corelat cu proteinele din peşte şi a fost invers corelat cu proteinele vegetale. Analiza multivariată a arătat că aportul mai mare de proteine animale a fost cel mai puternic factor independent, urmat de un raport crescut de acizi graşi omega-6 la omega-3.26 Corectarea acestui raport crescut prin reducerea aportului de ulei omega-6 şi creşterea aportului de ulei omega-3 poate duce la beneficii clinice semnificative printr-un efect asupra metabolismului eicosanoid later (discosanoid later).

Factori diverşi

Factorii psihosomatici, boala vasculară primară în arterele murale sau arteriole şi traumatismele cronice au fost luate în considerare în etiologia IBD, dar în prezent nu sunt considerate mecanisme patogenice semnificative.1,2 Stresul mental şi emoţional poate promova exacerbarea IBD, astfel încât tehnicile de management al stresului se pot dovedi utile pentru unii pacienţi.31

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

IBD este rezultatul final al unei interacţiuni complexe a mai multor factori. Această secţiune discută problemele cheie nutriţionale, microbiene şi toxice care trebuie abordate pentru gestionarea cu succes a acestei boli dificile.

Controlul factorilor cauzali

Istoria naturală a bolii Crohn

Se stie putine despre evolutia naturala a bolii, deoarece practic toti pacientii cu boala sunt supusi ingrijirilor medicale standard (medicamente si/sau interventii chirurgicale) sau terapii alternative. Singurele excepţii sunt pacienţii din studiile clinice care sunt repartizaţi în grupul placebo.32'34 Cu toate acestea, nici aceşti pacienţi nu reprezintă cursul natural al bolii, deoarece sunt văzuţi frecvent de medici şi alţi membri ai unei echipe de îngrijire a sănătăţii şi iau medicamente, chiar dacă sunt doar sub formă de placebo. Dacă urmează să aibă loc o evaluare adecvată a terapiilor pentru IBD, trebuie să existe o mai bună înţelegere a istoriei sale naturale. Acest lucru este deosebit de important pentru practicienii

alternativi, deoarece se crede în mod obişnuit că îngrijirea medicală standard interferează adesea cu eforturile normale ale organismului de a restabili sănătatea. Unele aspecte ale cursului „natural" al CD susţin această idee, mai ales atunci când sunt cuplate cu eficacitatea limitată a cur- G.

închirierea medicamentelor şi intervenţiilor chirurgicale şi toxicitatea cunoscută a acestora. Cu toate acestea, h

măsurile eroice îşi au locul în multe cazuri şi ar trebui folosite atunci când este cazul.
eu

Cercetătorii din National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) au analizat 77 de pacienţi care au primit terapie placebo în partea 1 a studiului de 17 săptămâni.32,33 Toţi au avut boală activă, aşa cum este definită de un indice de activitate CD (CDAI) (vezi Anexa 3) mai mare de 150. Dintre pacienţii care au finalizat studiul:

Niciunul nu a murit.

Doar 7 (9%) au suferit o agravare majoră a bolii lor (adică, fie a apărut o fistulă majoră, fie pacientul a necesitat o intervenţie chirurgicală abdominală).

25 (32%) au suferit o agravare mai mică (creştere a CDAI la >450 sau prezenţa febrei de 100°F timp de 2 săptămâni).

S-a considerat că tratamentul a eşuat la 25 (32%), deoarece CDAI-urile lor au rămas mai mari de 150.

20 (26%) au obţinut remisiune clinică.

Cu cel puţin o ocazie în timpul celor 17 săptămâni de terapie, 49% dintre pacienţi s-au dovedit a avea un CDAI mai mic de 150.

Pacienţii care au prezentat un răspuns favorabil la placebo au continuat să fie observaţi cu terapia placebo timp de până la 2 ani (partea 1, faza 2). Interesant, deşi niciuna dintre radiografiile intestinale ale acestor pacienţi nu au arătat o agravare în timpul fazei 1 sau fazei 2, 18% au arătat o îmbunătăţire. Dintre pacienţii a căror boală a răspuns la placebo (20; 26% din 77), majoritatea (70%) au rămas în remisie la 1 an, iar un număr destul de mare (45%) au rămas în remisie la 2 ani. Aceste rezultate indică faptul că mulţi pacienţi suferă remisie spontană, aproximativ 20% la 1 an şi 12% la 2 ani. Cu toate acestea, atunci când se ia în considerare un alt factor, „succesul" terapiei placebo creşte dramatic. Dintre pacienţii din grupul placebo care nu au avut antecedente de terapie cu steroizi, 41% au obţinut remisiune după 17 săptămâni. În plus, 23% din acest grup a continuat în remisie după 2 ani, comparativ cu doar 4% din grupul cu antecedente de utilizare a steroizilor.

Studiul cooperativ european al bolii Crohn (ECCDS), deşi diferit în unele detalii metodologice, este destul de similar cu NCCDS.32,34 În ECCDS, 110 pacienţi au constituit grupul placebo, 68 pacienţi cu tratament anterior şi 42 pacienţi fără tratament anterior.

Rezultatele studiului au arătat că 55% din totalul grupului placebo a obţinut remisie la 100 de zile, 34% au rămas în remisie la 300 de zile şi 21% au rămas în remisie la 700 de zile. La fel ca NCCDS, ECCDS a demonstrat că pacienţii fără terapie anterioară au o probabilitate mai mare de remisie.

Deşi un grup de cercetători nu a susţinut terapia placebo, ei au subliniat cu atenţie că odată ce a fost obţinută remisiunea, 75% dintre pacienţi au continuat în remisie la sfârşitul unui an şi până la 63% la 2 ani, indiferent de terapia de întreţinere utilizată. Aceste rezultate ar sugera că cheia este obţinerea remisiunii, care, odată atinsă, poate fi menţinută prin terapie conservatoare nonmedicamentală, mai degrabă decât „medicamentele pe care le folosim în prezent cu eficacitatea lor limitată şi toxicitatea cunoscută."32

Metabolismul eicosanoid în bolile inflamatorii intestinale

Pacienţii cu IBD prezintă niveluri mult crescute de substanţe chimice inflamatorii în mucoasa colonică, ser şi probe de scaun. Mai exact, aceşti pacienţi prezintă o creştere a sintezei produşilor lipoxigenazei, leucotrienelor şi acizilor mono-hidroxieicosatetraenoici (mono-HETE).35-39 Aceşti compuşi sunt produşi de neutrofile şi se ştie că amplifică procesul inflamator şi provoacă contracţia muşchilor netezi. Eliberarea produselor lipoxigenazei este promovată prin activarea căii alternative a complementului. Eficacitatea terapeutică a sulfasalazinei şi a corticosteroizilor se datorează efectului lor asupra metabolismului eicosanoid (Figura 181-1). Sulfasalazina este un inhibitor atât al ciclooxigenazei, cât şi al neutrofil-lipoxigenazei, în timp ce corticosteroizii inhibă fosfolipaza A2 şi astfel blochează eliberarea acidului arahidonic din rezervorul de fosfolipide membranare. Sulfasalazina inhibă, de asemenea, degranularea mastocitelor. Mai mulţi compuşi naturali, cum ar fi polifenolii (quercetină, curcumină, resveratrol etc.), interacţionează favorabil cu aceste enzime (Figura 181-2).

Formarea acestor compuşi inflamatori poate fi diminuată prin reducerea sau eliminarea consumului de alimente bogate în omega-6 (porumb, vită, ficat, porc, miel şi lapte/produse lactate) şi creşterea consumului de acizi graşi omega-3 printr-un aport mai mare de peşte de apă rece (somon, macrou, şi hering). Aceşti peşti sunt surse bune de acizi graşi omega-3 cu lanţ mai lung, acid eicosapentaenoic (EPA) şi acid docosahexaenoic (DHA).

Meta-analizele studiilor dublu-orb cu suplimente cu ulei de peşte (2,7 până la 5,1 g uleiuri omega-3 totale) au demonstrat capacitatea de a preveni sau amâna recidivele atât în BC, cât şi în UC.40,41 Cochrane Collaboration a publicat recent o revizuire sistematică care evaluează 214 publicaţii şi a identificat doar 15 studii controlate randomizate. Doar 4 studii au fost de o calitate suficientă pentru a fi incluse în analiză. Suplimentarea de AGE cu omega-3 acoperită enteric a redus rata de recădere pe 1 an la jumătate, cu o reducere a riscului absolut de 31% şi un număr necesar de tratat (NNT) de numai 3. Un RCT mult mai mare a întrebat dacă acizii graşi omega-3 ar putea menţine remisiunea odată ce aceasta a fost obţinută. Două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (Programul Epanova în Studiul 1 al lui Crohn [EPIC-1] şi EPIC-2) au fost efectuate între ianuarie 2003 şi februarie 2007 la 98 de centre din Canada, Europa, Israel şi Statele Unite. Datele de la 363 şi

375 de pacienţi cu CD repaus au fost evaluate în EPIC-1 şi, respectiv, EPIC-2. Pacienţii cu un scor CDAI mai mic de 150 au fost repartizaţi aleatoriu să primească fie 4 g/zi de acizi graşi liberi omega-3, fie placebo până la

Membrana celulara

2-seria A2 SRS-A

FIGURA 181-1 Modularea Omega-3 a cascadei acidului arahidonic.

Membrana celulara

Acidul arahidonic

FIGURA 181-2 Modularea botanica a cascadei acidului arahidonic.

până la 58 de săptămâni. Nu au fost permise alte tratamente pentru CD. Recidiva clinică este definită printr-un scor CDAI de 150 de puncte sau mai mare şi o creştere cu mai mult de 70 de puncte faţă de valoarea iniţială sau iniţierea tratamentului pentru CD activă. Atât în EPIC-1, cât şi în EPIC-2, nu au existat diferenţe semnificative în rata de recidivă CD pentru placebo faţă de uleiurile de peşte.42 Uleiul de seminţe de in este, de asemenea, valoros. Uleiul din seminţe de in conţine acid alfa-linolenic, un acid gras esenţial omega-3 care are efecte antiinflamatorii şi poate fi transformat în acid eicosapentaenoic (EPA) în cantităţi limitate.43

Defecte de mucină în colita ulceroasă

Mucinele sunt o clasă prost definită de glicoproteine bogate în carbohidraţi cu greutate moleculară mare (85% în greutate ^-acetilgalactozamină, galactoză, acizi sialici, W-acetilglucozamină şi fructoză) care se crede că sunt în mare parte responsabile pentru caracteristicile vâscoase şi elastice ale mucusului secretat. La pacienţii cu CU au fost raportate modificări ale compoziţiei şi conţinutului mucinei în mucoasa colonică.43-46 Factorii responsabili pentru aceste modificări par a fi o scădere dramatică a conţinutului de muc al celulelor caliciforme (proporţională cu severitatea bolii) şi o diminuare a subfracţiei majore de sulfomucină (denumită „specia IV", conform diferenţierii dietilaminozetanol). În schimb, aceste anomalii nu se găsesc la pacienţii cu CD. Este semnificativ faptul că, deşi conţinutul de mucină al celulelor caliciforme revine la normal în timpul remisiunii, deficitul de sulfomucină nu. Componentele specifice ale sulfomucinei şi cauza concentraţiei sale mai scăzute nu au fost încă determinate. Aceste anomalii ale mucinei sunt, de asemenea, considerate a fi un factor major în riscul mai mare al acestor pacienţi de cancer de colon.

Multe dintre plantele folosite istoric în tratamentul UC sunt calmante; adică agenţi care calmează mucoasele iritate şi favorizează secreţia de mucus. Acest efect pare a fi foarte benefic şi sprijină utilizarea demulcenţilor în UC.

Microflora intestinală

Microflora intestinală este extraordinar de complexă şi conţine mai mult de 400 de specii microbiene distincte.11,12 Cuantificarea simultană precisă a tuturor speciilor posibile nu este posibilă cu tehnicile convenţionale de cultură actuale. În plus, tehnicile de măsurare, cum ar fi culturile de scaune, nu indică activitatea metabolică bacteriană, locaţiile de creştere în tractul gastrointestinal sau ratele de turnover. Aceşti ultimi doi factori se pot dovedi a fi cei mai importanţi determinanţi ai rolului florei bacteriene intestinale în IBD decât numărul real de specii bacteriene specifice. Într-un efort de a descrie o modificare nespecifică (calitativă sau cantitativă) a florei intestinale, termenul de disbioză este adesea folosit (a se vedea capitolele 10 şi 27 pentru o discuţie completă a acestui subiect important).11

Flora fecală a pacienţilor cu IBD conţine un număr mai mare de baghete cocoide anaerobe gram-pozitive şi Bacteroides vulgatus, o baghetă gram-negativă.11 Studiile au indicat că aceste modificări ale florei fecale nu sunt secundare bolii, iar modificările activităţii metabolice a diferitelor bacterii sunt considerate a fi mai importante decât modificările numărului de bacterii per se. În plus, componentele specifice celulelor bacteriene (care variază chiar şi în cadrul aceleiaşi specii) sunt considerate a fi responsabile pentru promovarea activităţii citotoxice a limfocitelor împotriva celulelor epiteliale colonice.11,12.

Caragenan

Interesant este că cercetătorii care investighează flora intestinală a UC folosesc adesea modelul caragenanului (un polimer sulfatat de galactoză şi D-anhidrogalactoză extras din alge marine roşii, în principal Eucheuma spinosum şi Chondrus crispus) pentru a induce boala la animale experimental. În experimentele iniţiale raportate de Marcus şi Watt47 în 1969, soluţiile de caragenan 1% şi 5% au fost furnizate ca sursă exclusivă de fluide orale pentru cobai. Pe o perioadă de câteva zile, animalele au slăbit, au prezentat anemie şi au avut diaree cu sânge. Studiile anatomice brute după sacrificiu la 20 şi 45 de zile au evidenţiat o pierdere a pliurilor haustrale, a granularităţii mucoasei, a pseudopolipilor şi a stricturilor; Examenul microscopic a evidenţiat abcese de criptă, infiltraţie limfocitară, congestia capilară a laminei propria şi ulceraţii macroscopice. Aceste rezultate au fost de atunci confirmate de numeroşi investigatori şi în studii care au implicat alte specii de animale, inclusiv primate.5,48-50.

În starea sa nativă, polimerul caragenan are o greutate moleculară de 100.000 până la 800.000 Da, dar în studii este degradat prin hidroliză acidă uşoară pentru a produce produse cu greutăţi în apropiere de 30.000 Da. Compuşii caragenului sunt utilizaţi de industria alimentară ca agenţi de stabilizare şi suspendare, cu polimeri de G

diferite greutăţi moleculare fiind utilizate pentru o varietate de scopuri. |q

De obicei, caragenanii utilizaţi în industria alimentară au o greutate moleculară mai mare de 100.000 Da. Caragenanul este utilizat pe scară largă în lapte şi produse lactate cu ciocolată (de exemplu, îngheţată, brânză de vaci, ciocolată cu lapte) datorită capacităţii sale de a stabiliza proteinele din lapte.

Pe cât de sugestive sunt studiile pe animale în legarea UC cu caragenanul şi în ciuda consumului mai mare de caragenan în dietele occidentale, în acest moment pare să nu existe nicio corelaţie între consumul uman de caragenan şi dezvoltarea UC. Într-un studiu, nu au fost observate leziuni ale IBD la subiecţii umani sănătoşi hrăniţi cu cantităţi enorme de caragenan degradat.51 Cu toate acestea, diferenţele în flora bacteriană intestinală sunt probabil responsabile pentru această discrepanţă, deoarece animalele fără germeni nu prezintă daune induse de caragenan.

La o examinare ulterioară, s-a descoperit că bacteria legată de deteriorarea indusă de caragenan la animale este o tulpină de B. vulgatus.11 După cum sa menţionat mai devreme, acest organism se găseşte în concentraţii mult mai mari (de şase ori mai mari) în culturile

fecale ale pacienţilor cu IBD. Când toate datele sunt evaluate, ele par să implice că, deşi caragenanul poate fi metabolizat în componente nedaunătoare la majoritatea subiecţilor umani, acei indivizi cu o creştere excesivă a B. vulgatus pot fi expuşi riscului. Evitarea strictă a caragenanului pare justificată în acest moment pentru pacienţii cu IBD până când cercetările ulterioare clarifică siguranţa acestuia pentru ei.

Aspirina şi permeabilitatea intestinală

Un studiu foarte interesant a evaluat 30 de pacienţi cu CD şi 37 de rude de gradul I ale pacienţilor cu CD pentru permeabilitatea intestinală prin intermediul raportului lactuloză/manitol. Rudele de gradul I au avut o permeabilitate intestinală cu 110% mai mare după ingerarea acidului acetilsalicilic, comparativ cu o creştere de 57% la subiecţii de control. Treizeci şi cinci la sută au fost „hiperrespondenţi".52 Un defect de permeabilitate familială care determină o permeabilitate crescută ar fi un factor predispozant semnificativ pentru BC, deoarece un intestin permeabil este asociat cu o incidenţă mai mare a alergiei alimentare şi cu o absorbţie mai mare a toxinelor intestinale (vezi capitolul 20).

Endotoxemia şi calea alternativă a complementului

Endotoxemia este asociată atât cu CD, cât şi cu CU.52,53 Activarea indusă de endotoxemia a căii alternative a complementului ar putea explica unele dintre manifestările extraintestinale (adică, în afara tractului gastrointestinal) ale IBD (discutate mai târziu). Irigarea întregului intestin reduce semnificativ rezervorul de endotoxine din intestin şi s-a dovedit că are un efect antiendotoxemie foarte benefic.54 Irigarea colonului poate oferi beneficii similare. Cu toate acestea, irigarea colonului în timpul unei crize inflamatorii acute poate fi contraindicată.

CASETA 181-1 Cauzele malnutriţiei în bolile inflamatorii intestinale

Scăderea aportului oral

Boală indusă (durere, diaree, greaţă, anorexie)

Iatrogen (diete restrictive fără suplimente) Malabsorbţie

Scăderea suprafeţei de absorbţie din cauza bolii sau rezecţiei

Deficit de sare biliară după rezecţie

Creşterea excesivă bacteriană

Medicamente (de exemplu, corticosteroizi, sulfasalazină, colestiramină) Secreţie crescută şi pierdere de nutrienţi

Enteropatie cu pierdere de proteine

Pierderi de electroliţi, minerale şi urme de minerale în diaree

Utilizare crescută şi cerinţe crescute

Inflamaţie, febră, infecţie

Creşterea turnover-ului celulelor intestinale

Manifestări extraintestinale

Peste 100 de tulburări, cunoscute sub numele de leziuni extraintestinale (LEE), constituie un grup divers de complicaţii sistemice ale IBD.2,55,56 Cel mai frecvent EIL la adulţi este artrita, care se găseşte la aproximativ 25% dintre pacienţi. Sunt descrise de obicei două tipuri, cea mai frecventă fiind artrita periferică care afectează genunchii, gleznele şi încheieturile mâinii. Artrita este mai frecventă la pacienţii cu afectare a colonului. Severitatea simptomelor este de obicei proporţională cu activitatea bolii.2,55,56

Mai rar, artrita afectează în primul rând coloana vertebrală. Simptomele sunt durerea lombară şi rigiditatea, cu eventuala limitare a mişcării. Acest EIL apare predominant la bărbaţii cu HLA-B27 şi este destul de imposibil de distins de spondilita anchilozantă tipică. De fapt, poate antedata simptomele intestinale cu câţiva ani. Există probabil un factor de bază consistent atât în progresia spondilitei anchilozante, cât şi în IBD.2,55,56.

Manifestările cutanate sunt de asemenea frecvente, fiind observate la aproximativ 15% dintre pacienţi. Leziunile tipice sunt eritemul nodos, pioderma gangrenoasă şi ulceraţiile aftoase. Stomatita aftoasă recurentă apare la aproximativ 10% dintre pacienţi.2,55,56.

Boala hepatică gravă (adică colangită sclerozantă, hepatită cronică activă, ciroză) este, de asemenea, o EIL frecventă, care afectează 3% până la 7% dintre pacienţii cu IBD. Probabil se referă la încărcătura crescută de endotoxine asociată cu IBD. Dacă pacienţii prezintă anomalii ale enzimelor hepatice, hepatoprotecţia pare indicată, cu medicamente botanice precum Silybum marianum (adică silimarina) şi curcumină.57-59.

Alte EIL comune sunt următoarele2,55,56:

Tromboflebita

Bâtă cu degetele

Manifestări oculare (episclerită, irită şi uveită)

Nefrolitiază

colelitiaza

La copii: incapacitatea de a creşte, de a prospera şi de a se maturiza în mod normal

Malnutriţie

Multe complicaţii nutriţionale apar în cursul IBD.60-62 Deoarece aceste complicaţii pot avea o influenţă semnificativă asupra morbidităţii şi poate şi mortalităţii acestor pacienţi,

trebuie depus toate eforturile pentru a asigura o stare nutriţională optimă. Mecanismele majore care contribuie la epuizarea nutriţională la pacienţii cu IBD sunt enumerate în Caseta 181-1.

Scăderea aportului alimentar este cel mai important mecanism al deficienţei nutriţionale la pacienţii cu IBD, iar un aport caloric deficitar este cel mai frecvent deficit nutriţional la pacienţii care necesită spitalizare. Adesea pacientul simte durere semnificativă, diaree, greaţă şi/sau alte simptome după masă, ceea ce duce la o diminuare subtilă a aportului alimentar. Malnutriţia proteino-calorică şi pierderea în greutate asociată sunt predominante la 65% până la 75% dintre pacienţii cu IBD.60

Malabsorbţia poate fi anticipată la pacienţii cu afectare extinsă a mucoasei intestinului subţire şi la cei care au suferit rezecţie de segmente ale intestinului subţire. Deosebit de comună este malabsorbţia grăsimilor, care are ca rezultat pierderea semnificativă de calorii, precum şi pierderea vitaminelor şi mineralelor solubile în grăsimi. Implicarea ileonului sau rezecţia chirurgicală a zonei respective duce de obicei la malabsorbţia vitaminelor (în special vitamina B12) şi a acidului biliar. Din cauza efectului cathartic al acizilor biliari asupra colonului, malabsorbţia poate duce la o diaree apoasă cronică. Deficienţele de electroliţi şi oligominerale trebuie suspectate la pacienţii cu antecedente de diaree cronică, în timp ce deficienţele de calciu şi magneziu pot fi rezultatul steatoreei cronice.

Secreţia crescută de proteine în lumenul intestinal şi pierderea de nutrienţi din cauza naturii exudative şi inflamatorii a IBD sunt frecvente. În special, există o pierdere semnificativă de proteine plasmatice în mucoasa deteriorată şi inflamată. Pierderea de proteine poate depăşi capacitatea ficatului de a înlocui proteinele plasmatice în ciuda unui aport ridicat de proteine. Pierderea cronică de sânge duce adesea la epuizarea fierului şi anemie.

Medicamentele cel mai frecvent utilizate în tratamentul alopat al IBD sunt corticosteroizii şi sulfasalazina, ambele crescând nevoile nutriţionale. Se ştie că corticosteroizii au următoarele efecte:

Stimulează catabolismul proteinelor

Scade sinteza proteinelor

Reduce absorbţia de calciu şi fosfor

Creşteţi excreţia urinară de acid ascorbic, calciu, potasiu şi zinc

Creşte glicemia, trigliceridele serice şi colesterolul seric

Creşteţi necesarul de vitamina B6, acid ascorbic, acid folic şi vitamina D

Reduce formarea osoasă

Afectează vindecarea rănilor

S-a demonstrat că sulfasalazina are următoarele efecte63:

Inhibă absorbţia şi transportul folatului

Scăderea acidului folic şi a fierului seric

Creşteţi excreţia urinară de acid ascorbic

Ultima consideraţie în cauzele deficienţei de nutrienţi la pacienţii cu IBD implică consecinţele nutriţionale ale unei boli cronice inflamatorii şi/sau infecţioase. Acest subiect nu a fost investigat pe deplin; singura concluzie care poate fi trasă în prezent este că necesarul de proteine poate fi crescut la pacienţii cu exacerbări acute ale IBD. O rată crescută de sedimentare a eritrocitelor semnifică o creştere atât a descompunerii proteinelor, cât şi a sintezei proteinelor. De obicei, pacienţii cu IBD necesită poate cu până la 25% mai multe proteine decât doza obişnuită recomandată.60-62

Prevalenţa deficienţelor nutriţionale

După cum se arată în Tabelul 181-1, prevalenţa deficienţelor nutriţionale este destul de mare la pacienţii spitalizaţi cu IBD. Deşi este în general de acord că prevalenţa deficienţelor nutriţionale este mai mare la pacienţii spitalizaţi (care sunt de obicei mai grav bolnavi) decât la pacienţii ambulatori, un număr mare de pacienţi ambulatori cu CD prezintă, de asemenea, una sau mai multe deficienţe de nutrienţi.64 În

TABELUL 181-1 Prevalenţa deficienţelor nutriţionale la pacienţii spitalizaţi cu boală inflamatorie intestinală

Date de la Aoki K: Un studiu al endotoxemiei în colita ulceroasă şi boala Crohn. I. Studiu clinic. Acta Med Okayama 1978;32:147-158.

în plus faţă de deficienţele enumerate în Tabelul 181-1, au fost raportate niveluri scăzute de vitamina K, cupru, niacină şi vitamina E.60

Dieta

Importanţa corectării deficienţelor nutriţionale la pacienţii cu IBD nu poate fi exagerată. Deficienţele atât ale macronutrienţilor, cât şi ale micronutrienţilor provoacă modificări ale funcţiei şi structurii gastrointestinale, ceea ce poate duce la un cerc vicios - efectele secundare ale malnutriţiei asupra funcţiei şi structurii tractului gastrointestinal pot exacerba şi mai mult malabsorbţia, reducând şi mai mult starea nutrienţilor. Cel mai important în terapia nutriţională este asigurarea unui aport caloric adecvat. Trebuie să presupunem că majoritatea pacienţilor suferă de deficit de micronutrienţi, deşi deficitul este adesea subclinic şi poate fi detectat doar printr-o investigaţie de laborator adecvată.

În general, pacienţii cu IBD ar trebui să înceapă să primească suplimente de vitamine terapeutice de cel puţin cinci ori dozele dietetice recomandate (DZR). Mai multe minerale ar

putea trebui, de asemenea, să fie suplimentate la niveluri la fel de ridicate. Tratamentul alimentar presupune utilizarea fie a unei diete elementare, fie a unei diete de eliminare (descrisă mai târziu).

Dieta elementară

Dieta elementară s-a dovedit a fi o alternativă netoxică eficientă la corticosteroizi ca tratament primar al IBD acute.20-23 O astfel de dietă este una care se presupune că conţine toţi nutrienţii esenţiali, proteinele fiind furnizate doar ca aminoacizi predigeraţi sau sub formă liberă. Îmbunătăţirile observate la o dietă elementară, cu toate acestea, probabil că nu sunt legate în primul rând de îmbunătăţirea nutriţională, ci ar putea fi rezultatul modificărilor florei intestinale (care s-a observat că apar la pacienţii care consumă o dietă elementară). Un argument mai puternic ar putea fi argumentat pentru un mecanism imunitar secundar care este ocolit în timpul hrănirii elementare: dieta elementară serveşte ca o dietă de eliminare a alergiilor.

Principalele dezavantaje ale utilizării pe scară largă a dietelor elementare sunt palatabilitatea lor slabă şi hiperosmolalitatea lor, care adesea duc la diaree. În plus, spitalizarea este adesea necesară pentru o administrare satisfăcătoare, iar recidiva este destul de frecventă atunci când pacienţii reiau alimentaţia normală. O dietă de eliminare, mai degrabă decât o dietă elementară, poate fi o alternativă mai acceptabilă în tratamentul IBD acute şi în special cronice.

Dieta de eliminare (oligoantigenică).

Deşi alergia alimentară a fost considerată de mult timp un factor etiologic important în patogeneza IBD, studiile care utilizează o dietă de eliminare în tratamentul IBD au fost efectuate doar recent (dietele de eliminare sunt descrise în capitolul 15).24'26 Aceste studii demonstrează că o dietă de eliminare este terapia primară de elecţie în tratamentul IBD cronice. Cele mai frecvente alimente ofensatoare s-au dovedit a fi grâul şi produsele lactate.

O abordare alternativă este determinarea alergenilor reali cu metode de laborator, de preferinţă o metodă care măsoară reacţiile mediate atât de imunoglobulinele G (IgG) cât şi de E (IgE). Alergenii sunt apoi evitaţi sau se utilizează o dietă diversificată rotativă după caz (vezi capitolul 46).

Minerale

Zinc g

Deficienţa de zinc, o complicaţie binecunoscută a BC, apare la aproximativ 45% dintre pacienţii cu tulburare.65 Concentraţii serice scăzute de zinc, niveluri scăzute de zinc în păr, malabsorbţie de zinc, excreţia urinară alterată a zincului şi acuitatea gustului afectată sunt frecvent întâlnite la pacienţii cu CD61,65. pierderi.61'63,65 Deficitul de zinc poate fi cauza directă a următoarelor complicaţii ale CD65'67:

Vindecare slabă a fisurilor şi fistulelor

Leziuni cutanate (acrodermatită)

Hipogonadism

Întârzierea creşterii

Disfuncţia retinei

Imunitatea mediată celulară deprimată

anorexie

Diaree cronică

Mulţi pacienţi cu CD nu prezintă niciun răspuns la suplimentarea orală sau intravenoasă cu zinc, deoarece astfel de pacienţi par să aibă un defect în transportul tisular al zincului. Suplimentarea intravenoasă are ca rezultat o creştere extraordinară a excreţiei urinare de zinc, dar rezultate clinice nesemnificative. Mai multe studii clinice folosind sulfat de zinc oral au arătat aceeaşi lipsă de efect pozitiv.68

Administrarea zincului sub formă orală de picolinat poate fi mai avantajoasă decât alte forme de zinc, posibil îmbunătăţind atât absorbţia intestinală, cât şi transportul tisular, deşi un studiu nu a arătat nicio diferenţă semnificativă în absorbţia de zinc între sulfatul de zinc şi picolinat de zinc la pacienţii cu insuficienţă pancreatică.69 Citratul de zinc poate fi, de asemenea, o alternativă adecvată. În orice caz, ar trebui făcută orice încercare pentru a se asigura că sunt menţinute depozite adecvate de zinc în ţesuturi, deoarece activitatea bolii este corelată cu deficienţa de zinc. Administrarea parenterală de zinc poate fi necesară în unele cazuri. Deşi nu este ideală, administrarea intravenoasă de zinc este adesea singura modalitate de a atinge niveluri chiar marginale de zinc la pacienţii cu CD68.

Magneziu

Deficitul de magneziu este adesea observat la pacienţii cu IBD.61,70,71 Cu toate acestea, există o corelaţie slabă între nivelurile serice de magneziu – care pot fi scăzute doar la câţiva pacienţi – şi nivelurile intracelulare de magneziu, care sunt de obicei scăzute la pacienţii cu IBD.61 Pacienţii cu niveluri scăzute de magneziu intracelular pot prezenta următoarele probleme61:

Slăbiciune

anorexie

Hipotensiune

Confuzie

Hiperiritabilitate

tetanie

Convulsii

Anomalii electrocardiografice sau electroencefalografice

Aceste simptome sunt în general receptive la suplimentarea parenterală cu magneziu.

O doză zilnică intravenoasă de 200 până la 400 mg de magneziu elementar poate fi necesară pentru pacienţii care nu răspund la suplimentele orale. Pacienţii cu IBD pot necesita această cale de suplimentare din cauza acţiunii oarecum cathartice a magneziului şi a absorbţiei slabe la cei cu intestin scurt. Suplimentarea orală ar trebui să fie cu chelaţi de magneziu (adică, citrat, aspartat) şi nu cu săruri anorganice de magneziu (adică, carbonat).

Fier

Anemia feriprivă este foarte frecventă în IBD, în mare parte din cauza pierderii cronice de sânge prin intestin.61 Nivelurile serice de feritină sunt cei mai utili indici ai stării de fier. O concentraţie a feritinei serice mai mare de 55 ng/ml indică rezerve adecvate de fier în măduva osoasă, în timp ce o concentraţie mai mică de 18 ng/ml este foarte predictivă pentru deficitul de fier (a se vedea capitolul 24 pentru discuţii suplimentare). Clinicianul ar trebui să încerce să crească rezervele de fier ale pacientului prin îmbunătăţirea absorbţiei, ca şi în cazul suplimentelor de vitamina C, mai degrabă decât prin suplimentarea directă cu fier, care promovează infecţia intestinală.72

Calciu

Pacienţii cu IBD sunt, de asemenea, expuşi riscului de a dezvolta deficienţă de calciu, probabil din cauza următorilor factori61:

Pierderea suprafeţelor absorbante

Steatoree

Utilizarea corticosteroizilor

Deficit de vitamina D

Potasiu

Bolile diareice sunt adesea asociate cu deficienţe de potasiu şi alte electroliţi. Deşi simptomele deficienţei de potasiu sunt destul de rare la pacienţii cu IBD, nivelurile acestui mineral sunt probabil sub optim. Într-un studiu, sprijinul nutriţional pentru corectarea deficienţei de potasiu a dus la o reducere semnificativă a ratelor de complicaţii chirurgicale.73

Vitamine

Vitamina A

Niveluri scăzute de retinol seric se găsesc la aproximativ 20% dintre pacienţii cu BC şi sunt corelate cu activitatea bolii.61,67 Vitamina A poate afecta profund metabolismul şi diferenţierea mucoasei epiteliale intestinale deoarece poate creşte numărul de celule caliciforme, producţia de mucine şi secreţia de mucus; în plus, poate restabili funcţia normală de barieră. Rapoartele preliminare ale cazurilor au indicat că vitamina A poate fi de uz terapeutic în CD74,75. Cu toate acestea, studiile controlate pe termen lung au arătat că vitamina A (50.000 UI de două ori pe zi) nu are efect terapeutic la majoritatea pacienţilor cu CD76,77. zincul este o componentă necesară a proteinei de legare a retinolului.67

Vitamina D

Deficitul de vitamina D este destul de comun în IBD, cu dovezi de laborator în acest sens la 75% dintre pacienţii cu BC şi 35% dintre pacienţii cu CU.61,78 Se datorează probabil scăderii absorbţiei de 25-hidroxivitamina D. Pacienţii cu IBD prezintă un risc crescut de a dezvolta boli metabolice osoase precum osteoporoza şi osteomalacia. Acest lucru se referă la factorii menţionaţi anterior în deficienţa de calciu. Vitamina D joacă un rol important în susţinerea reglării imune adecvate, la fel ca probioticele; ambele influenţează funcţia de reglare a celulelor T şi atenuează citokinele proinflamatorii produse în modelele animale de IBD. Sunt în curs de desfăşurare studii clinice care utilizează vitamina D în doze suprafiziologice.

Vitamina E

Deficitul de vitamina E poate apărea în IBD, după cum sa observat într-un raport de caz.79 Pacientul avea un istoric de 25 de ani de BC şi a suferit mai multe rezecţii de intestin subţire. Simptomele prezentate legate de deficitul de vitamina E au fost următoarele:

Scotoame de câmp vizual bilateral

Slăbiciune motorie generalizată

Un mers larg cu ataxie marcată

Reflexe rapide

Un răspuns bilateral Babinski

Concentraţia serica de vitamina E a acestui pacient a fost de 0,03 mg/dL (normal este de 0,8 până la 1,2 mg/dL), iar hemoliza cu peroxid in vitro a fost de 100% (normal este <10%). Suplimentarea cu 270 UI/zi de vitamina E a adus în cele din urmă recuperarea completă pe o perioadă de 2 ani.

Suplimentarea cu vitamina E este, de asemenea, indicată datorită capacităţii sale de a inhiba formarea leucotrienelor şi de a reduce daunele radicalilor liberi.80

Vitamina K

Deficitul de vitamina K, care are ca rezultat formarea de protrombină anormală (deficit de acid gamma-carboxiglutamic), este destul de frecvent la pacienţii cu IBD.81,82 De asemenea, contribuie la osteoporoză şi osteopenie care sunt atât de des întâlnite la pacienţii cu CD.83 Cel mai bun test de laborator pentru a diagnostica deficitul precoce de vitamina K este măsurarea precoce a deficitului de vitamina K a nivelului incomplet de carboxi seric gamma, înainte de măsurarea precoce a nivelului incomplet de carboxi seric al serului gamma. proteine precum osteocalcina şi protrombina. Starea scăzută a vitaminei K a fost legată de boala osoasă prin carboxilarea incompletă a osteocalcinei şi boala coronariană prin mecanisme necunoscute. Testul se numeşte PIVKA II (proteină în absenţa carboxilării vitaminei K) de către laboratoare precum Quest şi Labcorp, precum şi multe laboratoare de specialitate de proiectare.

Acid folic

Concentraţiile serice scăzute de acid folic sunt frecvente în IBD, cu raportări de apariţie variind între 25% şi 64% din cazuri.61,83-85 Medicamentul sulfasalazina exacerbează starea prin interferarea cu enzimele dependente de folat şi cu sistemul de transport intestinal de folat.86 O deficienţă de folat promovează alte modificări ale structurii mucoase a celulelor intestinale8. o schimbare foarte rapidă (1-4 zile) în comparaţie cu celulele roşii (RBC) (3-4 luni); prin urmare, deficienţa afectează celulele mucoasei mult mai devreme decât RBC. Testarea pacienţilor cu CD pentru creşteri ale homocisteinei serice sau polimorfismelor cu un singur nucleotide (SNP) pentru enzimele implicate în metilarea folatului, cum ar fi metil tetrahidrofolat reductaza, poate oferi instrumente de diagnosticare valoroase pentru detectarea precoce a metabolismului aberant al folatului la pacienţii cu CD. Pacienţii cu CU, pe de altă parte, au nevoie de folat suplimentar pentru a-şi reduce riscul mai mare de cancer de colon.

Vitamina B12

Există o corelaţie semnificativă între absorbţia vitaminei B12 şi amploarea bolii ileale terminale şi/sau rezecţie.61,88 În general, rezultate anormale ale testului Schilling sunt găsite la 48% dintre pacienţii cu CD. Când rezecţia ileală depăşeşte 90 cm, rezultatul testului Schilling este anormal la toţi pacienţii şi nu se ameliorează în timp. Dacă lungimea rezecţiei sau extinderea leziunii inflamatorii este mai mică de 60 cm, poate apărea o absorbţie adecvată.

Acid ascorbic

Un aport scăzut de vitamina C este obişnuit la pacienţii cu IBD, în special la cei care urmează o dietă săracă în fibre.61,89 Nivelurile de acid ascorbic din ser şi leucocite sunt semnificativ mai scăzute la pacienţii cu CD decât la martorii potriviţi.61,89 Vitamina C este considerată a fi deosebit de importantă în prevenirea formării fistulelor. S-a demonstrat că pacienţii cu fistule au un nivel mai scăzut de acid ascorbic decât pacienţii fără ele.90

Apărări antioxidante

Creşterea stresului oxidativ şi scăderea apărării antioxidante a mucoasei sunt trăsături distinctive ale IBD.91 Pacienţii cu IBD au stres oxidativ crescut şi leziuni oxidative asociate proteinelor şi ADN-ului).91 De asemenea, pacienţii cu IBD au deficienţe serice şi ale mucoasei în apărarea antioxidantă, cum ar fi glutation peroxidaza dependentă de seleniu şi cupru-zinc superoxidazei, sistemele de cupru-zinc pentru superoxid, dizimefactaza, zinc, dizimofactaza şi sistemele de apărare antioxidantă. cupru) şi altele (adică, ascorbat, vitamina E, vitamina A), aşa cum a fost descris anterior în acest capitol.91

Alţi nutrienţi

Evident, pacienţii cu IBD sunt expuşi riscului de a dezvolta orice deficienţă de nutrienţi, inclusiv nutrienţi care nu sunt discutaţi aici. Cu toate acestea, probabil că nu este nevoie reală de investigaţii de laborator pentru a determina deficienţele de micronutrienţi, în afară de nutrienţii discutaţi aici.61

Recomandare pentru o formulă multivitamine/multiminerale de înaltă potenţă

Este absolut esenţial ca pacienţii cu IBD să ia un supliment multivitaminic/multimineral de mare potenţă, care să cuprindă toate vitaminele şi mineralele cunoscute. Tabelul 181-2 enumeră recomandări pentru un interval optim de aport.

În plus, pacienţii cu IBD ar trebui să consume antioxidanţi suplimentari (motivarea prezentată mai sus). Cei doi antioxidanţi primari din corpul uman sunt vitaminele C şi E. Vitamina C este un antioxidant în „fază apoasă", în timp ce vitamina E este un antioxidant în „fază lipidă". Dozele recomandate la pacienţii cu IBD sunt următoarele:

Vitamina E (amestec de tocoferoli cu aproximativ 40% gamma-tocoferol): 400 până la 800 UI

Vitamina C (acid ascorbic): 1000 până la 3000 mg

Medicamente botanice

Curcumină

Turmericul, condimentul major din curry, este un condiment natural obţinut din planta Curcuma longa, un membru al familiei ghimbirului. Pe lângă faptul că este o bază culinară, a fost folosită în medicina ayurvedică încă din cele mai vechi timpuri. Principalii constituenţi chimici ai turmericului sunt curcuminoizii, dintre care cel mai proeminent este curcumina. Recent, concentrarea investigaţiei s-a mutat către rolul curcuminei ca agent de semnalizare intracelular, iar studiile au demonstrat că, la fel ca polifenolii din ceaiul verde, curcumina este un inhibitor al NF-kB şi duce la reglarea şi inhibarea în aval a genelor proinflamatorii şi a citokinelor (Figura 181-2).93. căi, inclusiv iNOS,

TABELUL 181-2 Gama optimă de nutrienţi

NUTRIENTI PENTRU ADULTI

pentru afectarea inflamaţiei şi rezultatele de mai sus, curcumina este pe cale să aibă un rol proeminent în managementul viitor al IBD.

Boswellia

Planta ayurvedică Boswellia serrata (tămâia indiană) conţine acizi boswellici, care inhibă biosinteza leucotrienelor în granulocitele neutrofile prin inhibarea necompetitivă a 5-lipoxigenazei.103 În timpul unui mic studiu de 6 săptămâni, 350 mg de trei ori pe zi de Boswellia de trei ori pe zi a fost mai eficient ca guma de boswellia de trei ori pe zi. în reducerea simptomelor sau a anomaliilor de laborator ale pacienţilor cu CU activă.104 Rata remisiunii a fost de 82% cu Boswellia şi 75% cu sulfasalazină.105 Într-un studiu randomizat, dublu-orb din Germania, un extract de Boswellia brevetat, H15, a fost găsit la fel de eficient ca mesalazina în ameliorarea simptomelor CD-ului activ.

Quercetină

Planta flavonoidă quercetina pare a fi indicată în mod special în tratamentul IBD. Flavonoidele în general sunt considerate modificatori naturali ai răspunsului biologic.107,108 Quercetina, ca poate cel mai activ flavonoid din punct de vedere farmacologic, are efecte remarcabile asupra unei varietăţi de sisteme enzimatice,107,108 şi multe dintre enzimele astfel afectate sunt importante în răspunsul secretor, contractil şi motilităţii asociate cu eliberarea proceselor inflamatorii şi a altor mediatori inflamatori. din mastocite, bazofile, neutrofile şi macrofage; migrarea şi infiltrarea leucocitelor; şi contracţia muşchilor netezi.

Efectul quercetinei asupra acestor enzime şi procese se datorează probabil unei acţiuni comune – antagonizarea calmodulinei.109 Când se leagă de calmodulină, calciul activează o mare varietate de enzime, inclusiv cele implicate în metabolismul ciclic al nucleotidelor, fosforilarea proteinelor, funcţia secretorie, contracţia musculară, asamblarea microtubulilor, metabolismul fluxului de calciu şi glicogen. Se crede că quercetina interacţionează direct cu calmodulina şi canalele de calciu. Acest lucru a fost demonstrat în multe studii experimentale şi ar explica efectul quercetinei asupra unui număr atât de mare de enzime.

Quercetina şi multe alte flavonoide s-au dovedit a fi inhibitori puternici ai degranulării mastocitelor şi bazofilelor.110'113 O ipoteză general acceptată pentru această acţiune este că quercetina inhibă influxul de calciu mediat de receptori, inhibând astfel semnalul primar pentru degranulare. Cu toate acestea, quercetina este, de asemenea, activă în condiţiile în care mecanismul canalului de calciu nu este operaţional, indicând faptul că şi alte mecanisme sunt responsabile.

S-a demonstrat că quercetina inhibă multe dintre procesele inflamatorii atribuite neutrofilelor activate.114 Acest lucru se datorează probabil acţiunii sale de stabilizare a membranei, efectului antioxidant puternic (care previne producerea de radicali liberi şi leucotriene inflamatorii) şi inhibării enzimei hialuronidază (prevenind astfel descompunerea ţesutului conjunctiv şi a substanţei de bază a colagenului). Efectul de

stabilizare a membranei al quercetinei ar putea explica, de asemenea, acţiunea sa în prevenirea degranulării mastocitelor şi bazofilelor. De asemenea, efectul inhibă inflamaţia prin scăderea secreţiei de enzime lizozomale neutrofile.114 (Neutrofilele şi monocitele conţin lizozomi care, la secreţia conţinutului lor, contribuie foarte mult la procesul inflamator.)

S-a demonstrat că quercetina inhibă mulţi paşi în metabolismul eicosanoid. Probabil cea mai importantă în IBD este inhibarea fosfolipazei A2 şi a enzimelor lipoxigenazei.107,108,115 Rezultatul net este o reducere semnificativă a formării leucotrienelor. Formarea excesivă de leucotriene a fost legată de astm, psoriazis, dermatită atopică, gută şi, posibil, cancer, precum şi IBD.

CASETA 181-2 Compoziţia formulei Bastyr

Opt părţi Althea officinalis

Patru părţi Baptisia tinctora

Opt părţi Echinacea angustifolia

Opt părţi Geranium maculatum

Opt părţi Hydrastis canadensis

Opt părţi Phytolacca americana

Opt părţi Ulmus fulva

Opt părţi praf de varză

Două părţi pancreatină

O parte niacinamidă

Două părţi substanţă duodenală

derivate din acidul arahidonic şi sunt de 1000 de ori mai puternice decât histamina în promovarea inflamaţiei. Leucotrienele promovează inflamaţia determinând vasoconstricţie (prin creşterea permeabilităţii vasculare) şi alte contracţii ale muşchilor netezi şi prin promovarea chemotaxia şi agregarea globulelor albe (WBC). Reducerea formării de leucotriene are efecte antiinflamatorii semnificative, în special în IBD. (Pentru mai multe informaţii despre quercetină, vezi capitolul 92). În ciuda dovezilor copleşitoare care susţin rolul quercetinei în prevenirea şi îmbunătăţirea inflamaţiei în IBD, doar 3 din 6 studii bazate pe modele animale au arătat un efect pozitiv. Autorii au speculat că metilarea quercetinei în intestin este variabilă în IBD, ceea ce ar putea explica rezultatele inconsistente observate până acum. Testele clinice pe oameni lipsesc până acum, astfel încât nu se pot trage concluzii.

Aloe Vera

Gelul de aloe vera are un efect inhibitor dependent de doză asupra producerii metaboliților reactivi de oxigen prostaglandina E2 și (la doze mari) IL-8 de către celulele epiteliale colonice umane crescute în cultura de țesut.118 Atunci când este administrat pe cale orală, gelul de aloe vera la 100 ml de două ori pe zi produce un răspuns clinic semnificativ mai des decât 4 săptămâni. 5.6) la pacienții cu CU.119 Remisiunea a apărut la 30% dintre pacienții care au luat gel de aloe vera și 7% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. În acest studiu clinic, aloe a redus, de asemenea, activitatea histologică a bolii, în timp ce placebo nu a făcut-o. Nu au fost descrise efecte secundare semnificative în studiile menționate anterior privind aloe vera pentru UC, deși trebuie remarcat faptul că gelul de aloe vera este adesea folosit ca laxativ. Acemannan, un extract de aloe vera, concentrat la o concentrație de mucopolizaharidă (MPS) de 30% din greutatea solidă, s-a demonstrat că reduce simptomele și indicii de inflamație în studiile controlate ale pacienților cu CU120.

Formula Bastyr (Formula Robert modificată)

Deși nu a fost făcută nicio cercetare pentru a documenta eficacitatea acestuia, un remediu naturist vechi, formula Robert sau modificarea acestuia (formula Bastyr), are o istorie lungă de utilizare în IBD (Casa 181-2). Este compus din următoarele medicamente botanice:

Althea officinalis (cunoscută și sub numele de rădăcină de marshmallow) - un demulcent cu efecte liniștitoare asupra membranelor mucoase

Baptisia tinctora (cunoscută și sub numele de indigo sălbatic) - folosită pentru infecții gastrointestinale

Echinacea angustifolia (cunoscută și sub denumirea de coniflor violet) – antibacterian și folosit pentru a promova normalizarea sistemului imunitar (vezi capitolul 86)

Geranium maculatum - un hemostatic gastrointestinal

Hydrastis canadensis (cunoscut și ca sigiliu de aur) – inhibă creșterea multor bacterii enteropatice (vezi capitolul 97)

Phytolacca americana (cunoscută și sub numele de rădăcină poke) - folosită pentru vindecarea ulcerațiilor mucoasei intestinale

Symphytum offinale (cunoscut și sub numele de comfrey) - antiinflamator și un promotor al creșterii țesuturilor și al vindecării rănilor

Ulmus fulva (cunoscut și sub denumirea de ulm alunecos) — un demulcent

Pulberea de varză este utilizată datorită capacității sale documentate de a vindeca ulcerele gastrointestinale (vezi capitolul 198); pancreatina este utilizată pentru a ajuta procesul digestiv (vezi capitolul 111); niacinamida este folosită pentru efectele sale antiinflamatorii; iar substanta duodenala este folosita deoarece vindeca si ulcerele gastrointestinale.

Alte intervenţii

Clismele cu butirat în colita ulceroasă

Acizi graşi cu lanţ scurt şi funcţia colonului. Acizii graşi cu lanţ scurt (SCFA) - în principal acetat, propionat şi butirat - apar în colon ca produse finale ale fermentaţiei bacteriene a carbohidraţilor. Aceste SCFA funcţionează ca surse primare de energie pentru celulele colonului luminal, în special în segmentele distale. Scăderea nivelurilor sau scăderea utilizării SCFA care duce la afectarea energiei celulare s-a emis ipoteza că joacă un rol major în UC. Pe baza acestei ipoteze, au fost efectuate mai multe studii clinice cu clisme care furnizează SCFA (de obicei compuse fie din butirat ca agent unic în concentraţii cuprinse între 80 şi 100 mmol/L, fie combinaţii de SCFA compuse din acetat 60 mmol/L, propionat 25 mmol/L şi butirat 40 mmol/L). Rezultatele preliminare excelente din studiile pilot au condus la un studiu dublu-orb bine conceput.74,121.

În acest studiu, 47 de pacienţi cu CU distală au primit aleatoriu fie o combinaţie de SCFA, butirat, fie un placebo într-o formă de clismă reţinută timp de 30 de minute de două ori pe zi.74 Obiectivul principal al studiului a fost indicele de activitate a bolii compus din frecvenţa scaunului, sângerarea rectală, aspectul mucoasei şi evaluarea medicului ca şi evaluarea activităţii endoscopice. După 8 săptămâni de terapie, a existat o scădere a activităţii în toate cele trei grupuri, grupul cu butirat prezentând cea mai scăzută activitate a bolii. Examenul endoscopic a demonstrat mai puţină boală în grupurile de combinaţie cu butirat şi SCFA. Remisiunea completă a avut loc la 47% care au primit SCFA, 38% care au primit butirat şi 25% care au primit placebo. Acest studiu şi altele indică faptul că clismele cu butirat şi SCFA se pot dovedi a fi adjuvanti utili în tratamentul CU. Există un total de patru studii care demonstrează o vindecare îmbunătăţită a pacienţilor cu CU pe partea stângă, care este refractară la terapia medicală standard.

Prebiotice

Prebioticele sunt ingrediente alimentare nedigerabile care stimulează creşterea sau modifică activitatea metabolică a speciilor bacteriene intestinale care au potenţialul de a îmbunătăţi sănătatea gazdei lor umane. Criteriile asociate cu ideea că un ingredient alimentar ar trebui să fie clasificat ca prebiotic sunt că rămâne nedigerat şi neabsorbit pe măsură ce trece prin partea superioară a tractului gastrointestinal şi că este un substrat selectiv pentru creşterea unor tulpini specifice de bacterii benefice (de obicei lactobacili sau bifidobacterii), mai degrabă decât pentru toate bacteriile colonice. Ingredientele alimentare prebiotice includ tărâţe, coajă de psyllium, amidon rezistent (cu amiloză ridicată), inulină (un polimer al fructofuranozei), lactuloză şi diverse oligozaharide naturale sau sintetice, care constau din complexe cu lanţ scurt de zaharoză, galactoză, fructoză, glucoză, maltoză sau xiloză. Cel mai cunoscut efect al prebioticelor este creşterea conţinutului de apă fecală, ameliorând constipaţia. Fermentarea bacteriană a prebioticelor produce acizi graşi cu lanţ scurt, cum ar fi

TABELUL 181-3 Prebiotice în colita ulceroasă

butirat. Mai multe studii au sugerat beneficiile diferitelor prebiotice pentru tratamentul pacienţilor cu CU (Tabelul 181-3). Atunci când tărâţele de ovăz la 60 g/zi (furnizează 20 g de fibre alimentare) pacienţilor cu CU, butiratul fecal a fost crescut cu 36% şi durerile abdominale s-au ameliorat.122 Un supliment alimentar care conţine ulei de peşte şi două tipuri de carbohidraţi indigestibili, FOS şi gumă xantan, a permis o reducere a glucocorticoizilor în comparaţie cu pacienţii dependenţi de doza de glucocorticoizi cu asteroizi UC213. Alte studii prebiotice pentru UC au inclus un produs alimentar din orz germinat japonez (GBF) care conţine fibre bogate în hemiceluloză; administrat în doză de 20 până la 30 g/zi, s-a constatat că creşte concentraţia de butirat în scaun124, scade indicele de activitate clinică la pacienţii cu boală activă125 şi prelungeşte remisiunea la pacienţii cu boală inactivă.126 Un amestec de Bifidobacterium longum şi FOS derivat de inulină administrat timp de 1 lună ca monoterapie, ameliorarea aspectului la pacienţii cu boală inactivă, ameliorarea aspectului şi UCSM la pacienţii cu sigmoterapie. mai mulţi indici biochimici ai inflamaţiei tisulare faţă de un control placebo.127

Probiotice în bolile inflamatorii intestinale

Termenul de probiotice se referă la bacterii şi drojdii benefice care pot fi administrate pe cale orală pentru a obţine un beneficiu terapeutic. Rezultatele studiilor privind utilizarea probioticelor în CU au fost analizate într-o meta-analiză în funcţie de utilizarea în crize active şi pentru menţinerea remisiunii bolii (Tabelul 181-4). În general, pacienţii cu CU nu beneficiază de utilizarea probioticelor în timpul unei erupţii active a bolii lor; cu toate acestea, există un beneficiu remarcabil al probioticelor pentru menţinerea remisiilor. Studiile până în prezent au arătat rezultate inconsecvente cu toate tulpinile de probiotice pentru CD în general (Tabelul 181-5). Cu toate acestea, suplimentarea cu drojdia benefică Saccharomyces boulardii este un tratament sigur şi eficient pentru pacienţii cu BC, contribuind la reducerea diareei, inflamaţiei intestinale şi a riscului de recidivă.128,129 Dozele comune de S. boulardii sunt de 250 mg de trei până la patru ori pe zi. De asemenea, suplimentarea cu Lactobacillus-GG s-a dovedit a fi benefică la pacienţii cu CD; doza obişnuită este de 1010 unităţi formatoare de colonii (CFU) în comprimate acoperite enteric de două ori pe zi.130,131

P MONITORIZARE ŞI EVALUARE TERAPEUTICĂ

Calprotectina fecală

Calprotectina este o proteină secretată în lumenul intestinal în proporţie directă cu inflamaţia. Măsurarea calprotectinei în probele de scaun s-a dovedit a fi o evaluare sensibilă şi specifică noninvazivă pentru inflamaţia la pacienţii cu IBD, iar testul este util pentru a distinge IBD de alte afecţiuni gastrointestinale neinflamatorii, cum ar fi sindromul de colon iritabil.133

CDAI a fost dezvoltat ca instrument de monitorizare în cadrul National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS).134 A îndeplinit cerinţele de bază necesare pentru studiu – oferind

parametri clinici uniformi care puteau fi evaluaţi şi producerea unui indice numeric consistent pentru înregistrarea rezultatelor studiului mai multor centre pe o perioadă de câţiva ani.

CDAI se calculează prin adunarea a opt variabile (Tabelul 181-6). Acesta încorporează atât informaţii subiective, cât şi obiective în determinarea activităţii relative a bolii. În Anexa 3 este furnizat un formular care poate fi fotocopiat şi dat pacienţilor pentru completare. Când pacientul revine cu formularul completat, se poate finaliza calculul activităţii bolii. În general, scorurile CDAI sub 150 indică un prognostic mai bun decât scorurile mai mari. CDAI este o modalitate foarte utilă de a monitoriza progresul terapiei. Pacienţii pediatrici cu IBD prezintă o problemă deosebit de dificilă, deoarece este adesea foarte dificil pentru ei să obţină o creştere şi o dezvoltare normale. Eşecul de creştere apare la 75% dintre copiii cu CD şi la 25% dintre copiii cu CU.63 Pacientul pediatru cu IBD trebuie evaluat de cel puţin două ori pe an. Evaluarea ar trebui să includă un istoric pertinent, antropometrie clinică, stadializare Tanner şi teste de laborator adecvate. Caseta 181-3 subliniază componentele necesare unei evaluări nutriţionale cuprinzătoare de două ori pe an la pacienţii pediatrici cu IBD. Ar trebui instituit un program nutriţional agresiv, care să includă suplimente (poate fi necesară utilizarea metodelor enterale sau parenterale la unii pacienţi), care este similar cu abordarea prezentată pentru pacientul adult, cu dozele ajustate după caz.

TABELUL 181-6 Variabile independente şi formula utilizate pentru a calcula indicele de activitate a bolii Crohn (CDAI)*

X1 Numărul de scaune lichide sau foarte moi într-o săptămână

X2 Suma a şapte evaluări zilnice de durere abdominală:

0 = niciunul

= blând

= moderat

= sever

X3 Suma a şapte evaluări zilnice ale bunăstării generale:

0 = bine

= putin sub alin

= sărac

= foarte sărac

= groaznic

X4 Simptome sau constatări presupuse legate de boala Crohn. Adăugaţi 1

punct pentru fiecare categorie corespunzătoare simptomelor pacientului:

Artrita sau artralgie

Irită sau uveită

Eritem nodos, pioderma gangrenoasă, stomatită aftoasă

Fisura anală, fistulă sau abces perirectal

Alte fistule legate de intestin

Episod de febră >100°F în timpul săptămânii trecute

X5 Luând tablete de difenoxilat HCl/sulfat de atropină (Lomotil) sau

opiacee pentru diaree:

0 = nu

1 = da

X6 Masa abdominala:

0 = niciunul

0,4 = discutabil

1 = prezent

X7 47 - valoarea hematocritului, bărbaţi

42 - valoarea hematocritului, femele

X8 100 x (greutate standard - greutate corporală) -r greutate standard

*CDAI = 2 ~ X1 + 5 ~ X2 + 7 ~ X3 + 20 ~ X4 + 30 ~ X5 + 10 ~ X6 + 6 ~ X7 + X8 Date de la Ford-Hutchinson AW: Implicarea leucotrienelor în procesele patologice. J Allergy Clin Immunol 1984;74:437-440.

CDAI nu este la fel de precis în monitorizarea bolii la copii precum este la adulţi. Pentru a depăşi acest neajuns, Lloyd-Still şi Green135 au conceput un sistem de notare clinică pentru IBD la copii. Este împărţit în cinci diviziuni majore (scorul maxim este în paranteze): activitate generală (10), examen fizic şi complicaţii clinice (30), nutriţie (20), radiografie (15) şi laborator (25). Un scor ridicat (adică, scoruri în anii 80) reprezintă o stare bună, în timp ce scorurile în anii 30 şi 40 reprezintă o boală severă. Tabelul 181-7 prezintă determinarea scorului clinic.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Este important să recunoaștem că la unii pacienți, CD și CU sunt boli care pun viața în pericol, care uneori necesită tratament de urgență. Un mic procent de pacienți care au colită severă CASETA 181-3 Monitorizarea pacientului pediatric cu boală inflamatorie intestinală

Istorie

Pofta de mancare, activitati extracurriculare

Tipul și durata bolii inflamatorii intestinale, frecvența recăderilor

Severitatea și amploarea simptomelor în curs

Istoricul medicamentelor

Jurnal de dietă de 3 zile

Examenul fizic

Măsurătorile înălțimii, greutății, circumferinței brațului, tricepsului

Pierderea grăsimii subcutanate, pierderea musculară, edem, paloare, erupții cutanate, hepatomegalie

Teste de laborator

Hemoleucograma completă și diferențial, numărătoarea reticulocitelor și trombocitelor, viteza de sedimentare, analiza urinei

Proteine totale serice, albumină, globulină și proteină care leagă retinolul

Electroliți serici, calciu, fosfat, feritină, folat, caroteni, tocoferol și vitamina B12

Ascorbat de leucocite, magneziu și zinc

Indicele de înălțime al creatininei, raportul azot ureic din sânge/creatinină

poate prezenta exacerbări severe care necesită spitalizare. Acest lucru este mai frecvent la pacienții cu CU, care prezintă de obicei o febră de 101°F sau mai mare; scaune abundente, constante, moale, cu sânge; anorexie; apatie și prostrație; și, deși semnele abdominale pot fi normale, examenul fizic va scoate la iveală un abdomen întins, timpan, absența zgomotelor intestinale și chiar sensibilitate de rebound.

Pentru pacientul tipic, IBD este o boală cronică care necesită terapie pe termen lung și urmărire. Primul pas este identificarea și eliminarea tuturor factorilor care pot iniția sau agrava reacția inflamatorie, cum ar fi alergenii alimentari și caragenanul. Pacientul este început să urmeze o dietă care maximizează macronutrienții și micronutrienții minimizând în același timp alimentele și nealimentele agravante.

Pentru toţi pacienţii cu IBD este necesar un plan amplu de suplimente nutriţionale individualizate. Deosebit de importanţi sunt nutrienţii zinc, magneziu, acid folic şi vitamina A. Suplimentele nutritive sunt utilizate după caz pentru a corecta deficienţele, a normaliza procesul inflamator şi a promova vindecarea mucoasei deteriorate. Medicamentele botanice sunt folosite pentru a promova vindecarea şi normalizarea florei intestinale.

Dieta

Toţi alergenii – precum şi grâul, porumbul, produsele lactate şi alimentele care conţin caragenan – ar trebui eliminaţi. Dieta ar trebui să fie bogată în carbohidraţi complecşi şi săracă în zahăr şi carbohidraţi rafinaţi. Fibrele sunt slab tolerate în boala Crohn cu îngustare luminală, în timp ce carbohidraţii complecşi sunt prebiotici pentru stimularea florei enterice sănătoase şi s-au dovedit a fi de ajutor pentru colita ulceroasă.136

Suplimente

Multivitamine si suplimente minerale cu urme de cofactori minerali pentru sisteme antioxidante

Magneziu: 200 mg/zi

Picolinat de zinc sau carnozină: 50 mg/zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi amestec de tocoferoli

Ulei de peşte: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Alegeţi una dintre următoarele:

Quercetină: 400 mg cu 20 de minute înainte de masă

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 150 până la 300 mg/zi

Extract de scoarţă de pin (>90% oligomeri procianidolici): 150 până la 300 mg/zi

Extract de ceai verde (conţinut >90 de polifenoli): 300 până la 450 mg/zi

Probiotic (Lactobacillus şi Bifidobacter sp.): minim 5 până la 10 miliarde de unităţi formatoare de colonii

Prebiotice (inulina, fructoza oligozaharide etc.): 5 g/zi

Clisme cu acizi graşi cu lanţ scurt (60 ml de 80-100 mmol/L) pe noapte pentru colita stângă

Medicamente botanice

Curcumină din turmeric (Curcuma longa): 1000 de două până la trei ori pe zi înainte de mese

Extract de Boswellia: echivalent cu 400 mg acizi boswellici de trei ori pe zi

Aloe vera: alegeți una dintre următoarele:

Gel de aloe vera: preparatele orale pot fi consumate in doza de 100 ml pe zi

Suc de aloe vera: o varietate de tipuri și concentrații diferite de preparate fac dificilă recomandarea exactă a dozelor. Pot fi consumate pe cale orală ca băutură sau tonic.

Acemannan: 400 până la 800 mg/zi

Formula Bastyr: 2 până la 3 capsule „00” la fiecare masă

REFERINȚE

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Baza patologică a bolii. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984:836-841, 859-862.

Principiile medicinei interne ale lui Petersdorf R. Harrison. New York: McGraw-Hill; 1983:1738-1752.

Calkins BM, Lilieneld AM, Garland CF și colab. Tendințe în ratele de incidență a colitei ulcerative și a bolii Crohn. Dig Dis Sci. 1984;29:913-920.

Mayberry JF. Câteva aspecte privind epidemiologia colitei ulcerative. Intestin. 1985;26:968-974.

Deutsch SF, Wedzina W. Aeromonas sobria asociată colită segmentară stângă. Am J Gastroenterol. 1997;92:2104-2106.

Farraye FA, Peppercorn MA, Ciano PS, et al. Colita segmentară asociată cu Aeromonas hydrophila. Am J Gastroenterol. 1989;84:436-438.

Willoughby JM, Rahman AF, Gregory MM. Colita cronică după infecția cu Aeromonas. Intestin. 1989;30:686-690.

Merino S, Rubires X, Knochel S, et al. Agenti patogeni emergenti: Aeromonas spp. Int J Food Microbiol. 1995;28:157-168.

Marsik F, Werlin SL. Colita cu Aeromonas hydrophila la copil. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1984;3:808-811.

Doby T. Esofagită și colită monilială. J Maine Med Asoc. 1971;62:109-114.

Hentges DJ, ed. Microflora intestinală umană în sănătate și boală. New York: Academic Press; 1983:3-31.

Van de Merwe JP. Flora fecală umană şi boala Crohn. Ant van Leeuwenhoek. 1984;50:691-700.

Demling L. Este boala Crohn cauzată de antibiotice? Hepatogastroenterologie. 1994;41:549-551.

Levi AJ. Dieta în managementul bolii Crohn. Intestin. 1985;26:985-988.

Jarnerot J, Jarnmark I, Nilsson K. Consumul de zahăr rafinat de către pacienţii cu boala Crohn, colită ulceroasă sau sindromul colonului iritabil. Scand J Gastroenterol. 1983;18:999-1002.

Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG. Creşterea consumului de zahăr în boala Crohn. Digestie. 1980;20:323-326.

Grimes DS. Carbohidraţi rafinaţi, spasme ale muşchilor netezi şi boli ale colonului. Lancet. 1976;1:395-397.

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Dieta şi boala Crohn: caracteristici ale dietei pre-boală. Br Med J. 1979;279:762-764.

Heaton KW, Thornton JR, Emmett PM. Tratamentul bolii Crohn cu o dietă bogată în fibre, carbohidraţi nerafinaţi. Br Med J. 1979;279:764-766.

O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Dieta elementară ca tratament primar al bolii Crohn acute: un studiu controlat. Br Med J. 1984;288:1859-1862.

Harries AD, Danis V, Heatley RV, et al. Studiu controlat de nutriţie orală suplimentată în boala Crohn. Lancet. 1983;1:887-890.

Axelsson C, Jarnum S. Evaluarea valorii terapeutice a unei diete elementare în boala inflamatorie cronică intestinală. Scand J Gastroenterol. 1977;12:89-95.

Voitk AJ, Echave V, Feller JH, et al. Experienţă cu dieta elementară în tratamentul bolii inflamatorii intestinale: este aceasta terapie primară? Arch Surg. 1973;107:329-333.

Borok G, Segal I. Boala inflamatorie intestinală: terapie dietetică individualizată. S Afr Fam Pract. 1995;16:393-399.

Jones VA, Workman E, Freeman AH, et al. Boala Crohn: menţinerea remisiunii prin dietă. Lancet. 1985;2: 177-180.

Shoda R, Matsueda K, Yamato S, et al. Analiza epidemiologică a bolii Crohn în Japonia: aportul alimentar crescut de acizi graşi polinesaturaţi w-6 şi proteine animale se referă la incidenţa crescută a bolii Crohn în Japonia. Am J Clin Nutr. 1996;63: 741-745.

Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Factori dietetici pre-boală în boala inflamatorie intestinală. Intestin. 1997;40:754-760.

James AH. Micul dejun şi boala Crohn. Br Med J. 1978;2:1715-1716.

Alimentaţie şi alţi factori de risc ai colitei ulcerative: un studiu caz-control în Japonia. Grupul de epidemiologie al comitetului de cercetare a bolii inflamatorii intestinale din Japonia. J Clin Gastroenterol. 1994;19:166-171.

Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Dieta şi boala inflamatorie intestinală: un studiu caz-control. Epidemiologie. 1992;3:47-52.

Collins SM. Stresul şi tractul gastrointestinal IV. Modularea inflamaţiei intestinale prin stres: mecanisme de bază şi relevanţă clinică. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2001;280:G315-G318.

Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Dieta si colita ulcerativa. Br Med J. 1980;280:293-294.

Meyers S, Janowitz HD. „Istoria naturală" a bolii Crohn: o revizuire analitică a lecţiei placebo. Gastroenterologie. 1984;87:1189-1192.

Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS,

et al. Caracteristicile clinice şi istoria naturală a bolii Crohn. Gastroenterologie. 1979;77:898-906.

Malchow H, Ewe K, Brandes JW şi colab. Studiul cooperativ european al bolii Crohn (ECCDS): rezultatele tratamentului medicamentos. Gastroenterol. 1984;86:249-266.

Donowitz M. Metaboliţii acidului arahidonic şi rolul lor în boala inflamatorie intestinală. Gastroenterol. 1985;88:580-587.

Ford-Hutchinson AW. Leucotrienele: formarea şi rolul lor ca mediatori inflamatori. Fed Proc. 1985;44:25-29.

Sharon P, Stenson WF. Sinteza îmbunătăţită a leucotrienei B4 de către mucoasa colonului în boala inflamatorie intestinală. Gastroenterologie. 1984;86:453-460.

Musch MW, Miller RJ, Field M şi colab. Stimularea secreţiei colonice de către metaboliţii lipoxigenazei acidului arahidonic. Ştiinţă. 1982;217:1255-1256.

Belluzzi A, Brignola C, Compieri M, et al.

Efectul unui preparat de ulei de peşte acoperit enteric asupra recăderilor în boala Crohn. N Engl J Med. 1996;334: 1557-1560. g

Loeschke K, Ueberschaer B, Pietsch A,

et al. acizii graşi n-3 întârzie doar H

recidiva colitei ulcerative în remisie. | Dig Dis Sci. 1996;41:2087-2094.

Feagan BG, Sandborn WJ, Mittmann U, et al. Acizi graşi liberi Omega-3 pentru menţinerea remisiunii în boala Crohn: studiile controlate randomizate EPIC. JAMA. 2008 Apr 9;299(14): 1690-1697.

Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, et al. Substituţia alimentară cu ulei vegetal bogat în acid alfalinolenic creşte concentraţiile de acid eicosapentaenoic în ţesuturi. Am J Clin Nutr. 1994;59: 1304-1309.

Podolsky DK, Isselbacher KJ. Compoziția glicoproteică a mucoasei colonului: modificări specifice în colita ulceroasă. Gastroenterol. 1984;87:991-998.

Kim YS, Byrd JC. Colita ulcerativă: un defect specific al mucinei? Gastroenterol. 1984;87:1193-1195.

Boland CR, Lance P, Levin B, et al.

Glicoconjugate anormale de celule caliciforme în biopsiile rectale asociate cu un risc crescut de neoplazie la pacienții cu colită ulceroasă: rezultatele timpurii ale unui studiu prospectiv. Intestin. 1984;25: 1364-1371.

Marcus R, Watt J. Alge marine şi colita ulceroasă la animalele de laborator. Lancet. 1969;2:489-490.

Grasso P, Sharratt M, Carpanini FMB, et al. Studii asupra caragenanului şi ulceraţiei intestinului gros la mamifere. Food Cosmet Toxicol. 1973;11:555-564.

Mottet NK. Pe modele animale pentru boala inflamatorie intestinală [editorial]. Gastroenterologie. 1972;62:1269-1271.

Bentiz KR, Goldberg L, Coulston F. Efectul intestinal al caragenanilor la maimuţa rhesus (Macaca mulatta). Food Cosmet Toxicol. 1973;11:565-575.

Bonfils S. Carrageenan şi intestinul uman. Lancet. 1970;2:414.

Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland

LR. Modificările permeabilităţii intestinale ca răspuns la acidul acetilsalicilic la rudele pacienţilor cu boala Crohn. Gastroenterologie. 1996;110: 1395-1403.

Aoki K. Un studiu al endotoxemiei în colita ulceroasă şi boala Crohn. I. Studiu clinic. Acta Med Okayama. 1978;32:147-158.

Aoki K. Un studiu al endotoxemiei în colita ulceroasă şi boala Crohn. II. Studiu experimental. Acta Med Okayama. 1978;32:297-316.

Wellman W, Fink PC, Schmidt FW. Irigarea întregului intestin ca terapie antiendotoxinaemică în boala inflamatorie intestinală. Hepatogastroenterologie. 1984;31:91-93.

Allan RN. Manifestări extraintestinale ale bolii inflamatorii intestinale. Clin Gastroenterol. 1983;12:617-632.

Pettei MJ, Davidson M. Manifestări extra gastrointestinale ale bolii inflamatorii intestinale. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985;4:689-691.

Saller R, Meier R, Brignoli R. Utilizarea silimarinei în tratamentul bolilor hepatice. Droguri. 2001;61:2035-2063.

Hikino H, Kiso Y, Wagner H, et al. Acţiuni antihepatotoxice ale flavanolignelor din fructele Silybum marianum. Planta Medica. 1984;50:248-250.

Kiso Y, Suzuki Y, Watanabe N, et al. Principiile antihepatotoxice ale rizomilor de Curcuma longa. Planta Medica. 1983;49:185-187.

Rosenberg IH, Bengoa JM, Sitrin MD. Aspecte nutriţionale ale bolii inflamatorii intestinale. Annu Rev Nutr. 1985;5:463-484.

Heatley HV. Implicaţiile nutriţionale ale bolii inflamatorii intestinale. Scand J Gastroenterol. 1984;19:995-998.

Motil KJ, Grand RJ. Managementul nutriţional al bolii inflamatorii intestinale. Pediatr Clin North Am. 1985;32:447-469.

Gee MI, Grace MG, Wensel RH, et al. Starea nutriţională a ambulatoriilor de gastroenterologie: compararea bolii inflamatorii intestinale cu tulburările funcţionale. J Am Dieta Asoc. 1985;85:1591-1599.

Fleming CR, Huizenga KA, McCall JT şi colab. Nutriţia cu zinc în boala Crohn.

Dig Dis Sci. 1981;26:865-870.

Kruis W, Rindfleisch GE, Weinzierl M. Deficienţa de zinc ca problemă la pacienţii cu boala Crohn şi formarea de fistulă. Hepatogastroenterologie. 1985;32:133-134.

Schoelmerich J, Becher MS, Hoppe-Seyler P, et al. Deficitul de zinc şi vitamina A la pacienţii cu boala Crohn este corelat cu activitatea, dar nu cu localizarea sau extinderea bolii. Hepatogastroenterologie. 1985;32:34-38.

Main AN, Hall MJ, Russell RI, et al. Experienţa clinică a suplimentării cu zinc în timpul nutriţiei intravenoase în boala Crohn: valoarea măsurătorilor de zinc în ser şi urină. Intestin. 1982;23:984-991.

Boosalis MG, Evans GW, McClain CJ. Manipularea afectată a zincului oral în insuficienţa pancreatică. Am J Clin Nutr. 1983;37:268-271.

LaSala MA, Lifshitz F, Silverberg, et al. Studii asupra metabolismului magneziului la copiii cu boală inflamatorie cronică a intestinului. J Ped Gastroenterol Nutr. 1985;4:75-81.

Nyhlin H, Dyckner T, Ek B, Wester PO. Magneziul în boala Crohn. Acta Med Scand Suppl. 1982;661:21-25.

Ward CG. Influenţa fierului asupra infecţiei. Am J Surg. 1986;151:291-295.

Lehr L, Schober O, Hundeshagen H,

et al. Depleţia totală a potasiului din organism şi nevoia de suport nutriţional preoperator în boala Crohn. Ann Surg. 1982;196:709-714.

Skogh M, Sunquist T, Taggeson C. Vitamina A în boala Crohn. Lancet. 1980;1:766.

Dvorak AM. Vitamina A în boala Crohn. Lancet. 1980;1:1303-1304.

Wright JP, Mee AS, Parfitt A, et al. Terapia cu vitamina A la pacienţii cu boala Crohn. Gastroenterologie. 1985;88:512-514.

Norrby S, Sjodahl R, Taggeson C. Ineficacitatea terapiei cu vitamina A în boala Crohn severă. Acta Chir Scand. 1985;151:465-468.

Harries AD, Brown R, Heatley RV şi colab. Starea vitaminei D în boala Crohn: asociere cu nutriţia şi activitatea bolii. Intestin. 1985;26:1197-1203.

Howard L, Ovesen L, Satya-Murti S,

et al. Simptome neurologice reversibile cauzate de deficitul de vitamina E la un pacient cu sindrom de intestin scurt. Am J Clin Nutr. 1982;36:1243-1249.

Scheppach W. Tratamentul colitei ulcerative distale cu clisme cu acizi graşi cu lanţ scurt: un studiu controlat cu placebo. Grupul de studiu germano-austriac SCFA Dig Dis Sci. 1996;41:2254-2259.

Krasinski SD, Russell RM, Furie BC, et al. Prevalenţa deficitului de vitamina K în tulburările gastrointestinale cronice. Am J Clin Nutr. 1985;41:639-643.

Deficitul de vitamina K în tulburările gastrointestinale cronice. Nutr Review. 1986;44:10-12.

Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C şi colab. Stare scăzută a vitaminei K serice şi osoase la pacienţii cu boala Crohn de lungă durată: un alt factor patogenetic al osteoporozei în boala Crohn? Intestin. 2001;48:473-477.

Elsborg L, Larsen L. Deficienţa de folat în bolile inflamatorii cronice intestinale. Scand J Gastroenterol. 1979;14: 1019-1024.

Hellberg R, Hulten L, Bjorn-Rasmussen E. Starea nutriţională şi hematologică înainte şi după procedurile de rezecţie primare şi ulterioare pentru boala Crohn clasică şi colita Crohn. Acta Chir Scand. 1982;148:453-460.

Franklin JL, Rosenberg IH. Absorbţia afectată a acidului folic în boala inflamatorie intestinală: efectele salicilazosulfapiridinei (Azulfidine). Gastroenterologie. 1973;64:517-525.

Carruthers LB. Diaree cronică tratată cu acid folic. Lancet. 1946;1:849-850.

Filipsson S, Hulten L, Lindstedt G. Malabsorbţia grăsimilor şi vitaminei B12 înainte şi după rezecţia intestinală pentru boala Crohn. Scand J Gastroenterol. 1978;13:529-536.

Hughes RG, Williams N. Leucocite acid ascorbic în boala Crohn.

Digestie. 1978;17:272-274.

Gerson CD, Fabry EM. Deficienţa acidului ascorbic şi formarea de fistule în enterita regională. Gastroenterologie. 1974;67:428-433.

Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, et al. Creşterea stresului oxidativ şi scăderea apărării antioxidante în mucoasa bolii inflamatorii intestinale. Dig Dis Sci. 1996;41:2078-2086.

Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, et al. Creşterea stresului oxidativ şi scăderea apărării antioxidante în mucoasa bolii inflamatorii intestinale. Dig Dis Sci. 1996 Oct;41(10):2078-2086.

Jobin C, Bradham CA, Russo MP, et al. Curcumina blochează activarea NF-kappa B mediată de citokine şi expresia genei proinflamatorii prin inhibarea activităţii kinazei factorului I-kappa B inhibitor. J Immunol. 1999;163(6):3474-3483.

Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, et al. Efectele chimiopreventive şi terapeutice ale curcuminei. Rac Lett. 2005;223(2): 181-190.

Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K şi colab. Curcumina previne şi ameliorează colita indusă de acid trinitrobenzen sulfonic la şoareci. Gastroenterologie. 2002;123(6):1912-1922.

Kim H, Kong H, Choi B şi colab. Proprietăţile metabolice şi farmacologice ale rutinei, un glicozid alimentar de quercetină, pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale. Farm Res. 2005;22(9):1499-1509.

Deguchi Y, Andoh A, Inatomi O, et al. Curcumina previne dezvoltarea colitei experimentale induse de sulfat de dextran de sodiu (dss). Dig Dis Sci. 2007;52:2993-2998.

Jian YT, Mai GF, Wang JD şi colab. Efectele preventive şi terapeutice ale curcuminei inhibitorului NF-kappaB la colita de şobolan indusă de acidul trinitrobenzen sulfonic. World J Gastroenterol. 2005;11(12):1747-1752.

Zhang M, Deng C, Zheng J şi colab. Curcumina inhibă colita indusă de acid trinitrobenzen sulfonic la şobolani prin activarea receptorului gamma activat de proliferatorul peroxizomal. Int Imunofarmacol. 2006;6(8):1233-1242.

Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K şi colab. Curcumina previne şi ameliorează colita indusă de acid trinitrobenzen sulfonic la şoareci. Gastroenterologie. 2002;123(6):1912-1922.

Holt PR, Katz S, Kirshoff R. Terapia cu curcumină în boala inflamatorie intestinală: un studiu pilot. Dig Dis Sci. 2005;50(11): 2191-2193.

Hanai H, lida T, Takeuchi K, et al. Terapia de întreţinere cu curcumină pentru colita ulceroasă: studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1502-1506.

Amon HPH. Acizi boswellici (componente ale tămâiei) ca principiu activ în tratamentul bolilor inflamatorii cronice. Wien Med Wochenschr. 2002;152(15-16): 373-378.

Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Efectele răşinii de gumă de Boswellia serrata la pacienţii cu colită cronică. Planta Med. 2001 iulie;67(5):391-395.

Gupta I, Parihar A, Malhotra P, et al. Efectele răşinii de gumă Boswellia serrata la pacienţii cu colită ulceroasă. Eur J Med Res. 1997 ianuarie;2(1):37-43.

Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, et al. Terapia bolii Crohn active cu extract de Boswellia serrata H 15. Z Gastroenterol. 2001 ianuarie;39(1):11-17.

Middleton E. Flavonoidele. Trends Pharmaceut Sci. 1984;5:335-338.

Havsteen B. Flavonoide, o clasă de produse naturale cu potenţă farmacologică ridicată. Biochem Pharmacol. 1983;32:1141-1148.

Nishino H, Naitoh E, Iwashima A, et al. Quercetina interacţionează cu calmodulina, o proteină reglatoare a calciului. Experienta. 1984;40:184-185.

Middleton E, Drzewieki G. Inhibarea flavonoide a eliberării histaminei bazofile umane stimulată de diverşi agenţi. Biochem Pharmacol. 1984;33: 3333-3338.

Middleton E, Drzewieki G. Flavonoidele care apar în mod natural şi eliberarea histaminei la basofile umane. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1985;77:155-157.

Amella M, Bronner C, Briancon F şi colab. Inhibarea eliberării histaminei mastocitelor de către flavonoide şi bioflavonoide. Planta Med. 1985;1:16-20.

Pearce FL, Befus AD, Bienenstock J. Mastocitele mucoase. III. Efectul quercetinei şi al altor flavonoide asupra secreţiei de histamină indusă de antigen din mastocitele intestinale de şobolan. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:819-823.

Busse WW, Kopp DE, Middleton E. Flavonoid modulation of human neutrophil function. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Yoshimoto T, Furukawa M, Yamamoto S, şi colab. Flavonoide: inhibitori puternici ai arahidonatului 5-lipoxigenazei. Biochem Biophys Res comun. 1983;116: 612-618.

Ford-Hutchinson AW. Leucotrienele: formarea şi rolul lor ca mediatori inflamatori. Fed Proc. 1985;44:25-29.

Ford-Hutchinson AW. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:437-440.

Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Efectele antiinflamatorii ale gelului de aloe vera în mucoasa colorectală umană in vitro. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Mar 1;19(5):521-527.

Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, et al. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al gelului oral de aloe vera pentru colita ulceroasă activă. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Apr 1;19(7): 739-747.

Robinson M. Terapia medicală a bolii inflamatorii intestinale pentru secolul 21. Eur J Surg Suppl. 1998;582: 90-98.

Steinhart AH, Brzezinski A, Baker JP. Tratamentul proctosigmoiditei ulcerative refractare cu clisme cu butirat. Am J Gastroenterol. 1994;89:179-183.

Hallert C, Bjorck I, Nyman M, et al. Creşterea butiratului fecal la pacienţii cu colită ulceroasă prin dietă: studiu pilot controlat. Inflamm Bowel Dis. 2003 Mar;9(2):116-121.

Seidner DLH, Lashner BAH, Brzezinski AH, et al. Un supliment oral îmbogăţit cu ulei de peşte, fibre solubile şi antioxidanţi pentru economisirea corticosteroizilor în colita ulceroasă: un studiu randomizat, controlat. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Apr;3(4):358-369.

Bamba T, Kanauchi O, Andoh A, et al. Un nou prebiotic din orz germinat pentru tratamentul nutraceutic al colitei ulcerative. J Gastroenterol Hepatol. 2002 august;17(8):818-824.

Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, et al. Tratamentul pacienţilor cu colită ulceroasă prin administrarea pe termen lung a alimentelor din orz germinat: studiu deschis multicentric. Int J Mol Med. 2003 noiembrie;12(5):701-704.

Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al. Produsele alimentare din orz germinat prelungesc remisiunea la pacientii cu colita ulcerativa. Int J Mol Med. 2004 mai;13(5):643-647.

Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Terapia sibiotică (Bifidobacterium longum/Synergy 1) iniţiază rezolvarea inflamaţiei la pacienţii cu colită ulceroasă activă: un studiu pilot randomizat controlat. Intestin. 2005 februarie;54(2):242-249.

Plein K, Hotz J. Efectele terapeutice ale Saccharomyces boulardii asupra simptomelor reziduale uşoare într-o fază stabilă a bolii Crohn, cu privire specială la diareea cronică: un studiu pilot. Z Gastroenterol. 1993;31:129-134.

Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. Saccharomyces boulardii în tratamentul de întreţinere al bolii Crohn. Dig Dis Sci. 2000;45:1462-1464.

Guandalini S. Utilizarea Lactobacillus-GG în

boala Crohn pediatrică. Dig Liver Dis. 2002;34(supliment 2):S63-S65. H

Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, et al. . Lactobacillus GG este util la copii

cu boala Crohn? Rezultatele unui studiu preliminar, deschis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:453-457.

Malin M, Suomalainen H, Saxelin M,

et al. Promovarea răspunsului imun IgA la pacienţii cu boala Crohn prin bacterioterapia orală cu Lactobacillus GG. Ann Nutr Metab. 1996;40:137-145.

Tibble JA, Bjarnason I. Investigarea non-invazivă a bolii inflamatorii intestinale. World J Gastroenterol. 2001;7:460-465.

Cel mai bun WR, Becktel JM, Singleton JW,

et al. Dezvoltarea unui indice de activitate a bolii Crohn. Gastroenterologie. 1976;70:439-444.

Lloyd-Still J, Green OC. Un sistem de notare clinică pentru boala inflamatorie cronică intestinală la copii. Dig Dis Sci. 1979;24:620-624.

Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A.

Impactul terapeutic al manipulării microbiotei în bolile inflamatorii intestinale. Curr Pharm Des. 2009;15(18): 2074-2086.

CAPITOLUL 182

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Dificultate de a adormi (insomnie la debutul somnului)

Trezire frecventă sau precoce (insomnie de întreţinere a somnului)

Afectează unul din patru oameni din Statele Unite

P CONSIDERAŢII GENERALE

Insomnia reprezintă una dintre cele mai frecvente plângeri văzute de medici. În decurs de un an, până la 30% din populaţie suferă de insomnie, iar aproximativ 10% din populaţia adultă are insomnie cronică.1 Mulţi folosesc medicamente fără prescripţie medicală (OTC) pentru a combate problema, iar alţii caută sedative mai puternice. Aproximativ 12,5% din populaţia adultă utilizează un anxiolitic sau hipnotic sedativ prescris în decursul unui an; aproximativ 2% din populaţie ia unul într-o zi dată. Mai mult de jumătate dintre aceste medicamente, în special benzodiazepinele, sunt prescrise de medicii primari. Aproape 100 de milioane de reţete sunt scrise în fiecare an pentru aceste medicamente.2

O anamneză amănunţită şi un examen fizic sunt indicate la pacientul care se prezintă cu insomnie, deoarece este un simptom care poate avea multe cauze (Tabelul 1821). Factorii psihologici reprezintă 50% din toate insomniile evaluate în laboratoarele de somn.1 Insomnia este strâns asociată cu tulburările afective (vezi capitolul 142). Terapia cognitiv-comportamentală este deseori indicată şi poate produce îmbunătăţiri eficiente în calitatea somnului.3 Un istoric detaliat al consumului de droguri eliberate pe bază de reţetă şi fără prescripţie medicală, împreună cu un istoric al dietei şi al băuturilor, sunt de asemenea necesare pentru a determina dacă pacientul consumă stimulente sau alţi agenţi cunoscuţi că interferează cu somnul. Următorii agenţi pot fi responsabili:

Preparate tiroidiene

Contraceptive orale

Beta-blocante

Marijuana

Alcool

Cafea

Ceai

Ciocolată

Printre bolile grave care trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial se numără narcolepsia şi sindroamele de apnee în somn. Apneea în somn este cel mai frecvent exemplu

de tulburări de respirație în somn. Descrisă pentru prima dată în 1965, apneea în somn este o tulburare de respirație caracterizată prin întreruperi scurte ale respirației în timpul somnului. Aceste pauze de respirație sunt aproape întotdeauna însoțite de sforăit între episoadele de apnee, deși nu toți cei care sforăiesc au această afecțiune. Apneea în somn poate fi caracterizată și prin senzații de sufocare. Întreruperile frecvente ale somnului profund și reparator duc adesea la somnolență excesivă în timpul zilei și pot fi asociate cu o durere de cap dimineața devreme. Se crede că aproximativ 18 milioane de americani suferă de apnee în somn.

Recunoașterea și tratamentul precoce al apneei în somn sunt importante deoarece este asociată cu oboseală marcată în timpul zilei, bătăi neregulate ale inimii, hipertensiune arterială, atac de cord și accident vascular cerebral, precum și cu o pierdere a funcției de memorie și a altor capacități intelectuale. De obicei, pacientul nu știe că are o problemă și poate să nu creadă atunci când i se spune. Dacă o persoană sforăie puternic sau partenerul său de somn a observat perioade de întrerupere a respirației în timpul somnului, este important ca o astfel de persoană să consulte un medic. Apneea în somn ar trebui, de asemenea, luată în considerare la oricine cu o zi semnificativă

* Limita dintre categorii nu este complet distinctă.

somnolență sau modificări ale funcției intelectuale. Apneea în somn poate fi diagnosticată corect doar prin serviciile unui specialist în tulburări de somn, de obicei într-un laborator de somn.

Apneea în somn este cauzată cel mai adesea de îngustarea căilor respiratorii prin acumularea în exces de țesut gras, provocând apnee obstructivă în somn. Cu căile respiratorii îngustate, persoana continuă eforturile de a respira, dar aerul nu poate curge cu ușurință în sau din nas sau gură. Această îngustare are ca rezultat sforăit puternic, perioade de lipsă de respirație și treziri frecvente (care provoacă schimbări bruște de la somn profund la somn ușor). Ingestia de alcool și somnifere crește frecvența și durata pauzelor de respirație la persoanele cu apnee în somn. În unele cazuri, apneea în somn apare chiar dacă nu există nicio obstrucție a căilor respiratorii sau sforăit. Această formă de apnee în somn, apnee centrală în somn, este cauzată de o pierdere a controlului perfect asupra respirației de către creier.

Atât în apneea obstructivă, cât și în cea centrală de somn, obezitatea este factorul de risc major, iar pierderea în greutate este cel mai important aspect al managementului pe termen lung. Persoanele cu apnee în somn experimentează perioade de anoxie (privarea de oxigen a creierului) cu fiecare episod de apnee, care se termină cu excitare și o reinițiere a respirației. Rareori cel care suferă se trezește suficient pentru a fi conștient de problemă. Cu toate acestea, combinația dintre perioade frecvente de privare de oxigen (de 20 până la câteva sute de ori pe noapte) și somnul foarte perturbat poate diminua foarte mult calitatea vieții pacientului și poate duce la probleme grave.4

Cel mai frecvent tratament al apneei de somn este utilizarea presiunii nazale continue pozitive pe căile respiratorii (CPAP). În această procedură, pacientul poartă o mască peste nas în timpul somnului, iar presiunea de la o suflantă de aer forţează aerul să treacă prin căile nazale. Presiunea aerului este reglată astfel încât să fie suficientă pentru a preveni prăbuşirea gâtului în timpul somnului. Presiunea este constantă şi continuă. CPAP nazală previne închiderea căilor respiratorii în timpul utilizării, dar episoadele de apnee revin atunci când CPAP este oprită sau utilizată necorespunzător. Intervenţia chirurgicală pentru reducerea ţesuturilor moi din gât sau palatul moale ar trebui folosită doar ca ultimă soluţie, deoarece adesea nu funcţionează sau poate agrava problema. Uvulopalatoplastia asistată cu laser este o opţiune chirurgicală foarte promovată. În această procedură, laserele sunt folosite pentru a îndepărta chirurgical ţesutul moale în exces din partea din spate a gâtului şi a gurii. Funcţionează bine iniţial la aproximativ 90% dintre cei care suferă de apnee în somn, dar în decurs de un an mulţi oameni sunt la fel sau chiar mai rău decât înainte din cauza ţesutului cicatricial care se formează invariabil.4

Tipare normale de somn

Somnul uman este poate unul dintre procesele fiziologice cel mai puţin înţelese. Valoarea sa pentru sănătatea umană şi pentru buna funcţionare este fără îndoială. Somnul este absolut esenţial atât pentru corp, cât şi pentru minte. Somnul afectat, modelele de somn alterate şi privarea de somn afectează funcţia mentală şi fizică.

Tiparele normale de somn-veghe ale adulţilor se repetă pe un ciclu de aproximativ 24 de ore, din care somnul reprezintă o treime. Cât de mult somn este necesar variază de la o persoană la alta. Somnul tinde să scadă odată cu vârsta, dar nu se ştie dacă această tendinţă este o progresie normală sau anormală. Un copil de 1 an are nevoie de aproximativ 14 ore de somn pe zi, un copil de 5 ani aproximativ 12 ore, iar adulţii aproximativ 7 până la 9 ore. Femeile au tendinţa de a avea nevoie de mai mult somn decât bărbaţii. Bătrânii tind să doarmă mai puţin noaptea, dar moţenesc mai mult în timpul zilei decât adulţii mai tineri.

Din observaţiile privind mişcarea ochilor şi înregistrările electroencefalografice (EEG), somnul este împărţit în două tipuri distincte: somn cu mişcare rapidă a ochilor (REM) şi somn non-REM. În timpul somnului REM, ochii se mişcă rapid şi are loc visarea. Când oamenii sunt treziţi în timpul somnului non-REM, ei raportează că se gândeau la chestiuni de zi cu zi, dar rareori raportează vise.

Somnul non-REM este împărţit în etapele 1 până la 4, în funcţie de nivelul de activitate EEG şi uşurinţa de excitare. Pe măsură ce somnul progresează, are loc o adâncire a somnului şi o activitate mai lentă a undelor cerebrale până când apare somnul REM, când brusc creierul devine mult mai activ. La adulţi, primul ciclu de somn REM se declanşează de obicei la 90 de minute după ce ai dormit şi durează aproximativ 5 până la 10 minute. După explozia de activitate, tiparele undelor cerebrale revin la cele ale somnului non-REM pentru încă un ciclu de somn de 90 de minute.

În fiecare noapte, majoritatea adulţilor experimentează cinci sau mai multe cicluri de somn. Perioadele de somn REM cresc progresiv pe măsură ce somnul continuă; ultimul ciclu de somn poate produce o perioadă de somn REM care poate dura aproximativ o oră. Somnul non-REM durează aproximativ 50% din acest ciclu de somn de 90 de minute la sugari şi aproximativ 80% la adulţi. Pe măsură ce oamenii îmbătrânesc, pe lângă somnul mai puţin REM, ei tind să se trezească la trecerea de la somnul non-REM la somnul REM.

Importanţa somnului adecvat

Somnul adecvat este absolut necesar pentru sănătatea şi regenerarea pe termen lung. Multe procese fiziologice au loc în timpul somnului, dar poate cele mai importante sunt secreţia crescută de hormon de creştere (GH) şi eliminarea radicalilor liberi din creier.

Multe dintre beneficiile somnului sunt probabil mediate de GH. Ca hormon anabolic, GH a fost numit de unii hormon „anti-îmbătrânire". Mai multe proiecte de cercetare studiază acum efectele sale de întinerire atunci când este injectat. Motivul emoţiei este că GH stimulează regenerarea ţesuturilor, regenerarea ficatului, construirea muşchilor, distrugerea depozitelor de grăsime, normalizarea zahărului din sânge şi o serie de alte procese benefice în organism. De asemenea, ajută la transformarea grăsimilor în muşchi. Cantităţi mici de GH sunt secretate în diferite momente ale zilei, dar în esenţă toată secreţia de GH are loc în timpul somnului.

Somnul funcţionează ca un antioxidant pentru creier, deoarece radicalii liberi sunt eliminaţi în timpul acestuia. Somnul este necesar pentru a asigura leziuni neuronale minime de la radicalii liberi acumulaţi în timpul trezirii. Majoritatea oamenilor pot tolera câteva zile fără somn şi îşi pot reveni complet. Cu toate acestea, privarea cronică de somn pare să accelereze îmbătrânirea creierului, să provoace leziuni neuronale şi să producă creşteri nocturne ale cortizolului.5

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Deoarece insomnia se datorează în mare parte factorilor psihologici şi fiziologici, clinicianul ar trebui să ia în considerare şi să se ocupe de aceşti factori înainte de a induce pur şi simplu somnul farmacologic. Tehnicile de consiliere şi/sau de reducere a stresului (inclusiv biofeedback şi hipnoza) pot fi indicate în multe cazuri. Următoarele subiecte sunt discutate mai jos, deoarece se referă la promovarea somnului:

Exercita

Relaxare progresivă

Nivelurile nocturne de glucoză

Terapia cu precursori şi cofactori ai serotoninei

5-hidroxitriptofan (5-HTP)

Cofactori pentru sinteza serotoninei

Melatonina

Sindromul picioarelor nelinistite si mioclonia nocturna

Botanice cu proprietăţi sedative

Stil de viaţă

Exercita

Se ştie că exerciţiile fizice regulate îmbunătăţesc bunăstarea generală, precum şi promovează îmbunătăţirea calităţii somnului.3 Exerciţiile fizice trebuie efectuate dimineaţa sau seara devreme, nu înainte de culcare şi ar trebui să fie de intensitate moderată. De obicei, 20 de minute de exerciţiu aerobic la o frecvenţă cardiacă între 60% şi 75% din maxim (aproximativ 220 minus vârsta pacientului în ani) sunt suficiente.

Relaxare progresivă

Numeroase tehnici pot promova relaxarea şi pot pregăti corpul şi mintea pentru somn. Una dintre cele mai populare şi mai uşor de utilizat tehnici este relaxarea progresivă. Se bazează pe o procedură foarte simplă de comparare a tensiunii cu relaxarea. Mulţi oameni nu sunt conştienţi de senzaţia de relaxare. În relaxarea progresivă, un individ este învăţat cum se simte când se relaxează, comparând relaxarea cu tensiunea musculară. Fiecare muşchi este mai întâi făcut să se contracte cu forţă pentru o perioadă de 1 până la 2 secunde şi apoi să lase loc unei senzaţii de relaxare. Deoarece procedura trece progresiv prin toţi muşchii corpului, rezultă în cele din urmă o stare profundă de relaxare. Procedura începe cu contracţia muşchilor feţei şi gâtului, cu contracţia menţinută cel puţin 1 sau 2 secunde, iar apoi relaxarea muşchilor. Apoi braţele şi pieptul sunt contractate şi apoi relaxate, urmate de braţele şi mâinile inferioare. Procesul se repetă progresiv pe corp – abdomen, fese, coapse, gambe şi picioare. Toată această practică se repetă de două sau de trei ori sau până când se produce somnul.

Nivelurile de glucoză nocturnă

Volatilitatea crescută a glicemiei nocturne poate fi o cauză importantă a insomniei de întreţinere a somnului, mai ales atunci când există scăderi rapide ale nivelului de glucoză din sânge. Creierul este foarte dependent de glucoză ca substrat energetic, iar o scădere rapidă a nivelului de glucoză din sânge promovează trezirea prin eliberarea de hormoni de reglare a glucozei (adică, epinefrină, glucagon, cortizol şi GH). Volatilitatea crescută a glicemiei nocturne şi/sau hipoglicemia trebuie excluse în insomnia de tip întreţinere (vezi capitolul 176).

Terapia cu precursori şi cofactori ai serotoninei

Serotonina este un iniţiator important al somnului. Sinteza serotoninei din sistemul nervos central (SNC) depinde de disponibilitatea triptofanului (discutat mai detaliat în capitolul 98). L-triptofanul a demonstrat efecte modeste în tratamentul insomniei6-8; cu siguranţă nu este un panaceu. Cu toate acestea, au fost raportate rezultate excelente chiar şi în cazuri severe. Deşi nu toţi pacientii au răspuns la L-triptofan în studiile clinice, cei care au experimentat o uşurare dramatică. În general, este mai eficient în insomnia de la debutul somnului şi mai puţin eficient în insomnia de întreţinere a somnului. Avantajul cheie al L-triptofanului faţă de pastilele OTC şi pe bază de reţetă este că, spre deosebire de aceşti agenţi, nu produce distorsiuni semnificative ale proceselor normale de somn, indiferent dacă este luat o singură dată sau pentru o perioadă prelungită, şi nici nu provoacă simptome la retragere. Dozele mai mici de 2000 mg sunt în general ineficiente.

Cunoştinţele actuale despre efectele de inducere a somnului ale L-triptofanului sunt în concordanţă cu constatarea că eficacitatea acestuia este oarecum limitată la insomnia de la debutul somnului.6 Se crede adesea că efectul de stimulare a somnului se datorează sintezei îmbunătăţite de serotonine, dar există dovezi care sugerează că şi alte mecanisme pot fi responsabile sau contributive, inclusiv melatonina îmbunătăţită cu sinteza L-triptofanului. Administrarea de L-triptofan determină o creştere masivă a concentraţiei plasmatice de melatonina.9 Deşi L-triptofanul reduce latenţa somnului, el exercită efecte la subiecţii normali care sunt în contradicţie cu sistemul serotoninic, cum ar fi reducerea somnului REM şi creşterea somnului non-REM.10,11 Medicamente care împiedică conversia triptofanului în serotonină. Din aceste informaţii, se ajunge la concluzia că unele dintre efectele L-triptofanului asupra somnului nu implică sistemul serotonină sau melatonină. După cum sa discutat în capitolul 98, efectele L-triptofanului pot fi anulate prin conversie prin calea chinureninei. Această conversie poate fi parţial inhibată de niacină (30 mg este o doză adecvată), sporind astfel efectele L-triptofanului.

Se pare că acţiunile de ameliorare a insomniei şi de stimulare a somnului ale L-triptofanului sunt cumulative, deoarece adesea este nevoie de câteva nopţi pentru ca L-triptofanul să înceapă să funcţioneze, aşa cum arată rezultatele unuia dintre studiile dublu-orb. În acel studiu, efectele a 3 g de L-triptofan asupra performanţei somnului, pragul de excitare şi activitatea electrică a creierului în timpul somnului au fost evaluate la 20 de bărbaţi cu insomnie cronică la debutul somnului.12 După o noapte de screening de laborator de somn, toţi subiecţii au primit placebo timp de trei nopţi consecutive; apoi 10 subiecţi au primit L-triptofan şi 10 placebo timp de şase nopţi. Toţi subiecţii au primit placebo în două nopţi de sevraj. L-triptofanul nu a avut niciun efect asupra latenţei somnului în primele trei nopţi de administrare. Cu toate acestea, în nopţile patru până la şase de administrare, latenţa somnului a fost redusă semnificativ. În concordanţă cu alte studii, acest studiu a constatat că, spre deosebire de somnifere (în special benzodiazepinele), L-triptofanul nu a modificat etapele de somn, nu a afectat performanţa sau activitatea electrică a creierului în timpul somnului. Acest studiu indică faptul că L-triptofanul ar trebui utilizat timp de cel puţin 1 săptămână pentru a-şi măsura eficacitatea în insomnia cronică. L-triptofanul are efecte bune de stimulare a somnului cu o singură administrare, aşa cum arată faptul că este adesea

eficient atunci când este administrat subiecţilor care dorm într-un „loc ciudat” care altfel suferă în mod regulat de insomnie în astfel de circumstanţe.

Administrarea în doze mari de L-triptofan (4 g) în timpul zilei poate favoriza somnul. Aceste informaţii de cercetare indică faptul că consumul de alimente bogate în triptofan în timpul zilei poate contribui la somnolenţă în timpul zilei. În schimb, o masă de seară bogată în triptofan în raport cu aminoacizii concurenţi poate promova somnul.

Cofactorii importanţi vitamina B6, niacină şi magneziu ar trebui administraţi împreună cu triptofanul pentru a asigura conversia acestuia în serotonină. De asemenea, deoarece alţi aminoacizi concurează cu triptofanul pentru transportul în SNC prin bariera hematoencefalică şi insulina creşte absorbţia triptofanului de către SNC, consumul de proteine ar trebui evitat în apropierea administrării şi o sursă de carbohidraţi, cum ar fi fructele sau sucul de fructe, ar trebui să însoţească triptofanul.

S-a raportat că niacina are un efect sedativ, probabil datorită acţiunii sale de dilatare periferică şi a şuntării metabolismului triptofanului către sinteza serotoninei.

5-hidroxitriptofan

5-HTP este cu un pas mai aproape de serotonină decât L-triptofanul şi nu depinde de un sistem de transport pentru intrarea în creier. Mai multe studii clinice au arătat că 5-HTP produce rezultate dramatic mai bune decât L-triptofanul în promovarea şi menţinerea somnului.13-16

Unul dintre beneficiile cheie ale 5-HTP este capacitatea sa de a creşte somnul REM (de obicei cu aproximativ 25%), în timp ce creşte etapele 3 şi 4 de somn profund, fără a prelungi timpul total de somn.

Recomandarea de dozare pentru a profita de efectele de stimulare a somnului ale 5-HTP este de 100 până la 300 mg, cu 30 până la 45 de minute înainte de a te retrage. Pacientul trebuie să înceapă cu doza mai mică timp de cel puţin 3 zile înainte de a o creşte. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 98.

Melatonina

Cel mai popular ajutor natural pentru somn este melatonina. Suplimentarea cu melatonină s-a dovedit în mai multe studii a fi foarte eficientă în a ajuta la inducerea şi menţinerea somnului atât la copii, cât şi la adulţi şi atât la persoanele cu modele normale de somn, cât şi la cele cu insomnie. Cu toate acestea, efectele de stimulare a somnului ale melatoninei sunt cele mai evidente numai dacă nivelurile de melatonina sunt scăzute.17 Cu alte cuvinte, utilizarea melatoninei nu este ca şi cum ai lua un somnifer sau chiar 5-HTP. Are efect sedativ numai atunci când nivelurile sale sunt scăzute. Când melatonina este luată de subiecţii normali chiar înainte de a merge la culcare sau de pacienţii cu insomnie care au niveluri normale de melatonina, nu produce efect sedativ. Acest lucru se datorează faptului că, chiar înainte de a merge la culcare, oamenii au în mod normal o creştere a secreţiei de

melatonină. Suplimentarea cu melatonină este eficientă ca sedativ numai atunci când producţia proprie de melatonină a glandei pineale este foarte scăzută. Melatonina pare a fi cea mai eficientă în tratarea insomniei la vârstnici, la care nivelurile scăzute de melatonina sunt frecvente.18

Într-unul dintre cele mai interesante studii, 26 de vârstnici insomniaci cu niveluri de melatonină mai mici decât cele normale au primit 1 până la 2 mg de melatonină cu 2 ore înainte de ora dorită de culcare timp de 1 săptămână. S-au folosit preparate de melatonină cu eliberare rapidă şi lentă. Au fost evaluate atât latenţa somnului, cât şi calitatea somnului. Deşi nu a existat o diferenţă vizibilă în ceea ce priveşte debutul somnului sau eficienţa somnului (timpul de somn ca procent din timpul total petrecut în pat) între cele două forme, forma cu eliberare lentă a produs efecte mai bune asupra menţinerii somnului.19

O doză de 3 mg la culcare este mai mult decât suficientă, deoarece s-a demonstrat că dozele de până la 0,1 şi 0,3 mg produc un efect sedativ atunci când nivelurile de melatonina sunt scăzute.20 Deşi melatonina pare să nu aibă efecte secundare grave la dozele recomandate, suplimentarea cu melatonină ar putea perturba ritmul circadian normal. Într-un studiu, o doză de 8 mg/zi timp de numai 4 zile a dus la modificări semnificative ale secreţiilor hormonale.21 Pentru mai multe informaţii vezi capitolul 103.

Sindromul picioarelor nelinistite si mioclonia nocturna

Sindromul picioarelor neliniştite şi mioclonia nocturnă sunt cauze semnificative ale insomniei. Sindromul picioarelor nelinistite se caracterizeaza in timpul trezirii printr-un impuls irezistibil de a misca picioarele. Aproape toţi pacienţii cu sindromul picioarelor neliniştite au mioclonie nocturnă1, o tulburare neuromusculară caracterizată prin contracţii repetate ale uneia sau mai multor grupe musculare, de obicei a piciorului, în timpul somnului. Fiecare smucitură durează de obicei mai puţin de 10 secunde. Pacientul nu este în mod normal conştient de mioclon şi se plânge doar fie de treziri nocturne frecvente, fie de somnolenţă excesivă în timpul zilei, dar interogarea partenerului de somn descoperă adesea mioclonia.

Dacă există antecedente familiale de sindrom al picioarelor neliniştite (prezent în aproximativ o treime din toate cazurile de sindrom), acid folic în doze mari, 35 până la 60 mg pe zi, poate fi de ajutor.22 Dozele din acest interval necesită reţetă, deoarece Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA limitează cantitatea disponibilă per capsulă la 800 mg. Pacienţii cu sindrom familial al picioarelor neliniştite par să aibă o nevoie mai mare de acid folic. Sindromul picioarelor nelinistite este de asemenea o constatare frecventa la pacientii cu sindroame de malabsorbtie.22

Dacă nu există antecedente familiale, nivelurile de feritine serice trebuie măsurate pentru a determina rezervele de fier. Asocierea dintre nivelurile scăzute de fier şi sindromul picioarelor neliniştite a fost documentată în studii clinice cu mai bine de 30 de ani în urmă. Un studiu ulterior a reprodus aceste observaţii, constatând că nivelurile serice de feritină

sunt mai scăzute la cei 18 pacienţi cu sindromul picioarelor neliniştite decât la 18 subiecţi de control G.23 Nivelurile serice de fier, vitamina B12, acid folic şi hemoglobină |q

nu diferă în cele două grupe. O scală de evaluare cu un scor maxim de 10 a fost utilizată pentru a evalua severitatea simptomelor sindromului picioarelor neliniştite. Nivelurile feritinei serice au fost invers corelate cu severitatea simptomelor. Cincisprezece dintre pacienţii cu sindrom au fost trataţi cu fier (sulfat feros) la o doză de 200 mg de trei ori pe zi timp de 2 luni. Severitatea sindromului picioarelor neliniştite sa îmbunătăţit în medie cu 4 puncte la 16 pacienţi cu un nivel iniţial de feritină mai mic de 18 mg/L, cu 3 puncte la 4 pacienţi cu niveluri de feritină între 18 şi 45 mg/L şi cu 1 punct la 5 pacienţi cu niveluri de feritină între 45 şi 100 mg/L. Concluzia studiului este o contribuţie importantă la înţelegerea dezvoltării sindromului picioarelor nelinistite la pacienţii vârstnici, iar suplimentele de fier produc o reducere semnificativă a simptomelor.

Pe lângă sindromul picioarelor neliniştite, s-au găsit niveluri scăzute de feritină seric la pacienţii psihiatrici care se confruntă cu o afecţiune numită acatizie, care provine dintr-un cuvânt grecesc care înseamnă „nu se poate aşeza". Acatizia este o stare de agitaţie indusă de medicamente. Medicamentele care produc cel mai frecvent acatizie sunt antidepresivele, precum fluoxetina (Paxil, Prozac) şi sertralina (Zoloft). Nivelul epuizării fierului se corelează cu severitatea acatiziei. Oricine suferă de acatizie indusă de medicamente ar trebui să-şi ceară medicului să efectueze o evaluare a feritinei serice. Dacă valorile serice ale feritinei sunt sub 35 mg/L, medicul trebuie să recomande pacientului să ia 30 mg de fier legat fie de succinat, fie de fumarat, de două ori pe zi, între mese. Dacă această recomandare provoacă disconfort abdominal, pacientul trebuie să încerce 30 mg la mese de trei ori pe zi.

Botanice cu proprietăţi sedative

Numeroase plante au acţiune sedativă. Plantele prescrise în mod obişnuit ca ajutoare în promovarea somnului includ următoarele:

Valeriana officinalis

Passiflora incarnata

Humulus lupulus

Scutellaria lateriflora

Matricaria chamomilla

Dintre plantele enumerate, cea cu cele mai multe cercetări clinice este Valeriana officinalis (vezi capitolul 133). Peste 20 de studii clinice dublu-orb au dovedit acum capacitatea valerianei de a îmbunătăţi calitatea somnului şi de a ameliora insomnia.24,25 Sunt necesare cercetări suplimentare, dar aceste studii arată că extractele de rădăcină de valeriană îmbunătăţesc calitatea şi latenţa somnului (timpul necesar pentru a merge la culcare). Studiile, care au fost de obicei efectuate în condiţii stricte de laborator, au demonstrat în mod clar că valeriana a fost la fel de eficientă în reducerea latenţei somnului ca şi dozele

mici de barbiturice sau benzodiazepine. Cu toate acestea, deşi aceşti din urmă compuşi cresc, de asemenea, somnolenţa dimineaţă, valeriana reduce de obicei somnolenţa dimineaţă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul ar trebui să fie cât mai conservator posibil şi ar trebui să includă unele mijloace de a trata factorii psihologici care contribuie la insomnie. Din punct de vedere metabolic, cea mai importantă componentă a tratamentului este eliminarea oricăror factori despre care se ştie că perturbă tiparele normale de somn, cum ar fi următorii:

Stimulante (de exemplu, cafea, ceai, ciocolată, îngheţată cu aromă de cafea)

Alcool

Hipoglicemie

Ierburi care conţin stimulente (de exemplu, efedra, guarana)

Marijuana şi alte droguri recreative

Numeroase medicamente OTC

Medicamente pe bază de rețetă

Dacă această abordare nu produce niciun răspuns, pot fi luate măsuri mai agresive. Odată ce s-a stabilit un model normal de somn, suplimentele recomandate şi substanţele botanice ar trebui scăzute încet. Dacă pacientul suferă de sindromul picioarelor neliniştite, la terapie trebuie adăugate 5 până la 10 mg/zi de acid folic. Mioclonia nocturnă poate fi ajutată cu 400 UI/zi de vitamina E naturală.

Stil de viaţă

Pacientul trebuie să instituie un program regulat de exerciţii fizice care să mărească ritmul cardiac la 60% până la 75% din maxim timp de cel puţin 20 de minute pe zi.

Suplimente

Următoarele suplimente trebuie luate cu 45 de minute înainte de culcare:

Niacină: 100 mg (scădeţi doza dacă înroşirea feţei incomode interferează cu inducerea somnului)

Vitamina B6: 50 mg

Magneziu: 250 mg

Triptofan: 3 până la 5 g sau 5-HTP, 100 până la 300 mg

Melatonină: 3 mg

Medicamente botanice

Următoarele medicamente botanice trebuie, de asemenea, luate cu 45 de minute înainte de culcare:

Valeriana officinalis

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 2 până la 3 g

Tinctură (1:5): 4 până la 6 ml (1 la linguriță)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml la 1 linguriță)

Extract uscat sub formă de pulbere (0,8% acid valerenic): 150 până la 300 mg

REFERINȚE

Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiologie, caracteristici și consecințe. Clin Cornerstone. 2003;5:5-15.

Vermeeren A. Efectele reziduale ale hipnoticelor: epidemiologie și implicații clinice. Medicamente pentru SNC. 2004;18:297-328.

Montgomery P, Dennis J. O revizuire sistematică a terapiilor non-farmacologice pentru problemele de somn în viața ulterioară. Sleep Med Rev. 2004;8:47-62.

Victor LD. Tratamentul apneei obstructive de somn în îngrijirea primară. Sunt un medic de familie. 2004;69:561-568.

Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Pierderea somnului duce la o creștere a nivelului de cortizol în seara următoare. Dormi. 1997;20:865-870.

Hartmann E. L-Tryptophan: un hipnotic rațional cu potențial clinic. Am J Psihiatrie. 1977;134:366-370.

George CF, Millar TW, Hanly PJ. Efectul L-triptofanului asupra latenței somnului în timpul zilei la normali: corelație cu nivelurile din sânge. Dormi. 1989;12:345-353.

Thorleifsdottir B, Bjornsson JK, Kjeld M. Efectele L-triptofanului asupra excitării în timpul zilei. Neuropsihobiologie. 1989;21:170-176.

Hajak G, Huether G, Blanke J. Influenţa L-triptofanului intravenos asupra melatoninei plasmatice şi a somnului la bărbaţi. Farmacopsihiatrie. 1991;24:17-20.

Zarcone Jr VP, Hoddes E. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra fragmentării somnului REM la alcoolici. Am J Psihiatrie. 1975;132:74-76.

Soulairac A, Lambinet H. Efectul 5-hidroxitriptofanului, un precursor al serotoninei, asupra tulburărilor de somn. Ann Med Psychol (Paris). 1977;1:792-798.

Hartmann E, Elion R. Insomnia „dormirii într-un loc ciudat": efectele L-triptofanului. Psihofarmacologie. 1977;53:131-133.

Wyatt RJ. Bicicleta de vis cu serotonina-catecolamină: un studiu clinic. Biol Psihiatrie. 1972;5:33-64.

Guilleminault C, Cathala HP, Castaigne P. Efectele 5-HTP asupra somnului unui pacient cu leziune a trunchiului cerebral. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1973;34:177-184.

Wyatt RJ, Zarcone V, Engelman K. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra somnului subiecţilor umani normali. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1971;30:505-509.

Autret A, Minz M, Bussel B, et al. Somnul uman şi 5-HTP: efecte ale dozelor mari repetate şi ale asocierii cu benserazidă. Electroencefalogr Clin Neurophysiol. 1976;41:408-413.

Nave R, Peled R, Lavie P. Melatonina îmbunătăţeşte somnul de seară. Eur J Pharmacol. 1995;275:213-216.

Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonina la pacienţii vârstnici cu insomnie: o revizuire sistematică. Z Gerontol Geriatr. 2001;34:491-497.

Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Terapia de substituţie cu melatonină a persoanelor vârstnice insomniace. Dormi. 1995;18:598-603.

Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. Efectul inducerii concentraţiilor serice nocturne de melatonina în timpul zilei asupra somnului, dispoziţiei, temperaturii corpului şi performanţei. Proc Natl Acad Sci US A. 1994;91:1824-1828.

Mallo C, Zaidan R, Faure A, et al. Efectele unui tratament nocturn cu melatonină de patru zile asupra profilurilor plasmatice de 24 de ore ale melatoninei, cortizolului şi prolactinei la oameni. Acta Endocrinol (Copenh). 1988;119: 474-480.

Botez MI, Cadotte M, Beaulieu R, et al. Tulburări neurologice care răspund la terapia cu acid folic. Can Med Assoc J. 1976;115:217-223.

O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Statutul fierului și sindromul picioarelor neliniștite la vârstnici. Vârsta Îmbătrânirea. 1994;23:200-203.

Hadley S, Petry JJ. Valeriană. Sunt un medic de familie. 2003;67:1755-1758.

Stevinson C, Ernst E. Valerian pentru insomnie: o revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate. Sleep Med. 2000;1:91-99.

Sindromul intestinului iritabil

Gerard Mullin, MD

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Sindromul intestinului iritabil (IBS) este o tulburare funcțională a intestinului gros, fără nicio dovadă de defect structural însoțitor; se caracterizează printr-o combinație de:

Durere abdominală

Alterarea funcției intestinale, constipație sau diaree

Hipersecreție de mucus colonic

Simptome dispeptice (flatulență, greață, anorexie)

Diverse grade de anxietate sau depresie

În unele cazuri, manifestări extraintestinale, cum ar fi sindromul picioarelor neliniștite (RLS), durerile de cap migrenoase, oboseala cronică, sindromul vezicii urinare iritabile și dispareunia Sinonime mai puțin acceptabile sunt indigestia nervoasă, colita spastică, colita mucoasă și

nevroza intestinală. Sindromul de flexie splenica este o varianta a sindromului de colon iritabil in care gazele din intestin duc la dureri in partea inferioara a toracelui sau a umarului stang. Mulți pacienți cu IBS prezintă, de asemenea, simptome extraintestinale, inclusiv disfuncție sexuală, fibromialgie, dispareunie, frecvență și urgență urinare, somn slab, dificultăți menstruale, dureri de spate, dureri de cap, oboseală cronică, sindromul picioarelor nelinistite (RLS) și insomnie. Aceste afecțiuni tind să crească în număr odată cu severitatea IBS. Cu cât un pacient prezintă mai multe simptome extraintestinale, cu atât este mai probabil ca el sau ea să aibă un caz sever de IBS.1

P CONSIDERAȚII GENERALE

IBS este cea mai frecventă tulburare gastrointestinală observată în practica generală, reprezentând 30% până la 50% din toate trimiterile către gastroenterologi.2,3

Determinarea cifrelor de incidenţă sau prevalenţă este practic imposibilă, deoarece mulţi bolnavi nu solicită niciodată asistenţă medicală. S-a estimat, însă, că aproximativ 15% din populaţie are plângeri de IBS, femeile predominând într-un raport de 2:1 (este probabil ca un număr egal de bărbaţi să aibă IBS, dar să nu raporteze simptome la fel de des). Etiologia motilităţii mai mari a colonului observată în IBS a fost atribuită unor factori fiziologici, psihologici şi dietetici.

Deşi IBS este adesea un diagnostic de excludere, judecata clinică trebuie utilizată pentru a determina amploarea procesului de diagnostic necesar. S-a demonstrat că o anamneză detaliată şi o examinare fizică elimină o mare parte din vagul implicat în diagnosticarea IBS.4 Distensia, ameliorarea durerii cu mişcările intestinale şi debutul mişcărilor intestinale laxe sau mai frecvente cu durere par să se coreleze cel mai bine cu diagnosticul de IBS (oricare trei, P = 0,84; doar unul, P = 0,25).2

În cele mai multe cazuri, o analiză cuprinzătoare a scaunului şi digestiv (vezi capitolul 27) cu o atenţie specială la disbioză, hemoleucograma completă şi măsurători ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor, nivelul hormonului tiroidian liber T3 şi testarea celiacă (testul anticorpilor antiendomiziali; vezi capitolul 155) trebuie efectuată pentru a stabili diagnosticul şi a exclude alte boli. Dacă simptomele IBS predominante de diaree sunt mai pervazive, ar trebui efectuată panendoscopie cu biopsii duodenale, colonice şi ileale terminale pentru a exclude afecţiunile autoimune precum boala celiacă, boala inflamatorie intestinală, colita limfocitară şi colita colagenoasă. Dacă o alergie alimentară este suspectată ca o contribuţie, ar trebui luată în considerare testarea scaunului pentru proteina cationică eozinofilă. Dacă nu poate fi identificată nicio cauză perceptibilă, screening-ul pentru sânge fecal ocult şi sigmoidoscopia flexibilă sunt indicate la pacienţii mai tineri de 50 de ani şi colonoscopia la pacienţii mai în vârstă. Condiţiile care pot imita IBS sunt enumerate în Caseta 183-1.

CASETA 183-1 Afecţiuni care pot imita sindromul intestinului iritabil

Factori dietetici gastrogeni, cum ar fi consumul excesiv de ceai, cafea, băuturi carbogazoase şi zaharuri simple

Enterită infecţioasă, cum ar fi amebiaza şi giardioza

Boala inflamatorie intestinală

Intoleranţă la lactoză

Abuz de laxative (un test uşor pentru a elimina această posibilitate este adăugarea câtorva picături de soluţie de hidroxid de sodiu la o probă de scaun; deoarece majoritatea laxativelor conţin fenolftaleină, scaunul se va înroşi)

Candidoza intestinală

Microflora bacteriană perturbată ca urmare a utilizării antibioticelor sau antiacidelor

Boli de malabsorbţie, cum ar fi insuficienţa pancreatică şi boala celiacă

Tulburări metabolice, cum ar fi insuficienţa suprarenală, diabetul zaharat şi hipertiroidismul

Cauze mecanice, cum ar fi impactul fecal

Boala diverticulară

Neoplasm

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Odată ce alte afecţiuni au fost excluse, se pare că există trei tratamente majore de luat în considerare în formularea unui regim terapeutic pentru IBS:

Creşterea fibrelor alimentare.

Eliminarea alimentelor alergice/intolerante.

Controlul componentelor psihologice.

Ulei de mentă pentru colon spastic.

Consideraţiile suplimentare includ:

Acupunctură pentru modularea durerii şi reglarea motilităţii.

Melatonina ca adaptogen de stres, stabilizator de dispoziţie şi pentru a promova un somn odihnitor.

Creşterea excesivă a bacteriilor intestinale subţiri, disbioza intestinală şi alergiile alimentare pot fi declanşatoare tăcute ale bolii.

FODMAPS dietetice (oligo-, di-, şi monozaharide şi polioli fermentabili) par să joace un rol în promovarea activităţii bolii şi ar trebui limitate în IBS.

Dieta

Fibre alimentare

Tratamentul IBS printr-o creştere a fibrelor alimentare are o istorie lungă, deşi neregulată.2 Pacienţii cu constipaţie sunt mult mai probabil să arate un răspuns la fibrele alimentare decât cei cu diaree. O problemă care nu a fost abordată în studiile privind utilizarea terapeutică a fibrelor alimentare este rolul alergiei alimentare. Tipul de fibre des folosit atât în cercetare, cât şi în practica clinică este tărâţele de grâu.5 Grâul şi alte boabe sunt printre alimentele cel mai frecvent implicate în afecţiunile de malabsorbţie şi alergie, iar alergia alimentară este un factor etiologic semnificativ în SCI, astfel încât utilizarea tărâţelor de grâu este de obicei contraindicată.

Creşterea fibrelor alimentare din surse de fructe şi legume, mai degrabă decât din surse de cereale, poate oferi mai multe beneficii unor persoane, deşi într-un studiu clinic necontrolat nu a existat nicio diferenţă semnificativă în îmbunătăţire atunci când o dietă compusă din 30 g de fibre de fructe şi legume şi 10 g de fibre de cereale a fost comparată cu o dietă constând din raportul opus.6 Deşi cele două diete au dus la îmbunătăţiri semnificative abdominale similare.

Un tip de fibră care poate fi utilă şi care nu are componenta alergenă a unei fibre pe bază de grâu este guma de guar parţial hidrolizată (PHGG). Planta guar, Cyamopsis tetragonolobus, a fost cultivată în India şi Pakistan din cele mai vechi timpuri. PHGG este o fibră alimentară naturală, solubilă în apă, derivată din planta guar.7 Un studiu pe 134 de pacienţi a constatat că consumul de 5 g/zi de PHGG a scăzut frecvenţa simptomelor IBS, cum ar fi spasme abdominale, flatulenţă şi tensiune abdominală.8 Cercetătorii au concluzionat că PHGG funcţionează bine în cazurile de motilitate intestinală alterată şi este uşor de utilizat, deoarece este foarte diferit de proprietăţile sale nehidrogenante, care nu sunt hidrodinamice. mai mare ca vascozitate si mai greu de incorporat in alimentatie. Un studiu recent a arătat că gumele de guar atunci când sunt combinate cu antibioticul rifaximină (Rifaxam) oferă un beneficiu suplimentar pentru eradicarea disbiozei în excesul bacterian intestinal subțire (SIBO) asociată cu IBS. Pentru unele cazuri de IBS, în special cele cu o componentă diareică puternică, legumele gătite în cantităţi mici la început pot fi de mare ajutor. Deoarece fiecare caz este unic, este nevoie de judecata clinică şi monitorizarea atentă a pacientului. În unele cazuri, fibrele pot agrava diareea şi, prin urmare, sunt contraindicate. Pentru o explicaţie mai detaliată a fibrelor alimentare, consultaţi capitolul 52.

Alergie alimentară

Importanţa alergiilor alimentare în etiologia IBS a fost recunoscută încă de la începutul anilor 1900.10,11 Studiile ulterioare au documentat în continuare asocierea dintre alergia alimentară şi intestinul iritabil.12-15 Tipul de alergie alimentară cel mai semnificativ în IBS este considerat a fi nonimunologic, astfel încât intoleranţa alimentară mai degrabă decât alergia alimentară poate fi un diagnostic mai adecvat. Conform metodologiilor de provocare dublu-orb, majoritatea pacienților cu IBS (aproximativ două treimi) au cel puțin o intoleranţă alimentară, iar unii au intoleranţe multiple.12 Alimentele bogate în carbohidraţi, precum şi alimentele grase, cafeaua, alcoolul şi condimentele iute sunt cel mai frecvent raportate că provoacă simptome. 60%).14 Deoarece în majoritatea cazurilor reacţia pare să fie legată de sinteza prostaglandinelor sau de reacţiile mediate de imunoglobuline G (IgG) mai degrabă decât de IgE, testele cutanate şi testul IgE-radioalergosorbent sunt indicatori slabi ai intoleranţei alimentare la aceşti pacienţi. Testul de provocare cu alergen al testului ELISA sau ELISA IgE/IgG4 poate fi un indicator mai bun (vezi capitolul 15), deşi multe sensibilităţi pot fi încă nedetectabile prin procedurile de laborator disponibile în prezent.16 Mulţi pacienţi au observat o îmbunătățire clinică marcată prin utilizarea dietelor de eliminare.12'15,17.

Interesant este că mulţi pacienţi cu IBS au simptome asociate care sugerează instabilitatea vasomotorie (cum ar fi palpitaţii, hiperventilaţie, oboseală, transpiraţie excesivă şi dureri de cap), ceea ce este în concordanţă cu reacţiile de alergie/intoleranţă alimentară.

Zahăr

Mesele bogate în zahăr rafinat pot contribui la IBS, precum şi la creşterea excesivă a bacteriilor intestinale subţiri prin scăderea motilităţii intestinale.18 Când nivelul glucozei din sânge creşte prea rapid, peristaltismul tractului gastrointestinal încetineşte. Deoarece glucoza este absorbită în principal în duoden şi jejun, mesajul afectează cel mai puternic această porţiune a tractului gastrointestinal. Rezultatul este că duodenul şi jejunul devin atone. O dietă bogată în zahăr rafinat poate fi cel mai important motiv pentru care IBS este o afecţiune atât de comună în Statele Unite.

FODMAP dietetice

FODMAP-urile sunt carbohidraţi cu lanţ scurt, activi osmotic şi fermentabili (degradabili de bacteriile intestinale care produc cantităţi mari de gaze, cum ar fi hidrogenul sau dioxidul de carbon, provocând astfel balonare abdominală). FODMAP-urile includ oligozaharide precum fructanii, care sunt lanţuri de fructoză cu o moleculă de glucoză la capăt. Doar cantităţi minime de fructani pot fi absorbite în intestinul uman. Acestea pot interfera cu absorbţia fructozei, agravând astfel simptomele malabsorbţiei fructozei. Alimentele bogate în fructani sunt grâul (pâine albă, paste, produse de patiserie, prăjituri), ceapa şi anghinare; alte alimente care nu sunt frecvent problematice care conţin fructan sunt sparanghelul, prazul, usturoiul, rădăcinile de cicoare şi înlocuitorii de cafea pe bază de cicoare. Fructanii cu peste 10 molecule de fructoză într-un lanţ sunt cunoscuţi sub denumirea de inuline, iar cei cu mai puţin de 10 fructoze sunt denumiţi ca fructo-oligozaharide sau oligofructoze. Fructanii provoacă probleme în principal în malabsorbţia fructozei. Galactanii (cum ar fi stachioza şi rafinoza) sunt lanţuri de fructoză cu o moleculă de galactoză la capăt. Acţionează la fel ca fructanii. Principalele alimente bogate în galactani sunt leguminoasele (soia, fasole, năut, linte), varza şi varza de Bruxelles.

dizaharide. Lactoză (zahăr din lapte). Lactoza se găseşte în produsele lactate, dar poate fi găsită şi în ciocolată şi alte dulciuri, bere, supe şi sosuri pre-preparate şi aşa mai departe. Lactoza este slab absorbită de persoanele cu intoleranţă la lactoză, SIBO şi inflamaţie intestinală subţire (boala Crohn, boala celiacă).

Monozaharide. Fructoză (zahăr din fructe). Alimentele bogate în fructoză includ miere, fructe uscate (prune uscate, smochine, curmale sau stafide), mere, pere, cireşe dulci, piersici, sirop de agave, pepene verde şi papaya. Fructoza este adesea adăugată în alimente şi băuturi comerciale sub formă de sirop de porumb bogat în fructoză. Fructoza provoacă simptome chiar şi la persoanele sănătoase dacă este ingerată în exces şi mai ales la cei cu malabsorbţie a fructozei sau SIBO.

Polioli. Aceştia sunt cunoscuţi şi sub denumirea de alcooli de zahăr (care apar ca îndulcitori artificiali în alimente şi băuturi comerciale). Sorbitolul poate apărea în

„gumă de mestecat fără zahăr" şi în „alimente cu conţinut scăzut de calorii"; apare în mod natural în fructele cu sâmburi (piersici, caise şi prune). Xilitolul apare în mod natural în unele fructe de pădure. Un pachet de gumă de mestecat care conţine sorbitol sau xilitol poate provoca balonare sau diaree la un copil sănătos şi în special la persoanele cu malabsorbţie a fructozei sau SIBO. Alţi polioli - cum ar fi manitol, izomalt, eritritol, arabitol, eritritol, glicol, glicerol, lactitol şi ribitol - pot fi problematici în malabsorbţia fructozei şi SIBO.

Lucrările recente indică faptul că carbohidraţii cu lanţ scurt FODMAP care sunt slab absorbiţi în intestinul subţire sunt declanşatori importanţi ai simptomelor intestinale funcţionale. Studiile deschise au sugerat că trei din patru pacienţi cu IBS vor răspunde bine simptomatic la restricţia aportului de FODMAP,19 aşa cum a fost confirmat de un studiu randomizat controlat cu placebo.20 Testarea hidrogenului în respiraţie ajută la identificarea anumitor zaharuri care se comportă ca FODMAP la individ.

Suplimente nutritive

Probioticele

Probioticele sunt suplimente alimentare care conţin microorganisme vii care, atunci când sunt ingerate, exercită un efect benefic asupra gazdei. Printre speciile cele mai frecvent utilizate şi studiate se numără Lactobacillus, Bifidobacterium şi Saccharomyces boulardii. Asocierea dintre IBS şi SIBO este bine stabilită.21 Pimentel şi colab. au demonstrat că tratamentul cu succes al SIBO cu antibiotice a îmbunătăţit simptomele IBS.

Rezultatele studiilor clinice controlate randomizate care utilizează probiotice pentru a trata simptomele IBS sunt prezentate în Tabelul 183-1. Într-un studiu realizat de

TABELUL 183-1 Studii clinice controlate randomizate ale

Probioticele în tratamentul IBS

Date de la McFarland LV, Dublin S. Meta-analiză a probioticelor pentru tratamentul sindromului de colon iritabil, World J Gastroenterol 2008 7 mai; 14(17): 2650-2661.

O'Mahony şi colab., Bifidobacterium infantis 35624 (B. sugari) au arătat o îmbunătăţire a tuturor simptomelor IBS, cu excepţia frecvenţei şi consistenţei scaunului.22 Acest lucru a coincis cu normalizarea profilului de citokine proinflamatorii (raport IL-10/IL-12 crescut) la aceşti pacienţi. Un studiu de confirmare efectuat de acelaşi grup a evaluat dozele terapeutice optime şi a constatat că doza zilnică de 108-CFU de B. infantis administrată timp de 4 săptămâni este superioară dozelor alternative de B. infantis şi placebo în ameliorarea durerii abdominale şi a scorurilor globale de evaluare a simptomelor. primind o doză zilnică de 108 CFU (P <0,02). Acest studiu a fost bine conceput, cu un obiectiv primar practic de durere sau disconfort abdominal. În mod similar, un studiu la copii şi adolescenţi cu IBS a arătat că cei trataţi cu Lactobacillus GG au avut mai multe şanse de a experimenta succesul

tratamentului şi o frecvenţă redusă a durerii în comparaţie cu placebo.24 Deşi toate aceste rezultate sunt provocatoare, răspunsul placebo rămâne destul de ridicat în fiecare dintre studii.

Kajander şi colab. au studiat un amestec de probiotice care conţine Lactobacillus rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, Bifidobacterium breve Bb99, speciile Propionibacterium freudenreichii şi Propionibacterium shermanii JS la pacienţii cu IBS peste 6 luni. A existat o îmbunătăţire a scorurilor totale ale simptomelor (cuprinzând dureri abdominale, distensie, flatulenţă şi borborigmi) în grupul de tratament comparativ cu placebo (7,7 puncte mai mic; 95% CI: 13,9 până la -1,6).25 Acest studiu diferă de studiile discutate anterior prin faptul că perioada de tratament a fost mult mai lungă şi a fost utilizat un amestec de probiotice. Un alt controlat cu placebo

Un studiu care a comparat VSL#3 cu placebo la pacienţii cu IBS cu balonare semnificativă a constatat că pacienţii au avut flatulenţă redusă în timpul perioadei de tratament.26 În acest studiu, tranzitul colonic a fost întârziat în grupul VSL#3 în comparaţie cu placebo. Mai recent, laptele fermentat care conţine Bifidobacterium animalis, Streptococcus thermophilus şi Lactobacillus bulgaricus a fost comparat cu placebo la pacienţii cu IBS predominant constipaţie. Scorul de disconfort al calităţii vieţii legate de sănătate şi balonarea au fost îmbunătăţite în ambele grupuri, deşi modificarea a fost mai mare în grupul de tratament.27 O formulare probiotică multispecie utilizată într-un studiu mai mic a arătat din nou o îmbunătăţire a scorurilor IBS compozite, în special distensia abdominală şi durerea, comparativ cu placebo.28

Pe scurt, probioticele se pot dovedi a fi componente cheie în abordarea cuprinzătoare a tratarii IBS. Suplimentarea cu probiotice pare să fie indicată în IBS (vezi capitolul 116).

L-triptofan

Aminoacidul L-triptofan sau derivatul său metabolic, 5-hidroxitriptofan (5-HTP), a fost luat în considerare pentru IBS datorită relaţiei sale cu serotonina, un neurotransmiţător care este produs atât în tractul digestiv, cât şi în creier. L-triptofanul sau 5-HTP pare logic şi ar trebui evaluat în continuare. Deşi se caracterizează printr-o lipsă de markeri biologici de încredere, starea bolii IBS este din ce în ce mai privită ca o tulburare a axei creier-intestin. În special, acumularea de dovezi indică implicarea atât a sistemului serotoninergic central, cât şi a celui periferic în simptomatologia bolii. Mai mult, metabolismul alterat al triptofanului şi activitatea indoleamin-2,3-dioxigenazei (IDO) sunt semne distinctive ale multor tulburări legate de stres. Calea chinureninei de degradare a triptofanului poate servi pentru a lega aceste constatări de activarea imună de nivel scăzut descrisă recent în IBS. IDO, enzima imunoresponsivă responsabilă pentru degradarea triptofanului de-a lungul acestei căi, este îmbunătăţită la pacienţii cu IBS în comparaţie cu martorii. Clarke şi colab. au raportat că bărbaţii cu IBS degradează triptofanul datorită activităţii IDO mai mari, identificând calea chinureninei ca o sursă potenţială de biomarkeri în această afecţiune debilitantă şi subliniind nevoia de suplimentare cu triptofan sau 5-HTP.30

Medicamente botanice

Uleiuri volatile acoperite enteric

Uleiul de mentă şi uleiurile volatile similare, probabil, inhibă acţiunea muşchilor netezi gastrointestinali atât în preparatele de laborator pentru animale, cât şi pentru oameni. Clinic, uleiul de mentă a fost

TABELUL 183-3 Efectele uleiului de mentă asupra simptomelor majore ale sindromului de colon iritabil

folosit pentru a reduce spasmele colonului în timpul endoscopiei,31 şi o capsulă cu ulei de mentă cu acoperire enterică (ECPO) a fost utilizată în tratamentul IBS.32 Se crede că acoperirea enterică este necesară deoarece mentolul (componentul principal al uleiului de mentă) şi alte monoterpene vegetale din uleiul de mentă sunt absorbite rapid33. relaxarea sfincterului cardioesofagian şi efecte secundare frecvente, cum ar fi refluxul esofagian şi arsuri la stomac, după administrare. O senzaţie tranzitorie de arsură caldă în rect în timpul defecării, din cauza mentolului neabsorbit, a fost observată de unii pacienţi care iau ECPO.

Cele mai multe dintre studii au folosit ECPO la o doză de 0,2 ml de două ori pe zi între mese.33 O meta-analiză a cinci studii a susţinut eficacitatea uleiului de mentă în IBS.34 Un studiu bine conceput al ECPO a implicat 110 pacienţi cu simptome de IBS. 30 de minute înainte de masă timp de 1 lună. Efectele uleiului de mentă asupra IBS sunt rezumate în Tabelul 183-2. Efectele asupra simptomelor majore ale IBS sunt enumerate în Tabelul 183-3. Aceste rezultate sunt impresionante, mai ales având în vedere siguranţa ECPO. Au fost raportate doar două cazuri de reacţii adverse: un pacient a prezentat arsuri la stomac (de la mestecatul comprimatului) şi unul a avut o erupţie tranzitorie.

Se crede că ECPO funcţionează prin îmbunătăţirea contracţiilor ritmice ale tractului intestinal şi ameliorarea spasmului intestinal. Un beneficiu suplimentar al acestor uleiuri volatile este eficacitatea lor împotriva Candida albicans.36 Acest beneficiu este folositor în IBS, în care o creştere excesivă a C. albicans poate fi un factor de bază, în special la pacienţii care nu răspund la sfaturile dietetice şi la cei care consumă cantităţi mari de zahăr. Administrarea nistatinei (600.000 UI/zi timp de 10 zile) la pacienţii al căror SII nu a răspuns la o dietă de eliminare a produs o îmbunătăţire clinică dramatică.13 În plus, într-un studiu controlat randomizat, dublu-orb, pe 42 de copii cu niveluri moderate de durere din cauza IBS, uleiul de mentă a fost considerat un tratament sigur şi eficient.

TABELUL 183-4 Terapii pe bază de plante studiate în IBS

*Date de la Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Tratamentul sindromului de colon iritabil cu preparate din plante: rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2004. 19(3):271-279.

+ Date de la Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al. Tratamentul sindromului de colon iritabil cu medicamente pe bază de plante chinezeşti: un studiu controlat randomizat. JAMA 1998.

280(18):1585-1589.

*Date de la Leung WK et al. Tratamentul sindromului de intestin iritabil cu predominanţă de diaree cu medicamente pe bază de plante tradiţionale chinezeşti: un studiu randomizat controlat cu placebo. Am J Gastroenterol 2006. 101(7):1574-1580.

Formule pe bază de plante

De secole, substanţele botanice au fost folosite în scopuri medicinale; sunt acum un remediu folosit în mod obişnuit pentru IBS. Atractia produselor botanice provine probabil din accesibilitatea lor şi din siguranţa percepută ca produse „naturale". În IBS au fost studiate diverse preparate botanice, cu rezultate variate. Din cele 75 de studii randomizate pentru terapia combinată pe bază de plante identificate într-o revizuire sistematică, doar trei studii dublu-orb controlate cu placebo au fost considerate a fi de înaltă calitate. O comparaţie a formulărilor pe bază de plante utilizate în aceste trei studii este prezentată în Tabelul 183-4. Într-un studiu efectuat pe 116 pacienţi, medicamentul chinezesc din plante combinate standard şi individualizat a îmbunătăţit semnificativ simptomele intestinale. Beneficiul tratamentului individualizat pe bază de plante a fost menţinut la 14 săptămâni după terminarea tratamentului. Un alt studiu pe 208 pacienţi a demonstrat eficacitatea preparatelor din plante STW 5 şi STW 5-II.37a Cel mai recent dintre cele trei studii a randomizat 119 pacienţi la un preparat standard de extracte din medicina tradiţională chineză care conţine 11 ierburi sau placebo. Cu toate acestea, utilizarea acestei formulări pe bază de plante pentru IBS predominant diaree nu a îmbunătăţit simptomele.

Deşi nu s-au făcut cercetări pentru a documenta eficacitatea acestuia, un remediu naturist vechi numit formula lui Robert are o istorie lungă de utilizare în această afecţiune (a se vedea capitolul 181 pentru o descriere completă). Formula tibetană pe bază de plante cunoscută sub numele de Padma Lax a arătat, de asemenea, eficacitate pentru pacienţii cu IBS predominant constipaţie.

FIGURA 183-1 Înţelegerea actuală a fiziopatologiei IBS. Stresul, abuzul şi sentimentele emoţionale influenţează simptomele intestinale prin activarea circuitelor centrale ale creierului numite sistemul motor emoţional (EMS) pentru a produce răspunsuri autonome şi neuroendocrine. Simptomele intestinale cauzează apoi mai multă suferinţă, declanşând eliberarea de mediatori (citokine, cortizol şi adrenalină) care acţionează asupra EMS, producând un ciclu de feed-forward de simptome intestinale şi suferinţă emoţională. De la Mayer EA, Naliboff BD, Chang L,

Coutinho SV. Stresul şi sindromul intestinului iritabil. Am J Physiol Gastrointest Ficat Physiol. 2001 Apr;280(4):G519-24.

într-un studiu pilot randomizat, dublu-orb, de 3 luni. Un număr mic de pacienţi au avut scaune moale cu această formulă, dar acest efect a fost uşor remediat prin scăderea dozei.38

Consideraţii diverse

Factori psihologici

Problemele mentale/emoţionale — anxietate, oboseală, sentimente ostile, depresie şi tulburări de somn — sunt raportate de aproape toţi pacienţii cu IBS.39 Severitatea şi frecvenţa unor astfel de simptome tind să se coreleze cu aceşti factori psihologici. Anxietatea prezice un grad ridicat de simptome legate de hrană în IBS.1 Deosebit de semnificativă este calitatea somnului; calitatea slabă a somnului are ca rezultat o creştere a severităţii simptomelor.40

Mai multe teorii leagă factorii psihologici cu simptomele IBS. „Modelul de învăţare" susţine că atunci când sunt expuşi la situaţii stresante, unii copii învaţă să dezvolte simptome gastrointestinale pentru a face faţă stresului. O altă teorie susţine că IBS este o manifestare a depresiei, a anxietăţii cronice sau a ambelor. Evaluările de personalitate ale bolnavilor de IBS au arătat că aceştia au niveluri mai ridicate de anxietate şi un sentiment mai mare de depresie.41 Cu toate acestea, aceste studii s-au bazat pe evaluări postmorbide ale personalităţii şi de atunci s-a determinat, cu evaluarea premorbidă a personalităţii, că persoanele care suferă de IBS au profiluri de personalitate normale. Prin urmare, multe dintre simptomele psihologice pot fi fie secundare tulburărilor intestinale (în special malabsorbţia), fie datorate unui factor etiologic comun (de exemplu, stres, alergie alimentară sau candidoză) (Figura 183-1).

S-a demonstrat că o motilitate mai mare a colonului în timpul expunerii la situaţii stresante are loc atât la subiecţii normali, cât şi la cei care suferă de IBS.42 Această constatare aparent explică durerea abdominală mai mare şi funcţia intestinală neregulată observată la pacienţii cu IBS şi la subiecţii normali în perioadele de stres emoţional. Se ştie, de asemenea, că pacienţii aflaţi în dificultate cu IBS au o funcţie imunitară scăzută, aşa cum este demonstrat de procentele mai mici de celule T activate şi celule ucigaşe naturale.43 Această descoperire sugerează că pacienţii cu IBS pe termen lung au funcţia imunitară scăzută, ceea ce poate

lăsaţi-i susceptibili la o serie de alte boli. Unii cercetători cred că bolnavii de IBS au dificultăţi în adaptarea la evenimentele din viaţă, deşi această credinţă nu a fost bine demonstrată în studiile clinice. Psihoterapia, sub formă de terapie de relaxare44, biofeedback,45 hipnoză,45 consiliere,46 sau antrenament pentru gestionarea stresului47, s-a dovedit că reduce frecvenţa şi severitatea simptomelor şi că îmbunătăţeşte rezultatele tratamentului medical standard al IBS. Hipnoza, pe care pacientul o poate practica la domiciliu folosind un echipament simplu de înregistrare pe disc compact,48 s-a dovedit că

reduce atât motilitatea colonului în stare de jeun49, cât şi sensibilitatea rectală.50 Spre deosebire de modalităţile psihoterapeutice, utilizarea medicamentelor anxiolitice, o combinaţie de tranchilizante şi antispastice sau antidepresive nu a dat rezultate eficiente.

Medicina Fizica

O creştere a exerciţiilor fizice pare utilă şi pentru pacienţii cu IBS. Mulţi consideră că plimbările zilnice îndelete reduc semnificativ simptomele, probabil datorită efectelor cunoscute ale exerciţiilor fizice de reducere a stresului. O terapie de masaj specifică cunoscută sub denumirea de reflexoterapie a piciorului a fost evaluată într-un mic studiu pe 34 de indivizi; nu s-a constatat niciun beneficiu pentru pacienţii cu IBS.51

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece IBS este o boală multifactorială, abordarea pacientului necesită luarea în considerare şi integrarea următorilor factori:

Fibre alimentare

Determinarea si eliminarea alergiilor/intolerantelor alimentare

Reducerea stresului

Exercita

Dieta

Alimentele bogate în fibre (vezi capitolul 52) trebuie să fie crescute şi alimentele care sunt alergene, care conţin zahăr rafinat sau sunt foarte procesate trebuie eliminate, împreună cu FODMAP.

Supliment

• Supliment probiotic care include specii de Lactobacili şi Bifidobacterii: 2 până la 12 miliarde de organisme vii/zi

Medicina Botanica

Preparate de ulei volatil cu acoperire enterică (de exemplu, ulei de mentă): 0,2 până la 0,4 ml de două ori pe zi, între mese

Kinetoterapie

Pacientului i se poate sfătui să facă 20 de minute de plimbare pe zi.

Consiliere

Clinicianul ar trebui să ajute pacientul să dezvolte un program eficient de reducere a stresului. Biofeedback-ul poate fi deosebit de util pentru pacienţii cu IBS.

REFERINȚE

Simren M, Mansson A, Langkilde AM şi colab. Simptome gastrointestinale legate de alimente în sindromul colonului iritabil. Digestie. 2001;63:108-115.

Spiro H. Gastroenterologie clinică. a 3-a ed. New York: Macmillan; 1983;713-735.

Longstreth GF. Sindromul intestinului iritabil: o problemă de miliarde de dolari. Gastroenterol. 1995;109:2029-2031.

Fielding JF. Istoricul şi examinarea detaliată ajută la diagnosticarea clinică pozitivă a sindromului de colon iritabil. J Clin Gastroenterol. 1983;5:495-497.

Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Care este beneficiul tărâţelor de grâu la pacienţii cu sindrom de colon iritabil? Intestin. 1984;25:168-173.

Fielding JF, Kehoe M. Diferite formulări de fibre dietetice şi sindromul colonului iritabil. Ir J Med Sci. 1984;153: 178-180.

Slavin JL, Greenberg NA. Guma de guar parţial hidrolizată: utilizări nutriţionale clinice. Nutriţie. 2003;19:549-552.

Giaccari S, Grasso G, Tronci S, et al. [Guma de guar parţial hidrolizată: o fibră ca coadjuvant în sindromul de colon iritabil.]. Clin Ter. 2001;152:21-25.

Furnari M, Furnari A, Parodi L, et al. Combinaţia de rifaximină cu guma de guar parţial hidrolizată este mai eficientă decât rifaximina în monoterapie în eradicarea excesului bacterian intestinal subţire. Alimentary Pharm Therapeutics epub. 22 august 2010.

Hollander E. Colita mucoasa datorata alergiei alimentare. Am J Med Sci. 1927;174: 495-500.

Gay L. Colită mucoasă, complicată de polipoză colonică, ameliorată prin management alergic. Am J Dig Dis. 1937;3: 326-329.

Jones VA, McLaughlan P, Shorthouse M şi colab. Intoleranţă alimentară. Un factor major în patogeneza sindromului de colon iritabil. Lancet. 1982;2:1115-1117.

Petitpierre M, Gumowski P, Girard JP. Sindromul intestinului iritabil şi hipersensibilitate la alimente. Ann Alergie. 1985;54:538-540.

Nanda R, James R, Smith H, şi colab. Intoleranţa alimentară şi sindromul intestinului iritabil. Intestin. 1989;30:1099-1104.

Gertner D, Powell-Tuck J. Sindromul intestinului iritabil şi intoleranţa alimentară. Practicant. 1994;238:499-504.

Zwetchkenbaum J, Burakoff R. Sindromul colonului iritabil şi hipersensibilitatea alimentară. Ann Alergie. 1988;61: 47-49.

Drisko JA, Bischoff B, Hall MA, et al. Tratarea sindromului de colon iritabil cu o dietă de eliminare a alimentelor urmată de provocare alimentară şi probiotice. Am J Gastroenterol. 2003;98:S276:Din un rezumat prezentat pentru cea de-a 68-a reuniune ştiinţifică anuală a Colegiului American de Gastroenterologie.

Russo A, Fraser R, Horowitz M. Efectul hiperglicemiei acute asupra motilităţii intestinale subţiri la subiecţii normali. Diabetologia. 1996;39:984-989.

Shepherd SJ, Gibson PR. Malabsorbţia fructozei şi simptomele sindromului de colon iritabil: linii directoare pentru un management alimentar eficient. J Am Dieta. conf. univ. 2006;106:1631-1639.

Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG şi colab. Declanşatorii dietetici ai simptomelor abdominale la pacienţii cu sindrom de colon iritabil: dovezi randomizate, controlate cu placebo. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6: 765-771.

Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradicarea excesului bacterian intestinal subţire reduce simptomele sindromului de colon iritabil. American J de Gastroenterol. 2000;95(12):3503-3506.

O'Mahony L, McCarthy, Kelly P, et al. Lactobacillus şi bifidobacterium în sindromul colonului iritabil: răspunsuri la simptome şi relaţie cu profilurile de citokine. Gastroenterol. 2005;128(3): 541-551.

Whorwell PJ, Altringer I, Morel J, et al. Eficacitatea unui probiotic încapsulat Bifidobacterium infantis 35624 la femeile cu sindrom de colon iritabil. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1581-1590.

Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. Un studiu randomizat dublu-orb controlat cu placebo al Lactobacillus GG pentru tulburările de durere abdominală la copii. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(2):177-184.

Kajander K, Hatakka T, Poussa M, et al. Un amestec de probiotice ameliorează simptomele la pacienţii cu sindromul colonului iritabil: o intervenţie controlată de 6 luni. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(5):387-394.

Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. Un studiu controlat randomizat al unei combinaţii de probiotice VSL# 3 şi placebo în sindromul colonului iritabil cu balonare. Neurogastroenterol Motil. 2005;17(5):687-696.

Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P,

et al. Efectul unui lapte fermentat care conţine Bifidobacterium animalis DN-173 010 asupra calităţii vieţii şi simptomelor legate de sănătate în sindromul colonului iritabil la adulţi aflaţi în îngrijirea primară: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):475-486.

Kajander K, Krogius-Kurikka L, Rinttila T, et al. Efectele suplimentării cu probiotice multispecie asupra microbiotei intestinale în sindromul colonului iritabil. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):463-473.

Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R, et al. Revizuirea implicaţiilor aportului alimentar de triptofan la pacienţii cu sindrom de colon iritabil şi tulburări psihiatrice. Dig Liver Dis. 2003;35:590-595.

Clarke G, Fitzgerald P, Cryan JF şi colab. Degradarea triptofanului în sindromul intestinului iritabil: dovezi ale activării indoleaminei 2,3-dioxigenazei într-o cohortă de bărbaţi. BMC Gastroenterol. 20 ianuarie 2009;9:6.

Leicester RJ, Hunt RH. Ulei de mentă pentru a reduce spasmul colonului în timpul endoscopiei. Lancet. 1982;2:989.

Somerville KW, Richmond CR, Bell GD. Capsule cu ulei de mentă cu eliberare întârziată (Colpermin) pentru sindromul de colon spastic. Un studiu farmacocinetic. Br J Clin Pharmacol. 1984;18:638-640.

Rees WD, Evans BK, Rhodes J. Tratarea sindromului de colon iritabil cu ulei de mentă. Br Med J. 1979;2:835-836.

Pittler MH, Ernst E. Ulei de mentă pentru sindromul intestinului iritabil: o revizuire critică şi metaanaliză. Am J Gastroenterol. 1998;93:1131-1135.

Liu JH, Chen GH, Yeh HZ şi colab. Capsule de ulei de mentă acoperite enteric în tratamentul sindromului de colon iritabil: un studiu prospectiv, randomizat. J Gastroenterol. 1997;32:765-768.

Stiles JC, Sparks W, Ronzio RA. Inhibarea Candida albicans de către oregano. J Appl Nutr. 1995;47:96-102.

Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, et al. Capsule de ulei de mentă cu acoperire enterică, dependente de pH, pentru tratamentul sindromului de colon iritabil la copii. J Pediatr. 2001;138:125-128.

37a.Madisch A, Holtmann G, Plein K, et al. Tratamentul sindromului de colon iritabil cu preparate din plante: rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, multicentric. Farmacologie şi terapie alimentară. 2004;19(3):271-279.

Sallon S, Ben-Arye E, Davidson R, et al. Un tratament nou pentru sindromul colonului iritabil predominant constipaţie folosind Padma Lax, o formulă tibetană din plante. Digestie. 2002;65:161-171.

Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G, et al. Simptome gastrointestinale şi mentale superioare în sindromul colonului iritabil. Scand J Gastroenterol. 1985;20:595-601.

Goldsmith G, Levin JS. Efectul calităţii somnului asupra simptomelor sindromului de colon iritabil. Dig Dis Sci. 1993;38: 1809-1814.

Ryan WA, Kelly MG, Fielding JF. Profilul normal de personalitate al pacienţilor cu sindrom de colon iritabil. Ir J Med Sci. 1984;153:127-129.

Narducci F, Snape Jr WJ, Battle WM şi colab. Creşterea motilităţii colonului în timpul expunerii la o situaţie stresantă. Dig Dis Sci. 1985;30:40-44.

Motzer SA, Jarrett M, Heitkemper MM, et al. Funcţia celulelor ucigaşe naturale şi suferinţa psihologică la femeile cu şi fără sindrom de colon iritabil. Biol Res Nurs. 2002;4:31-42.

Blanchard EB, Greene B, Scharff L, et al.

r

Antrenamentul de relaxare ca tratament pentru tine

sindromul colonului iritabil. Biofeedback Self H

Regul. 1993;18:125-132. .

Goldsmith G, Patterson M. Sindromul intestinului iritabil. Actualizare tratament. Sunt un medic de familie. 1985;31:191-195.

Schwarz SP, Taylor AE, Scharff L, et al. Pacienţi cu sindrom de colon iritabil trataţi comportamental: o urmărire de patru ani. Behav Res Ther. 1990;28:331-335.

Shaw G, Srivastava ED, Sadlier M, et al. Managementul stresului pentru sindromul colonului iritabil. Un proces controlat. Digestie. 1991;50:36-42.

Palsson OS, Whitehead WE, Turner MJ. Tratament la domiciliu prin hipnoză pentru sindromul colonului iritabil (IBS): studiu exploratoriu. Am J Gastroenterol. 2003;98:S274.

Whorwell PJ, Houghton LA, Taylor EE şi colab. Efectele fiziologice ale emoţiei: evaluarea prin hipnoză. Lancet. 1992;340:69-72.

Prior A, Colgan SM, Whorwell PJ. Modificări ale sensibilităţii rectale după hipnoterapie la pacienţii cu sindrom de colon iritabil. Intestin. 1990;31:896-898.

Tovey P. Un studiu single-orb de reflexoterapie pentru sindromul colonului iritabil. Br J Gen Pract. 2002;52:19-23.

CAPITOLUL 184

p REZUMAT DIAGNOSTIC

De obicei asimptomatic

Diagnosticat accidental sau din simptome acute în cazul obstrucţiei tractului urinar

Durere chinuitoare, intermitentă, radiantă în zona inghinală, cu originea în flanc sau rinichi

Greaţă, vărsături, distensie abdominală

Frisoane, febră şi frecvenţă urinară dacă există infecţie

p CONSIDERAŢII GENERALE

Formarea pietrelor în tractul urinar este recunoscută de mii de ani; în ultimele decenii însă, atât tiparul, cât şi incidenţa bolii s-au schimbat semnificativ. În trecut, formarea pietrelor avea loc aproape exclusiv în vezică, dar astăzi majoritatea pietrelor se formează în tractul

urinar superior. Bărbaţii au un raport de 3:1 în formarea pietrelor la rinichi în comparaţie cu femeile, cu excepţia celui de-al şaselea deceniu, unde incidenţa scade la bărbaţi, dar creşte la femei - o tendinţă către echivalenţa de gen.1

Odată ce se formează o piatră la rinichi, există o şansă de 50% de recidivă în 5 până la 7 ani dacă nu există tratament. Pietrele la rinichi nu se limitează la niciun grup cultural, geografic sau rasial. În Statele Unite, 1 din 1000 de internări în spital este pentru pietre la rinichi. Incidenţa a crescut constant, în paralel cu creşterea altor boli asociate cu aşa-numita dietă occidentală - boala cardiacă ischemică, colelitiază, hipertensiune arterială şi diabet.

În emisfera vestică, peste 80% din pietrele la rinichi sunt de obicei compuse din săruri de calciu acid uric (5% până la 8%) sau struvit (10% până la 15%). Cercetarea moleculară începe să lege anumite mutaţii ale genelor responsabile de manipularea clorurii renale, ceea ce poate duce la hipercalciurie. Alte modificări genetice identificate sunt legate de excreţiile urinare în exces de oxalat, cistină şi acid uric.2 Incidenţa calculilor renali variază geografic, reflectând diferenţele de factori de mediu, dietă şi componente ale apei de băut. Urina umană este suprasaturată în ceea ce priveşte oxalat de calciu, acid uric şi fosfaţi. Aceste substanţe rămân în mod normal în soluţie datorită controlului pH-ului şi secreţiei de inhibitori ai creşterii cristalelor.

Următoarele boli metabolice primare şi secundare provoacă pietre la rinichi şi trebuie excluse la începutul procesului clinic:

Hiperparatiroidism

cistinurie

Exces de vitamina D

Sindromul lapte-alcali

Boala osoasă distructivă

Oxalurie primară

Sindromul Cushing

Sarcoidoza

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Formarea Pietrei

Condiţiile care favorizează formarea calculilor pot fi împărţite în două grupe: factori care cresc concentraţia de cristaloizi de calcul şi factori care favorizează formarea calculilor la concentraţii urinare normale. Primul grup include reducerea urinei

TABELUL 184-1 Cauzele excreţiei excesive a constituenţilor urinari relativ insolubili

JKL

volum (deshidratare) şi o rată crescută de excreţie a constituenţilor pietrei. Al doilea grup este legat de staza urinară, modificările pH-ului, corpurile străine şi reducerea substanţelor normale care solubilizează constituenţii pietrei. Consultaţi Tabelele 184-1 şi 184-2 pentru o schiţă a posibilităţilor de diagnosticare.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Compoziţia de piatră

Diagnosticarea tipului de pietre la rinichi este esenţială pentru identificarea terapiei adecvate. Evaluarea atentă a următoarelor criterii determină, de obicei, compoziţia pietrei dacă nu este disponibilă pentru analiză chimică:

Dieta

Factori metabolici sau de boală subiacente

Nivelurile de calciu seric şi urinar, acid uric, creatinine şi electroliţi

Analiza urinei

Cultură de urină

Tabelul 184-3 rezumă constatările în principalele tipuri de pietre la rinichi.

Factori dietetici

Pietrele care conţin calciu sunt compuse din oxalat de calciu, oxalat de calciu amestecat cu fosfat de calciu sau foarte rar fosfat de calciu singur. Incidenţa mare a celor care conţin calciu

TABELUL 184-2 Modificări fizice ale urinei şi rinichilor

pietrele în societăţile bogate este direct asociată cu următoarele modele alimentare:

Cantităţi scăzute de fibre3

Aportul de carbohidraţi foarte rafinaţi4,5

Consum mare de alcool 6

Cantităţi mari de proteine animale6,7

Aport mare de grăsimi8

TABELUL 184-3 Caracteristicile chimice şi fizice ale calculilor urinari

Consum mare de băuturi răcoritoare9

Aport mare de fructoză

Clasificarea majorităţii calculilor ca fiind „idiopatice", hipercalcurie" sau doar „idiopatice" reflectă o ignoranţă a factorilor dietetici care induc hiperuricemia, hipercalciuria şi formarea de calculi.Efectul cumulativ al acestor factori dietetici este, fără îndoială, motivul creşterii incidenţei pietrelor la rinichi.

Ca grup, vegetarienii au un risc mai mic de a dezvolta pietre. Studiile au arătat că chiar şi în rândul consumatorilor de carne, cei care au consumat cantităţi mai mari de fructe şi legume proaspete au avut o incidenţă mai scăzută a pietrelor.10 Suplimentarea cu tărâțe, precum și simpla schimbare de la pâine albă la pâine integrală a dus la scăderea nivelului de calciu urinar.3

Factorii dietetici pot juca, de asemenea, un rol în acidificarea sau alcalinizarea urinei. În funcţie de tipul de calcul, această capacitate de a modifica pH-ul urinar poate ajuta la tratarea și prevenirea pietrelor.11 Într-un studiu, 12 bărbaţi sănătoşi au primit o dietă standardizată plus suc de merișor, coacăze negre sau prune. Aceşti subiecţi au furnizat apoi colecţii de urină de 24 de ore pentru evaluare. Cercetătorii au descoperit că sucul de afine a scăzut pH-ul urinar şi a crescut semnificativ excreţia de acid oxalic şi suprasaturaţia relativă a acidului uric. Sucul de coacăze negre a crescut pH-ul urinar, excreţia de acid citric şi pierderea acidului oxalic. Sucul de prune nu a produs nicio schimbare.12 Cercetătorii au ajuns la concluzia că sucul de coacăze negre ar putea sprijini tratamentul şi prevenirea calculilor de acid uric prin efectul său alcalinizant. Dimpotrivă, deoarece sucul de merișor acidifică urina, ar putea fi util în tratamentul pietrelor de brushite şi struvit, precum şi pentru infecţiile tractului urinar.

Aportul crescut de lichide a fost recunoscut ca una dintre principalele abordări pentru a reduce suprasaturarea urinei. O creştere a volumului de urină are ca rezultat o scădere a prevalenţei calculilor. Numeroase studii randomizate controlate (RCT) au constatat că consumul a mai mult de 2 L/zi de apă13 sau aportul crescut de lichide pentru a obţine o

debit de urină de peste 2,5 L/zi14 a scăzut riscul pe termen lung de reapariţie a pietrelor la rinichi cu aproximativ 60% faţă de niciun tratament.

Un studiu, efectuat pe bărbaţi care formează pietre cu un consum iniţial de băuturi răcoritoare de peste 160 ml/zi, a raportat o reducere a episoadelor de colică renală auto-raportate şi confirmate de medic la cei randomizaţi şi sfătuiţi să se abţină de la consumul de băuturi răcoritoare faţă de nicio intervenţie timp de 3 ani. Aportul total de lichide a fost similar în ambele grupuri.9

P DIETA

Într-un studiu, nivelurile ridicate de calciu din dietă la bărbaţii cu vârsta sub 60 de ani au fost asociate cu scăderea formării de calculi, dar nu a existat niciun efect la bărbaţii cu vârsta peste 60 de ani şi nici un aport alimentar suplimentar de peste 500 mg de calciu nu a fost asociat cu un risc crescut de calculi.15

Tipul specific de calcul nu a fost elucidat în acest studiu şi s-a presupus că majoritatea pietrelor la rinichi raportate de populaţia cohortei constau în principal din oxalat de calciu, ca şi în populaţia generală. Cauza acestei diferenţe specifice vârstei este neclară. Calciul alimentar se poate lega de oxalatul alimentar în intestin, reducând astfel absorbţia de oxalat şi concentraţia ulterioară de oxalat urinar. Atât deficitul de vitamina D, cât şi capacitatea redusă de a absorbi calciul alimentar sunt mai răspândite la persoanele în vârstă.15

Sodiu şi sare

În ceea ce priveşte conţinutul de sare din alimentaţie, studiile observaţionale au sugerat o relaţie strânsă între consumul de sodiu şi hipercalciurie, dar dovezile mai recente au contestat această idee. Se ştie că aportul ridicat de sodiu reduce reabsorbţia tubulară renală a calciului, crescând astfel cantitatea de calciu excretată în urină.16 De asemenea, o dietă bogată în sodiu este cunoscută pentru a creşte pH-ul urinei şi s-a propus să reducă citratul urinar.17 Alte studii arată o asociere pozitivă între sodiul urinar şi excreţia de calciu şi sugerează că poate fi efectul calcic mai sensibil la formatorii de sodiu8.

Nouvenne şi colab.19 au descoperit că atunci când pacienţii cu calculi de calciu idiopatici au fost trataţi cu restricţie de sodiu (60 mmol/zi) şi aport mare de lichide, o reducere de 100 mmol de sodiu urinar a fost însoţită de o reducere de 64 mg/zi a calciului urinar, cu 30% dintre pacienţi obţinând calciu normal în urină.

În schimb, alte date, în special la pacienţii cu hipocitrurie (nu hipercalciurie), au demonstrat că suplimentarea alimentară cu sodiu a dus la creşterea volumului golit şi scăderea suprasaturaţiei de oxalat de calciu.20 Acest lucru trebuie examinat cu atenţie, deoarece aceşti pacienţi au fost urmăriţi doar pentru o perioadă scurtă de timp şi deja utilizau intervenţii farmacologice pentru boala litiaza. Deşi rezultatele continuă să fie contradictorii, reducerea sodiului alimentar este o recomandare generală dată majorităţii pacienţilor cu antecedente de pietre la rinichi.

Fructoză

Băuturile pentru sport au devenit din ce în ce mai populare în ultimul deceniu. Conținutul de citrat din astfel de băuturi ar fi de așteptat să crească excreția de citrat din urină și pH-ul urinei, oferind protecție atât împotriva calculilor de calciu, cât și de acid uric. Cu toate acestea, conținutul ridicat de sodiu al băuturilor pentru sport, promovat ca fiind util pentru „rehidratare" la sportivi, ar putea fi asociat cu creșterea excreției de calciu în urină. În plus, ingestia de cantități semnificative de zaharoză și fructoză din aceste băuturi ar putea fi asociată și cu creșteri ale excreției de calciu.21 Fructoza, o componentă a siropului de porumb adăugată frecvent în băuturile sportive și suc ca îndulcitor, ar fi, de asemenea, o modalitate nedorită pentru majoritatea formatorilor de pietre de a crește volumul urinei, având în vedere legăturile sale recente, hiperuricemia, sindromul metabolic, hiperuricemia222222222222 și232.

Citratul este un inhibitor acceptat al agregării și creșterii cristalelor de oxalat de calciu și fosfat de calciu. În trecut, intervențiile dietetice pentru creșterea citratului au inclus limonada și sucul de portocale.24,25 Rezultatele cu limonada sunt contradictorii, un studiu arătând o creștere a volumului de urină, dar nu și a citratului de urină.26 Consumul regulat de suc de grepfrut ar trebui totuși evitat. Într-un studiu la scară largă, femeile care beau 8 oz de suc de grepfrut zilnic și-au crescut riscul de pietre cu 44%.

Hiperoxaluria este un factor de risc metabolic pentru boala litiaza. Oxalatul alimentar poate contribui cu până la 80% din oxalatul urinar.27,28 Prin urmare, o dietă cu conținut scăzut de oxalat poate oferi beneficii pacienților cu hiperoxalurie. În plus, s-a dovedit a fi benefic un calciu alimentar adecvat pentru a minimiza absorbția intestinală de oxalat. Borghi și colab.29, într-un studiu randomizat la bărbați cu calculi recurenți de oxalat de calciu, au obținut o reducere semnificativă a excreției de oxalat și a incidenței pietrelor recurente la pacienții cu o dietă normală de calciu (1200 mg/zi), săracă în proteine animale și săracă în sare, comparativ cu o dietă săracă în calciu (400 mg/zi).

Recomandări dietetice pentru pacienții cu oxalat urinar ridicat

Dieta cu conținut scăzut de oxalat

O dietă cu conținut scăzut de oxalat este o rețetă comună pentru pietrele la rinichi recurente de oxalat de calciu. Scopul final este reducerea nivelului de acid oxalic excretat prin urină. Se pare că persoanele cu pietre la rinichi recurente au tendința de a absorbi niveluri mai mari de oxalați din dietă în comparație cu subiecții normali, care nu sunt predispuși la litiază la rinichi, care absorb doar 3% până la 8% din oxalatul alimentar. O dietă cu conținut scăzut de oxalat este de obicei definită ca mai puțin de 50 mg de oxalat pe zi, astfel încât alimentele din categoriile cu conținut ridicat și moderat de oxalat trebuie reduse. Caseta 184-1 este concepută pentru a oferi o estimare a conținutului de oxalat al alimentelor, care este foarte variabil. Nivelul de oxalat dintr-un anumit aliment în rapoartele publicate poate varia de două ori până la cincisprezece ori. Diferențele de climă, calitatea solului, starea de coacere sau chiar ce parte a plantei este analizată vor afecta, de asemenea, valoarea.

CASETA 184-1 Conţinutul de oxalat din anumite alimente

*Mai mult de 200 mg per porţie. ^Mai mult de 100 mg per porţie. ♦Mai mult de 50 mg per porţie.

Greutatea şi metabolismul carbohidraţilor

Controlul greutăţii şi corectarea metabolismului carbohidraţilor sunt importante deoarece excesul de greutate şi insensibilitatea la insulină duc la hipercalciurie şi sunt factori de risc ridicat pentru formarea calculilor.30,31 După ingestia de glucoză, are loc o creştere a calciului urinar, iar reabsorbţia fosfatului scade. Aceasta duce la o concentraţie plasmatică scăzută de fosfat, care stimulează producţia de 1,25 dihidroxicolecalciferol şi are ca rezultat creşterea absorbţiei intestinale a calciului; concomitent, provoacă şi hipercalciurie. Ingestia de zaharoză şi alte zaharuri simple determină o creştere exagerată a conţinutului urinar de oxalat de calciu la aproximativ 70% dintre persoanele cu pietre la rinichi recurente.32

Flora intestinală

Studiile încep să găsească o corelaţie între echilibrul adecvat al florei intestinale şi un risc mai mic de apariţie a pietrelor la rinichi de oxalat. Homeostazia oxalatului depinde parţial de bacteria anaerobă intestinală Oxalobacter formigenes. Acum se pare că O. formigenes contribuie la homeostazia acidului oxalic şi că absenţa acestuia poate predispune indivizii la boala idiopatică a pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. că, atunci când este administrat terapeutic, O. formigenes poate repopula intestinul şi poate reduce concentraţia urinară de oxalat după o încărcare de oxalat, reducând astfel incidenţa formării calculilor renali cu oxalat de calciu.33 Deşi sunt necesare mai multe cercetări, pare posibil ca suplimentarea indivizilor deficienţi cu O. formigenes să confere o oarecare protecţie împotriva bolilor renale viitoare.

Nutrienţi

Magneziu şi vitamina B6

O dietă cu deficit de magneziu accelerează depunerea calciului în tubii renali la şobolani.35 S-a demonstrat că magneziul creşte solubilitatea oxalatului de calciu şi inhibă precipitarea atât a fosfatului de calciu, cât şi a oxalatului de calciu.36-38 Un raport urinar scăzut

magneziu/calciu este un factor de risc independent pentru formarea calculilor39; Numai magneziul suplimentar s-a dovedit a fi eficient în prevenirea recidivelor pietrelor la rinichi.

Când magneziul este utilizat în combinaţie cu vitamina B6, se observă un efect şi mai mare.40,41 Se ştie că piridoxina reduce producţia endogenă şi excreţia urinară de oxalaţi,42,43 şi pacienţii cu calculi recurenţi de oxalat au niveluri anormale de activare a eritrocitare glutamat piruvat transaminoacemic transaminaza glutaminază, (EGOT), transaminaza acidului glutamic-piruvic urinar şi transaminaza glutamico-oxaloacetică urinară, indicând insuficienţa clinică a vitaminei B6 şi sinteza afectată a acidului glutamic. Aceste niveluri revin la normal după 3 luni de tratament.43 S-a demonstrat că deficitul de piridoxină indus la şobolani produce oxalurie şi litiaza cu oxalat de calciu (care este prevenită prin suplimentarea cu magneziu).42

Acid glutamic

Nivelurile scăzute de acid glutamic (din deficienţa de vitamina B6 sau din alte motive) sunt semnificative în formarea pietrelor la rinichi deoarece o concentraţie mai mare de acid glutamic în urină induce precipitarea oxalatului de calciu. Suplimentarea cu acid glutamic la şobolani reduce semnificativ incidenţa calculilor şi poate face acest lucru şi la oameni.44 Suplimentarea cu acid glutamic poate fi, totuși, superfluă dacă sunt atinse niveluri adecvate de vitamina B6.

Calciu

Deşi majoritatea medicilor le spun încă pacienţilor cu pietre la rinichi să evite suplimentele de calciu, acest sfat este în mare parte depăşit. A apărut un corp puternic de dovezi care resping tendinţa generală de a restricţiona suplimentarea cu calciu la pacienţii cu pietre la rinichi.

Un studiu a arătat chiar că suplimentarea cu calciu reduce excreţia de oxalat.45 Acest studiu a măsurat excreţia urinară de oxalat după suplimentarea cu calciu şi administrarea de acid oxalic. Calciul a fost administrat sub formă de carbonat de calciu sau malat de citrat de calciu în doză de 300 mg calciu elementar zilnic. În comparaţie cu evaluarea iniţială, suplimentarea cu calciu a redus semnificativ absorbţia şi excreţia oxalaţilor.

Un alt studiu a evaluat aportul de calciu şi profilurile alimentare la 37 de pacienţi ambulatori cu pietre la rinichi şi 45 de subiecţi de control. Calciul alimentar, evaluat din înregistrările dietetice de 4 zile, a fost semnificativ mai scăzut pentru pacienţii cu calculi urinari.46 Un al treilea studiu care susţine în continuare beneficiile consumului de calciu este un studiu randomizat de 5 ani care compară efectul a două diete la 120 de bărbaţi cu calculi recurenţi de oxalat de calciu şi hipercalciurie47. în riscul de recidivă a pietrelor. În timpul urmăririi, nivelurile de calciu urinare au scăzut semnificativ în ambele grupuri, dar oxalatul urinar a fost redus în grupul cu aport normal de calciu şi a crescut în grupul cu aport scăzut de calciu. În cele din urmă, o investigaţie epidemiologică prospectivă amplă a raportat, de asemenea, că pietrele la rinichi erau mai probabil să se manifeste la persoanele

cu cel mai mic aport zilnic de calciu (516 mg) decât la cei cu cel mai mare aport zilnic de calciu (1326 mg).48

Aceste studii demonstrează clar că suplimentarea cu calciu (300 până la 1000 mg pe zi) se poate dovedi a fi o măsură preventivă eficientă împotriva pietrelor la rinichi de oxalat de calciu.

Un studiu amplu, cu toate acestea, pe peste 36.000 de femei postmenopauză, fără antecedente de pietre la rinichi, a arătat, în comparație cu placebo, o creștere cu 17% a riscului de calculi urinari auto-raportați la femeile care au consumat 1000 mg de carbonat de calciu plus 400 UI de vitamina D zilnic. Pentru femeile aflate în postmenopauză, implicațiile ingestiei de carbonat de calciu pot diferi de cele pentru femei și bărbați mai tineri, din motive necunoscute. Absorbabilitatea calciului este pusă sub semnul întrebării la această populație de femei, în special atunci când forma elementară utilizată a fost carbonatul.49 Acest studiu contrazice alte date care indică faptul că suplimentele cu vitamina D pot fi furnizate femeilor aflate în postmenopauză care nu sunt formatoare de pietre și care sunt insuficiente în vitamina D, fără a se teme de un risc crescut de litiază la rinichi.50

Citrat

Se știe că excreția urinară scăzută de citrat prezintă un risc pentru nefrolitiază.51 Deși calciul urinar crește la pacienții care consumă citrat de calciu, unele dintre efectele citratului inhibă formarea pietrelor la rinichi. Mai exact, citratul are capacitatea de a reduce saturația urinară de oxalat de calciu și fosfat de calciu și de a întârzia nuclearea și creșterea cristalelor sărurilor de calciu. Utilizarea citratului de potasiu sau de sodiu în tratamentul saturației urinare recurente de oxalat de calciu s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice, punând capăt formării de calculi la aproape 90% dintre subiecți. anul.53

Un alt studiu de 3 ani, dublu-orb, pe 57 de persoane cu antecedente de pietre de calciu și niveluri urinare scăzute de citrat a arătat că cei cărora li sa administrat citrat de potasiu au dezvoltat mai puține pietre la rinichi decât au avut anterior. În comparație, grupul cărora li sa administrat placebo nu a avut nicio schimbare în rata lor de formare a calculilor.54

Cu toate acestea, mai degrabă decât citratul de potasiu sau de sodiu, citratul de magneziu pare să ofere cel mai mare beneficiu.

Citratul de magneziu încetinește rata de creștere a cristalelor de brushite, rata de nucleare și suprasaturarea urinei. În plus, deoarece magneziul concurează cu calciul în legarea oxalaților atât în intestin, cât și în urină, raportul dintre magneziu și calciu din urină este utilizat pentru estimarea riscului de calcul.55

Vitamina K

Glicoproteina urinară, un inhibitor puternic al creșterii monohidratului de oxalat de calciu, necesită carboxilarea posttranscripțională a acidului glutamic pentru a forma acid gamma-

carboxiglutamic. Vitamina K este un factor esenţial pentru ca această carboxilare să aibă loc.56 Deteriorarea formării acidului glutamic sau o deficienţă de vitamina K reduce formarea acestei glicoproteine. Prezenţa vitaminei K în legumele cu frunze verzi poate contribui la scăderea incidenţei pietrelor la rinichi în rândul vegetarienilor.57

Metabolismul acidului uric

Nivelul consumului alimentar de purine este liniar legat de rata de excreţie urinară a acidului uric.58 Această relaţie este importantă deoarece hiperuricozuria este un factor cauzator al calculilor recurenţi de oxalat de calciu. Nivelurile ridicate de supliment de acid folic promovează eliminarea purinei şi inhibarea xantinoxidazei, ducând la scăderea excreţiei de acid uric (vezi capitolul 169). pH-ul mai ridicat al urinei ajută şi la solubilitatea acidului uric59; totuşi, manipularea pH-ului urinei este o sarcină complexă, deoarece va fi afectată nu numai de dietă şi starea de hidratare, ci şi de greutate şi indicele de masă corporală (IMC). IMC mai mare au fost asociate cu pH-ul urinar mai scăzut.60,61 Includerea unui obiectiv de reducere a greutăţii atunci când este cazul poate fi benefică pacienţilor cu calculi de acid uric sau cu pH scăzut al urinei, deşi beneficiile pe termen lung sunt necunoscute.

Medicamente botanice

Există studii clinice limitate cu utilizarea plantelor medicinale pentru pietrele la rinichi, iar cele care există sunt prost concepute. Ne concentrăm pe scurt pe utilizarea tradiţională in vitro şi in vivo a unui număr de substanţe botanice.

Antrachinonele izolate din speciile Rubia, Cassia şi Aloe leagă calciul şi reduc semnificativ rata de creştere a cristalelor urinare atunci când sunt utilizate în doze orale mai mici decât doza de laxativ62,63. formarea pietrei; în timpul atacurilor acute, acestea pot ajuta la reducerea dimensiunii pietrei.

Planta care conţine furanocumarină Ammi visnaga s-a dovedit a fi neobişnuit de eficientă în relaxarea ureterului şi pentru a permite

piatra să treacă.65 Această acţiune se datorează capacităţilor sale de blocare a canalelor de calciu, care acţionează în primul rând asupra ureterelor. Atropina şi papaverina au efecte de relaxare a muşchilor netezi similare, dar mai puţin active. Peucedanum, Leptotania, Ruta graveolens şi Hydrangea conţin furanocumarine similare care promovează, de asemenea, relaxarea muşchilor netezi, iar toate aceste plante medicinale au utilizări istorice în tratamentul pietrelor la rinichi.

Eupatorium purpureum (rădăcină de pietriş), după cum sugerează şi numele, a fost folosit în mod tradiţional pentru tratarea pietrelor urinare („pietriş"). Eclecticii, medici care au folosit terapii naturale la sfârşitul secolului al XIX-lea şi începutul secolului al XX-lea, îl considerau uşor astringent, stimulant şi tonic cu acţiune specifică asupra tractului urinar.66 Se spunea că avea puterea de a dizolva concreţiile.

Unul dintre motivele pentru care pietrele la rinichi sunt dureroase atunci când sunt eliminate este că produc spasm în ureter. Plantele spasmolitice au fost eficiente din punct de vedere clinic pentru controlul spasmului ureteral în astfel de cazuri, în timp ce ierburile diuretice sunt, de asemenea, folosite pentru a împinge pietre suficient de mici prin uretere, mai încet și mai tolerabil. În prezent, utilizarea acestor ierburi depinde mai mult de tradiție decât de date științifice.

Unele dintre cele mai populare ierburi spasmolitice care au fost eficiente în mod sigur în acest domeniu includ fructul Ammi visnaga (khella), care este, de asemenea, suficient de puternic pentru a fi utilizat pentru angina pectorală și astmul acut; Scoarță de lobelia, Piscidia piscipula (lemn de câine jamaican), gelsemium și floarea de pasque occidentală. Hyoscyamus niger (henbane) este de asemenea utilă; este un antispastic anticolinergic și mai puternic, ca belladona dar cu afinitate pentru tractul genito-urinar.67

În două studii clinice, participanții cu antecedente de nefrolitiază și cu calculi radiografici prezenți la momentul inițial au fost randomizați să primească extract de Orthosiphon grandiflorus 2,5 g în ceai de două ori pe zi sau citrat de sodiu și potasiu de 5 până la 10 g de trei ori pe zi timp de 18 luni. Cele două tratamente au fost la fel de eficiente în reducerea dimensiunii pietrelor pe parcursul unui an, cu mult mai puține efecte adverse în grupul cu ceai.68

Sa demonstrat că Phyllanthus niruri inhibă cristalizarea oxalatului de calciu în eprubetă. Deși se pare că este diuretic în studiile la rozătoare și la oameni69,70, studiile cu doze mici au descoperit că nu este semnificativ diuretic la șobolani, deși încă dizolvă semnificativ calculii.70

Într-un studiu clinic, 69 de subiecți au fost randomizați pentru a extrage capsule de 450 mg de Phyllanthus de trei ori pe zi sau la placebo timp de 3 luni.71 Printre cei randomizați pentru a primi P niruri, a existat o reducere a hipercalciuriei la acei pacienți care au avut această problemă inițial, dar nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra eliminării calculului sau mărimii calculului.

Stil de viață

Poziția de somn

Chiar dacă etiologia litiazelor renale unilaterale recurente este neclară, pacienții cu calculi renali recurenți prezintă cel mai adesea calculi de aceeași parte. Datele din literatură susțin ideea că postura de somn poate contribui la modificări ale hemodinamicii renale. Cercetătorii au studiat 110 pacienți care sufereau de pietre la rinichi limitate la o parte a corpului. Dintre acești pacienți, 93 au favorizat în mod constant dormitul cu o parte într-o poziție dependentă. Studii ulterioare au arătat că partea pietrei a fost identică cu partea dependentă a somnului în 76%, cu valori predictive pozitive ale posturilor de somn cu partea dreaptă în jos și cu partea stângă în jos pentru formarea de pietre ipsilaterale la 82% și, respectiv, 70%.72

Stres

Un studiu caz-control pe 200 de pacienţi cu pietre la rinichi simptomatice şi 200 de martori potriviţi a demonstrat o rată statistic semnificativ mai mare de formare a pietrelor la rinichi la persoanele care au avut evenimente de viaţă mai stresante. Astfel de evenimente au fost definite ca fiind acelea pe care subiecţii le-au perceput ca fiind extrem de stresanţi, provocând asupra lor un impact emoţional intens, cu aprehensiune şi suferinţă, timp de cel puţin 1 săptămână.73 Se presupune că evenimentele stresante pot încuraja pierderea constituenţilor urinari litolitici, cum ar fi magneziul şi citratul. urină hipertonă.75

Diverse

Metale grele

Analiza mineralelor părului poate fi de valoare, deoarece multe metale grele (mercur, aur, uraniu şi cadmiu) sunt nefrotoxice. S-a demonstrat că cadmiul, în special, creşte foarte mult incidenţa pietrelor la rinichi. Un studiu prospectiv al calamarilor a arătat o incidenţă de 40% a pietrelor la rinichi, care s-a corelat cu creşteri ale concentraţiei serice de cadmiu.76

Vitamina C şi riscul apariţiei pietrelor de oxalat

Vitamina C este adesea citată în literatura medicală ca un factor potenţial în dezvoltarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. Numeroase studii au demonstrat acum că la persoanele care nu fac hemodializă sau care suferă de pietre la rinichi recurente, boli renale severe sau gută, terapia cu doze mari de vitamina C nu provoacă pietre la rinichi. Ingestia de vitamina C de până la 10 g/zi nu a avut niciun efect asupra nivelului de oxalat din urină.77,78

Dimpotrivă, mai multe studii pe oameni indică în mod constant că un procent mare de indivizi - indiferent de istoricul pietrelor la rinichi, vârstă, sex şi rasă - care ingerează 1000 până la 2000 mg de acid ascorbic doar pentru perioade scurte suferă într-o oarecare măsură de hiperoxalurie.

Un studiu clinic mai recent concordă cu studiile anterioare în demonstrarea creşterilor medii ale excreţiei totale de oxalat cu suplimentarea cu acid ascorbic.79

Un alt studiu recent RCT dublu-orb încrucişat pe 50 de adulţi sănătoşi a comparat vitamina C cu metaboliţi (Ester-C) cu acidul ascorbic. Doar 41% dintre subiecţii care au luat vitamina C cu metaboliţi au prezentat o creştere a oxalatului de 24 de ore, care este cu 25% mai puţin în comparaţie cu acidul ascorbic. Acest lucru implică faptul că, dacă cineva trebuie să consume vitamina C, Ester-C poate cel mai benefic pentru formatorii de pietre; cu toate acestea, efectele benefice ale Ester-C sunt încă controversate.80

Inozitol hexafosfat

Inozitol hexafosfat (cunoscut şi ca acid fitic sau IP6), un compus natural care se găseşte în cereale integrale, cereale, leguminoase, seminţe şi nuci, este cunoscut pentru activitatea sa antineoplazică. Un studiu a arătat că utilizarea a 120 mg pe zi de IP-6 a redus semnificativ,

în decurs de 15 zile, formarea de cristale de oxalat de calciu în urina persoanelor cu antecedente de pietre la rinichi.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul eficient al pietrelor la rinichi necesită diferenţierea precisă între diferitele tipuri de pietre şi recunoaşterea şi controlul oricăror boli metabolice subiacente sau anomalii structurale ale tractului urinar. Tabelele 184-1 şi 184-2 prezintă cauzele diagnosticabile ale pietrelor la rinichi.

Prevenirea recidivelor este scopul terapeutic în tratamentul pietrelor la rinichi. Deoarece managementul alimentar este eficient, ieftin şi lipsit de efecte secundare, acesta este tratamentul de alegere. Tratamentul specific este determinat de tipul de piatră şi poate include următoarele:

Reducerea calciului urinar

Reducerea aportului de purine

Evitaţi alimentele bogate în oxalat

Creşterea aportului de alimente cu un raport ridicat magneziu/calciu

Creşterea aportului de vitamina K - alimente bogate

Pentru toate tipurile de pietre, creşterea fluxului de urină pentru a dilua urina este vitală. Trebuie consumate suficiente lichide pentru a produce o urină cu o greutate specifică mai mică de 1,015 şi un volum urinar de cel puţin 2000 ml pe zi.

În ceea ce priveşte schimbările stilului de viaţă, dacă pietrele apar doar pe o parte, poate fi util să evitaţi să dormiţi pe acea parte. Tehnicile de reducere a stresului şi consilierea ar trebui luate în considerare pentru oricine are pietre şi un istoric de stres semnificativ.

Obstrucţie acută

Îndepărtarea chirurgicală sau litotritia poate fi necesară; pot fi utilizaţi şi următorii agenţi:

Extract de Ammi visnaga (conţinut de 12% khellin): 250 mg de trei ori pe zi

Rubia tinctura, Rumex crispus sau Aloe vera în doze mai mici decât cele utilizate pentru efect laxativ

Pietre de calciu

Dieta

Creşteţi aportul de fibre, carbohidraţi complecşi şi legume cu frunze verzi.

Scade aportul de carbohidrati simpli si purine (carne, peste, pasare, drojdie).

Creşteţi consumul de alimente cu raporturi mari magneziu/calciu (orz, tărâţe, porumb, hrişcă, secară, soia, ovăz, orez brun, avocado, banane, caju, nucă de cocos, alune, susan, fasole lima, cartofi).

Dacă pietrele sunt oxalat, reduceţi consumul de alimente care conţin oxalat (ceai negru, cacao, spanac, frunze de sfeclă, rubarbă, pătrunjel, merişoare, nuci).

Limitaţi consumul de produse lactate.

Suplimente

Vitamina B6: 25 mg/zi

Vitamina K: 2 mg/zi

Magneziu: 600 mg/zi

Calciu: 300 până la 1000 mg/zi

IP6: 120 mg/zi

Botanice

Utilizaţi oricare dintre următorii agenţi într-o doză mai mică decât cea utilizată pentru efectul laxativ:

R. tinctura

R. crispus

A. vera

Diverse

Evitaţi compuşii de aluminiu şi alcalii.

Pietre de acid uric

Dieta

Reduceţi consumul de purine (vezi lista dată pentru calculii de calciu).

Asiguraţi-vă un aport adecvat de lichide şi o încărcare mare de alcali cu multe fructe şi legume.

Suplimente

Acid folic: 5 mg/zi

Diverse

Alcaliniza urina: citrat, bicarbonat, suc de coacaze negre.

Pietre de magneziu-amoniu-fosfat

Diverse

Eradicați infecția (vezi capitolul 159).

Acidificați urina cu clorură de amoniu (100 până la 200 mg de trei ori pe zi).

Pietre de cistină

Dieta

Evitați alimentele bogate în metionină (soia, grâu, produse lactate, cu excepția laptelui integral, peștelui, cărnii, fasolei lima, fasolei garbanzo, ciupercilor și a tuturor nucilor, cu excepția nucii de cocos, alunelor și semințelor de floarea soarelui).

Diverse

Alcalinizarea urinei: pH-ul optim este de 7,5 până la 8.

Bushit și pietre de struvită

Acidificați urina cu suc de afine.

REFERINȚE

Heller H, Sakhaee K, Moe OW, et al. Rolul etiologic al statusului estrogen asupra formării calculilor renali. J Urol. 2002;168:1923-1927.

Langman CB. Baza moleculară a pietrelor la rinichi. Curr Opin Pediatr. 2004;16:188-193.

Shah P, Williams G, Green N. Hipercalciuria idiopatică: controlul acesteia cu tărâțe neprocesate. Fr. J Urol. 1980;52:426-429.

Thom J, Morris J, Bishop A, și colab. Influența carbohidraților rafinați asupra excreției urinare de calciu. Fr. J Urol. 1978;50:459-464.

Lemann J, Piering W, Lennon E. Rolul posibil al calciuriei induse de carbohidrați în formarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. N Engl J Med. 1969;280:232-237.

Zechner O, Latal D, Pfluger H, et al. Factori de risc nutriţionali în boala litiaza urinară. J Urol. 1981;125:51-54.

Robertson W, Peacock M, Marshall D. Prevalenţa bolii de calcul urinar la vegetarieni. Eur Urol. 1982;8:334-339.

Griffith H, O'Shea B, Kevany J, şi colab. Un studiu de control al factorilor dietetici în formarea calculilor renali. Fr. J Urol. 1981;53:416-420.

Shuster J, Jenkins A, Logan C şi colab. Consumul de băuturi răcoritoare şi recurenţa pietrelor urinare: un studiu randomizat de prevenire. J Clin Epidemiol. 1992;45:911-916.

Siener R, Hesse A. Efectul unui vegetarian şi al diferitelor diete omnivore asupra factorilor de risc urinari pentru formarea pietrelor de acid uric. Eur J Nutr. 2003;42:332-337.

Rose G, Westbury E. Influenţa conţinutului de calciu al apei, a aportului de legume şi fructe şi a altor factori alimentari asupra incidenţei calculilor renali. Urol Res. 1975;3:61-66.

Kessler T, Jansen B, Hesse A. Efectul consumului de suc de coacăze negre, merişoare şi prune asupra factorilor de risc asociaţi cu formarea pietrelor la rinichi. Eur J Clin Nutr. 2002;56:1020-1023.

Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Volumul urinar, apă şi recidive în nefrolitiaza calcică idiopatică: un studiu prospectiv randomizat de 5 ani.

J Urol. 1996;155:839-843.

Sarica K, Inal Y, Erturhan S, et al. Efectul blocanţilor canalelor de calciu asupra recreşterii pietrelor şi a recurenţei după litotripsie cu unde de şoc. Urol Res. 2006;34:184-189.

Zittermann A. Vitamina D în medicina preventivă: ignorăm dovezile? Br J Nutr. 2003;89:552-572.

Goldfarb S. Factori dietetici în patogeneza şi profilaxia nefrolitiazelor calcice. Rinichi Int. 1988;34:544-555.

Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK şi colab. Rolul potenţial al abuzului de sare asupra riscului de formare a pietrelor la rinichi. J Urol. 1993;150(2 Pt 1):310-312.

Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA,

et al. Studiu caz-control al factorilor de risc pentru nefrolitiaza calcică idiopatică. Miner Electrolyte Metab. 1987;13:85-95.

Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Efectele dietei sărace în sare asupra hipercalciuriei idiopatice la formatorii de calculi de oxalat de calciu: un studiu controlat randomizat de 3 luni. Am J Clin Nutr. 2010;91:565-570.

Stoller ML, Chi T, Eisner BH şi colab. Modificări ale factorilor de risc ale calculilor urinari la formatorii de calculi hipocitraturic de oxalat de calciu trataţi cu suplimente alimentare de sodiu. J Urol. 2009;181:1140-1144.

Lemann Jr J, Piering WF, Lennon EJ. Rolul posibil al calciuriei induse de carbohidraţi în formarea pietrelor la rinichi de oxalat de calciu. N Engl J Med. 1969;280:232-237.

Taylor EN, Curhan GC. Consumul de fructoză şi riscul apariţiei pietrelor la rinichi. Rinichi Int. 2008;73:207-212.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S şi colab. Un rol cauzal al acidului uric în sindromul metabolic indus de fructoză. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290:F625-F631.

Seltzer MA, Low RK, McDonald M, et al. Manipulare dietetică cu limonadă pentru tratarea nefrolitiază hipocitrarice de calciu. J Urol. 1996;156:907-909.

Wabner CL, Pak CY. Efectul consumului de suc de portocale asupra factorilor de risc ale calculilor urinari. J Urol. 1993;149:1405-1408.

Koff SG, Paquette EL, Cullen J, et al. Comparaţie între limonadă şi citrat de potasiu şi impactul asupra pH-ului urinei şi a parametrilor urinei de 24 de ore la pacienţii cu pietre la rinichi. Urologie. 2007;69:1013-1016.

Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG, et al. Contribuţia oxalatului alimentar la excreţia urinară de oxalat. Rinichi Int. 2001;59:270.

Assimos DG, Holmes RP. Rolul dietei în terapia urolitiazelor. Urol Clin North Am. 2000;27:255-268.

Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparaţia a două diete pentru prevenirea litiaza recurentă în hipercalciuria idiopatică. N Engl J Med. 2002;346:77-84.

Ulmann A, Aubert J, Bourdeau A, et al. Efectele ingerării greutăţii şi a glucozei asupra excreţiei urinare de calciu şi fosfat: implicaţii pentru urolitiaza de calciu.

J Clin Endocrinol Metab. 1982;54:1063-1068.

Rao N, Gordon C, Davies D, et al. Sunt formatorii de pietre neadaptaţi la carbohidraţii rafinaţi? Fr. J Urol. 1982;54:575-577.

Blacklock NJ. Zaharoză şi calcul renal idiopatic. Nutr Health. 1987;5:9-17.

Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. Oxalobacter formigenes şi rolul său în metabolismul oxalaţilor în intestinul uman. FEMS Microbiol Lett. 2004;230:1-7.

Sidhu H, Hoppe B, Hesse A şi colab. Absenţa Oxalobacter formigenes la pacienţii cu fibroză chistică: un factor de risc pentru hiperoxalurie. Lancet. 1998;352:1026-1029.

Rushton H, Spector M. Efectele deficienţei de magneziu asupra formării intratubulare de oxalat de calciu şi a cristaluriei la şobolani hiperoxaluric. J Urol. 1982;127:598-604.

Wunderlich W. Aspecte ale influenţei ionilor de magneziu asupra formării oxalatului de calciu. Urol Res. 1981;9:157-161.

Hallson P, Rose G, Sulaiman SM. Magneziul reduce formarea de cristale de oxalat de calciu în urina umană. Clin Sci. 1982;62:17-19.

Johansson G, Backman U, Danielson B şi colab. Metabolismul magneziului în formatorii de calculi renali: efectele terapiei cu hidroxid de magneziu. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1980;53:125-134.

Prien E, Gershoff S. Terapia cu oxidpiridoxină de magneziu pentru calculii recurenţi de oxalat de calciu. J Urol. 1974;112:509-512.

Gershoff S, Prien E. Efectul administrării zilnice de MgO şi vitamina B6 la pacienţii cu pietre la rinichi recurente de oxalat de calciu. Am J Clin Nutr. 1967;20:393-399.

Will E, Bijvoet O. Oxaloză primară: răspuns clinic şi biochimic la terapia cu doze mari de piridoxină. Metabolism. 1979;28:542-548.

Lyon E, Borden T, Ellis J, et al. Litiaza de oxalat de calciu produsă de deficitul de piridoxină şi inhibarea cu diete bogate în magneziu. Invest Urol. 1966;4:133-142.

Murthy M, Farooqui S, Talwar H, et al. Efectul suplimentării cu piridoxină asupra formatorilor recurenţi de calcul. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1982;20:434-437.

Azoury L, Garti N, Perlberg S, et al. Activitatea enzimelor din urină poate juca un rol în formarea pietrelor la rinichi? Urol Res. 1982;10:185-189.

Liebman M, Chai W. Efectul calciului dietetic asupra excreţiei urinare de oxalat după încărcături de oxalat. Am J Clin Nutr. 1997;65:1453-1459.

Pizzato AC, Barros EJG. Aportul alimentar de calciu în rândul pacienţilor cu calculi urinari. Nutr Res. 2003;23:1651-1660.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB şi colab. Un studiu prospectiv al calciului alimentar şi al altor nutrienţi şi riscul apariţiei pietrelor la rinichi simptomatice. N Engl J Med. 1993;328:833-838.

Lemann J, Pleuss JA, Worcester EM, et al. Excreţia urinară de oxalat creşte odată cu dimensiunea corpului şi scade odată cu creşterea aportului alimentar de calciu în rândul adulţilor sănătoşi. Rinichi Int. 1996;49:200-208.

Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, et al. Apariţia pietrelor la tractul urinar în studiul clinic randomizat al iniţiativei pentru sănătatea femeilor (WHI) cu suplimente de calciu şi vitamina D. Am J Clin Nutr. 2011;94:270-277.

Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, et al. Supleţia cu vitamina D nu modifică excreţia urinară de calciu la femeile sănătoase aflate în postmenopauză. BJU International. 2009;104:1512-1516.

Usui Y, Matsuzaki S, Matsushita K, et al. Citratul urinar în boala de pietre la rinichi. Tokai J Exp Clin Med. 2003;28:65-70.

Pak CY, Fuller C. Nefrolitiaza oxalat de calciu hipocitratică idiopatică tratată cu succes cu citrat de potasiu. Ann Intern Med. 1986;104:33-37.

Whalley NA, Meyers AM, Martins M, et al. Efectele pe termen lung ale terapiei cu citrat de potasiu asupra formării de noi pietre în grupuri de formatori recurenţi de calculi cu hipocitraturie. Fr. J Urol. 1996;78:10-14.

Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, et al. Studiu randomizat dublu-orb al citratului de potasiu în nefrolitiaza de calciu hipocitraturică idiopatică. J Urol. 1993;150:1761-1764.

Massey L. Terapia cu magneziu pentru nefrolitiază. Magnes Res. 2005;18(2):123-126.

Nakagawa Y, Margolis H, Yokoyama S,

et al. Purificarea şi caracterizarea unui inhibitor de creştere a cristalelor monohidrat de oxalat de calciu din mediu de cultură de ţesut renal uman. J Biol Chem. 1981;256:3936-3944.

Dharmsathaphorn K, Freeman D, Binder H, şi colab. Risc crescut de nefrolitiază la pacienţii cu steatoree. Dig Dis Sci. 1982;27:401-405.

Coe F, Moran E, Kavalich A. Contribuţia supraconsumului de purine alimentare la hiperuricozurie la formatorii de pietre de oxalat de calciu. J Dis. cronică. 1976;29:793-800.

Coe FL, Strauss AL, Tembe V, et al. Saturaţia acidului uric în nefrolitiaza de calciu. Rinichi Int. 1980;17:662-668.

Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Asocierea pH-ului urinar cu greutatea corporală în nefrolitiază. Rinichi Int. 2004;65:1422-1425.

Li WM, Chou YH, Li CC şi colab. Asocierea indicelui de masă corporală şi a pH-ului urinei la pacienţii cu urolitiază. Urol Res. 2009;37:193-196.

Anton R, Haag-Berrurier M. Utilizarea terapeutică a antrachinonei naturale pentru alte acţiuni decât laxative. Farmacologie. 1980;20:104-112.

Berg W, Hesse A, Hensel K şi colab. Influenţa antrachinonelor asupra formării calculilor urinari la animalele de experiment. Urologe A. 1976;15:188-191.

Riley K. Eficacitatea biologică a aloesului.

J John Bastyr Coll Nat Med. 1981;2:18-27.

Samaan K. Baza farmacologică a tratamentului medicamentos al spasmului ureterului sau vezicii urinare şi al calculului ureteral. Fr. J Urol. 1933;5:213-224.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. Portland, OR: Eclectic Medical Publications, retipărire a ediţiei a 18-a; 1898 original: 740-743.

Heron S, Yarnell E. Rinichi recurent 76.

pietre: o abordare naturistă. Complement alternativ Ther. 1998;4:60-67.

Premgamone A, Sriboonlue P, Disatapornjaroen W, et al. Un studiu pe termen lung asupra eficacităţii unei plante din plante, Orthosiphon 77. grandiflorus şi a citratului de sodiu şi potasiu

în tratamentul calculilor renali, sud-est

Asian J Trop Med Public Health. 78.

2001;32:654-660.

Laranja SMR, Bergamaschi CMT, Schor N. Evaluarea administrării acute a produselor naturale cu potenţiale efecte diuretice 79. la om. Mem Inst Oswaldo Cruz.

1991;38:13-16.

Freitas AM, Schor N, Boim MA. Efectul

a Phyllanthus niruri asupra inhibitorilor urinari 80. a cristalizării oxalatului de calciu şi a altor factori asociaţi cu calculul renal

formare. BJU Int. 2002;89(9):829-834.

Nishiura L, Campos AH, Boim MA, et al.

Phyllanthus niruri normalizează nivelurile crescute de calciu urinar la pacienţii care formează calculi de calciu (LCR). Urol Res. 81.

2004;32:362-366.

Shekarriz B, Lu HF, Stoller ML. Corelarea urolitiazei unilaterale cu postura de somn. J Urol. 2001;165:1085-1087.

Najem GR, Seebode JJ, Samady AJ, et al. 82. Evenimente de viaţă stresante şi risc de pietre la rinichi simptomatice. Int J Epidemiol. 1997;26:1017-1023.

Brundig P, Berg W, Schneider H. Stresul şi riscul de formare a uroliţilor. II. Influenţa stresului asupra substanţelor litolitice urinare. Urol Int. 1981;36:265-273.

Walters DC. Stresul ca cauză principală a urolitiază cu oxalat de calciu. Int Urol

Nefrol. 1986;18:271-275.

Scott R, Cunningham C, McLelland A, şi colab. Importanţa cadmiului ca factor în boala calcificată a pietrelor tractului urinar superior: un studiu prospectiv de 7 ani. Fr. J Urol. 1982;54:584-589.

Râuri JM. Siguranţa consumului de vitamina C la nivel înalt. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1989;30:95-102.

Wandzilak TR, D'Andre SD, Davis PA, et al. Efectul unei doze mari de vitamina C asupra nivelului urinar de oxalat. J Urol.

1994;151:834-837.

Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbatul creşte riscul de oxalurie şi pietre la rinichi la om. J Nutr. 2005 iulie;135(7):1673-1677.

Moyad MA, Combs MA, Crowley DC, et al.

Vitamina C cu metaboliţi reduc nivelurile de oxalat în comparaţie cu acidul ascorbic: o descoperire urologică clinică preliminară şi nouă. Sursa: Urologic Nursing [1053-816X] Moyad an. 2009;29(2):95- 102.

Grases F, Costa-Bauza A. Phytate (IP6) este un agent puternic pentru prevenirea calcificărilor în fluidele biologice: utilitate în tratamentul litiazelor renale. Anticancer Res. 1999;19:3717-3722.

Kumar V, Sinh AK, Makkar HPS şi colab. J

Rolurile dietetice ale fitatului şi fitazei în nutriţia umană: o revizuire chimia alimentară 2010;120(4):945-959. L

Leucoplazie

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Placă sau plasture albe aderente care apar oriunde pe mucoasa bucală

Asimptomatic până când apare ulceraţia, fisurarea sau transformarea malignă

Diagnosticul confirmat prin biopsie

P CONSIDERAŢII GENERALE

Leucoplazia este un termen clinic care semnifică o leziune albă, asemănătoare plăcii, care apare oriunde pe mucoasa bucală. În general, este o reacţie la iritaţie, cum ar fi fumatul de

ţigară sau mestecatul tutunului sau nuci de betel, precum şi un semn precoce al infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Apare cel mai frecvent la bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 50 şi 70 de ani. În 90% din cazuri, leucoplazia reprezintă hipercheratoză şi hiperplazie epitelială.1 În restul de 10%, există şi displazie epitelială; aceste leziuni sunt considerate precanceroase.

Cancerul oral este printre cele mai frecvente neoplasme maligne, cu aproape 50.000 de cazuri noi şi 12.000 de decese raportate numai în Statele Unite în fiecare an. Ratele de supravieţuire pentru pacienţii supuşi chimioterapiei, iradierii şi procedurilor chirurgicale nu s-au schimbat semnificativ în ultimele decenii. Succesul în prevenirea decesului din cauza cancerului bucal se obţine prin prevenirea cancerului oral. Abstinenţa de la tutun şi un aport mai mare de nutrienţi antioxidanti sunt măsurile preventive primare.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul leucoplaziei implică eliminarea tuturor iritanţilor. Electrodessicarea, criochirurgia şi enzimele proteolitice nu au dat rezultate favorabile previzibile.2 Terapia fotodinamică, vitamina A, beta-carotenul şi licopenul au arătat rate de rezoluţie clinică mai mari de 50%.3

Vitamina A şi Beta-Caroten

Din punct de vedere istoric, suplimentarea cu vitamina A şi, mai recent, suplimentarea cu beta-caroten au fost eficiente clinic în tratamentul leucoplaziei.4-9 Stich şi colab.8,9 folosind testul micronucleului pentru a monitoriza eficacitatea, au fost printre primii care au evaluat vitamina A şi beta-carotenul pentru leucoplazie. Testul micronucleului este un indicator util al tendinţei neoplazice a celulelor epiteliale deoarece oferă informaţii imediate despre afectarea genotoxică. Micronucleii se formează în timpul ruperii cromatidelor sau cromozomiale, rata de formare fiind strâns legată de carcinogeneza din cavitatea bucală. Această rată este un bun predictor al cancerului, care de obicei durează ani sau decenii pentru a genera semne recunoscute clinic. Pe baza rezultatelor testului de micronucleu, Stich et al. au descoperit că aceşti doi factori dietetici, în special beta-carotenul, au fost eficienţi în scăderea proporţiei medii de celule cu micronuclei pe mucoasa bucală la mestecatorii asiatici de nuci de betel şi tutun.8,9 Subiecţii au continuat să mestece nucă de betel şi tutun în timpul studiului.

Datele epidemiologice şi experimentale care documentează efectul protector al carotenoizilor şi retinoizilor împotriva cancerelor epiteliale sunt copleşitoare. Relaţia inversă dintre nivelurile serice de retinol şi caroten şi incidenţa cancerului este valabilă şi pentru carcinoamele orale.10,11.

TABEL 185-1 Studii cu beta-caroten

Dozele utilizate în studiile clinice care au testat vitamina A în tratamentul leucoplaziei au fost în general destul de mari (adică, 150.000 până la 900.000 UI/zi), dar extrem de eficiente.4-7 Deoarece beta-carotenul pare a fi la fel de eficient ca şi retinolul în scăderea nivelurilor de micronuclei şi are un indice mult mai mare pentru tratamentul terapeutic, probabil că această afecţiune ar trebui să fie de alegere. (Notă: leucoplazia vulvară răspunde, de asemenea, la retinol şi, prin urmare, ar putea răspunde şi la beta-caroten.)12,13 Cu toate acestea, singurul studiu comparativ comparativ al celor două suplimente a găsit un avantaj pentru retinol (vezi Tabelul 185-1). În acest studiu, 160 de bărbaţi şi femei cu leucoplazie au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi vitamina A orală (acetat de retinil 300.000 UI/săptămână timp de 12 luni; n = 50), beta-caroten oral (360 mg/săptămână timp de 12 luni; n = 55) sau placebo (n = 50% rata de regresie placebo). 52% cu vitamina A şi 33% cu beta-caroten. Leucoplaziile omogene şi leziunile mai mici au răspuns mai bine decât leziunile neomogene şi mai mari. Nu au fost observate toxicităţi majore chiar şi în grupul care a primit suplimente prelungite de vitamina A.

Licopen

Un studiu controlat randomizat al licopenului carotenoid efectuat pe o perioadă de 5 luni nu a găsit nicio diferenţă semnificativă în răspunsul clinic al subiecţilor care au luat 8 mg licopen de două ori pe zi, comparativ cu cei care au luat 4 mg de două ori pe zi. Ambele grupuri au avut răspunsuri semnificativ mai mari decât cele din grupul de control. Evaluarea histologică a fost semnificativ mai bună în grupul care a luat 8 mg de licopen.15

Alţi antioxidanti

Antioxidanţii în plus faţă de beta-caroten pot fi de ajutor. De exemplu, studiile au arătat că alfa tocoferol (400 UI de două ori pe zi timp de 24 de săptămâni) produce o rată de răspuns de 65%.16 Cu toate acestea, este cel mai logic să folosiţi o combinaţie de nutrienţi antioxidanţi (inclusiv utilizarea mixtei de tocoferoli, mai degrabă decât doar unul dintre cei 8 izomeri), având în vedere interacţiunile şi limitările lor ca monoterapie. Rezultatele preliminare folosind o combinaţie de vitamina C (1000 mg/zi), beta-caroten (30 mg/zi) şi vitamina E (400 UI/zi) sunt încurajatoare.17

Curcumină

Curcumina sa dovedit recent promiţătoare in vitro ca agent chimiopreventiv pentru leucoplazie.18

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece leucoplazia se datorează unei combinaţii de carcinoză excesivă - J

iritaţie genică în contextul nivelurilor marginale sau scăzute de vitamina k

A, abordarea este simplă: eliminaţi toate sursele de iritaţie şi stabiliţi nivelurile optime de vitamina A, beta-caroten şi antioxidanţi. L Iritaţia deosebit de semnificativă rezultă din

fumatul sau mestecatul tutunului, mestecatul nucilor de betel şi expunerea la lumina ultravioletă.

Suplimente

Vitamina A: 5000 UI/zi

Beta-caroten: 30 până la 90 mg/zi

Licopen 8 mg de două ori pe zi

Vitamina C: 1000 până la 3000 mg/zi

Vitamina E: 400 UI/zi

REFERINȚE

van der Waal I, Axell T. Leucoplazia orală: o propunere de raportare uniformă. Oncol oral. 2002;38:521-526.

Krupp M, Chatton M. Diagnostic şi tratament medical curent. Los Altos, CA: Lange Medical Publications; 1982:346.

Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, et al. O revizuire a tratamentului nechirurgical al leucoplaziei orale. Int J Dent. 2010;2010:186018. Epub 2010 23 februarie.

Johnson JE, Ringsdorf Jr WM, Cheraskin E. Relaţia dintre vitamina A şi leucoplazia orală. Arch Dermatol. 1963;88:607-612.

Mulay DN, Urbach F. Terapia locală a leucoplaziei orale cu vitamina A. AMA Arch Derm. 1958;78:637-638.

Smith JF. Evaluarea clinică a dozei bucale masive de vitamina A în hiperkeratoza orală. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1962;15:282-292.

Zegarelli E, Kutscher A, Stevens H. Leziuni cheratotice ale membranelor mucoasei orale tratate cu vitamina A topică şi sistemică în doze mari. NY State Dent J. 1959;25:244-252.

Stich HF, Rosin MP, Vallejera MO. Reducerea cu administrarea de vitamina A şi beta-caroten a proporţiei de celule mucoase bucale micronucleate la mestecatorii asiatici de nuci de betel şi tutun. Lancet. 1984;1:1204-1206.

Stich HF, Stich W, Rosin MP şi colab. Utilizarea testului de micronucleu pentru a monitoriza efectul vitaminei A, beta-carotenului şi cantha-xantinei asupra mucoasei bucale a mestecatorilor de nuci de betel/tutun. Int J Cancer. 1984;34:745-750.

Garewal HS, Schantz S. Rolul emergent al beta-carotenului şi al nutrienţilor antioxidanti în prevenirea cancerului oral. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 1995;121:141-144.

Ibrahim K, Jafarey NA, Zuberi SJ. Nivelurile plasmatice de vitamina „A" şi de caroten în carcinomul cu celule scuamoase al cavităţii bucale şi oro-faringelui. Clin Oncol. 1977;3:203-207.

Hyams M, Gallagher P. Terapia cu vitamina A în tratamentul leucoplaziei vulvare. Am J Obstet Gynecol. 1950;59:1346-1354.

Hunt E. Vitamina A în leucoplazie. Lancet. 1947;2:141.

Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, et al. Chimioprevenirea leucoplaziei orale cu vitamina A şi beta caroten: o evaluare. Oncol oral. 1997;33:231-236.

Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, et al. Eficacitatea licopenului oral în tratamentul leucoplaziei orale. Oncol oral. 2004 iulie;40(6):591-596.

Benner SE, Winn RJ, Lippman SM şi colab. Regresia leucoplaziei orale cu alfa-tocoferol. J Natl Cancer Inst. 1993;85:44-47.

Kaugars GE, Silverman Jr S, Lovas LG, et al. Utilizarea suplimentelor antioxidante în tratamentul leucoplaziei orale umane. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;81:5-14.

Chakravarti N, Kadar H, Yoon DJ şi colab. Inhibarea diferenţială a maşinilor de traducere a proteinelor de către curcumină în celulele epiteliale orale normale, imortalizate şi maligne. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2010 Mar;3(3):331-338.

Garewal HS, Meyskens Jr FL, Killen D şi colab. Răspunsul leucoplaziei orale la beta-caroten. J Clin Oncol. 1990;8:1715-1720.

Brandt R, şi colab. Răspunsul leziunilor orale cu utilizarea de vitamine antioxidante şi suplimente de beta-caroten. În: Laidlaw S, Swendseid M, eds. Vitamine şi prevenirea cancerului. Baton Rouge: Louisiana State Press; 1991.

Toma S, Benso S, Albanese E, et al. Tratamentul leucoplaziei orale cu beta-caroten. Oncologie. 1992;49:77-81.

Malaker K, Anderson BJ, Beecroft WA, et al. Managementul displaziei mucoasei orale cu beta-caroten şi acid retinoic: un studiu pilot încrucişat. Cancer Detect Prev. 1991;15:335-340.

Garewal HS. Beta-carotenul în leucoplazia orală. Proc Am Soc Clin Oncol. 1992;11:141.

CAPITOLUL 186

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Lichenul plan este o boală inflamatorie, pruriginoasă a pielii şi a membranelor mucoase descrisă de cei „şase P”: pruriginos, poligonal, planar (cu vârful plat), papule violet şi plăci. Pruritul intens este de obicei principala plângere, deşi leziunile pot apărea fără prurit.

Leziunile cutanate sunt cu vârf plat, violacee până la violet, poligonale sau ovale, papule cu lățime de 1 până la 10 mm, cu margini bine definite şi strălucitoare. Leziunile pot fi grupate, liniare (fenomenul Koebner), inelare sau diseminate atunci când sunt generalizate. Pot fi prezente linii albe (Wickham striae). O lentilă de mână şi aplicarea unui ulei transparent peste o leziune intensifică vizibilitatea striilor. La pacientii cu pielea inchisa, apare frecvent hiperpigmentarea postinflamatorie. Leziunile cutanate pot apărea oriunde, cu o predilecţie pentru trunchi şi suprafeţele flexoare, în special încheieturile, precum şi regiunea lombară, pleoape, tibie, scalp, gland penis şi gură.

Leziunile bucale apar inflamate, cu leucohiperkeratoză, manifestându-se sub formă de puncta sau papule albe reticulate şi linii în formă de dantelă. Se pot forma plăci şi pot deveni hiperkeratozice. Pot apărea eroziuni cu vezicule. De obicei, ambele mucoase bucale sunt afectate, deşi limba, buzele şi gingiile pot fi la fel de bine. Leziunile cutanate apar în 10% până la 60% din cazurile de lichen plan oral. Biopsia trebuie efectuată dacă există îndoieli cu privire la diagnostic sau dacă apar vezicule, plăci sau eroziuni în lichenul plan oral.

Alte locaţii includ: (1) organele genitale, ca leziuni papulare, inelare sau erozive pe penis, scrot, labii mari, labii mici şi vagin; (2) scalpul, cu piele atrofie si alopecie cicatrizanta; şi (3) unghiile, cu distrugerea pliului şi patului unghiei şi cu aşchiere longitudinală.

Variante

Hipertrofic: plăci mari groase pe picioare şi tibie; mai frecvent la bărbaţii afro-americani. Leziunile hipertrofice pot deveni hiperkeratotice.

Foliculare: papule şi plăci individuale keratotic-foliculare care duc la alopecie cicatricială. Sindromul Graham Little este un complex de leziuni foliculare spinoase, orice lichen plan şi alopecie cicatricială.

Vezicular: Dezvoltarea de leziuni veziculoase sau buloase în interiorul sau independent de leziuni. În cel din urmă, imunofluorescenţa directă este în concordanţă cu pemfigoidul bulos, iar pacienţii au autoanticorpi imunoglobulină (Ig) G pemfigoid buloasă.

Actinicus: Leziuni papulare în zonele expuse la soare, în special pe dorsul mâinilor şi braţelor.

Ulcerativ: ulcere rezistente la terapie, în special pe tălpi, care necesită grefare de piele.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Etiologia este adesea necunoscută. Medicamentele, metalele sau infecţiile (virusul hepatitei C) care au ca rezultat alterarea imunităţii mediate celular pot juca un rol. Susceptibilitatea genetică asociată antigenului leucocitar uman explică o predispoziţie la unii pacienţi. Sistemul imunitar joacă un rol, aşa cum demonstrează două constatări: în primul rând, imunoglobulinele (în primul rând IgM; posibil şi IgA şi IgG) şi complementul (C3) se găsesc la nivelul

joncţiunea dermo-epidermică în 95% din leziunile de lichen plan. În al doilea rând, leziunile pot apărea cu anumite medicamente, reacţii ale bolii grefă versus gazdă, dermatomiozită şi ca manifestări cutanate ale limfomului malign. Factorul imunitar primar implicat pare a fi procese mediate de celule. În leziunile precoce, celulele T helper (TH) activate vizează celulele bazale, care pot avea modificări antigenice. Celulele T supresoare (Ts) predomină în leziunile mai vechi.

Studiile epidemiologice au demonstrat o prevalenţă mai mare a infecţiei cu virusul hepatitei C la pacienţii cu lichen plan decât în populaţia normală. Cu toate acestea, o relaţie patogenă nu a fost încă stabilită.

Incidenţă, debut şi curs

Deşi nu este obişnuit, lichenul plan apare la 6 la 1000 de pacienţi consultaţi de dermatologi, cu o prevalenţă anuală de 4,4 la 1000 de oameni în Statele Unite. Cu toate acestea, lichenul plan oral poate fi cea mai frecventă cauză a leziunilor albe la nivelul gurii, care apar la 0,5% până la 1% dintre pacienţii dentari. Femeile tind să fie afectate mai mult decât bărbaţii, iar vârsta de debut este de 30 până la 60 de ani.

Debutul poate fi acut sau insidios, cu leziuni care rămân de la luni la ani. Cursul lichenului plan oral poate fi cronic, durând de la luni la ani. Aproximativ două treimi dintre pacienţi au o rezoluţie spontană în decurs de 1 an. Recidiva este mai puţin frecventă în ambele forme, fiind observată la mai puţin de 20% dintre pacienţi. Pacienţii cu afectare a membranei mucoase au de obicei un curs mai prelungit, care poate dura luni până la zeci de ani, deşi 50% experimentează remisie în decurs de 2 ani. Incidenţa carcinomului bucal cu celule scuamoase la persoanele cu lichen plan oral este cu 5% mai mare decât la cei cu leziuni în alte locaţii.

Lista posibilelor medicamente cauzale este lungă. Cele mai frecvente sunt aurul, agenţii antimalarice, penicilamina, diureticele tiazidice, beta-blocantele, antiinflamatoarele nesteroidiene, chinidina şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.1 Intervalul dintre administrarea agentului infractor şi dezvoltarea erupţiilor medicamentului lichenoid este de obicei de câteva luni, variind de la 10 zile la câţiva ani11.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Amalgame dentare

Amalgamurile dentare par să joace un rol în etiologia lichenului plan oral. Într-un studiu, 161 de pacienţi cu reacţii lichenoide cronice (142) sau lichen plan oral (19) au suferit înlocuirea obturaţiilor cu amalgam de mercur cu substanţe alternative. Cinci pacienţi au servit drept martori, fără restaurare. Evaluarea la 6 până la 12 luni după restaurare a arătat că 95% dintre pacienţii cu reacţii lichenoide cronice au avut o îmbunătăţire marcată sau restabilire completă a mucoasei normale. Efectul a fost mai evident pentru cei cu coroane de aur decât cei cu coroane CM (pe bază de paladiu). În grupul de lichen plan oral, acele zone de leziuni aflate în contact cu amalgamul au prezentat o îmbunătăţire la 63% dintre pacienţi, dar leziunile din alte locuri nu au fost afectate.2 Un al doilea studiu a constatat că, dacă coroanele de aur sunt deja prezente, pacienţii ar trebui să fie supuşi unui test de plasture pentru alergia la aur; îndepărtarea coroanelor ar trebui luată în considerare la cei cu rezultate pozitive.3 Primul studiu minimizează semnificaţia testării cu plasture pentru mercur, deoarece mulţi pacienţi cu plasture negative au răspuns în continuare la îndepărtarea amalgamului. Cu toate acestea, în cazurile de reacţii pozitive la patch-test la compuşii de mercur, parţiale sau complete

Terapia fotodinamică

O analiză retrospectivă a 50 de pacienţi cu lichen plan cutanat generalizat trataţi cu radiaţii ultraviolete B în bandă largă (n = 7) sau în bandă îngustă (n = 43) a arătat un răspuns complet în 70%; 85% dintre aceşti respondenţi erau încă în remisie după o medie de 34,7 luni.6 Un alt raport este cel al unui bărbat de 64 de ani cu lichen plan al penisului care nu a răspuns la steroizi; în acest caz terapia fotodinamică a fost precedată (cu 4 ore înainte de tratament) de aplicarea unguentului cu acid 5-aminolevulinic (20%). Zona a fost iradiată cu o lampă Paterson-Whitehurst (Institutul Paterson, Christie Hospital, Manchester, Regatul Unit) la o lungime de undă centrală de 630 nm şi o bandă de trecere dreptunghiulară de 27 nm. Doza a fost crescută treptat la 50 J/cm2 la o rată de fluenţă de 55 mW/cm2 pentru a preveni edemul şi fimoza. Tratamentul a fost repetat după 6 săptămâni. Leziunile s-au rezolvat complet după încă 4 săptămâni, fără recidivă la 6 luni.7 Terapia fotodinamică cu ultraviolet A-1 în doză medie a tratat cu succes lichenul plan ulcerativ al picioarelor într-un alt caz.8

Suplimente şi medicamente botanice

Corectarea nivelurilor scăzute de vitamine B1 şi B6 a dus la îmbunătăţirea atât clinică, cât şi subiectivă la majoritatea trataţilor, dar nu a produs remisiunea completă a leziunilor.9

Vitamina A şi Beta-Caroten

Şase pacienţi cu lichen plan hipertrofic al palmelor sau tălpilor au utilizat acid retinoic topic (0,1% în bază de vaselină) de trei ori pe zi timp de 3 săptămâni. Această frecvenţă a provocat iritaţii, aşa că aplicarea a fost schimbată la două până la trei ori la două zile. Regresia a avut loc după 2 până la 3 săptămâni. Durata tratamentului a fost nespecificată în raportul de studiu. Două cazuri au prezentat uşoare recidive după 3 până la 4 luni.10

Un al doilea studiu a comparat acidul retinoic topic 0,05% (RA) şi acetonida de fluocinolonă 0,1% (FA) aplicate de patru ori pe zi. Treizeci şi trei de pacienţi cu stadii variate de lichen

plan oral au primit alternativ RA (15) sau FA (18); 56% dintre pacienţii cărora li sa administrat FA s-au îmbunătăţit, dar doar 13% dintre pacienţii cărora li sa administrat RA s-au îmbunătăţit. Amploarea modificării a fost mai mare şi în grupul FA.11 Doze mici de acid vitamina A aplicate local au produs ameliorarea sau regresia lichenului plan hipertrofic al palmelor sau tălpilor la un număr mic de pacienţi.12 Gelul cu retinaldehidă 0,1% a prezentat o eficacitate clinică bună la 17 pacienţi cu lichen plan oral, rezultând o îmbunătăţire cu 6% şi o ameliorare a leziunilor cu 6% şi 82% confirmate. scăderea filagrinei şi a CK-10 ca markeri ai diferenţierii terminale.13 Într-un studiu pe 7 pacienţi cu lichen plan fie al penisului, fie al regiunii anale, aplicarea acidului retinoic 0,1% în Orabase peste noapte şi 10 mg (33.330 UI) de acid retinoic oral de trei până la patru ori pe zi, timp de 3 zile până la 3 săptămâni, s-a îmbunătăţit în toate cazurile14 sau rezoluţia s-a îmbunătăţit.

Într-un alt studiu, 18 pacienţi cu displazie a mucoasei (10 leucoplazie, 4 lichen plan, 3 eritroplazie, 1 leucokeratoză) au fost evaluaţi pentru vitamina A seric, beta-caroten şi nivelurile de acid cis-retinoic, care au fost normale scăzute. Toţi pacienţii au primit beta-caroten 30 mg de patru ori pe zi. Boala la 1 pacient s-a agravat, a rămas stabilă la 9 şi s-a îmbunătăţit la 8, cu o eventuală rezolvare completă la 6 dintre cei cu ameliorare. Pacienţii cu boală stabilă au fost apoi trataţi cu izotretinoină (Accutane 10 mg de trei ori pe zi) în asociere cu beta-caroten; 3 au prezentat îmbunătăţiri. Răspunsul la tratament a fost mult mai mare la fumători (30 de pachete pe an sau mai mult) decât la nefumători.15

Retinoizi sintetici

În urma terapiei topice cu acid 13-cis-retinoic 0,1% timp de 8 săptămâni, s-a observat o restabilire a morfologiei celulelor fiziologice la un grup mic de pacienţi cu lichen plan oral.16 Atât izotretinoina 0,05%, cât şi 0,18% par a fi, de asemenea, eficiente în îmbunătăţirea semnificativă a lichenului planuziv oral atrofic.17

Glicirizină

Şaptesprezece pacienţi cu lichen plan oral şi hepatită C au fost împărţiţi în două grupuri; 9 au primit glicirizină intravenoasă şi 8 au primit informaţii despre igiena dentară. Grupul de tratament a primit 40 ml dintr-o soluţie 0,2% de glicirizină zilnic timp de patru săptămâni consecutive. Şase dintre cei nouă pacienţi trataţi au demonstrat o îmbunătăţire clinică. Pacienţii care au răspuns au avut tendinţa de a avea doar o creştere uşoară a alanin transaminazei (ALT) şi aspartat transaminazei (AST) serice.18

Aloe Vera

Treizeci şi patru de femei cu lichen plan vulval, cu leziuni erozive şi ulcerative în 83% şi, respectiv, 17%, au fost randomizate în două grupuri pentru a primi fie gel de aloe topic, fie placebo. Din 17 pacienţi trataţi cu Aloe vera, 14 (82%) s-au îmbunătăţit clinic cu cel puţin 50% după 8 săptămâni de tratament, în timp ce 1 (5%) din 17 pacienţi trataţi cu placebo au avut un răspuns similar (P <0,001). Niciun grup nu a prezentat efecte secundare.19

Acid hialuronic

Un total de 124 de pacienţi cu lichen plan oral eroziv au participat la un studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo pentru a evalua eficacitatea unui preparat topic de acid hialuronic (HA) 0,2% timp de 28 de zile. Aplicarea HA locală a produs o reducere semnificativă (P <0,05) a scorurilor de durere în comparaţie cu placebo până la 4 ore după aplicare; a existat, de asemenea, o reducere semnificativă (P <0,05) a dimensiunii zonei erozive/ulcerate după 28 de zile de tratament comparativ cu valoarea iniţială. Trebuie avute în vedere aplicaţii foarte frecvente pentru a obţine un beneficiu clinic mai semnificativ.20

Purslane

Douăzeci de pacienţi cu lichen plan oral au primit 235 mg purslane pe zi şi 17 au primit placebo timp de 3 luni. Aproximativ 83% dintre pacienţii cu purslane au răspuns cu o îmbunătăţire clinică parţială sau completă, comparativ cu o îmbunătăţire parţială la 17% din grupul placebo. Conform scorurilor Visual Analog Scale (VAS), un răspuns parţial sau complet a fost observat la toţi pacienţii trataţi cu purslane, în timp ce 71% dintre martori au demonstrat răspunsuri parţiale (P <0,001).21

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dacă leziunile sunt orale şi pacientul are obturaţii semnificative pe bază de metal, trebuie luată în considerare detoxifierea cu metale grele şi înlocuirea obturaţiilor metalice.

Tratamente topice

Aplicaţi de patru ori pe zi

Vitamina A (soluţie 0,1%): Poate provoca inflamaţii şi poate creşte uşor durerea temporar.

Gel cu acid hialuronic

Gel de aloe vera

Glicirizină: aplicare locală

Tratamente orale

Vitamina A: 33.330 UI de trei până la patru ori pe zi timp de 3 zile până la 3 săptămâni în timp ce se monitorizează enzimele hepatice sau beta-carotenul 30 mg de patru ori pe zi

Purslane: 235 mg plantă uscată pe zi

Tratament intravenos

Glicirizină: 40 ml de soluţie 0,2% pe zi timp de 4 săptămâni consecutive.

REFERINȚE

Ellgehausen P, Elsner P, Burg G. Lichen plan indus de medicamente. Clin Dermatol. 1998;16:325-332.

Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Efectul înlocuirii amalgamului dentar asupra reacţiilor lichenoide orale. J Dent. 1996;24: 41-45.

Izumi AK. Gingivostomatită alergică de contact datorată aurului. Arch Dermatol Res. 1982;272:387-391.

Laeijendecker MD Ronald, Dekker MD, PhD Sybren K, Burger MD Piet M, et al. Lichenul plan oral şi alergie la restaurările cu amalgam dentar. Arch Dermatol. 2004;140:1434-1438.

Wong L, Freeman S. Leziuni orale lichenoide (OLL) şi mercur în obturaţii cu amalgam. Dermatita de contact. 2003 februarie;48(2):74-79.

Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G,

et al. Tratamentul cu ultraviolete-B pentru lichenul plan cutanat: experienţa noastră cu 50 de pacienţi. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008 Apr;24(2):83-86.

Sehgal VN, Abraham GJ, Malik GB. Terapia cu griseofulvină în lichenul plan. Un studiu controlat dublu-orb. Br J Dermatol. 1972;87:383-385.

Mansura A, Alkalay R, Slodownik D, et al. Ultraviolete A-1 ca tratament pentru lichenul plan ulcerativ al picioarelor. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006 iunie;22(3):164-165.

Jolly M, Nobile S. Statutul vitaminic al pacienţilor cu lichen plan oral. Aust Dent J. 1977 Dec;22(6):446-450.

Gunther S. Administrarea topică a acidului vitaminei A (acid retinoic) în keratozele palmare: calozităţi, eczeme hiperkeratotice, lichen plan hipertrofic, pitiriazis rubra pilaris. Dermatologica. 1972;145:344-347.

Buajeeb W, Kraivaphan P, Pobrurksa C. Eficacitatea acidului retinoic topic în comparaţie cu acetonida de fluocinolonă topică în tratamentul lichenului plan oral. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83:21-25.

Gunther S. Terapia acidă locală cu vitamina A în hiperkeratozele palmare/plantare (autori transl). Z Orthop Ihre Grenzgeb. German. 1975 Oct;113(5):916-919.

Boisnic S, Licu D, Ben Slama L, et al. Tratament topic cu retinaldehidă în lichenul plan oral şi leucoplazie. Int J Tissue React. 2002;24(4):123-130.

Gunther S. Efectul acidului retinoic în lichenul plan al organelor genitale şi al regiunii perianale. Fr. J Vener Dis. 1973 Decembrie;49(6):553-554.

Malaker K, Anderson BJ, Beecroft WA, et al. Managementul displaziei mucoasei orale cu acid beta-caroten retinoic: un studiu pilot încrucişat. Cancer Detect Prev. 1991;15:335-340.

Mastrangelo F, Dolci M, Stuppla L, et al. Analiza SEM a lichenului plan oral înainte şi după tratamentul cu acid 13 cis-retinoic. Int J Immunopathol Pharmacol. 2007 ianuarie-martie;

20(1 Suppl 1):75-79.

Scardina GA, Messina P, Carini F, et al. Un studiu randomizat care evaluează eficacitatea diferitelor concentraţii de izotretinoină în gestionarea lichenului plan. Int J Oral Maxilofac Surg. 2006 ianuarie;35(1):67-71.

Da Nagao Y, Sata M, Suzuki H, et al. Eficacitatea glicirizinei pentru lichenul plan oral la pacienţii cu infecţie cronică cu VHC. J Gastroenterol. 1996;31: 691-695.

Rajar UD, Majeed R, Parveen N, et al. Eficacitatea gelului de aloe vera în tratamentul lichenului plan vulval. J Coll Physicians Surg Pak. 2008 Oct;18(10):612-614.

Nolan A, Badminton J, Maguire J, et al. Eficacitatea acidului hialuronic topic în gestionarea lichenului plan oral.

J Oral Pathol Med. 2009 Mar;38(3): 299-303.

Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, et al. Eficacitatea purslane în tratamentul lichenului plan oral. Phytother Res. Februarie 2010;24(2):240-244.

CAPITOLUL 187

Degenerescenta maculara

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Pierderea progresivă a vederii din cauza degenerării maculei.

Examenul oftalmologic poate evidenţia pete de pigment în apropierea maculei şi neclaritatea marginilor maculare.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Macula, zona retinei unde se concentrează majoritatea imaginilor, este porţiunea ochiului responsabilă pentru vederea fină. Degenerarea maculei este cauza principală a pierderii vizuale severe în Statele Unite şi Europa la persoanele de 55 de ani şi peste şi este a doua după cataractă ca cauză a scăderii vederii la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Se estimează că peste 150.000 de americani sunt orbi din punct de vedere legal din cauza degenerescenţei maculare asociate vârstei (ARMD), cu 20.000 de cazuri noi în fiecare an.1,2

Tipuri de degenerescenţă maculară

Cele mai frecvente două tipuri de ARMD sunt forma atrofică (uscată), de departe cea mai comună, şi forma neovasculară (umedă). În oricare dintre forme, pacienţii pot prezenta vedere înceţoşată. Pacientul poate observa că obiectele drepte apar distorsionate sau îndoite; prezenţa unei pete întunecate în apropierea sau în jurul centrului câmpului vizual; şi, în timp ce citeşti, că părţi din cuvinte lipsesc.

Degenerescenţa maculară uscată legată de vârstă

Între 80% şi 95% dintre persoanele cu ARMD au forma uscată a bolii.

Leziunile primare sunt modificări atrofice ale epiteliului pigmentat retinian (RPE), care constituie stratul cel mai interior al retinei. Aparent, începând de la începutul vieţii şi continuând de-a lungul vieţii, celulele RPE acumulează treptat saci de resturi celulare (lipofuscină). Corpii de lipofuscină sunt fie rămăşiţe de molecule anormale incomplet degradate din celulele RPE deteriorate, fie derivaţi ai membranelor de baghete şi conuri fagocitate. Engorgerea progresivă a celulelor RPE cu lipofuscină este asociată cu extrudarea componentelor tisulare precum hialina, sialomucina şi cerebrozida. Excrescenţe distinctive de sub RPE care apar la examinarea oftalmoscopică sunt denumite drusen. Formarea

drusenelor este rezultatul unei leziuni ale radicalilor liberi similare tipului de deteriorare care induce cataracta (vezi capitolul 208). Cu toate acestea, scăderea aportului de nutrienţi, sânge şi oxigen a retinei sunt un precursor al dezvoltării druselor şi al degenerescenţei maculare ulterioare.

Boala progresează lent şi se pierde doar vederea centrală; vederea periferică rămâne intactă. Este rar ca cineva să devină total orb de la ARMD uscat. În prezent, nu există un tratament medical standard pentru această formă comună de ARMD, deşi utilizarea suplimentelor nutritive concepute pentru a aborda daunele oxidative subiacente devine standardul „neoficial" de îngrijire.

Degenerescenţa maculară umedă legată de vârstă

ARMD umedă este cunoscută şi sub numele de formă neovasculară sau ARMD avansată. Afectează 5% până la 20% dintre persoanele cu ARMD. ARMD umedă se caracterizează prin creşterea vaselor de sânge anormale. Deoarece boala poate progresa rapid până la un punct în care intervenţia chirurgicală nu poate fi utilizată, tratamentul trebuie efectuat cât mai curând posibil. Un simptom precoce comun al ARMD umed este că liniile drepte par ondulate.

ARMD umedă poate fi tratată destul de eficient în stadiile incipiente cu terapia de fotocoagulare cu laser. Terapia fotodinamică folosind medicamente fotosensibile (verteporfină) şi un laser cu putere redusă3 sau radioterapia cu doze mici sunt, de asemenea, alternative.4 Sunt, de asemenea, folosiţi agenţi antiangiogenici sau anti-factorul de creştere a endoteliului vascular (anti-VEGF). Aceste medicamente pot provoca regresia vaselor de sânge anormale şi îmbunătăţirea vederii atunci când sunt injectate direct în umoarea vitroasă a ochiului. Injecţiile trebuie repetate lunar sau bilunar. Exemple de aceşti agenţi includ ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin) şi pegaptanib (Macugen).1,2

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Scopul principal de tratament al formei uscate şi prevenirea formei umede a ARMD implică utilizarea de antioxidanţi şi substanţe naturale care corectează patofiziologia subiacentă - deteriorarea radicalilor liberi şi oxigenarea slabă a maculei. Acest lucru poate fi realizat prin reducerea factorilor de risc pentru ARMD prin nefumatul, concentrarea pe factorii preventivi împotriva aterosclerozei, creşterea aportului alimentar de fructe şi legume proaspete şi suplimentarea cu antioxidanţi nutriţionali şi botanici.

În special, fumatul de tutun creşte foarte mult riscul de ARMD.5 Cineva care fumează un pachet de ţigări pe zi pentru o perioadă semnificativă de timp îşi creşte riscul de ARMD de două până la trei ori faţă de cel al unei persoane care nu a fumat niciodată.5,6 Acest risc nu revine la rata de control decât după ce o persoană a renunţat la fumat timp de 15 ani.6

Există, de asemenea, o componentă genetică puternică de luat în considerare. Deşi au fost identificaţi o serie de markeri genetici, istoricul familial poate fi cea mai convenabilă metodă de screening. Riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta degenerescenţă maculară în

stadiu avansat este de 50% pentru persoanele care au o rudă cu degenerescenţă maculară, comparativ cu 12% pentru persoanele care nu au - un risc de patru ori mai mare. Deşi scanările genomice ale familiei a 364 de familii au dezvăluit că o regiune a cromozomului 10 conţine posibil o asociere cu ARMD7, diversitatea fenotipului şi debutul tardiv al bolii complică fezabilitatea studiilor de legătură. În mod interesant, greutatea mai mare la naştere şi raportul circumferinţă capului/greutatea la naştere mai mică sunt asociate cu un risc semnificativ mai mare.8

Reducerea şi prevenirea aterosclerozei

Deşi ateroscleroza este acum un factor de risc bine acceptat pentru degenerescenta maculară, această asociere a fost neconfirmată până în 1995.9 În studiul de confirmare, 104 subiecţi cu şi 1324 subiecţi fără degenerescenţă maculară au fost evaluaţi pentru ateroscleroză prin determinarea ultrasonografică a grosimii intimal-mediale, măsurarea prezenţei plăcilor în arterele carotide şi a carotidei plăcite. pentru raportul tensiunii arteriale sistolice gleznă/braţ (un indicator al aterosclerozei periferice). Rezultatele au indicat că la subiecţii cu vârsta mai mică de 85 de ani, plăcile din bifurcaţia carotidiană au fost asociate cu o prevalenţă de 4,7 ori mai mare a degenerescenţei maculare. Ateroscleroza extremităţilor inferioare a fost asociată cu un risc de 2,5 ori mai mare. Aceste rezultate au indicat că măsurile menite să reducă riscul de ateroscleroză sunt de mare importanţă în prevenirea şi tratamentul degenerescenţei maculare (a se vedea capitolul 148 pentru un program cuprinzător de prevenire şi inversare).

Dieta

O serie de factori dietetici sunt importanţi. Nu este surprinzător, aceştia reflectă acei factori dietetici care previn alte boli degenerative cronice, inclusiv ateroscleroza. O dietă bogată în fructe şi legume este asociată cu un risc mai scăzut de DMLA. Probabil că această protecţie este rezultatul unui aport mai mare de vitamine şi minerale antioxidante.10-12 Cu toate acestea, diverse componente alimentare „neesenţiale" – cum ar fi flavonoidele şi carotenii non-provitaminici A luteina, zeaxantina şi licopenul – se dovedesc a fi chiar mai importante în protejarea împotriva DMLA decât zincul, vitamina C şi antioxidanţii tradiţionali (de exemplu, vitamina C şi E şi antioxidanţii tradiţionali). Macula, în special porţiunea sa centrală, fovea, îşi datorează culoarea galbenă concentraţiei mari de luteină şi zeaxantină. Aceşti carotenoizi galbeni funcţionează în prevenirea leziunilor oxidative ale zonei retinei responsabile de vederea fină şi, evident, au un rol central în protejarea împotriva dezvoltării degenerescenţei maculare.13,14.

Carotenul licopen, o componentă a roşiilor şi a altor fructe şi legume roşii, este de asemenea protector. Într-un studiu, persoanele cu conţinut de licopen în chintila cea mai inferioară au avut de două ori mai multe şanse de a avea ARMD.12

Consumul moderat de vin este asociat şi cu un risc scăzut de DMLA.15 Vinul roşu conţine antociani, antioxidanţi puternici care sunt probabil responsabili de efectul protector. Este

important de menţionat că consumul de bere a crescut acumularea de druse şi riscul de boală maculară exudativă16 şi, prin urmare, trebuie evitat.

La fel ca în ateroscleroză, tipul de grăsime alimentară pare să joace un rol în ARMD. Un studiu de cohortă pe 261 de indivizi cu stadii incipiente sau intermediare de ARMD a dezvăluit un risc crescut de progresie de două ori cu un aport ridicat de grăsimi animale şi produse de panificaţie procesate. În schimb, aportul mai mare de peşte şi nuci a fost asociat cu un risc mai scăzut de progresie a DMRA.17 Aportul de acizi graşi omega-3 cu lanţ lung reduce incidenţa DMRA şi s-a dovedit a fi invers asociat cu progresia de 12 ani la DMRA.18-20.

Suplimente nutritive

Pe lângă recomandarea unei diete bogate în antioxidanţi, suplimentarea cu antioxidanţi nutriţionali (de exemplu, vitamina C, seleniu, beta-caroten şi vitamina E) este cu siguranţă importantă în tratamentul şi prevenirea degenerescenţei maculare. Studiile efectuate de grupul de cercetare Age-Related Eye Disease Study (AREDS) confirmă că o combinaţie a acestor nutrienţi va produce probabil rezultate mai bune decât orice nutrient singur; mai mult decât atât, alte studii au arătat că deficienţa niciunui dintre aceşti antioxidanţi singur nu explică starea antioxidantă afectată în DMLA.21 În schimb, statusul antioxidant mai scăzut reflectă scăderea unei combinaţii de nutrienţi.10 Cantităţile zilnice specifice de antioxidanţi şi zinc utilizate de cercetătorii studiului au fost de 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E (echivalent cu 15caroten, etichetat cu 15 mg). 25.000 UI de vitamina A), 80 mg de zinc sub formă de oxid de zinc şi 2 mg de cupru sub formă de oxid cupric.

În plus faţă de cercetarea AREDS, mai multe studii care utilizează diverse formule antioxidante pe bază largă disponibile comercial au arătat rezultate promiţătoare. De exemplu, un studiu de 2 ani a demonstrat că progresia DMRA uscată ar putea fi oprită (dar nu inversată) cu o capsulă antioxidantă cu spectru larg de 14 componente (Ocuguard).22 Un studiu retrospectiv al unui supliment nutriţional numit ICAPS Plus (care conţine beta-caroten, vitaminele C şi E, zinc, cupru, cupru, mangan şi seleniu, au comparat pacienţii cu preparatul obişnuit cu riboflavină) 37 de pacienţi care au folosit doar un flacon şi care au servit drept martori. Dintre pacienţii trataţi, 15 au arătat o îmbunătăţire a vederii cu o linie sau mai multe pe o diagramă de acuitate vizuală, comparativ cu doar 6 din grupul de control. În plus, 3 din cei 38 din grupul de tratament au pierdut o linie sau mai multe ale vederii, comparativ cu 13 din grupul de control.23 Într-un al doilea studiu clinic prospectiv, raportat în aceeaşi revizuire, au fost evaluate sensibilitatea vederii şi la contrast. După 6 luni, acuitatea vizuală a fost aceeaşi sau mai bună la 36 din 61 de control, comparativ cu 168 din 192 de pacienţi trataţi.

Vitaminele B sunt de asemenea importante. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 5442 profesionişti din domeniul sănătăţii cu vârsta de 40 de ani şi peste, cu boală cardiovasculară preexistentă sau trei sau mai mulţi factori de risc cardiovascular, au primit aleatoriu o combinaţie de acid folic (2,5 mg/zi), clorhidrat de piridoxină (50 mg/zi) şi cianocobalamină (1 mg/zi) sau placebo (1 mg/zi). După o medie de

7,3 ani de tratament şi urmărire, au existat 55 de cazuri de ARMD în grupul de tratament combinat şi 82 în grupul placebo. Pentru ARMD semnificativ vizual, au existat 26 de cazuri în grupul de tratament combinat şi 44 în grupul placebo. Aceste rezultate indică un risc relativ redus cu 34% şi, respectiv, cu 41%.24

luteină

Pe lângă o dietă bogată în luteină, suplimentarea cu luteină suplimentară este benefică. Un studiu dublu-orb de 12 luni, Lutein Antioxidant Supplementation Trial,25 a încercat să determine dacă suplimentarea nutriţională cu luteină sau luteină împreună cu antioxidanţi, vitamine şi minerale a îmbunătăţit funcţia vizuală şi simptomele în DMRA atrofică. densitatea optică a pigmentului macular al ochiului, acuitatea vizuală echivalentă cu Snellen şi sensibilitatea la contrast. Pacienţii care au primit placebo, totuşi, nu au prezentat modificări semnificative în niciuna dintre rezultatele măsurate.

Într-un studiu care a utilizat o formulare foarte cuprinzătoare, 27 de pacienţi cu DMLA neavansat şi acuitate vizuală la sau egală cu 0,2 logaritm al unghiului minim de rezoluţie au fost înrolaţi şi împărţiţi aleatoriu în două grupuri similare de vârstă: 15 pacienţi au primit suplimente orale de vitamina C (180 mg), vitamina E (30 mg), zinc (22,5 mg), cupru (10 mg), lutein (10 mg), cupru (10 mg) mg) şi astaxantina (4 mg) zilnic timp de 12 luni, în timp ce 12 pacienţi nu au primit suplimente alimentare în aceeaşi perioadă. Rezultatele au indicat clar, pe baza densităţilor de amplitudine a răspunsului la electroretinogramă multifocală şi a evaluărilor acuităţii vizuale, că ARMD în stadiu incipient poate răspunde pozitiv cu suplimentarea cu carotenoizi şi antioxidanţi.26

Consultaţi capitolul 69 pentru mai multe informaţii despre luteină, zeaxantina şi astaxantina.

Zinc

Zincul joaca un rol esential in metabolismul retinei, iar persoanele in varsta prezinta un risc crescut de deficit de zinc. În plus faţă de studiile cu o combinaţie de nutrienţi, un studiu prospectiv de 2 ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 151 de subiecţi cu ARMD uscat, a demonstrat că grupul care a luat 200 mg/zi de sulfat de zinc (aproximativ 80 mg de zinc elementar) a avut o pierdere vizuală semnificativ mai mică decât grupul placebo. sau suplimentele de zinc intarzie degenerescenta maculara legata de varsta.

Într-un alt studiu care a utilizat un supliment de zinc-monocisteină (ZMC), 40 de subiecţi cu ARMD au fost randomizaţi fie la ZMC 25 mg, fie la placebo de două ori pe zi timp de 6 luni. Până la sfârşitul acelui timp, grupul ZMC a arătat o acuitate vizuală îmbunătăţită şi sensibilitate la contrast. Timpul de recuperare a fulgerului macular s-a scurtat în grupul ZMC la 3 luni cu 2,1 până la 3,6 s şi la 6 luni cu 7,2 s până la 7,4 s. Nu a avut loc nicio îmbunătăţire în grupul placebo. ZMC a fost bine tolerat, cu o rată a iritaţiei gastrointestinale sub 2%.28

Trebuie remarcat faptul că un studiu dublu-orb la 112 pacienţi cu ARMD umedă nu a demonstrat niciun beneficiu cu suplimentarea cu zinc.29

Extracte bogate în flavonoide

Extractele bogate în flavonoide de afin (Vaccinium myrtillus), Ginkgo biloba sau sâmburi de struguri (Vitis vinifera) oferă beneficii semnificative în prevenirea şi tratamentul ARMD. Pe lângă faptul că posedă o activitate antioxidantă excelentă, s-a demonstrat că toate cele trei extracte exercită efecte pozitive asupra fluxului sanguin şi a funcţiei retinei. Studiile clinice la oameni au demonstrat că toate trei sunt, de asemenea, capabile să oprească pierderea progresivă a DMRA uscată şi, posibil, chiar să îmbunătăţească funcţia vizuală.30-33 Dintre cele trei extracte, extractele de afine standardizate pentru a conţine 25% antocianidine par a fi cele mai utile. Antocianozidele V. myrtillus au o afinitate foarte puternică pentru epiteliul pigmentat retinian care constituie porţiunea optică sau funcţională a retinei, întărind structurile de colagen ale retinei şi prevenind deteriorarea radicalilor liberi. Deoarece epiteliul pigmentat retinian este porţiunea ochiului afectată în ARMD, antocianozidele V myrtillus par a fi agenţi terapeutici ideali pentru tulburare. Cu toate acestea, extractul de G. biloba cu un conţinut de 24% flavoglicozide de ginkgo este poate o alegere mai bună dacă pacientul prezintă şi semne de insuficienţă cerebrovasculară. Extractul din seminţe de struguri poate fi cel mai util la pacientul cu fotofobie semnificativă sau vedere slabă pe timp de noapte.

Exercita

Deşi exerciţiul ar putea să nu joace un rol în inversarea sau prevenirea directă a ARMD, pacienţii cu deficienţă de vedere ar trebui să ia în considerare antrenamentul de forţă şi echilibru pentru a minimiza riscul de cădere.18

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Ca şi în cazul majorităţii bolilor, prevenirea sau tratamentul ARMD într-un stadiu incipient este cel mai eficient. Tratamentul formei umede este în mod clar fotocoagularea cu laser aplicată cât mai curând posibil. Deoarece deteriorarea radicalilor liberi şi lipsa alimentării cu sânge şi oxigen a maculei par a fi principalele cauze ale degenerescentei maculare, consumul de suplimente antioxidante şi promovarea fluxului sanguin retinian sunt cheile unui tratament eficient.

Utilizarea suplimentelor nutriţionale în ARMD a fost supusă unei analize extinse cost/beneficiu. În comparaţie cu nicio terapie, terapia antioxidantă a dat un raport cost-eficacitate de 21.387 USD pe an de viaţă ajustat în funcţie de calitate (adică, a redus costurile medicale cu 21.387 USD pe an de viaţă ajustat în funcţie de calitate câştigat) şi a scăzut procentul de pacienţi cu DMLA care au dezvoltat vreodată deficienţă vizuală la ochiul care văd mai bine de la 4560%.

Dieta

Alimentele de evitat în ARMD sunt următoarele:

Alimente prăjite şi la grătar şi alte surse de radicali liberi

Grăsime animală

Produse de patiserie procesate

Bere

Alimentele care trebuie adăugate în dieta unui pacient cu ARMD sunt următoarele:

Legume galbene, legume verzi, produse din tomate (caroteni)

Boabele bogate în flavonoide (afine, mure, cireşe etc.)

, . , Medicamente botanice

în cei fără

Trebuie ales unul dintre următoarele extrase:

Extract de G. biloba (24% heterozide de ginkgo): 120 până la 240 mg/zi

Extract de V. myrtillus (afine) (25% conţinut de antocianidine): 120 până la 240 mg/zi

Extract din seminţe de struguri (95% conţinut procianidolic): 150 până la 300 mg/zi

Exercita

Antrenamentul de echilibru şi exerciţii de forţă, în special pentru pacienţii cu deficienţe de vedere.

de Jong PT. Degenerescenta maculara legata de varsta. N Engl J Med. 2006;355(14):1474-1485.

Kaufman SR. Evoluţii în degenerescenţa maculară legată de vârstă: diagnostic şi tratament. Geriatrie. 2009 Mar;64(3):16-19.

Meads C, Salas C, Roberts T, et al. Eficacitatea clinică şi cost-utilitatea terapiei fotodinamice pentru degenerescenţa maculară umedă legată de vârstă: o revizuire sistematică şi o evaluare economică. Evaluarea tehnologiei în sănătate. 2003;7:1-98.

Tratamentul degenerescenţei maculare asociate vârstei cu grupul de studiu pentru terapie cu radiaţii în doză mică: Rezultatele unui studiu controlat randomizat de radiaţii cu doze mici pentru degenerescenţa maculară legată de vârstă de tip umedă pe o perioadă de 1 an. Jpn J Oftalmol. 2003;47:626-627.

Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Factori de risc clinici pentru degenerescenta maculara legata de varsta: o revizuire sistematica si meta-analiză. BMC Oftalmol. 13 decembrie 2010;10:31. doi:10.1186/1471-2415-10-31.

Seddon JM, Willett WC, Speizer FE. Un studiu prospectiv al fumatului de ţigară şi al degenerescenţei maculare asociate vârstei la femei. JAMA. 1996;276:1141-1146.

Chung M, Loteria AJ. Actualizarea genetică a bolilor maculare. Oftalmol Clin North Am. 2002;15:459-465.

Hall NF, Gale CR, Syddall H, et al. Relaţia dintre dimensiunea la naştere şi riscul de degenerescenţă maculară legată de vârstă. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3641-3645.

Vinderling JR, Dielemans I, Bots ML. Degenerescenta maculara legata de varsta este asociata cu ateroscleroza. Studiul de la Rotterdam. Am J Epidemiol. 1995;142:404-409.

Statutul antioxidant şi degenerescenţa maculară neovasculară legată de vârstă. Grupul de studiu de caz-control al bolilor oculare. Arch Oftalmol. 1993;111:104-109.

Snodderly DM. Dovezi pentru protecţia împotriva degenerescenţei maculare asociate cu vârsta de către carotenoizi şi vitamine antioxidante. Am J Clin Nutr. 1995;62:1448S-1461S.

Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Antioxidanţii serici şi degenerescenţa maculară legată de vârstă într-un studiu de caz-control bazat pe populaţie. Arch Oftalmol. 1995;113:1518-1523.

Landrum JT, Bone RA, Kilburn MD. Pigmentul macular: un posibil rol în protecţia împotriva degenerescenţei maculare cauzate de vârstă. Adv Pharmacol. 1997;38:537-556.

Carpentier S, Knaus M, Suh M. Asociaţii între luteină, zeaxantina şi degenerescenta maculară legată de vârstă: o privire de ansamblu. Crit Rev Food Sci Nutr. 2009 Apr;49(4):313-326.

Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, et al. Consumul moderat de vin este asociat cu şansele scăzute de a dezvolta degenerescenţă maculară legată de vârstă în NHANES-1. J Am Geriatr Soc. 1998;46:1-7.

Ritter LL, Klein R, Klein BE, et al. Consumul de alcool şi maculopatia legată de vârstă în studiul Beaver Dam Eye. Am J Oftalmol. 1995;120:190-196.

Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progresia degenerescenta maculara legata de varsta: asociere cu grasimi alimentare, grasimi transnesaturate, nuci si aportul de peste. Arch Oftalmol. 2003;121:1728-1737.

Singh MA. Exerciţii pentru prevenirea şi tratarea dizabilităţii funcţionale. Clin Geriatr Med. 2002;18:431-462.

SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, et al. Relaţia dintre aportul alimentar de acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ lung omega-3 cu degenerescenta maculară incidentă legată de vârstă: raportul AREDS nr. 23. Arch Oftalmol. 2008 septembrie;126(9):1274-1279.

SanGiovanni JP, Agron E, Clemons TE,

et al. Aportul de acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ lung Omega-3 este invers asociat cu progresia de 12 ani către degenerescenta maculară avansată legată de vârstă. Arch Oftalmol. 2009 ianuarie;127(1):110-112.

Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, de suplimente în doze mari cu vitamine C şi E, beta caroten şi zinc pentru degenerescenta maculară legată de vârstă şi pierderea vederii. Grupul de Cercetare AREDS. Arch Oftalmol. 2001;119:1417-1436.

Richer S. Studiu oftalmic şi nutriţional al degenerescenţei maculare legate de vârstă. Partea 1: proiectare, subiecte şi proceduri şi Partea 2: intervenţie antioxidantă şi concluzii. J Am Optom Asoc. 1996;67:12-49.

Bartlett H, Eperjesi F. Degenerescenta maculara legata de varsta si suplimentarea nutritionala: o revizuire a studiilor controlate randomizate. Physiol oftalmic Opt. 2003;23:383-399.

Christen WG, Glynn RJ, Chew EY şi colab. Tratamentul combinat cu acid folic, piridoxină şi cianocobalamină şi degenerescenta maculară legată de vârstă la femei: Studiul asupra sistemului cardiovascular asupra femeilor cu antioxidanti şi acid folic. Arch Intern Med. 23 februarie 2009;169(4):335-341.

Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Studiu randomizat, dublu-mascat, controlat cu placebo, al suplimentelor cu luteină şi antioxidanţi în intervenţia degenerescenţei maculare atrofice legate de vârstă: studiul Veterans LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometrie. 2004;75:216-230.

Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, et al. Carotenoizi şi antioxidanţi în maculopatia legată de vârstă Studiu italian: modificări electroretinogramei multifocale după 1 an. Oftalmologie. 2008 Feb;115(2):324- 333:e2. Epub 2007 22 august.

Newsome DA, Swartz M, Leone NC, et al. Zincul oral în degenerescenta maculară. Arch Oftalmol. 1988;106:192-198.

Newsome DA. Un studiu clinic randomizat, prospectiv, controlat cu placebo al unui nou compus de zinc-monocisteină în degenerescenta maculară legată de vârstă. Curr Eye Res. 2008 iulie;33(7):591-598.

Stur M, Tittle M, Reitner A, et al. Zincul oral şi al doilea ochi în degenerescenta maculară legată de vârstă. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37:1225-1235.

Scharrer A, Ober M. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1981;178:386-389.

Caselli L. Studiu clinic şi electroretinografic asupra activităţii antocianozidelor. Arch Med Int. 1985;37:29-35.

Lebuisson DA, Leroy L, Rigal G. Tratamentul degenerescentei maculare senile cu extract de Ginkgo biloba: un studiu preliminar dublu-orb, de droguri vs placebo. Presse Med. 1986;15:1556-1558.

Corbe C, Boisin JP, Siou A. Vedere uşoară şi circulaţie corioretinală: studiu al efectului oligomerilor procianidolici (Endotelon). J Fr Oftalmol. 1988;11:453-460.

Rein DB, Saaddine JB, Wittenborn JS, et al. Eficacitatea costurilor a terapiei cu vitamine pentru degenerescenţa maculară legată de vârstă. Oftalmologie. 2007 iulie;114(7): 1319-1326.

CAPITOLUL 188

Menopauza

Tori Hudson, ND

IB

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Ultima menstruaţie spontană cu 12 luni înainte.

Vârsta medie la debut este de 51 de ani.

Simptomele pot include, dar nu includ neapărat bufeuri, transpiraţii nocturne, palpitaţii, dureri de cap, insomnie, schimbări de dispoziţie, anxietate, uscăciune vaginală, incontinenţă urinară, reumatism, oboseală, subţierea părului, uscăciune a pielii, acnee, păr facial, libido scăzut, infecţii ale vezicii urinare, modificări ale vaginului şi infecţii ale vezicii urinare, modificări cognitive neregulate. sângerări cu perimenopauză.

Evaluarea iniţială a femeii aflate la menopauză ar trebui să includă următoarele evaluări:

Istoricul medical personal detaliat, inclusiv o înţelegere a plângerii principale, trecerea în revistă a altor sisteme, istoricul medical, medicamentele trecute şi prezente, antecedentele familiale, obiceiurile şi istoricul alimentar, obiceiurile şi istoricul exerciţiilor fizice, istoricul social, ocupaţia

Examenul fizic general.

Examinarea sânilor.

Examen pelvin.

Teste de laborator de luat în considerare: hemoleucograma completă, panoul de chimie a sângelui, panoul lipidic cu subfracţii, panoul funcţiei tiroidiene, FSH, homocisteină, proteina C-reactivă, metaboliţi de estrogen.

Mamografie de screening.

Testarea densităţii osoase.

Citologie cervicală (test Papanicolau sau tehnologii pe bază de lichide).

Electrocardiogramă.

Colonoscopia.

Unele dintre aceste teste sunt efectuate în mod obişnuit fie iniţial, fie anual. Indicaţiile şi frecvenţa altor teste sunt determinate de istoricul individual de sănătate, riscurile de boală, problemele actuale de sănătate şi istoricul familial.

P INTRODUCERE

Menopauza denotă încetarea menstruației la o femeie, care apare de obicei când aceasta împlinește vârsta de 51 de ani. Douăsprezece luni fără o perioadă spontană este regula general acceptată pentru diagnosticarea menopauzei. Perioada de dinainte de menopauză este denumită perimenopauză, în timp ce perioada de după menopauză este denumită postmenopauză. În perioada de perimenopauză, femeile ovulează neregulat, rar sau deloc; prin urmare, încep să experimenteze modificări ale ciclului menstrual cu sau fără alte simptome.

Odată cu prelungirea speranței de viață, perioadele de menopauză și postmenopauză devin din ce în ce mai importante în viața unei femei. De fapt, femeia medie de astăzi se poate aștepta să trăiască cel puțin o treime din viață în stadiul de postmenopauză.

Până în 2015, aproape 50% dintre femeile din Statele Unite vor fi la menopauză. Între 1990 și 2020, populația aflată la menopauză din țară se va dubla. Această creștere dramatică a numărului de femei aflate la menopauză schimbă modul în care furnizorii de servicii medicale lucrează cu femeile și schimbă însăși medicina. Niciodată în istorie atât de mulți indivizi nu s-au confruntat cu același set de probleme de sănătate. Acum, mai mult ca niciodată, clinicienii au opțiuni pentru gestionarea menopauzei.

Tratamentul medical convențional actual al menopauzei implică în primul rând terapia hormonală (HT) pe termen scurt (1 până la 4 ani) pentru indicația primară a simptomelor vasomotorii moderate până la severe, folosind estrogen cu sau fără progestativ. Întrebarea evidentă este „Este necesară terapia de substituție hormonală?" Scopul acestui capitol este de a răspunde la această întrebare și de a oferi o abordare a perimenopauzei și menopauzei care oferă multe opțiuni diferite.

p CONSIDERAȚII GENERALE

Obiectivele unei abordări de medicină integrativă a menopauzei sunt de a oferi ameliorarea simptomelor comune ale menopauzei și de a preveni și/sau trata osteoporoza, bolile cardiovasculare și alte boli ale îmbătrânirii, minimizând în același timp riscurile de cancer de sân, boli coronariene (CHD), tromboembolism venos, accident vascular cerebral și boli ale vezicii biliare. Procesul de evaluare dezvăluie simptomele de perimenopauză/menopauză ale unei femei, alte probleme de sănătate acute și cronice, obiceiuri de sănătate, factori de stres mental/emoțional și riscuri pentru boli viitoare.

Una dintre cele mai complicate și dificile decizii de îngrijire a sănătății cu care se confruntă femeile aflate la menopauză astăzi este dacă să utilizeze HT. Femeile apelează la furnizorii lor de asistență medicală pentru răspunsuri definitive la aceste întrebări. Practicienii se confruntă cu o provocare și mai mare: evaluarea beneficiilor și riscurilor terapiei hormonale convenționale (cHT) și terapiei hormonale naturale (nHT) pentru un pacient individual.

În anul 2000, aproximativ 46 de milioane de reţete pentru estrogen conjugat (Premarin) au fost scrise în Statele Unite. Alte 22,3 milioane de reţete au fost scrise pentru acelaşi preparat cu medroxiprogesteron (PremPro). Aproape una din trei femei care au primit o reţetă pentru hHT nu a fost niciodată completată. Dintre cei care încep cHT, majoritatea întrerup utilizarea acestuia la scurt timp după începerea terapiei. Motivele date pentru întreruperea medicamentului includ sângerare uterină; efecte secundare, inclusiv schimbări de dispoziţie, sensibilitate la sâni, balonare şi creştere în greutate; o frică de cancer de sân; şi nu înţelegerea sau crezarea în necesitatea utilizării sale pe termen lung. Lipsa conformităţii poate fi, de asemenea, atribuită educaţiei inadecvate a multor practicieni din domeniul sănătăţii cu privire la nevoile femeilor aflate la menopauză, atât ginecologice, cât şi non-ginecologice. Mulţi practicieni au, de asemenea, o înţelegere limitată a numeroaselor opţiuni terapeutice pentru simptomele menopauzei şi a problemelor mai globale ale menopauzei. În plus, practicienii menopauzei holistice care folosesc atât cHT, cât şi nHT susţin că conformitatea se îmbunătăţeşte odată cu utilizarea nHT şi că multe efecte secundare dispar sau se ameliorează atunci când pacienţii trec de la cHT la nHT.

Din păcate, multe femei aflate la menopauză au o înţelegere limitată a riscurilor de sănătate pe termen lung asociate cu această schimbare a statusului hormonal şi foarte puţine femei cred că sunt bine informate despre beneficiile şi riscurile cHT sau nHT. Fiecare femeie vrea să ştie dacă HT este potrivită pentru ea - cum poate beneficia, cât timp va trebui să ia medicamentul pentru a primi aceste beneficii şi care sunt efectele secundare pe termen scurt, precum şi potenţialele efecte negative pe termen lung.

Dovezile ştiinţifice cu privire la utilizarea HT în postmenopauză se prezintă sub mai multe forme: studii observaţionale, studii randomizate pe scară largă, studii clinice mici, plauzibilitate biologică, studii in vitro şi studii pe animale. Alţi factori implicaţi în dilema hormonală sunt întrebările teoretice, domeniile de incertitudine ştiinţifică, opiniile şi temerile consumatorilor populari şi istoria. Dovezile definitive pentru beneficiile şi riscurile HT au fost clarificate de cele două studii de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS I şi HERS II) şi a Iniţiativei pentru sănătatea femeilor (WHI). Un alt studiu pe scară largă, efectuat în 14 ţări, Studiul Internaţional al Femeilor asupra Estrogenului de Lungă Durată după Menopauză (WISDOM), a fost întrerupt în noiembrie 2004 din motive ştiinţifice şi practice. Deoarece WISDOM urma să fie finalizată după publicarea rezultatelor WHI, „nu au existat preocupări legate de siguranţă pentru cele 5700 de femei înscrise în studiu. Cu toate acestea, nu se aştepta ca studiul să ofere dovezi substanţiale care să aibă un impact asupra deciziilor de practică clinică în următorii 10 ani.”1

Societatea Nord-Americană de Menopauză are o declaraţie de poziţie foarte cuprinzătoare, actualizată ultima dată în 2010.2 În rezumat, acest document spune că, deşi există multe beneficii (în ceea ce priveşte simptomele vasomotorii, atrofia urogenitală, sănătatea urinară, osteoporoza şi reducerea debutului diabetului zaharat de tip 2), există, de asemenea, riscuri uşoare de cancer de sân, tromboe, tromboe, sân şi tromboe. cancer ovarian). O imagine încă în curs de desfăşurare se concentrează pe bolile cardiovasculare, declinul cognitiv şi demenţa.

Concluzia este că femeile și practicienii lor din domeniul sănătății se confruntă cu încercarea de a lua cele mai bune decizii posibile pe baza a ceea ce știm, a ceea ce nu știm și a ceea ce suntem încă nesiguri.

Beneficii

Simptome

Scăderea estrogenului endogen duce la modificări și probleme multiple ale țesuturilor și organelor. Pe lângă tractul reproducător și urinar, țesuturile sensibile la estrogeni sunt pielea, oasele, mucoasa vasculară, dinții și gingiile, ochii, creierul și sistemul nervos central.

Aproximativ 50% până la 80% dintre femeile din Statele Unite raportează bufeuri legate de menopauză, transpirații nocturne, uscăciune vaginală, insomnie, schimbări de dispoziție și depresie. În primii 5 până la 10 ani de menopauză, încep să apară simptomele vulvovaginale. Mai târziu, pe măsură ce celelalte mucoase ale tractului urogenital sunt afectate, ratele incontinenței și infecțiilor cresc.

Există dovezi puternice și date din studiile clinice randomizate că terapia cu estrogeni este foarte eficientă în controlul simptomelor vasomotorii și genito-urinale. Estrogenul vaginal este la fel de eficient ca estrogenul oral sau transdermic pentru simptomele genito-urinale și poate fi o metodă avantajoasă datorită eliberării și efectului local.

Steroizii sexuali afectează, de asemenea, somnul, libidoul, funcția cognitivă, coordonarea motorie și sensibilitatea la durere. Datele sunt amestecate cu privire la rolul menopauzei în depresie și schimbări de dispoziție; cu toate acestea, depresia și tulburările de dispoziție par a fi mai frecvente sau cel puțin exacerbate în perimenopauză sau menopauză precoce, comparativ cu perioada de reproducere, iar HT aduce beneficii multor femei.

Societatea Nord-Americană de Menopauză și grupul său consultativ au publicat un raport post-WHI și recomandări privind HT postmenopauză. Una dintre recomandările sale de bază este că tratamentul simptomelor menopauzei (în special vasomotorii și urogenitale) rămâne indicația principală pentru HT sau terapia de substituție cu estrogeni (ERT).

Osteoporoza

Se știe că estrogenul inhibă pierderea osoasă legată de vârstă, care apare la majoritatea femeilor aflate la menopauză. Studiile observaționale au indicat că utilizarea estrogenului reduce riscul de fractură vertebrală cu aproximativ 50% și riscul de fractură de șold cu 25% până la 30%.3 Estrogenul a fost considerat agentul terapeutic de elecție atât pentru prevenirea, cât și pentru tratamentul osteoporozei postmenopauzale la femei timp de mulți ani - până la rezultatele WHI. A fost cel mai studiat agent pentru prevenire și s-a demonstrat că scade resorbția osoasă, previne osteoporoza și reduce fracturile. Cu toate acestea, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a eliminat estrogenul de pe lista agenților aprobați ca eficienți în tratarea femeilor care suferă deja de osteoporoză. Această decizie nu are nimic de-a face cu vreo nouă descoperire a unei scăderi a eficacității pentru

această indicaţie; mai degrabă, a apărut ca o problemă de corectitudine în noile standarde care au fost aplicate pentru aprobarea altor medicamente pentru tratamentul osteoporozei, cum ar fi bifosfonaţii (risedronat şi alendronat). Aceşti agenţi au implicat studii prospective de reducere a fracturilor pe femei cu masă osoasă scăzută şi/sau fractură. Datele privind tratamentul cu estrogeni pentru osteoporoza existentă sunt în mare măsură observaţionale şi retrospective. Aceste studii demonstrează eficacitatea estrogenului în tratarea pacienţilor cu osteoporoză, dar vor fi necesare studii clinice randomizate înainte ca FDA să-şi reia indicaţia.4

Acestea fiind spuse, WHI a fost un studiu clinic amplu în care 16.608 femei în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50 şi 79 de ani au fost studiate în 40 de centre clinice din SUA.5 Regimul utilizat a fost terapia combinată continuă cu estrogen-progestativ (CCEPT) (de exemplu, Prem-Pro). Femeile din grupul CCEPT au prezentat rate mai scăzute de fracturi de şold (10 la 10.000 de persoane-ani faţă de 15 la 10.000 de persoane-ani în grupul placebo, un risc relativ mai mic cu 34%) şi fracturi vertebrale (9 evenimente la 10.000 de femei anual faţă de 15 evenimente la 10.000 de persoane-ani, un risc relativ mai mic pentru femei, de asemenea, 34% anual). Reduceri semnificative statistic ale fracturilor au fost observate şi în alte fracturi osteoporotice (23%) şi fracturi totale (24%).

Diferiţii agenţi estrogeni aprobaţi pentru prevenirea osteoporozei şi efectele lor antiresorbtive sunt după cum urmează:

Estradiol micronizat oral, 1,0 mg/zi

Estrogeni ecvine conjugaţi (CEE), 0,625 mg/zi

Etinilestradiol, 5 mcg/zi

Estradiol transdermic, 50 mcg/zi

Estrogen esterificat, 0,3 mg/zi

Este important de reţinut că unele femei obţin beneficii din aceste doze, unele vor avea nevoie de doze mai mari, iar altele vor avea o protecţie adecvată a oaselor cu doze mai mici. Scanările cu absorbţie cu raze X cu energie dual (DEXA) oferă cele mai fiabile informaţii obiective despre starea densităţii minerale osoase.

Cancer colorectal

Studiile observaţionale acumulate sugerează acum că utilizarea ERT reduce riscul de cancer colorectal, precum şi riscul de deces din cauza cancerului de colon.6 Deşi nu toate constatările studiului sunt consecvente, unele studii au arătat că riscul de a dezvolta cancer de colon fatal a fost redus cu 33%7; altele arată o reducere a riscului cu doar 8%.8

Riscuri

Cancer endometrial

Administrarea fără opoziţie de estrogen este asociată cu o creştere a riscului de cancer endometrial cu un factor de 8 până la 10. Aceasta are ca rezultat un exces de 46 de cazuri la 10.000 de femei pentru femeile care utilizează estrogen fără opoziţie timp de cel puţin 10 ani.9 Riscul scade după întreruperea ERT, dar este încă crescut după mai mult de 10 ani. Adăugarea unei doze dovedite şi a unei metode de administrare a unui progestativ (progestative sau progesteron), care se opune efectelor estrogenului asupra endometrului, reduce riscul la minimum şi este esenţială pentru prevenirea hiperplaziei endometriale şi a cancerului endometrial.

Un avantaj pentru utilizarea hormonilor naturali, în special progesteronul micronizat oral (OMP), a venit sub forma studiului Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) şi studiul său asupra efectelor HT asupra histologiei endometriale la femeile aflate în postmenopauză10. sau acetatul de medroxiprogesteron continuu (MPA) a protejat endometrul de modificări hiperplazice. Ceea ce a fost nou a fost că studiul a concluzionat, de asemenea, că OMP ciclic (200 mg pe zi timp de 12 zile pe lună) a protejat şi endometrul de modificările hiperplazice asociate cu terapia numai cu estrogeni. Astfel, PEPI a fost primul studiu clinic care a dovedit că OMP a fost la fel de adecvat ca MPA pentru utilizarea în protecţia endometrului. OMP compus era deja disponibil, dar produsul Prometrium a ieşit pe piaţă ca urmare a acelui studiu.

Tromboembolism venos

Tromboembolismul venos (TEV) este o complicaţie aproape aşteptată a utilizării hormonilor exogeni în postmenopauză. Studiile observaţionale au demonstrat că la femeile aflate în postmenopauză care utilizează ERT, riscul de TEV este crescut cu un factor de 2 până la 3,5. Aceste observaţii sunt în concordanţă cu datele găsite în HERS I (discutate mai târziu). Anchetatorii au raportat că riscul de evenimente tromboembolice a fost crescut cu un factor de 2,7 la femeile care au primit terapie cu estrogen-progestativ.7 HERS II a arătat că riscul relativ (RR) de TEV a crescut cu 108% (RR 2,08), iar riscul absolut a fost de 0,59% în grupul cu HT, comparativ cu grupul cu evenimente 0,28% vs. la 10.000 de femei, respectiv).11

WHI a raportat rezultate similare. Riscul relativ a fost de 2,11 în grupul HT, un risc crescut cu 111%. Riscul absolut a fost de 34 de evenimente în grupul HT comparativ cu 16 evenimente în grupul placebo la 10.000 de femei.7 Datorită prezenţei mai puţin frecvente a tromboembolismului venos idiopatic la femeile cu vârsta peste 50 de ani, riscul absolut asociat cu HT postmenopauză este destul de mic. Pentru femeile care sunt deja expuse riscului de tromboembolism sau care sunt mai în vârstă, riscurile absolute de HT vor fi mai mari.

Boala coronariană

În ultimii 30 de ani, practicienii le sfătuiesc femeile aflate la menopauză că HT reduce riscul de coronare coronară. Peste 40 de studii observaţionale din ultimele trei decenii au sugerat că acest risc este cu 35% până la 50% mai mic în rândul femeilor care iau estrogen decât la

femeile care nu iau estrogen. Studiile randomizate au arătat că terapia cu estrogeni reduce nivelurile plasmatice ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) cu 10% până la 14% și crește nivelurile plasmatice ale colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) cu 7% până la 8%. funcția vasculară endotelială, reduce fibrinogenul și reduce îngroșarea pereților arteriali.

Cu toate acestea, estrogenul poate avea efecte dăunătoare asupra markerilor de risc cardiovascular, cum ar fi creșterea nivelului de trigliceride, creșterea coagulării și creșterea nivelului de proteină C reactivă. Aceste efecte dăunătoare ale estrogenului pot depăși efectele benefice ale estrogenului asupra funcției cardiovasculare și pot explica rezultatele surprinzătoare ale studiilor randomizate, controlate cu placebo, care indică faptul că HT nu a redus rata globală de CHD. În HERS II și WHI, aceasta a crescut de fapt rata coronaviilor coronariene. Aceste noi date din studiile randomizate, în comparație cu cei 30 de ani de date observaționale și mecanismele plauzibile din punct de vedere biologic, au făcut recomandări femeilor aflate în postmenopauză despre HT mai complexe și provocatoare. Atât pacienții, cât și practicienii au întrebări fără răspunsuri clare, iar preocupările cu privire la beneficiile și riscurile HT sunt mai dificil de rezolvat.

Boala de inimă este cauza principală a morbidității și mortalității la femei, iar înțelegerea stării actuale a dovezilor și potențialul efectelor cardioprotectoare ale HT, precum și a efectelor cardiovasculare negative ale HT, este de o importanță vitală pentru sănătatea femeilor. În această discuție, totuși, nu trebuie să uităm de potențialele efecte cardioprotectoare ale nutriției, exercițiilor fizice, gestionării stresului și ale unor nutrienți selectați, cum ar fi niacina, magneziu și uleiurile de pește.

Problema de bază cu HT și CHD este că studiile ulterioare randomizate de estrogen în rândul femeilor cu CHD preexistentă nu au confirmat cele 40 de studii observaționale din ultimii 30 de ani. Primul studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de HT (o combinație de CEE [Premarin] și CEE cu acetat de medroxiprogesteron [Provera]) pentru prevenirea secundară a CHD a fost Studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS I). ratele din cauze coronariene și infarctele miocardice nefatale în grupul cu hormoni și grupul placebo au fost similare. Poate mai îngrijorătoare a fost creșterea cu 50% a riscului de evenimente coronariene (tromboembolism) în primul an la femeile care au primit HT. Datele HERS I au generat un val de întrebări, după cum urmează:

Sunt datele HERS pur și simplu greșite?

Un singur studiu clinic depășește gama largă de studii observaționale?

Este modelul riscului timpuriu real și, dacă da, ce l-a cauzat?

Este riscul timpuriu legat de un alt factor prezent într-un subgrup de femei, dar nu și în alții?

Au fost rezultatele legate de regimul hormonal folosit?

Rezultatele ar fi diferite cu un estradiol natural şi/sau un progesteron natural?

A contracarat MPA potenţialele efecte benefice ale estrogenului?

Aceste rezultate HERS I pentru prevenirea secundară au implicaţii pentru a pune sub semnul întrebării rolul HT în prevenţia primară?

O scurtă încercare de răspunsuri a fost făcută după HERS I: Riscul precoce de apariţie a evenimentelor coronariene crescute în grupul tratat cu hormoni a fost un model observat în studiile ulterioare — Puget Sound Group Health Cooperative of Seattle,15 Nurses' Health Study,16 şi datele timpurii de la WHI.17. femeile aflate în postmenopauză care încep HTA. Două ipoteze pentru a explica această descoperire sunt că estrogenul are un efect protrombotic şi un efect proinflamator asupra endoteliului vascular.

Într-adevăr, poate exista un subgrup de femei cu predispoziţie pentru efectele protrombotice şi/sau proinflamatorii ale estrogenului - de exemplu, femei cu hiperinsulinemie, hipertensiune arterială, niveluri crescute de homocisteină, niveluri crescute de proteină C reactivă şi lipoproteine Lp(a), obezitate şi/sau LDL-C crescut. Interesant este că în studiul HERS I, s-au observat diferenţe între femeile tratate cu hormoni care au urmat şi terapie hipolipemiantă (statine) şi femeile tratate cu hormoni care nu au făcut-o. Rata evenimentelor CHD după 1 an a fost mult mai mică în grupul HT-plus-statine decât la cei care nu au utilizat statine. Acelaşi lucru a fost valabil şi pentru riscul de evenimente tromboembolice venoase.

Un alt studiu controlat a încercat să abordeze întrebarea dacă estrogenul inhibă ateroscleroza. În studiul controlat cu placebo de înlocuire a estrogenului şi ateroscleroză (ERA), nici estrogenul singur, nici estrogenul plus progesteron18 nu au afectat progresia aterosclerozei coronariene. Nivelurile plasmatice de LDL-C au fost reduse cu 9,4% în grupul cu estrogen fără opoziţie şi cu 16,5% în grupul cu estrogen plus MPA. Ambele grupuri au avut creşteri semnificative ale HDL-C (18,8% şi, respectiv, 14,2%) în comparaţie cu grupul placebo. Cele două grupuri de estrogeni au avut creşteri ale nivelurilor de trigliceride (6,1% şi, respectiv, 10,1%), dar aceste modificări nu au fost semnificativ diferite de nivelurile din grupul placebo. Studiul ERA a furnizat primul obiectiv anatomic (efecte determinate angiografic asupra arterelor coronare) la femeile care cunoşteau CAD. Studiul ERA a susţinut efectul nul general constatat de studiul HERS I şi, de asemenea, a arătat că MPA nu a anulat efectele benefice ale estrogenului, aşa cum se bănuia în studiul HERS I. Aceste date şi alte rezultate ale studiului indică faptul că HT nu are un impact semnificativ asupra progresiei aterosclerozei la femeile cu boală cardiacă stabilită.

Datele preliminare din Papworth Hormone-Replacement Therapy Atherosclerosis Study (PHASE), un studiu clinic mic pe 225 de femei în postmenopauză cu CAD dovedită angiografică, nu au arătat beneficii cardiovasculare ale HT şi, de asemenea, posibil o uşoară creştere a ratelor evenimentelor cardiovasculare în primii 2 ani de HT.19 un progestativ diferit.

O analiză intermediară a datelor WHI a sugerat, de asemenea, că a existat o uşoară creştere a numărului de atacuri de cord, accidente vasculare cerebrale şi evenimente tromboembolice în primii 1 sau 2 ani la femeile aflate în postmenopauză supuse HTA.20

Un studiu clinic a analizat utilizarea estrogenului la femeile aflate în postmenopauză fără boală coronariană clinică. Studiul Estrogen în Prevenirea Aterosclerozei (EPAT) a fost conceput pentru a determina dacă estradiolul natural fără opoziţie reduce progresia aterosclerozei subclinice. mg/dL. Femeile au fost monitorizate timp de 2 ani. Anchetatorii au evaluat rata de modificare a grosimii intimal-mediale a arterei carotide. Femeile din grupul placebo au avut o progresie aşteptată în îngroşarea arterelor carotide pe parcursul a 2 ani. Femeile care au luat estradiol au avut o mică regresie a grosimii arterelor carotide. La femeile care nu au primit terapie de scădere a lipidelor, grupul placebo a avut o progresie mai mare, iar grupul cu estradiol nu a avut nicio progresie a grosimii intimal-mediale - o diferenţă dramatică. În mod curios, la femeile care au primit medicamente hipolipemiante, nu a existat nicio diferenţă în rata de progresie între femeile care au primit estrogen şi cele care au primit placebo.

Pe baza datelor din aceste studii clinice randomizate efectuate înainte de HERS II şi WHI, HT nu pare să reducă riscul de evenimente cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză care aveau deja CHD. Apoi au venit ştirile care au schimbat lumea în iulie 2002, când rezultatele HERS II şi WHI au fost publicate la mai puţin de o săptămână.

HERS II a investigat efectele 0,625 mg CEE plus 2,5 mg MPA asupra prevenirii CHD la femeile în vârstă din SUA (vârsta medie 71 de ani) cu CHD preexistentă. Încă o dată, însă, rezultatele nu au fost pozitive pentru femeile cu boli de inimă. În HERS II nu au existat scăderi semnificative ale ratelor evenimentelor primare de CHD (sau accidente vasculare cerebrale sau cheaguri) în rândul femeilor repartizate în grupul de tratament cu HT care au avut deja CHD înainte de a începe regimul HT (RR, risc scăzut cu 1% şi risc absolut de 3,66% pentru HT vs. 3,68% pentru placebo). Anchetatorii au concluzionat că „terapia de substituţie hormonală în postmenopauză nu ar trebui utilizată pentru a reduce riscul de evenimente coronariene la femeile care au deja CHD.”11

Câteva zile mai târziu, au fost publicate rezultatele studiului de referinţă WHI.5 WHI a investigat efectul celui mai comun regim HT din Statele Unite (0,625 mg Premarin plus 2,5 mg Provera, sau PremPro) asupra incidenţei bolilor de inimă, cancerului de sân şi colorectal şi fracturilor la femeile aflate în postmenopauză. Cercetarea cardiovasculară a fost menită să investigheze efectul acestui regim de HT asupra prevenirii CHD la femeile sănătoase din SUA în postmenopauză (cu vârste cuprinse între 50 şi 79 de ani) care nu au CHD. După o medie de 5,2 ani de urmărire, studiul a fost oprit mai devreme decât era planificat pentru femeile care au utilizat HT combinată (în mare parte din cauza prejudiciului cauzat de incidenţa cancerului de sân). În WHI, a existat un risc semnificativ mai mare de CHD anual la 10.000 de femei: o creştere cu 29% a riscului relativ şi cu 37 de evenimente mai multe în grupul HT, comparativ cu 30 de evenimente în grupul placebo. Aceste constatări, care arată că estrogenul plus progestativ nu conferă beneficii în prevenirea CHD în rândul femeilor cu uter, concordă cu constatările HERS în rândul femeilor cu CHD clinice, precum şi cu cele ale

studiului ERA şi altele. Rezultatele WHI extind rezultatele studiilor anterioare pentru a include o gamă mai largă de femei.

Accident vascular cerebral

În WHI, nu a existat un exces de risc de accident vascular cerebral în grupul estrogen plus progestativ în primul an, dar un astfel de risc a apărut în al doilea an şi a persistat.22 Mecanismul nu pare să fie legat de creşterea tensiunii arteriale. Rezultatele WHI au fost consistente, dar mai dramatice decât cele ale HERS, care a raportat o creştere nesemnificativă de 23% în grupul de tratament.11 Rezultatele WHI au fost, de asemenea, mai extreme decât cele ale Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) de estradiol (fără progestin) la femeile cu antecedente de accident vascular cerebral. În general, studiul WEST nu a constatat niciun efect al estrogenului asupra accidentelor vasculare cerebrale recurente, dar unele au crescut ratele în primele 6 luni.23 Unii ar putea critica statisticile WHI, deoarece includ femei în vârstă. Cu toate acestea, nu a existat nicio indicaţie că accidentele vasculare cerebrale în exces au fost mai probabil să apară la femeile în vârstă, la femeile cu accident vascular cerebral anterior, prin diferenţe de rasă/etnie sau la femeile cu hipertensiune arterială. Este evident că estrogenul plus un progestativ creşte riscul de accident vascular cerebral la femeile care au fost considerate a fi sănătoase. Braţul WHI cu numai estrogeni a arătat o uşoară creştere a accidentului vascular cerebral la femeile din grupa de vârstă cea mai tânără la intrarea în studiu.24 Braţul ERT a fost destul de diferit de braţul HT.

Unul dintre cele mai recente studii asupra estrogenului ne duce la cea mai provocatoare întrebare: Au diferite tipuri de estrogeni efecte diferite? În acest studiu, riscul de TEV a fost comparat între cei care au folosit estrogen esterificat, estrogen ecvin conjugat şi deloc estrogen.25 Constatările au concluzionat că CEE, dar estrogenul nu esterificat, a fost asociat cu riscul trombotic venos.

Litiază biliară

Riscul de calculi biliari sau colecistectomie pare a fi crescut cu un factor de 2 până la 3 la femeile aflate în postmenopauză care iau ERT. Această constatare a fost raportată de mai multe studii observaţionale mari. În HERS I, femeile care au luat estrogen plus progestativ au avut un risc cu 38% mai mare de apariţie a bolii vezicii biliare decât femeile care au primit placebo.

Zone de incertitudine

Cancer mamar. Temerile legate de cancerul de sân şi riscul mai mare de cancer de sân din cauza HT domină procesul decizional al multor femei cu privire la gestionarea menopauzei. Clinicienii trebuie să fie educaţi cu privire la acest subiect şi trebuie să fie pregătiţi să sintetizeze rezultatele cercetărilor relevante pentru a consilia fiecare femeie cu privire la beneficiile şi riscurile în situaţia ei particulară.

Este adevărat că există întrebări fără răspuns cu privire la siguranţa pe termen lung a HT, în special în ceea ce priveşte riscul de cancer de sân. Ceea ce se uită adesea este că datele din studiile clinice privind ERT se întind pe ultimii 100 de ani. Niciun alt agent farmacologic nu a fost studiat la fel de amănunţit ca estrogenul. O jumătate de secol de cercetare a precedat începutul anilor 1940, când HT a devenit disponibil comercial. Chiar dacă temerile pacienţilor sunt mari şi practicienii alternativi sunt deosebit de suspicioşi şi sceptici cu privire la siguranţa acestuia, nicio dată nu demonstrează în mod clar şi constant un risc mai mare de cancer de sân asociat cu HT. Cu toate acestea, mulţi pacienţi şi practicieni continuă să fie siguri că administrarea de HT va provoca cancer de sân.

Aproape 60 de studii observaţionale ale asocierii dintre HT şi cancerul de sân au fost publicate în ultimii 25 de ani şi nu există niciun răspuns definitiv din cauza inconsecvenţei rezultatelor acestor studii. O analiză (înainte de WHI) a dovezilor din aceste studii a constatat că mai mult de jumătate dintre ele au raportat fie nicio diferenţă în ceea ce priveşte riscul, fie o scădere a riscului de cancer de sân cu utilizarea ERT/HT.27 Restul studiilor au raportat doar creşteri uşoare ale riscului de cancer de sân. Un alt grup de cercetători a încercat să reanalizeze mai mult de 90% din datele publicate despre cancerul de sân şi utilizarea HT.28 Ei au raportat că femeile aflate în postmenopauză care au folosit vreodată HT au avut o creştere mică, dar semnificativă statistic, a riscului de cancer de sân în comparaţie cu femeile care nu au folosit niciodată HT. La femeile care utilizau în prezent HT sau care l-au folosit recent, riscul relativ a crescut cu un factor de 1,02 până la 1,04 pentru fiecare an de utilizare. După ce HT a fost întreruptă timp de 5 ani, nu a rămas niciun exces de risc semnificativ. De asemenea, cancerele de sân diagnosticate la femeile care au folosit HT au avut tendinţa de a fi mai puţin avansate şi au fost mai localizate.

Rapoartele ulterioare din studiile observaţionale sunt, de asemenea, inconsecvente. Raportul de la National Cancer Institutes Breast Cancer Detection Demonstration Project a fost publicat în ianuarie 20 00.29 Aceste constatări au arătat că riscul asociat cu utilizarea recentă a HT (atât utilizarea curentă, cât şi utilizarea în ultimii 4 ani) a fost de două ori mai mare decât cel asociat cu ERT. Cu toate acestea, riscul relativ pentru utilizarea recentă a ERT nu a fost semnificativ statistic, iar diferenţa dintre riscurile cu ERT şi HT nu a fost testată pentru semnificaţia statistică. Imediat după publicarea acestui raport, un alt grup de investigatori a publicat şi raportat estimări de risc mai mari pentru regimurile de HT secvenţiale pentru 5 ani sau mai mult de utilizare decât pentru HT combinată continuă, deşi diferenţa nu a fost semnificativă statistic.30 Spre deosebire de rapoartele anterioare, acest studiu nu a găsit nicio diferenţă de risc între utilizatorii actuali şi anteriori.

La sfârşitul anului 2000, Nurses' Health Study a publicat estimările sale ale riscului de cancer de sân asociat cu HT la femeile aflate în postmenopauză.31 Rezultatele au fost exprimate ca creşteri procentuale ale riscului cumulat de cancer de sân şi au fost înfricoşătoare pentru mulţi: s-a constatat că utilizarea estrogenului singur timp de 10 ani duce la o creştere cu 23% la vârsta de 70 de ani, iar utilizarea estrogenului la 70 de ani. Creştere cu 67% până la vârsta de 70 de ani. Este important pentru clinicieni să realizeze (1) că rezultatul nu este o concluzie matematică reală, ci concluzia modelului - consecinţele

unei mici diferenţe de risc la început care apoi este amplificată pe măsură ce matematica este efectuată în viitor - şi (2) că estimările de risc reprezintă o proiecţie, nu o măsurare reală.

Una dintre cele mai deranjante recenzii a fost publicată în 1998. Colditz32 a rezumat dovezile conform cărora estrogenul endogen şi ERT nu numai că măresc riscul, ci sunt legate cauzal de cancerul de sân. În revizuirea sa despre hormoni şi cancerul de sân, el a inclus rapoarte despre proliferarea celulară şi nivelurile de hormoni endogeni, precum şi studii epidemiologice privind relaţia dintre utilizarea hormonilor în postmenopauză şi riscul de cancer de sân. El a găsit dovezi ale unei relaţii cauzale între hormonii feminini şi cancerul de sân bazate pe consistenţă, modelul doză-răspuns, plauzibilitatea biologică, temporalitatea, puterea asocierii şi coerenţa. El a declarat că amploarea creşterii riscului de cancer de sân pe an de utilizare a hormonilor este comparabilă cu cea asociată cu întârzierea menopauzei cu un an. Faptul că femeile care au menstruaţie mai lungă au un risc mai mare de cancer de sân oferă şi sprijin pentru un mecanism biologic pentru relaţia dintre utilizarea hormonilor exogeni şi risc crescut. Colditz a concluzionat că dovezile existente susţin o relaţie cauzală între utilizarea de estrogeni şi progestative, nivelurile de estrogeni endogeni şi incidenţa cancerului de sân la femeile aflate în postmenopauză.

WHI a fost primul studiu randomizat controlat care a confirmat că estrogenii ecvini conjugaţi combinaţi cu progestative cresc incidenţa cancerului de sân şi primul care a cuantificat creşterea. Riscul cu 26% mai mare de cancer de sân a apărut după aproximativ

ani şi tradus la încă 8 cazuri anual la 10.000 de femei.5 Acest lucru este în concordanţă cu alte date epidemiologice. Studiul a fost întrerupt în primul rând din cauza incidenţei cancerului de sân, care a depăşit limita de monitorizare pentru siguranţă.

La celălalt capăt al pendulului, investigaţiile care nu au constatat un risc crescut de cancer de sân cu utilizarea HT sau ERT primesc mult mai puţină atenţie. Studiul privind sănătatea femeilor din Iowa urmăreşte prospectiv o cohortă de femei care au fost selectate în 1985.33 După 6 ani de monitorizare, o creştere semnificativă statistic a riscului de cancer de sân nu a putut fi detectată la femeile care fie au folosit vreodată, fie utilizau în prezent HT. Un alt raport de-a lungul a 8 ani de urmărire a examinat dacă HT postmenopauză a crescut riscurile pentru cancer de sân şi deces prin cancer la femeile cu antecedente familiale de cancer de sân.34 Nu a existat o creştere semnificativă a ratei cancerului de sân chiar şi la femeile care aveau antecedente familiale de cancer de sân şi au folosit HT mai mult de 5 ani. Aceste rezultate sunt în concordanţă cu cele ale altor rapoarte conform cărora nu există niciun risc suplimentar în utilizarea HT/ERT pentru femeile care au o rudă de gradul I cu cancer de sân. Principala mea critică la adresa acestor tipuri de rapoarte este că utilizarea cuvintelor fără creştere semnificativă este deranjantă, deoarece chiar şi un singur caz suplimentar de cancer de sân este semnificativ. Cu o incidenţă actuală de una din nouă, încă o femeie cu cancer de sân este una de prea multe.

Cea mai recentă analiză din Iowa Women's Health Study, o urmărire de 11 ani, a arătat o asociere între femeile care au folosit vreodată HT în postmenopauză şi riscul de cancer de

sân care au fost mai localizate şi au un prognostic mai bun.35 Cercetătorii nu au găsit un risc crescut de carcinom ductal sau lobular invaziv la femeile care au folosit HT mai puţin de 5 ani sau mai mult. O uşoară creştere a riscului a fost observată la utilizatorii actuali şi utilizatorii de mai puţin de 5 ani; utilizatorii actuali cu mai mult de

ani de utilizare nu au avut o creştere a riscului. Aceste rezultate sunt opusul celor observate în Nurses' Health Study, că femeile care folosesc HT mai mult de 5 ani au un risc mai mare.36 Alte două studii, Carolina Breast Cancer Study37 şi analizele din National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES),38 nu au găsit nicio creştere a riscului cu hormonii postmenopauză. Aceste studii ulterioare perpetuează inconsecvenţa cercetărilor pe această problemă care a fost văzută în ultimii 25 de ani. Acest model oferă o anumită logică punctului de vedere conform căruia, dacă există un risc crescut de cancer de sân asociat cu ERT/HT, riscul trebuie să fie mic, pentru că până acum, după atâţia ani, am fi observat mai multă consistenţă în date, iar dimensiunea estimărilor de risc ar fi mai degrabă mare decât mică.

Este de sperat că, în consultările cu pacienţii, clinicienii pot oferi o viziune echilibrată, asigurându-i că niciun studiu nu găseşte un risc crescut de cancer de sân la utilizarea pe termen scurt a HT şi că rezultatele contradictorii, inconsistente ale a peste 60 de studii arată că, dacă există un risc crescut la utilizarea pe termen lung, acesta este unul mic. Putem evalua beneficiile şi riscurile pentru fiecare pacient şi putem face recomandările noastre pe termen scurt, care pot ajuta fiecare individ să ia decizii care nu sunt neapărat permanente. Cercetarea în acest domeniu al medicinei este prolifică şi, dacă ne ţinem la curent cu cele mai recente descoperiri, ne putem informa pacienţii, astfel încât aceştia să poată face alegeri informate şi în timp util cu privire la îngrijirea sănătăţii lor.

Funcţia cognitivă. Studiile observaţionale au sugerat că există o relaţie între expunerea la estrogen endogen şi cogniţie.39 O serie de alte rapoarte observaţionale au demonstrat că utilizarea HT poate preveni sau întârzia debutul sau progresia bolii Alzheimer, dar rezultatele observaţionale suplimentare au fost contradictorii. menopauza, utilizarea postmenopauză a estrogenului a îmbunătăţit memoria verbală, vigilenţa, raţionamentul şi viteza motorului. Nu au existat efecte consistente asupra amintirii vizuale, memoriei de lucru, atenţiei complexe, urmăririi mentale, stării mentale sau funcţiilor verbale. Estrogenul nu pare să îmbunătăţească performanţa femeilor asimptomatice în mod constant la testele cognitive formale. Meta-analiza a sugerat că HT a fost asociată cu un risc mai scăzut de demenţă, dar recenzenţii au recunoscut că studiile analizate au avut probleme importante de metodologie şi informaţiile erau inadecvate pentru a permite evaluarea adecvată a efectelor diferitelor preparate sau doze de estrogen, utilizarea progestativului şi durata utilizării.

Studiile la animale şi de laborator sugerează mecanisme plauzibile pentru potenţialul estrogenului şi prevenirea şi/sau tratamentul bolii Alzheimer. Estrogenul creşte creşterea coloanei dendritice, elongarea axonală, formarea sinapselor şi supravieţuirea neuronală. De asemenea, influenţează câţiva neurotransmiţători, inclusiv acetilcolina, modulează factorul

de creştere a nervilor, creşte apolipoproteina E, îmbunătăţeşte fluxul sanguin, serveşte ca antioxidant şi îmbunătăţeşte absorbţia şi metabolismul glucozei. Toate aceste efecte ar putea să inhibe neurotoxicitatea beta-amiloidului şi efectele dăunătoare ale radicalilor liberi, să modereze evenimentele inflamatorii implicate în formarea plăcii în creier, să îmbunătăţească fluxul sanguin cerebral şi să faciliteze repararea neuronală după leziuni cerebrale.

Rezultatele studiilor randomizate ale ERT şi bolii Alzheimer şi potenţialul estrogenului pentru tratamentul acestei tulburări nu au fost impresionante în ceea ce priveşte beneficiile. Într-un studiu, înlocuirea estrogenului timp de 1 an nu a încetinit progresia bolii şi nici nu a îmbunătăţit rezultatele globale, cognitive sau funcţionale la femeile cu boală Alzheimer uşoară până la moderată.42 Într-un altul, participanţii la 10 din cele 20 de centre HERS au fost înscrişi în substudiul funcţiei cognitive. Vârsta medie a participanţilor la momentul testării funcţiei cognitive a fost de 71 ± 6 ani. Printre aceste femei în vârstă cu CAD, 4 ani de tratament cu estrogeni ecvine conjugaţi plus progestative nu au dus la o funcţie cognitivă mai bună, măsurată în şase teste standardizate diferite.43

În cel mai recent studiu prospectiv al demenţei, utilizarea anterioară a HT a fost asociată cu un risc redus de apariţie a bolii Alzheimer, dar durata utilizării a afectat foarte specific beneficiul; nu a existat niciun beneficiu aparent din utilizarea curentă a HT decât dacă utilizarea a depăşit 10 ani.44

Cancerul ovarian. Dovezile referitoare la o posibilă asociere pozitivă între utilizarea HT şi riscul de cancer ovarian sunt mai puţin consistente şi mai puţin semnificative decât cele pentru cancerele endometriale şi de sân. Majoritatea datelor arată o asociere pozitivă slabă. Un studiu prospectiv de cohortă (observaţional) mare din SUA pe 211.581 de femei în postmenopauză tratate mai mult de 10 ani cu HT convenţională a fost asociat cu un risc crescut de cancer ovarian45. Participanţii nu au avut antecedente de cancer, histerectomie sau intervenţii chirurgicale la ovar. Studiul, care monitorizează femeile din 1982 până în 1996, a arătat că femeile care utilizau HT la intrarea în studiu au avut rate mai mari de deces din cauza cancerului ovarian decât femeile care nu au folosit niciodată HT. Riscul a fost uşor, dar nu semnificativ mai mare în rândul foştilor utilizatori de estrogen. Femeile care au utilizat HT la momentul iniţial şi timp de 10 ani sau mai mult au avut un risc relativ de 2,20, iar foştii utilizatori cu cel puţin 10 ani de utilizare au avut un risc relativ de 1,59. Ratele anuale de deces cauzate de cancer ovarian ajustate în funcţie de vârstă la 100.000 de femei au fost de 64,4 pentru utilizatorii iniţial de HT cu 10 sau mai mulţi ani de utilizare, 38,3 pentru fostele utilizatori cu 10 sau mai mulţi ani de utilizare şi 26,4 pentru femeile care nu au utilizat niciodată HT.

În acest studiu observaţional, ca şi în Studiul de sănătate a asistentelor medicale, lipsa de informaţii este aproape mai deranjantă decât informaţiile reale. Nu avem date cu privire la tipul, doza sau combinaţia de estrogen şi progestativ utilizat de participanţi. Ca urmare, au fost făcute multe ipoteze care au influenţat analiza datelor şi efectul asupra riscului relativ. Ştim că modul în care au fost prescrişi hormonii sa schimbat din 1982 până în 1996 şi de

atunci. La începutul anilor 1980, majorității femeilor li s-a prescris zilnic estrogen fără opoziție. În anii 1980, a fost introdusă terapia secvențială cu estrogen plus progestativ pentru a elimina riscul crescut de cancer endometrial. Majoritatea femeilor au început să ia 7 până la 10 zile de progestativ pe lună împreună cu estrogenul lor. În anii 1990, obiceiurile comune de prescriere implicau regimuri continue și combinate de estrogen/progestativ și doze mai mici ale ambilor hormoni. Indiferent dacă este secvențial sau ciclic, progestagenul este în general prescris pentru cel puțin 12 zile pe lună. Numărul de diferiți estrogeni și progestageni s-a extins și s-a schimbat semnificativ de la începutul anilor 1980 și chiar în ultimii ani.

Anchetatorii au raportat și despre riscul relativ. Având în vedere incidența scăzută a cancerului ovarian, chiar dacă există o creștere semnificativă a riscului relativ, este posibil să nu aibă un impact mare asupra riscului absolut. Deși acest studiu arată o dublare a riscului relativ, incidența mortalității prin cancer ovarian la femeile aflate în postmenopauză este extrem de scăzută, la 1,6%. De asemenea, este interesant de reținut că 7 ani sau mai mult de utilizare a contraceptivelor orale la femeile în vârstă de reproducere scade de fapt incidența cancerului ovarian.

Un studiu amplu, prospectiv, a raportat un risc semnificativ de două ori mai mare de cancer ovarian în rândul utilizatorilor pe termen lung de HT și ERT.46 Un total de 44.241 de femei în postmenopauză au fost selectate din Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP); Au fost identificate 329 de femei care au suferit de cancer ovarian. Femeile care au folosit terapia de substituție numai cu estrogen, în special pentru mai mult de 10 ani, au avut un risc semnificativ mai mare de cancer ovarian, cu un risc relativ de 1,8; femeile care au folosit estrogen doar timp de 20 de ani sau mai mult au avut un risc relativ de 3,2. Vestea bună a fost că femeile care au folosit terapia de substituție combinată pe termen scurt nu au fost expuse riscului crescut.

Concentrați-vă numai pe estrogen

Inițial, WHI avea trei componente: HT, o modificare dietetică cu conținut scăzut de grăsimi și suplimente cu calciu și vitamina D. În plus, multe dintre femeile care nu s-au calificat pentru tratamentele active ale WHI au devenit parte dintr-un grup de observație care a fost studiat. Ambele brațe ale componentei HT controlate cu placebo (estrogen plus progestin [HT] și numai estrogen [ERT]) au fost întrerupte înainte de data de încheiere planificată. Brațul ERT al WHI a fost oprit la 1 martie 2004, după 6,8 ani de urmărire și cu mai puțin de un an înainte de data de închidere planificată.24 Brațul ERT a fost destul de diferit de brațul HT prin faptul că riscurile din brațul ERT nu depășeau beneficiile. Studiul a arătat un risc ușor crescut de accident vascular cerebral, un risc scăzut de fractură de șold, o lipsă de creștere a riscului de cancer de sân și o posibilă reducere a riscului de cancer de sân și nici un efect asupra incidenței CHD.

Problemele cheie relevante din punct de vedere clinic din studiul WHI ERT sunt următoarele:

CHD a fost redusă cu aproape jumătate în grupa de vârstă cea mai tânără (cel mai frecvent grup de vârstă a femeilor care inițiază ERT).

Riscul de accident vascular cerebral a crescut doar ușor pentru femeile din cea mai tânără grupă de vârstă de admitere la studiu.

Riscul de TEV a crescut în toate cele trei grupe de vârstă, dar gradul de risc a crescut odată cu vârsta la intrarea în studiu.

Riscul de cancer mamar invaziv a fost redus la toate cele trei grupe de vârstă.

Riscul de cancer colorectal a fost scăzut la cele două grupuri mai tinere, în special la femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani; a crescut la femeile cu vârsta de 70 de ani și peste.

Reducerea generală a riscului de fractură a fost cea mai evidentă la femeile mai tinere.

ERT a fost asociat cu o rată mai scăzută a mortalității în grupul care era cel mai tânăr la intrarea în studiu.

Grupul de vârstă mijlocie a avut aproximativ aceeași rată a mortalității atât în grupul ERT, cât și în grupul placebo și a existat o rată a decesului puțin mai mare în grupul de vârstă cel mai în vârstă.

Ceea ce studiul WHI ERT a arătat în esență este că ERT, folosind CEE, este sigur pentru majoritatea femeilor aflate la menopauză care nu au uter. ERT a redus riscul de CHD la femeile care au început ERT în apropierea vârstei de menopauză, a scăzut riscul de fracturi, nu a crescut riscul de cancer de sân, riscul de cancer colorectal a fost crescut la femeile care au început terapia la vârsta de 70 de ani sau peste, iar ERT a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de accident vascular cerebral și TEV, dar nu a existat o creștere a ratei de deces.

Se pare că utilizarea ERT numai de către femeile fără uter este mai sigură decât utilizarea estrogenului plus un progesteron.

Hormoni naturali

Este important de înțeles că majoritatea cercetărilor privind regimurile hormonale se referă la CEE și MPA. Cu toate acestea, acesta nu este exclusiv cazul și, cu siguranță, unele dintre cercetările cardiovasculare au implicat în mod egal 17-beta-estradiol (estradiol bioidentic). Cu toate acestea, în cele mai dăunătoare date de până acum, de la HERS I și II și WHI, hormonii utilizați au fost estrogenii ecvini și progestativ. Deci, ceea ce știm cu siguranță că sunt efecte negative sunt asociate cu acele regimuri și, de fapt, nu știm dacă datele pot fi aplicate altor regimuri. Ar fi naiv să respingem datele și să nu admitem posibilitatea ca rezultatele să fie aceleași. Atunci când hormonii sunt determinați a fi adecvați sau chiar necesari, totuși, ar părea cel puțin logic să folosim hormonii despre care știm că nu sunt cei cu efecte adverse.

Estrogenii naturali compuși și progesteronul natural compus, precum și testosteronul natural și dehidroepiandrosteronul (DHEA), cum ar fi cele utilizate în farmaciile naturale și cremele naturale cu progesteron vândute fără prescripție medicală, sunt distincte și diferite în mai multe moduri critice de CEE, estrogeni vegetali conjugați, estrogeni sintetici și progestine sintetice. Hormonii naturali sunt obținuți fie din betasitosterol extras din boabe de soia, fie din diosgenină extrasă din rădăcina de igname sălbatic mexican. Acești compuși sunt apoi transformați în hormonul dorit și sunt identici din punct de vedere biochimic cu hormonul pe care îl produce organismul. Prin definiție, un hormon natural este derivat din plante și este bioidentic. Estrogenii naturali compuși sunt fie estriolul, estrona, fie estradiolul. Estriolul este deosebit de unic, deoarece are aproximativ un sfert din potența estradiolului și estronei. Estrogenii naturali compuși sunt utilizați în general în doze mai mici, datorită efectului combinat al estriolului mai slab împreună cu estradiol și/sau estronă. Se crede că acești estrogeni naturali sunt metabolizați în mod semnificativ diferit de către organism, au timpi de înjumătățire mai scurt, pot fi utilizați în regimuri de dozare și potențe personalizate pentru a se potrivi fiecărei femei în parte și situației clinice și pot fi ajustați pentru a fi mai puternici sau mai slabi în unități mici pentru a reduce pe cineva sau pentru a reduce hormonii.

CEE, cele care au fost utilizate în studiul WHI, sunt destul de diferite. În anii 1970 se credea că Premarin constă doar din 10 estrogeni: 17-Ş-estradiol, 17-Ş-dihidroechilină, 17-Ş-dihidroechilenină, 17-a-dihidroechilină, 17-a-estradiol, estronă, echilină, 17-a-echilin-dihidroequilină, dehidroequilen-dihidroechilină și dehidroequilină echilenină. De atunci, progresele tehnologice au arătat că cei 10 estrogeni originali reprezintă mai puțin de 40% din conținutul hormonal al Premarin. Prin utilizarea tehnicilor analitice moderne, au fost identificate peste 200 de componente individuale, inclusiv androgeni și progestative.47 Compoziția Premarin este complexă, iar diferiți estrogeni au efecte diferite în diferite țesuturi. Aici poate fi o explicație pentru problemele cu estrogenii equini conjugați față de estradiolul, estrona și estriolul bioidentici naturali.

Hormonii steroizi, inclusiv steroizii sexuali produși de ovare, reprezintă o subclasă de lipide care au o structură de steroizi cu patru inele. Compusul nativ din care sunt derivați toți steroizii sexuali este colestanul, părintele colesterolului. Când stările nutriționale ale individului și ale celulei sunt normale, principalul precursor al producției de steroizi este colesterolul din plasmă. Colesterolul intră în celule printr-un sistem receptor de lipoproteine. Activitatea enzimelor din celulele acelui țesut determină clasele particulare de steroizi produși. Steroizii, fie endogeni, fie exogeni, intră în celule prin difuzie pasivă. Țesuturile care răspund la steroizi au receptori intracelulari foarte specifici, fiecare cu o afinitate mare pentru steroidul său particular. Acțiunea principală a steroizilor este legarea unui hormon steroid de un receptor și interacțiunile acestui complex receptor-hormon cu componentele celulei. Când steroidul se leagă, complexul steroizi-receptor devine activat și se leagă cu regiuni foarte specifice din regiunile care răspund la steroizi ale genelor. Cele mai multe dintre efectele steroizilor asupra celulelor receptive sunt mediate prin activarea unor gene foarte specifice. Ipoteza este că un hormon nebioidentic poate acționa ca o toxină

constantă și indiscriminată de mediu asupra materialului genetic din interiorul celulei deoarece, deși se poate lega de complexul receptor-hormon, este o substanță străină.

Luați în considerare CEE, care constau din peste 200 de substanțe, în mare parte străine unui om. Aceste substanțe, odată ingerate, fac parte din acel complex și, prin urmare, activează acele gene în interiorul celulei. Astfel, există o distincție profundă între un hormon care este bioidentic cu hormonii umani și unul care nu este. Pe lângă efectul asupra genelor în sine, hormonii bioidentici și hormonii nebioidentici pot lăsa foarte bine amprente metabolice diferite pe restul corpului, cu consecințe metabolice diferite. Ele pot fi direct citotoxice pentru țesuturile sensibile la estrogeni, pot modifica legarea altor hormoni de acei receptori sau pot modifica metabolismul hepatic al agenților cancerigeni. Din cauza acestei distincții și diferenței potențiale în consecințele metabolice - precum și a timpului de înjumătățire mai scurt al hormonilor naturali - medicii naturisti preferă hormonii naturali bioidentici aproape exclusiv pentru tratamentul menopauzei simptomatice atunci când hormonii sunt necesari.

Distincțiile dintre progestative sintetice și progesteron sunt și mai clare. Progesteronul natural a fost studiat și s-a dovedit că are mai puține efecte adverse asupra sistemului cardiovascular decât progestativele sintetice, cum ar fi MPA. În mod specific, progesteronul natural scade HDL-C semnificativ mai puțin decât MPA, este mai puțin aterogen și nu provoacă spasm arterelor coronare, în timp ce MPA face.

Este posibil ca estradiolul natural să nu fie lipsit de îngrijorări cu privire la efectele sale asupra sistemului cardiovascular și a sânilor. Cu toate acestea, este utilizat în mod obișnuit într-o doză de jumătate de doză (0,5 mg total zilnic), deoarece este combinat cu estriolul semnificativ mai slab. S-a demonstrat că estriolul are o anumită capacitate de a acționa ca antiestrogen în sân și nu are un efect semnificativ asupra sistemului cardiovascular.

O analiză suplimentară a unei abordări cu hormoni naturali și a unei abordări mai holistice a menopauzei ar conduce la utilizarea hormonilor în combinație cu alte strategii cunoscute pentru a reduce riscul de cancer de sân și boli de inimă. De exemplu, soia, semințele de in, alimentele familiei de varză și suplimentele pot promova metabolismul estrogenilor în produsele lor de degradare anticancerigene. Pot fi, de asemenea, subliniate dietele concepute pentru a ajuta la prevenirea cancerului de sân și a bolilor de inimă, împreună cu suplimentele nutriționale și botanice care trebuie luate în considerare, cum ar fi vitaminele E și C, carotenii, soia, coenzima Q10, ceaiul verde și usturoiul.

Femeile care utilizează CEE și MPA ar trebui să ia în considerare alte regimuri naturale de estrogen și progesteron natural sau managementul non-hormonal al menopauzei. Femeile care folosesc estrogeni naturali și progesteron natural, ar trebui să ia în considerare o reevaluare a regimului hormonal pentru a stabili cea mai mică doză pentru a obține beneficii și a minimiza riscurile. Ar trebui să se acorde o atenție regulată, cel puțin anuală, duratei de utilizare în mod individual. Femeile care nu au uter și sunt tratate cu orice regim hormonal ar trebui să ia numai estrogen. Nu este nevoie nici de MPA sintetic, nici de progesteron natural.

Pot fi luate în considerare şi suplimente suplimentare pe bază de plante şi nutritive. Studiile pe cohosh negru, trifoi roşu, soia, maca, bioflavonoide şi kava au demonstrat eficacitatea ştiinţifică dovedită în tratamentul simptomelor menopauzei. Majoritatea femeilor au nevoie doar de aceste suplimente nonhormonale pentru ameliorarea simptomelor şi nu au nevoie niciodată de niciun fel de HT. Alte femei ar putea să-şi reducă doza de cHT sau hormoni naturali utilizându-i în combinaţie cu suplimentele pe bază de plante şi nutritive.

Ghidurile privind utilizarea diferitelor forme de HT sunt date în urma discuţiei despre abordările nonhormonale.

Simptomele majore ale menopauzei

Plângerile frecvente ale perimenopauzei şi menopauzei sunt următoarele:

Sângerare neregulată (în perimenopauză)

Bufeuri (sau transpiraţii nocturne)

Subţierea vulvovaginală, uscăciune, dispareunie, arsuri (cunoscute sub numele de modificări atrofice)

Frecvenţa vezicii urinare/urgenţă/scurgeri

Schimbări de dispoziţie

Modificări cognitive

Dureri de corp

Tulburări de somn

Alte simptome pot include oboseală, disfuncţie sexuală, subţierea părului, apariţia părului facial, dureri de cap, tulburări de voce, piele uscată şi dureri articulare.

P PREZENTARE GENERALĂ A TRATAMENTULUI

Scopul unei abordări holistice şi integratoare a menopauzei este de a recunoaşte că există multe opţiuni pentru gestionarea simptomelor, prevenirea bolilor şi tratamentul bolii. S-ar putea clasifica acestea în felul următor:

Dieta, exerciţiile fizice şi gestionarea stresului

Suplimentarea nutritivă

Medicamente botanice

HT bioidentic compus (cbHT)

HT bioidentic (bHT) (articole pe bază de reţetă aprobate de FDA)

HT nebioidentic (HT) (articole pe bază de rețetă aprobate de FDA)

Produse farmaceutice non-estrogenice specifice stării (fie pentru ameliorarea simptomelor, fie pentru prevenirea/tratamentul bolii)

Există trei obiective fundamentale în tratament: ameliorarea simptomelor, prevenirea bolii și tratamentul bolii. Fiecare femeie este evaluată individual pentru a determina amploarea și severitatea simptomelor sale și este evaluată subiectiv și obiectiv cu privire la riscurile sale de osteoporoză, boli de inimă, cancer de sân, boala Alzheimer, diabet de tip 2 și cancer colorectal, precum și alte probleme cronice de sănătate.

Dieta, exercițiile fizice, stilul de viață și/sau suplimentele nutriționale și terapiile botanice vor fi eficiente pentru gestionarea simptomelor menopauzei la majoritatea femeilor. Când acestea nu sunt adecvate, pot fi recomandate HT sau alte medicamente.

Dieta, exercițiile fizice și managementul stresului

Nutriție

Nutriția joacă un rol fundamental în medicina integrativă. Deși sfaturile dietetice ar trebui individualizate, temele comune includ o dietă bogată în alimente integrale „naturale" și neprocesate, cu accent pe legume, cereale integrale, fasole, semințe, nuci, fructe, proteine slabe cu conținut scăzut de grăsimi și grăsimi sănătoase; trebuie reduse la minimum grăsimile saturate și alimentele prăjite, carbohidrații simpli, alcoolul, zahărul și sarea. Unele alimente, cum ar fi soia și inul, au fost studiate pentru efectele lor benefice asupra simptomelor legate de menopauză.

Soia. Alimentele din soia pot fi utile în menopauză, în primul rând pentru beneficiile lor potențiale în moderarea bufeurilor, încetinirea pierderii osoase, îmbunătățirea profilului lipidic și a tensiunii arteriale și scăderea riscului de CAD. Există studii contradictorii despre soia pentru bufeuri, unele arătând efect, iar altele nu, ceea ce face dificilă tragerea unei concluzii definitive. Două recenzii sistematice ale izoflavonelor (din soia și trifoi roșu [Trifolium pratense]) și simptomele menopauzei și opinia consensuală a Societății de Menopauză din America de Nord oferă un rezumat bun al cercetării.48-50 Prima revizuire sistematică a evaluat literatura de studii clinice randomizate controlate asupra soiei și perimenopauzei. În a doua revizuire sistematică, 25 de studii cu izoflavone din soia și trifoi roșu care au implicat aproximativ 2300 de femei au îndeplinit criteriile studiului, rezultatele au fost în principal pozitive, dar nu consecvente.49

O opinie consensuală a Societății Nord-Americane de Menopauză48'50 raportează multe domenii diverse ale impactului soiei. Dovezile pentru izoflavone și bufeuri au arătat rezultate mixte, dar par a fi modest eficiente în ameliorarea simptomelor menopauzei; suplimentele care furnizează cantități mai mari de genisteină sau o creștere a S-equol pot fi mai benefice. În plus, ei au ajuns la concluzia că consumul de alimente din soia este asociat cu un risc mai scăzut de cancer de sân și de endometru în studiile observaționale. Ei își

raportează, de asemenea, opinia că eficacitatea soiei asupra sănătăţii oaselor nu a fost încă dovedită în mod adecvat. Beneficiile cardiovasculare sunt încă în evoluţie, dar efectul soiei pare să scadă rigiditatea arterială, totuşi dovezile sunt amestecate cu privire la valorile lipidelor la femeile aflate în postmenopauză. Dovezile preliminare ale beneficiului cognitiv al izoflavonelor din soia par să indice direcţia că femeile mai tinere aflate în postmenopauză obţin mai multe beneficii în primii câţiva ani de menopauză, decât femeile mai în vârstă aflate în postmenopauză. Un alt studiu a scos în lumină de ce cercetările privind izoflavonele din soia şi simptomele vasomotorii sunt atât de contradictorii. Acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cuprinzând 96 de femei aflate la menopauză, a fost efectuat pe o perioadă de 6 luni.51

Un total de 66 de femei au primit 135 mg de izoflavone de soia, în timp ce 30 de femei au primit placebo. După 1 săptămână, femeile din grupul de tratament au fost testate şi împărţite în continuare în 2 subgrupe, producătoare de equol (EP) şi non producătoare de equol (nonEP), în funcţie de nivelurile maxime de equol din urină. Femeile din ambele subgrupe au primit apoi 3 g de pulbere de extract de germeni de soia de două ori pe zi, în total 135 mg de izoflavone zilnic, timp de 6 luni. Simptomele menopauzei au fost evaluate folosind un indice Kupperman modificat care măsoară 17 itemi (bufeuri, transpiraţie excesivă, răceală a extremităţilor, dificultăţi de respiraţie, amorţeală a extremităţilor, parestezii ale extremităţilor, insomnie, trezire uşoară, excitabilitate, nervozitate, melancolie, vertij, slăbiciune, palgii, palgii, formidaţii de cap şi dureri de cap sau dureri de cap sau artralgie. Simptomele au fost evaluate ca niciuna, uşoare, moderate sau severe în comparaţie cu grupul placebo, simptomele bufeurilor şi transpiraţia excesivă au fost semnificativ reduse după 3 luni, iar slăbiciunea, palpitaţiile, paresteziile membrelor şi simptomele totale au scăzut semnificativ după 6 luni, ($P < 0,05$), dar numai în grupul EP, scorul total a scăzut cu 6%. 54% în grupul non-EP şi 59% în grupul placebo La 6 luni, scorurile simptomelor au scăzut cu 84% în grupul EP, 58% în grupul non-EP şi 66% în grupul placebo. primul care demonstrează mai clar că capacitatea unei femei de a produce equol determină răspunsul ei la suplimentarea cu izoflavone de soia. Daidzeina şi genisteina sunt cei mai importanţi doi fitoestrogeni din soia. Daidzeina este transformată în equol, un metabolit al daidzeinei, de către flora bacteriană din intestin. Pentru clinicieni, o parte a sarcinii în tratarea femeilor aflate la menopauză cu soia poate fi testarea producţiei de equol înainte de tratament şi/sau îmbunătăţirea florei intestinale, astfel încât să poată transforma mai uşor izoflavonele din soia în equol.

În revizuirea dietelor tradiţionale asiatice, aportul mediu zilnic de izoflavone de soia pentru adulţi este undeva între 50 şi 150 mg pe zi. Conţinutul de izoflavone al alimentelor din soia variază în funcţie de formă (Tabelul 188-1).

Seminte de in. O altă sursă alimentară semnificativă de fitoestrogeni este semințele de in (Linum usitatissimum). Semințele de in conțin lignanii matairesinol și secoisolariciresinol, despre care se știe că au activitate estrogenică, precum și alți lignani care sunt modificați de bacteriile intestinale pentru a forma compuși

estrogenici. Lignanii sunt absorbiţi în circulaţie şi au activitate atât estrogenică cât şi antiestrogenică.52

Doar o cantitate mică de cercetări a fost făcută în domeniul seminţelor de in şi bufeurilor. Un studiu mic, dar încurajator, în 2007, a arătat că femeile care au consumat 2 linguri de seminţe de in de două ori

TABELUL 188-1 Conţinutul de izoflavone al alimentelor din soia

zilnic şi-au înjumătăţit numărul de bufeuri în decurs de 6 săptămâni şi au redus intensitatea bufeurilor cu 57%.53

Exercita

Beneficiile exerciţiilor fizice pentru femeile aflate în peri- şi postmenopauză sunt numeroase (Casa 188-1). Femeile pot obţine reduceri substanţiale ale bolilor cardiovasculare54 şi ale riscului de cancer de sân,55 creşteri ale densităţii osoase56 şi reduceri ale grăsimii corporale şi ale indicelui de masă corporală, experimentând, de asemenea, un sentiment îmbunătăţit de bunăstare.57

Cu toate acestea, nu este clar dacă exerciţiile fizice pot reduce bufeurile în timpul menopauzei. Exerciţiile fizice moderate pot fi benefice pentru bufeurile; exerciţiile mai viguroase le pot exacerba de fapt.

Managementul stresului

Perimenopauza/menopauza poate fi o perioadă stresantă în viaţa unei femei. În mod surprinzător, studiile asupra femeilor aflate la mijlocul vârstei sugerează că depresia, aşa cum este definită de Manualul de Diagnostic şi Statistic al Tulburărilor Mintale (DSM-IV), nu este mai frecventă în timpul menopauzei decât în orice alt moment al vieţii.58,59 Cele mai multe studii indică faptul că tranziţia perimenopauză este asociată cu simptome depresive şi că femeile experimentează modificări ale dispoziţiei, dar nu îndeplinesc criteriile de depresie DSM-IV-6.

Capacitatea unei femei de a gestiona stresul poate fi îmbunătăţită cu instrumente de îngrijire personală, care pot include meditaţie, yoga, exerciţii de respiraţie, a fi în natură şi a face exerciţii regulate.

Suplimente alimentare

Există o serie de suplimente nutritive care pot fi benefice pentru bufeurile şi transpiraţiile nocturne. Majoritatea femeilor ar trebui probabil să ia o multivitamine bună - una care oferă 70% până la 100% din doza zilnică recomandată de vitamine şi minerale. În plus, există numeroase suplimente pentru alte simptome individuale întâlnite în mod obişnuit în timpul menopauzei, cum ar fi insomnia, depresia şi anxietatea. Aceste suplimente includ

melatonină, L-triptofan şi 5-HTP pentru insomnie; vitaminele B6 şi B12, acid folic şi L-tirozină pentru depresie; GABA şi L-teanina pentru anxietate.

CASETA 188-1 Beneficiile pentru sănătate ale exerciţiilor fizice regulate în menopauză

Ameliorarea bufeurilor

Scăderea pierderii osoase

Funcţia cardiacă îmbunătăţită

Circulaţie îmbunătăţită

Reducerea tensiunii arteriale

Scăderea nivelului de colesterol din sânge

Capacitate îmbunătăţită de a face faţă stresului

Utilizarea îmbunătăţită a oxigenului şi a nutrienţilor în toate ţesuturile

Creşterea stimei de sine, starea de spirit şi starea de spirit

Creşterea rezistenţei şi a nivelului de energie

Hesperidină, vitamina C şi oligomeri procianidolici

Combinată cu vitamina C, hesperidina şi alte flavonoide citrice pot fi eficiente în ameliorarea bufeurilor. Într-un studiu clinic, 94 de femei care sufereau de bufeuri au primit o formulă care conţinea 900 mg de hesperidină, 300 mg de hesperidin metil chalcon (un alt flavonoid citric) şi 1200 mg de vitamina C zilnic.64 La sfârşitul unei luni, simptomele bufeurilor au fost ameliorate la 3%. Au fost observate, de asemenea, îmbunătăţiri ale crampelor nocturne ale picioarelor, sângerărilor nazale şi vânătăilor uşoare. Singurul efect secundar a fost un miros corporal uşor ofensator, cu tendinţa ca transpiraţia să decoloreze hainele.

Poate mai utile decât hesperidina sunt preparatele care conţin oligomeri procianidolici (PCO); vezi Capitolul 117. Într-un studiu dublu-orb, unui grup de femei din Taiwan în perimenopauză, cu vârsta cuprinsă între 45 şi 55 de ani, li sa administrat fie placebo, fie 100 mg PCO (sub formă de Pycnogenol) de două ori pe zi timp de 6 luni.65 Din total, 155 de femei au primit Pycnogenol şi 75 de femei placebo. Chestionarul cu 36 de articole pentru sănătatea femeilor a fost utilizat pentru a evalua simptomele climaterice la momentul iniţial şi la 1, 3 şi 6 luni. Tensiunea arterială a scăzut în mod similar în ambele grupuri. HDL-C a crescut şi LDL-C a scăzut semnificativ faţă de valoarea iniţială cu Pycnogenol, dar nu au fost observate diferenţe semnificative în HDL-C între cele două grupuri. Cu toate acestea, LDL-C a fost redus mai semnificativ în grupul Pycnogenol. Simptomele de depresie perimenopauză, simptomele vasomotorii, memoria, anxietatea, funcţia sexuală şi somnul s-au îmbunătăţit semnificativ ($P < 0,001$), atât în severitate, cât şi în frecvenţă, cu Pycnogenol

imediat după o lună de la începerea tratamentului. Majoritatea simptomelor s-au îmbunătăţit şi cu placebo, dar nu semnificativ.

Gamma-Oryzanol

Gamma-oryzanol (acid ferulic) este o substanţă care stimulează creşterea găsită în boabe şi izolată din uleiul de tărâţe de orez. În tratamentul bufeurilor, acţiunea sa principală este de a îmbunătăţi funcţia pituitară şi de a promova eliberarea de endorfine de către hipotalamus. Gammaorizanolul sa dovedit pentru prima dată a fi eficient în tratamentul simptomelor menopauzei, inclusiv bufeurile, la începutul anilor 1960.66 Studiile ulterioare au documentat în continuare eficacitatea acestuia.67

Într-unul dintre studiile anterioare, 8 femei aflate la menopauză şi 13 femei ale căror ovare au fost îndepărtate chirurgical au primit 300 mg/zi de gamma-orizanol. La sfârşitul studiului de 38 de zile, mai mult de 67% dintre femei au avut o reducere cu 50% sau mai mare a simptomelor menopauzei.66 Într-un studiu ulterior, beneficiul unei doze de 300 mg/zi de gamma-orizanol a fost chiar mai eficient în măsura în care 85% dintre subiecţi au raportat o îmbunătăţire a simptomelor menopauzei.67

Gamma-orizanolul este o substanţă naturală extrem de sigură. Nu au fost produse efecte secundare semnificative în studiile experimentale şi clinice. Pe lângă faptul că este util în ameliorarea simptomelor menopauzei, gama-orizanolul s-a dovedit a fi destul de eficient în scăderea nivelului de colesterol şi trigliceride din sânge.68

Uleiuri de peşte

Un studiu despre suplimentarea cu ulei de peşte şi bufeurile le-a oferit clinicienilor o altă opţiune în tratarea bufeurilor şi a transpiraţiilor nocturne. Femeile din acest studiu aveau între 40 şi 55 de ani şi aveau suferinţă psihologică moderată până la severă, definită ca un scor de 72 sau mai mare în Programul de bunăstare generală psihologică. Numai femeile cu bufeuri au fost incluse în analiza curentă.69 Un total de 120 de femei au fost repartizate aleatoriu la o suplimentare cu acid etil-eicosapentaenoic (E-EPA) plus o suplimentare cu acid gras omega-3 sau placebo timp de 8 săptămâni. Suplimentarea cu E-EPA a fost o capsulă de 500 mg luată de trei ori pe zi, fiecare capsulă conţinând 350 mg EPA şi 50 mg DHA. Nivelul de referinţă al bufeurilor a fost în medie de 2,8 pe zi. După 8 săptămâni, frecvenţa bufeurilor a scăzut cu o medie de 1,58 pe zi în grupul E-EPA şi cu doar 0,50 pe zi în grupul placebo. A existat o reducere semnificativă de 55% a frecvenţei bufeurilor în grupul E-EPA, comparativ cu doar o scădere de 25% în grupul placebo. A existat, de asemenea, o rată de răspuns mai mare în grupul E-EPA de 58,5%, comparativ cu 34,4% în grupul placebo. Cu toate acestea, nu au existat diferenţe în severitatea bufeurilor sau în scorurile de calitate a vieţii între cele două grupuri.

Într-un alt studiu cu bufeuri cu ulei de peşte, 20 de femei în perimenopauză sau în postmenopauză au primit 8 săptămâni de ulei de peşte (840 mg EPA şi 375 mg DHA). Bufeurile au fost monitorizate folosind jurnalele şi scala de interferenţă zilnică aferentă bufeurilor. Rata de răspuns a fost de 70% (o scădere a scorului MADRS de 50% sau mai

mult; rata de remisiune a fost de 45%). Respondenţii au avut niveluri semnificativ mai scăzute de DHA înainte de tratament decât cei care nu au răspuns, cu un scor pre-tratament de 4,3 şi un scor post-tratament de 1,8 pentru bufeurile de zi şi un scor pretratament de 4,6 şi un scor post-tratament de 0,7 pentru bufeurile de noapte.70

Vitamina E

La sfârşitul anilor 1940, mai multe studii clinice au constatat că vitamina E este eficientă în comparaţie cu un placebo în ameliorarea bufeurilor şi a tulburărilor vaginale la menopauză.71,72 Din păcate, nu au existat alte investigaţii clinice. Într-un studiu, s-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina E îmbunătăţeşte nu numai simptomele, ci şi alimentarea cu sânge a peretelui vaginal atunci când este administrată timp de cel puţin 4 săptămâni.71 Un studiu de urmărire publicat în 1949 a demonstrat că vitamina E (400 UI/zi) a fost eficientă la aproximativ 50% dintre femeile aflate în postmenopauză cu vaginită atrofică.72

Uleiul, cremele, unguentele sau supozitoarele cu vitamina E pot fi utilizate local pentru a oferi ameliorarea simptomatică a vaginitei atrofice. Vitamina E poate fi eficientă în ameliorarea uscăciunii şi iritaţiei vaginitei atrofice, precum şi a altor forme de vaginită.64

Medicamente botanice

S-a demonstrat că multe plante exercită un efect tonic asupra sistemului glandular feminin. Ca clasă, aceste substanţe botanice sunt adesea denumite „tonice uterine". Se crede că mare parte din efectul lor rezultă din fitoestrogenii din plante, precum şi din capacitatea plantelor de a îmbunătăţi fluxul de sânge către organele feminine. Unele dintre substanţele botanice folosite la femeile aflate la menopauză lucrează pentru a hrăni şi a tonifica sistemul glandular şi de organe feminin, mai degrabă decât să exercite un efect asemănător unui medicament. Acest

Modul nespecific de acţiune face ca multe botanice să fie utile într-o gamă largă de condiţii feminine. Alte plante sunt folosite pentru simptome specifice, cum ar fi valeriana pentru insomnie sau arborele cast pentru sângerarea uterină disfuncţională. Mecanismele lor de acţiune au efecte farmaceutice, fie că este un efect sedativ în cazul valerianei sau creşterea hormonului luteinizant şi un efect indirect asemănător progesteronului în cazul arborelui cast. Mecanismele de acţiune ale altor botanice ne-au ocolit până acum.

Fitoestrogenii se găsesc în multe plante medicinale cu o utilizare istorică în afecţiuni care sunt acum tratate cu estrogeni. Plantele care conţin fitoestrogeni oferă avantaje semnificative faţă de utilizarea estrogenilor în tratamentul simptomelor menopauzei. Deşi atât estrogenii sintetici, cât şi cei naturali pot prezenta riscuri semnificative pentru sănătate, fitoestrogenii nu au fost asociaţi cu aceste efecte secundare. De fapt, datele epidemiologice şi studiile experimentale la animale au demonstrat că fitoestrogenii sunt extrem de eficienţi

în inhibarea tumorilor mamare, nu numai pentru că ocupă receptorii de estrogeni, ci şi prin alte mecanisme anticancer neînrudite.73,74.

Plantele produc mii de compuşi chimici care sunt vitali pentru sănătatea şi funcţionarea plantei. Acei compuşi chimici, cunoscuţi în general sub numele de micronutrienţi, sunt consumaţi în dietă de oameni ori de câte ori plantele sunt consumate. Una dintre aceste clase de compuşi chimici fabricaţi de plante cuprinde fitoestrogenii. Peste 300 de plante conţin compuşi fitoestrogeni. Ele compun o mare parte din dieta noastră şi se găsesc şi în plantele medicinale. Există mai multe subclasificări ale fitoestrogenilor; lista parţială din Tabelul 188-2 poate fi de ajutor.

Fitoestrogenii din plantele medicinale sunt capabili să exercite efecte estrogenice, deşi activitatea lor este de cel mult 2% mai puternică decât cea a estrogenului.75 Izoflavonele au o structură similară cu cea a hormonilor sexuali steroidieni endogeni. Au capacitatea de a se lega de receptorii de estrogeni de pe celulele umane; la femei, acestea au o preferinţă pentru legarea de forma beta a receptorului de estrogen. Ca rezultat, ele exprimă de preferinţă efecte estrogenice în sistemul nervos central, vasele de sânge, oase şi piele, fără a provoca stimularea sânului sau uterului.76

În lumina cercetărilor adesea confuze şi contradictorii asupra HT la menopauză, cu riscuri uşoare, precum şi beneficii, şi mai multe femei caută alternative botanice sigure şi eficiente pentru ameliorarea simptomelor. Alternativele botanice pentru simptomele menopauzei sunt din ce în ce mai populare, în ciuda cercetărilor limitate pentru a demonstra eficacitatea. Multe femei sunt hotărâte să folosească terapii nonhormonale, hormoni bioidentici sau hormoni cu doze mai mici în combinaţie cu substanţe botanice pentru a crea un raport risc/beneficiu cu care se simt confortabil.

Cohosh negru (Cimicifuga racemosa)

În ultimii 30 de ani, cohosh negru a devenit cea mai studiată dintre alternativele pe bază de plante la terapia de substituţie hormonală pentru simptomele menopauzei (a se vedea capitolul 77 pentru o descriere completă). În ciuda unor studii care demonstrează niciun beneficiu al cohosh-ului negru, constatările colective din studiile cu cohosh-ul negru şi dovezile clinice anecdotice pe termen lung despre cohosh-ul negru indică faptul că este cel mai eficient pentru simptomele menopauzei de bufeuri în timpul zilei sau nocturne, schimbări de dispoziţie, tulburări de somn şi dureri corporale.77

Într-unul dintre cele mai mari studii, 629 de femei cu plângeri de menopauză au fost văzute de 131 de medici generalişti.78 În acest studiu, încă de la 4 săptămâni după începerea terapiei, a fost observată o îmbunătăţire clară a afecţiunilor menopauzei la aproximativ 80% dintre femei. După 6 săptămâni, dispariţia completă a simptomelor a apărut în aproximativ 50%.

Unele studii recente au folosit cohosh negru în combinaţie cu alte extracte botanice. De exemplu, într-un studiu cu cohosh negru combinat cu sunătoare, femeilor sănătoase în perimenopauză, cu simptome climaterice tipice şi care nu au fost tratate cu HT cel puţin în

ultimele 3 luni, li s-a administrat un comprimat de 264 mg care conţinea 0,364 ml de extract din cohosh negru, echivalent cu 1 mg de glicozide terpenice şi extract de 2 mg de sunătoare cu glicozide Sf. John 804. hipericina.79 Patruzeci şi două de femei din grupul de tratament şi 35 de femei din grupul placebo au finalizat studiul. Scorurile medii ale indicelui Kupperman la 4 şi 12 săptămâni au fost semnificativ mai mici în grupul de tratament (P <0,002). La sfârşitul studiului, scăderea medie a indicelui Kupperman a fost de 20 de puncte în grupul de tratament şi de numai 8,2 puncte în grupul placebo (P <0,001). Uscaciunea vaginala si libidoul scazut au fost doua simptome care nu s-au imbunatatit, dar scorul mediu de bufeuri a fost semnificativ mai mic la cohosh negru/St. grupul de sunătoare.

În 2007, un studiu clinic al unei combinaţii de cohosh negru, trifoi roşu, soia, arbore cast, valeriană şi vitamina E a dus la o scădere semnificativă a valorii scorului mediu al indicelui Kupperman după 4 şi 6 luni, dar a fost găsit egal cu placebo după 2 luni. 65 de ani. Suplimentul testat conţinea 72 mg de izoflavone totale cu 60 mg de izoflavone de soia şi 12 mg de izoflavone de acoperire roşie în combinaţie cu următoarele: 40 mg de extract de cohosh negru, 30 mg de extract de arbore castan, 250 mg de extract de valeriană şi 121 mg de vitamina E. grupuri de tratament. În lunile 4 şi 6, indicele Kupperman a fost semnificativ mai scăzut în grupul de tratament (4 luni: scor 13,6 pentru placebo şi 11,1 pentru tratament; 6 luni: 12,2 pentru placebo şi 9,6 pentru tratament) În al doilea rând, au fost evaluate lipidele. Nu a fost observată nicio diferenţă în ceea ce priveşte colesterolul total sau HDL-C, dar a existat o scădere nesemnificativă (P = 0,0608) a LDL-C şi o reducere semnificativă statistic a trigliceridelor (P = 0,0151) în grupul de tratament pe bază de plante. Anchetatorii studiului şi impresia clinică globală a pacientului asupra grupului de tratament au fost superioare în comparaţie cu placebo. Atât grupurile pe bază de plante, cât şi cele placebo au tolerat bine tratamentul, în timp ce câteva persoane au avut efecte secundare uşoare şi temporare.

Tot în 2007, cohosh negru a fost studiat pentru efectele sale asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei şi insulinei. Un total de 351 de femei în perimenopauză sau postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 45 şi 55 de ani au fost randomizate pentru un studiu dublu-orb de 3 luni cu fie (1) extract de cohosh negru la 160 mg/zi; (2) o formulă multibotanică care conţine cohosh negru, lucernă, boabe de arbore cast, dong quai, unicorn fals, rădăcină de lemn dulce, ovăz, rodie, ginseng siberian şi bor; (3) o formulă multibotanică administrată cu bor şi o dietă cu soia cu consiliere alimentară; (4) 0,625 mg de estrogen ecvin conjugat cu sau fără 2,5 mg de acetat de medroxiprogesteron (femeile cu uter au primit ambele medicamente, în timp ce femeile fără uter au primit numai estrogen); sau (5) un placebo.81 În timp ce obiectivul principal al studiului a fost de a determina efectele asupra bufeurilor, măsurile secundare au inclus efectele asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei şi insulinei. Participanţii la studiu au fost femei care se confruntau cu bufeuri, mai ales albe şi cu diplome de facultate. Nivelurile medii totale şi LDL-C au fost la limită ridicate (219 şi 146 mg/dL); HDL-C a fost mediu la 53 mg/dL, trigliceridele au fost normale la 107 mg/dL. La 3 luni, nu au existat efecte ale tratamentului semnificative statistic asupra colesterolului total, LDL-C, HDL-C, trigliceridelor, fibrinogenului, glucozei sau insulinei în rândul femeilor care au avut oricare dintre cele trei regimuri pe bază de plante (toate trei au conţinut cohosh

negru). Dovezile din acest studiu randomizat controlat de femei în perimenopauză şi postmenopauză nu susţin niciun beneficiu pe termen scurt sau efecte adverse ale cohoshului negru asupra lipidelor, fibrinogenului, glucozei sau insulinei atunci când sunt utilizate singure, în combinaţie cu alte substanţe botanice sau în asociere cu consumul de soia. Acest lucru este liniştitor prin faptul că cohoshul negru nu pare să afecteze niciun biomarker trombotic, la fel ca terapia orală cu estrogeni (OET) şi nici nu creşte trigliceridele, aşa cum se observă cu OET.

Hamei (Humulus lupulus)

Hameiul a arătat efecte pozitive pentru problemele de dispoziţie, cum ar fi anxietatea şi neliniştea, şi pentru tulburările de somn la femeile aflate la menopauză. Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 67 de femei aflate la menopauză au primit fie un placebo, fie un extract de hamei standardizat de 120 mg sau 300 mg (care furnizează 100 mcg şi, respectiv, 250 mcg de 8-prenilnaringenină) timp de 12 săptămâni82. dar nu la 12 saptamani. Chiar şi aşa, a existat o scădere mai rapidă a simptomelor de menopauză înregistrate pentru ambele doze de extract de hamei, în special scorul bufeurilor. Doza mai mare nu a fost mai bună decât cea mai mică.

Un al doilea studiu dublu-orb pe 36 de femei aflate la menopauză a indicat reduceri semnificative ale indicelui Kupperman şi ale scalei vizuale analogice (VAS) pentru grupul cu hamei şi o reducere marginală a simptomelor pentru scala de evaluare a menopauzei (MRS) după 16 săptămâni.83

Maca (Maca peruvianum)

Cercetările efectuate asupra femeilor aflate în perimenopauză şi menopauză care utilizează un produs brevetat de maca (Maca-GO) au descoperit că, spre deosebire de terapia de substituţie hormonală (HT) şi plantele fitoestrogenice, maca poate creşte producţia de estrogen a organismului - faţă de simpla adăugare de înlocuire a estrogenului în organism - şi scădea nivelurile de cortizol şi adrenocorticotrope. diverse preparate sub formă de pudră de rădăcină de maca, se pare că planta nu conţine estrogen sau hormoni din plante.85-88 S-a sugerat că acţiunile terapeutice ale macai se bazează pe sterolii din plante care stimulează hipotalamusul, hipofizarul, suprarenalul şi glandele ovariene şi, prin urmare, afectează şi glandele tiroide şi pineale. Astfel, are efecte în îmbunătăţirea somnului, a dispoziţiei, fertilităţii, energiei şi bufeurilor. Ca atare, maca tinde să trateze simptomele menopauzei ca un întreg, mai degrabă decât un singur simptom specific al menopauzei (cum ar fi bufeurile).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de 4 luni, pe 20 de femei aflate în postmenopauză timpurie, pacienţilor li s-a administrat fie placebo, fie două capsule de 500 mg de Maca-GO de două ori pe zi pentru un total de 2 g/zi.84 Simptomele menopauzei au fost evaluate în funcţie de Scorul Greene şi Indexul Kupperman. După 2 luni, acest produs de maca a stimulat producţia de estradiol şi a suprimat hormonul foliculostimulant, T3, hormonul aderenocorticotrop şi cortizolul. De asemenea, a avut un efect mic asupra creşterii densităţii

osoase şi a atenuat numeroase simptome de menopauză, inclusiv bufeuri, insomnie, depresie, nervozitate şi scăderea concentraţiei.6

Un mic studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cuprinzând 14 femei aflate în postmenopauză, a fost finalizat folosind 3,5 g de maca pudră (Lepidium meyenii) timp de 6 săptămâni şi placebo potrivire timp de 6 săptămâni. la momentul iniţial şi apoi în săptămânile 6 şi 12. Scala climateric Greene a fost utilizată pentru a evalua severitatea simptomelor de menopauză. Concentraţiile serice de estradiol, FSH, LH şi SHBG au fost similare în ambele grupuri. Scala Climacteric Greene a evidenţiat o reducere semnificativă a simptomelor psihologice, inclusiv anxietate, depresie şi disfuncţie sexuală după consumul de maca, comparativ cu valoarea iniţială şi placebo. Aceste constatări au fost independente de activitatea androgenă sau alfa-estrogenică prezentă în maca folosind teste pentru a măsura activitatea dependentă de hormoni.

Trifoi roşu (Trifolium praetense)

Trifoiul roşu, un membru al familiei leguminoase, a fost folosit în întreaga lume ca sursă de fân pentru bovine, cai şi oi şi folosit de oameni în trecut ca sursă de proteine în frunze şi muguri tineri. Din punct de vedere istoric, a fost recunoscută şi ca plantă medicinală pentru oameni şi, mai recent, ca plantă de menopauză. Principalele substanţe ale trifoiului roşu sunt glicozidele flavonoide, cumestanii, uleiurile volatile, L-dopa, conjugaţii de acid cafeic, polizaharidele şi unele răşini diverse, acizi graşi, hidrocarburi, alcooli, clorofile, minerale şi vitamine.

Au fost efectuate cel puţin şase studii clinice privind efectul izoflavonelor de trifoi roşu asupra simptomelor vasomotorii; trei au arătat beneficii şi trei nu. Primele două studii publicate asupra simptomelor de trifoi roşu şi vasomotorii nu au arătat nicio diferenţă semnificativă statistic între extractul standardizat de trifoi roşu şi placebo pe o perioadă de 3 luni, deşi ambele grupuri s-au îmbunătăţit. Alte două studii care au utilizat 40 mg de extract standardizat de trifoi roşu au produs o reducere cu 75% a bufeurilor după 16 săptămâni la 30 de femei. Diferenţa dintre placebo şi izoflavonele de trifoi roşu a fost semnificativă statistic (P <0,001).92 Un studiu similar care evaluează 40 mg de izoflavone standardizate de trifoi roşu timp de 2 luni la 23 de femei în postmenopauză a constatat că utilizatorii de trifoi roşu au avut o reducere cu 54% a bufeurilor faţă de 30% în grupul placebo.93 Mai multe studii recente continuă. În 2002, utilizarea a 80 mg de izoflavone zilnic a dus la o reducere semnificativă a bufeurilor în comparaţie cu valoarea iniţială.94 Un alt studiu, numit studiu ICE, a comparat două doze diferite de izoflavone de trifoi roşu - 82 mg şi 57 mg pe zi - cu placebo timp de 12 săptămâni. Reducerile numărului mediu zilnic de bufeuri la 12 săptămâni au fost similare pentru ambele grupuri tratate, precum şi pentru grupul placebo.95

Alte efecte interesante ale trifoiului roşu raportate de aceste studii sunt următoarele: lipsa îngroşării endometrului şi o creştere a HDL-C, precum şi fără anomalii ale parametrilor funcţiei hepatice, hemoleucogramă completă sau determinarea estradiolului. În sfârşit, un

studiu publicat a arătat că izoflavonele de trifoi roşu pot reduce riscul de boală vasculară coronariană prin creşterea elasticităţii arteriale cu 23%.96,97

Rubarba siberiana (Rheum rhaponticum)

Un extract special, ERr 731, din rădăcinile de rubarbă rapontică a fost utilizat pe scară largă în Germania din 1993, în special pentru tratamentul simptomelor menopauzei. Această specie medicinală de rubarbă nu este aceeaşi specie cu rubarba de grădină folosită pentru hrană. Alte specii de rubarbă au inclus R. officinale, Rpalmatum, R polygonatum; acestea au fost utilizate în mod tradiţional ca laxative datorită conţinutului lor de glicozide antrachinonice, cum ar fi emodin şi aloe-emodin. R. rhaponticum utilizat în studiile clinice şi sub formă de extract de Err 731 nu conţine emodină sau aloemodină şi, prin urmare, nu are efecte laxative.

Un extract standardizat, ERr 731, din rădăcinile Rheum rhaponticum, cunoscut şi sub numele de rubarbă siberiană, a fost studiat într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 12 săptămâni, la 109 femei în perimenopauză cu plângeri climatice. O tabletă (250 mg) care conţine 4 mg de extract uscat a fost utilizată în grupul de tratament (n = 54), în timp ce grupul de control (n = 55) a primit placebo. Rezultatul principal a fost modificarea Scalei de evaluare a menopauzei II (MRS II). După 12 săptămâni, scorul total MRS II şi fiecare simptom MRS II au scăzut semnificativ în grupul cu extract de rubarbă comparativ cu grupul placebo (P <0,0001). Scorul general al calităţii vieţii la menopauză a fost, de asemenea, semnificativ mai bun în grupul de tratament, comparativ cu placebo. Nu au fost observate evenimente adverse.98

Un alt studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al extractului standardizat de Rheum rhaponticum a fost efectuat pe 109 femei aflate în perimenopauză cu simptome de menopauză, inclusiv anxietate. Un comprimat care conţine fie 250 mg de ERr 731, (conţinând 4 mg de extract uscat de Rheum rhaponticum) sau placebo, a fost administrat timp de 12 săptămâni. După numai 4 săptămâni de tratament, scorul total al Scalei de anxietate Hamilton şi scorul de anxietate pentru grupul ERr 731 au scăzut semnificativ. Aceasta a fost menţinută după cele 4 săptămâni şi a fost şi mai semnificativă după 12 săptămâni de tratament. Anxietatea a scăzut de la moderată sau severă la uşoară la 33 din 39 de femei ERr 731. Problemele legate de calitatea vieţii au crescut şi în grupul ERr 731 mult mai semnificativ decât în grupul placebo, cu 22,4 puncte faţă de 7,6 puncte.99

Într-un studiu observaţional, 363 de femei aflate la menopauză cu simptome de menopauză au primit un comprimat de 4 mg de ERr 731 timp de 6 luni. MRS a fost utilizat pentru a evalua simptomele, iar o modificare a MRS a fost rezultatul principal. După 6 luni de tratament, 252 de femei au finalizat studiul. În acel moment, a existat o scădere semnificativă a scorului total MRS de la o medie de 14,7 puncte la momentul iniţial la 6,9 puncte (P <0,0001) - o scădere de 7,8 puncte. Cea mai pronunţată îmbunătăţire a avut loc în primele 3 luni de tratament la acele femei care au fost cele mai simptomatice la momentul iniţial, cu un scor egal sau mai mare de 18 puncte. Cea mai semnificativă îmbunătăţire a fost

pentru simptomele bufeurilor, iritabilitate, probleme de somn, dispoziţie depresivă şi epuizare fizică/mentală.100

Sunătoare (Hypericum perforatum)

Cercetările privind extractul de sunătoare s-au concentrat în principal pe depresia uşoară până la moderată (vezi capitolul 99) şi mai multe studii au luat în considerare şi simptomele menopauzei. În cel mai recent studiu, un total de 100 de femei cu vârsta medie de 50 de ani au participat la un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care compară sunătoare cu placebo la femei cu bufeuri în perimenopauză/menopauză101. 50 de femei au primit un placebo de apă distilată. Durata studiului a fost de 2 luni. Examenele clinice şi interviurile au fost efectuate la momentul iniţial, la 4 săptămâni şi la 8 săptămâni.

Eficacitatea tratamentului a fost măsurată prin indicele Blagg-Kupperman. Evaluarea frecvenţei, duratei şi severităţii bufeurilor a fost obiectivul principal al studiului. Patruzeci şi cinci de femei din grupul de tratament şi 43 din grupul de control au finalizat studiul.

La femeile care au luat sunătoare, frecvenţa bufeurilor a început să scadă în prima şi a doua lună, dar s-a observat o îmbunătăţire mai mare în a doua lună. Nu a existat nicio modificare statistică a frecvenţei bufeurilor în timpul primei luni de tratament cu placebo, dar o oarecare îmbunătăţire în timpul celei de-a doua luni. Femeile care au folosit sunătoare au prezentat o mai mare îmbunătăţire a frecvenţei decât cele care au primit placebo. Scăderea duratei bufeurilor a fost semnificativă din punct de vedere statistic în săptămâna 8, iar scăderea a fost mult mai evidentă la braţul sunătoare. Severitatea bufeurilor a fost atenuată de sunătoare pe parcursul celor 2 luni de tratament şi a fost mai semnificativă în luna a doua. Femeile din grupul placebo nu au prezentat nicio scădere semnificativă a severităţii bufeurilor în timpul primei luni. Au avut unele îmbunătăţiri în timpul celei de-a doua luni, dar nu la fel de mult ca cei din grupul de sunătoare.

Un alt studiu clinic randomizat dublu-orb a studiat efectul extractului de sunătoare în comparaţie cu placebo asupra simptomelor şi calităţii vieţii a 47 de femei simptomatice în perimenopauză cu vârsta cuprinsă între 40 şi 65 de ani, cu trei sau mai multe bufeuri pe zi.102 Femeile au fost repartizate aleatoriu să primească un extract de sunătoare (900 mg) sau placebo de trei ori pe zi. După 12 săptămâni de tratament, a fost observată o diferenţă nesemnificativă în favoarea grupului de sunătoare în ceea ce priveşte frecvenţa zilnică a bufeurilor şi scorurile de severitate a bufeurilor. După 3 luni de tratament, femeile din grupul de sunătoare au raportat scoruri semnificativ mai bune la calitatea vieţii şi semnificativ mai puţine probleme de somn în comparaţie cu cele tratate cu placebo.

Un studiu de monitorizare a medicamentelor efectuat la femei cu simptome de menopauză folosind 900 mg de sunătoare timp de 12 săptămâni a constatat că aproximativ trei sferturi dintre femei au înregistrat îmbunătăţiri atât în scara de autoevaluare, cât şi în evaluarea medicului; de asemenea, s-au îmbunătăţit semnificativ în simptomele psihologice şi psihosomatice, precum şi sentimentul de bunăstare sexuală.103

Mai multe studii dublu-orb au folosit o combinaţie de sunătoare şi extract de cohosh negru. Aceste studii au fost descrise anterior.

Deşi pare a fi obişnuit ca practicienii să folosească arborele cast (Vitex agnus castus) la femeile aflate în perimenopauză şi menopauză pentru ameliorarea simptomelor, nu au existat studii cu un singur ingredient asupra acestei plante pentru aceste simptome. Vitex s-a dovedit a fi util atunci când este combinat cu cohosh negru. Cel mai recent studiu legat de menopauză care a folosit Vitex a fost în combinaţie cu sunătoare. În acest studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, de 16 săptămâni, cu femei în perimenopauză tardivă sau în postmenopauză, care au raportat bufeuri şi alte simptome de menopauză, combinaţia de plante nu a arătat nicio diferenţă semnificativă faţă de cea a placebo.135

Kava (Piper methysticum)

Kava a fost cel mai adesea asociat cu efecte analgezice, sedative, anxiolitice, relaxante musculare şi anticonvulsivante. Nu este considerată de obicei o plantă pentru menopauză; cu toate acestea, anxietatea, iritabilitatea, tensiunea, nervozitatea şi întreruperile somnului sunt simptome comune de perimenopauză şi menopauză pentru care kava poate oferi ceva ajutor. Mai multe studii controlate au investigat valoarea kava pentru simptomele menopauzei.104-106 Principalele rezultate observate au fost o reducere semnificativă a anxietăţii şi a depresiei. Pentru mai multe informaţii despre farmacologia kava, vezi capitolul 114.

Ginseng (Panax ginseng)

Panax ginseng, cunoscut şi sub numele de ginseng coreean sau chinezesc, conţine cel puţin 13 saponine triterpenoide diferite, cunoscute în mod colectiv sub numele de ginsenozide. Fie că implică reducerea oboselii mentale sau fizice,107-110 îmbunătăţirea capacităţii de a face faţă diferiţilor factori de stres fizic şi mental prin susţinerea glandelor suprarenale111 sau tratarea modificărilor vaginale atrofice din cauza lipsei de estrogen112, ginsengul este un instrument valoros pentru multe femei aflate la menopauză. Într-un studiu, un extract standardizat de ginseng P a fost studiat la 384 de femei aflate în postmenopauză.113

Depresia şi starea de bine au arătat o îmbunătăţire semnificativă statistic cu ginseng. Într-un alt studiu controlat randomizat, 1 lună de ginseng P a crescut energia şi a scăzut insomnia şi depresia.114 Aceste rezultate indică faptul că ginsengul P poate îmbunătăţi semnificativ sentimentul general de bunăstare al femeilor care trec prin menopauză.

Kudzu (Pueraria mirifica)

Pueraria mirifica a fost examinată pentru efectul său asupra simptomelor vaginale, indicelui de sănătate vaginală, pH-ului vaginal şi citologiei vaginale la femeile aflate în postmenopauză.115 În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 51 de femei au primit fie 20, 30 sau 50 mg de Pueraria mirifica sau placebo zilnic timp de 224 săptămâni. După 12 săptămâni de tratament, s-au observat îmbunătăţiri semnificative ale simptomelor vaginale şi acestea s-au menţinut pe parcursul perioadei de studiu.

Simptomele medii de uscăciune vaginală au scăzut la toate dozele de plante, dar rezultatele nu au fost semnificativ diferite de cele observate în grupul placebo. Frecvența dispareuniei a scăzut de la 56,9% la 39,2% în grupul de studiu, în timp ce nu sa schimbat în grupul placebo. Modificările indicelui de sănătate vaginală (punctarea aspectului vaginal în ceea ce privește umiditatea, volumul lichidului, elasticitatea, integritatea epiteliului și pH-ul pe o scară de la 1, cel mai slab, la 5, cel mai bun) s-au îmbunătățit semnificativ în grupul pe bază de plante, așa cum sa observat în săptămânile 12 și 24. Înainte de tratament, pH-ul vaginal mediu a fost de 8,41; după 12 și 24 de săptămâni, pH-ul mediu a fost de 5,52 și, respectiv, 5,83. După 12 săptămâni de tratament, majoritatea măsurilor de sănătate vaginală în grupul tratat au fost semnificativ mai mari decât în grupul placebo.

După 12 și 24 de săptămâni de tratament, valoarea de maturare și indicele de maturare au fost, de asemenea, semnificativ mai mari în grupul de studiu decât în grupul placebo. În esență, Pueraria mirifica a îmbunătățit celulele parabazale:intermediare:superficiale, ceea ce se întâmplă atunci când se utilizează estrogen vaginal. Nu au existat modificări semnificative statistic în grosimea endometrului și nicio diferență semnificativă în ceea ce privește efectele adverse între grupurile de tratament și placebo.

Dong Quai (Angelica sinensis)

De departe, cea mai populară utilizare a speciilor de Angelica a fost utilizarea A. sinensis în tratamentul tulburărilor de menopauză. Deși un studiu dublu-orb controlat cu placebo nu a arătat niciun beneficiu semnificativ, preparatul utilizat (un extract apos uscat) lipsea în mod clar de unii dintre compușii volatili importanți, deși era standardizat pentru conținutul de acid ferulic.116 În plus, utilizarea tradițională a Angelicii a fost în combinație cu alte plante. Un studiu realizat în China a arătat că o combinație de A. sinensis, Paeonia lactiflora, Ligusticum monnieri, Atractylodes chinensis, Sclerotium poriae și Alisma orientalis a fost eficientă la aproximativ 70% dintre femeile care se confruntă cu simptome de menopauză117. De asemenea, într-un studiu dublu-orb, combinația de 100 mg Angelica, 60 mg izoflavone de soia și 50 mg extract de cohosh negru a redus semnificativ migrenele menstruale.118

Interesant este că într-un studiu in vitro cu os uman, extractul apos de A. sinensis stimulează direct proliferarea, activitatea fosfatazei alcaline, secreția de proteine și sinteza colagenului de tip I într-o manieră dependentă de doză.119 Aceste rezultate indică A. sinensis poate avea un efect asupra prevenirii pierderii osoase legate de vârstă.

Valeriană

Un studiu dublu-orb asupra impactului valerianei asupra calității somnului la femeile aflate în postmenopauză care sufereau de insomnie a concluzionat că valeriana poate fi utilă. Femeile aflate în postmenopauză studiate au fost, în general, femei sănătoase, cu vârsta cuprinsă între 50 și 60 de ani, care au fost la menopauză timp de cel puțin 1 an, care nu utilizau o terapie hormonală și care sufereau de insomnie, așa cum a fost evaluat de Indexul calității somnului din Pittsburgh (PSQI). Unui grup de femei i s-au administrat capsule

conţinând 530 mg de extract concentrat de valeriană de două ori pe zi, iar celuilalt grup a primit un placebo de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni. O schimbare semnificativă statistic a fost raportată în calitatea somnului în grupul cu valeriană în comparaţie cu grupul placebo. Scorul mediu pe scala de somn înainte de valeriană a fost de 9,8 şi după valeriană a fost de 6,02. Grupul placebo a avut un scor mediu iniţial la scara somnului de 11,1 şi după placebo 9,4. În general, 30% dintre femeile care au luat valeriană şi 4% dintre femeile care au luat placebo au raportat o îmbunătăţire a calităţii somnului. 136

Terapia hormonală

Recomandarea estrogenului/progestativului HT, indiferent de sursa sau de forma lor, necesită cântărirea beneficiilor şi riscurilor tratamentului pe termen scurt şi lung. Aceste beneficii şi riscuri se schimbă continuu pentru orice femeie în parte, pe măsură ce îmbătrâneşte, pe măsură ce tabloul simptomelor ei legate de menopauză şi starea generală de sănătate se schimbă. Factorii de risc sunt legaţi de bolile iniţiale şi riscurile pe care le implică, vârsta, vârsta la menopauză, cauza menopauzei (chirurgicală, fiziologică, indusă de medicamente), precum şi utilizarea anterioară a HT, inclusiv calea de administrare şi răspuns sau problemele medicale apărute în timpul tratamentului HT.

Este uşor pentru practicieni să fie confuzi de ultimii 60 de ani de cercetare asupra HT, dar înţelegerea acestor beneficii şi riscuri ale HT este esenţială pentru luarea unei decizii clinice solide şi educaţia pacienţilor. Orice HT, indiferent dacă este bioidentic sau nebioidentic, trebuie utilizat în cea mai mică doză pentru cea mai scurtă durată şi în cel mai sigur mod posibil. Fiecare tip de estrogen şi progestativ, calea de administrare, momentul iniţierii şi durata utilizării vor avea beneficii şi efecte adverse distincte.

Societatea Nord-Americană de Menopauză (NAMS) a recomandat cu tărie adoptarea unei noi terminologii uniforme şi consecvente în descrierea HT în managementul menopauzei. Terminologia NAMS pentru menopauză este următoarea2:

EPT: terapie combinată estrogen-progestativ (forma de estrogen şi progestativ nu este specifică)

ET: terapia cu estrogen (forma de estrogen nu este specifică)

HT: terapie hormonală (cuprinzând ET şi EPT; forma de estrogen şi progestativ nu este specifică)

Terapie locală: administrare vaginală de ET care nu are ca rezultat o absorbţie sistemică semnificativă clinic (forma de estrogen nu este specifică)

Progestativ: cuprinzând atât progesteron, cât şi progesteron

Terapie sistemică: administrare de HT care are ca rezultat o absorbţie în sânge suficient de mare pentru a oferi efecte semnificative clinic

Momentul iniţierii HT: perioada de timp după menopauză apare atunci când HT este iniţiată

cHT: HT convenţională (articole pe bază de reţetă aprobate de FDA)

cET: terapie convenţională cu estrogeni (articole pe bază de reţetă aprobate de FDA)

bHT: HT bioidentic (articole pe bază de reţetă aprobate de FDA)

bET: terapie cu estrogeni bioidentici (articole pe bază de reţetă aprobate de FDA)

cbHT: HT bioidentic compus (de la o farmacie de amestecare)

cbET: terapie combinată cu estrogeni bioidentici (de la o farmacie de combinare)

Hormoni bioidentici sau naturali

Una dintre cele mai mari zone de confuzie în managementul menopauzei astăzi este subiectul hormonilor bioidentici sau naturali. Estrogenii bioidentici necesită o reţetă şi sunt disponibili în farmaciile obişnuite sau sub formă de forme nebrevetate preparate de farmaciile de combinare. Avantajele HT farmaceutice convenţionale includ ani de studiu ştiinţific şi asigurarea standardizării. Acoperirea de asigurare plăteşte, în general, pentru reţetele de hormoni farmaceutici, dar nu întotdeauna plăteşte pentru hormoni combinaţi. Preparatele farmaceutice sunt limitate în forme de doză şi combinaţii; conţin, de asemenea, aditivi, lianţi, adezivi şi/sau conservanţi. Ocazional, aceste substanţe pot provoca reacţii adverse, inclusiv reacţii ale pielii, dureri de cap şi probleme digestive.

Utilizarea formelor combinate de hormoni are trei avantaje distincte incontestabile prin faptul că există o gamă mai mare de doze, combinaţii de hormoni şi opţiuni de livrare. Sunt disponibile doze personalizate ale unui anumit hormon pe care companiile farmaceutice nu le produc. Hormonii compuşi sunt, de asemenea, disponibili în capsule, pastile sau pelete sublinguale, creme, geluri, creme/geluri sau tablete vaginale, spray-uri nazale, injecţii şi pelete implantate subcutanat. În plus, orice combinaţie de estradiol, estriol, estronă, progesteron, testosteron şi DHEA poate fi formulată într-o reţetă de hormoni combinaţi pentru a satisface cel mai bine nevoile individuale ale pacientului.

Estrogeni bioidentici

Unii ar susţine că avantajul companiei farmaceutice convenţionale HT este că a fost supusă unor ani de studii ştiinţifice. Deşi acest lucru este adevărat, au fost puţine eforturi pentru a face distincţii între diferitele tipuri de estrogeni în special. Într-o măsură mai mică, dar totuşi adevărat, nu s-a făcut prea mult efort pentru a distinge între diferitele progestative (sintetice) şi progesteronul bioidentic. În timp ce mulţi practicieni alternativi subliniază profilul de siguranţă superior al estrogenilor bioidentici faţă de estrogenii nebioidentici, nu se poate afirma cu date bazate pe ştiinţă că o doză echivalentă de estradiol bioidentic este în mod natural mai sigură sau mai bună decât forma sintetică sau CEE. În timp ce logica şi bunul simţ ne-ar putea determina să afirmăm că un estrogen bioidentic se aseamănă mai mult cu căile enzimatice ale corpului, flora intestinală şi fiziologia generală, ceea ce duce la o siguranţă sporită, încă trebuie să dovedim acest lucru în mod adecvat. Deocamdată rămâne în domeniul ipoteticelor şi al problemelor filozofice. Există totuşi nişte profiluri de siguranţă

mai bune cu progesteron bioidentic faţă de progestative, care urmează să fie discutate în continuare.

Abilitatea de a individualiza prescripţiile cu hormoni bioidentici compuşi poate oferi nenumărate opţiuni personalizate cu capacitatea de a fi flexibil în dozare şi livrare în funcţie de nevoile fiecărei femei. Dacă nu există niciun alt motiv, acest lucru este convingător

motiv suficient pentru a prescrie hormoni bioidentici compuşi. Combinaţia de estriol cu estradiol şi utilizarea de progesteron şi testosteron bioidentic cu estrogeni oferă un beneficiu maxim potenţial şi o abordare mai individualizată pentru fiecare pacient. Speranţa este că există mai puţin risc ca hormonii nebioidentici în cazul combinării estriolului mai slab cu estradiol/estronă. În cazul progestogenelor, există mai mult decât speranţă, există unele dovezi reale de reducere a riscului.

Estriolul pare să fie util în tratarea multor simptome ale menopauzei, cum ar fi bufeurile. Estriolul vaginal pentru uscăciunea vaginală este considerat o formă potenţial preferată de estrogen vaginal datorită dominanţei receptorilor de estriol în vagin şi vulve.

Medicii alternativi folosesc adesea estriolul pentru a trata simptomele menopauzei, deoarece se crede că are un profil de siguranţă mai bun decât estradiolul şi estrona. Estriolul este cu aproximativ o pătrime mai puternic decât estradiolul.120

Estriolul poate fi administrat oral în capsule sau tablete şi intravaginal sub formă de cremă. S-a demonstrat că cremele şi supozitoarele vaginale cu estriol restabilesc citologia vaginală normală121 şi scad incidenţa infecţiilor vezicii urinare.122

Aceste creme funcţionează cel mai probabil prin restabilirea florei vaginale, îmbunătăţirea sănătăţii vaginale şi a vezicii urinare şi creşterea lubrifierii, elasticităţii şi grosimii epiteliului vaginal. O rețetă obişnuită este 1 mg de estriol per gram de cremă introdus vaginal zilnic timp de 2 săptămâni şi apoi de două ori pe săptămână pentru întreţinere.

O practică populară pentru prescrierea de estrogeni bioidentici combinaţi este combinarea dozei mai mici şi, probabil, a efectelor potenţial mai sigure ale estriolului cu doze mici de estradiol şi estronă. În prezent, cei care prescriu un compus cu triplu estrogen folosesc de obicei o formulă compusă din 80% estriol, 10% estradiol şi 10% estronă. Progesteronul este adăugat în formulă cu minimum 100 mg/zi pentru a proteja uterul de efectele potenţiale ale estrogenului în îngroşarea mucoasei endometrului. Utilizarea numai a estrogenului, fără doza adecvată de progesteron, la femeile cu uter le poate expune riscului de hiperplazie endometrială sau chiar de cancer endometrial (uter).

O formulare de biestrogen, cu estriol şi estradiol, este din ce în ce mai populară din cauza preocupărilor că estrona poate fi asociată cu mai mulţi metaboliţi de estrogen cancerigeni, care sunt asociaţi cu o creştere a riscului de cancer de sân. (Raporturile de doză recomandate atât pentru formulările de triestrogen, cât şi de biestrogen sunt discutate mai târziu.)

Progesteron

Progesteronul este disponibil pe bază de rețetă sub formă de capsule orale, picături sublinguale, pelete sublinguale, pastile, supozitoare transvaginale sau rectale și prin injecție. Progesteronul este disponibil și sub formă de cremă. Progesteronul se adaugă la o formulă combinată de biestrogen sau triestrogen la minimum 100 mg/zi pentru a proteja uterul.

Pentru femeile cu uter, un progestativ trebuie adăugat la orice preparat cu estrogen pentru a preveni hiperplazia endometrială și cancerul uterin. Progesteronul este un hormon natural produs de ovare și principala sa funcție este de a sprijini sarcina. Progestinul este termenul aplicat derivaților sintetici, care diferă ca structură biochimică de progesteron. Progestinele utilizate în HT convenționale și pilulele anticoncepționale reprezintă adesea efectele secundare pe care le experimentează pacienții, cum ar fi iritabilitatea, depresia, balonarea și schimbările de dispoziție. Progestinele tind să provoace retenție de apă, pot afecta chimia creierului și pot modifica alte căi de steroizi. Progestogen este termenul aplicat oricărei substanțe care posedă calități de progesteron. Se poate referi la progesteron sau progesteron.

Avantajele progesteronului bioidentic față de progesteron sunt mai bine validate decât sunt avantajele estrogenilor.

Progesteronul bioidentic minimizează efectele secundare asociate cu progestative și are un efect mai favorabil asupra profilurilor lipidice și a funcției cardiovasculare.123

La unele femei, insomnia, oboseala, anxietatea și schimbările de dispoziție pot răspunde mai mult la progesteron decât la estrogen.

Cremă cu progesteron

Progesteronul bioidentic în sine poate fi folosit foarte eficient în perimenopauză. Problemele care pot fi abordate includ reglarea ciclului menstrual, bufeurile, transpirațiile nocturne, schimbările de dispoziție, tulburările de somn și simptomele premenstruale.

O cremă transdermică cu progesteron a fost studiată pentru capacitatea sa de a controla simptomele vasomotorii (bufeurile) și pentru a evalua capacitatea sa de a preveni pierderea osoasă. În acest studiu, 102 femei sănătoase în decurs de 5 ani de la menopauză au fost repartizate aleatoriu pentru a primi fie cremă transdermică cu progesteron, fie un placebo. Fiecare a primit, de asemenea, o multivitamină și 1200 mg de calciu. Măsurătorile au inclus istoricul medical, examenul fizic, scanarea DEXA a șoldului și a coloanei vertebrale, măsurători ale TSH și FSH, un profil de lipide (colesterol, etc.) și un profil obișnuit de chimie a sângelui. Femeile țineau săptămânale jurnale de simptome și au fost văzute la fiecare 4 luni timp de 1 an. Scanarea densității osoase și profilele chimice ale sângelui au fost obținute din nou la sfârșitul unui an.

Înainte de începerea studiului, 30 din cei 43 (69%) din grupul de tratament și 26 din cei 47 (55%) din grupul placebo au avut bufeuri. Douăzeci și cinci din 30 (83%) femei din grupul

de tratament au prezentat îmbunătăţiri sau rezoluţie a bufeurilor, iar 5 din 26 (19%) subiecţi placebo au prezentat îmbunătăţiri sau rezoluţie. Numărul de femei care au prezentat o creştere a densităţii minerale osoase nu a fost diferit în cele două grupuri.

Cel mai recent studiu clinic randomizat a comparat efectul unei creme transdermice cu progesteron natural (32 mg/zi) cu o cremă placebo. Optzeci de femei aflate în postmenopauză din Australia au fost repartizate aleatoriu fiecărui grup. Aceştia au fost evaluaţi folosind Scala Climacteric Greene şi Chestionarul pentru calitatea vieţii la menopauză; nivelurile serice de lipide şi markerii osoşi au fost, de asemenea, monitorizate pe parcursul a 12 săptămâni. Nu s-a observat nicio modificare detectabilă în simptomele vasomotorii, dispoziţiile, libidoul, nivelurile lipidelor serice sau markerii metabolici ai turnover-ului osos. A existat o uşoară creştere a nivelurilor sanguine de progesteron. Cercetătorii au concluzionat că 32 mg de progesteron transdermic nu a fost suficient absorbit în fluxul sanguin pentru a obţine efecte biologice.125

Testosteron

Majoritatea femeilor tratate cu înlocuire cu estrogeni au remediat simptomele menopauzei. Pentru cei care nu, şi mai ales pentru cei care se plâng de o pierdere a libidoului, estrogenul cu testosteron poate fi benefic.

Un studiu asupra femeilor aflate în postmenopauză timpurie (atât naturale, cât şi chirurgicale) care au trecut de la terapia cu estrogen în monoterapie la terapia cu estrogen/testosteron, a constatat că ameliorarea generală a simptomelor a fost superioară terapiei numai cu estrogen. Dorinţa sexuală şi satisfacţia au crescut ambele.126 Un studiu dublu-orb al femeilor nemulţumite de regimurile lor de HT a arătat că dorinţa sexuală, satisfacţia şi frecvenţa activităţii sexuale au crescut atunci când au folosit combinaţia de estrogen/testosteron.127

Alte studii au arătat că combinaţia de 1,25 mg de estrogen esterificat şi 2,5 mg de metiltestosteron administrate zilnic timp de 2 ani după menopauza chirurgicală a redus semnificativ intensitatea bufeurilor şi uscăciunea vaginală la 81%, respectiv 73% dintre femei.128

Un studiu cuprinzând 814 femei aflate în postmenopauză cu dorinţă sexuală hipoactivă a arătat că un plasture de testosteron de 300 g a îmbunătăţit frecvenţa episoadelor sexuale satisfăcătoare şi le-a scăzut suferinţa.129

În acest studiu, femeile nu au fost tratate cu estrogen sau progesteron. Au fost detectate trei cazuri în exces de cancer de sân, dar nu au fost semnificative statistic. Formulările de CEE şi metiltestosteron au combinat fie 0,625, fie 1,25 mg de CEE cu 5 mg de metiltestosteron. Alte preparate vin sub formă de 1,25 sau 0,625 de estrogeni esterificaţi combinaţi cu 2,5 sau, respectiv, 1,25 mg de metiltestosteron. În prezent, testosteronul bioidentic poate fi obţinut numai de la o farmacie de combinare, unde 4 până la 6 mg de testosteron bioidentic sunt în general formulate singur sau împreună cu formularea de biestrogen sau triestrogen. Crema cu testosteron aplicată în regiunea genitală poate fi utilizată ca metodă alternativă de

livrare. Reţetele obişnuite sunt de la 1 la 10 mg/g de cremă. Crema se aplică pe organele genitale externe chiar înainte de activitatea sexuală pentru a creşte sensibilitatea la atingere şi orgasm. O astfel de utilizare nu ar trebui să apară mai mult de două ori pe săptămână pentru a preveni efectele secundare locale ale testosteronului, cum ar fi mărirea clitorisului. NAMS a concluzionat că „Femeile aflate în postmenopauză, cu dorinţă sexuală scăzută, care nu au altă cauză decât postmenopauză, pot fi candidate pentru tratamentul cu testosteron". Alte cauze ale libidoului scăzut trebuie excluse şi trebuie utilizate teste de laborator ale nivelurilor de testosteron pentru a monitoriza nivelurile suprafiziologice înainte şi în timpul terapiei. Terapia cu testosteron este contraindicată la femeile cu cancer mamar sau uterin şi la cele cu boli cardiovasculare sau hepatice. Testosteronul trebuie administrat în cea mai mică doză pentru cel mai scurt timp care îndeplineşte obiectivele tratamentului.

Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteronul (DHEA) este un hormon bioidentic şi un altul dintre androgeni. Este cel mai abundent steroid circulant la om. DHEA este numit un hormon precursor deoarece este produs în cantităţi mari în organism şi pentru că alţi hormoni steroizi sunt fabricaţi din DHEA, inclusiv estrogen şi testosteron.

S-au făcut multe afirmaţii despre efectul DHEA asupra sistemului imunitar şi se spune că proprietăţile sale anti-îmbătrânire includ o memorie mai bună, mai puţină oboseală, mai multă energie, relaxare şi o capacitate crescută de a face faţă stresului. De asemenea, este promovat ca având efecte pozitive asupra densităţii osoase şi ajută la prevenirea cancerului şi a bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, efectul exact pe care îl are DHEA asupra celulelor corpului este neclar. În mod observaţional, DHEA poate creşte energia, îmbunătăţi răspunsul la stres, îmbunătăţeşte masa musculară şi, ocazional, creşte libidoul. Cu toate acestea, în studiul DAWN, suplimentarea cu DHEA de 50 mg/zi nu a îmbunătăţit starea de bine sau performanţa cognitivă la adulţii în vârstă sănătoşi.130 Într-un studiu de 1 an cu 10 mg/zi de DHEA singur sau în combinaţie cu HT la femeile aflate în postmenopauză, DHEA a reuşit să restabilească mediul androgenic asupra femeilor în postmenopauză1 şi a avut un efect pozitiv3 în postmenopauză1. (De asemenea, pare să existe un efect de sensibilizare la insulină al DHEA, reducând grăsimea viscerală abdominală, scăzând nivelul de insulină şi producând o creştere semnificativă a sensibilităţii la insulină.)132

Poate cea mai interesantă utilizare a DHEA la femeile aflate la menopauză este pentru atrofia vaginală şi/sau disfuncţia sexuală. Un studiu a folosit trei doze de ovule DHEA (0,25% sau 3,25 mg DHEA; 0,5% sau 6,5 mg DHEA; şi 1,0% sau 13 mg DHEA) la 54 de femei; aceasta a fost aplicată zilnic intravaginal timp de 12 săptămâni.133 Toate cele trei doze au indus o schimbare semnificativă benefică a celulelor epiteliale vaginale, pH-ului şi simptome deranjante la 2 săptămâni. Aceste beneficii au fost realizate fără niciun efect asupra histologiei endometriale şi fără efecte sau cu efecte minime asupra estrogenilor şi androgenilor serici şi a metaboliţilor acestora. Un alt studiu DHEA intravaginal a fost un studiu prospectiv randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat efectul ovulelor intravaginale intravaginale zilnice de DHEA timp de 12 săptămâni la femeile aflate în postmenopauză. În acest studiu, 218 femei în postmenopauză au fost randomizate pentru

a primi un ovul zilnic fie fără DHEA, 3,25 mg DHEA, 6,5 mg DHEA sau 13 mg DHEA. La 12 săptămâni, în comparaţie cu placebo, ovulul de 13 mg a prezentat o îmbunătăţire cu 68% în domeniul abreviat de excitare/senzaţie a funcţiei sexuale, în domeniul excitare/lubrifiere cu 39%, în orgasm cu 75% şi a uscăciunii în timpul actului sexual cu 57%. De asemenea, DHEA s-a descurcat mai bine decât placebo în domeniul dorinţei calităţii vieţii specifice menopauzei cu 49% până la 23%.

Hormoni nebioidentici

HT convenţională nebioidentică include estrogeni fabricaţi de o companie farmaceutică care nu sunt identici ca structură chimică cu un hormon endogen. Ca exemple, estrogenii ecvini conjugaţi sunt derivati din urina iepelor gestante. Estrogenii esterificaţi sunt în parte sulfat de estronă şi în parte echilin sulfati. Progestinele sunt substanţe sintetice.

Capsulele orale care conţin 1 mg de hormoni bioidentici sunt echivalente cu 0,625 mg de estrogeni ecvine conjugaţi (CEE). Plasturii cu estrogen care conţin 0,05 mg de estradiol bioidentic sunt consideraţi a fi echivalent cu 0,625 mg CEE (Premarin) sau 0,625 mg de estrogeni esterificaţi şi echivalent cu 1 mg de estradiol bioidentic oral. Produsele disponibile curent sunt disponibile prin NAMS.

Doze recomandate pentru formulările de triestrogen şi biestrogen cu progesteron:

O formulare de triestrogen este considerată comparabilă cu 0,625 mg Premarin/2,5 mg Provera = estriol 1 mg/estradiol 0,125 mg/ estronă 0,125 mg/Prog 50 mg 1 capac de două ori pe zi

Sau estriol 2 mg/estradiol 0,25 mg/estronă 0,25 mg/Prog 100 mg 1 cap pe zi

O formulare de biestrogen este considerată comparabilă cu:

0,625 mg Premarin/2,5 mg Provera = estriol 1 mg/ estradiol 0,250 mg/Prog 50 mg. 1 capac de două ori pe zi sau estriol 2 mg/ estradiol 0,50 mg/Prog 100 mg. 1 capac pe zi

Estriol vaginal: cremă de estriol 1 mg/gm introduceţi 1 g pe noapte timp de 2 săptămâni, apoi o întreţinere de două ori pe săptămână

Medicamente suplimentare

Opţiunile nonhormonale pentru bufeurile includ clonidina, de obicei 0,1 până la 0,2 mg pe zi, la culcare. Neurontina neuroleptică se administrează la 300 mg de trei ori pe zi. Venlafaxina şi paroxetina au arătat o reducere a bufeurilor în studiile care au utilizat 37,5 până la 75 mg şi, respectiv, 10 până la 20 mg pe zi. Cu toate acestea, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei şi inhibitorii selectivi ai recaptării norepinifrinei s-au dovedit ocazional a provoca simptome vasomotorii atât la bărbaţi, cât şi la femei. Bellergal, o combinaţie de ergot şi belladonă, a fost folosită de mulţi ani pentru simptomele vasomotorii, dar acum este disponibilă numai din farmaciile de amestec. Nu există studii, iar rapoartele empirice arată rezultate mixte.

Evaluare perimenopauză-menopauză

Debutul perimenopauzei — menopauza este un moment important pentru o evaluare cuprinzătoare a sănătăţii şi a stilului de viaţă. Un istoric medical cuprinzător şi un examen fizic complet sunt esenţiale înainte de iniţierea oricărui tip de HT la menopauză. Evaluarea factorilor de risc pentru accident vascular cerebral, CHD, embolism trombolic venos, osteoporoză, diabet şi cancer de sân/ovarian/uter este foarte recomandată. Testarea DEXA, profilurile lipidice, glicemia a jeun şi mamografia trebuie efectuate în conformitate cu ghidurile naţionale, vârsta şi raţionamentul medical. Alte teste selectate depind de vârstă, simptome şi alte probleme medicale.

Nu există un singur test pentru menopauză. Testele pentru a determina funcţia ovariană nu se fac în mod obişnuit, deoarece diagnosticul de perimenopauză sau menopauză se poate face în mare parte pe baza istoricului medical. Practicienii pot folosi testarea hormonală individual, mai ales pentru a diferenţia menopauza de problemele tiroidiene, cauzele anormale ale lipsei menstruaţiei, cum ar fi nivelurile crescute de prolactină sau insuficienţa ovariană prematură (menopauză prematură). Testul hormonului foliculostimulant (FSH) nu este atât de precis pe cât s-ar dori la o femeie în perimenopauză. Dificultatea cu testele FSH este că acestea pot fluctua enorm în timpul perimenopauzei. Ceea ce este FSH-ul unei femei într-o zi dată nu are sens în diagnosticarea simptomelor ei ca fiind datorate modificărilor menopauzei sau nu. La o femeie care are încă menstruaţie, în special cicluri neregulate/aleatoare, aşa cum este adesea cazul în perimenopauză, FSH fluctuează imprevizibil; poate fi cu uşurinţă în limitele normale într-o zi şi crescută în alta. De fapt, testele FSH sunt frecvent normale la femeile aflate în perimenopauză, iar un medic cu lipsă de experienţă la pacienţii aflati la menopauză/vârsta mijlocie poate atribui în mod eronat simptomele depresiei, anxietăţii sau necunoscutelor mai degrabă decât perimenopauzei. Există două scenarii obişnuite de luat în considerare pentru a comanda un FSH: (1) Dacă o femeie este suspectată a fi în perimenopauză sau menopauză şi utilizează contracepţie, FSH-ul poate fi util pentru a determina dacă mai are nevoie de contracepţie. Un FSH peste 30 mUI/mL care, atunci când este repetat 1 lună mai târziu, este, de asemenea, peste 30 mUI/mL, ar justifica un diagnostic de menopauză. Este important să continuaţi contracepţia în acea perioadă de 1 lună până când acest lucru este determinat. (2) Dacă o femeie raportează menstruaţie neregulată, iritabilitate, oboseală, insomnie şi aşa mai departe, un test pentru FSH şi hormonul de stimulare a tiroidei (TSH) va fi de ajutor pentru a-şi rezolva problemele.

Există o noţiune populară, în special în rândul furnizorilor de asistenţă medicală alternativă, că testarea salivei sau a serului sau testarea hormonală urinară poate fi făcută pentru a determina managementul hormonal. O problemă majoră cu această gândire este că aceste teste la o femeie în perimenopauză au valoare mică sau deloc în scopul diagnosticării nivelurilor hormonale. Care sunt nivelurile ei în ora/zile/zilele testului este singura informaţie care este cules, dar aceasta nu este un diagnostic de perimenopauză şi, după cum am menţionat, este foarte variabilă. Nu există dovezi ştiinţifice care să susţină afirmaţiile privind creşterea eficacităţii, siguranţa sporită sau necesitatea testării pentru a determina

dozarea prescripțiilor hormonale. În special, există numeroase probleme cu testarea salivei a estrogenului și progesteronului: (1) există doar o cantitate foarte mică a acestor hormoni în salivă, (2) există creșteri mari fals pozitive la cei care iau deja un hormon sublingual, (3) poate exista o contaminare a tubului de colectare a salivei dacă un pacient folosește deja creme/geluri topice cu hormoni, există puține tehnologii de testare (4) produc diferențe mari de rezultate, (6) provocările tehnice nu sunt abordate în mod adecvat de către toate laboratoarele care efectuează aceste teste, (7) există o lipsă de acuratețe dovedită științific și (8) există componente care interferează, cum ar fi alimentele, băuturile, medicamentele și gumele de mestecat.

Testarea salivară a nivelurilor de cortizol și DHEA este mai promițătoare, deoarece acestea nu fluctuează atât de mult de la o zi la alta, avem un ritm zilnic cunoscut de producție de cortizol și există în mod natural cantități mai mari din acestea în salivă decât ale hormonilor estrogen și progesteron.

Testarea serică a estrogenului, progesteronului și testosteronului s-a dovedit a fi mai precisă cu metode standardizate de măsurare. Cu toate acestea, nu se întâmplă adesea ca chiar și acestea să fie teste necesare la femeile aflate în perimenopauză și menopauză. În primul rând, intervalele de referință sunt adesea largi și, în special, cu testosteronul, nici măcar nu suntem siguri care este intervalul de referință normal al testosteronului pentru femei. Din nou, la o femeie în perimenopauză, nivelurile de estrogen în special fluctuează de la o zi la alta și, prin urmare, nu sunt valoroase în diagnostic sau management. La o femeie aflată în postmenopauză, nivelurile de estrogen și progesteron sunt previzibil scăzute, așa cum ar trebui să fie.

Deși testarea estrogenului/progesteronului în saliva nu-și dovedește încă acuratețea sau eficacitatea, chiar dacă ar fi exactă, nici testarea salivară, nici cea a hormonilor seric nu este necesară și nici măcar de ajutor pentru femeia aflată în perimenopauză, deoarece este dificil să se tragă concluzii din rezultatele testelor atunci când hormonii sunt într-o stare atât de fluctuantă. Există atât de multe vârfuri și văi și activitate hormonală neregulată încât testarea oferă puțină valoare în majoritatea situațiilor. Pentru femeile care iau HT, este tentant să creadă că sângele sau saliva ar putea fi testate pentru a determina doza. Aceasta este o recomandare populară în unele cărți despre menopauză pentru consumatori. Cu toate acestea, nu există o grilă sau o ecuație matematică care să compare valorile nivelurilor de estrogen sau progesteron sau testosteron din sânge sau salivă și cum ar echivala asta cu o anumită doză de hormon comparabil. Există intervale de referință pentru acești hormoni, dar nu știm exact ce doză să administrăm pentru a menține un pacient în intervalul de referință. Femeile absorb și metabolizează hormonii în mod diferit. Forma hormonilor și metoda de livrare — orală, transdermică, sublinguală, injectabilă — sunt, de asemenea, diferite de la femeie la femeie. În cazuri foarte ocazionale și selective, testarea serului poate fi un ghid util, dar acestea sunt, în general, cazuri în care o femeie este pe HT și nu se descurcă bine și, în ciuda eforturilor noastre, cu un istoric medical bun și cu ajustarea dozei, tot nu se simte bine. De cele mai multe ori, necesită experiența medicului și expertiza în menopauză și timp pentru a asculta pacienta, pentru a ști ce doză să prescrie și ce ajustări

de dozare şi forme şi livrări de hormoni pot funcţiona cel mai bine. Chiar dacă testarea este făcută, practic se reduce la o bună judecată clinică şi la dorinţa femeii şi a medicului ei de a încerca altceva.

Testarea urinară a metaboliţilor de estrogen poate fi luată în considerare în evaluarea riscului unei femei de a avea probleme de sănătate care pot fi asociate cu niveluri mai mari sau mai scăzute ale anumitor metaboliţi de estrogen. Deşi astfel de date sunt limitate, utilizarea testării metabolismului estrogenului pentru a încerca să obţineţi o oarecare perspectivă cu privire la riscul pacientului de cancer de col uterin şi de sân în special sau cum să scadă recurenţa acestor boli este o practică de medicină preventivă cu care este greu de discutat. O discuţie completă despre metaboliţii diferitelor forme de estrogen, progesteroni, DHEA şi testosteron depăşeşte scopul acestui capitol. De exemplu, metaboliţii unui estrogen, estrona, sunt cunoscuţi că joacă atât roluri oncogene, cât şi anticogenice. Metaboliţii oncogeni ai estronei, 4-hidroxiestrona (4-OH estrona), considerat cel mai cancerigen metabolit al estrogenului) şi 16a-OH estrona (necesar în cantităţi mici datorită acţiunilor sale de formare osoasă), sunt produşi de metabolismul de fază I. Metaboliţii de protecţie ai estronei (2-hidroxiestronă [2-OH estronă], 2-metoxiestronă [2-CH3O-estronă] şi estriol [E3]) sunt produşi în faza II a metabolismului. Valoarea principală a acestor teste este că ele ajută clinicianul să folosească nutrienţii, substanţele botanice şi modificarea stilului de viaţă pentru a facilita metabolismul optim al acestor hormoni prin căile care conduc la potenţialul de reducere a cancerului de sân şi de col uterin.

Practicienii ar trebui încurajaţi să regândească utilizarea testelor salivare şi serice de estrogen/progesteron în diagnosticarea şi gestionarea simptomelor de perimenopauză/menopauză. La femeia aflată în perimenopauză, aceşti hormoni fluctuează într-o zi şi de la o zi la alta. La femeia aflată în postmenopauză, nu pe hormoni, aş afirma, de asemenea, că aceasta este o utilizare proastă a fondurilor unei femei. Nivelurile ei de estrogen şi progesteron sunt scăzute. Este o femeie în postmenopauză, iar mama natură a avut acest lucru în minte. Rareori este necesar să se testeze nivelurile de estrogen ale unei femei aflate în postmenopauză pe HTA pentru gestionarea prescripţiei; cu toate acestea, există momente în care testarea poate ajuta la determinarea problemelor de absorbţie/livrare şi dozare când există o lipsă de răspuns sau un răspuns advers la prescripţiile obişnuite. Pentru cazurile selectate şi foarte dificile, este probabil mai util să folosiţi testarea neurotransmiţătorilor, aminoacizilor şi nutrienţilor, asigurându-vă în acelaşi timp că s-a făcut diligenţa necesară cu privire la elementele de bază ale anamnezei, examenului fizic şi testelor convenţionale.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Menopauza este o parte normală şi naturală a îmbătrânirii şi fiecare femeie o trăieşte în felul ei. Cu toate acestea, menopauza prematură, chirurgicală sau indusă de medicamente nu este normală şi ar trebui abordată ţinând cont de beneficiile şi riscurile fiecărei terapii. Utilizarea terapiilor naturale, HT, alte produse farmaceutice sau o combinaţie a fiecăreia este o decizie personală pentru fiecare femeie. Opiniile noastre despre menopauză şi îmbătrânire şi preocupările noastre cu privire la problemele de sănătate pe termen lung

evoluează în timp. Echilibrul este necesar şi supramedicalizarea menopauzei este inadecvată. Furnizorul de integrare le poate reaminte femeilor că menopauza poate fi o perioadă de perspective pozitive, care schimbă viaţa, împuternicire şi creştere personală.

Multe măsuri naturale pot ajuta la atenuarea celor mai frecvente simptome ale menopauzei. În cele mai multe cazuri, HT fie nu este necesară, fie este necesară doar pentru 1 până la 4 ani. Cu toate acestea, la femeile cu risc crescut de osteoporoză şi la cele care au suferit deja pierderi osoase semnificative şi, de asemenea, au simptome de menopauză sau nu tolerează medicamentele pentru osteoporoză, HT poate fi indicată. Pentru femeile care au simptome de menopauză pe care nu le tolerează bine, pot fi utilizate bHT, cbHT sau cHT, cu încercări periodice de a reduce sau întrerupe administrarea hormonilor.

Dieta

Consumul de alimente care pot oferi o ameliorare modestă a simptomelor, cum ar fi alimentele din soia, leguminoasele în general şi seminţele de in ar trebui crescut. O dietă cu alimente integrale care abordează prevenirea sau gestionarea bolilor cardiovasculare, diabetului şi osteoporozei ar trebui, de asemenea, luată în considerare.

Suplimente

Vitamina E: 800 UI/zi până la ameliorarea simptomelor, apoi 400 UI/zi

Hesperidin: 900 mg/zi; sau PCO din sămânţa de struguri sau coaja de pin: 200 mg/zi

Vitamina C: 1200 mg/zi

Luaţi în considerare gama-orizanol: 300 mg/zi

Medicamente botanice

Alegeţi una sau mai multe dintre următoarele pentru ameliorarea simptomelor generale:

Extract standardizat de cohosh negru: 40 mg până la 80 mg/zi

Extract gelatinizat de maca: 1000 mg de două ori pe zi sau o doză echivalentă cu 3500 de rădăcină de maca pulbere uscată pe zi

Extract de trifoi roşu: 40 până la 80 mg/zi

Alegeţi una dintre următoarele dacă simptomele de anxietate sau depresie sunt semnificative (poate fi folosit cu lista anterioară):

Extract de hamei standardizat pentru 8-prenilnaringenină: 120 până la 300 mg/zi

Extract de kava: 45 până la 80 mg de kavalactone de trei ori pe zi

Extract de sunătoare standardizat la 0,3% hipericină: 900 până la 1800 mg/zi

Alegeţi următoarele dacă simptomele de atrofie vaginală nu răspund după 2 luni de tratament cu alte substanţe botanice:

Kudzu: rădăcină uscată pudră 20 până la 50 mg pe zi

Alegeţi următoarele dacă simptomele migrenei de menopauză sunt semnificative:

100 mg extract de Angelica sinensis, 60 mg izoflavone de soia şi 50 mg extract de cohosh negru pe zi.

Dacă simptomele nu se ameliorează suficient, luaţi în considerare HT.

Stil de viaţă

Facilitaţi un program regulat de exerciţii fizice, de cel puţin 30 de minute de patru ori pe săptămână. Pentru pierderea în greutate la femeile de mijloc, este probabil ca 60 de minute de exerciţii fizice în fiecare zi să fie necesare pentru a combate rezistenţa la insulină şi pentru a obține o scădere în greutate cu succes.

REFERINȚE

Consiliul de Cercetare Medicală din Regatul Unit. S-a anunțat întreruperea WISDOM. Disponibil online la http// www.obgyn.net/ displayarticle.asp?page=/ news/NAMS_110702. Accesat 18 iunie 2005.

Declarație de poziție. Utilizarea estrogenului şi progestagenului la femeile aflate în postmenopauză: declarația de poziție din 2010 a Societăţii Nord-Americane de Menopauză. Menopauza. 2010;17(2):242-255.

Barrett-Connor E. Terapia de substituție hormonală. BMJ. 1998;317:457-461.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Terapia de substituție hormonală şi prevenirea fracturilor nonvertebrale: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA. 2001;285:2891-2897.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Riscuri şi beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA. 2002;288:321-333.

Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V,

et al. Terapia de substituţie hormonală şi riscul de cancer colorectal: o metaanaliză. Obstet Gynecol. 1999;93:880-888.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Studiu randomizat de estrogen plus progestativ pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de cercetare al studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS). JAMA. 1998;280:605-613.

MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Cancerul colorectal şi terapia de substituţie cu estrogen: o meta-analiză a studiilor epidemiologice. Med J Aust. 1995;162:491-493.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Terapia de substituţie hormonală şi riscul de cancer endometrial: o meta-analiză. Obstet Gynecol. 1995;85:304-313.

Efectele terapiei de substituţie hormonală asupra histologiei endometriale la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de scriere pentru procesul PEPI. JAMA. 1996;275:370-375.

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Rezultatele bolilor cardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: urmărirea studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS II). JAMA. 2002;288:49-57.

Barrett-Connor E, Grady D. Terapia de substituţie hormonală, boli de inimă şi alte consideraţii. Annu Rev Sănătate Publică. 1998;19:55-72.

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA,

et al. Un studiu prospectiv, observaţional, al terapiei hormonale postmenopauză şi al prevenirii primare a bolilor cardiovasculare. Ann Intern Med.

2000;133:933-941.

Efectele regimurilor de estrogen sau estrogen/progestin asupra factorilor de risc pentru boli de inimă la femeile aflate în postmenopauză: Studiul Intervenţii cu Estrogen/Progestin în Postmenopauză (PEPI): (erratum, JAMA 1995;274:1676). Grupul de scriere pentru procesul PEPI JAMA. 1995;273:199-208.

Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD şi colab. Durata terapiei de substituţie cu estrogeni în raport cu riscul incidentului de infarct miocardic la femeile aflate în postmenopauză. Arch Intern Med. 1997;157: 1330-1336.

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Utilizarea hormonilor în postmenopauză şi prevenirea secundară a evenimentelor coronariene în Studiul de sănătate a asistentelor: un studiu prospectiv, observaţional. Ann Intern Med. 2001;135:1-8.

Grupul de studiu pentru iniţiativa pentru sănătatea femeilor. Proiectarea iniţiativei pentru sănătatea femeilor, studiul clinic şi studiul observaţional. Control Clin Trials. 1998;19:61-109.

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Efectele înlocuirii estrogenului asupra progresiei aterosclerozei arterelor coronare. N Engl J Med. 2000;343:522-529.

Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H,

et al. Terapia de substituţie hormonală transdermică pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză [rezumat]. Eur Heart J. 2000;21(suppl):212.

Lenfant C. Tendinţe preliminare în Inițiativa pentru sănătatea femeilor. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office; 3 aprilie 2000.

Hodis H, Mack W, Lobo R, et al. Estrogenul în prevenirea aterosclerozei: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med. 2001;135:939-953.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Efectul estrogenului plus progestativ asupra accidentului vascular cerebral la femeile aflate în postmenopauză. JAMA. 2003;289:2673-2684.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. Un studiu clinic de terapie de substituţie cu estrogeni după un accident vascular cerebral ischemic. N Engl J Med. 2001;345:1243-1249.

Anderson G, Limacher M, Assaf A, et al. Efectele estrogenului ecvin conjugat la femeile aflate în postmenopauză cu histerectomie: studiu controlat randomizat inițiativa pentru sănătatea femeilor. JAMA. 2004;291:1701-1712.

Smith N, Heckbert S, Lemaitre R, et al. Estrogeni esterificaţi şi estrogeni ecvine conjugaţi şi riscul de tromboză venoasă. JAMA. 2004;292:1581-1587.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Grupul de cercetare HERS. Rezultatele bolilor noncardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: urmărirea studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS II). JAMA. 2002;288: 58-66.

Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Terapia de substituţie hormonală şi cancerul de sân: o revizuire calitativă. Obstet Gynecol. 2001;98:498-508.

Cancerul de sân şi terapia de substituţie hormonală. reanaliza în colaborare a datelor din 51 de studii epidemiologice pe 52.705 femei cu cancer de sân şi 108.411 femei fără cancer de sân. Grupul de colaborare privind factorii hormonali în cancerul de sân. Lancet. 1997;350:1047-1059.

Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Terapia de substituţie cu estrogeni şi estrogenprogestin în menopauză şi riscul de cancer de sân. JAMA. 2000;283:485-491.

Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC şi colab. Efectul terapiei de substituţie hormonală asupra riscului de cancer de sân: estrogen versus estrogen plus progestativ. J Natl Cancer Inst. 2000;92:328-332.

Colditz GA, Rosner B. Riscul cumulativ de cancer de sân până la vârsta de 70 de ani în funcţie de starea factorului de risc: date din Studiul de sănătate a asistentelor. Am J Epidemiol. 2000;152:950-964.

Colditz GA. Relaţia dintre nivelurile de estrogen, utilizarea terapiei de substituţie hormonală şi cancerul de sân. J Natl Cancer Inst. 1998;90:814-823.

Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA şi colab. Terapia de substituţie hormonală şi morbiditatea şi mortalitatea într-un studiu prospectiv al femeilor aflate în postmenopauză. Am J Sănătate Publică. 1995;85:1128-1132.

Sellers T, Mink P, Cerhan J şi colab. Rolul terapiei de substituţie hormonală în riscul de cancer de sân şi mortalitatea totală la femeile cu antecedente familiale de cancer mamar. Ann Intern Med. 1997;127:973-980.

Gapstur SM, Morrow M, Vanzatori TA. Terapia de substituţie hormonală şi riscul de cancer de sân cu o histologie favorabilă: rezultatele Studiului de sănătate a femeilor din Iowa. JAMA. 1999;281:2091-2097.

Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ şi colab. Utilizarea de estrogeni şi progestative şi riscul de cancer de sân la femeile aflate în postmenopauză. N Engl J Med. 1995;332:1589-1593.

Moorman PG, Kuwabara H, Millikan RC, et al. Hormonii menopauzei şi cancerul de sân într-o populaţie biracială. Am J Sănătate Publică. 2000;90:966-971.

Lando JF, Heck KE, Brett KM. Terapia de substituţie hormonală şi riscul de cancer de sân într-o cohortă reprezentativă la nivel naţional. Am J Prev Med. 1999;17:176-180.

Smith CA, McCleary CA, Murdock GA, et al. Expunerea pe tot parcursul vieţii la estrogen şi performanţa cognitivă la femeile în vârstă. Creierul Cogn. 1999;39:203-218.

Grodstein F, Chen J, Pollen DA, et al. Terapia hormonală postmenopauză şi funcţia cognitivă la femeile în vârstă sănătoase. J Am Geriatr Soc. 2000;48:746-752.

LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Terapia de substituţie hormonală şi cogniţie: revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA. 2001;285:1489-1499.

Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Terapia de substituţie cu estrogeni pentru tratamentul bolii Alzheimer uşoare până la moderate: un studiu controlat randomizat. Studiu cooperativ asupra bolii Alzheimer. JAMA. 2000;283:1007-1015.

Grady D, Yaffe K, Kristof M, et al. Efectul terapiei hormonale postmenopauză asupra funcţiei cognitive: studiul de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului. Am J Med. 2002;113:543-548.

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL,

et al. Terapia de substituţie hormonală şi incidenţa bolii Alzheimer la femeile în vârstă: Studiul Cache County. JAMA. 2002;288:2123-2129.

Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. Terapia de substituţie cu estrogeni şi mortalitatea prin cancer ovarian într-un studiu prospectiv amplu asupra femeilor din SUA. JAMA. 2001;285:1460-1465.

Lacey Jr JV, Mink PJ, Lubin JH şi colab. Terapia de substituţie hormonală la menopauză şi riscul de cancer ovarian. JAMA. 2002;288:334-341.

Klein R. Compoziţia lui Premarin. Int J Fertil Womens Med. 1998;43:223.

Huntley A, Ernst E. Soia pentru tratamentul simptomelor de perimenopauză: o revizuire sistematică. Maturitas. 2004;47:1-9.

Krebs E, Ensrud K, MacDonald R, et al. Fitoestrogeni pentru tratamentul simptomelor menopauzei: o revizuire sistematică. Obstet Gynecol. 2004;104:824-836.

Societatea Nord-Americană de Menopauză. Raportul 2011 privind izoflavonele. Rolul izoflavonelor de soia în sănătatea menopauzei: raport al Societăţii Nord-Americane de Menopauză/Wulf H. Utian Translational Science Symptosium din Chicago, IL (octombrie 2010). Menopauza. 2011; 18(7):732-753.

Jou HJ, Wu SS, Change FW şi colab. Efectul producţiei intestinale de equol asupra simptomelor menopauzei la femeile tratate cu izoflavone de soia. Intl J Ginecologie şi Obstetrică. 2008 iulie;102(1):44-49.

Thompson L, Robb P, Serraino M, et al. Producţia de lignan de mamifere din diverse alimente. Nutr şi Canc. 1991;16(1):43-52.

Pruthi SL, Thompson PJ, Novotny DL, et al. Evaluarea pilot a seminţelor de in pentru gestionarea bufeurilor. J Soc Integ Oncol. 2007;5(3):106-112.

Manson J, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Mersul pe jos în comparaţie cu exerciţiile viguroase pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la femei. N Engl J Med. 2002;347:716-725.

McTiernan A, Kooperberg C, White E şi colab. Activitatea fizică recreativă şi riscul de cancer de sân la femeile aflate în postmenopauză: Studiul de cohortă a iniţiativei pentru sănătatea femeilor. JAMA. 2003;290:1331-1336.

Kemmler W, Engelke K, Weineck J, şi colab. Studiul Erlangen de prevenire a osteoporozei de fitness: un studiu controlat de exerciţii fizice la femeile aflate în postmenopauză timpurie cu densitate osoasă scăzută - rezultatele primului an. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84:673-682.

Fitzpatrick L, Santen R. Bufeuri: vechi şi nou, ce este cu adevărat adevărat? Clinica Mayo Proc. 2002;77:1155-1158.

Freeman E, Sammel M, Liu L, et al. Hormonii și starea menopauzei ca predictori ai depresiei la femeile în tranziție la menopauză. Arch Gen Psych. 2004;61:62-70.

Schmidt P, Haw N, Rubinow D. O evaluare longitudinală a relației dintre starea reproductivă și starea de spirit la femeile în perimenopauză. Am J Psihiatrie. 2004;161:2238-2244.

Avis N, Brambilla D, McKinlay S, et al. O analiză longitudinală a asocierii dintre menopauză și depresie: rezultate din Studiul de sănătate a femeilor din Massachusetts. Ann Epidemiol. 1994;4:214-220.

Hunter M. Experiența psihologică și somatică a menopauzei: un studiu prospectiv. Psychosom Med. 1990;52:357-367.

Kaufert P, Gilbert P, Tate R. Proiectul Manitoba: o reexaminare a legăturii dintre menopauză și depresie. Maturitas. 1992;14:143-155.

Matthews K, Wing R, Kuller L și colab. Influența menopauzei naturale asupra caracteristicilor și simptomelor psihologice ale femeilor sănătoase de vârstă mijlocie. J Consult Clin Psychol. 1990;5:345-351.

Wilson RA. Feminin pentru totdeauna. New York: Evans; 1966.

Yang HM, Liao MF, Zhu SY și colab. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo privind efectul Pycnogenol asupra sindromului climateric la femeile aflate în perimenopauză. Acta Obstetricia et Gynecologica. 2007;86:978-985.

Murase Y, Iishima H. Studii clinice de administrare orală a gamma-orizanolului asupra afecțiunilor climaterice și a sindromului acestuia. Obstet Gynecol Prac. 1963;12:147-149.

Ishihara M. Efectul gamma-orizanolului asupra nivelurilor de peroxid lipidic seric și a tulburărilor climatice. Asia Oceania J Obstet Gynecol. 1984;10:317-323.

Yoshino G, Kazumi T, Amano M, et al. Efectele gamma-orizanolului asupra subiecților hiperlipidemici. Curr Ther Res Clin Exp. 1989;45:543-552.

Lucas M, Asselin G, Merette C și colab. Efectele suplimentării cu acid etil-eicosapentaenoic acid gras omega-3 asupra bufeurilor și calității vieții în rândul femeilor de vârstă mijlocie: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Menopauza. 2009;16(2):357-366.

Freeman M, Hibbeln J, Silver M și colab. Acizi grași Omega-3 pentru tulburarea depresivă majoră asociată cu tranziția la menopauză: un studiu preliminar deschis. Menopauza. 2011;18(3):279-71.

Christy CJ. Vitamina E în menopauză. Am J Obstet Gynecol. 1945;50:84-87.

McLaren HC. Vitamina E în menopauză. Br Med J. 1949;2:1378-1381.

Aldercreutz H, Mazur W. Fito-estrogeni şi boli occidentale. Ann Med.

1997;29:95-120.

Trandafir DP. Fibre alimentare, fitoestrogeni şi cancer de sân. Nutriţie. 1992;8:47-51.

Elghamry MI, Shihata IM. Activitatea biologică a fitoestrogenilor. 3. Studii experimentale asupra unor proprietăţi biologice ale beta-sitosterolului. Planta Med. 1966; 14:352-357.

Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K şi colab. Comparaţia specificităţii de legare a ligandului şi distribuţia tisulară de transcriere a receptorilor de estrogen alfa şi beta. Endocrinologie. 1997;138:863-870.

Borrelli F, Ernst E. Cimicifuga racemosa: o revizuire sistematică a eficacităţii sale clinice. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:235-241.

Stolze H. O alternativă pentru tratarea plângerilor de menopauză. Gyne. 1982;3:14-16.

Chung D, Kim H, Park K şi colab. Cohosh negru şi sunătoare (GYNO-Plus) pentru simptomele climaterice. Yonsei Med J. 2007;48(2):289-294.

Cancellieri F, De Leo V, Genazzani A, et al. Eficacitatea asupra simptomelor neuro-vegetative ale menopauzei şi asupra nivelurilor sanguine ale unor lipide plasmatice ale unui produs pe bază de plante care conţine izoflavone şi alte extracte de plante. Maturitas. 2007;56:249-256.

Reed S, Newton K, LaCroix A, et al. Constatări ale hormonilor vaginali, endometriali şi de reproducere: studiu randomizat, controlat cu placebo, cu cohosh negru, ierburi multibotanice şi soia dietetică pentru simptomele vasomotorii: Studiul Herbal Alternatives for Menopause (HALT). Menopauza. 2008;15(1):51-58.

Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, et al. Un prim studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind utilizarea unui extract de hamei standardizat pentru a atenua disconforturile de la menopauză. Maturitas. 2006;54:164-175.

Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, et al. Un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat, privind utilizarea unui extract de hamei standardizat pentru a atenua disconforturile de la menopauză. Fitomedicina. 2010;17:389-396.

Meissner H, Mscisz A, Reich-Bilinska R, şi colab. Efectul de echilibrare hormonală al Maca organică pregelatinizată (Lepidium peruvianum Chacon): (III) Răspunsul clinic al femeilor aflate în postmenopauză timpurie la Maca într-un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, încrucişat, studiu ambulatoriu. Int J Ştiinţa Biomedicală. 2006;2(4):375-394.

Dini A, Migliuolo G, Rastrelli L, et al. Compoziţia chimică a Lepidium meyenii. Chimia Alimentelor. 1994;49:347.

Fahey J, Zalcmann A, Talalay P. Diversitatea chimică şi distribuţia glucozinolaţilor şi izotiocianaţilor între plante. Fitochimie. 2001;56:5-51.

Ganzera M, Zhao J, Muhammad I, et al. Profilul chimic şi standardizarea Lepidium meyenii (Maca) prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă în fază inversă. Chem Pharm Bull. 2002;50: 988-991.

Li Genyi, Ammermann U, Quiros C. Conţinutul de glucozinolat din seminţele, mugurii, plantele mature şi mai multe produse comerciale derivate de Maca (Lepidium peruvianum Chacon). Botanica economică. 2001;55(20):255-262.

Brooks N, Wilcox G, Walker K şi colab. Efectele benefice ale Lepidium meyenii (Maca) asupra simptomelor psihologice şi măsurilor de disfuncţie sexuală la femeile aflate în postmenopauză nu sunt legate de conţinutul de estrogeni sau androgeni. Menopauza. 2008;15(6):1157-1162.

Baber RJ, Templeman C, Morton T, et al. Studiu randomizat controlat cu placebo a unui supliment de izoflavone şi simptome de menopauză la femei. Climateric. 1999;2:85-92.

Knight D, Howes J, Eden J. Efectul Promensil, un extract de izoflavone, asupra simptomelor menopauzei. Climateric. 1999;2:79-84.

Jeri A, deRomana C. Efectul izoflavonilor fitoestrogeni în ameliorarea bufeurilor la femeile peruviane aflate în postmenopauză. În: Proceedings of the 9th International Menopause Society World Congress on Menopause. Yokohama, Japonia: 1999.

Nachtigall L, La Grega L, Lee W, et al. Efectele izoflavonelor derivate din trifoiul roşu asupra simptomelor vasomotorii şi grosimii endometrului. În: Proceedings of the 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause. Yokohama, Japonia: 1999.

van de Weijer P, Barentsen R. Izoflavonele din trifoiul roşu Promensil reduc semnificativ simptomele bufeurilor la menopauză în comparaţie cu placebo. Maturitas. 2002;42:187-193.

Tice J, Ettinger B, Ensrud K, et al. Suplimente de fitoestrogeni pentru tratamentul bufeurilor: studiul extractului de trifoi cu izoflavone (ICE). JAMA. 2003;290:207-214.

Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, et al. Izoflavonele din trifoiul roşu îmbunătăţesc complianţa arterială sistemică, dar nu şi lipidele plasmatice la femeile aflate la menopauză.

J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:895-898.

Thompson Coon J, Pittler M, Ernst E. Trifolium pretense izoflavone în tratamentul bufeurilor la menopauză: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Fitomedicina. 2007;14:153-159.

Hewger M, Ventskiovskiy B, Borzenko I, et al. Eficacitatea şi siguranţa unui extract special de Rheum rhaponticum (Err 731) la femeile în perimenopauză cu plângeri climaterice: un

studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 12 săptămâni. Menopauza. J NAMS. 2006;13(5):744-759.

Kaszkin-Bettag, Ventskovskiy B, Kravchenko A, et al. Extractul special ERr 731 din rădăcinile Rheum rhaponticum scade anxietatea şi îmbunătăţeşte starea de sănătate şi bunăstarea generală la femeile aflate în perimenopauză. Menopauza. 2007;14(2):270-283.

Kaszkin-Bettag M, Beck S, Richardson A, et al. Eficacitatea extractului special ERr731 din rubarba rapontică pentru plângerile menopauzei: un studiu observaţional deschis de 6 luni. Terapii alternative. 2008;14(6):32-38.

Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee R. Efectul sunătoarei asupra severităţii, frecvenţei şi duratei bufeurilor la femeile în premenopauză, perimenopauză şi postmenopauză: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Menopauza. 2010;17(2):326-331.

Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, et al. Efectele Hypericum perforatum (sânătoarea) asupra bufeurilor şi a calităţii vieţii la femeile aflate în perimenopauză: un studiu pilot randomizat. Menopauza. 2009 Mar-Apr;16(2):307-314.

Grube B, Walper A, Whatley D. Extract de sunătoare: eficacitate pentru simptomele menopauzei de origine psihologică. Adv Ther. 1999;16:177-186.

Warnecke G. Disfuncţia psihomatică în climactericul feminin: eficacitatea clinică şi toleranţa extractului de kava WS 1490 (în germană). Fortschr Med. 1991;109:119-122.

De Leo V, L Marca A, Lanzetta D, et al. Evaluarea dell-associazione di estratto do Kava-Kava e terpie ormoale sostitutiva nel tratta mento d'ansia in postmen- pausa. Minerva Ginecol. 2000;52:263-267.

Cagnacci A, Arangino S, Rensi A, et al. Administrarea Kava-Kava reduce anxietatea la femeile aflate in perimenopauza. Maturitas. 2003;44:103-109.

Hikino H. Remedii tradiţionale şi evaluare modernă: cazul ginsengului. În: Wijesekera R, ed. Industria plantelor medicinale. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991:149-166.

Shibata S, Tanaka O, Shoji J, et al. Chimia şi farmacologia Panax. În: Cercetare economică şi de plante medicinale. vol 1. Londra: Academic Press; 1985:217-284.

Hallstrom C, Fulder S, Carruthers M. Efectul ginseng-ului asupra performanţei asistentelor la serviciul de noapte. Comp Med East West. 1982;6:277-282.

D'Angelo L, Grimaldi R, Caravaggi M,

et al. Un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, privind efectul unui extract de ginseng standardizat asupra performanţei psihomotorii la voluntari sănătoşi. J Etnofarmacol. 1986;16:15-22.

Bombardelli E, Cirstoni A, Lietti A. Efectul tratamentului cu saponine Panax ginseng acute și cronice asupra funcției suprarenale; biochimice și farmacologice. În: Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium. Institutul de Cercetare a Ginsengului Coreean: 1980: 9-16.

Punnonen R, Lukola A. Efectul asemănător estrogenului al ginsengului. Br Med J. 1980;281:1110.

Wiklund I, Mattsson L, Lindgren R și colab. Efectele unui ginseng standardizat asupra calității vieții și a parametrilor fiziologici la femeile simptomatice postmenopauze: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Int J Clin Pharm Res. 1999;XIX:89-99.

Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, et al. Efectul ginsengului roșu coreean asupra funcțiilor psihologice la pacienții cu sindroame climaterice severe. Int J Gynaecol Obstet. 1999;67:169-174.

Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, et al. Efectul Pueraria mirifica asupra sănătății vaginale. Menopauza: Jurnalul Societății Nord-Americane de Menopauză. 2007;14(5):919-924.

Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. Are dong quai efecte estrogenice la femeile aflate în postmenopauză? Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril. 1997;68:981-986.

Chang HM, Dar PPH, eds. Farmacologie și aplicații ale materiei medicale chinezești. vol 1. Singapore: World Scientific; 1987:489-505.

Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Studiu randomizat, controlat al fitoestrogenului în tratamentul profilactic al migrenei menstruale. Biomed Pharmaco- ther. 2002;56:283-288.

Yang Q, Populo SM, Zhang J, et al. Efectul Angelica sinensis asupra proliferării celulelor osoase umane. Clin Chim Acta. 2002;324:89-97.

Head K. Estriol: siguranță și eficacitate. Alt Med Rev. 1998;3(2):101-113.

Hustin J, Van den Eynde J. Evaluarea citologică a efectului diverșilor estrogeni administrați în postmenopauză. Acta Cytol. 1977;21:225-228.

Raz R, Stamm WE. Un studiu controlat al estriolului intravaginal la femeile aflate în postmenopauză cu infecții ale tractului urinar.

N Engl J Med. 1993;329:753-756.

Hermsmeyer K, Thompson T, Pohost G și colab. Efectele cardiovasculare ale acetatului de medroxiprogesteron și progesteronului: un caz de identitate greșită? Nat Clin Pract Cardiovas Med. 2008;5(7):387-395.

Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Cremă transdermică cu progesteron pentru simptome vasomotorii și pierderea osoasă postmenopauză. Obstet Gynecol. 1999;94:225-228.

Wren BG, Campion SM, Willetts K,

et al. Progesteronul transdermic şi efectul său asupra simptomelor vasomotorii, a nivelului lipidelor din sânge, a markerilor metabolici osoşi, a stării de spirit şi a calităţii vieţii pentru femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2003;10: 13-18.

Dobay B, Balos R, Willard N. Ameliorarea simptomelor de menopauză îmbunătăţită cu terapia estrogen-androgenică. Chicago, IL: Prezentat la Conferinţa anuală a Societăţii Nord-Americane de Menopauză; septembrie 1996.

Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Comportament sexual şi răspunsuri neuroendocrine la estrogen şi estrogen-androgen la femeile în postmenopauză nemulţumite de terapia numai cu estrogeni. J Reprod Med. 1998;43(10):847-856.

Watts N, Notelovitz M, Timmons M, et al. Comparaţia dintre estrogeni orali şi estrogeni plus androgeni privind densitatea minerală osoasă, simptomele menopauzei şi profilurile lipidice-lipoproteice în menopauza chirurgicală. Obstet Gynecol. 1995;85:529-537.

Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Echipa de studiu APHRODITE Testosteron pentru libidoul scăzut la femeile aflate în postmenopauză care nu iau estrogen. NEJM. 2008;359(19):2005-2017.

Kritz-Silverstein D, von Muhlen D, Laughlin G, et al. Efectele suplimentării cu dehidroepiandrosteron asupra funcţiei cognitive şi a calităţii vieţii: studiul DHEA şi Well-Ness (DAWN). J Am Geriatr Soc. 2008;56:1292-1298.

Pluchino N, Ninni F, Stomati M, et al. Terapie de un an cu 10 mg/zi DHEA singur sau în combinaţie cu HT la femeile aflate în postmenopauză: efecte asupra mediului hormonal. Maturita. 2008;59:293-303.

Villareal D, Holloszy J. Efectul DHEA asupra acţiunii grăsimii abdominale şi a insulinei la femei şi bărbaţi în vârstă. JAMA. 2004;292:2243-2248.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Dehidrepiandrosteron intravgaginal (Prasteron), un tratament fiziologic şi extrem de eficient al atrofiei vaginale. Menopauza. 2009;16(5):907-922.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului intravaginal (Prasteron) asupra libidoului şi disfuncţiei sexuale la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:923-931.

van Die D, Burger H, Bone K şi colab. Hypericum perforatum cu Vitex agnus-castus în simptomele menopauzei: un studiu randomizat, controlat. Menopauza: Jurnalul Societăţii Nord-Americane de Menopauză. 2009;16(1):156-163.

Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, et al. Efectul valerianei asupra calităţii somnului la femeile aflate în postmenopauză: un studiu clinic randomizat controlat cu placebo.

Menopauza. 2011;18(9):951-955.

CAPITOLUL 189

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Sângerări menstruale excesive – pierderi de sânge mai mari de 80 ml – care apar la intervale regulate ciclice (ciclurile sunt de obicei, dar nu neapărat, de lungime normală).

Poate fi din cauza sângerării uterine disfuncţionale (fără cauză organică); adesea din cauza leziunilor locale (de exemplu, mioame uterine [fibroame], polipi endometriali, hiperplazie endometrială, cancer endometrial, adenomioză şi endometrită); alte cauze sunt tulburările de sângerare şi hipotiroida.

Diagnosticul începe cu anamneza şi examenul fizic. Următoarele teste şi proceduri sunt efectuate pentru diagnostic şi management în funcţie de necesităţi: examen pelvin, ecografie pelvină şi/sau sonohistogramă pelvină, citologie cervicală, testarea infecţiilor cu transmitere sexuală, studii ale funcţiei tiroidiene, test de sarcină, hemograma completă (CBC), măsurarea feritinei, funcţia hepatică sau măsurarea studiilor de stimulare şi stimulare a hormonilor folici (F-SH, F-SH), hormonul luteinizant (LD), histeroscopie, dilatare şi chiuretaj (D&C).

P CONSIDERAŢII GENERALE

Există multe tipuri de sângerare uterină anormală. Acest capitol se concentrează pe menoragie (intervale regulate/normale cu debit şi durată excesive). Alte modele de sângerare anormală sunt oligomenoreea (interval mai mare de 35 de zile), polimenoreea (interval mai mic de 21 de zile), metroragia (intervale neregulate/frecvente cu debit şi durată excesive), menometroragia (sângerare prelungită abundentă la intervale neregulate) şi sângerări intermenstruale care apar între bărbaţi regulat.

Ciclul menstrual normal este definit ca lungime de 28 de zile (±7 zile) şi de 4 zile (±4 zile), cu o pierdere de sânge de 40 ml (±20 ml).

Plângerea de menoragie este în mare măsură subiectivă, deoarece o măsurare obiectivă a pierderii de sânge se face rar. În plus, există o corelaţie slabă între pierderea de sânge măsurată şi evaluarea sângerării de către pacient (discută mai detaliat mai târziu). Studiile care au măsurat pierderile de sânge au demonstrat că pacienţii cu menoragie au o creştere considerabilă a fluxului sanguin menstrual în primele 3 zile (până la 92% din totalul menstruaţiei fiind pierdute în acest moment). Această descoperire sugerează că mecanismele responsabile pentru încetarea menstruaţiei sunt la fel de eficiente la femeile care au menoragie ca şi la femeile normale, în ciuda pierderii foarte mari de sânge.

Etiologie

Ca în cazul oricărei boli, determinarea corectă a cauzei este esenţială pentru un tratament eficient. Metodologia adecvată pentru excluderea cauzelor patologice depăşeşte domeniul

de aplicare al acestui capitol şi poate fi găsită în orice text bun despre ginecologie (Tabelul 189-1).1 Este important să fim conştienţi de sfera cauzelor, astfel încât să nu presupunem doar că problema este „sângerare uterină disfuncţională" (DUB) – definită fără nicio cauză organică anormală demonstrabilă. Sângerările anormale pot include menoragie, oligomenenoree, polimenoree, metroragie, menometroragie şi sângerări intermenstruale. Sângerarea anormală este cel mai bine înţeleasă gândindu-ne la categorii de anomalii: hormonale, mecanice şi de coagulare. Cauzele hormonale includ anovulaţia şi defectele fazei luteale şi stresul,

TABEL 189-1 Cauze patologice ale menoragiei

Date de la Federman DD. Ovar. În Dale DC, Federman DD. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1997, 3:III:9-3:III:10.

hormoni exogeni, hipotiroidism şi chisturi ovariene. Cauzele mecanice includ polipi uterini, fibroame uterine, hiperplazie endometrială, cancer uterin, dispozitive intrauterine (DIU), sarcină atopică, sarcină, endometrioză şi endometrită. Anomaliile de coagulare includ deficit de vitamina K, hemoragie indusă de medicamente (heparină, warfarină, aspirină), disproteinemii, coagulare intravasculară diseminată, boală hepatică severă, fibrinoliză primară şi inhibitori circulanţi ai coagulării; nu toate acestea vor provoca menoragie; mai degrabă, ele dau naştere la alte modele de sângerare anormale.

Anomalii în metabolismul prostaglandinelor

Etiologia menoragiei funcţionale se crede în prezent că implică anomalii în procesele biochimice ale endometrului care controlează furnizarea de acid arahidonic pentru sinteza prostaglandinelor.2,3 Endometrul menoragic încorporează acidul arahidonic în lipidele neutre într-o măsură mult mai mare decât în mod normal, în timp ce încorporarea sa în fosfolipide este mai mică. Eliberarea mai mare de acid arahidonic în timpul menstruaţiei are ca rezultat o producţie mai mare de prostaglandine din seria 2, despre care se crede că sunt factorul major atât în sângerarea excesivă observată la menstruaţie, cât şi în simptomele dismenoreei. Sângerarea excesivă din primele 3 zile pare să se datoreze proprietăţilor vasodilatatoare ale prostaglandinelor (PG) E2 şi PGI2 şi activităţii antiagregante a PGI2, în timp ce durerea dismenoreei se datorează supraproducţiei de PGF2a.

Anomalii tiroidiene

Asocierea hipotiroidismului sau hipertiroidismului evident cu tulburările menstruale este binecunoscută. Cu toate acestea, chiar şi disfuncţia tiroidiană minimă, în special insuficienţa subclinică minimă determinată prin testarea hormonului de stimulare a tiroidei (TSH), poate fi responsabilă de menoragie şi alte tulburări menstruale.4 Pacienţii cu insuficienţă

tiroidiană minimă şi menoragie au prezentat răspunsuri dramatice la tiroxină.4 boala uterină) ar trebui luate în considerare pentru testarea TSH. Această abordare este de preferat utilizării empirice a hormonului tiroidian.

Estimarea pierderii de sânge menstrual

Medicii cred adesea că pot evalua pierderea de sânge menstrual cerând pacientului să estimeze numărul de tampoane sau tampoane folosite în fiecare perioadă şi durata perioadei. Cu toate acestea, studiile au demonstrat că nu există o corelaţie între pierderea de sânge măsurată şi aceste evaluări.1,5,6 Evaluarea unei femei cu privire la pierderea ei de sânge este extrem de subiectivă, aşa cum demonstrează un studiu care a constatat că 40% dintre femeile cu o pierdere de sânge menstruală care depăşeşte 80 ml şi-au considerat menstruaţia doar moderat abundentă sau redusă, în timp ce 14% dintre cele cu o pierdere de sânge măsurată mai mică decât 20 ml. grele.6

Nivelurile de feritine serice pot fi cel mai bun indicator al pierderii excesive de sânge menstrual, dar determinarea lor poate să nu fie practică în ceea ce priveşte necesitatea imediată de a cunoaşte. În ciuda inexactităţilor raportării pacientului, este important ca clinicianul să încerce să înţeleagă pierderea de sânge. Pierderea excesivă de sânge ar trebui să fie o îngrijorare dacă o femeie sângerează mai mult de 7 zile consecutive sau mai frecvent decât la fiecare 21 de zile şi îşi schimbă un tampon sau un tampon la fiecare oră timp de mai mult de jumătate de zi. Femeile care îşi schimbă un tampon şi/sau un tampon la fiecare jumătate de oră sau chiar mai des necesită o atenţie urgentă, poate de urgenţă. Simptomele de ameţeală, ameţeli, leşin sau altele asemenea sunt un motiv de îngrijorare imediată. Orice cantitate de sângerare la o femeie în postmenopauză este considerată anormală.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Multe femei au fost supuse histerectomiilor inutile din cauza managementului medical inadecvat al ciclurilor lor de sângerare abundentă. Această practică era mai comună în urmă cu peste 20 de ani, dar este încă urmată într-un mod diferit şi deranjant în diferite părţi ale ţării. În mod clar, standardul de îngrijire în medicina convenţională nu este acelaşi peste tot. Timpul pentru o histerectomie ar trebui să fie determinat de incapacitatea de a gestiona adecvat menoragia cu intervenţii nechirurgicale, siguranţa şi sănătatea pacientului, lipsa unui diagnostic clar şi stresul şi oboseala purtate asupra pacientului, astfel încât aceasta să-şi exprime o preferinţă pentru procedură. Deşi recunoaştem necesitatea histerectomiei în anumite circumstanţe, majoritatea cazurilor de menoragie pot fi tratate cu terapii nechirurgicale, inclusiv medicamente botanice, intervenţii nutriţionale şi terapii hormonale şi farmaceutice. Procedurile chirurgicale mai puţin permanente decât histerectomia economisesc acum uterul – D&C, rezecţiile şi ablaţiile histeroscopice şi embolizarea arterei uterine.

Consideraţii psihologice

Stresul afectează tiparele de sângerare direct prin influenţarea axei hipotalamic/hipofizar/ovarian. Această influenţă provoacă anovulaţia şi lipsa ulterioară a

producţiei de progesteron. Ca urmare, endometrul este într-o stare dominantă în estrogen şi devine îngroşat şi plin, fără efectul opus şi stabilizator al progesteronului. Această stare poate duce apoi la sângerări abundente la următorul ciclu menstrual. Adolescenţii reprezintă multe dintre aceste cazuri, iar restul sunt adesea femei în perimenopauză.

Nutriţie

Deficit de fier

O pierdere de sânge menstruală care depăşeşte 60 ml pe perioadă este asociată cu un bilanţ negativ al fierului în majoritatea cazurilor.7 Deşi pierderea de sânge menstruală este bine recunoscută ca o cauză majoră a anemiei feriprive la femeile fertile, nu este la fel de bine cunoscut faptul că deficitul cronic de fier poate fi o cauză a menoragiei. Taymor et al8 au făcut o astfel de sugestie pe baza mai multor observaţii:

Răspunsul la suplimentarea cu fier numai la 74 din 83 de pacienţi (la care boala organică a fost exclusă)

Rata ridicată a bolilor organice (fibroame, polipi, adenomioză etc.) la pacienţii fără răspuns la suplimentarea cu fier

Creşterea asociată a nivelului de fier seric la 44 din 57 de pacienţi

Scăderea răspunsului la terapia cu fier atunci când nivelurile iniţiale de fier seric au fost ridicate

Corelaţia menoragiei cu rezervele de fier epuizate din ţesut (măduvă osoasă), indiferent de nivelul de fier seric

Un studiu semnificativ, dublu-orb, controlat cu placebo, care a arătat o îmbunătățire la 75% dintre cei cărora li s-a administrat suplimente cu fier, comparativ cu 32,5% dintre cei cărora li s-a administrat placebo. Screening hematologic şi determinarea feritinei serice.

primul parametru care indică scăderea nivelului de fier) trebuie efectuat la pacienţii care se plâng de menoragie. Într-un studiu, femeile care au fost menoragice (conform informaţiilor subiective) au prezentat niveluri semnificativ mai scăzute ale feritinei serice decât martorii, dar concentraţia de hemoglobină, volumul corpuscular mediu şi hemoglobina corpusculară medie nu au fost semnificativ diferite între cele două grupuri. magazine.)

Suplimentarea cu fier, la o doză zilnică de 100 mg fier elementar, a fost recomandată ca terapie profilactică de mai mulţi cercetători, deoarece deficitul cronic de fier pare să favorizeze menoragia, iar enzimele care conţin fier sunt epuizate înainte de a se observa modificări hematologice. Un nivel scăzut al feritinei serice este un bun indiciu al necesităţii de suplimentare cu fier.

Vitamina A

Într-un studiu, s-a constatat că nivelurile serice de retinol sunt semnificativ mai mici la femeile cu menoragie decât la martorii sănătoşi. În acest studiu, vitamina A a fost utilizată ca tratament la 40 de femei diagnosticate ca având menoragie din cauza unui număr de cauze diferite. În grupul care a primit 60.000 UI de vitamina A timp de 35 de zile, menstruaţia a revenit la normal la 23 de paciente (57,5%) şi a fost redusă la 14 (35%). În general, vitamina A a fost ineficientă doar la 3 din cele 40 de femei (7,5%), iar 92,5% din cele 37 de femei au avut fie o uşurare completă, fie o îmbunătăţire semnificativă.10 Deşi potenţial eficientă, această terapie nu trebuie utilizată la femeile cu risc de sarcină.

Vitamina C şi bioflavonoide

Se crede că fragilitatea capilară joacă un rol în multe cazuri de menoragie. Suplimentarea cu vitamina C (200 mg de trei ori pe zi) şi bioflavonoide (doza nespecificată) a demonstrat că reduce menoragia la 14 din 16 pacienţi.11 Unul dintre pacienţii fără răspuns a prezentat endometrioză, iar celălalt a avut metroragie. Bioflavonoidele, precum vitamina C, pot ajuta la întărirea pereţilor capilarelor. Bioflavonoidele pot reduce, de asemenea, sângerarea abundentă prin efectul lor antiinflamator. Un antiinflamator natural, cum ar fi un bioflavonoid, poate fi utilizat pentru a reduce sângerarea abundentă, la fel cum medicina convenţională utilizează agenţi antiinflamatori nesteroidieni.

Deoarece se ştie că vitamina C creşte semnificativ absorbţia fierului, efectul său terapeutic s-ar putea datora şi absorbţiei îmbunătăţite a fierului.

TABELUL 189-2 Tulburări hemoragice generalizate dobândite

Date de la Gubner R, Ungerleider HE. Terapia cu vitamina K în menoragie. South Med J 1944;37:556-558.

Vitamina E

Un grup de cercetători a sugerat că radicalii liberi au un rol cauzator în sângerarea endometrială, în special în prezenţa unui dispozitiv intrauterin.12 Suplimentarea cu vitamina E (100 UI la fiecare 2 zile) a dus la o îmbunătăţire la toţi pacienţii până la sfârşitul a 10 săptămâni.13 Deşi vitamina E poate să-şi fi produs efectele prin activitatea sa antioxidantă, este în egală măsură afectată metabolismul vitaminei care a influenţat probabil şi probabil că metabolismul uman a redus. sângerare.

Vitamina K si clorofila

Deşi timpul de sângerare şi nivelurile de protrombină la femeile cu menoragie sunt de obicei normale, utilizarea vitaminei K (în mod istoric sub formă de preparate brute de clorofilă) are un sprijin clinic şi limitat în cercetare.14,15 De asemenea, unele femei au o tulburare de sângerare moştenită sau dobândită. Tabelul 189-2 enumeră unele cauze ale tulburărilor hemoragice dobândite.

Acizi graşi esenţiali

Menoragia este asociată cu disponibilitatea crescută a acidului arahidonic în uter.16 Acum se pare că majoritatea acidului arahidonic tisular este derivat din dietă. Prin urmare, este posibil ca prin reducerea aportului de produse de origine animală şi/sau creşterea aportului de acid linoleic, linolenic şi dihomo-gammalinolenic, pierderea de sânge ar putea fi redusă prin scăderea disponibilităţii acidului arahidonic. Consumul de proporţii mai mari de peşte, nuci şi seminţe poate avea un efect în timp în modificarea producţiei de acid arahidonic. Utilizarea uleiurilor de peşte, a uleiului de in şi a altor uleiuri de seminţe ca suplimente poate produce acest efect favorabil mai repede.

Complex de vitamina B

Poate exista o corelaţie între o deficienţă nutriţională a vitaminelor B şi menoragie. S-a demonstrat că în deficienţa complexului de vitamine B, ficatul îşi pierde capacitatea de a inactiva estrogenul. Unele cazuri de menoragie se datorează unui efect de exces de estrogen asupra endometrului. Prin urmare, suplimentarea cu un complex de vitamine B poate normaliza metabolismul estrogenului. Un studiu realizat în anii 1940 într-o serie de cazuri consecutive a arătat că un preparat cu complex B a dus la ameliorarea „promptă" atât a menoragiei, cât şi a metroragiei.17 Preparatele folosite au fost tiamină 3 până la 9 mg, riboflavină 4,5 până la 9 mg şi niacină până la 60 mg.

Medicamente botanice

Zingiber officinale (ghimbir)

S-a demonstrat că ghimbirul inhibă prostaglandin sintetaza, enzima despre care se crede că este legată de raportul alterat de prostaglandine-2 asociat cu pierderea excesivă a menstruaţiei.18 Inhibarea formării de prostaglandine şi leucotriene ar putea explica utilizarea tradiţională a ghimbirului ca agent antiinflamator.

Vitex agnus castus (Arbore cast)

Arborele cast este probabil cea mai cunoscută plantă din toată Europa pentru tratarea dezechilibrelor hormonale şi a sângerărilor anormale la femei. Cel puţin încă de pe vremea grecilor antici, arborele cast a fost folosit pentru întreaga sferă a tulburărilor menstruale, inclusiv a menstruaţiei grele. În principal, seminţele sunt folosite pentru medicină în Europa şi Statele Unite. Arborele cast acţionează asupra hipotalamusului şi glandelor pituitare. Creşte producţia de LH şi inhibă uşor eliberarea de FSH. Rezultatul este o schimbare a raportului dintre estrogen şi progesteron care devine efectiv o acţiune asemănătoare progesteronului. Arborele cast a fost studiat şi s-a dovedit că efectuează îmbunătăţiri în amenoree, polimenoree, oligomenoree şi menoragie.19-21 Într-un studiu care a observat 126 de femei cu tulburări menstruale, cu utilizarea a 15 picături de extract lichid din arbore cast, durata dintre perioade s-a prelungit de la o medie de 6,3 zile la 20,3 zile la femei la 20,3 zile la 20,3 zile. polimenoree, iar numărul de zile cu sângerări abundente a fost scurtat la cei 58 de pacienţi cu menoragie.

Arborele cast este cea mai importantă plantă pentru normalizarea fluxului menstrual, dar nu este o plantă cu acţiune rapidă. Este posibil ca efectele sale să nu fie cunoscute timp de 3 sau 4 luni.

Ierburi tradiţionale astringente

Ierburile astringente sunt folosite pentru a reduce pierderile de sânge din tractul reproducător, precum şi din tractul gastrointestinal, tractul respirator şi piele. Astringenţii cei mai eficienţi în pierderea sângelui uterin sunt adesea cei care au un conţinut ridicat de taninuri, deşi taninurile nu sunt cel mai probabil singurul constituent responsabil. Următoarele opt plante medicinale sunt agenţi astringenţi şi hemostatici majori utilizaţi în menoragia cronică şi acută. Aceste ierburi sunt de obicei folosite în formulări combinate timp de săptămâni sau luni înainte de a produce rezultate.

Soricel (Achillea millefolium)

Mantaua doamnelor (Alchemilla vulgaris)

Cranesbill (Geranium maculatum)

Rădăcina Beth (Trillium erectum)

Perivinca mare (Vinca major)

Coada-calului (Equisetum arvense)

Sigiliu de Aur (Hydrastis canadensis)

Geanta ciobanului (Capsella bursapastoris)

Poşeta ciobanului are o istorie lungă de utilizare în gestionarea hemoragiei obstetricale şi ginecologice. Injecţiile intravenoase şi intramusculare ale acestei plante s-au dovedit a fi eficiente (în studii necontrolate) în menoragie din cauza anomaliilor funcţionale şi a fibroamelor.

Tonice uterine tradiţionale

Tonicele uterine s-au bucurat de o lungă istorie de utilizare în medicina tradiţională pe bază de plante pentru uşurarea fluxului menstrual. Concepţiile tradiţionale şi empirice despre tonicele uterine susţin că, dacă uterul este hipoton, poate exista sângerare abundentă şi că îmbunătăţirea tonusului uterin tinde să normalizeze şi să regleze sângerarea menstruală. tonice uterine sau

Cohosh albastru (Caulophyllum thalictroides)

Helonia (Chamaelirium luteum)

Viţă de vie Squaw (Mitchella repens)

frunze de zmeură (Rubus idaeus)

Rădăcina vieţii (Senecio aureus)

Ierburile astringente şi tonice uterine pot fi utilizate în formulări combinate sau timp de săptămâni până la luni sub formă de ceaiuri, extracte lichide sau pulberi în capsule. Aceste plante trebuie de obicei luate în formule combinate timp de săptămâni sau luni pentru a produce rezultate.

Ierburi tradiţionale pentru pierderea semiacută şi acută de sânge

Când pacientul este stabil

Ierburile tradiţionale enumerate aici au toxicităţi specifice dozei şi ar trebui utilizate numai după trimiterea la un text de referinţă botanic pentru a asigura o dozare adecvată. Uleiul esenţial de scorţişoară trebuie utilizat la 1 până la 5 picături la fiecare 3 până la 4 ore. Celelalte plante nu trebuie să depăşească 20 de picături la fiecare 2 ore sau 1 capsulă la fiecare 4 ore.

Ulei esenţial de scorţişoară (Cinnamomum verum)

Rădăcina vieţii (Senecio aureus)

Purici canadian (Erigeron canadensis)

Perivinca mare (Vinca major)

Geanta ciobanului (Capsella bursa pastorus)

Soricel (Achillea millefolium)

Savin (Sabina officinalis)

Rădăcina Beth (Trillium erectum)

Aceste substanţe botanice trebuie utilizate ca unic tratament numai la femeile care sunt stabile. La pacientii instabili, acestea trebuie utilizate numai ca adjuvanti la estrogeni intravenosi sau alte interventii farmaceutice sau chirurgicale. Ele pot fi utilizate la pacienţii cu menoragie cronică care sunt stabili şi pentru pierderea semiacută de sânge sau pierderea acută de sânge dacă un pacient nu prezintă semne de instabilitate şi se ameliorează în decurs de 12 până la 24 de ore.

Hormoni bioidentici

Estrogenii şi progestagenii, inclusiv estradiolul şi progesteronul bioidentici, pot fi extrem de eficienţi în gestionarea menoragiei, în acelaşi mod în care estrogenii equini conjugaţi (CEE) sau estrogenii şi progestativele sintetice sunt în medicina convenţională. Pentru controlul unui episod acut de sângerare, utilizarea estradiolului bioidentic ar trebui să fie la fel de eficientă ca unul dintre regimurile de dozare ale CEE. Aceşti hormoni sunt produse pe bază

de rețetă şi ar trebui să fie administraţi de un medic calificat să îi folosească. Progesteronul bioidentic ciclic poate fi utilizat pentru a corecta menoragia recurentă, iar un curs scurt de progesteron bioidentic oral poate fi utilizat în multe cazuri de menoragie acută. Cremele bioidentice cu progesteron nu vor avea un efect la fel de semnificativ precum pastilele cu doze mai mari sau progesteronul natural micronizat oral.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Pacienţii care sunt instabili – după cum se evidenţiază prin hipotensiune arterială, ameţeli, pierderea conştienţei, frisoane sau febră sau trecerea unor cantităţi mari de ţesut – necesită transferul la un spital pentru estrogeni intravenos, D&C şi/sau histerectomie sau ablaţie uterină.

Primul pas în tratarea unei femei cu menoragie este controlul cauzei. Atunci când sângerarea excesivă a fost determinată a fi legată de timpul de protrombină, starea hematologică sau funcţia tiroidiană, astfel de anomalii pot fi corectate. Cauzele mecanice ale menoragiei pot fi gestionate fără îndepărtarea cauzei, cum ar fi un polip endometrial sau un fibrom uterin. Dar dacă nu apare nicio îmbunătăţire, poate fi necesar un tratament convenţional, inclusiv o intervenţie chirurgicală. Hiperplazia endometrială necesită tratament cu progesteron sau progesteron definitiv şi dovedit, cu ameliorare dovedită prin biopsie. Cancerul endometrial necesită o histerectomie. Infecţiile uterului trebuie tratate corespunzător. Sarcina ectopică cu sau fără sângerare necesită intervenţie convenţională imediată. În cazurile de menoragie cronică sau pierdere episodică acută de sânge care este gestionată eficient, o măsurare a CBC şi a feritinei serice poate fi utilizată pentru a ajuta la monitorizarea stării de anemie a pacientului.

Dieta

Dieta ar trebui să fie relativ săracă în surse de acid arahidonic (grăsimi animale), bogată în uleiuri de peşte (acizi docosahexaenoic şi eicosapentaenoic) şi bogată în acizi linolenic şi linoleic (surse de ulei vegetal). Legumele cu frunze verzi şi alte surse de vitamina K ar trebui consumate în mod liber. Fructele, legumele şi condimentele cu efecte antiinflamatoare includ usturoiul, ceapa, chimenul, ananasul şi citricele.

Suplimente

Formula multipla de vitamine si minerale de mare potenta

Vitamina C: 1 g de trei ori pe zi la mese

Bioflavonoide (amestecate din citrice): 1000 mg/zi

Clorofilă: 25 mg/zi (utilizaţi o formă brută) sau 1 mg vitamina K1 Dacă se confirmă un nivel scăzut al feritinei serice:

Fier: 30 mg, legat fie de pirofosfat, succinat, glicinat sau fumarat, de două ori pe zi între mese (dacă această recomandare duce la disconfort abdominal, luați 30 mg la mese de trei ori pe zi)

Medicamente botanice

Pentru menoragia cronică recurentă:

Vitex agnus castus (boabă castă): doza obișnuită de extract de boabe caste (deseori standardizată pentru a conține 0,5 % agnuzidă) sub formă de tablete sau capsule este de 175 până la 225 mg/zi. Dacă se utilizează extract lichid, doza tipică este de 2 până la 4 ml (1/2 până la 1 linguriță)/zi.

Pentru cazurile semiacute, trebuie administrate următoarele substanțe botanice:

Tinctură botanică din părți egale din fiecare plantă (20 până la 30 de picături la fiecare 2 până la 3 ore): șoricelă, pervinca mare, traista ciobanului, rădăcină de viață

Ulei de scorțișoară: 1 până la 5 picături la fiecare 3 până la 4 ore

Hormoni bioidentici

Progesteron micronizat oral: 100 mg de două ori pe zi administrat în faza luteală timp de 12 zile pe lună pentru menoragia recurentă; Pentru pierderea semiacută de sânge pot fi utilizate 200 până la 400 mg pe zi timp de 7 până la 12 zile, urmate de un produs hormonal ciclic timp de 21 de zile și 7 zile libere.

Cremă cu progesteron (un produs care conține cel puțin 400 mg de progesteron pe uncie): 1/4 până la 1/2 linguriță de două ori pe zi timp de 12 zile pe lună în timpul fazei luteale pentru cazurile de menoragie recurentă ușoară

Estradiol bioidentic: Regimul cu doze mari pentru sângerare acută este următorul: 4 mg estradiol la fiecare 4 ore timp de 24 de ore, apoi o singură doză zilnică de 1 mg timp de 7 până la 10 zile, urmată de progesteron micronizat oral 200 mg înainte de culcare timp de 7 până la 12 zile.

REFERINȚE

Taymor ML, Sturgis SH, Yahia C. Rolul etiologic al deficitului cronic de fier în producerea menoragiei. JAMA. 1964;187:323-327.

Lewis GJ. Femeile cu menoragie au nevoie de fier? Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284:1158.

Lithgow DM, Politzer WM. Vitamina A în tratamentul menoragiei. S Afr Med J. 1977;51:191-193.

Cohen JD, Rubin HW. Menoragie funcţională: tratament cu bioflavonoide şi vitamina C. Curr Ther Res.

1960;2:539-542.

Dasgupta PR, Dutta S, Banerjee P, et al. (alfa tocoferol) în managementul menoragiei asociate cu utilizarea dispozitivelor contraceptive intrauterine (IUCD). Int J Fertil. 1983;28:55-56.

Stone KJ, Willis AL, Hart WM şi colab. Metabolismul acidului di-homo-gamma-linolenic la om. Lipidele. 1979;14:174-180.

Schumann E. Concepte mai noi de coagulare a sângelui şi controlul hemoragiei. Am J Obstet Gynecol. 1939;38:1002-1007.

Gubner R, Ungerleider HE. Terapia cu vitamina K în menoragie. South Med J. 1944;37:556-558.

Kelly RW, Lumsden MA, Abel MH şi colab. Relaţia dintre pierderea de sânge menstrual şi producţia de prostaglandine la om: dovezi pentru disponibilitatea crescută a acidului arahidonic la femeile care suferă de menoragie. Prostaglandine Leukot Med. 1984;16:69-78.

Biskind M. Deficienţa nutriţională în etiologia menoragiei, metroragiilor, mastita chistică şi a tensiunii premenstruale: tratament cu complex de vitamina B. J Clin Endocrinol Metab. 1943;3:227-234.

Macalo N, Jain R, Jain S, şi colab. Investigaţii etno-farmacologice ale ghimbirului. J Ethnopharm. 1989;27:129-140.

Probst V, Roth O. Pe un extract de plantă cu efect asemănător hormonilor. Dtsch Me Wschr. 1954;79:1271-1274.

Bleier W. Fitoterapie în ciclurile menstruale neregulate sau perioadele de sângerare şi alte tulburări ginecologice de origine endocrină. Zentralblatt Gynakol. 1959;81: 701-709.

Milewica A, Gejdel E, Sworen H, et al. Extract de Vitex agnus castus în tratamentul defectelor fazei luteale datorate hiperprolactinemiei: rezultatele unui studiu dublu-orb randomizat controlat cu placebo. Arzneim-Forsch Drug Res. 1993;43:752-756.

Steinberg A, Segal HI, Parris HM. Rolul acidului oxalic şi al anumitor acizi dicarboxilici înrudiţi în controlul hemoragiei. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1940;49:1008-1021.

CAPITOLUL 190

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Crize paroxistice recurente de cefalee.

Cefaleea este de obicei puternică şi unilaterală, dar poate deveni generalizată.

Atacurile precedate adesea de tulburări psihologice sau vizuale (aure); însoţită de anorexie, greaţă şi tulburări gastro-intestinale; şi urmată de somnolenţă.

Examenul fizic nu evidenţiază de obicei niciun deficit neurologic focal.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Prevalenţa migrenei este de cel puţin 18%.1 Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbaţii şi mai mult de jumătate dintre pacienţii afectaţi au antecedente familiale de migrenă. Prevalenţa este cea mai mare în America de Nord şi cea mai scăzută în Africa şi Asia.2 Deşi multe migrene apar spontan, 10% până la 20% dintre migrenaţi pot avea simptome de avertizare (aure) înainte de apariţia durerii.3 Aurele tipice durează câteva minute şi pot include următoarele:

Pete înceţoşate sau luminoase ale vederii

Anxietate

Oboseală

Gândire tulburată

Amorţeală sau furnicături periferice unilaterale

Durerea din cefaleea migrenoasă rezultă din răspunsuri senzoriale distincte de ţesutul cerebral, deoarece creierul în sine este insensibil. Durerea cefalică apare din meninge, vasele craniene mari, vasele intracraniene proximale şi vascularizaţia şi muşchii scalpului atunci când sunt întinse sau încordate.

Fiziopatologia

Secvenţa evenimentelor care produc migrenă este neclară, dar cefaleea migrenoasă nu mai este considerată a fi un eveniment vascular primar. În ciuda conştientizării căilor multiple implicate în migrenă, o înţelegere clară a patogenezei acesteia nu este în prezent la îndemână. Cu toate acestea, multe dintre elementele cheie implicate merită discutate, deoarece se referă la prevenire şi tratament.

Activitatea vasomotorie

Migrenele experimentează o activitate crescută a sistemului nervos central (SNC), care pare să fie mediată de sistemul trigeminovascular. Stimularea ganglionului trigemen are ca rezultat eliberarea de neuropeptide vasoactive, inclusiv substanţa P, peptida înrudită cu gena calcitoninei şi neurokinina A. Eliberarea acestor neuropeptide are ca rezultat procesul de inflamaţie neurogenă. Cele două componente principale ale acestui răspuns inflamator steril sunt vasodilataţia şi extravazarea proteinelor plasmatice.

S-a observat clinic că vasele temporale superficiale sunt vizibil dilatate în timpul migrenei, iar compresia locală a acestor vase sau a arterei carotide ameliorează temporar durerea migrenoasă.6 Cu toate acestea, alte tipuri de vasodilataţie extracraniană (de exemplu, indusă de căldură sau de efort) nu sunt asociate cu migrenă. În ciuda vasodilataţiei extracraniene, pacientul apare palid în timpul durerii de cap, sugerând

constricţia vaselor mici. Această observaţie este susţinută de prezenţa unei temperaturi mai scăzute a pielii pe partea afectată. Manifestările clinice ale disfuncţiei cerebrale sau ale trunchiului cerebral focal sau difuz au fost atribuite vasoconstricţiei intracraniene. Unele studii care măsoară fluxul sanguin cerebral au demonstrat o reducere a fluxului, uneori la niveluri foarte scăzute şi critice, în timpul etapei prodromale. Aura migrenei este aparent cauzată de depresia de răspândire corticală (CSD),7-10, un proces care produce deprimarea tranzitorie a activităţii neuronale spontane şi evocate. În acest timp, creierul nu reuşeşte să menţină homeostazia ionică normală şi efluxul de aminoacizi excitatori din neuroni.7 CSD poate reprezenta o legătură semnificativă cu scăderea fluxului sanguin cerebral observat în timpul aurei migrenoase.11,12 Această etapă poate fi urmată de o fază de creştere a fluxului sanguin, care poate persista mai mult de 48 de ore.

Observăm tot mai multe dovezi că CSD poate juca un rol în patofiziologia migrenei şi hiperexcitabilitatea cerebrală generală. În plus, declanşarea CSD poate necesita activarea receptorului A-metil-D-aspartat (NMDA), care creşte depolarizarea.13 Într-un studiu, CSD a fost prevenită în prezenţa ifenprodilului, un antagonist selectiv al receptorului NMDA.14 Terapia cu antagonist al receptorului NMDA este sugerată a fi o abordare potenţial nouă pentru tratamentul anticopiralin. migrenă; eficacitatea sa ca agonist GABA şi antagonist al glutamatului susţine conceptul de excitabilitate cerebrală excesivă legată de activarea receptorului NMDA.16 Peptida legată de gena calcitoninei (CGRP), printre cele mai puternice vasodilatatoare cunoscute, se găseşte a fi crescută după migrenă. S-a demonstrat că antagoniştii CGRP sunt eficienţi în ameliorarea durerii migrenoase fără a provoca vasoconstricţie şi sunt investigaţi pentru eficacitatea şi siguranţa lor terapeutică.17

Dovezile indică faptul că pacienţii cu migrenă au o anomalie funcţională a controlului vasomotor. Migrenatorii suferă de sincopă şi intoleranţă ortostatică mai des decât pacienţii care nu au migrenă (care nu prezintă semne interictale clare de disfuncţie a sistemului nervos autonom)18; de asemenea par a fi anormal de sensibili la efectele vasodilatatoare ale agentilor fizici si chimici.

Migrena are, de asemenea, relaţii complexe cu tulburări ale sistemului cardiovascular, ale sistemului cardiovascular şi ale inimii. Şuntul de la dreapta la stânga, foramenul oval permeabil şi prolapsul valvei mitrale sunt toate asociate cu o prevalenţă mai mare a migrenei. S-a dovedit, de asemenea, că migrenă este asociată cu o creştere a factorilor de risc cardiovascular (raportul dintre colesterolul total şi colesterolul lipop-rotein de înaltă densitate >5), hipertensiunea arterială şi antecedentele de boală coronariană sau accident vascular cerebral cu debut precoce). Deşi riscul de accident vascular cerebral este cel mai mare în rândul femeilor tinere care au migrenă cu aură, în special dacă fumează sau folosesc contraceptive orale, studiile sugerează că bărbaţii şi femeile cu migrenă prezintă un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic, indiferent de vârstă.

Trombocitele şi serotonina

Serotonina este în mod normal stocată în trombocite şi eliberată prin agregarea trombocitară şi ca răspuns la diverşi stimuli, cum ar fi catecolaminele. Nu există nicio diferenţă în conţinutul total de serotonină între trombocitele normale şi trombocitele pacienţilor cu migrenă. Cu toate acestea, cantitatea de serotonină eliberată de trombocitele pacientului cu migrenă ca răspuns la stimularea serotoninei, deşi normală sau chiar subnormală imediat după un atac, devine progresiv mai mare pe măsură ce se apropie următorul atac.21 Creşterea serotoninei plasmatice poate să nu fie cauzatoare de migrenă, dar ar putea reprezenta un mecanism de autoapărare. inflamaţie.8 Este de remarcat, pe de altă parte, că agenţii de dezactivare a trombocitelor - cum ar fi aspirina, acizii graşi esenţiali - par a fi eficienţi în prevenirea migrenei. Studiile biochimice au arătat că serotonina este un sistem de răspuns la stres care implică o schimbare de afaceri crescută atât în timpul stresului acut, cât şi pe termen lung.22

Legătura dintre serotonină şi durerile de cap a început în anii 1960, când cercetătorii au descoperit că a existat o creştere a metabolitului serotoninei, acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA) în urină în timpul unei migrene.23 Iniţial, a fost implicat excesul de serotonină; cu toate acestea, informaţiile mai noi indică faptul că factorul responsabil pentru creşterea 5-HIAA este mai probabil defalcarea crescută a serotoninei ca urmare a activităţii crescute a monoaminoxidazei (MAO).24,25 Deoarece migrenele par să aibă niveluri scăzute de serotonină în ţesuturile lor, cercetătorii au început să se refere la migrenă ca la „sindromul cu serotonină scăzută, care duce la o scădere a nivelului de serotonină. prag la pacienţii cu cefalee cronică. Această afirmaţie este puternic susţinută de peste 35 de ani de cercetare, inclusiv rezultate clinice pozitive în studii dublu-orb cu precursorul serotoninei 5-hidroxitriptofan (5-HTP). Înţelegerea actuală indică faptul că o stare de serotonină scăzută facilitează activarea căii nociceptive trigeminovasculare, aşa cum este indusă de CSD.26 Pentru mai multe informaţii despre studiile clinice cu 5-HTP în durerile de cap migrenoase, vezi capitolul 98.

Familia de medicamente triptani sunt agoniştii receptorilor 5HT|| şi 5HT1(j. Aceşti agenţi contractează vasele de sânge, blochează inflamaţia neurogenă şi eliberarea de peptide neuronale şi pot, de asemenea, inhiba activitatea neuronală în sistemul trigeminovascular.27-29 Siguranţa acestor agenţi a fost pusă la îndoială, deoarece triptanii activează receptorii serotoninei şi arterele coronare ale vaselor cerebrale. durerea toracică care este raportată de 3% până la 5% dintre pacienţii care iau triptani orali nu a fost, în general, asociată cu modificări electrocardiografice şi nu pare să fie cauzată de ischemie cardiacă.30 Cu toate acestea, triptanii trebuie evitati la pacienţii cu boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială necontrolată sau boală vasculară. (ISRS) simultan, deşi riscul de sindrom serotoninergic pare să fie scăzut.30 Se recomandă prudenţă extremă în luarea în considerare a utilizării unui ISRS împreună cu 5-HTP Deşi ISRS sunt uneori utilizaţi pentru profilaxia migrenei, efectul ştiinţific este necunoscut, calitatea dovezilor este slabă şi impresia de impact clinic scăzută,322,31.

Tulburare neuronală

S-a sugerat că neuronii trigeminovasculari, care inervează arterele piale, eliberează peptida legată de gena calcitoninei şi substanţa peptidică P, fie direct din diferite semnale celulare, fie secundar activării SNC.33 Substanţa P este un mediator cheie al durerii, iar eliberarea sa în artere este asociată cu vasodilataţie, permeabilitatea mastocitelor şi degranularea vasculară crescută. Se crede că celulele endoteliale ale arterelor răspund la substanţa P şi CGRP prin eliberarea de substanţe vasoactive, cum ar fi metaboliţi ai acidului arahidonic, compuşi purinici sau molecule care conţin grupări carbonil. Această teorie sugerează că modificările funcţionale în cadrul sistemului noradrenergic constituie pragul de activare a migrenei şi tocmai prin modularea activităţii simpatice potenţiatorii îşi exercită efectele.33 Stresul cronic este un potenţator principal în acest model.

Ipoteza unificată

Mecanismul migrenei poate fi descris ca un proces în trei etape: iniţiere, prodrom şi cefalee. Deşi un anumit factor de stres poate fi asociat cu debutul unui atac specific, se pare că iniţierea este dependentă de acumularea în timp a mai multor factori de stres. Aceşti factori de stres afectează în cele din urmă metabolismul serotoninei (Casa 190-1). Odată ce este atins un prag critic de susceptibilitate, este iniţiată o cascadă de evenimente. Această susceptibilitate se bazează probabil pe o combinaţie de scăderea nivelului serotoninei din ţesut, modularea trombocitelor, modificarea răspunsului organelor cheie cerebrale terminale, sensibilitatea crescută a sistemului noradrenergic intrinsec al creierului şi acumularea de histamină, metaboliţi ai acidului arahidonic sau alţi mediatori ai inflamaţiei. Modificările trombocitelor includ creşterea adezivităţii, tendinţa sporită de a elibera serotonina şi nivelurile crescute de acid arahidonic în membrane. Odată ce trombocitele sunt stimulate să secrete serotonină, sechelele inclusiv agregarea trombocitară, vasospasmul şi procesele inflamatorii duc la ischemie cerebrală locală. Aceasta este urmată de vasodilataţie de rebound şi

CASETA 190-1 Factori care pot declanşa dureri de cap migrenoase

Niveluri scăzute de serotonină

Genetica

Trecerea triptofanului în alte căi

Alimente

Alergii alimentare

Alimente care eliberează histamina

Alimente care conţin histamina

Alcool, în special vin roşu

Produse chimice

Nitraţi

Glutamat monosodic (MSG)

Nitroglicerina

Retragerea de la cofeină sau alte medicamente care îngustează vasele de sânge

Stres

Schimbări emoţionale, în special dezamăgire după stres şi emoţii intense, cum ar fi furia

Modificări hormonale - de exemplu, menstruaţie, ovulaţie, pilule contraceptive

Prea puţin sau prea mult somn

Epuizare

Poziţie proastă

Tensiune musculară

Schimbări de vreme — de exemplu, modificări ale presiunii barometrice, expunerea la soare

Strălucire sau oboseală a ochilor

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul farmacologic al migrenei tinde să fie inadecvat, deoarece nu reuşeşte să abordeze cauza de bază. Produsele farmaceutice moderne de primă linie pentru profilaxia la adulţi includ propranololul, acidul valproic şi topiramatul, dar o serie de alte medicamente sunt utile pentru prevenirea migrenei. În ciuda eficacităţii lor, unele medicamente preventive pot exacerba alte afecţiuni. Flunarizina (indisponibilă în Statele Unite), valproatul şi amitriptilina, de exemplu, trebuie utilizate cu prudenţă sau evitate la pacienţii obezi, deoarece tind să provoace creştere în greutate. Amitriptilina şi pizotifenul pot agrava glaucomul şi retenţia urinară. Beta-blocantele pot exacerba astmul şi diabetul a, iar topiramatul poate creşte riscul de calculi renali.34 Majoritatea ghidurilor din ţările europene includ o secţiune de tratament nonmedicament, care include şi tehnici comportamentale şi psihologice.35 Medicamentele sunt considerate eficiente dacă reduc frecvenţa migrenelor cu cel puţin 50%.36 Acesta este un aspect important în cazul opţiunilor de tratament nonfarmacologic. Primul pas în tratarea migrenei este identificarea factorului sau factorilor precipitanţi. Deşi intoleranţa/alergia alimentară este importantă, mulţi alţi factori trebuie luaţi în considerare fie ca fiind cauze primare, fie ca factori care contribuie la procesul de migrenă. În special, este foarte important să se evalueze rolul pe care îl pot juca medicamentele pentru cefalee, în special în durerile de cap cronice.

Reacţia la medicamente

Cefaleea cauzată de utilizarea excesivă a medicamentelor (MOH), cunoscută şi sub denumirea de cefalee cu rebound analgezic, cefalee indusă de medicamente şi cefalee prin abuz de medicamente, merită menţionată deoarece împiedică frecvent tratamentul cu succes al tulburării de cap primare subiacente, cel mai adesea migrenă sau cefalee tensională. În unele cazuri, MOH poate fi asociată cu dezvoltarea sau menţinerea unui sindrom de cefalee cronică zilnică.37 După un tratament de succes cu MOH, medicamentele preventive pentru tulburarea de cefalee primară de bază au o şansă mai mare de succes. Pacienţii care au reuşit să întrerupă utilizarea zilnică a medicamentelor care modifică simptomele au prezentat o îmbunătăţire a durerilor de cap cronice, în plus faţă de o mai mare eficacitate a medicamentelor lor profilactice.38 Toate medicamentele utilizate pentru tratamentul simptomatic.

TABELUL 190-1 Alergie/intoleranţă alimentară şi migrenă

*Test de radioalergosorbent (test de sânge pentru alergie mediată de IgE)

ameliorarea în mod regulat poate produce MOH, deşi mecanismul precis de acţiune este necunoscut.39 Sensibilizarea centrală, schimbările în procesarea durerii trigemenului, reglarea în jos a receptorilor şi factorii biocomportamentali au fost cu toţii propuşi ca conducând posibil la MOH. Medicamentele care au cel mai mare potenţial de a provoca MOH includ opioidele, analgezicele care conţin butalbital şi combinaţiile de aspirină/acetaminofen/cofeină. Triptanii au un potenţial intermediar până la înalt de a provoca MOH atunci când sunt utilizaţi frecvent, iar medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) prezintă cel mai mic risc.40 Ergotamina poate provoca MOH în plus faţă de alte simptome atunci când sunt luate în mod regulat. Utilizarea regulată a ergotaminei în migrenă poate duce la un ciclu de dependenţă în care durerile de cap cresc în severitate la încetarea tratamentului. Sevrajul ergotaminei cauzează în mod previzibil dureri de cap debilitante, adesea însoţite de greaţă şi vărsături, ducând în general la o stare îmbunătăţită cu 72 de ore. Preparatele cu ghimbir pot fi de ajutor în timpul retragerii ergotaminei.

MOH trebuie suspectat la orice pacient cu dureri de cap cronice care ia cantităţi mari sau regulate de analgezice şi care se confruntă cu dureri de cap previzibile zilnice. Orice medicament utilizat în mod regulat pentru durerea de cap ar putea fi un agent cauzal şi, prin urmare, ar trebui eliminat (opiaceele, barbituricele şi benzodiazepinele trebuie retrase încet, dar AINS, triptanii, alcaloizii din ergot şi acetaminofenul pot fi oprite brusc). Deşi logica poate părea contraintuitivă pentru pacienţi, aceştia pot fi plăcut surprinşi de o îmbunătăţire considerabilă a rezultatului. Pentru cei care au dificultăţi în tolerarea tranziţiei, poate fi oferită acupunctura. Agenţii care sunt uneori utilizaţi în timpul tranziţiei atunci când medicamentele sunt inevitabile includ metoclopramida, mesilat de dihidroergotamină, naproxen de sodiu şi prednison.

Dieta

Alergie/intoleranţă alimentară

Alergia/intoleranţa alimentară poate juca un rol important în multe cazuri de migrenă. Studiile dublu-orb controlate cu placebo au demonstrat că detectarea şi îndepărtarea alimentelor antigenice/intolerabile va elimina sau va reduce semnificativ simptomele migrenei la majoritatea pacienţilor. Ceea ce este neclar este procentul de pacienţi cu migrenă pentru care controlul alimentaţiei este cel mai important factor. Tabelul 190-1 rezumă rezultatele mai multor studii clinice. Succesul variază de la 30% la 93%, majoritatea studiilor arătând un grad remarcabil de mare de succes.41'48

O explicaţie plauzibilă pentru diferenţa mare dintre rezultatele lui Mansfield şi colab.41 şi celelalte42’48 este că designul Mansfield a fost selectat cu atenţie numai pentru alergii alimentare, în timp ce celelalte au inclus intoleranţa alimentară. Aceste studii au constatat incidenţa

TABELUL 190-2 Alimente care provoacă cel mai frecvent migrenă

deficit de fenolsulfotransferaza trombocitară; alergie alimentară mediată imunologic

Anomalii trombocitelor

Egger şi colab.44 au sugerat că cefaleea migrenoasă poate apărea prin activarea cronică a răspunsului nespecific a organelor terminale cerebrovasculare ca rezultat al stimulării antigenice pe termen lung. Acest mecanism ar fi analog cu răspunsul bronşiolar în astm bronşic la efort sau frig după contactul cu antigenul. Se ştie că reacţiile alergice la alimente provoacă degranularea trombocitelor, cu eliberare de serotonină rezultată.47

La copii, declanşatorii obişnuiţi ai migrenei includ brânza, ciocolata, citricele, hot-dog-urile, glutamatul monosodic, aspartamul, alimentele grase, îngheţata, retragerea cofeinei şi băuturile alcoolice, în special vinul roşu şi berea. Tiramina, feniletilamina, histamina, nitriţii şi sulfiţii sunt implicate în mecanismul durerii de cap cu intoleranţă alimentară, în timp ce alergia alimentară mediată de imunoglobulina E este o cauză rare.49

Se pot folosi mai multe metode pentru a detecta alergiile alimentare; cele mai multe dintre acestea sunt descrise în Capitolul 15. Testarea de laborator poate fi convenabilă, dar un dezavantaj major al testării intoleranţei alimentare cu anticorpi IgG poate fi lipsa unor constatări reproductibile cu mostre de sânge împărţite între diferite laboratoare. Cu toate acestea, un studiu publicat în Mexic în 2007 a constatat că, atunci când migrenii au îndepărtat alimentele la care au avut răspunsuri IgG montate, ei au experimentat o îmbunătăţire puternică a migrenelor, 43 din 65 de pacienţi prezentând o remisiune completă după o lună de eliminare specifică a alimentelor. răspuns întârziat, astfel încât poate necesita câteva zile de provocare repetată pentru a provoca simptome recunoscute. Declanşatorii alimentelor pot fi, de asemenea, inconsecvenţi. Ingerarea unor cantităţi mari de mai multe alimente poate fi necesară pentru a le detecta pe cele care sunt puţin reactive. Procedura recomandată pentru diagnosticarea şi gestionarea alergiei/intoleranţei alimentare este descrisă în secţiunea „Abordare terapeutică”.

Amine alimentare

Alimente precum ciocolata, brânza învechită, heringul murat, cârnaţii, smântâna, alimentele fermentate, berea şi vinul pot precipita atacuri de migrenă deoarece conţin histamină şi/sau alţi compuşi vasoactivi precum feniletilamina care au efect vasodilatator (caseta 190-2).48,51,52.48,51,52. declanşează, dar studiile controlate au dat rezultate contradictorii.53 Este mai probabil ca vinul roşu să declanşeze dureri de cap decât vinul alb deoarece conţine de 20 până la 200 de ori mai multă cantitate de histamina şi, de asemenea, stimulează eliberarea de compuşi vasoactivi de către trombocite.21,51,54.

În plus, vinul roşu este mult mai bogat în flavonoide, componentele antioxidante care s-au dovedit a ajuta la prevenirea bolilor de inimă. Aceşti compuşi pot inhiba, de asemenea,

enzima fenol sulfotransferaza, care în mod normal descompune serotonina şi alte amine vasoactive din trombocite. S-a descoperit că mulţi pacienţi cu migrenă au niveluri semnificativ mai scăzute ale acestei enzime,53 deşi implicaţiile sunt confuze. Deoarece vinul roşu conţine substanţe care sunt inhibitori puternici ai acestei enzime, declanşează adesea migrene la aceşti indivizi, mai ales dacă este consumat împreună cu alimente bogate în conţinut ridicat de amine vasoactive, cum ar fi brânza sau ciocolata. Un tratament standard pentru durerile de cap induse de histamină este să foloseşti o dietă fără histamină împreună cu suplimentarea cu vitamina B6.54,55.

Activitatea enzimei diaminoxidază, care descompune histamina din mucoasa intestinului subţire înainte de a fi absorbită în circulaţie, pare să joace un rol cheie în determinarea

CASETA 190-2 Factori implicaţi în durerile de cap induse de histamină

Nivelul histaminei a crescut cu:

Histamina în băuturile alcoolice (în special vinul roşu)

Histamina în alimente

Alimente care eliberează histamina

Alergia alimentară

Deficit de vitamina B6

Defalcarea histaminei este inhibată de:

Antagonişti ai vitaminei B6

Alcool

Droguri

Aditivi alimentari (de exemplu, colorant galben #5, glutamat monosodic)

Deficit de vitamina C

Eliberarea de histamina este prevenită prin:

Cromoglicat disodic

Quercetină

Antioxidanţi (de exemplu, vitamina C, vitamina E, seleniu etc.)

Defalcarea histaminei promovată de:

Vitamina B6

reactivitate la histamina alimentară. Persoanele sensibile la histamina alimentară au niveluri mai scăzute (aproximativ 50%) ale acestei enzime în ţesuturi în comparaţie cu subiecţii de control.51 Diaminoxidaza este o enzimă dependentă de vitamina B6. Nu este surprinzător că compuşii care antagonizează vitamina B6 inhibă şi diaminoxidaza.51 Aceşti factori inhibitori includ agenţi de colorare a alimentelor (în special coloranţii hidrazini, cum ar fi FD&C galben #5), unele medicamente (izoniazidă, hidralazina, dopamină şi penicilamină), contraceptivele orale, alcoolul şi aportul excesiv de proteine.

Suplimentarea cu vitamina B6 (de obicei 1 mg/kg) s-a dovedit că îmbunătăţeşte toleranţa la histamină, probabil prin creşterea activităţii diaminooxidazei.51,55 Femeile au niveluri mai scăzute de diaminoxidază, ceea ce poate explica incidenţa mai mare a durerilor de cap induse de histamină în rândul lor. Femeile sunt, de asemenea, mult mai frecvent incapabile să tolereze vinul roşu. În mod interesant, nivelul de diaminoxidază la o femeie creşte de peste 500 de ori în timpul sarcinii.56,57 Este foarte frecvent ca femeile cu dureri de cap induse de histamină să experimenteze remiterea completă a durerilor de cap în timpul sarcinii.

Diverse declanşatoare legate de dietă

Hipoglicemia poate fi un declanşator al migrenei58,59 şi este modificabilă prin manipularea dietei. Dereglarea glicemică este frecventă în cadrul dietei americane standard, având în vedere tendinţa de a consuma cantităţi nereglementate de carbohidraţi cu indice glicemic ridicat. Hipoglicemia poate fi rezultatul aportului inadecvat de carbohidraţi, mai ales atunci când nivelurile de insulină devin crescute. Aportul excesiv de sodiu poate reprezenta, de asemenea, un declanşator de migrenă60, poate ca o consecinţă a creşterii nivelului de angiotensină ca răspuns la ingestia de sodiu. Pentru persoanele care au intoleranţă la lactoză, evitarea produselor lactate poate permite îmbunătăţirea experienţei migrenei.61 Aspartamul, un îndulcitor comun, poate fi asociat cu o probabilitate crescută de incidenţă a migrenei62,63 şi este uşor de evitat. Sucraloza a devenit un alt îndulcitor artificial folosit în mod obişnuit şi poate fi un declanşator al migrenei.64 Glutamatul monosodic este un declanşator de migrenă bine-cunoscut care poate activa direct receptorul NMDA.

Helicobacter pylori

Gasbarrini et al65 au demonstrat că migrenele s-au îmbunătăţit dramatic la 100% dintre pacienţii pentru care H. pylori a fost identificat şi tratat prin măsuri standard. Cercetările ulterioare au arătat că prevalenţa infecţiei cu H. pylori este semnificativ mai mare la migrenii fără aură în comparaţie cu martorii, indicând faptul că infecţia cu H. pylori este un probabil factor de risc independent de mediu pentru migrena fără aură, în special la pacienţii care nu sunt susceptibili genetic sau hormonal. eradicat.67

Suplimente nutritive

5-hidroxitriptofan (5-HTP)

5-HTP, intermediarul molecular dintre triptofan şi serotonină, este uşor absorbit atunci când este administrat pe cale orală şi traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică. Pe lângă creşterea nivelului de serotonină, poate creşte şi nivelul de endorfine. Utilizarea 5-HTP în prevenirea migrenei oferă avantaje considerabile faţă de terapia medicamentoasă. Deşi un număr de medicamente s-a dovedit a fi utile în prevenirea migrenei, toate medicamentele utilizate în prezent prezintă un risc de efecte adverse semnificative. 5-HTP este cel puţin la fel de eficient ca alţi agenţi farmacologici utilizaţi în prevenirea durerilor de cap migrenoase şi este mai sigur şi mai bine tolerat. Deşi unele studii au folosit o doză de 600 mg/zi sau mai mult68, 5-HTP poate fi eficient la o doză de până la 200 mg/zi.69 Studiile clinice cu 5-HTP în durerile de cap migrenoase sunt discutate în capitolul 98.

Acizi graşi esenţiali

Rolul acizilor graşi esenţiali (EFA) în patogeneza migrenei poate fi destul de important, dar nu pare să fi primit prea multă atenţie în cercetare. Având în vedere importanţa agregării trombocitelor şi a metaboliţilor acidului arahidonic în medierea evenimentelor care duc la ischemia cerebrală a migrenei, manipularea EFA din dietă poate fi foarte utilă. S-a demonstrat că reducerea consumului de grăsimi animale şi creşterea consumului de peşte vor modifica semnificativ raporturile EFA ale trombocitelor şi membranare şi vor scădea agregarea trombocitelor.70-72 De asemenea, este de remarcat faptul că 60% din creier este compus din lipide; prin urmare, consumul adecvat al grăsimilor esenţiale este obligatoriu pentru o funcţie neurologică adecvată. În două studii mici controlate cu placebo,73,74 acizii graşi omega-3 au avut rezultate semnificativ mai bune decât placebo în reducerea frecvenţei şi intensităţii durerilor de cap. Un mic studiu randomizat dublu-orb încrucişat pe 27 de adolescenţi cu migrenă75 a evidenţiat o îmbunătăţire marcată a frecvenţei, duratei şi severităţii migrenei cu ulei de peşte, dar s-a observat că pacienţii răspund la fel de bine la suplimentele cu ulei de măsline, placebo ales pentru acest studiu. Mecanismele de acţiune propuse ale acizilor graşi omega-3 includ eliberarea redusă a serotoninei plachetare, modularea sintezei prostaglandinelor şi diminuarea vasospasmului cerebral.

Bic şi colab.76 au propus că acizii graşi liberi sunt un factor de bază important în dezvoltarea migrenei, deoarece lipidele sanguine crescute şi acizii graşi liberi sunt asociate cu agregabilitate plachetară crescută, scăderea 5-HT şi creşterea nivelului de prostaglandine, toate acestea putând juca un rol în migrenă. Ei enumeră stări biologice care produc acizi graşi liberi şi lipide crescute, inclusiv aportul ridicat de grăsimi, obezitatea, rezistenţa la insulină, exerciţiile fizice intense, foamea, consumul de alcool şi cofeină, utilizarea contraceptivelor orale, abuzul de tutun şi stresul. Aceste variabile pot fi manipulate cu succes prin practici de stil de viaţă, dietă şi măsuri farmacologice.

Riboflavină (vitamina B2)

Un deficit al metabolismului energetic mitocondrial poate juca un rol în patogenia migrenei.77 Riboflavina (vitamina B2) este un precursor al mononucleotidului de flavină şi al dinucleotidului flavin adenin, care sunt necesare pentru activitatea flavoenzimelor implicate în lanţul de transport de electroni. Un studiu dublu-orb randomizat controlat cu

placebo a demonstrat că o doză orală zilnică de 400 mg de riboflavină a fost superioară placebo pentru profilaxia migrenei. Efectul a început la 1 lună, cu efect maxim după 3 luni de terapie.78 Ipoteza că vitamina B2 aduce beneficii migrenei prin creşterea activităţii complexului I şi II în metabolismul energetic mitocondrial poate fi testată prin spectroscopie de rezonanţă magnetică nucleară. 78,79 Vitamina B2 pare să îmbunătăţească funcţia mitocondrială fără a modifica excitabilitatea neuronală, ceea ce ar putea explica toleranţa excelentă şi lipsa efectelor adverse asupra SNC. Diareea şi poliuria pot fi asociate cu administrarea de doze mari de vitamina B2.65 Este de remarcat faptul că riboflavina este bine tolerată, mai puţin costisitoare decât medicamentele tipice împotriva migrenei şi poate oferi protecţie împotriva toxicităţii oxidative a creierului, făcându-l o opţiune terapeutică excelentă. un alt studiu a sugerat lipsa de eficacitate a riboflavinei la copii, dar criteriile de includere şi excludere au fost recunoscute a fi foarte stricte.82 Alte vitamine B, inclusiv acidul folic, pot fi, de asemenea, esenţiale în avortarea sau prevenirea migrenei.83

Coenzima Q10

Coenzima Q10 (CoQ10) este o componentă critică a lanţului de transport de electroni şi funcţionează ca un antioxidant important. Dovezile susţin administrarea de CoQ10 în reducerea frecvenţei migrenelor cu 61%.84 După 3 luni de primire a 150 mg de CoQ10 la micul dejun, numărul mediu de zile cu dureri de cap a scăzut de la 7 la 3 pe lună la 31 de adulţi care au finalizat un studiu deschis. Un studiu randomizat dublu-orb pe 42 de pacienţi adulţi, utilizând 100 mg de CoQ10 solubil în apă de trei ori pe zi, a evidenţiat rezultate similare85. Deficienţa de CoQ10 pare a fi comună la populaţia pediatrică şi adolescentă şi poate fi o consideraţie terapeutică importantă la aceste grupe de vârstă86. Este ideal pentru femeile aflate la vârsta fertilă şi pentru copii datorită tolerabilităţii sale excelente. Formulările de gel lichid ar trebui să fie favorizate pentru biodisponibilitatea lor ridicată. CoQ10 trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care iau şi warfarină, deoarece poate antagoniza efectele anticoagulante ale warfarinei. De asemenea, este de remarcat faptul că multe medicamente pot interfera cu activitatea CoQ10, inclusiv statine, beta-blocante şi anumite antidepresive şi antipsihotice.87

Magneziu

Frecvenţa ridicată a deficienţei de magneziu este bine stabilită. Magneziul este cel mai puţin abundent electrolit seric şi al doilea trebuie să abunde cation intracelular; este parte integrantă a metabolismului calciului, potasiului, fosforului, zincului, cuprului, fierului, sodiului, plumbului, calciului, acidului clorhidric, acetilcolinei, oxidului de azot şi multor enzime. Absorbţia magneziului depinde de adecvarea dietei, seleniul, hormonul paratiroidian şi vitaminele B6 şi D. Absorbţia este împiedicată de excesul de grăsime. Nivelurile de magneziu sunt epuizate de o multitudine de factori comuni, inclusiv stresul, consumul excesiv de alcool, nivelurile ridicate de estrogen, progesteronul scăzut, excesele alimentare, anumite medicamente, hipertiroidismul şi hiperparatiroidismul. Aportul alimentar inadecvat de magneziu este probabil la 75% din populaţia SUA,88 este considerat a fi cea mai frecventă deficienţă de micronutrienţi, manifestată printr-o gamă variată de

patologii asociate.89 Stresul fiziologic şi psihologic are ca rezultat epuizarea magneziului, iar stresul atât acut, cât şi cronic este asociat cu episoade crescute de migrenă.

Documentaţie substanţială care leagă nivelurile scăzute de magneziu atât de migrenă, cât şi de durerile de cap tensionale există în literatura medicală.90-92 Concentraţii scăzute de magneziu în creier şi ţesut au fost găsite la pacienţii cu migrenă, indicând necesitatea de suplimentare. Printre funcţiile centrale ale magneziului se numără menţinerea tonusului vascular şi prevenirea hiperexcitaţiei neuronale.90'93 Nivelurile de magneziu din lichidul cefalorahidian s-au dovedit a fi scăzute în migrenă, iar nivelurile scăzute de magneziu pot predispune la multe dintre disfuncţiile fiziologice cunoscute a fi proeminente în migrenă, cum ar fi inducerea vasospasmului cerebral; potenţarea răspunsului contractil al vaselor de sânge la substanţe vasoactive precum serotonina; creşterea sensibilităţii receptorilor NMDA la glutamat; şi o creştere a agregării trombocitelor, ducând la eliberarea serotoninei.94 Deficienţa de magneziu poate juca un rol important în patogeneza migrenei prin promovarea CSD.64

Două studii notabile dublu-orb au furnizat rezultate contradictorii privind prevenirea migrenelor la persoanele predispuse la dureri de cap migrenoase recurente. În primul studiu, 95 250 mg de magneziu sau placebo au fost administrate de două ori pe zi la 69 de pacienţi (35 au primit magneziu şi 34 placebo) timp de 12 săptămâni. Numărul de respondenţi a fost de 10 în fiecare grup (28,6% cu magneziu şi 29,4% cu placebo). Nu a existat niciun beneficiu cu magneziul în comparaţie cu placebo în ceea ce priveşte frecvenţa sau intensitatea migrenei. În celălalt studiu dublu-orb, 94,96 de pacienţi care sufereau de migrene recurente au primit fie 600 mg de magneziu pe cale orală zilnic timp de 12 săptămâni, fie placebo. Până în a noua săptămână, frecvenţa atacurilor a fost redusă cu 41,6% în grupul cu magneziu, comparativ cu doar 15,8% în grupul placebo. Consumul de medicamente pentru tratamentul simptomatic per pacient a scăzut, de asemenea, semnificativ în grupul cu magneziu. Într-un studiu mai nou care a încercat să determine eficacitatea magneziului în mod specific la persoanele cu migrenă fără aură, 600 mg de citrat de magneziu zilnic au produs o îmbunătăţire semnificativă statistic a rezultatului în comparaţie cu placebo şi, de asemenea, a produs o îmbunătăţire a fluxului sanguin cortical.97

Se pare că suplimentarea cu magneziu poate fi eficientă în mod specific la acele persoane cu ţesut scăzut sau niveluri scăzute de magneziu ionizat. Nivelurile scăzute de magneziu în ţesut sunt frecvente la pacienţii cu migrenă, dar majoritatea cazurilor trec neobservate, deoarece medicii se bazează în general pe nivelurile serice de magneziu pentru a evalua starea de magneziu. Deoarece cea mai mare parte a magneziului din organism este intracelular, nivelurile serice sunt indicatori nesiguri. Un nivel scăzut de magneziu în ser reflectă deficienţa în stadiu avansat. Testele mai sensibile ale stării de magneziu includ nivelurile de magneziu din eritrocite sau magneziul ionizat, cea mai activă formă fiziologic.

Ipotetic, pacienţii cu un episod acut de migrenă şi niveluri serice scăzute (<0,54 mmol/L) de magneziu ionizat au mai multe şanse de a răspunde la o perfuzie intravenoasă de sulfat de magneziu ($MgSO_4$) decât pacienţii cu niveluri mai mari de magneziu ionizat în ser; această

ipoteză a fost testată.98,99 Probele de ser pentru determinarea nivelurilor de magneziu ionizat au fost extrase imediat înainte de perfuzia cu 1 g de MgSO4 la 40 de pacienţi cu migrenă acută. Reducerea durerii de 50% sau mai mult, măsurată pe o scală de intensitate a durerii verbale de la 1 la 10, a avut loc în decurs de 15 minute de la perfuzie la 35 de pacienţi. La 21 de pacienţi, cel puţin acest grad de îmbunătăţire sau uşurare completă a persistat timp de 24 de ore sau mai mult. Calmarea durerii a durat cel puţin 24 de ore la 18 din 21 de pacienţi (86%) cu niveluri serice de magneziu ionizat sub 0,54 mmol/L şi la 3 din 21 de pacienţi.

S-a demonstrat că magneziul intravenos este un tratament extrem de eficient în unele cazuri de migrenă acută, tensiune şi dureri de cap în grup. O doză de 1 până la 3 g de magneziu intravenos (pe o perioadă de 10 minute) are ca rezultat, în general, o rată de succes de aproape 90% la pacienţii cu niveluri scăzute de magneziu ionizat98'101 Pacienţii trataţi cu MgSO4 observă de obicei eliminarea completă a simptomelor asociate migrenei, cum ar fi greaţa, fotosensibilitatea şi fonosensibilitatea. Efectele adverse sunt rare, cu excepţia unei scurte senzaţii de înroşire.

Un alt beneficiu posibil al magneziului în cazul migrenei poate fi capacitatea sa de a îmbunătăţi prolapsul valvei mitrale, care este legat de migrene, deoarece provoacă leziuni mecanice trombocitelor, promovând eliberarea acestora de substanţe vasoactive precum histamina, factorul de activare a trombocitelor şi serotonina. Deoarece cercetările indică faptul că 85% dintre pacienţii cu prolaps de valvă mitrală au deficienţă cronică de magneziu, suplimentarea cu magneziu este recomandabilă.102 Această recomandare este susţinută în continuare de mai multe studii care demonstrează că suplimentarea orală cu magneziu îmbunătăţeşte prolapsul valvei mitrale.

Suplimentarea se realizează cu uşurinţă prin utilizarea magneziului legat de glicină, citrat, malat, aspartat sau alt intermediar al ciclului Krebs (se recomandă prudenţă în ceea ce priveşte posibilele efecte neuroexcitatoare ale aspartatului). Intervalele de dozare tipice sunt de la 200 la 800 mg/zi, în funcţie de toleranţa intestinală. Sulfaţii, oxizii şi hidroxizii de magneziu sunt absorbiţi mai puţin previzibil şi pot produce efecte gastrointestinale adverse, dar pot fi şi eficienţi. Administrarea concomitentă a vitaminei B6 este, de asemenea, ideală, deoarece facilitează transportul magneziului în celule. Se recomandă prudenţă în administrarea magneziului la pacienţii cu insuficienţă renală.

Medicamente botanice

Medicamentele botanice au o istorie lungă de utilizare ca remedii tradiţionale pentru migrenă. Deşi au fost folosite multe plante botanice, ghimbirul (Zingiber officinalis) şi petasides hybridus tind să fie utilizate pe scară largă pentru profilaxia şi tratamentul migrenei.

Tanacetum Parthenium

Poate că cel mai popular tratament preventiv al migrenei este plantele medicinale. Interesul ştiinţific pentru sătică a început când un sondaj din 1983 a constatat că 70% dintre cei 270

de bolnavi de migrenă care mâncaseră zilnic sătică pentru perioade prelungite au descoperit că planta scade frecvența și/sau intensitatea atacurilor lor.103 Mulți dintre acești pacienți nu au răspuns la medicamentele de rutină. Acest sondaj a determinat mai multe investigații clinice care susțin efectele terapeutice și preventive ale feverfew în tratamentul frecvenței și intensității migrenei.103'106 Cu toate acestea, cel puțin trei studii randomizate controlate încrucișate nu au găsit niciun beneficiu cu feverfew, deși fiecare studiu a avut limitări. eficacitatea extractului MIG-99 pe bază de dioxid de carbon în profilaxia migrenei, utilizând doar 6,25 mg de trei ori pe zi timp de până la 4 luni.108

S-a sugerat că Feverfew inhibă eliberarea serotoninei, inhibă sinteza prostaglandinelor și agregarea trombocitelor, inhibă degranularea leucocitelor polimorfonucleare și fagocitoza neutrofilelor, inhibă eliberarea histaminei mastocitelor, promovează activitatea citotoxică împotriva celulelor tumorale umane și posedă atât activitate antimicrobiană, cât și activitate antitrombotică potențială109. extractul inhibă eliberarea serotoninei din trombocite.104,110 Componenta activă rămâne incomplet apreciată; planta este bogată în lactone sesquiterpenice, principala fiind partenolidă. Având în vedere diversitatea activității farmacologice a lui Feverfew, partenolida poate să nu fie singurul principiu activ. Feverfew trebuie evitată sau utilizată cu prudență la pacienții tratați cu anticoagulante din cauza efectelor sale inhibitoare plachetare.85,86 Feverfew este în general bine tolerat, dar ulcerația orală (în special pentru cei care mestecă frunze de fiverfew) și simptomele gastrointestinale sunt cele mai frecvente evenimente adverse; aceste efecte sunt ușoare și reversibile la întreruperea tratamentului. Deoarece feverfew face parte din aceeași familie (Asteraceae) cu ambrozia și musetelul, persoanele cu astfel de alergii ar trebui să evite și feverfew. Nu se știe că Feverfew este sigură în timpul sarcinii și alăptării și ar trebui redusă treptat atunci când este întreruptă.

Zingiber Officinalis

S-a demonstrat că rădăcina comună de ghimbir exercită efecte semnificative în suprimarea inflamației și agregării trombocitelor.87-89 În ceea ce privește cefaleea migrenoasă, există multe informații anecdotice și speculații cu privire la utilitatea acesteia pe baza proprietăților sale cunoscute. Ghimbirul poate fi folosit în mod obișnuit în practica clinică pentru tratamentul migrenei, dar s-au efectuat puține investigații clinice până în prezent. Cele mai active componente antiinflamatoare ale ghimbirului se găsesc în preparatele proaspete și în ulei.

Petasides Hybridus

Butterbur (P hybridus) a fost identificat ca o terapie pe bază de plante eficientă pentru migrenă; utilizarea sa înregistrată datează de cel puțin 900 de ani. În Evul Mediu, era folosit pentru a trata febra și ciuma bubonică, iar în secolul al XVII-lea era un tratament oral pentru tuse și astm și un tratament topic pentru rănile pielii. Are proprietăți antispastice peretelui vascular și afinitate pentru vasele cerebrale; de asemenea, inhibă sinteza leucotrienelor și activitatea lipoxigenazei.114 Sinteza leucotrienelor este aparent inhibată de principiile active petazină și izopetazină, care au, de asemenea, o mare afinitate pentru vasele de sânge

şi produc vasodilataţie.113. Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo, pe 60 de pacienţi, a fost scăzută şi frecvenţa adversă a migrenei (113%, fără evenimente adverse). dismenoreea s-a ameliorat incidental semnificativ la 8 pacienti). Se administrează profilactic. Suplimentarea trebuie efectuată zilnic timp de 4 până la 6 luni şi trebuie redusă până când incidenţa migrenei începe să crească. Butterbur este în general bine tolerat, dar diareea a fost raportată la unii indivizi. Nu au fost identificate interacţiuni medicamentoase, dar nu se ştie că este sigură în timpul sarcinii sau alăptării. Se crede că alcaloizii pirolizidinici ai plantei sunt hepatotoxici şi cancerigeni; din acest motiv, ar trebui utilizate numai extracte care au îndepărtat aceşti alcaloizi specifici.114 Doza tipică pentru adulţi variază de la 50 la 100 mg de două ori pe zi cu mesele, dar 75 mg de două ori pe zi au avut rezultate mai bune decât 50 mg de două ori pe zi în unele studii. rinită.117 Într-un studiu, eficacitatea sa a fost demonstrată la copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani.118 Deşi nu au fost raportate reacţii alergice, pacienţii care sunt hipersensibili la familia Asteraceae (de exemplu ambrozie, gălbenele, margarete, crizanteme) ar trebui să fie precauţi din cauza potenţialului reactivitate.

Hormonii

Melatonina

Având în vedere implicarea serotoninergică în migrenă, este logic să luăm în considerare şi funcţia melatoninei. Melatonina este produsul serotoninei SNC, care este un metabolit din aval al triptofanului alimentar. Aproape 90% din serotonină este produsă în pereţii tractului gastrointestinal, stocată în trombocite şi distribuită în restul corpului, cu excepţia SNC (serotonina nu poate traversa bariera hemato-encefalică).119 Triptofanul şi 5-hidroxitriptofanul pot traversa bariera hemato-encefalică pentru a fi convertite în serotonina, care conţine serotonina 90% din CN90. serotonina şi cea mai mare parte a melatoninei.119 Glanda pineală serveşte ca o interfaţă importantă între mediu şi SNC; ca atare, poate juca un rol în declanşarea unei varietăţi de efecte externe şi interne, cum ar fi reacţii la anumite alimente, toxine/mirosuri, lumini pâlpâitoare, privarea de somn, călătorii prin fusuri orare, menstruaţie şi aşa mai departe. Scăderea nivelului de melatonină în plasmă şi urinare a fost observată la pacienţii cu migrenă.120,122 Deficienţa de melatonina pare să producă o stimulare excesivă a sistemului trigeminovascular.119,123 Terapia cu melatonină are succes la unii indivizi, în special la cei cu sindromul întârziat al somnului,124, poate armoniza şi armoniza stilul de viaţă circa. ameliorând ulterior declanşatorii şi simptomele.120 La pacienţii cu migrenă, creierul nu pare să tolereze bine vârfurile şi depresiunile vieţii. Somnul regulat, mesele regulate, exerciţiile fizice, evitarea atât a stimulării excesive, cât şi a relaxării şi evitarea factorilor declanşatori dietetici pot contribui la reducerea activării. Peres a studiat pe larg rolul melatoninei în migrenă şi a demonstrat într-un studiu deschis că o doză de 3 mg de melatonină a fost eficientă în prevenirea migrenei la 25 din 32 de persoane cu migrenă cu peste 50%. Opt pacienţi au prezentat o reducere de 100% a migrenelor.125 Deşi mecanismul de acţiune al melatoninei nu este înţeles, se ştie că melatonina posedă următoarele proprietăţi legate de migrenă: activitate antiinflamatoare, prevenirea translocării factorului nuclear kappa B la nucleu,

eliminarea radicalilor liberi, inhibarea CGRP-indusă de CGRP, inhibarea activității vasodilatatoare directe, creșterea efectului vasodilatator analistic molecule de adeziune, inhibarea sintetazei de oxid nitric și efectul hipnotic din suprareglarea GABAergică.126,127.

Hormonii steroizi sexuali

Studiile au determinat că debutul migrenei crește odată cu menarha.128 Episoadele sunt legate de menstruație la 60% dintre femeile cu migrenă, o afecțiune descrisă ca migrenă menstruală.129 Migrena menstruală este deosebit de semnificativă deoarece multe femei raportează că migrenele lor menstruale sunt mai invalidante, de durată mai lungă și mai puțin receptive la tratamentele tradiționale abortive și preventive.130 probabil din cauza nivelurilor susținute de estrogen.131 Niciunul dintre regimurile contraceptive „21/7" nu aduce beneficii migrenei menstruale, dar omiterea pastilelor placebo poate preveni migrena la unii pacienți.132 Incidența migrenei tinde să scadă odată cu înaintarea în vârstă, dar poate fie să regreseze, fie să se agraveze în timpul perimenopauzei. S-a observat că durerile de cap apar în timpul și după scăderea simultană atât a estrogenului, cât și a progesteronului. Nu există un acord uniform asupra relației dintre nivelurile hormonale și migrenă, deși s-a observat că scăderea nivelului de estrogen este asociată cu migrena menstruală. DeLignieres și colab. au folosit gel percutanat de estradiol perimenstrual, cu o reducere semnificativă a durerii de cap.133 Într-un alt studiu, când a fost utilizat estradiol percutanat în timpul fazei luteale, s-au experimentat migrene de rebound postdozaj.134 Plasma luată de la femeile aflate la menstruație și reinfuzată într-un alt punct al ciclului menstrual va reproduce simptomele menstruației la cap; acest fenomen poate indica prezența unui factor generator de prostaglandine în plasmă.129 Terapia transdermică cu progesteron a avut succes anecdotic în prevenirea migrenei pentru unii pacienți, deși studiile publicate lipsesc. Histerectomia sau ooforectomia nu s-a dovedit a fi de ajutor.129

Deși terapia cu estrogeni poate fi eficientă pentru migrenele menstruale, este important de reținut că migrenele (în special cele cu aură) prezintă un risc mai mare de accident vascular cerebral ischemic; utilizarea terapiei de substituție cu estrogeni la aceste femei, în special în situația coagulopatiei sau a altor factori care promovează coagularea, ar putea fi riscantă.132 Medicamentele suplimentare sau suplimentele utilizate zilnic pentru o parte a fazei luteale au prevenit, de asemenea, cu succes migrenele menstruale; acestea includ naproxen, magneziu și triptani.135

Medicina manuala

Furnizorii de medicină manuală par să obțină succes în reducerea durerilor de cap prin diferite tehnici, cum ar fi manipularea coloanei vertebrale, masajul, eliberarea miofascială și terapia cranio-sacrală. Practicienii de medicină manuală identifică frecvent pierderea mobilității la nivelul coloanei vertebrale cervicale și toracice la migrene. Deși multe forme de medicină fizică par utile în scurtarea duratei și intensității unui episod de migrenă136, sprijinul din literatură a fost oarecum limitat în ceea ce privește manipularea ca modalitate de prevenire a episoadelor recurente de migrenă. Cu toate acestea, un studiu controlat randomizat de manipulare chiropractică a coloanei vertebrale efectuat în anul 2000 a

evidenţiat o îmbunătăţire semnificativă a frecvenţei migrenei, duratei, dizabilităţii şi utilizării medicamentelor la 83 de participanţi la grupul de tratament. pe baza unora dintre dovezile prezentate aici, că manipularea coloanei vertebrale poate avea un loc în profilaxia cefaleei migrenoase.139 Cefaleea tensională poate răspunde favorabil la aceste tehnici, din cauza componentei structurale implicate în tensiunea musculară. Incidenţa migrenei la pacienţii cu disfuncţie a articulaţiei temporomandibulare (ATM) este similară cu cea din populaţia generală, în timp ce incidenţa cefaleei tensionale la pacienţii cu disfuncţie a TMJ este mult mai mare decât în populaţia generală140.

acupunctura

Există suficiente dovezi care susţin utilizarea acupuncturii pentru ameliorarea durerii migrenoase.142-148 Interesant, mecanismul de ameliorare nu este mediat în mod clar de endorfine. Un studiu a constatat că injectarea de soluţie salină sau naloxonă nu a afectat eficacitatea terapiei,143 şi altul a constatat că, în timp ce acupunctura a crescut nivelul de endorfine la control, nivelurile scăzute de endorfine serice găsite la pacienţii cu migrenă nu au crescut odată cu tratamentul.149 Mecanismul de acţiune poate implica în schimb normalizarea nivelurilor de serotonine. Un studiu a constatat că acupunctura a fost eficientă în ameliorarea durerii atunci când a normalizat nivelul serotoninei, dar a fost ineficientă în ameliorarea durerii şi în creşterea nivelului serotoninei la pacienţii cu niveluri foarte scăzute de serotonină.150

Deşi limitările în designul experimental fac interpretarea dificilă, acupunctura pare să aibă succes în reducerea frecvenţei episoadelor de migrenă, în general cu aproximativ 50%. Pacienţii pot fi orbiţi cu tratamente de acupunctură „false", dar practicienii nu pot fi orbiţi. În mod interesant, rezultatele clinice între acupunctura verum şi acupunctura simulată au fost similare în două studii.151,152 Alte studii şi recenzii sistematice153-156 aruncă o lumină favorabilă asupra acupuncturii, în ciuda dificultăţilor prezentate de designul studiului.

Feedback bio şi terapie de relaxare

Astăzi, impactul fiziologic al stresului emoţional este acceptat în mod obişnuit. Stresul este şi a fost întotdeauna o parte a vieţii; obiectivul nostru trebuie să fie să găsim modalităţi de a reduce circumstanţele stresante atunci când este posibil şi să învăţăm tehnici care să ne permită să facem faţă mai eficient factorilor de stres inevitabili. Practicienii care îşi fac timp pentru a le cere pacienţilor să-şi descrie factorii de stres emoţional, de obicei, constată că au îmbunătăţit profund relaţia terapeutică pur şi simplu prin trimiterea unui mesaj de grijă. Ei validează, de asemenea, efectele stresului, vorbind cu pacienţii despre viaţa lor, mai degrabă decât respingând simptomele drept „doar stres". Pacienţii trebuie învăţaţi că managementul stresului este o componentă critică a nevoilor zilnice de întreţinere ale fiecărui individ şi nu doar un lux ocazional. De asemenea, uneori este util să întrebaţi pacienţii de ce cred că se confruntă cu starea lor particulară. Comentariile lor pot fi extrem de elucidante, permiţând adesea o descoperire în terapie.

Biofeedback-ul periferic tradiţional a produs dovezi de gradul A pentru tratarea eficientă a migrenelor.157 Biofeedback-ul termic foloseşte temperatura mâinilor pentru a ajuta individul să înveţe că inducerea răspunsului de relaxare va creşte temperatura mâinii şi va facilita alte schimbări fiziologice pozitive în organism. Învăţarea cum să preia un control mai activ asupra corpului poate reduce frecvenţa şi severitatea durerilor de cap. Eficacitatea antrenamentului de biofeedback şi relaxare în reducerea frecvenţei şi severităţii migrenei a făcut obiectul a zeci de studii clinice,154 care dezvăluie că aceste tehnici pot fi la fel de eficiente ca şi beta-blocantele pentru prevenirea durerilor de cap, dar fără efectele adverse. Un articol recent a concluzionat că biofeedback-ul este costisitor şi nu mai eficient decât folosirea unor tehnici de relaxare mai simple în migrenă şi cefalee tensională.158 Alte modalităţi relevante de luat în considerare includ terapia cognitiv-comportamentală, programarea neurolingvistică, hipnoterapia, stimularea nervoasă electrică transcutanată, biofeedback electromiografic (EMG), masajul şi, în special, dovezi pentru terapie cu laser A. antrenament de relaxare, biofeedback termic combinat cu antrenament de relaxare, biofeedback EMG şi terapie cognitiv-comportamentală pentru profilaxia migrenei.161 Neurofeedback, o tehnică care foloseşte feedback-ul electroencefalografic pentru a-i învăţa pe pacienţi cum să modifice activitatea undelor cerebrale, a fost eficientă într-un studiu deschis de 37 de pacienţi, cu eficacitate medie la 5 luni după întreruperea tratamentului517. Având în vedere siguranţa şi eficacitatea acestor tehnici, ar trebui să se acorde o atenţie deosebită includerii lor în mod obişnuit în îngrijirea pacienţilor cu migrene.162

Exerciţiile fizice nu trebuie trecute cu vederea ca o modalitate utilă în cefaleea migrenoasă. Treizeci şi şase de pacienţi cu migrenă care au făcut exerciţii fizice timp de 30 de minute de trei ori pe săptămână timp de 6 săptămâni au prezentat o îmbunătăţire semnificativă a parametrilor cefaleei. Nivelurile de Ş-endorfină înainte de exerciţiu la aceşti indivizi au fost invers proporţionale cu gradul de îmbunătăţire a parametrilor lor de cefalee după exerciţiu.163

În cele din urmă, rolul educaţiei în stabilirea migrenei este esenţial pentru furnizarea de îngrijiri de calitate. Într-un studiu prospectiv deschis care a implicat un total de 284 de migranţi, 46% dintre subiecţi au raportat o reducere cu 50% sau mai mare a frecvenţei durerilor de cap atunci când li s-au furnizat materiale educaţionale care includ informaţii generale despre cefaleea migrenoasă, un jurnal de dureri de cap, instrucţiuni despre cum să facă exerciţii de întindere a mişcării şi benzi de biofeedback. Subiecţii care aveau tendinţa de a-şi face griji cu privire la migrenele iminente au experimentat un grad semnificativ de beneficiu de pe urma programului.164 Pacienţii au raportat auto-eficacitate şi abilităţi de adaptare mai mari după expunerea la programul educaţional.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Cefaleea migrenoasă este o afecţiune cu mai multe faţete şi ar trebui înţeleasă mai degrabă ca un simptom decât ca o boală. Simptomele sunt adesea debilitante, interferând frecvent în mod semnificativ cu calitatea vieţii unei persoane. O abordare holistică, multidisciplinară este necesară pentru un rezultat satisfăcător. Provocarea pentru clinician este de a determina care dintre mulţi factori sunt responsabili pentru procesul de migrenă al fiecărui

pacient. Identificarea şi evitarea factorilor precipitanţi este importantă în reducerea frecvenţei durerilor de cap. Evitarea iniţiatorilor este deosebit de semnificativă, având în vedere că aceştia sunt cu efect cumulativ.

Datorită incidenţei mari (80%-90%) a alergiilor/intoleranţei alimentare la pacienţii cu migrenă, diagnosticul şi gestionarea pot începe cu un studiu de cel puţin 1 săptămână (în funcţie de frecvenţa migrenei) de evitare atentă a tuturor alimentelor la care pacientul poate fi alergic sau intolerant. Acest lucru poate fi realizat prin post modificat supravegheat sau prin utilizarea de diete de eliminare. De asemenea, trebuie evitati toţi ceilalţi alergeni posibili (de exemplu, vitamine, medicamente inutile, ierburi etc.). În timpul acestei proceduri, pacienţii sensibili la alimente sunt susceptibili de a prezenta o exacerbare semnificativă a simptomelor la începutul săptămânii, urmată de o uşurare aproape totală până la sfârşitul dietei rapide/modificate. Această secvenţă are de-a face cu caracteristica de dependenţă a alimentelor reactive. Odată ce pacientul nu prezintă simptome, un aliment nou este reintrodus (şi consumat de mai multe ori) în fiecare zi, în timp ce simptomele sunt înregistrate cu atenţie. Unii autori recomandă reintroducerea pe un ciclu de 4 zile. Alimentele suspectate (debutul simptomelor variază de la 20 de minute la 2 săptămâni) sunt eliminate, iar alimentele aparent sigure sunt schimbate pe parcursul unui ciclu de 4 zile (vezi capitolul 46). Odată ce s-a stabilit o perioadă fără simptome de cel puţin 6 luni, dieta de rotaţie de 4 zile nu ar trebui să mai fie necesară.

O dietă oligoantigenică, în care declanşatorii alimentari obişnuiţi sunt eliminaţi, poate fi, de asemenea, utilizată cu succes de unii pacienţi, dar este de obicei necesar un proces mai lung (4-8 săptămâni), în funcţie de frecvenţa episoadelor. Alimentele care sunt de obicei eliminate în această perioadă includ produse lactate, cereale care conţin gluten, ouă, porumb, ciocolată, arahide, cafea, ceai negru, băuturi răcoritoare, băuturi alcoolice şi toate alimentele procesate. Unii clinicieni folosesc testarea imunoglobulinei pentru alergii alimentare, cu rezultate mixte.

Este demn de remarcat faptul că cauza migrenei nu este adesea o simplă chestiune de intoleranţă alimentară. Aberaţiile în funcţia digestivă şi detoxifiere pot, de asemenea, complica imaginea. Deşeurile metabolice ale organismelor patogene pot produce simptome la distanţă, cum ar fi durerea de cap, iar îngrijirea de bază pentru pacienţii cu cefalee migrenoasă ar trebui să includă corectarea disbiozei intestinale dacă este identificată clinic sau în laborator prin cultura scaunului, analiza acizilor organici sau evaluarea permeabilităţii intestinale.

Supraîncărcarea toxică sau funcţia suboptimă a enzimelor de detoxifiere poate, teoretic, să declanşeze dureri de cap şi ar trebui abordate dacă se suspectează.165 Susceptibilitatea la toxicitate este produsă de expunerea excesivă la mediu, polimorfisme genetice în producţia de enzime de detoxifiere şi epuizarea cofactorilor nutritivi care catalizează faza I şi/sau faza II de detoxifiere.

Dieta

După cum sa discutat mai sus, toți alergenii alimentari trebuie eliminați și trebuie utilizată o dietă de rotație de 4 zile până când pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 6 luni. Alimentele care conțin amine vasoactive trebuie inițial eliminate. După ce simptomele au fost controlate, astfel de alimente pot fi reintroduse cu atenție. Alimentele primare care trebuie eliminate inițial sunt băuturile alcoolice, brânza, ciocolata, citricele și crustaceele. Dieta ar trebui să fie săracă în surse de acid arahidonic (grăsimi animale terestre) și bogată în alimente care inhibă agregarea trombocitelor (de exemplu, uleiuri vegetale, uleiuri de pește, usturoi și ceapă).

Suplimente

Magneziu: 250 până la 800 mg pe zi în doze divizate, titrate în funcție de simptome și toleranță intestinală

Vitamina B6: 50 până la 75 mg pe zi echilibrată cu complex B

5-HTP: 100 până la 200 mg o dată sau de două ori pe zi

Vitamina B2 (riboflavină): 400 mg o dată pe zi echilibrată cu complexul B

Coenzima Q10: 150 mg o dată pe zi

Terapii hormonale

Proba de melatonină 0,3 până la 3 mg la culcare

Studiu cu estradiol, atent individualizat la tabloul clinic

Medicamente botanice

Tanacetumparthenium (feverfew): 0,25 până la 0,5 mg partenolidă de două ori pe zi

Zingiber officinalis (ghimbir):

Ghimbir proaspăt: aproximativ 10 g/zi (o felie de 6 mm)

Ghimbir uscat: 500 mg de patru ori pe zi

Extract standardizat pentru a conține 20% gingerol și shogaol

100 până la 200 mg de trei ori pe zi pentru prevenire și 200 mg la fiecare 2 ore (până la șase ori pe zi) în tratamentul migrenei acute

Petasides hybridus (butterbur): 75 mg de două ori pe zi cu mese

Medicină fizică și terapii de relaxare

Stimularea nervoasă transelectrică (TENS) pentru a controla spasmul muscular secundar

Acupunctura pentru echilibrarea meridianelor

Biofeedback

Imagini ghidate

REFERINȚE

Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migrenă: înțelegere și tratament actual. N Engl J Med. 2002;346(4): 257-270.

Brixner D. Prevalența și povara migrenei și impactul asupra îngrijirii gestionate. Îngrijire gestionată. 2007:2-3.

Izzati-Zade K. Rolul serotoninei în patogenia și prezentarea clinică a atacurilor de migrenă. Neurosci Behav Physiol. 2008;38(5):501-505.

Rose FC. Patogeneza unui atac de migrenă. CONITURI. 1983;6:247-248.

Shinhoj E. Studii hemodinamice în creier în timpul migrenei. Arch Neurol. 1979;29:257-266.

Blacklow RS. Semnele și simptomele lui Macbryde. a 6-a ed. New York, NY: JB Lippincott; 1983:64-68.

Ferrari MD. Migrenă. Lancet. 1998;351:1043-1051.

Silberstein SD. Progrese în înțelegerea fiziopatologiei cefaleei. Neurologie. 1992;42(suppl 2):6-10.

Simkins RT, Tepley N, Barkley GL și colab. Câmpuri neuromagnetice spontane în migrenă: posibilă legătură cu răspândirea depresiei corticale. Neurologie. 1989;39(suppl 1):325.

Goadsby P. Cum funcționează agenții profilactici utilizați în prezent în migrenă? Cefalalgie. 1997;17:85-92.

Olesen J, Edvinsson L, eds. Mecanismele de bază ale durerii de cap. Amsterdam: Elsevier; 1988:301-312.

Lauritzen M, Skyh0j Olsen T, Lassen NA, et al. Modificări ale fluxului sanguin cerebral regional în cursul atacurilor de migrenă clasice. Ann Neurol. 1983;13:633-641.

Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical răspândirea depresiei și migrenei. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10:167-173.

Salomone S, Caraci F, Capasso A. Migraine: an overview. Open Neurol J. 2009;3:64-71.

Spengos K, Theleritis C, Paparrigopoulos T. Memantina şi antagonismul NMDA pentru migrena cronică: o abordare terapeutică potențial nouă? Durere de cap. 2008; 48(2):284-286.

HS alb. Farmacologia moleculară a topiramatului: gestionarea convulsiilor şi prevenirea migrenei. Durere de cap. 2005;45:S48-S56.

Rapoport A. Medicamente antimigrene: noi frontiere. Neurol Sci. 2009;30:S49-S54.

Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA. Sincopa în migrenă: studiul CAMERA bazat pe populație. Neurologie. 2006;66(7):1034-1037.

Rogawski M. Mecanisme patofiziologice comune în migrenă şi epilepsie. Arch Neurol. 2008;65(6):709-714.

Schwedt T. Asocierea migrenei cu anomalii cardiace, boli cardiovasculare şi accident vascular cerebral. Neurol Clin. 2009;27(2):513-523.

Hanington E. Trombocitele şi migrena. Durere de cap. 1986;26:411-415.

Panconesi A. Serotonina şi migrena: o reconsiderare a teoriei centrale.

J Cefalee Durere. 2008;9(5):267-276.

Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C şi colab. Metabolismul serotoninei în migrenă. Neurologie. 1989;33:1239-1242.

Fioroni L, Andrea GD, Alecci M, et al. Calea serotoninei trombocitelor în migrena menstruală. Cefalalgie. 1996;16:427-430.

Sicuteri F. Migrena, o disnocicepție biochimică centrală. Durere de cap. 1986;16: 145-149.

Hamel E. Serotonina şi migrena: biologie şi implicații clinice. Cefalalgie. 2007;27(11):1293-1300.

Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: un tratament vizat de receptor pentru migrenă. Annu Rev Med. 1993;44:145-154.

Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Managementul migrenei: o abordare algoritmică. Neurologie. 2000;55 (supliment 2):S46-S52.

Humphrey PPA, Fenuik W, Perren MJ şi colab. Serotonina si migrena. Ann NY Acad Sci. 1990;600:587-598.

Jamieson DG. Siguranța triptanilor în tratamentul pacienților cu migrenă. Am J Med. 2002;112:135-140.

Silberstein SD. Parametru de practică: ghiduri bazate pe dovezi pentru cefaleea migrenoasă (o revizuire bazată pe dovezi). Neurologie. 2000;55:754-762.

Saper JR, Silberstein SD, Lake AE şi colab. Studiu dublu-orb al fluoxetinei: cefalee cronică zilnică şi migrenă. Durere de cap. 1994;34:497-502.

Welch KMA, Migrena: o tulburare biocomportamentală. Arch Neurol. 1987;44:323-327.

Moschiano F, D'Amico D, Bussone G. Profilaxia migrenei: puncte cheie pentru clinicianul practicant. Neurol Sci. 2009;30(suppl 1):S33-S37.

Antonaci F, Dumitrache C, De Cillis I, et al. O revizuire a ghidurilor europene actuale de tratament pentru migrenă.

J Cefalee Durere. 2010;11(1):13-19.

Schurks M, Diener HC, Goadsby P. Actualizare privind profilaxia migrenei. Curr Treat Options Neurol. 2008;10(1): 20-29.

Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD şi colab. Migrena transformată şi utilizarea excesivă a medicamentelor într-un centru terţiar pentru cefalee: caracteristici clinice şi rezultate ale tratamentului. Cefalalgie. 2004;24(6):483-490.

Mathew NT, Kurman R, Perez F. Dureri de cap refractare induse de medicamente: caracteristici clinice şi management. Durere de cap. 1990;30(10):634-638.

Diener HC, Limmroth V. Cefaleea prin utilizarea excesivă a medicamentelor: o problemă la nivel mondial. Lancet Neurol. 2004;3(8):475-483.

Garza I, Schwedt T. Cefaleea prin suprasolicitare a medicamentelor: etiologie, caracteristici clinice şi diagnostic. Preluat la 16 iunie 2010 de la http://www.uptodate.com/online/content/ topic.do?topicKey=headache/15130& selectedTitle=1~35&source=search_result.

Mansfield LE, Vaughan TR, Waller ST, et al. Alergia alimentară şi migrena adultă: confirmarea dublu-orb şi mediatoare a unei etiologii alergice. Ann Alergie. 1985;55:126-129.

Carter CM, Egger J, Soothill JF. Un management alimentar al migrenei severe din copilărie. Hum Nutr Appl Nutr. 1985;39A: 294-303.

Hughes EC, Gott PS, Weinstein RC, et al. Migrenă: un test de diagnostic pentru etiologia sensibilităţii alimentare printr-un rapid susţinut nutriţional şi confirmat printr-un raport pe termen lung. Ann Alergie. 1985;55:28-32.

Egger J, Carter CM, Wilson J, et al. Este migrena alergie alimentară? Lancet. 1983;2:865-869.

Monro J, Brostoff J, Carini C, et al. Alergia alimentară în migrenă. Lancet. 1980; 2:1-4.

Acordaţi ECG. Alergii alimentare şi migrene. Lancet. 1979;1:966-969.

Little CH, Stewart AG, Fennessy MR. Eliberarea serotoninei trombocitelor în artrita reumatoidă, aşa cum sa studiat la pacienţii cu intoleranţă alimentară. Lancet. 1983;2:297-299.

Peatfield RC. Relaţia dintre mâncare, vin şi dureri de cap precipitate de bere. Durere de cap. 1995;35:355-357.

Millichap JG, Yee M. Factorul de dietă în migrena la copii şi adolescenţi. Pediatr Neurol. 2003;28(1):9-15.

Hernandez CMA, Pinto ME, Montiel HLH. Alergia alimentară mediată de anticorpi IgG asociată cu migrenă la adulţi. Rev Alerg Mex. 2007;54(5): 162-168.

Jarisch R, Wantke F. Vin şi cefalee. Int Arch Allergy Immunol. 1996;110:7-12.

Wantke F, Gotz M, Jarisch R. Dieta fără histamină: tratament de elecţie pentru intoleranţa alimentară indusă de histamină şi tratament de sprijin pentru durerile de cap cronice. Clin Exp Alergie. 1993;23: 982-985.

Vaughan T. Rolul alimentelor în patogeneza cefaleei migrenoase. Clin Rev în alergie. 1994:167-180.

Jarman J, Glover V, Sandler M. Eliberarea de (14C)5-hidroxitriptaminei din trombocitele umane de către vin roşu. Life Sci. 1991;48:2297-2300.

Martner Hewes PM, Hunt IF, Murphy NJ şi colab. Nutriţia vitaminei B6 şi activitatea diaminooxidazei plasmatice la adolescentele hispanice gravide. Am J Clin Nutr. 1988;44:907-913.

Sabbah A, Heulin MG, Drouet M, et al. Activitatea antihistaminica sau antidegranulanta a serului de sarcina. Alergie Immunol (Paris). 1988;20(6):236-240.

Lindberg S. Eliminarea histaminei 14C din sângele femeilor însărcinate şi neînsarcinate cu referire specială la uter. Acta Obst Gynecol Scand. 1963;62:1-25.

Wilkinson Jr CF. Dureri de cap migrenoase recurente asociate cu hipoglicemie spontană. Am J Med Sci. 1949;218:209-212.

Dexter J, Roberts J, Byer A. Testul de toleranţă la glucoză de cinci ore şi efectul dietei cu conţinut scăzut de zaharoză în migrenă. Durere de cap. 1978;18:91-94.

Brainard JB. Creşterea angiotensinei şi a aldosteronului în migrena indusă de sare. Durere de cap. 1981;21:222-226.

Ratner D, Shoshani E, Dubnov B. Dieta fără proteine din lapte pentru astm şi migrenă non-sezonal la pacienţii cu deficit de lactază. Isr J Med Sci. 1983;19: 806-809.

Koehler SM, Glaros A. Efectul aspartamului asupra migrenei. Durere de cap. 1988;28:10-13.

Blumenthal HR, Vance DA. Dureri de cap cu guma de mestecat. Durere de cap. 1997;37(10): 665-666.

Bigal ME, Krymchantowski AV. Migrenă declanşată de sucraloză - un raport de caz. Durere de cap. 2006 Mar;46(3):515-517.

Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Efectele benefice ale eradicării Helicobacter pylori asupra migrenei. Hepatogastroenterologie. 1998;45(21):465-470.

Yiannopoulou KG, Efthymiou A, Karydakis K, şi colab. Infecţia cu Helicobacter pylori ca factor de risc de mediu pentru migrena fără aură. J Cefalee Durere. 2007;8(6):329-333.

Tunca A, Turkay C, Tekin O, et al. Este infecţia cu Helicobactor pylori un factor de risc pentru migrenă? Un studiu caz-control. Acta Neurol Belg. 2004;104(4):161-164.

Boiardi A, Crenna P, Merati B, et al. 5-OH-Triptofan în migrenă: consideraţii clinice şi neurofiziologice. J Neurologie. 1981;225(1):41-46.

Bono G, Criscuoli M, Martignoni E, et al. Precursori ai serotoninei în profilaxia migrenei. Adv Neurol. 1982;33:357-363.

Gerrard JM, White JG, Krivit W. Substanţă de stimulare a agregării labile, acizi graşi liberi şi agregare trombocitară. J Lab Clin Med. 1976:73-82.

Sanders TAB, Roshanai F. Influenţa diferitelor tipuri de acizi graşi polinesaturaţi omega-3 asupra lipidelor din sânge şi a funcţiei trombocitelor la voluntari sănătoşi. Clin Sci. 1983;64:91-99.

Woodcock BE, Smith E, Lambert WH,

et al. Efectul benefic al uleiului de peşte asupra vâscozităţii sângelui în bolile vasculare periferice. Br Med J. 1984;288:592-594.

McCarren T, Hitzemann R, Smith R,

et al. Ameliorarea migrenei severe cu ulei de peşte (w-3) acizi graşi. Am J Clin Nutr. 1985;41(4):874.

Glueck CJ, McCarren T, Hitzemann R,

et al. Ameliorarea migrenei severe cu acizi graşi omega-3: un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Clin Nutr. 1986;43(4):710.

Harel Z, Generoso G, Riggs S, et al. Suplimentarea cu acizi graşi polinesaturaţi omega-3 în gestionarea migrenelor recurente la adolescenţi.

J Sănătatea adolescentului. 2002;31:154-161.

Bic Z, Blix GG, Hopp HP şi colab. În căutarea tratamentului ideal pentru migrenă. Ipoteza medicală. 1998;50:1-7.

Montagna P, Sacquegna T, Cortelli P, et al. Migrena ca defect al metabolismului oxidativ al creierului: o ipoteză.

J Neurol. 1989;236:124-125.

Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Eficacitatea dozei mari de riboflavină în profilaxia migrenei: un studiu controlat randomizat. Neurologie. 1998;50:466-470.

Welch KMA, Levine SR, D'Andrea G, et al. Observaţii preliminare asupra metabolismului energetic al creierului în migrenă studiate prin spectroscopie RMN cu fosfor 31 in vivo. Neurologie. 1989;39:538-541.

Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. Doze mari de riboflavină ca tratament profilactic al migrenei: rezultatele unui studiu pilot deschis. Cefalalgie. 1994;14:328-329.

Condo M, Posar A, Arbizzani A, et al. Profilaxia riboflavinei în migrena la copii şi adolescenţi. J Cefalee Durere. 2009;10(5):361-365.

MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM şi colab. Doze mari de riboflavină pentru profilaxia migrenei la copii: un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo.

J Neurologie infantilă. 2008;23(11): 1300-1304.

Kopjas TL. Utilizarea acidului folic în cefaleea vasculară de tip migrenă. Durere de cap. 1969:167-170.

Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Studiu deschis al coenzimei Q10 ca prevenire a migrenei. Cefalalgie. 2002;22(2):137-141.

Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Eficacitatea coenzimei Q10 în profilaxia migrenei: un studiu controlat randomizat. Neurologie. 2005;64(4): 713-715.

Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Deficitul de coenzimă Q10 şi răspunsul la suplimente în migrena la copii şi adolescenţi. Durere de cap. 2007;47(1):73-80.

Marcolina S. Managementul nonfarmacologic al migrenelor. Alertă de medicină alternativă. 2007:61-72.

Altura BM, Brodsky MA, Elin RJ, et al. Magneziul: în creştere în importanţă clinică. Îngrijirea pacientului. 1994;15:130-150.

Johnson S. Patologia multifaţetă şi răspândită a deficitului de magneziu. Ipoteze Med. 2001 februarie;56(2):163-170.

Swanson DR. Migrenă şi magneziu: unsprezece conexiuni neglijate. Perspect Biol Med. 1988;31:526-557.

Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, et al. Nivel scăzut de magneziu cerebral în migrenă. Durere de cap. 1989;29:590-593.

Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, et al. Conţinutul de magneziu al celulelor mononucleare din sânge la pacienţii cu migrenă. Durere de cap. 1994;34:160-165.

Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, et al. Testul electromiografic ischemic şi concentraţia de magneziu intracelular şi extracelular la pacienţii cu migrenă şi cefalee de tip tensional. Durere de cap. 1996;36:357-361.

Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Profilaxia migrenei cu magneziu oral: rezultate dintr-un studiu prospectiv, multicentric, controlat cu placebo şi dublu-orb randomizat. Cefalalgie. 1996;16(4):257-263.

Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C. Magneziul în profilaxia migrenei: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Cefalalgie. 1996;16: 436-440.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu şi oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-55.

Koseoglu E, Talaslioglu A, Gonul AS, et al. Efectele profilaxiei cu magneziu în migrena fără aură. Cercetarea magneziului. 2008;21(2): 101-108.

Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Sulfatul de magneziu intravenos ameliorează atacurile de migrenă la pacienţii cu niveluri scăzute de magneziu ionizat seric: un studiu pilot. Clin Sci. 1995;89:633-636.

Mauskop A, Altura BM. Rolul magneziului în patogeneza şi tratamentul migrenelor. Clin Neuroscience. 1998;5:24-27.

Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Sulfatul de magneziu intravenos ameliorează rapid durerile de cap de diferite tipuri. Durere de cap. 1996;36:154-160.

Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Sulfatul de magneziu intravenos ameliorează durerile de cap în grup la pacienţii cu niveluri scăzute de magneziu ionizat seric. Durere de cap. 1995;35:597-600.

Galland LD, Baker SM, McLellan RK. Deficitul de magneziu în patogeneza prolapsului valvei mitrale. Magneziu. 1986;5:165-174.

Johnson ES, Kaddam NP, Hylands DM şi colab. Eficacitatea feverfew ca tratament profilactic al migrenei. Br Med J. 1985;291:569-573.

Murphy JJ, Hepinstall S, Mitchell JRA. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al sărăcii în prevenirea migrenei. Lancet. 1988;2:189-192.

Barsby RWJ, Salan U, Knight BW şi colab. Feverfew şi mușchi neted vascular: extractele din plante proaspete şi uscate prezintă profiluri farmacologice opuse, dependente de conţinutul de lactonă sesquiterpenă. Planta Medica. 1993;59:20-25.

Hepinstall S, Awang DV, Dawson BA, et al. Conţinutul de partenolide şi bioactivitatea mascaiului (Tanacetum parthenium [L.] Schultz-Bip.): estimarea produselor comerciale şi autentificate de sărăcăciune. J Pharm Pharmacol. 1992;44:391-395.

Ernst E, Pittler MH. Eficacitatea şi siguranţa feverfew (Tanacetum parthenium L.): o actualizare a unei revizuiri sistematice. Nutriţie de Sănătate Publică. 3(4A):509-514.

Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, şi colab. Eficacitatea şi siguranţa extractului de CO2 de feverfew 6,25 mg tid (MIG-99) în prevenirea migrenei: un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo. Cefalalgie. 2005;25(11):1031-1041.

Miller LG. Medicamente pe bază de plante: consideraţii clinice selectate care se concentrează pe interacţiuni cunoscute sau potenţiale medicament-plantă. Arch Int Med. 1998;158(9):2200-2211.

Hepinstall S, White A, Williamson L,

et al. Extractele de fiorfew inhibă secreţia de granule în trombocitele sanguine şi leucocitele polimorfonucleare. Lancet. 1985:1071-1074:i.

Mustafa T, Srivastava KC. Ghimbir (Zingiber officinale) în durerile de cap migrenoase. J Etnofarmacol. 1990;29:267-273.

Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, et al. Inhibarea biosintezei prostaglandinelor şi leucotrienelor de către gingeroli şi diarilheptanoizi. Chem Pharm Bull. 1992;40:387-391.

Grossman M, Schmidramsl H. Un extract de petasites hybridus este eficient în profilaxia migrenei. Int J Clin Pharm. 2000;38:430-435.

Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TD. Petasites hybridus (butterbur). Alt Med Rev. 2001;6(2):207-209:Thorne Research, Inc.

Eaton J. Butterbur, ajutor pe bază de plante pentru migrenă. Nat Pharm. 1998;2(1):23-24.

Sutherland A, Sweet BV. Butterbur: o terapie alternativă pentru prevenirea migrenei. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(9):705-711.

Schapowal AP. Studiu controlat randomizat cu unt şi cetirizină pentru tratarea rinitei alergice sezoniere. BMJ. 2002:144-146.

Pothmann R, Danesch U. (2005). Prevenirea migrenei la copii şi adolescenţi: rezultatele unui studiu deschis cu un extract special de rădăcină de unt. Durere de cap. 2005;45(3):196-203.

Toglia JU. Melatonina: un contributor semnificativ la patogeneza migrenei. Ipoteze Med. 2001 Oct;57(4):432-434.

Gagnier J. Potenţialul terapeutic al melatoninei în migrene şi alte tipuri de cefalee. Altern Med Rev. 2001 Aug;6(4):383-389.

Claustrat B, Loisy C, Brun J, et al. Nivelurile nocturne ale melatoninei plasmatice în migrenă: un raport preliminar. Durere de cap. 1989;29(4):242-244.

Brun J, Claustrat B, Saddier P, et al. Secreţia nocturnă de melatonină este scăzută la pacienţii cu migrenă fără aură asociată cu menstruaţia. Cefalalgie. 1995;15:136-139.

Anton-Tay F, Chou C, Anton S şi colab. Concentraţia serotoninei în creier după administrarea intraperitoneală a melatoninei. Ştiinţă. 1968;162:277-278.

Nagtegaal JE, Smits MG, Swart AC şi colab. Cefaleea sensibilă la melatonină în sindromul fazei de somn întârziat: observaţii preliminare. Durere de cap. 1998;38: 303-307.

Peres JFP, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, et al. Melatonina, 3 mg, este eficientă pentru prevenirea migrenei. Neurologie. 2004;63(4):757.

Peres M. Melatonina, glanda pineală şi implicaţiile lor pentru tulburările de cefalee. Cefalalgie. 2005:403-411.

Vogler B, Rapoport AM, Tepper SJ şi colab. Rolul melatoninei în patofiziologia migrenei: implicaţii pentru tratament. Medicamente pentru SNC. 2006;20(5):343-350.

Epstein MT, Hockaday JM, Hockaday TD. Migrenă şi hormoni reproductivi prin ciclul menstrual. Lancet. 1975;1:543-548.

Silberstein SD. Rolul hormonilor sexuali în durerile de cap. Neurologie. 1992;42 (supp 2):S37-S42.

Calhoun AH, Hutchinson S. Terapii hormonale pentru migrenă menstruală. Curr Pain Headache Rep. 2009;13(5):381-385.

Silberstein SC, Merriam GR. Estrogeni, progestative şi dureri de cap. Neurol. 1991;41:786-793.

MacGregor E. Înlocuirea estrogenului şi migrenă. Maturitas. 2009:51-55.

DeLignieres B, Vincens M, Mauvais- Jarvis P, et al. Prevenirea migrenei menstruale prin estradiol percutanat. Br Med J. 1986;293:1540.

MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevenirea atacurilor menstruale de migrenă: un studiu încrucişat dublu-orb controlat cu placebo. Neurologie. 2006;67(12):2159-2163.

Silberstein SD, Goldberg J. Migrena legată de menstruaţie: întreruperea ciclului în practica dumneavoastră clinică. J Reprod Med. 2007;52(10):888-895.

Parker GB, Tupling H, Pryor DS. Un studiu controlat de manipulare a colului uterin pentru migrenă. Aust NZ J Med. 1978;8(6):589-593.

Tuchin PJ, Pollard H, Bonello R. Un studiu controlat randomizat de terapie chiropractică manipulativă a coloanei vertebrale pentru migrenă. J Manip Phys Ther. 2000;23(2):91-95.

Nelson CF, Bronfort G, Evans R, et al. Eficacitatea manipulării coloanei vertebrale, a amitriptilinei şi a combinaţiei ambelor terapii pentru profilaxia migrenei. J Manip Physiol Ther. 1998;21:511-519.

Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. Tratamente fizice non-invazive pentru durerile de cap cronice/recurente. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD001878.

Watts PG, Peet KM, Juniper RP. Migrena şi articulaţia temporomandibulară: răspunsul final? Br Dent J. 1986;161:170-173.

Biondi D. Tratamente fizice pentru dureri de cap: o revizuire structurată. Durere de cap. 2005;45:738-746.

Melchant D, Linde K, Fischer P, et al. Acupunctură pentru dureri de cap recurente: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. Cefalalgie. 1999;19(suppl):779-786.

Lenhard L, Waite PM. Acupunctura în tratamentul profilactic al migrenei. Studiu pilot. NZ Med J. 1983;96:663-666.

Pickett H, Blackwell JC. Acupunctură pentru migrene. Sunt medic de familie. 2010;81(8):1036-1037.

Vickers AJ. Acupunctură pentru cefaleea cronică în îngrijirea primară: studiu pragmatic, randomizat. Preluat la 27 iunie 2010. De pe bmj.com:doi:10.1136/ bmj.38029.421863.EB.

Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE. Acupunctura în tratamentul profilactic al migrenei fără aură: o comparaţie cu flunarizina. Durere de cap. 2002;42:855-861.

Haigh C. Acupunctura a redus frecvenţa şi intensitatea durerii migrenelor primare sau durerilor de cap de tip tensional. Asistente medicale bazate pe Evid. 2009;12(2):47.

Facchinetti F, Nappi G, Savoldi F, et al. Cefalee primare: scăderea nivelului circulant de beta-lipotropină şi beta-endorfine cu reactivitate afectată la acupunctură. Cefalalgie. 1985;1: 195-201.

Markelova VF, Vesnina VA, Malygina SI, et al. Modificări ale nivelului serotoninei din sânge la pacienţii cu migrene înainte şi după un curs de reflexoterapie. Zh Nevropatol Psikhiatr. 1984;84:1313-1316.

Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, et al. Eficacitatea acupuncturii pentru profilaxia migrenei: un studiu clinic controlat randomizat multicentric. Lancet Neurol. 2006;5:310-316. Linde K, Streng A, Jurgens S, et al. Acupunctură pentru pacienţii cu migrenă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2005;293(17):2118-2125.

Baischer W. Acupunctura în migrenă: rezultat pe termen lung şi factori de predicţie. Durere de cap. 1995;35:472-474. Holroyd KA, Penzien DB. Profilaxia farmacologică versus non-farmacologică a migrenei recurente: o revizuire meta-analitică a studiilor clinice. Durere. 1990;42:1-13. Manias P, Tagaris G, Karageorgiou K. Acupunctura în cefaleea: o revizuire critică. Clin J Pain. 2000;16:334-339. Vincent CA. Un studiu controlat al tratamentului migrenei prin acupunctură. Clin J Pain. 1989;5:305-312.

Stokes DA, Lappin MS. Neurofeedback şi biofeedback cu 37 de persoane cu migrenă: un studiu de rezultat clinic. Comportament Funcţia creierului. 2010;6:9.

Mullally WJ, Hall K, Goldstein R. Eficacitatea biofeedback-ului în tratamentul migrenei şi durerilor de cap de tip tensional. Medicul durerii. 2009;12(6):1005-1011. Allais G, De Lorenzo C, Quirico PE, et al. Abordări non-farmacologice ale durerilor de cap cronice: stimularea nervoasă electrică transcutanată, terapia cu laser şi acupunctura în tratamentul migrenei transformate. Neurol Sci. 2003;24:S138-S142.

Becker WJ, Sauro KM. Studii recente privind tratamentele legate de managementul stresului pentru migrenă. Durere de cap. 2009;49(9):1387-1390.

Campbell JK, Penzien D, Wall EM. Orientări bazate pe dovezi pentru cefaleea migrenoasă: tratamente comportamentale şi fizice. Academia Americană de Neurologie; 2000. Disponibil la http:// www.neurology.org.

Grazzi L, Andrasik F. Abordări non-farmacologice în profilaxia migrenei: medicina comportamentală. Neurol Sci.

2010;31(suppl 1):S133-S135.

Koseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, et al. Exerciţii aerobe şi nivelurile plasmatice de beta endorfine la pacienţii cu cefalee migrenoasă fără aură. Cefalalgie. 2003;23(10):972-976.

Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Educaţia privind migrenele îmbunătăţeşte calitatea vieţii într-un cadru de îngrijire primară. Durere de cap. 2010;50(4):600-612.

Liska DJ, Rountree R. Rolul detoxificării în prevenirea bolilor cronice degenerative. Rapoarte Nutr Sci aplicate. 2002;650:1-8.

Ioannides C. Efectul dietei şi al nutriţiei asupra expresiei citocromilor P450. Xenobiotica. 1999;29(2):109-154.

CAPITOLUL 191

Scleroza Multiplă

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptome neurologice episodice, în funcţie de părţile afectate ale sistemului nervos central (SNC).

Debutul tipic este la adulţii cu vârsta cuprinsă între 20 şi 55 de ani

Simptomatologia nu este în concordanţă cu o singură leziune neurologică

p CONSIDERAȚII GENERALE

Scleroza multiplă (SM) este o boală a sistemului nervos central (SNC) caracterizată prin simptome neurologice care recidivează şi se remit. Simptomele depind de părţile SNC care sunt afectate şi pacienţii au diferite niveluri de dizabilitate permanentă. Din punct de vedere

patologic, SM este o boală inflamatorie a SNC în care există distrugerea multifocală a tecilor de mielină, denumită demielinizare, şi a axonilor din creier, măduva spinării şi nervii optici.

SM este cea mai frecventă boală neurologică invalidantă a adulţilor tineri şi de vârstă mijlocie din America de Nord şi Europa.1 Medicii i-au recunoscut caracteristicile patologice şi clinice încă de la mijlocul secolului al XIX-lea. Patologia SM constă în zone multifocale de demielinizare, denumite plăci, în creier, măduva spinării şi nervii optici. În aceste zone are loc distrugerea tecii de mielină din jurul axonilor cu o relativă economisire a axonilor, deşi leziuni axonale apar şi în SM. Celulele inflamatorii compuse din macrofage şi limfocite sunt prezente atunci când există demielinizare activă în plăcile de SM, ceea ce indică faptul că SM este o boală inflamatorie. Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) oferă un mijloc de vizualizare a leziunilor MS din creier şi măduva spinării (Figura 191-1). Din punct de vedere clinic, SM poate provoca diverse probleme neurologice, în funcţie de localizarea şi severitatea plăcilor de SM (Tabelul 191-1). În aproximativ 85% din cazuri, SM începe cu un curs recurent-remisiv.2 Pacienţii experimentează recidive sau atacuri de SM în timpul cărora dezvoltă o nouă problemă neurologică, revenirea unei probleme vechi care s-a rezolvat sau agravarea simptomelor preexistente. Recidivele se dezvoltă în câteva zile sau săptămâni, urmate de o perioadă de îmbunătăţire şi stabilitate. Între recidive, pacienţii sunt stabili din punct de vedere clinic, deşi pot avea simptome neurologice permanente reziduale de la recidivele anterioare. Cu toate acestea, recăderile care provoacă simptome reprezintă doar „vârful aisbergului" al activităţii bolii în acest stadiu al bolii. Studiile RMN în serie la pacienţii cu SM au dezvăluit că leziunile noi, asimptomatice de SM apar în creier de 5 până la 10 ori mai frecvent decât leziunile simptomatice şi acestea provoacă leziuni permanente care contribuie la povara generală a bolii SM.3

Aproximativ 50% dintre pacienţii cu SM recidivantă-remisiva (SMRR) intră într-o fază progresivă a bolii la 10 până la 15 ani de la debut. Agravarea constantă caracterizează această fază a bolii, numită SM secundar progresivă. Pacienţii cu SM secundar progresivă pot sau nu să continue să aibă recidive. Aproximativ 15% dintre pacienţii cu SM au o agravare progresivă de la debutul bolii, o formă de SM denumită SM progresivă primară. Deşi SM este rareori fatală, este adesea invalidantă, aproximativ o treime dintre pacienţi pierzând capacitatea de a merge la 15 până la 20 de ani de la debut. În formele benigne de SM, cuprinzând până la 15% dintre pacienţi, pacienţii nu dezvoltă niciodată vreo dizabilitate permanentă din cauza SM. Majoritatea pacienţilor, totuşi, dezvoltă diferite grade de dizabilitate neurologică permanentă.

FIGURA 191-1 Secţiune coronală prin creierul unui pacient cu scleroză multiplă (SM). Cu această secvenţă imagistică, leziunile MS apar ca zone mari cu intensitate crescută a semnalului sau „pete" albe adiacente ventriculilor laterali.

TABELUL 191-1 Simptomele sclerozei multiple şi cauzele neurologice ale acestora

Epidemiologie

SM afectează aproximativ 1 din 1000 de persoane din Statele Unite, Canada şi nordul Europei. SM începe de obicei între 20 şi 55 de ani, dar poate apărea la orice vârstă. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbaţii, aproximativ 60% dintre cazuri fiind de sex feminin. Există o influenţă rasială puternică asupra riscului de a dezvolta SM: este cea mai frecventă în rândul albilor, în special în rândul celor de origine nord-europeană.4,5 SM tipică este rară în rândul asiaticilor şi africanilor de culoare, dar este relativ comună în rândul americanilor de culoare. Predilecţia rasială a SM este o dovadă care indică influenţa puternică a

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică.
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită

FIGURA 191-2 Modelul plăcii de scleroză multiplă acută. (1) Celulele T activate intră în sistemul nervos central (SNC) prin trecerea prin bariera hemato-encefalică. (2) Celulele T patogene recunosc apoi antigenele din SNC, care pot fi fragmente de proteine de mielină sau antigene virale exprimate ca parte a unei infecţii latente. (3) Celulele T activate eliberează apoi citokine proinflamatorii (limfotoxină [LT], factor de necroză tumorală-alfa [TFN-a] şi interferon gamma [IFN-y]), care lezează direct mielina şi macrofagele activate. (4,5) Macrofagele activate eliberează citokine, radicali liberi şi proteaze, care lezează mielina şi axonii. (6) Celulele plasmatice din SNC eliberează anticorpi antimielină, care se leagă de mielină şi provoacă demielinizare prin activarea complementului sau prin asistarea fagocitozei mielinei de către macrofage. Celulele T reglatoare care intră în SNC eliberează citokine reglatoare (factor de creştere beta de transformare [TGF-p], interleukină-4 [IL-4] şi IL-10), care reglează în jos celulele T patogene şi ajută la „oprirea" răspunsului inflamator acut. (Din „Multiple Sclerosis" Continuum Vol 5 [5], 1999, p. 16.)

gene privind riscul de a dezvolta SM. Pe lângă influenţele rasiale, există şi o distribuţie geografică interesantă a bolii. Zonele cu cea mai mare prevalenţă sunt situate la latitudini mai înalte, atât în emisfera nordică, cât şi în emisfera sudică.6,7 Aceste zone cu risc ridicat includ nordul Statelor Unite, Canada, Marea Britanie, Scandinavia, nordul Europei, Noua Zeelandă şi Tasmania.8,9.

Patogeneza

Toate semnele şi simptomele SM se referă la leziuni ale creierului, măduvei spinării şi nervilor optici.

Macrofagele pot provoca daune prin eliberarea de mediatori inflamatori solubili, cum ar fi citokinele şi radicalii liberi sau prin îndepărtarea activă a mielinei din teaca axonilor. Celulele T activate pot elibera, de asemenea, citokine proinflamatorii, care pot contribui la deteriorarea ţesuturilor. În cele din urmă, anticorpii antimielinei pot deteriora mielina fie prin iniţierea demielinizării mediate de complement, fie prin asistarea fagocitozei mielinei de către macrofage. Procesul bolii este „dezactivat" prin apoptoza celulelor T care iniţiază boala şi prin recrutarea celulelor T reglatoare în SNC. Acest model al leziunii acute de SM este în concordanţă cu cea mai răspândită teorie despre SM, şi anume că este o boală mediată imun (Figura 191-2).

Factori de risc

Genele

Dovezi substanţiale indică faptul că fundalul genetic influenţează riscul de a dezvolta SM.10,11 Rasa are o influenţă puternică asupra acestui risc, albii şi negrii fiind mult mai expuşi riscului de a dezvolta SM decât asiaticii. A avea o rudă de ordinul întâi (părinte sau frate) cu SM creşte riscul de a dezvolta boala de cinci ori până la zece ori. Poate cea mai convingătoare dovadă a influenţei genetice asupra riscului de a dezvolta SM provine din studiile pe gemeni în care cel puţin un geamăn are SM.12 Dintre gemenii neidentici, şansele ca al doilea geamăn să aibă SM sunt de 1% până la 2%, ceea ce este similar cu riscul perechilor de fraţi negemeni. Dintre gemenii identici, şansa ca cel de-al doilea geamăn să aibă SM este de 25%, ceea ce indică influenţa puternică a fondului genetic. Se estimează că 10 până la 15 gene diferite pot afecta riscul de a dezvolta SM şi sunt în desfăşurare eforturi majore de cercetare pentru a le identifica. Până acum, doar gena DR2 a antigenului leucocitar uman s-a dovedit definitiv a fi asociată cu un risc crescut de a dezvolta SM în rândul indivizilor de origine nord-europeană.

Viruşi

Un interes considerabil constă în identificarea ţintei sau ţintelor răspunsului inflamator pernicios în SM.13 S-a postulat că virusurile şi agenţii microbieni sunt asociaţi cu un risc crescut de a dezvolta SM. De zeci de ani a existat interes pentru posibilitatea ca unul sau mai mulţi viruşi sau alte infecţii microbiene să poată provoca SM. Acest interes provine din natura inflamatorie a SM şi influenţa aparentă a mediului asupra riscului de a dezvolta SM, ambele sugerând posibilitatea unei etiologii infecţioase. Cu toate acestea, deşi s-a raportat că diferiţi agenţi infecţioşi sunt asociaţi cu SM - inclusiv rujeola, virusul Epstein-Barr, virusul cirului, coronavirusul, retrovirusul, herpes simplex, herpesvirusul uman-6 şi Chlamydia pneumoniae - nu există nicio dovadă convingătoare a unei legături între orice agent infecţios şi SM. dovezi larg acceptate care asociază SM cu orice virus specific sau alt microb.

Mediu

Influenţe geografice şi sezoniere. Asocierea cu latitudinea şi prevalenţa SM a arătat rezultate mixte şi este confundată de factori care includ migraţia, obiceiurile de viaţă,

influențele biologice și factorii sociali. Cu toate acestea, în general, există o prevalență crescută a SM în latitudinile nordice (risc ridicat) și o prevalență scăzută în latitudinile sudice (risc scăzut). Persoanele care trec dintr-o zonă cu risc scăzut într-o zonă cu risc ridicat înainte de vârsta de 15 ani dobândesc un risc mai mare de a dezvolta SM, în timp ce cei care fac aceeași mișcare după adolescență păstrează un risc mai mic.9,15 Aceste observații sugerează că o expunere la mediu în primele două decenii de viață influențează riscul de a dezvolta SM. Ei sugerează, de asemenea, că expunerea timpurie la lumina soarelui, care este corelată cu nivelurile serice de vitamina D, poate influența riscul de a dezvolta SM.16

Deși nu este în concordanță cu toate zonele geografice17, există mai multe studii epidemiologice europene care arată o asociere între sezonul nașterii și riscul de a dezvolta SM 18,19 Aceste studii indică faptul că există un risc mai scăzut de SM pentru nașterile care au loc după vară și un risc mai mare de SM pentru nașterile care au loc după iarnă. Autorii care raportează aceste constatări sugerează că nivelul matern de vitamina D în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate influența riscul de SM, risc mai mic atunci când nivelurile materne de vitamina D sunt ridicate (lunile de vară) și risc mai mare atunci când nivelurile materne de vitamina D sunt scăzute (lunile de iarnă). Luate împreună, există unele dovezi care sugerează că expunerea la soare și nivelurile de vitamina D la o vârstă fragedă pot avea un rol influent în riscul de a dezvolta SM.

Dieta. Dieta poate juca un rol ca factor de risc de mediu pentru dobândirea SM. Primele investigații asupra dietei și SM s-au concentrat pe încercarea de a explica de ce comunitățile agricole interioare din Norvegia au avut o incidență mai mare decât zonele din apropierea coastei. S-a descoperit că dietele fermierilor erau mult mai mari în produse animale și lactate decât dietele locuitorilor de pe coastă, a căror dietă era îmbogățită cu pești de apă rece.20 De atunci, studii suplimentare au corelat consumul de grăsimi animale, proteine animale și carne de la mamifere nemarine cu riscul de SM.21

Într-o revizuire a datelor epidemiologice care raportează relația dintre dietă și SM din 1952 până în 1995, autorii au concluzionat că mai multe studii au sugerat că riscul de SM a fost corelat semnificativ cu următorii parametri: consumul de grăsimi animale, proteine animale și carne de la mamifere nemarine. legând riscul de SM cu aportul de grăsimi saturate. Autorii au remarcat, totuși, că aportul de acid linolenic, un acid gras omega-3, dar nu uleiuri de pește sau acid docosahexanoic, a fost asociat cu o tendință spre un risc mai scăzut de SM.22

Folosind date din aceleași cohorte, același grup nu a găsit nicio relație între consumul de fructe și legume și riscul de SM.23 Un studiu caz-control în Canada, care evaluează relația dintre factorii nutriționali și riscul de SM în 197 cazuri incidente de SM și 202 martori cu frecvență, a găsit o asociere pozitivă între aportul de grăsimi animale și riscul de SM.24

Rezumatul factorilor de risc

Deşi există un acord general că SM este o boală mediată imun, motivul pentru care oamenii dezvoltă SM rămâne incert. Studiile epidemiologice sugerează că există o relaţie complexă între factorii genetici şi de mediu care pot influenţa atât riscul de dobândire a SM, cât şi progresia bolii SM.

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

SM rămâne un diagnostic clinic.25 Niciun test unic, cum ar fi un test de sânge, un examen RMN sau un studiu privind lichidul cefalorahidian (LCR) nu „diagnostichează" SM. Diagnosticul se bazează pe un medic cu cunoştinţe care ia un istoric, efectuează un examen neurologic, efectuează diverse teste şi apoi pune un diagnostic pe baza tuturor datelor. În general, doar neurologii au suficientă pregătire şi experienţă pentru a pune un diagnostic precis. Diagnosticul de SM se bazează pe demonstrarea obiectivă a două sau mai multe zone de demielinizare în SNC care au apărut de mai multe ori, iar un diagnostic nu se poate baza doar pe simptomele unui pacient.

Mijloacele de demonstrare „obiectivă" a zonelor de demielinizare includ examenul neurologic, RMN-ul creierului şi măduvei spinării şi teste electrofiziologice (numite potenţiale evocate) care evaluează căile vizuale, auditive şi somatosenzoriale. Examinarea LCR poate fi, de asemenea, utilă în stabilirea naturii inflamatorii a stării unui pacient dat. În evaluarea pacienţilor pentru posibila SM, CSF este evaluat pentru prezenţa celulelor plasmatice care produc imunoglobuline (IgG) în SNC prin evaluarea modificărilor IgG calitative (benzi oligoclonale) şi cantitative (IgG totale, indicele IgG şi rata de sinteză a IgG). Excluderea prezenţei altor tulburări care pot fi mascadate sau diagnosticate greşit ca SM este, de asemenea, importantă, cum ar fi cauzele neobişnuite ale bolilor cerebrovasculare, deficienţa de vitamina B12, compresia măduvei spinării de la tumori, hernia de disc sau stenoza canalului spinal, malformaţiile vasculare ale măduvei spinării, boala Lyme şi diverse alte tulburări. Deşi anterior SM era dificil de diagnosticat, scanarea RMN a îmbunătăţit semnificativ capacitatea de a diagnostica SM în stadiile sale incipiente, deoarece permite imagistica zonelor de demielinizare din creier şi măduva spinării şi, de asemenea, ajută la excluderea prezenţei altor boli care ar putea explica simptomele pacientului.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamente convenţionale

Abordarea convenţională pentru tratarea SM include utilizarea medicamentelor pentru a controla activitatea bolii şi intervenţii de reabilitare concepute pentru a atenua simptomele rezultate din afectarea SNC. Medicamentele care ajută la scăderea activităţii bolii (numite şi agenţi de modificare a bolii sau DMT) în RRMS includ interferon-Ş uman recombinant (Avonex, Betaseron şi Rebif); acetat de glatiramer (Copaxone), un polimer aleatoriu din patru aminoacizi care stimulează celulele T protectoare; un anticorp monoclonal împotriva integrinei a-4 (Tysabri); fingolimod (Gilenya), singurul agent oral care împiedică intrarea limfocitelor activate în SNC prin sechestrare în ganglionii limfatici25a,25b; şi un agent de chimioterapie (Novantrone).26-31

În comparaţie cu placebo, aceste medicamente scad rata de recădere cu 30% până la 50%, scad formarea de noi leziuni în creier, aşa cum este detectată prin RMN şi scad riscul de a dezvolta dizabilitate neurologică permanentă. Un imunosupresor (agent de chimioterapie), mitoxantrona (Novantrone), s-a dovedit, de asemenea, că scade activitatea bolii la pacienţii cu forme rapid progresive de SM.32 S-a demonstrat că un anticorp monoclonal (Tysabri) care împiedică celulele inflamatorii să pătrundă în SNC scade rata exacerbărilor SM şi reduce activitatea bolii (leziuni IRM), în comparaţie cu FG77Bonyaing26. aprobat în 2010, reduce inflamaţia SNC şi afectarea axonală prin reţinerea limfocitelor în ganglionii limfatici, astfel încât mai puţine sunt capabile să intre în SNC. S-a demonstrat că fingolimod reduce ratele de recădere cu 50%, scade rata de progresie a bolii şi scade activitatea bolii (leziuni RMN).25a,25b Corticosteroizii, cum ar fi metilprednisolonul, administraţi în doze mari pot scădea durata recăderilor SM, dar nu afectează gradul eventual de recuperare pentru recăderi.33 disfuncţia vezicii urinare şi spasticitatea, dar aceste medicamente nu inversează daunele care au apărut deja şi nici nu reduc activitatea bolii.

Deşi medicamentele convenţionale sunt capabile să reducă activitatea bolii în RRMS, ele au limitări, care includ următoarele: doar un efect modest asupra prelungirii timpului până la dizabilităţi, cost (costul mediu este de 28.000 USD-48.000 USD pe an) şi efecte secundare (de exemplu, reacţii la locul injectării, anticorpi neutralizanţi pentru interferonul beta; bradicardie pentru argolimodimie, argolimodimie). Toate, cu excepţia Novantronului, sunt aprobate de FDA pentru RRMS. Având în vedere aceste consideraţii, este justificat un efort de identificare a terapiilor naturale care au beneficii pentru persoanele cu SM.

Consideraţii terapeutice de medicină naturală

Din punct de vedere al medicinei naturiste, există patru abordări majore pentru tratarea SM:

Terapie dietetică

Suplimente nutritive

Exercita

Managementul stresului

Includerea tuturor celor patru oferă cel mai cuprinzător plan de tratament cu medicină naturală şi ar trebui utilizat în combinaţie cu terapiile convenţionale adecvate.

Dietoterapia

Dieta cu conţinut scăzut de grăsimi saturate

Dr. Roy Swank a oferit dovezi că o dietă săracă în grăsimi saturate, menţinută pe o perioadă lungă de timp, tinde să întârzie procesul bolii, să reducă numărul de atacuri şi să scadă mortalitatea.34-36 Swank a început să trateze pacienţii cu dieta sa săracă în grăsimi în

1948. care avea un consum redus de grăsimi animale cu un consum mare de peşte de apă rece.

Pe baza cunoştinţelor actuale despre patogeneza SM, raţiunea utilizării dietei Swank sau a altor diete sărace în grăsimi saturate la pacienţii cu SM se referă la beneficiile generale pentru sănătate ale unei astfel de diete şi la efectele antiinflamatorii şi probabil de stabilizare a membranei neuronale ale unei diete îmbogăţite cu acizi graşi omega-3. Deşi consumul de carne roşie este limitat în mod semnificativ în dieta Swank, peştele pare să fie indicat în special datorită conţinutului său excelent de proteine şi, poate mai important, conţinutului său ridicat de acizi graşi omega-3. Peştii de apă rece, cum ar fi macroul, somonul şi heringul sunt bogaţi în acizi graşi omega-3, care includ acidul eicosapentaenoic (EPA) şi acidul docosahexanoic (DHA). După cum este analizat în secţiunea „Suplimente nutriţionale", acizii graşi omega-3 au efecte antiinflamatorii care pot fi benefice în SM. În plus, deoarece funcţionarea neuronală optimă depinde de fluiditatea membranei celulare, care la rândul ei depinde de compoziţia lipidelor, nivelurile optime de acizi graşi esenţiali (EFA) pot fi importante în exercitarea efectelor neuroprotectoare prin menţinerea funcţionării neuronale sănătoase.37-39 Scăderea grăsimilor animale şi creşterea acizilor graşi omega-3 din dietă pot îmbunătăţi astfel funcţia neuronală prin modularea compoziţiei lipilor neuronale.

De la studiile observaţionale ale Dr. Swank, au fost efectuate două studii pilot care evaluează dieta în SM. Un studiu deschis a evaluat efectele unei diete sărace în grăsimi saturate combinate cu suplimente cu ulei de peşte şi complex de vitamina B şi vitamina C în SMRR nou diagnosticat.40 Pe lângă modificările dietetice, subiecţii au fost sfătuiţi să reducă aportul de zahăr, cafea, ceai şi alcool şi să renunţe la fumat. Dieta a fost monitorizată timp de 2 ani printr-o înregistrare alimentară de 4 zile la sfârşitul fiecărui an, iar nivelurile plasmatice de acizi graşi au fost monitorizate la momentul iniţial, anul 1 şi anul 2.

O creştere semnificativă a aportului de peşte a avut loc şi o reducere a alimentelor care conţin grăsimi saturate a avut loc după 2 ani. A avut loc o creştere semnificativă a nivelurilor plasmatice de acizi graşi omega-3 şi o scădere semnificativă a acizilor graşi omega-6 din plasmă. Pe parcursul celor 2 ani de studiu, pacienţii au avut reduceri semnificative atât ale ratelor de recădere, cât şi ale dizabilităţii. Acest studiu, totuşi, a avut limitări semnificative, deoarece nu a existat un grup de comparaţie.

Deşi se impune prudenţă în interpretarea rezultatelor acestui mic studiu deschis, rezultatul său este de acord cu studiile pe termen lung ale Dr. Swank privind dieta şi suplimentarea cu ulei de peşte pentru persoanele cu SM.

Un studiu controlat randomizat, parţial orb, a evaluat efectul intervenţiei dietetice cu conţinut scăzut de grăsimi cu suplimente de acizi graşi omega-3 la 31 de subiecţi cu SMRR.41 Intervenţia a durat 12 luni, iar rezultatul principal a fost calitatea vieţii, utilizând chestionarul Short Form Health Survey (SF-36). Subiecţii au fost randomizaţi în unul dintre cele două grupuri: grupul „dietă cu conţinut scăzut de grăsimi/ulei de peşte" şi grupul „dietă/ulei de măsline". Grupul de dietă cu conţinut scăzut de grăsimi/ulei de peşte a urmat

o dietă care nu a depăşit 15% grăsimi saturate (procentul total din aportul caloric total zilnic) plus capsule cu ulei de peşte (doze zilnice de EPA 1,98 g şi DHA 1,32 g). Grupul de dietă/ulei de măsline a urmat dieta de pasul I a Asociaţiei Americane a Inimii, 30% grăsimi saturate (procentul total de calorii zilnice) plus capsule cu ulei de măsline (6 capsule a 1 g de ulei de măsline pe zi). Subiecţii au fost urmăriţi pentru o medie de 11 ± 2,9 luni, iar grupul cu dietă cu conţinut scăzut de grăsimi/ulei de peşte a menţinut scoruri mai bune la calitatea vieţii pentru bunăstarea fizică (deşi nu este semnificativ statistic) decât grupul care a folosit suplimente cu ulei de măsline. Scorurile componentei de sănătate mintală au fost similare în cele două grupuri de intervenţie. La momentul de 6 luni, grupul cu ulei de măsline a raportat o îmbunătăţire a oboselii în comparaţie cu grupul cu ulei de peşte (P = 0,035), care a continuat timp de 12 luni. Pentru ambele grupuri de intervenţie, ratele de recădere au fost reduse în comparaţie cu anul anterior intrării în studiu. Acest studiu sugerează că o dietă săracă în grăsimi saturate cu suplimente de ulei de peşte ar putea promova o mai bună sănătate fizică şi mentală pentru persoanele cu SM. Deoarece toţi subiecţii s-au îmbunătăţit după 12 luni, studiul sugerează, de asemenea, că modificarea dietei pe lângă suplimentarea cu un „ulei bun" (ulei de peşte sau ulei de măsline) poate fi benefică pentru persoanele cu SM.

Studiile epidemiologice care sugerează o legătură între o dietă bogată în grăsimi şi un risc crescut de SM, împreună cu rezultatele celor trei studii cu o dietă săracă în grăsimi analizate, arată o consecvenţă în identificarea unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi ca terapie care poate beneficia de persoanele cu SM. O persoană cu SM care urmează o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi va obţine beneficii generale pentru sănătate. O dietă îmbogăţită în acizi graşi omega-3, care au efecte imunomodulatoare, poate oferi, de asemenea, beneficii mai specifice de modificare a bolii.

Suplimente nutritive

Acizi graşi esenţiali. EFA sunt împărţiţi în două grupe majore, acizii graşi omega-3 şi acizii graşi omega-6.

Acizi graşi Omega-3. Există o bună justificare pentru suplimentarea cu EPA şi DHA, aşa-numitele lipide marine, în tratamentul SM. Există un acord general că SM rezultă dintr-o dereglare imună dobândită şi o activare imună aberantă, ceea ce duce la procese inflamatorii conduse de celulele T în SNC care provoacă demielinizare şi leziuni axonale. Niveluri crescute de citokine proinflamatorii precum TNF-a, interferon IFN-y şi IL-2 au fost găsite în sângele periferic, lichidul cefalorahidian (LCR) şi leziunile cerebrale ale pacienţilor cu SM.42-47 Numeroase rapoarte documentează asocierea dintre aceste citokine şi activitatea bolii, implicându-le astfel ca mediatori ai imunopatogenezei SM481.

Metaloproteaza-9 de matrice (MMP-9) a fost implicată în patogeneza SM. MMP-urile sunt o familie de proteaze care ajută la remodelarea matricei extracelulare, a membranei bazale şi a altor ţesuturi din organism prin digerarea componentelor de colagen din aceste ţesuturi. Se crede că MMP-urile joacă un rol semnificativ în transmigrarea celulelor inflamatorii în

SNC, ajutând la întreruperea barierei hematoencefalice.52,53 Mai multe studii au arătat niveluri serice mai ridicate de MMP-9 la pacienţii cu SM.54'56 Există un studiu deschis la pacienţii cu RRMS (n = 10) care a arătat o scădere semnificativă a nivelului secret de MMP de la grupul MMP-a9. celule imunitare după suplimentarea cu concentrat de ulei de peşte la 8 g/zi (conţinând 2,9 g EPA şi 1,9 g DHA) timp de 3 luni. Toţi subiecţii au prezentat o scădere a nivelurilor MMP-9 indiferent dacă erau sau nu trataţi cu medicamente modificatoare ale bolii SM.57

Este important să se găsească agenţi care pot suprima citokinele inflamatorii şi nivelurile de MMP-9 pentru a dezvolta noi terapii pentru modificarea cursului SM. Efectele imunomodulatoare ale acizilor graşi omega-3 au fost bine documentate. Studiile in vitro, pe animale şi ex vivo pe oameni au raportat o scădere a nivelurilor de ARNm şi proteine ale unui număr de citokine, inclusiv TNF-a, IFN-y, IL-1, IL-2 şi VCAM-1.58 Un studiu publicat a documentat efectele suplimentării cu uleiuri de peşte îmbogăţite cu omega-3 asupra nivelului de secretie al acizilor graşi EPA şi DHA. Au fost evaluate IL-1-Ş, TNF-a, IL-2, IFN-y, prostaglandina E2 (PGE2) şi LTB4 secretate de celulele imune nestimulate şi stimulate la persoanele cu SM şi martori sănătoşi. Douăzeci de subiecţi cu SM şi 15 martori sănătoşi potriviti în funcţie de vârstă au fost suplimentaţi cu 6 g/zi de ulei de peşte care conţine 3 g EPA şi 1,8 g DHA timp de 6 luni. Toţi subiecţii cu SM au avut un curs stabil de SM timp de cel puţin 3 luni înainte de înscriere, nu şi-au modificat dieta ca o consecinţă a dezvoltării SM şi nu au urmat nicio terapie de modificare a bolii.

Măsurile de rezultat au comparat nivelurile iniţiale ale citokinelor menţionate cu nivelurile după 3 şi 6 luni de suplimentare, atât la subiecţii cu SM, cât şi la martorii sănătoşi. După 3 şi 6 luni de suplimentare cu ulei de peşte, a existat o scădere semnificativă a nivelurilor de IL-1Ş solubilă (P = 0,03), TNF-a (P = 0,02), IL-2 (P = 0,002) şi IFN-y (P = 0,01) în celulele mononucleare din sângele periferic nestimulat (PBMC) din ambele grupuri. O diferenţă semnificativă a fost observată după 3 şi 6 luni de suplimentare în nivelurile de IL-1Ş solubilă (P = 0,01), TNF-a (P = 0,02), IL-2 (P = 0,003) şi IFN-y (P = 0,005) din celulele imune stimulate ale ambelor grupuri. Nivelurile de citokine au revenit la valorile de bază după o perioadă de eliminare de 3 luni.

Un studiu a examinat utilizarea suplimentelor cu acizi graşi omega-3 în SM.60 Acesta a fost un studiu mare (n = 312) dublu-orb controlat cu placebo în care pacienţii cu SM au fost randomizaţi să primească fie 20 de capsule de ulei de peşte pe zi, fie ulei de măsline care conţine 72% acid oleic timp de 2 ani. Doza zilnică totală de EPA a fost de 1,71 g, iar doza zilnică totală de DHA a fost de 1,41 g. Acest studiu a raportat o tendinţă de îmbunătăţire la subiecţii trataţi cu omega-3 în comparaţie cu martorii (P = 0,07). Deşi rezultatele nu au atins o semnificaţie statistică favorizând suplimentarea cu acizi graşi omega-3, studiul nu a fost conceput în mod optim. Ambele grupuri din studiu au fost sfătuite să urmeze o dietă săracă în grăsimi animale şi bogată în acizi graşi polinesaturaţi. Important este că ambele grupuri au dezvoltat modificări ale conţinutului de acizi graşi seric în cei 2 ani de studiu. Lipsa comparării suplimentării cu ulei de peşte cu un placebo la pacienţii care nu au avut alte

modificări ale dietei poate să fi afectat capacitatea studiului de a detecta un beneficiu terapeutic semnificativ statistic al suplimentării cu acizi graşi omega-3.

Deşi singurul studiu clinic privind suplimentarea cu ulei de peşte în SM nu a reuşit să arate un beneficiu semnificativ statistic faţă de placebo, acest studiu a arătat o tendinţă puternică de favorizare a suplimentării cu ulei de peşte. Pe baza studiilor analizate, există dovezi care susţin utilizarea suplimentelor cu acizi graşi omega-3 pentru a reduce citokinele proinflamatorii şi MMP-9, ambele fiind asociate cu patogeneza SM.

Acizi graşi Omega-6. Există mai puţine dovezi care susţin efectele suplimentelor cu omega-6 asupra scăderii citokinelor proinflamatorii, deşi unele dovezi susţin omega-6 în scăderea recăderilor în SM. Suplimentarea acizilor graşi omega-6 a crescut semnificativ producţia de factor de creştere transformator beta-1 (TGF-Ş1) în celulele mononucleare din sângele periferic ale subiecţilor sănătoşi. a scăzut severitatea bolii63 şi a redus inflamaţia în SNC.64 Astfel, există o bază experimentală pentru a lua în considerare suplimentarea cu acizi graşi omega-6.

Suplimentarea cu acid linoleic pentru tratamentul SM a fost investigată în cel puţin trei studii clinice dublu-orb.65-67 Deşi rezultatele studiilor au fost mixte (două au arătat un efect pozitiv şi unul nu), analiza combinată indică faptul că pacienţii suplimentaţi cu acid linoleic au avut o creştere mai mică a dizabilităţii şi au redus severitatea şi durata recăderilor, în comparaţie cu pacienţii cu ulei de măsline. emulsie de ulei de seminţe într-o doză suficientă pentru a asigura o suplimentare zilnică de 17,2 g de acid linoleic. Spre deosebire de studiul care utilizează suplimente cu ulei de peşte, subiecţii din aceste studii nu au fost sfătuiţi să-şi modifice dieta.

Uleiul de primulă, care este bogat în acidul gras omega-6, acidul gamma-linoleic, este folosit în mod obişnuit de pacienţii cu SM. Acidul gammalinolenic ar putea fi mai eficient decât acidul linoleic datorită încorporării sale mai uşoare în lipidele creierului şi a efectului său posibil mai mare asupra funcţiei imunitare.69 Cu toate acestea, uleiul de primulă conţine niveluri scăzute de acid gama-linolenic şi produsul este relativ scump. Ar trebui folosite cantităţi mari şi prohibitiv de scumpe de ulei de primulă pentru a obţine o suplimentare adecvată. În plus, un singur studiu pilot cu ulei de primulă în SM nu a reuşit să demonstreze niciun beneficiu.70 În ciuda utilizării sale obişnuite de către pacienţii cu SM, nu recomandăm utilizarea uleiului de primulă ca supliment.

Pe scurt, dovezile din studiile clinice indică faptul că suplimentarea cu acid linoleic acizi graşi omega-6 are un beneficiu modest în tratamentul SM.

Vitamina D. Studiile epidemiologice au descoperit că aportul scăzut de vitamina D şi nivelurile serice scăzute de vitamina D pot creşte riscul de SM.71,72 Un studiu recent a analizat nivelurile serice de vitamina D la persoanele cu SM (n = 199) şi a constatat că 84% dintre acestea sunt deficitare.73

Studiile despre vitamina D în modelul animal de SM au arătat că vitamina D are capacitatea de a reduce inflamaţia mediată de celulele imune şi de a preveni boala.74,75 Studiile de SM

pe modele animale sugerează că vitamina D poate avea un rol benefic în SM prin afectarea capacității celulelor inflamatorii de a intra în SNC.76

Au existat o serie de studii pilot la oameni care evaluează atât suplimentarea cu vitamina D, cât și asocierile dintre nivelurile serice de vitamina D și biomarkerii progresiei bolii SM. Într-un studiu deschis, calcitriolul oral la o doză țintă de 2,5 mcg/dL s-a dovedit a fi sigur și tolerabil la 16 pacienți cu SM pentru până la un an de suplimentare.77 Un alt studiu a examinat variația sezonieră a nivelurilor serice de vitamina D la persoanele cu SM (n = 103) și la controlul sănătos (n = 110, în comparație cu nivelul semnificativ mai mare în timpul iernii). cohorte.77 Acest studiu a observat, de asemenea, că nivelurile circulante mai mari de vitamina D la femei au fost corelate cu o dizabilitate mai scăzută legată de SM. Un studiu pilot care evaluează 29 de subiecți cu RRMS a găsit o corelație pozitivă între nivelurile serice de vitamina D și nivelurile de citokină antiinflamatoare interleukina-4.78.

Astfel, există dovezi emergente atât din studiile pe animale, cât și din studiile pilot pe oameni că vitamina D poate avea potențiale efecte benefice în SM. Sunt necesare studii clinice mai mari pentru a evalua efectul terapeutic al vitaminei D în SM. Având în vedere că 30% până la 50% din populația generală poate avea deficit de vitamina D79, este logic să se evalueze nivelurile serice de vitamina D pentru a evalua și trata deficiența de vitamina D în SM.

Antioxidanți

Acid alfa-lipoic. Acidul alfa-lipoic (ALA) și forma sa redusă, acidul dihidrolipoic (DHLA), sunt antioxidanți puternici cu moduri multiple de acțiune. ALA/DHLA poate regenera alți antioxidanți, cum ar fi glutationul, vitamina C și vitamina E; servește ca captator reactiv al speciilor de oxigen; repara daune oxidative; și chelați ionii metalici implicați în leziuni oxidative. DHLA acționează prin restabilirea nivelurilor reduse de alți antioxidanți precum glutationul și prin repararea daunelor oxidative.80'82 ALA este absorbit din dietă și sintetizat de novo; se convertește ușor intracelular în DHLA. Atât ALA, cât și DHLA sunt prezente atât în mediul extracelular, cât și în cel intracelular.83 În studiile care evaluează efectele ALA într-un model animal de SM, ALA s-a dovedit că suprimă dezvoltarea bolii, împiedicând celulele T inflamatorii să intre în SNC. VCAM-1 și stimularea cAMP de către receptorii de prostagladină EP2 și EP4.84,85,87

Există un studiu pilot, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează dozele de ALA oral în RRMS. Treizeci și șapte de subiecți au fost randomizați într-unul din cele patru grupuri: (1) placebo, (2) ALA 600 mg de două ori pe zi, (3) ALA 1200 mg o dată pe zi, (4) și ALA 1200 mg de două ori pe zi. Studiul a constatat că ALA administrată la 600 mg de două ori pe zi a fost abia măsurabilă în ser, în timp ce ALA administrată la doza de 1200 mg o dată pe zi a arătat niveluri serice semnificativ mai mari. Studiul a constatat, de asemenea, o asociere între niveluri mai mari de ALA serice și niveluri mai scăzute de MMP-9 și niveluri mai mari de ALA serice cu niveluri mai scăzute de ICAM-1 solubil. Anchetatorii au ajuns la concluzia că ALA orală între 600 și 1200 mg poate fi măsurată în ser și că nivelurile serice mai ridicate

de ALA sunt asociate cu o activitate imunomodulatoare crescută, care poate aduce beneficii persoanelor cu SM.88

Dovezile din studiile pe animale şi singurul studiu uman arată că ALA are efecte imunomodulatoare benefice şi că poate fi benefică pentru persoanele cu SM.

Medicina Botanica

Ginkgo biloba

Deficienţa cognitivă afectează până la 40% până la 50% dintre persoanele cu SM89,90 şi în prezent nu există terapii simptomatice eficiente pentru disfuncţia cognitivă în SM.

G. biloba a fost evaluat pentru afectarea cognitivă în boala Alzheimer, cu constatări mixte. O meta-analiză recentă a acestor studii arată că G. biloba este sigur, dar beneficiile pentru tulburări cognitive şi demenţă nu sunt previzibile.91

Există un studiu pilot randomizat controlat cu placebo care evaluează efectele unui extract standardizat de G. biloba asupra performanţei cognitive la 43 de subiecţi cu SM.92 Subiecţii au fost randomizaţi pentru a primi 120 mg de G. biloba de două ori pe zi sau placebo timp de 12 săptămâni. Rezultatele studiului au inclus mai multe teste neuropsihologice, inclusiv testul Stroop, care este o măsură a atenţiei şi a funcţiei executive. Subiecţii cărora li sa administrat G. biloba au prezentat o performanţă îmbunătăţită semnificativ la testul Stroop, precum şi o îmbunătăţire a rapoartelor subiective ale deficitelor cognitive în comparaţie cu grupul placebo. Acest studiu pilot a arătat, de asemenea, că extractul de G. biloba a fost sigur şi bine tolerat. Deşi studiile de evaluare a G. biloba la persoanele cu demenţă au arătat rezultate mixte, acest supliment s-a dovedit a fi sigur şi bine tolerat în multe studii clinice. Studiul pilot în SM a demonstrat, de asemenea, că extractul standardizat de G. biloba administrat la 120 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni este sigur la persoanele cu SM. Având în vedere profilul său de siguranţă şi dovezile limitate privind îmbunătăţirea atenţiei şi a funcţiei executive în SM, extractul standardizat de G. biloba poate aduce beneficii pacienţilor cu SM cu tulburări cognitive.

Canabis

Principalul constituent psihoactiv din canabis este delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). THC se leagă de receptorii canabinoizi (CB) din SNC şi acţionează ca un agonist parţial atât pentru receptorii CB1, cât şi pentru CB2. Cannabidol (CBD) este un constituent nepsihoactiv al canabisului şi constituentul major al plantei. Se crede că scade clearance-ul THC prin afectarea metabolismului hepatic. Se leagă atât de receptorii CB1 cât şi de CB2 din SNC, cu o afinitate mai mare faţă de receptorul CB2.

Într-o revizuire a şase studii controlate care evaluează o combinaţie de THC-CBD (Marinol) pentru spasticitate în SM, s-a constatat că THC-CBD a fost bine tolerat şi a îmbunătăţit auto-raportarea pacientului cu privire la spasticitate, deşi măsurile obiective pentru spasticitate, cum ar fi scorul Ashworth, nu au arătat o îmbunătăţire semnificativă în comparaţie cu

placebo. Autorii au concluzionat că a existat o îmbunătățire semnificativă a spasticității raportate de pacient cu combinația de THC-CBD și că THC-CBD a fost bine tolerat în SM. Spre deosebire de suplimentele alimentare discutate, Marinol este o substanță controlată și necesită o rețetă în Statele Unite.

P ALTE CONSIDERAȚII

Exercita

În trecut, pacienții cu SM au fost adesea sfătuiți să nu facă exerciții fizice, deoarece creșterea temperaturii corpului și oboseala fibrelor nervoase rezultată din exercițiu s-a considerat că induce agravarea simptomatică tranzitorie și nu oferă beneficii pe termen lung. Cu toate acestea, cercetările au arătat că exercițiile fizice regulate sunt benefice pentru persoanele cu SM.94-100. Patru studii și două meta-analize au raportat că, în comparație cu un grup de SM fără exerciții fizice, grupul de exerciții cu SM a demonstrat o îmbunătățire a rapoartelor subiecților despre oboseală, calitatea vieții, bunăstare și capacitatea de mers pe jos. tratarea SM.

Stresul și scleroza multiplă

Pacienții cu SM raportează adesea că stresul le agravează simptomele SM și, în consecință, declanșează o exacerbare. Într-o trecere în revistă a literaturii științifice care raportează asocieri între stresul psihologic și agravarea simptomelor SM, un grup de experți a concluzionat că există o posibilă relație între stresul antecedent și fie apariția, fie exacerbările SM.103 Un studiu longitudinal prospectiv al pacienților cu SM, menit să examineze relația dintre evenimentele de viață stresante, stresul psihologic și activitatea bolii, măsurată prin RMN, a constatat că apariția conflictelor de rutină și a riscului de apariție a noii tulburări a fost determinată de creșterea conflictelor de rutină și de apariție a bolii. 8 săptămâni mai târziu.104 Stresul perceput la pacienții cu SM a fost asociat cu exacerbări SM într-un număr de studii.105

Având în vedere dovezile emergente că factorii de stres antecedente pot contribui la dezvoltarea de noi leziuni în SM și că stresul perceput este asociat cu exacerbările SM, terapiile care reduc stresul sunt foarte recomandate în SM.

Minte-Corp

Există foarte puține studii științifice care evaluează intervențiile minte-corp, cum ar fi yoga, meditația și rugăciunea în MS.106 Tehnici de minte care folosesc meditația, yoga și respirația încetinită pentru a

Există două studii pilot raportate care au evaluat utilizarea Tai Chi la persoanele cu SM.97,98 Pentru a evalua efectele antrenamentului în principiile „conștientizării mișcării” din Tai Chi/Qi Gong în SM, 16 pacienți cu SM secundar progresivă au fost împărțiți în 8 perechi. Fiecare pereche a fost randomizată într-un grup de „conștientizare” sau un grup de „îngrijire obișnuită” (îngrijire medicală standard pentru SM). Deși nu a existat nicio

diferență între grupuri în ceea ce privește măsurile de echilibru, a existat o îmbunătățire semnificativă a grupului de mindfulness în măsurile auto-raportate ale simptomelor legate de SM.97 Într-un studiu pilot nerandomizat necontrolat, 19 persoane cu SM au urmat antrenamentul Tai Chi de două ori pe săptămână timp de 8 săptămâni. Măsurile rezultatelor au comparat scorurile pre-antrenament cu post-antrenament. Rezultatele postantrenament au demonstrat o îmbunătățire a vitezei de mers, a flexibilității ischio-jambianelor și a rapoartelor subiecților privind bunăstarea și calitatea vieții.98

A existat un studiu controlat randomizat care evaluează yoga în MS.108 Șaizeci și nouă de subiecți au fost randomizați într-unul din trei grupuri: (1) control pe lista de așteptare (n = 22), (2) exerciții (n = 26) și (3) yoga (n = 21). Intervenția a durat 6 luni. După 6 luni, subiecții au fost randomizați fie în grupul de exerciții, fie în grupul de yoga. Cei din grupul de yoga au arătat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții și măsurilor fizice în comparație cu cei randomizați în grupul de control cu exerciții sau pe lista de așteptare. A existat un studiu randomizat care evaluează o intervenție bazată pe mindfulness în SM.109 O sută cincizeci de subiecți au fost randomizați pentru o intervenție bazată pe mindfulness (MBI) (n = 76) sau îngrijire obișnuită (n = 74) cu o perioadă de intervenție de 8 săptămâni și o urmărire de 6 luni după intervenție. Subiecții randomizați la MBI au urmat un antrenament care a urmat îndeaproape protocolul programului de reducere a stresului bazat pe Mindfulness al lui Jon Kabat-Zinn110, care constă într-o sesiune de două ore și jumătate, o dată pe săptămână, timp de opt săptămâni și o sesiune de șapte ore sâmbăta. Subiecților aflați în îngrijirea obișnuită li sa oferit instruire MBI după finalizarea evaluărilor rezultatelor la echivalentul timpului intervenției MBI și la 6 luni după intervenție. Comparativ cu grupul de îngrijire obișnuită, subiecții randomizați la MBI au prezentat îmbunătățiri semnificative ale calității vieții, oboseală, anxietate și depresie. Intervențiile minte-corp arată promițătoare de beneficii în SM și oferă o terapie nonfarmacologică care poate fi eficientă în reducerea stresului, îmbunătățirea oboselii și îmbunătățirea calității vieții în SM.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul SM cu dietă, suplimente nutriționale, exerciții fizice și reducerea stresului ar trebui să fie baza abordării medicinei naturale a SM. Deși această abordare (folosind terapii combinate) nu s-a dovedit a fi benefică pentru SM în studiile randomizate controlate, ar trebui să ajute la îmbunătățirea stării generale de sănătate a pacienților și poate oferi un beneficiu specific pentru a ajuta la controlul bolii și la îmbunătățirea simptomelor. Această abordare poate fi, de asemenea, utilizată împreună cu terapiile convenționale care s-au dovedit în studii controlate a fi benefice pentru SM.

Dieta

Se recomandă protocolul de dietă Swank/cu conținut scăzut de grăsimi saturate:

15 g/zi sau mai puțin de aport de grăsimi saturate

Un aport de grăsimi nesaturate de minim 20 g/zi și maxim 50 g/zi

Nu se consumă carne roşie în primul an (aceasta include carne întunecată de curcan şi pui); după primul an, doar 3 oz de carne roşie pe săptămână

Carnea albă de pasăre, peştele şi crustaceele sunt permise în orice cantităţi, atâta timp cât au un conținut scăzut de grăsimi saturate.

Eliminarea produselor lactate care conţin 1% grăsime de unt sau mai mult

Se recomandă o multivitamine/multiminerale pe zi

Dieta Swank recomandă suplimentarea cu una până la patru capsule de ulei de ficat de cod neconcentrat, sau pacienţii pot folosi concentrat de ulei de peşte pentru ulei de ficat de cod la 3 până la 4 capsule pe zi. Trebuie subliniate alimentele proaspete integrale, iar alimentele de origine animală (cu excepţia peştilor de apă rece) trebuie reduse dacă nu sunt eliminate complet.

Suplimente nutritive

Formula cu multiple vitamine şi minerale de mare potenţă

Uleiuri de peşte: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1000 mg/zi

Vitamina D3: 2000 până la 8000 UI/zi cu scopul de a atinge un interval ideal de 50 până la 80 ng/ml 25-hidroxi D3

Acid alfa-lipoic: 600 până la 1200 mg o dată pe zi, la mese.

Alegeţi una dintre următoarele:

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 150 to

300 mg/zi

Extract de scoarţă de pin (>90% oligomeri procianidolici): 150 to

300 mg/zi

REFERINȚE

Enzime proteolitice, cum ar fi preparatele cu enzime mixte sau pancreatina (8-10 x USP): 350 până la 750 mg între mese de trei ori pe zi; sau Bromelainã: 250 până la 750 mg (1800 până la 2000 MCU) între mese de trei ori pe zi

Medicina Botanica

Extract de ginkgo biloba (24% flavonglicozide de ginkgo): 120 până la 160 mg de două ori pe zi sunt recomandate pacienților cu tulburări cognitive

Exercita

Tipul şi cantitatea de exerciţiu trebuie să fie adaptate pacientului. Se recomandă exerciţii fizice uşoare până la moderate timp de cel puţin 30 de minute de trei ori pe săptămână. Exerciţiile care pot provoca supraîncălzire la un pacient cu SM ar trebui evitate. Tipurile de exerciţii recomandate pentru SM includ mersul pe jos, întinderea, mersul cu bicicleta, aerobic cu impact redus, bicicleta staţionară, înot sau aerobic în apă, yoga şi Tai Chi.

Reducerea stresului

Ca şi în cazul exerciţiilor fizice, terapia utilizată pentru a reduce stresul ar trebui să fie adaptată pacientului. Exerciţiile fizice pot fi folosite ca terapie de reducere a stresului. Terapiile de reducere a stresului recomandate pentru SM includ yoga, exerciţii fizice, meditaţie, respiraţie profundă sau exerciţii de respiraţie şi rugăciune.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M şi colab. Scleroza multiplă. N Engl J Med. 2000;343:938-952.

Lublin FD, Reingold SC. Definirea cursului clinic al sclerozei multiple: rezultatele unui sondaj internaţional. Comitetul consultativ al Societăţii Naţionale de Scleroză Multiplă (SUA) pentru studiile clinice cu agenţi noi în scleroza multiplă. Neurologie. 1996;46:907-911.

Frank JA, Stone LA, Smith ME şi colab. Imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast în serie la pacienţii cu scleroză multiplă recidivantă-remisiva precoce: implicaţii pentru studiile de tratament. Ann Neurol. 1994;36:S86-S90.

Weinshenker BG. Epidemiologia sclerozei multiple. Neurol Clin. 1996;14:291-308.

Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinshenker BG. Epidemiologia sclerozei multiple. Mayo Clin Proc. 1997;72:871-878.

Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiologia sclerozei multiple: o privire de ansamblu critică. Can J Neurol Sci. 1993;20:17-29.

Ebers GC, Sadovnick AD. Distribuţia geografică a sclerozei multiple: o revizuire. Neuroepidemiologie. 1993;12:1-5.

Ellison GW, Visscher BR, Graves MC,

et al. Scleroza multiplă. Ann Intern Med. 1984;101:514-526.

Cutler RWP. Boala demielinizantă. În: Dale CD, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 1997;IX:1-5.

Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetica sclerozei multiple. Hum Mol Genet. 1997;6:1693-1698.

Sadovnick AD, Dyment D, Ebers GC. Epidemiologia genetică a sclerozei multiple. Epidemiol Rev. 1997;19: 99-106.

James WH. Revizuirea contribuţiei studiilor pe gemeni în căutarea cauzelor non-genetice ale sclerozei multiple. Neuroepidemiologie. 1996;15:132-141.

Lucchinetti CF, Rodriguez M. Controversa în jurul patogenezei leziunii de scleroză multiplă. Mayo Clin Proc. 1997;72:665-678.

Gilden DH, Devlin ME, Burgoon MP şi colab. Căutarea virusului în creierul de scleroză multiplă. Mult Scler. 1996;2: 179-183.

Gale CR, Martyn CN. Studii privind migranţii în scleroza multiplă. Prog Neurobiol. 1995;47:425-448.

Ascherio A, Munger KL. Factori de risc de mediu pentru scleroza multiplă. Partea a II-a. Factori neinfecţioşi. Ann Neurol. 2007;61:504-513.

Salemi G, Ragonese P, Adridon P, et al. Este sezonul naşterii asociat cu scleroza multiplă? Acta Neurol Scand. 2000;101:381-383.

Fernandes de Abreu DA, Babron MC, Rebeix C, et al. Sezonul naşterii şi nu molimorfismele promotorului receptorului de vitamina D este un factor de risc pentru scleroza multiplă. Scleroza Multiplă. 2009;15(10): 1146-1152.

Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD,

et al. Sezonul naşterii în scleroza multiplă. Acta Neurol Scand. 1992;85:107-109.

Swank RL, Lerstad O, Strom A, et al. Scleroza multiplă în Norvegia rurală: distribuţia sa geografică şi incidenţa profesională în relaţie cu nutriţia. N Engl J Med. 1952;246:721-728.

Lauer K. Dieta şi scleroza multiplă. Neurologie. 1997;49(2 supliment 2):S55-S61.

Zhang SM, Willett WC, Hernan MA şi colab. Grăsimile alimentare în raport cu riscul de scleroză multiplă în rândul a două cohorte mari de femei. Am J Epidemiol. 2000;152: 1056-1064.

Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ şi colab. Aportul de carotenoizi, vitamina C şi vitamina E şi SM riscă în rândul a două cohorte mari de femei. Neurologie. 2001;57:75-80.

Ghadirian P, Jain M, Ducic S, et al. Factori nutriţionali în etiologia sclerozei multiple: un studiu caz-control în Montreal, Canada. Int J Epidemiol. 1998;27:845-852.

McDonald WI, Compston A, Edan G,

et al. Criterii de diagnostic recomandate pentru scleroza multiplă: linii directoare ale Comitetului internațional pentru diagnosticul sclerozei multiple. Ann Neurol. 2001;50:121-127.

25a. O'Connor P, Comi G, Montalban X, et al. Fingolimod oral (FTY720) în scleroza multiplă: rezultatele de doi ani ale unui studiu de extensie de fază II. Neurologie. 2009;72(1): 73-79.

25b. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. Un studiu controlat cu placebo al fingolimodului pe cale orală în scleroza multiplă recidivantă remitentă. NEJM. 2010;362(5): 387-401.

Polman CH, O'Conner PW, Havrdova E, et al. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu natalizumab pentru scleroza multiplă recidivante remitentă. NEJM. 2006;354(9):899-910.

Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. Rezultatele RMN într-un studiu controlat placebo cu natalizumab în SM recidivantă. Neurologie. 2007;68(17):1390-1401.

Grupul de studiu IFNB pentru scleroza multiplă. Interferonul beta-1b este eficient în scleroza multiplă recidivantă-remisiva. I. Rezultatele clinice ale unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Neurologie. 1993;43: 655-661.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolimerul 1 reduce rata de recidivă și îmbunătățește dizabilitatea în scleroza multiplă recidivantă-remisiva: rezultatele unui studiu multicentric de fază III, dublu-orb, controlat cu placebo. Grupul de Studiu al Sclerozei Multiple Copolymer 1. Neurologie. 1995;45:1268-1276.

Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA și colab. Interferon beta-1a intramuscular pentru progresia bolii în scleroza multiplă recidivante. Grupul de cercetare colaborativă pentru scleroza multiplă (MSCRG). Ann Neurol. 1996;39:285-294.

Lauer K. Dieta și scleroza multiplă. Neurologie. 1997;49(supliment 2):S55-S61.

Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrona în scleroza multiplă progresivă: un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric. Lancet. 2002;360:2018-2025.

Kinkel RP. Metilprednisolon. În: Rudick RA, Goodkin DE, eds. Terapie pentru scleroza multiplă. Londra: Martin Dunitz; 1999:349-370.

Swank RL. Scleroza multiplă: douăzeci de ani cu o dietă săracă în grăsimi. Arch Neurol. 1970;23:460-474.

Swank RL, Dugan BB. Cartea dietei pentru scleroza multiplă: o dietă săracă în grăsimi pentru tratamentul SM. Garden City, NY: Doubleday; 1987.

Swank RL, Dugan BB. Efectul dietei cu conținut scăzut de grăsimi saturate în cazurile timpurii și târzii de scleroză multiplă. Lancet. 1990;336: 37-39.

Chapman D. Fluiditatea biomembranelor: conceptul şi dezvoltarea sa. În: Aloia RC, ed. Fluiditatea membranei în biologie. New York: Academic Press; 1983:5-42.

Martinez M, Mougan I. Compoziţia acizilor graşi a fosfolipidelor creierului uman în timpul dezvoltării normale.

J Neurochem. 1998;71:2528-2533.

Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Acizi graşi esenţiali şi creier: posibile implicaţii asupra sănătăţii. Int J Dev Neurosci. 2000;18:383-399.

Nordvik I, Myhr KM, Nyland H şi colab. Efectul sfatului alimentar şi al suplimentării cu n-3 la pacienţii cu SM nou diagnosticaţi. Acta Neurol Scand. 2000;102: 143-149.

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, et al. Intervenţie alimentară cu conţinut scăzut de grăsimi cu suplimente de acizi graşi omega-3 la pacienţii cu scleroză multiplă. Prostaglandine Leuco. Acizi graşi esenţi. 2005;73: 397-404.

Sharief MK, Hentges R. Asocierea dintre factorul de necroză tumorală-alfa şi progresia bolii la pacienţii cu scleroză multiplă. N Engl J Med. 1991;325:467-472.

Trotter JL, Collins KG, van der Veen RC. Nivelurile serice de citokine în scleroza multiplă cronică progresivă: niveluri de interleukină-2 niveluri paralele ale factorului de necroză tumorală-alfa. J Neuroimmunol. 1991;33:29-36.

Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J,

et al. Molecule de adeziune circulante şi mediatori inflamatori în demielinizare: o revizuire. Neurologie. 1995;45 (6 supliment 6):S22-S32.

Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Acumulări de citokine în LCR la pacienţii cu scleroză multiplă: detectarea frecventă a interleukinei-1 şi a factorului de necroză tumorală, dar nu şi a interleukinei-6. Neurologie. 1990;40:1735-1739.

Rudick RA, Ransohoff RM. Secreţia de citokine de către monocitele de scleroză multiplă: relaţie cu activitatea bolii. Arch Neurol. 1992;49:265-270.

Hofman FM, Hinton DR, Johnson K,

et al. Factorul de necroză tumorală identificat în creierul de scleroză multiplă. J Exp Med. 1989;170:607-612.

Sharief MK, Hentges R. Asocierea dintre factorul de necroză tumorală-alfa şi progresia bolii la pacienţii cu scleroză multiplă. N Engl J Med. 1991;325:467-472.

Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J,

et al. Molecule de adeziune circulante şi mediatori inflamatori în demielinizare: o revizuire. Neurologie. 1995;45 (6 supliment 6):S22-S32.

Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Acumulări de citokine în LCR la pacienţii cu scleroză multiplă: detectarea frecventă a interleukinei-1 şi a factorului de necroză tumorală, dar nu şi a interleukinei-6. Neurologie. 1990;40:1735-1739.

Rudick RA, Ransohoff RM. Secreţia de citokine de către monocitele de scleroză multiplă: relaţie cu activitatea bolii. Arch Neurol. 1992;49:265-270.

Leppert D, Waubant E, Galardy R, et al. Gelatinazele celulelor T mediază transmigrarea membranei bazale in vitro.

J Immunol. 1995;154:4379-4389.

Leppert D, Lindberg RL, Kappos L, et al. Metaloproteinazele matriceale: efectori multifuncţionali ai inflamaţiei în scleroza multiplă şi meningita bacteriană. Brain Res Brain Res Rev. 2001;36:249-257.

Waubant E, Goodkin DE, Gee L, et al. Nivelurile serice de MMP-9 şi TIMP-1 sunt legate de activitatea IRM în scleroza multiplă recidivante. Neurologie. 1999;53:1397-1401.

Trojano M, Avolio C, Liuzzi GM, et al. Modificări ale sICAM-1 şi MMP-9 serice induse de tratamentul cu rIFNbeta-1b în SM recidivantă-remisiva. Neurologie. 1999;53:1402-1408.

Lee MA, Palace J, Stabler G, et al. Nivelurile serice de gelatinază B, TIMP-1 şi TIMP-2 în scleroza multiplă: un studiu clinic longitudinal şi RMN. Creier. 1999;122:191-197.

Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, et al. Suplimentarea cu acizi graşi Omega-3 scade producţia de metaloproteinază-9 a matricei în scleroza multiplă recidivantă-remisiva. Prostaglandine Leukot Essenti acizi graşi. 2009;80:131-136.

Calder PC. Modificarea dietetică a inflamaţiei cu lipide. Proc Nutr Soc. 2002;61:345-358.

Gallai V, Sarchielli P, Trequattini A,

et al. Secreţia de citokine şi producţia de eicosanoide în celulele mononucleare din sângele periferic ale pacienţilor cu SM supuşi suplimentelor alimentare cu acizi graşi polinesaturaţi n-3. J Neuroimmunol. 1995;56:143-153.

Bates D, Cartlidge NE, French JM, et al. Un studiu controlat dublu-orb al acizilor graşi polinesaturaţi n-3 cu lanţ lung în tratamentul sclerozei multiple. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1989;52:18-22.

Fisher BA, Harbige LS. Efectul hrănirii uleiului de borage bogat în lipide omega-6 asupra funcţiei imunitare la voluntari sănătoşi. Biochem Soc Trans. 1997;25:S343.

Letterio JJ, Roberts AB. Reglarea răspunsurilor imune de către TGF-beta. Annu Rev Immunol. 1998;16:137-161.

Meade CJ, Mertin J, Sheena J, şi colab. Reducerea prin acid linoleic a severităţii encefalomielitei alergice experimentale la cobai. J Neurol Sci. 1978;35:291-308.

Harbige LS, Layward L, Morris-Downes MM, et al. Efectele protectoare ale acizilor graşi omega-6 în encefalomielita autoimună experimentală (EAE) în legătură cu reglarea în creştere a factorului de creştere transformator-beta 1 (TGF-beta1) şi creşterea producţiei de prostaglandine E2 (PGE2). Clin Exp Immunol. 2000;122:445-452.

Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, et al. Acizi graşi polinesaturaţi în tratamentul sclerozei multiple remitente acute. Br Med J. 1978;2:1390-1391.

Millar JH, Zilkha KJ, Langman MJ şi colab. Studiu dublu-orb al suplimentării cu linoleat a dietei în scleroza multiplă. Br Med J. 1973;1:765-768.

Paty DW, Cousin HK, Read S şi colab. Acid linoleic în scleroza multiplă: eşecul de a arăta vreun beneficiu terapeutic. Acta Neurol Scand. 1978;58:53-58.

Dworkin RH, Bates D, Millar JH, et al. Acidul linoleic şi scleroza multiplă: o reanaliza a trei studii dublu-orb. Neurologie. 1984;34:1441-1445.

Horrobin DF. Scleroza multiplă: baza raţională pentru tratamentul cu colchicină şi ulei de primulă. Ipoteze Med. 1979;5:365-378.

Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, et al. Acizi graşi polinesaturaţi în tratamentul sclerozei multiple remitente acute.

Br Med J. 1978;2:1390-1391.

Munger KL, Levin LI, Hollis BW şi colab. Nivelurile serice de 25-hidroxivitamina D şi riscul de scleroză multiplă. JAMA. 2006;296:2832-2838.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Aportul de vitamina D şi incidenţa sclerozei multiple. Neurologie. 2004;62:60-65.

Hiremath GS, Cettomai D, Baynes M, et al. Starea vitaminei D şi efectul suplimentelor cu doze mici de colecalciferol şi ergocalciferol în doze mari în scleroza multiplă. Mult Scler. 2009;15: 735-740.

Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihidroxivitamina D3 previne inducerea in vivo a encefalomielitei autoimune experimentale murine. J Clin Invest. 1991;87:1103-1107.

Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Calciul alimentar este un factor major în

Suprimarea cu dihidroxicolecalciferol a encefalomielitei autoimune experimentale la şoareci. J Nutr. 1999;129: 1966-1971.

Nashold FE, Miller DJ, Hayes CE.

Tratamentul cu dihidroxivitamina D3 scade acumularea de macrofage în SNC la şoarecii cu encefalomielita autoimună experimentală.

J Neuroimmunol. 2000;103:171-179.

Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP şi colab. Un studiu pilot al calcitriolului oral (1,25-dihidroxivitamina D3) pentru scleroza multiplă recidivantă-remisiva. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2005 septembrie;76(9): 1294-1296.

Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Starea vitaminei D este corelată pozitiv cu funcţia de reglare a celulelor T la pacienţii cu scleroză multiplă. PLoS One. 2009;4:e6635.

Holick MF. Deficit de vitamina D. NEJM. 2007;357(3):266-281.

Packer L, Roy S, Sen CK. Acid alfa-lipoic: un antioxidant metabolic şi potenţial modulator redox al transcripţiei. Adv Pharmacol. 1997;38:79-101.

Moini H, Packer L, Saris NE. Activităţile antioxidante şi prooxidante ale acidului alfa-lipoic şi acidului dihidrolipoic. Toxicol Appl Pharmacol. 2002;182:84-90.

Hagen TM, Liu J, Lykkesfeldt J, et al. Hrănirea cu acetil-L-carnitină şi acid lipoic la şobolanii bătrâni îmbunătăţeşte semnificativ funcţia metabolică în timp ce scade stresul oxidativ. Proc Natl Acad Sci

US A. 2002;99:1870-1875.

Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. Farmacologia acidului lipoic antioxidant. Gen Pharmacol. 1997;29: 315-331.

Marracci GH, Jones RE, McKeon GP şi colab. Acidul alfa lipoic inhibă migrarea celulelor T în măduva spinării şi suprimă şi tratează encefalomielita autoimună experimentală.

J Neuroimmunol. 2002;131:104-114.

Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, et al. acidul a-lipoic este eficient în prevenirea şi tratamentul encefalomielitei autoimune experimentale.

J Neuroimmunol. 2004;148:146-153.

Schriebelt G, Musters RJ, Reijerkerk A, et al. Acidul lipoic afectează migrarea celulară în sistemul nervos central şi stabilizează integritatea barierei hematoencefalice. J Immunol. 2006;177: 2630-2637.

Marracci GH, McKeon GP, Marquardt WE şi colab. acidul a-lipoic inhibă migrarea celulelor T umane: implicaţii pentru scleroza multiplă. J Neurosci Res. 2004;78: 362-370.

Yadav V, Marracci G, Lover J şi colab. Acid lipoic în scleroza multiplă: un studiu pilot. Mult Scler. 2005;11:159-165.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Disfuncţie cognitivă în scleroza multiplă. 1. Frecvenţă, modele şi predicţie. Neurologie. 1991;41: 685-691.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Disfuncţia cognitivă în scleroza multiplă cu debut precoce: o reevaluare după

10 ani. Arch Neurol. 2001;58: 1602-1606.

Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba pentru tulburări cognitive şi demenţă. Sistemul bazei de date Cochrane Rev. 2009;2:CD003120.

Lovera J, Bagert B, Smoot K şi colab. Ginkgo biloba pentru îmbunătăţirea performanţei cognitive în scleroza multiplă: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Mult Scler. 2007;13: 376-385.

Lakhan SE, Rowland M. Extracte de canabis din plante întregi în tratamentul spasticităţii în scleroza multiplă: o revizuire sistematică. BMC Neurol. 2009;9: 59-65.

Petajan JH, White AT. Recomandări pentru activitatea fizică la pacienţii cu scleroză multiplă. Sports Med. 1999;27: 179-191.

Sutherland G, Andersen MB. Exerciţiile fizice şi scleroza multiplă: probleme fiziologice, psihologice şi de calitate a vieţii. J Sports Med Phys Fitness. 2001;41: 421-432.

Mostert S, Kesselring J. Efectele unui program de antrenament pe termen scurt asupra fitnessului aerobic, oboselii, percepţiei sănătăţii şi nivelului de activitate al subiecţilor cu scleroză multiplă. Mult Scler. 2002;8: 161-168.

Mills N, Allen J. Conştientizarea mişcării ca strategie de coping în scleroza multiplă. Un studiu pilot. Gen Hosp Psihiatrie. 2000;22:425-431.

Husted C, Pham L, Hekking A, şi colab. Îmbunătăţirea calităţii vieţii pentru persoanele cu afecţiuni cronice: exemplul tai chi şi scleroza multiplă. Altern Ther Health Med. 1999;5:70-74.

Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, et al. Reabilitare în ambulatoriu extins: influenţa sa asupra frecvenţei simptomelor, oboselii şi stării funcţionale pentru persoanele cu scleroză multiplă progresivă. Arch Phys Med Rehabil. 1998;79:141-146.

Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Efectele unui program de fitness acvatic asupra forţei musculare şi rezistenţei pacienţilor cu scleroză multiplă. Phys Ther. 1984;64:653-657.

Snook EM, Motl RW. Efectul antrenamentului fizic asupra mobilităţii mersului în scleroza multiplă: o meta-analiză. 2009;23(2): 108-116.

Motl RW, Gosney JL. Efectul antrenamentului fizic asupra calităţii vieţii în scleroza multiplă: o meta-analiză. Mult Scler. 2008;14(1):129-135.

Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP şi colab. Relaţia SM cu trauma fizică şi stresul psihologic: raport al Subcomitetului de evaluare a terapiei şi tehnologiei din cadrul Academiei Americane de Neurologie. Neurologie. 1999;52:1737-1745.

Mohr DC, Goodkin DE, Bacchetti P, et al. Stresul psihologic şi apariţia ulterioară a noilor leziuni IRM cerebrale în SM. Neurologie. 2000;55:55-61.

Mohr DC. Stresul şi scleroza multiplă. J Neurol. 2007;254(suppl 2):II65-II68.

Wahbeh H, Elsas SM, Oken BS.

Intervenţii minte-corp: aplicaţii în neurologie. Neurologie. 2008;70: 2321-2328.

Smith JE, Richardson J, Hoffman C,

et al. J Adv Nurs. 2005;52(3):315-327.

Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, et al. Studiu controlat randomizat de yoga şi exerciţii în scleroza multiplă. Neurologie. 2004;62(11):2058-2064.

Grossman P, Kappos L, Gensicke H,

et al. Scleroza multiplă Calitatea vieţii, depresia şi oboseala se îmbunătăţesc după antrenamentul Mindfulness: un studiu randomizat. Neurologie. 2010;75(13): 1141-1149.

Kabat-Zinn J. Vietul complet în catastrofă: Folosirea înţelepciunii corpului şi minţii pentru a face faţă stresului, durerii şi bolilor. New York: Delecorte; 1990.

CAPITOLUL 192

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Obezitatea este definită astfel:

Având un indice de masă corporală mai mare de 30

Având un procent de grăsime corporală mai mare de 30% pentru femei şi 25% pentru bărbaţi

P CONSIDERAȚII GENERALE

Obezitatea contribuie major la mortalitate şi morbiditate, depăşind fumatul drept cauza numărul unu de deces prematur în Statele Unite.1,2 Cea mai simplă definiţie a obezităţii este o cantitate excesivă de grăsime corporală. Trebuie să se distingă de supraponderalitate, care se referă la un exces de greutate corporală în raport cu înălţimea. Un atlet musculos poate fi supraponderal, dar are un procent scăzut de grăsime corporală. Având în vedere acest lucru, este evident că utilizarea greutăţii corporale ca indice al obezităţii nu este în întregime corectă. Cu toate acestea, o măsură simplă cunoscută sub numele de indicele de masă corporală (IMC) este acum standardul acceptat pentru clasificarea indivizilor în funcţie de compoziţia lor corporală (Tabelul 192-1). În general, IMC se corelează bine cu grăsimea corporală totală a unei persoane. IMC se calculează după cum urmează:

IMC = (lb x 703)/in2 (lb = lire sterline; in = inchi)

Metric: IMC = kg/m2 (kg = kilograme; m = înălțime în metri)

În ciuda promovării IMC-ului în comunitatea medicală ca măsură definitivă a adipozităţii, indicii de înălţime şi greutate sunt încă măsurători populare făcute în acest sens. Indicii cei mai utilizati sunt tabelele de ponderi dorite pentru inaltime furnizate de Compania Metropolitana de Asigurari de Viata. Cu toate acestea, mesele Metropolitan sunt adesea criticate pentru trei deficienţe majore:

Intervalele de greutate declarate reflectă doar ponderile celor cu cea mai scăzută mortalitate a persoanelor asigurate, ceea ce poate să nu reflecte populaţia SUA.

Intervalele de greutate pentru cea mai scăzută mortalitate nu reflectă neapărat greutatea optimă sănătoasă pentru înălţime.

Valorile standard fac dificilă evaluarea gradului de obezitate (de exemplu, o persoană în intervalul adecvat de greutate poate avea un exces de grăsime corporală şi o masă corporală slabă mai mică decât cea optimă, sau o persoană cu dezvoltare musculară crescută poate fi „supraponderală” în ciuda faptului că are un procent scăzut de grăsime corporală). Din nou, este important să recunoaştem că greutatea singură este un reflector slab al compoziţiei grăsimilor corporale.

p PREVALENTA

Prevalenţa obezităţii a atins proporţii epidemice şi a crescut constant de-a lungul anilor la ambele sexe, la toate vârstele, la toate grupurile rasiale/etnice şi la toate nivelurile de educaţie. Din 1960 până în 2008, prevalenţa excesului de greutate (IMC între 25 şi 30) a crescut de la 31,5% la 34% în rândul adulţilor americani cu vârste cuprinse între 20 şi 74 de ani. Prevalenţa obezităţii (IMC > 30) în aceeaşi perioadă s-a dublat mai mult, de la 13,3% la 34%, cu 20 de ani în ultimii ani. Din 1960 până în 2008, prevalenţa obezităţii extreme (IMC > 40) a crescut de la 0,8% la 5,7%. Obezitatea la copii şi adolescenţi a crescut, de asemenea, dramatic. Rezultatele din NHANES 2007-2008, folosind înălţimi şi greutăţi măsurate, indică faptul că aproximativ 16,9% dintre copiii şi adolescenţii cu vârste cuprinse între 2 şi 19 ani sunt obezi. Având în vedere provocările de sănătate asociate cu obezitatea, aşa cum se arată în Caseta 192-1, semnificaţia acestor creşteri este uluitoare.3-5

TABELUL 192-1 Clasificarea indicelui de masă corporală

CASETA 192-1 Morbiditatea asociată cu un risc crescut din cauza obezităţii

Cardiovascular

angina pectorală

Ateroscleroza

Insuficienţă cardiacă congestivă

Tromboză venoasă profundă

Atac de cord

Hipertensiune arterială

Niveluri ridicate de colesterol

Embolie pulmonară

Accident vascular cerebral

Dermatologie

Celulita

Hirsutism

Intertrigo

Limfedemul

Vergeturi

Endocrinologie şi reproducere

Complicaţii în timpul sarcinii

Diabet zaharat

Infertilitate

Tulburări menstruale

Moartea fetală intrauterină

Sindromul ovarului polichistic

Gastrointestinal

Boala de reflux gastroesofagian

colelitiaza

Boala ficatului gras

Persoanele obeze au o speranţă de viaţă mai scurtă cu 5 până la 7 ani în comparaţie cu persoanele cu greutate normală (IMC 20 până la 25), cu un risc relativ mai mare de mortalitate asociat cu un grad mai mare de obezitate. ateroscleroza. În 2009, cheltuielile medicale anuale estimate din cauza excesului de greutate şi a obezităţii au fost estimate la 147 de miliarde de dolari.7

p DETERMINAREA COMPOZIŢIEI CORPORULUI

Importanţa determinării compoziţiei grăsimilor corporale şi a clasificării corecte a obezităţii nu poate fi exagerată, deoarece oferă informaţii valoroase de monitorizare, prognostic şi terapeutic. În ceea ce priveşte procentul de grăsime corporală, obezitatea este definită ca fiind mai mare de 30% grăsime corporală pentru femei şi 25% grăsime corporală pentru bărbaţi. Deoarece

analiza directă a compoziţiei corporale nu poate fi efectuată în acest moment pe subiecţi vii, trebuie folosite metode indirecte, cum ar fi cele enumerate în Caseta 192-2.

Observaţie vizuală

Observaţia vizuală superficială este adesea tot ceea ce este necesar pentru o analiză calitativă a obezităţii. O modalitate populară de clasificare a tipurilor de corp este

somatotiparea - o clasificare fizică, antropologică a fizicului bazată pe dimensiunea și proporția corpului:

Endomorful are un corp relativ mare și brațe și picioare scurte.

Mezomorful are un piept mare, musculos, care domină abdomenul și are articulații osoase proeminente.

Ectomorful are un cadru relativ mic (o structură osoasă zveltă, delicată) și brațe și picioare lungi.

Endomorful are cel mai mare risc de a dezvolta obezitate, mezomorful are un risc moderat, iar ectomorful este extrem de puțin probabil să dezvolte obezitate.

Distribuția grăsimii corporale este, de asemenea, importantă în clasificarea obezității. Există două modele de distribuție de bază: ginecoid și android, sau obezitate feminină și masculină. Aceste tipuri sunt discutate mai detaliat mai jos, sub „Tipuri de obezitate".

Grosimea pliului pielii

Cantitatea de grăsime corporală totală poate fi estimată prin măsurarea grosimii grăsimii subcutanate (grosimea pliului cutanat sau a pliului adipos). Grosimea pliului cutanat este măsurată cu șublere în mai multe locuri ale corpului pentru a îmbunătăți acuratețea. Cele mai frecvente locuri de măsurare sunt pliurile cutanate triceps, biceps, subscapulare și suprailiace.

Deși măsurătorile grosimii pliului cutanat sunt ușor de obținut și sunt în general precise în estimarea procentului de grăsime corporală, limitările lor includ incapacitatea de a controla variațiile intersubiecți și intrasubiecți în compresibilitatea pliurilor pielii, incapacitatea de a palpa interfața grăsime-mușchi și imposibilitatea de a obține măsurători interpretabile la indivizi foarte obezi. În plus, variabilitatea între observatori, precum și utilizarea diferitelor tipuri de șublere de pliuri cutanate pot contribui la erori de măsurare.

Cu toate acestea, pentru majoritatea scopurilor clinice, măsurătorile pliurilor pielii oferă cea mai ușoară și mai puțin costisitoare metodă de estimare a procentului de grăsime corporală. Pentru estimări mai precise, alte metode (de exemplu, impedanța bioelectrică, ultrasunetele, conductivitatea electrică totală a corpului și cântărirea hidrostatică) oferă avantaje semnificative.

Densitatea corporală

Măsurarea densității corporale oferă o tehnică cantitativă pentru măsurarea grăsimii corporale. Densitatea este determinată din greutatea specifică, care este calculată prin măsurarea diferitelor greutăți ale corpului în și în afara apei. În această procedură, indivizii sunt cântăriți sub apă și în afara apei, ținând cont de volumul rezidual al plămânilor. Aceste informații sunt folosite pentru a fracționa corpul în componentele sale grase și fără grăsimi, deoarece grăsimea este mai ușoară decât apa și alte țesuturi sunt mai grele decât apa.

Metoda este relativ simplă dacă sunt disponibile facilităţi adecvate. Limitarea majoră a cântăririi hidrostatice este că necesită o cooperare considerabilă din partea subiectului, care trebuie să expire complet şi apoi să se scufunde total sub apă de până la 10 ori, făcând metoda imposibil de utilizat cu pacienţii vârstnici, bolnavi sau internaţi.

Odată cu apariţia analizoarelor de compoziţie corporală mai sofisticate, procedura de cântărire hidrostatică a dispărut în general, deşi mulţi experţi consideră că este standardul de aur pentru determinarea compoziţiei corporale. Cu toate acestea, absorptiometria cu raze X cu energie dublă (DEXA) devine rapid noul standard de aur, deoarece oferă o precizie mai mare cu o singură măsurătoare şi poate arăta exact unde este distribuită grăsimea în întregul corp. DEXA se bazează pe un model cu trei compartimente care împarte corpul în minerale corporale totale, masă moale (slabă) fără grăsimi şi masă de ţesut adipos. DEXA utilizează un scaner pentru întregul corp care are două fascicule de raze X cu doze mici de la diferite surse care citesc simultan masa osoasă şi a ţesuturilor moi. Sursele sunt montate sub masă cu un detector deasupra capului. Scanerul trece prin corpul înclinat al unei persoane cu date colectate la intervale de 0,5 cm. O scanare durează între 10 şi 20 de minute.

Impedanta bioelectrica

Metoda impedanţei bioelectrice pentru determinarea compoziţiei corpului se bazează pe măsurarea conducţiei unui curent electric aplicat prin ţesuturile corpului. În structurile biologice, aplicarea unui curent alternativ constant de nivel scăzut are ca rezultat o impedanţă dependentă de frecvenţă la fluxul de curent, în funcţie de tipul de ţesut. Fluidele intracelulare şi extracelulare se comportă ca conductoare electrice, în timp ce membranele celulare acţionează ca condensatoare electrice. La frecvenţe joase, cum ar fi 1 kHz, curentul trece în principal prin fluidele extracelulare, în timp ce la frecvenţe mai mari, cum ar fi 500 până la 800 kHz, pătrunde în fluidele intracelulare şi extracelulare. Astfel, fluidele corporale şi electroliţii funcţionează ca conductori electrici, în timp ce membranele celulare se comportă ca condensatori.

Deoarece masa fără grăsimi are o conductivitate mult mai mare decât grăsimea, există o relaţie puternică între conductanţă şi masa corporală slabă. Analiza compoziţiei corporale, aşa cum este determinată de impedanţa bioelectrică, este o procedură sigură, neinvazivă, care oferă măsurători rapide. Cântarele de casă echipate cu unităţi de impedanţă bioelectrice pentru a evalua procentul de grăsime corporală, precum şi greutatea sunt acum disponibile. Aceste cântare costă de obicei între 50 şi 200 USD (Tabelul 192-2).

P TIPURI DE OBEZITATE

Obezitatea este împărţită în mai multe categorii în funcţie de dimensiunea şi numărul de celule adipoase şi, de asemenea, de modul în care grăsimea este distribuită în organism (de exemplu, în abdomen vs. şolduri).

În obezitatea hiperplastică, există un număr crescut de celule adipoase în tot corpul. Numărul de celule adipoase pe care le are o persoană

depinde în primul rând de alimentaţia mamei în timp ce individul era încă în uter, precum şi de alimentaţia timpurie a sugarului. Un exces de calorii în timpul acestor etape incipiente de dezvoltare poate duce la formarea unui număr crescut de celule adipoase pentru tot restul vieţii individului respectiv. Deoarece este mai greu să se dezvolte noi celule adipoase la vârsta adultă, obezitatea hiperplastică începe de obicei în copilărie. Din fericire, acest tip de obezitate tinde să fie asociat cu mai puţine efecte grave asupra sănătăţii decât alte tipuri de obezitate.

Obezitatea hipertrofică se caracterizează printr-o creştere a dimensiunii fiecărei celule adipoase şi este legată de diabet, boli de inimă, hipertensiune arterială şi alte tulburări grave ale metabolismului.5 În cazul obezităţii hipertrofice, distribuţia grăsimii este de obicei în jurul taliei. Acest tip de distribuţie este denumit model masculin sau „android", deoarece este de obicei văzut la bărbaţii obezi. Dacă talia este mai mare decât şoldurile, se spune că o persoană are obezitate android. Dacă şoldurile sunt mai mari, atunci o persoană are obezitate feminină sau „ginecoidă".

Raportul talie-şold este determinat prin măsurarea circumferinţei taliei aproximativ Yi in. deasupra buricului şi măsurarea circumferinţei şoldurilor la cea mai mare proeminenţă a feselor. Circumferinţa taliei este apoi împărţită la circumferinţa şoldului. Un raport talie-şold peste 1 pentru bărbaţi şi peste 0,8 pentru femei este asociat cu sindromul metabolic (cunoscut şi sub numele de sindrom X) şi creşte riscul de a dezvolta diabet de tip II, hipertensiune arterială, boli coronariene, accident vascular cerebral şi gută.

În cele din urmă, în obezitatea hiperplazică-hipertrofică, există o creştere atât a numărului, cât şi a dimensiunii celulelor adipoase.

P CAUZELE OBEZITATII

Deşi poate exista sau nu o „genă a obezităţii" specifică, tendinţa de a fi supraponderal este cu siguranţă moştenită. Cu toate acestea, chiar şi persoanele cu risc ridicat pot evita obezitatea, ceea ce indică faptul că factorii de dietă şi stilul de viaţă (în primul rând activitate fizică mică sau deloc) sunt responsabili în principal pentru obezitate. Privind cauzele posibile dincolo de dieta şi stilul de viaţă, cercetătorii s-au concentrat atât pe factorii psihologici, cât şi pe cei fiziologici.

Factori psihologici

În trecut, se credea că factorii psihologici sunt în mare măsură responsabili pentru obezitate. O teorie populară timpurie a propus că persoanele supraponderale erau insensibile la semnalele interne de foame şi saţietate, fiind în acelaşi timp extrem de sensibile la stimuli externi (văz, miros şi gust) care ar putea creşte apetitul. O sursă de stimuli externi care s-a dovedit cu siguranţă a fi asociată cu obezitatea este vizionarea la televizor.

Sa demonstrat că privitul la televizor este legat de apariţia obezităţii şi există un efect legat de doză. Vizionarea crescută a televiziunii şi scăderea activităţii fizice sunt considerate a fi cauzele principale ale prevalenţei în creştere a obezităţii în rândul copiilor din Statele Unite. Vizionarea televiziunii în copilărie şi adolescenţă este asociată nu numai cu excesul de greutate, ci şi cu o condiţie fizică slabă şi prezenţa obezităţii, fumatului şi a nivelurilor crescute de colesterol la vârsta adultă, ceea ce indică faptul că vizionarea excesivă a televiziunii are efecte adverse de lungă durată asupra sănătăţii.8

Pe lângă faptul că duce la obezitate infantilă, vizionarea televiziunii contribuie şi la supraponderea la adulţi. Într-un studiu, 50.277 de femei cu IMC sub 30 au completat întrebări despre activitatea fizică şi comportamentele sedentare la momentul iniţial. Pe parcursul a 6 ani de urmărire, 3757 (7,5%) dintre aceste femei au devenit obeze (IMC-ul lor era de 30 sau peste) şi au apărut 1515 cazuri noi de diabet de tip II. Timpul petrecut la televizor a fost asociat pozitiv cu riscul de obezitate şi diabet de tip II. Fiecare creştere de 2 ore pe zi a vizionarii la televizor a fost asociată cu o creştere cu 23% a obezităţii şi o creştere cu 14% a riscului de diabet. În schimb, fiecare creştere de 2 ore pe zi a stării la locul de muncă a fost asociată cu o creştere cu 5% a obezităţii şi o creştere cu 7% a diabetului zaharat.

Deşi vizionarea la televizor se potriveşte foarte bine cu teoria psihologică (sensibilitate crescută la indicii externe), câteva efecte fiziologice ale vizionarii la televizor promovează obezitatea, cum ar fi reducerea activităţii fizice şi scăderea efectivă a ratei metabolice de repaus (bază) la un nivel similar cu cel experimentat în timpul stărilor de transă. Aceşti factori susţin în mod clar viziunea fiziologică.

Factori fiziologici

Deşi teoriile psihologice propun în primul rând că indivizii obezi au o sensibilitate scăzută la indicii interne de foame şi satisfacţie, o teorie în curs de dezvoltare a obezităţii afirmă aproape contrariul - că indivizii obezi par a fi extrem de sensibili la indicii interne specifice.4 Din păcate, aceste indicii se referă la disfuncţionalitatea apetitului, datorită unei combinaţii de factori genetici şi a stilului de viaţă. În centrul acestei disfuncţii se află în multe cazuri rezistenţa la hormonul insulină, ca urmare a unei reacţii condiţionate la o dietă cu glicemie ridicată. Dezvoltarea, progresia şi menţinerea obezităţii este un ciclu vicios de feedback pozitiv, constând din rezistenţă la insulină, adipozitate centrală, modificări ale secreţiei de adipokine de către adipocite şi hormoni derivaţi din intestin, termogeneză afectată indusă de dietă şi niveluri scăzute de serotonine în creier. Toţi aceşti factori sunt interrelaţionaţi şi susţin teoria conform căreia obezitatea este în primul rând un răspuns fiziologic adaptiv care este scăpat de sub control. Eşecul de a aborda aceste zone subiacente şi de a oferi suport psihologic adecvat are ca rezultat, în cel mai bun caz, o pierdere temporară în greutate.

„Punctul de referinţă”

Greutatea corporală este strâns legată de ceea ce se numeşte punct de referinţă - greutatea pe care un organism încearcă să o menţină prin reglarea cantităţii de alimente şi calorii consumate. Cercetările efectuate cu animale şi oameni au descoperit că fiecare persoană are o greutate de referinţă programată. S-a postulat că celulele adipoase individuale controlează acest punct de referinţă: atunci când celulele adipoase mărite la persoanele obeze devin mai mici, fie trimit mesaje puternice creierului pentru a le mânca, fie blochează acţiunea compuşilor care suprimă pofta de mâncare precum leptina.

Existenţa acestui punct de referinţă ajută la explicarea de ce majoritatea dietelor nu funcţionează. Deşi persoana obeză poate lupta împotriva impulsului de a mânca pentru un timp, în cele din urmă semnalele devin prea puternice pentru a fi ignorate. Rezultatul este supraalimentarea cu rebound, indivizii depăşind adesea greutatea anterioară. În plus, punctul lor de referinţă este acum setat la un nivel mai înalt, ceea ce face şi mai dificilă pierderea în greutate. Acesta a fost denumit „efectul clichet" şi „dieta yo-yo".

Cheia pentru depăşirea punctului de referinţă al celulelor adipoase pare să fie creşterea sensibilităţii celulelor adipoase la insulină. Această sensibilitate aparent poate fi îmbunătăţită, iar punctul de referinţă scăzut, prin exerciţii fizice, o dietă special concepută şi câteva suplimente nutritive (discutate mai târziu). Teoria punctului de referinţă sugerează că o dietă care nu îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină va eşua cel mai probabil să ofere rezultate pe termen lung.

Când celulele adipoase, în special cele din jurul abdomenului, devin pline de grăsime, ele secretă o serie de produse biologice (de exemplu, rezistină, leptina, factor de necroză tumorală, acizi graşi liberi) care atenuează efectul insulinei, afectează utilizarea glucozei în muşchii scheletici şi promovează producţia de glucoză de către ficat. De asemenea, important este faptul că, pe măsură ce numărul şi dimensiunea celulelor adipoase cresc, acestea conduc la o reducere a secreţiei de compuşi care promovează acţiunea insulinei, inclusiv o nouă proteină produsă de celulele adipoase cunoscută sub numele de adiponectină. Adiponectina nu este asociată doar cu o sensibilitate îmbunătăţită la insulină, dar are şi activitate antiinflamatoare, scade trigliceridele şi blochează dezvoltarea aterosclerozei. Efectul net al tuturor acestor acţiuni ale celulelor adipoase este că ele subliniază puternic mecanismele care guvernează controlul zahărului din sânge şi, de asemenea, conduc la dezvoltarea complicaţiei majore a diabetului zaharat - ateroscleroza. Din cauza tuturor acestor hormoni nou descoperiţi secretaţi de celulele adipoase, mulţi experţi consideră acum ţesutul adipos un membru al sistemului endocrin.10,11.

Adipokinele şi modificările hormonale derivate din intestin

S-ar putea argumenta că persoanele obeze sunt mai sensibile la semnalele interne de a mânca. Apetitul reflectă un sistem complex care a evoluat pentru a ajuta oamenii să facă faţă penuriei de alimente. Prin urmare, este extrem de părtinitoare către creşterea în greutate. Este logic că oamenii care au supravieţuit foametei au fost cei care erau mai pricepuţi să depoziteze grăsimea decât să o ardă. Deci, există o tendinţă încorporată la mulţi oameni de a mânca în exces, chiar dacă alimentele sunt uşor disponibile în ţările dezvoltate.

Pentru a combate tendinţa de a mânca mai mult decât este necesar, este important să accentuăm procesele fiziologice normale care reduc pofta de mâncare. Există un sistem elaborat care ar trebui să spună hipotalamusului când organismul are nevoie de mai multă hrană, precum şi când a fost consumată suficientă hrană. În plus, adipokinele precum leptina, un semnal puternic de control al apetitului, provin de fapt din tractul gastrointestinal. În plus faţă de semnalele nervoase care reacţionează către sistemul nervos central, există o listă tot mai mare de hormoni şi peptide derivaţi din intestin, cum ar fi neuropeptida Y şi analogii grelină şi colecistochinină. bufet „all-you-can-eat" după ce aţi primit o infuzie din aceasta

hormon decât au făcut-o când li s-a administrat numai soluţie salină. Subiecţii au mâncat, de asemenea, semnificativ mai puţin în următoarele 24 de ore.

Spre deosebire de PYY, hormonul grelina derivat din stomac creşte apetitul. Nivelurile de grelină sunt cele mai ridicate atunci când stomacul este gol şi în timpul restricţiei calorice. Persoanele obeze tind să aibă niveluri ridicate de grelină pentru început, iar atunci când încearcă să slăbească, nivelul lor de grelină creşte. O parte din succesul gastroplastiei în producerea pierderii permanente în greutate se crede că se datorează nivelurilor semnificativ reduse de grelină. De exemplu, o pierdere în greutate indusă de dietă de 17% din greutatea corporală iniţială a fost asociată cu o creştere de 24% a zonei de sub curbă (ASC) pentru profilul de 24 de ore de grelină. Cu toate acestea, în ciuda unei scăderi de 36% în greutate după bypass gastric, ASC pentru profilul grelinei în grupul cu bypass gastric a fost cu 77% mai mică decât la controalele cu greutate normală şi cu 72% mai mică decât la controalele obeze comparate.14

Deşi este posibil să se utilizeze diverşi regulatori ai apetitului ca agenţi terapeutici în obezitatea umană, studiile preliminare par să indice că la om, acţiunile compensatorii pot anula efectul. Medicamentul sau produsul natural perfect pentru a afecta apetitul trebuie să fie capabil să crească sensibilitatea la insulină şi să producă un efect direcţionat de reducere a factorilor care cresc apetitul, în timp ce cresc simultan factorii care scad apetitul. Fibrele dietetice foarte vâscoase se pot dovedi utile în această aplicaţie.

Regulatori ai apetitului derivat din intestin

Principalii hormoni care inhibă aportul alimentar sunt colecistochinina (CCK), peptida asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1), oxintomodulina şi PYY, în timp ce stimulatorii hormonali ai apetitului includ grelina şi orexina A.12 S-ar putea susţine cu tărie că secreţia acestor regulatori, precum şi în general, prezenţa celulelor enteroendocrine, absenţa fibrelor sau absenţa celulelor este foarte reglată de prezenţa fibrelor sau absenţa celulelor. mai ales că principalele ţinte pentru aceşti neurotransmiţători sunt neuronii aferenţi vagali, iar efectele de inhibare a poftei de mâncare ale CCK sunt sporite de efectele mecanice ale fibrelor alimentare (distensie gastrică). Urmează scurte descrieri ale acestor regulatori de apetit derivaţi din intestin.

colecistochinină. Rolul CCK ca regulator al digestiei proteinelor și grăsimilor în intestinul subțire superior este recunoscut de câteva decenii. CCK determină capacitatea de digestie prin controlul golirii gastrice, precum și a eliberării de enzime din pancreas. Inhibarea apetitului de către CCK a fost demonstrată în studiile la om.12,15 Reducerea aportului alimentar prin doze mici de CCK exogenă este sporită cu distensie gastrică moderată, implicând interacțiuni sinergice între CCK și stimularea mecanoreceptorilor gastrici. Nu este surprinzător că s-a demonstrat că fibrele alimentare vâscoase măresc secreția de CCK.16,17.

Peptida-1 asemănătoare glucagonului. Peptida-1 asemănătoare glucagonului intestinal distal (GLP-1) este derivată din diferite regiuni ale precursorului glucagonului. Infuzia de GLP-1 inhibă aportul de alimente, scade senzația de foame și inhibă grelina plasmatică (discutat mai jos). Secreția de GLP-1 este clar influențată de aportul alimentar, dar componentele alimentare specifice, precum și rolul fibrelor alimentare nu au fost încă determinate.18

Oxintomodulină. Oxintomodulina (OXM) este eliberată din intestin postprandial, proporțional cu volumul alimentelor și conținutul de energie. Nivelurile circulante ale OXM sunt crescute în mai multe condiții asociate cu anorexie. Injectarea de OXM reduce aportul de alimente probabil prin suprimarea grelinei. Niveluri crescute de OXM endogen asociate cu tulburări ale tractului gastrointestinal pot contribui la anorexie.19

Peptida YY. Peptida YY (PYY) este secretată de celulele enteroendocrine ale ileonului și colonului, în timp ce un polipeptid pancreatic compus înrudit este secretat de pancreas.20 La subiecții obezi, concentrațiile plasmatice bazale și postprandiale de PYY sunt reduse comparativ cu subiecții normali. Administrarea PYY inhibă aportul de alimente, cu efecte care durează până la 24 de ore după o perfuzie de 2 ore, sugerând că PYY exercită o acțiune semnificativă de suprimare a poftei de mâncare pe termen lung.21 La fel ca CCK, fibrele alimentare vâscoase cresc probabil PYY.

Grelin. Grelina este o peptidă interesantă care provine din celulele X din mucoasa stomacului. Acest compus face stomacul să bubuie și este un puternic stimulator al apetitului.22 Nu este surprinzător că concentrațiile plasmatice de grelină sunt scăzute la pacienții cu anorexie nervoasă și crescute la obezitate. Concentrațiile de grelină scad la hrănire, în special la mesele care conțin fibre alimentare. Cu toate acestea, deoarece acest efect este mediat de insulină, rezistența la insulină este asociată cu niveluri mai mari de grelină.23

Orexina A. Peptida orexina A a fost studiată cel mai intens în hipotalamus, dar apare și în neuronii enterici și în celulele endocrine intestinale, în special în celulele enterocromafine. Orexina A este un stimulator al apetitului și se crede că inhibă excitația stimulată de CCK a fibrelor aferente vagale (negătând astfel efectul de suprimare a apetitului al CCK). Concentrațiile plasmatice de orexină A cresc odată cu

postul şi pot contribui la supraalimentarea în timpul mesei sau imediat după masă prin suprimarea semnalului de saţietate de către CCK.12

Termogeneza indusă de dietă

O altă diferenţă fiziologică între persoanele obeze şi cele slabe este cât de mult din alimentele consumate este transformată imediat în căldură. Acest proces este cunoscut sub numele de termogeneză indusă de dietă (producere de căldură). Cercetătorii au descoperit că o masă poate stimula o creştere cu până la 40% a termogenezei induse de dietă la persoanele slabe. În contrast, persoanele supraponderale prezintă adesea doar o creştere de 10% sau mai puţin.24 La persoanele supraponderale, energia alimentară este stocată în loc să fie convertită în căldură, aşa cum este la persoanele slabe.

Un factor major pentru scăderea termogenezei la persoanele supraponderale este, încă o dată, insensibilitatea la insulină.25 Prin urmare, creşterea sensibilităţii la insulină poate merge în mare măsură spre restabilirea termogenezei normale, precum şi resetarea punctului de referinţă la persoanele supraponderale.

Cercetătorii au arătat, de asemenea, că, chiar şi după ce s-a atins scăderea în greutate, persoanele predispuse la obezitate au încă o scădere a termogenezei induse de dietă în comparaţie cu indivizii slabi.26 Prin urmare, este important să se susţină în continuare sensibilitatea la insulină şi metabolismul adecvat pe termen nelimitat dacă scăderea în greutate trebuie menţinută.

Pe lângă insensibilitatea la insulină şi activitatea redusă a sistemului nervos simpatic, un alt factor determină termogeneza indusă de dietă - cantitatea de grăsime brună. Majoritatea grăsimilor din organism sunt „grăsimi albe", constând dintr-o rezervă de energie care conţine trigliceride stocate într-un singur compartiment. Ţesutul compus din grăsime albă arată alb sau galben pal. Celulele adipoase brune conţin mai multe compartimente de depozitare a grăsimilor. Trigliceridele sunt localizate în picături mai mici care înconjoară numeroase mitocondrii. O reţea extinsă de vase de sânge şi densitatea mitocondriilor conferă ţesutului aspectul său maro, precum şi capacitatea sa crescută de a metaboliza acizii graşi.27

Grăsimea brună nu metabolizează acizii graşi în ATP la fel de eficient ca alte ţesuturi ale corpului, inclusiv grăsimea albă. Această ineficienţă are ca rezultat creşterea producţiei de căldură. Grăsimea brună joacă un rol major în termogeneza indusă de dietă.

Unele teorii sugerează că persoanele slabe au un raport mai mare de grăsime maro şi albă decât persoanele supraponderale. Dovezile susţin această teorie. Cantitatea de grăsime brună la oamenii moderni este extrem de mică (estimarea este de 0,5%-5% din greutatea corporală totală); dar datorită efectului său profund asupra termogenezei induse de dietă, doar 1 oz de grăsime brună (0,1% din greutatea corporală) ar putea face diferenţa între menţinerea greutăţii corporale sau creşterea a 10 lb/an în plus.27

Persoanele slabe tind, de asemenea, să răspundă diferit la excesul de calorii decât cei supraponderali. Într-un experiment, persoanele slabe au fost supraalimentate pentru a-şi creşte greutatea. Pentru a menţine excesul de greutate, ei au trebuit să-şi crească aportul caloric cu 50% faţă de aportul anterior.28 Opusul pare să fie cazul persoanelor supraponderale şi anterior supraponderale. Pe lângă faptul că necesită mai puţine calorii pentru a câştiga şi a-şi menţine greutatea, studiile au arătat că, pentru a menţine o greutate redusă, persoanele fost obeze trebuie să-şi limiteze aportul alimentar la aproximativ 25% mai puţin decât o persoană slabă de greutate şi dimensiune corporală similare.29

Indivizii predispuşi la obezitate din cauza scăderii termogenezei induse de dietă s-au dovedit a fi extrem de sensibili la creşterea semnificativă în greutate atunci când consumă o dietă bogată în grăsimi în comparaţie cu persoanele slabe.

Teoria serotoninei scăzute

Un număr considerabil de dovezi demonstrează că serotonina din creier joacă un rol major în influenţarea comportamentului alimentar. Studiile iniţiale au arătat că atunci când animalele şi oamenii sunt hrăniţi cu diete cu deficit de triptofan, pofta de mâncare creşte semnificativ, ceea ce duce la consumul excesiv de carbohidraţi.31,32 Dieta săracă în triptofan duce la niveluri scăzute de serotonine în creier, o afecţiune pe care creierul o interpretează ca înfometare, astfel încât centrele de control al apetitului preferă carbohidraţii să fie stimulaţi. Hrănirea animalelor sau a oamenilor cu o masă de carbohidraţi duce la creşterea livrării triptofanului la creier, ducând la producţia crescută de serotonine. Acest scenariu a condus la ideea că nivelurile scăzute de serotonină duc la „pofte de carbohidraţi" şi joacă un rol major în dezvoltarea obezităţii.

Mai mult, s-a demonstrat că concentraţiile de triptofan în sânge şi nivelurile ulterioare de serotonine din creier scad odată cu dieta.33 Ca răspuns la scăderile severe ale nivelului de serotonine, creierul pur şi simplu transmite un mesaj atât de puternic pentru a mânca, încât nu poate fi ignorat. Acest lucru explică de ce majoritatea dietelor nu funcţionează.

Pofta de carbohidrati din cauza nivelului scazut de serotonina poate fi usoara sau severa. Ele pot varia ca severitate, de la dorinţa de a ronţăi o bucată de pâine sau o prăjitură până la agăţarea incontrolabilă. La capătul superior al spectrului de dependenţă de carbohidraţi se află bulimia, o tulburare alimentară potenţial gravă caracterizată prin alimentaţie excesivă şi purjare a alimentelor prin vărsături forţate sau prin utilizarea laxativelor. Consecinţele medicale ale bulimiei pot fi severe (de exemplu, ruptura de stomac, eroziunea smalţului dentar şi tulburări cardiace datorate pierderii de potasiu).

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Pe termen lung, controlul obezităţii este una dintre cele mai mari provocări clinice. Puţini oameni doresc să fie supraponderali, cei mai mulţi îşi exprimă o dorinţă puternică de a pierde în greutate, totuşi doar 5% dintre persoanele obeze pot atinge şi menţine greutatea corporală „normală" timp de un an sau mai mult, în timp ce 66% dintre cei cu doar câteva kilograme sunt în măsură să facă acelaşi lucru.

Programul de succes pentru obezitate este în concordanţă cu bazele de bază ale unei bune sănătăţi – o atitudine mentală pozitivă, un stil de viaţă sănătos (exerciţiul fizic regulat fiind deosebit de important), o dietă care promovează sănătatea şi măsuri suplimentare. Toate aceste componente sunt interdependente, creând o situaţie în care nicio componentă nu este mai importantă decât oricare alta. Îmbunătăţirea într-o faţetă poate fi suficientă pentru a duce la unele schimbări pozitive, dar încorporarea tuturor componentelor dă cele mai bune rezultate.

Literal, sute de diete şi programe de dietă pretind a fi răspunsul la problema obezităţii. Cei care fac diete sunt bombardaţi în mod constant cu noi rapoarte despre încă o dietă „minune". Cu toate acestea, ecuaţia de bază pentru pierderea în greutate nu se schimbă niciodată. Pentru ca o persoană să piardă în greutate, aportul de energie trebuie să fie mai mic decât cheltuiala energetică. Acest obiectiv poate fi atins prin scăderea aportului caloric sau prin creşterea ratei cu care caloriile sunt metabolizate.

Pentru a pierde 1 kg, o persoană trebuie să consume cu 3500 de calorii mai puţine decât cheltuieşte. Pierderea a 1 kg în fiecare săptămână necesită un echilibru caloric negativ de 500 de calorii/zi. Acest lucru se poate realiza prin scăderea cantităţii de calorii ingerate sau prin exerciţii fizice. Reducerea aportului caloric al unei persoane cu 500 de calorii este adesea dificilă, la fel ca şi creşterea metabolismului cu încă 500 de calorii/zi prin exerciţii fizice (realizat printr-o alergare de 45 de minute, joc de tenis timp de o oră sau o plimbare rapidă timp de 1,25 ore). Cea mai sensibilă abordare a pierderii în greutate este atât reducerea aportului caloric, cât şi creşterea consumului de energie prin exerciţii fizice.

Majoritatea persoanelor încep să piardă în greutate dacă îşi scad aportul caloric sub 1500 de calorii/zi şi fac exerciţii fizice timp de 15 până la 20 de minute de trei până la patru ori pe săptămână. Înfometarea şi dietele accidentale duc, de obicei, la pierderea rapidă în greutate (în mare parte a muşchilor şi a apei), dar provoacă creşterea în greutate. Cea mai de succes abordare a pierderii în greutate este reducerea treptată a greutăţii (0,5 până la 1 lb/săptămână) prin adoptarea de obiceiuri alimentare şi de stil de viaţă de lungă durată care promovează sănătatea şi atingerea şi menţinerea greutăţii corporale ideale. Exerciţiile fizice sunt esenţiale pentru menţinerea masei musculare, a densităţii minerale osoase şi pentru prevenirea acumulării de grăsime viscerală atât în timpul pierderii active în greutate, cât şi după ce a fost atinsă pierderea în greutate.34,35

Deşi multe persoane obeze pot avea nevoie de o pierdere considerabilă în greutate pentru a-şi atinge obiectivele pe termen lung, este important să subliniem că chiar şi o reducere modestă a greutăţii corporale poate produce beneficii semnificative pentru sănătate. De exemplu, o scădere a greutăţii cu 5% până la 10% este însoţită de îmbunătăţiri semnificative clinic ale colesterolului, tensiunii arteriale, glucozei din sânge şi alţi indici de sănătate.

Terapie comportamentală

Deşi studiile clinice indică faptul că abordările comportamentale ale managementului obezităţii au adesea succes în obţinerea unei pierderi semnificative clinic în greutate, greutatea pierdută este, în general, recâştigată. Marea majoritate a pacienţilor revin la greutatea anterioară tratamentului în decurs de 3 ani. Pentru a oferi cele mai bune perspective asupra intervenţiilor eficiente, este important să se examineze caracteristicile psihologice ale persoanelor care au pierdut cantităţi semnificative de greutate şi au recăpătat doar greutatea minimă.36 Au fost identificate trei caracteristici comportamentale principale la persoanele care evită să-şi recapete o greutate semnificativă:

Niveluri ridicate de activitate fizică (aproximativ 1 oră pe zi)

Consumaţi o dietă săracă în calorii, săracă în grăsimi şi cu glicemie scăzută

Mâncând micul dejun în mod regulat

Greutate cu automonitorizare

Menţinerea unui model alimentar consistent în zilele lucrătoare şi în weekend

Evitarea depresiei

Aceste caracteristici sunt împletite într-o mulţime de factori suplimentari care oferă pârghia necesară pentru pierderea în greutate cu succes. De exemplu, majoritatea pacienţilor care se prezintă pentru tratamentul obezităţii doresc să piardă între 20% şi 30% din greutatea corporală iniţială. Deoarece în general se realizează doar o scădere modestă în greutate, mulţi pacienţi îşi pierd rapid motivaţia şi determinarea de a menţine greutatea. Cu toate acestea, dacă există o creştere semnificativă a stimei de sine şi a încrederii în sine, precum şi un aspect îmbunătăţit, sentimentul de a fi mai atractiv şi de a putea purta haine mai la modă, poate oferi un impuls extraordinar pentru pierderea continuă în greutate până când obiectivele iniţiale sunt atinse sau pierderea în greutate este menţinută.

Este important să ne amintim că majoritatea oamenilor doresc să slăbească de dragul schimbărilor în aspectul lor fizic, nu pentru beneficiile pentru sănătate. Deşi există o conştientizare larg răspândită că excesul de greutate este asociat cu riscuri crescute pentru sănătate, realitatea este că relativ puţini pacienţi dau acest lucru drept motiv pentru a căuta tratament. Identificarea obiectivelor primare ale pierderii în greutate la pacienţi este un pas cheie în a-i ajuta să obţină succes.

Strategii alimentare

Strategia alimentară pe care o recomandăm pentru obezitate este aceeaşi cu cea prezentată în Capitolul 44. Principiile şi obiectivele detaliate acolo întăresc unele dintre obiectivele cheie ale pierderii în greutate şi menţinerii greutăţii corporale ideale. Trebuie subliniată importanţa consumului adecvat de proteine. Vă recomandăm 2,0 g de proteine la 2 lb greutate corporală, cu excepţia cazului în care un pacient prezintă semne de insuficienţă renală.

Importanța unui consum mai mare de proteine a fost demonstrată în studiul Diogenes. Numele Diogenes este un acronim care înseamnă „Dietă, Obezitate și Gene”. Acest program de 5 ani a implicat un consorțiu de 29 de centre de clasă mondială în studii de dietă și sănătate, epidemiologie, genomica dietetică și tehnologia alimentară din întreaga Europă. Peste 700 de adulți supraponderali din opt țări europene care au pierdut cel puțin 8% din greutatea corporală inițială cu o dietă de 800 de calorii au fost repartizați aleatoriu la una dintre cele cinci diete ad libitum pentru a preveni recăpătarea în greutate pe o perioadă de 26 de săptămâni: o dietă cu conținut scăzut de proteine și cu indice glicemic scăzut, o dietă cu conținut scăzut de proteine și cu indice glicemic și glicemic ridicat și scăzut. dietă, o dietă bogată în proteine și cu indice glicemic ridicat sau o dietă de control. Mai puțini participanți la grupele cu indice glicemic ridicat și cu indice glicemic scăzut decât în grupul cu indice glicemic scăzut-proteic ridicat au renunțat la studiu (26,4% și, respectiv, 25,6%, față de 37,4%). Pierderea medie inițială în greutate cu dieta săracă în calorii a fost de 11 kg. În analiza participanților care au finalizat studiul, doar dieta cu indice glicemic scăzut de proteine a fost asociată cu o recăpătare semnificativă ulterioară în greutate (1,67 kg). Într-o analiză intenționată de tratare, recăpătarea în greutate a fost cu 0,93 kg mai mică în grupurile alocate unei diete bogate în proteine decât în cele alocate unei diete cu conținut scăzut de proteine și cu 0,95 kg mai puțin în grupurile alocate unei diete cu indice glicemic scăzut decât la cele alocate unei diete cu indice glicemic ridicat. Grupurile nu au diferit semnificativ în ceea ce privește evenimentele adverse legate de dietă.37

Apă

Este bine stabilit că consumul de apă poate reduce în mod acut aportul caloric la ora mesei, în special în rândul adulților de vârstă mijlocie și în vârstă. În cel mai recent studiu, 48 de adulți cu vârsta cuprinsă între 55 și 75 de ani cu un IMC între 25 și 40 au fost repartizați într-unul din două grupuri: (1) o dietă hipocalorică cu 500 ml apă înainte de fiecare masă zilnică (grupul de apă) sau (2) o dietă hipocalorică în monoterapie (grupul fără apă). Pierderea în greutate a fost cu aproximativ 2 kg mai mare în grupul cu apă decât în grupul fără apă, iar grupul cu apă a arătat o scădere în greutate cu 44% mai mare în cele 12 săptămâni decât grupul fără apă. Astfel, atunci când este combinat cu a

Dieta Atkins

Deși literalmente sute de diete la modă au fost promovate de-a lungul anilor, am fi neglijenți dacă nu am menționat cea mai faimoasă dietă de slăbit din toate timpurile - „Dieta Atkins”. Această dietă bogată în proteine, grăsimi și conținut scăzut de carbohidrați a fost dezvoltată de Robert Atkins în anii 1960. La începutul anilor 1990, Atkins și-a readus dieta în centrul atenției nutriționale odată cu publicarea celei mai vândute cărți a lui Dr. Atkins' New Diet Revolution. Se estimează că aproximativ 50 de milioane de oameni sau mai mult din întreaga lume au încercat Dieta Atkins, care pune accent pe consumul de proteine și grăsimi. Persoanele care urmează dieta Atkins au voie să mănânce cantități nelimitate din toate cărnurile, păsările, peștele, ouăle și majoritatea brânzeturilor.

Dieta Atkins este împărţită în patru faze: inducţie, pierdere continuă în greutate, preîntreţinere şi întreţinere. În timpul fazei de inducţie (primele 14 zile de dietă), aportul de carbohidraţi este limitat la cel mult 20 g pe zi. Nu sunt permise fructe, pâine, cereale, legume cu amidon sau produse lactate, cu excepţia brânzei, smântânii şi untului în această fază. În timpul fazei de slăbire în curs de desfăşurare, cei care fac dietă experimentează cu diferite niveluri de consum de carbohidraţi până când determină cel mai liberal nivel de aport de carbohidraţi care le permite să continue să slăbească. Cei care fac dieta sunt încurajaţi să menţină acest nivel de aport de carbohidraţi până când obiectivele lor de pierdere în greutate sunt îndeplinite. Apoi, în fazele de preîntreţinere şi întreţinere, cei care fac dietă determină nivelul consumului de carbohidraţi care le permite să-şi menţină greutatea. Pentru a evita recăpătarea în greutate, cei care fac dietă trebuie să rămână la acest nivel de consum de carbohidraţi, poate pentru tot restul vieţii.

Deşi suntem de acord cu principiul care stă la baza dietei Atkins, că dietele bogate în zahăr şi carbohidraţi rafinaţi provoacă creştere în greutate şi în cele din urmă duc la obezitate, nu suntem de acord cu soluția. Unul dintre marile motive pentru care Dieta Atkins este atât de atractivă pentru cei care au făcut dietă care au încercat fără succes să slăbească cu diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi calorii, este că, în timp ce urmează Dieta Atkins, aceştia pot consuma câte calorii doresc din proteine şi grăsimi, atâta timp cât consumul de carbohidraţi este restricţionat. Prin urmare, mulţi dintre cei care fac dietă Atkins sunt scutiţi de sentimentele de foame şi de privare care însoţesc alte regimuri de slăbire. Cu toate acestea, nu suntem de acord că o astfel de dietă este favorabilă sănătăţii pe termen lung.

În ciuda popularităţii sale enorme, programul Atkins nu a fost evaluat într-un studiu clinic adecvat până în 2003. În acest studiu iniţial, deşi oamenii care au urmat dieta Atkins au experimentat pierderea iniţială în greutate - deşi probabil ca urmare a pierderii de apă, mai degrabă decât a pierderii adevărate de grăsime - pe termen lung, au câştigat totul înapoi, plus mai mult. În cadrul studiului, 63 de bărbaţi şi femei obezi au fost repartizaţi aleatoriu la dieta Atkins sau la o dietă săracă în calorii, bogată în carbohidraţi şi săracă în grăsimi. Contactul profesional a fost minim, astfel încât să reproducă abordarea folosită de majoritatea celor care fac dietă. Deşi subiecţii cu dieta Atkins au slăbit mai mult decât subiecţii cu dieta convenţională la 6 luni, diferenţa la 12 luni nu a fost semnificativă. Aderenţa a fost slabă, iar uzura a fost ridicată în ambele grupuri.39

De la această evaluare clinică iniţială, alte studii au arătat rezultate similare. De exemplu, într-un studiu pe 34 de adulţi cu toleranţă redusă la glucoză, 12 săptămâni de dietă cu conţinut scăzut de grăsimi (18% din totalul de calorii), carbohidraţi complexi înalţi (mai mult de 62% din caloriile totale) singure (High-CHO) sau asociate cu un program de antrenament cu exerciţii aerobice (High-CHO+Ex) au fost comparate cu efectele stilului At etkin (41-14 %). proteine, 45% carbohidraţi din totalul caloriilor grupului de control); Aportul de fibre a fost în medie de 58 până la 61 g/zi în cele două grupuri cu conţinut ridicat de carbohidraţi faţă de 18,5 g/zi în grupul de control. Participanţii s-au angajat în exerciţii aerobice timp de 45 de minute pe zi, 4 zile pe săptămână, la 80% din consumul maxim de oxigen în grupul High-CHO+Ex. Toţi participanţii au fost instruiţi să consume alimente ad

libitum. Deşi aportul caloric a fost similar în toate cele trei grupuri, ambele grupuri cu CHO înalt (cu şi fără efort) au pierdut mai mult în greutate (pierdere medie 10,5 lb cu exerciţii şi 7 lb fără exerciţiu decât grupul de control (pierdere medie: o fracţiune de 1 lb). În mod similar, un procent mai mare de grăsime corporală a fost pierdut de către grupul High-CHO+Ex (3,5%) şi grupul de control (3,5%) fără exerciţii fizice (3,5%). (Creşterea de 0,2% a grăsimii corporale, de asemenea, a scăzut semnificativ în ambele grupuri cu CHO ridicat, dar nu în grupul de control, rata metabolică în repaus şi rata de oxidare a grăsimilor nu au scăzut în grupurile cu CHO ridicat.40

Într-un alt studiu, 132 de adulţi obezi (IMC > 35), dintre care 83% aveau diabet de tip II sau sindrom metabolic, au fost sfătuiţi să consume fie o dietă asemănătoare Atkins limitată la mai puţin de 30 g de carbohidraţi pe zi, fie la o dietă limitată la 500 kcal pe zi, cu mai puţin de 30% din aceste calorii. Deşi iniţial dieta Atkins a promovat pierderea în greutate în primele 6 luni, acest efect a început să dispară în a doua perioadă de 6 luni. La 12 luni, diferenţa dintre scăderea medie în greutate în cele două loturi nu a mai fost semnificativă statistic (11 lb în grupul Atkins vs 7 lb în grupul cu conţinut scăzut de grăsimi), deşi modificările nivelului de trigliceride au favorizat Dieta Atkins (-57 mg/dL vs. +4 mg/dL), la fel ca şi scăderile hemoglobinei la pacienţii cu diabet zaharat de tip II (-0.1%).

Un alt studiu care merită comentat a fost finanţat de Fundaţia Atkins. În acest studiu, 120 de subiecţi adulţi supraponderali, dar sănătoşi, cu niveluri crescute de lipide, au urmat fie dieta Atkins, fie o dietă care conţinea mai puţin de 30% calorii din grăsimi, 10% sau mai puţine calorii din grăsimi saturate, mai puţin de 300 mg colesterol şi un deficit de 500 până la 1000 de calorii. La 24 de săptămâni, grupul Atkins a pierdut o medie de 26 lb faţă de o pierdere medie de 14 lb în grupul cu grăsimi reduse. Nivelurile trigliceridelor au scăzut mai mult în grupul Atkins (-74 mg/dL) decât în grupul cu grăsimi restricţionate (+28 mg/dL), iar nivelurile de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) au crescut în grupul Atkins (cu 5,5 mg/dL) şi au scăzut în grupul cu conţinut scăzut de grăsimi (cu 16 mg/dL). Principala critică la adresa acestui studiu a fost că grupul „scăzut în grăsimi" a primit aproape 30% din aportul caloric din grăsimi, iar dieteticienii care au administrat recomandările dietetice nu au făcut nicio încercare clară de a restricţiona semnificativ zahărul şi carbohidraţii rafinaţi. Astfel, dieta de control cu care a fost comparată Dieta Atkins a fost semnificativ mai mică decât ideală.42

Descoperirile din aceste studii clinice indică faptul că, deşi respectarea strictă a dietei Atkins (reducerea dramatică a aportului de carbohidraţi, permiţând accesul gratuit la alimente bogate în grăsimi şi proteine) poate duce la o pierdere mai mare în greutate în primele 6 luni, consumul unei diete mai sănătoase, aşa cum este descris în capitolul 44, este asociat cu o eficacitate egală a sănătăţii şi este considerabil mai lungă. Dieta cu conţinut scăzut de carbohidraţi a fost asociată cu o îmbunătăţire mai mare a unor factori de risc; cu toate acestea, pe baza dovezilor actuale, nu recomandăm Dieta Atkins. În plus, deoarece conţinutul ridicat de proteine al Dietei Atkins pune stres asupra ficatului şi rinichilor, nu îl recomandăm persoanelor cu funcţie hepatică sau renală afectată.

Ajutoare naturale pentru pierderea în greutate

Mai multe ajutoare naturale pentru pierderea în greutate pot fi utile pentru a ajuta fie la reducerea apetitului, fie la îmbunătățirea metabolismului. În ordinea descrescătoare a eficacității, evaluăm aceste elemente după cum urmează:

Formule de înlocuire a mesei

Suplimente de fibre

Crom

Trigliceride cu lanț mediu

Hidroxicitrat

5-hidroxitriptofan (5-HTP)

Formule de înlocuire a mesei

Formulele de înlocuire a mesei sunt o strategie populară de slăbire, iar eficacitatea lor a fost confirmată în mai multe studii clinice.43-46 În aceste studii, respectarea dietei şi confortul au fost privite mai favorabil de către participanţii care au consumat formule de înlocuire a mesei (MR) decât de cei dintr-un program convenţional de slăbire. În mod ideal, aceste formulări ar trebui să ofere o nutriţie de înaltă calitate; ar trebui să fie bogate în proteine, cu încărcătură glicemică scăzută; şi bogat în fibre vâscoase, solubile. O ţintă proteică de 2,2 g proteine/kg masă corporală slabă (LBM) pe zi produce o pierdere mai mare de grăsime decât 1,1 g proteine/kg LBM pe zi.47

Medifast este un program popular de pierdere în greutate, supravegheat de medic, care se bazează în mare măsură pe formulele MR. Într-un studiu clinic controlat randomizat de 40 de săptămâni care a inclus 90 de adulţi obezi cu un IMC între 30 şi 50, subiecţii au fost repartizaţi aleatoriu la unul dintre cele două programe de slăbire timp de 16 săptămâni şi apoi urmaţi pentru o perioadă de 24 de săptămâni de menţinere a greutăţii. Intervenţiile dietetice au constat într-un program MR (Medifast) sau un plan de masă auto-selectat pe bază de alimente izocalorice (FB). Planul Medifast a inclus 5 MR (90-110 kcal/ fiecare), 5 până la 7 oz de proteine slabe, căni de legume fără amidon şi până la două porţii de grăsimi pe zi (furnizează 800-1000 kcal). MR utilizate în acest studiu au fost sărace în grăsimi, scăzute în indice glicemic (GI) şi sărace în zahăr, oferind un raport echilibrat dintre carbohidraţi şi proteine; au fost bazate pe proteine din soia şi/sau din zer. Planul bazat pe alimente a inclus 3 oz de cereale, 1 cană de legume, 1 cană de fructe, 2 căni de lapte, 5 până la 7 oz de proteine slabe şi 3 linguriţe de grăsime pe zi (oferind aproximativ 1000 kcal/zi). Grupul FB a fost, de asemenea, instruit să ia o multivitamine şi calciu suplimentar pentru a se asigura că au fost satisfăcute nevoile de micronutrienţi. Pierderea în greutate la 16 săptămâni a fost semnificativ mai bună în grupul Medifast (MD) faţă de grupul pe bază de alimente (FB), 12,3% faţă de 6,9%, respectiv. Semnificativ mai mulţi dintre participanţii MD au pierdut 5% sau mai mult din greutatea lor iniţială în săptămâna 16 (93% faţă de 55%) şi săptămâna 40 (62% faţă de 30%). Îmbunătăţiri semnificative ale compoziţiei corporale au

fost observate, de asemenea, la participanţii MD comparativ cu cei din grupul FB în săptămânile 16 şi 40. În săptămâna 40, o scădere medie a procentului de grăsime corporală în grupul MD a fost de 2,9%, în timp ce grupul FB a scăzut cu 1,8%. În plus, masa musculară slabă ca procent din greutatea totală a fost semnificativ crescută cu 4,5% de la momentul iniţial până la săptămâna 40 în grupul MD, în timp ce grupul FB nu a experimentat nicio schimbare semnificativă. De asemenea, tensiunea arterială a scăzut. În săptămâna 40, tensiunea arterială sistolice a scăzut cu 6,0 mm Hg (4,5%) în grupul MD şi 8,3 mm Hg în grupul FB. Tensiunea arterială diastolică a fost scăzută cu 5,5 mm Hg (6,2%) în grupul MD şi cu 0,9 mm Hg (0,45%) în grupul FB. Un avantaj pentru grupul FB a fost reducerea proteinei C reactive (CRP). În săptămâna 40, nivelurile CRP în grupul FB au scăzut cu o medie de 4,1 (30,1%), în timp ce în grupul MD au scăzut cu o medie de 3,1 (40,7%).48

Suplimente cu fibre

O cantitate imensă de dovezi clinice indică faptul că creşterea cantităţii de fibre alimentare promovează pierderea în greutate. Cele mai bune surse suplimentare de fibre pentru pierderea în greutate sunt PGX (discutat mai jos), glucomananul, guma karaya, psyllium, chitina, guma guar şi pectina, deoarece sunt fibre vâscoase, solubile în apă. Atunci când sunt luate cu apă înainte de mese, aceste surse de fibre se leagă de apa din stomac pentru a forma o masă gelatinoasă care induce senzaţia de saţietate. Ca urmare, indivizii sunt mai puţin susceptibili de a mânca în exces.

Cu toate acestea, beneficiile fibrei depăşesc acest efect mecanic. S-a demonstrat că suplimentele cu fibre îmbunătăţesc controlul zahărului din sânge, scad nivelul de insulină şi reduc numărul de calorii absorbite de organism. În unele dintre studiile clinice care demonstrează pierderea în greutate, s-a demonstrat că suplimentele cu fibre reduc numărul de calorii absorbite cu 30 până la 180 pe zi. Deşi modestă, această reducere a caloriilor ar duce, pe parcursul unui an, la o pierdere în greutate de 3 până la 18 lb.49,50.

Mai multe studii au folosit gumă de guar, o fibră solubilă în apă obţinută din fasolea de ciorchini indiană (Cyamopsis tetragonoloba), cu rezultate bune (Tabelul 192-3).51'62 Într-un studiu, nouă femei cu greutatea cuprinsă între 160 şi 242 lb au primit 10 g de gumă de guar imediat înainte de prânz şi cină. Li s-a spus să nu-şi modifice în mod conştient obiceiurile alimentare. După 2 luni, femeile au raportat o scădere în greutate medie de 9,4 lb. S-au observat reduceri şi pentru nivelurile de colesterol şi trigliceride.51

Studiile cu fibre solubile în tratamentul nivelurilor crescute de colesterol au arătat un efect dependent de doză.49,50 Suplimentele alimentare cu fibre par să exercite un efect dependent de doză şi în studiile de scădere în greutate. Prin urmare, pentru a obţine cel mai mare beneficiu, doza ar trebui să fie cât mai mare posibil. Deoarece fibrele solubile în apă sunt fermentate de bacteriile intestinale, se poate produce o cantitate mare de gaz, ceea ce duce la creşterea flatulenţei şi a disconfortului abdominal. Pacienţii trebuie sfătuiţi să înceapă cu o doză între 1 şi 2 g înainte de masă şi la culcare şi să crească treptat doza la 5 g.

Mai multe studii au folosit PGX (PolyGlycopleX), o nouă matrice polizaharidă naturală compusă din trei compuşi naturali (glucomanan, alginat şi gumă xantan) combinaţi într-un proces brevetat care îi conduce să se unească şi să formeze o matrice complet nouă, care este cea mai vâscoasă fibră cunoscută până în prezent.63,64.

Reduce apetitul şi promovează pierderea eficientă în greutate65,66

Creşterea nivelului de compuşi care blochează apetitul şi favorizează saţietatea67

Scăderea nivelului de compuşi care stimulează supraalimentarea65

Reduceţi nivelurile de glucoză din sânge postprandiale (după masă) şi întârziate (a doua masă) atunci când sunt adăugate sau luate împreună cu alimente68,69

Reduceţi indicele glicemic al oricărui aliment sau băutură cu 15% până la 70%68,69

Creşte sensibilitatea la insulină şi scade nivelul de insulină din sânge70

Stabilizaţi controlul zahărului din sânge la persoanele supraponderale şi obeze

Scăderea colesterolului din sânge şi a trigliceridelor65,66

PGX este disponibil într-o capsulă moale de gelatină, sub formă de granule pentru a fi adăugate în alimente şi băuturi şi într-un amestec de băuturi înlocuitoare de masă. Doza tipică este de 2,5 până la 5 g înainte de fiecare masă. PGX are un profil de siguranţă excelent.71 Ca şi în cazul altor surse de fibre alimentare, pentru a evita efectele secundare minore - cum ar fi creşterea gazelor, balonarea, scaunele moale sau constipaţia - este mai bine să începeţi cu cantităţi mici şi apoi să creşteţi treptat doza în decurs de câteva zile până la o săptămână.

Crom

Unul dintre obiectivele cheie pentru îmbunătăţirea pierderii în greutate este creşterea sensibilităţii celulelor corpului la insulină. Cromul joacă un rol cheie în sensibilitatea celulară la insulină. În unele studii clinice la diabetici, s-a demonstrat că suplimentarea dietei cu crom scade nivelul de glucoză a jeun, îmbunătăţeşte toleranţa la glucoză, scade nivelul de insulină şi scade nivelul colesterolului total şi al trigliceridelor, în acelaşi timp creşte nivelul de HDL-C (vezi capitolul 161). S-a demonstrat că suplimentarea cu crom scade greutatea corporală, dar creşte masa corporală slabă, probabil ca urmare a sensibilităţii crescute la insulină. Într-un studiu, pacienţilor li s-a administrat crom legat de acid picolinic (picolinat de crom) în una din trei doze zilnice timp de 2,5 luni: placebo, 200 mcg sau 400 mcg. Grupul care a luat placebo a pierdut doar 0,4 lb. Şi mai impresionant a fost faptul că grupurile de crom au câştigat mai mult muşchi (1,4 lb faţă de 0,2 lb) decât cei care au primit placebo. Rezultatele au fost cele mai izbitoare la subiecţii în vârstă şi la bărbaţi. Bărbaţii care au luat picolinat de crom au pierdut de peste şapte ori cantitatea de grăsime corporală decât cei care au luat placebo (7,7 lb faţă de 1 lb). Cu toate acestea, o creştere a procentului de greutate corporală slabă cu suplimentarea cu crom poate fi

limitată la bărbaţi, deoarece două studii clinice la femei implicate într-un program de exerciţii nu au arătat nicio modificare semnificativă a compoziţiei corporale cu suplimentarea cu crom.73,74 Doza de 400 mcg este mai eficientă decât doza de 200 mcg (Tabelul 192-4). Mai multe studii recente cu picolinat de crom la doze de 1000 mcg/zi nu au arătat niciun beneficiu, indicând că efectul cromului este probabil limitat la restabilirea şi menţinerea concentraţiilor optime de crom în ţesut faţă de orice efect farmacologic.

TABELUL 192-4 Efectele 200 versus 400 mcg/zi ale

Picolinat de crom timp de 2,5 luni

Trigliceride cu lanţ mediu

Trigliceridele cu lanţ mediu (MCT) sunt grăsimi saturate (extrase din uleiul de cocos) cu lungimea de la 6 la 12 lanţuri de carbon. MCT-urile sunt folosite de organism în mod diferit de trigliceridele cu lanţ lung (LCT), care sunt cele mai abundente grăsimi găsite în natură. LCT-urile sunt grăsimile de depozitare atât pentru oameni, cât şi pentru plante şi au o lungime de la 18 la 24 de atomi de carbon. Această diferenţă de lungime face o diferenţă substanţială în modul în care MCT-urile şi LCT-urile sunt metabolizate. Spre deosebire de grăsimile obişnuite, MCT-urile par să promoveze mai degrabă pierderea în greutate decât creşterea în greutate.

MCT-urile pot promova pierderea în greutate prin creşterea termogenezei şi a consumului de energie.77,78 În schimb, LCT-urile sunt de obicei stocate în depozitele de grăsime şi deoarece energia lor este conservată şi o dietă bogată în grăsimi tinde să scadă rata metabolică. Într-un studiu, efectul termogenic al unei diete bogate în calorii care conţine 40% grăsimi ca MCT a fost comparat cu una care conţine 40% grăsimi ca LCT. Efectul termogenic (calorii irosite la 6 ore după masă) al MCT a fost aproape de două ori mai mare decât cel al LCT-120 faţă de 66 de calorii. Cercetătorii au ajuns la concluzia că excesul de energie furnizat de grăsimi sub formă de MCT nu ar fi stocat eficient sub formă de grăsime, ci mai degrabă irosit sub formă de căldură. Un studiu ulterior a demonstrat că uleiul MCT administrat pe o perioadă de 6 zile poate creşte termogeneza indusă de dietă cu 50%.80

Într-un alt studiu, cercetătorii au comparat mesele individuale de 400 de calorii compuse în întregime din MCT-uri sau LTC-uri.81 Efectul termic al MCT-urilor timp de 6 ore a fost de trei ori mai mare decât cel al LCT-urilor. În plus, în timp ce LCT-urile au crescut nivelul de grăsime din sânge cu 68%, MCT-urile nu au avut niciun efect asupra nivelului de grăsime din sânge. Cercetătorii au ajuns la concluzia că înlocuirea MCT-urilor cu LCT ar produce pierderea în greutate atâta timp cât nivelul caloric rămâne acelaşi.

Într-un studiu dublu-orb, 101 subiecţi hipertriacilglicerolemici au fost repartizaţi aleatoriu pentru a ingera 25 până la 30 g/zi de ulei MCT sau LCT ca singur ulei de gătit timp de 8 săptămâni consecutive. În comparaţie cu subiecţii cu IMC între 24 şi 28 din grupul LCT, subiecţii corespunzători din grupul MCT au prezentat scăderi semnificativ mai mari ale

greutăţii corporale, IMC, grăsime corporală, circumferinţa taliei (WC), raportul dintre WC şi circumferinţa şoldului (HC), suprafaţa totală de grăsime şi zona de grăsime subcutanată în abdomen, precum şi nivelul scăzut de trigliceride din sânge (LDC) şi lipoproteină-colesterol. saptamana 8.82

Pentru a obţine beneficii de la MCT, o dietă trebuie să rămână săracă în LCT. MCT-urile pot fi folosite ca uleiuri pentru sosurile de salate, tartine de paine sau pur si simplu luate ca suplimente. O recomandare bună de dozare pentru MCT este de 1 până la 2 linguri pe zi.

Pacienţii diabetici şi persoanele cu boală hepatică trebuie monitorizate îndeaproape atunci când utilizează MCT, deoarece pot dezvolta cetoacidoză.

Hidroxicitrat

Hidroxicitratul (HCA) este o substanţă naturală izolată din fructul tamarindului Malabar (Garcinia cambogia). Acesta este un fruct gălbui de mărimea unei portocale, cu coajă subţire şi brazde adânci, asemănător unui dovleac ghindă. Este originar din sudul Indiei, unde este uscat şi folosit pe scară largă în curry. Fructele uscate conţin aproximativ 30% acid hidroxicitric.

HCA s-a dovedit a fi un inhibitor lipogenic puternic la animale.83,84 Nu a fost încă dovedit dacă demonstrează sau nu acest efect la om. Efectele de promovare a pierderii în greutate la animale sunt, probabil, cel mai bine exemplificate într-un studiu care arată că HCA produce o „reducere semnificativă a aportului de alimente şi creştere în greutate corporală" la şobolani.85 HCA poate fi nu numai un inhibitor puternic al producţiei de grăsime, ci şi un supresor al apetitului. Este esenţial, atunci când se utilizează o formulă cu HCA, ca o dietă săracă în grăsimi să fie menţinută, deoarece HCA inhibă doar conversia carbohidraţilor în grăsimi.

În sine, HCA poate oferi un ajutor sigur şi natural pentru pierderea în greutate atunci când este administrat la o doză de 1500 mg de trei ori pe zi. În două studii clinice, un total de 90 de subiecţi cu obezitate moderată (cu vârste cuprinse între 21 şi 50 de ani, IMC > 26) au fost împărţiţi aleatoriu în trei grupuri. Grupului A i sa administrat HCA 4667 mg; grupului B i s-a administrat o combinaţie de HCA 4667 mg, crom legat de niacină 4 mg şi extract de Gymnema sylvestre 400 mg; în timp ce grupului C i s-a administrat un placebo zilnic în trei doze împărţite în mod egal cu 30 până la 60 de minute înainte de mese. Toţi subiecţii au primit o dietă de 2000 kcal/zi şi au participat la un program de mers supravegheat timp de 30 min/zi, 5 zile/săptămână. Optzeci şi doi de subiecţi au finalizat studiul. La sfârşitul a 8 săptămâni, atât greutatea corporală, cât şi IMC au scăzut cu 5,4% în grupul A, LDL-C şi trigliceridele au fost reduse cu 12,9%, respectiv 6,9%, în timp ce nivelurile de HDL-C au crescut cu 8,9%, nivelurile serice de leptine au scăzut cu 38%, nivelul serotoninei a crescut cu 44% metaboliţi urinari5 şi cu 44%. 32% până la 109%. Grupa B a demonstrat schimbări benefice similare, dar în general într-o măsură mai mare. Mai exact, grupa B a redus greutatea corporală şi IMC cu 7,8% şi, respectiv, 7,9%, aportul de alimente a fost redus cu 14,1%, nivelul colesterolului total, LDL-C şi trigliceridelor au fost reduse cu 9,1%, 17,9% şi,

respectiv, 18,1%, în timp ce HDL-C şi, respectiv, nivelul serotoninei au crescut cu 25%, respectiv 25%. Nivelurile leptinei serice au scăzut cu 40,5%, iar excreţia îmbunătăţită a metaboliţilor grăsimilor urinare a crescut cu 146% până la 281%. Nu au fost observate efecte adverse semnificative în niciunul dintre studii.86

5-hidroxitriptofan

Cu mai bine de trei decenii în urmă, cercetătorii au demonstrat că administrarea de 5-HTP la şobolani crescuţi genetic pentru a mânca în exces şi a fi obezi a dus la o reducere semnificativă a aportului de alimente. Cercetările ulterioare au arătat că aceşti şobolani au avut o activitate scăzută a triptofan hidroxilazei, care transformă triptofanul în 5-HTP, ea însăşi transformat ulterior în serotonină. Cu alte cuvinte, aceşti şobolani erau graşi ca urmare a unui nivel scăzut de activitate determinat genetic al enzimei care începe fabricarea serotoninei din triptofan. Prin urmare, aceşti şobolani nu au primit niciodată mesajul să nu mai mănânce până când nu au consumat cantităţi mult mai mari de alimente decât şobolanii normali. Dovezile circumstanţiale indică faptul că mulţi oameni sunt, de asemenea, predispuşi genetic la obezitate, o predispoziţie, care poate implica acelaşi mecanism ca şi la şobolanii predispuşi genetic la obezitate (adică scăderea conversiei triptofanului în 5-HTP şi, ca urmare, scăderea nivelului de serotonină). Prin furnizarea de 5-HTP preformat, acest defect genetic este ocolit şi se produce mai multă serotonină. (Pentru o discuţie completă despre acest nutrient interesant, vezi capitolul 98.)

Primele studii pe animale cu 5-HTP ca ajutor pentru pierderea în greutate au fost urmate de o serie de trei studii clinice umane la femei supraponderale.87'89 Primul studiu a arătat că 5-HTP a fost capabil să reducă aportul caloric şi să promoveze pierderea în greutate, în ciuda faptului că femeile nu au făcut niciun efort conştient pentru a pierde în greutate.87 3 lb.

Al doilea studiu a încercat să determine dacă 5-HTP a ajutat persoanele supraponderale să adere la recomandările dietetice.88 Acest studiu de 12 săptămâni a fost împărţit în două perioade de 6 săptămâni. În primele 6 săptămâni nu au existat recomandări alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni femeile au fost plasate pe o dietă de 1200 de calorii. După cum se arată în Tabelul 192-5, femeile care au luat placebo au pierdut 2,28 lb, în timp ce femeile care au luat 5-HTP au slăbit 10,34 lb.

Ca şi în studiul anterior, 5-HTP pare să promoveze pierderea în greutate prin promovarea saţietăţii, ceea ce duce la consumul de mai puţine calorii la mese. Toate femeile care au luat 5-HTP au raportat saţietate timpurie.

Al treilea studiu cu 5-HTP a fost similar cu cel de-al doilea studiu: în primele 6 săptămâni nu au existat restricţii alimentare, iar pentru a doua 6 săptămâni femeile au fost puse pe o dietă de 1200 de calorii pe zi.89 Grupul care a primit 5-HTP a pierdut în medie 4,39 lb după primele 6 săptămâni şi o medie de lb după 1,6 săptămâni. În comparaţie, grupul placebo a pierdut în medie doar 0,62 lb după primele 6 săptămâni şi 1,87 lb după 12 săptămâni. Lipsa

pierderii în greutate în a doua perioadă de 6 săptămâni în grupul placebo reflectă în mod evident faptul că femeile au avut dificultăţi în a adera la dietă.

Saţietatea precoce a fost raportată de 100% dintre subiecţi în primele 6 săptămâni. În timpul celei de-a doua perioade de 6 săptămâni, chiar şi cu restricţie calorică severă, 90% dintre femeile care au luat 5-HTP au raportat saţietate timpurie. Multe dintre femeile care au primit 5-HTP (300 mg de trei ori pe zi) au raportat greaţă uşoară în primele 6 săptămâni de terapie. Cu toate acestea, simptomul nu a fost niciodată suficient de sever pentru ca vreuna dintre femei să renunţe la studiu. Nu au fost raportate alte efecte secundare.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Un program de succes pentru pierderea în greutate trebuie să fie în concordanţă cu cele patru pietre de temelie ale unei bune sănătăţi:

Dieta corecta

Exerciţiu adecvat

O atitudine mentală pozitivă

Sprijinul potrivit pentru organism prin măsuri naturale

Toate aceste componente sunt critice şi interdependente.

Dieta

Recomandările date în capitolul 44 trebuie urmate. Proteinele adecvate sunt foarte importante, 2 g per kg de greutate corporală.

TABELUL 192-5 Impactul 5-HTP asupra pierderii în greutate

Suport psihologic

Trebuie luată în considerare trimiterea către consiliere. Persoanele supraponderale au tendinţa de a suferi atacuri grele asupra stimei de sine şi imaginii de sine.

Stil de viaţă

Exerciţiile fizice sunt absolut esenţiale pentru un program eficient de slăbire. Recomandările sunt date în capitolul 36.

Suplimente

Fibre vâscoase, solubile (de exemplu, PGX): 2,5 până la 5 g înainte de masă

5-HTP: început cu 50 până la 100 mg cu 20 de minute înainte de mese timp de 2 săptămâni şi apoi dublat (până la maximum 300 mg) dacă pierderea în greutate este mai mică de 1

lb/săptămână. Dozele mai mari de 5-HTP (de exemplu, 300 mg) sunt asociate cu greață, dar acest simptom dispare după 6 săptămâni de utilizare.

Crom: 200 până la 400 mcg/zi

Trigliceride cu lanț mediu: 1 până la 2 linguri încorporate în dietă

Medicina Botanica

Hidroxicitrat (din G. cambogia): 1500 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Jia H, Lubetkin EI. Tendințele în anii de viață pierduți ajustați în funcție de calitate au contribuit la fumat și obezitate. Am J Prev Med. 2010 februarie;38(2):138-144.

Jia H, Lubetkin EI. Anii de viață ajustați în funcție de calitatea obezității, pierduți în SUA din 1993 până în 2008. Am J Prev Med. 2010 septembrie;39(3):220-227.

Centre pentru Controlul Bolilor. Semne vitale: prevalența obezității specifice în rândul adulților - Statele Unite ale Americii, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:951-955.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalența și tendințele obezității în rândul adulților din SUA, 1999-2008. JAMA. 2010;303(3):235-241.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalența indicelui de masă corporală ridicat la copiii și adolescenții din SUA, 2007-2008. JAMA. 2010;303(3):242-249.

Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Indicele de masă corporală și mortalitatea la 1,46 milioane de adulți albi. N Engl J Med. Dec 2010;363(23): 2211-2219.

Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW și colab. Cheltuielile medicale anuale atribuibile obezității: estimări specifice plătitorilor și serviciilor. Afaceri de sănătate. 2009;5:W822-W831.

Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R. Asocierea dintre vizionarea televiziunii la copii și adolescenți și sănătatea adulților: un studiu longitudinal de cohortă de naștere. Lancet. 2004;364:257-262.

Hu FB, Li TY, Colditz GA şi colab. Vizionarea la televizor şi alte comportamente sedentare în legătură cu riscul de obezitate şi diabet zaharat de tip 2 la femei. JAMA. 2003;289:1785-1791.

Havel PJ. Actualizare privind hormonii adipocitari: reglarea echilibrului energetic şi metabolismul carbohidraţilor/lipidelor. Diabet. 2004;53(supliment 1):S143-S151.

Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Disfuncţiile adipocitelor care leagă obezitatea de rezistenţa la insulină şi diabetul de tip 2. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 mai;9(5): 367-377.

Small CJ, Bloom SR. Hormonii intestinali şi controlul apetitului. Tendinţe Endocrinol Metab. 2004;15:259-263.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibarea aportului alimentar la subiecţii obezi de către peptida YY3-36. N Engl J Med. 2003;349:941-948.

Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS şi colab. Nivelurile plasmatice de grelină după pierderea în greutate indusă de dietă sau intervenţia chirurgicală de bypass gastric.

N Engl J Med. 2002;346:1623-1630.

Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Colecistokinina plasmatică este asociată cu măsuri subiective de saţietate la femei. Am J Clin Nutr. 2002;76:659-667.

Bourdon I, Olson B, Backus R, et al. Fasolea, ca sursă de fibre alimentare, creşte răspunsul colecistochininei şi apolipoproteinei b48 la mesele de testare la bărbaţi. J Nutr. 2001;131:1485-1490.

Heini AF, Lara-Castro C, Schneider H, et al. Efectul fibrei de guar hidrolizate asupra hormonilor de saţietate şi de saţietate postprandiali şi postprandiali: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo în timpul pierderii controlate în greutate. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22:906-909.

Naslund E, Barkeling B, King N, et al. Aportul de energie şi apetitul sunt suprimate de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) la bărbaţii obezi. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999;23:304-311.

Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, et al. Oxintomodulina suprimă pofta de mâncare şi reduce aportul de alimente la oameni. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4696-4701.

Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, et al. Polipeptida pancreatică reduce apetitul şi aportul de alimente la oameni. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3989-3992.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibarea aportului alimentar la subiecţii obezi de către peptida YY3-36. N Engl J Med. 2003;349: 941-948.

Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, et al. Nivelurile plasmatice de grelină şi scorurile de foame la oameni care iniţiază mesele în mod voluntar, fără indicii legate de timp şi alimente. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004;287:E297-E304.

Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, et al. Modularea dependentă de insulină a concentraţiilor plasmatice de grelină şi leptina este mai puţin pronunţată la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Diabet. 2003;52:1792-1798.

Laville M, Cornu C, Normand S, et al. Scăderea termogenezei induse de glucoză la debutul obezităţii. Am J Clin Nutr. 1993;57:851-856.

Ravussin E, Acheson KJ, Vernet O, et al. Dovezi că rezistenţa la insulină este responsabilă pentru scăderea efectului termic al glucozei în obezitatea umană. J Clin Invest. 1985;76:1268-1273.

Nelson KM, Weinsier RL, James LD, et al. Efectul reducerii în greutate asupra consumului de energie în repaus, a utilizării substratului şi a efectului termic al alimentelor la femeile cu obezitate moderată. Am J Clin Nutr. 1992;55:924-933.

Schulz LO. Ţesutul adipos brun: reglarea termogenezei şi implicaţii pentru obezitate. J Am Dieta Asoc. 1987;87:761-764.

Sims EA, Danforth Jr E, Horton ES, et al. Efectele endocrine şi metabolice ale obezităţii experimentale la om. Recent Prog Horm Res. 1973;29:457-496.

Leibel RL, Hirsch J. Necesarul redus de energie la pacientii obezi redusi. Metabolism. 1984;33:164-170.

Eck LH, Klesges RC, Hanson CL, et al. Copii cu risc familial de obezitate: o examinare a aportului alimentar, a activităţii fizice şi a stării de greutate. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:71-78.

Wurtman RJ, Wurtman JJ. Serotonina cerebrală, pofta de carbohidraţi, obezitatea şi depresia. Adv Exp Med Biol. 1996;398:35-41.

Wurtman J, Suffes S. Soluţia de serotonină. New York: Fawcett Columbine; 1996.

Goodwin GM, Cowen PJ, Fairburn CG,

et al. Concentraţiile plasmatice de triptofan şi dieta. BMJ. 1990;300:1499-1500.

Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Scăderea în greutate, exerciţiile fizice sau ambele şi funcţia fizică la adulţii în vârstă obezi. N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1218-1229.

Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, et al. Antrenamentul previne refacerea grăsimii viscerale timp de 1 an după pierderea în greutate. Obezitatea. 2010 Apr;18(4):690-695.

Wing RR, Phelan S. Întreținerea pierderii în greutate pe termen lung. Am J Clin Nutr. 2005 iulie;82(suppl 1):S222-S225.

Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diete cu conţinut ridicat sau scăzut de proteine şi indice glicemic pentru menţinerea pierderii în greutate. N Engl J Med. 25 noiembrie 2010;363(22):2102-2113.

Dennis EA, Dengo AL, Comber DL şi colab. Consumul de apă creşte pierderea în greutate în timpul unei intervenţii de dietă hipocalorică la adulţii de vârstă mijlocie şi în vârstă. Obezitatea. 2010 februarie;18(2):300-307.

Foster GD, Wyatt HR, Hill JO şi colab. Un studiu randomizat al unei diete sărace în carbohidraţi pentru obezitate. N Engl J Med. 2003;348: 2082-2090.

Hays NP, Starling RD, Liu X şi colab. Efectele unei diete ad libitum cu conţinut scăzut de grăsimi şi bogate în carbohidraţi asupra greutăţii corporale, compoziţiei corporale şi distribuţiei grăsimilor la bărbaţi şi femei în vârstă. Arch Intern Med. 2004;164:210-217.

Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. Efectele dietelor sărace în carbohidraţi comparativ cu dietele convenţionale de slăbire la adulţii cu obezitate severă: urmărirea pe un an a unui studiu randomizat. Ann Intern Med. 2004;140: 769-777.

Yancy Jr WS, Olsen MK, Guyton JR, et al.

O dietă cetogenă cu conţinut scăzut de carbohidraţi versus o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi pentru a trata obezitatea şi hiperlipidemia. Ann Intern Med. 2004;140: 769-777.

Noakes M, Foster PR, Keogh JB, et al. Înlocuitorii mesei sunt la fel de eficiente ca dietele structurate de slăbit pentru tratarea obezităţii la adulţii cu caracteristici ale sindromului metabolic. J Nutr. 2004;134: 1894-1899.

Ashley JM, St Jeor ST, Perumean-Chaney S, şi colab. Inlocuitori de masa in interventia in greutate. Obes Res. 2001;9 (supliment 4): S312-S320.

Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M. Valoarea meselor structurate pentru managementul greutăţii: factori de risc şi menţinerea greutăţii pe termen lung. Obes Res. 2001;9 (supliment 4): S284-S289.

Allison DB, Gadbury G, Schwartz LG şi colab. O nouă formulă de înlocuire a mesei pe bază de soia pentru pierderea în greutate în rândul persoanelor obeze: un studiu clinic controlat randomizat. Eur J Clin Nutr. 2003;57: 514-522.

Treyzon L, Chen S, Hong K şi colab. Un studiu controlat de îmbogăţire cu proteine a înlocuitorilor de masă pentru reducerea greutăţii cu reţinerea masei corporale slabe. Nutr J. 27 august 2008;7:23.

Davis LM, Coleman C, Kiel J, et al. Eficacitatea unui plan de dietă de înlocuire a mesei în comparaţie cu un plan de dietă bazat pe alimente după o perioadă de pierdere în greutate şi de menţinere a greutăţii: un studiu controlat randomizat. Nutr J. 2010 Mar 11;9:11.

Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Fibrele alimentare şi reglarea greutăţii. Nutr Rev. 2001;59:129-139.

Spiller GA. Fibre alimentare în sănătate şi nutriţie. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994.

Krotkiewski M. Efectul guar asupra greutăţii corporale, evaluărilor foamei şi metabolismului la subiecţii obezi. Br J Nutr. 1984;52:97-105.

Krotkiewski M, Smith U. Fibre alimentare în obezitate. În: Leeds AR, Avenell A, eds. Perspectivele fibrelor alimentare: recenzii şi bibliografie. Londra: John Libbey; 1985:61-66.

Krotkiewski M. Efectul gumei de guar asupra greutăţii corporale, a evaluării foamei şi a metabolismului la subiecţii obezi. Br J Nutr. 1984;52:97-105.

Anonim. Mai bine decât tărâţele de ovăz. Ştiri ştiinţifice. 1994;145:28.

Walsh DE, Yaghoubian V, Behforooz A. Efectul glucomannanului asupra pacienţilor obezi: un studiu clinic. Int J Obes. 1984;8:289-293.

Biancardi G, Palmiero L, Ghirardi PE. Glucomannan în tratamentul pacienţilor supraponderali cu osteoartroză. Curr Ther Res. 1989;46:908-912.

El-Shebini SM, Hanna LM, Topouzada ST, et al. Rolul pectinei ca agent de slabit. J Clin Biochem Nutr. 1988;4:255-262.

Solum TT, Ryttig KR, Solum E şi colab. Influenţa unei diete bogate în fibre asupra greutăţii corporale, lipidelor serice şi tensiunii arteriale la persoanele uşor supraponderale: o investigaţie randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo, cu dietă şi tablete cu fibre (DumoVital). Int J Obes. 1987;11(suppl 1):67-71.

Ryttig KR, Larsen S, Haegh L. Tratamentul persoanelor supraponderale uşor până la moderat: un studiu dublu-orb controlat cu placebo cu dietă şi tablete cu fibre (DumoVital). Tidsskr Nor Laegeforen. 1984;104: 989-991.

Rossner S, von Zwigbergk D, Ohlin A, et al. Scăderea în greutate cu suplimente alimentare cu fibre: rezultatele a două studii dublu-orb. Acta Med Scand. 1987;222:83-88.

Ryttig KR, Tellnes G, Haegh L, et al.

Un supliment alimentar de fibre şi menţinerea greutăţii după reducerea greutăţii: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pe termen lung. Int J Obes. 1989;13:165-769.

Rigaud D, Ryttig KR, Leeds AR, et al. Excesul de greutate ușoară tratat cu restricție energetică și un supliment alimentar de fibre: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 6 luni. Int J Obezitate. 1990;14:763-771.

Abdelhameed AS, Ang S, Morris GA, et al. Un studiu analitic ultracentrifugă asupra amestecurilor ternare de konjac Glucomannan suplimentat cu alginat de sodiu și gumă xantan. Polimeri carbohidrați. 2010;81:141-148.

Harding SE, Smith IH, Lawson CJ, et al. Studii privind interacțiunile macromoleculare în amestecuri ternare de konjac glucomanan, gumă xantan și alginat de sodiu.

J Carbpol. 2010;10:1016-1020.

Lyon MR, Reichert RG. Efectul unui nou amestec de polizaharide (granule PGX™) asupra pierderii în greutate și a altor parametri de laborator la adulții cu obezitate ușoară până la moderată: o analiză clinică retrospectivă observațională. Altern Med Rev. 2010;15(1):68-75.

Lyon M, Wood S, Pelletier X, et al. Efectele unei suplimente de 3 luni cu o nouă polizaharidă solubilă foarte vâscoasă asupra antropometriei și lipidelor din sânge la adulții supraponderali sau obezi care nu țin dieta.

Dieta J Hum Nutr. 2011;24(4):351-359.

Reimer RA, Pelletier X, Carabin IG. Niveluri plasmatice crescute de PYY după suplimentarea cu fibre funcționale PolyGlycopleX la adulții sănătoși. Eur J Clin Nutr. 2010 oct;64(10):1186-1191.

Brand-Miller JC, Atkinson FS, Gahler RJ și colab. Efectele PGX, o nouă fibră funcțională, asupra glicemiei postprandiale acute și întârziate. Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1488-1493.

Jenkins AL, Kacinik V, Lyon MR și colab. Reducerea glicemiei postprandiale de către noua polizaharidă vâscoasă PGX într-o manieră dependentă de doză, independent de forma alimentară. J Am Coll Nutr. 2010;29(2):92-98.

Vuksan V, Lyon M, Breitman P, et al. Consumul de 3 săptămâni a unui amestec de fibre dietetice foarte vâscos are ca rezultat îmbunătățirea sensibilității la insulină și reducerea grăsimii corporale: rezultatele unui studiu dublu orb, controlat cu placebo. Orlando, FL: Prezentat la cea de-a 64-a reuniune anuală a Asociației Americane de Diabet; 4-8 iunie 2004.

Carabin IG, Lyon MR, Wood S, et al. Suplimentarea dietei cu fibre funcționale PolyGlycoplex este bine tolerată de subiecții sănătoși într-un studiu clinic. Nutr J. 2009 Feb 5;8:9.

Evans GW. Picolinatul de crom este un supliment eficient și sigur. Int J Sport Nutr. 1993;3:117-122.

Campbell WW, Joseph LJ, Anderson RA şi colab. Efectele antrenamentului rezistiv şi picolinatului de crom asupra compoziţiei corporale şi mărimii muşchilor scheletici la femeile în vârstă. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002;12: 125-135.

Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, şi colab. Efectul suplimentelor cu crom şi al exerciţiilor fizice asupra compoziţiei corporale, ratei metabolice de repaus şi parametrii biochimici selectaţi la femeile cu obezitate moderată în urma unui program de exerciţii fizice. J Am Coll Nutr. 2001;20:293-306.

Yazaki Y, Faridi Z, Ma Y, et al. Un studiu pilot al picolinatului de crom pentru pierderea în greutate. J Complement Altern Med. 2010 Mar;16(3):291-299.

Iqbal N, Cardillo S, Volger S, et al. Picolinatul de crom nu îmbunătăţeşte caracteristicile cheie ale sindromului metabolic la adulţii obezi nediabetici. Metab Syndr Relat Disord. 2009 Apr;7(2):143-150.

Baba N, Bracco EF, Hashim SA. Termogeneză îmbunătăţită şi depunere diminuată de grăsime ca răspuns la supraalimentarea cu o dietă care conţine trigliceride cu lanţ mediu. Am J Clin Nutr. 1982;35:678-682.

St-Onge MP, Jones PJ. Creşterea mai mare a oxidării grăsimilor cu consumul de trigliceride cu lanţ mediu în comparaţie cu trigliceridele cu lanţ lung este asociată cu o greutate corporală iniţială mai mică şi o pierdere mai mare a ţesutului adipos subcutanat. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27:1565-1571.

St-Onge MP, Ross R, Parsons WD şi colab. Trigliceridele cu lanţ mediu cresc consumul de energie şi scad adipozitatea la bărbaţii supraponderali. Obes Res. 2003;11:395-402.

Seaton TB, Welle SL, Warenko MK şi colab. Efectul termic al trigliceridelor cu lanţ mediu şi lung la om. Am J Clin Nutr. 1986;44:630-634.

Hill JO, Peters JC, Yang D şi colab. Termogeneza la om în timpul supraalimentării cu trigliceride cu lanţ mediu. Metabolism. 1989;38:641-648.

Zhang Y, Liu Y, Wang J, şi colab. Triacilglicerolii cu lanţ mediu şi lung reduc grăsimea corporală şi triacilglicerolii din sânge la indivizii chinezi hipertriacilglicerolemici, supraponderali, dar nu obezi. Lipidele. 2010 iunie;45(6):501-510.

Chee H, Romsos DR, Leveille GA. Influenţa (-)-hidroxicitratului asupra lipogenezei la pui şi şobolani. J Nutr. 1977;107:112-119.

Sullivan AC, Triscari J, Hamilton JG, et al. Efectul (-)-hidroxicitratului asupra acumulării de lipide la şobolan. I. Lipogeneza. Lipidele. 1974;9:121-128.

Rao RN, Sakariah KK. Efectul hipolipemiant şi antiobezitate al acidului (-)-hidroxicitric. Nutr Res. 1988;8:209-212.

Preuss HG, Garis RI, Bramble JD şi colab. Eficacitatea unei noi săruri de calciu/potasiu a acidului (-)-hidroxicitric în controlul greutăţii. Int J Clin Pharmacol Res. 2005;25(3): 133-144.

Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al. Efectele administrării orale de 5-hidroxitriptofan asupra comportamentului alimentar la subiecţii de sex feminin adulţi obezi. J Transm. Neural. 1989;76:109-117.

Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al. Efectele 5-hidroxitriptofanului asupra comportamentului alimentar şi aderării la prescripţiile alimentare la subiecţii adulţi obezi. Adv Exp Med Biol. 1991;294:591-593.

Cangiano C, Ceci F, Cascino A, et al. Comportamentul alimentar şi respectarea prescripţiilor alimentare la subiecţii adulţi obezi trataţi cu 5-hidroxitriptofan. Am J Clin Nutr. 1992;56:863-867.

CAPITOLUL 193

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptome clinice - rigiditate uşoară dimineaţa devreme, rigiditate după perioadele de odihnă, durere care se agravează la utilizarea articulaţiilor şi pierderea funcţiei articulare

Semne clinice — sensibilitate locală; umflarea ţesuturilor moi; crepita articulară; umflarea oaselor; mobilitate restrânsă; Nodurile lui Heberden (articulaţiile interfalangiene proximale) sau cele mai puţin frecvente ale lui Bouchard (articulaţiile interfalangiene distale) sau ambele; şi alte semne de pierdere degenerativă a cartilajului articular

Constatări cu raze X – spaţii articulare înguste, osteofite, densitate crescută a osului subcondral, scleroză subcondrală, chisturi osoase, umflare a ţesuturilor moi şi umflare periarticulară

P CONSIDERAŢII GENERALE

Osteoartrita (OA), sau boala degenerativă a articulaţiilor, este caracterizată prin degenerarea articulaţiilor, pierderea cartilajului şi modificări ale osului subcondral. Este de departe cea mai comună formă de artrită. Se estimează că peste 40 de milioane de americani au OA, iar OA este considerată a fi responsabilă pentru 25% din toate vizitele la cabinete la medicii primari. În timp ce 80% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani vor avea dovezi radiografice de OA semnificativă, doar 60% vor prezenta simptome. Bărbaţii şi femeile sunt afectaţi în mod egal, dar simptomele apar mai devreme şi par a fi mai severe la femei. Incidenţa OA creşte dramatic odată cu vârsta şi indicele de masă corporală (în special OA a genunchiului).1-3 Tabelul 193-1 enumeră unele dintre bolile despre care se crede acum că sunt OA ale articulaţiilor specifice.

Articulaţiile care poartă greutăţi şi articulaţiile periferice şi axiale sunt articulaţiile afectate în principal de modificările degenerative asociate cu OA. Are loc o mare distrugere a

cartilajului hialin, urmată de întărirea şi formarea unor pinteni osoşi mari (osteofiţi calcificaţi) în marginile articulaţiilor. Durerea, deformarea şi limitarea mişcării articulaţiilor rezultă din această degenerare. Inflamaţia este de obicei minimă.

OA este împărţită în două categorii, primară şi secundară.4 În OA primară, procesul degenerativ de „uzură" apare după deceniile a cincea şi a şasea, fără anomalii predispozante aparente. Efectele cumulate ale deceniilor de utilizare duc la modificări degenerative prin stresarea matricei de colagen a cartilajului. Deteriorarea cartilajului are ca rezultat eliberarea de enzime care distrug componentele de colagen. Odată cu îmbătrânirea, capacitatea de a reface şi sintetiza structurile normale de colagen scade.

OA secundară este asociată cu unii factori predispozanţi care pot fi responsabili pentru modificările degenerative. Astfel de factori includ următorii:

Anomalii congenitale ale structurii sau funcţiei articulaţiilor (de exemplu, hipermobilitate şi suprafeţe articulare cu forme anormale)

Traume (de exemplu, obezitate, fracturi de-a lungul suprafeţelor articulare, intervenţii chirurgicale)

Depunerea de cristale

Prezenţa cartilajului anormal

Boală inflamatorie anterioară a articulaţiei (de exemplu, artrită reumatoidă, gută, artrită septică)

Caseta 193-1 rezumă numeroşii factori implicaţi în patogeneza OA.

Una dintre cele mai interesante caracteristici clinice ale OA este lipsa corelaţiei dintre severitatea acesteia, determinată de o radiografie şi gradul durerii. În unele cazuri, articulaţia pare normală, cu puţină sau deloc îngustarea spaţiului articular, dar durerea poate fi chinuitoare. În schimb, există cazuri în care există o deformare uriaşă, dar puţină sau deloc durere. De fapt, aproximativ 40% dintre indivizii cu cea mai proastă radiografie

CASETA 193-1 Etiologia multifactorială a osteoartritei

Hipermobilitate/instabilitate articulară

Modificări legate de vârstă în mecanismele de reparare a matricei de colagen

Factori hormonali şi de gen

Biochimie alterată

Predispoziţie genetică

Inflamaţie

Fracturi şi deteriorări mecanice

Boala inflamatorie a articulaţiilor

Acromegalie

Alţii

clasificarea pentru OA sunt fără durere.5 Cauza exactă a durerii în OA nu este încă bine definită, dar există numeroase cauze potenţiale (Casa 193-2). Depresia şi anxietatea par să mărească experienţa durerii OA.

P DIAGNOSTIC

Debutul OA poate fi subtil. Redoarea articulaţiilor matinale este adesea primul simptom. Pe măsură ce boala progresează, durerea la mişcare a articulaţiei implicate este agravată prin activitate prelungită şi ameliorată prin odihnă. De obicei, nu există semne evidente de inflamaţie.

Tabloul clinic specific variază în funcţie de articulaţia implicată. Boala mâinilor duce la durere şi limitarea utilizării. Implicarea genunchiului produce durere, umflare şi instabilitate. OA a şoldului provoacă durere locală şi şchiopătare. OA spinală (care este obişnuită) poate duce la compresia nervilor şi a vaselor de sânge, provocând durere şi insuficienţă vasculară.

Prezentarea clasică a OA este uşor de distins de alte artrite, în special de artrita reumatoidă, care este de obicei asociată cu mult mai multă inflamaţie a ţesuturilor moi din jur. După un istoric medical detaliat şi un examen fizic, cel mai bun instrument de diagnostic pentru a confirma diagnosticul de OA este o radiografie a articulaţiei suspectate. Constatarea clasică în articulaţiile afectate de OA este îngustarea spaţiului articular, pierderea cartilajului şi prezenţa pintenilor osoşi (osteofite). Caseta 193-3 enumeră cauzele importante ale diagnosticării greşite a OA.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Datele colectate de la cele mai timpurii leziuni până la cele mai avansate stadii ale OA clinică sugerează că răspunsul celular şi tisular este intenţionat şi vizează repararea defectelor anatomice. Procesul care contribuie la OA pare a fi arestat şi uneori

Os

Ridicarea periostală de către osteofite

Microfracturi trabeculare

Presiune asupra osului subcondral

Hipertensiune arterială în măduva osoasă

Nealinierea articulară sau deteriorarea suprafeței

Inflamația sinovială

Ciupirea vilozităților sinoviale

Distensia capsulei articulare

Inflamație periarticulară

Leziuni ligamentare

reversibil. Scopul terapeutic major ar trebui să fie acela de a îmbunătăți în cele din urmă repararea matricei de colagen și regenerarea de către celulele țesutului conjunctiv.6,7

Mai multe studii au încercat să determine „cursul natural" al OA.7,8 Un grup de cercetători a studiat cursul OA al șoldului pe o perioadă de 10 ani. Toți subiecții au prezentat modificări pseudochistice care sugerează OA avansată, dar cercetătorii au raportat o îmbunătățire clinică marcată și o recuperare radiologică a spațiului articular în 14 din 31 de șolduri.8 Autorii nu au aplicat intenționat nicio terapie și au considerat rezultatele lor ca reflectând cursul natural al bolii. Aceste rezultate, precum și altele, ridică îngrijorarea serioasă că intervenția medicală poate promova de fapt progresia bolii.

Tratamentul farmacologic convențional

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au devenit principalul tratament al OA în medicina convențională. Deși aceste medicamente oferă o ameliorare simptomatică pe termen scurt, ele pot crește de fapt rata de degenerare a cartilajului articular. Studiile experimentale au arătat că aspirina și alte AINS inhibă sinteza matricei de colagen și accelerează distrugerea cartilajului.9 Unele studii clinice retrospective au arătat că utilizarea AINS este asociată cu accelerarea OA și creșterea distrugerii articulațiilor.10-13 Simplu spus, AINS par să suprime simptomele, dar accelerează progresia OA. În plus, este puțin probabil ca un pacient să moară din cauza OA, dar utilizarea AINS este asociată cu un risc semnificativ de mortalitate. În cazul AINS mai vechi, riscul este legat în primul rând de sângerarea gastrointestinală, în timp ce noii inhibitori ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) celecoxib (Celebrex) și rofecoxib (Vioxx) au fost asociați cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare.

Kinetoterapie

Dinamica musculo-scheletică distorsionată joacă un rol în stresarea anormală a articulațiilor implicate. În ciuda acestui concept relativ simplu, abia recent această idee a fost cercetată. Un studiu de 18 luni pe 230 de pacienți cu osteofite tibiofemurale și cel puțin o oarecare dificultăți în activitatea care necesită genunchi a arătat în mod concludent că

pacienţii cu aliniere în varus au avut un risc de patru ori mai mare de progresie a OA medială. Nu

CASETA 193-4 Abordări nonfarmacologice ale durerii în osteoartrita

acupunctura

Ajutoare psihologice

Exercita

Kinetoterapie

Ultrasunete

Stimularea nervoasă transcutanată

în mod surprinzător, aceşti cercetători au aflat că declinul a fost mai mare pentru cei cu dezechilibre mai extinse. Acest lucru documentează în mod clar importanţa luării în considerare a dinamicii musculo-scheletale în evaluarea oricărui subiect care se prezintă cu OA. Cei cu aliniere greşită ar putea fi nevoiţi să ia în considerare terapii de manipulare manuală, orteze şi ajustări ale extremităţilor, împreună cu tehnici precum terapia obişnuită prin masaj, pentru a relaxa muşchii hipertoni. Din punct de vedere al prevenirii, evaluarea şi tratarea persoanelor mai tinere poate, de asemenea, să scadă riscul de OA mai târziu în viaţă.

Pe lângă abordarea problemelor de aliniere, diferite modalităţi de terapie fizică (de exemplu, exerciţii fizice, căldură, frig, diatermie, ultrasunete) sunt adesea benefice în îmbunătăţirea mobilităţii articulare şi reducerea durerii în OA, mai ales atunci când sunt administrate în mod regulat (Caseta 193-4). Se crede că mare parte din beneficiile terapiei fizice se datorează obţinerii unei hidratări adecvate în capsula articulară.

Studiile clinice şi experimentale par să indice că diatermia cu unde scurte poate fi de cel mai mare beneficiu.15-17 Combinarea terapiei cu diatermie cu unde scurte cu masaj periodic cu gheaţă, odihnă şi exerciţii adecvate pare a fi cea mai eficientă abordare. Ultrasunetele şi terapia cu laser s-au dovedit, de asemenea, a fi utile.18,19

Cele mai bune exerciţii sunt izometrice şi înot. Aceste tipuri de exerciţii cresc circulaţia către articulaţie şi întăresc muşchii din jur, fără a exercita o presiune excesivă asupra articulaţiilor. S-a demonstrat că creşterea forţei cvadricepsului îmbunătăţeşte caracteristicile clinice şi reduce durerea în OA a genunchiului.20 Programele de mers pe jos ajută la îmbunătăţirea stării funcţionale şi, de asemenea, ameliorează durerea la pacienţii cu OA a genunchiului.21 Terapiile fizice specifice pacientului pot fi, de asemenea, utile. De exemplu, patru adulţi mai în vârstă cu OA de mână au beneficiat de un joc de la tastatură timp de 20 de minute pe zi, 4 zile pe săptămână.22

Consideraţii legate de dietă şi exerciţii fizice

Terapia dietetică implică în primul rând atingerea unei greutăţi corporale normale şi îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină, deoarece excesul de greutate înseamnă un stres crescut asupra articulaţiilor care suportă greutatea afectate de OA. Obezitatea este un factor de risc major pentru OA a genunchiului şi există, de asemenea, dovezi considerabile care leagă OA de sindromul metabolic, datorită efectelor negative pe care rezistenţa la insulină, adipokinele inflamatorii şi alte caracteristici ale acestui sindrom le au asupra inflamaţiei şi structurilor articulare.23 Insulina stimulează condrocitele pentru a creşte sinteza şi asamblarea proteoglicanilor. Deoarece cea mai proeminentă schimbare precoce observată în cartilajul articular în OA este o scădere atât a conţinutului de proteoglicani, cât şi a stării de agregare, insensibilitatea sau deficienţa la insulină predispune la OA.

Scăderea în greutate, posibil datorită unei combinaţii de factori mecanici şi fiziologici, reduce riscul de OA şi, de asemenea, sa demonstrat că reduce durerea şi îmbunătăţeşte funcţia cartilajului în OA existentă, mai ales atunci când este combinată cu efort. Când se dezvoltă durerea de OA, persoanele care suferă tind adesea să reducă activitatea, ceea ce la rândul său scade forţa musculară. Slăbiciunea musculară mai mare creşte uzura articulaţiilor, iar inactivitatea poate duce la creşterea în greutate, ceea ce poate exacerba OA, făcând acest ciclu să se repete. În plus, pacienţii cu diabet şi probleme cardiovasculare îşi pot creşte, de asemenea, riscurile pentru aceste boli pe măsură ce exerciţiile fizice se diminuează. Pierderea în greutate şi exerciţiile fizice au fost utilizate în mod independent în mod eficient pentru a reduce factorii cauzali ai OA şi pentru a produce îmbunătăţiri clinice, dar cele mai bune rezultate sunt obţinute printr-o abordare combinată. Un studiu a implicat 252 de pacienţi vârstnici obezi cu un indice de masă corporală mai mare de 28 şi OA confirmată radiografic, care au fost randomizaţi în grupuri cu stil de viaţă sănătos (control), doar cu dietă, doar cu exerciţii fizice şi dietă plus exerciţii.26 Programul de exerciţii a implicat sesiuni de o oră concentrate pe aerobic şi antrenament de rezistenţă de trei ori pe săptămână. Scopul intervenţiilor dietetice a fost o pierdere medie în greutate de 5% în timpul perioadei de 18 luni. Cel mai mare beneficiu a fost demonstrat în grupul de dietă plus exerciţii fizice. În comparaţie cu pacienţii de control şi cu grupul doar cu dietă, subiecţii din grupul cu dietă plus exerciţii au experimentat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice auto-raportate, distanţa de mers pe jos de 6 minute, timpii de urcare a scărilor şi scorurile durerii la genunchi. Îmbunătăţirile în grupul de exerciţii au fost limitate la distanţa de mers pe jos de 6 minute.

P GHIDURI DIETICE GENERALE

În general, principiile detaliate în capitolul 44 sunt adecvate pentru OA. În rest, „dieta mediteraneană" pare prudentă. De obicei, această dietă cuprinde alimente vegetale abundente (inclusiv fructe, legume, cereale integrale, fasole, nuci şi seminţe); alimente proaspete de sezon şi cultivate local minim procesate; peşte şi păsări de curte; ulei de măsline ca sursă principală de lipide; cu produse lactate, carne roşie şi vin în cantităţi mici până la moderate. Astfel, dieta este bogată în acizi graşi polinesaturaţi omega-3 cu lanţ lung şi acid oleic (omega-9 mononesaturat), nutrienţi antioxidanţi şi carbohidraţi nerafinaţi.

Dieta mediteraneană a arătat efecte semnificative în artrita reumatoidă în două studii recente şi poate arăta beneficii similare în OA28,29.

O practică alimentară populară în tratamentul OA, concepută de Childers, un horticultor, este eliminarea alimentelor din familia Solanaceae (familia solanaceelor). Childers a ajuns la această metodă după ce a descoperit că această simplă eliminare prin dietă i-a vindecat propriul OA.30 Childers a dezvoltat o teorie conform căreia indivizii susceptibili genetic ar putea dezvolta artrită şi alte plângeri de la consumul pe termen lung la nivel scăzut al alcaloizilor Solanum găsiţi în roşii, cartofi, vinete, ardei şi tutun. Se presupune că aceşti alcaloizi inhibă repararea normală a colagenului sau promovează degenerarea inflamatorie a articulaţiilor. Deşi nu a fost încă dovedit, această dietă a fost de folos unor persoane.

Suplimente nutritive

Deoarece americanii cheltuiesc mai mult pe remedii naturale pentru OA decât pentru orice altă afecţiune medicală,31 atât medicul, cât şi cel care suferă de OA ar trebui să fie bine informaţi cu privire la indicaţiile clinice pentru aceste suplimente.32 Multe suplimente botanice şi nutriţionale nu sunt evaluate pentru controlul calităţii, aşa că este imperativ ca numai produse de renume şi verificate independent să fie folosite pentru a obţine efectul terapeutic dorit.

Sulfat de glucozamină

Sulfatul de glucozamină a apărut ca cea mai populară abordare nutriţională a OA. Este o moleculă simplă compusă din glucoză şi o amină. Principalul său efect fiziologic asupra articulaţiilor este de a stimula producerea de glicozaminoglicani (GAG). Glucozamina favorizează, de asemenea, încorporarea sulfului în cartilaj. Se pare că, pe măsură ce unii oameni îmbătrânesc, îşi pierd capacitatea de a produce niveluri suficiente de glucozamină. Rezultatul este că cartilajul îşi pierde natura de gel şi capacitatea de a acţiona ca un amortizor de şoc. Incapacitatea de a produce glucozamină poate fi factorul major care duce la OA. Cercetările preclinice şi clinice extinse, inclusiv studiile dublu-orb pe termen lung, susţin raţiunea şi rolul glucozaminei ca o consideraţie majoră în tratamentul OA. Această cercetare şi beneficiile clinice ale sulfatului de glucozamină în tratamentul OA sunt pe deplin descrise în Capitolul 94.

Sulfat de condroitină

Sulfatul de condroitină, precum şi cartilajul de rechin, extractele de cartilaj bovin şi castravetele de mare, conţin un amestec de GAG intacţi sau parţial hidrolizaţi cu greutăţi moleculare cuprinse între 14.000 şi mai mult de 30.000. Sulfatul de condroitină este compus din unităţi repetate de derivaţi ai sulfatului de glucozamină cu molecule de zahăr ataşate. Deşi rata de absorbţie a sulfatului de glucozamină este de 90% până la 98%, absorbţia sulfatului de condroitin intact este estimată a fi oriunde de la 0% la 13%.33,34 Diferenţa de absorbţie se datorează în mare măsură diferenţei de mărime. Sulfatul de condroitină este de cel puţin 50 până la 300 de ori mai mare decât sulfatul de glucozamină, prea mare pentru a trece de bariera intestinală normală intactă. Dacă moleculele de sulfat

de condroitină ar fi absorbite intacte sau parţial digerate, este puţin probabil să producă vreun beneficiu semnificativ, deoarece moleculele de sulfat de condroitină sunt prea mari pentru a fi livrate în celulele cartilajului. În plus, la pacienţii cu OA, nivelurile de sulfat de condroitină în ţesuturile sinoviale sunt de obicei crescute.35 Aceste probleme de absorbţie sugerează că orice efect direct al acestor compuşi în OA este foarte puţin probabil. Cu toate acestea, dovezi contradictorii susţin ideea că sulfatul de condroitină exogen este într-adevăr absorbit ca polizaharidă cu greutate moleculară mare împreună cu derivaţi proveniţi dintr-o depolimerizare parţială, desulfatare sau ambele.36-38.

Cel mai probabil, orice beneficiu clinic al sulfatului de condroitină se datorează absorbţiei de sulf sau a moleculelor GAG mai mici descompuse de tractul digestiv. Cu toate acestea, chiar şi acest lucru este controversat, deoarece într-un studiu uman, 1 g de sulfat de condroitină nu a reuşit să crească deloc concentraţia serică de GAG, pe baza unei măsuri foarte sensibile a absorbţiei GAG intact sau depolimerizat. Aceste rezultate i-au determinat pe cercetători să concluzioneze: „Sugerăm că condroprotecţia prin sulfat de condroitină administrat oral este o teorie nefondată din punct de vedere biologic şi farmacologic.”33

Literatura comună privind biochimia sulfatului de condroitin oferă suficiente informaţii pentru a afirma că nici sulfatul de condroitin intact, nici polimerizat nu este absorbit de tractul gastrointestinal al mamiferelor. Prin urmare, nu este posibilă acţiunea directă a sulfatului de condroitină administrat oral asupra cartilajului sau condrocitelor.

În ciuda improbabilităţii oricărei acţiuni directe, două meta-analize publicate indică faptul că condroitina poate fi superioară placebo în reducerea durerii OA.32 Una dintre aceste analize poate fi exagerată de părtinirea publicării legată de sponsorizarea producătorului. A doua meta-analiză a constatat că condroitina este superioară placebo în reducerea simptomelor dureroase ale OA, deşi aceşti autori au cerut şi studii de durată mai lungă. În cele din urmă, un studiu care a utilizat 800 mg de sulfat de condroitină pentru două perioade separate de 3 luni pe 1 an a arătat scăderea durerii şi îmbunătăţirea funcţiei genunchiului, precum şi o scădere a îngustarii spaţiului articular faţă de placebo.39 Acest studiu arată că chiar şi utilizarea intermitentă a condroitinei poate fi eficientă.

Studiile clinice care au fost făcute cu sulfatul de condroitin administrat pe cale orală demonstrează că este mai puţin eficient decât sulfatul de glucozamină.40'45 În plus, nu există dovezi că utilizarea atât a glucozaminei cât şi a condroitinei împreună este mai eficientă decât oricare dintre ele singure.46 În general, rezultatele mai impresionante au fost obţinute cu sulfatul de glucozamină. Cu toate acestea, având în vedere istoricul de siguranţă al condroitinei şi dovezile de modificare a patologiei spaţiului articular, condroitina este un plus rezonabil la regimul de glucozamină al unui pacient cu ostoartrită. În plus, sulfatul de condroitină poate acţiona într-un fel indirect în îmbunătăţirea sănătăţii articulaţiilor.

Acid hialuronic

Acidul hialuronic (HA) este un GAG important în articulaţii, oferind un cadru structural şi susţinând capacitatea cartilajului de a reţine apa. Un tip de ţesut conjunctiv, este adevăratul „clei" care ţine corpurile noastre împreună. Până când majoritatea oamenilor ating vârsta de 70 de ani, conţinutul de HA din corpul lor a scăzut cu 80% faţă de 40 de ani, predispunându-i la pierderea integrităţii ţesutului conjunctiv, în special a pielii şi a articulaţiilor. Injecţiile săptămânale de HA (Synvisc, Hyalgan, Supartz etc.) în articulaţiile afectate de OA (vâscosuplimentare) s-au dovedit a fi un tratament eficient pentru OA, cu efecte benefice asupra durerii, funcţiei şi evaluării globale a pacientului. Astfel de rezultate au fost observate la diferite perioade postinjectare, dar mai ales în perioada de 5 până la 13 săptămâni după injectare.

Suplimentarea orală cu HA s-a dovedit a fi o metodă viabilă de creştere a rezervelor de HA în organism. Caracteristica suplimentelor HA

HA derivat din piepteni de cocoş, ochi de vacă sau din fermentaţie bacteriană.

Două studii dublu-orb controlate cu placebo au fost efectuate în OA cu HA. În primul, 20 de pacienţi cu OA la genunchi au primit fie HA (80 mg/zi) fie placebo timp de 8 săptămâni.47 În comparaţie cu grupul placebo, scorurile durerii au fost semnificativ îmbunătăţite în grupul HA. În cel de-al doilea studiu, 60 de pacienţi cu OA au fost randomizaţi în mod egal pentru a primi fie HA 200 mg, HA 100 mg, fie placebo timp de 8 săptămâni.48 După efectuarea unei analize de stratificare pe subiecţii cu durere mai severă (adică, cei cu Western Ontario şi McMaster Universities Arthritis Index [WOMAC]), au avut un scor semnificativ al durerii cu un scor total de reduceri de durere >10). 200- dar nu cu doza de 100 mg.

Niacinamidă

În anii 1940 şi 1950, William Kaufman, şi mai târziu Abram Hoffer, au raportat rezultate clinice bune în tratamentul a sute de pacienţi cu artrită reumatoidă şi OA folosind niacinamidă în doze mari (adică, 900 până la 4000 mg/zi în doze divizate). ca o reducere a vitezei de sedimentare. Majoritatea pacienţilor au obţinut beneficii vizibile în decurs de 1 până la 3 luni, beneficii maxime observate între 1 şi 3 ani de utilizare continuă.

Aceste rezultate clinice au fost evaluate mai recent într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, bine conceput.51 Şaptezeci şi doi de pacienţi cu OA au fost randomizaţi pentru tratament cu niacinamidă (3000 mg zilnic în şase doze divizate) sau placebo timp de 12 săptămâni. Măsurile de rezultat au inclus impactul şi durerea globală a artritei, mişcarea şi flexibilitatea articulaţiilor, rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), hemoleucograma completă, testele funcţiei hepatice, colesterolul seric, acidul uric seric şi zahărul din sânge. Cercetătorii au descoperit că niacinamida a produs o îmbunătăţire cu 29% a impactului global al artritei, comparativ cu o agravare cu 10% în grupul placebo. Nivelurile durerii nu s-au schimbat, dar cei trataţi cu niacinamidă şi-au redus utilizarea AINS. Suplimentarea cu niacinamidă a redus VSH cu 22% şi a crescut mobilitatea articulaţiilor cu 4,5 grade faţă de controale (8 grade faţă de 3,5 grade); altfel nu au existat alte modificări în chimia sângelui.

Efectele secundare, în primul rând tulburări gastrointestinale uşoare, au fost mai frecvente în grupul cu niacinamidă, dar puteau fi gestionate eficient prin recomandarea ca pastilele să fie luate cu alimente sau lichide.

Niacinamida la această doză mare poate duce la reacţii adverse semnificative (de exemplu, intoleranţă la glucoză, leziuni hepatice) şi, prin urmare, necesită o supraveghere strictă.

S-adenosilmetionină (SAMe)

S-Adenosilmetionina (SAMe) este un agent fiziologic important format în organism prin combinarea aminoacidului esenţial metionina cu adenozin trifosfat (ATP). O deficienţă de SAMe în ţesutul articular, la fel ca şi o deficienţă de glucozamină, duce la pierderea naturii de gel şi a calităţilor de absorbţie a şocurilor ale cartilajului. O metaanaliză a 11 studii raportează beneficiile SAMe în tratamentul OA prin reducerea durerii şi îmbunătăţirea limitărilor funcţionale.52

SAMe s-a dovedit a fi important în fabricarea componentelor cartilajului.53 Într-un studiu dublu-orb, SAMe suplimentar a crescut formarea cartilajului, aşa cum a determinat imagistica prin rezonanţă magnetică la 14 pacienţi cu OA a mâinilor.54 În plus faţă de acest efect, SAMe a demonstrat, de asemenea, unele efecte uşoare de calmare a durerii şi antiinflamatoare în studiile pe animale.

Un total de 21.524 de pacienţi cu OA au fost trataţi cu SAMe în studiile clinice publicate. În studiile dublu-orb, SAMe a demonstrat reduceri similare ale scorurilor durerii şi ale simptomelor clinice cu AINS precum ibuprofenul, indometacina, naproxenul şi piroxicamul. Toate aceste studii indică faptul că SAMe oferă avantaje semnificative faţă de AINS. Deşi medicamentele sunt asociate cu un risc semnificativ de toxicitate, efecte secundare şi promovarea efectivă a procesului bolii în OA, SAMe oferă beneficii similare cu risc minim sau efecte secundare. Efectele secundare includ tulburări gastrointestinale ocazionale, în principal diaree.32 Pentru mai multe informaţii, vezi capitolul 120.

Vitamina C

Rezultatele studiului de cohortă Framingham Osteoarthritis indică faptul că un aport ridicat de nutrienţi antioxidanti, în special vitamina C, poate reduce riscul de pierdere a cartilajului şi de progresie a bolii la persoanele cu OA.31 O reducere de trei ori a riscului de progresie a OA a fost găsită în tertilele medii şi cele mai înalte ale aportului de vitamina C. Aceste rezultate evidenţiază importanţa unei diete bogate în nutrienţi antioxidanti pe bază de plante care protejează împotriva bolilor cronice degenerative, inclusiv OA.

Aportul deficitar de vitamina C este obişnuit la vârstnici, ducând la alterarea sintezei de colagen şi la compromiterea reparării ţesutului conjunctiv.55 Mai multe studii in vitro au demonstrat că vitamina C are un efect anabolic asupra cartilajului.56,57 Cercetările au confirmat importanţa, într-adevăr necesitatea, pentru un exces de acid ascorbic în sintezele de proteine umane condrocite O pig. eroziunea cartilajului a fost mult mai mică, iar modificările histologice şi biochimice generale în şi în jurul articulaţiei OA mult mai uşoare

la animalele ţinute cu doze mari de vitamina C.55 Un studiu pe oameni a arătat că un istoric de suplimentare auto-raportată cu vitamina C a indicat un efect în oprirea progresiei OA59.

Vitaminele C şi E par să posede efecte sinergice.55 Cercetătorii au concluzionat după cum urmează: "Astfel, atât vitaminele E cât şi C par să îmbunătăţească stabilitatea proteoglicanilor sulfataţi în structura complexă care cuprinde cartilajul articular. Utilizarea judicioasă a acestor vitamine în tratamentul OA, fie singure, fie în combinaţie cu alte mijloace terapeutice, poate fi astfel erodată de către populaţia de pacienti printr-un mare beneficiu de retardare".

Vitamina D

Mai multe studii au arătat că nivelurile serice scăzute de vitamina D par să fie asociate cu un risc crescut de progresie a OA, în special la persoanele sub 60 de ani. spatiul articular si cresterea osteofitelor. Pare rezonabil să se considere că expunerea la cantităţi adecvate de lumină solară, precum şi un aport suficient în copilărie şi vârsta adultă tânără pot ajuta la scăderea riscului de OA. Deşi vitamina D poate ajuta la prevenirea OA, nu se ştie dacă creşterea aportului de vitamina D va ajuta la scăderea sau inversarea patologiei OA deja stabilită.

Acid pantotenic

Deficienţa acută de acid pantotenic la şobolan determină o insuficienţă pronunţată a creşterii cartilajului şi în cele din urmă produce leziuni similare cu OA. S-a raportat ameliorarea clinică a simptomatologiei OA prin administrarea a 12,5 mg acid pantotenic.63,64 Rezultatele nu au apărut adesea timp de 7 până la 14 zile. Cu toate acestea, un studiu dublu-orb mai amplu la pacienţii cu poliartrită reumatoidă în principal nu a arătat niciun beneficiu semnificativ din administrarea a 500 mg de acid pantotenic.65

Vitaminele A şi E, piridoxină, zinc, cupru şi bor

Aceşti nutrienţi sunt necesari pentru sinteza colagenului şi menţinerea structurilor normale ale cartilajului. O deficienţă a oricăreia dintre acestea ar permite o degenerare accelerată a articulaţiilor. În plus, suplimentarea la niveluri adecvate poate promova repararea şi sinteza cartilajului. De exemplu, suplimentarea cu bor a fost utilizată în tratamentul OA în Germania de la mijlocul anilor 1970. Această utilizare a fost evaluată recent într-un mic studiu clinic dublu-orb şi într-un studiu deschis. În studiul dublu-orb, dintre pacienţii cărora li sa administrat 6 mg de bor (sub formă de tetraborat de sodiu decahidrat), 71% s-au îmbunătăţit, comparativ cu doar 10% în grupul placebo. indicaţia preliminară este că suplimentele cu bor sunt de valoare în artrită, mulţi pacienţi cu OA experimentând o rezoluţie completă.

Vitamina K

Studiile au arătat că starea scăzută a vitaminei K este asociată cu OA.68,69 Într-un studiu care analizează factorii dietetici în OA, doar aportul de vitamina K s-a dovedit a fi invers

asociat cu prevalenţa OA radiografică a genunchiului.68 Prezenţa îngustării spaţiului articular a genunchiului a fost, de asemenea, invers asociată cu aportul de vitamina K. Prevalenţa OA radiografică a genunchiului pentru fiecare quartila alimentară de vitamina K a scăzut odată cu creşterea aportului.68 Vitamina K poate avea un rol protector împotriva OA a genunchiului şi ar putea duce la un tratament de modificare a bolii. Într-un studiu auxiliar unui studiu controlat randomizat care evaluează efectele suplimentării cu filochinonă (braţul cu vitamina K) faţă de placebo asupra pierderii osoase şi calcificării vasculare în rândul adulţilor în vârstă, indiferent de statutul lor de vitamina K. Studiul parental a fost un studiu controlat dublu-orb de 3 ani. Participanţii au fost randomizaţi şi stratificati în funcţie de sex fie în grupul de tratament (care a primit 500 mcg de filochinonă ca parte a unei singure formulări zilnice de multivitamine efervescente), fie în grupul de comparaţie (care a primit o formulare identică de multivitamine fără filochinonă) (Hermes Arzenimittel GMBH, München, Germania), denumit în continuare grupul placebo. Toţi participanţii la studiu au primit, de asemenea, calciu elementar (600 mg/zi) şi vitamina D (400 UI/zi) sub formă de comprimate separate. Deşi nu au existat efecte ale vitaminei K pentru rezultatele radiografice OA, cei cu vitamina K insuficientă la momentul iniţial care au atins concentraţii suficiente la urmărire au avut cu 47% mai puţină îngustare a spaţiului articular.69 Alimentele bogate în vitamina K includ ceaiul verde, kale, napi, spanac şi alte legume cu frunze verzi.

Medicamente botanice

Din punct de vedere istoric, multe ierburi au fost folosite în tratamentul OA. Când inflamaţia este prezentă, sunt indicaţi acei factori botanici şi nutriţionali care posedă activitate antiinflamatoare. Exemplele includ bromelaina, curcumina şi ghimbirul.

Boswellia serrata

Boswellia serrata, un copac mare ramificat originar din India, produce o răşină de gumă exudativă cunoscută sub numele de salai guggul, care a fost folosită de secole, inclusiv în afecţiunile artritice. Preparatele mai noi concentrate pentru componentele active (acizi boswellici) prezintă rezultate clinice semnificative. Iniţial, extractele de acid boswellic au demonstrat efecte antiartritice la diferite modele animale. Printre mai multe mecanisme de acţiune se numără inhibarea mediatorilor inflamatori, prevenirea scăderii sintezei GAG şi îmbunătăţirea alimentării cu sânge a ţesuturilor articulare70. cu Boswellia au fost reduceri semnificative ale metaloproteinazei-3 din matricea lichidului sinovial, indicând o stabilitate îmbunătăţită a matricei de colagen.73,74 Doza standard pentru acizii boswellici în artrită este de 400 mg de trei ori pe zi. Nu au fost raportate efecte secundare datorate acizilor boswellic.

Oligomeri procianidolici

Au fost efectuate două studii dublu-orb cu Pycnogenol în OA. În primul studiu, Pycnogenol (100 mg) sau placebo au fost administraţi zilnic timp de 3 luni la 156 de pacienţi cu OA.76 Chestionarul global WOMAC pentru scorul OA a scăzut cu 56% în grupul de tratament faţă de 9,6% în grupul placebo. Distanţa de mers pe jos în testul cu banda de alergare a fost

prelungită de la 68 m la început la 198 m în grupul cu Pycnogenol, comparativ cu de la 65 la 88 m în grupul placebo. Utilizarea medicamentelor a scăzut cu 58% în grupul Pycnogenol față de 1% sub placebo. Edemul piciorului a scăzut la 79% dintre pacienții cu Pycnogenol față de 1% la martori. Rezultate similare au fost observate într-un al doilea studiu când Pycnogenol a fost administrat în doză de 100 mg pe zi.77

Limbrel (Flavocoxid)

Limbrel (Flavocoxid) este un amestec proprietar al celor două molecule de flavonoide baicalină și catechină. Este promovat ca posedă inhibare echilibrată a ciclooxigenazelor 1 și 2 și 5-lipoxigenazei fără efectele secundare cardiovasculare, renale sau gastrointestinale asociate ale AINS standard. Studiile dublu-orb au arătat rezultate comparabile cu cele cu naproxen în ameliorarea scorurilor durerii datorate OA, ambele medicamente fiind administrate în doză de 500 mg de două ori pe zi.78'80 Flavocoxidul nu mărește timpul de sângerare, nu inhibă agregarea trombocitelor sau nu inhibă sau potențează efectul anticoagulant al warfarinei.81.

Zingiber officialinalis (ghimbir)

Un studiu controlat randomizat multicentric de 6 săptămâni de 261 de pacienți cu OA la genunchi cărora li sa administrat extract de ghimbir sau placebo a constatat un efect moderat asupra simptomelor, unde 63% dintre subiecții cu ghimbir au găsit o ușurare față de 50% dintre cei care au utilizat placebo. Pacienții cărora li sa administrat extract de ghimbir au prezentat mai multe evenimente adverse gastrointestinale, deși ușoare, decât grupul placebo (59 față de 21 de pacienți). Un studiu dublu-orb încrucișat a constatat eficacitatea a 170 mg de ghimbir de trei ori pe zi înainte de crossover, dar până la sfârșitul studiului, nu a existat niciun beneficiu al ghimbirului față de placebo.83 În mod clar, sunt necesare mai multe studii pentru a evalua eficacitatea ghimbirului pentru OA.

Harpagophytum procumbens (Gheara diavolului)

H. procumbens este o plantă sud-africană care crește în regiunile care se învecinează cu Kalahari. Rădăcinile tuberoase secundare sunt folosite pentru a prepara pulberi sau extracte standardizate de obicei pentru harpagozidă, principalul compus activ. O analiză sistematică a eficacității clinice a harpagophytum pentru OA a concluzionat că produsele care furnizează mai puțin de 30 mg de harpagozidă pe zi în tratamentul OA genunchiului și șoldului au fost de puțină folos, în timp ce dozele care furnizează 60 mg de harpagozidă zilnic au arătat dovezi moderate de eficacitate în tratamentul coloanei vertebrale, șoldului și genunchiului. De exemplu, într-un studiu dublu-orb de 2 luni asupra OA a coloanei vertebrale și a genunchiului, 670 mg de pulbere de trei ori pe zi a fost mai eficient decât placebo în reducerea scorurilor durerii.85 Într-un studiu dublu-orb de 4 luni asupra OA de șold și genunchi, 2,6 g de pulbere/zi a fost egală ca eficacitate cu 20 mg pe zi, dar a îmbunătățit scorul de durere cu 20 mg pe zi. mai bine tolerat.86 Într-o analiză a 28 de studii clinice cu extracte din gheara diavolului, evenimentele adverse au avut loc într-o rată de aproximativ 3% și nu au depășit rata celor experimentați cu placebo.146 Utilizarea pe termen lung pare a fi sigură și fără toxicitate.

Yucca

Un studiu clinic dublu-orb a constatat că un extract de saponină de yucca a demonstrat un efect terapeutic pozitiv.88 Rezultatele au fost de debut treptat şi nu au fost observate efecte comune directe ale saponinei de yucca. Cercetătorii au sugerat că îmbunătățirea clinică se datorează efectelor indirecte asupra florei gastrointestinale. Aceasta este o sugestie interesantă, deoarece s-a demonstrat că lipopolizaharidele bacteriene (endotoxine) deprimă biosinteza proteoglicanilor.89 Este cu totul posibil ca yucca să scadă absorbția endotoxinelor bacteriene şi astfel să reducă această inhibare a sintezei proteoglicanilor. Dacă acesta este mecanismul de acţiune, atunci alte ierburi care conţin saponină şi alte modalităţi de reducere a încărcăturii de endotoxine pot fi utile.

Consideraţii terapeutice suplimentare

Analgezice topice

Pilonul preparatelor topice naturale pentru OA sunt cele care conţin fie compuşi legaţi de mentol (de exemplu, o combinaţie populară conţine camfor 4%, mentol 10% şi salicilat de metil 30%) şi/sau capsaicină (de obicei creme care conţin 0,075%). Aceste analgezice topice testate în timp pot oferi adesea o uşurare semnificativă în OA, deşi fiecare are probleme de conformitate. Alternativele sunt produsele care conţin Celadrin — un amestec de acizi graşi cetilaţi (Celadrin) cu miristoleat de cetil, miristat de cetil, palmitoleat de cetil, laureat de cetil, palmitat de cetil şi oleat de cetil. S-a demonstrat că Celadrin influenţează mai mulţi factori cheie care contribuie la inflamaţie. Acţiunea sa principală pare să fie capacitatea sa de a îmbunătăţi sănătatea şi integritatea membranelor celulare. Prin urmare, opreşte producţia de compuşi inflamatori cunoscuţi sub numele de prostaglandine. De asemenea, reduce producţia de factori imunitari negativi precum IL-6, care joacă un rol central în inflamaţie. Studiile au evaluat atât utilizarea orală, cât şi cea topică a Celadrin. Într-un studiu cu Celadrin oral, 64 de pacienţi cu OA cronică a genunchiului au fost evaluaţi la momentul iniţial şi la 30 şi 68 de zile după ce au consumat fie placebo, fie Celadrin. Rezultatele au indicat că, în comparaţie cu placebo, Celadrin îmbunătăţeşte gama de mişcare a genunchiului (pacienţii trataţi cu Celadrin au prezentat o creştere semnificativă cu 10,1 grade a flexiei genunchiului şi a funcţiei generale a articulaţiilor în comparaţie cu pacienţii cărora li sa administrat placebo.90).

Efectul cremei Celadrin a fost studiat în OA a genunchilor. Patruzeci de pacienţi au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi fie crema Celadrin, fie un placebo. Pacienţii au fost testaţi de trei ori: (1) la momentul iniţial, (2) la 30 de minute după tratamentul iniţial şi (3) după un tratament de 30 de zile de aplicare a cremei de două ori pe zi. Evaluările au inclus gama de mişcare a genunchiului, cronometrarea „în sus şi plecare" de pe scaun şi urcarea scărilor şi alte două teste funcţionale. Pentru capacitatea de urcare a scărilor şi testul up-and-go, scăderi semnificative de timp au fost observate la 30 de minute de la prima administrare şi după 1 lună de utilizare numai în grupul Celadrin. De asemenea, amplitudinea de mişcare a genunchilor a crescut cu Celadrin atât la 30 de minute după aplicarea iniţială, cât şi după o lună de utilizare. În schimb, nu a fost observată nicio

diferenţă în grupul placebo. Celelalte teste funcţionale au demonstrat, de asemenea, în mod clar îmbunătăţiri cu Celadrin, în timp ce placebo nu a reuşit să producă rezultate.91

Într-un alt studiu cu Celadrin local la pacienţii cu OA la genunchi, pacienţii au fost evaluaţi punându-i pe o platformă specială timp de 20 şi 40 de secunde pentru a măsura stabilitatea posturală statică (abilitatea de a sta confortabil într-un singur loc pentru o perioadă de timp). Din nou, doar acei subiecţi care au folosit crema Celadrin au demonstrat îmbunătăţiri.92

Unul dintre punctele cheie privind Celadrin este că, spre deosebire de multe alte abordări naturale, produce rezultate aproape imediate.

Enzime proteolitice

Preparatele de enzime proteolitice (de exemplu, proteaze pancreatice chimotripsină şi tripsină, bromelaină şi proteaze fungice) s-au găsit utile în OA, precum şi într-o gamă largă de alte afecţiuni inflamatorii (a se vedea capitolele 106 şi 111 pentru mai multe informaţii). Mai multe studii recente au folosit tablete care conţin o combinaţie de bromelaină 90 mg, tripsină 48 mg şi rutina 100 mg (Phlogenzym) la o doză de 2 comprimate de trei ori pe zi sau 3 comprimate de două ori pe zi, pe stomacul gol. Două dintre aceste studii, ambele dublu-orb, au arătat că această combinaţie la nivelul de dozaj recomandat a produs rezultate clinice în reducerea scorurilor durerii datorate OA la egalitate cu medicamentul diclofenac (100 mg pe zi).93,94 Cu toate acestea, un alt studiu dublu-orb cu bromelaină în monoterapie (800 mg pe zi) nu a produs efecte semnificative în OA95.

acupunctura

Medicina tradiţională chineză vede de obicei OA ca un sindrom „bi" sau dureros, cu etiologii patogene care decurg din frig, umiditate, căldură şi vânt. Fiecare dintre aceste tipuri are de obicei un tablou clinic separat şi necesită utilizarea unor puncte de acupunctură specifice. Sistemele medicale standard occidentale au întârziat să adopte practica acupuncturii ca îngrijire adjuvantă standard, în ciuda cercetărilor crescânde care susţin siguranţa şi eficacitatea acupuncturii în reducerea durerii din OA.96"97.

De exemplu, o serie de studii s-au concentrat asupra OA a genunchiului. Un studiu observaţional pe 563 de pacienţi (88% femei) cu OA cronică a genunchiului a constatat că 75% dintre participanţi au obţinut o reducere a durerii de 45% sau mai mult cu acupunctura.98 Un studiu controlat, deschis, randomizat, a evaluat efectul acupuncturii cu şi fără medicamente convenţionale adjuvante. Acei pacienţi cărora li sa administrat numai acupunctură sau acupunctură combinată cu medicamente convenţionale au obţinut o îmbunătăţire foarte semnificativă a durerii. Grupul fără acupunctură nu a experimentat nicio schimbare decât după un curs de acupunctură mai târziu în studiu, când îmbunătăţirea lor a devenit semnificativă. În mod similar, au fost observate schimbări pozitive semnificative cu scorurile durerii şi rigidităţii. Aceste beneficii s-au menţinut pe parcursul lunii următoare cursului de acupunctură.

Medicina tradiţională chineză consideră o etiologie a durerii drept „qi blocat”. În acest caz, adăugarea de energie electrică în zonă poate restabili fluxul qi, atenuând astfel durerea. Un studiu controlat, randomizat, unic-orb, a examinat eficacitatea electroacupuncturii şi a stimulării nervoase electrice transcutanate (TENS) pentru a atenua durerea de genunchi indusă de OA.100 În această cercetare, 24 de subiecţi (23 de femei şi 1 bărbat) cu o vârstă medie de 85 de ani au primit electroacupunctură sau niciun tratament, TENS. Subiecţii din grupul de electroacupunctură au primit tratament cu frecvenţă joasă (2 Hz) la două puncte locale de acupunctură (ST-35, Dubi şi Neixiyan) ale genunchiului dureros timp de 20 de minute. Subiecţii din grupul TENS au primit tratament TENS cu frecvenţă joasă de 2 Hz şi lăţimea pulsului de 200 ms în aceleaşi puncte de acupunctură timp de 20 de minute. În ambele grupuri de tratament, tratamentul electric a fost efectuat pentru un total de opt şedinţe în 2 săptămâni. Ceilalţi subiecţi de control au primit numai îngrijire şi educaţie pentru genunchi OA. După opt şedinţe, a existat o reducere semnificativă a durerii de genunchi atât în grupul de electroacupunctură, cât şi în grupul TENS, cu efect analgezic prelungit, la o evaluare de urmărire de 2 săptămâni. Electroacupunctura a câştigat, de asemenea, un avantaj prin scăderea scorurilor la testul cronometrat up-and-go, pe care TENS nu l-a realizat.

Electroacupunctura a fost, de asemenea, testată într-un studiu cu 186 de pacienţi, randomizat, simplu-orb, controlat cu placebo, împotriva diclofenacului AINS.102 Pentru aceşti pacienţi cu genunchi, îmbunătăţirea simptomelor OA în majoritatea parametrilor de rezultat a fost cea mai mare în grupul cu electroacupunctură. Spre deosebire de grupurile cu diclofenac şi placebo, majoritatea pacienţilor şi-au evaluat rezultatele cu electroacupunctura ca fiind „mult mai bune”, iar managementul durerii şi funcţionalitatea substanţial mai bune au fost obţinute şi în grupul cu electroacupunctură.

Luând în considerare un regim de acupunctură, cercetătorii unui studiu controlat randomizat pentru pacienţii cu OA a genunchiului au concluzionat că acupunctura este cea mai eficientă atunci când este utilizată la începutul planului de tratament. În plus, pe baza evaluărilor pacientului, se pare că, pentru a evita efectul de rebound, tratamentele ar trebui administrate cu o scădere graduală, metodică, a frecvenţei odată ce perioada de tratament acut este încheiată. stimularea în aceste zone poate afecta negativ eliberarea neurotransmiţătorilor, contribuind astfel la un efect de rebound.

Terapii magnetice

Terapia magnetică a fost folosită în tratamentul unei game largi de sindroame dureroase cronice.104 Câmpurile magnetice pot avea capacitatea de a stimula proliferarea condrocitelor şi de a creşte sinteza proteoglicanilor.32 O serie de studii susţin în mod clar terapia magnetică atunci când este utilizată pentru OA la genunchi. OA a genunchiului care anterior nu a reuşit să obţină rezultate acceptabile utilizând tratamente convenţionale.105 Folosind câmpuri pulsate de joasă frecvenţă, au fost notabile îmbunătăţiri ale nivelului durerii, funcţionalităţii şi evaluarea globală de către medic a stării pacienţilor. Rigiditatea medie matinală a scăzut, de asemenea, cu 20 de minute în grupul care folosea terapie magnetică, în timp ce a crescut cu 2 minute în grupul placebo. Un al doilea studiu clinic

randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 176 de pacienţi cu genunchi osteoartrizaţi, a arătat, de asemenea, rezultate semnificative utilizând câmpuri cu amplitudine şi frecvenţă scăzută.107 Reducerea durerii după o şedinţă de tratament a fost semnificativ mai mare în grupul cu magnet-on (46%) comparativ cu grupul cu magnet-off (8%). Un studiu mai mic, pe 29 de subiecţi, a OA la genunchi a folosit fie un tratament magnetic de mare putere, fie un placebo, timp de 4 ore într-un cadru monitorizat şi auto-tratament 6 ore pe zi, timp de 6 săptămâni.106 Acest studiu a demonstrat o scădere semnificativă a scorurilor durerii în grupul activ şi doar o îmbunătăţire minimă în grupul placebo la 4 ore de tratament, dar fără diferenţe semnificative la 6 săptămâni. Terapiile magnetice pot fi un tratament util pentru OA.

Tehnici de relaxare

Tehnicile de relaxare, cum ar fi meditaţia, respiraţia profundă şi imaginile ghidate, au fost folosite pentru multe tipuri de condiţii de durere. Un studiu pe 66 de vârstnici care suferă de durere cronică de OA a evaluat efectul ascultării zilnice a muzicii asupra nivelului durerii din OA.109 Diferenţele în percepţia durerii au fost măsurate pe parcursul a 14 zile într-un grup experimental care a ascultat selecţiile Mozart timp de 20 de minute pe zi şi un grup de control care a stat liniştit timp de 20 de minute pe zi. Cei care ascultau muzică au avut mai puţină durere în comparaţie cu cei care stăteau liniştiţi şi nu ascultau muzică. Cantitatea de durere percepută de grupul Mozart a scăzut, de asemenea, treptat pe parcursul perioadei de studiu de 14 zile.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deşi par să existe mai multe abordări utile pentru a controla OA prin terapii naturale, un studiu clinic direct al unui program cuprinzător, integrat încă nu a fost efectuat. Abordarea terapeutică recomandată aici se bazează pe reducerea stresului articular şi a traumei, promovarea mecanismelor de reparare a colagenului şi eliminarea alimentelor şi a altor factori care pot inhiba repararea normală a colagenului. Toate bolile sau factorii predispozanţi (vezi Tabelul 193-1) ar trebui, desigur, controlaţi. AINS, cum ar fi aspirina, trebuie evitate pe cât posibil. Dacă trebuie utilizate AINS, trebuie utilizat G. glabra deglicirrizinat pentru a ajuta la protejarea tractului gastrointestinal de efectele lor dăunătoare, iar utilizarea AINS trebuie întreruptă cât mai curând posibil (a se vedea capitolul 96 pentru mai multe informaţii).

Dieta

Atingerea greutăţii corporale ideale este obiectivul alimentar principal. Trebuie evitati toti carbohidratii simpli, procesati, concentrati; trebuie subliniate alimentele bogate în carbohidraţi complecşi; iar grăsimile trebuie reduse la minimum. Plantele din familia Solanaceae trebuie eliminate (rosii, cartofi, vinete, ardei si tutun). Consumul liberal de fructe sau extracte bogate în flavonoide este, de asemenea, important.

Suplimente

Sulfat de glucozamină: 1500 mg/zi

Niacinamidă: 500 mg de șase ori/zi (sub supraveghere strictă – enzimele hepatice trebuie testate în mod regulat)

Vitamina A: 5000 UI/zi

Vitamina C: 1000 până la 3000 mg/zi

Vitamina B6: 50 mg/zi

Vitamina K: 0,5 mg/zi

Acid pantotenic: 12,5 mg/zi

Același: 400 mg de trei ori pe zi

Zinc: 45 mg/zi

Cupru: 1 mg/zi

Bor: 6 mg/zi

Medicamente botanice

Boswellia serrata: echivalent cu 400 mg acizi boswellici de trei ori pe zi

Oligomeri procianidolici fie din coaja de pin (Pycnogenol) fie din extract de semințe de struguri: 100 până la 300 mg pe zi

Limbrel (Flavocoxid): 500 mg de două ori pe zi

Harpagophytum procumbens: Doza trebuie să furnizeze minimum 60 mg harpagozidă pe zi

Pulbere de rădăcină uscată (tabletă sau capsulă): 2000 mg de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 2 ml de trei ori pe zi

Extract uscat sub formă de pulbere (standardizat pentru a conține 2,5% harpagozidă): 750 până la 1000 mg de trei ori pe zi

Frunze de Yucca: 2 până la 4 g de trei ori pe zi

Aplicație topică

Alegeți una dintre următoarele:

Crema cu acizi grași cetilati (Celadrin) poate fi aplicată pe zona afectată de două ori pe zi.

Preparatele cu mentol pot fi aplicate pe zonele afectate de două ori pe zi.

Preparatele cu capsaicină pot fi aplicate pe zonele afectate de două ori pe zi.

Terapie fizică şi exerciţii fizice

Trebuie evitată activitatea fizică care induce încordări fiziologice sau traumatice, cum ar fi suprasolicitarea profesională sau recreativă a unei articulaţii.

Normalizarea posturii şi corectarea ortopedică a anomaliilor structurale ar trebui utilizate pentru a limita solicitarea articulaţiei. Exerciţiile zilnice netraumatice (izometrice, mers pe jos şi înot) sunt importante, dar trebuie monitorizate cu atenţie. Sunt indicate diatermia cu unde scurte, hidroterapia şi alte modalităţi de kinetoterapie care îmbunătăţesc perfuzia articulară.

acupunctura

Acupunctura poate fi administrată de două până la patru ori pe săptămână până când simptomele acute dispar. Apoi frecvenţa tratamentelor ar trebui să fie redusă treptat. Tratamentele de întreţinere o dată la 2 săptămâni până la o dată pe lună pot ajuta la prevenirea recurenţei.

REFERINŢE

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC şi colab. Estimări ale prevalenţei artritei şi a unor tulburări musculo-scheletice selectate în Statele Unite. Artrita Rheum. 1998;41:778-799.

Zhang Y, Iordania JM. Epidemiologia osteoartritei. Clin Geriatr Med. 2010 august;26(3):355-369.

Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obezitatea şi osteoartrita la genunchi, şold şi/sau mână: un studiu epidemiologic în populaţia generală cu urmărire de 10 ani. BMC Tulburare musculo-scheletică. 2 octombrie 2008;9:132.

Hinton R, Moody RL, Davis AW, et al. Osteoartrita: diagnostic şi consideraţii terapeutice. Sunt un medic de familie. 2002;65:841-848.

Summers MN, Haley WE, Reveille JD şi colab. Evaluarea radiografică şi variabilele psihologice ca predictori ai durerii şi a deteriorării funcţionale în osteoartrita genunchiului sau şoldului. Artrita Rheum. 1988;31:204-209.

Heinegârd D, Saxne T. Rolul matricei cartilaginoase în osteoartrita. Nat Rev Rheumatol. 2011 ianuarie;7(1):50-57.

Bland JH, Cooper SM. Osteoartrita: o revizuire a biologiei celulare implicate şi dovezi pentru reversibilitate. Managementul raţional legat de geneza şi patofiziologia cunoscute. Sem Arthr Rheum. 1984;14:106-133.

Perry GH, Smith MJ, Whiteside CG. Recuperarea spontană a spaţiului articulaţiei şoldului în boala degenerativă de şold. Ann Rheum Dis. 1972;31:440-448.

Shield MJ. Medicamente antiinflamatoare şi efectele lor asupra sintezei cartilajelor şi funcţiei renale. Eur J Rheumatol Inflam. 1993;13:7-16.

Brooks PM, Potter SR, Buchanan WW. AINS şi osteoartrita: ajutor sau piedică. J Reumatol. 1982;9:3-5.

Newman NM, Ling RS. Distrugerea osului acetabular legată de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet. 1985;2:11-13.

Solomon L. Artropatia indusă de medicamente şi necroza capului femural. J Chirurgie articulară osoasă. 1973;55:246-261.

Ronningen H, Langeland N. Tratamentul cu indometacina în osteoartrita articulaţiei şoldului. Acta Orthop Scand. 1979;50:169-174.

Sharma L, Song J, Felson DT şi colab. Rolul alinierii genunchiului în progresia bolii şi declinul funcţional în osteoartrita genunchiului. JAMA. 2001; 286:792.

Wright V. Tratamentul osteo-artritei genunchilor. Ann Rheum Dis. 1964;23: 389-391.

Clarke GR, Willis LA, Stenners L, et al. Evaluarea fizioterapiei în tratamentul osteoartrozei genunchiului. Rheumatol Rehabil. 1974;13:190-197.

Vanharanta H. Efectul diatermiei cu unde scurte asupra mobilităţii şi stadiului radiologic al genunchiului în dezvoltarea osteoartritei experimentale. Am J Phys Med. 1982;61:59-65.

Falconer J, Hayes KW, Chang RW. Efectul ultrasunetelor asupra mobilităţii în osteoartrita genunchiului: un studiu clinic randomizat. Îngrijirea artritei Res. 1992;5:29-35.

Stelian J, Gil I, Habot B, et al. Îmbunătăţirea durerii şi a dizabilităţii la pacienţii vârstnici cu osteoartrita degenerativă a genunchiului trataţi cu terapie cu lumină în bandă îngustă. J Am Geriatr Soc. 1992;40:23-26.

Fisher NM, Pendergast DR, Gresham GE. Reabilitarea musculară: efectele sale asupra performanţelor musculare şi funcţionale ale pacienţilor cu osteoartrită a genunchiului. Arch Phys Med Rehabil. 1991;72:367-374.

Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, et al. Mersul fitness supravegheat la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului: un studiu controlat randomizat. Ann Intern Med. 1992;116:529-534.

Zelazny CM. Cântarea de muzică instrumentală terapeutică în reabilitarea mâinilor pentru adulţii în vârstă cu osteoartrită: patru studii de caz. J Music Ther. 2001;38:97-113.

Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. Ajungerea la miezul problemei: osteoartrita îşi ia locul ca parte a sindromului metabolic. Curr Opin Rheumatol. 2010 septembrie;22(5):512-519.

Felson D, Zhang Y, Anthony JM şi colab. Pierderea în greutate reduce riscul de osteoartrita simptomatică a genunchiului la femei. Ann Intern Med.

1992;116:535-539.

Huang MH, Chen CH, Chen TW, şi colab. Efectele scăderii în greutate asupra reabilitării pacienţilor cu osteoartrita la genunchi şi obezitate. Îngrijirea artritei Res. 2000;13:398-405.

Messier SP, Loeser RF, Miller GD şi colab. Exerciţii fizice şi scăderea în greutate din alimentaţie la adulţii în vârstă supraponderali şi obezi cu osteoartrită a genunchiului: Studiul de promovare a artritei, dietei şi activităţii. Artrita Rheum. 2004;50:1501-1510.

Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Beneficiile pierderii masive în greutate asupra simptomelor, inflamaţiei sistemice şi turnover-ului cartilajului la pacienţii obezi cu osteoartrită a genunchiului. Ann Rheum Dis. 2011 ian;70(1):139-144.

Skoldstam L, Johansson Hagfors şi G. Un studiu experimental al unei intervenţii în dieta mediteraneană pentru pacienţii cu artrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2003;62:208-214.

McKellar G, Morrison E, McEntegart A, et al. Un studiu pilot al unei intervenţii de dietă de tip mediteranean la pacienţii de sex feminin cu artrită reumatoidă care trăiesc în zone cu deprivare socială din Glasgow. Ann din Rheum Dis. 2007;66:1239-1243.

Childers NF, Russo GM. Nudele şi sănătate. Somerville, NJ: Publicaţii Horticulture, Somerset Press; 1977.

McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Micronutrienţii antioxidanti protejează împotriva dezvoltării şi progresiei osteoartritei genunchiului? Artrita Rheum. 1996;39:648-656.

Morelli V, Naquin C, Weaver V. Terapii alternative pentru stările de boală tradiţionale: osteoartrita. Sunt un medic de familie. 2003;67:339-344.

Baici A, Horler D, Moser B, et al. Analiza glicozaminoglicanilor din serul uman după administrarea orală de sulfat de condroitină. Rheumatol Int. 1992;12:81-88.

Conte A, Volpi N, Palmieri L, et al. Aspecte biochimice şi farmacocinetice ale tratamentului oral cu sulfat de condroitină. Arzneimittelforschung. 1995;45:918-925.

Shinmei M, Kobayashi T, Yoshihara Y, et al. Semnificaţia nivelurilor de peptidă carboxi terminală de tip II procolagen, izomeri de condroitin sulfat, inhibitor tisulare al metaloproteinazelor şi metaloproteinazelor în lichidul articular al osteoartritei. J Rheumatol Suppl. 1995;43:78-81.

Volpi N. Biodisponibilitatea orală a sulfatului de condroitin (Condrosulf) şi a constituenţilor săi la voluntari de sex masculin sănătoşi. Cartilajul osteoartritei. 2002;10:768-777.

Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, et al. Soarta metabolică a sulfatului de condroitin exogen la om. Arzneimittel- forschung. 1991;41:768-772.

Baici A, Wagenhauser FJ. Biodisponibilitatea sulfatului de condroitin oral. Reumatologie Int. 1993;13:41-43.

Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, et al. Tratamentul intermitent al osteoartritei genunchiului cu sulfat de condroitin oral: un studiu de un an, randomizat, dublu-orb, multicentric versus placebo. Cartilajul osteoartritei. 2004;12:269-276.

Pipitone VR. Condroprotecţie cu sulfat de condroitină. Drugs Exp Clin Res. 1991;18:3-7.

L' Hirondel JL. Studiu clinic dublu-orb cu administrare orală de sulfat de condroitină versus placebo în gonartroza tibiofemurală. Literă Reumatologică. 1992;14:77-82.

Conrozier T, Vignon E. Efectul tratamentului cu sulfat de condroitină în coxartrită: un studiu placebo dublu-orb. Literă Reumatologică. 1992;14:69-75.

Morreale P, Manopulo R, Galati M, et al. Comparaţia eficacităţii antiinflamatorii a condroitinsulfatului şi a diclofenacului sodic la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului. J Reumatol. 1996;23:1385-1391.

Mazieres B, Hucher M, Zaim M, et al. Efectul sulfatului de condroitină în osteoartrita simptomatică a genunchiului: un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Rheum Dis. 2007 mai;66(5):639-645.

Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Efectele pe termen lung ale sulfatului de condroitine 4 şi 6 asupra osteoartritei genunchiului: studiu privind prevenirea progresiei osteoartritei, un studiu de doi ani, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Artrita Rheum. 2009 februarie;60(2): 524-533.

Kelly GS. Rolul sulfatului de glucozamină şi al sulfatului de condroitin în tratamentul bolilor degenerative ale articulaţiilor. Altern Med Rev. 1998;3:27-39.

Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, et al. Efectul unui extract natural de faguri de pui cu un conţinut ridicat de acid hialuronic (Hyal-Joint) asupra ameliorării durerii şi a calităţii vieţii

la subiecţii cu osteoartrită a genunchiului: un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Nutr J. 21 ian 2008;7:3.

Sato T, Iwaso H. Un studiu de eficacitate al acidului hialuronic (Hyabest J) în tratamentul osteoartritei genunchiului la pacienţii din Statele Unite. Noul Rem Clin. 2009:58(3).

Kaufman W. Forma comună de disfuncţie articulară: incidenţa şi tratamentul acesteia. Brattleboro, VT: EL Hildreth; 1949.

Hoffer A. Tratamentul artritei cu acid nicotinic şi nicotinamidă. Can Med Assoc J. 1959;81:235-238.

Jonas WB, Rapoza CP, Blair WF. Efectul niacinamidei asupra osteoartritei: un studiu pilot. Inflamm Res. 1996;45: 330-334.

Soeken KL, Lee WL, Bausell RB şi colab. Siguranţa şi eficacitatea S-adenozilmetioninei (SAMe) pentru osteoartrita. J Fam Pract. 2002;51:425-430.

Harmand MF, Vilamitjana J, Maloche E, et al. Efectele S-adenosilmetioninei asupra diferenţierii condrocitelor articulare umane: un studiu in vitro. Am J Med. 1987;83:48-54.

Konig H, Stahl H, Sieper J şi colab. Tomografia prin rezonanţă magnetică a poliartritei degetelor: morfologie şi semnale cartilajului după terapia cu ademetionină. Aktuelle Radiol. 1995;5:36-40.

Schwartz ER. Modularea dezvoltării osteoartritei de către vitaminele C şi E. Int J Vitam Nutr Res Suppl. 1984;26:141-146.

Bates CJ. Excreţia de prolină şi hidroxiprolină şi starea vitaminei C la subiecţii umani vârstnici. Clin Sci Mol Med. 1977;52:535-543.

Prins AP, Lipman JM, McDevitt CA,

et al. Efectul factorilor de creştere purificaţi asupra condrocitelor articulare de iepure în cultura monostrat. II. Sinteza de proteoglicani sulfataţi. Arthr Rheum. 1982;25:1228-1238.

Krystal G, Morris GM, Sokoloff L. Stimularea sintezei ADN-ului prin ascorbat în culturi de condrocite articulare. Arth Rheum. 1982;25:318-325.

Peregoy J, Wilder FV. Efectele suplimentării cu vitamina C asupra osteoartritei incidente şi progresive a genunchiului: un studiu longitudinal. Sănătate Publică Nutr. 2011 Apr;14(4):709-715.

McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relaţia dintre aportul alimentar şi nivelurile serice de vitamina D cu progresia osteoartritei genunchilor în rândul participanţilor la studiul Framingham. Ann Intern Med. 1996;125:353-359.

Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Asocierea dintre deficitul de vitamina D seric şi osteoartrita genunchiului. Int Orthop. 2010 Dec 30[Epub înainte

de tipar].

Nawabi DH, Chin KF, Keen RW şi colab. Deficitul de vitamina D la pacienţii cu osteoartrita supuși unei proteze totale de șold: un motiv de îngrijorare?

J Bone Joint Surg Br. 2010 Apr;92(4):496-499.

Anand JC. Osteoartrita şi acid pantotenic. J Coll Gen Pract. 1963;5:136-137.

Anand JC. Osteoartrita şi acid pantotenic. Lancet. 1963;41:1168.

Pantotenat de calciu în condiţii de artrită. Un raport al Grupului de Cercetare a Medicilor Generalişti. Practicant. 1980;224:208-211.

Travers RL, Rennie GC, Newnham RE. Bor şi artrită. Rezultatele unui studiu pilot dublu-orb. J Nutr Med. 1990;1:127-132.

Newnham RE. Artrita sau fluoroza scheletică şi bor. Int Clin Nutr Rev. 1991;11:68-70.

Oka H, Akune T, Muraki S, et al. Asocierea aportului dietetic scăzut de vitamina K cu osteoartrita radiografică a genunchiului la populaţia în vârstă japoneză: sondaj alimentar într-o cohortă bazată pe populaţie a studiului ROAD. J Orthop Sci. 2009 noiembrie;14(6):687-692.

Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, et al. Statutul scăzut de vitamina K este asociat cu osteoartrita la nivelul mâinii și genunchiului. Artrita Rheum. 2006 Apr;54(4): 1255-1261.

Singh GB, Atal CK. Farmacologia unui extract de salai guggal ex-Bosewellia serrata, un nou agent antiinflamator nesteroidian. Acţiunea agenţilor. 1986;18:407-412.

Reddy GK, Chandrakasan G, Dhar SC. Studii asupra metabolismului glicozaminoglicanilor sub influenţa noilor agenţi antiinflamatori pe bază de plante. Biochem Pharmacol. 1989;38:

3527-3534.

Kulkani RR, Patki PS, Jog VP, et al. Tratamentul osteoartritei cu o formulare herbominerală: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. J Etnofarmacol. 1991;33: 91-95.

Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. Un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo al eficacităţii şi siguranţei 5-Loxinului pentru tratamentul osteoartritei genunchiului. Artrita Res Ther. 2008;10(4):R85.

Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea comparativă a 5-Loxin şi Aflapin, împotriva osteoartritei genunchiului: un studiu clinic dublu orb, randomizat, controlat cu placebo. Int J Med Sci. 2010 noiembrie 1;7(6):366-377.

Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea extractului de Boswellia serrata în tratamentul osteoartritei genunchiului: un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Fitomedicina. 2003 ian;10(1):3-7.

Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S, et al. Tratamentul osteoartritei cu Pycnogenol. SVOS (Studiu de osteo-artroză San Valentino). Evaluarea semnelor, simptomelor, performanţelor fizice şi aspectelor vasculare. Phytother Res. 2008 Apr;22(4):518-523.

Cisăr P, Jăny R, Waczulikovă I, et al. Efectul extractului de scoarţă de pin (Pycnogenol) asupra simptomelor osteoartritei genunchiului. Phytother Res. 2008 Aug;22(8):1087-1092.

Levy R, Khokhlov A, Kopenkin S şi colab. Eficacitatea şi siguranţa flavocoxidului în comparaţie cu naproxenul la subiecţii cu osteoartrită a genunchiului: o analiză de subgrup. Adv Ther. 2010 Dec;27(12): 953-962.

Levy RM, Khohlov A, Kopenkin S, et al. Eficacitatea şi siguranţa flavocoxidului, un nou tratament terapeutic, în comparaţie cu naproxenul: un studiu controlat multicentric randomizat la subiecţi cu osteoartrită a genunchiului. Adv Ther. 2010 Oct;27(10):731-742.

Levy RM, Saikovski R, Shmidt E şi colab. Flavocoxidul este la fel de eficient ca naproxenul pentru gestionarea semnelor şi simptomelor osteoartritei genunchiului la oameni: un studiu pilot randomizat, dublu-orb, pe termen scurt. Nutr Res. 2009 mai;29(5): 298-304.

Pillai L, Levy RM, Yimam M, et al. Flavocoxidul, un agent antiinflamator de origine botanica, nu afecteaza coagularea si nici nu interactioneaza cu terapiile anticoagulante. Adv Ther. 2010 iunie;27(6):400-411.

Altman RD, Marcussen KC. Efectele unui extract de ghimbir asupra durerii de genunchi la pacienţii cu osteoartrită. Artrita Rheum. 2001;44:2531-2538.

Bliddal H, Rosetzsky A, Schlichting P, şi colab. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, încrucişat al extractelor de ghimbir şi ibuprofenului în osteoartrita. Cartilajul osteoartritei. 2000;8:9-12.

Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. Harpagophytum procumbens pentru osteoartrita şi dureri de spate: o revizuire sistematică. Complement BMC Altern Med. 2004;4:13-23.

Lecomte A, Costa JP. Harpagophytum şi osteoartrita: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. 37°2 Le Magazine. 1992;15:27-30.

Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, et al. Eficacitatea şi toleranţa Harpagophytum procumbens faţă de diacerheină în tratamentul osteoartritei. Fitomedicina. 2000;7:177-183.

Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Revizuire sistematică asupra siguranţei preparatelor Harpagophytum pentru durerile de spate osteoartritice şi lombare. Phytother Res. 2008;22:149-152.

Bingham R, Bellew BA, Bellew JG. Saponina din plante de yucca în tratamentul artritei. J Appl Nutr. 1975;27:45-50.

Morales TI, Wahl LM, Hascall VC. Efectul lipopolizaharidelor bacteriene asupra biosintezei şi eliberării de proteoglicani din culturile de cartilaj articular de viţel. J Biol Chem. 1984;259:6720-6729.

Hesslink Jr R, Armstrong 3rd D, Nagendran MV şi colab. Acizii grasi cetilati imbunatatesc functia genunchiului la pacientii cu osteoartrita. J Reumatol. 2002;29(8):1708-1712.

Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, et al. Efectul unei creme topice cu acizi graşi cetilati asupra mobilităţii funcţionale şi calităţii vieţii pacienţilor cu osteoartrită. J Reumatol. 2004;31(4):767-774.

Kraemer WJ, Ratamess NA, Maresh CM, et al. Efectele tratamentului cu o cremă topică cu acizi graşi cetilati asupra stabilităţii posturale statice şi distribuţiei presiunii plantare la pacienţii cu osteoartrită a genunchiului. J Forţă Cond. Rez. 2005;19(1):115-121.

Tilwe GH, Beria S, Turakhia NH, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea terapiei cu enzime orale în comparaţie cu diclofenac în osteoartroza activă a articulaţiei genunchiului: un studiu clinic controlat, randomizat. J Assoc Physicians India. 2001 iunie;49: 617-621.

Klein G, Kullich W, Schnitker J, şi colab. Eficacitatea şi toleranţa unei combinaţii de enzime orale în osteoartrita dureroasă a şoldului: un studiu dublu-orb, randomizat, care compară enzimele orale cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Clin Exp Rheumatol. 2006 ian- feb;24(1):25-3.

Brien S, Lewith G, Walker AF, et al. Bromelaina ca tratament adjuvant pentru osteoartrita moderată până la severă a genunchiului: un studiu pilot randomizat controlat cu placebo. QJM. 2006 Dec;99(12):841-850.

Soeken KL. Terapii CAM selectate pentru durerea legată de artrită: dovezile din recenzii sistematice. Clin J Pain. 2004;20:13-18.

Ferrandez Infante A, Garcia Olmos L, Gonzalez Gamarra A, et al. Eficacitatea acupuncturii în tratamentul durerii cauzate de osteoartrita genunchiului. Aten Primaria. 2002;30:602-608.

CAPITOLUL 194

P REZUMAT DIAGNOSTIC

De obicei asimptomatic până când apare fractura şi/sau durerea de spate severă

Cel mai frecvent la femeile albe aflate în postmenopauză

Fracturi spontane ale şoldului şi vertebrei

Scăderea excesivă a înălţimii

Definit ca un scor T la sau sub o densitate minerală osoasă de -2,5 abateri standard sub cea a unui adult normal tânăr

p CONSIDERAŢII GENERALE

Osteoporoza este cea mai frecventă boală osoasă la om şi reprezintă o ameninţare serioasă pentru sănătatea femeilor aflate în postmenopauză. Se caracterizează prin scăderea rezistenţei osoase, ceea ce duce la un risc crescut de fractură. Densitatea minerală osoasă (DMO) este un factor determinant major al rezistenţei osoase şi este cea mai frecvent măsurată calitatea osului. Osteoporoza este determinată de densitometrie osoasă şi, conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), este definită printr-un scor T al DMO mai mic sau egal cu -2,5 la nivelul şoldului total, colului femural sau coloanei lombare (cu cel puţin două niveluri vertebrale în poziţia posteroanterioră) la o femeie în postmenopauză sau un bărbat care depăşeşte vârsta. Prezenţa unei fracturi de fragilitate justifică şi un diagnostic clinic de osteoporoză.

Osteoporoza apare cel mai frecvent la femeile aflate in postmenopauza, iar riscul creste cu varsta. Deşi prevalenţa este de 4% la femeile între 50 şi 59 de ani, aceasta creşte la 52% la femeile de 80 de ani şi peste.3 Osteoporoza şoldului apare la 13% până la 18% dintre femeile albe americane şi alte 37% până la 50% au masa osoasă scăzută (deseori numită osteopenie) a şoldului.4

Osteoporoza este responsabilă pentru aproximativ 90% din toate fracturile şoldului şi coloanei vertebrale la femeile albe americane cu vârsta cuprinsă între 65 şi 84,5 ani.

Cu toate acestea, majoritatea femeilor aflate în postmenopauză care au fracturi în orice loc nu au de fapt un diagnostic de osteoporoză.6

Fracturile de şold apar în medie la vârsta de 82 de ani şi provoacă o creştere cu până la 25% a mortalităţii în decurs de 1 an de la fractură; încă 25% dintre astfel de pacienţi necesită îngrijire pe termen lung după o fractură de şold şi 50% vor avea o pierdere pe termen lung a mobilităţii.

Şoldul nu este singurul loc în care fracturile duc la morbiditate gravă. Fracturile vertebrale apar la o femeie la mijlocul anilor 70 şi provoacă dureri semnificative, precum şi pierderea înălţimii şi o cifoză sau o deformare exagerată a coloanei toracice. Pe lângă durere, mişcarea limitată, schimbările de postură, funcţia pulmonară restrânsă şi problemele digestive pot fi toate cauzate de fracturi vertebrale ale regiunii toracice sau lombare sau ambele. Alte taxe se pot acumula din cauza osteoporozei. Depresia, anxietatea, stima de sine scăzută, schimbarea imaginii corpului şi pierderea independenţei sunt alte sarcini ale acestei boli. Odată ce a apărut o fractură vertebrală, există o creştere de cel puţin cinci până la şapte ori a riscului de fracturi vertebrale ulterioare.7,8

Din punct de vedere economic, osteoporoza impune costuri enorme – estimate la 14 miliarde de dolari anual – sistemului de sănătate. Fracturile de şold sunt cele mai costisitoare din cauza cheltuielilor pentru îngrijirea iniţială în spital, îngrijirea în primul an după fractură şi tratamentul pe termen lung.

Deşi nu sunt recunoscuţi în mod obişnuit, bărbaţii sunt, de asemenea, expuşi riscului de osteoporoză pe măsură ce îmbătrânesc. Fracturile de şold la bărbaţi reprezintă o treime din toate fracturile de şold şi au o mortalitate mai mare decât cele la femei.9

P FIZIOLOGIE

Procesul de resorbţie osoasă (defalcare) şi formare osoasă se numeşte remodelare osoasă. Osteoclastele stimulează producţia de acizi şi enzime care dizolvă mineralele şi proteinele în oase şi astfel promovează resorbţia osoasă. Osteoblastele creează o matrice proteică în principal din colagen, rezultând remineralizarea osului şi, prin urmare, promovând formarea osului. Remodelarea osoasă este în mod normal un echilibru între resorbţia osoasă şi formarea osoasă. Un dezechilibru între îndepărtarea osului şi înlocuirea osoasă duce la pierderea osoasă şi la creşterea riscului de fractură osoasă.

În copilărie, masa osoasă creşte rapid şi apoi încetineşte la sfârşitul adolescenţei, dar continuă să crească în anii 20. La femei, procesul de formare a oaselor este aproape complet până la vârsta de 17 ani. După atingerea unui vârf de masă osoasă, în jurul vârstei de 28 de ani, femeile pierd încet în medie 0,4% din masa osoasă a colului femural în fiecare an. După menopauză, rata de pierdere este mai rapidă, cu o pierdere medie de 2% anual în primii 5

până la 10 ani. Pierderea osoasă continuă la femeile în vârstă după vârsta de 70 de ani, dar într-un ritm mult mai lent.

Deficitul de vitamina D

Importanţa suficienţei vitaminei D în sănătatea oaselor a fost subapreciată în trecut. Cercetările emergente arată o corelaţie directă atât între densitatea osoasă, cât şi 25(OH)D3 seric, cu o corelaţie inversă corespunzătoare cu fracturile de aproape toate tipurile.15

Stil de viaţă

Aportul de calciu şi vitamina D, exerciţiile fizice, vârsta la menarhă, regularitatea menstruaţiei şi consumul de alcool şi tutun afectează, de asemenea, masa osoasă de vârf. Toate femeile pierd masa osoasa in menopauza, dar mai multi factori ai stilului de viata afecteaza riscul de a dezvolta osteoporoza, inclusiv activitatea fizica, aportul de proteine animale, homeostazia acido-bazica, aportul de calciu si vitamina D, fumatul si consumul de alcool. Pentru ca o femeie să-şi atingă masa osoasă maximă determinată genetic, ea are nevoie de o dietă echilibrată, care să includă calorii, proteine şi calciu adecvate.16 O nutriţie bună de-a lungul vieţii este necesară pentru a menţine masa şi forţa osoasă. Calciul şi vitamina D adecvate au roluri cruciale în menţinerea masei osoase la femeile în vârstă. Cerinţele de calciu se modifică odată cu vârsta; în timpul şi după menopauză, necesarul de calciu creşte. După vârsta de 65 de ani, femeile absorb cu 50% mai puţin calciu decât femeile mai tinere. Descreşte şi activitatea enzimatică renală care produce metaboliţi de vitamina D şi astfel controlează absorbţia calciului.

Proteine alimentare

Nu toate studiile au fost consistente în ceea ce priveşte dacă excesul de proteine din dietă contribuie sau nu la osteoporoză. Studiul de sănătate al asistentelor a arătat că un aport ridicat de proteine animale, dar nu de proteine vegetale, a fost asociat cu un risc crescut de fractură a antebraţului. Dietele bogate în fructe, legume şi proteine vegetale sunt alcaline.

M

Fumatul N

Femeile care fumează au tendinţa de a pierde os mai rapid şi au o masă osoasă O mai mică decât cele care nu fumează.18,19 Unele studii arată că fumătorii au şi o rată mai mare a fracturilor.20,21 În plus, femeile care fumează ajung la menopauză cu până la 2 ani mai devreme decât nefumătoarele. Este posibil ca fumatul să interfereze cu metabolismul estrogenului, deşi mecanismul nu este clar cunoscut.

Alcool

S-a demonstrat că consumul de alcool de 7 uncii sau mai mult pe zi, care este considerat greu, creşte riscul de căderе şi fracturi de şold. Cu toate acestea, consumul moderat de alcool pare să scadă riscul de fracturi de şold la femeile în vârstă. Se crede că cantităţile

moderate de alcool inhibă resorbţia osoasă prin creşterea concentraţiilor de estradiol şi a excreţiei de calcitonine.22,23

Activitatea fizică

Efectul activităţii fizice asupra riscului de osteoporoză nu poate fi trecut cu vederea. Persoanele extrem de active au o masă osoasă mai mare24, iar cei care au fost supuşi repausului la pat prelungit sau sunt limitaţi într-un scaun cu rotile experimentează o pierdere rapidă şi dramatică a osului. Exerciţiul funcţionează în primul rând pentru a reduce riscul de osteoporoză prin stimularea osteoblastelor.

Factori hormonali

Starea hormonală a unei femei influenţează în mod clar masa osoasă şi rata de resorbţie osoasă. La menopauză, toate femeile pierd oase, iar această pierdere este mai ales accelerată în primii 5 ani. Scăderea producţiei de estrogen care vine odată cu menopauză, indiferent de vârstă, creşte rata de resorbţie osoasă. Cu cât apare mai devreme înainte de vârsta medie a menopauzei (51 de ani), cu atât oasele pierd mai repede efectul protector al estrogenului endogen.

Femeile care au menopauză prematură (înainte de 40 de ani), menarha cu debut tardiv în adolescenţă, menopauză chirurgicală sau perioade de amenoree din cauza nivelurilor scăzute de estrogen în anii reproductivi (ex/amenoree hipotalamică), prezintă un risc mai mare de osteoporoză dacă nu au luat terapie de substituţie cu estrogen pe termen lung. Femeile care au ratat până la jumătate din perioadele menstruale aşteptate au avut cu 12% mai puţină masă osoasă vertebrală decât cele cu cicluri menstruale normale; cei care au ratat mai mult de jumătate aveau cu 31% mai puţină masă osoasă decât martorii sănătoşi.25

Concentraţia de calciu din sânge este strict menţinută în limite înguste. Dacă nivelurile încep să scadă, există o creştere a secreţiei de hormon paratiroidian de către glandele paratiroide şi o scădere a secreţiei de calcitonine de către tiroida şi paratiroide. Dacă nivelurile de calciu din sânge încep să crească, există o scădere a secreţiei de hormon paratiroidian şi o creştere a secreţiei de calcitonină. O înţelegere a modului în care aceşti hormoni cresc (hormonul paratiroidian) şi scad (calcitonina) nivelurile de calciu seric este necesară pentru a înţelege osteoporoza.

Hormonul paratiroidian creşte nivelul de calciu seric în primul rând prin creşterea activităţii catabolismului osteoclastelor osoase, deşi scade şi excreţia de calciu de către rinichi şi creşte absorbţia calciului în intestine. În rinichi, hormonul paratiroidian creşte conversia 25-(OH) D3 în 1,25-(OH)2D3.

Factori suplimentari

Niciun factor de risc sau combinaţie de factori de risc nu va prezice cu exactitate care pacienţi vor suferi sau nu osteoporoză sau fracturi osteoporotice. Cu cât sunt mai mulţi

factori de risc, cu atât este mai mare potențialul pentru o masă osoasă mai mică și cu atât este mai mare riscul de fractură. Factorii de risc singuri nu oferă o evaluare adecvată a masei osoase scăzute, ci mai degrabă sunt ghiduri importante în evaluarea clinică a riscurilor de osteoporoză și fractură, iar aceștia contribuie la strategii preventive optime. În cele din urmă, riscul de fractură al unei femei este cel mai relevant parametru pentru viitorul ei în ceea ce privește osteoporoza. Diverse afecțiuni medicale și medicamente pot întrerupe fiziologia osoasă normală și pot duce la osteoporoză. Tulburările endocrine, bolile maligne și tulburările metabolismului colagenului pot avea un efect direct asupra capacității oaselor de a se remodela.

Cauze secundare ale pierderii osoase

Cauzele secundare ale pierderii osoase includ anumite stări de boală, tulburări genetice și multe medicamente.

Medicamente:

Inhibitori de aromatază

Agenți citotoxici

Dozarea excesivă a tiroidei

Agoniști sau analogi ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei

Unele anticonvulsivante pe termen lung (de exemplu, fenitoină)

Utilizarea glucocorticoizilor mai mult de 3 luni

Tulburări genetice:

Hemocromatoza

Hipofosfatazia

Osteogeneza imperfectă

Talasemia

Tulburări ale echilibrului calciului:

Excreția urinară de calciu

Endocrinopatii:

Excesul de cortizol

sindromul Cushing

Insuficiență gonadă

Hipertiroidismul

Hiperparatiroidismul primar

Diabet zaharat de tip 1

Amenoree hipotalamică

Insuficienţă ovariană prematură

Boli gastrointestinale:

Ciroza biliară primară

boala celiacă

boala Crohn

Gastrectomie totală

Bypass gastric

Alte conditii:

Spondilita anchilozantă

Boală renală cronică

Limfom şi leucemie

Mielom multiplu

Anorexia nervoasă; bulimie

Artrita reumatoidă

P CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Toate femeile aflate in postmenopauza trebuie evaluate pentru factorii de risc asociati cu osteoporoza. Această evaluare necesită un istoric, un examen fizic şi teste de diagnosticare. Factorii de risc FRAX mai recenti ai Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) (antecedentele personale de fractură după vârsta de 40 de ani, istoricul de fractură de şold la un părinte, fumatul curent, consumul excesiv de alcool, consumul de glucocorticoizi, artrita reumatoidă sau alte cauze secundare de osteoporoză), testarea densităţii osoase şi calculatorul de risc FRAX sunt instrumente utilizate pentru stabilirea riscului de fractură. Calculatorul de risc FRAX este utilizat pentru femeile aflate în postmenopauză care au densitate osoasă scăzută, dar nu şi osteoporoză. Determină probabilitatea pe 10 ani a oricărei fracturi osteoporotice şi probabilitatea pe 10 ani a unei fracturi de şold. Calculatorul de risc FRAX este disponibil online. Scopurile evaluării ar trebui să fie identificarea acelor femei cu risc de osteoporoză sau fractură; stabiliţi un diagnostic de osteoporoză, determinaţi severitatea diagnosticului

sau ambele; exclude cauzele secundare ale pierderii osoase la pacientii cu osteoporoza; şi identificarea factorilor de risc pentru căderi şi răni.

Istoricul şi examenul fizic ar trebui să se concentreze pe identificarea factorilor de risc ai femeii. Pot exista semne fizice de osteoporoză. Pierderea înălţimii mai mare de 1,5 inci poate fi asociată cu compresia vertebrelor din cauza fracturilor de pe corpul vertebral anterior. Măsurarea anuală a înălţimii este cea mai simplă dintre proceduri care poate fi utilizată pentru a identifica riscul de osteoporoză. Cifoza excesivă a coloanei vertebrale toracice, cocoaşa de văduvă, cariile dentare, pierderea dinţilor, retragerea gingiilor şi durerile de spate ar trebui să ridice suspiciunea de osteoporoză. Greutatea ar trebui, de asemenea, înregistrată pentru a identifica femeile cu IMC scăzut şi, astfel, risc crescut de densitate osoasă scăzută. Alte aspecte ale evaluării ar trebui să includă solicitarea de dureri de spate acute sau cronice, semne de sensibilitate la percuţie la examen şi testarea densităţii osoase. Riscul de cădere trebuie evaluat şi este crescut de următoarele: medicamente care afectează echilibrul şi coordonarea, slăbiciune musculară, tulburări de vedere, antecedente de cădere/leşin sau pierdere a conştienţei, dificultăţi de a sta în picioare sau de mers, artrită a extremităţilor inferioare şi neuropatie a extremităţilor inferioare.

TABEL 194-1 Comparaţia testelor de măsurare a densităţii osoase

DEXA, Absorbţiometrie cu raze X cu energie dual; PDXA, absorptiometrie periferică cu raze X cu energie dual; PQTC, tomografie computerizată cantitativă periferică; QCT, tomografie computerizată cantitativă; QUS, ecografie cantitativă; SXA, absorbţie cu raze X cu o singură energie. Date de la Jergas M, Genant HK. Metode actuale şi progrese recente în diagnosticul osteoporozei. Arthritis Rheum 1993;36:1649-1662.

Testarea densităţii minerale osoase

Testarea BMD este metoda optimă de stabilire a diagnosticului de osteoporoză. Există mai multe tehnici de măsurare a DMO, dar standardul de aur este absorptiometria cu raze X cu energie dual (DEXA).26 Alte metode de evaluare a masei osoase includ tomografia computerizată (CT), ultrasunetele călcâiului şi radiografiile, niciuna dintre acestea nu este la fel de utilă pentru diagnostic şi urmărire precum scanarea DEXA. Testele care măsoară DMO şi precizia lor relativă sunt prezentate în Tabelul 194-1.

Pe lângă faptul că oferă cea mai fiabilă măsurătoare a DMO, scanarea DEXA necesită mai puţină expunere la radiaţii decât o radiografie convenţională sau o scanare CT. De obicei, scanarea DEXA este utilizată pentru a măsura densitatea atât a şoldului, cât şi a coloanei lombare. Şoldul este locul preferat pentru testarea DMO, în special la femeile peste 60 de ani, deoarece - din cauza osificării extraoase - măsurătorile coloanei vertebrale pot fi nesigure. Coloana vertebrală este utilă la femeile aflate în postmenopauză timpurie, deoarece ratele pierderii osoase sunt mai mari din cauza nivelului scăzut de estrogen. Deşi situsurile DEXA periferice sunt precise, ele pot fi mai puţin utile, deoarece s-ar putea să nu se coreleze la fel de bine cu riscul de fractură şi DMO la nivelul şoldului şi coloanei

vertebrale. Utilizarea testării DEXA la o femeie aflată în postmenopauză ar trebui să se bazeze pe profilul ei de risc. Testarea nu este indicată decât dacă rezultatele testelor vor influența managementul. Societatea Nord-Americană de Menopauză a stabilit următoarele linii directoare pentru a determina indicațiile pentru testarea BMD:

Toate femeile cu vârsta de 65 de ani și peste

Femeile în postmenopauză cu cauze secundare ale pierderii osoase

(de exemplu, utilizarea de steroizi, hiperparatiroidism)

Femeile aflate în postmenopauză în vârstă de 50 de ani și peste, cu factori de risc suplimentari (fractură după menopauză, subțire sau greutate sub 127 de lire sterline, antecedente de fractură de șold la un părinte, fumătoare actuală, artrită reumatoidă, consum de alcool de peste două unități pe zi [o unitate fiind egală cu 12 uncii de bere, 4 uncii de licoare] 1 uncii de bere)

Femeile aflate în postmenopauză, indiferent de vârstă, cu fracturi de fragilitate postmenopauză, greutate corporală mică sau antecedente familiale de fractură a coloanei vertebrale sau a șoldului

Rezultatele testelor BMD sunt raportate ca abateri standard – fie un scor Z, fie un scor T. Un scor Z se bazează pe abaterea standard de la DMO medie a femeilor din aceeași grupă de vârstă. Un scor T se bazează pe DMO maximă medie a unei femei tinere normale. Criteriile OMS pentru diagnosticarea osteoporozei se bazează pe scorurile T, așa cum se arată în Tabelul 194-2.

TABELUL 194-2 Interpretarea scorului densității minerale osoase

BMD, Densitatea minerală osoasă; SD, abatere standard.

Teste de laborator ale metabolismului osos

Markerii biochimici ai turnover-ului osos atrag unii practicieni. Un test de urină măsoară produșii de descompunere ai oaselor, cum ar fi N-telopeptidul reticulat de colagen de tip I sau deoxipiridiu. Aceste teste măsoară turnover-ul osos și pot fi corelate cu rata pierderii osoase, dar nu sunt destinate a fi utilizate pentru diagnosticarea osteoporozei sau monitorizarea pierderii osoase. Astfel de teste pot fi folosite pentru a monitoriza succesul (sau eșecul) terapiei. Acestea oferă feedback mai rapid în comparație cu DEXA, cu care poate dura până la 2 ani pentru a detecta un răspuns terapeutic. Testul DEXA este cel mai bine utilizat pentru a măsura densitatea osoasă, în timp ce evaluările resorbției osoase urinare pot fi folosite pentru a măsura rata de turnover osoasă. Reducerea nivelurilor urinare ale acestor markeri de degradare osoasa pe o perioada de 2 ani a produs cresteri ale masuratorilor densitatii osoase,27 dar valoarea acestor markeri in practica clinica nu a fost inca confirmata definitiv.

Pot fi utilizate teste suplimentare pentru a determina cauzele secundare ale pierderii osoase. Acestea includ calciu seric, calciu urinar de 24 de ore, hormon paratiroidian, hormon de stimulare a tiroidei, nivel de tiroxină liberă, albumină seric, fosfatază alcalină serică, rata de sedimentare a eritrocitelor, număr total de celule sanguine şi niveluri de 25(OH)D3.

Abordări de management bazate pe testare o

O strategie terapeutică şi de management care se concentrează pe stilul de viaţă şi suplimente poate fi tot ceea ce este necesar pentru femeile aflate în postmenopauză, care au fost stabilite a avea un risc scăzut de fracturi osteoporotice. Societatea Nord-Americană de Menopauză recomandă adăugarea terapiei medicamentoase dovedite pentru osteoporoză pentru următoarele pacienţi:

Toate femeile aflate în postmenopauză care au suferit o fractură osteoporotică vertebrală sau de şold

Toate femeile aflate în postmenopauză care au valori ale DMO egale sau mai mici de -2,5 la nivelul coloanei lombare, gâtului femural sau al şoldului total.

Toate femeile aflate în postmenopauză care au scoruri T de la -1,0 la -2,5 şi un risc de 10 ani, pe baza calculatorului FRAX de fractură osteoporotică majoră (coloană, şold, umăr sau încheietura mâinii) de cel puţin 20% sau o fractură de şold de cel puţin 3% sunt la risc crescut, iar terapia medicamentoasă este recomandată.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Osteoporoza este o afecţiune complexă care implică factori medicali, genetici, hormonali, de stil de viaţă, nutriţionali şi de mediu. Un plan cuprinzător care abordează aceşti factori oferă cea mai mare protecţie.

Obiectivele principale în tratamentul şi prevenirea osteoporozei sunt următoarele:

Păstraţi o masă osoasă adecvată

Păstrează rezistenţa oaselor

Preveniţi fragilitatea scheletului

Preveniţi deteriorarea microarhitecturii

Preveniţi sau reduceţi riscul de fracturi

Rolul principal al terapiilor alternative este de a preveni osteoporoza şi, din fericire, osteoporoza este în mare măsură o boală care poate fi prevenită. Terapia farmacologică reduce riscul fracturilor vertebrale şi de şold cu aproximativ 50%. Conform Societăţii Nord-Americane de Menopauză şi declaraţiei lor de poziţie din 2010 privind osteoporoza, următoarele linii directoare sunt indicaţii pentru terapia farmacologică28:

Toate femeile aflate în postmenopauză care au suferit o fractură osteoporotică vertebrală sau de şold

Toate femeile aflate în postmenopauză care au valori ale DMO în concordanţă cu osteoporoza (adică valori ale scorului T al DMO egale sau mai mici de -2,5) la nivelul coloanei lombare, colului femural sau al şoldului total

Toate femeile aflate în postmenopauză care au scoruri T de la -1,0 la -2,5 şi un risc pe 10 ani pe baza calculatorului FRAX de fractură osteoporotică majoră (coloană, şold, umăr sau încheietură) de cel puţin 20% sau de fractură de şold de cel puţin 3%

Persoanele cu cauze secundare ale pierderii osoase necesită un management individualizat. Femeile mai în vârstă aflate în postmenopauză cu antecedente de fractură vertebrală netraumatică nepatologică prezintă un risc crescut de a avea o altă fractură a coloanei vertebrale sau a şoldului. Aceste femei, în special, sunt candidate pentru tratamentul cu tratamente farmacologice convenţionale dovedite, indiferent de densitatea osoasă.

Multe terapii farmacologice sunt disponibile pentru tratamentul osteoporozei, inclusiv bifosfonaţi, modulatorul selectiv al receptorului de estrogen (SERM), raloxifen, hormonul paratiroidian, estrogenii şi calcitonina. În prezent, nu există studii prospective care să compare aceste terapii pentru eficacitatea împotriva fracturilor. Toate terapiile menţionate mai sus, cu excepţia estrogenului, au fost studiate pentru efectul lor asupra fracturilor numai la pacienţii cu un diagnostic clinic sau cu DMO de osteoporoză. Cu toate aceste terapii, reducerea absolută a riscului de fractură este cea mai mare la femeile care prezintă un risc ridicat de fractură.

Terapia farmacologică

Terapia de substituţie hormonală

Pe măsură ce nivelul de estrogen scade, remodelarea osoasă creşte, iar resorbţia osoasă depăşeşte formarea osoasă. Atât terapia de substituţie cu estrogen (ERT) cu numai estrogen, cât şi terapia de substituţie hormonală (HRT), cu estrogen şi progestativ, reduc rata de turnover şi resorbţie osoasă.29

ERT poate aduce ratele ridicate de resorbţie la femeile aflate în postmenopauză la cele ale ratelor de la femeile aflate în premenopauză. Datele pe termen lung privind efectele ERT şi HRT asupra densităţii osoase şi riscului de fractură provin în principal din studii observaţionale şi epidemiologice. Cercetarile epidemiologice au descoperit o reducere cu 54% a riscului de fracturi la utilizatorii actuali de ERT/HRT comparativ cu cei care nu l-au folosit niciodata.30 Cercetatorii au descoperit, de asemenea, ca ERT/HRT este mai eficient in reducerea riscului de fractura daca este inceputa in decurs de 5 ani de la menopauza. Dacă a fost folosit cu mai mult de 10 ani mai devreme, a produs o reducere şi mai mare a riscului - 75% pentru fracturile încheieturii mâinii şi 73% pentru fracturile de şold.

O meta-analiză din 2002 a 57 de studii clinice randomizate de estrogen oral sau transdermic sistemic şi estrogen/progestativ la doze standard a constatat creşteri ale DMO la toate locurile la femeile aflate în postmenopauză.

Cele două studii mai mari şi cel mai bine controlate sunt studiile privind intervenţiile cu estrogen/progestativ în postmenopauză (PEPI) şi iniţiativa pentru sănătatea femeilor (WHI). În studiile PEPI, doze zilnice de 0,625 mg de estrogeni ecvine conjugaţi cu sau fără un progestativ (fie acetat de medroxiprogesteron, fie progesteron micronizat oral) timp de 3 ani au crescut semnificativ DMO spinală cu 3,5% până la 5,0%; a existat, de asemenea, o creştere cu 1,7% a DMO de şold.32 În studiul controlat randomizat de 5 ani, HRT-ul WHI a crescut semnificativ DMO cu 4,5% şi DMO totală de şold cu 3,7% în comparaţie cu placebo; a redus, de asemenea, riscul de fracturi de şold (34%), fracturi vertebrale (34%) şi fracturi corporale totale (24%).33

Dozele chiar mai mici decât dozele standard de estrogen au produs o creştere semnificativă a DMO a coloanei vertebrale şi şoldului în intervalul de la 1% la 3%,34-38, la fel ca estrogenul sistemic prin intermediul unui inel vaginal (Femringul).39

În plus faţă de creşterea DMO, studiile randomizate şi studiile observaţionale au indicat că dozele standard de estrogen sau estrogen/progestativ reduc riscul de fractură la femeile aflate în postmenopauză. Două meta-analize au constatat o reducere cu până la 27% a riscului de fractură.40,41 Două studii observaţionale mari, studiul naţional de evaluare a riscului de osteoporoză42 pe peste 200.000 de femei şi Studiul pentru milioane de femei43 pe peste 138.000 de femei au raportat ambele riscuri semnificativ reduse pentru fracturi. În ciuda acestor studii şi a altora, produsele numai cu estrogen sau estrogen plus progestativ sunt aprobate pentru prevenirea, dar nu pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză.

Acum, mai mult ca niciodată, este important să individualizăm opţiunile de tratament şi să identificăm mai clar raportul risc:beneficiu. În general, se crede că ERT/HRT funcţionează cel mai bine în primii 5 până la 10 ani după menopauză. Durata optimă şi durata maximă nu au fost încă determinate clar şi din acest motiv, în faţa studiilor care arată uşoare creşteri ale riscului de cancer de sân şi alte probleme potenţiale, ERT/HRT nu va fi văzută ca un tratament primar pe termen lung pentru osteoporoză, cu excepţia celor care nu tolerează bifosfonaţi sau care au simptome de menopauză care nu răspund la menopauză.

Bifosfonaţi

Se crede că această clasă de medicamente funcţionează prin inhibarea activităţii osteoclastelor, reducând astfel resorbţia osoasă. Studiile clinice demonstrează că bifosfonaţii pot creşte semnificativ DMO la coloana vertebrală şi şold la femeile aflate în postmenopauză, indiferent de vârstă. S-a demonstrat că bifosfonaţii reduc riscul fracturilor vertebrale la femeile cu osteoporoză cu 40% până la 70% şi că reduc incidenţa fracturilor de şold şi a altor fracturi nevertebrale cu aproximativ jumătate din aceasta.44,45 Majoritatea bifosfonaţilor disponibili în Statele Unite (alendronat, ibandronat şi risedronat) sunt destinate utilizării orale în doze zilnice sau intermitente. Acidul zoledronic este

disponibil sub formă de injecţie intravenoasă. Studiile clinice care au demonstrat răspunsuri ale DMO arată rezultate similare pentru regimurile de dozare orală săptămânală de alendronat şi risedronat, dozarea orală lunară de ibandronat şi risedronat şi dozarea intravenoasă la fiecare 3 luni de ibandronat46-49.

Bifosfonaţii nu sunt lipsiţi de probleme şi ar trebui să fie utilizaţi numai cu atenţie - atât pentru beneficiul lor potenţial la femeile care au osteoporoză şi sunt expuse unui risc mai mare de fractură (mai ales pe măsură ce îmbătrânesc), cât şi pentru potenţialul lor de risc serios. Au apărut unele întrebări cu privire la calitatea osului şi, posibil, fracturi crescute cu bifosfonaţi în utilizare pe termen lung la unii indivizi.50 Poate exista potenţialul de supresie excesivă a turnover-ului osos cu terapia pe termen lung, rezultând un os mai fragil. Au fost raportate recent cazuri individuale şi serii mici de cazuri cu fracturi neobişnuite, cu vindecare slabă, precum şi fracturi atipice de femur. Cercetările sunt în curs de desfăşurare pentru a determina ce este unic pentru aceşti indivizi rari. Mulţi clinicieni răspund acestor preocupări prin „vacanţe de droguri". Înţelegerea frecvenţei şi duratei acestor vacanţe de droguri este în curs de investigare în studiile în curs.

Osteonecroza maxilarului (ONJ) a fost observată în cazul utilizării de bifosfonaţi.51 Acest lucru a apărut în principal la indivizii trataţi cu doze mari de bifosfonaţi intravenos şi la cei trataţi cu radiaţii pentru cancerul capului şi gâtului. ONM se caracterizează printr-o întârziere a vindecării unei leziuni bucale după o intervenţie chirurgicală sau extracţie mai mult de 6 până la 8 săptămâni. Incidenţa ONJ cu bifosfonaţi intravenos la cei fără radiaţii la nivelul gâtului a fost raportată a fi de până la 12%. Incidenţa orală este mult mai mică, de la 0,03% până la 0,06%. Cu toate acestea, intervenţia chirurgicală orală creşte de şapte ori incidenţa.52 În prezent, există controverse în cercetările privind întreruperea terapiei cu bifosfonaţi înainte de extracţia dentară. Mulţi practicieni recomandă suspendarea terapiei cu bifosfonaţi până când leziunea orală s-a vindecat.

Deşi nu este obişnuită, utilizarea bifosfonaţilor pe termen lung este, de asemenea, asociată cu fracturi de insuficienţă ale diafisului femural, care se prezintă frecvent cu dureri prodromale ale coapsei şi pot fi bilaterale.53 Acesta este unul dintre motivele pentru care utilizarea bifosfonaţilor este acum recomandată pentru maximum 5 ani, ceea ce permite apoi remodelarea osoasă.54 Densitatea osoasă ar trebui să fie monitorizată după întreruperea osoasă minimă. Se pare că 5 ani de utilizare poate oferi protecţie pe termen lung la fracturi la fel de eficient ca medicamentul luat pentru mai mult de 5 ani.

Bifosfonaţii orali pot provoca alte probleme, cum ar fi tulburări gastrointestinale superioare, inclusiv disfagie, esofagită şi ulcere esofagiene şi gastrice. Toţi bifosfonaţii poartă măsuri de precauţie cu privire la hipocalcemie şi insuficienţă renală. De asemenea, poate exista o boală tranzitorie asemănătoare gripei, deşi rar, cu doze mari de bifosfonaţi oral sau intravenos. Cum şi când să luaţi aceste medicamente necesită respectarea atentă a instrucţiunilor.

În total, această clasă de medicamente este o opţiune importantă pentru indivizi selectaţi - poate schimba viaţa în ceea ce priveşte ameliorarea durerii şi suferinţei şi salvarea vieţilor

(mai ales în cazul fracturilor de şold). Clinicienii ar trebui să se familiarizeze cu instrumentul FRAX pentru determinarea riscului de fractură la cei care au densitate osoasă scăzută, dar nu au osteoporoză; ei ar trebui, de asemenea, să se informeze asupra întregii beneficii şi riscuri pentru a-şi putea sfătui pacienţii. Cu îngrijire adecvată şi monitorizare pentru potenţialele evenimente adverse şi pierderea remodelării osoase, bifosfonaţii pot fi utilizaţi atunci când sunt cu adevărat indicaţi şi fără opţiuni alternative adecvate sau adecvate în contextul unei abordări holistice/integrative a sănătăţii osoase şi a protecţiei fracturilor.

(Editorii recomandă utilizarea bifosfonaţilor numai dacă intervenţiile naturale descrise în acest capitol nu au produs rezultate satisfăcătoare.)

Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen

Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) sunt agonişti şi/sau antagonişti de estrogen nesteroidieni. Raloxifenul, in doza de 60 mg/zi, este aprobat pentru prevenirea si tratamentul osteoporozei. În prezent, acesta este singurul SERM aprobat pentru tratamentul osteoporozei. Într-un studiu de 20 de ani, raloxifenul la 60 mg/zi a îmbunătăţit semnificativ DMO la coloana lombară cu 1,6% şi la colul femural cu 1,2%55. col femural.56

şi creşte densitatea osoasă trabeculară la femeile cu osteoporoză.57-59 Un medicament în special, teriparatida (Forteo) este aprobat pentru tratamentul osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. Nouăsprezece luni de tratament cu teriparatidă (20 mcg/injecţie pe zi) au crescut densitatea osoasă a coloanei vertebrale cu 8,6% şi a colului femural cu 3,5% comparativ cu placebo.59 În plus, incidenţa noilor fracturi vertebrale a fost redusă cu 65% şi a fracturilor nevertebrale cu 53%.

Calcitonina

Calcitonina este aprobată pentru tratamentul osteoporozei în postmenopauză, dar nu şi pentru prevenire. Este disponibil sub formă de spray nazal şi injecţie subcutanată. Studiul controlat randomizat Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF)60, un spray intranazal care conţine calcitonină (livrează 200 UI/zi) a fost utilizat timp de 5 ani de către femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză; S-a constatat că aceasta reduce riscul de noi fracturi vertebrale cu 33% comparativ cu placebo. Nu a fost observat niciun efect asupra fracturilor de şold sau nonvertebrale. Spray-ul cu calcitonină poate fi, de asemenea, util la femeile cu osteoporoză, deoarece poate reduce durerile osoase din fracturile de compresie vertebrală.

Noi terapii în curs de cercetare

Noi medicamente şi tratamente sunt dezvoltate tot timpul, deşi unele dintre ele nu sunt disponibile în prezent în Statele Unite, cum ar fi tibolona şi ranelatul de stronţiu oral (Protelos). Denosumab (Prolia), un anticorp monoclonal uman la activatorul receptor al ligandului factor nuclear-kB, a fost recent aprobat şi este indicat pentru tratamentul femeilor în postmenopauză cu osteoporoză, care prezintă un risc crescut de fractură, au

antecedente de fractură osteoporotică sau au eşuat sau sunt intolerante la alte osteoporoză. Alte medicamente sunt în dezvoltare, inclusiv SERM-urile şi hormonul paratiroidian integral.

P FACTORII STILULUI DE VIAȚĂ

Anumiţi factori ai stilului de viaţă afectează în mod semnificativ sănătatea oaselor, dar abordările legate de stilul de viaţă nu sunt suficiente pentru a preveni pierderea sau fracturile osoase. Indiferent dacă sunt adecvate singure sau nu, ele oferă fundaţia pentru abordări nonfarmacologice şi farmacologice pentru prevenirea şi gestionarea osteoporozei.

Fumatul tinde să provoace o pierdere osoasă mai rapidă şi o masă osoasă mai mică. De asemenea, fumătorii tind să experimenteze menopauza cu 2 ani mai devreme decât nefumătorii.61-63

Fumătorii în postmenopauză au rate mai mari de fracturi64, iar metaanalizele au sugerat că riscul de fractură de şold poate fi crescut la fumătorii actuali.65 Astfel de fracturi pot reprezenta un risc deosebit pentru femeile cu vârsta peste 60 de ani. OMS raportează că antecedentele de fumat provoacă un risc substanţial pentru fracturi viitoare, independent de DMO.

Consumul moderat de alcool este asociat cu o DMO crescută la femeile aflate în postmenopauză67,68, dar consumul de alcool mai mare de şapte unităţi pe săptămână este asociat cu un risc crescut de cădere. lichior).70

Hormonul paratiroidian

Hormonul paratiroidian se administrează prin injecţie subcutanată o dată pe zi. Acest agent anabolic stimulează formarea osteoblastică

Exercita

Numeroase studii au demonstrat că condiţia fizică este determinantul major al densităţii osoase. S-a demonstrat că exerciţiile fizice constând în 1 oră de activitate moderată de trei ori pe săptămână previn pierderea osoasă şi de fapt măresc masa osoasă la femeile aflate în postmenopauză.71-76 Atât exerciţiile de greutate, cât şi de antrenament de forţă sunt benefice pentru dezvoltarea oaselor şi menţinerea sănătăţii şi funcţiei osoase.77'79 Antrenamentul de forţă are beneficii mici, dar semnificative asupra masei osoase. Într-o meta-analiză a femeilor aflate în postmenopauză, cele care au făcut mişcare şi-au crescut DMO cu aproximativ 2%80.

La femeile aflate la menopauză chirurgicală care au folosit terapia cu estrogeni, adăugarea antrenamentului de forţă oferă beneficii suplimentare pentru DMO în comparaţie cu

estrogenul singur.81 Dacă un anumit exercițiu nu crește DMO, poate reduce cel puțin riscul de cădere și fracturi ulterioare. S-a demonstrat că exercițiile de întărire a mușchilor și de echilibrare reduc riscul căderilor și leziunilor cauzate de cădere cu 75% la femeile cu vârsta de 75 de ani și peste.82 Spre deosebire de exercițiu, imobilizarea dublează rata excreției urinare și fecale de calciu, rezultând un echilibru negativ semnificativ al calciului. nu a pus accentul pe activitatea fizică. Exercițiile de purtare a greutății pot fi simple, cum ar fi mersul pe jos sau Tai Chi. Exercițiile de antrenament de forță pot fi și ele simple, cu mrenă de acasă sau benzi de rezistență. Femeile cu osteoporoză ar trebui să consulte resurse care oferă îndrumări despre exerciții eficiente, activități sigure și exerciții care trebuie evitate.

Factori generali ai dietei

Mulți factori dietetici au fost sugerați ca cauze ale osteoporozei, inclusiv următorii84'86:

Aport scăzut de calciu, aport ridicat de fosfor

Dieta bogata in proteine

Dieta saraca in proteine

O dietă bogată în cenușă acidă

Aport mare de sare

Deficiențe de oligominerale

O dietă vegetariană (atât lacto-ovo cât și vegană) este asociată cu un risc mai scăzut de osteoporoză.87,88 Deși masa osoasă la vegetarieni nu diferă semnificativ de cea la omnivore în deceniile a treia, a patra și a cincea, există diferențe semnificative în deceniile ulterioare. Aceste constatări indică faptul că scăderea incidenței osteoporozei la vegetarieni nu se datorează creșterii masei osoase inițiale, ci mai degrabă scăderii pierderii osoase.

Mai mulți factori sunt probabil responsabili pentru scăderea pierderii osoase observată la vegetarieni. Cel mai important dintre acestea este probabil un aport redus de proteine. Un punct de vedere susține că o dietă bogată în proteine sau o dietă bogată în fosfați este asociată cu excreția crescută de calciu în urină. Creșterea zilnică a proteinelor de la 47 la 142 g dublează excreția de calciu în urină.89 O dietă atât de bogată în proteine este comună în Statele Unite și poate fi un factor semnificativ în creșterea numărului de persoane care suferă de osteoporoză în această țară. Punctul de vedere opus este că dietele bogate în proteine, care au ca rezultat creșterea excreției urinare de calciu și creșterea producției de acid - în esență, un echilibru negativ al calciului - pot rezulta numai dacă aportul zilnic de calciu este inadecvat. În loc să reduceți aportul de proteine, ar fi recomandabil să creșteți aportul de calciu și să creșteți aportul alimentar de fructe și legume pentru efectul lor de alcalinizare.90 Un ghid rezonabil și un compromis ar putea fi asigurarea unui minim de 20 g/zi de proteine, în special la pacienții vârstnici peste 80 de ani, și limitarea limitei superioare la 60 g sau cam asa ceva.

Problema aici nu este proteinele în sine, ci mai degrabă efectele pH-ului dietei. Când dieta induce acidoză - care este tipică unei diete bogate în proteine şi sare - corpul menţine pH-ul prin tamponarea cu calciu, care este luat din oase. Deşi suplimentarea cu calciu poate preveni pierderea osoasă, pentru cei cu risc şi în doze în exces, aceasta prezintă o creştere a pietrelor la rinichi de calciu. O posibilă strategie de reducere a acestui risc de apariţie a pietrelor la rinichi este completarea cu citrat de calciu.91

Acidul gastric

S-a crezut mult timp că absorbţia calciului depinde de ionizarea acestuia în intestine, în mare parte pe baza secreţiei de acid gastric. Mai mult, s-a considerat că ionizarea slabă a calciului este o problemă majoră cu carbonatul de calciu — cea mai utilizată formă de calciu pentru suplimentarea nutriţională, deoarece s-a considerat că, pentru ca carbonatul de calciu să fie absorbit, acesta trebuie mai întâi solubilizat şi ionizat de acidul din stomac.

Deşi scăderea aciditǎţii gastrice poate fi observată la până la 40% dintre femeile aflate în postmenopauză91a, o analiză critică a studiilor disponibile pe oameni indică faptul că efectele pH-ului gastric crescut sunt evidente numai atunci când sărurile de calciu slab solubile (cum ar fi carbonatul de calciu) sunt luate după un post peste noapte. o persoană cu acid stomacal normal poate absorbi în mod obişnuit aproximativ 22%.93 Pacienţii cu secreţie scăzută de acid gastric au nevoie de o formă de calciu care este deja într-o stare solubilă şi ionizată, cum ar fi citrat de calciu, lactat de calciu sau gluconat de calciu. Aproximativ 45% din calciu este absorbit din citratul de calciu la pacienţii cu acid stomacal redus, în comparaţie cu o absorbţie de numai 4% pentru carbonatul de calciu.92 Cu toate acestea, atunci când orice formă de calciu este luată în timpul meselor, există o diferenţă mică în absorbţia acestuia chiar şi la subiecţii vârstnici cu gastrită atrofică sau cei care iau antagonişti ai receptorilor H2.

Zahăr

Un alt factor alimentar care creşte pierderea de calciu din organism este zahărul rafinat. În urma aportului de zahăr, apare o creştere a excreţiei urinare de calciu.94 Având în vedere că americanul obişnuit consumă, într-o zi, 125 g de zaharoză, 50 g de sirop de porumb, plus alte zaharuri simple rafinate, şi un pahar de băutură carbogazoasă încărcată cu fosfaţi, alături de cantitatea mare de proteine, încât mulţi suferă de osteoporosis.

Băuturi răcoritoare

Băuturile răcoritoare pot contribui major la osteoporoză, deoarece sunt bogate în fosfaţi, dar practic nu conţin calciu. Acest lucru duce la niveluri mai scăzute de calciu şi niveluri mai mari de fosfat în sânge. Statele Unite ocupă primul loc în rândul ţărilor pentru consumul de băuturi răcoritoare, cu un consum pe cap de locuitor de aproximativ 15 uncii pe zi.

Legătura dintre consumul de băuturi răcoritoare şi pierderea osoasă va fi şi mai semnificativă pe măsură ce copiii practic înţărcaţi de băuturi răcoritoare ajung la vârsta adultă. Consumul de băuturi răcoritoare în rândul copiilor reprezintă un factor de risc

semnificativ pentru deteriorarea calcificării oaselor în creştere. Deoarece există o corelaţie atât de puternică între DMO maximă şi riscul de osteoporoză, rata osteoporozei poate atinge în cele din urmă proporţii epidemice şi mai mari.

Efectul negativ sever pe care băuturile răcoritoare îl au asupra formării oaselor la copii a fost demonstrat în mod clar într-un studiu care a comparat 57 de copii cu scădere a calciului în sânge, cu vârsta cuprinsă între 18 luni şi 14 ani, cu 171 de control cu niveluri normale de calciu. Din cei 57 de copii cu niveluri scăzute de calciu din sânge, 38 (66,7%) au băut mai mult de patru sticle (12 până la 16 uncii) pe săptămână, dar doar 48 (28%) din cei 171 de copii cu niveluri normale de calciu seric au băut tot atâtea băuturi răcoritoare. Pentru toţi cei 228 de copii, a fost găsită o corelaţie inversă semnificativă între nivelul de calciu seric şi cantitatea de băuturi răcoritoare consumate în fiecare săptămână.96

Legume cu frunze verzi

Consumul de legume cu frunze verzi (de exemplu, varză, gură verde, pătrunjel, salată verde) oferă o protecţie semnificativă împotriva osteoporozei. Aceste alimente sunt o sursă bogată de o gamă largă de vitamine şi minerale care sunt importante pentru menţinerea oaselor sănătoase, inclusiv calciu, vitamina K1 şi bor.

Izoflavone de soia

Potenţialul proteinei din soia sau al izoflavonelor din soia de a modifica metabolismul osos şi resorbţia osoasă este în prezent contradictoriu şi neconcludent. Aceste variaţii includ diferenţe în doza şi forma produselor din soia studiate (de exemplu, izolat de proteine din soia, alimente integrale din soia sau izoflavone din soia extrase), diferenţe în starea menopauzei femeilor studiate (adică, perimenopauză, menopauză precoce sau postmenopauză târzie), diferenţe în durata diferitelor studii şi diferenţe în testarea oaselor şi a oaselor utilizate. Toate aceste abordări diferite şi modele de studiu fac foarte dificilă determinarea eficienţei soiei pentru sănătatea oaselor şi fac mai dificilă pentru medic decizia de a include soia într-un protocol pentru susţinerea sănătăţii osoase.

Boabele de soia conţin o clasă de compuşi numiţi fitoestrogeni, cuprinzând în principal genisteină, daidzeină şi gliciteină, toate având o structură biochimică similară cu cea a 17-beta-estradiolului. Legarea izoflavonelor de receptorii de estrogen este preferenţială pentru receptorul de estrogen beta şi indică astfel că izoflavonele de soia acţionează ca modulatori selectivi ai estrogenului.98 Daidzeina este similară ca formă cu un medicament numit ipriflavonă, care este utilizat în Europa pentru a trata osteoporoza. În Statele Unite, ipriflavona este disponibilă ca supliment nutritiv.

DMO este standardul de aur pentru determinarea riscului de fractură din cauza evenimentelor netraumatice. Turnover-ul osos este un predictor independent al riscului de fractură.99

Deşi cercetările privind efectele soiei asupra metabolismului osos au fost inconsecvente, există multe studii pozitive care sugerează un rol pentru soia în încetinirea turnover-ului

osos şi creşterea densităţii osoase la femei. Conform unor evaluări experimentale, soia pare să aibă un efect estrogenic asupra oaselor. Densitatea osoasă a şobolanilor ovariectomizaţi a fost evaluată într-un studiu în care soia a înlocuit cazeina în dietă; aceşti şobolani au fost apoi comparaţi cu un alt grup care a primit estrogen. Adăugarea de soia a inhibat pierderea osoasă, deşi nu în aceeaşi măsură cu cea obţinută cu tratamentul cu estrogen.100 Un alt studiu pe şobolani ovariectomizaţi a raportat, de asemenea, un efect pozitiv al genisteinei fitoestrogenului din soia în menţinerea oaselor.101

Aceşti autori au mai raportat că genisteina suprimă osteoclastele, celulele responsabile de resorbţia osoasă, atât în eprubetă, cât şi in vivo. Arjmandi a făcut, de asemenea, un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, folosind 40 g de proteină din soia conţinând izoflavone timp de 3 luni la femei în postmenopauză.102 Resorbţia osoasă a fost scăzută cu proteina din soia în comparaţie cu proteina din lapte.

Mai multe studii pe oameni au oferit mai multe informaţii şi confort în posibilul rol al soiei în sănătatea oaselor noastre. Un studiu realizat la Universitatea din Illinois a constatat că femeile aflate la menopauză au avut o creştere a nivelului de minerale şi a densităţii coloanei lor lombare după ce au luat 55 până la 90 mg de izoflavone de soia timp de 6 luni.103

Grupul placebo a prezentat cea mai mică densitate osoasă şi cea mai mare pierdere osoasă, în timp ce grupul cu estrogen a prezentat cea mai mare densitate osoasă şi cea mai lentă pierdere osoasă. Dieta cu izoflavone a fost eficientă în prevenirea pierderii osoase la a patra vertebra lombară şi, deşi mai puţin, la şoldul drept. Izoflavonele din soia par să aibă un efect mai mare asupra osului trabecular (mai predominant la nivelul coloanei vertebrale) decât asupra osului cortical (mai predominant la şold). Soia nu a arătat o capacitate la fel de mare de a preveni pierderea osoasă ca grupul de estrogeni, dar efectul pozitiv pe care l-a arătat este încurajator.

O analiză a relaţiei dintre aportul de izoflavone din soia şi DMO a fost efectuată din Study of Women's Health Across the Nation, un studiu de cohortă din SUA pe femei cu vârsta cuprinsă între 42 şi 52 de ani.104

Pentru femeile afro-americane şi albe, aportul mediu de genisteină a fost prea scăzut pentru a fi analizat. Pentru femeile chineze, nu a fost găsită nicio asociere între genisteina şi DMO. Femeile japoneze aflate în premenopauză, dar nu în perimenopauză, ale căror aporturi au fost mai mari au avut o densitate osoasă mai mare a coloanei vertebrale şi a colului femural. Densitatea osoasă medie a coloanei vertebrale a acelor femei din grupul cel mai înalt a fost cu 7,7% mai mare decât cea a femeilor din grupul cel mai scăzut. Densitatea osoasă a colului femural a fost cu 12% mai mare în grupul cu cel mai mare aport faţă de cel cu cel mai scăzut.

Alte studii pozitive despre soia şi densitatea oaselor dau, de asemenea, un anumit credibilitate rolului soiei şi sănătăţii oaselor. Într-un studiu de estimare a aportului zilnic de izoflavone din soia în dietele a 478 de femei japoneze aflate în postmenopauză care au

raportat consumul de soia, consumul ridicat de produse din soia a fost asociat cu creşterea masei osoase.105

O meta-analiză recentă ne măreşte şi mai mult optimismul cu privire la utilizarea soiei pentru a inhiba resorbţia osoasă. Nouă studii cuprinzând un total de 432 de femei aflate la menopauză au fost evaluate în această meta-analiză.106

Cantitatea de aport de soia a variat între cele nouă studii de la 37 la 118 mg de izoflavone pe zi. Testarea peptidelor urinare (deoxipiridinolină), un marker al turnover-ului osos, a demonstrat că cei care au consumat izoflavone au avut o scădere a acestor biomarkeri de 2,08 nmol/mmol comparativ cu cei care nu au consumat izoflavone. În cinci dintre studiile în care s-a folosit proteină din soia izolată, nu a existat niciun efect semnificativ asupra deoxipiridinolinei urinare. În analiza actuală, o reducere semnificativă a deoxipiridinolinei urinare nu a fost observată în acele studii cu izoflavone mai mici de 90 mg/zi. Într-o revizuire a cercetării din 2003, autorul a concluzionat că 90 mg/zi de izoflavone pe zi ar fi necesare pentru a obţine beneficii asupra sănătăţii oaselor.107

Spre deosebire de studiile pozitive, mai multe studii clinice care utilizează o varietate de formulări izolate de proteine din soia nu au găsit efecte clinic importante ale soiei asupra metabolismului osos sau markeri ai turnover-ului osos.108-110.

Cercetări suplimentare inconsecvente pot fi observate cu mai multe studii clinice folosind proteine din soia sau izoflavone care au demonstrat un efect pozitiv asupra DMO,111"115, în timp ce altele nu au avut rezultate pozitive.116,117.

Variaţiile în dozarea, durata, formularea din soia utilizată şi diferitele populaţii de studiu sunt motive posibile pentru rezultate inconsecvente asupra efectelor izoflavonelor din soia asupra turnover-ului osos şi a densităţii osoase. Dar o altă consideraţie semnificativă poate fi modul în care izoflavonele sunt metabolizate în intestin. În meta-analiză menţionată mai sus, care a inclus nouă studii,106 efectele semnificative asupra peptidelor urinare au apărut la femeile asiatice, dar nu la femeile albe. Acest lucru se poate datora conversiei daidzeinei în metabolitul său activ equol de către flora intestinală şi faptului că doar o treime dintre femeile albe pot metaboliza izoflavonele în equol, în timp ce mai mult de jumătate dintre femeile asiatice posedă această capacitate.

TABELUL 194-3 Conţinutul de calciu al anumitor alimente din soia

Izoflavonele din soia pot avea, de asemenea, un efect mai mare la femeile aflate în postmenopauză decât la femeile aflate în pre- sau perimenopauză. Într-un studiu, 53,3 mg/zi de izoflavone au fost asociate cu o creştere a densităţii osoase la femeile aflate în postmenopauză, dar nu şi la femeile aflate în premenopauză.118

O influenţă nutriţională a alimentelor din soia care poate fi trecută cu vederea este cantitatea de calciu din unele dintre aceste alimente sau din dietele care conţin alimente din

soia. O dietă care include cantităţi mai mari de produse din soia poate reprezenta o cantitate semnificativă de calciu, iar unele alimente din soia pot oferi la fel de mult sau mai mult calciu ca o porţie de produse lactate (Tabelul 194-3).

Cu cercetările inconsecvente, este dificil să tragem concluzii sigure despre rolul soiei în sănătatea oaselor. Sfatul clinic prudent ar putea fi creşterea alimentelor din soia ca parte a unei diete obişnuite în strategiile de prevenire pentru toate femeile aflate în premenopauză, perimenopauză şi postmenopauză. Pentru toate femeile care au factori de risc semnificativi pentru osteoporoză, ar putea fi adăugată suplimente de soia, astfel încât aportul zilnic total de izoflavone de soia să se ridice la aproximativ 90 mg/zi. Pentru tratamentul femeilor aflate în perimenopauză şi postmenopauză care au deja osteoporoză, acest lucru în sine nu ar fi considerat un tratament adecvat.

Suplimente nutriţionale

Calciu

Aportul adecvat de calciu are un rol stabilit în menţinerea sănătăţii oaselor, în primul rând la femeile foarte tinere şi la vârstnici. Cu toate acestea, calciul este doar modest eficient pentru a încetini pierderea DMO la femeile aflate în perimenopauză şi în postmenopauză timpurie. Suplimentarea cu calciu pare să aibă, de asemenea, un rol important în îmbunătăţirea eficacităţii agenţilor farmaceutici utilizaţi pentru a trata pierderea osoasă şi osteoporoza.

Înainte de studiul Women's Health Initiative, nu existau dovezi clare că un aport mai mare de calciu a scăzut riscul de fractură.119 O meta-analiză a studiilor prospective de cohortă şi a studiilor clinice a constatat că aportul mai mare de calciu şi suplimentarea cu calciu nu au fost asociate cu o incidenţă mai mică a fracturilor de şold. Ziua de calciu a avut doar un beneficiu modest asupra densităţii osoase la femeile aflate în postmenopauză: diferenţa în cantitatea de pierdere osoasă între calciu şi placebo a fost de 2,05% pentru întregul corp, 1,66% pentru coloana lombară şi 1,64% pentru şold. În cadrul Women's Health Initiative, care a înrolat peste 36.000 de femei în postmenopauză, suplimentarea cu 1000 mg/zi de calciu şi 400 UI/zi de vitamina D a scăzut riscul de fracturi de şold în mod nesemnificativ cu 12% în comparaţie cu placebo. Cu toate acestea, atunci când analiza

Alte studii asupra calciului au arătat, de asemenea, un efect benefic asupra pierderii osoase. La femeile aflate în postmenopauză, s-a demonstrat că suplimentarea cu calciu reduce pierderea osoasă cu până la 50% la locurile nonvertebrale. Efectele au fost cele mai mari la femeile al căror aport iniţial de calciu a fost scăzut, la femeile în vârstă şi la femeile cu osteoporoză stabilită.123 Într-un studiu realizat de Elders şi colab.124, s-a observat o scădere semnificativă a pierderii osoase vertebrale cu suplimentarea cu 1000 până la 2000 mg/zi de calciu timp de 1 an. Pierderea osoasă a fost, de asemenea, mai mică în grupul de calciu decât în grupul de control după 2 ani, dar diferenţa nu a mai fost semnificativă statistic.

Calciul alimentar este esenţial de-a lungul vieţii unei femei, iar cerinţele cresc odată cu înaintarea în vârstă, în parte datorită absorbţiei reduse a calciului şi scăderii conservării renale a calciului. Cu toate acestea, suplimentarea cu calciu în sine nu este eficientă în prevenirea pierderii accelerate de os care apare în primii câţiva ani după menopauză. La zece ani postmenopauză, suplimentarea cu calciu devine din nou eficientă în reducerea pierderii osoase cauzate de vârstă.125 Deşi este importantă consumarea unei cantităţi adecvate de calciu, este prea adesea supraaccentuată şi suplimentată în doze excesive, deoarece calciul este doar unul dintre mulţi factori nutriţionali şi de stil de viaţă care joacă un rol în promovarea sănătăţii oaselor.

Vitamina D

Vitamina D îmbunătăţeşte absorbţia intestinală a calciului, contribuind astfel la un echilibru favorabil al calciului. Absorbţia crescută de calciu reduce, de asemenea, resorbţia osoasă mediată de hormoni paratiroidieni. În Statele Unite, majoritatea sugarilor şi copiilor mici primesc vitamina D adecvată din laptele fortificat. În timpul adolescenţei, totuşi, consumul de produse lactate scade şi este mai probabil ca aportul inadecvat de vitamina D să afecteze negativ absorbţia calciului.

Mai multe studii randomizate controlate mari au descoperit că combinaţia de calciu şi vitamina D nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de fractură.

Cu toate acestea, o meta-analiză a studiilor controlate randomizate la femei în vârstă în postmenopauză a constatat că o doză încă inadecvată de 700 până la 800 UI/zi de vitamina D a fost asociată cu reduceri semnificative ale riscului de fracturi de şold şi nonvertebrale. forţa129 şi echilibrul,130 reducând astfel riscul de cădere.131

Magneziu

Magneziul este un cofactor pentru fosfataza alcalina, care joaca un rol in mineralizarea osoasa. Statutul scăzut de magneziu este frecvent la femeile cu osteoporoză, iar deficitul de magneziu este asociat cu cristale minerale osoase anormale.132 Unele femei cu DMO redusă nu au o rată crescută a fracturilor, posibil pentru că cristalele lor minerale osoase sunt de înaltă calitate, în parte datorită nivelurilor ridicate de magneziu. Într-un grup de femei aflate în postmenopauză, suplimentarea cu 250 până la 750 mg/zi de magneziu timp de 6 luni, urmată de 250 mg/zi timp de 6 până la 18 luni, a dus la o creştere a densităţii osoase la 71% dintre femei. Această creştere a fost de remarcată deoarece s-a produs fără suplimentarea cu calciu.133

Stronţiu

Stronţiul este un element pământesc neradioactiv similar fizic şi chimic cu calciul. Ranelatul de stronţiu este sarea specifică de stronţiu utilizată în studiile clinice pentru osteoporoză, dar această formă de stronţiu nu este disponibilă în Statele Unite. Stronţiul în doze mari stimulează formarea osoasă şi reduce resorbţia osoasă. Într-un studiu clinic de fază 2, 2 g/zi de ranelat de stronţiu oral (conţinând 680 mg pe zi de stronţiu elementar) timp de 3 ani s-a

demonstrat că reduce riscul de fracturi vertebrale şi creşte DMO la 1649 de femei în postmenopauză cu osteoporoză.134

În primul an, a existat o reducere cu 49% a incidenţei fracturilor vertebrale în grupul cu ranelat de stronţiu şi o reducere cu 41% la sfârşitul a 3 ani. După ajustarea pentru efectul artefactului asupra imaginii, a fost observată o creştere cu 6,8% a DMO la coloana lombară după 3 ani de suplimentare cu stronţiu. A existat, de asemenea, o creştere de 8,3% la nivelul colului femural, dar nu au existat date suficiente pentru a o ajusta pentru un efect de artefact; prin urmare, nu este clar cât de precis este acest lucru.

Într-un studiu de doi ani, 353 de femei în postmenopauză cu osteoporoză şi cu antecedente de cel puţin o fractură vertebrală au primit un placebo sau una din trei doze diferite de stronţiu: 170 mg pe zi, 340 mg pe zi sau 680 mg pe zi. doza. Incidenţa noilor deformări vertebrale a fost cea mai scăzută (38,8%) cu cea mai mică doză de stronţiu, faţă de 54,7%, 56,7% şi 42,0% în grupurile placebo, 340 mg/zi şi, respectiv, 680 mg pe zi.

Clorura de stronţiu este cea mai comună formă de stronţiu utilizată în suplimentele din SUA. Această formă de stronţiu nu a făcut obiectul cercetărilor publicate. Datorită potenţialelor efecte adverse ale dozelor mai mari de stronţiu, inclusiv rahitism, defecte de mineralizare osoasă şi interferenţă cu metabolismul vitaminei D, poate fi prudent să folosiţi doze mici până când se vor efectua mai multe cercetări.

Zinc

Zincul este esenţial pentru formarea osteoblastelor şi osteoclastelor şi îmbunătăţeşte acţiunea biochimică a vitaminei D. Zincul este, de asemenea, necesar pentru sinteza diferitelor proteine găsite în oase. S-au găsit niveluri scăzute de zinc în serul şi oasele persoanelor în vârstă cu osteoporoză.136

Cupru

Se ştie că o deficienţă de cupru produce o dezvoltare osoasă anormală la copiii în creştere şi poate fi o cauză care contribuie la osteoporoza. Studiile in vitro au arătat că suplimentarea cu cupru inhibă resorbţia osoasă.137,138 Într-un studiu dublu-orb, suplimentarea cu 3 mg/zi de cupru timp de 2 ani a scăzut semnificativ pierderea osoasă la femeile aflate în postmenopauză.139

Mangan

Deficienţa de mangan poate fi unul dintre factorii nutriţionali mai puţin cunoscuţi, dar mai importanţi, legaţi de osteoporoză. Deficitul de mangan determină o reducere a depunerilor de calciu în oase. Manganul stimulează, de asemenea, producţia de mucopolizahariде, care oferă un cadru pentru procesul de calcificare.140

Zinc, cupru şi mangan

Într-un studiu dublu-orb al femeilor aflate în postmenopauză, combinaţia de zinc, cupru, mangan şi calciu a părut a fi mai eficientă decât calciul singur pentru prevenirea pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză.141

Bor

Suplimentarea cu bor reduce excreţia urinară de calciu şi magneziu şi creşte nivelul seric de 17 beta-estradiol şi testosteron la femeile aflate în postmenopauză.142 Aceste observaţii sugerează că suplimentarea cu bor ar putea ajuta la prevenirea pierderii osoase.

Siliciu

În timpul creşterii osoase şi în fazele incipiente ale calcificării osoase, siliciul are un rol esenţial în formarea legăturilor încrucişate între colagen şi proteoglicani. La animale, dietele cu deficit de siliciu au produs dezvoltarea anormală a craniului şi întârzierea creşterii,143 iar siliciul suplimentar a prevenit parţial pierderea osoasă trabeculară la şobolanii ovariectomizaţi.144

Acid folic şi vitamina B12

Pierderea osoasă accelerată la femeile aflate la menopauză se poate datora parţial nivelurilor crescute de homocisteină, un produs de degradare al metioninei. Homocisteina are potenţialul de a promova osteoporoza dacă nu este eliminată în mod adecvat. Într-un studiu prospectiv, femeile cu niveluri ridicate de homocisteină au avut un risc de aproape două ori mai mare de fracturi osteoporotice nevertebrale decât femeile cu niveluri scăzute de homocisteină. Nu a existat nicio asociere în acel studiu între nivelurile de homocisteină şi DMO la nivelul colului femural sau al coloanei lombare, ceea ce sugerează că creşterea riscului de fractură s-a datorat calităţii oaselor mai slabe.145 Acidul folic promovează remetilarea homocisteinei în metionină, iar suplimentarea femeilor aflate în postmenopauză cu acest nutrient are ca rezultat reduceri semnificative ale nivelului de homocisteină la homocisteină. niveluri. Într-un studiu dublu-orb al victimelor accidentului vascular cerebral cu niveluri crescute de homocisteină, suplimentarea zilnică cu 5 mg de acid folic plus 1500 mcg de vitamina B12 timp de 2 ani a redus incidenţa fracturilor de şold cu 78% în comparaţie cu placebo.147

Vitamina B6

Vitamina B6 joacă, de asemenea, un rol în metabolismul homocisteinei. La persoanele cu tulburare genetică homocistinurie, suplimentarea cu vitamina B6 inversează nivelurile crescute de homocisteină.148 Studiile pe animale au arătat că deficienţa de vitamina B6 poate prelungi timpul de vindecare a fracturilor,149 poate afecta creşterea cartilajului, poate provoca formarea osoasă defectuoasă150 şi poate promova osteoporoza.151. ţesut sensibil la estrogen. Dovezile de laborator privind starea scăzută a vitaminei B6 par a fi comune, chiar şi în rândul persoanelor sănătoase.152

Vitamina C

Vitamina C promovează formarea şi legarea încrucişată a unora dintre proteinele structurale din oase. Studiile pe animale au arătat că deficienţa de vitamina C poate provoca osteoporoză153 şi se ştie de zeci de ani că scorbutul, o boală cauzată de deficitul de vitamina C, este, de asemenea, asociat cu anomalii ale oaselor.

Vitamina K

Vitamina K este necesară pentru producerea proteinei osoase osteocalcine. Osteocalcina atrage calciul în ţesutul osos, permiţând formarea cristalelor de calciu. Osteocalcina furnizează matricea proteică pentru mineralizare şi se crede că acţionează ca un regulator al mineralizării osoase.154 Vitamina K joacă un rol cheie în formarea, remodelarea şi repararea osului prin atragerea calciului la locul acestei matrice proteice.155 Un aport alimentar scăzut de vitamina K pare să crească riscul de fracturi osteoporotice de şold la femei, conform datelor din Studiul Nures.156

Există diferite forme de vitamina K, dar testele umane au fost efectuate pe vitamina K1 (filochinonă), MK-4, (MK-4, o formă de vitamina K2) şi menachinonă-7 (MK-7 cu lanţ mai lung).

Într-un studiu dublu-orb, 452 de bărbaţi şi femei (cu vârste cuprinse între 60-80 de ani) au primit un supliment multiplă de vitamine/multiminerale care furnizează 600 mg/zi de calciu şi 400 UI/zi de vitamina D, plus fie 500 mcg/zi de vitamina Ki, fie nicio vitamină Kp157 DMO (determinată prin DEXA) şi s-au măsurat la 6 luni, 6 12 şi 12, turnover osos. Nu au existat diferenţe de DMO la colul femural, coloana lombară sau corpul total între cele două grupuri de tratament, ceea ce indică faptul că vitamina K1 nu a sporit efectele calciului, vitaminei D sau alţi nutrienţi la această populaţie de pacienţi. În studiul dublu-orb ECKO158, un supliment zilnic de 5 mg de vitamina K1 timp de 2 până la 4 ani nu a protejat împotriva scăderii DMO legată de vârstă la femeile aflate în postmenopauză cu osteopenie, dar semnificativ mai puţine femei din grupul de vitamina K1 decât din grupul placebo au avut fracturi.

Dovezile epidemiologice au arătat asocieri între aportul alimentar scăzut de vitamina K şi pierderea osoasă crescută la bărbaţi şi femei în vârstă. O meta-analiză din 2006 a 13 studii controlate randomizate159 care au administrat suplimente de vitamina K1 sau MK-4 (o formă de vitamina K2) pentru mai mult de 6 luni a raportat date despre pierderea osoasă şi ratele fracturilor. Toate studiile, cu excepţia unuia, au arătat o reducere a pierderii osoase cu suplimente de vitamina K. Toate cele 7 din cele 13 studii care au raportat date despre fracturi au fost la indivizi japonezi şi au folosit MK-4. Cele mai multe dintre aceste studii au folosit o doză mare, 45 mg/zi.

Deşi aportul alimentar recomandat de vitamina K este de 90 până la 120 mcg/zi, nu se cunoaşte doza optimă şi forma de suplimentare a vitaminei K pentru a obţine un efect protector asupra pierderii osoase şi a reducerii fracturilor. Majoritatea studiilor au folosit MK-4 la doze de aproximativ 400 de ori mai mari decât recomandările dietetice pentru vitamina Kp. O problemă suplimentară este că aceste studii au fost efectuate aproape

exclusiv la femei japoneze aflate în postmenopauză. Acest grup de populaţie poate fi influenţat de factori dietetici, de mediu şi/sau genetici unici, aşa că nu este clar dacă rezultatele acestor studii pot fi generalizate la alte populaţii. Spre deosebire de cele şapte studii japoneze pozitive, într-un studiu dublu-orb, 381 de femei în postmenopauză au primit fie filochinonă 1 mg/zi, MK-4 45 mg/zi, fie placebo timp de 12 luni.160 Nu a fost observat niciun efect al filoquinonei sau MK-4 asupra densităţii osoase a coloanei vertebrale lombare sau proximale.

Două studii pe termen lung au fost efectuate anterior evaluând efectul suplimentelor cu vitamina K1 asupra pierderii osoase. Într-un studiu care a utilizat 1 mg/zi de vitamina K1 plus calciu şi vitamina D timp de 3 ani la femei în postmenopauză cu vârsta cuprinsă între 50 şi 60 de ani, 161 pierderea osoasă a fost redusă la nivelul colului femural, dar nu a existat niciun efect benefic asupra densităţii osoase a coloanei vertebrale. Într-un al doilea studiu162, 200 mcg/zi de vitamina K1 plus calciu şi vitamina D administrate timp de 2 ani femeilor neosteoporotice cu vârsta de 60 de ani sau peste au condus la o creştere modestă a DMO a radiusului, dar nu a colului femural.

Menachinona-7, sau MK-7 (o formă de vitamina K2 cu lanţ mai lung), se găseşte în natto (concentraţia cea mai mare în boabele de soia fermentate) şi brânză şi în concentraţii mai mici în carne şi alte produse lactate; o cantitate foarte mică este produsă de bacteriile intestinale din vitamina Kp163 din dietă. Studiile pe animale au descoperit că MK-7 este mai puternică şi mai biodisponibilă, precum şi că are un timp de înjumătăţire mai lung decât MK-4. Atunci când este luat ca supliment zilnic (0,22 pmol/zi), MK-7 este mai eficient decât K1 în carboxilarea osteocalcinei. Se crede că acest lucru se datorează timpului de rezidenţă mult mai lung al MK-7 şi concentraţiilor serice mai mari de MK-7 obţinute în timpul consumului prelungit.164 Menachinonele cu lanţ mai lung, cum ar fi MK-7, sunt mult mai hidrofobe, ceea ce contribuie la un timp de înjumătăţire mult mai lung (8 ore pentru K1 şi MK-4 faţă de 96 de ore pentru MK-7, într-un studiu invers al femeilor japoneze postmenopauză). a fost găsit între consumul de natto şi incidenţa fracturilor de şold.166 Într-un studiu despre osteoporoza după transplantul de organe, 1 an de suplimentare cu MK-7 (180 mcg/zi) a dus la o mineralizare osoasă crescută în comparaţie cu placebo.167 Cu toate acestea, un studiu asupra femeilor aflate la menopauză timpurie cărora li s-au administrat 1 an de suplimentare cu 360 mcg/zi nu a arătat o îmbunătăţire semnificativă a capsulelor MK-7 în formă de MK-7 pe zi. în densitatea osoasă în ciuda unei reduceri a osteocalcinei necarboxilate.168 Un motiv probabil pentru aceste rezultate inconsistente este efectul de confuzie al stării vitaminei D. Studiul la pacienţii post-transplant a remarcat o incidenţă mare a deficienţei de vitamina D, care s-a constatat că afectează rezultatele.

Medicina Botanica

Camellia sinensis (ceai verde)

Studiile bazate pe populaţie, precum şi studiile experimentale, au demonstrat că consumul de ceai verde poate oferi o protecţie semnificativă împotriva osteoporozei.169 Ceaiul verde este bogat nu numai în polifenoli care promovează sănătatea, ci este şi o sursă majoră de

vitamina K1. Pentru a profita de această protecţie este nevoie de 3 până la 5 căni pe zi, oferind un minim de 250 mg pe zi de polifenoli (denumite şi catechine) sau, alternativ, un extract de ceai verde care oferă acelaşi nivel de polifenoli. În studiile experimentale, mecanismul de bază al polifenolilor din ceaiul verde a fost de a afecta resorbţia osoasă, stimulând în acelaşi timp activitatea osteoblastelor.170'172 Acest efect ar avea o semnificaţie extraordinară dacă ar fi confirmat în studiile clinice umane.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Cea mai eficientă abordare a osteoporozei este prevenirea. Riscul de apariţie a osteoporozei poate fi redus prin optimizarea maximă a masei osoase în anii mai tineri şi minimizarea pierderii osoase ulterioare la femeile în vârstă. Pentru a maximiza masa osoasă maximă (chiar şi în contextul ereditari şi alţi factori de risc nemodificabili), stilul de viaţă, alimentaţia adecvată cu o dietă cu alimente integrale şi exerciţiile fizice moderate ar trebui să înceapă în timpul copilăriei şi adolescenţei; după aceea, evitarea fumatului şi a consumului excesiv de alcool ar trebui adăugate la acest regim şi să continue pe tot parcursul vieţii. Medicul este încurajat să menţină un interes cheie pentru obiceiurile alimentare care promovează sănătatea optimă a oaselor şi includ suplimente nutriţionale care pot reduce riscul pacienţilor şi pot oferi rezistenţă osoasă optimă, arhitectură osoasă şi densitate osoasă, reducând astfel riscul de fracturi mai târziu în viaţă.

Numeroşi factori modificabili şi nemodificabili influenţează riscul de apariţie a osteoporozei. Pentru majoritatea femeilor, osteoporoza este o boală care poate fi prevenită dacă sunt implementate măsuri de alimentaţie şi de stil de viaţă. Modificările stilului de viaţă şi suplimentarea cu nutrienţi pot reduce riscul de osteoporoză şi fracturile debilitante asociate la multe femei, dar nu la toate. Pentru femeile care au fost deja diagnosticate cu osteoporoză, aceşti factori nutriţionali şi de stil de viaţă pot servi ca adjuvant la terapiile convenţionale pentru a încetini pierderea osoasă şi, mai important, pentru a reduce riscul de fracturi.

Obiectivele principale sunt prevenirea pierderii osoase excesive şi reducerea riscului de fracturi. În cazurile de osteoporoză reală (comparativ cu osteopenia), recomandările date în acest capitol trebuie utilizate împreună cu îngrijirea medicală adecvată, care poate include utilizarea diferitelor medicamente eliberate pe bază de reţetă.

Exercita

Se recomandă exerciţii de susţinere a greutăţii de patru ori pe săptămână plus antrenament de forţă/antrenament cu greutăţi de două sau mai multe ori pe săptămână.

Obiceiuri

Consumul de mai puţin de şapte unităţi de alcool pe săptămână

Evitarea fumatului şi a fumatului pasiv

Implementarea măsurilor de prevenire a căderilor

Dieta

O dietă echilibrată, cu un accent special pe proteine adecvate, izoflavone zilnice de soia, legume cu frunze verzi, calciu și vitamina D adecvate, vitamina K și magneziu. O abordare holistică recomandă, de asemenea, ca pacienții să evite factorii dietetici care promovează excreția de calciu, cum ar fi sarea, zahărul, proteinele excesive și băuturile răcoritoare.

Suplimente

Formulă cu multiple vitamine și minerale de mare potență

Nutrienți individuali cheie:

Calciu: 1000 mg/zi

Magneziu: 350 până la 500 mg/zi.

Vitamina D3: 2000 până la 5000 UI pe zi (în mod ideal se măsoară nivelurile din sânge și se ajustează doza în consecință)

Vitamina B6: 25 până la 50 mg/zi

Acid folic: 800 mcg/zi

Vitamina B12: 800 mcg/zi

Vitamina K2 (MK-7): 100 mcg/zi

Uleiuri de pește: 1000 mg EPA+DHA pe zi

Izoflavonoide din soia: 90 mg/zi; sau Ipriflavonă: 600 mg/zi

Stronțiu: 170 până la 680 mg/zi (vă rugăm să citiți discuția de mai sus)

Medicina Botanica

Ceai verde: fie 3 până la 5 căni pe zi, fie un extract de ceai verde care furnizează 250 până la 300 mg de polifenoli (denumite și catechine) pe zi.

REFERINȚE

Riggs BL, Melton III LJ. Problema mondială a osteoporozei: perspective oferite de epidemiologie. Os. 1995;17(suppl. 5):S505-S511.

Kanis J. Evaluarea riscului de fractură şi aplicarea acestuia la screening-ul pentru osteoporoza postmenopauză: rezumatul unui raport OMS. Grupul de studiu al OMS. Osteoporos Int. 1994;4:368-381.

Looker A, Wahner H, Dunn W, şi colab. Date actualizate privind nivelurile minerale ale osului femural proximal la adulţii din SUA. Osteoporos Int. 1998;8:468-489.

Looker A, Orwoll E, Johnston Jr C şi colab. Prevalenţa densităţii osoase femurale scăzute la adulţii în vârstă din SUA din NHANES III.

J Bone Miner Res. 1997;12:1761-1768.

Melton L, Thamer M, Ray N şi colab. Fracturi atribuibile osteoporozei: raport de la Fundaţia Naţională de Osteoporoză. J Bone Miner Res. 1997;12:16-23.

Siris E, Chen Y, Abbott T, et al. Praguri de densitate minerală osoasă pentru intervenţia farmacologică pentru prevenirea fracturilor. Arch Intern Med. 2004;164:1108-1112.

Lindsay R, Silverman S, Cooper C şi colab. Risc de noi fracturi vertebrale în anul care urmează unei fracturi. JAMA. 2001;285: 320-323.

Klotzbuecher C, Ros P, Landsman P, et al. Pacienţii cu fracturi anterioare au un risc crescut de fracturi viitoare: un rezumat al literaturii de specialitate şi sinteză statistică. J Bone Miner Res. 2000;15: 721-739.

Seeman E. Osteoporoza la bărbaţi. Baillieres Clin Rheumatol. 1997 august;11(3):613-629.

Smith DM, Nance WE, Kang KW şi colab. Factori genetici în determinarea masei osoase. J Clin Invest. 1973;52:2800-2808.

Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ şi colab. Determinanţi genetici ai masei osoase la femeile adulte: o reevaluare a modelului geamăn şi importanţa potenţială a interacţiunii genelor asupra estimărilor de ereditate. J Bone Miner Res. 1991;6:561-567.

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Determinanţi genetici ai masei osoase la adulţi: un studiu pe gemeni. J Clin Invest. 1987;80:706-710.

Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, et al. Masa osoasă este scăzută la rudele pacienţilor cu osteoporoză. Ann Intern Med. 1988;109:870-873.

Kanis J, De Laet C, Delmas P, et al. O meta-analiză a fracturilor anterioare şi a riscului de fractură. Os. 2004;35(5):375-382.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimarea concentraţiilor serice optime de 25-hidroxivitamina D pentru multiple rezultate de sănătate. Am J Clin Nutr. 2006;84:18-26.

Nieves JW, Golden AL, Siris E şi colab. Aportul de calciu la adolescenţi şi actual este legat de densitatea minerală osoasă a şoldului şi antebraţului la femeile cu vârsta cuprinsă între 30-39 de ani. Am J Epidemiol. 1995;141:342-351.

Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ şi colab. Consumul de proteine şi fracturile osoase la femei. Am J Epidemiol. 1996;143:472-479.

Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, et al. Fumatul de tigara, obezitatea si masa osoasa. J Bone Miner Res. 1989;4:737-741.

Krall EA, Dawson-Hughes B. Fumatul şi pierderea osoasă în rândul femeilor aflate în postmenopauză. J Bone Miner Res. 1991;6:331-338.

Seeman E, Melton III LJ, O'Fallon WM, et al. Factori de risc pentru osteoporoza coloanei vertebrale la bărbaţi. Am J Med. 1983;75:977-983.

Cummings S, Nevitt M, Browner W, şi colab. Factori de risc pentru fractura de şold la femeile albe. Studiul Grupului de Cercetare Fracturi Osteoporotice. N Engl J Med. 1995;332:767-773.

Laitinen K, Valimaki M. Alcool şi oase. Calcif Tissue Int. 1991;49(suppl): S70-S73.

Rico H. Alcoolul şi boala oaselor. Alcool Alcool. 1990;25:345-352.

Slemenda CW, Johnston CC. Activităţi de mare intensitate la femeile tinere: efectele masei osoase specifice locului în rândul patinatorilor artistici. Minerul de oase. 1993;20: 125-132.

Lloyd T, Myers C, Buchanan JR, et al. Atletele colegiale cu menstruaţie neregulată în timpul adolescenţei au o densitate osoasă scăzută. Obstet Gynecol. 1988;72:639-642.

Kanis J. Măsurătorile densităţii osoase şi osteoporoza. J Intern Med. 1997;241: 173-175.

Chestnut III CH, Bell NH, Clark GS,

et al. Terapia de substituţie hormonală la femeile în postmenopauză: N-telopeptidul urinar de colagen de tip I monitorizează efectul terapeutic şi prezice răspunsul densităţii minerale osoase. Am J Med. 1997;102:29-37.

Managementul osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. 2010 stare de poziţie a Societăţii de menopauză din America de Nord. Menopauza: Jurnalul Societăţii Nord-Americane de Menopauză. 2010;17(1):25-54.

Christiansen C. Tratamentul osteoporozei. În: Lobo RA, ed. Tratamentul femeii în postmenopauză: aspecte de bază şi clinice. a 2-a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:315-328.

Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Terapia de substituţie cu estrogeni şi fracturi la femeile în vârstă. Studiul Grupului de cercetare a fracturilor osteoporotice. Ann Intern Med. 1995;122:9-16.

Wells G, Tugwell P, Shea B şi colab.: pentru grupul de metodologie a osteoporozei şi grupul consultativ de cercetare în osteoporoză. Meta-analize ale terapiilor pentru osteoporoza postmenopauză. V. Meta-analiză a eficacităţii terapiei de substituţie hormonală în tratarea şi prevenirea osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. Endocr Rev. 2002;23:529-539.

Grup de Scriere pentru PEPI. Efectele terapiei hormonale asupra densităţii minerale osoase: rezultate din studiul Intervenţii cu estrogen/progestativ în postmenopauză (PEPI). Grupul de Scriere pentru PEPI. JAMA. 1996;276:1389-1396.

Grup de redactare pentru anchetatorii iniţiativei pentru sănătatea femeilor. Riscuri şi beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA. 2002;288:321-333.

Lindsay R, Gallagher J, Kleerekoper M, et al. Efectul dozelor mai mici de estrogeni ecvine conjugaţi cu şi fără acetat de medroxiprogesteron asupra oaselor la femeile aflate în postmenopauză timpurie. JAMA. 2002;287:2668-2676.

Prestwood K, Kenny A, Kleppinger A, et al. Doza ultra-scăzută de 17 beta estradiol micronizat şi densitatea osoasă şi metabolismul osos la femeile în vârstă: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:1042-1048.

Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, et al. Efectele estradiolului transdermic cu doze ultra-mice asupra densităţii minerale osoase: un studiu clinic randomizat. Obstet Gynecol. 2004;104:443-451.

Recker R, Davies K, Dowd R, et al. Efectul terapiei continue cu doze mici de estrogen şi progesteron cu calciu şi vitamina D asupra oaselor la femeile în vârstă: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med. 1999;130:897-904.

Weiss S, Ellman H, Dolker M. Un studiu randomizat controlat de patru doze de estradiol transdermic pentru prevenirea pierderii osoase la menopauză: Transdermal Estradiol Investigator Group. Obstet Gynecol. 1999;94:330-336.

Al-Azzawi F, Lees B, Thompson J, et al. Densitatea minerală osoasă la femeile aflate în postmenopauză tratate cu un inel vaginal care eliberează doze sistemice de acetat de estradiol. Menopauza. 2005;12:331-339.

Grady D, Rubin S, Petitti D, et al. Terapia hormonală pentru prevenirea bolilor şi prelungirea vieţii la femeile aflate în postmenopauză. Ann Intern Med. 1992;117:1016-1037.

Torgerson D, Bell-Syer S. Terapia de substituţie hormonală şi prevenirea fracturilor nonvertebrale: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA. 2001;285: 2891-2897.

Siris E, Miller P, Barrett-Connor E, et al. Identificarea şi rezultatele fracturilor ale densităţii minerale osoase scăzute nediagnosticate la femeile în postmenopauză: rezultate din evaluarea naţională a riscului de osteoporoză. JAMA. 2001;286:2815-2822.

Banks E, Beral V, Reeves G şi colab. Milioane de femei colaboratoare la studiu. Incidenţa fracturilor în raport cu modelul de utilizare a terapiei hormonale la femeile aflate în postmenopauză. JAMA. 2004;291:2212-2220.

Knoke J, Barrett-Connor E. Pierderea în greutate: un factor determinant al pierderii osoase a şoldului la bărbaţi şi femei în vârstă. Studiul Rancho Bernardo. Am J Epidemiol. 2003;158:1132-1138.

McClung M. Bifosfonaţi. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32: 253-271.

Schnitzer T, Bone H, Crepaldi G, et al. Echivalenţa terapeutică a alendronatului 70 mg o dată pe săptămână şi alendronatului 10 mg pe zi în tratamentul osteoporozei. Grup de studiu o dată pe săptămână alendronat. Îmbătrânire. 2000;12:1-12.

Brown J, Kendler D, McClung M, et al. Eficacitatea şi tolerabilitatea risedronatului o dată pe săptămână pentru tratamentul osteoporozei în postmenopauză. Calcif Tissue Int. 2002;71:103-111.

Miller P, McClung M, Macovei L, et al. Terapia orală lunară cu ibandronat în osteoporul postmenopauză: rezultate pe 1 an din studiul MOBILE. J Bone Miner Res. 2005;20:1315-1322.

prospect Boniva. New Jersey: Roche Laboratories, Nutley; 2008.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Turnover osos suprimat sever: o complicaţie potenţială a terapiei cu alendronat. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1294-1301.

Borgioli A, Viviani C, Duvina M, et al. Osteonecroza maxilarului legată de bifosfonaţi: consideraţii clinice şi fiziopatologice. Terapeutică şi managementul riscului clinic. 2009:5217-5227.

Abughazaleh K, Kawar N. Osteonecroza maxilarelor: ceea ce trebuie să ştie medicul: consideraţii practice. Dis Mon. 2011 Apr;57(4):231-241.

Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, et al. Fracturi de insuficienţă femurală asociate cu terapia prelungită cu bifosfonaţi. Clin Orthop Relat Res. 2010 Dec;468(12):3384-3392.

Yamaguchi T, Sugimoto T. Noua dezvoltare în tratamentul cu bifosfonaţi: când şi cât timp ar trebui să ia pacienţii bifosfonaţi pentru osteoporoză? Clin Calcium. 2009 ianuarie;19(1):38-43.

Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Efectele raloxifenului asupra densităţii minerale osoase, concentraţiilor serice de colesterol şi endometrului uterin la femeile aflate în postmenopauză. NEJM. 1997;337: 1641-1647.

Ettinger B, Black D, Mitlack B, et al. Reducerea riscului de fractură vertebrală la femeile în postmenopauză cu osteoporoză tratate cu raloxifen: rezultate dintr-un studiu clinic randomizat de 3 ani. Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation (MORE) Investigatori. JAMA. 1999;282:637-645.

Dempster D, Cosman F, Kurland E, et al. Efectele tratamentului zilnic cu hormon paratiroidian asupra microarhitecturii osoase şi a turnover-ului la pacienţii cu osteoporoză: un studiu de biopsie pereche. J Bone Miner Res. 2001;16:1846-1853.

Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Studiu controlat randomizat al efectului hormonului paratiroidian asupra masei osoase vertebrale şi a incidenţei fracturilor în rândul femeilor aflate în postmenopauză cu estrogen cu osteoporoză. Lancet. 1997;350: 550-555.

Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, et al. Efectul hormonului paratiroidian asupra fracturilor şi a densităţii minerale osoase la femeile în postmenopauză cu osteoporoză. NEJM. 2001;344:1434-1441.

Chestnut C, Silverman S, Andriano K, et al. Un studiu randomizat al calcitoninei de somon cu spray nazal la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză stabilită: Studiul pentru prevenirea recidivei fracturilor osteoporotice. grup de studiu PROOF. AM J Med. 2000;109:267-276.

Slemenda C, Hui S, Longcope C, et al. Fumatul de tigara, obezitatea si masa osoasa. J Bone Miner Res. 1989;4: 737-741.

Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Studiu prospectiv al factorilor care influenţează apariţia menopauzei naturale. J Clin Epidemiol. 1998;51:1271-1276.

Krall E, Dawson-Hughes B. Fumatul şi pierderea osoasă în rândul femeilor aflate în postmenopauză. J Bone Miner Res. 1991;6: 331-338.

Baron J, Farahmand B, Weiderpass E, et al. Fumatul de ţigări, consumul de alcool şi riscul de fractură de şold la femei. Arch Intern Med. 2001;161: 983-988.

Law M, Hackshaw A. O meta-analiză a fumatului de ţigară, a densităţii minerale osoase şi a riscului de fractură de şold: recunoaşterea unui efect major. BMJ. 1997;315:841-846.

Kanis J, Johnell O, Oden A, et al. Riscul de fumat şi fractură: o meta-analiză. Osteoporoza Int. 2005;16:155-162.

Tucker K, Jugdaohsingh R, Powell J, et al. Efectele consumului de bere, vin şi băuturi alcoolice asupra densităţii minerale osoase la bărbaţi şi femei în vârstă. Am J Clin Nutr. 2009;89:1188-1196.

Felson D, Zhang Y, Hannan M, şi colab. Consumul de alcool şi densitatea minerală osoasă la bărbaţi şi femei în vârstă: Studiul Framingham. Am J Epidemiol. 1995;142: 485-492.

Felson D, Kiel D, Anderson J, şi colab. Consumul de alcool şi fracturile de şold: Studiul Framingham. Am J Epidemiol. 1988;128:1102-1110.

Kanis J, Johansson H, Johnell O, şi colab. Consumul de alcool ca factor de risc pentru fractură. Osteoporoza Int. 2005;16: 737-742.

Jaglar SB, Kreiger N, Darlington G. Activitatea fizică trecută şi recentă şi riscul de osteoporoză. Am J Epidemiol. 1993;138:107-118.

Prior JC, Barr SI, Chow R, et al. Prevenirea şi gestionarea osteoporozei: declaraţii de consens din partea Consiliului consultativ ştiinţific al Societăţii de osteoporoză din Canada. 5. Activitatea fizică ca terapie pentru osteoporoză. CMAJ. 1996;155:940-944.

Marcus R, Drinkwater B, Dalsky G şi colab. Osteoporoza şi exerciţiile fizice la femei. Med Sci Sports Exercice. 1992; 24 (supliment 6): S301-S307.

Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, et al. Condiţia fizică este determinantul major al colului femural şi al densităţii coloanei vertebrale lombare. J Clin Invest. 1986;78: 618-621.

Krolner B, Toft B, Pors Nielsen S, et al. Exerciţiul fizic ca profilaxie împotriva pierderii osoase vertebrale involutive: un studiu controlat. Clin Sci (Londra). 1983;64:541-546.

Yeater RA, Martin RB. Osteoporoza senilă: efectele exerciţiilor fizice. Postgrad Med. 1984;75:147-149.

Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nve C, et al. Efectele stilului de viaţă, aportului alimentar de lactate şi diabetului asupra densităţii osoase şi prevalenţei deformării vertebrale: studiul EVOS. Osteoporoza Int. 2001;12: 688-698.

Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed L, et al. Impactul stilului de viaţă asupra pierderii osoase pe parcursul vieţii la femei şi bărbaţi: Studiul Tromso. Am J Epidemiol. 2009;169:877-886.

Dook J, James C, Henderson N, şi colab. Exerciţiul şi densitatea minerală osoasă la atletele de sex feminin mature. Med Sci Sports Exercice. 1997;29:291-296.

Kelley G, Kelley K, Tran Z. Exerciţiul şi densitatea minerală osoasă a coloanei lombare la femeile în postmenopauză: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002;57:599-604.

Notelovitz M, Martin D, Tesar R, et al. Terapia cu estrogeni și antrenamentul cu greutăți cu rezistență variabilă cresc mineralele osoase la femeile aflate la menopauză chirurgicală. J Bone Miner Res. 1991;6:583-590.

Robertson M, Campbell A, Gardner M, et al. Prevenirea rănilor la persoanele în vârstă prin prevenirea căderilor: o meta-analiză a datelor la nivel individual. J Am Geriatr Soc. 2002;50:905-911.

Donaldson CL, Hulley SB, Vogel JM, et al. Efectul repausului prelungit la pat asupra mineralelor osoase. Metabolism. 1970;19: 1071-1084.

Eaton-Evans J. Osteoporoza și rolul dietei. Br J Biomedical Sci. 1994;51: 358-370.

Saltman PD, Strause LG. Rolul oligomineralelor în osteoporoză. J Am Coll Nutr. 1993;12:384-389.

Hannan M, Tucker K, Dawson-Hughes B, et al. Efectul proteinelor dietetice asupra pierderii osoase la bărbați și femei în vârstă: Studiul Framingham Osteoporoza. J Bone Miner Res. 2000;15:2504-2512.

Ellis F, Holesh S, Ellis J. Incidența osteoporozei la vegetarieni și omnivori. Am J Clin Nutr. 1972;25: 55-58.

Marsh AG, Sanchez TV, Chaffe FL și colab. Masa minerală osoasă la adulți lacto-ovo-vegetarian și omnivori. Am J Clin Nutr. 1983;37:453-456.

Licata AA, Bou E, Bartter FC, et al. Efectele acute ale proteinelor dietetice asupra metabolismului calciului la pacienții cu osteoporoză. J Geron. 1981;36:14-19.

Heaney R, Layman D. Cantitatea și tipul de proteine influențează sănătatea oaselor. Am J Clin Nutr. 2008;87:S1567-S1570.

Pizzorno J, Frassetto LA, Katzinger J. Acidoza indusă de dietă: este reală și relevantă clinic? Br J Nutr. 2010;103: 1185-1194.

91a. Grossman M, Kirsner J, Gillespie I. Secreția gastrică bazală și stimulată de histolog la subiecții de control și la pacienții cu ulcer peptic sau cancer gastric. Gastroenterologie. 1963;45:15-26.

Wood RJ, Serfaty-Lacrosniere C. Aciditatea gastrică, gastrită atrofică și absorbția calciului. Nutr Rev. 1992;50:33-40.

Nicar MJ, Pak CY. Biodisponibilitatea calciului din carbonat de calciu și citrat de calciu. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61:391-393.

Thom JA, Morris JE, Bishop A, et al. Influența carbohidraților rafinați asupra excreției urinare de calciu. Fr. J Urol. 1978;50:459-464.

Mazariegos-Ramos E, Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M, et al. Consumul de băuturi răcoritoare cu acid fosforic ca factor de risc pentru dezvoltarea hipocalcemiei la copii: un studiu caz-control. J Pediatr. 1995;126:940-942.

Wyshak G, Frisch RE. Băuturi carbogazoase, calciu alimentar, raportul calciu/fosfor alimentar şi fracturi osoase la fete şi băieţi. J Sănătate Adolesc. 1994;15:210-215.

Weaver C, Cheong J. Izoflavonele din soia şi sănătatea oaselor: relaţia este încă neclară. J Nutr. 2005;135:1243-1247.

Setchell K. Izoflavone din soia-beneficii şi riscuri de la modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERMS) ai naturii. J Am Coll Nutr. 2001;20:S354-S362.

Garnero P, Hausherr E, Chapuy M, et al. Markerii resorbţiei osoase prezic fractura de şold la femeile în vârstă: studiul prospectiv EPIDOS. J Bone Miner Res. 1996;11:1531-1538.

Arjmandi B, Alekel L, Hollis B, et al. Proteina alimentară din soia previne pierderea osoasă într-un model de osteoporoză de şobolan ovariectomizat. J Nutr. 1996;126:161-167.

Blair H, Jordan S, Peterson T, et al. Efecte variabile ale inhibitorilor de tirozin kinaza asupra activităţii osteoclastice aviare şi reducerea pierderii osoase la şobolanii ovariectomizaţi. J Cell Biochim. 1996;61: 629-637.

Arjmandi B, Khalil D, Smith B şi colab. Proteina din soia are un efect mai mare asupra oaselor la femeile aflate în postmenopauză, nu la terapia de substituţie hormonală, aşa cum se dovedeşte prin reducerea resorbţiei osoase şi a excreţiei urinare de calciu. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1048-1054.

Erdman J, Stillman R, Lee K şi colab. Efectele pe termen scurt ale izoflavonelor din soia asupra oaselor la femeile aflate în postmenopauză. Program şi carte de rezumate, al doilea simpozion internaţional privind rolul soiei în prevenirea şi tratarea bolilor cronice. Bruxelles: Belgia; 1996.

Greendale G, FitzGerald G, Huang M, şi colab. Izoflavonele dietetice din soia şi densitatea minerală osoasă: rezultate din studiul sănătăţii femeilor din întreaga ţară. Amer

J Epidemiologie. 2002;155(8): 746-754.

Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, et al. Aportul de soia legat de simptomele menopauzei, lipidele serice şi densitatea minerală osoasă la femeile japoneze aflate în postmenopauză. Obstet Gynecol. 2001;97:109-115.

Ma DF, Qin LQ, Want PY şi colab. Aportul de izoflavone de soia inhibă resorbţia osoasă şi stimulează formarea osoasă la femeile aflate la menopauză: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. European J of Clinical Nutrition. 2008;62:155-161.

Branca F. Fito-estrogeni dietetici si sanatatea oaselor. Proc Nutr Soc. 2003;62: 877-887.

Wangen K, Duncan A, Merz-Demlow B şi colab. Efectele izoflavonelor de soia asupra markerilor turnover-ului osos la femeile aflate în premenopauză şi postmenopauză.

J Clin Endocrinol Metab. 2000;85: 3043-3048.

Knight D, Howes J, Eden J, et al. Efectele simptomelor menopauzei şi acceptabilitatea suplimentelor alimentare cu pulbere de soia care conţin izoflavone. Climateric. 2001;4:13-18.

Dalais F, Ebeling P, Kotsopoulos D, et al. Efectele proteinei din soia care conţin izoflavone asupra lipidelor şi indicilor de resorbţie osoasă la femeile aflate în postmenopauză. Clin Endocrinol. 2003;58:704-709.

Potter S, Baum J, Teng H, et al. Proteine din soia şi izoflavone: efectele lor asupra lipidelor din sânge şi a densităţii osoase la femeile aflate în postmenopauză. Am J Clin Nutr. 1998;68:S1375-S1379.

Alekel D, Germain A, Peterson C, et al. Proteina din soia bogată în izoflavone atenuează pierderea osoasă în coloana lombară a femeilor aflate în perimenopauză. Am J Clin Nutr. 2000;72:844-852.

Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Efectele genisteinei şi terapiei de substituţie hormonală asupra pierderii osoase la femeile aflate în postmenopauză timpurie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Bone Miner Res. 2002;17:1904-1912.

Chen Y, Ho S, Lam S, et al. Izoflavonele din soia au un efect favorabil asupra pierderii osoase la femeile chineze aflate in postmenopauza cu masa osoasa mai mica: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:4740-4747.

Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen J, Setchell K, et al. Lapte de soia sau progesteron pentru prevenirea pierderii osoase: un studiu randomizat de 2 ani, controlat cu placebo. Eur J Nutr. 2004;43:246-257.

Gallagher J, Satpathy R, Rafferty K,

et al. Efectul proteinei din soia asupra metabolismului osos. Menopauza. 2004;11: 290-298.

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, et al. Efectele proteinei din soia care conţin izoflavone asupra funcţiei cognitive, a densităţii minerale osoase şi a lipidelor plasmatice la femeile aflate în postmenopauză. JAMA. 2004;292:65-74.

Mei J, Yeung S, Kung A. Aportul alimentar ridicat de fitoestrogeni este asociat cu o densitate minerală osoasă mai mare la femeile aflate în postmenopauză, dar nu şi în premenopauză. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5217-5221.

Porthouse J, Cockayne S, King C şi colab. Studiu controlat randomizat de calciu şi suplimentarea cu colecalciferol pentru prevenirea fracturilor în asistenţa medicală primară. BMJ. 2005;330:1003-1009.

Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Baron J, et al. Aportul de calciu şi riscul de fractură de şold la bărbaţi şi femei: o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă şi a studiilor controlate randomizate. Am J Clin Nutr. 2007;86: 1780-1790.

Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analize ale terapiilor pentru osteoporoza postmenopauză. VII. Metaanaliza suplimentării cu calciu pentru prevenirea osteoporozei postmenopauză. Endocr Rev. 2002;23: 552-559.

Jackson R, LaCroix A, Gass M, et al. pentru anchetatorii Women's Health Initiative: suplimentarea cu calciu plus vitamina D si riscul de fracturi. N Engl

J Med. 2006;354:669-683.

Cumming RG. Aportul de calciu şi masa osoasă: o revizuire cantitativă a dovezilor. Calcif Tissue Int. 1990;47: 194-201.

Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P şi colab. Suplimentarea cu calciu reduce pierderea osoasă vertebrală la femeile în perimenopauză: un studiu controlat pe 248 de femei între 46 şi 55 de ani. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:533-540.

Licata AA. Prevenirea şi managementul osteoporozei. Cleve Clin J Med. 1994;61:451-460.

Grant A, Avenell A, Campbell M şi colab. pentru Grupul de Probă RECORD. Vitamina D3 orală şi calciu pentru prevenirea secundară a fracturilor cu traumatisme scăzute la persoanele în vârstă (Evaluare aleatorie a calciului SAU a vitaminei D, RECORD): un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2005;365:1621-1628.

Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J,

et al. Prevenirea fracturilor cu suplimentare cu vitamina D: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA. 2005;293:2257-2264.

Dawson-Hughes B, Dallal G, Krall E, et al. Un studiu controlat al efectului suplimentelor de calciu asupra densităţii osoase la femeile aflate în postmenopauză.

N Engl J Med. 1990;23:878-883.

Bischoff H, Stahelin H, Dick W şi colab. Efectele suplimentelor cu vitamina D şi calciu asupra căderilor: un studiu controlat randomizat. J Bone Miner Res. 2003;18:343-351.

Pfeifer M, Begerow B, Minne H, et al. Efectele unei suplimente de vitamina D şi calciu pe termen scurt asupra balansării corpului şi hiperparatiroidismului secundar la femeile în vârstă. J Bone Miner Res. 2000;15:1113-1118.

Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willett W, et al. Efectul vitaminei D asupra căderilor: o meta-analiză. JAMA. 2004;291: 1999-2006.

Cohen L, Kitzes R. Spectroscopie în infraroşu şi conţinut de magneziu al mineralelor osoase la femeile osteoporotice. Isr J Med Sci. 1981;17:1123-1125.

Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Densitatea osoasă trabeculară într-un studiu controlat de doi ani de magneziu oral în osteoporoză. Magnes Res. 1993;6: 155-163.

Mounier P, Roux R, Seaman E, et al. Efectele ranelatului de stronţiu asupra riscului de fractură vertebrală la femeile cu osteoporoză postmenopauză. N Engl J Med. 29 ianuarie 2004;350:459-468.

Meunier P, Slosman D, Delmas P, et al. Ranelat de stronţiu: Efecte dependente de doză în osteoporoza vertebrală postmenopauză stabilită: un studiu randomizat controlat cu placebo de 2 ani. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2060-2066.

Atik OS. Zinc şi osteoporoză senilă. J Am Geriatr Soc. 1983;31:790-791.

Follis Jr RH, Bush JA, Cartwright GE, et al. Studii asupra metabolismului cuprului XVIII. Modificări ale scheletului asociate cu deficienţa de cupru la porci. Bull Johns Hopkins Hosp. 1955;97:405-409.

Smith R, Smith J, Fields M şi colab. Proprietăţile mecanice ale oaselor de la şobolani cu deficit de cupru hrăniţi cu amidon sau fructoză. Fed Proc. 1985;44:54-1.

Eaton-Evans J, McIlrath EM, Jackson WE şi colab. Suplimentarea cu cupru şi menţinerea densităţii minerale osoase la femeile de vârstă mijlocie. J Trace Elem Exp Med. 1996;9:87-94.

Leach R, Muenster A, Weign E. Studii privind rolul manganului în formarea osului. II. Efect asupra sintezei sulfatului de condroitină în cartilajul epifizar de pui. Arch Biochem Biophys. 1969;133:22-28.

Strause L, Saltman P, Smith KT şi colab. Pierderea osoasă a coloanei vertebrale la femeile aflate în postmenopauză suplimentată cu calciu şi oligominerale. J Nutr. 1994;124: 1060-1064.

Nielsen FH. Bor: un element trecut cu vederea cu potenţială importanţă nutriţională. Nutr Astăzi. 1988;ian/feb:4-7.

Anonim. Siliciu si formatina osoasa. Nutr Rev. 1980;38:194-195.

Hott M, de Pollak C, Modrowski D, et al. Efectele pe termen scurt ale siliciului organic asupra osului trabecular la şobolani ovariectomizaţi maturi. Calcif Tissue Int. 1993;53:174-179.

Van Neurs J, Dhonukshe-Rutten R, Pluijm S, et al. Nivelurile de homocisteină şi riscul de fracturi osteoporotice. N Engl J Med. 2004;350:2042-2090.

Brattstrom L, Hultbnerg B, Mardebo J. Homocisteinemia postmenopauză receptivă la acid folic. Metabolism. 1985;34:1073-1077.

Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al. Efectul folatului şi mecobalaminei asupra fracturilor de şold la pacienţii cu accident vascular cerebral: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2005;293:1082-1088.

Barber G, Spaeth G. Terapia cu piridoxină în homocistinurie. Lancet. 1967;1:337.

Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, et al. Anomalii în vindecarea fracturilor induse de deficitul de vitamina B6 la şobolani. Os. 1986;7:489-495.

Silberberg R, Levy BM. Creşterea scheletului la şoarecii cu deficit de piridoxină. Proc Soc Exp Biol Med. 1948;67:259-263.

Benke PJ, Fleshood HL, Pitot HC. Boala osteoporotică la şobolanul cu deficit de piridoxină. Biochem Med. 1972;6:526-535.

Azuma J, Kishi T, Williams RH, et al. Deficienţă aparentă de vitamina B6 la indivizii tipici care servesc de obicei drept controale normale. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1976;14:343-348.

Hyams DE, Ross EJ. Scorbut, anemie megaloblastică şi osteoporoză. Br J Clin Pract. 1963;17:332-340.

Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Creşterea formării osoase la şoarecii osteocalcindeficienţi. Natură. 1996;382(6590): 448-452.

Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Aportul alimentar de vitamina K este asociat cu fractura de şold, dar nu şi cu densitatea minerală osoasă la bărbaţii şi femeile în vârstă. Am J Clin Nutr. 2000;71: 1201-1208.

Feskanich D, Weber P, Willett WC şi colab. Aportul de vitamina K şi fracturile de şold la femei: un studiu prospectiv. Am J Clin Nutr. 1999;69:74-79.

Booth S, Dallal G, Shea K şi colab. Efectul suplimentelor cu vitamina K asupra pierderii osoase la bărbaţi şi femei în vârstă.

J Clin Endocrinol Metab. 2008;93: 1217-1223.

Cheung A, Tile L, Lee Y, et al. Suplimentarea cu vitamina K la femeile în postmenopauză cu osteopenie (ECKO Trial): un studiu controlat randomizat. PLoS Med.

2008 Oct 14;5(10):e196.

Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, şi colab. Vitamina K şi prevenirea fracturilor: revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med. 2006;166: 1256-1261.

Binkley N, Harke J, Krueger D şi colab. Tratamentul cu vitamina K reduce osteocalcina subcarboxilată, dar nu modifică turnover-ul osos, densitatea sau geometria la femeile

sănătoase în postmenopauză, din America de Nord. J Cercetarea oaselor şi mineralelor. 2009;24(6):983-991.

Braam L, Knapen M, Geusens P, et al. Suplimentarea cu vitamina K1 intarzie pierderea osoasa la femeile aflate in postmenopauza intre 50 si 60 de ani. Calcif Tissue Int. 2003;73:21-26.

Bolton-Smith C, McMurdo M, Paterson C, et al. Studiu controlat randomizat de doi ani de vitamina K1 (filochinonă) şi vitamina D3 plus calciu asupra sănătăţii osoase a femeilor în vârstă. J Bone Miner Res. 2007;22:509-519.

Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, et al. (iunie 1999) Aportul nutriţional de vitamine K1 (filochinonă) şi K2 (menachinonă) în Ţările de Jos.

J Nutr Environ Med iunie 1999;9(2):115-122.

Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Suplimente alimentare care conţin vitamina K: comparaţie între vitamina K1 sintetică şi menaquinona-7 derivată din natto. Sânge. 2007 Apr 15;109(8): 3279-3283.

Schurgers LJ, Vermeer C. Căile diferenţiale de transport ale lipoproteinelor K-vitamine la subiecţii sănătoşi. Biochim Biophys Acta.

15 februarie 2002;1570(1):27-32.

Kaneki M, Hedges S, Hosoi T, et al. Hrana japoneza din boabe de soia fermentata ca determinant major al diferentei geografice mari in nivelurile circulante de vitamina K2: posibile implicatii pentru riscul de fractura de sold. Nutriţie. 2001;17: 315-321.

Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, et al. Suplimentul alimentar de vitamina K2 îmbunătăţeşte starea oaselor după transplantul de plămâni şi inimă. Transplantul. 27 februarie 2010;89(4):458-464.

Emaus N, Gjesdal CG, Almas B, et al. Suplimentarea cu vitamina K2 nu influenţează pierderea osoasă la femeile aflate la menopauză timpurie: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Osteoporos Int. 2010 Oct;21(10):1731-1740.

Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, et al. Dieta şi stilul de viaţă asociate cu creşterea densităţii minerale osoase: studiu transversal al femeilor în vârstă japoneze la o clinică ambulatorie de osteoporoză. J Orthop Sci. 2007 iulie;12(4): 317-320.

Shen CL, Yeh JK, Cao JJ şi colab. Ceaiul verde şi sănătatea oaselor: dovezi din studii de laborator. Pharmacol Res. 2011 Aug;64(2):155-161.

Shen CL, Cao JJ, Dagda RY, et al. Suplimentarea cu polifenoli de ceai verde îmbunătăţeşte microstructura şi calitatea oaselor la şobolanii în vârstă, orhiectomizaţi. Calcif Tissue Int. 2011 iunie;88(6):455-463.

Shen CL, Yeh JK, Cao JJ şi colab. Ceaiul verde şi metabolismul osos. Nutr Res. 2009 iulie;29(7):437-456.

CAPITOLUL 195

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Otita medie acută se caracterizează prin următoarele:

Dureri de urechi sau iritabilitate

Istoric de infecţie recentă a căilor respiratorii superioare sau alergie

Timpan roşu, opac, bombat, cu pierderea caracteristicilor normale

Febră şi frisoane

Otita medie cronică sau seroasă se caracterizează prin următoarele:

Pierderea auzului nedureroasă

Membrană timpanică ternă, imobilă

P CONSIDERAŢII GENERALE

Otita medie apare ca urmare a inflamaţiei, umflăturilor sau infecţiei urechii medii. Otita medie este de două tipuri: cronică şi acută.

Otita medie acută este de obicei precedată de o infecţie a căilor respiratorii superioare sau alergie. Organismele cultivate cel mai frecvent din lichidul urechii medii în timpul otitei medii acute includ Streptococcus pneumoniae (40%-50%), Haemophilus influenzae (30%-40%) şi Moraxella catarrhalis (10%-15%). Otita medie cronică - cunoscută şi sub denumirea de otită medie seroasă, secretorie sau nesupurativă; otita medie cronica cu revarsat; şi „urechea lipită" – implică o umflare constantă a urechii medii.

Otita medie acută afectează două treimi dintre copiii americani până la vârsta de 2 ani, iar otita medie cronică afectează două treimi dintre copiii mai mici de 6 ani.1 Otita medie este cel mai frecvent diagnostic la copii şi este cauza principală a tuturor vizitelor la pediatri. Acesta este motivul principal pentru intervenţiile antibiotice şi chirurgicale la copii. Copiii diagnosticaţi cu otită medie în timpul copilăriei prezintă, de asemenea, un risc mai mare de a dezvolta atopie cu debut tardiv, cum ar fi eczema alergică şi astmul bronşic în anii de vârstă şcolară. Cu cât otita este mai frecventă, cu atât sunt mai puternice aceste asocieri.2 O estimare conservatoare este că aproximativ 4-8 miliarde de dolari sunt cheltuite anual pentru tratamentul medical şi chirurgical al durerii de urechi în Statele Unite.

Tratament medical standard

Abordarea medicală standard a otitei medii la copii este administrarea de antibiotice, analgezice (de exemplu, acetaminofen) sau antihistaminice. Dacă infecţia urechii este de lungă durată şi nu răspunde la medicamente, se efectuează o intervenţie chirurgicală. Intervenţia chirurgicală implică plasarea unui tub mic de miringotomie din plastic prin timpan pentru a facilita drenarea normală a lichidului în gât prin intermediul trompei lui Eustachio. Nu este o procedură curativă, deoarece copiii cu tuburi de miringotomie în urechi au, de fapt, mai multe şanse de a avea probleme suplimentare cu otita medie.

Miringotomiile sunt în prezent efectuate la aproape 1 milion de copii americani în fiecare an. Se pare că intervenţia chirurgicală inutilă din trecut, amigdalectomia, a fost înlocuită de această nouă procedură. De fapt, există o corelaţie directă între declinul amigdalectomiei şi creşterea miringotomiei. Mai mult de 2 milioane de tuburi de miringotomie sunt introduse în urechile copiilor în fiecare an, în plus, există şi 600.000 de amigdalectomii şi adenoidectomii. Aceste intervenţii chirurgicale nu sunt necesare pentru majoritatea copiilor.

O evaluare din 1994 a caracterului adecvat al tuburilor de miringotomie la copiii cu vârsta sub 16 ani din Statele Unite a constatat că doar 42% au fost considerate a fi adecvate.3 Aceste rezultate înseamnă că câteva sute de mii

copiii sunt supuşi unei proceduri care le va face puţin bine şi, eventual, un rău semnificativ.

Un număr de studii bine concepute au demonstrat că nu au existat diferenţe semnificative în cursul clinic al otitei medii acute atunci când tratamentele convenţionale au fost comparate cu placebo. În mod specific, nu s-au găsit diferenţe între tratamentul fără antibiotice, tuburile pentru urechi, tuburile pentru urechi cu antibiotice şi numai antibiotice.4-8 Interesant este că în unele studii copiii care nu au primit antibiotice au avut mai puţine recidive decât cei care au primit antibiotice. Această rată redusă de recurenţă este, fără îndoială, o reflectare a efectelor supresive pe care le au antibioticele asupra sistemului imunitar, perturbând totodată flora normală a tractului respirator superior.9

Deoarece majoritatea copiilor cu otită medie acută (70%-90%) au o rezoluţie spontană în 7 până la 14 zile, antibioticele nu trebuie iniţial prescrise de rutină tuturor copiilor.

Beneficiul utilizării antimicrobiene de rutină pentru otita medie, judecat fie după rezultatele pe termen scurt, fie pe termen lung, nu este dovedit.

Cercetările existente nu oferă dovezi convingătoare că copiii cu otită medie acută cărora li se administrează în mod obişnuit antimicrobiene au o durată mai scurtă a simptomelor, mai puţine recidive sau rezultate mai bune pe termen lung decât cei care nu le primesc.

Deşi prevenirea mastoiditei şi a meningitei este un motiv pentru tratamentul antimicrobian, există puţine dovezi că tratamentul de rutină este eficient în acest scop.

Antimicrobienele nu au îmbunătăţit rezultatul la 2 luni şi nu s-au găsit diferenţe în ratele de recuperare nici pentru tipul antimicrobian, nici pentru durata.

În timp ce aceste rezultate au fost acceptate de unii pediatri din SUA, alţii încă se bazează foarte mult pe antibiotice pentru a trata otita medie. În loc de antibiotice, recomandarea acestui grup de experţi a fost să folosească analgezice (de exemplu, acetaminofen) şi ca îngrijitorul să supravegheze atent. Rezultatele studiilor clinice au arătat că peste 80% dintre copiii cu otită medie acută răspund la un placebo în decurs de 48 de ore. Deşi analgezicele pot fi utile pentru a limita durerea copilului, ele au propriul profil de toxicitate. Prin urmare, recomandăm alte opţiuni dovedite pentru ameliorarea durerii, cum ar fi picăturile botanice pentru urechi, ca analgezic de înlocuire (vezi mai târziu).

Pe lângă faptul că antibioticele nu sunt foarte eficiente în otita medie, utilizarea şi abuzul lor pe scară largă devin din ce în ce mai alarmante. Riscurile antibioticelor includ reacţii alergice, tulburări gastrice, rezistenţă bacteriană accelerată şi modificări nefavorabile ale florei bacteriene nazofaringiene. Antibioticele nu numai că nu reuşesc să eradicaţi organismele, dar pot induce suprainfecţia urechii medii. Mai mult, prescrierea de antibiotice poate creşte rata vizitelor la birou şi probabilitatea de a solicita îngrijiri medicale pentru boli viitoare.11 În plus, studiile privind tratamentul concomitent cu antibiotice şi steroizi au evidenţiat rezultate slabe privind eficacitatea pe termen lung pentru otita medie cronică.12

Antibioticele încurajează proporţia aproape epidemică a persoanelor care suferă de candidoză cronică, precum şi dezvoltarea „superbacterilor” care sunt rezistente la antibioticele disponibile în prezent. Poziţia Academiei Americane de OtolaryngologyHead

and Neck Surgery afirmă că nu există dovezi care să indice că antibioticele sistemice singure pot îmbunătăţi rezultatul tratamentului şi că aceşti agenţi nu ar trebui utilizaţi decât în situaţia unei infecţii sistemice subiacente.13 Potrivit multor experţi, precum şi Organizaţia Mondială a Sănătăţii, ne apropiem periculos de a ajunge la o „eră postantibiotică aproape imposibil de tratat", deoarece multe boli vor deveni din nou aproape imposibil de tratat. dependenţa excesivă de antibiotice (a se vedea capitolul 56 pentru informaţii suplimentare).14

Concluzia este că otita medie este în mod normal o boală autolimitată. În mod normal, se remite de la sine, indiferent de tratament. Rate mari de rezoluţie spontană au fost bine documentate în literatura medicală. Trei meta-analize au descoperit în mod independent că aproximativ 80% dintre copiii cu otită medie acută au avut o ameliorare clinică spontană în decurs de 2 până la 14 zile. Unele studii asupra copiilor mai mici de 2 ani sugerează o rezoluţie spontană mai mică de aproximativ 30% după câteva zile.11

Riscurile şi eşecul antibioticelor, atunci când sunt cuplate cu rata ridicată de rezoluţie spontană şi rata mare de recurenţă a otitei medii după inserarea tuburilor urechii, sugerează că tratamentul conservator (neantibiotic, nechirurgical) ar reduce incidenţa otitei medii şi ar reduce costurile financiare anuale asociate. Pentru a examina acest concept, autorii unui studiu inteligent au oferit îngrijitorilor copiilor cu otită medie acută neseveră o „reţetă de siguranţă" de antibiotice care trebuie completată numai dacă nu există nicio îmbunătăţire în decurs de 2 zile. Această metodă de „aşteptă şi vezi" a redus prescripţiile medii de antibiotice cu 31%, comparativ cu 12% într-o practică de control.15

Deşi antibioticele standard şi procedurile chirurgicale pot să nu fie eficiente din punct de vedere statistic, fiecare copil trebuie evaluat individual şi trebuie concepută şi asigurată o monitorizare adecvată, inclusiv comunicarea medic-familie, înainte de a se lua o decizie de a nu utiliza aceste proceduri. Circumstanţele speciale în interesul prevenirii întârzierilor de dezvoltare induse de pierderea auzului ar sugera o utilizare mai adecvată a tuburilor pentru urechi.

În cele din urmă, vaccinurile pneumococice şi virale au fost concepute, dar au prezentat şi beneficii reduse, probabil datorită naturii multifactoriale a acestei afecţiuni.11 Având în vedere riscurile şi complicaţiile inerente, vaccinările nu par să fie justificate în acest moment.

Cauze m

Factorii de risc primari pentru otita medie sunt următorii1:

Prezenţa la îngrijirea de zi Q

Sobe cu lemne

Fumatul părinţilor sau expunerea la alt fumat pasiv

Alergii alimentare

A nu fi alăptat

Utilizarea suzetei11

Utilizarea anterioară a antibioticelor

Sezonul de iarnă

Rinite subiacente, palato despicat şi sindrom Down

Toţi aceşti factori împărtăşesc un mecanism comun - funcţionarea anormală a trompei lui Eustachie, cauza care stă la baza practic în toate cazurile de otită medie. Trompa lui Eustachie reglează presiunea gazelor în urechea medie, protejează urechea medie de secreţiile din nas şi gât şi bacterii şi curăţă lichidele din urechea medie. Înghiţirea provoacă deschiderea activă a trompei lui Eustachie datorită acţiunii muşchilor din jur. Sugarii şi copiii mici sunt deosebit de susceptibili la problemele trompei lui Eustachie, deoarece la ei tubul este mai mic în diametru şi mai orizontal.

Obstrucţia trompei lui Eustachie duce mai întâi la acumularea de lichid şi apoi, dacă bacteriile prezente sunt patogene şi sistemul imunitar este afectat, la infecţie bacteriană. Obstrucţia rezultă din colapsul tubului (datorită ţesuturilor slabe care ţin tubul în poziţie, un mecanism anormal de deschidere sau ambele), blocarea cu mucus ca răspuns la alergie sau iritaţie, umflarea membranei mucoase sau infecţie.

Otita medie poate avea şi o componentă genetică; în studiile pe gemeni, gemenii monozigoţi tind să aibă o rată de concordanţă mai mare în

istoriile de otită medie decât gemenii dizigoţi.11 Deşi markerii de imunoglobuline16 şi antigenul leucocitar uman (HLA)17 au constituit, de asemenea, un punct central al cercetării, până acum nu au fost elucidate asociaţii genetice specifice. Cercetările au arătat, de asemenea, că copiii cu grupa sanguină A au o rată de infecţie cu aproximativ 50% mai mare şi sunt susceptibili la accese mai severe şi repetate de infecţie a urechii. Copiii ale căror mame sunt de grupa sanguină A şi care au infecţii ale urechii înainte de vârsta de 1 an au un risc relativ mai mare de a avea infecţii recurente ale urechii de 2677%.18

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Obiectivele primare ale tratamentului sunt de a asigura permeabilitatea trompelor lui Eustachie şi de a promova drenajul prin identificarea şi abordarea factorilor cauzali. Sprijinirea sistemului imunitar este, de asemenea, importantă. Recomandările care urmează ar trebui utilizate împreună cu recomandările pentru sprijinul imun prezentate în Capitolul 56.

Hrănirea cu biberonul

Infecţia recurentă a urechii este strâns asociată cu alăptarea timpurie cu biberonul, în timp ce alăptarea (minim 3 luni) are un efect protector.19,20 Dacă aceasta se datorează alergiei

la laptele de vacă sau efectului protector al laptelui uman împotriva infecţiei nu a fost încă determinat în mod concludent. Probabil este o combinaţie.

În plus, hrănirea cu biberonul în timp ce copilul este întins pe spate (reţinerea biberonului) duce la regurgitarea conţinutului biberonului în urechea medie şi trebuie evitată.

Oricare ar fi organismul „cauzativ" din otita medie – viral (virus respirator sinciţial, rinovirus sau gripă A) sau bacteriană (S. pneumoniae, M. catarrhalis sau H. influenzae) – laptele uman oferă protecţie datorită conţinutului ridicat de anticorpi, care ajută la inhibarea agenţilor infecţioşi ai sugarului (organul major imun al sânului). sistem) este, de asemenea, de aproximativ 20 de ori mai mare decât cea a unui sugar hrănit cu lapte praf.22

Alergie alimentară

Rolul alergiei ca cauză majoră a otitei medii cronice a fost ferm stabilit în literatura de specialitate.23'28 De la publicarea anterioară a acestui manual, opt studii clinice au arătat rezultate similare. Cele mai multe studii arată că 85% până la 93% dintre aceşti copii au alergii: 16% doar la inhalanţi, 14% doar la alimente şi 70% la ambele.

O modalitate prin care alăptarea prelungită previne otita medie poate fi evitarea alergiilor alimentare, mai ales dacă mama evită alimentele sensibilizante (adică cele la care este alergică) în timpul sarcinii şi alăptării. Pe lângă alăptare, mai valoroasă este excluderea sau consumul limitat al alimentelor la care copiii sunt cel mai frecvent alergici - grâu, ou, arahide, porumb, citrice, ciocolată şi lactate - în special în primele 9 luni.

Deoarece tractul digestiv al copilului este destul de permeabil la antigenele alimentare, mai ales în primele 3 luni, controlul atent al tiparelor de alimentaţie (fără repetări frecvente ale oricărui aliment, evitarea alimentelor alergene obişnuite şi introducerea de alimente noi într-o manieră controlată - adică prin introducerea unui aliment nou la un moment dat şi urmărirea atentă a unei reacţii alimentare va reduce şi preveni apariţia unei reacţii alimentare).

O reacţie alergică determină blocarea trompei lui Eustachie prin două mecanisme: umflarea inflamatorie a mucoaselor care căptuşeşte tubul şi umflarea inflamatorie a nasului, provocând „fenomenul Toynbee" (înghiţire când ambele

Un studiu ilustrativ pe 153 de copii cu dureri de urechi a demonstrat că 93,3% dintre copii (folosind testul radioalergosorbent pentru diagnostic – vezi capitolele 15 discuţii suplimentare) erau alergici la alimente, inhalante sau ambele. Când 119 dintre aceşti copii au fost trataţi cu terapie de titrare cu diluţie în serie pentru sensibilităţile la inhalare şi o dietă de eliminare a alergenilor alimentari, 92% s-au îmbunătăţit după 12 luni. Acest rezultat se compară favorabil cu cel al grupului de control tratat chirurgical (tuburi urechi şi, după cum este indicat, îndepărtarea amigdalelor şi adenoidelor), care a arătat doar un răspuns de 52%.23

Într-un alt studiu, un total de 104 copii cu vârste cuprinse între 1,5 şi 9 ani cu otită medie recurentă au fost evaluaţi pentru alergie alimentară prin teste cutanate, teste specifice IgE şi provocări alimentare.28 Rezultatele au indicat o asociere semnificativă statistic între alergia alimentară şi otita medie recurentă la 81 din 104% sau 78%. Dieta de eliminare a condus la o ameliorare semnificativă a otitei medii cronice la 70 din 81 de pacienţi, sau 86%, după cum a fost evaluat printr-o evaluare clinică detaliată. Dieta de provocare cu alimente suspectate a provocat o reapariţie a otitei medii seroase la 66 din 70 de pacienţi, sau 94%.

Distribuţia de frecvenţă a alergiilor la alimente individuale este listată în Tabelul 195-1, iar distribuţia de frecvenţă în funcţie de numărul de alergeni alimentari este listată în Tabelul 195-2.

Reflux

Studiile preliminare sugerează cu tărie o legătură între boala de reflux gastroesofagian la sugari şi copiii mici cu otită medie. Studiile sugerează îmbunătăţiri semnificative ale sarcinii bolii din otita medie şi pierderea auzului cu medicamente de blocare a acidului

TABELUL 195-1 Alergia alimentară la copiii cu otită medie cronică

TABELUL 195-2 Distribuţia frecvenţei în funcţie de numărul de alergeni alimentari

terapie. Într-un studiu, 47 de pacienţi cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 7 ani, vârsta medie 18,5 luni, au primit o doză de 15 mg de lansoprazol dimineaţa şi, în funcţie de vârstă, ranitidină (4 mg/kg pe zi) sau nizatidină (5 mg/kg pe zi) la culcare. Scorul de constatare a refluxului pediatric, care este utilizat pentru a evalua severitatea refluxului extraesofagian prin laringoscopia cu fibre optice, a arătat îmbunătăţiri semnificative la vizitele două şi trei. De notat, deşi au existat îmbunătăţiri, a existat şi o rată ridicată de abandon în acest studiu, posibil din cauza efectelor secundare ale medicamentelor.30

Din punct de vedere naturist, ideea că funcţia digestivă joacă un rol în otita medie este importantă. Deşi utilizarea medicamentelor menţionate mai sus nu este recomandată, utilizarea unor tratamente precum evitarea alergiilor alimentare, concentrarea asupra alimentelor sănătoase şi măsurile de susţinere a sănătăţii digestive pot produce efecte pozitive similare.

Extract de glandă de timus

Glanda timus secretă o familie de hormoni care acţionează asupra celulelor albe pentru a asigura dezvoltarea şi funcţionarea lor corespunzătoare. Studiile cu extracte de timus de viţel administrate pe cale orală au demonstrat rezultate clinice impresionante în diferite afecţiuni clinice la copii.31-33 Mai exact, s-a demonstrat că extractele de timus îmbunătăţesc funcţia imunitară, scad alergiile alimentare ale copiilor şi îmbunătăţesc rezistenţa copilului la infecţiile respiratorii cronice. Extractele de timus pot fi de un

beneficiu deosebit în otita medie cronică. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 56.

Picături pentru urechi naturopatice

Chiar dacă majoritatea cazurilor de otită medie se rezolvă spontan, adesea otalgie (dureri de urechi) pot persista în perioada de ameliorare, motivând uneori părinţii anxioşi să solicite terapie cu antibiotice inutilă. S-a dovedit a fi la fel de eficiente ca picăturile antibiotice şi anestezice34,35 şi oferă o abordare mult mai puţin toxică pentru gestionarea durerii.

Într-un studiu dublu-orb în ambulatoriu,34 un grup din Israel a studiat 171 de copii cu vârste cuprinse între 5 şi 18 ani care au fost desemnaţi aleatoriu să primească tratament cu picături pentru urechi cu extract de plante naturiste (NHED) sau picături pentru urechi anestezice (ametocaină şi fenazonă) cu sau fără amoxicilină (80 mg/kg/zi). Medicamentul vegetal a fost o combinaţie de flori de Calendula officinalis (gălbenele, 28%), plantă completă Hypericum perforatum (sunătoare, 30%) şi flori de Verbascum thapsus (barbaş, 25%) în ulei de măsline cu uleiurile esenţiale Allium sativum (usturoi, 0,05%) în ulei de măsline, lavenla (1%), officinalis (10%), şi ulei de acetat de tocoferol (vitamina E, 2%); s-a administrat câte 5 picături de trei ori pe zi. Toate grupurile au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a durerii de urechi pe parcursul celor 3 zile, cu o reducere de 95,9% în grupul NHED singur. NHED plus antibiotice au produs o diminuare a durerii cu 90,9%. Anestezicul singur şi anestezicul cu antibiotice au produs reduceri de 84,7%, respectiv 77,8%.

Deşi acesta a fost un studiu notabil, ne-am dori să vedem studii viitoare concepute şi cu un control, deoarece acest studiu nu confirmă dacă îmbunătăţirile sunt superioare doar trecerii timpului. Mai mult, acest studiu nu abordează managementul uneori mai refractar al copiilor sub 5 ani. Cu toate acestea, având în vedere rezultatele pozitive din acest studiu şi profilul de toxicitate semnificativ mai scăzut decât cele ale medicamentelor convenţionale antibiotice sau anestezice, picăturile pentru urechi naturiste sunt în mod clar alegerea superioară pentru copiii cu otalgie asociată durerii urechii. Ca o notă secundară, există numeroase alte anodine botanice care nu sunt utilizate în această formulă care ar fi demne de studiu.

Echinacea

Echinachea este bine cunoscută că tratează infecţia căilor respiratorii superioare, iar studiile in vitro cu echinaceea sugerează un efect stimulator al preparatelor de Echinacea purpurea asupra diferitelor componente ale cascadei de citokine.36 Câteva evaluări la adulţi constată o îmbunătăţire a severităţii şi a duratei răcelii,37 în timp ce alte studii nu arată beneficii. cu placebo. În ciuda randomizării, acest studiu a avut diferenţe notabile între grupurile de tratament în ceea ce priveşte frecvenţa factorilor de confuzie, inclusiv frecvenţa otitei medii înainte de intrarea în studiu şi participarea la îngrijirea de zi. Copiii trataţi cu Echinacea din grupul de manipulare simulat al acestui studiu au avut o incidenţă dublă a infecţiilor respiratorii superioare în anul precedent, comparativ cu braţul placebo şi au avut cu 50% mai

multe şanse de a fi în îngrijire de zi. Aceşti factori de confuzie sunt atât de semnificativi încât rezultatele studiului sunt inutile. Ca monoterapie, eficacitatea Echinaceei este neclară. Având în vedere istoricul îndelungat de beneficii a acestui botanic, este probabil ca acesta să fie un aliat util în combinaţie cu alte tratamente naturiste.

Xilitol

Xilitolul este un îndulcitor folosit în mod obişnuit, cunoscut mai ales pentru proprietăţile sale anticariogenice. Este un alcool de zahăr derivat în principal din mesteacăn şi alţi copaci din lemn de esenţă tare şi a demonstrat inhibarea S. pneumoniae. Două studii randomizate au ilustrat capacitatea xilitolului de a reduce incidenţa otitei medii acute cu 40%. Într-un studiu39 pe 306 copii de îngrijire de zi cu otită medie acută recurentă, 157 de copii au primit gumă de mestecat cu xilitol (8,4 g/zi) şi 149 de copii au primit o gumă de control cu zaharoză. Pe parcursul celor 2 luni de studiu, cel puţin un eveniment de otită medie acută a fost experimentat de 20,8% dintre copiii care au primit zaharoză, comparativ cu doar 12,1% dintre cei care au primit gumă de mestecat care conţine xilitol. Au fost prescrise semnificativ mai puţine antimicrobiene în rândul celor care au primit xilitol. M

Într-un al doilea studiu randomizat, controlat, orb,40 857 de copii N sănătoşi au fost randomizaţi într-unul din cinci grupuri de tratament pentru a primi sirop de control, sirop de xilitol, gumă de mestecat control, gumă de xilitol sau pastile de xilitol. Doza zilnică de xilitol a variat de la 8,4 g (gumă de mestecat) la 10 g (sirop). Designul a fost pentru 3 luni. Deşi cel puţin un eveniment de otită a fost experimentat de 41% dintre cei 165 de copii care au primit sirop de control, doar 29% din cei 159 de copii cărora li s-a administrat sirop de xilitol au fost afectaţi. De asemenea, în comparaţie cu subiecţii de control, apariţia otitei a scăzut cu 40% la copiii cărora li s-a administrat gumă de mestecat cu xilitol şi cu 20% în grupul cu pastilă. Astfel, apariţia otitei medii acute în perioada de urmărire a fost semnificativ mai scăzută la cei care au primit sirop sau gumă de xilitol, iar aceşti copii au avut nevoie de antimicrobiene mai rar decât cei de control.

Ca o notă, xilitolul a fost criticat ca metodă practică, deoarece studiile sugerează că dozarea trebuie să fie de patru până la cinci ori pe zi, ceea ce poate scădea complianţa şi, prin urmare, eficacitatea generală. Deşi doi copii din grupul cu xilitol au prezentat diaree, nu au fost raportate alte efecte nefavorabile pentru acest tratament sigur şi util.

Sinupret

Sinupret este o combinaţie de plante originară din Germania, care constă din măcriş (aerian) (Rumex acetosa) 36 mg, soc european (floare) (Sambucus nigra) 36 mg, Cowslip (floare cu caliciu) (Primula veris) 36 mg, vervenă europeană (aeriană) (Verbena officinalirot) (Verbena officinalirot) 12 mg.

Un studiu pe 64 de copii a evaluat 32 de copii care utilizează amoxicilină în monoterapie şi 32 care utilizează amoxicilină plus Sinupret. Sinupret părea să aibă proprietăţi antibiotice mai eficiente şi a redus frecvenţa complicaţiilor.41 Un al doilea studiu integrativ pe 40 de

copii cu o vârstă medie de 4,5 ani a găsit rezultate similare.42 Această combinaţie de plante poate fi o alegere rezonabilă pentru copiii care au început deja tratament cu antibiotice.

Vitamina A

Vitamina A joacă un rol în prevenirea leziunilor tisulare oxidative, a funcţiei sistemului imunitar şi a integrităţii membranei mucoase. Deşi nu a fost studiat la copii, studiile pe animale au arătat că pretratamentul cu vitamina A înainte de inoculare 5. pneumoniae conferea protecţie prin creşterea activităţii enzimelor antioxidante şi reducerea formării de malondialdehidă şi oxid nitric.43

Umidificatoare

Umidificatoarele sunt tratamente populare pentru otita medie şi infecţiile tractului respirator superior la copii. Conform unui studiu din 1994 care a evaluat rolul umidităţii scăzute în această tulburare, acest lucru poate fi justificat.44 Folosind un model de şobolan, studiul a examinat efectul umidităţii scăzute asupra urechii medii. Douăzeci şi trei de şobolani au fost găzduiţi timp de 5 zile într-un mediu cu umiditate scăzută (10%-12% umiditate relativă) şi 23 de şobolani martor au fost găzduiţi la 50% până la 55% umiditate relativă. Examinările microscopice ale urechii au fost evaluate pentru otita medie înainte de testare şi în zilele de testare 3 şi 5. Mucoasa urechii medii şi trompele lui Eustachie au fost examinate prin biopsie. Au fost observate semnificativ mai multe revărsări (fluid în trompele rustachian) în grupul cu umiditate scăzută în ambele zile, în ziua 3 şi 5, dar rezultatele biopsiei au fost similare în ambele grupuri.

Acest studiu indică faptul că umiditatea scăzută poate fi un factor care contribuie la otita medie. Explicaţiile posibile sunt că umiditatea scăzută poate induce umflarea nazală şi poate reduce ventilaţia trompei lui Eustachie sau că poate usca căptuşeala trompei lui Eustachie, ceea ce ar putea duce la incapacitatea de a curăţa lichidul, precum şi la creşterea secreţiilor. Mastocitele care se află în căptuşeala trompelor lui Eustachie pot, de asemenea, să intre în joc prin eliberarea histaminei şi producând umflături.

Deşi preliminară, această cercetare indică faptul că creşterea umidităţii cu ajutorul unui umidificator poate fi un obiectiv important în tratamentul otitei medii cu efuziune.

Manipularea osteopatică

Un studiu de caz raportează beneficiile manipulării osteopatice pentru a scădea frecvenţa otitei medii la copiii cu boală recurentă45, în timp ce un alt studiu controlat randomizat care utilizează până la cinci tratamente manipulative osteopatice pe o perioadă de 3 luni nu a arătat beneficii.46 Abordarea osteopatică recunoaşte dinamica structurală anormală, care poate contribui la schimbarea funcţiei. Această dinamică poate fi modulată cu munca de manipulare craniană.47,48 La pacienţii tineri cu disfuncţie structurală, acesta poate fi un tratament benefic în combinaţie cu alte terapii sugerate în acest capitol.

Homeopatie

Homeopatia este un medicament energetic bazat pe legea potrivit căreia „asemenea vindecă ca”. Folosită pe scară largă în Europa și India, homeopatia este

Un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat într-un cabinet pediatric privat cu 75 de copii cu vârsta cuprinsă între 18 luni și 6 ani. Toți au avut revărsare la urechea medie și dureri de ureche, febră sau ambele timp de cel mult 36 de ore. Fiecare copil a primit fie un medicament homeopatic individualizat, fie un placebo de trei ori pe zi pe cale orală timp de 5 zile sau până la dispariția simptomelor. Rezultatele au demonstrat o scădere semnificativă statistic a simptomelor utilizând homeopatie față de placebo și mai puține eșecuri ale tratamentului nesemnificativ statistic în grupul care a primit homeopatie.49

În mod similar, un al doilea studiu a găsit rezultate excelente în ceea ce privește rata de reducere a durerii homeopatice; adică, durerea a fost redusă de aproape 2^ ori față de controalele placebo, cu 39% dintre pacienți ameliorându-se după 6 ore și încă 33% după 12 ore. Un studiu de urmărire folosind un alt agent homeopat a fost dat dacă rezultatele nu au fost observate în primele 6 ore.50 Un studiu prospectiv german a găsit, de asemenea, rezultate comparabile în evaluarea tratamentului homeopat față de terapiile convenționale.51

Sunt necesare mai multe studii clinice pentru a elucida utilizările optime ale homeopatiei. Între timp, homeopatia se dovedește a fi o opțiune eficientă și extrem de sigură de luat în considerare în tratamentul otitei medii.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Factorul cheie în abordarea naturală a otitei medii cronice la copii pare să fie recunoașterea și eliminarea alergiilor, în special a alergiilor alimentare, precum și sprijinirea sistemului imunitar și a funcției digestive.

Dieta

Deoarece, de obicei, nu este posibil să se determine alergenul exact în timpul unui atac acut, cele mai comune alimente alergice ar trebui eliminate din dietă:

Lapte și alte produse lactate

ouă

Grâu

Porumb

Portocale

Arahide

Ciocolată

Dieta ar trebui să elimine şi carbohidraţii simpli concentraţi (de exemplu, zahăr, miere, fructe uscate, suc concentrat de fructe), deoarece aceştia inhibă sistemul imunitar. Aceste recomandări alimentare simple aduc uşurare majorităţii copiilor în câteva zile.

Suplimente nutritive

Formula multivitamine si minerale pentru copii

Vitamina A: 50.000 UI/zi timp de până la 2 zile la copiii de mai jos

ani şi 4 zile la copiii peste 6 ani

Beta-caroten (carotenoide mixte naturale): vârsta în ani x 20.000 UI/zi (până la 200.000 UI/zi)

Vitamina C: vârsta în ani x 50 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide: vârsta în ani x 50 mg la fiecare 2 ore

Zinc: vârsta în ani x 2,5 mg pe zi (până la 30 mg)

Extract de timus: echivalentul a 120 mg de polipeptide pure cu greutăţi moleculare mai mici de 10.000 sau aproximativ 500 mg de fracţiune de polipeptidă brută pe zi

Medicamente botanice

• Specii de echinaceea: O jumătate din doza pentru adulţi este potrivită pentru copiii cu vârsta sub 6 ani; doza completă pentru adulţi (administrată mai târziu) este adecvată pentru copiii peste 6 ani (Echinacea este sigură pentru copii). Următoarele doze pot fi administrate de până la trei ori pe zi:

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5 până la 1 g

Plantă liofilizată: 325 până la 650 mg

Suc din porţiunea aeriană de Echinacea purpurea stabilizat în etanol 22%: 2 până la 3 ml

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă): 150 până la 300 mg

Xilitol: aproximativ 8 g/zi fie ca gumă de mestecat mestecat pe parcursul zilei, fie 10 g de sirop pe zi, în doze divizate

Formula naturală pentru picături de ureche: cinci picături în urechea afectată de trei ori pe zi

Sinupret: ca tratament adjuvant atunci când se utilizează antibiotice

Luaţi în considerare munca de manipulare cranienă

Medicina Fizica

Aplicarea locală a căldurii este adesea utilă în reducerea disconfortului. Poate lua forma unui pachet fierbinte, aplicarea de ulei cald (în special ulei de mullein) sau prin suflarea aerului fierbinte în ureche cu ajutorul unui pai şi al unui uscător de păr. Aceste tratamente ajută la reducerea presiunii din urechea medie şi promovează drenajul lichidelor.

REFERINȚE

Daly KA. Epidemiologia otitei medii. Otolaryngol Clin North Am. 1991;24: 775-786.

MacIntyre EA, Chen CM, Herbarth O, et al. Otita medie timpurie şi boala atopică incidentă la vârsta şcolară într-o cohortă de naştere. Pediatr Infect Dis J. 2010 Dec;29(12): e96-e99.

Kleinman LC, Kosecoff J, Dubois RW, et al. Adecvarea medicală a tuburilor de timpanostomie propusă pentru copiii sub 16 ani în Statele Unite. JAMA. 1994;271:1250-1255.

CD Bluestone. Otita medie la copii: a trata sau a nu trata? N Engl J Med. 1982;306:1399-1404.

van Buchem FL, Dunk JH, van't Hof MA. Terapia otitei medii acute: miringotomie, antibiotice sau niciunul? Lancet. 1981; 2:883-887.

Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, et al. Utilizarea antibioticelor în prevenirea otitei medii acute recurente şi în tratarea otitei medii cu efuziune: o încercare meta-analitică de a rezolva brouhaha. JAMA. 1993;270:1344-1351.

Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al. Eficacitatea clinică a medicamentelor antimicrobiene pentru otita medie acută: metaanaliza a 5400 de copii din treizeci şi trei de studii randomizate. J Pediatr. 1994;124:355-367.

Froom J, Culpepper L, Jacobs M, et al. Antimicrobiene pentru otita medie acută? O recenzie de la Reţeaua Internaţională de Asistenţă Primară. Br Med J. 1997;315:98-102.

Del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influenţa terapiei antibiotice recente asupra rezistenţei antimicrobiene a Streptococcus pneumoniae la copiii cu otită medie acută din Spania. Pediatr Infect Dis J. 1998;17: 94-97.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosticul şi gestionarea otitei medii în copilărie în îngrijirea primară: un ghid clinic naţional. http://www. sign.ac.uk/pdf/sign66.pdf. Accesat 13 februarie 2011.

Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, et al. Otita medie. Lancet. 2004; 363:465-473.

Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, et al. Steroizi sistemic pentru otita medie cronică cu efuziune la copii. Pediatrie. 2002;110:1071-1080.

Hannley MT, Denneny III JC, Holzer SS. Utilizarea antibioticelor ototopice în tratarea a trei boli comune ale urechii. Otorinolaringol Cap Gât Chirurgie. 2000;122:934-940.

Woodhead M. Rezistenta la antibiotice. Br J Hosp Med. 1996;56:314-315.

Cates C. O abordare bazată pe dovezi pentru reducerea utilizării antibioticelor la copiii cu otită medie acută: controlat înainte şi după studiu. BMJ. 1999;318:715-716.

Kelly KM. Otita medie recurentă: markeri genetici de imunoglobuline la copii şi părinţii acestora. Int J Pediatr Otorinolaringol. 1993;25:279-280.

Kalm O, Johnson U, Prellner K. Frecvenţa HLA la pacienţii cu otită medie secretorie cronică. Int J Pediatr Otorinolaringol. 1994;30:151-157.

Gannon MM, Jagger C, Haggard MP. Grupa sanguină maternă în otita medie cu revărsat. Clin Otolaryngol. 1994;19: 327-331.

Saarinen UM. Alăptarea prelungită ca profilaxie a otitei medii recurente. Acta Ped Scand. 1982;71:567-571.

Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. O revizuire meta-analitică a factorilor de risc pentru otita medie acută. Clin Infect Dis. 1996; 22:1079-1083.

Editor. Alăptarea previne otita medie. Nutr Rev. 1983;41:241-242.

Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MD, et al. Scăderea dimensiunii timusului la sugarii hrăniţi cu lapte praf în comparaţie cu sugarii alăptaţi. Acta Periatr. 1996; 85:1029-1032.

McMahan JT, Calenoff E, Croft DJ şi colab. Otita medie cronică cu efuziune şi alergie: analiza RAST modificată a 119 cazuri. Otol Cap Gât Surg. 1981; 89:427-431.

Viscomi GJ. Otita medie secretorie alergică: o abordare a managementului. Laringoscop. 1975;85:751-758.

Van Cauwenberge PB. Rolul alergiei în otita medie cu efuziune. Acolo Umschau. 1982;39:1011-1016.

Bellionin P, Cantani A, Salvinelli F. Alergia: un rol principal în otita medie cu efuziune. Allergol Immunol. 1987;15: 205-208.

Hurst DS. Asocierea otitei medii cu revărsat şi alergie, aşa cum a fost demonstrată de testele cutanate intradermice şi nivelurile de proteine eozinofile atât în revărsatul urechii medii, cât şi în biopsiile mucoasei. Laringoscop. 1996;106:1128-1137.

Nsouli TM, Nsouli SM, Linde RE, et al. Rolul alergiei alimentare în otita medie seroasă. Ann Alergie. 1994;73:215-219.

Ramakrishnan JB. Rolul alergiei alimentare în tulburările de otolaringologie. Curr Opin Otolaryngol Cap Gât Surg. iunie 2010; 18(3):195-199.

McCoul Edward D, Goldstein Nira A, Koliskor Bernard şi colab. Un studiu prospectiv al efectului tratamentului bolii de reflux gastroesofagian asupra copiilor cu otită medie. Arch Otolaringol Cap Gât Chirurgie. 2011;137(1):35-41.

Fiocchi A, Borella E, Riva E, et al. Un studiu clinic dublu-orb pentru evaluarea eficacităţii terapeutice a unui derivat de timus de viţel (Thymomodulin) la copiii cu infecţii respiratorii recurente. Timusul. 1986;8:831-839.

Genova R, Guerra A. Thymomodulin în managementul alergiei alimentare la copii. Int J Tissue React. 1986;8:239-242.

Cazzola P, Mazzanti P, Bossi G. Efectul de modulare in vivo al unui lizat de acid timus de viţel asupra subserilor de limfocite T umane şi a raportului CD4+/CD8+ în cursul diferitelor boli. Curr Ther Res. 1987;42: 1011-1017.

Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Tratament naturopatic pentru durerea de ureche la copii. Pediatrie. 2003;111:574-579.

Sarrell EM, Mandelberg A, Cohen HA. Eficacitatea extractelor naturiste în gestionarea durerilor de urechi asociate cu otita medie acută. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155:796-799.

Burger RA, Torres AR, Warren RP şi colab. Producţia de citokine indusă de echinacea de către macrofagele umane. Int J Imunofarmacol. 1997;19:371-379.

Melchart P, Walther E, Linde K, et al. Extracte de rădăcină de echinacea pentru prevenirea infecţiilor tractului respirator superior. Arhivele Medicinei de Familie. 1998;7: 541-545.

Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Eficacitatea şi siguranţa echinaceei în tratarea infecţiilor tractului respirator superior la copii: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2003;290:2824-2830.

Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, et al. Guma de mestecat cu xilitol în prevenirea otitei medii acute: studiu randomizat dublu orb. BMJ. 1996;313:1180-1184.

Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. O nouă utilizare a zahărului xilitol în prevenirea otitei medii acute. Pediatrie. 1998;102: 879-884.

Gotsadze K, Gogatishvili R. Utilizarea medicamentelor care induc secretolizei în tratamentul otitei medii acute la copii Georgian Med News. 2005 mai;(122):21-25.

Subbotina MV, Kunitsina MN, Buksha IA, et al. Utilizarea sinupret în tratamentul combinat al otitei medii acute la copii. Vestn Otorinolaringol. 2009;2:43-45.

Aladag I, Guven M, Eyibilen A, et al. Eficacitatea vitaminei A în otita medie acută indusă experimental. Int J Pediatr Otorinolaringol. 2007 Apr;71(4):623-628.

Lovejoy HM, McGuirt WF, Ayres PH şi colab. Efectele umidităţii scăzute asupra urechii medii de şobolan. Laringoscop. 1994;104:1055-1058.

Mills MV, Henley CE, Barnes LL, et al. Utilizarea tratamentului manipulativ osteopatic ca terapie adjuvantă la copiii cu otită medie acută recurentă. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003 Sept;157(9):861-866.

Wahl RA, Aldous MB, Worden KA, et al. Echinacea purpurea şi tratamentul manipulativ osteopatic la copiii cu otită medie recurentă: un studiu controlat randomizat. Complement BMC Altern Med. 2 octombrie 2008;8:56.

Mills MV, Henley CE, Barnes LL, et al.

Utilizarea tratamentului manipulativ osteopatic ca terapie adjuvantă la copiii cu otită medie acută recurentă. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003 Sept;157(9):861-866.

Galbreath WO. Otita medie acută: inclusiv tratamentul postural şi manipulativ. Jurnalul Asociaţiei Americane de Osteopatie. 1929:377-379.

Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Tratamentul homeopat al otitei medii acute la copii: un studiu preliminar randomizat controlat cu placebo. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:177-183.

Frei H, Thurneysen A. Homeopatia în otita medie acută la copii: efect de tratament sau rezoluţie spontană? Br Homeopath J. 2001;90:180-182.

Friese KH, Kruse S, Moeller H. Otita medie acută la copii: comparaţie între terapia convenţională şi cea homeopată. HNO. 1996;44:462-466.

CAPITOLUL 196

Boala Parkinson

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Simptomele motorii sunt considerate cardinale în boala Parkinson (PD)1:

Tremor — Cea mai frecventă caracteristică parkinsoniană este un tremor de repaus, maxim atunci când membrul este în repaus şi care se diminuează cu mişcarea voluntară şi somn. Tremorul afectează într-o măsură mai mare partea cea mai distală a extremității; este de obicei unilateral la debut, devenind bilateral pe măsură ce boala progresează. Aproximativ 30% dintre bolnavii de PD nu au tremor la debutul bolii, totuşi majoritatea îl dezvoltă pe măsură ce boala progresează.

Rigiditatea articulaţiilor şi tonusul muscular crescut — Combinate cu un tremur de repaus produce o „rigiditate a roţii dințate" strânsă atunci când membrul este mişcat pasiv.

Mişcare lentă (bradikinezie) sau incapacitate de mişcare (akinezie) - Produce dificultăţi nu numai la executarea unei mişcări, ci şi la planificarea şi inițierea mişcării. Efectuarea mişcărilor consecutive şi simultane este, de asemenea, împiedicată. Pentru mulţi, bradikinezia este cel mai invalidant simptom în stadiile incipiente ale PD.2

Alte simptome motorii comune1:

Instabilitatea posturală este tipică în stadiile târzii ale PD, ceea ce duce la tulburări de echilibru şi căderi frecvente. Este adesea absent în stadiile inițiale ale bolii, în special la pacienții mai tineri.

Mişcarea de „rulare a pastilelor" a degetului mare şi arătătorului.

Poziție înclinată, paşi scurtați progresiv şi accelerați care devin progresiv mai rapid şi pot ajunge într-o cădere („mers festiv").

Expresii faciale reduse sau fixe („faţa mascata”); voce cu volum redus sau monoton sau ambele.

Scriere de mână mică (micrografie) care scade în dimensiune spre sfârşitul unui eşantion de scris.

Simptome gastrointestinale: Constipaţia este adesea unul dintre primele simptome, cu dificultăţi de înghiţire (disfagie) frecvente mai târziu în cursul bolii.

Neuropsihiatrie

Tulburările cognitive sunt din ce în ce mai mult recunoscute ca simptome ale PD. Deşi pot apărea precoce în PD, deficitele cognitive progresează odată cu evoluţia bolii, ducând la demenţă în aproximativ 80% din cazuri,3,4 până în al zecelea an. Cele mai frecvente deficite cognitive includ capacitatea de a lua decizii şi de a se adapta la noi medii, rezolvarea slabă a problemelor, fluctuaţiile atenţiei, viteza cognitivă încetinită şi problemele de memorie - în special în reamintirea informaţiilor învăţate, cu o îmbunătăţire importantă atunci când sunt date indicii.

Modificări ale comportamentului şi dispoziţiei, inclusiv depresie, apatie şi anxietate. Controlul slab al impulsurilor poate duce la comportamente cum ar fi bătaia de cap, mâncatul excesiv, pofta, hipersexualitatea sau jocurile de noroc patologice. Acestea sunt probabil legate de un sindrom de dereglare a dopaminei asociat adesea cu medicamentele pentru PD.1

Simptomele psihotice, cum ar fi halucinaţiile sau iluziile, pot fi frecvente în PD ulterioară.1

FIGURA 196-1 Caracteristicile bolii Parkinson şi bolii Alzheimer.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Epidemiologie

Descris pentru prima dată de James Parkinson în 1817, PD apare la aproximativ 0,3% din populaţia generală şi aproximativ 1% din populaţia cu vârsta peste 60 de ani din ţările industrializate.2,5

Această tulburare neurologică progresivă rezultă dintr-o deteriorare a neuronilor din substanţa neagră. Acest lucru creează o penurie a neurotransmiţătorului dopamină, provocând deficienţe care caracterizează boala. Persoanele cu PD se confruntă adesea cu tremor la nivelul membrelor, rigiditate musculară, dificultăţi de mers şi probleme cu echilibrul şi coordonarea. Potrivit Fundaţiei pentru Boala Parkinson, PD afectează peste 7 milioane de oameni din întreaga lume şi cel puţin 1 milion în Statele Unite.5 Aproximativ 50.000 de cazuri noi sunt raportate anual în Statele Unite. Se preconizează că aceste cifre vor creşte pe măsură ce vârsta medie a populaţiei creşte. Tulburarea pare să fie puţin mai frecventă la bărbaţi decât la femei, albii având 1,5% mai multe şanse de a contracta PD decât populaţiile africane sau asiatice din ţările industrializate.

Prevalenţa şi incidenţa PD cresc cu vârsta, vârsta medie la debut fiind de aproximativ 60 de ani. Deoarece PD este o boală a vârstnicilor, ratele de îmbolnăvire sunt scăzute la persoanele sub 40 de ani. PD se găseşte în multe regiuni geografice ale lumii şi ratele variază de la o ţară la alta.

Fiziopatologia

Ca şi în cazul majorităţii bolilor neurodegenerative, stresul oxidativ şi de oxid nitric, inflamaţia şi disfuncţia mitocondrială sunt factorii principali care contribuie la moartea celulelor. O scădere a concentraţiilor de glutation, principalul antioxidant al creierului, este cel mai timpuriu eveniment biochimic raportat care a avut loc în substanţa neagră parkinsoniană. Disfuncţia mitocondrială a fost implicată încă de când s-a observat că un inhibitor al complexului I al lanţului de transport de electroni poate induce parkinsonismul. Cercetări recente indică faptul că mai multe gene asociate PD interacţionează cu căile care reglează funcţia, morfologia şi dinamica mitocondriale. PD sporadic şi familial pot converge la nivelul integrităţii mitocondriale.6

Patologia primară a PD este degenerarea celulelor creierului, sau a neuronilor, în substanţa nigra pars compacta a creierului. Aceşti neuroni produc dopmină, o moleculă de semnalizare critică. Pierderea dopaminei are ca rezultat o perturbare profundă şi cu mai multe faţete a fluxului normal de informaţii prin ganglionii bazali. Din punct de vedere patologic, corpurile Lewy sunt considerate semnul distinctiv al PD clasic. Găsiţi în substanţa nigra, corpii Lewy sunt acumulări anormale de a-sinucleină, o proteină celulară normală

care a fost marcată pentru degradare de către complexul de ubiquitină, dar pare să fi scăpat din procesul normal de degradare. Prezenţa corpurilor Lewy nu poate fi folosită ca criteriu de diagnostic deoarece aceştia pot fi observaţi doar la autopsie. Autopsiile au descoperit cadavrele Lewy la un număr surprinzător de persoane în vârstă fără un diagnostic de PD. Din păcate, simptomele nu apar până când „rezerva" sistemului nervos nu a fost epuizată şi au apărut deja leziuni semnificative ale sistemului nervos. Se estimează că mai mult de 50% din substanţa neagră a fost pierdută în momentul în care se pune diagnosticul de PD.

Mai multe tulburări neurodegenerative au depunerea excesivă de proteine ca mecanism fiziopatologic comun; diferenţele primare fiind locaţia depunerii şi/sau proteina(ele) care se acumulează (Figura 196-1).

Substantia Nigra Cell Death

Apoptoza reprezintă o mare parte din patologia observată în PD, precum şi în boli precum boala Alzheimer, boala Huntington şi scleroza laterală amiotrofică (boala Lou Gehrig), care sunt marcate de pierderea neuronilor cerebrali. Apoptoza crescută în aceste boli neurologice pare să fie legată de o lipsă de producţie a factorului de creştere a nervilor şi de deteriorarea radicalilor liberi. O combinaţie de astfel de factori ar putea determina distrugerea multor celule. Manipularea acestui proces de apoptoză poate ajuta la tratarea acestor boli neurologice. De fapt, studiile pe modele animale sugerează că livrarea pe termen lung a factorilor de creştere a nervilor ar putea proteja împotriva morţii celulare programate în aceste condiţii.7-9 Până la elucidarea mecanismelor de apoptoză, unele terapii naturale care pot scădea moartea celulară programată, cum ar fi terapia cu melatonină, pot fi benefice în PD (vezi discuţiile suplimentare despre melatonina mai târziu).

Stresul oxidativ şi deficitul de glutation

Modificările biochimice, inclusiv niveluri crescute de metale neurotoxice, inhibarea activităţii complexului I mitocondrial şi nivelurile scăzute de glutation care apar în substanţa nigra10 sugerează că stresul oxidativ este prezent şi implicat patologic la pacienţii cu PD11. scăderea nivelurilor de glutation în creier poate fi o componentă timpurie a procesului bolii, deoarece s-a descoperit că aceste niveluri suboptime apar şi în PD presimptomatică, cunoscută şi sub numele de boala accidentală cu corp Lewy.13

Unii cercetători descoperă că această deficienţă de glutation poate fi un numitor comun în toate afecţiunile parkinsoniene asociate cu deteriorarea nigrală.10 Deşi nu este complet elucidat, se ştie că glutationul prezintă mai multe funcţii în creier, acţionând ca un antioxidant şi un regulator redox. S-a demonstrat că epuizarea glutationului afectează funcţia mitocondrială, probabil prin inhibarea selectivă a activităţii complexului I mitocondrial. Deteriorarea oxidativă datorată epuizării glutationului poate încuraja, de asemenea, agregarea proteinelor defecte, ducând la moartea celulară a neuronilor dopaminergici nigral-striatali.11

Depleția glutationului poate crește susceptibilitatea substanței negre la distrugerea de către toxine endogene sau exogene. Restaurarea nivelurilor de antioxidanti din creier poate fi o strategie terapeutica valoroasa pentru PD.10

Expunerile la mediu

Studiile epidemiologice și modelele experimentale pe animale au identificat o asociere între PD și următorii factori de risc de mediu: rezidența în mediul rural, agricultura, consumul de apă de fântână, expunerea la pesticide (inclusiv organoclorați, carbamați, paraquat, maneb, rotenonă și dietilditiocarbamat) și expunerea profesională pe termen lung la cupru, fier, plumb și, în plus, pesticidele, manganul și metalul este posibil să acționeze în mod suplimentar. cu alte expuneri pentru a crește riscul de PD.15-18 Un alt exemplu de expunere la mediu este parkinsonismul iatrogen cauzat de expunerea la antagoniști centrali ai dopaminei. Literatura pentru aceste asociații este prezentată mai jos.

MPTP

Primul indiciu că PD poate fi legat de o toxină de mediu a venit dintr-un raport bazat pe o serie de pacienți care au dezvoltat parkinsonism după expunerea la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină (MPTP), un contaminant găsit în heroina sintetică. 1 în lanțul respirator, un factor stabilit în patofiziologia PD.20 MPTP este singurul agent de mediu care a fost direct legat de dezvoltarea parkinsonismului cu răspuns la levodopa, o formă care nu se poate distinge clinic de PD.1

Rotenonă

Șobolanii expuși la pesticidul organic rotenonă dezvoltă simptome parkinsoniene, precum și modificări ale creierului asemănătoare cu cele observate în PD la oameni. Imitând efectul MPTP, rotenona acționează prin inhibarea complexului I al lanțului respirator mitocondrial. S-a observat că inhibarea cronică, sistemică a complexului I mitocondrial de către pesticidul lipofil rotenona poate provoca degenerescență dopaminergică nigrostriatală extrem de selectivă care este asociată comportamental cu hipokinezie și rigiditate. În plus, neuronii nigrali la șobolanii tratați cu rotenonă acumulează incluziuni citoplasmatice fibrilare care conțin ubiquitină și a-sinucleină.21 Aceste incluziuni sunt constituentul major al incluziunilor proteice intracelulare care formează corpii Lewy și nevrita Lewy în neuronii dopaminergici ai substanței negre. Alte studii au arătat, de asemenea, că administrarea cronică a rotenonei pe o perioadă lungă de timp poate crește oxidul nitric și produșii de peroxidare a lipidelor în cortexul creierului și striatul la șobolani, care apoi imită clar simptomele comportamentale parkinsoniene, cum ar fi akinezia și rigiditatea.

Un studiu multicentric din 2009, controlat de cazuri, a analizat efectul pe care ocupația l-a avut asupra riscului de PD. Expunerea ocupațională la pesticide a apărut ca cea mai consistentă asociere etiologică cu parkinsonismul. În context experimental, cele trei pesticide specifice identificate (acid 2,4-diclorofenoxiacetic, paraquat și permetrin) au toate efecte asupra neuronilor dopaminergici. Această convergență a datelor epidemiologice și de

laborator din modelele experimentale de PD dă credinţă rolului cauzal al anumitor pesticide în procesul neurodegenerativ.23

Maneb şi paraquat, două pesticide utilizate pe scară largă, au fost asociate cu PD. Cercetătorii au studiat expunerea la pesticide în Valea Centrală din California şi au descoperit că, atunci când oamenii au fost expuşi atât la maneb, cât şi la paraquat, la 500 de metri de case, probabilitatea lor de a fi diagnosticaţi cu PD a crescut substanţial în comparaţie cu cei fără expunere. Majoritatea riscului de a fi diagnosticat cu PD a fost atribuit expunerii între 1974 şi 1989 - şi toţi cei expuşi aşa erau atunci copii, adolescenţi sau adulţi tineri. Acest grup de oameni, care au avut PD cu debut mai tânăr (înseamnă că au fost diagnosticaţi înainte de vârsta de 60 de ani), au avut de patru până la şase ori mai multe şanse de a dezvolta PD dacă erau expuşi la ambele pesticide.24

Un alt studiu din 2007 realizat în cinci ţări din Europa a explorat şi această asociere; 959 de cazuri prevalente de parkinsonism şi controale din 1989 au fost chestionate în ceea ce priveşte expunerea la solvenţi, pesticide, fier, cupru şi mangan pe parcursul vieţii profesionale şi în hobby. Expunerea la pesticide şi prevalenţa crescută a PD sugerează un rol cauzal. Pierderea traumatică repetată a conştienţei a fost, de asemenea, asociată cu un risc crescut.

Solvenţi

Unele studii de caz-control şi rapoarte de caz au arătat o asociere între expunerea la solvenţi şi parkinsonism.25 Înregistrările unei mari companii de inginerie din Regatul Unit au fost culese pentru a explora relaţia dintre expunerea la metale şi la solvenţi şi PD. Rezultatele acestui sondaj au demonstrat o relaţie semnificativă de expunere-răspuns pentru solvenţi şi o creştere cu aproape 400% a riscului pentru angajaţii expuşi timp de 30 de ani sau mai mult. Acest studiu sugerează că expunerea cumulativă susţinută este probabil semnificativă, deoarece nu a existat nicio dovadă de creştere generală a riscului pentru cei expuşi pe durate mai scurte. Autorii au observat că, probabil, lucrătorii mai afectaţi au fost expuşi înainte de introducerea unor controale industriale mai stricte de mediu mai târziu în secolul al XX-lea sau expunerea la solvenţi mai vechi, cum ar fi tricloretilena, 1,1,1-tricloretanul, tetraclorura de carbon, kerosenul, alcoolul alb şi acetona, care au fost utilizate mai mult timp în urmă cu trei sau mai multe decenii. rol.26

Deşi studiul menţionat anterior nu a arătat un risc crescut de PD în legătură cu expunerea la metale, expunerea profesională la anumite metale – în special mangan, cupru, plumb, fier, mercur, zinc şi aluminiu – pare, pe baza studiilor epidemiologice, a fi un factor de risc pentru PD. Ca şi pesticidele, mai mulţi ioni metalici divalenţi şi trivalenţi R contribuie, de asemenea, la accelerarea ratei de formare a fibrilei de a-sinucleină. Într-un studiu, aluminiul a contribuit la formarea fibrilelor, împreună cu sărurile de clor de cupru2-1-, fier3-, cobalt3- şi mangan2-.27 Inhalarea cronică de mercur a fost, de asemenea, legată de atrofia corticală şi cerebeloasă, demenţă, boala Parkinson şi ataxie a membrelor inferioare.28

Mangan

Toxicitatea manganului este diferită de PD, dar cele două se prezintă foarte asemănător. Cu toxicitate, leziunile induse de mangan se găsesc în substanţa neagră, globus pallidus şi nucleul caudat cu scăderea nivelurilor de dopamină şi serotonină şi a fost legată de modificări psihiatrice urmate de afectarea activităţii motorii cu rigiditate musculară şi tremor.14

Sudorii, care sunt expuşi în mod obişnuit la cantităţi substanţiale de mangan, nu au o incidenţă mai mare a PD, dar par să dezvolte boala cu aproximativ 11 ani înainte ca majoritatea celorlalţi pacienţi cu PD să o facă. Alte surse de mangan includ apa de puţ şi deşeurile industriale. Din păcate, nu este o rutină evaluarea nivelurilor de mangan la pacienţii despre care se presupune că au PD şi s-au făcut puţine cercetări privind expunerea cronică, la nivel scăzut la manganul ambiental (adică, din deşeurile industriale). Pe măsură ce tehnicile de imagistică se îmbunătăţesc şi devin mai uşor disponibile, va fi mai uşor să diferenţiem manganismul de PD.

Fier

Acumularea de fier a fost legată de tulburări neurologice, cum ar fi boala Alzheimer, PD, neurodegenerarea de tip I cu acumulare de fier în creier şi altele. Niveluri crescute de fier, precum şi peroxidarea lipidică însoţitoare, combinată cu un nivel scăzut de glutation şi activitate superoxid dismutază sunt prezente în substanţa nigra a pacienţilor cu PD. nigra la şobolanii adulţi are ca rezultat o scădere cu 95% a dopaminei striatale, care a afectat răspunsurile comportamentale legate de dopamină. Acest lucru susţine presupunerea că fierul poate declanşa neurodegenerarea dopaminergică a PD.31

Disfuncţie de detoxifiere

Rolul enzimelor de metabolizare xenobiotice (XME) în etiologia bolii PD a fost investigat de numeroşi cercetători în ultimele două decenii. Asocierea unui număr de defecte în reacţiile de fază I şi faza II cu PD şi boala neuronului motor a fost studiată pe larg. S-a demonstrat prin metode in vivo sau in vitro şi prin genomica funcţională a XME şi a bolilor neurodegenerative că PD şi boala neuronului motor (MND) pot fi asociate cu probleme în metabolismul xenobiotic; în plus, se pare că 38% până la 39% dintre pacienţii cu MND/PD au un defect în S-oxidarea carbocisteinei medicamentului mucoactiv de către o oxidază citosolică necunoscută. Acest lucru implică faptul că la un număr semnificativ de pacienţi cu PD poate exista o disfuncţie subiacentă a capacităţii organismului de a se detoxifica.32

Această disfuncţie ar putea duce, teoretic, la o vulnerabilitate crescută la neurotoxine în urma expunerii la substanţe care conţin sulf.33 S-au făcut, de asemenea, legături cu boala Alzheimer şi alte boli ale neuronilor motori.34 Desigur, determinarea genetică este doar un factor şi trebuie luată în considerare în lumina sprijinului puternic care a fost găsit pentru rolurile factorilor nutriţionali şi de mediu35, discutat în altă parte în acest capitol.

p CONSIDERAŢII DE DIAGNOSTIC

Niciun test de diagnostic nu poate identifica clar PD. Este de obicei diagnosticată de un neurolog care poate evalua simptomele şi severitatea acestora. Adesea, un diagnostic corect depinde de un examen neurologic amănunţit. Imagistica creierului, precum şi testele de sânge şi urină pot ajuta la determinarea dacă un pacient are PD sau o altă tulburare similară.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Filosofia naturopatică prioritizează prevenirea bolilor ca strategie terapeutică primară. Acest lucru este deosebit de dificil în PD, unde procesul degenerativ începe cu aproximativ un deceniu înainte ca simptomele bolii să fie diagnosticate. Natura lentă, insidioasă a PD face ca prevenirea şi chiar detectarea precoce să fie deosebit de dificilă. În mod convenţional, s-au făcut puţine eforturi pentru a identifica indivizii susceptibili, cel mai probabil pentru că nu există agenţi neuroprotectori convenţionali stabiliţi; o persoană identificată ca având o probabilitate mare de a dezvolta PD ar trebui lăsată să aştepte până când apar simptomele. Din punct de vedere naturopatic, există zeci de modificări ale stilului de viaţă şi nutraceutice cu date preliminare care susţin rolul lor în neuroprotecţie. Cu instrumentele în mână, identificarea celor expuşi riscului de a dezvolta PD devine practică şi presantă. Membrii imediati ai familiei celor cu PD prezintă un risc crescut, iar simptomele precum sindromul picioarelor neliniştite, pierderea mirosului şi constipaţia preced adesea debutul tremorului cu câţiva ani; indivizii cu aceste simptome sunt încurajaţi să ia în considerare strategiile terapeutice de mai jos.

Medicina conventionala

Din nefericire, nicio terapie convenţională nu s-a dovedit a modifica patologia progresivă a degenerării în PD.36 Cu toate acestea, simptomele PD sunt oarecum tratabile. Timp de zeci de ani, medicamentul levodopa, cunoscut în mod obişnuit ca L-dopa, a fost principalul tratament al PD. Este sintetizat de enzima tirozin hidroxilaza din aminoacidul aromatic tirozină derivat din alimente. Tratamentul modern combină L-dopa cu un inhibitor periferic al enzimei decarboxilază pentru a minimiza conversia L-dopa în dopamină în afara sistemului nervos.29

Deşi iniţial eficientă în stadiile incipiente ale bolii, L-dopa oferă doar ameliorare simptomatică fără a modifica progresia bolii şi îşi pierde eficacitatea cu timpul.2 Efectele secundare ale L-dopa pot include complicaţii motorii, în special fluctuaţii şi diskinezii, precum şi greaţă, vărsături, hipotensiune ortostatică, sedare, halucinaţii şi iluzii; în plus, L-dopa contribuie la scăderea activităţii peristaltice cu unde lente,37 care poate contribui la o funcţie digestivă inadecvată. De asemenea, poate contribui la efecte dăunătoare subtile asupra funcţiei cognitive38 şi poate avea o gamă largă de alte manifestări psihiatrice, cum ar fi tendinţa de a juca jocuri de noroc.39 Răspunsurile la medicament pot deveni mai neregulate în timp. Din aceste motive, medicamentele mai noi sunt acum utilizate fie singure, fie în combinaţie cu L-dopa. Îngrijirea naturistă concomitentă adecvată poate reduce drastic efectele secundare ale L-dopa. Este important de subliniat că, în ciuda

efectelor secundare, acest medicament este excelent pentru controlul simptomelor și trebuie luat în considerare ca parte a planului general de tratament.

După ce a fost practic abandonat timp de 20 de ani, un alt tratament alopat care câștigă mai multă importanţă este stimularea creierului profund (DBS). DBS presupune implantarea unui stimulator cerebral, un dispozitiv similar cu un stimulator cardiac, într-o anumită zonă a creierului. Efectul dorit este de a scădea hiperactivitatea subtalamusului glutamatergic excitator – calea internă a palidului cauzată de pierderea neuronilor dopaminergici din substanţa neagră. Cum funcționează DBS nu este bine cunoscut, dar s-a emis ipoteza că efectul stimulator poate modula activitatea neuronală și astfel poate evita descărcările neuronale anormale legate de boală. Candidaţii potenţiali pentru DBS sunt selectaţi conform unor criterii stricte. Pentru unii oameni, DBS poate controla atât de bine simptomele încât medicamentele pot fi reduse foarte mult.40

Dieta

Obiceiurile alimentare sănătoase ar putea fi utile pentru a trata și preveni PD. Un studiu mare caz-control41,42 a arătat că pacienţii cu PD au avut tendinţa de a consuma mai puţine legume crude, mai puţin alcool și cafea și mai multă carne decât subiecţii de control. Pacienţii cu PD au raportat, de asemenea, un consum mai mare de carbohidraţi și un aport echivalent de proteine și grăsimi. Alţi cercetători au arătat un consum crescut de grăsimi de origine animală la pacienţii cu PD.43-45 Deși cercetătorii trebuie să învețe mai multe despre modul în care alegerile alimentare sunt legate de PD, un aport mai mare de legume și un aport scăzut de grăsimi par a fi alegeri rezonabile pentru a ajuta la prevenirea și, eventual, tratarea neurodegenerării.

Surse alimentare de L-dopa

Interesant este că anumite alimente sunt o sursă bună de L-dopa naturală. Rapoartele anecdotice au demonstrat că pacienţii cu PD prezintă un control îmbunătăţit al simptomelor atunci când consumă mese de fasole. În unele cazuri, răspunsul la Vicia faba (fasole) poate fi chiar mai mare decât la medicamentele L-dopa convenţionale. Boabele Fava sunt o sursă bună de L-dopa: o porţie de 100 g de păstăi de V. faba conţine aproximativ 250 mg de l L-dopa, echivalent cu conţinutul de L-dopa al uneia dintre formulările farmaceutice standard.29 Până când se știe mai multe despre cum să folosească boabele fava ca sursă de L-dopa, nu se recomandă administrarea nesupravegheată de L-dopa sau cu înlocuirea nesupravegheată a L-dopa.

Restricţie calorică

Mâncarea în exces este un factor de risc major modificabil pentru mai multe boli legate de vârstă, inclusiv PD. Restricţia calorică (CR) este de obicei definită ca un aport caloric cu 10% până la 25% mai mic decât dieta occidentală medie. De-a lungul istoriei, majoritatea populației lumii s-a luptat să obțină hrană. Capacitatea de a mânca în exces este un fenomen relativ nou și, în consecință, cantitatea de alimente pe care ar trebui să o consumăm a devenit abia recent subiect de studiu. Într-un model de primate de PD, o dietă CR (redusă cu

30%) a scăzut progresia PD. Animalele care au fost hrănite cu dieta cu aport redus aveau mai multă dopamină în creier şi mai mult factor neurotrofic derivat din linia celulară glială (GDNF), o proteină mică care promovează supravieţuirea neuronilor. Caracteristica cea mai proeminentă a GDNF este capacitatea sa de a sprijini supravieţuirea dopaminergicilor şi motoneuronilor. Rezultatele sugerează că CR prelungeşte durata de viaţă şi creşte rezistenţa creierului la insulte care implică compromis metabolic şi excitotoxicitate.46 Spre deosebire de încercările de creştere a nivelului de antioxidanţi folosind antioxidanţi furnizaţi exogen, care au fost în mare parte fără succes, unul dintre mecanismele propuse pentru CR este producţia îmbunătăţită de antioxidanţi prin calea intrinsecă cunoscută de CR47. foarte plauzibil şi necesită investigaţii suplimentare.

Dieta cu conţinut scăzut de proteine

Pentru acei pacienţi care iau L-dopa, o dietă săracă în proteine poate fi utilă. Un studiu dublu-orb a comparat un aport scăzut de proteine de 50 g/zi pentru bărbaţi şi 40 g/zi pentru femei cu un aport ridicat de proteine de 80 g/zi pentru bărbaţi şi 70 g/zi pentru femei. Până la sfârşitul studiului, scorurile totale de performanţă au fost îmbunătăţite semnificativ în grupul de tratament, având în vedere un aport mai mic de proteine. În plus, tremorul, agilitatea mâinii şi mobilitatea în grupele cu conţinut scăzut de proteine s-au îmbunătăţit, de asemenea.48

Absorbţia L-dopa este întârziată sau diminuată de aminoacizi în mesele proteice.38 S-a demonstrat că modificarea tiparelor de masă, astfel încât cea mai mare parte a aportului de proteine să apară seara, a îmbunătăţit şi simptomele.48 De aceea, se recomandă ca pacienţii cu L-dopa să-şi ia medicamentul cu o masă bogată în carbohidraţi şi să întârzie aportul de proteine până la ziua finală pentru a optimiza aportul proteic al zilei. eficacitatea medicamentului.29

Antioxidanţi

Având în vedere abundenţa de date care sugerează că o sarcină excesivă de radicali liberi contribuie la PD, este logic să se considere creşterea antioxidantă ca o ţintă terapeutică. Din păcate, cercetarea PD-antioxidanţilor a fost dezamăgitoare. Un studiu mare, bine conceput, a încercat să utilizeze doze mari de vitamina E ca tratament, fără ameliorare aparentă a simptomelor sau a progresiei bolii.48a Un studiu prospectiv a evaluat 76.890 de femei timp de 14 ani şi 47.331 de bărbaţi timp de 12 ani. Toţi participanţii au fost profesionişti din domeniul sănătăţii, mai ales medici şi asistente. La fiecare 2 până la 4 ani, ei au completat sondaje detaliate despre dieta lor, inclusiv aportul de vitamine din alimente şi pastile. Un total de 371 de persoane au dezvoltat PD în timpul studiului. Anchetatorii au descoperit că nici vitamina C, nici aportul de carotenoizi nu au scăzut riscul. Rezultatele au fost aceleaşi pentru utilizarea suplimentelor de vitamina E. Acest studiu pare să susţină ideea că suplimentarea cu vitamina E nu ajută la protejarea împotriva PD. Cu toate acestea, acei participanţi care au consumat alimente bogate în vitamina E ca parte a dietei lor au dezvoltat în mod curios cele mai puţine cazuri de PD.49

Glutation

Având în vedere importanţa glutationului ca un puternic antioxidant al ţesutului cerebral, completarea eficientă ar trebui să fie o prioritate terapeutică. Înlocuirea combinată a glutationului lipozomal intravenos şi oral este sigură, bine tolerată şi poate oferi un beneficiu terapeutic48. ^-acetilcisteina şi acidul a-lipoic sunt precursori de glutation care pot fi, de asemenea, folositori. Ca antioxidant sistemic, completarea continuă a glutationului poate ajuta la ameliorarea daunelor legate de PD la inimă, ficat, mușchi şi alte organe. De asemenea, este recomandat să luaţi alţi antioxidanţi pentru sprijinul sinergic. De remarcat în special este vitamina C în doze mari, care oferă echivalente reducătoare de antioxidanţi, cunoscute pentru conservarea glutationului.48

Vitamina D

Vitamina D, un prohormon solubil în grăsimi, a fost legată de menţinerea funcţiei fiziologice, precum şi de prevenirea bolilor precum tulburările osoase, cardiovasculare, autoimune şi neurologice. Sinteza endogenă are loc în piele cu expunerea la radiaţii ultraviolete-B, în principal din lumina soarelui. Dieta, cum ar fi alimentele fortificate şi anumiţi peşti, poate oferi, de asemenea, cantităţi minore de vitamina D. Deficienţa poate rezulta din expunerea inadecvată la soare, tulburări metabolice sau de absorbţie şi alţi factori influenţaţi genetic.

Pacienţii cu boală neurodegenerativă cronică prezintă un risc crescut de insuficienţă de vitamina D din cauza vârstei înaintate, a obezităţii şi a scăderii expunerii la soare. Un studiu a demonstrat că pacienţii cu PD au mai multe şanse de a prezenta insuficienţă de vitamina D decât cei cu boala Alzheimer, o tulburare neurodegenerativă asociată. Vitamina D reglează multiple procese celulare cunoscute a fi anormale în PD, inclusiv diferenţierea celulară, proliferarea şi apoptoza. Cercetătorii acestui studiu sugerează că pacienţii cu PD ar trebui să fie verificaţi mai regulat pentru niveluri scăzute de 25-hidroxivitamina D ca o strategie pentru reducerea la minimum a complicaţiilor ulterioare ale bolii.50

Coenzima Q10

Coenzima Q10 (CoQ10l) este cunoscută şi sub denumirea de ubichinonă; acţiunea sa biochimică primară este ca un cofactor în lanţul de transport de electroni, seria de reacţii redox implicate în sinteza adenozin trifosfatului (ATP). CoQ10 este cel mai bine cunoscut pentru rolul său în tratarea bolilor cardiovasculare (CVD), iar BCV este o comorbiditate bine stabilită în PD. Datele preliminare sugerează că CoQ10 este unul dintre cei mai promiţători agenţi neuroprotectori pentru PD.

Un studiu pilot clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a sugerat că dozele mari de CoQ10 pot ajuta, de asemenea, să încetinească progresia simptomelor în PD precoce. În acest studiu, 80 de pacienţi nemedicaţi cu boală în stadiu incipient au primit aleatoriu CoQ10 la doze de 300, 600 sau 1200 mg/zi sau un placebo. Folosind Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson (UPDRS), aceştia au fost urmăriţi timp de 16 luni sau până la dezvoltarea dizabilităţii care necesită tratament cu L-dopa. Sa constatat că pacienţii trataţi cu CoQ10 s-au descurcat semnificativ mai bine decât omologii lor placebo, cei care au luat

1200 mg arătând cele mai bune rezultate.51 Un al doilea experiment dublu-orb controlat cu placebo a folosit 360 mg de

C°Q10 timp de 4 săptămâni la 28 de pacienţi cu PD trataţi şi stabili. Suplimentarea CoQjq a oferit un beneficiu simptomatic semnificativ, deşi uşor, în simptomele PD şi o îmbunătăţire semnificativ mai bună a defectelor vizuale în comparaţie cu placebo.52

Dozele mari de C0Q10 s-au dovedit a fi sigure pe termen scurt. Într-un studiu deschis de 2 săptămâni, 17 pacienţi cu PD au primit o doză crescândă de C0Q10 (1200, 1800, 2400 şi, respectiv, 3000 mg/zi) cu o doză constantă de 1200 UI/zi din forma a-tocoferol a vitaminei E. Doza plasmatică C0Q1 a fost măsurată la fiecare nivel de vitamina E. Treisprezece dintre subiecţi au fost măriţi la doza de 3000 mg, fără efecte secundare legate de CoQ^. Un pacient a devenit ortostatic şi unul era dispeptic, dar aceste condiţii nu au avut legătură cu CoQ|0. Privind la sânge, nivelurile plasmatice de ubichinonă au atins un platou la doza de 2400 mg/zi. Acest studiu nu a fost suficient de lung pentru a evalua orice efect clinic asupra bolii în sine,53 dar este în curs de desfăşurare un studiu de urmărire.

Melatonina

Melatonina este un hormon produs din serotonină şi este secretat de glanda pineală. Cunoscută ca un antioxidant puternic, melatonina este o opţiune de tratament consacrată pentru jet lag şi diverse tulburări de somn. Deşi studiile arată că melatonina nu induce nicio creştere a fluxului sanguin cerebrovascular54, dovezile susţin rolul melatoninei ca protector al celulelor neuronale, cel mai probabil prin susţinerea funcţiei mitocondriale şi prevenirea apoptozei.

Ca antioxidant, melatonina poate elimina direct oxidanţii produşi în timpul metabolismului normal şi promovează indirect activitatea enzimelor antioxidante, cum ar fi superoxid dismutaza şi catalaza. În al doilea rând, melatonina creşte activitatea şi expresia complexelor lanţului de transport de electroni în situaţii fiziologice şi patologice. Ca rezultat, melatonina creşte producţia de ATP şi promovează homeostazia glutationului. De asemenea, s-a postulat că melatonina poate interacţiona cu genomul mitocondrial pentru a creşte producţia de proteine.55 Modelele de cultură tisulară de PD folosind doze mici de 6-hidroxidopamină pentru a induce apoptoza celulelor nediferenţiate şi neuronale de feocromocitom suprarenal de şobolan au arătat, de asemenea, că melatonina în aceste modele previne apoptoza56.

Teoretic, este posibil ca melatonina să exacerbeze simptomele PD din cauza interferenţei sale presupuse cu eliberarea de dopamină.57 Dar corpul mai larg de literatură este de acord că PD se datorează probabil unor probleme multiple ale activităţii mitocondriale compromise în substanţa nigra,58 pierderea glutationului59, daune oxidative şi evenimente apoptotice crescute. În mod rezonabil, suplimentarea cu melatonină poate aduce un beneficiu direct. Sunt necesare studii clinice pentru a evalua eficacitatea melatoninei în PD.

Dinucleotidă redusă de nicotinamidă adenină

Găsită utilă în tratarea modelelor animale de PD60, se ştie că coenzima nicotinamidă adenin dinucleotida (NADH) îmbunătăţeşte producţia endogene de dopamină prin furnizarea de echivalenti reducători ai fazei catalizate de tirozin-hidroxilază, limitatoare de viteză, a sintezei dopaminei, atât în cultura tisulară, cât şi în evaluările umane, atât în cultura tisulară, cât şi în evaluările umane. Pacienţi cu PD într-un studiu deschis. În acest studiu, fiecare pacient a experimentat un efect clinic benefic: 21 au arătat o îmbunătăţire „foarte bună" (mai bună de 30%) a dizabilităţii, iar 13 pacienţi au prezentat o îmbunătăţire „moderată" (până la 30%). Efectul NADH a fost dependent atât de doza administrată, cât şi de severitatea bolii. Intervalul terapeutic optim pentru NADH a fost de 25 până la 50 mg pe zi. Administrarea intravenoasă părea să funcţioneze mai bine decât injecţia intramusculară. Prezenţa acidului homovanilinic în urină a fost semnificativ crescută la toţi pacienţii. Prezenţa acestui metabolit indică stimularea biosintezei L-dopa endogene.62 Un al doilea studiu pe 15 pacienţi a investigat prospectiv administrarea unui tratament de 10 mg timp de 30 de minute pe zi timp de 7 zile. Aceşti pacienţi luau şi medicamente L-dopa. Scorurile UPDRS ale pacienţilor s-au îmbunătăţit şi s-au observat creşteri semnificative ale L-dopa plasmatică.63 Cu toate acestea, din cauza lipsei de studii suficiente şi a consideraţiilor teoretice pentru eliminarea NADH, mulţi din comunitatea medicală nu recomandă în prezent utilizarea pe scară largă a NADH pentru BP61.

Creatina

Creatina este un jucător important în homeostazia creierului şi acţionează ca un tampon temporal şi spaţial pentru bazinele citosolice şi mitocondriale ale monedei energetice celulare, adenozin trifosfat şi precursorul său adenozin difosfat. boala.60

Adhihetty şi colab.65 au scris un articol de recenzie excelent despre potenţialul neuroprotector al creatinei pentru a combate afectarea energiei celulare în bolile neurodegenerative.

Medicamente botanice

Camellia sinensis (ceai verde)

Studiile epidemiologice demonstrează în mod constant că consumul de ceai verde şi negru oferă protecţie împotriva dezvoltării PD. Ca o sursă bună de polifenoli, ceaiul verde poate juca un rol în prevenirea şi tratarea stresului oxidativ. Proprietăţile biologice ale polifenolilor din ceaiul verde raportate în literatură includ pătrunderea semnificativă a barierei hemato-encefalice, acţiuni antioxidante, captare a radicalilor liberi, proprietăţi de chelare a fierului, inhibarea captării (3)H-dopaminei şi (3)H-metil-4-fenilpiridinei, reducerea catecol-O-metiltransferazei sau a semnalului activat al semnalului extracelular al protein kinazei, activarea semnalului C-kinazei. şi modularea genei supravieţuirii celulelor/ciclului celular.66,67 Polifenolii din ceaiul verde au demonstrat activitate neuroprotectoare în culturile celulare şi modelele animale, inclusiv prevenirea leziunilor celulare induse de neurotoxine.66,68 Polifenolii din ceaiul verde, cum ar fi (-)-

epigalocatechin-3-galatul, sunt acum consideraţi ca agenţi de servire ca posibili procese de alterare a terapiei. agenţi neuroprotectori.69

Ginkgo biloba

Extractul de Ginkgo biloba (GBE) exercită efecte tisulare profunde şi răspândite, inclusiv efecte de stabilizare a membranei, antioxidante şi de eliminare a radicalilor liberi. GBE îmbunătăţeşte, de asemenea, utilizarea oxigenului şi a glucozei. GBE este un inhibitor extrem de eficient al peroxidării lipidelor membranelor celulare. Deşi nu există studii clinice la pacienţii cu PD, GBE este bine cercetat pentru efectele sale benefice în boala Alzheimer,70,71 şi s-a dovedit util în modelele animale de PD.70,72 GBE posedă un efect protector asupra modelelor de PD atât in vivo, cât şi in vitro. Antioxidarea şi antiapoptoza sunt propuse a fi implicate în mecanismele care stau la baza efectului neuroprotector al GBE.72

Mucuna puriens (fasole de catifea)

Pulberea de seminţe de fasole de catifea a fost folosită de mult timp în medicina tradiţională ayurvedică pentru boli, inclusiv PD. Este o sursă naturală bogată de L-dopa, dar şi alte componente contribuie la acţiunile sale medicinale. Un extract de fasole de catifea a fost studiat la 60 de pacienţi cu boala Parkinson (înainte de tratament, 26 de pacienţi au primit Sinemet cu extract, iar celorlalţi 34 nu au primit niciun medicament).73 S-au observat reduceri semnificative statistic ale scorurilor simptomelor de la începutul până la sfârşitul studiului de 12 săptămâni. Cantitatea utilizată în studiu a fost de 7,5 grame de extract dizolvat în apă de 3 până la 6 ori pe zi. Într-un alt studiu, 8 pacienţi cu PD au fost provocaţi cu doze unice de 200/50 mg L-dopa/carbidopa (LD/CD), 15 şi 30 g preparat de boabe de catifea în ordine randomizată la intervale săptămânale.73a În comparaţie cu LD/CD standard, prepararea de 30 g de fasole de catifea a dus la un efect de 683 mai mult decât 684 minute. în timp mai scurt pentru a atinge concentraţiile maxime de L-dopa în sânge şi mai puţine efecte secundare. Cercetătorii au considerat că boabele de catifea ar putea avea avantaje faţă de preparatele convenţionale de L-dopa. Această concluzie a fost confirmată în diferite modele animale.73b,73c Persoanele care iau medicamente precum Sinemet şi L-dopa ar trebui să fie conştienţi de faptul că consumul de boabe de catifea poate creşte nivelul L-dopa prea mare.

Piper methysticum (Kava-Kava) — Atenţie

Deşi nu au fost raportate efecte secundare folosind extracte de kava standardizate la niveluri recomandate în studiile clinice, au existat rapoarte izolate de kava care provoacă apariţia simptomelor parkinsoniene.

Alte consideraţii terapeutice

Fumat

O serie de studii epidemiologice demonstrează că fumatul este asociat cu o incidenţă mai scăzută77 şi cu debut întârziat78 al BP. Deşi nu este clar ce mecanisme explică acest efect,

se postulează că nicotina poate spori stimularea striată a neuronilor dopaminergici, care sunt afectaţi selectiv în PD. Deoarece raportul risc/beneficiu al fumatului este mare, nu este recomandat ca fumatul să fie sugerat ca măsură preventivă rezonabilă.

Estrogen

Dovezile tot mai mari sugerează că estrogenii pot modula activitatea dopaminei79,80 pot acţiona ca un agent antiapoptotic81 şi ar putea afecta căile neuronale afectate în PD.82 Studiile pe animale au demonstrat că estrogenii influenţează sinteza, eliberarea şi metabolismul dopaminei şi pot de fapt modula expresia şi funcţia receptorilor dopaminei. Unele studii clinice au sugerat, de asemenea, că simptomele parkinsoniene se pot agrava după menopauză şi că terapia de substituţie hormonală poate fi protectoare,83,84, în timp ce altele presupun ipoteza că scăderea estrogenului circulant poate îmbunătăţi PD.79

Constatările contradictorii sugerează că mai multe variabile, inclusiv vârsta, doza şi formularea de estrogen, precum şi momentul şi durata perioadei de administrare pot determina dacă sunt observate beneficii şi care ar putea fi natura lor.82 În acest moment, poate fi cel mai bine ca medicii să acorde o atenţie deosebită corelaţiilor dintre tiparul menstrual şi boala simptomatică pentru a face cele mai bune alegeri specifice pacientului în ceea ce priveşte înlocuirea hormonală.

Homeopatie

Nu sunt disponibile studii clinice care să susţină utilizarea homeopatiei în PD, deşi sunt cunoscute poveşti de succes anecdotice. Unele dintre remediile şi simptomele pe care se spune că le ameliorează pot include următoarele:

Agaricus muscarius: senzaţii de târâre, vertij cu impuls de a cădea înapoi, simptome se agravează pe vreme rece

Antimonium crudum: mişcări parkinsoniene asociate cu simptome gastrice; dorinţa de alimente acre care nu stau bine în tractul digestiv; o limbă groasă acoperită cu alb; încăpăţânare; anxietate; un sentiment general de dezgust cu simptomatologie mai gravă cauzată de căldură, vin sau lumina lunii

Argentum nitricum: tremor

Acupunctura si Tui Na

În medicina tradiţională chineză, vântul patogen este considerat principalul agent responsabil pentru simptomele PD. Strategia de tratament este astfel de a calma acest vânt şi de a calma mintea. În termeni mai convenţionali, se presupune că acupunctura poate creşte nivelurile de dopamină din creier şi poate creşte excitabilitatea neuronilor dopaminergici.85 Studiile pe animale au arătat efecte neuroprotectoare ale acupuncturii asupra sistemului nigrostriatal.86,87 Acupunctura şi tuina, care este o boală chinezească, au ameliorat simptomele şi semnele clinice ale bolii şi au ameliorarea simptomelor clinice. progresie.88,89 Într-un studiu, 20 de pacienţi cu PD au fost trataţi de două ori pe săptămână

cu acupunctură. Au fost utilizate scale standard, inclusiv UPDRS şi stadializarea Hoehn şi Yahr. În plus, au fost utilizate teste motorii cantitative, inclusiv evaluări cronometrate ale mişcărilor de supinaţie de pronaţie a braţului, dexteritatea degetelor, mişcările degetelor între două puncte fixe măsurate, testul stand-walk-sit şi un chestionar pentru pacient conceput pentru studiu. S-au observat îmbunătăţiri obiective la categoriile de somn şi odihnă, fără alte îmbunătăţiri evidente. Cu toate acestea, pe chestionarul pacientului, 85% dintre pacienţi au raportat îmbunătăţirea subiectivă a simptomelor individuale, inclusiv tremor, mers, scris de mână, încetinire, durere, somn, depresie şi anxietate.90 Un alt studiu pe 26 de pacienţi a constatat îmbunătăţiri ale examinărilor potenţialului trunchiului cerebral evocat auditiv.83 Tratamentele cu acupunctură sunt considerate sigure şi bine tolerate şi ar trebui să fie considerate sigure şi bine tolerate pentru a îmbunătăţi percepţia pacientului90. simptome. Sunt necesare mai multe studii pentru a confirma îmbunătăţirile obiective ale prezentărilor clinice.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Diagnostic

Pe lângă scalele standard de evaluare neurologică şi imagistica, fierul seric, feritina şi legarea totală a fierului pot fi utile pentru a căuta supraîncărcarea cu fier. Nivelurile sanguine de homocisteină pot descoperi, de asemenea, homocisteinurie, un potenţial facilitator al progresiei bolii. Un istoric şi o testare atentă ar trebui să evalueze expunerile la metale grele şi la pesticide.

Recomandări dietetice

Dieta ar trebui să fie săracă în grăsimi animale şi bogată în fibre, în special leguminoase şi legume.

Sunt recomandate alimente bogate în antioxidanţi, inclusiv nuci şi seminţe, legume cu frunze verzi (bok choy, chard etc.), fasole, condimente (turmeric, cuişoare, scorţişoară), cafea şi ciocolată.

Pesticidele ar trebui evitate prin consumul organic atunci când este posibil.

Pentru a menţine sănătatea intestinului şi a facilita procesele de detoxifiere ale ficatului, sunt recomandate alimente cu conţinut ridicat de sulf, cum ar fi usturoiul, ceapa şi ouăle, precum şi fibrele solubile în apă precum guma de guar, tărâţele de ovăz, pectina şi seminţele de psyllium.

Pentru pacientii care iau levodopa se recomanda un aport proteic mai mic (50 g/zi pentru barbati si 40 g/zi pentru femei). În efortul de a optimiza eficacitatea terapeutică a medicamentelor, astfel de pacienţi ar trebui să-şi ia medicamentele cu 30 până la 45 de minute înainte de mesele care conţin proteine.

Datorită mișcării constante, pierderea în greutate poate fi o problemă pentru unii pacienți; prin urmare, aportul caloric poate fi necesar să fie ajustat la nevoile specifice ale pacientului.

Recomandări pentru stilul de viață

Pacienții cu PD trebuie sfătuiți să facă următoarele:

Evitați gătitul în vase de aluminiu.

Faceți mișcare în mod regulat - bicicletele tandem și reclinate sunt potrivite în special pentru persoanele cu PD.

Agățați-vă de balustrade și așezați-vă pe scaune cu brațele mai înalte.

Suplimente nutriționale

Suplimentele cu fier și mangan trebuie evitate.

Formula multipla de vitamine si minerale de mare potenta (fara fier)

Vitamina D3: 2000 până la 4000 UI pe zi (în mod ideal se măsoară nivelul din sânge și se ajustează doza în consecință)

Uleiuri de pește: 1000 până la 3000 mg EPA+DHA pe zi

Trebuie administrat glutation exogen; cu toate acestea, cel mai bun sistem de livrare nu a fost încă elucidat. Glutationul intranazal a fost raportat anecdotic ca fiind eficient. S-a demonstrat că N-acetil cisteina (500 mg de două ori pe zi) și dietele cetogenice cresc nivelul de glutation din creier.

Vitaminele B6 și B12, precum și acidul folic trebuie furnizate în doze suficiente pentru a menține nivelurile de homocisteină sub 10. Dacă nivelurile de homocisteină nu scad adecvat, betaină poate fi adăugată la regim.

NADH (denumire comercială: Enada): 10 până la 20 mg pe zi

CoQ10: Doza zilnică estimată pentru atingerea nivelurilor țintă în PD pe baza formelor disponibile pentru cele mai bune rezultate luate în doze împărțite:

Pulbere de ubichinonă în capsulă de gelatină tare: 1200 până la 2400 mg în doze divizate

Ubichinonă suspendată în ulei în capsulă de gelatină moale cu ulei de tărâțe de orez: 600 până la 1200 mg în doze divizate

Ubichinonă solubilizată (de exemplu, Q-gel) în capsulă de gelatină moale: 300 până la 400 mg în doze divizate

Ubichinonă nanonizată în capsulă de gelatină moale sau tare: 250 până la 400 mg în doze divizate

Ubichinonă emulsionată cu peptidă de soia (BioQ10 SA) în capsulă de gelatină moale sau tare: 200 până la 400 mg în doze divizate

Ubiquinol în capsulă de gel moale: 200 până la 400 mg în doze divizate

Medicamente botanice

Ceai verde: se pot lua trei căni pe zi sau aproximativ 3 g de componente solubile care furnizează aproximativ 240 până la 320 mg de polifenoli. Pentru un extract de ceai verde standardizat pentru un conţinut de 80% polifenol total şi 55% epigalocatechină galat, aceasta ar însemna o doză zilnică de 300 până la 400 mg.

Mucuna puriens: Doză echivalentă cu 30 g de sământă pulbere uscată.

acupunctura

Sunt recomandate tratamente care implică acul şi masaj tui na conform medicinei tradiţionale chineze.

p CONCLUZIE

Medicina naturopată are un potenţial extraordinar pentru prevenirea şi tratarea PD. Spre deosebire de terapiile convenţionale care tratează doar simptomele şi au profiluri notabile de efecte secundare, strategiile naturiste încearcă să optimizeze funcţia, precum şi să reducă producţia de radicali liberi şi expunerea la neurotoxine. Este ideal pentru pacienţi ca strategiile convenţionale şi cele naturiste să nu fie în contradicţie una cu cealaltă; mai degrabă, se completează bine.

Studiile controlate randomizate sunt proiecte de studii nepotrivite pentru intervenţii legate de dietă şi stil de viaţă şi chiar mai puţin optime pentru boli precum PD, în care boala nu este diagnosticată decât târziu în cursul cursului. Între timp, zeci de studii epidemiologice sugerează că dieta şi stilul de viaţă pe care le facem de-a lungul vieţii oferă o anumită protecţie împotriva dezvoltării acestei boli. Este logic şi prudent să încorporăm alimente, activităţi şi suplimente care pot avea potenţial neuroprotector; acest lucru este valabil mai ales pentru cei care prezintă un risc crescut de a dezvolta PD, au simptome asociate cu PD sau au fost diagnosticaţi recent. În timp ce regenerarea neuronală este considerată practic imposibilă, strategiile neuroprotectoare sunt susceptibile să fie elucidate în viitorul apropiat. Ca şi în cazul tuturor terapiilor, indivizii sunt sfătuiţi să exploreze riscurile şi beneficiile împreună cu furnizorii lor şi să iniţieze strategiile care sunt cele mai potrivite pentru fiecare situaţie.

REFERINȚE

Boala Jankovic J. Parkinson: caracteristici clinice şi diagnostic. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. Aprilie 2008;79(4):368- 376.doi:10.1136/jnnp.2007.131045. PMID 18344392.

Samii A, Nutt JG, Ransom BR. boala Parkinson. Lancet. 2004;363:1783-1793.

Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Disfuncţie cognitivă şi demenţă în boala Parkinson. Mov. dezordine. Septembrie 2007;17(suppl 22):S358-S366.

Leverenz JB, Quinn JF, Zabetian C şi colab. Tulburări cognitive şi demenţă la pacienţii cu boala Parkinson. Curr Top Med Chem. 2009;9(10):903-912.

Boala Parkinson. fundaţia la http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics.

Winklhofer KF, Haass C. Disfuncţia mitocondrială în boala Parkinson. Biochim Biophys Acta. 2010 ianuarie;1802(1):29-44.

Institutul Naţional de Ştiinţe ale Sănătăţii Mediului. Al şaselea raport anual privind agenţii cancerigeni. Cazul benzen nr. 71-432:35. Cercetare, 1991 Triangle Park, NC: Institutul Naţional de Ştiinţe ale Sănătăţii Mediului; 1991.

Martin SJ, Green DR. Activarea proteazei în timpul apoptozei: moartea cu o mie de tăieturi? Celulă. 1995;82:349-352.

Schreck R, Meier B, Mannel DN, et al. Ditiocarbamaţii ca inhibitori puternici ai activării factorului nuclear kappa B în celulele intacte. J Exp Med. 1992;175:1181-1194.

Fitzmaurice PS, Ang L, Guttman M, et al. Deficitul de glutation Nigral nu este specific pentru boala Parkinson idiopatică. Mov Disorder. 2003;18:969-976.

Bharath S, Hsu M, Kaur D şi colab. Glutation, fier şi boala Parkinson. Biochem Pharmacol. 2002;64:1037-1048.

Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al. Modificări ale nivelurilor de glutation în boala Parkinson şi alte tulburări neurodegenerative care afectează ganglionii bazali. Ann Neurol. 1994;36:348-355.

Owen AD, Schapira AH, Jenner P, şi colab. Stresul oxidativ şi boala Parkinson. Ann NY Acad Sci. 1996;786:217-223.

Olanow CW. Parkinsonism indus de mangan şi boala Parkinson. Ann NY Acad Sci. 2004;1012:209-223.

Di Monte DA. Mediul şi boala Parkinson: sistemul nigrostriatal este ţintit preferabil de neurotoxine? Lancet Neurol. 2003;2:531-538.

Logroscino G. Rolul factorilor de risc de mediu timpurii în boala Parkinson: care sunt dovezile? Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2005;113:1234-1238.

Landrigan PJ, Sonawane B, Butler RN şi colab. Originile timpurii de mediu ale bolii neurodegenerative în viaţa ulterioară. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2005;113: 1230-1233.

Siderowf A, Stern M. Actualizare privind boala Parkinson. Ann Intern Med. 2003;138:651-658.

Snyder SH, D'Amato RJ. Prezicerea bolii Parkinson. Natură. 1985;317:198-199.

Calne DB, Langston JW, Martin WR şi colab. Tomografia cu emisie de pozitroni după MPTP: observaţii referitoare la cauza bolii Parkinson. Natură.

1985;317:246-248.

Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G,

et al. Expunerea cronică sistemică la pesticide reproduce caracteristicile bolii Parkinson. Nat Neurosci. 2000;3:1301-1306.

Bashkatova V, Alam M, Vanin A, şi colab. Administrarea cronică de rotenonă creşte nivelurile de oxid nitric şi produse de peroxidare a lipidelor în creierul şobolanului. Exp Neurol. 2004;186:235-241.

Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, et al. Ocupaţia şi riscul de parkinsonism: un studiu multicentric caz-control. Arch Neurol. 2009 septembrie;66(9):1106-1113.

Costello S, Cockburn M, Bronstein J, et al. Boala Parkinson şi expunerea rezidenţială la maneb şi paraquat din aplicaţii agricole în valea centrală a Californiei. Am J Epidemiol. 2009 Apr 15;169(8):919-926.

Vanacore N, Gasparini M, Brusa L, et al. O posibilă asociere între expunerea la n-hexan şi parkinsonism. Neurol Sci. 2000;21:49-52.

McDonnell L, Maginnis C, Lewis S, şi colab. Expunerea profesională la solvenţi şi metale şi boala Parkinson. Neurologie. 2003;61:716-717.

Uversky VN, Li J, Fink AL. Transformări structurale declanşate de metal, agregare şi fibrilaţie ale alfa-sinucleinei umane: o posibilă NK moleculară între boala Parkinson şi expunerea la metale grele. J Biol Chem. 2001;276:44284-44296.

Miller K, Ochudlo S, Opala G, et al. Parkinsonismul în intoxicaţia profesională cronică cu mercur metalic. Neurol Neurochir Pol. 2003;37(suppl 5):31-38.

Caspi O, Thomson C. boala Parkinson: „nu devii boala ta!" Integr Med. 1999;2:37-42.

Sadrzadeh SM, Saffari Y. Iron and brain disorders. Am J Clin Pathol. 2004; 121 (supliment): S64-S70.

Youdim MB, Ben-Shachar D, Riederer P. Fier în funcţia şi disfuncţia creierului, cu accent pe boala Parkinson. Eur Neurol. 1991;31(suppl 1):34-40.

Steventon GB, Sturman S, Waring RH şi colab. O revizuire a enzimelor metabolismului xenobiotic în boala Parkinson şi boala neuronului motor. Metabolul medicamentelor Drug Interact. 2001;18(2):79-98.

Heafield MT, Fearn S, Steventon GB şi colab. Nivelurile plasmatice de cisteină şi sulfat la pacienţii cu neuron motor, boala Parkinson şi Alzheimer. Neurosci Lett. 1990;110:216-220.

Steventon GB, Heafield MT, Sturman S, şi colab. Metabolismul xenobiotic în boala Alzheimer. Neurologie. 1990;40:1095-1098.

Wu JM. Aducti de hemoglobină cancerigen, mutagenitate urinară şi fenotip metabolic la fumătorii de ţigări activi şi pasivi. J Natl Cancer Inst.

1991;83:963.

Schapira AH. Progrese în boala Parkinson. Neurologie. 2003;61:S1-S3.

Jankovic J. Levodopa puncte forte şi puncte slabe. Neurologie. 2002;58 (4 supliment 1):S19-S32.

Lu CL, Shan DE, Chen CY, et al. Activitate mioelectrică gastrică afectată la pacienţii cu boala Parkinson şi efectul tratamentului cu levodopa. Dig Dis Sci. 2004;49:744-749.

Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M, et al. Efectele levodopei asupra învăţării secvenţei motorii în boala Parkinson. Neurologie. 2003;60:1744-1749.

Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Jocurile de noroc patologice asociate cu terapia cu agonist dopaminergic în boala Parkinson. Neurologie. 2003;61:422-423.

Fraix V, Pollak P, Chabardes S, et al. Stimularea profundă a creierului. Rev Neurol (Paris). 2004;160(5 Pt 1):511-521.

Hellenbrand W, Seidler A, Boeing H, et al. Dieta şi boala Parkinson. I: Un posibil rol pentru consumul trecut de anumite alimente şi grupuri de alimente. Rezultatele unui chestionar autoadministrat privind frecvenţa alimentelor într-un studiu caz-control. Neurologie. 1996;47:636-643.

Hellenbrand W, Boeing H, Robra BP, et al. Dieta şi boala Parkinson. II: Un posibil rol pentru aportul trecut de nutrienţi specifici. Rezultatele unui chestionar auto-administrat privind frecvenţa alimentelor într-un studiu caz-control. Neurologie. 1996;47:644-650.

Logroscino G, Mayeux R. Dieta şi boala Parkinson. Neurologie. 1997;49:310-311.

Logroscino G, Marder K, Cote L, et al. Lipidele dietetice şi antioxidanţii în PD: un studiu bazat pe populaţie, caz-control. Ann Neurol. 1996;39:89-94.

Maswood N, Young J, Tilmont E, et al. Restricţia calorică creşte nivelurile factorilor neurotrofici şi atenuează deficitele neurochimice şi comportamentale într-un model de primate de PD. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(52):18171-18176.

Hardingham GE, Lipton SA. Reglarea stresului neuronal oxidativ şi nitrozativ prin căile endogene de protecţie şi procesele bolii. Semnal antioxid Redox. 2011;14(8):1421-1424.

Kidd PM. Boala Parkinson ca neurodegenerare oxidativă multifactorială: implicaţii pentru managementul integrativ. Altern Med Rev. 2000;5:502-529.

48a.LeWitt PA. Efectul lui Deprenyl la încetinirea progresiei dizabilităţii parkinsoniene: studiul DATATOP. Grupul de studiu Parkinson. Acta Neurol Scand Suppl. 1991;136:79-86.

Zhang SM, Hernan MA, Chen H, şi colab. Aportul de vitamine E şi C, carotenoide, suplimente de vitamine şi risc de PD. Neurologie. 2002;59:1161-1169.

Evatt ML, Delong MR, Khazai N, şi colab. Prevalenţa insuficienţei de vitamina D la pacienţii cu boala Parkinson şi boala Alzheimer. Arch Neurol. 2008;65(10):1348-1352.

Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, şi colab. Efectele coenzimei Q10 în boala Parkinson precoce: dovezi ale încetinirii declinului funcţional. Arch Neurol. 2002;59:1541-1550.

Muller T, Buttner T, Gholipour AF, et al. Suplimentarea cu coenzimă Q10 oferă un beneficiu simptomatic uşor la pacienţii cu boala Parkinson. Neurosci Lett. 2003;341:201-204.

Shults CW, Flint Beal M, Song D şi colab. Test pilot de doze mari de coenzimă Q10 la pacienţii cu boala Parkinson. Exp Neurol. 2004;188:491-494.

van der Helm-van Mil AH, van Someren EJ, van den Boom R, et al. Nicio influenţă a melatoninei asupra fluxului sanguin cerebral în interior

oameni. J Clin Endocrinol Metab.

2003;88:5989-5994.

Leon J, Acuna-Castroviejo D, Sainz RM, et al. Melatonina şi funcţia mitocondrială. Life Sci. 2004;75:765-790.

Mayo JC, Sainz RM, Uria H, et al. Melatonina previne apoptoza indusă de

hidroxidopamină în celulele neuronale: implicaţii pentru boala Parkinson. J Pineal Res. 1998;24:179-192.

Zisapel N. Interacţiuni melatonină-dopamină: de la neurochimia de bază la un cadru clinic. Cell Mol Neurobiol. 2001;21:605-616.

Hattori N, Tanaka M, Ozawa T, et al. Studii imunohistochimice asupra complexelor I, II, III şi IV ale mitocondriilor din boala Parkinson. Ann Neurol. 1991;30:563-571.

Schapira AH, Cooper JM, Dexter D şi colab. Deficienţa complexului I mitocondrial în boala Parkinson. Lancet.

1989;1:1269.

Beal MF. Abordări bioenergetice pentru neuroprotecţia în boala Parkinson. Ann Neurol. 2003;53(supliment 3):S39-S47:discuţie S47-S48.

Swerdlow RH. Este NADH eficient în tratamentul bolii Parkinson? Îmbătrânirea drogurilor. 1998;13:263-268.

Birkmayer W, Birkmayer GJ. Nicotinamidadenindinucleotida (NADH): noua abordare în terapia bolii Parkinson. Ann Clin Lab Sci. 1989;19: 38-43.

Kuhn W, Muller T, Winkel R, et al. Aplicarea parenterală a NADH în boala Parkinson: îmbunătăţirea clinică parţial datorită stimulării biosintezei endogene a levodopei. J Transm. Neural. 1996;103:1187-1193.

Rae C, Digney AL, McEwan SR şi colab. Suplimentarea orală cu creatină monohidrat îmbunătăţeşte performanţa creierului: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat. Proc R Soc Lond B Biol Sci.

2003;270:2147-2150.

Adhihetty PJ, Beal MF. Creatina şi valoarea sa terapeutică potenţială pentru a viza afectarea energiei celulare în bolile neurodegenerative. Neuromulecular Med. 2008;10(4):275-290.

Pan T, Jankovic J, Le W. Potenţiale proprietăţi terapeutice ale polifenolilor de ceai verde în boala Parkinson. Îmbătrânirea drogurilor. 2003;20:711-721.

Levites Y, Weinreb O, Maor G, et al. Polifenolul (-)-epigalocatechin-3-galatul de ceai verde previne neurodegenerarea dopaminergică indusă de N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină. J Neurochem. 2001;78:1073-1082.

Choi JY, Park CS, Kim DJ şi colab. Prevenirea bolii Parkinson indusă de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină mediată de oxid nitric la şoareci prin 3-galat de epigalocatechină fenolică de ceai. Neurotoxicologie. 2002;23:367-374.

Weinreb O, Mandel S, Amit T, et al. Mecanismele neurologice ale polifenolilor de ceai verde în bolile Alzheimer şi Parkinson. J Nutr Biochem. 2004;15:506-516.

Gessner B, Voelp A, Klasser M. Studiul acţiunii pe termen lung a unui extract de Ginkgo biloba asupra vigilenţei şi performanţei mentale determinate prin intermediul măsurătorilor farmaco-EEG cantitative şi psihometrice. Arzneimittelforsc- hung. 1985;35:1459-1465.

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. Un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat al unui extract de Ginkgo biloba pentru demenţă. JAMA. 1997;278:1327-1332.

Yang SF, Wu Q, Sun AS şi colab. Efectul protector şi mecanismul extractelor de frunze de Ginkgo biloba pentru boala Parkinson indusă de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină. Acta Pharmacol Sin. 2001;22: 1089-1093.

HP-200 în Grupul de studiu al bolii Parkinson. Un tratament de medicină alternativă pentru boala Parkinson: rezultatele unui studiu clinic multicentric. J Complement Altern Med. 1995;1:249-255.

73a.Katzenschlager R, Evans A, Manson A, et al. Mucuna pruriens în boala Parkinson: un studiu clinic şi farmacologic dublu orb. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2004 Dec;75(12):1672-1677.

73b.Lieu CA, Kunselman AR, Manyam BV, et al. Un extract apos de Mucuna pruriens asigură ameliorarea pe termen lung a parkinsonismului cu risc redus de dischinezie. Parkinsonism Relat Disorder. 2010 august;16(7):458-465.

73c.Kasture S, Pontis S, Pinna A, et al. Evaluarea eficacităţii simptomatice şi neuroprotectoare a extractului de seminţe de Mucuna pruriens la modelul de rozătoare a bolii Parkinson. Neurotox Res. 2009

Feb;15(2):111-122.

Meseguer E, Taboada R, Sanchez V, et al. Parkinsonism care pune viaţa în pericol indus de kava-kava. Mov Disorder. 2002;17: 195-196.

Schelosky L, Raffauf C, Jendroska K, et al. Kava şi antagonismul dopaminei. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1995;58:639-640.

Izzo AA, Ernst E. Interacţiuni între medicamente pe bază de plante şi medicamente prescrise: o revizuire sistematică. Droguri. 2001;61: 2163-2175.

Quik M. Fumatul, nicotina şi boala Parkinson. Trends Neurosci. 2004;27:561-568.

Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, et al. Fumatul şi boala Parkinson. Un efect de risc dependent de vârstă? Grupul de studiu Europarkinson. Neurologie. 1997;49:1267-1272.

Session DR, Pearlstone MM, Jewelewicz R, et al. Estrogeni şi boala Parkinson. Ipoteze Med. 1994;42:280-282.

Kompoliti K. Estrogen şi tulburări de mişcare. Clin Neuropharmacol. 1999;22:318-326.

Saunders-Pullman R. Estrogeni şi boala Parkinson: neuroprotector, simptomatic, niciunul sau ambele? Endocrin. 2003;21:81-87.

Shulman LM. Există o legătură între estrogen şi boala Parkinson? Parkinsonism Relat Disorder. 2002;8:289-295.

Marder K, Tang MX, Alfaro B şi colab. Utilizarea de estrogen în postmenopauză şi boala Parkinson cu şi fără demenţă. Neurologie. 1998;50:1141-1143.

Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, et al. Efectul înlocuirii estrogenului asupra bolii Parkinson precoce. Neurologie. 1999;52:1417-1421.

Wang L, He C, Liu Y şi colab. Efectul acupuncturii asupra potenţialului trunchiului cerebral evocat auditiv în boala Parkinson. J Tradit Chin Med. 2002;22:15-17.

Zhu W, Xi G, Ju J. Efectul acupuncturii şi al tratamentului cu medicina chineză asupra nivelului de dopamină din creier al şoarecilor C57BL lezionaţi de MPTP. Zhen Ci Yan Jiu. 1996;21:46-49.

Park HJ, Lim S, Joo WS şi colab. Acupunctura previne moartea neuronală indusă de 6-hidroxidopamină în sistemul dopaminergic nigrostriatal în modelul de boală Parkinson al şobolanului. Exp Neurol. 2003;180:93-98.

Zhuang X, Wang L. Tratamentul prin acupunctură al bolii Parkinson: un raport de 29 de cazuri. J Tradit Chin Med. 2000;20:265-267.

Walton-Hadlock J. Boala Parkinson primară: utilizarea Tui na şi acupunctura în acord cu o ipoteză în evoluţie a cauzei sale din perspectiva medicinei tradiţionale chineze - partea 2. Am J Acupunct. 1999;27:31-49.

Shulman LM, Wen X, Weiner WJ şi colab. Terapia prin acupunctură pentru simptomele bolii Parkinson. Mov Disorder. 2002;17:799-802.

Boală inflamatorie pelvină

Tori Hudson, ND

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Dispareunie

Secreţii cervicale mucopurulente

durere pelvină; sensibilitate anexală bilaterală

Masa anexala palpabila

Temperatura ridicată (peste 101oF)

Sensibilitate la mişcarea colului uterin

Numărul de globule albe (WBC) 20.000/pL, cu leucocitoză marcată, viteză de sedimentare crescută sau ambele

Neisseria gonorrhoeae (GC) şi Chlamydia trachomatis (CT) cele mai frecvente, urmate de Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, specii de Streptococcus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Peptostreptococcus şi Peptococcus

Ecografia transvaginală arată tuburi îngroşate umplute cu lichid sau o masă tubo-ovariană

Endometrita acută şi cronică la biopsie endometrială

Laparoscopia - standardul de aur

p CONSIDERAŢII GENERALE

Boala inflamatorie pelvină (BIP) este un nume categoric pentru o serie de infecţii şi inflamaţii pelvine. CDC defineşte PID prin prezenţa sensibilităţii abdominale şi anexe şi a sensibilităţii la mişcarea cervicală în absenţa unei alte cauze definibile a simptomelor pacientului. Diagnosticul nu necesită prezenţa WBC crescută, a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) sau a febrei.

PID determină femeile să facă aproximativ 2,5 milioane de vizite în ambulatoriu la furnizorii de servicii medicale în fiecare an. O pătrime dintre aceste femei vor suferi sechele grave pe termen lung şi toate sunt expuse riscului de recidivă.1

Costurile sociale şi fizice ale BIP sunt de asemenea semnificative: riscul de sarcină ectopică creşte de şase ori după un singur episod de BIP şi există un risc estimat de 13% de infertilitate după o infecţie şi un risc de 70% după trei infecţii.2 Din aceste motive, precum şi costurile, prevenirea şi îngrijirea agresivă pe spectru complet a fazei acute sunt vitale.

Etiologie

Se ştie că mai multe organisme (enumerate în Tabelul 197-13) sunt implicate în etiologia BIP, dar GC şi CT sunt cele mai frecvente. Din cauza complexităţilor şi inconsecvenţelor implicate în prelevarea de probe şi verificarea de laborator, este dificil să se facă declaraţii definitive despre agenţii cauzali din PID. Infecţiile asimptomatice cu chlamydia sunt o cauză importantă a BIP. Aproximativ 1 milion de noi

TABELUL 197-1 Microorganisme implicate în boala inflamatorie pelvină

Date de la Karchmer AW. Boli cu transmitere sexuală. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1996:7:XXII-10-13.

infecţiile cu GC apar anual în Statele Unite. Peste 4 milioane de infecţii apar anual din cauza CT. Incidenţa reală a infecţiei CT este probabil mai mare, deoarece nu toate statele necesită raportare. O proporţie mai mare de PID a fost atribuită CT decât GC.4

Neisseria gonoree

Incidenţa GC în Statele Unite a crescut cu un factor de 2,7 din 1960 până în 1980.5 Infecţia a atins proporţii pandemice în Statele Unite, unde se estimează că pentru fiecare caz raportat, patru cazuri rămân neraportate. contactul cu femei simptomatice.7 În plus, se estimează că 80% dintre bărbaţii şi femeile expuşi la gonococ vor dezvolta infecţii.8

Pentru o specie aparent delicată şi pretenţioasă, Neisseria are abilităţi infecţioase impresionante, preferând epiteliile umane columnare şi de tranziţie. În mai puţin de 1 oră după actul sexual, gonococul se poate stabili pe mucoasa uretrală, unde rezistă cu succes la fluxul de urină.9 Locurile preferate din tractul genital inferior feminin sunt glandele Bartholin şi Skene, uretra şi canalul endocervical. apar prin canalele vasculare şi limfatice subendoteliale.2 Poate că cea mai comună metodă de răspândire este totuşi prin vector: GC ataşat spermatozoizilor sunt transportaţi fizic în trompele uterine.6 Agenţii patogeni primari pot pătrunde şi în tractul superior din menstruaţia retrogradă sau contracţiile uterine în timpul actului sexual.10

În stare acută, gonococii şi limfocitele polimorfonucleare se acumulează în ţesutul conjunctiv subepitelial, ducând la distrugerea neregulată a mucoasei supraiacente. tuburi.12 Cu toate acestea, ele pot fi nu doar supravieţuitoare, ci şi prospere. Coborârea microbilor dincolo de suprafeţele examinate îngreunează detectarea.12

Se ştie că apar infecţii concomitente cu GC.13 Unii cercetători au propus chiar că rolul principal al GC pare să fie de a deschide calea invadatorilor secundari din flora vaginală normală, permiţând accesul la tractul superior.14 Infecţia asociată va fi frecvent CT, dar poate fi prezentă şi o suprainfecţie, caz în care se va descoperi că bacteriile anaerobe sunt colonizate ca bine13.

Chlamydia trachomatis

În Statele Unite, se estimează că 20% până la 30% din cazurile de BIP sunt cauzate de CT.3,15 În plus, un studiu a constatat că acuta

Un studiu de 5 ani efectuat în Suedia urbană a arătat că, în ciuda unei scăderi a incidenţei BIP gonococică, numărul total de cazuri de BIP acută a fost neschimbat sau chiar a crescut în ultimul an de studiu. Cu toate acestea, majoritatea celorlalte studii finalizate până în prezent arată procente mult mai mici. Aceste cifre se vor schimba, fără îndoială, pe măsură ce tehnologia de diagnostic se va îmbunătăţi şi prezentarea clinică a CT este mai larg înţeleasă.

Infecţii anaerobe

Anaerobii sunt organismele cel mai frecvent izolate din trompele uterine sau din culmile pacienţilor cu BIP.19 Bacteriile anaerobe probabil nu sunt agenţii cauzali principali, ci mai degrabă oportunişti, stabilindu-se în ţesuturile apărate fără succes.

Infecţiile anaerobe se găsesc frecvent la gazdele imunocompromise şi sunt în general de origine endogenă.20 Colul uterin şi vaginul unei femei normale sănătoase conţin atât bacterii anaerobe, cât şi aerobe.21 Infecţiile anaerobe se instalează mai des la pacienţii în vârstă şi la femeile cu antecedente de BIP.5

Alte Organisme

Organismele aerobe facultative găsite în fluidele tuboperitoneale de la femeile cu salpingită au inclus coliformi, H. influenzae, S. specie şi M. hominis.22

M. hominis nu a fost demonstrat ca un singur agent etiologic, ci mai degrabă pare a fi un contributor comun la mediul polimicrobian care este adesea descoperit în PID. Un studiu a descoperit M. hominis în culturi de col uterin de la 81% dintre pacientele cu GC şi 64% dintre cele fără GC.23

Complicaţii

Există consecinţe fizice grave pentru femeile care au avut BIP. S-a estimat că, în starea postinfecţie, una din patru femei suferă de una sau mai multe sechele precum dureri abdominale, infertilitate sau sarcină extrauterină.5 Dispareunia este un simptom care adesea nu este investigat, dar care, atunci când se pun întrebări relevante, se întâlneşte frecvent la pacientul post-IPD.

Moartea din salpingită este rară şi se datorează în general rupturii abcesului tubo-ovarian cu peritonită ulterioară. O rată a mortalităţii de 5,2% până la 5,9% a fost calculată pentru abcesele tubo-ovariene; înainte de 1950, mortalitatea era de 80% până la 100%.24,25 O mai bună înţelegere diagnostică a acestei complicaţii, tratamentul cu antibiotice şi intervenţia chirurgicală promptă au îmbunătăţit fenomenal atât statisticile de morbiditate, cât şi de mortalitate.

Sindromul Fitz-Hugh-Curtis este o perihepatită care complică starea primară a BIP. Adeziunile caracteristice de corzi de vioară ataşează ficatul de peretele abdominal.20,26 Aceste aderenţe se datorează peritonitei locale care implică suprafaţa anterioară a ficatului şi peretele abdominal adiacent.27 Din punct de vedere istoric, GC a fost considerată a fi principalul contributor la acest sindrom, dar CT se găseşte acum mai frecvent.20,21.

Infertilitatea este o preocupare serioasă. Odată ce o femeie a avut PID, ea este expusă riscului de atacuri suplimentare. Acest lucru se datorează în parte pentru că, după ce trompele uterine au fost deteriorate de procesul infecţios, mecanismele normale de apărare sunt afectate. S-a constatat că reinfecţia este cea mai importantă cauză a infertilităţii după BIP.28 Un studiu care a comparat rata infertilităţii nechirurgicale din 1973 cu cea din 1976

a observat o creştere de 45%. Aceasta se traduce la 122.000 de cupluri infertile pe an.29 Această incidenţă crescută este în concordanţă cu epidemia concomitentă a bolilor cu transmitere sexuală (STD) asociate cu BPT.

O analiză statistică alarmantă a arătat că pentru fiecare 1000 de fete născute în 1950, un total de 138 au avut una sau mai multe crize de PID până la vârsta de 30 de ani; 26 au fost infertili din cauza BIP; iar 9 au avut o intervenţie chirurgicală pentru sarcină ectopică.5 Mai mult, s-a postulat că până în anul 2000 va exista un episod de salpingită pentru fiecare două femei care ating vârsta reproductivă în 197021.

Sarcina ectopică este o sechele severă, iar orice femeie cu antecedente de BIP se confruntă cu un risc crescut de şapte până la zece ori. 9,5 ani, 12,8% au fost infertili după o infecţie, 35,5% după două infecţii şi 75% după trei infecţii. Acelaşi studiu a arătat că 1 din 24 de femei cu BIP va avea o sarcină extrauterină.30

Factori de risc

Pe lângă factorul evident al contactului sexual, principalii factori de risc sunt vârsta, utilizarea sau antecedentele de utilizare a unui dispozitiv intrauterin (DIU) şi antecedentele de BIP. Un „debut sexual" anterior plasează o tânără într-un grup cu risc ridicat pentru BIP, mai ales atunci când există mai mulţi parteneri sexuali. Riscul la tinerii de 15 ani activi sexual este de 1 din 8, în timp ce la vârsta medie de 24 de ani este de 1 din 80.5 O ipoteză interesantă pentru aceste date este că mucusul cervical la femeia mai tânără poate fi dominat de estrogeni, creând un mediu mai accesibil agenţilor patogeni. relaţii.21

O femeie se confruntă cu un risc crescut de BIP dacă foloseşte un DIU. Utilizatorii de contraceptive orale (CO) sunt oarecum mai puţin probabil să aibă GC; pe de altă parte, au un risc crescut de invazie cu chlamydia. Controlul naşterii rămâne o problemă puternică, metodele de barieră fiind tehnicile de alegere din cauza riscului scăzut de PID. De asemenea, trebuie remarcat faptul că un autor a inclus propria sa observaţie clinică conform căreia femeile din practica sa care au vasectomizat bărbaţi ca parteneri au dezvoltat doar rar BIP.31

Ultimul factor de risc care trebuie luat în considerare este iatrogenul. Acest lucru se întâmplă atunci când procedurile invazive au introdus agenţi patogeni sau, într-un alt mod, au perturbat flora tractului şi au indus PID. Printre aceste proceduri se numără următoarele:

Dilatarea colului uterin

Avort

Chiuretaj

Insuflaţia tubară

Histerosalpingografie

Inserarea unui DIU

Un spital din Lund, Suedia, a raportat că 15% dintre cazurile sale de BIP au fost iatrogenice. Acest lucru indică faptul că PID poate să nu fie strict un STD.20

Accesul agentilor patogeni la tractul superior feminin

Calea prin care agenţii patogeni au acces la tractul superior feminin a fost explorată abia recent. Menstruaţia, sperma şi trichomonadele s-au dovedit a fi importante în transportul agenţilor patogeni în salpinx.

Adesea, debutul menstruaţiei corespunde cu debutul unui episod de PID. Infecţiile care apar în jurul menstruaţiei tind să fie GC, mai degrabă decât CT, o curiozitate clinică care în cele din urmă poate arunca lumină asupra etiologiei. O ipoteză este că regurgitarea menstruală ajută la răspunsul inflamator prin purtarea epiteliului endometrial dezlipit, care poate avea ataşat GC sau CT intracelular. Aceste organisme pot prolifera apoi în epiteliul tubar sau pe suprafeţele peritoneale.10,32.

Sperma umană s-a dovedit a fi o variabilă interesantă şi cu mai multe faţete în precipitarea PID. Unele dintre cercetări vizează bacteriospermia ca o cauză a infertilităţii la bărbaţi, constatări care sunt în mod clar relevante pentru PID. Din ce în ce mai mult, cercetările BTS observă incidenţa purtătorilor de sex masculin asimptomatici.6,7,31,33'36 Un studiu populaţional mare a descoperit că 66% până la 75% dintre bărbaţii care au fost testaţi pozitiv pentru GC au fost asimptomatici.7

Conceput să călătorească în timpul actului sexual, sperma serveşte şi ca vectori eficienţi. Cercetătorii au analizat această interacţiune de bază dintre un bărbat şi o femeie prin intermediul unui experiment de laborator. Ei au introdus organisme în tuburile capilare care conţin mucus cervical, fie singure, fie cu adaos de spermatozoizi, şi au observat motilitatea microbiană. Mucusul cervical fusese deja considerat o barieră mecanică şi imunologică eficientă între flora abundentă a vaginului şi tractul superior, iar rezultatele testelor au confirmat această idee. Cu toate acestea, ei au demonstrat, de asemenea, că organismele ataşate spermatozoizilor ar putea traversa cu uşurinţă lungimea coloanei de mucus. Acest lucru poate fi deosebit de important în timpul menstruaţiei, deoarece migrarea spermatozoizilor a fost observată prin plasma menstruală, dar nu în timpul fazei luteale sau prin mucusul cervical al sarcinii.

Microscopia electronică a produs dovezi fotografice uimitoare ale organismelor ataşate la spermatozoizi.6,37 Mecanismul observat cu piliated GC este că pili se răsucesc împreună cu cozile spermatozoizilor într-un aranjament frânghie într-o pânză de păianjen în jurul bacteriilor. Spermatozoizii au fost găsiţi, de asemenea, strâns asociati cu citomegalovirus, Toxoplasma, Ureaplasma urealyticum,32 şi CT.38

Trichomonadele mobile servesc ca un alt transportator al PID. Ele pot urca de la vagin la trompele uterine, purtând invadatori suplimentari. De fapt, s-a observat că trichomonadele

nu sunt niciodată izolate de la oameni atunci când contaminarea bacteriană grea este absentă.32

P DIAGNOSTIC

Durerea pelvină sau abdominală inferioară este cel mai sigur simptom al BIP; din păcate, însă, nu este specific. Sensibilitatea rebound nu este raportată în mod fiabil; sensibilitatea la mişcarea colului uterin şi sensibilitatea anexală sunt mult mai frecvente. Tabloul clinic al diferitelor tipuri de PID poate induce cu uşurinţă în eroare. Într-un studiu amplu, diagnosticul clinic de BIP a fost confirmat la laparoscopie la doar 65% dintre pacienţi. Apendicita, corpul galben hemoragic, endometrioza pelviană, sarcina ectopică, adenita mezenterică şi tumorile ovariene au reprezentat 12%, în timp ce 23% au fost considerate a fi normale.39 Mulţi pacienţi cu PID au semne şi simptome atipice, iar unii nu au semne sau simptome deloc.

Femeia cu GC poate părea mai toxică şi febrilă şi poate manifesta leucocitoză, în timp ce PID cauzată de CT îi poate da o viteză de sedimentare (VSH) crescută. Majoritatea episoadelor de PID gonococică apar la sau la scurt timp după menstruaţie.40 PID gonococică are un tablou clinic în general mai sever, dar leziunile tisulare şi sechelele pe termen lung pot fi mai severe în CT. Această încercare de diferenţiere a tablourilor clinice devine lipsită de sens, desigur, în prezenţa infecţiilor mixte.

TABELUL 197-2 Semne şi simptome frecvente în boala inflamatorie pelvină acută

Date de la Karchmer AW. Boli cu transmitere sexuală. În Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 1996:7:XXII-10-13.

Orice secreţie mucopurulentă ar trebui să producă organisme sensibile la oxigen, deoarece mirosul neplăcut este considerat diagnostic al infecţiei anaerobe. Orice femeie care are o astfel de scurgere are probabil BIP bine dezvoltată, cu anaerobi oportunişti în urma invadatorilor primari.28 Caseta 197-1 prezintă diagnosticele diferenţiale ale BIP. Condiţiile potenţial letale de luat în considerare includ sarcina ectopică, abcesul tubo-ovarian, ruptura chistului ovarian cu hemoragie şi apendicita.

În lumina sindromului Fitz-Hugh-Curtis, simptomele din cadranul drept sus la o femeie activă sexual pot fi un semn indirect de infecţie genitală. Durerea are de obicei un debut brusc şi poate umbri semnele şi simptomele BIP subiacente.27

În cazul rupturii unui abces tubo-ovarian, se poate observa o exacerbare bruscă severă a durerii. Durerea se referă la partea rupturii şi este de obicei urmată de peritonită generalizată şi colaps. Durerea de umăr poate fi prezentă. Pulsul va fi probabil crescut

disproporţionat cu febra şi este frecvent până la 170.25 Operaţia chirurgicală trebuie efectuată în decurs de 12 ore sau mortalitatea devine probabilă.

O istorie atentă este, ca întotdeauna, nepreţuită. Factorii de risc şi istoricul pacientului trebuie evaluaţi pentru probabilitatea de infecţie cu un organism cu transmitere sexuală. Pacientul trebuie chestionat despre orice partener sexual nou, metoda de contracepţie şi proceduri medicale recente. Sursa, severitatea şi caracteristicile durerii pelvine/abdominale trebuie evaluate. Trebuie luată în considerare şi cervicita mucopurulentă, iar colul uterin trebuie cultivat pentru GC şi CT.

Tratamentul empiric al PID trebuie iniţiat la femeile tinere active sexual şi la alte femei cu risc de BTS dacă suferă de dureri pelvine sau abdominale inferioare, dacă nu poate fi identificată nicio cauză pentru alte simptome decât PID şi dacă unul sau mai multe dintre următoarele criterii minime sunt prezente la examenul pelvin:

• Sensibilitate la mişcarea colului uterin sau sensibilitate a uterului sau sensibilitate anexală

Temperatura orală peste 101°F sau 38,3°C

Secreţii mucopurulente anormale cervicale sau vaginale

Prezenţa unui număr abundent de leucocite la microscopia salină a secreţiilor vaginale

Viteza crescută de sedimentare a eritrocitelor

Proteina C reactivă crescută

Documentaţia de laborator a infecţiei cervicale cu GC sau CT Se sugerează următoarele criterii de spitalizare:

Urgenţele chirurgicale (de exemplu, apendicita) nu pot fi excluse.

Pacienta este însărcinată.

Pacientul nu răspunde clinic la terapia antimicrobiană orală.

Pacientul nu este capabil să urmeze sau să tolereze un regim oral în ambulatoriu.

Pacientul are o boală severă, greaţă şi vărsături sau febră mare.

Pacienta are un abces tubo-ovarian.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Criteriile de spitalizare includ urgenţă chirurgicală sau pacient cu apariţie septică, sarcină, eşecul de a răspunde la antibioticele orale şi suspiciunea de abces tubo-ovarian. Trimiterea este necesară dacă diagnosticul este incert sau ameninţă o urgenţă chirurgicală. În cazul în care medicul decide să nu se spitalizeze, se poate încerca un regim de antibioticoterapie combinat cu terapiile de susţinere discutate mai târziu, dacă starea clinică şi de laborator a

pacientului poate fi reevaluată în 48 până la 72 de ore. Valorile de laborator şi criteriile obiective ale pacientului ar trebui să direcţioneze întregul tratament în faza acută. CDC lasă la latitudinea medicului individual să decidă asupra severităţii bolii şi asupra tratamentului optim. Orientările sale spun că „Majoritatea experţilor încurajează spitalizarea şi tratamentul cu antibiotice intravenoase".

Antibiotice

PID este un sindrom complex, cu prezentări inconsistente şi variabile la diferite femei şi care include o serie de simptome şi microorganisme etiologice. Din acest motiv, sunt utilizate regimuri cu antibiotice cu spectru larg care permit o oarecare flexibilitate din partea medicului. Regimurile sunt adaptate pe baza severităţii clinice şi a rezultatelor de laborator, conformităţii pacientului, costului medicamentelor şi disponibilităţii medicamentelor. Deoarece unele antibiotice acoperă un singur organism, recomandările CDC pentru ambulatoriu iau în considerare activitatea anaerobă limitată a oricărui regim.

Tratament oral

Terapia orală poate fi luată în considerare pentru femeile cu BIP acută uşoară până la moderat severă, deoarece rezultatele clinice în rândul femeilor tratate cu terapie orală sunt similare cu cele ale femeilor tratate cu terapie parenterală. Femeile care nu răspund la terapia orală în decurs de 72 de ore trebuie reevaluate pentru a confirma diagnosticul şi trebuie să li se administreze terapie parenterală (vezi Caseta 197-2).

Cincisprezece la sută dintre femeile cu BIP nu răspund la tratamentul antimicrobian primar, 20% au cel puţin o recidivă şi 15% sunt infertile.19

Având în vedere natura polimicrobiană a PID, complexitatea izolării, tulpinile de microorganisme rezistente la antibiotice şi realităţile ratei de recurenţă cu utilizarea antibioticelor, o abordare care combină îmbunătăţirea sistemului imunitar şi terapiile netoxice concomitent cu antibioticele pare bună. Cu toate acestea, nu există terapii bazate pe dovezi care să utilizeze terapii naturale exclusiv pentru

tratamentul BIP. Antibioticele pot ajuta în prima fază a tratamentului, dar este posibil să nu ofere o intervenţie suficientă pentru devastarea care apare în mod regulat în urma infecţiei primare.

Medicina Fizica

Diatermie

În anii 1920 şi 1930, diatermia pulsată, de înaltă frecvenţă a fost raportată pentru prima dată a fi benefică în tratamentul femeilor cu BIP.41-43.

Pulsul de energie electrică pentru o perioadă scurtă de timp (65 mcs la fiecare 1600 mcs) la intensitate mare realizează rezultatul terapeutic dorit fără hiperpirexia asociată de obicei cu diatermia. Recuperarea locală este îmbunătăţită, sistemul reticuloendotelial este stimulat şi

fracţiile gamma-globulinei sunt crescute.21 Nu există cercetări moderne cu privire la utilizarea acestei terapii, iar practicienii ar trebui să fie foarte precauţi în utilizarea acesteia ca substitut pentru terapia cu antibiotice.

Băi de şezut

În mod tradiţional, băile de şezut au fost o componentă importantă a tratamentului naturist al BIP. Baia de şezut de contrast este utilizată în principal pentru a creşte circulaţia pelvină, pentru a aduce un aflux de macrofage în zonă şi pentru a asigura decongestionarea reacţiei inflamatorii pelvine (pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 40).

Suplimente nutritive

Vitamina C

Vitamina C poate fi utilă în tratamentul femeilor cu BIP din următoarele motive:

Efectele sale antiinflamatorii ajută la scăderea distrugerii ţesuturilor.

Sprijinul său pentru repararea ţesutului de colagen ajută la prevenirea răspândirii infecţiei (mai ales important în infecţiile GC, care se pot răspândi prin ţesutul conjunctiv subepitelial, ducând la dezorganizarea matricei de colagen8).

• Activitatea sa fibrinolitică ajută la prevenirea cicatricilor pelvine.

Beta-caroten

Ovarul normal are o concentraţie mare de beta-caroten. Deoarece aceste structuri sunt bombardate de inflamaţie şi de compania nedorită a microbilor agresivi, este esenţial să se menţină nivelurile optime de caroten pentru a permite o apărare optimă. Beta- P

carotenul potenţează efectele benefice ale interferonului şi intensifică P

numeroase alte funcţii imunitare, cum ar fi nivelurile de anticorpi şi activitatea Q WBC.44,45 Beta-carotenul este, de asemenea, important ca un antioxidant, ajutând la limitarea leziunilor celulare induse de procesul inflamator (a se vedea capitolul 69 pentru o discuţie completă despre acest nutrient).

Bromelainã

Bromelaina trebuie considerată o componentă importantă a regimului de tratament. Exudatul anexal în PID supurează frecvent pentru a forma abcese. Dacă iritaţia ţesuturilor este ameliorată sau ameliorată în timpul etapei acute, o mare parte din exsudat poate fi absorbită şi se vor forma mai puţine aderenţe.41 Se vor forma aderenţe pe măsură ce exudatul persistă, structurile fiind copleşite de inflamaţie. De asemenea, după rezoluţie, poate apărea aglutinarea pliului vilos din lumenul tubului, rezultând cicatrici şi ocluzie tubară.6

Bromelaina activează fibrinoliza, care poate diminua foarte mult sechelele durabile ale exudatului inevitabil. Bromelaina demonstrează, de asemenea, proprietăţi antimicrobiene, iar un studiu italian a arătat că pătrunde în salpinx46 (a se vedea capitolul 71 pentru discuţii suplimentare).

Probioticele

Când indivizii iau antibiotice, microflora gastrointestinală, vaginală şi a vezicii urinare sunt perturbate. Acest lucru poate provoca efecte secundare

cu utilizarea antibioticelor sau după o astfel de utilizare, inclusiv diaree, vulvovaginită candida şi cistita acută. Probioticele sunt, în general, definite ca microorganisme vii a căror funcţie depinde de capacitatea unei tulpini de a beneficia gazda atunci când este administrată pe cale orală.

Există multe specii şi tulpini despre care s-a dovedit că au proprietăţi adezive şi pot prolifera în aceste organe şi astfel împiedică creşterea excesivă oportunistă, precum şi efectele secundare ale antibioticelor şi, de asemenea, restabili microflora normală. Nicio specie sau tulpină nu poate fi recomandată aici, dar produsele combinate care trebuie luate în considerare ar trebui să includă cel puţin unul sau mai multe dintre următoarele: Lactobacillus rhamnosus, L. plantarum, L. rheuteri, L. acidophilus, Bifidobacterium bifidum, B. lactis, B. breve şi B. longum.

Medicamente botanice

S-a demonstrat că multe plante botanice au efecte antimicrobiene şi imunostimulatoare. Extractele de alicină din usturoi, focă de aur şi rădăcină de struguri din Oregon şi echinaceea ar trebui considerate cel puţin ca parte a unui plan de tratament şi ca adjuvanti la terapia antiobiotică.

Pachete de epuizare vaginala

Folosirea pachetului de depleţie vaginală a fost din istorie o parte a tratamentului tradiţional PID, deoarece promovează drenajul exudatului din ţesuturile implicate. (Acest lucru este discutat mai detaliat în Anexa 12.) De asemenea, poate stimula celulele imune din vagin pentru a oferi o primă linie de apărare.

Hydrastis canadensis

Proprietăţile antimicrobiene specifice de potenţare imună şi natura generală antibacteriană a sigiliului de aur îl fac indispensabil în îngrijirea BIP. Deoarece Hydrastis canadensis este, de asemenea, un troforestor al membranelor mucoase, planta trebuie utilizată pe toată perioada de reabilitare. (H. canadensis este discutat mai detaliat în capitolul 97.)

Prevenirea

Prevenirea BTS este o problemă extrem de importantă pentru toate femeile active heterosexuale şi bisexuale. Femeia fără antecedente de PID ar trebui să fie în continuare îngrijorată de populaţia semnificativă de bărbaţi purtători asimptomatici de BTS. Alegerea controlului naşterii este esenţială. Femeile care folosesc metode contracepţionale de barieră au un risc mai scăzut de BIP.

Contraceptive orale

Un număr surprinzător de articole laudă utilizarea contraceptivelor orale (CO) pentru inhibarea lor aparentă a GC.21 Burnham19 a sugerat utilizarea OC după un prim episod de PID pentru a preveni recurenţa. Aparent, estrogenii creează un dop cervical mai gros, care oferă protecţie împotriva gonococilor.8,10 OC scad, de asemenea, lungimea şi volumul fluxului menstrual, scăzând astfel expunerea GC la acest mediu de cultură la îndemână.

Pe de altă parte, utilizatorii de OC au un risc mai mare de infecţii cu chlamydia.8,32,40,47 Progesteronul poate produce eversiune cervicală, expunând epiteliul columnar endocervical - ţesutul ţintă al CT.40 Estradiolul a fost implicat în suprimarea anticorpilor endocervicali necesari pentru rezoluţia cu estrogenul CT pe animale, un număr mai mare de experimente cu CT40. de celule cervicale infectate şi o durată mai lungă a infecţiei.48 Deoarece femeile probabil nu sunt expuse selectiv la GC versus CT, OC nu sunt recomandate.

Dispozitive intrauterine

DIU are o reputaţie proastă în PID.* Această reputaţie este un transfer de la fostul Dalkon Shield, care nu mai este disponibil. DIU actuale, cum ar fi Copper T şi Mirena, sunt în general considerate sigure. Cu toate acestea, utilizarea unui DIU este asociată cu un risc uşor crescut de BIP, mai ales în primele 4 luni de utilizare. Un DIU permite colonizarea bacteriilor pe suprafaţa sa, reducând simultan capacitatea imunologică locală.49 Dacă o femeie cu suspiciune de BIP are un DIU, acesta trebuie îndepărtat la 12 până la 24 de ore după iniţierea terapiei cu antibiotice pentru a preveni răspândirea infecţiei în timpul eliminării acestuia.

Metode de barieră

Metodele de contracepţie cu barieră sunt alegeri excelente pentru prevenirea BIP. Prezervativul este preferat protectoarelor cervicale, deoarece prin aceasta metoda spermatozoizii ajung mai rar in bolta vaginala.

Douături

Este de evitat dusurile la întâmplare, deoarece perturbă flora vaginală. Toate formele de dusuri mari cresc riscul de BIP şi pot determina urcarea organismelor în tractul genital superior.

Un studiu a comparat 100 de pacienţi consecutivi spitalizaţi pentru BIP cu 762 de control şi 119 femei suspectate de a avea BIP.50 Dusurile curente (definite ca orice duşuri în ultimele 2 luni) a fost mai frecventă în rândul celor cu BIP decât în rândul celor din ambele grupuri

de control. Printre duşurile actuale, PID a fost legată de frecvenţa duşurilor. Cei care au făcut duşuri de trei sau mai multe ori pe lună au avut de 3,6 ori mai multe şanse de a dezvolta BIP decât cei care au făcut duşuri de mai puţin de o dată pe lună.

Un studiu mult mai amplu a chestionat 6984 de femei cu vârsta peste 18 ani şi a constatat că 32% au spus că au făcut duş în săptămâna precedentă; 13% au raportat că fac duşuri regulate mai mult de o dată pe săptămână.51

Relaţii sexuale în timpul menstruaţiei

Nu se recomandă actul sexual în timpul menstruaţiei decât dacă se foloseşte prezervativ. Riscul de GC este crescut de pierderea dopului protector de mucus cervical şi de prevalenţa sângelui, mediu de elecţie pentru gonococ. Se crede, de asemenea, că endometrul oferă protecţie locală împotriva invaziei bacteriene, iar acest strat este cel care este îndepărtat în timpul menstruaţiei.

Fumat

Când 197 de femei spitalizate pentru prima lor infecţie cu PID au fost comparate cu 667 martori cu afecţiuni non-ginecologice, s-a constatat că fumătorii de ţigări, în comparaţie cu femeile care nu au fumat niciodată, aveau un risc crescut de BIP de 1,7, iar foştii fumători de ţigări aveau un risc crescut de 2,3. Nu a existat o relaţie doză-răspuns.52

Un studiu mai riguros a găsit rezultate similare. Acesta a fost un studiu populaţional, controlat pe cazuri, pe 131 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 şi 40 de ani care au fost tratate pentru primul episod de BIP, comparativ cu 294 de pacienţi selectaţi aleatoriu din aceeaşi organizaţie de întreţinere a sănătăţii. Fumatorii actuali, comparativ cu cei care nu au fumat niciodata, au avut un risc crescut de BIP. Femeile care fumau 10 sau mai multe ţigări pe zi au avut un risc mai mare decât cele care fumau mai puţin.53

Educaţie

Un medic ar trebui să analizeze semnele şi simptomele BIP cu toate femeile active sexual şi să încurajeze orice femeie să solicite sfat dacă pare să se potrivească cu tabloul clinic al BIP. Diagnosticul este

♦Referinţele 5, 16, 19, 22, 27, 54, 55.

mai uşor de făcut şi recuperarea mai rapidă atunci când tratamentul este instituit devreme.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Tratamentul constă în două faze, ambele fiind importante. Primul scop terapeutic este eliminarea tuturor agenţilor patogeni şi normalizarea microflorei anexei. Al doilea este reabilitarea ţesuturilor deteriorate.

Femeile ar trebui să evite actul sexual până când toate semnele şi simptomele sunt rezolvate şi partenerii lor de sex masculin au fost examinaţi şi trataţi. În plus, toţi partenerii

cu până la 2 luni înainte de îmbolnăvire ar trebui să fie examinaţi19 şi trataţi dacă se pune un diagnostic de BIP. Repausul crescut la pat trebuie să însoţească, de asemenea, toate formele de tratament.

Aceste terapii sunt recomandate ca adjuvanti la tratamentul adecvat cu antibiotice şi sprijinul imunitar, aşa cum sa discutat în capitolul 56.

Dieta

Toţi inhibitorii dietetici ai funcţiei imune (zahăr, alcool, grăsimi saturate, carbohidraţi simpli) trebuie limitaţi în timpul ambelor faze de tratament.

Suplimente

Beta-caroten: 100.000 UI/zi timp de 2 sau mai multe luni

Vitamina E: 400 UI/zi timp de 3 luni

Vitamina C: 500 mg de patru ori pe zi în prima săptămână de tratament şi apoi a scăzut în 3 zile la 250 mg de trei ori pe zi

Clorofilă: 10 mg de grăsime/olisolubilă de patru ori pe zi timp de 1 lună

Bromelaină: 250 mg (1800 de unităţi de coagulare a laptelui [MCU]) de patru ori pe zi în prima săptămână şi de trei ori pe zi timp de 6 săptămâni

Supliment de probiotice: minim 1 miliard CFU pe zi, luaţi în considerare până la 24 miliarde CFU pe zi în timpul tratamentului cu antibiotice şi timp de 2 luni după aceea

Medicamente botanice

H. canadensis: 500 mg de extract solid (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi) de trei ori pe zi în timpul fazei acute; 250 mg de trei ori pe zi în timpul recuperării

Pachete vaginale: zilnic în timpul fazei acute până când există un răspuns clinic şi de laborator adecvat. După faza acută, pachetele vaginale trebuie folosite de trei ori pe săptămână, alternând cu duşuri cu clorofilă, timp de 3 săptămâni.

Medicina Fizica

Diatermie: diatermie pulsată, de mare intensitate, timp de 10 minute în zona suprapubiană, 10 minute peste ficat şi 10 minute în zona suprarenalei stângi (dreapta fiind probabil stimulată cu ficatul).

Băi de şezut: de una până la două ori/zi pe parcursul fazei acute. Băile de şezut contrastante sunt date în grupuri de trei modificări de la cald la rece. Sunt necesare două căzi separate în timpul acestui proces. Caldura este la 105oF la 115oF, rece la 55oF la 85oF, temperaturile depind de toleranţa pacientului. Tratamentul standard este de 3 minute la cald şi 30 de secunde la rece, acest ciclu fiind repetat de trei ori într-o singură şedinţă. Nivelul apei din

cada cu hidromasaj este setat cu 1 inch mai mare decât la rece. Este necesar un draperiu adecvat pentru a preveni răcirea. Ca la toate tratamentele de hidroterapie, se termină întotdeauna cu frigul.

REFERINȚE

Washington AE, Arno P, Brooks A. Costul economic al bolii inflamatorii pelvine. JAMA. 1986;255:1735-1738.

Dodson FS. Etiologia polimicrobiană a bolii inflamatorii pelvine acute şi regimurile de tratament. Rev Inf Dis. 1985;7:s6996-s7002.

Karchmer AW. Boli cu transmitere sexuală. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 1996:7:XXII-10-13.

Black C. Metode actuale de diagnostic de laborator al infecţiilor cu Chlamydia trachomatis. Clin Micr Rev. 1997;ian:160- 184.

Westrom L. Incidența, prevalența şi tendințele bolii inflamatorii pelvine acute şi consecințele acesteia în ţările industrializate. Am J Ob Gyn. 1980;138:880-892.

Spence M. Rolul gonococului în salpingită. J Repro Med. 1977;19:31-35.

Handsfield H, Lipman T, Harisch J, et al. Gonoreea asimptomatică la bărbaţi. N Engl J Med. 1974;290:117-123.

Ringsdorf W, Cheraskin E. Vitamina C şi vindecarea rănilor umane. Chirurgie bucală. 1985, martie: 231-233.

Ward M, Watt P, Robertson J. Trompele uterine umane: un model de laborator pentru infecţia gonococică. J Inf Dis. 1974;129:650-659.

Denhanm I. Boală inflamatorie pelvină. Austral Fam Phy. 1986;15:254-256.

McGee ZA, Stephens D, Hoffman LH,

et al. Mecanisme de invazie a mucoasei de către Neisseria patogenă. Rev Infect Dis. 1983;5(suppl 4):708-714.

Lip J, Burgoyne X. Flora bacteriană cervicală şi peritoneală asociată cu salpingita. Ob Gyn. 1966;28:561-563.

Cunningham FG, Hath J, Gilstrap L. Patogeneza bacteriană a bolii inflamatorii pelvine acute. Ob Gyn. 1978;52:161-164.

Chow A, Malkasian K, Marshall J, et al. Bacteriologia bolii inflamatorii pelvine acute. Am J Ob Gyn. 1974;122: 876-879.

Thompson S, Washington E. Epidemiologia infecţiilor cu Chlamydia trachomatis cu transmitere sexuală. Epid Rev. 1983;5:96-123.

Guderian AM, Trobough G. Reziduuri ale bolii inflamatorii pelvine la utilizatorii de dispozitive intrauterine: un rezultat al infecţiei cu dispozitivul intrauterin sau cu Chlamydia trachomatis? Am J Ob Gyn. 1986;154:497-503.

Forslin L, Falk V, Danielsson D. Modificări în incidenţa salpingitei acute gonococice şi nongonococice. Fr. J Vener Dis. 1978;54:247-250.

Pedowitz P, Bloomfield R. Abces anexial rupt. Am J Ob Gyn. 1964;88:721-729.

Urnes A, Stray-Pedersen B, Raknerud N. Raport de caz: ascita masivă ca complicaţie a perihepatitei subclinice şi a bolii inflamatorii pelvine. Acta Obstet Gyn Scand. 1986;65:277-278.

Wolner-Hanssen P, Westrom L, Mardh PA. Perihepatita si salpingita chlamidiana. Lancet. 1980;i:901-903.

Bartlett J. Infecţii anaerobe ale pelvisului. Clin Ob Gyn. 1979;21:351-359.

Curran J. Consecinţele economice ale bolii inflamatorii pelvine în SUA

Am J Ob Gyn. 1980;138:848-851.

Westrom L. Efectul bolii inflamatorii pelvine acute asupra fertilităţii. Am J Ob Gyn. 1975;121:707-713.

Toth A, O'Leary W, Ledger W. Evidence for microbial transfer by spermatozoa. Ob Gyn. 1982;59:556-559.

Kinghorn GR, Waugh MA. Utilizarea contraceptivelor orale şi prevalenţa infecţiei cu Chlamydia trachomatis la femei. Fr. J Vener Dis. 1981;57:187-190.

Lang D, Kummer J. Cytomegalovirus în spermă: observaţie în populaţii selectate. J Inf Dis. 1975;132:472-473.

Dahlberg B. Bacteriospermie asimptomatică. Urologie. 1976;VIII:563-566.

Lang D, Kummer J. Demonstration of cytomegalovirus in sperma. N Engl J Med. 1972;287:756-758.

Eschenbach DA. Boala inflamatorie pelvina acuta: etiologie, factori de risc si patogeneza. Clin Ob Gyn. 1976;19:147-169.

Gomez C, Stenback W, James A, et al. Ataşarea Neisseria gonorrhoeae la sperma umană. Br J Ven Dis. 1979;55:245-255.

Friberg J. Chlamydia ataşată la spermatozoizi. J Inf Dis. 1985;152:854.

Jacobson L, Westrom L. Diagnosticul obiectivat al bolii inflamatorii pelvine acute: valoarea diagnostică şi prognostică a laparoscopiei de rutină. Ob Gyn. 1969;105:1088.

Cromer B, Heald F. Boala inflamatorie pelviană asociată cu Neisseria gonorrhoeae şi Chlamydia trachomatis: corelate clinice. Sex Trans Dis. 1987;14:125-129.

Gellhorn G. Diatermia în ginecologie. JAMA. 1928 martie: 1005-1008.

Horowitz E, Derow D, Bierman W. Determinarea temperaturii în pelvisul feminin în timpul diatermiei. Sunt JM Sc. 1935;189:555-556.

Kottke F, Gullickson G, Erickson H, et al. Studiul valorii reactive a diatermiei cu undă lungă şi a diatermiei cu microunde pentru încălzirea pelvisului. Arch Phys Med Rehab. 1955 martie: 137-140.

Rhodes J. Acţiunea interferonului uman: reglare reciprocă de către acid retinoic şi beta-caroten. J Natl Cancer Inst. 1983;70:833-837.

Alexander M, Newmark H, Miller RG. Beta-carotenul oral poate creşte numărul de OKT4? celule din sângele uman. Scrisori Immunol. 1985;9:221-224.

Luerti M, Vignali M. Influenţa bromelainei asupra penetrării antibioticelor în uter, salpinx şi ovar. Drugs Exp Clin Res. 1978;4:45-48.

Washington AE, Gove S, Schachter J, et al. Contraceptive orale, infecţie cu Chlamydia trachomatis şi boală inflamatorie pelvină. JAMA. 1985;253:2446-2450.

Rank R, White H, Hough A. Efectul estradiolului asupra infecţiei genitale cu Chlamydia la femele de cobai. Infectează Imun. 1982;38:699-705.

Keith L, Berger G, Edelman D şi colab. Despre cauzalitatea bolii pelvine. Am J Ob Gyn. 1984;149:215-224.

Wolner-Hanssen P. Asocierea dintre dusurile vaginale şi boala inflamatorie pelvină acută. JAMA. 1990;263:1936-1941.

Tucker ME. Dusurile duse mari cresc riscul de boli inflamatorii pelvine. Ştiri Fam Pract. 1996; 15 august.

Marchbanks P, Lee NC, Peterson HB. Fumatul de ţigară ca factor de risc pentru boala inflamatorie pelvină. Am J Ob Gyn. 1990;162:639-644.

Scholes D. Fumatul actual de ţigară şi riscul de boală inflamatorie pelvină acută. Am J Pub Health. 1992;82:1352-1355.

Burkman R. Utilizarea dispozitivelor intrauterine şi riscul bolii inflamatorii pelvine. Am J Ob Gyn. 1980;138:861-863.

Eschenbach D, Harnisch J, Holmes K. Patogeneza bolii inflamatorii pelvine acute: rolul contracepţiei şi alţi factori de risc. Am J Ob Gyn. 1980;128:838-850.

CAPITOLUL 198

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Detresă epigastrică la 45 până la 60 de minute după mese sau durere nocturnă; ambele ameliorate de alimente, antiacide sau vărsături

Sensibilitate epigastrică şi pază

Simptome cronice şi periodice

Analiza gastrică indică acidul în toate cazurile, cu hipersecreţie la aproximativ jumătate din pacienţii cu ulcer duodenal

Craterul ulcerului sau deformarea care apare de obicei la nivelul bulbului duodenal (ulcer duodenal) sau pilor (ulcer gastric) la radiografie sau la examenul cu fibre optice

Test pozitiv pentru sânge ocult în scaun

P CONSIDERAŢII GENERALE

Formarea ulcerului peptic are loc în stomac (ulcer gastric) şi în prima porţiune a intestinului subţire (ulcer duodenal). Ulcerele duodenale sunt mai frecvente, cu o prevalenţă estimată de 6% până la 12% în Statele Unite. Aproximativ 10% din populaţia SUA are dovezi clinice de ulcer duodenal la un moment dat în viaţă. Este de patru ori mai frecventă la bărbaţi decât la femei şi de patru până la cinci ori mai frecventă decât ulcerul gastric benign evident clinic.

Deşi simptomele unui ulcer peptic pot fi absente sau destul de vagi, majoritatea ulcerelor peptice sunt asociate cu disconfort abdominal observat la 45 până la 60 de minute după masă sau în timpul nopţii. În cazul tipic, durerea este descrisă ca roade, arsură, crampe, durere sau „arsuri la stomac”. Mâncarea sau utilizarea antiacidelor are ca rezultat, de obicei, o mare uşurare. La vârstnici, prezentarea bolii ulcerului peptic poate fi, de asemenea, subtilă şi atipică în comparaţie cu cea la pacienţii mai tineri, ceea ce duce la o întârziere a diagnosticului.

Chiar dacă ulcerele duodenale şi gastrice apar în locuri diferite, ele par a fi rezultatul unor mecanisme similare. Mai exact, dezvoltarea unui ulcer duodenal sau gastric se datorează deteriorării factorilor de protecţie care căptuşesc stomacul şi duodenul.

În trecut, accentul s-a pus în primul rând pe secreţiile acide ale stomacului ca cauză principală atât a ulcerului gastric, cât şi a celui duodenal. Cu toate acestea, mai recent, accentul s-a pus pe bacteria Helicobacter pylori şi pe medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Acidul gastric este extrem de coroziv, cu un pH de 1 până la 3. Pentru a proteja împotriva ulcerelor, mucoasa stomacului şi a intestinului subţire este protejată de un strat de mucină. În plus, reînnoirea constantă a celulelor intestinale şi secreţia de factori care neutralizează acidul atunci când vine în contact cu stomacul şi mucoasa intestinală protejează, de asemenea, împotriva formării ulcerului.

Debitul excesiv de acid gastric este rareori un factor în ulcerul gastric, deoarece la aceşti pacienţi debitul de acid gastric este de obicei normal sau redus. În schimb, aproape jumătate dintre pacienţii cu ulcer duodenal au crescut debitul de acid gastric. Această creştere se poate datora unei creşteri a numărului de celule parietale. Ca grup, pacienţii cu ulcer duodenal au de două ori mai multe celule parietale decât martorii normale.

Chiar şi cu o creştere a producţiei de acid gastric, în circumstanţe normale există destui factori de protecţie pentru a preveni formarea ulcerului. Cu toate acestea, atunci când integritatea acestor factori de protecţie este afectată, se poate forma un ulcer. O pierdere a integrităţii poate fi cauzată de H. pylori, AINS, alcool, deficienţă de nutrienţi, stres şi mulţi alţi factori. Dintre aceşti factori, H. pylori şi AINS sunt de departe cei mai semnificativi.

Mai multe boli cronice au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de a dezvolta ulcer peptic. Acestea includ boala Crohn, insuficienţa renală cronică, ciroza hepatică, fibroza chistică, boala pulmonară obstructivă cronică, mastocitoza sistemică (o afecţiune în care există prea multe mastocite imunitare în organism) şi tulburările mieloproliferative (policitemia vera, leucemia mielogenă cronică, metatrogenia mieloidă şi agnoplasia esenţială1).

Helicobacter pylori

Rolul H. pylori în boala ulcerului peptic a fost investigat pe larg. S-a demonstrat că 90% până la 100% dintre pacienţii cu ulcer duodenal, 70% cu ulcer gastric şi aproximativ 50% dintre cei peste 50 de ani sunt pozitivi pentru H. pylori.2 Cu toate acestea, peste 80% dintre H. pylori - persoanele infectate nu dezvoltă niciodată un ulcer3. conferă risc citotoxic suplimentar pentru patologiile gastrice4, informaţiile contradictorii justifică cercetări ulterioare.5,6 Prezenţa H. pylori este determinată prin testarea nivelului de anticorpi împotriva H. pylori în sânge sau salivă sau prin cultivarea materialului colectat în timpul unei endoscopie precum şi măsurarea respiraţiei pentru uree.

Debitul gastric scăzut, precum şi conţinutul scăzut de antioxidanţi în mucoasa gastrointestinală se crede că predispun la colonizarea H. pylori. Aceasta creşte pH-ul gastric, creând astfel un scenariu de feedback pozitiv şi crescând probabilitatea de colonizare a stomacului şi a duodenului cu alte organisme.7

Aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Aspirina şi alte AINS sunt asociate cu un risc semnificativ de ulcer peptic. În plus, combinaţia dintre utilizarea AINS şi fumatul este deosebit de dăunătoare pentru pacientul cu ulcer.8 Deşi majoritatea studiilor care documentează frecvenţa relativă a ulcerelor peptice ca o consecinţă a utilizării AINS s-au concentrat pe AINS în tratamentul artritei şi durerilor de cap, riscul de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic a fost recent evaluat pentru doze de aspirina150, zilnic30. şi 75 mg— doze recomandate în mod obişnuit pentru prevenirea atacurilor de cord şi a accidentelor vasculare cerebrale.9

Un studiu efectuat la cinci spitale de testare din Anglia a constatat un risc crescut de sângerare gastrointestinală din cauza ulcerului peptic la toate nivelurile de dozare. Cu toate acestea, doza de 75 mg/zi a fost asociată cu 40% mai puţine sângerări decât 300 mg/zi şi cu 30% mai puţine sângerări decât 150 mg/zi. Cercetătorii au concluzionat: „Niciun regim profilactic de aspirină utilizat în mod convenţional nu pare lipsit de riscul de complicaţii ale ulcerului peptic".

Deşi a existat o reducere a ulcerelor induse de AINS odată cu dezvoltarea inhibitorilor selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Rofecoxib, Celecoxib) pentru afecţiunile artritice, ulcerele induse de aspirină continuă să rămână o problemă continuă din cauza utilizării crescute a aspirinei pentru protecţia împotriva evenimentelor cardiovasculare.8

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Persoanele care se confruntă cu orice simptome de ulcer peptic au nevoie de îngrijire medicală competentă. Complicaţiile ulcerului peptic, cum ar fi hemoragia, perforaţia şi obstrucţia reprezintă urgenţe medicale care necesită spitalizare imediată.

Evident, cel mai bun tratament al unui ulcer peptic presupune identificarea factorului cauzal şi eliminarea corespunzătoare a acestuia.

Factorii stilului de viaţă

Stresul şi emoţiile

Stresul este considerat universal a fi un factor important în patogeneza ulcerului peptic. Cu toate acestea, această credinţă se bazează pe observaţii necontrolate. Literatura medicală este controversată şi fiecare încercare substanţială de a examina această ipoteză a fost plină de erori metodologice.10

Această problemă este şi mai complicată de observaţia că bărbaţii şi femeile cu ulcer peptic par să aibă profiluri psihologice distinct diferite. În plus, mai multe studii au arătat că

numărul de evenimente de viaţă stresante nu este semnificativ diferit la pacienţii cu ulcer peptic în comparaţie cu martorii selectaţi cu grijă, fără ulcer. Aceste date sugerează că nu doar cantitatea de stres, ci mai degrabă răspunsul pacientului la acesta este factorul semnificativ. Un studiu prospectiv amplu pe 4000 de persoane care nu aveau antecedente de ulcer peptic a arătat că cei care au perceput un stres mai semnificativ în viaţa lor au avut un risc crescut de a dezvolta ulcer peptic11 (a se vedea capitolul 60 pentru o discuţie mai completă).

Factorii psihologici sunt probabil importanţi la unii pacienţi cu ulcer peptic, dar nu şi la alţii. Ca grup, pacienţii cu ulcer au fost caracterizaţi ca având tendinţa de a reprima emoţiile, pacienţii ar trebui încurajaţi să descopere exprimări plăcute de autoexprimare şi emoţie.

Fumat

Frecvenţa crescută, răspunsul scăzut la terapia ulcerului peptic şi o mortalitate crescută din cauza ulcerului peptic sunt toate legate de fumat. Trei mecanisme postulate pentru această asociere sunt următoarele11:

Scăderea secreţiei pancreatice de bicarbonat (un neutralizator important al acidului gastric)

Reflux crescut de săruri biliare în stomac

Accelerarea golirii gastrice in duoden

Sărurile biliare sunt extrem de iritante pentru stomac şi porţiunile iniţiale ale duodenului. Refluxul de sare biliară indus de fumat pare a fi cel mai probabil factor responsabil pentru incidenţa mai mare a ulcerului peptic în rândul fumătorilor. Cu toate acestea, aspectele psihologice ale fumatului sunt de asemenea importante, deoarece anxietatea cronică şi stresul psihologic asociate cu fumatul par să înrăutăţească activitatea ulcerului.

Factori nutriţionali

Alergie alimentară

Dovezile clinice şi experimentale indică alergia alimentară ca factor etiologic principal.12-15 Leziunile ulcerului peptic şi reacţia Arthus (un răspuns inflamator local datorat depunerii complexelor imune în ţesuturi) prezintă aceleaşi modificări microanatomice.2 Într-un studiu, 98% dintre pacienţii cu dovezi radiografice de ulcer peptic au prezentat un alt studiu al tractului alergic şi respirator superior14. 25 din 43 de copii alergici au avut ulcere peptice diagnosticate cu raze X.15 Clinic, o dietă de eliminare a fost folosită cu mare succes în tratarea şi prevenirea ulcerelor recurente.13,14 Alergia alimentară este, de asemenea, în concordanţă cu rata ridicată de recurenţă a ulcerului peptic.

În mod ironic, mulţi oameni cu ulcer peptic se calmează consumând lapte, un aliment foarte alergic. Laptele ar trebui evitat numai pe această bază. Cu toate acestea, există dovezi suplimentare care sugerează că laptele ar trebui evitat de către pacienţii cu ulcer peptic; de

exemplu, studiile populației arată că, cu cât este mai mare consumul de lapte, cu atât este mai mare probabilitatea de ulcer, iar laptele crește semnificativ producția de acid gastric.16

Fibră

O dietă bogată în fibre și săracă în zahăr rafinat este asociată cu o rată redusă de ulcere duodenale în comparație cu o dietă săracă în fibre.3 Utilizarea terapeutică a unei diete bogate în fibre la pacienții cu ulcer duodenal recent vindecat reduce rata de recurență la jumătate. mișcarea rapidă a acestei faze în duoden, care se observă în mod normal la pacienții cu ulcer. Deși s-a demonstrat că mai multe fibre folosite adesea pentru a suplimenta dieta (de exemplu, pectină, gumă de guar, psyllium) produc efecte benefice, o dietă bogată în alimente vegetale este cea mai bună.18,19.

Varză

Sucul de varză crudă a fost bine documentat ca având un succes remarcabil în tratarea ulcerului peptic.20-22 Un litru pe zi de suc proaspăt, luat în doze divizate, a dus la vindecarea totală a ulcerului în medie de numai 10 zile. Cercetările ulterioare au arătat că conținutul ridicat de glutamină al sucului este probabil responsabil pentru eficacitatea varzei în tratarea acestor ulcere. Într-un studiu clinic dublu-orb pe 57 de pacienți, 24 folosind 1,6 g/zi de glutamină, iar restul folosind terapie convențională (antiacide, antispastice, dietă, lapte și o dietă blândă), glutamina sa dovedit a fi cel mai eficient tratament. O jumătate dintre pacienții cu glutamină au prezentat vindecare completă (conform analizei radiografice) în decurs de 2 săptămâni, iar 22 dintre cei 24 au prezentat o ușurare completă și vindecare în decurs de 4 săptămâni.23 Deși mecanismul acestor rezultate nu este cunoscut, este postulat de autori că se datorează rolului glutaminei în biosinteza anumitor fragmente mucoproteine hexozamină. Acest lucru ar putea stimula sinteza mucinei, care ar beneficia de pacienții cu ulcer peptic.

În plus, izotiocianați din familia de varză, cum ar fi sulforafanul (SF), au demonstrat o activitate considerabilă împotriva H. pylori. Într-un studiu dublu-orb, 48 de pacienți infectați cu H. pylori au fost repartizați aleatoriu la hrăniri cu germeni de broccoli (70 g/zi; conținând 420 pmol de precursor SF) timp de 8 săptămâni sau la consumul unei greutăți egale de germeni de lucernă (fără SF) ca placebo. Intervenția cu germenii de broccoli, dar nu cu placebo a scăzut nivelurile de urază măsurate prin testul de respirație cu uree și antigenul scaunului H. pylori (ambele biomarkeri ai colonizării H. pylori) și pepsinogenii seric I și II (biomarkeri ai inflamației gastrice). Valorile au revenit la nivelurile inițiale la 2 luni după întreruperea tratamentului.24

Subcitrat de bismut

Bismutul este un mineral natural care poate acționa ca un antiacid; exercită și activitate împotriva H. pylori. Cel mai cunoscut și mai utilizat preparat de bismut este subsalicilatul de bismut (Pepto-Bismol). Cu toate acestea, subcitratul de bismut a produs cele mai bune rezultate împotriva H. pylori și în tratamentul ulcerului peptic.23,25 În Statele Unite, preparatele subcitrat de bismut sunt disponibile prin farmaciile de combinare (pentru a

găsi un farmacist de amestecare în zona dumneavoastră, sunaţi la Academia Internaţională de Farmacişti de Compounding la 1-800-92727-4).

Un avantaj cheie al preparatelor cu bismut faţă de abordările standard cu antibiotice pentru eradicarea H. pylori este că, deşi bacteriile pot dezvolta rezistenţă la diferite antibiotice, este puţin probabil să dezvolte rezistenţă la bismut. Pe măsură ce preocupările din comunitatea medicală cresc cu privire la eşecurile regimurilor actuale din cauza rezistenţei, devin necesare opţiuni de management nonfarmacologic.26 În India, de exemplu, 80% dintre izolatele de la 259 de pacienţi cu ulcer peptic testaţi au arătat rezistenţă la metronidazol.27

Deşi rezistenţa la ciprofloxacină şi tetraciclină a fost minimă (1% până la 4%) în acest studiu, este evident din istoricul medical recent că o rezistenţă mai mare la aceste antibiotice va continua să se dezvolte. Acest lucru face din bismutul o alegere raţională de tratament pentru a preveni dezvoltarea ulterioară a tulpinilor recalcitrante. Doza obişnuită de subcitrat de bismut este de 240 mg de două ori pe zi înainte de mese. Pentru subsalicilat de bismut, doza este de 500 mg de patru ori pe zi. Preparatele cu bismut sunt extrem de sigure atunci când sunt luate la dozele prescrise. Subcitratul de bismut poate provoca o întunecare temporară şi inofensivă a limbii, a scaunului sau a ambelor. Subsalicilatul de bismut nu trebuie luat de copiii care se recuperează de gripă, varicelă sau alte infecţii virale, deoarece poate masca greaţa şi vărsăturile asociate cu sindromul Reye, o boală rară, dar gravă.

Flavonoide

Se ştie că flavonoidele contracarează atât producţia, cât şi secreţia de histamină, un factor important în formarea ulcerului. Sunt consideraţi în general compuşi antialergici. Utilizarea acestor compuşi pare indicată în special datorită etiologiei alergice probabile a ulcerelor peptice.

Catechina, prin capacitatea sa de a inhiba histidin decarboxilaza, oferă activitate antiulceroasă. Studiile experimentale la cobai şi şobolani au demonstrat că catechina are activitate antiulceroasă semnificativă în diferite modele.28,29 Într-un studiu clinic uman, administrarea orală (1000 mg de cinci ori pe zi) a dus la scăderea nivelului de histamină în ţesutul gastric (determinat prin biopsie) la pacienţii normali şi la cei cu gastric şi duodenal, de asemenea, a fost demonstrat că ulcerul gastric şi duodenal29 a fost acut. Nivelurile histaminei, care cresc semnificativ la pacientii cu urticarie si alergie alimentara dupa aplicarea locala a antigenului pe mucoasa gastrica, ar putea fi scazute prin administrarea prealabila a catechinei.

Într-un studiu recent, s-a demonstrat că mai multe flavonoide inhibă H. pylori într-un mod clar dependent de concentraţie.30 În plus, spre deosebire de antibiotice, s-a demonstrat că flavonoidele cresc factorii naturali de apărare care previn formarea ulcerului. Activitatea flavonei, cel mai puternic flavonoid din studiu, s-a dovedit a fi similară cu cea a subcitratului de bismut.

Sofalcone — un derivat sintetic al sophoradinei, un flavonoid găsit în Sophora tonkinensis, o plantă folosită în medicina tradiţională chineză — a dat rezultate bune în vindecarea ulcerelor după eradicarea H. pylori.31,32.

Diverse

S-a dovedit că vitaminele A şi E inhibă dezvoltarea ulcerelor de stres la şobolani şi sunt importante în menţinerea integrităţii barierei mucoase .

studiu clinic.35

Zincul creşte producţia de mucină in vitro şi s-a demonstrat că are un efect protector asupra ulcerului peptic la animale36 şi un efect curativ la om.37

În studii experimentale s-a demonstrat că melatonina are succes în atenuarea defalcării mucoasei gastrice şi a formării ulcerului rezultat.38 Deoarece această cercetare s-a concentrat mai mult pe situaţiile de hipersecreţie, melatonina poate fi mai aplicabilă pentru afecţiunile ulcerului duodenal, unde secreţia acidă este în general crescută.

Medicamente botanice

Glycyrrhiza Glabra. Lemnul dulce a fost considerat istoric ca un medicament excelent pentru ulcerul peptic. Cu toate acestea, datorită efectelor secundare cunoscute asemănătoare aldosteronului ale acidului glicirizinic (GA), a fost dezvoltată o procedură pentru a elimina GA din lemn dulce și, astfel, pentru a forma lemnul dulce glicirrizinat (DGL). Rezultatul este un agent antiulcer de mare succes, fără efecte secundare cunoscute (vezi capitolul 96).7,39'43

Mecanismul propus al DGL este că stimulează sau accelerează diferenţierea celulelor glandulare, precum şi formarea şi secreţia de mucus.39 Studiile clinice nu au demonstrat diferenţe semnificative în ratele de recurenţă între regimurile de medicamente cu cimetidină şi DGL, iar studiile la şobolan şi la om au arătat eficacitatea DGL în prevenirea ulceraţiei induse de aspirină şi a ulceraţiei gastrice.

O întrebare evidentă legată de DGL este: „DGL are vreun efect asupra H.pylori?" Răspunsul pare să fie da, deoarece DGL este compus din mai multe flavonoide despre care s-a demonstrat că inhibă H. pylori.3044

Se pare că pentru a fi eficient în vindecarea ulcerului peptic, DGL trebuie să se amestece cu saliva. DGL poate promova eliberarea de compuşi salivari care stimulează creşterea şi regenerarea celulelor stomacului şi intestinale. DGL sub formă de capsule nu s-a dovedit a fi eficient.

Doza standard pentru DGL este de două până la patru comprimate masticabile de 380 mg între sau 20 de minute înainte de masă. Luarea DGL după mese este asociată cu rezultate slabe. Terapia DGL trebuie continuată timp de cel puţin 8 până la 16 săptămâni după un răspuns terapeutic complet.

Mastic (Pistacia Lentiscus). Masticul este o răşină obţinută din arborele de mastic (Pistacia lentiscus). În Grecia este cunoscut sub numele de „lacrimile din Chios", fiind produs în mod tradiţional pe insula grecească Chios; ca şi alte răşini naturale, este produsă în „lacrimi" sau picături. Iniţial lichid, este uscat la soare în picături de răşină translucidă tare, fragilă. Când este mestecata, răşina se înmoaie şi devine o gumă albă strălucitoare, opaca. Aroma este amară la început, dar după mestecat guma eliberează o aromă răcoritoare, uşor de pin sau cedru.

Oamenii din regiunea mediteraneană au folosit guma de mastic ca medicament pentru afecţiuni gastrointestinale de câteva mii de ani. Studii recente indică faptul că poate avea beneficii în vindecarea ulcerului peptic.

Într-un studiu clinic dublu-orb efectuat pe 38 de pacienţi cu ulcer duodenal simptomatic şi dovedit endoscopic, pacienţilor li sa administrat fie gumă mastic (1 g pe zi) fie un placebo timp de 2 săptămâni. Ameliorarea simptomatică a fost obţinută la 16 (80%) pacienţi trataţi cu gingie mastic şi la 9 (50%) pacienţi trataţi cu placebo, în timp ce vindecarea dovedită endoscopic a avut loc la 14 (70%) pacienţi trataţi cu gingie mastic şi

(22%) pacienţi trataţi cu placebo.45

Într-un alt studiu, 52 de pacienţi cu infecţie cu H. pylori au fost randomizaţi pentru a primi fie 350 mg de trei ori pe zi de gumă de mastic pură timp de 14 zile (grupul A); 1,05 g de trei ori pe zi de gumă de mastic pură (grupa B) timp de 14 zile; pantoprazol 20 mg de două ori pe zi plus gumă de mastic pură 350 mg de trei ori pe zi timp de 14 zile (grupa C); sau pantoprazol 20 mg de două ori pe zi plus amoxicilină 1 g de două ori pe zi plus claritromicină 500 mg de două ori pe zi timp de 10 zile (grupa D). Eradicarea H. pylori a fost confirmată la 4 din 13 pacienţi din lotul A şi

din 13 din grupul B. Niciun pacient din grupul C nu a realizat eradicarea, în timp ce 10 din 13 pacienţi din grupul D au făcut-o. Aceste rezultate confirmă că guma de mastic are o anumită activitate bactericidă asupra H. pylori in vivo, dar nu suficientă pentru a produce o eradicare clinică consistentă.46

Specia Rheum. În cazurile de sângerare intestinală activă, preparatele cu rubarbă (specia Rheum) pot fi extrem de eficiente. Într-un studiu dublu-orb, au fost studiate trei feluri de comprimate de rubarbă extrasă cu alcool (.Rheum officinale Baill; Rheum palmatum L.; Rheum tanguticum Maxim ex Balf).47 Eficacitatea acestora într-un grup de 312 cazuri de ulcere gastrice şi duodenale hemoragice au fost de 993,7%, respectiv 993,7%. Timpul necesar pentru ca sângele ocult din scaun să se schimbe de la pozitiv la negativ a fost de 57,1, 53,4 şi, respectiv, 56 de ore. Acţiunile benefice se datorează prezenţei antrachinonelor şi flavonoidelor astringente.

Patlagina Banana. La şobolani, s-a descoperit că extractul uscat din banana pătlagină necoaptă (Musa sapientum var. paradisiaca) are activitate antiulcerogenă împotriva diferitelor ulcere induse experimental.48'50 Acest efect pare a fi similar cu cel al DGL

(adică stimularea creșterii celulelor mucoasei, mai degrabă decât inhibarea secreției de acid gastric).

Zingiber Officinale. Rădăcina de ghimbir (Zingiber officinale) a fost folosită în mod tradițional pentru tratamentul afecțiunilor gastro-intestinale, cum ar fi indigestia, răul de mișcare și greața asociate cu sarcina. Un studiu a folosit experimente in vitro pentru a testa un extract cu metanol din rădăcină de ghimbir ca agent împotriva a 19 tulpini de H. pylori. Rezultatele au arătat că creșterea a fost inhibată împotriva tuturor celor 19 tulpini.51 Deși sunt necesare mai multe cercetări pentru a caracteriza cea mai bună formă a acestui medicament botanic și pentru a afla despre eficacitatea acestuia la pacienții reali, având în vedere profilul său de siguranță și rentabilitatea, merită cu siguranță încercat.

Artemisia Douglasiana. Crescând pe versanții vestici ai Munților Stâncoși, Artemisia douglasiana a fost folosită ca remediu popular în Argentina pentru a trata ulcerele gastrice și leziunile cutanate încă de la sfârșitul anilor 1960. A. douglasiana și constituentul său activ dehidroleucodina sunt cunoscute că acționează ca antioxidanți puternici și, ca DGL și pătlagina, conferă protecție mucoasei gastrice prin secreția de mucus îmbunătățită semnificativ52,53.

Allium Sativum. Persoanele ale căror diete este bogată în usturoi și ceapă sunt binecunoscute că au o incidență mai mică a cancerului de stomac. H. pylori este un factor de risc pentru cancerul de stomac, precum și pentru ulcerul peptic, iar studiile in vitro au demonstrat că usturoiul într-adevăr îi inhibă creșterea. De remarcat este și raportul conform căruia usturoiul poate fi util și pentru tulpinile rezistente la antibiotice. Autorul acestei lucrări subliniază că studiile clinice umane sunt necesare pentru a verifica eficacitatea acestei opțiuni de tratament cu costuri reduse.54

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Boala ulcerului peptic trebuie recunoscută ca un grup eterogen de tulburări cu o cale finală comună care duce la o leziune ulceroasă fie în mucoasa gastrică, fie în duodenală. Pacienții trebuie evaluați cu atenție pentru a determina care dintre factorii menționați anterior este cel mai relevant pentru problema lor de sănătate. Acest lucru este dificil, totuși; prin urmare, poate fi necesară o abordare mai generală.

Primul pas este identificarea și eliminarea sau reducerea tuturor factorilor implicați în etiologia ulcerului peptic: alergia alimentară, fumatul de țigară, stresul și medicamentele - în special aspirina și alte AINS. Odată ce factorii cauzali au fost controlați, atenția trebuie îndreptată către vindecarea ulcerelor, inhibarea factorilor de exacerbare (de exemplu, reducerea secreției de acid în exces, dacă este prezent) și promovarea rezistenței țesuturilor. În cele din urmă, dieta și stilul de viață adecvat ar trebui dezvoltate pentru a preveni reapariția ulterioară.

Complicațiile ulcerului peptic - hemoragie, perforație și obstrucție - reprezintă urgențe medicale care necesită spitalizare imediată.

Considerații psihologice

Medicul ar trebui să asiste pacientul în dezvoltarea unui program eficient de reducere a stresului, eliminarea sau controlul factorilor de stres şi conceperea unui plan regulat de relaxare.

Dieta

Pacientul ar trebui să elimine alimentele alergice, să mănânce alimente bogate în fibre alimentare şi sărace în zaharuri rafinate şi să mănânce diverşi membri ai familiei de varză şi usturoi.

Suplimente

Vitamina A: 20.000 UI de trei ori pe zi

Vitamina C: 500 mg de două ori pe zi

Vitamina E: 100 UI de două ori pe zi

Flavonoide: 500 mg de două ori pe zi

Zinc: 20 mg/zi

Glutamina: 500 mg de trei ori pe zi

Subcitrat de bismut: 240 mg de două ori pe zi înainte de mese

Medicamente botanice

lemn dulce deglicirrizinat: 380 până la 760 mg de trei ori pe zi cu 20 de minute înainte de masă

Gumă de mastic: 350 până la 1000 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Smoot DT, Go MF, Cryer B. Boala ulcerului peptic. Prim Care. 2001;28:487-503.

Berstad K, Berstad A. Infecția cu Helicobacter pylori în boala ulcerului peptic. Scand J Gastroenterol. 1993;28:561-567.

Misciagna G, Cisternino AM, Freudenheim J. Dieta şi ulcerul duodenal. Dig Liver Dis. 2000;32:468-472.

Bulent K, Murat A, Esin A, et al. Asocierea prezenţei CagA şi VacA cu dispepsie ulceroasă şi non-ulceroasă într-o populaţie turcă. World J Gastroenterol. 2003;9:1580-1583.

Zhang Y, Liu H, Zhou K. Lipsa corelaţiei genotipului vacA, genei cagA a Helicobacter pylori şi a produselor lor de exprimare cu diferite boli gastroduodenale. Chin Med J (Engl). 2001;114:703-706.

Faundez G, Troncoso M, Figueroa G. cagA şi vacA în tulpini de Helicobacter pylori de la pacienţii cu ulcer şi dispepsie non-ulcerativă. BMC Gastroenterol. 2002;2:20.

Sarker SA, Gyr K. Mecanisme de apărare non-imunologice ale intestinului. Intestin. 1992;33:987-993.

GM gri. Boli de ulcer peptic. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 1995.

Weil J, Colin-Jones D, Langman M. Aspirina profilactică şi riscul de sângerare a ulcerului peptic. BMJ. 1995;310:827-830.

Feldman EJ, Sabovich KA. Stresul şi boala ulcerului peptic. Gastroenterologie. 1980;78:1087-1089.

Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Stresul perceput de sine şi riscul bolii ulcerului peptic: un studiu longitudinal al adulţilor din SUA. Arch Intern Med. 1992;152:829-833.

Siegel J. Ulcerul gastrointestinal: Reacţia Arthus! Ann Alergie. 1974;32:127-130.

Andre C, Moulinier B, Andre F, et al. Dovezi pentru reacţii anafilactice în ulcerul peptic şi gastrita varioliformă. Ann Alergie. 1983;51:325-328.

Siegel J. Abordare imunologică pentru tratamentul şi prevenirea ulcerelor gastrointestinale. Ann Alergie. 1977;38:27-41.

Rebhun J. Ulceraţia duodenală la copiii alergici. Ann Alergie. 1975;34:145-149.

Kumar N, Kumar A, Broor SL şi colab. Efectul laptelui asupra pacienţilor cu ulcer duodenal. Br Med J. 1986;293:666.

Rydning A, Berstad A, Aadland E, et al. Efectul profilactic al fibrelor alimentare în boala ulcerului duodenal. Lancet. 1982;2:736-739.

Kang JY, Tay HH, Guan R şi colab. Suplimentarea alimentară cu pectină în tratamentul de întreţinere al ulcerului duodenal: un studiu controlat. Scand J Gastroenterol. 1988;23:95-99.

Harju E, Larmi TK. Efectul gumei de guar adăugat la dieta pacienţilor cu ulcer duodenal. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1985;9:496-500.

Cheney G. Vindecarea rapidă a ulcerelor peptice la pacienţii care primesc suc proaspăt de varză. Calif Med. 1949;70:10-14.

Cheney G. Factorul dietetic anti-ulcer peptic. J Am Dieta Asoc. 1950;26:668-672.

Shive W, Snider RN, DuBilier B, et al. Glutamina în tratamentul ulcerului peptic: raport preliminar. Tex State J Med. 1957;53:840-842.

Marshall BJ, Valenzuela JE, McCallum RW, et al. Suprimarea subsalicilatului de bismut a Helicobacter pylori în dispepsia nonulceroasă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Dig Dis Sci. 1993;38:1674-1680.

Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, şi colab. Germeni de broccoli, bogati in sulforafan, reduc colonizarea si atenueaza gastrita la soarecii si la oameni infectati cu Helicobacter pylori. Cancer Prev Res (Phila). 2009 Apr;2(4):353-360.

Kang JY, Tay HH, Wee A şi colab. Efectul subcitratului de bismut coloidal asupra simptomelor şi histologiei gastrice în dispepsia non-ulceroasă: un studiu dublu orb controlat cu placebo. Intestin. 1990;31:476-480.

Loughlin MF. Ţinte terapeutice noi în Helicobacter pylori. Opinie expertă asupra ţintelor. 2003;7:725-735.

Thyagarajan SP, Ray P, Das BK, et al. Diferenţa geografică în modelul de rezistenţă antimicrobiană a izolatelor clinice de Helicobacter pylori de la pacienţii indieni: studiu multicentric. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:1373-1378.

Parmar NS, Ghosh MN. Activitatea anti-ulceroasă gastrică a (+)-cianidanol-3, un inhibitor de histidin decarboxilază. Eur J Pharmacol. 1981;69:25-32.

Wendt P, Reiman H, Swoboda K, et al. Utilizarea flavonoidelor ca inhibitori ai histidinei decarboxilazei în bolile gastrice: studii experimentale şi clinice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1980;313(suppl):238.

Beil W, Birkholz C, Sewing KF. Efectele flavonoidelor asupra secreţiei de acid celulelor parietale, producţiei de prostaglandine ale mucoasei gastrice şi creşterii Helicobacter pylori. Arzneimittelforschung. 1995;45:697-700.

Higuchi K, Watanabe T, Tanigawa T, et al. Sofalcone, un medicament gastroprotector, promovează vindecarea ulcerului gastric după terapia de eradicare a Helicobacter pylori: un studiu comparativ randomizat controlat cu cimetidină, un antagonist al receptorilor H2. J Gastroenterol Hepatol. 2010 mai;25(Suppl 1):S155-S160.

Isomoto H, Furusu H, Ohnita K şi colab. Sofalcone, un agent mucoprotector, creşte rata de vindecare a infecţiei cu Helicobacter pylori atunci când este combinată cu rabeprazol, amoxicilină şi claritromicină. World J Gastroenterol. 21 martie 2005;11(11):1629-1633.

Schumpelick V, Farthmann E. Studiu privind efectul protector al vitaminei A asupra ulcerului de stres al şobolanului (trad. autorului). Arzneimittelforschung. 1976;26:386-388.

al-Moutairy AR, Tariq M. Efectul vitaminei E şi al seleniului asupra stresului de reţinere hipotermic şi a ulcerelor induse chimic. Dig Dis Sci. 1996;41:1165-1171.

Patty I, Benedek S, Deăk G, et al. Efectul citoprotector al vitaminei A şi importanţa sa clinică în tratamentul pacienţilor cu ulcer gastric cronic. Int J Tissue React. 1983;5(3):301-307.

Oner G, Bor NM, Onuk E, et al. Rolul ionului de zinc în dezvoltarea ulcerului gastric la şobolani. Eur J Pharmacol. 1981;70: 241-243.

Frommer DJ. Vindecarea ulcerelor gastrice

prin sulfat de zinc. Med J Aust. 1975;2:793-796. p

Bandyopadhyay D, Biswas K, Bhattacha-

ryya M, şi colab. Toxicitatea gastrică şi Q mucoasei

r derivat din oxigen

specii reactive: protecţie prin melatonină. Curr Mol Med. 2001;1:501-513.

van Marle J, Aarsen PN, Lind A, et al. Lemn dulce glicirizinizat (DGL) şi reînnoirea epiteliului stomacal de şobolan. Eur J Pharmacol. 1981;72:219-225.

Morgan AG, McAdam WA, Pacsoo C şi colab. Comparaţie între cimitidină şi Caved-S în tratamentul ulceraţiei gastrice şi terapia de întreţinere ulterioară. Intestin. 1982;23:545-551.

Tewari SN, Trembalowicz FC. O anumită experienţă cu lemn dulce deglicirrizinat în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal, cu referire specială la efectul său spasmolitic. Intestin. 1968;9:48-51.

Balakrishnan V, Pillai MV, Raveendran PM şi colab. Lemn dulce glicirizată în tratamentul ulcerului duodenal cronic. J Assoc Physicians India. 1978;26:811-814.

Rees WD, Rhodes J, Wright JE, et al. Efectul lemnului dulce deglicirrizinat asupra leziunilor mucoasei gastrice de către aspirina. Scand J Gastroenterol. 1979;14:605-607.

Fukai T, Marumo A, Kaitou K, et al.

Flavonoide anti-Helicobacter pylori din extract de lemn dulce. Life Sci. 2002;71:1449-1463.

Al-Habbal MJ, Al-Habbal Z, Huwez FU.

Un studiu clinic controlat dublu-orb cu mastic şi placebo în tratamentul ulcerului duodenal. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1984 sept-oct; 11(5):541-544.

Dabos KJ, Sfika E, Vlatta LJ, et al. Efectul gumei de mastic asupra Helicobacter pylori: un studiu pilot randomizat. Fitomedicina. 2010 Mar;17(3-4):296-299.

Zhou H, Jiao D. 312 cazuri de sângerare de ulcer gastric şi duodenal tratate cu 3 tipuri de comprimate de rubarbă extract alcoolic. Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1990;10:150-151, 131-132.

Best R, Lewis DA, Nasser N. Activitatea anti-ulcerogenă a bananei pătlagină necoaptă (specia Musa). Br J Pharmacol. 1984;82:107-116.

Sanyal AK, Gupta KK, Chowdhury NK. Banană şi ulcer peptic experimental. J Pharm Pharmacol. 1963;15:283-284.

Goel RK, Sairam K, Rao CV. Rolul activităţilor antioxidante gastrice şi anti-Helicobactor pylori în activitatea antiulcerogenă a bananei pătlagină (Musa sapientum var. paradisiaca). Indian J Exp Biol.

2001;39:719-722.

Mahady GB, Pendland SL, Yun GS şi colab. Ghimbirul (Zingiber officinale Roscoe) şi gingerolii inhibă creşterea tulpinilor Cag A+ de Helicobacter pylori. Anticancer Res. 2003;23:3699-3702.

Repetto MG, Llesuy SF. Proprietăţile antioxidante ale compuşilor naturali utilizaţi în medicina populară pentru ulcerul gastric. Braz J Med Biol Res. 2002;35:523-534.

Repetto M, Maria A, Guzman J, et al. Efectul protector al extractelor de Artemisia douglasiana Besser în leziunile mucoasei gastrice. J Pharm Pharmacol. 2003;55:551-557.

Sivam GP. Protecţie împotriva Helicobacter pylori şi a altor infecţii bacteriene cu usturoi. J Nutr. 2001;131:1106S-1108S.

CAPITOLUL 199

Boala parodontala

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Gingivita - inflamaţie a gingiei caracterizată prin eritem, modificări de contur şi sângerare

Parodontita - durere localizată, dinţi slăbiţi, demonstrarea pungilor dentare, eritem, umflare sau supurație; posibil și distrugerea osului alveolar observată pe radiografie

P CONSIDERAȚII GENERALE

Boala parodontală este un termen cuprinzător folosit pentru a descrie o afecțiune inflamatorie a gingiei (gingivita) sau a parodonțiului (parodontită) sau a ambelor. Boala parodontală implică de obicei un proces de boală care progresează în mod obișnuit de la gingivita la parodontită.1,2 Poate fi o manifestare a unei afecțiuni mai sistemice, cum ar fi diabetul zaharat, bolile de colagen, leucemia sau alte tulburări ale funcției leucocitelor, anemie sau stări de deficit de vitamine.1 Boala parodontală poate contribui, de asemenea, la boala sistemică. De exemplu, boala parodontală a fost legată de ateroscleroză printr-un nivel crescut de proteină C reactivă seric, un marker pentru inflamație și un factor de risc puternic pentru boala coronariană.3

Deoarece pierderea osoasă alveolară poate fi neinflamatoare, definiţia noastră a bolii parodontale exclude procesele care provoacă doar pierderea dinţilor (dintre care majoritatea se datorează osteoporozei sau dezechilibrelor endocrine).1 Aceste afecţiuni reflectă boala sistemică, factorii locali jucând doar un rol minor; prin urmare, accentul ar trebui să se pună pe tratarea afecţiunii de bază, mai degrabă decât pe „boala parodontală”. În acest context, pierderea osoasă alveolară neinflamatoare ar trebui privită ca o entitate separată, deoarece implică o etiologie diferită (vezi capitolul 194).

Accentul acestui capitol este utilizarea nutriţiei şi îmbunătăţirea stilului de viaţă ca terapie adjuvantă pentru a ajuta la controlul şi prevenirea cauzelor bolii parodontale inflamatorii. Acesta este un bun exemplu de afecţiune care este probabil cel mai bine tratată cu expertiză combinată (adică un dentist sau parodontist şi un medic nutriţional). Deşi igiena orală este de mare importanţă în tratarea şi prevenirea bolii parodontale, ea este insuficientă în multe cazuri. Apărarea gazdei trebuie să fie normalizată pentru a se controla dezvoltarea şi

progresia bolii.1,4 În mare măsură, starea nutriţională a individului determină starea factorilor de apărare a gazdei.

Prevalenţă şi epidemiologie

Prevalenţa bolii parodontale creşte direct odată cu vârsta. Rata bolii parodontale este de aproximativ 15% la 10 ani, 38% la 20 de ani, 46% la 35 de ani şi 54% la 50 de ani. Ca grup, bărbaţii au o prevalenţă şi severitate mai mare a bolii parodontale decât femeile. Boala parodontala este invers legata de cresterea nivelului de educatie si a veniturilor. Locuitorii din mediul rural au un nivel mai ridicat de severitate şi prevalenţă decât omologii lor urbani.1

Fiziopatologia

Înţelegerea fiziopatologiei de bază a oricărui proces de boală duce la un plan de tratament mai eficient. În boala parodontală, aceasta implică înţelegerea factorilor normali de protecţie a gazdei din parodonţiu. Page şi Schroeder4 au concluzionat: „În mod clar, bacteriile sunt agenţi esenţiali, dar prezenţa lor este în sine

insuficient; factorii gazdă trebuie să fie implicaţi pentru ca boala să se dezvolte şi să progreseze.”

Factorii implicaţi în rezistenţa gazdei includ următorii:

Mediul şanţului gingival

Factori bacterieni

Funcţia leucocitelor

Activarea complementului

Imunoglobulina (Ig)E şi funcţia mastocitelor

Restaurare amalgam

Diversi factori locali

Structura şi integritatea matricei de colagen a parodonţiului şi gingiei

Sulcus gingival

Şanţul gingival, o crăpătură în formă de V care înconjoară fiecare dinte, este delimitat de suprafaţa dintelui pe de o parte şi de epiteliul care căptuşeşte marginea liberă a gingiei pe de altă parte. Anatomia şanţului gingival este ideală pentru creşterea bacteriană, deoarece este rezistentă la acţiunea de spălare şi curăţare a salivei. În plus, lichidul gingival (fluidul sulcular) oferă o sursă bogată de nutrienţi pentru microorganisme. Determinarea clinică a adâncimii şanţului gingival este un parametru de diagnostic important. Pacienţii cu boală

parodontală trebuie monitorizaţi; vizitele semestriale la dentist ar trebui să fie suficiente în majoritatea cazurilor.

Factori bacterieni

Placa bacteriană a fost considerată mult timp agentul etiologic în majoritatea formelor de boală parodontală.1 Cu toate acestea, acum s-a dezvoltat o apreciere a factorilor de apărare a gazdei.1,4 Se ştie că bacteriile produc şi secretă numeroşi compuşi care sunt destul de dăunători stării mecanismelor de apărare ale gazdei. Aceşti compuşi includ următorii 1:

Endotoxine şi exotoxine

Radicali liberi şi enzime care distrug colagenul

Leucotoxine

Antigene bacteriene, produse reziduale şi compuşi toxici

Leucocite polimorfonucleare

Neutrofilele polimorfonucleare (PMN) constituie o primă linie de apărare împotriva creşterii microbiene excesive. Defectele funcţiilor PMN sunt „catastrofale" pentru parodonţiu.1,4 Funcţiile PMN sunt deprimate în populaţia geriatrică în ansamblu şi la pacienţii cu diabet zaharat, boala Crohn, sindromul Chediak-Higashi, sindromul Down şi parodontita juvenilă. Defecte tranzitorii ale funcţiei PMN pot fi responsabile pentru perioadele de repaus şi exacerbare observate în boala parodontală. Pe lângă faptul că joacă un rol vital în protejarea împotriva bolii parodontale, PMN-urile joacă, de asemenea, un rol major în distrugerea ţesuturilor. PMN-urile eliberează numeroşi radicali liberi, colagenaze, hialuronidaze, mediatori inflamatori şi un stimulator de osteoclaste.1,4

Macrofage şi monocite

Aceste leucocite se găsesc în număr crescut în boala parodontală. Acestea servesc la fagocitarea bacteriilor şi a resturilor şi sunt sursa principală de prostaglandine în gingia bolnavă, eliberând cantităţi mari de enzime despre care se crede că joacă un rol major în distrugerea colagenului.1,4

Limfocite

Rolul major pe care îl joacă limfocitele în boala parodontală implică producţia de limfokine. Rolul lor in boala parodontala este

Completa

Sistemul complement este compus din cel puţin 22 de proteine şi reprezintă mai mult de 10% din totalul globulinei serice. La activare, componentele complementului acţionează în cascadă. Complementul poate fi activat prin calea clasică sau alternativă. Sistemul complement joacă un rol critic în rezistenţa imunologică şi nespecifică la infecţie şi în

patogeneza leziunii tisulare. Produsele activării complementului reglează o serie de evenimente, inclusiv eliberarea de mediatori din mastocite; promovarea contracției mușchilor netezi; chemotaxia PMN-urilor, monocitelor și eozinofilelor; și fagocitoza prin aderență imună.5 Efectul net este o creștere a permeabilității gingivale, având ca rezultat pătrunderea crescută a bacteriilor și a subproduselor bacteriene și, în esență, inițierea unui ciclu de feedback pozitiv.1,4.

Alte efecte ale activării complementului includ solubilizarea complexelor imune, liza membranei celulare, neutralizarea virusurilor și uciderea bacteriilor.5 În boala parodontală, activarea complementului prin calea alternativă în punga parodontală este posibil factorul major în distrugerea țesuturilor.

Mastocitele și imunoglobulina E

Degranularea mastocitelor este, de asemenea, un factor major al bolii parodontale. Degranularea are ca rezultat eliberarea de mediatori inflamatori (de exemplu, histamină, prostaglandine, leucotriene, kinine, serotonină, heparină și serin proteaze).1 Degranularea mastocitelor poate fi inițiată de complexe IgE, componente ale complementului, traumatisme mecanice, endotoxine și radicali liberi. Constatarea concentrațiilor crescute de IgE la nivelul gingiilor pacienților cu boală parodontală sugerează că reacțiile alergice pot fi un factor de progresie a bolii la unii pacienți.6

Restaurari cu amalgam

Protezele și restaurările dentare defecte sunt cauze frecvente ale inflamației gingivale și ale distrugerii parodontale.1 Marginile proeminente oferă o locație ideală pentru acumularea plăcii și multiplicarea bacteriilor. Dacă restaurarea este o umplutură cu amalgam de argint, poate exista și mai multă implicare din cauza activităților scăzute ale enzimelor antioxidante. Acumularea de mercur are ca rezultat o epuizare a enzimelor de captare a radicalilor liberi glutation peroxidaza, superoxid dismutaza si catalaza.7 Proteoglicanii si glicozaminoglicanii din matricea de colagen sunt deosebit de sensibili la deteriorarea radicalilor liberi.8

Diversi factori locali

Numeroși factori locali favorizează progresia bolii parodontale; acestea includ următoarele:

Impactul alimentar

Dinți lipsă neînlocuți

Malocluzie

Împingerea limbii

Bruxism

Trauma periuta de dinti

Respirația pe gură

Tutun (discutat mai târziu)

Tutun și alcool

Fumatul de tutun este asociat cu o susceptibilitate crescută la boli parodontale severe și pierderea dinților.1,9,10 (De fapt, tutunul

fumatul este asociat cu o susceptibilitate crescută la aproape toate bolile cronice majore.) Multe dintre efectele nocive ale fumatului de tutun rezultă din deteriorarea radicalilor liberi, în special asupra celulelor epiteliale. În plus, fumatul reduce foarte mult nivelurile de acid ascorbic, potențând astfel efectele sale dăunătoare.11 S-a demonstrat că carotenii și flavonoidele reduc foarte mult unele dintre efectele toxice ale fumatului.12,13.

Pe lângă fumatul de țigară, există o asociere dependentă de doză între consumul de alcool și boala parodontală.14 Probabil că combinația dintre fumat și consumul de alcool produce un efect negativ și mai mare asupra sănătății parodontale.

Structura și integritatea matricei de colagen

Matricea de colagen a membranei parodontale servește ca periost pentru osul alveolar și permite disiparea cantității uriașe de presiune exercitată în timpul masticației.15 Starea matricei de colagen a parodonțiului, în special proteoglicanii extracelulari ai epiteliului gingival, determină rata de difuzie și permeabilitatea mediatoare a difuziei și a permeabilității bacteriilor și a producției secundare inflamatorii, a bacteriilor. enzimele din cavitatea bucală.16,17 Datorită ratei ridicate de turnover proteic în colagenul parodontal, integritatea matricei de colagen din această zonă este extrem de vulnerabilă la atrofie atunci când cofactorii necesari pentru sinteza colagenului (de exemplu, proteine; vitaminele C, B6 și A; zinc; cupru) sunt absenți sau deficitari15.

Colagenul parodonțiului este deosebit de bogat în glicozaminoglicani.15-18 Sulfatul de heparină, sulfatul de dermatan și proteoglicanul de condroitin sulfat 4 sunt principalii glicozaminoglicani prezenți. Stabilizarea colagenului este scopul major al tratamentului (vezi mai târziu).

P CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Obiectivele terapeutice în tratarea bolii parodontale din perspectivă nutrițională urmează:

Reduceți timpul de vindecare a rănilor (deoarece intervalul de timp pentru vindecarea rănilor este mai lung la pacienții care sunt mai susceptibili la boala parodontală19).

Îmbunătățește integritatea membranei și a colagenului.

Reduce inflamația și deteriorarea radicalilor liberi (inflamația poate induce un cerc vicios și poate promova boala parodontală).

Creşterea stării imunitare (defectele sistemului imunitar, în special PMN, sunt catastrofale pentru parodonţiu).

Nutrienţii individuali sunt discutaţi mai târziu în contextul rolurilor lor în atingerea acestor obiective terapeutice.

Nutriţie

Vitamina C

Vitamina C (acidul ascorbic) joacă un rol major în prevenirea bolii parodontale, aşa cum este evident din multe studii experimentale.1,20-24 Simptomul clasic al gingivitei observat la scorbut ilustrează funcţia vitală a vitaminei C în menţinerea integrităţii membranei şi a colagenului, precum şi în susţinerea imunocompetenţei. Deficienţa vitaminei C este asociată cu formarea şi întreţinerea defectuoasă a colagenului, substanţei fundamentale şi a substanţei de ciment intercelular în ţesutul mezenchimal.1 Efectele deficitului asupra osului includ întârzierea sau încetarea formării osteoidelor, afectarea activităţii osteoblastice şi osteoporoza. Deficitul subclinic de vitamina C joacă un rol semnificativ în boala parodontală prin aceste efecte, care includ şi vindecarea întârziată a rănilor.1,20'24

Nivelurile scăzute de vitamina C sunt, de asemenea, asociate cu o permeabilitate crescută a mucoasei bucale la endotoxine şi subprodușii bacterieni, precum şi cu funcţiile leucocite afectate (în special în ceea ce priveşte PMN). Rolul pe care îl joacă vitamina C în creşterea chemotaxiei şi fagocitozei de către PMN este cel mai bine exemplificat prin efectul său asupra sindromului Chediak-Higashi. Această trăsătură autosomal recesivă este asociată cu PMN compromisă şi chimiotaxie monocitară şi fagocitoză, toate fiind sensibile la suplimentarea cu vitamina C.25 Acest sindrom este, de asemenea, asociat cu o parodontită cu progresie extrem de rapidă.1,4

Alte efecte ale vitaminei C asupra stării imunitare includ creşterea răspunsului limfoproliferativ la mitogeni şi creşterea nivelului de interferon, răspunsul anticorpilor, nivelurile de imunoglobuline şi secreţia de hormoni timici. Vitamina C are, de asemenea, proprietăţi antioxidante şi antiinflamatorii semnificative şi scade timpul de vindecare a rănilor.

Vitamina D

Vitamina D scăzută este asociată cu gingivita; este o cauză probabilă atât a gingivitei, cât şi a bolii parodontale. Într-un studiu care a analizat datele de la 77.503 unităţi gingivale (dinţi) la 6700 de persoane care nu au fumat niciodată, cu vârsta cuprinsă între 13 şi 90 de ani, cei cu cele mai mari niveluri de vitamina D au avut o incidenţă scăzută a gingivitei cu 30%. Acest lucru a fost găsit în concordanţă între grupurile rasiale sau etnice şi a fost similar în rândul bărbaţilor şi femeilor, precum şi în rândul utilizatorilor şi neutilizatorii de suplimente de vitamine şi minerale.261 O asociere similară este găsită pentru boala parodontală, în care bărbaţii din chintila cea mai înaltă au experimentat cu 39% mai puţină pierdere osoasă, în timp ce femeile au experimentat cu 26% mai puţin. Suplimentarea

reduce pierderea osoasă.26b Pentru a consolida şi mai mult argumentul pentru rolul cauzal al deficienţei de vitamina D, un studiu a constatat o incidenţă mult mai mare a polimorfismului TT VDR (receptorul vitaminei D) şi a parodontozei agresive.26c

Acest statut scăzut de vitamina D contribuie probabil la legătura dintre boala parodontală şi cancerul de sân la femei.26d

Zaharoza

Se ştie că zahărul creşte semnificativ acumularea plăcii, în timp ce scade simultan chemotaxia PMN şi fagocitoza.1,27 Această inhibare a funcţiei PMN se datorează efectelor osmotice şi competiţiei cu vitamina C.

Se ştie că vitamina C şi glucoza concurează pentru p

locuri de transport, acest transport intracelular fiind în mare parte insu- P

dependent de lin. (Consultaţi capitolul 56 pentru informaţii suplimentare despre factorii nutritivi şi funcţia imunitară.) R

Având în vedere faptul că americanul obişnuit consumă mai mult de 175 g/zi de zaharoză şi alţi carbohidraţi rafinaţi, este sigur să spunem că majoritatea americanilor au un statut imunitar deprimat cronic, ceea ce îi pune la un risc crescut de apariţie a bolii parodontale.28

Vitamina A

Deficitul de vitamina A predispune oamenii la boala parodontala. Deficitul de vitamina A este asociat cu următoarele 1:

Metaplazia cheratinizantă a epiteliului gingival

Carioliza precoce a celulelor epiteliale gingivale

Infiltratie inflamatorie si degenerare

Formarea buzunarului parodontal

Formarea calculului gingival

Susceptibilitate crescută la infecţii

Formarea anormală a osului alveolar

Vitamina A este necesară pentru sinteza colagenului şi vindecarea rănilor, menţinând integritatea suprafeţelor epiteliale şi mucoase şi a secreţiilor acestora şi sporind numeroase funcţii imunitare.

Beta-carotenul poate fi un supliment mai avantajos datorită afinităţii sale pentru ţesutul epitelial şi a activităţii antioxidante puternice.13

Zinc şi cupru

Zincul funcţionează sinergic cu vitamina A în multe procese metabolice.29 Severitatea bolii parodontale este asociată pozitiv cu creşterea nivelului seric de cupru, în timp ce nivelurile de zinc sunt semnificativ scăzute (adică, un raport crescut cupru-zinc).30 Acest lucru este în concordanţă cu alte cauze de inflamaţie cronică şi semnifică activarea metalotioneinei, care creşte răspunsul la formarea de secreţie a cerulotioneinei, în timp ce creşte răspunsul la secreţia de zinc.

Importanţa zincului în tratarea bolii parodontale nu poate fi exagerată. În Statele Unite, deficienţa marginală de zinc este larg răspândită, în special la vârstnici.30,31 Acesta poate fi un factor în creşterea prevalenţei bolii parodontale odată cu vârsta, deşi populaţia geriatrică în ansamblu prezintă un risc mai mare de a dezvolta numeroase deficienţe de nutrienţi. Funcţiile zincului în gingie şi parodonţiu includ următoarele29,31-33:

Stabilizarea membranelor

Inhibarea influxurilor de calciu

Activitate antioxidantă

Un metalocomponent în cel puţin 40 de enzime, inclusiv cele pentru sinteza ADN, ARN şi colagen

Inhibarea creşterii plăcii

Inhibarea degranulării mastocitelor

Numeroase activităţi imunitare, inclusiv chemotaxia PMN crescută şi fagocitoză

Zincul este, de asemenea, cunoscut pentru a reduce semnificativ timpul de vindecare a rănilor.26,29

Efectele pozitive ale zincului în boala parodontală stabilită se datorează, de asemenea, acţiunii sale asupra proceselor mediate de calciu şi calmodulină, cum ar fi degranularea mastocitelor, leziunile tisulare induse de endotoxină şi permeabilitatea vasculară crescută.29 Aceste evenimente mediate de calciu sunt responsabile pentru o mare parte din distrugerea ţesuturilor observată în boala parodontală.34

Utilizarea regulată (de două ori pe zi) a unei ape de gură care conţine o soluţie de zinc 5% inhibă creşterea plăcii.32 Cu toate acestea, concentraţiile mai mici sau spălarea mai puţin frecventă a gurii nu au un succes deosebit.

Vitamina E şi seleniu

Aceşti doi nutrienţi funcţionează sinergic în mecanismele antioxidante şi par să îşi potenţeze reciproc efectele. Vitamina E singură s-a demonstrat a fi de o valoare considerabilă la pacienţii cu boală parodontală severă.1,35 Acest lucru poate fi atribuit în

mare măsură timpului de vindecare a rănilor redus asociat cu vitamina E.36 Efectele antioxidante ale vitaminei E sunt necesare în special dacă amalgamul de argint este prezent. Mercurul epuizează ţesuturile enzimelor antioxidante superoxid dismutază, glutation peroxidază şi catalază. În studiile pe animale, acest efect toxic al mercurului este prevenit prin suplimentarea cu vitamina E.7 Activităţile antioxidante ale seleniului şi vitaminei E descurajează, de asemenea, boala parodontală, deoarece efectele radicalilor liberi sunt extrem de dăunătoare pentru proteoglicanii şi glicozaminoglicanii gingival.8

Coenzima Q10

Ubichinona, o coenzimă esenţială implicată în fosforilarea oxidativă mitocondrială, este, de asemenea, un antioxidant eficient.37,38 Coenzima Q10 (CoQ10) este utilizată pe scară largă în Japonia pentru multe afecţiuni, inclusiv boala parodontală. O revizuire a şapte studii care utilizează CoQ10 a constatat că 70% din cei 332 de pacienţi implicaţi au răspuns favorabil la suplimente.37 Un dublu-orb

Flavonoide

Ca grup, aceşti compuşi sunt probabil cele mai importante componente ale unui program de atenuare a bolii parodontale. Flavonoidele sunt extrem de eficiente în reducerea inflamaţiei şi stabilizarea structurilor de colagen. Flavonoidele afectează structura colagenului făcând următoarele39'44:

Scăderea permeabilităţii membranei, scăzând astfel încărcătura mediatorilor inflamatori şi a produselor bacteriene

Previne deteriorarea radicalilor liberi cu proprietăţile lor antioxidante puternice

Inhibarea clivajului enzimatic de către hialuronidaze şi colagenaze

Inhibarea degranulării mastocitelor

Cross-linking cu fibre de colagen direct

Flavonoidele mai active din punct de vedere biologic (de exemplu, antocianidine şi proantocianidine) ar trebui să fie suplimentate, deoarece rutina are puţin efect de stabilizare a colagenului. Poate că cea mai utilă sursă este extractul de seminţe de struguri, deoarece proantocianidinele sale au fost raportate că posedă o gamă largă de proprietăţi biologice care sunt utile împotriva bolii parodontale.45 Într-un studiu efectuat la şoareci, efectele unui extract de proantocianidină din seminţe de struguri (GSE) asupra producţiei de specii reactive de oxigen (ROS) şi asupra expresiei proteinei a NOS inducibile cu nitrifaza inductibilă de macrofaza sintetică stimulată de NOS. au fost investigate lipopolizaharidele (LPS) ale parodontopatogenilor. GSE a scăzut puternic producţia de iNOS şi ROS.46

Componentele flavonoide ale Camellia sinensis (ceaiul verde) au demonstrat nu numai activitate împotriva bacteriilor gingivale, ci şi efecte antiinflamatorii directe. Studiile epidemiologice au arătat că aportul de ceai verde protejează împotriva bolilor parodontale

şi a pierderii dinţilor.47 Studiile clinice s-au concentrat pe efectele locale directe fie cu bomboane moi, masticabile, fie cu benzi de hidroxipropilceluloză impregnate cu catechina de ceai verde. În studiul cu benzile de hidroxipropilceluloză, adâncimea buzunarului şi proporţia de bacterii patogene au fost semnificativ scăzute.48 Studiul folosind bomboana moale a fost dublu-orb; a indicat prin indicele proximal al plăcii (API) şi scorurile indicelui de sângerare a sulcului (SBI) că ceaiul verde mestecat moale a redus semnificativ placa şi gradul de inflamaţie gingivală.49 Un studiu dublu-orb a arătat, de asemenea, că guma de mestecat care conţine oligomeri procianidolici minimizează, de asemenea, acumularea de sânge şi acumularea de plăci gingivale.50

Acid folic

Utilizarea folatului, fie local, fie sistemic, în studiile dublu-orb a produs reduceri semnificative ale inflamaţiei gingivale, determinate de reducerea modificărilor de culoare, tendinţei de sângerare, fluxului de exudat gingival şi scorurile plăcii. acţiune.53,54 S-a demonstrat că folatul leagă endotoxina derivată din placă.53'56 Utilizarea apei de gură cu folat este indicată în special femeilor însărcinate şi utilizatorilor de contraceptive orale, precum şi pentru afecţiuni asociate cu un răspuns inflamator gingival exagerat sau antimetaboliţi ai folat (de exemplu, fenitoină, metotrexat).

Celulele epiteliale ale colului uterin şi ale cavităţii bucale par să sufere de o deficienţă similară a „organului terminal" de acid folic sub influenţele hormonale ale sarcinii şi ale utilizării contraceptivelor orale.54,56,57 Displazia cervicală asociată cu utilizarea contraceptivelor orale răspunde, de asemenea, la dozele farmacologice de acid folic (adică 8 mg/zi (7 la 560 mg/zi). inspiraţia pentru utilizarea acidului folic de către Pack şi Thomson53,54 în tratamentul gingivitei de sarcină.) Serurile şi leucocitele femeilor însărcinate şi ale utilizatorilor de contraceptive orale conţin o macromoleculă care leagă folatul, care, mai mult decât malabsorbţia sau scăderea aportului, pare a fi factorul major pentru care studiile de organe duble au demonstrat efectele benefice ale dublelor organe58. de acid folic nu se limitează la femei49,50,53, iar efectele pozitive nu se limitează la gingivita, deoarece parodontita se ameliorează de asemenea.55

Medicamente botanice

O serie de compuşi botanici au demonstrat capacitatea de a inhiba formarea plăcii, dar poate cel mai popular medicament botanic dintr-o pastă de dinţi este un extract alcoolic de Sanguinaria canadensis (rădăcină de sânge). Acest extract conţine un amestec de alcaloizi benzofenantridinici, dar în principal sanguinarină este disponibilă în pastele de dinţi şi apă de gură din comerţ. Sanguinarină demonstrează proprietăţi utile în prevenirea formării plăcii dentare. Are o activitate antimicrobiană largă, precum şi proprietăţi antiinflamatorii. Studiile in vitro indică faptul că acţiunea antiplacă a sanguinariei se datorează capacităţii sale de a inhiba aderenţa bacteriană. Studiile microscopice electronice ale bacteriilor expuse la sanguinarină demonstrează că bacteriile se agregează şi devin neregulate din punct de vedere morfologic.59 Sanguinarina pare a fi mai puţin eficientă decât apa de gură cu

clorhexidină, dar este eficientă în multe cazuri şi are avantajul de a fi un compus natural faţă de un sintetic.59,60.

Un alt medicament botanic util in boala parodontala este extractul triterpenoid de Centella asiatica (gotu kola). Acest extract a demonstrat proprietăţi impresionante de vindecare a rănilor (vezi capitolul 75). Un studiu a demonstrat că extractul de Centella a fost util în accelerarea recuperării după o intervenţie chirurgicală cu laser pentru boala parodontală severă.61

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

După cum sa discutat mai devreme, mulţi factori sunt implicaţi în iniţierea şi promovarea bolii parodontale. Terapia eficientă necesită controlul tuturor factorilor relevanţi. Deoarece încă nu există linii directoare clare pentru a determina care factori sunt cei mai importanţi pentru un anumit pacient, aici se recomandă o abordare generală. Toţi pacienţii care fumează ar trebui ajutaţi să se oprească, deoarece fumatul în continuare scade foarte mult succesul oricărei terapii pentru boala parodontală. Deoarece acei factori care cresc riscul de osteoporoză (de exemplu, calciu şi vitamina D scăzut, fumatul de ţigară etc.) predispun indivizii la riscul de boală parodontală şi pierderea dinţilor, atenţia ar trebui îndreptată către Capitolul 194, precum şi recomandările date aici.

Igienă

Pacienţii trebuie să viziteze periodic un stomatolog, după cum este necesar, pentru a elimina placa acumulată şi tartrul. Periajul după masă şi folosirea aţei dentare zilnice sunt necesare.

Dieta

O dietă bogată în fibre alimentare poate avea un efect protector prin creşterea secreţiei salivare.20 Evitarea zaharozei şi a tuturor carbohidraţilor rafinaţi este extrem de importantă.

Suplimente

Vitamina C: 3 până la 5 g/zi în doze divizate

Vitamina D: 2000 până la 6000 UI/zi

Vitamina E: 400 până la 800 UI/zi

Beta-caroten 50.000 UI/zi

Seleniu: 400 mcg/zi

Zinc: 30 mg/zi; folosit ca apă de gură cu 15 ml de soluţie 5% de două ori pe zi

Acid folic: 800 mcg/zi; folosit ca apă de gură cu 15 ml de soluţie 0,1% de două ori pe zi

Medicamente botanice

Pot fi utilizate extracte cu conţinut ridicat de flavonoide precum cele din afin (Vaccinium myrtillus), păducel (specia Crataegus), sământă de struguri (Vitis vinifera) sau ceai verde (Camellia sinensis) conform dozărilor din capitolele corespunzătoare. Dintre aceste extracte, extractul din seminţe de struguri sau extractul de ceai verde (sau consumul liberal de ceai verde ca băutură) poate oferi cea mai mare protecţie. Pentru un extract de sâmburi de struguri cu un conţinut de oligomer proantocianidolic de 95% sau un extract de ceai verde cu un conţinut de polifenoli de 90%, doza ar fi P de 150 până la 300 mg pe zi. Urmează recomandări suplimentare: Î

Sanguinaria canadensis: pastă de dinţi care conţine extract R

Centella asiatica triterpenoide: 30 mg de două ori pe zi de triterpenoide pure

REFERINȚE

Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, et al. Parodontologia clinică a lui Carranza. a 11-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011.

Robbins S, Cotran R. Baza patologică a bolii. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1979:893-895.

Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, et al. Boala parodontală la pacienţii cu infarct miocardic acut: prevalenţă şi contribuţie la nivelurile crescute de proteină C-reactivă. Am Heart J. 2004;147:1005-1009.

Pagina RC, Schroeder HE. Starea actuală a răspunsului gazdei în parodontita cronică marginală. J Parodontol. 1981;52:477-491.

James K. Complement: activare, consecinţe şi control. Am J Med Technol. 1982;48:735-742.

Hyyppa T. IgE gingivale şi concentraţii de histamină la pacienţii cu astm şi la pacienţii cu parodontită. J Clin Periodontol. 1984;11:132-137.

Addya S, Chakravarti K, Basu A, et al. Efectele clorurii de mercur asupra mai multor enzime de captare a rinichilor de şobolan şi influenţa suplimentării cu vitamina E. Enzimol Acta Vitaminol. 1984;6:103-107.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Efectul radicalilor liberi derivaţi din oxigen asupra proteoglicanilor gingival şi acidului hialuronic. J Parodontal Res. 1984;19:390-400.

Schenkein HA, Gunsolley JC, Koertge TE, et al. Fumatul şi efectele sale asupra parodontozei precoce. J Am Dent Asoc. 1995;126:1107-1113.

Kaldahl WB, Johnson GK, Patil KD şi colab. Nivelurile consumului de ţigări şi răspunsul la terapia parodontală. J Parodontol. 1996;67:675-681.

Pelletier O. Fumatul şi nivelurile de vitamina C la oameni. Am J Clin Nutr. 1968;21: 1259-1267.

Prerovsky I, Hladovec J. Suprimarea efectului descuamant al fumatului asupra endoteliului uman prin hidroxietilrutoside. Vasele de sânge. 1979;16:239-240.

Burton GW, Ingold KU. Beta-caroten: un tip neobişnuit de antioxidant lipidic. Ştiinţă. 1984;224:569-573.

Tezal M, Grossi SG, Ho AW, et al. Consumul de alcool şi boala parodontală. J Clin Periodontol. 2004;31:484-488.

Junqueira L, Carneiro J. Basic Histology. a 3-a ed. Los Altos, CA: Lange Medical Publications; 1980:312.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Rolul activ al proteoglicanilor gingival în boala parodontală. Ipoteze Med. 1983;12:377-387.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Proteoglicani ai epiteliului gingival uman şi a ţesutului conjunctiv. Biochem J. 1983;11:119-127.

Bartold PM, Wiebkin OW, Thonard JC. Glicozaminoglicani ai epiteliului gingival uman şi a ţesutului conjunctiv. Connect Tissue Res. 1981;9:99-106.

Abbas F, van der Velden U, Hart AA. Relaţia dintre vindecarea rănilor după intervenţie chirurgicală şi susceptibilitatea la boala parodontală. J Clin Periodontol. 1984;11:221-229.

Alvares O. Capitolul 14. Nutriţie, dietă şi sănătate orală. În: Worthington-Roberts B, ed. Evoluţii contemporane în nutriţie. St Louis: Mosby; 1981.

Alvares O, Altman LC, Springmeyer S, et al. Efectul deficienţei subclinice de ascorbat asupra sănătăţii parodontale la primatele non-umane. J Parodontal Res. 1981;16:628-636.

Woolfe SN, Hume WR, Kenney EB. Acidul ascorbic şi boala parodontală: o revizuire a literaturii. J West Soc Periodontol Periodontal Abstr. 1980;28:44-56.

Alfano MC, Miller SA, Drummond JF. Efectul deficienţei de acid ascorbic asupra permeabilităţii şi biosintezei de colagen a epiteliului mucoasei bucale. Ann NY Acad Sci. 1975;258:253-263.

Alvares O, Siegel I. Permeabilitatea epiteliului sulcular gingival în dezvoltarea gingivitei scorbutice. J Oral Pathol. 1981;10:40-48.

Stephens CG, Snyderman R. Nucleotidele ciclice reglează modificările morfologice necesare pentru chemotaxia în monocite. J Immunol. 1982;128:1192-1197.

Krause M, Mahan L. Alimentaţie, nutriţie şi terapie dietetică. a 7-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984.

26a.Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, et al. Asocierea dintre concentraţiile serice de 25-OH vitamina D şi inflamaţia gingială. AJCN. 2005;82:575-580.

26b. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF şi colab. Studiu transversal al efectelor suplimentelor cu vitamina D şi calciu asupra parodontozei cronice. J Parodontol. 2009 septembrie;80(9):1433-1439.

26c. Zhang L, Meng HX, Zhao HS şi colab. Studiu de corelaţie asupra polimorfismelor genei receptorului vitaminei D la pacienţii cu parodontită. Beijing Da Xue Xue Bao. 2010 Feb 18;42(1):37-40:Chinez.

26d.Grant WB, Boucher BJ. Starea scăzută a vitaminei D contribuie probabil la legătura dintre boala parodontală şi cancerul de sân. Tratament pentru cancerul de sân. 2011 Aug;128(3):907-908.

Ringsdorf Jr WM, Cheraskin E, Ramsay Jr RR. Zaharoza, fagocitoza neutrofila si rezistenta la boli. Dent Surv. 1976;52:46-48.

Sanchez A, Reeser JL, Lau HS, et al. Rolul zaharurilor în fagocitoza neutrofilă umană. Am J Clin Nutr. 1973;26:1180-1184.

Prasad AS. Spectrul clinic, biochimic şi nutriţional al deficienţei de zinc la subiecţii umani: o actualizare. Nutr Rev. 1983;41:197-208.

Freeland JH, Cousins RJ, Schwartz R. Relaţia dintre starea minerală şi aportul cu boala parodontală. Am J Clin Nutr. 1976;29:745-749.

Nordstrom J. Nutriţie minerală în urme la vârstnici. Am J Clin Nutr. 1982;36:788-795.

Harrap GJ, Saxton CA, Best JS. Inhibarea creşterii plăcii de către sărurile de zinc. J Parodontal Res. 1983;18:634-642.

Hsieh S, Hayali A, Navia J. Zinc. În: Curzon M, Cutress T, eds. Oligoelemente în bolile dentare. Boston: John Wright PSG; 1983:99-220.

Aleo JJ, Padh H, Subramoniam A. Posibil rol al calciului în boala parodontală. J Parodontal. 1984;55:642-647.

Hazen S, Cowan E, eds. Dieta, nutriţia şi boala parodontală. Chicago: Am Soc Prev Dent; 1975.

Kim JE, Shklar G. Efectul vitaminei E asupra vindecării rănilor gingivale la şobolani. J Parodontol. 1983;54:305-308.

Folkers K, Yamamura Y. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q, vol. 1. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1977:294-311.

Folkers K, Yamamura Y. Aspecte biomedicale şi clinice ale coenzimei Q, vol. 3. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1981:109-125.

Monboisse J, Braquet P, Borel J. Radicalii liberi de oxigen ca mediatori ai ruperii colagenului. Acţiunile agenţilor. 1984;15:49-50.

Rao CN, Rao VH, Steinmann B. Influenţa bioflavonoidelor asupra metabolismului şi reticulare a colagenului. Ital J Biochem. 1981;30:259-270.

Ronziere MC, Herbage D, Garrone R, et al. Influenţa unor flavonoide asupra reticularii fibrilelor de colagen in vitro. Biochem Pharmacol. 1981;30:1771-1776.

Jones CJ, Cummings C, Ball J şi colab. Un studiu clinic şi ultrastructural al osteogenezei imperfecte după terapia cu flavonoide (Catergen). S Afr Med J. 1984;66: 907-910.

Pearce FL, Befus AD, Bienenstock J. Mastocitele mucoase. III. Efectul quercetinei şi al altor flavonoide asupra secreţiei de histamină indusă de antigen din mastocitele intestinale de şobolan. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:819-823.

Busse WW, Kopp DE, Middleton Jr E. Modularea flavonoide a funcţiei neutrofilelor umane. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:801-809.

Petti S, Scully C. Polifenoli, sănătatea orală şi boala: o revizuire. J Dent. 2009 iunie;37(6):413-423.

Houde V, Grenier D, Chandad F. Efectele protectoare ale proantocianidinelor din seminţe de struguri împotriva stresului oxidativ indus de lipopolizaharidele parodontopatogene. J Parodontol. 2006 Aug;77(8): 1371-1379.

Koyama Y, Kuriyama S, Aida J, et al. Asocierea dintre consumul de ceai verde şi pierderea dinţilor: rezultate transversale din studiul Ohsaki Cohort 2006. Prev Med. 2010 Apr;50(4):173-179.

Hirasawa M, Takada K, Makimura M, et al. Îmbunătăţirea stării parodontale prin catechina de ceai verde folosind un sistem local de livrare: un studiu pilot clinic. J Parodontal Res. 2002;37:433-438.

Krahwinkel T, Willershausen B. Efectul bomboanelor de mestecat cu ceai verde fără zahăr asupra gradului de inflamaţie a gingiei. Eur J Med Res. 2000;5:463-467.

Kimbrough C, Chun M, dela Roca G, et al. Guma de mestecat Pycnogenol minimizează sângerarea gingivală şi formarea plăcii. Fitomedicina. 2002;9:410-413.

Vogel RI, Fink RA, Schneider LC, et al. Efectul acidului folic asupra sănătăţii gingivale. J Parodontol. 1976;47:667-668.

Vogel RI, Fink RA, Frank O, et al. Efectul aplicării topice a acidului folic asupra sănătăţii gingivale. J Oral Med. 1978;33: 20-22.

Pachet AR, Thomson ME. Efectele suplimentelor topice şi sistemice de acid folic asupra gingivitei în timpul sarcinii. J Clin Periodontol. 1980;7:402-414.

Thomson ME, Pack AR. Efectele suplimentelor sistemice şi topice extinse de folat asupra gingivitei sarcinii. J Clin parodontal. 1982;9:275-280.

Pachet AR. Apa de gura cu folati. Efecte asupra gingivitei stabilite la pacienţii parodontali. J Clin Periodontol. 1984;11: 619-628.

Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Modificări megaloblastice în asocierea epiteliului cervical cu terapia contraceptivă orală şi inversarea cu acid folic. J Am Med Conf. univ. 1973;226:1421-1424.

Butterworth Jr CE, Hatch KD, Gore H, et al. Îmbunătăţirea displaziei cervicale asociate cu terapia cu acid folic la utilizatorii de contraceptive orale. Am J Clin Nutr. 1982;35:73-82.

da Costa M, Rothenberg SP. Apariţia unui liant de folaţi în leucocite şi serul femeilor însărcinate sau care iau contraceptive orale. J Lab Clin Med. 1974;83:207-214.

Godowski KC. Acţiunea antimicrobiană a sanguinarinei. J Clin Dent. 1989;1:96-101.

Grossman E, Meckel AH, Isaacs RL, et al. O comparaţie clinică a apelor de gură antibacteriene: efectele clorhexidinei, fenolicilor şi sanguinarinei asupra plăcii dentare şi gingivitei. J Parodontol. 1989;60:435-440.

Benedicenti A, Galli D, Merlini A. Terapia clinică a bolii parodontale, utilizarea hidroxidului de potasiu şi a extractului apă-alcool de Centella asiatica în combinaţie cu terapia cu laser în tratamentul bolii parodontale severe. Parodontol Stomatol. 1985;24:11-26.

CAPITOLUL 200

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Dureri abdominale inexplicabile, posibil inclusiv greaţă şi vărsături

Disfuncţie acută a sistemului nervos central sau periferic

Anomalii mentale, de la confuzie la psihoză acută

Porfobilinogen urinar în timpul atacului

Majoritatea purtătorilor sunt de obicei asimptomatici, cu excepţia cazului în care sunt expuşi la medicamente sau substanţe chimice care exacerbează starea.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Până de curând, porfirii au fost considerate rare. Abia în ultimul deceniu, un număr tot mai mare de pacienţi au fost diagnosticaţi cu aceste tulburări, ceea ce a determinat unii clinicieni să pună la îndoială prevalenţa acestora. Deşi medicina alopată oferă terapii care sunt eficiente în tratarea lor, medicina naturistă posedă o gamă considerabilă de modalităţi terapeutice care sunt eficiente în combaterea acestor boli şi prevenirea recidivei lor.

Porfiria ca boală a fost descrisă pentru prima dată în urmă cu trei secole de Sir Theodore Turquet de Mayerne al Franţei, medic la curtea engleză a regelui James I. El a descris relatări despre paralizie, urină bilioasă, colici, crize de nebunie, nebunie permanentă, decese la naştere şi moarte prematură la cei afectaţi. Boala l-a afectat probabil pe regele George al III-lea al Angliei şi se credea că i-a afectat judecata în timpul Revoluţiei Americane.1

În 1911, Gunther a descris ceea ce este cunoscut acum ca triada clasică a durerii abdominale, constipaţie (sau diaree) şi vărsături. Mai târziu, Waldenstrom a adăugat la înţelegerea acestor boli, descriind porfiria acută intermitentă (AIP) ca fiind caracterizată prin perioade de exacerbare şi remisiune.2

S-au ajuns la diferite clasificări ale porfiriei pe măsură ce a avut loc o mai mare recunoaştere a variaţiilor lor. S-au constatat manifestări genetice şi induse de mediu ale bolii, cu variaţii considerabile în prezentările clinice ale diferitelor forme.

Deficitele genetice ale porfiriei afectează toate ţesuturile, dar în primul rând ţesuturile formatoare de sânge ale măduvei osoase şi sistemul citocromului P-450 din ficat, din cauza numărului mai mare de precursori porfirinei necesari. Ficatul este locul major în care apar deficitele moştenite sau dobândite în sinteza hemului.3

Clasificări ale porfiriei

Porfirii sunt clasificate ca fiind fie hepatice, fie eritropoetice. În ambele clase se caracterizează prin supraproducţia de porfirine sau precursorii acestora. Biosinteza hemului este controlată diferit în ficat şi măduva osoasă, enzima limitatoare a vitezei din ficat fiind sinteza acidului aminolevulinic (ALA), în timp ce biosinteza hemului în măduva osoasă este parţial reglată de absorbţia fierului.

Porfirii hepatice acute se caracterizează printr-un debut rapid al simptomelor care sunt în mare parte neurologice; varietatea eritropoietică se manifestă în primul rând la nivelul pielii, ducând la fotosensibilitate cutanată (Casa 200-1).

Semne şi simptome ale porfirii hepatice

Atacurile acute sunt compuse dintr-o mare varietate de simptome, variind de la leziuni cutanate la dureri abdominale până la manifestări neurologice de intensitate diferită. Abdominale,

CUTIA 200-1 Porfirii primare

Porfirii hepatice

Porfirie cu deficit de ALA-dehidrază Porfirie acută intermitentă Porfirie cutanată tarda Coproporfirie ereditară Porfirie variată

Modificat din Braunwald E, ed. Principiile de medicină internă ale lui Harrison, ed 15. New York: McGraw-Hill, 2001.

ALA, acid aminolevulinic.

durerea de spate sau la nivelul extremităţilor creşte în intensitate pe o perioadă de 24 până la 48 de ore, ceea ce poate determina clinicianul să ia în considerare apendicita sau un abdomen acut. Tandreţea de rebound nu este de obicei prezentă.

Greaţa şi vărsăturile sunt frecvent observate, la fel ca şi anxietatea şi neliniştea. Adesea, aceşti pacienţi au un anumit grad de constipaţie care se agravează pe măsură ce afecţiunea

se dezvoltă. Poate fi prezentă şi tahicardia, sugerând un proces infecţios sau o toxicitate intestinală crescută.

În general, severitatea tiparului simptomelor i se pare clinicianului a fi disproporţionată cu semnele care se manifestă. Se crede că simptomele intestinale se datorează unei tulburări neurologice a funcţiei normale.

Anomaliile mentale pot varia de la confuzie la psihoză acută şi pot fi primele prezentări ale unui atac. În cazul atacurilor prelungite, funcţiile senzoriale şi motorii sunt afectate şi pot duce la paralizie respiratorie şi deces.5 Mulţi pacienţi sunt diagnosticaţi cu schizofrenie, iar un număr considerabil limitaţi în instituţii psihice se crede că sunt afectaţi de una dintre porfirii.6,7.

Majoritatea purtătorilor sunt de obicei asimptomatici, cu excepţia cazului în care sunt expuşi la medicamente sau substanţe chimice care exacerbează starea. Simptomele neurologice şi sechelele unui atac acut sau prelungit pot dura luni pentru a se elimina, dar o eventuală recuperare are loc în majoritatea cazurilor.

P BIOCHIMIA PORFIRIEI

Biosinteza hemului este scopul principal al căii porfirogene. Hem, o metaloproteină cu greutate moleculară mare, este un membru al unui grup de substanţe chimice care includ citocromi (reacţii de oxidare/reducere), clorofilă (fotosinteză) şi vitamina B12. Hemul este format din succinil coenzima A (CoA) şi glicină; după ce a fost combinat cu lanţuri de globine, este în cele din urmă implicat în metabolismul aerob. Aceste lanţuri de globine sunt sintetizate pe ribozomii din plasma eritrocitelor în curs de dezvoltare. În ficat, producţia de hem este utilizată în mare măsură pentru producerea de citocrom P-450 ca răspuns la nevoia organismului de a elimina substanţele toxice. Sinteza hemului începe şi se termină în mitocondrie, o parte din acesta având loc în citoplasmă. Toate ţesuturile formează hem, dar locurile primare sunt măduva osoasă şi ficatul.

Enzima limitatoare de viteză pentru sinteza hemului este ALA sintetaza, care este enzima iniţială din cascadă. ALA sintetaza necesită cofactori de vitamine şi aport de energie. Toate celelalte reacţii din secvenţă sunt rezultatul termodinamicii şi sunt ireversibile odată iniţiate.

ALA sintetaza este reglată de un mecanism de feedback care răspunde la cererea ţesuturilor pentru producţia de hem. Odată cu formarea uroporfirinogenului, are loc ramificare şi are ca rezultat diferiţi izomeri de porfirină. Izomerul I evoluează numai până la coproporfirina I şi, în mod normal, este considerat nesemnificativ. Izomerul III are ca rezultat formarea uroporfirinogenului III, care suferă modificări pentru a-l face mai lipofil, astfel încât să poată fi excretat din organism. Astfel, cea mai mare parte a căii favorizează producţia de hem.

Formarea hemului

Formarea finală a hemului este reglată de acţiunea ferochelatazei în mitocondrii. Sunt necesare substanţe reducătoare precum acidul ascorbic, cisteina sau glutationul. Fierul trebuie să fie mai degrabă feros decât feric. Activitatea ferochelatazei este inhibată de concentraţii mari de hem. Astfel, sistemul de feedback previne formarea ulterioară. Concentraţia hemului se alimentează, de asemenea, cu ALA sintetaza, etapa de limitare a vitezei în calea biosintetică.

Deoarece formarea hemului este esenţială pentru metabolismul aerob, absenţa acestuia ar fi letală. Prin urmare, au evoluat multiple sisteme de control pentru a regla calea metabolică, ceea ce a făcut dificilă elucidarea mecanismului exact al deficitului, fie el genetic sau dobândit. Progresele recente în identificarea ADN-ului specific care codifică enzimele biosintetice hem, totuşi, au dus la un diagnostic mai precis al deficitului genetic specific.

Încorporarea globulelor roşii (RBC) de hem, fier şi glicină are loc în celulele în curs de maturizare, prin reticulocite şi inclusiv, dar se pierde în cele din urmă pe măsură ce celulele roşii îmbătrânesc. Hipoxia şi eritropoietina vor creşte activitatea ALA sintetazei în RBC, dar nu şi în ficat, în timp ce medicamentele şi substanţele chimice vor afecta ficatul, dar nu şi ţesuturile eritropoetice. Figura 200-1 ilustrează sinteza hemului şi porfiria.

p MANIFESTAREA PORFIRIEI

La pacienţii cu porfirie, deficienţele genetice specifice sau dobândite limitează fluxul precursorilor hemului prin cascada de paşi necesari formării hemoglobinei. Deficienţa poate deveni manifestă datorită unei cereri crescute de precursori hem. Anumite medicamente, substanţe chimice, steroizi, estrogeni, contraceptive orale, progesteron, testosteron sau orice substanţă care pune o povară în exces asupra sistemului citocromului P-450 pot acţiona pentru a precipita un atac acut. Acest lucru rezultă din îndepărtarea parţială a mecanismului de feedback asupra delta-ALA sintetazei. În funcţie de deficitul specific de enzime prezent, precursorii hemului urmează căi diferite, ducând la acumularea lor în ţesuturi. Prezenţa lor afectează pielea şi sistemul nervos şi se manifestă ca semne şi simptome ale bolii.

Atacurile apar mai frecvent la femei decât la bărbaţi, mai ales premenstrual. Pe măsură ce persoana îmbătrâneşte, probabilitatea de expunere la un deficit de porfirie subiacent creşte din cauza expunerii crescute la toxinele din mediu şi a capacităţii de adaptare a organismului care îmbătrâneşte scade.

Manifestările cutanate apar deoarece unii precursori porfiritici absorb lumina la 400 nm, rezultând fotosensibilitate. Absorbţia luminii ridică energia potenţială a moleculei la o stare „excitată”, rezultând o specie de oxigen foarte reactivă. Eliberarea histaminei şi a enzimelor proteolitice are ca rezultat daune oxidative. Beta-carotenul protejează împotriva acestor leziuni.3,4,8

Modificările neuropsihiatrice apar în porfirii hepatice (porfirie cu deficit de ALA-dehidrază, AIP, porfirie cutanată tarda, coproporfirie ereditară şi porfirie variată) cu producţie în exces de ALA şi porfobilinogen (PBG) şi există o relaţie oarecum liniară între concentraţia lor şi

severitatea şi durata simptomelor. O acumulare de intermediari porfirine a fost găsită în diferite ţesuturi şi poate induce simptomele neuropsihiatrice care însoţesc erupţiile acute.9,10 Mecanismul exact prin care porfirinele afectează sistemul nervos central nu este bine înţeles.

Glicină + succinil CoA

Acid 5-aminolevulinic

Porfobilinogen

Hidroximetilbilan

(Neenzimatică)

Uroporfirinogen I Uroporfirinogen III

Coproporfirinogen I Coproporfirinogen III

Protoporfirinogenul IX

Protoporfirina IX

Fe2+

Heme

FIGURA 200-1 Sinteza hemului şi porfiria. (Din Sassa S, Kappas A. The porphyrias. Scientific American Medicine. New York: Scientific American, 2003:9:V:1-9.)

Pacienţii cu porfirie cutanată tardivă familială (PCT) prezintă de obicei la o vârstă mai mică decât cei care dezvoltă PCT spontan, în ciuda faptului că nu există nicio diferenţă în caracteristicile biochimice ale bolii.11 Acest lucru se poate datora unei predispoziţii genetice corespunzătoare de a sechestra feritina în ficat sau unei sensibilităţi crescute la ingestia de etanol.

Agenţi etiologici care declanşează porfiria

Au fost identificaţi numeroşi agenţi care declanşează episoade de porfirie, iar pacienţii afectaţi trebuie să fie atenţi atunci când iau medicamente pe bază de reţetă, estrogeni şi unele medicamente pe bază de plante; de asemenea, trebuie să evite expunerile mediului la metale grele, organofosfaţi şi orice substanţă care pune o povară în exces asupra sistemului citocromului P-450. În special, estrogenii exogeni – fie din contraceptive orale, plasturi cu estrogeni sau terapia de substituţie cu estrogeni – contribuie puternic la deficitul de porfirie subiacent.13,14 Acesta este unul dintre motivele pentru care atacurile acute de porfirie sunt observate mai des la femei decât la bărbaţi, în special pre-menstrual. În plus, unele studii au sugerat că estrogenii sporesc activităţile de inducere a porfirinei ale altor agenţi, făcând femeile mai vulnerabile la expunerile la mediu decât omologii lor de sex masculin.15,16

Porfiria indusă de erbicide s-a dovedit că scade activitatea mai multor enzime implicate în calea porfiritică, precum şi că creşte conţinutul de porfirine în ţesutul nervos.16,17 Un număr considerabil de substanţe chimice au fost, de asemenea, legate de porfiria sau porfirinuria la om; acestea implică în general expuneri industriale cronice sau expuneri la mediu. Un exemplu de epidemie de PCT produsă de ingestia accidentală de grâu tratat cu fungicidul hexaclorbenzen a avut loc în Turcia în anii 1950.

Unii cercetători au emis ipoteza că mai multe boli asociate chimic, altfel inexplicabile, cum ar fi sindromul de sensibilitate chimică multiplă (MCSS), pot reprezenta cazuri cronice uşoare de porfirie sau alte anomalii dobândite în sinteza hemului.18,19.

Potrivit lui William Morton, care a scris pe larg despre porfirie, MCSS, aşa cum a fost descris pentru prima dată de Cullen în 1979, poate fi, de fapt, porfirie. Morton speculează că expunerea la substanţe chimice porfirogenice, medicamente sau infecţii severe depăşesc sistemul enzimatic deja deficitar, rezultând o acumulare a porfirinei specifice din cauza funcţiei enzimelor diminuate. El a propus că simptomele rezultate se datorează unei creşteri a porfirinogenului şi nu unei acumulări a toxinei în sine. Mulţi specialisti în diagnosticare au încercat să accelereze distincţia dintre porfiria „adevărată" şi porfirinopatiile secundare solicitând ca un diagnostic de porfirie să se bazeze pe excreţiile urinare sau fecale de porfirină sau ambele de 2 până la 20 de ori limita superioară a normalului. Această clasificare ar exclude indivizii care demonstrează grade mai mici de activitate porfirinogenă, posibil unii dintre cei ale căror stări sunt în remisie sau nu sunt supuse expunerii la mediu.20

Intensitatea simptomelor de porfirie variază foarte mult. Aproximativ 10% dintre cazuri prezintă crize acute severe, în timp ce aproximativ 25% sunt observate cu simptomatologie cronică de diferite grade. Procentul rămas (65%) nu prezintă simptome, dar poate deveni susceptibil în circumstanţe potrivite.21

Nu toţi cercetătorii sunt de acord cu premisa lui Morton şi a altora că toxicităţile de mediu induc deficite genetice subiacente care conduc la porfirie simptomatică. Potrivit lui Hahn şi Bonkovsky, „pacienţii cu sindrom de sensibilitate chimică multiplă pot, uneori, să aibă creşteri modeste ale excreţiei urinare de coproporfirine; aceasta este o constatare comună întâlnită la mulţi subiecţi asimptomatici sau la pacienţi cu diverse alte afecţiuni (de exemplu, diabet zaharat, consum intens de alcool, boli hepatice şi multe tipuri de anemie).

Indiferent de viziunea corectă, un număr tot mai mare de cazuri sunt diagnosticate de medici. Cu siguranţă, odată cu creşterea nivelului de poluanţi din mediu, aditivii hormonali din lanţul alimentar şi reţetele multiple nemonitorizate de farmacie întâlnite de majoritatea oamenilor, potenţialul de demascare a unui deficit subiacent creşte.

P DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL PORFIRIEI

Cantităţi mici de porfirine sunt excretate în urina umană normală, dintre care cea mai predominantă este coproporfirina. Coproporfirina este prezentă şi în bilă şi fecale. ALA, PBG şi uroporfirina sunt în mare parte excretate în urină, în timp ce coproporfirina este în mod preferenţial, iar protoporfirina este excretată exclusiv în bilă şi fecale.

Excreţia fecală este, de asemenea, afectată de dietă şi flora intestinală, contribuind astfel la variaţia sa largă. Distribuţia geografică, preferinţele alimentare, diversităţile etnice şi diferenţele dintre metodologiile de testare fac dificilă ajungerea la valori „normale".

Excreţia PBG în urina persoanelor sănătoase este de obicei sub 1,5 mg/zi şi este nedetectabilă prin testele convenţionale. Testul calitativ Watson-Schwartz pentru PBG va fi pozitiv în atacurile acute de AIP şi porfirie variegata şi coproporfirie ereditară în perioadele latente.23 Există o rată ridicată de fals-negative datorită naturii sale subiective. S-a

demonstrat că o creştere falsă a porfirinelor dintr-o substanţă prezentă în tabletele de drojdie produce un test Watson-Schwartz fals pozitiv.24

A fost sugerată o strategie rentabilă pentru diagnosticarea sindroamelor porfirice în prezenţa simptomelor acute:

Dacă caracteristicile neuroviscerale sugerează un sindrom porfiric acut, trebuie efectuat un test rapid de screening pentru porfobilinogenul urinar. Dacă caracteristicile clinice sugerează o porfirie cutanată, atunci pentru urticaria solară şi fotosensibilitatea acută (care sugerează protoporfirie) trebuie efectuate teste de screening pentru porfirinele eritrocitare crescute; pentru formarea veziculobuloasă (sugerând porfirie cutanată tarda, coproporfirie ereditară sau porfirie variegata) trebuie făcut un test de screening pentru porfirine urinare. Testele de screening pozitive trebuie confirmate cu teste cantitative ţintite.25

Testele enzimatice şi testarea pe bază de ADN nu sunt de obicei necesare pentru diagnosticarea sau gestionarea rapidă a subiecţilor simptomatici cu boală acută. Astfel de teste sunt, totuşi, utile pentru evaluare şi consiliere genetică. Izolarea ADN-ului specific care codifică enzimele căii biosintetice ale hemului face posibilă acum o identificare precisă a heterozigoţilor, precum şi diagnosticul prenatal în familiile cu defecte cunoscute. 4>25>26

Alţi markeri celulari pot ajuta, de asemenea, la identificarea pacienţilor cu porfirie în absenţa simptomelor. Concentraţiile leucocitelor de mangan, calciu, fier, zinc şi calciu eritrocitar s-au dovedit a fi prezente la diferite concentraţii între grupurile clasificate ca purtători ai genei AIP. Dintre markerii celulari, manganul s-a dovedit a fi componenta cea mai discriminatorie dintre toate variabilele investigate. O creştere a manganului celular cu un factor de patru sugerează o creştere a probabilităţii de dezvoltare a AIP.27

Din cauza numeroaselor deficite genetice posibile care duc la porfirie, este important ca deficitul specific să fie determinat, deoarece rezultatele de succes ale tratamentului depind de diagnosticul corect.

Vezi şi Capitolul 29 pentru mai multe discuţii despre diagnosticul porfirinopatiilor.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Este important să se identifice pacienţii care sunt predispuşi şi susceptibili la dezvoltarea episoadelor porfirice. La consultarea unui pacient cu antecedente medicale de episoade psihotice periodice sau cădere nervoasă, dureri abdominale inexplicabile sau simptome neobişnuite care au condus la numeroase diagnostice, medicul trebuie avertizat cu privire la posibilitatea unei porfirie subiacente. Prevenirea este în mod clar prima opţiune, deoarece episoadele porfirice pot fi greu de controlat odată iniţiate.28

Tratamentul pacienţilor afectaţi de episoade acute de porfirie poate fi solicitant şi din cauza severităţii afecţiunii şi a tabloului clinic instabil. Prezentarea fiecărui pacient este diferită în funcţie de gradul de toxicitate, componenta genetică şi răspunsul pacientului la terapie.

Tratamentul homeopatic s-a dovedit a fi de succes, dar sunt necesare diferite medicamente homeopatice în funcţie de tabloul clinic, care, după cum s-a menţionat, se poate schimba rapid. Prescripţia constituţională nu pare să funcţioneze la fel de bine atunci când pacientul este într-o stare acută şi pot fi necesare mai multe prescripţii pentru a ajuta pacientul să devină stabil. Este posibil ca prescripţiile să fie schimbate frecvent pe măsură ce pacientul progresează prin diferitele stadii ale bolii.

În timpul unui episod acut, este necesară o urmărire frecventă pentru a evalua starea clinică. În unele cazuri, pacienţii trebuie consultaţi zilnic şi medicamentele modificate în funcţie de prezentare.

Educarea pacientului cu privire la starea sa este una dintre cele mai importante sarcini. Adesea pacientul nu vrea să creadă că există o afecţiune genetică şi va căuta un alt diagnostic. El sau ea a primit adesea diverse diagnostice şi poate încă să creadă că această afecţiune este o altă tulburare. Va fi important să delimităm ce simptome se potrivesc cu fiecare afecţiune, dar toate vor fi probabil legate de porfirie. În plus, informarea altor medici consultaţi de pacient cu privire la starea sa va ajuta la menţinerea medicamentelor prescrise la minimum, scăzând astfel probabilitatea unei exacerbari.

Cursul de terapie necesar pacientului pentru a ajunge într-o stare în care el sau ea nu este la fel de susceptibil la toxinele din mediu este de obicei lung şi implică perioade de exacerbare şi remisie. Ajutând pacientul să înţeleagă acest lucru va facilita recuperarea.

Expunerile de mediu şi chimice trebuie eliminate prin identificarea agenţilor infractori şi limitarea expunerilor. Sunt disponibile liste cu medicamente eliberate pe bază de reţetă şi cu toxine de mediu care provoacă exacerbarea porfiriei (casetele 200-2 şi 200-3). Este necesar un istoric complet al expunerilor legate de mediu şi de muncă. Adesea, prin simpla schimbare a mediului de lucru al pacientului, expunerile vor fi reduse si atacurile eliminate.

P

Q R BOX 200-2 Toxine despre care se ştie că cauzează sau exacerba

Porfiria

Intoxicatii

Alcoolism

Substanţe chimice străine şi de mediu (de exemplu, hexaclorbenzen, bifenili polihalogenaţi, dioxine [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxină], clorură de vinil, tetraclorură de carbon, benzen, cloroform)

Metale grele precum plumbul, arsenul şi mercurul

Droguri

Efectul advers al medicamentelor

Analgezice

Sedative

Hipnotice

Anestezice

Hormonii sexuali

Antibiotice cu sulfa-medicamente

Dieta

În timpul atacurilor de AIP, un aport crescut de carbohidraţi complecşi poate ajuta la ameliorarea simptomelor. Adesea, pacientul ingerează cantităţi mari de carbohidraţi atunci când este văzut pentru prima dată, iar deseori urmează creşterea în greutate. Se poate administra şi glucoză intravenoasă (300 până la 400 g/zi). Cu toate acestea, este de preferat un regim nutriţional parenteral mai complet. Postul sau dietele de slăbire rapidă pot precipita AIP şi ar trebui evitate.

O dietă bogată în fructe şi legume bogate în fibre s-a dovedit a fi remarcabil de eficientă în îmbunătăţirea mai multor măsuri de porfirie. Un studiu de 3 săptămâni pe 13 pacienţi de sex masculin cu PCT a constatat că 500 kcal/zi de fructe şi legume au dus la o scădere semnificativă a indicelui de masă corporală de la 26,8 la 25,8, a activităţii ALT serice de la 122 la 75,6 U/L, a AST seric de la 91,8 la 55,2 U/L, a nivelului seric de la 6 la 14,2 Iron, de la 122 la 75,6 U/L. mg/dL şi concentraţii serice de feritină de la 574 la 499 ng/mL. Leziunile cutanate s-au îmbunătăţit, de asemenea, şi urinare

CASETA 200-3 Medicamente despre care se ştie că cauzează sau exacerba

Modificat din Sassa S, Kappas A. Porfirii. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American, 2003:9:V:1-9.

*Deşi această listă include multe dintre cele mai cunoscute medicamente care pot exacerba porfiria, nu ar trebui considerată completă.

Antioxidanţi

Terapia cu antioxidanţi, împreună cu homeopatia, este principalul management al cazului în timpul episoadelor porfirice acute.31 Odată ce pacientul s-a stabilizat, un regim continuu de antioxidanţi, cum ar fi vitamina C, vitamina E, glutation, beta-caroten şi A-acetilcisteină, ar trebui să fie întreprins pentru a preveni recurenţa32. de vitamina C în doză mare (1 g zi) comparativ cu placebo a fost efectuată la 12 pacienţi cu fotosensibilitate la protoporfrie eritropoietică pentru o perioadă de 4 săptămâni. Deşi nu a existat o semnificaţie statistică a faptului că pacienţii s-au descurcat mai bine cu doza mare de vitamina C, 8 dintre cei 12 participanţi au raportat o sensibilitate mai mică la lumina soarelui.34

Suplimentarea în doze mari de vitamina E (1 g/zi de alfa-tocoferol) la pacienţii cu PCT a scăzut excreţia urinară de uroporfirine (50% din carboxilii C8), cu ameliorare clinică la toţi pacienţii.35 Efectul a durat doar atâta timp cât vitamina E a fost suplimentată. S-a constatat că tratamentul cu vitamina E reduce stresul oxidativ rezidual, în timp ce nu afectează creşterea vâscozităţii plasmatice şi a sângelui integral prezente la pacienţii cu PCT care au primit numai tratament cu flebotomie înainte de remisiunea clinică.36

Combinaţiile de antioxidanţi sunt, de asemenea, privite ca un mod de tratament pentru diferitele porfirii. Un studiu care compară capacitatea de protecţie a mai multor antioxidanţi utilizaţi concomitent pentru fototoxicitatea protoporfirinei IX (PP IX) şi uroporfirinei I (UP I) a fost efectuat pe culturi de celule. Cercetătorii au descoperit că creşterea celulelor şi protecţia membranei celulare au arătat diferenţe de protecţie pentru cele două tipuri de porfirii. Atât beta-carotenul, cât şi licopenul şi combinaţia de beta-caroten, acid ascorbic şi alfa-tocoferol au oferit protecţie celulară împotriva fototoxicităţii PP IX. Pentru protecţia membranei, a existat o protecţie semnificativă împotriva UP I prin combinaţia de beta-caroten, acid ascorbic şi alfa-tocoferol în comparaţie cu oricare dintre aceşti antioxidanţi singuri. Autorii au concluzionat că o combinaţie de beta-caroten, acid ascorbic şi alfatocoferol oferă protecţie membranei împotriva fototoxicităţii ambelor porfirine, despre care se crede că apare ca urmare a proceselor sinergice. Rezultatele lor sugerează că tratamentul porfiriei cutanate tarda şi al protoporfiriei eritropoetice poate fi îmbunătăţit prin utilizarea unei combinaţii a antioxidanţilor studiaţi.37

În plus, se crede că creşterea daunelor oxidative din fotodermatită ar contribui la scăderea nivelului de vitamina D. Nivelurile mai scăzute de vitamina D au fost implicate mai recent ca contribuind la o serie de afecţiuni medicale, cum ar fi accidentul vascular cerebral, osteoporoza, fractura de şold şi slăbiciunea musculară.38 O cohortă de 201 de pacienţi cu protoporfirie eritrocitară (PPE) cunoscută a fost evaluată pe o perioadă de 7 luni pentru deficienţa expunerii la soare la vitamina D. Treizeci şi patru de pacienţi (17%) au avut deficit de vitamina D şi 126 (63%) s-au dovedit a avea niveluri insuficiente de vitamina D. Atât insuficienţa, cât şi deficienţa au fost asociate semnificativ cu concentraţia totală de protoporfirina eritrocitară şi invers cu timpul în minute până la apariţia simptomelor după expunerea la soare. Autorii au concluzionat că la pacienţii cu porfirie asociată cu fotodermatită ar trebui luată în considerare terapia cu vitamina D.39

În două studii, melatonina ca antioxidant a fost evaluată pentru efectele sale asupra toxicităţii oxidative induse de acid delta-aminolevulinic în ţesutul neural şi ca cotratament la pacienţii care suferă de tulburări legate de acumularea de ALA. În experimente in vivo s-a demonstrat că peroxidarea lipidelor indusă de acid delta-aminolevulinic (40 mg/kg) în cerebel şi hipocamp a fost redusă prin administrarea acută de melatonină (10 mg/kg). Mai mult, s-a ajuns la concluzia că toxicitatea sa scăzută a constituit un motiv pentru a lua în considerare utilizarea melatoninei ca cotratament la pacienţii care suferă de tulburări legate de acumularea de ALA41.

Vitamine din complexul B

Deoarece acidul pantotenic este necesar pentru formarea succinil CoA (generat de ciclul acidului tricarboxilic) şi glicină, care sunt precursorii formării ALA, suplimentarea este utilă. În plus, o etapă în transformarea succinil CoA necesită o enzimă dependentă de vitamina Bi2, iar evaluarea stării vitaminei Bi2 şi acidului folic poate fi necesară. Reacţia iniţială este dependentă de oxigen, ceea ce poate însemna că oxigenoterapia este contraindicată în porfiria delta-ALA.

Formarea ALA necesită şi este dependentă de piridoxal-5-fosfat; prin urmare, orice substanţă care inhibă sistemele enzimatice este contracarată parţial prin adăugarea de piridoxal-5-fosfat. Modelele experimentale sugerează însă că acest agent nu joacă un rol important.3

Carotenoide

Toate porfirii cutanate pot fi atenuate prin evitarea razelor solare. Tratamentul protoporfiriei eritropoietice cu doze mari de beta-caroten a fost eficient şi poate îmbunătăţi toleranţa la lumina soarelui.42 Un alt studiu a arătat că carotenoizii amestecaţi (alfa-caroten, beta-caroten şi licopen) au fost eficienţi în culturile celulare, deşi oricare dintre aceştia utilizat singur a fost ineficient.

Fier

Mai multe linii de dovezi sugerează că depozitele şi consumul excesiv de fier agravează unele porfirii.43 Fierul trebuie evitat dacă suplimentarea nu este clar indicată de rezervele scăzute de fier.

Detoxifiere

Detoxifierea ficatului şi a colonului este indicată ca un proces continuu de eliminare a toxinelor care pot exacerba starea. Indiferent dacă toxina precipită de fapt un atac de porfirie, eliminarea în mod continuu reduce şansa unei apariţii acute a bolii. Detoxifierea poate fi realizată prin hidroterapii de colon, hidroterapii constituţionale, saune, antioxidanţi sau terapii cu oxigen, cum ar fi ozonul.

Suplimentarea cu factori lipotrofici care sporesc funcţia sistemului hepatic de citocrom P-450 este contraindicată în timpul crizelor acute, dar utilă atunci când pacientul se află într-o perioadă de normalitate. Încorporarea acestora, precum şi a dozelor mari de antioxidanţi, ajută la scăderea numărului de atacuri acute.

În plus, terapiile de chelare cu acid etilendiamină tetraacetic şi extracte etanolice din medicamentele botanice sunt contraindicate la pacienţii cu predispoziţie la dezvoltarea porfiriei.

Hidroterapie constituţională

Hidroterapia constituţională în timpul unei erupţii acute este eficientă în normalizarea funcţiei hepatice, precum şi a simptomelor neurologice. Sesiunile zilnice pot fi necesare

pentru a realiza acest lucru, permiţând în acelaşi timp medicului să monitorizeze pacientul îndeaproape.44

Terapia cu ozon

Ozonoterapia este indicată în primul rând atunci când există un deficit de coproporfirinogen oxidază, rezultând un deficit de coporfirinogen în coproporfiria ereditară. Este contraindicat atunci când există un deficit de ALA sintetază, deoarece cantităţi mai mari de oxigen sporesc calea şi exacerba simptomele.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Abordarea în primul rând clinică este identificarea precoce a afecţiunii şi evitarea factorilor iritanţi şi agravanţi. Expunerea la soare trebuie limitată atunci când sunt prezente manifestări cutanate.

Dieta

Dieta pacientului trebuie să fie bogată în fructe şi legume şi săracă în fier.

Suplimente

Vitamina E: 400 până la 1200 UI/zi

Caroteni mixt: 100.000 până la 150.000 UI/zi

Vitamina C: 3000 până la 5000 mg/zi P

Vitamina D: 5000 până la 10.000 UI/zi (măsoară nivelul din sânge la Q

determinaţi doza optimă) R

Melatonină: 3 mg/zi

REFERINȚE

Lofton E. Porphyrias: demoni deghizaţi? Diagn Med. octombrie 1984: 21-30.

Mcalpine I, Hunter R. „Nebunia” regelui George al III-lea: un caz clasic de porfirie. Br Med J. 1966;5479:65-71.

Meyer UA, Schmid R. Porfirii. În: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. Baza metabolică a bolii ereditare. a 4-a ed. New York: McGraw-Hill; 1978:1166-1220.

Braunwald E, ed. Principiile de medicină internă ale lui Harrison. a 15-a ed. New York: McGraw-Hill; 2001:2267.

Ziegler T. Aceste simptome nespecifice pot însemna porfirie. Diagn Med. 1983;iulie/august:21-24.

Burgovne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: reexaminarea implicaţiilor psihiatrice. Psychother Psychosom. 1995;64:121-130.

Crimlisk HL. Micul imitator — porfiria: o tulburare neuropsihiatrică. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 1997;62:319-328.

Bissell DM. Tulburări ale porfirinelor sau metalelor. În: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, eds. Cecil manual de medicină. a 18-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988.

Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Porfirii acute: patogeneza manifestărilor neurologice. Semin Ficat Dis. 1998;18:43-52.

Krijt J, Stranska P, Maruna P, et al. Porfiria variată experimentală indusă de erbicid la şoareci: acumularea de porfirinogen tisulară şi răspunsul la medicamentele porfirogene. Can J Physiol Pharmacol. 1997;75: 1181-1187.

Siersema PD, Rademakers LH, Cleton MI, et al. Diferenţa de patologia hepatică între formele sporadice şi familiale de porfirie cutanată tarda: rolul fierului.

J Hepatol. 1995;23:259-267.

Bătrânul GH. Actualizare privind defectele enzimatice şi moleculare în porfirii. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1998;14:66-69.

Moore MR, Hift RJ. Medicamente în porfirii acute: boli toxicogenetice. Cell Mol Biol. 1997;43:89-94.

Wetterberg L, Olsson MB, Alm-Agvald I. Tratamentul cu estrogeni a provocat atacuri acute de porfirie. Lakartidningen. 1995;92:2197-2198, 2201.

Legault N, Sabik H, Cooper SF şi colab. Efectul estradiolului asupra inducerii porfiriei de către hexaclorbenzen la şobolan. Biochem Pharmacol. 1997;54:19-25.

Krijt J, Stranska P, Maruna P, et al. Porfiria variată experimentală indusă de erbicid la şoareci: acumularea de porfirinogen în ţesut şi răspunsul la medicamentele porfirogene. Can J Physiol Pharmacol. 1997;75:1181-1187.

Mylchreest E, Charbonneau M. Studii asupra mecanismului de inhibare a uroporfirinogen decarboxilazei în porfiria indusă de hexaclorbenzen la femela de şobolan. Toxicol Appl Pharmacol. 1997;145:23-33.

Daniell WE, Stockbridge HL, Labbe RF, et al. Expunerea chimică a mediului şi perturbările sintezei hemului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1997;105(suppl 1):37-53.

Tenhunen R, Savolainen H, Jappinen P. Modificări în sinteza hemului asociate cu expunerea profesională la sulfuri organice şi anorganice. Clin Science. 1983;64:187-191.

Morton WE. Porfirinopatia indusă de substanţe chimice şi relaţia sa cu sensibilitatea chimică multiplă (MCS). Newport, RI: Proceedings of Gordon Research Conference on Biology; 1998.

Morton WE. Redefinirea susceptibilităţii anormale la substanţele chimice din mediu. deşeuri periculoase: impact asupra sănătăţii umane şi ecologice. Princeton, NJ: Princeton Scientific Pub; 1997:320-327.

Hahn M, Bonkovsky HL. Sindrom de sensibilitate chimică multiplă şi porfirie: o notă de precauţie şi îngrijorare. Arch Intern Med. 1997;157:281-285.

Jacobs D, Demott W, eds. Manual de testare de laborator. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990:255.

Schoenfeld N, Sztern M, Mamet R. Drojdie, creatinine şi diagnostic fals de porfirie. Cell Mol Biol. 1997;43:81-88.

Bonkovsky HL, Barnard GF. Diagnosticul sindroamelor porfirice: o abordare practică în era biologiei moleculare. Semin Ficat Dis. 1998;18:57-65.

Nissen H, Petersen NE, Mustajoki S, et al. Strategia de diagnosticare, diagnostic genetic şi identificarea noilor mutaţii în porfiria intermitentă prin electroforeza pe gel de denaturare în gradient. Hum Mutat. 1997;9:122-130.

Thunell S, Andersson C, Carlmark B, et al. Markeri pentru vulnerabilitate în porfiria acută: o lucrare de ipoteză. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1995;33:179-194.

Floderus Y, Harper P, Henrichson A, et al. Prevenirea porfiriei acute intermitente este cea mai bună soluţie: cele mai importante sunt diagnosticarea precoce şi consilierea. Lakartidningen. 1998;95:3045-3050.

Sassa S, Kappas A. Porfirii. Medicină ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 20039:V:1-9.

Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska I, Falkiewicz B. Efectul dietei bogate în fibre legume-fructe asupra activităţii leziunilor hepatice şi a nivelului de fier seric în porfiria cutanată tarda (PCT). Med Sci Monit. 2001;7(suppl 1):282-286.

Bohm F, Edge R, Foley S, şi colab. Inhibarea antioxidantă a fototoxicităţii celulare induse de porfirine. J Photochem Photobiol B. 2001;65:177-183.

Thunell S, Andersson D, Harper P, et al. Efectele administrării de antioxidanţi în porfiria acută intermitentă. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35:427-433.

Sinclair PR, Gorman N, Shedlofsky SI,

et al. Deficitul de acid ascorbic în porfiria cutanată tarda. J Lab Clin Med. 1997;130:197-201.

Boffa MJ, Ead RD, Reed P, et al. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucişat al vitaminei C orale în protoporfiria eritropoetică. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1996 Feb;12(1):27-30.

Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L, et al. Dozele mari de vitamina E scad nivelurile de porfirina din urina la pacientii afectati de porfiria cutanea tardiva. Pharmacol Res. 2002;45:355-359.

Szekely E, Vereckei A, Almăsi A, et al. Efectele administrării vitaminei E asupra stării hemoreologice şi homeostaziei redox la pacienţii cu porfirie cutanată tarda trataţi cu flebotomie. Clin Hemorheol Microcirc.

2007;36(1):13-23.

Bohm F, Edge R, Foley S, şi colab. Inhibarea antioxidantă a fototoxicităţii celulare induse de porfirine. J Photochem Photobiol B. 2001 Dec 31;65(2-3):177-183.

Holick M. Deficit de vitamina D NEJM. 9 iulie 2007;Vol 357:226-281:Nr 3.

Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, et al. 25-hidroxivitamina D serică în protoporfiria eritropoetică. Br J Dermatol. 2008 iulie;159(1):211-213. Epub 2008 1 iulie.

Carneiro RC, Reiter RJ. Melatonina protejează împotriva peroxidării lipidelor induse de acidul delta-aminolevulinic în cerebelul, cortexul şi hipocampul şobolanului. Neuroştiinţă. 1998 ianuarie;82(1):293-299.

Karbownik M, Reiter RJ. Melatonina protejează împotriva stresului oxidativ cauzat de acidul delta-aminolevulinic: implicaţii pentru reducerea cancerului. Cancer Invest. 2002;20(2):276-286.

Badminton MN, bătrân GH. Managementul porfirii acute şi cutanate. Int J Clin Pract. 2002;56:272-278.

Rocchi E, Ventura P, Ronzoni A, et al. Factori pro-oxidanţi şi antioxidanti în porfiria acută intermitentă: studii de familie. J Moştenire Metab Dis. 2004;27:251-266.

Boyle W, Saine A. Prelegeri în hidroterapie naturistă. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

CAPITOLUL 201

Pina LoGiudice, ND, LAc, şi Peter B. Bongiorno, ND, LAc

P INTRODUCERE

Sarcina oferă medicului o oportunitate unică de a contribui la crearea unui mediu sănătos în beneficiul mamei şi de a afecta în mod pozitiv sănătatea viitorilor urmaşi. Furnizorul de servicii medicale poate folosi acest timp pentru a educa şi a împuternici părinţii să creeze condiţii optime pentru sănătatea viitoare a familiei.

Există un număr tot mai mare de dovezi care sugerează că o susceptibilitate crescută la boli cronice la vârsta adultă are originea parţial în timpul dezvoltării fetale.1 Expresia genei in utero este foarte sensibilă la schimbările de mediu, care pot duce la modificarea funcţiei, metabolismului şi producţiei de hormoni.2 Expunerea la mediu in utero modifică expresia fenotipică prin metilarea ADN-ului, acetilarea histonelor, expresia şi modificarea structurii ARN-ului mesager. Aceste modificări epigenetice care apar în uter sunt replicate de-a lungul vieţii şi pot fi chiar transmise generaţiilor ulterioare.

Munca preconceptivă

Trebuie remarcat faptul că, dacă practicantul are posibilitatea de a lucra cu mama însărcinată înainte de sarcină, consideraţiile naturale de detoxifiere, completarea nutrienţilor deficitari şi stresul mai scăzut ar fi ideale înainte de concepţie pentru a optimiza mediul in utero.

Rata mortalităţii în sarcină şi naşteri premature

Potrivit Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), rata mortalităţii în timpul sarcinii a scăzut cu 30% în ultimii 20 de ani. Acest declin se datorează atât unei creşteri la nivel mondial a formării moaşelor, cât şi unei îngrijiri de calitate superioară a sarcinii în centrele de sănătate şi spitalele comunitare cu risc mai mare. Decesele de sarcină sunt de aproximativ 36 de ori mai mari într-o ţară în curs de dezvoltare faţă de o ţară dezvoltată. Principalele cauze ale unor astfel de decese sunt sângerările severe după naştere, infecţiile, hipertensiunea arterială şi avortul necorespunzător.3 Cu peste 540.000 de naşteri premature anuale, Statele Unite au o rată semnificativ mai mare a mortalităţii infantile în comparaţie cu alte ţări dezvoltate, din cauza îngrijirii inadecvate a sarcinii primite de femeile sărace, a creşterii naşterilor şi a naşterilor multiple timpurii. livrarea.4

Creştere în greutate

În medie, femeile ar trebui să se aştepte să câştige de la 25 la 35 de lire sterline în timpul unei sarcini normale, cu o creştere tipică de 3 până la 4 lire sterline în primul trimestru (Tabelul 201-1). Creşterea scăzută în greutate este asociată cu risc crescut de restricţie a creşterii intrauterine şi mortalitate perinatală. Creşterea totală în greutate reprezintă două componente: (1) produsele concepţiei (făt, lichid amniotic şi placentă) şi (2) acumularea maternă a ţesuturilor (expansiunea sângelui şi a lichidului extracelular, uter şi mame mărite şi depozite adipoase).

Obezitatea în sarcină

Studiile pe animale arată că greutatea mare a mamei sau creşterea în greutate în timpul sarcinii conduc la modificări ale hipotalamusului, celulelor insulelor pancreatice, ţesutului adipos, fiziologiei endocrine şi căilor metabolice care afectează controlul homeostatic al greutăţii.5 Câştigurile excesive sunt

TABELUL 201-1 Recomandări actuale pentru creşterea în greutate în timpul sarcinii

Date de la Institutul de Medicină. Creşterea în greutate în timpul sarcinii: reexaminarea liniilor directoare. Washington DC: National Academy Press; 2009.

asociat cu hipertensiunea gestaţională, creşterea travaliului, greutate mare la naştere, operaţii cezariane, anomalii metabolice neonatale şi disproporţie fetopelviană complică riscul.6

Potrivit Centers for Disease Control (CDC), 20% dintre femei sunt obeze la începutul sarcinii. Bebeluşii născuţi de femei obeze au şanse de aproape trei ori mai mari de a muri în prima lună de la naştere, iar ratele de naştere morti sunt dublate. Femeile foarte obeze sau cele cu un indice de masă corporală de 35 sau mai mare, au de trei până la patru ori mai multe şanse de a naşte primul copil prin operaţie cezariană faţă de femeile cu greutate normală pentru prima dată. Interesant este că la femeile cu obezitate morbidă, creşterea slabă în greutate a fost asociată cu utilizarea cu 30% mai puţină a analgeziei epidurale şi o reducere generală a rezultatelor negative.8

tiroida

Cu funcţia tiroidiană normală necesară pentru succesul sarcinii, nevoia de tiroxină creşte la multe femei.9 Naşterea prematură, preeclampsia, hipertensiunea arterială, complicaţiile diabetice, desprinderea placentară, avortul spontan şi efectele adverse fetale au fost raportate cu hipotiroidism sau hipertiroidism în timpul sarcinii.10

Nivelurile normale ale hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) singure nu asigură o funcţionare adecvată a tiroidei. Autoimunitatea normală însoţită de TSH creează un risc dublu de pierdere a sarcinii.11 Deşi valorile de laborator ale TSH variază între 0,45 şi 4,5

mUI/L, studiile sugerează că limita superioară a TSH-ului în sarcină ar trebui să fie în jur de 2,5 mUI/L.12 Avortul spontan şi naşterea prematură cresc cu niveluri mai mari. În plus, femeile cu anticorpi pozitivi şi fără terapie de substituţie au, de asemenea, rate mai mari de avort spontan decât femeile cu anticorpi pozitivi şi substituţie cu levotiroxină (13,8% faţă de 3,5%).13

Femeile care intenţionează să urmeze un tratament de fertilitate pot beneficia de screening-ul cu anticorpi tiroidieni şi de înlocuirea tiroidei dacă se găsesc anticorpi, mai ales dacă sunt prezente simptome clinice. Simptomele pot include oboseală, piele uscată, constipaţie, încetinirea mentalităţii şi temperatura scăzută a corpului. Femeile cu pierderi anterioare de sarcină altfel inexplicabile ar trebui probabil tratate dacă nivelul lor de TSH este peste 2,5 mUI/L şi/sau au un test pozitiv pentru anticorpi.

Un studiu pe 4.123 de femei fără anticorpi tiroidieni a constatat o rată de pierdere a sarcinii de 3,6% la femeile cu un nivel de TSH mai mare de 2,5 mUI/L şi dublarea acestei rate (6,1%) la femeile cu niveluri de TSH între 2,5 şi 5,0 mUI/L. Vârsta, antecedentele obstetricale şi chiar testele funcţiei tiroidiene nu au fost diferite între cei care au avortat şi cei care nu au făcut-o. Statistic, riscul de avort spontan a crescut cu 15% pentru fiecare creştere de 1 mIU/L a nivelului de TSH. Riscurile de naştere prematură şi foarte prematură nu au fost diferite cu nivelurile de TSH.14

CUTIA 201-1 Ingrediente adjuvante

Squalene

Polisorbat 80

Triolat de sorbitan

Oleat de sorbitan

Polietilen cetostearil eter

Manitol

Hidroxid de aluminiu

Fosfat de aluminiu

Sulfat de hidroxifosfat de aluminiu

Femeile preeclamptice au mai multe şanse de a avea hipotiroidism înainte de concepţie sau la sfârşitul sarcinii. După debutul preeclampsiei, TSH înainte de naştere a crescut de 2,42 ori peste valoarea iniţială faţă de 1,48 ori la control. Spre sfârşitul sarcinii, femeile cu preeclampsie aveau, în general, niveluri mult mai mari de TSH decât femeile fără antecedente de preeclampsie.15

Vaccinuri şi vaccinuri împotriva gripei

În îngrijirea sarcinii, este în general recunoscut ca fiind rezonabil să se evite orice tratament inutil. Vaccinarea în timpul sarcinii este un subiect controversat atât în medicina convenţională, cât şi în cea naturală.

Vaccinarea este recomandată în mai multe ţări şi niciun studiu nu demonstrează un risc crescut de efecte adverse materne sau fetale cu vaccinuri inactivate, fără adjuvant.16,17 Comitetul consultativ pentru practicile de imunizare din SUA recomandă vaccinul antigripal în timpul sarcinii, invocând riscuri crescute de complicaţii ale gripei la gravide. Există o scădere cu 41% a incidenţei gripei la sugarii născuţi din femei vaccinate, precum şi o scădere cu 39% a bolilor asemănătoare gripei şi a spitalizării. Titrurile de anticorpi la sugari au fost semnificativ mai mari la mamele gravide vaccinate. Trebuie remarcat faptul că unul dintre autorii studiului a primit granturi de la trei companii care produc vaccin antigripal.18

Vaccinurile mai noi, cum ar fi vaccinul antigripal/H1N1, includ acum adjuvant, care poate induce un răspuns imun mai puternic la persoanele însărcinate, deoarece s-a dovedit a fi mai sensibile la stimuli proinflamatori decât cele care nu sunt gravide.20 Un adjuvant (caseta 201-1) este o substanţă care, atunci când este administrat în combinaţie cu antigenul specific, creşte răspunsul imun împotriva antigenului în combinaţie cu antigenul specific. numai cu utilizarea antigenului. Multe femei însărcinate au fost vaccinate cu vaccinul antigripal pandemic H1N1 cu adjuvant într-un moment în care siguranţa acestuia nu a fost testată.20

Comitetul consultativ CDC privind practicile de imunizare în timpul sarcinii21 sprijină administrarea femeilor însărcinate a unui număr de vaccinări în timpul sarcinii şi enumeră doar două ca fiind contraindicate. Acestea sunt enumerate în Caseta 201-2.

P FACTORII STILULUI DE VIAŢĂ

Hidratarea

Vital pentru o sarcină sănătoasă, aportul adecvat de lichide hidratează toate celulele corpului şi asigură o expansiune normală de 40% a volumului femeii însărcinate.22 Aproximativ 32 uncii de lichid înconjoară copilul sub formă de lichid amniotic, care este înlocuit la fiecare trei ore. Aportul insuficient de lichide poate provoca constipaţie, travaliu prematur, dereglarea temperaturii, cistita, avort spontan şi oboseală. Hidratarea adecvată este, de asemenea, importantă pentru producţia şi curgerea ulterioară a laptelui matern.

CASETA 201-2 Recomandări de vaccinare de la Comitetul consultativ CDC privind practicile de imunizare în timpul sarcinii

Vaccinuri contraindicate împotriva tetanosului, difteriei, pertussis :

Hepatită A Rujeolă, oreion, rubeolă

Hepatita B Varicela

Gripa

Pneumococ

Poliomielita

tifoidă-nevie

Date de la Zain A, Al-Safi Valerie I, Shavell VI, Gonik B. Vaccinarea în sarcină. Women'sHealth 2011;7(1):109-119.

Cu 96 de uncii de pierdere de lichide prin urinare şi transpiraţie pe zi, fiecare femeie însărcinată are nevoie de între 8 şi 12 pahare de opt uncii de apă sau alte băuturi pe zi. Vremea care este mai caldă decât de obicei şi vremea uscată şi rece cresc pierderea de umiditate. Femeia însărcinată ar trebui să evite băuturile cu mult cofeină şi băuturile dulci. Cel mai bine este să bei la intervale regulate şi să nu aştepţi senzaţia de sete.

Nevoile energetice şi dieta

Sarcina este o stare anabolică solicitantă care redirecţionează hormonal nutrienţii către ţesuturile reproductive materne şi către sugarul în curs de dezvoltare.23 Sarcina duce la o creştere modestă a necesarului de energie de ordinul a 375, 1200 şi 1950 kJ zilnic pentru primul, al doilea şi, respectiv, al treilea trimestru de sarcină24,25, care poate fi satisfăcută de o creştere modestă a consumului. Raportul privind consumul de referinţă alimentar din 2002 a stabilit un nivel minim de 175 g de carbohidraţi pe zi pentru sarcină, care include o cantitate suplimentară de 33 g de carbohidraţi pentru dezvoltarea şi funcţionarea creierului fetal la femeile care nu sunt însărcinate. Nu există nicio indicaţie că recomandările pentru aportul total de grăsimi din dietă, exprimate ca procent din aportul de energie, trebuie să difere de cele pentru femeile care nu sunt însărcinate.26 Cu deficienţe de micronutrienţi frecvente în timpul sarcinii (chiar şi în populaţiile bine hrănite),27 este important să se ia în considerare o multivitamine prenatală împreună cu o dietă sănătoasă.

Subnutriţie şi supranutriţie

Subnutriţia în timpul sarcinii şi greutatea scăzută la naştere cresc epigenetic riscurile de diabet şi boli cardiovasculare la vârsta adultă.28 În cohortele de naştere concepute în perioada de vârf a foametei olandeze Hunger Winter din 1944-194529 şi a foametei severe din China, din 1958-1961,29,30, efectele fetale au inclus circumferinţa fetală, greutatea crescută şi hipertensiunea arterială a adultului toleranţă redusă la glucoză31, risc crescut de boli cardiovasculare32 şi diabet,33 şi o creştere de două ori a incidenţei schizofreniei34 şi atât a tulburărilor de dispoziţie, cât şi a tulburărilor de personalitate schizoide.35

Excesul şi alegerile alimentare dezechilibrate vor avea, de asemenea, un impact negativ asupra sănătăţii urmaşilor prin greutatea mare la naştere, ceea ce creşte riscurile de obezitate şi boli precum cancerul şi astmul mai târziu în viaţă. Este potrivit ca un copil să se nască cu ţesut adipos, dar excesul de grăsime indică o dezvoltare anormală a fătului.5

Modificările dietetice sănătoase după naşterea unui copil ar putea să nu poată inversa insulta fetală iniţială. Şobolanii gravide hrăniţi cu o dietă nesănătoasă au mai multe şanse să

aibă descendenţi care dezvoltă cancer de sân, probabil din cauza efectului in utero asupra remodelării mamare. Chiar şi atunci când fiicele mănâncă sănătos, riscul lor de îmbolnăvire nu este încă ameliorat. Interesant este că şobolanii fiice cu bunici care au mâncat o dietă cu grăsimi erau şi mai expuşi riscului. Într-un studiu la 20 de săptămâni, 50% dintre şobolanii ale căror bunici au urmat o dietă normală au dezvoltat tumori mamare, în timp ce 80% dintre şobolanii cu două bunici hrăniţi cu o dietă bogată în grăsimi au dezvoltat tumori şi 68% dintre şobolanii cu o singură astfel de bunică au dezvoltat cancer. Aceste studii pe animale sugerează cu tărie că o dietă cu grăsimi poate provoca modificări epigenetice ale ADN-ului care pot fi transmise generaţiilor viitoare.36

Creierul şi sistemul nervos sunt, de asemenea, supuse modificărilor epigenetice ale unei diete bogate în grăsimi. Un studiu a analizat trei diete diferite de sarcină: prima dietă a fost bogată în grăsimi saturate, a doua a fost bogată în grăsimi nesaturate sau „trans", iar a treia a fost o dietă de control cu conţinut scăzut de grăsimi. La înţărcare şi la vârsta adultă, expresia citokinelor proinflamatorii a crescut în mod izbitor la periferie şi hipocamp în urma unei provocări bacteriene în grupurile cu conţinut ridicat de grăsimi şi grăsimi trans, comparativ cu martorii. Anxietatea a crescut semnificativ la descendenţii expuşi la grăsime, în special la bărbaţi, şi a existat un efect negativ asupra învăţării. Toate aceste efecte au fost observate la vârsta adultă, chiar şi după ce puii au fost plasaţi pe mâncare standard la înţărcare, ceea ce sugerează că aceste rezultate au fost programate în uter. Descoperirile sugerează că dieta mamei va programa modificări ale creierului care încep înainte de naştere şi că acestea nu pot fi inversate la urmaşi cu o schimbare a dietei.37

Alimente sanatoase

Fructe şi Legume

Femeile însărcinate au nevoie de mai multe fructe şi legume decât de obicei din cauza solicitărilor suplimentare asupra organismului. Un studiu pe 1034 de femei a raportat reduceri dependente de doză ale infecţiei tractului urinar cu un aport crescut atât de fructe, cât şi de legume, nu numai.38 Recomandarea este de şapte porţii pe zi de fructe şi legume în timpul sarcinii. O porţie pentru fructe sau legume este de o jumătate de cană. Verzile mai puţin dense, cum ar fi spanacul şi salata verde, au o porţie egală cu o cană plină.39

Alimente care conţin acid folic

Având în vedere asocierea binecunoscută dintre deficienţa de acid folic în timpul perioadei prenatale cu spina bifida şi alte defecte ale tubului neural,40 femeile însărcinate ar trebui încurajate să mănânce alimente cu conţinut specific de acid folic. Alimentele care conţin surse excelente spre bune de acid folic sunt cerealele fortificate, spanacul, lintea, năutul, sparanghelul, broccoli, mazărea, varza de Bruxelles, porumbul şi portocalele. Cu toate acestea, cercetările sugerează că este puţin probabil ca dieta singură să ofere niveluri similare cu cele din suplimentarea cu folat-multivitamine.41

Merele

În două studii de cohortă de naştere la copii, aportul matern de mere sau suc de mere a avut un efect protector asupra copiilor, cu o rată de respiraţie şuierătoare scăzută cu 40% şi un risc de astm bronşic redus cu aproximativ 50% la vârsta de 5.42,43 Merele au un conţinut fitochimic puternic, care include flavonoide, acizi izoflavonolici şi izoflavonoizi. Deoarece sucul de mere este un aliment bogat în zahăr, se recomandă merele întregi.

Dietele vegetariene

Deşi dietele vegetariene sunt asociate cu o greutate mai sănătoasă a sarcinii, s-a raportat că dietele vegane stricte cauzează stare scăzută de vitamina B]2 la sarcină, anemie şi întârzierea dezvoltării sugarilor.45 Asociaţia Americană de Dietetică (ADA) oferă că dietele vegetariene sau vegane planificate corespunzător pot fi „sănătoase, adecvate din punct de vedere nutriţional şi pot oferi beneficii pentru sănătate în prevenirea şi tratamentul anumitor boli". ADA sugerează, de asemenea, că dietele vegetariene bine planificate sunt adecvate pentru indivizi în toate etapele ciclului de viaţă, inclusiv sarcina şi alăptarea.46

Soia

Soia este un aliment de bază în multe diete vegetariene. Utilizarea soiei în timpul sarcinii este controversată. O analiză daneză sugerează că o dietă de sarcină lipsită de peşte şi carne a fost asociată cu un risc de hipospadias de peste patru ori mai mare,47,48, posibil din cauza consumului crescut de soia. Efectele estrogenice suspectate49 pot perturba masculinizarea masculină prin interferenţa la nivelul axei pituitare-gonadale.50 Studiul expunerii la genisteina perinatală a animalelor a dus la modificări ale sistemului reproducător masculin (adică, distanţă anogenitală şi dimensiune mai mică a testiculelor, separare prepuţială întârziată, testosteron scăzut). Expunerea mamei la daidzeină la şobolani în timpul sarcinii a avut un efect de masculinizare asupra descendenţilor feminini în ceea ce priveşte memoria şi comportamentul social.

Generaţii de culturi asiatice au consumat soia. În acest moment, nu există dovezi clare de afectare a reproducerii sau efecte nefavorabile la oameni.51 Ca măsură prudentă, poate fi util să echilibrezi proteina din soia cu alte surse de proteine.

Peşte

Consumul de peşte în timpul sarcinii poate sprijini dezvoltarea viitoare a creierului şi poate reduce riscul de astm şi atopie la urmaşi cu 40%; poate ajuta, de asemenea, la prevenirea tulburărilor de dispoziţie postpartum la mamă.52 Fiind o sursă bogată de acizi graşi polinesaturaţi esenţiali cu lanţ lung n-3 (omega-3) (PUFA), peştele oferă suport structural şi fiziologic pentru dezvoltarea sistemului neurologic, imunitar şi cardiovascular. În sarcină, aportul minim dorit de 200 mg acid docosahexaenoic (DHA) pe zi26 poate fi atins prin consumul a una până la două porţii de peşte de mare pe săptămână, inclusiv peşte gras precum hering şi somon26,53.

Din păcate, peştele contribuie în mod semnificativ la expunerea alimentară la metilmercur, dioxine şi bifenili policloruraţi, retardanţi de flacără bromuraţi, camfeclor şi organostaniu.54 Contaminanţii bioacumulativi tind să se concentreze în peştii mai mari.

Mercur. Cea mai mare susceptibilitate la contaminanţii critici metilmercur şi compuşi asemănătoare dioxinei apare în timpul dezvoltării timpurii. Metilmercurul este deosebit de toxic pentru creierul în curs de dezvoltare şi, de asemenea, poate afecta negativ creşterea copilului.55-57 O femeie poate scădea în mod eficient nivelurile de metilmercur din corpul ei prin reducerea aportului de alimente contaminate în lunile anterioare şi în timpul sarcinii. În comparaţie cu alte alimente, somonul are un conţinut relativ scăzut de mercur, precum şi alte 18 urme de metale; totuşi, nivelurile sunt de trei ori mai mari la somonul sălbatic decât la somonul de crescătorie. Aportul total de mercur din ambele produse este mai mic decât din multe alte alimente58 (caseta 201-3).

Dioxine. Subproduse nedorite ale unei varietăţi de procese industriale şi de ardere, dioxinele au fost găsite şi în peşti. Deoarece se descompun foarte lent, evitarea lor chiar înainte şi în timpul sarcinii nu va reduce expunerea fetală.

Cele mai ridicate niveluri de dioxine se găsesc în hering şi în somonul sălbatic/de crescătorie. Autoritatea Europeană pentru Siguranţa Alimentară sugerează că două porţii de peşte pe săptămână este puţin probabil să depăşească aportul săptămânal tolerabil de dioxină în timpul sarcinii. Niveluri foarte ridicate se găsesc în peştii din Marea Baltică şi ar trebui evitate.

CASETA 201-3 Mercur în peşte

Date de la Consiliul Naţional de Apărare a Resurselor. Ghidul consumatorilor despre mercurul din peşte. http://www.nrdc.org/health/effects/mercury/guide.asp. Accesat 15 februarie 2012.

Bifenili policloruraţi (PCB). Deşi utilizarea PCB a încetat în anii 1970, practic toate probele de sânge uman, grăsime sau lapte matern prezintă nişte PCB detectabili.59 Aceştia se găsesc la cele mai înalte niveluri în peşte şi unt anorganic; în plus, somonul de crescătorie conţine niveluri semnificativ mai mari de PCB decât soiurile sălbatice de peşte. Prin urmare, sa ajuns la concluzia că consumul de somon atlantic de crescătorie „poate prezenta riscuri pentru sănătate care diminuează efectele benefice ale consumului de peşte."60

Ingestia de peşte contaminat cu PCB înainte şi în timpul sarcinii poate contribui la greutate mică la naştere, circumferinţă mică a capului, naştere mai devreme, un răspuns depresiv la sugar şi tulburări de vedere şi memorie. La vârsta de 11 ani, copiii care au fost expuşi la PCB aveau un risc de trei ori mai mare de a avea un IQ verbal scăzut şi de două ori mai mult decât copiii care nu au fost atât de expuşi.61

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) şi Agenţia pentru Protecţia Mediului recomandă ca femeile însărcinate şi tinerii să mănânce nu mai mult de două porţii de somon sau alt peşte cu conţinut scăzut de mercur în fiecare săptămână.62 Cu toate acestea, beneficiile consumului de peşte pot depăşi riscurile. Poate fi prudent ca femeile însărcinate să se concentreze asupra peştilor cu conţinut mai scăzut de mercur şi PCB şi să evite consumul de piele şi grăsime care se găsesc de obicei în zonele ventrale, laterale şi abdominale, unde PCB-urile sunt cel mai puternic depuse.

Seminte de in

Inul este considerat o sursă bună de fibre şi acizi graşi omega-3 sub formă de acid alfa-linolenic şi este cea mai bogată sursă de lignan secoisolariciresinol diglicozid (SDG), un precursor de fitoestrogen. Consumul de seminţe de in în timpul sarcinii este considerat a fi benefic pentru dezvoltarea creierului fetal, pe baza conţinutului de grăsimi omega. Din cauza SDG, a existat îngrijorări cu privire la ingestia de in în timpul sarcinii.

Studiile pe şobolani care utilizează un procent ridicat de in alimentar în timpul sarcinii au arătat greutăţi mai mici la naştere, descendenţi femele cu distanţă anogenitală scurtă, greutăţi relative mai mari ale uterului şi ovarian, greutate corporală mai uşoară la pubertate, precum şi ciclul estral prelungit şi estrul persistent; bărbaţii au avut o creştere în greutate postnatală redusă, o greutate relativă mai mare a glandelor sexuale şi a prostatei şi pubertate întârziată. Autorii acestui studiu nu au fost clari cu privire la doze sau dacă efectul inului asupra prematurităţii se explică printr-un efect fitoestrogenic.64

Cofeină

Consumul de cofeină, cel mai adesea sub formă de cafea sau ceai negru şi verde, este obişnuit în timpul sarcinii. Deşi studiile la şobolan care au folosit doze echivalente de 24 de cani de ceai negru uman nu au găsit modificări ale rezultatelor sarcinii65, un studiu pe 1063 de femei gravide care au consumat 200 mg/zi sau mai mult de cofeină (cantitatea în 10 uncii de cafea sau 25 uncii de ceai) a evidenţiat o dublare a riscului de avort spontan (124,5%). Riscul crescut a fost asociat cu cofeina însăşi şi a fost separat de factori de confuzie precum fumatul sau vârsta maternă înaintată.66 O analiză de 8 ani a 3346 de sugari şi 6642 martori nu a găsit consecinţe teratogene ale consumului matern de cafeină.67,68.

Cacao/Teobromine69

După ce a crescut consumul pe cap de locuitor în ultimele patru decenii, cacao şi ciocolată s-au bucurat de popularitate şi au perceput beneficii pentru sănătate cu puţine informaţii despre rezultatul sarcinii. Un studiu amplu a sugerat în mod neconcludent că aportul matern prenatal de cacao ar putea fi asociat atât cu hipospadias, cât şi cu cancerul testicular la descendenţii de sex masculin. Mai mult, un studiu cuprinzând o cohortă de 2291 de femei a constatat că concentraţiile de teobromină din serul cordonului ombilical de la cinci sau mai multe porţii de ciocolată au fost invers asociate cu preeclampsie în comparaţie cu

femeile care consumau mai puţin de o porţie de ciocolată săptămânal.70 Un alt studiu nu a găsit nicio corelaţie.71

Stevia

Stevia este un arbust peren mic care dă un compus alb cristalin (steviozidă) folosit în mod obişnuit ca îndulcitor natural. Fără calorii, este de peste 100 până la 300 de ori mai dulce decât zahărul de masă. Studiile pe animale sugerează că nu există niciun efect asupra creşterii sau reproducerii.72-74 Deşi nu sunt disponibile studii pe oameni, FDA evaluează stevia ca fiind în general recunoscută ca fiind sigură (GRAS).

Arahide

Aproximativ 1% din populaţie raportează alergie la arahide sau la nuci de copac.75 Studiile au descoperit că copiii mamelor care au consumat un număr mai mare de produse cu arahide în timpul sarcinii au avut mai multe şanse de a depista alergii la arahide (apărând ca factori alergici în sânge). Este posibil ca acest răspuns inflamator de bază să determine o reactivitate crescută la arahide. Deşi nu este cunoscut în mod concludent, consumul de arahide al mamei în timpul sarcinii poate accelera sensibilizarea copiilor la arahide.

TABELUL 201-2 Recomandări pentru exerciţii fizice în timpul sarcinii

RECOMANDĂRI AGENŢIE

ACOG • Nu este recomandat dacă o femeie are factori de risc pentru travaliu prematur, sângerare vaginală sau ruptură prematură a membranelor.

Exerciţiile sigure, chiar şi pentru femeile care nu fac exerciţii înainte de sarcină, includ mersul pe jos, înotul, mersul cu bicicleta şi aerobic.

La femeile care sunt active înainte de sarcină, alergarea, sporturile cu rachetă şi antrenamentul de forţă pot fi sigure să continue cu moderaţie.

Schiul, sporturile de contact şi scufundările ar trebui evitate.

Dacă abia încep să facă mişcare, femeile ar trebui să înceapă cu 5 minute de exerciţiu pe zi şi să adauge 5 minute în fiecare săptămână până când 30 de minute de activitate pe zi sunt tolerabile.

Evitaţi exerciţiile care necesită culcare în declin după primul trimestru şi exerciţiile care pot provoca supraîncălzire sau deshidratare.

DH-UK • Dacă inactiv înainte de sarcină, nu începe brusc exerciţii fizice intense.

Păstraţi-vă activ în fiecare zi. O jumătate de oră de activităţi pe zi, cum ar fi mersul pe jos, ţinând cont că orice sumă este mai bună decât nimic.

Evitaţi exerciţiile fizice intense pe vreme caldă.

Dacă participaţi la cursuri de exerciţii, asiguraţi-vă că instructorul este calificat şi cunoaşte vârsta sarcinii şi gestaţională.

Înotul va susţine greutatea crescută, iar multe piscine oferă cursuri de acvanata.

HHS-US • Femeile sănătoase care nu sunt deja foarte active sau care fac activitate de intensitate viguroasă ar trebui să facă cel puţin 150 de minute (divizat) de activitate aerobă de intensitate moderată pe săptămână în timpul sarcinii şi în perioada postpartum.

Femeile însărcinate care se angajează în mod obişnuit în activităţi aerobe de intensitate viguroasă sau sunt foarte active pot continua activitatea fizică în timpul sarcinii şi în perioada postpartum, cu condiţia să rămână sănătoase şi să discute despre ajustarea activităţii cu un medic.

Recomandări bazate pe următoarele:

Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE şi colab. Managementul depresiei în timpul sarcinii: un raport de la Asociaţia Americană de Psihiatrie şi Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi. Gen Hosp Psychiatry 2009;31(5):403-413. p

Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi (ACOG). Exerciţii fizice în timpul sarcinii.

Colegiul American de Obstetricieni si Ginecologi, Washington, DC; 2003. Q

Departamentul de Sănătate (DH-UK): The Pregnancy Book 2007. Londra: Departamentul de Sănătate; 2007. r Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (HHS-US). 2008 Ghid de activitate fizică

pentru americani. Washington, DC: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA; 2008.

Dormi

Considerată anecdotic ca o „pregătire pentru viaţa cu nou-născutul", întreruperea somnului în timpul sarcinii este o provocare pentru sănătatea viitoarei mame, precum şi a copilului ei aşteptat. Sarcina în sine va afecta şi calitatea somnului, cu dificultăţi în asumarea poziţiilor obişnuite de somn, disconfort de la mişcările fetale, crampe şi problemele slabe ale somnului, iar sarcina este influenţată de calitatea somnului din urmă. tulburări, cum ar fi apneea obstructivă în somn şi sindromul picioarelor nelinistite. Scade somnul cu mişcarea rapidă a ochilor în ultimul trimestru poate fi explicată prin modificări ale progesteronului şi ale estrogenului.77.

Studiile de sarcină la animale arată că privarea de somn afectează negativ dezvoltarea renală a copilului.78 Privarea de somn uman (mai puţin de 8 ore pe zi) în timpul sarcinii

riscă o creştere de 3,8 ori a avortului spontan în primul trimestru,79 afectează relaţia mamă-copil şi promovează depresia postpartum.80

Exercita

Recomandat de toate departamentele majore de sănătate, precum şi de Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi (ACOG), Departamentul de Sănătate şi Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, exerciţiile fizice în timpul sarcinii au arătat o îmbunătăţire a bunăstării pozitive, efecte moderate asupra suferinţei psihologice, o reducere mare a oboselii în al doilea trimestru de sarcină, precum şi risc mai mic de depresie81 201-2).

Recomandările de activitate fizică comune includ evitarea sporturilor de contact, angajarea în activităţi cu impact redus, purtarea unui sutien de susţinere atletică, consumul de apă din abundenţă şi consumul de o gustare cu 30 de minute înainte de exerciţiu pentru a asigura un nivel adecvat de zahăr din sânge.

Este posibil ca femeile însărcinate să fie nevoite să evite exerciţiile fizice dacă există tensiune arterială mare sau malignă, astm sau ameninţare de avort spontan.

Studiile sugerează că exerciţiile fizice regulate în timpul sarcinii pot avea un efect pozitiv asupra greutăţii bebeluşului la naştere, fără a pune sarcina sau copilul în pericol. Exerciţiile fizice regulate au fost asociate cu greutăţi mai mici la naştere (în intervalul normal) şi concentraţii reduse de peptide legate de creştere în cordon, sugerând o influenţă a exerciţiilor asupra reglării endocrine a creşterii fetale.83

Un caz interesant de exerciţii fizice în timpul sarcinii este cel al Paulei Radcliffe, o campioană engleză alergătoare de fond. Doamna Radcliffe a alergat pe tot parcursul sarcinii, evitând frecvenţa cardiacă de peste 160 de bătăi pe minut şi a fost de acord să facă imagistica uterină în fiecare lună după luna cinci. În primele 5 luni, a alergat de două ori pe zi, 75 de minute dimineaţa şi 30 până la 45 de minute seara. După luna 5, a alergat 1 oră dimineaţa şi apoi a folosit o bicicletă staţionară noaptea. A alergat până cu o zi înainte de a naşte un copil sănătos. La douăsprezece zile după naşterea fiicei sale, ea a început din nou să alerge.84

Alcool

Sindromul alcoolic fetal este principala cauză a retardului mintal în Statele Unite. Sursele sugerează că expunerea gestaţională mai devreme la alcool, adesea în timpul înainte ca o femeie să devină conştientă de sarcina ei, poate fi cea mai dăunătoare. Potrivit studiilor, 60,2% dintre femei au declarat că nu au băut în timpul sarcinii şi 25,9%, 5,5% şi 2,5% au fost clasificate ca consumatoare de alcool uşoare, moderate şi, respectiv, intens/abundent.85 Factorii sociali cum ar fi faptul că sunt singure sau divorţate şi violenţa partenerului intim au crescut riscul de consum de alcool.86

Studiul Millennium Cohort pe 11.513 copii născuți în Regatul Unit între septembrie 2000 și ianuarie 2002 a constatat că, prin limitarea băuturilor alcoolice în timpul sarcinii la una sau două pe săptămână, descendenții rezultați au avut cu 30% mai puține șanse de a avea probleme de comportament la vârsta de 5 ani. Testele cognitive nu au evidențiat deficite comportamentale sau cognitive. Autorii au avertizat că acest studiu de observație s-a concentrat pe băutorii ușori și încă nu există precedent că orice nivel de consum de alcool este sigur, deoarece efectele pe termen lung sunt necunoscute.

Fumat

Fumatul în timpul sarcinii este printre principalele cauze care pot fi prevenite ale rezultatelor adverse materne și fetale.87 Aproximativ 37% dintre femei fumează înainte de a rămâne însărcinate și 27% continuă să facă acest lucru în timpul sarcinii. Fumatul în timpul sarcinii duce la restricția creșterii fetale, hematom retroplacentar, creșterea nașterii premature, lungimi mai scurte de la coroana până la crupă fetală, placenta previa și moartea in utero.88,89 Renunțarea la fumat este un obiectiv important pentru femeia care se gândește la sarcină și este urgent la femeile însărcinate.90

Canabis

Canabisul este cel mai des consumat drog ilicit în rândul femeilor însărcinate, iar expunerea prenatală la canabis este asociată cu restricția de creștere a fetelor, scăderea greutății la naștere, lungimea redusă, circumferința capului mai mică și problemele cognitive, motorii și emoționale ale nou-născuților.

Nuca de betel

Al patrulea medicament cel mai frecvent utilizat din lume, după tutun, alcool și cofeină este nuca de betel. Este sămânța palmierului Areca, care crește în mare parte din Pacificul tropical, Asia și părți din Africa de Est. Este de obicei învelit în frunze de betel și mestecat. În Taiwan, s-a constatat că 23,7% dintre femeile aborigene au mestecat betel în timpul sarcinii, comparativ cu aproape niciun neaborigen.95 Studiile efectuate pe șoareci au arătat că alcaloizii din betel provoacă imaturitate scheletică96, iar cazurile de nou-născuți umani care prezintă simptome de sevraj sunt documentate.97

Stres și modalități minte-corp

Stresul ridicat triplează riscul de hipertensiune arterială în sarcină, provoacă rezultate adverse la naștere și dublează riscul de naștere prematură.98 În timp ce anxietatea scăzută și moderată în primul sau la începutul celui de-al doilea trimestru nu a afectat în mod semnificativ rezultatele la naștere99, anxietatea în al doilea și al treilea trimestru este legată de dimensiunea mai mică a sugarului, scoruri Apgar mai scăzute, creșterea greutății obstetricale la naștere, complicații mai mici la naștere, greutate mai mică după naștere și complicații. factori de confuzie, precum și vârsta gestațională scurtată.100,101

Stresul în timpul sarcinii modifică, de asemenea, reglarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale fetale (HPA), 102-105 cu densitatea şi sensibilitatea receptorilor hipocampali de glucocorticoizi modificate. Anxietatea sau depresia maternă în timpul sarcinii este legată de suprareactivitatea axei HPA şi de cortizol mai mare la sugari şi copii.

Modalităţile minte-corp pot avea cea mai mare promisiune în echilibrarea funcţiei axei HPA. Există dovezi că femeile însărcinate beneficiază de terapiile minte-corp utilizate împreună cu îngrijirea prenatală convenţională. Într-o meta-analiză, relaxarea musculară progresivă a fost cea mai frecventă intervenţie utilizată la femeile însărcinate. Alte studii au folosit o abordare de psihoeducaţie multimodală sau o intervenţie de yoga/meditaţie şi au găsit dovezi modeste pentru eficacitatea modalităţilor minte-corp în timpul sarcinii. Rezultatele grupului de tratament au inclus greutate mai sănătoasă la naştere, travaliu mai scurt, mai puţine naşteri asistate de instrumente şi stres şi anxietate percepute reduse.113

Lumina soarelui

Mai multe studii au arătat că luna naşterii poate afecta greutatea şi înălţimea copiilor la naştere. Mecanismul acestui fenomen nu este pe deplin explicat, dar importanţa orelor de lumină solară poate juca un rol. O evaluare a 10.631 de nou-născuţi a constatat că o temperatură mai ridicată, mai multe ore de lumină solară, precipitaţii mai mari şi umiditate mai scăzută sunt asociate cu o lungime mai mare a naşterii.114 Lumina solară prenatală este unul dintre cei mai importanţi determinanţi ai înălţimii.115 Aceste constatări semnifică faptul că o alimentaţie mai bună şi un stil de viaţă mai activ al femeilor însărcinate, cu o perioadă caldă mai lungă, pot avea efecte benefice.

În schimb, bolile la descendenţi pot fi încurajate de expunerea minimă la soare. Un studiu australian raportează că expunerea scăzută a mamei la lumina soarelui în timpul primului trimestru de sarcină poate creşte riscul ca urmaşii să dezvolte scleroză multiplă mai târziu.116 Alte boli autoimune pot juca, de asemenea, un rol în această relaţie.

Un factor probabil în beneficiul luminii solare este rolul vitaminei D atât pentru sarcinile sănătoase, cât şi pentru urmaşii sănătoşi. Sarcina este un moment vulnerabil pentru deficienţa de vitamina D din cauza nevoilor fiziologice crescute şi a activităţii materne reduse în aer liber.117 Deşi există unele alimente bogate în vitamina D, beneficiul lor este minim în comparaţie cu expunerea la soare. Importanţa vitaminei D în sarcină este discutată mai târziu în acest capitol.

Toxine de mediu

Mai devreme în acest capitol au fost discutate despre mercur şi PCB din peşte.

În general, majoritatea femeilor însărcinate iau măsuri elaborate pentru a-şi proteja sănătatea bebeluşilor, evitând alcoolul, cofeina, tutunul şi, uneori, chiar brânzeturile moi şi mezelurile. În ciuda acestor eforturi, studiile arată că o femeie însărcinată tipică are zeci de substanţe chimice potenţial toxice sau chiar cauzatoare de cancer în corpul ei, inclusiv ingrediente din substanţe ignifuge şi combustibil pentru rachete.

Se ştie că factorii de mediu declanşează modificări epigenetice la făt, care s-ar putea să nu se manifeste decât ani mai târziu. De exemplu, produsele de curăţare prin spray au fost asociate cu respiraţia şuierătoare şi afectarea funcţiei pulmonare la copiii cu vârsta de până la 8,5 ani.118 Poluanţii de mediu pot declanşa modificări genetice care pot afecta sănătatea unei persoane şi care, în unele cazuri, pot fi transmise generaţiilor viitoare.

Un studiu CDC pe 268 de femei a arătat niveluri detectabile de opt tipuri de substanţe chimice în sânge sau urină, iar mulţi dintre aceşti agenţi trec uşor prin placentă pentru a se concentra în făt. Au fost incluse pesticidele, retardanţii de flacără, perfluorocarburile utilizate în vase antiaderente, ftalaţi, poluarea de la evacuarea maşinii, percloratul şi PCB-urile.119 Alte studii au găsit aceste substanţe chimice în cordonul ombilical al bebeluşilor.

Ftalaţi/BPA

FDA şi-a exprimat „o oarecare îngrijorare" că bisfenolul A (BPA), un petrochimic industrial asemănător estrogenului, găsit la 96% dintre femeile însărcinate, afectează creierul, prostata şi dezvoltarea comportamentală la copiii expuşi atât înainte, cât şi după naştere. Într-un studiu, 9 din 10 probe de sânge din cordonul ombilical selectate aleatoriu au fost testate pozitiv pentru BPA.120 Expunerea la ftalaţi în timpul copilăriei a fost asociată cu tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD) într-un studiu transversal pe copii coreeni cu vârste cuprinse între 8 şi 11 ani.121.

Ftalaţii se găsesc în materiale plastice, solvenţi, agenţi antispumă, denaturanţi alcoolici, podele de vinil, acoperiri de pereţi, pesticide şi produse de îngrijire personală (parfumuri, şampoane, cosmetice şi lac de unghii). Expunerea umană are loc prin inhalare, ingestie şi contact cutanat.122

O evaluare de 4 ani a expunerii prenatale la ftalaţi la 404 subiecţi din New York City a constatat concentraţii crescute de metaboliţi de ftalaţi asociate cu scoruri mai slabe la agresivitate, conduită, atenţie şi control emoţional, în special în rândul băieţilor. Expunerea prenatală la ftalaţi joacă probabil un rol la copiii diagnosticaţi clinic cu tulburări de conduită sau ADHD.123 Femeile însărcinate ar trebui să evite ftalaţi cât mai mult posibil.

Radiaţia telefonului mobil

Există unele dovezi privind expunerea prenatală şi postnatală la utilizarea telefonului mobil şi problemele comportamentale la copii.124 O evaluare a mamelor a 13.159 de copii a raportat aproape de două ori mai multă incidenţă a problemelor comportamentale la copiii care au avut posibilă expunere prenatală sau postnatală la telefonul mobil. Sunt necesare mai multe studii, dar poate fi prudent să se reducă o astfel de expunere urmând legea radiaţiei lui Newton; adică prin creşterea distanţei. Difuzoarele pot fi de folos aici.

Arsenic şi perclorați

Arsenul este otrăvitor pentru orice organism, iar expunerea la arsen în timpul sarcinii (în testat ca concentraţii de metaboliţi ai arsenului anorganic în probele de urină maternă) a

fost asociată cu o morbiditate crescută din cauza bolilor infecţioase în timpul copilăriei.125 Percloratul din apa de băut în timpul sarcinii a fost evaluat la 497.458 de nou-născuţi din California; rezultatele sugerează că nivelurile mai ridicate de perclorat sunt asociate cu niveluri de TSH neonatale mai mari decât cele normale.126 Filtrele de apă pot preveni expunerea.

Duce

Nivelurile mai ridicate de plumb matern poate duce la complicaţii precum preeclampsia sau eclampsia, convulsii potenţial mortale care pot creşte, de asemenea, riscul viitor al unei femei de atac de cord, precum şi deficite cognitive la sugarul ei.127 Nivelurile de plumb tibio-patelar matern sugerează că metilarea genomică a fătului în curs de dezvoltare poate fi influenţată de povara maternă, bolile epigene cumulative şi de lungă durată. susceptibilitate.128

Poluarea aerului

Atât poluarea aerului din exterior, cât şi din interior poate juca un rol în sarcină şi sănătatea urmaşilor.

Poluarea aerului poate afecta sănătatea fătului prin efecte directe asupra fătului prin expunerea placentară şi prin efecte asupra sănătăţii mamei.

Studiile neconcludente ale expunerii la poluanţii din aer legati de trafic au fost asociate cu o serie de efecte asupra sănătăţii, inclusiv provocări pulmonare şi cardiovasculare, astm, greutate mică la naştere şi naştere prematură.129,130 La fel ca fumatul matern, poluarea aerului poate încuraja ruperea prematură a membranelor, desprinderea placentară şi greutatea mai mică la naştere.

Poluanţii din aerul din interior sunt probabil un jucător mai puternic în sănătatea sarcinii. Studiile asupra aerului din interior au analizat mii de femei din Asia de Sud, Africa şi America Latină care au fost expuse în mod obişnuit la poluanţii din aerul din interior, cum ar fi fumul secundar combustibililor de gătit din lumea a treia. Printre astfel de femei, s-au găsit rezultate mai slabe ale sarcinii şi corelaţii cu naşterea mortii în comparaţie cu femeile care găteau cu combustibili mai curaţi.79 Calitatea aerului din interior poate fi îmbunătăţită prin îmbunătăţirea opţiunilor de gătit, produse de curăţare, vopsea, mobilier, covoare şi orice adus în casă. De asemenea, se recomandă utilizarea filtrelor de aer care pot filtra particulele, precum şi substanţele chimice, compuşii volatili şi solvenţii.

P SUPLIMENTARE GENERALĂ p

Deşi cercetările sunt puţine, un studiu sugerează că aproximativ 62% dintre femeile însărcinate folosesc suplimente (caseta 201-4). Ei tind să se bazeze pe prieteni şi rude pentru sfaturi atunci când decid să le folosească. Un studiu britanic raportează că utilizarea suplimentelor alimentare în timpul

CUTIA 201-4 Suplimente utilizate în timpul sarcinii

Folat: 70%

Fier de călcat: 38%

Multivitamine: 27%

Ghimbir: 7% până la 20%

Echinaceea: 8%

frunze de zmeură/ceai de sarcină: 8% până la 9%

Date din Modelele de utilizare a suplimentelor cu vitamine, minerale şi plante înainte şi în timpul sarcinii. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2002;42(5):494-496. Maats FH, Crowther CA. Am J Obstet Gynecol 2001;185(2):433-437.

Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. Un studiu despre utilizarea suplimentelor alimentare în timpul sarcinii la un centru medical academic. Am J Obstet Gynecol. 2001 august;185(2):433-7.

sarcina a scăzut de la 82% dintre femei în primul trimestru de sarcină la 22% în al doilea trimestru şi 33% în al treilea trimestru.131

Multivitamine şi acid folic

O analiză din 2008 a bazelor de date Medline, PubMed şi Cochrane a constatat că utilizarea acidului folic şi a unui supliment multivitaminic în rândul femeilor de vârstă reproductivă a redus incidenţa malformaţiilor congenitale (anencefalie, mielomeningocel, meningocel, despicatură facială orală, boli structurale ale inimii, defecte ale membrelor, anomalii ale tractului urinar cu îngrijorare cu privire la anomalie de acid folic B)4,1. deficienţă, acest studiu a concluzionat că suplimentarea cu 5 mg de acid folic nu va masca o deficienţă de vitamina B12 (anemie pernicioasă).

Surse excelente de acid folic sunt spanacul, sparanghelul, salata romană, napii, verdeaţa de muştar, ficatul de viţel, verdeaţa, conopida, broccoli, pătrunjelul, lintea şi sfecla. sărac. Un studiu realizat de ADA – care cuprinde peste 70 de analize ale dietei a 20 de diete diferite dintr-o secţiune transversală de oameni, inclusiv sportivi şi persoane sedentare – a arătat că toate dietele, inclusiv alimentele, nu atingeau doza zilnică recomandată (DZR) de micronutrienţi. Mai mult, s-a demonstrat că, cu cât persoana este mai activă, cu atât este mai mare tendinţa spre deficienţă.133 Sarcina este în mod clar o condiţie a nevoii crescute de nutrienţi; prin urmare, o multivitamină pare să aibă sens.

Folatul este deosebit de important în sinteza purinelor şi pirimidinelor, în conversia homocisteinei în metionină şi în interconversia serinei şi glicinei.134,135 Deficienţa prenatală de folat poate influenţa riscul de schizofrenie la descendenţi prin inhibarea neurogenezei optime şi permiţând homocisteinei să se acumuleze în creierul fetal136.

O dietă suplimentată cu folaţi, cu suplimentare zilnice suplimentare de multivitamine cu 5 mg de acid folic trebuie să înceapă cu cel puţin 3 luni înainte de concepţie şi să continue până la 10 până la 12 săptămâni după concepţie. Începând cu 12 săptămâni după concepţie şi continuând pe tot parcursul sarcinii şi în perioada postpartum (4 până la 6 săptămâni sau atâta timp cât continuă alăptarea), suplimentarea trebuie să conţină o multivitamină cu acid folic (0,4 până la 1,0 mg).

Forma acidului folic poate juca, de asemenea, un rol în eficacitate. Conform unor studii, metabolismul acidului folic în forma sa de 5-metil-tetrahidrofolat poate fi împiedicat, iar până la jumătate dintre femei pot avea această dificultate din cauza mutaţiilor genetice comune.137 Ca atare, formele de L-metilfolat ale acestui nutrient pot fi mai eficiente.

Trei scenarii de pacient cu recomandări specifice de acid folic sunt următoarele138:

Pacienţi fără riscuri personale pentru sănătate, sarcină planificată şi conformitate bună:

Dieta bogata in folati

Multivitamine cu acid folic (0,4 până la 1,0 mg) zilnic timp de cel puţin 2 până la 3 luni înainte de concepţie şi pe tot parcursul sarcinii şi perioadei postpartum (4-6 săptămâni şi prin alăptare)

Pacienţi cu riscuri pentru sănătate, inclusiv epilepsie, diabet zaharat insulino-dependent, obezitate (IMC >35 kg/m2), istoric familial de defect de tub neural:

Creşterea alimentelor bogate în folaţi

Multivitamine cu 5 mg de acid folic zilnic, începând cu cel puţin 3 luni înainte de concepţie şi continuând până la 10 până la 12 săptămâni după concepţie. De la 12 săptămâni după concepţie

Pacienţi trataţi cu medicamente cu un istoric slab de complianţă, precum şi cu o dietă proastă, fără control al naşterii consecvent şi cu consum de substanţe teratogene (alcool, tutun, medicamente fără prescripţie medicală):

Consiliere privind prevenirea malformaţiilor congenitale şi a problemelor de sănătate

Acid folic (5 mg) cu o multivitamine zilnic

Acizi graşi esenţiali

Beneficiile EFA sunt numeroase, aşa cum sa discutat anterior în ceea ce priveşte consumul de peşte. Acizii graşi polinesaturaţi omega-3 esenţiali (PUFA) sunt esenţiali în timpul sarcinii şi trebuie obţinuţi prin dietă.

DHA este o componentă structurală necesară a creierului şi a retinei, cu absorbţie maximă în a doua jumătate a gestaţiei şi a sugarului.139 Se ştie că sugarii prematuri au întârziat dezvoltarea mentală, probabil pentru că al treilea trimestru este o perioadă de creştere şi

dezvoltare rapidă a creierului care necesită DHA pentru structura şi comunicarea celulelor creierului. 100 mg,141 cu 90% dintre femei cu mult sub recomandarea minimă de 300 mg pe zi, iar Statele Unite au al treilea cel mai mic aport de DHA din lume.151

În total, studiile clinice susţin utilizarea uleiului de peşte în timpul sarcinii. Două meta-analize independente recente arată că grăsimile omega-3 au prelungit în mod sănătos gestaţia cu o medie de 1,6 sau 2,6 zile, însoţită de o uşoară creştere a greutăţii la naştere (de 47 sau 54 g) şi au redus riscul de naştere prematură înainte de 34 de săptămâni de gestaţie cu 31% în sarcinile normale şi cu 61% în sarcinile cu risc crescut.

Un studiu dublu-orb, multicentric, controlat, randomizat, pe 2399 de femei, a constatat că cele care au luat suplimente cu ulei de peşte se bucurau, de asemenea, de un risc semnificativ mai scăzut de naştere foarte prematură (definită ca naştere înainte de 34 de săptămâni de gestaţie) decât femeile din grupul de control. Rata naşterilor foarte premature a fost de 1,1% cu suplimente bogate în DHA (13 astfel de naşteri), comparativ cu 2,3% cu placebo (27 de astfel de naşteri). Beneficiile din aval ale acestei diferenţe au inclus rate mai mici de greutate mică la naştere, mai puţine admiteri la unitatea de terapie intensivă neonatală şi o reducere nesemnificativă cu 30% a mortalităţii infantile. Interesant este că 64% dintre femeile care au fost iniţial testate, dar care nu erau eligibile pentru a participa la studiu, au fost excluse deoarece luau deja suplimente prenatale care conţineau DHA. Este posibil ca intervenţia anterioară cu ulei de peşte să fi dat rezultate şi mai bune. Posibil, suplimentarea cu niveluri mai mari de acid eicosapentaenoic (EPA) comparativ cu 800 mg de DHA, aşa cum se găseşte în natură, ar putea avea, de asemenea, beneficii îmbunătăţite. Cu toate acestea, nu a fost observat niciun efect asupra depresiei postpartum sau asupra dezvoltării cognitive şi a limbajului la urmaşi în timpul copilăriei timpurii. Dozele de 800 mg/zi de DHA şi 100 mg/zi de EPA pot fi scăzute în EPA pentru beneficii emoţionale sau cognitive.142

În ceea ce priveşte doza, femeile însărcinate ar trebui să urmărească obţinerea unui minim de 300 mg/zi de DHA. Aporturi de până la 1 g de DHA sau

g/zi de acizi graşi omega-3 totali cu lanţ lung au fost utilizaţi în studii clinice randomizate fără efecte adverse semnificative.26 Peşte în diferite doze şi capsule cu ulei de peşte în doze cuprinse între 0,1 şi

g, de la săptămânile 17 până la 27 de gestaţie până la naştere, nu a prezentat o creştere a naşterilor spontane faţă de grupul de control.143

Suplimentarea cu ulei de peşte poate fi o sursă mai sănătoasă de acizi graşi decât peştele din cauza toxinelor din mediu, care pot fi îndepărtate cu uşurinţă din uleiul de peşte.144,145 Cu excepţia unor disconfort raportate, cum ar fi eructaţia şi gustul neplăcut, nu au fost detectate efecte adverse până la cel mai mare aport de 2,8 g de grăsimi omega-3 totale.

Deşi uleiurile vegetale conţin niveluri diferite de grăsimi sănătoase, conversia de la PUFA omega-3 părinte, acidul alfa-linolenic, la PUFA omega-3 cu lanţ lung, mai activ din punct de

vedere biologic, DHA și EPA, este ineficientă. Prin urmare, uleiurile de pește sunt probabil o alegere mai bună decât uleiurile de plante.146

Ulei de primula de seara (EPO)

EPO este bogat în omega-6, care conține atât acid linoleic (LA) cât și acid gamma linolenic (GLA). Șobolanele gravide cărora li s-a administrat alcool și EPO au constatat o reducere semnificativă a activității embriopatice a etanolului. Aportul cronic de etanol determină o epuizare a EFA. Este posibil ca la femeile însărcinate care consumă alcool în exces și nu vor înceta acel aport, EPO poate fi protector prin reducerea potențialului teratogen al alcoolului.147

Rapoartele anecdotice sugerează că EPO poate grăbi maturarea colului uterin, poate scurta travaliul și poate scădea probabilitatea de a avea sarcini postdata. Un studiu care suplimentează de la a treizeci și șaptea săptămână gestațională până la naștere nu susține acest lucru.148 Deși EPO este evaluat ca GRAS, utilizarea EPO administrată oral poate fi asociată cu o creștere a incidenței rupturii prelungite a membranelor, creșterea oxitocinei, oprirea descendenței și extracția vacuum.149 Prin urmare, nu este recomandată în cazul sarcinii.

Vitamina D

Deși în anii 1960 se credea că provoacă defecte ale inimii fetale, dizabilități mentale și trăsături faciale asemănătoare spiridușilor, studii genetice recente au identificat cauza drept sindromul Williams, o tulburare rară de deleție genetică care afectează metabolismul vitaminei D.150

Vitamina D este un preprohormon care susține homeostazia calciului, sănătatea oaselor151 și funcția imună generală.152 Vitamina D joacă un rol în toleranța imună la sarcină, rezistența la insulină153 și riscul de preeclampsie.154 Vitamina pare să mărească cantitatea de sânge care curge către placentă, aducând mai multă oxigen asupra sănătății, efectul de creștere a fătului și de a promova5 sănătatea5. vitamina D inadecvată sunt enumerate în Caseta 201-5.

Vitamina D adecvată poate preveni nașterea prematură, respirația șuierătoare a puilor156,157 și scleroza multiplă.116 Un studiu cuprinzând 494 de femei a constatat că cele care iau 4000 UI/zi de vitamina D au înjumătățit riscul de naștere prematură în comparație cu femeile care au luat doar 400 UI. Interesant este că femeile care au luat parte la acest studiu locuiau în Charleston însorit, Carolina de Sud. În această populație, 85% aveau niveluri insuficiente sau „clar deficitare" de vitamina D la debutul studiului, ceea ce confirmă alte studii asupra femeilor care trăiesc în locuri însorite.150

CASETA 201-5 Riscurile deficitului de vitamina D

Vitamina D scăzută în timpul sarcinii crește riscul de:

Efecte adverse musculo-scheletice

Vaginoza bacteriana

Mici pentru bebelușii de vârstă gestațională

Preeclampsie

Gripa

Obezitatea dinainte de sarcină prezice starea slabă a vitaminei D la mame și nou-născuții acestora.158 Nivelurile serice de 25(OH)D ar trebui testate înainte de sarcină, dacă este posibil, precum și în timpul sarcinii timpurii pentru a ajuta la alegerea unei suplimente adecvate. Nivelurile de 50 până la 80 ng/mL ar fi adecvate.

Magneziu

Cercetările crescânde demonstrează că nivelul scăzut de magneziu poate juca un rol în mai multe tulburări legate de sarcină. Acestea includ vasospasm, defecte de coagulare, naștere prematură, hipertensiune arterială și eclampsie, restricție de creștere intrauterină și crampe musculare.

O meta-analiză care a implicat 2689 de femei a arătat că suplimentarea orală cu magneziu administrată înainte de a 25-a săptămână de gestație a susținut o frecvență mai mică a nașterilor premature cu 30%, o frecvență cu greutate mică la naștere cu 33% mai mică, cu 30% mai puține sugari mici pentru vârsta gestațională și cu 62% mai puține cazuri de hemoragie antepartum. Cu toate acestea, recenzorii acestui studiu au concluzionat că studiile de proastă calitate au condus la o părtinire în favoarea suplimentării cu magneziu.159

Aportul scăzut de proteine va afecta negativ absorbția magneziului. Studiile raportează că aportul de proteine de peste 0,4 g/kg greutate corporală a dus la o absorbție de magneziu de peste 40%. Iar un aport de proteine de 0,36 g/kg greutate corporală a dus la o absorbție de magneziu de 28%.160 Aportul de magneziu al femeilor însărcinate trebuie crescut fie prin mijloace alimentare, fie prin suplimente, în special în rândul femeilor cu venituri mici din stările de apă moale. Aporturile excesive de calciu și fosfor pot fi dăunătoare pentru absorbția magneziului.161

Vitamina A

Potrivit OMS, deficiența de vitamina A afectează 19 milioane de femei însărcinate din întreaga lume, iar suplimentarea poate reduce mortalitatea infantilă în regiunile în care această deficiență de micronutrienți este comună (în care Africa și țările din Asia de Sud-Est sunt cele mai afectate). Vitamina A este importantă în reglarea dezvoltării timpurii a plămânilor și a formării alveolare și pentru a preveni orbirea nocturnă.165 Deoarece este importantă pentru morfogeneza sistemului nervos central (SNC), vitamina A inadecvată poate provoca hidrocefalie, anencefalie, spina bifida166,167 și un creier posterior subdezvoltat168,169. generează radicali liberi.170

Deoarece hipovitaminoza poate contribui la probleme, excesul de vitamina A are efecte teratogene puternice și este contraindicat în timpul sarcinii. La fel ca talidomida, izotretinoina și medicamentele pentru acnee asociate vitaminei A sunt responsabile pentru o incidență mare (25%) a malformațiilor SNC, inimii și timusului, precum și defectele cranio-faciale. mai mult), deoarece esterii retinol/retinilici în timpul sarcinii au fost asociați cu unele defecte congenitale într-un număr mic de raportări de caz, deși nu se știe că relația este cauzală.172

Doza alimentară recomandată de Consiliul Național de Cercetare pentru vitamina A în timpul sarcinii este de 1000 de echivalenți de retinol pe zi, ceea ce este echivalent cu 3300 UI sub formă de retinol sau 5000 UI de vitamina A obținută din dieta tipică americană ca o combinație de retinol și carotenoizi (de exemplu, beta-caroten). O dietă medie echilibrată conține aproximativ 7000 până la 8000 UI de vitamina A derivată din diferite surse. RDA stabilit de FDA este de 8000 UI/zi. Suplimentarea a 8000 UI de vitamina A (sub formă de retinol/esteri retinilici) pe zi ar trebui considerată maximul recomandat înainte sau în timpul sarcinii. Beta-carotenul nu este metabolizat sau stocat în același mod ca vitamina A, nu a fost asociat cu toxicitatea vitaminei A la animale sau la oameni, dar este posibil să nu aibă capacitatea de a preveni problemele de deficiență din cauza diferențelor de absorbție și metabolism.173,174.

Antioxidanți

Stresul oxidativ a fost implicat în multe procese patologice în timpul sarcinii, nașterii și perioadei postnatale, dar posibilele efecte preventive sau terapeutice ale antioxidanților rămân neclare.175,176 Deficiența evidentă a statusului antioxidant este un detriment pentru sarcină. Într-o cohortă rurală din Uganda, 400 mg de vitamina C au permis ca 42,2% dintre femeile din grupul de vitamina C să evite spitalizarea în timpul sarcinii, comparativ cu 27,9% din grupul de control.

S-au observat efecte benefice în ceea ce privește aportul matern de vitamina E în ceea ce privește respirația șuierătoare în al doilea an de viață.177 Au fost găsite asocieri benefice și între aportul matern de zinc178 în timpul sarcinii și astmul și eczema la copii la vârsta de 5 ani. Patruzeci de miligrame de gluconat de zinc au crescut efectiv greutatea medie la naștere în rândul femeilor anemice și cu deficit de fier, dar nu și în rândul femeilor cu rezerve crescute de fier la începutul sarcinii.

Studiile dinainte de 2005 care au implicat 6082 de femei sugerează că suplimentarea cu unul sau mai mulți antioxidanți a fost asociată cu o reducere cu 39% a riscului de preeclampsie și o reducere cu 35% a riscului de a avea un copil mic pentru vârsta gestațională. Într-unul dintre aceste studii, suplimentarea cu vitaminele C și E a fost asociată cu o rată semnificativ mai mare a sugarilor cu greutate mică la naștere.180,181

În general, datele disponibile în prezent182-186 nu oferă o bază pentru recomandarea aportului de antioxidanți pentru femeile însărcinate și care alăptează peste aportul de

nutrienţi de referinţă. Femeile cu factori de risc pentru preeclampsie pot lua în considerare un sprijin suplimentar cu doze mici de antioxidanti.

Fier

În timpul sarcinii, fierul scăzut şi anemia pot compromite livrarea de oxigen către fătul în curs de dezvoltare.187 Factorii asociaţi cu deficienţa includ dezvoltarea slabă a creierului fetal şi intrauterină, prematuritatea şi greutatea scăzută la naştere.188 Acestea duc la o traiectorie slabă de creştere în copilărie, copilărie şi adolescenţă şi înălţimea scăzută a adultului. Indicatorii indirecti ai hipoxiei fetale au fost asociaţi cu o susceptibilitate crescută la schizofrenie,189 în care se crede că hipocampul este deosebit de vulnerabil la insulta hipoxică.

Studiile din India, unde deficitul de fier este cel mai mare din lume, arată că anemia este direct sau indirect responsabilă pentru 40% din decesele materne din acea ţară, cu o creştere de 8 până la 10 ori a ratelor de morbiditate şi mortalitate atunci când hemoglobina scade sub 5 g/dL.

Fierul este o componentă importantă a oricărei vitamine prenatale. O doză între 30 şi 60 mg de fier elementar este obişnuită, dar poate să nu fie suficientă pentru a preveni anemia gestaţională.190

Probioticele

Intestinul nou-născut este mai întâi colonizat de microbii prelevaţi de la mamă pe măsură ce copilul trece prin canalul de naştere191; cu toate acestea, acest lucru este minimizat cu naşterea prin cezariană. Nou-născuţii născuţi în acest mod ajung să aibă rate mai mari de boală celiacă.192

Tulpina de bacterie utilizată este importantă pentru eficacitatea sa. Doza de Lactobacillus GG de două ori pe zi nici nu a redus incidenţa sau severitatea dermatitei atopice, dar a fost asociată cu o creştere a bronşitei şuierătoare.193 Într-un al doilea studiu, mamele însărcinate care aveau copii cu risc crescut de alergie au primit un amestec de patru specii de probiotice (Lactobacillus rhamnosus GG şi Bibibacterium GG, şi Bibibacterium GG, şi freudenreichii ssp shermanii) cu 4 săptămâni înainte de naştere. Ca urmare, antibioticele au fost prescrise ceva mai rar şi au existat infecţii respiratorii mai puţin frecvente.194

Iaurtul oral şi intravaginal şi probioticele au fost, de asemenea, folosite pentru a ameliora vaginoza bacteriană la pacientele gravide. Un astfel de tratament poate fi o primă alegere la pacientele gravide care caută să evite tratamentul cu antibiotice.195

Probioticele par destul de sigure în timpul sarcinii, fără morbiditate neonatală crescută, dificultăţi legate de hrănire (cum ar fi colica infantilă) sau evenimente adverse grave. O meta-analiză de 1505 de pacienţi a Lactobacillus şi/sau Bifidobacterium nu a găsit malformaţii şi nici efecte adverse asupra incidenţei cezarianei, greutăţii la naştere sau vârstei gestaţionale. Siguranţa Saccharomyces în timpul sarcinii este necunoscută.196

Colina

Rata rapidă a diviziunii celulare în timpul sarcinii, extinderea rinichilor materni şi a uterului, creşterea ţesutului placentar şi fetal, precum şi creşterea lipoproteinei necesare dezvoltării sistemului nervos, toate epuizează depozitele de colină. Nivelurile mai mari de colină din sânge sunt asociate cu o reducere de 2,5 ori a riscului de malformaţii congenitale a tubului neural.197 Creşterea organelor fetale în al treilea trimestru este extrem de rapidă şi sunt necesare cantităţi mari de colină pentru biosinteza membranei, deoarece nou-născuţii au niveluri de colină de trei ori mai mari decât cele din sângele matern.

Majoritatea femeilor însărcinate nu primesc suficientă colină şi anumite variante genetice pot creşte în continuare cerinţele. Aportul recomandat este de 450 mg/zi în timpul sarcinii.198 Deoarece colina nu se găseşte în majoritatea soiurilor de vitamine prenatale, accentul ar trebui să fie pus pe alimentele bogate în colină (Tabelul 201-3). Nu sunt disponibile studii privind suplimentarea cu colină în timpul sarcinii.

TABELUL 201-3 Surse alimentare de colină

Date de la Caudill MA. Sănătatea pre şi postnatală: dovezi ale nevoilor crescute de colină. J Am Diet Assoc 2010;110(8):1198-1206.

Carnitina

Carnitina este un constituent esenţial al metabolismului intermediar, iar nivelul plasmatic total de carnitină la femeile fertile neînsarcinate este în medie de aproximativ 40 pmol/L.199 În timpul gestaţiei, concentraţiile plasmatice de carnitină scad brusc. La naştere, acestea pot fi la 15 pmol/L,200,201 un nivel întâlnit şi la indivizii cu deficit de carnitină.202 Nu este clar dacă carnitina scăzută la femeile însărcinate are efecte adverse asupra metabolismului acestora sau asupra metabolismului fătului.203

Reducerea carnitinei plasmatice în timpul sarcinii este prevenită în siguranţă prin suplimentarea cu 500 mg de L-carnitină L-tartrat din săptămâna 13 de gestaţie până la termen. Un studiu pe 26 de femei a constatat că suplimentarea a prevenit scăderea carnitinei plasmatice faţă de placebo.204 Unele dovezi sugerează că dietele sugarilor ar putea trebui să furnizeze supliment de carnitină pentru a satisface nevoile metabolice ale nou-născutului.205 Suplimentarea cu L-carnitină în timpul sarcinii poate ajuta la prevenirea dezvoltării diabetului gestaţional, în special la femeile supraponderale, prin scăderea acizilor graşi liberi. L-carnitina inferioară reglează în jos expresia enzimelor implicate în metabolismul acizilor graşi. Un supliment zilnic care conţine 2 g de L-carnitină la peste 80 de femei însărcinate începând din săptămâna a douăzecea a crescut nivelurile relative de ARNm ale acestor enzime.206

Carnea, carnea de pasăre, peştele şi produsele lactate sunt cele mai bogate surse de L-carnitină, în timp ce fructele, legumele şi cerealele conţin relativ puţină L-carnitină.

Botanice

La fel ca în populaţia generală, utilizarea plantelor botanice în timpul sarcinii este în creştere. O analiză obstetrică din 2010 a 4239 de femei care au născut sugari fără malformaţii congenitale majore a constatat că aproximativ 10,9% au raportat utilizarea unui produs pe bază de plante cu 3 luni înainte sau în timpul sarcinii. utilizare în al doilea (5,1%) şi al treilea (5,2%). Acest studiu a extrapolat că aproximativ 9,4%, sau aproximativ 395.000 de naşteri, au implicat expunerea prenatală la cel puţin un produs pe bază de plante.

Studiile arată că ghimbirul este cel mai folosit, urmat de merişor, frunze de zmeură, muşeţel, mentă şi echinacea. Ceaiurile din plante şi muşeţelul au fost utilizate cel mai frecvent în timpul sarcinii ulterioare. Alte plante medicinale utilizate în mod obişnuit au fost menta sau menta şi uleiul de primulă. Este clar, comparând aceste studii, că populaţia de femei care folosesc moaşe se înclină către o utilizare mai mare a produselor botanice.

Frunza de zmeura (Rubus idaeus)

Folosită încă din secolul al VI-lea, planta cu frunze de zmeură este „cea mai cunoscută şi mai veche dintre toate infuziile de plante şi [este] inclusă ca ajutor dovedit în maternitate în cea mai veche dintre cărţile de plante medicinale."209

Experimentarea intravenoasă la felină din anii 1940 a constatat că extractul de frunze de zmeură a avut un efect relaxant asupra musculaturii uterine.210 Un studiu retrospectiv de comparaţie australian pe 109 femei a arătat siguranţa, travaliul în prima etapă fiind mai scurt, la fel ca şi etapa a doua şi a treia. A existat un travaliu prematur şi o naştere în grupul de control, comparativ cu niciunul în grupul de tratament. Procentul de naşteri normale în lotul cu frunze de zmeură (77,2%) a fost uşor mai mare decât cel din lotul martor (66,7%).211

Un al doilea studiu pe 192 de femei a dozat 1,2 g de două ori pe zi de frunze de zmeură de la 32 de săptămâni de gestaţie până la travaliu; nu a găsit efecte adverse pentru mamă sau copil. Cu toate acestea, frunza de zmeură nu a scurtat prima etapă a travaliului, deşi a scurtat a doua etapă cu o medie de 9,59 minute, însoţind o rată mai mare de naşteri vaginale şi mai puţină utilizare a forcepsului între grupul de tratament şi grupul de control (19,3% faţă de 30,4%). frunza de zmeură poate provoca travaliu şi naştere prematură, trebuie remarcat faptul că studiul duratelor de gestaţie a fost similar.

Plângerile frecvente de greaţă, vărsături şi diaree au fost distribuite în mod egal între cele două grupuri. Patru rapoarte de constipaţie au fost singurele plângeri exclusive de zmeură. Deşi frecventă în timpul sarcinii,214-216 constipaţia poate fi atribuită şi frunzei astringente de zmeură.217

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce)

Cunoscut pentru suportul hepatoprotector şi pulmonar, lemnul dulce a fost studiat în timpul sarcinii. Deşi nu există niciun efect asupra tensiunii arteriale materne sau a greutăţii la naştere la expunerea mare de 500 mg glicirizină pe săptămână,218 copiii prezintă mai

multe probleme de comportament, o atenţie redusă şi simptome de ADHD într-o manieră dependentă de doză.219

Testele de cortizol salivar arată, de asemenea, niveluri mai ridicate de cortizol la descendenţi.220 Glicirizina este un constituent natural de lemn dulce care inhibă puternic 11 f-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 2. Această enzimă blochează fătul să primească cortizol matern. Utilizarea lemnului dulce poate induce niveluri mai ridicate de cortizol în uter şi poate modifica funcţia axei HPA la copii, contribuind la modificarea dispoziţiei şi a răspunsului la stres. Prin urmare, ingerarea de lemn dulce nu este recomandată femeilor însărcinate.

Gingko biloba

Un studiu murin de ginkgo la 78 mg/kg pe zi (echivalent cu doza umană) până la 100 mg/kg pe zi a arătat malformaţii semnificative la nivelul ochiului şi orbitei; sindactilie; pinne, nări, buze şi maxilare malformate; şi scăderea greutăţii, precum şi a lungimii coroanei-crupe a fetuşilor din grupul de 100 mg, fără nicio modificare în grupul de 78 mg sau de control.221 Un al doilea studiu pe şobolani gestante nu a găsit nicio moarte embrionară, restricţie de creştere sau malformaţii fetale.222 În acest moment, având în vedere lipsa datelor umane şi a datelor sugestive privind teratogenicitatea animalelor, nu este recomandată în timpul sarcinii.

Scutellaria (Scutellaria baicalensis)

Există rapoarte anecdotice că Scutellaria baicalensis are ceva Q

efecte calmante fetale. Un studiu la şoareci a arătat o creştere a ficatului şi a puştilor -R

neys la mamele care au luat scutellaria în doze mari în comparaţie cu martorii, cu doze sub 32 g/kg de extract de scutellaria pe zi nedeterminând malformaţii externe sau scheletice fetale semnificative.223 Este necesară cercetarea umană.

Pepene amar (Momordica charantia)

Bine folosit în culturile asiatice pentru reglarea zahărului din sânge şi îngrijirea cancerului, pepenele galben conţine proteinele abortive tricosantină, a-momorcharin şi f-momorcharin, care pot inhiba sinteza proteinelor celulare. S-a demonstrat că momorcharinele şi proteinele de inactivare a ribozomilor izolate din seminţele de pepene amar au activitate abortivă la şoarecii gestante.224 Utilizarea pepenilor amar în timpul sarcinii nu este recomandată.

Podophyllum

Acest agent a fost folosit istoric pentru a elimina leziunile dermatologice benigne. Există un studiu de caz al unei femei însărcinate care a folosit rășina sa local de 5 ori pe o durată de 4 ore de fiecare dată din săptămâna a 23-a până în a 29-a de sarcină pentru a elimina negii.

La naștere, la copil au fost observate o cută simiană pe mâna stângă și o etichetă preauriculară cutanată. Nu era clar dacă tratamentul topic era cauza.225

Abordare terapeutică

Sprijin

O moașă ar trebui luată în considerare pentru îngrijire prenatală optimă, cu sprijin medical convențional de rezervă pentru îngrijiri urgente, dacă este necesar. Terapia psihologică este benefică pentru cei cu anxietate sau tulburări de dispoziție.

Alimente

Terapiile dietetice ar trebui să includă o dietă organică cu alimente integrale, cu hidratare și proteine adecvate și șapte porții de fructe și legume pe zi. Peștele cu contaminanți toxici, precum și arahide (aport minim), inul și băuturile cu cofeină sunt cel mai bine evitate.

Dormi

Opt ore în fiecare noapte.

Exercita

Zilnic, după caz pentru individ.

Stil de viață

Expunerea zilnică la soare.

Țigările, canabisul și nucile de betel trebuie evitate.

Suplimente nutriționale

Multivitamine prenatale de înaltă calitate, cu 1000 până la 5000 mcg de acid folic, 1000 mg de calciu și nu mai mult de 5000 UI de vitamina A.

Acizi grași esențiali: 800 mg de DHA și EPA corespunzător.

Vitamina D: dozată în funcție de nevoile specifice, pe baza constatărilor de laborator.

Probiotic.

Medicina Botanica

În funcție de nevoile specifice de sănătate.

p CONCLUZIE

Îngrijirea sarcinii este o oportunitate de neegalat de a îmbunătăţi sănătatea femeii însărcinate, precum şi de a proteja sănătatea copilăriei şi a adulţilor a urmaşilor prin prevenirea bolilor. Terapiile din medicina naturista au multe optiuni pentru acest scop.

p MULŢUMIRI

Autorii le mulţumesc Molly Linton, ND, şi Anna Steinhardt, MD, pentru feedback-ul lor.

REFERINŢE

Barker DJP. Mamele, bebeluşii şi sănătatea mai târziu în viaţă. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.

Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, et al. Spre o nouă sinteză de dezvoltare: plasticitatea dezvoltării adaptive şi boala umană. Lancet. 2009;373:1654-1657.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), Fondul Naţiunilor Unite pentru Copii (UNICEF), Fondul Naţiunilor Unite pentru Populaţie (UNFPA) şi Banca Mondială. Decesele materne la nivel mondial scad cu o treime în 2008. Tendinţe în mortalitate. http://www. who.int/mediacentre/news/releases/2010/ maternal_mortality_20100915/en/index. html. Accesat 26.10.2010.

Grady D. Naşterile premature alimentează rate mai mari de mortalitate infantilă în SUA, spune raportul. NY Times. 4 noiembrie 2009:A15.

Ludwig DS, Currie J. Asocierea dintre creşterea în greutate în timpul sarcinii şi greutatea la naştere: o comparaţie în cadrul familiei. Lancet. 2010;376:984-990.

Hytten FE, Leitch I. Fiziologia sarcinii umane. a 2-a ed. Oxford, Marea Britanie: Blackwell Scientific Publications; 1971.

National Institutes of Health. Consorţiul pentru Muncă în siguranţă. 10 ianuarie 2012. http://www.nichd.nih.gov/about/org/despr/studies/preg/labor.cfm.

Crane JM, White J, Murphy P, şi colab. Efectul creşterii în greutate gestaţională în funcţie de indicele de masă corporală asupra rezultatelor materne şi neonatale. J Obstet Ginecol Can. 2009;31:28-35.

Niebyl JR. Terapia medicamentoasă în timpul sarcinii. Curr Opin Obstet Ginecol. 1992;4:43-47.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidenţa pierderii precoce a sarcinii. N Engl J Med. 1988;319: 189-194.

Goulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Riscul de avort spontan la femeile eutiroidiene cu autoimunitate tiroidiană supuse FIV: o meta-analiză. Eur J Endocrinol. 2010;162:643-652.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Boala subclinica a tiroidei. JAMA. 2004;291:228-238.

Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Tratamentul cu levotiroxină la gravidele eutiroidiene cu boală tiroidiană autoimună: efecte asupra complicaţiilor obstetricale. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2587-2591.

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Creşterea ratei de pierdere a sarcinii la femeile negative la anticorpi tiroidieni

cu niveluri de TSH între 2,5 şi 5,0 în primul trimestru de sarcină. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95: E44-E48.

Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL şi colab. Pre-eclampsie, tirozin kinaza 1 solubilă asemănătoare FMS şi riscul de reducere a funcţiei tiroidiene: studiu de caz-control şi populaţie. BMJ. 2009;339:B4336.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Eficacitatea imunizării materne împotriva gripei la mame şi sugari. N Engl J Med. 2008;359:1555-1564.

Tamma PD, Ault KA, del Rio C, et al. Siguranţa vaccinării împotriva gripei în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:547-552.

Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Vaccinarea împotriva gripei materne şi efectul asupra infecţiei cu virusul gripal la sugarii mici. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010;165:104-111.

Visscher CA, Faas MM, Bakker WW,

et al. Starea de reproducere, activitatea adenozin difosfatazei glomerulare şi agregarea trombocitelor la şobolan: efectul endotoxinei. Biol Reprod. 1993;49: 1303-1309.

Herberts C, Melgert B, van der Laan JW, et al. Noi vaccinuri cu adjuvant în sarcină: ce se ştie despre siguranţa lor? Expert Rev Vaccinuri. 2010;9:1411-1422.

Al-Safi ZA, Shavell VI, Gonik B. Vaccinarea în sarcină. Sănătatea Femeii. 2011;7:109-119.

Institutul de Medicină. Anemia prin deficit de fier: recomandări pentru prevenirea, detectarea şi gestionarea copiilor şi femeilor de vârstă fertilă din SUA. Washington, DC: National Academy Press; 1993.

Picciano MF. Sarcina și alăptarea: ajustări fiziologice, cerințe nutriționale și rolul suplimentelor alimentare. J Nutr. 2003;133:S1997-S2002.

Prentice AM, Goldberg GR. Adaptări energetice în sarcina umană: limite și consecințe pe termen lung. Am J Clin Nutr. 2000;71(supliment 5):S1226-S1232.

Butte NF, King JC. Necesarul energetic în timpul sarcinii și alăptării. Sănătate Publică Nutr. 2005;8:1010-1027.

Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Pentru grupul de lucru privind aportul lipidic perinatal. Aportul alimentar de grăsimi pentru femeile însărcinate și care alăptează. Br J Nutr. 2007;89:873-877.

Furnica AK. Consumul de alimente cu densitate energetică, sărace în nutrienți de către americanii adulți: implicații nutriționale și pentru sănătate. Al treilea studiu național de examinare a sănătății și nutriției, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2000;72:929-936.

Barker JP, Godfrey KM, Gluckman PD și colab. Nutriția fetală și bolile cardiovasculare la viața adultă. Lancet. 1993;341: 938-941.

Stein Z, Susser M, Saenger G, et al. Foamete și dezvoltare umană: iarna foametei olandeză din 1944-1945. New York, NY: Oxford University Press; 1975.

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW și colab. Schizofrenie după foamete prenatală: dovezi suplimentare. Arch Gen Psihiatrie. 1996;53:25-31.

Hult M, Tornhammar P, Ueda P, et al. Hipertensiunea arterială, diabetul și excesul de greutate: moștenirile care se profilează ale foametei din Biafran. PLoS ONE. 2010;5:e13582.

Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, et al. Factorii genetici și factorii de mediu împărtășiți nu confundă asocierea dintre greutatea la naștere și hipertensiune arterială: un studiu între gemenii suedezi. Circulație. 2007;115:2931-2938.

Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Factori de risc perinatali ai diabetului zaharat mai târziu în viață. Diabet. 2009;58:523-526.

Brown AS, Susser ES. Deficiența nutrițională prenatală și riscul de schizofrenie la adulți. Schizophr Bull. 2008;34:1054-1063.

Hoek HW, Susser E, Buck KA și colab. Tulburare de personalitate schizoidă după expunerea prenatală la foamete. Am J Psihiatrie. 1996;153:1637-1639.

de Assis S, Warri A, Cruz MI, et al. Modificări ale morfologiei glandei mamare și riscul de cancer mamar la șobolani. J Vis Exp. 2010 Oct 16;(44):pii2260.

Bilbo SD, Tsang V. Consecințele de durată ale obezității materne pentru inflamația creierului și comportamentul descendenților. FASEB J. 2010;24:2104-2115.

Li L, Werler MM. Aportul de fructe şi legume şi riscul de infecţie a tractului respirator superior la femeile însărcinate. Sănătate Publică Nutr. 2010;13:276-282.

Departamentul Agriculturii al Statelor Unite. Centrul pentru Politică şi Promovare Nutriţională. http://www.cnpp.usda.gov. Accesat la 1/3/2011.

Lopez-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM şi colab. Fortificarea făinii cu acid folic: impact asupra frecvenţelor a 52 de tipuri de anomalii congenitale în trei ţări din America de Sud. Am J Med Genet A. 2010;152A:2444-2458.

Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Suplimentare preconcepţională de vitamine/acid folic 2007: utilizarea acidului folic în combinaţie cu un supliment de multivitamine pentru prevenirea defectelor tubului neural şi a altor anomalii congenitale. J Obstet Ginecol Can. 2007;29:1003-1026.

Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Consumul de alimente materne în timpul sarcinii şi astm, simptome respiratorii şi atopice la copiii de 5 ani. Torace. 2007;62:772-778.

Okoko BJ, Burney PG, Newson RB şi colab. Astmul copilăriei şi consumul de fructe. Eur Respir J. 2007;29:1161-1168.

Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, et al. Creşterea în greutate şi aportul alimentar în timpul sarcinii în ţările industrializate: o revizuire sistematică a studiilor observaţionale. J Perinat Med. 2011;39:123-129.

Roed C, Skovby F, Lund AM. Deficienţă severă de vitamina B12 la sugarii alăptaţi de vegani (în daneză). Ugeskr Laeger. 2009;171:3099-3101.

Craig WJ, Mangels AR. Poziţia Asociaţiei Americane de Dietetică: diete vegetariene. J Am Dieta Asoc. 2009;109: 1266-1282.

North K, Golding J. O dietă vegetariană maternă în timpul sarcinii este asociată cu hipospadias. Echipa de studiu ALSPAC. Studiu longitudinal Avon al sarcinii şi copilăriei. BJU Int. 2000;85: 107-113.

Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, et al. Factori de risc matern şi gestaţional pentru hipospadias. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2008;116:1071-1076.

Rosselli M, Reinhart K, Imthurn B, et al. Mecanisme celulare şi biochimice prin care estrogenii de mediu influenţează funcţia de reproducere. Actualizare Hum Reprod. 2000;6:332-350.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. Sunt estrogenii implicaţi în scăderea numărului de spermatozoizi şi în tulburările tractului reproducător masculin? Lancet. 1993;341:1392-1395.

Wisniewski AB, Cernetich A, Gearhart JP, et al. Expunerea perinatală la genisteina modifică dezvoltarea reproductivă şi comportamentul agresiv la şoarecii masculi. Physiol Behav. 2005;84:327-334.

Willers SM, Devereux G, Craig LC, et al. Consumul de alimente materne în timpul sarcinii şi astm, simptome respiratorii şi atopice la copiii de 5 ani. Torace. 2007;62:772-778.

Autoritatea Europeană pentru Siguranţa Alimentară. Avizul grupului ştiinţific privind contaminanţii din lanţul alimentar la o cerere din partea Parlamentului European referitoare la evaluarea siguranţei peştilor sălbatici şi de crescătorie (Întrebarea N8 EFSA-Q-2004-22, adoptată la 22 iunie 2005). EFSA J. 2007;236:1-118.

Autoritatea Europeană pentru Siguranţa Alimentară. Avizul grupului ştiinţific privind contaminanţii din lanţul alimentar la o solicitare din partea comisiei privind mercurul şi metilmercurul din alimente (Cerere N8 EFSA-Q-2003-030, adoptată la 24 februarie 2004). EFSA J. 2007;34:1-14.

Oken E, Wright RO, Kleinman KP, et al. Consumul matern de peşte, mercurul de păr şi cunoaşterea sugarului într-o cohortă din SUA. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2005;113: 1376-1380.

Grandjean P, White RF, Nielsen A, et al. Neurotixicitatea metilmercurului la copiii amazonieni provine din exploatarea aurului. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 1999;107:587-591.

Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Steuerwald U, et al. Creşterea atenuată a copiilor alăptaţi expuşi la concentraţii crescute de metilmercur şi bifenili policloruraţi. FASEB J. 2003;17:699-701.

Kelly BC, Ikonomou MG, Higgs DA, et al. Mercur şi alte oligoelemente în somonul de crescătorie şi sălbatic din Columbia Britanică, Canada. Environ Toxicol Chem. 2008;27:1361-1370.

Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. Efectele asupra sănătăţii umane ale DDT (diclorodifeniltricloretan) şi PCB (bifenili policloruraţi) şi o privire de ansamblu asupra organoclorurilor în sănătatea publică. Annu Rev Sănătate Publică. 1997;18:211-244.

Hites RA, Foran JA, Carpenter DO, et al. Evaluarea globală a contaminanţilor organici la somonul de crescătorie. Ştiinţă. 2004;303:226-229.

Johnson BL, Hicks HE, Cibulas W, et al. Agenţia pentru Registrul Substanţelor Toxice şi al Bolilor. Implicaţiile asupra sănătăţii publice ale expunerii la bifenili policloruraţi (PCB). http://www.atsdr.cdc.gov/dt/ pcb007.html. Accesat la 2/3/2011.

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente. Recomandările FDA privind peştele şi somonul. Washington, DC: USFDA; 2004.

Tou JC, Chen J, Thompson LU. Semințele de in și precursorul său de lignan, secoisolarici-rezinol diglicozid, afectează rezultatul sarcinii și dezvoltarea reproductivă la șobolani. J Nutr. 1998;128:1861-1868.

Moussally K, Berard A. Expunerea la produse pe bază de plante în timpul sarcinii și riscul de naștere prematură. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;150:107-108.

Ratnosooriya WD, Fernando TS. Efectul ceaiului negru din Sri Lanka (Camellia sinensis L.) asupra sarcinii șobolanilor. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;105: 361-365.

Weng X, Odouli R, Li D- K. Consumul matern de cafeină în timpul sarcinii și riscul de avort spontan: un studiu de cohortă prospectiv. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:279:e1-e8.

Browne ML, Hoyt AT, Feldkamp ML,

et al. Aportul de cofeină matern și riscul de malformații congenitale selectate în Studiul național de prevenire a malformațiilor din naștere. Defecte congenitale Res A Clin Mol Teratol. 2011;91:93-101.

Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, et al. Aportul matern de cafeină în timpul sarcinii și despicaturi orofaciale. Defecte congenitale Res A Clin Mol Teratol. 2009;85:842-849.

Giannandrea F. Analiza corelației datelor privind consumul de cacao cu ratele de incidență la nivel mondial ale cancerului testicular și hipospadiasului. Int J Environ Res Public Health. 2009;6:568-578.

Triche EW, Grosso LM, Belanger K, et al. Consumul de ciocolată în timpul sarcinii și probabilitatea redusă de preeclampsie. Epidemiologie. 2008;19:459-464.

Klebanoff MA, Zhang J, Zhang C și colab. Teobromina serică maternă și dezvoltarea preeclampsiei. Epidemiologie. 2009;20:727-732.

Saenphet K, Aritajat S, Saenphet S, et al. Evaluarea siguranței extractelor apoase din Aegle marmelos și Stevia rebaudiana asupra reproducerii femelelor de șobolan. Sănătatea publică din Asia de Sud-Est J Trop Med. 2006;37(suppl 3):203-205.

Yodyingyuad V, Bunyawong S. Efectul steviozidei asupra creșterii și reproducerii. Hum Reprod. 1991;6:158-165.

Geuns JM. Steviocid. Fitochimie. 2003;64:913-921.

Mullins RJ, Dragă KB, Tang ML. Caracteristicile alergiei la arahide în copilărie în Teritoriul Capitalei Australiane, 1995 până în 2007. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:689-693.

Sicherer SH, Wood RA, Stablein D, et al. Consumul matern de arahide în timpul sarcinii este asociat cu sensibilizarea la arahide la sugarii atopici. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:1191-1197.

Kleinlogel H. Somnul femelei de şobolan în timpul ciclului estral. Neuropsihobiologie. 1983;10:228-237.

Thomal JT, Palma BD, Ponzio BF şi colab. Restricţia somnului în timpul sarcinii: hipertensiune arterială şi anomalii renale la puii de şobolani tineri. Dormi. 2010;33: 1357-1362.

Samaraweera Y, Abeysena C. Privarea de somn matern, stilul de viaţă sedentar şi fumul de gătit: factori de risc pentru avort spontan: un studiu de caz şi control. Aust NZJ Obstet Gynaecol. 2010;50: 352-357.

Pires GN, Andersen ML, Giovenardi M, et al. Insuficienţa somnului în timpul sarcinii: posibile implicaţii asupra relaţiei mamă-copil. Ipoteze Med. 2010;75:578-582.

Lox CL, Treasure DC. Modificări ale stărilor de sentiment în urma exerciţiilor acvatice în timpul sarcinii. J Appl Soc Psychol. 2000;30: 518-527.

Polman R, Kaiseler M, Borkoles E. Efectul unui singur antrenament asupra stării de spirit a femeilor însărcinate. J Sports Med Phys Fitness. 2007;47:103-111.

Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, et al. Antrenamentul fizic în timpul sarcinii reduce dimensiunea puilor fără modificări ale sensibilităţii materne la insulină. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2080-2088.

Kolata G. Antrenamentul de-a lungul sarcinii pentru a fi cea mai rapidă mamă a maratonului. NY Times 3 noiembrie 2007. http://www.nytimes. com/2007/11/03/sports/othersports/ 03runner.html. Accesat la 10 ianuarie 2012.

Kelly YJ, Sacker A, Gray R şi colab. Băutură uşoară în timpul sarcinii: încă nu există un risc crescut de dificultăţi socioemoţionale sau deficite cognitive la vârsta de 5 ani? J Epidemiol Community Health. 2012;66:41-48.

Yen CF, Yang MS, Lai CY şi colab. Consumul de alcool după recunoaşterea sarcinii şi a factorilor corelaţi în rândul femeilor însărcinate indigene din Taiwan. Matern Child Health J. 22 ianuarie 2011:[Epub înainte de tipărire].

Murin S, Rafii R, Bilello K. Smoking and smoking cessation in pregnancy. Clin Chest Med. 2011;32:75-91.

Kayemba-Kay's S, Ribrault A, Burguet A, et al. Fumatul matern în timpul sarcinii şi efectele creşterii fetale la prematurii cu vârsta gestaţională mai mică de 33 de săptămâni. Swiss Med Wkly. 2010;140:W13139.

Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH şi colab. Factori de risc şi rezultate asociate cu restricţia creşterii fetale în primul trimestru. JAMA. 2010;303: 527-534.

Buja A, Guarnieri E, Forza G, et al. Factori şi procese socio-demografice asociate cu etapele de schimbare pentru renunţarea la fumat la femeile însărcinate faţă de cele care nu sunt gravide. BMC Womens Health. 2011;11:3.

Shabani M, Hosseinmardi N, Haghani M, et al. Expunerea mamei la agonistul canabinoid CB1 WIN 55212-2 produce modificări puternice ale funcţiei motorii şi ale proprietăţilor electrofiziologice intrinseci ale neuronilor cerebelosi Purkinje la descendenţii de şobolani. Neuroştiinţă. 2011;172:139-152.

Gray TR, Eiden RD, Leonard KE şi colab. Identificarea expunerii prenatale la canabis şi a efectelor expunerii concomitente la tutun asupra creşterii neonatale. Clin Chem. 2010;56:1442-1450.

Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, et al. Expunerea in utero la marijuana asociată cu expresia anormală a genei dopaminei D2 la amigdala la fătul uman. Biol Psihiatrie. 2004;56:909-915.

Zammit S, Thomas K, Thompson A, et al. Consumul matern de tutun, canabis şi alcool în timpul sarcinii şi riscul de simptome psihotice la adolescenţi la descendenţi. Br J Psihiatrie. 2009;195: 294-300.

Lua A, Wei TC, Liao CY, et al. Abuzul de etanol şi metamfetamină în populaţia obstetrică din zona Hualien. Tzu Chi Med J. 1995;7:111-118.

Sinha A, Rao AR. Embriotoxicitatea nucilor de betel la şoareci. Toxicologie. 1985;37: 315-326.

Yang MS, Lee CH, Chang SJ şi colab. Efectul expunerii materne la betel în timpul sarcinii asupra rezultatelor negative ale naşterii în rândul aborigenilor din Taiwan. Dependenţă de alcool. 2008;95:134-139.

Abeysena C, Jayawardana P, Seneviratne Rde A. Efectul stresului psihosocial şi al activităţii fizice asupra greutăţii mici la naştere: un studiu de cohortă. J Obstet Gynaecol Res. 2010;36:296-303.

Hosseini SM, Biglan MW, Larkby C, et al. Anxietatea caracteristică la femeile însărcinate prezice rezultatele naşterii puilor. Pediatr Perinat Epidemiol. 2009;23:557-566.

Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, et al. Predictorii psihosociali ai greutăţii mici la naştere: un studiu prospectiv. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:834-841.

Wadhwa PD, Sandman CA, Garite TJ. Neurobiologia stresului în sarcina umană: implicaţii pentru prematuritate şi dezvoltarea sistemului nervos central fetal. Prog Brain Res. 2001;133:131-142.

Jones A, Godfrey KM, Wood P, şi colab. Creşterea fetală şi răspunsul corticosuprarenal la stresul psihologic. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:1868-1871.

Wust S, Entringer S, Federenko IS, et al. Greutatea la naştere este asociată cu răspunsurile cortizolului salivar la stresul psihosocial în viaţa adultă. Psihoneuroendocrinologie. 2005;30:591-598.

Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, et al. Greutatea mică la naştere prezice concentraţii plasmatice crescute de cortizol la adulţii din 3 populaţii. Hipertensiune arterială. 2000;35:1301-1306.

Kajantie E, Eriksson J, Osmond C, et al. Dimensiunea la naştere, sindromul metabolic şi profilul cortizolului salivar pe 24 de ore. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60:201-207.

Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Efectele depresiei prenatale asupra fătului şi nou-născutului: o revizuire. Behav Behav Dev. 2006;29:445-455.

O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J,

et al. Anxietatea prenatală prezice diferenţe individuale de cortizol la copiii preadolescenti. Biol Psihiatrie. 2005;58: 211-217.

Entringer S, Kumsta R, Hellhammer DH şi colab. Expunerea prenatală la stresul psihosocial matern şi reglarea axei HPA la adulţii tineri. Horm Behav. 2009;55:292-298.

Bjorntorp P, Rosmond R. Sindromul metabolic: o tulburare neuroendocrină? Br J Nutr. 2000;83(supliment 1):S49-S57.

Holsboer F. Ipoteza receptorului de corticosteroizi a depresiei. Neuropsihofarmacologie. 2000;23: 477-501.

Parker G. Instrumentul de legătură parentală: un deceniu de cercetare. Soc Psihiatrie Psihiatrie Epidemiol. 1990;25:281-282.

Yehuda R. Sensibilizarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal în tulburarea de stres posttraumatic. Ann NY Acad Sci. 1997;821:57-75.

Beddoe AE, Lee KA. Intervenţii minte-corp în timpul sarcinii. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2008;37: 165-175.

Siniarska A, Koziel S. Asociaţia de greutate şi lungime la naştere cu temperatura aerului, lumina soarelui, umiditatea şi precipitaţiile în oraşul Varşovia, Polonia. Homo. 2010;61:373-380.

Waldie KE, Poulton R, Kirk IJ, et al. Efectele expunerii la lumina solară pre şi postnatală asupra creşterii umane: dovezi din emisfera sudică. Early Hum Dev. 2000;60:35-42.

Staples J, Ponsonby AL, Lim L. Expunere scăzută a mamei la radiaţii ultraviolete în timpul sarcinii, luna naşterii şi riscul de scleroză multiplă la descendenţi: analiză longitudinală. BMJ. 2010;340:C1640.

Chaudhuri A. De ce ar trebui să oferim suplimente de rutină cu vitamina D în sarcină şi copilărie pentru a preveni scleroza multiplă. Ipoteze Med. 2005;64:608-618.

Nelson H. Astmul şi sarcina. Prezentat la Conferinţa Ştiinţifică Internaţională 2010 a Organizaţiei Mondiale pentru Alergii (WAO). 7 decembrie 2010.

Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Substanţe chimice de mediu la femeile însărcinate din Statele Unite: NHANES 2003-2004. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2011;119:878-885.

Grupul de lucru pentru mediu. Poluarea la oameni: contaminanţi din sângele din cordonul ombilical la nou-născuţii minoritari. http://www.ewg.org/ files/2009-Minority-Cord-Blood-Report. pdf. Accesat la 16.01.2011.

Kim BN, Cho SC, Kim Y, et al. Expunerea la ftalaţi şi tulburarea de deficit de atenţie/hiperactivitate la copiii de vârstă şcolară. Biol Psihiatrie. 2009;66: 958-963.

Consiliul Naţional de Cercetare. Comitetul pentru riscurile pentru sănătate ale ftalaţilor. Ftalaţi şi evaluarea riscului cumulativ: sarcina care urmează. Washington, DC: National Academies Press; 2008.

Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, et al. Expunerea prenatală la ftalaţi este asociată cu comportamentul copilăriei şi funcţionarea executivă. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2010;118:565-571.

Divan HA, Kheifets L, Obel C, et al. Expunerea prenatală şi postnatală la utilizarea telefonului mobil şi probleme de comportament la copii. Epidemiologie. 2008;19: 523-529.

Rahman A, Vahter M, Ekstrom EC, et al. Expunerea la arsenic în timpul sarcinii creşte riscul de infecţii ale tractului respirator inferior şi de diaree în timpul copilăriei în Bangladesh. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2011;119:719-724.

Steinmaus C, Miller MD, Smith AH. Perclorat în apa de băut în timpul sarcinii şi nivelurile de hormoni tiroidieni neonatali în California. J Occup Environ Med. 2010;52:1217-1224.

Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, et al. Nivel scăzut de expunere la plumb şi creşteri ale tensiunii arteriale în timpul sarcinii. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2011;119:664-669.

Pilsner JR, Hu H, Ettinger A, et al. Influenţa expunerii prenatale la plumb asupra metilării genomice a ADN-ului din sângele ombilical. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2009;117: 1466-1471.

Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Poluarea aerului ambiant şi greutatea mică la naştere în Connecticut şi Massachusetts. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2007;115:1118-1124.

Wilhelm M, Ritz B. Proximitatea rezidenţială faţă de trafic şi rezultatele negative ale naşterii în judeţul Los Angeles, California, 1994-1996. Perspectivă pentru sănătatea mediului. 2003;111:207-216.

Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, et al. Relaţia dintre utilizarea suplimentelor alimentare la sfârşitul sarcinii şi rezultatele naşterii: un studiu de cohortă la femeile britanice. BJOG. 2010;117:821-829.

Cele mai sănătoase alimente din lume. www. worldshealthiestfoods.com. Accesat 22.05.2009.

Misner B. Este posibil ca alimentele singure să nu ofere suficienţi micronutrienţi pentru prevenirea deficienţei. J Int Soc Sport Nutr. 2006;3:51-55.

Ames BN. Deteriorarea ADN-ului cauzată de deficienţele de micronutrienţi este probabil să fie o cauză majoră a cancerului. Mutat Res. 2001;475:

20.

Beetstra S, Thomas P, Salisbury C, et al. Deficitul de acid folic creşte instabilitatea cromozomială, aneuploidia cromozomului 21 şi sensibilitatea la micronucleii induşi de radiaţii. Mutat Res. 2005;578:317-326.

McClellan JM, Susser E, King MC. Date nepublicate. 2007.

Kirke PN, Mills JL, Molloy AM şi colab. Impactul polimorfismului MTHFR C677T asupra riscului de defecte ale tubului neural: studiu caz-control. BMJ. 2004;328: 1535-1536.

Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Suplimentare preconcepţională de vitamine/acid folic 2007: utilizarea acidului folic în combinaţie cu un supliment de multivitamine pentru prevenirea defectelor tubului neural şi a altor anomalii congenitale. J Obstet Ginecol Can. 2007;29:1003-1026.

Innis SM, Elias SL. Aportul de acizi graşi polinesaturaţi esenţiali n-6 şi n-3 în rândul femeilor gravide canadiene. Am J Clin Nutr. 2003;77:473-478.

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Rezultatele dezvoltării neurologice ale sugarilor prematuri hrăniţi cu doze mari de acid docosahexaenoic: un studiu controlat randomizat. JAMA. 2009;301:175-182.

Stark KD, Beblo S, Murthy M şi colab. Comparaţie a compoziţiei de acizi graşi din sângele femeilor afro-americane în timpul gestaţiei, naşterii şi postpartum. J Lipid Res. 2005;46:516-525.

Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Efectul suplimentării cu DHA în timpul sarcinii asupra depresiei materne şi a dezvoltării neurologice a copiilor mici: un studiu controlat randomizat. JAMA. 20 octombrie 2010;304(15):1675-1683.

Knudsen VK, Hansen HS, Osterdal ML şi colab. Ulei de peşte în diferite doze sau ulei de in în timpul sarcinii şi momentul naşterii spontane: un studiu controlat randomizat. BJOG. 2006;113:536-543.

Foran SE, Flood JG, Lewandrowski KB. Măsurarea nivelului de mercur în preparatele concentrate de ulei de peşte fără prescripţie medicală: este uleiul de peşte mai sănătos decât peştele? Arch Pathol Lab Med. 2003;127: 1603-1605.

Melanson SF, Lewandrowski EL, Flood JG, et al. Măsurarea organoclorurilor în preparatele comerciale de ulei de peşte fără prescripţie medicală: implicaţii pentru recomandările dietetice şi terapeutice pentru acizii graşi omega-3 şi o revizuire a literaturii de specialitate. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:74-77.

Oken E, Belfort MB. Peşte, ulei de peşte şi sarcină. JAMA. 2010;304: 1717-1718.

Varma PK, Persaud TV. Protecţie împotriva daunelor embrionare induse de etanol prin administrarea de acizi gamma-linolenic şi linoleic. Prostaglandine Leukot Med. 1982;8:641-645.

Gallagher S. Uleiuri Omega 3 si sarcina. Moaşă Today Int Moaşă. Primăvară; 2004:26-31.

Dove D, Johnson P. Ulei oral de primulă: efectul său asupra duratei sarcinii şi a rezultatelor intrapartum selectate la femeile nulipare cu risc scăzut. J Asistentă Moaşă. 1999;44:320-324.

Gagnon C, Baillargeon JP, Desmarais G, et al. Prevalenţa şi predictorii insuficienţei de vitamina D la femeile de vârstă reproductivă care trăiesc în latitudinea nordică. Eur J Endocrinol. 2010;163: 819-824.

Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Statutul scăzut al vitaminei D materne şi dezvoltarea oaselor fetale: studiu de cohortă. J Bone Miner Res. 2010;25:14-19.

Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Declanşarea receptorului asemănător Toll-ului a unui răspuns antimicrobian uman mediat de vitamina D. Ştiinţă. 2006;311: 1770-1703.

Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Corelaţia dintre deficitul de vitamina D3 şi rezistenţa la insulină în timpul sarcinii. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24:27-32.

Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Deficitul matern de vitamina D creşte riscul de preeclampsie. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3517-322.

Pasco JA, Wark JD, Carlin JB, et al. Vitamina D maternă în timpul sarcinii poate influenţa nu numai masa osoasă a urmaşilor, ci şi alte aspecte ale sănătăţii musculo-scheletice şi ale adipozităţii. Ipoteze Med. 2008;71:266-269.

Camargo Jr CA, Ingham T, Wickens K, et al. Nivelurile de 25-hidroxivitamina D din sângele ombilical şi riscul de infecţii respiratorii, respiraţie şuierătoare şi astm. Pediatrie. 2011;127:e180-e187.

Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Aportul matern de vitamina D în timpul sarcinii şi respiraţia şuierătoare timpurie. Am J Clin Nutr. 2007;85:853-859.

Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, et al. Obezitatea dinainte de sarcină prezice un statut slab al vitaminei D la mame şi nou-născuţii acestora. J Nutr. 2007;137:2437-2442.

Makrides M, Crowther CA. Suplimentarea cu magneziu în sarcină. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD000937.

Hunt SM, Schofield FA. Echilibrul de magneziu şi nivelul de aport de proteine la femelele umane adulte. Am J Clin Nutr. 1969;22:367-373.

Franz KB. Aportul de magneziu în timpul sarcinii. Magneziu. 1987;6:18-27.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Deficienţe de micronutrienţi. Geneva: OMS; 2008. http://www.who.int/nutrition/topics/vad/en. Accesat 02.04.2010.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Prevalenţa globală a deficienţei de vitamina A în populaţiile cu risc 1995-2005: baza de date globală a OMS privind deficienţa de vitamina A. Geneva: Organizaţia Mondială a Sănătăţii; 2009.

Maden M. Semnalizarea retinoidelor în dezvoltarea sistemului nervos central. Nat Rev Neurosci. 2002;3: 843-853.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii. Iniţiativa Micronutrienţilor. 1998 Recomandări privind doza sigură de vitamina A în timpul sarcinii şi alăptării şi raportul unei consultaţii. www.who.int/entity/nutrition/publications/micronutrients/vitamin_a_deficiency/WHO_NUT_98.4/en/. Accesat pe 2/5/2011.

Wilson JG, Roth CB, Warkany J. O analiză a sindromului malformaţiilor induse de deficienţa maternă a vitaminei A: efectele restabilirii vitaminei A în diferite momente în timpul gestaţiei. Am J Anat. 1953;92:189-217.

Warkany J. Manifestări ale deficienţei nutriţionale prenatale. Vitam Horm Adv Res Appl. 1945;3:73-103.

Dickman ED, Thaller C, Smith SM. Depleţia acidului retinoic reglată temporar produce defecte specifice ale crestei neurale, ale sistemului ocular şi ale sistemului nervos. Dezvoltare. 1997;124: 3111-3121.

Maden M, Gale E, Zile M. Rolul vitaminei A în dezvoltarea sistemului nervos central. J Nutr. 1998;128:S471-S475.

Lamantia AS. Inducerea creierului anterior, acidul retinoic şi vulnerabilitatea la schizofrenie: perspective din analiza moleculară şi genetică la şoarecii în curs de dezvoltare. Biol Psihiatrie. 1999;46:19-30.

Guillonneau M, Jacqz-Aigrain E. Efectele teratogene ale vitaminei A şi derivaţilor săi (în franceză). Arch Pediatr. 1997;4:867-874.

Document de poziţie al Societăţii de Teratologie: recomandări pentru utilizarea vitaminei a în timpul sarcinii. Teratologie. 1987;35:269-275.

Underwood BA. Utilizarea în siguranţă a vitaminei A de către femei în timpul anilor de reproducere. Grup consultativ internaţional pentru vitamina A. Washington, DC: Fundaţia pentru Nutriţie; 1986.

Blomhoff R, Blomhoff HK. Prezentare generală asupra metabolismului şi funcţiei retinoidului.

J Neurobiol. 2006;66:606-630.

Shoji H, Koletzko B. Stresul oxidativ şi protecţia antioxidantă în perioada perinatală. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:324-328.

Herrera E, Ortega H, Alvino G, et al. Relaţia dintre profilul acizilor graşi din plasmă şi vitaminele antioxidante în timpul sarcinii normale. Eur J Clin Nutr. 2004;58:1231-1238.

Martindale S, McNeill G, Devereux G, et al. Aportul de antioxidanti in sarcina in raport cu respiratia suieratoare si eczema in primii doi ani de viata. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:121-128.

Devereux G, Turner SW, Craig LC, et al. Aportul scăzut de vitamina E matern în timpul sarcinii este asociat cu astmul la copiii de 5 ani. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:499-507.

Rumbold A, Duley L, Crowther C, et al. Antioxidanţi pentru prevenirea preeclampsiei. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD004227.

Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al. Vitaminele C şi E şi riscurile de preeclampsie şi complicaţii perinatale. N Engl J Med. 2006;354: 1796-1806.

Poston L, Briley AL, Seed PT şi colab. Vitamina C şi vitamina E la femeile însărcinate cu risc de preeclampsie (trial VIP): studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet. 2006;367:1145-1154.

Van DE, Kulier R, Gulmezoglu AM, et al. Suplimentarea cu vitamina A în timpul sarcinii. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001996.

Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Suplimente de vitamine pentru prevenirea avortului spontan. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004073.

Rumbold A, Crowther CA. Suplimentarea cu vitamina C în sarcină. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004072.

Rumbold A, Crowther CA. Suplimentarea cu vitamina E in sarcina. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004069.

Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, et al. Suplimentarea combinată de vitamine C şi E în timpul sarcinii pentru prevenirea preeclampsiei: o revizuire sistematică. Obstet Gynecol Surv. 2007;62: 202-206.

Beard JL, Connor JR. Statutul fierului şi funcţionarea neuronală. Annu Rev Nutr. 2003;23:41-58.

Centrul de practică bazat pe dovezi din Oregon. Screening pentru anemie cu deficit de fier în copilărie şi sarcină. Actualizare din 1996 US Preventive Task Force Review Evidence Syntheseses, No. 40 Rockville, MD: Agenţia pentru Cercetare şi Calitate în domeniul Sănătăţii; 2006.

Cannon M, Jones PB, Murray RM. Complicaţii obstetricale şi schizofrenie: revizuire istorică şi meta-analitică. Am J Psihiatrie. 2002;159:1080-1092.

Roberfroid D, Huybregts L, Habicht JP, et al. Studiu controlat randomizat cu 2 suplimente prenatale de fier: există o relaţie doză-răspuns cu hemoglobina maternă? Am J Clin Nutr. 2011;93:1012-1018.

Salminen S, Isolauri E. Oportunităţi de îmbunătăţire a sănătăţii şi nutriţiei sugarului uman prin probiotice. Programul Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr. 2008;62:223-233:discuţie 233-237.

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al. Tulburarea cu deficit de atenţie/hiperactivitate şi metaboliţii urinari ai pesticidelor organofosfate. Pediatrie. 2010;125:e1270-e1277.

Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, şi colab. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de probiotice pentru prevenirea primară: nu există efecte clinice ale suplimentării cu Lactobacillus GG. Pediatrie. 2008;121: e850-e856.

Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Siguranţa pe termen lung şi impactul asupra ratelor de infecţie ale tratamentului postnatal cu probiotice şi prebiotice (sinbiotice): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Pediatrie. 2008;122:8-12.

Shalev E. Ingestia de probiotice: tratament opţional al vaginozei bacteriene în sarcină. Isr Med Assoc J. 2002;4:357-360.

Dugoua JJ, Machado M, Zhu X şi colab. Siguranţa probioticelor în sarcină: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate cu Lactobacillus, Bifidobacterium şi Saccharomyces spp. J Obstet Ginecol Can. 2009;31:542-552.

Allen H. Sarcina şi alăptarea. În: Bowman BA, Russell RM, eds. Prezentaţi cunoştinţe în nutriţie. Washington, DC: ILSI Press; 2006:529-543.

Caudill MA. Sănătatea pre şi postnatală: dovezi ale nevoilor crescute de colină.

J Am Dieta Asoc. 2010;110:1198-1206.

Cederblad G, Fâhraeus L, Lindgren K.

Carnitina plasmatică şi clearance-ul renal-carnitinei în timpul sarcinii. Am J Clin Nutr. 1986;44:379-383.

Eller U, van der Wal C, Seliger G, et al. Statutul carnitinei la femeile gravide: efectul suplimentării cu carnitină şi corelaţia dintre starea fierului şi concentraţia plasmatică de carnitină. Eur J Clin Nutr. 2009;63:1098-1105.

Schoderbeck M, Auer B, Legenstein E, et al. Modificări legate de sarcină ale concentraţiilor de carnitină şi acilcarnitină din plasmă şi eritrocite.

J Perinat Med. 1995;23:477-485.

Duran M, Loof NE, Ketting D, et al. Deficit secundar de carnitină. J Clin Chem Clin Biochem. 1990;28:359-363.

Donnelly CT, Hameed AB, Abdenur JE, et al. Deficitul de carnitină în sarcină. Obstet Gynecol. 2007;110:480-482.

Keller U, van der Wal C, Seliger G, et al. Statutul carnitinei la femeile gravide: efectul suplimentării cu carnitină şi corelaţia dintre starea fierului şi concentraţia plasmatică de carnitină. Eur J Clin Nutr. 2009;63:1098-1105.

Borum PR. Rolul carnitinei în timpul dezvoltării. Can J Physiol Pharmacol. 1985;63:571-576.

Lohninger A, Karlic H, Lohninger S, et al. Carnitina in sarcina. Chem Monthly. 2005;136:1523-1533.

Holst L, Wright D, Haavik S, et al. Siguranţa şi eficacitatea remediilor pe bază de plante în obstetrică-revizuire şi implicaţii clinice. Moaşă. 2011;27:80-86.

Broussard CS, Louik C, Honein MA, et al. Utilizare pe bază de plante înainte şi în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol. 2010;202: 443:e1-6.

Beckett AH, Belthle FW, Fell KR, Lockett MF. Componentele active ale frunzelor de zmeură. J Pharm Pharmacol. 1954;6:785-796.

Burn JH, Withell ER. Un principiu din frunze de zmeură care relaxează muşchiul uterin. Lancet. iulie 1941;5:1-3.

Parsons M, Simpson M, Ponton T. Frunza de zmeură şi efectul său asupra travaliului: siguranţă şi eficacitate. Aust Coll Midwives J. 1999;12:20-25.

Simpson M, Parsons M, Greenwood J, şi colab. Frunza de zmeură în sarcină: siguranţa şi eficacitatea sa în travaliu. J Sănătatea femeilor moaşe. 2001;46:51-59.

James J. Clinic: rolul naşterii ca pregătire pentru îngrijirea unui copil mic. Br J Moaşă. 1998;6:271-275.

Bennett VR, Brown LK, eds. Manual Myles pentru moaşe. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1996.

Beischer NA, Mackay EV. Obstetrică şi nou-născutul: pentru moaşe şi studenţi la medicină. Sydney, Australia: WB Saunders; 1976.

Parsons M, Simpson M, Ponton T. Frunza de zmeură şi efectul său asupra travaliului: siguranţă şi eficacitate. Aust Coll Midwives Inc J. 1999;12:20-25.

Dierker LJ, Rosen MG, Thompson K şi colab. Forcepsul mijlociu: rezultate materne şi neonatale. Am J Obstet Gynecol. 1985;152:176-183.

Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H, et al. Rezultatul naşterii în raport cu consumul de lemn dulce în timpul sarcinii. Am J Epidemiol. 2001;153:1085-1088.

Raikkonen R, Pesonen AK, Heinonen şi colab. Consumul matern de lemn dulce şi efectele cognitive şi psihiatrice dăunătoare la copii. Am J Epidemiol. 2009;170:1137-1146.

Räikkonen K, Seckl JR, Heinonen K. Consumul de lemn dulce prenatal matern alterează funcţia axului hipotalamo-hipofizo-adrenocortical la copii. Psihoneuroendocrinologie. 2010;35:1587-1593.

Zehra U, Tahir M, Lone KP. Ginkgo biloba a indus malformaţii la şoareci.

J Coll Physicians Surg Pak. 2010;20: 117-121.

Fernandes ES, Pinto RM, de Paula Reis JE, et al. Efectele extractului de Ginkgo biloba asupra dezvoltării embrio-fetale la şobolani Wistar. Defecte congenitale Res B Dev Reprod Toxicol. 2010;89:133-138.

Tian XY, Cheung LM, Leung K şi colab. Efectele extractului de Scutellaria baicalensis asupra dezvoltării embrionare la şoareci. Defecte congenitale Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86:79-84.

Yeung HW, Li WW, Feng Z şi colab. Trichosantin, alfa-momorcharin şi beta-momorcharin: identitatea proteinelor abortive şi inactivatoare de ribozom. Int J Pept Protein Res. 1988;31: 265-268.

Karol MD, Conner CS, Watanabe AS,

et al. Podophyllum: teratogenitate suspectată la aplicarea topică. Clin Toxicol. 1980;16:283-286.

Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, et al. Baza de date USDA pentru conţinutul de colină al alimentelor comune eliberarea 2 (2008). http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=6232. Accesat la 10 ianuarie 2012.

CAPITOLUL 202

Sindromul premenstrual

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Semne şi simptome recurente care se dezvoltă în timpul fazei luteale târzii a ciclului menstrual şi dispar la sfârşitul întregului flux al menstruaţiei

Simptomele includ de obicei scăderea energiei, tensiune, iritabilitate, depresie, dureri de cap, apetit sexual alterat, dureri de sân, dureri de spate, balonare abdominală şi edem la degete şi glezne.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Sindromul premenstrual (PMS) se referă la constelaţia ciclică de simptome supărătoare care apar în timpul fazei luteale a ciclului menstrual – cu atât mai mult în faza luteală târzie – dispar până la sfârşitul întregului flux al menstruaţiei şi nu apar în timpul fazei foliculare.1 Deşi aproximativ 150 de simptome au fost enumerate ca fiind cele mai comune simptome premenstruale 202-1):

Scăderea energiei

Tensiune

Iritabilitate

Furie

Pofte de mâncare

Depresie

Durere de cap

Dorinta sexuala alterata

Dureri de sâni

Dureri musculare

Balonare abdominală

Edeme ale degetelor şi gleznelor

Se estimează că sindromul premenstrual afectează între 30% şi 40% dintre femeile care au menstruaţie; 80% dintre femei se confruntă cu schimbări emoţionale sau fizice premenstruale, dar nu au prea multe dificultăţi. Apariţia maximă este în rândul femeilor între 30 şi 40 de ani. În cele mai multe cazuri, simptomele sunt relativ uşoare; cu toate acestea, la aproximativ 2,5% până la 5% dintre femei simptomele pot fi suficient de severe pentru a avea un impact negativ asupra vieţii lor, punând în pericol viaţa de acasă şi locul de muncă. PMS sever cu depresie, iritabilitate şi modificări severe ale dispoziţiei este denumit tulburare disforică premenstruală (PMDD)2 şi are o categorie de diagnostic separată în cea de-a patra ediţie a Manualului de diagnostic şi statistică al tulburărilor mintale (DSM-IV) al Asociaţiei Americane de Psihologie.

Deşi PMS a fost o entitate clinică bine definită de mai bine de 60 de ani, unii medici încă susţin că acesta chiar nu există.3 Prin urmare, multe femei care suferă de PMS nu primesc un tratament adecvat. Până la apariţia terapiei cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), medicina convenţională nu a fost capabilă să ofere femeilor o cauză cunoscută pentru sindromul premenstrual şi nici nu a fost capabilă să ofere intervenţii satisfăcătoare. Femeile au fost în general lăsate să se îngrijească de sine sau să ceară sfatul practicienilor de medicină alternativă.

Etiologia PMS nu a fost încă pe deplin înţeleasă, dar studiile endocrine au clarificat că simptomele premenstruale nu sunt rezultatul unui simplu exces sau deficienţă a oricărui hormon dat.4 Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica cauzele PMS; în prezent, cea mai puternică este o interacţiune între steroizii ovarieni şi neurotransmiţătorii creierului. Predispoziţiile genetice şi convingerile socioculturale despre menstruaţie pot influenţa, de

asemenea, ceea ce experimentează femeile. În prezent, gândirea dominantă este că modificările ciclice ale steroizilor ovarieni estrogen şi

CASETA 202-1 Semne şi simptome ale sindromului premenstrual

Comportamental

Nervozitate, anxietate şi iritabilitate

Schimbări de dispoziţie şi schimbări uşoare până la severe de personalitate

Oboseală, letargie şi depresie

Gastrointestinal

Balonare abdominală

Diaree şi/sau constipaţie

Schimbarea apetitului (de obicei pofta de zahăr)

Femeie

Sâni sensibili, măriţi

Crampe uterine

Libido alterat

General

Durere de cap

Dureri de spate

Acnee

Edeme ale degetelor şi gleznelor

progesteronul provoacă modificări în multe sisteme ale corpului, inclusiv neurotransmiţători cerebrali, care apoi au manifestări emoţionale şi fizice.5 Prin urmare, funcţia ovariană normală, şi nu un adevărat dezechilibru hormonal, declanşează sistemul nervos central şi predispune o femeie la instabilitate indusă de hormoni. Dintre neurotransmiţătorii studiaţi, serotonina este principalul implicat în patogeneza PMS şi PMDD.7,8 Dacă PMS şi PMDD sunt legate de niveluri absolute sau niveluri reduse ale serotoninei în sânge sau de transportul serotoninei rămâne neclar.9

Alte sisteme de neurotransmiţători pot fi, de asemenea, implicate în PMS şi PMDD. Acestea includ sistemele adrenergic, opioid şi acid gammaaminobutiric (GABA). Cercetările din ultimii 10 până la 15 ani au arătat că ISRS pot atenua atât simptomele psihologice, cât şi cele

fizice la majoritatea femeilor cu PMDD. Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopramul şi venlafaxina s-au dovedit a fi semnificativ mai eficiente decât placebo pentru tratamentul PMDD.

p DIAGNOSTIC ŞI CLASIFICARE

Diagnosticul PMS se face de obicei prin asocierea simptomelor atribuite PMS cu apariţia lor în timpul fazei luteale a ciclului menstrual. Pentru a ajuta la diagnosticare, sunt adesea folosite chestionare de simptome. Informaţiile amintite sunt mai puţin precise; prin urmare, pe lângă un chestionar de simptome, pacientului i se poate cere să ţină un jurnal de simptome menstruale. Acest lucru ajută la documentarea îmbunătăţirii, precum şi la clarificarea în continuare a modelului simptomelor.

Caracteristica cheie definitorie atât a PMS, cât şi a PMDD este momentul în care apar simptomele, care apar numai în faza luteală şi dispar înainte sau în timpul menstruaţiei. Fundamental pentru stabilirea diagnosticului este excluderea altor tulburări psihice şi medicale. Clinicianul trebuie să obţină un istoric medical şi psihiatric şi să fie conştient de faptul că multe tulburări mentale şi fizice imită simptomele premenstruale şi pot, de asemenea, să coexiste cu acestea. Rezultatele evaluărilor medicale, psihiatrice şi psihosociale, împreună cu jurnalul de simptome oferit de pacient, pot ajuta clinicianul să determine dacă simptomele reprezintă sindromul premenstrual sau TDPM, numai o boală psihiatrică sau medicală, sindromul premenstrual sau TDPM coexistent şi o altă boală sau exacerbarea premenstruală a unei boli psihiatrice sau medicale subiacente.

Doar unul dintre următoarele simptome este necesar pentru diagnosticarea sindromului premenstrual: disconfort psihologic uşor, balonare şi creştere în greutate, sensibilitate a sânilor, umflarea mâinilor şi a picioarelor, diverse dureri, concentrare slabă, tulburări de somn şi modificarea apetitului. Simptomele trebuie să (1) să apară numai în faza luteală, (2) să ajungă la vârf aproape de menstruaţie şi (3) să dispară la debutul menstruaţiei sau în timpul fluxului menstrual. Un diagnostic de PMDD este rezervat femeilor care au cel puţin cinci din unsprezece simptome specifice la un nivel sever, astfel încât acestea să interfereze semnificativ cu viaţa şi relaţiile de zi cu zi şi să apară în faza premenstruală a ciclului.

Dispoziţie puternic deprimată, lipsă de speranţă, gânduri care se înfrâng pe sine

Anxietate marcată, tensiune

Te simţi copleşit

Furie marcată, iritabilitate

Labilitate marcată

Scăderea interesului pentru activităţile obişnuite

Dificultate de concentrare

Letargie, oboseală

Schimbarea poftei de mâncare, pofte de mâncare

Tulburări de somn

Simptome fizice suplimentare (sensibilitate la sâni, balonare, dureri de cap)

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Chiar dacă acum se înțelege că nu există o creștere sau o scădere sinceră a nivelurilor serice de estrogen sau progesteron, un posibil exces sau insuficiență relativă în ceea ce privește efectul său asupra sistemului nervos central ar trebui totuși luat în considerare. Din cauza lipsei de înțelegere științifică în acest domeniu și a experienței clinice în îmbunătățirea metabolismului estrogenului la femeile cu sindrom premenstrual, unele considerații clinice din trecut ar trebui totuși amintite.

Metabolismul estrogenului

La începutul anilor 1940, Morton Biskind a observat o relație aparentă între deficitul de vitamina B și sindromul premenstrual.10,11 El a postulat că sindromul premenstrual, precum și menstruația excesivă și boala fibrochistică a sânilor, se datorau unui exces al nivelului de estrogen cauzat de scăderea detoxificării și eliminării în ficat ca urmare a deficienței de vitamina B. Ficatul folosește diverse vitamine B pentru a detoxifica estrogenul și a-l excreta în bilă.

Se pare că există sprijin pentru teoria lui Biskind. Se știe că excesul de estrogen produce colestază, un termen care înseamnă diminuarea fluxului biliar sau staza bilei. Medicii naturopati se referă adesea la această afecțiune drept „ficat lent". Ea reflectă afectarea minimă a funcției hepatice, deoarece indicatorii normali ai stării hepatice (cum ar fi concentrațiile enzimelor hepatice fosfatază alcalină, transaminazei glutamice oxaloacetice serice, glutamat piruvat transaminazei serice și gama-glutamil-transpeptidaza) nu sunt crescute. Aceste măsurători enzimatice, mijloacele convenționale de apreciere a stării hepatice, nu sunt foarte utile, deoarece servesc doar pentru a indica afectarea ficatului, fiind crescute doar atunci când ficatul este compromis. Au o corelație mică cu funcția hepatică. Datorită rolului important al ficatului în numeroase procese metabolice, chiar și o afectare minoră a funcției hepatice poate avea efecte profunde.

Colestaza poate fi cauzată de un număr mare de factori în afară de excesul de estrogen (Caseta 202-2). Prezența colestază poate fi un factor predispozant în sindromul premenstrual, deoarece cu colestază există

CASETA 202-2 Cauzele colestazei

Excesul de estrogen sau pilule contraceptive

Sarcina

Prezenţa calculilor biliari

Alcool

Endotoxine

Tulburări ereditare, cum ar fi sindromul Gilbert

Steroizi anabolizanţi

Diverse substanţe chimice şi medicamente

Deficienţe nutriţionale

detoxifiere şi clearance reduse de estrogeni. Prin urmare, se produce un scenariu de feedback pozitiv. Incidenţa mare a calculilor biliari este un indiciu clar că multe femei americane suferă de colestază.

Din nou, chiar dacă valorile crescute ale estrogenului seric nu pot fi confirmate în studiile PMS, este interesant de observat că excesul de estrogen în timpul fazei luteale afectează negativ nivelurile de endorfine. Un studiu a găsit o corelaţie directă între o creştere a raportului estrogen/progesteron şi activitatea endorfinelor în creier. Această reducere este semnificativă având în vedere capacitatea cunoscută a endorfinelor de a normaliza sau de a îmbunătăţi starea de spirit. Alte studii au arătat că nivelurile scăzute de endorfine în timpul fazei luteale sunt frecvente la femeile cu sindrom premenstrual.13 Endorfinele sunt scăzute de stres şi crescute prin exerciţii fizice. Rolul endorfinelor este discutat mai târziu.

Estrogenul afectează vitamina B6

Modul în care nivelurile de estrogen în timpul fazei luteale afectează negativ nivelul neurotransmiţătorilor şi endorfinelor poate fi secundar deteriorării acţiunii vitaminei B6. Este bine cunoscut faptul că estrogenii afectează negativ funcţia vitaminei B6. Nivelurile de vitamina B6 sunt de obicei destul de scăzute la pacienţii cu depresie, în special femeile care iau estrogeni (pilule contraceptive sau estrogeni conjugaţi [Premarin]).14,15 S-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina B6 are efecte pozitive asupra tuturor simptomelor PMS, în special asupra depresiei, la multe femei (discutat mai detaliat mai târziu). Această îmbunătăţire se realizează printr-o combinaţie între o reducere a nivelului de estrogen la nivelul midluteal şi o creştere a nivelului de progesteron midluteal.

Consideraţii dietetice

Femeile care suferă de sindrom premenstrual mănâncă de obicei o dietă care este chiar mai proastă decât dieta standard americană. Abraham16 raportează că, în comparaţie cu femeile fără simptome, pacienţii cu sindrom premenstrual consumă următoarele substanţe:

Cu 62% mai mulţi carbohidraţi rafinaţi

Cu 275% mai mult zahăr rafinat

cu 79% mai multe produse lactate

cu 78% mai mult sodiu

Cu 53% mai puţin fier

Cu 77% mai puţin mangan

Cu 52% mai puţin zinc

O dietă care este mai bogată în produse lactate poate contribui, de asemenea, la unele simptome PMS. Un sondaj efectuat pe 39 de femei cu sindrom premenstrual şi 14 femei fără sindrom premenstrual a raportat că femeile cu sindrom premenstrual au consumat de cinci ori mai multe produse lactate şi de trei ori mai mult zahăr rafinat decât femeile fără sindrom premenstrual.17 Un alt studiu a observat că

Poftele de mâncare sunt adesea mai mari şi la femeile cu sindrom premenstrual; acest lucru se poate datora în parte unei scăderi a serotoninei în timpul fazei luteale la bolnavii de sindrom premenstrual. Prin urmare, tratamentele serotoninergice pot fi de ajutor în controlul unor astfel de pofte alimentare.19

Un alt factor nutriţional în sindromul premenstrual este efectul zaharurilor rafinate asupra creşterii rapide a insulinei, care determină apoi reţinerea de sodiu şi reţinerea ulterioară de apă, cu umflarea mâinilor şi picioarelor, balonare abdominală şi umflarea sânilor. Zahărul are mai multe acţiuni dăunătoare în sindromul premenstrual. Consumul de alimente bogate în zaharuri simple creşte secreţia de insulină şi poate fi dăunătoare controlului zahărului din sânge, mai ales dacă pacientul este hipoglicemic sau diabetic. Zahărul, în special combinat cu cofeina, are, de asemenea, un efect dăunător asupra sindromului premenstrual şi asupra stării de spirit (discutat mai târziu).20 Un aport ridicat de zahăr afectează şi metabolismul estrogenului. Dovezile se bazează pe frecvenţa mai mare a simptomelor PMS la femeile care consumă o dietă bogată în zahăr şi pe faptul că un aport ridicat de zahăr este, de asemenea, asociat cu niveluri mai ridicate de estrogen.21 Un studiu a constatat că o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi, bogat în carbohidraţi complecşi a atenuat sensibilitatea premenstruală a sânilor.22

Proteina C reactivă, un marker al inflamaţiei, a fost corelată cu severitatea simptomelor atât fizice, cât şi psihologice ale PMS.23 O dietă care stimulează căile inflamatorii include zahăr, carne de pasăre, ouă, brânză, lapte, făină albă, orez alb şi uleiuri parţial hidrogenate. Alimentele care pot reduce inflamaţia includ fructele proaspete, în special fructele de pădure, legumele cu frunze verzi, peştele, nucile, seminţele, turmericul, usturoiul şi ceapa.

S-a dovedit că femeile vegetariene excretă de două până la trei ori mai mult estrogen în fecale şi că au niveluri cu 50% mai mici de estrogen liber în sânge decât omnivore. Aceste diferenţe alimentare pot explica, de asemenea, incidenţa mai scăzută a cancerului de sân, endometriozei şi cancerului uterin la femeile vegetariene. Ele pot juca, de asemenea, un rol în sindromul premenstrual.

Cel puţin, clinicianul ar trebui să recomande o dietă mai scăzută în grăsimi saturate şi colesterol (realizat prin reducerea sau eliminarea consumului de produse de origine animală) şi mai bogată în alimente vegetale bogate în fibre (fructe, legume, cereale şi leguminoase).

Scăderea procentului de calorii sub formă de grăsimi, în special grăsimi saturate, are efecte dramatice asupra reducerii estrogenului circulant.26,27 Într-un studiu, când 17 femei au trecut de la dieta standard americană (compusă din 40% calorii sub formă de grăsimi şi numai 12 g sub formă de fibre pe zi) la o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi, bogată în fibre şi 40% grăsimi (40% grăsimi şi fibre. ca fibre zilnic), a existat o reducere cu 36% a nivelului de estrogen din sânge, 16 din cele 17 femei demonstrând reduceri semnificative în doar 8 până la 10 săptămâni.28

Trebuie remarcat faptul că nu toate cercetările în domeniul nutriţiei arată o asociere clară cu PMS. În Study of Women's Health Across the Nation, a fost efectuată o analiză transversală a simptomelor PMS la un eşantion multietnic de 3302 femei de vârstă mijlocie.29

Ei au căutat să determine dacă frecvenţa simptomelor premenstruale fizice sau emoţionale a fost asociată cu aportul alimentar de fitoestrogeni/fibre/grăsimi sau calciu, consumul de alcool sau cofeină, expunerea la ţigări, lipsa exerciţiului fizic şi rasa/etnia sau statutul socio-economic. În acest studiu, majoritatea factorilor dietetici nu au fost legaţi de sindromul premenstrual. Aportul de grăsimi a fost asociat negativ cu pofta şi balonarea. Aportul de fibre a fost asociat pozitiv cu durerea de sân. Consumul de alcool a fost asociat negativ cu anxietatea, schimbările de dispoziţie şi durerile de cap. Expunerea la fumul de ţigară, indiferent dacă este pasivă sau activă, a fost asociată pozitiv cu crampe şi dureri de spate. Au fost observate, de asemenea, diferenţe etnice în raportarea simptomelor şi asocierilor de comorbiditate.

CASETA 202-3 Stiluri de coping negative la femeile cu sindrom premenstrual

Sentimente de neputinţă

Mâncare în exces

Mă uit prea mult la televizor

Izbucniri emoţionale

Cheltuieli excesive

Comportament excesiv/iraţional

Dependenţa de substanţe chimice: droguri, legale şi ilicite; alcool; ţigări

Funcţia tiroidiană

S-a demonstrat că funcţia tiroidiană scăzută (hipotiroidismul) afectează o proporţie mare de femei cu sindrom premenstrual30,31. De exemplu, într-un studiu, 51 din 54 de subiecţi cu sindrom premenstrual au demonstrat un statut tiroidian scăzut, comparativ cu 0 din 12 în grupul de control. hipotiroidismul este doar puţin mai frecvent la femeile cu sindrom premenstrual decât la control.32,33 Multe femei cu sindrom premenstrual şi hipotiroidism confirmat cărora li se administrează hormoni tiroidieni experimentează o ameliorare completă a simptomelor.30 Pentru mai multe informaţii, a se vedea capitolul 177. simptomele evaluate pe tot parcursul ciclului menstrual au arătat efecte semnificative ale exerciţiului asupra stărilor negative de dispoziţie şi asupra simptomelor fizice. Cei care fac exerciţii fizice obişnuite au obţinut scoruri semnificativ mai mici pentru concentrare afectată, dispoziţie negativă, schimbare de comportament şi durere.

Într-un alt studiu, 143 de femei au fost monitorizate timp de 5 zile în fiecare dintre cele trei faze ale ciclurilor lor (ciclul mijlociu, premenstrual şi menstrual).41 Femeile erau 35 de atlete de competiţie, două grupuri de antrenaţi (33 de exerciţiu de frecvenţă înaltă şi 36 de exerciţiu de frecvenţă joasă) şi 39 de femei sedentare. Cei care fac exerciţii cu frecvenţă înaltă au experimentat scorurile de dispoziţie pozitive mai mari, iar femeile sedentare cel mai puţin. Cei care fac sport cu frecvenţă înaltă au raportat, de asemenea, cea mai mică depresie şi anxietate. Diferenţele au fost cele mai evidente în fazele premenstruale şi menstruale. Aceste rezultate sunt în concordanţă cu credinţa că femeile care fac sport în mod frecvent (dar nu sportivii de competiţie) sunt protejate de simptomele PMS. În special, exerciţiile fizice regulate protejează împotriva deteriorării dispoziţiei înainte şi în timpul menstruaţiei.

Aceste studii oferă dovezi că femeile cu sindrom premenstrual ar trebui să beneficieze de beneficiile exerciţiilor fizice. Exerciţiile fizice pot reduce simptomele PMS prin creşterea valorilor endorfinelor, îmbunătăţirea toleranţei la glucoză, scăderea catecolaminelor şi modularea nivelului de estrogen.43

Stresul, stilul de coping şi depresia

Studiul interacţiunii dintre stres/serotonina şi PMS a arătat că nivelurile de serotonine la femeile cu PMS scad după ovulaţie. Cele fără sindrom premenstrual au avut niveluri mult mai mari de serotonină în ultima jumătate a ciclului menstrual. Într-o abordare holistică/naturală a sindromului premenstrual, identificarea factorilor de stres şi managementul stresului nu trebuie trecute cu vederea.34 Multe femei cu sindrom premenstrual tind să folosească stiluri de coping „negative", dintre care 35 exemple sunt enumerate în Caseta 202-3. Este important să identificăm modul în care pacientul se confruntă cu stresul şi să o sfătuim cu privire la modalităţi mai pozitive de a face faţă.

Există câteva relaţii importante între PMS şi depresie. Depresia este o caracteristică comună în multe cazuri de sindrom premenstrual, iar simptomele sindromului premenstrual sunt de

obicei mai severe la femeile depresive.1 Motivul pare să fie o scădere a nivelului creierului diferiţilor neurotransmiţători, serotonina şi GABA fiind cei mai semnificativi. Când sunt utilizaţi pentru depresia cronică, ISRS-urile trebuie luate zilnic. Când sunt utilizate pentru PMS/PMDD, pot fi luate doar în zilele lunii când simptomele sunt cele mai problematice. Acest lucru ar sugera că atunci când sunt utilizate în acest fel, aceştia nu cresc cu adevărat nivelurile de neurotransmiţători, ci funcţionează prin modificarea neurofiziologiei şi a conducerii electrice în creier. Au fost utilizate mai multe ISRS, inclusiv fluoxetina, sertralina şi paroxetina. Cu toate acestea, diferite metode de psihoterapie au avut la fel de mult, dacă nu mai mult succes, în îmbunătăţirea aspectelor psihologice ale sindromului premenstrual. În special, biofeedback-ul şi consilierea individuală pe termen scurt (în special terapia cognitivă) au documentat eficacitatea clinică.38,39 Unul dintre avantajele terapiei cognitive faţă de terapia cu medicamente antidepresive în tratamentul sindromului premenstrual este că tehnicile de învăţare precum abilităţile de coping cognitiv-comportamental pot produce rezultate excelente care se menţin în timp.

Exercita

Mai multe studii au arătat că femeile angajate într-un program regulat de exerciţii fizice nu suferă de PMS la fel de des ca femeile sedentare.40-42 Într-unul dintre studiile mai amănunţite, starea de spirit şi

Suplimente nutritive

Suplimentele nutritive au fost utilizate pe scară largă în tratamentul sindromului premenstrual de către practicieni alternativi şi, cu siguranţă, de către femeile care iau lucrurile în propriile mâini. În ciuda dovezilor inconsistente, rezultatele pozitive arată că suplimentele nutritive pot oferi soluţii sigure şi accesibile pentru multe probleme.

Vitamina Be

Prima utilizare a vitaminei B6 în gestionarea afecţiunilor ciclice la femei a fost în tratamentul cu succes al depresiei cauzate de pilulele contraceptive, aşa cum s-a observat în mai multe studii la începutul anilor 1970. Aceste rezultate i-au determinat pe cercetători să încerce să determine eficacitatea vitaminei B6 în ameliorarea simptomelor PMS. Din 1975 au fost efectuate cel puţin o duzină de studii clinice dublu-orb. Unele dintre aceste studii nu au arătat niciun efect, dar majoritatea studiilor au arătat un efect semnificativ asupra întregii game de simptome PMS la doze cuprinse între 50 şi 500 mg/zi.44 De exemplu, într-un studiu încrucişat dublu-orb, 84% dintre subiecţi au avut un Q mai scăzut.

scorul simptomelor în perioada de tratament cu vitamina B6.45 În r

un alt studiu dublu-orb încrucişat, 50 mg/zi de vitamina B6 a fost eficient în scăderea depresiei premenstruale, oboselii şi iritabilităţii.46 Deşi PMS are cauze multiple, suplimentele cu vitamina B6 în sine pare să beneficieze majoritatea pacienţilor.

Este important de remarcat, totuşi, că nu toate studiile dublu-orb ale vitaminei B6 au arătat un efect pozitiv.44,47 Rezultatele negative ale unor studii pot fi cauzate de mulţi factori, cum ar fi incapacitatea unor femei de a transforma vitamina B6 în forma sa activă din cauza unei deficienţe a unui alt nutrient (de exemplu, vitamina B2 sau magneziu) care nu a fost suplimentat. Aceste rezultate sugerează că suplimentarea cu piridoxină în sine nu poate produce rezultate clinice adecvate pentru toate femeile care suferă de această tulburare şi că unele femei pot avea dificultăţi în transformarea vitaminei B6 în forma sa activă, piridoxal-5-fosfat. Pentru a depăşi această dificultate de conversie, poate fi necesar să se utilizeze un supliment nutriţional cu spectru mai larg sau piridoxal-5-fosfat injectabil.

Pentru majoritatea indicaţiilor, doza terapeutică de vitamina B6 este de 50 până la 100 mg/zi. Acest nivel de doză este în general considerat sigur, chiar şi pentru utilizare pe termen lung. În cazul utilizării de doze mai mari de 50 mg, poate fi important să fie împărţit în doze de 50 mg luate pe parcursul zilei. O singură doză de 100 mg de piridoxină nu a condus la niveluri semnificativ mai mari de piridoxal-5-fosfat în sânge decât o doză de 50 mg, indicând posibil că o doză orală de 50 mg de piridoxină este cam tot ceea ce ficatul poate suporta o dată.48

Vitamina B6 este una dintre puţinele vitamine solubile în apă asociate cu o anumită toxicitate atunci când este administrată în doze mari sau în doze moderate pentru perioade lungi. Dozele unice mai mari de 2000 mg/zi pot produce simptome de toxicitate nervoasă (senzaţii de furnicături la nivelul picioarelor, pierderea coordonării musculare şi degenerarea ţesutului nervos) la unele persoane. Administrarea pe termen lung a dozelor mai mari de 500 mg pe zi poate fi toxică dacă este luată timp de mai multe luni sau ani.49 Există, de asemenea, câteva rapoarte rare de toxicitate care apare la doze pe termen lung de până la 150 mg/zi.49-51 Se crede că toxicitatea apare atunci când suplimentele de piridoxină copleşesc capacitatea ficatului de a produce fosfati din grupul B6 activ. (piridoxal-5-fosfat). Ca rezultat, se speculează că piridoxina fie este toxică pentru celulele nervoase, fie acţionează de fapt ca un antimetabolit prin legarea de receptorii de piridoxal-5-fosfat, creând astfel o deficienţă relativă de vitamina B6. O altă posibilitate este ca în timpul sintezei să fi fost introduse cantităţi mici de contaminanţi sau analogi ai vitaminei B6. Deşi nu este o problemă la dozele normale de vitamina B6, contaminanţii prezenţi în doze mai mari pot bloca locurile de activare a vitaminei B6. Din nou, pare să aibă sens să se limiteze dozele la 50 mg la un moment dat. Dacă se doreşte mai mult de 50 mg/zi, dozele trebuie repartizate pe parcursul zilei.

Vitamina B6 are capacitatea de a creşte sinteza mai multor neurotransmiţători în creier, inclusiv serotonina, dopamina, norepinefrina, epinefrina, taurina şi histamina. Există, de asemenea, interacţiuni extinse între vitamina B6 şi magneziu, care lucrează împreună în multe sisteme enzimatice. De fapt, un alt mecanism prin care vitamina B6 poate îmbunătăţi simptomele sindromului premenstrual este creşterea acumulării de magneziu în celulele corpului.52 Fără vitamina B6, magneziul nu intră în interiorul celulei.

Magneziu

Deficitul de magneziu a fost implicat ca un factor cauzator în sindromul premenstrual.53 Nivelurile de magneziu din celulele roşii din sânge la pacienţii cu sindrom premenstrual s-au dovedit a fi semnificativ mai mici decât la subiecţii normali. În plus, deficienţa de magneziu şi PMS au multe caracteristici comune, iar suplimentarea cu magneziu s-a dovedit a fi un tratament eficient pentru PMS. Într-un studiu care a implicat 32 de femei cu sindrom premenstrual, s-au administrat 360 mg de magneziu de trei ori pe zi de la mijlocul ciclului până la debutul fluxului menstrual.55 Reducerea fluctuaţiilor premenstruale şi a depresiei în timpul tratamentului cu magneziu a fost semnificativă.

Un studiu recent conceput pentru a îmbunătăţi înţelegerea asocierii dintre magneziu şi ciclul menstrual a măsurat concentraţiile de magneziu în plasmă, eritrocite şi celule sanguine mononucleare (MBC) la 26 de femei cu SPM confirmat şi într-un grup de control de 19 femei în timpul fazelor foliculare, ovulatorii, luteale precoce şi luteale tardive ale ciclului menstrual. Efectul ciclului menstrual asupra magneziului plasmatic, femeile cu sindrom premenstrual au avut concentraţii semnificativ mai mici de magneziu RBC decât cele din grupul de control, ceea ce a fost constant pe tot parcursul ciclului menstrual.

Observarea unor concentraţii scăzute de magneziu RBC la pacienţii cu sindrom premenstrual a fost confirmată acum de patru studii independente. În general, se crede că femeile cu sindrom premenstrual au o

Pe lângă instabilitatea emoţională, deficitul de magneziu în sindromul premenstrual se caracterizează prin sensibilitate nervoasă excesivă cu dureri şi dureri generalizate şi un prag de durere premenstruală mai scăzut. Un studiu clinic cu magneziu în sindromul premenstrual a arătat o reducere a nervozităţii la 89%, sensibilitatea sânilor în 96% şi creşterea în greutate la 95% dintre subiecţi.16 Într-un alt studiu dublu-orb, s-a demonstrat că suplimentarea cu doze mari de magneziu (360 mg de trei ori pe zi) ameliorează dramatic schimbările de dispoziţie legate de sindromul premenstrual.55

Deşi magneziul s-a dovedit a fi eficient în sine, pot fi obţinute rezultate şi mai bune prin combinarea acestuia cu vitamina B6 şi alţi nutrienţi. Mai multe studii au arătat că, atunci când pacienţilor cu sindrom premenstrual li se administrează un supliment multivitaminic/multimineral care conţine doze mari de magneziu şi piridoxină, aceştia experimentează o reducere substanţială a simptomelor de sindrom premenstrual.57,58.

Aportul optim de magneziu ar trebui să se bazeze pe greutatea corporală, 6 mg/kg. Pentru o femeie de 50 kg, recomandarea ar fi 300 mg; pentru o femeie de 90 kg, 540 mg. Deoarece aceste doze sunt greu de atins doar prin dietă, se recomandă suplimentarea. În tratamentul PMS, poate fi necesară o doză de două ori această cantitate, 12 mg/kg.

Magneziul legat de aspartat sau de unul dintre intermediarii ciclului Krebs (malat, succinat, fumarat sau citrat) este preferat oxidului de magneziu, gluconat, sulfat sau clorură din cauza unei mai bune absorbţii şi a mai puţine efecte secundare (efecte laxative).59,60.

Calciu

Calciul a apărut ca un nutrient comun pentru suplimente pentru sindromul premenstrual. Deoarece reglarea calciului şi deficienţa de calciu pot imita de fapt unele simptome ale sindromului premenstrual premenstrual, calciul suplimentar a fost testat ca tratament. Un studiu clinic multicentric important a fost efectuat pe 479 de femei cărora li sa administrat fie 1200 mg de carbonat de calciu, fie placebo pentru trei cicluri menstruale.61 Un scor simptom semnificativ mai scăzut a fost observat la grupul cu calciu în timpul fazei luteale a ciclului atât pentru al doilea cât şi pentru al treilea ciclu. Până la sfârşitul celui de-al treilea ciclu, calciul a dus la o reducere cu 48% a scorurilor totale ale simptomelor faţă de valoarea iniţială, comparativ cu o reducere de 30% în grupul placebo. Alte studii arată, de asemenea, îmbunătăţiri ale simptomatologiei PMS cu suplimentarea cu calciu (1000 până la 1336 mg).62,63 Într-unul dintre studiile ulterioare, suplimentarea cu calciu şi mangan (1336 şi respectiv 5,6 mg) a îmbunătăţit starea de spirit, concentraţia şi comportamentul. Într-un alt studiu, 1000 mg/zi a îmbunătăţit starea de spirit şi retenţia de apă.62

Zinc

Nivelurile de zinc s-au dovedit a fi scăzute la femeile cu sindrom premenstrual.64 Zincul este necesar pentru acţiunea corectă a multor hormoni ai corpului, inclusiv hormonii sexuali, precum şi pentru controlul sintezei şi secreţiei hormonilor. În special, zincul serveşte ca unul dintre factorii de control pentru secreţia de prolactină.65 Când nivelurile de zinc sunt scăzute, eliberarea de prolactină creşte, iar nivelurile ridicate de zinc inhibă această eliberare. Prin urmare, în stările bogate în prolactină, suplimentarea cu zinc este foarte utilă. O doză eficientă pentru suplimentarea cu zinc pentru niveluri crescute de prolactină la femei este de 30 până la 45 mg sub formă de picolinat.

Vitamina E

Deşi cercetările referitoare la vitamina E referitoare la PMS s-au concentrat în primul rând pe sensibilitatea sânilor, reducerea semnificativă a altor simptome PMS a fost demonstrată şi în studii dublu-orb.16,66 Tensiunea nervoasă, durerile de cap, oboseala, depresia şi insomnia au fost toate semnificativ reduse. Într-un studiu dublu-orb, pacienţii care au primit vitamina E (400 UI/zi) au demonstrat o reducere cu 33% a simptomelor fizice (cum ar fi creşterea în greutate şi sensibilitatea sânilor), o reducere cu 38% a anxietăţii şi o reducere cu 27% a depresiei după 3 luni de utilizare. În schimb, grupul placebo a raportat doar o reducere de 14% a simptomelor fizice. Grupul care a luat vitamina E a observat, de asemenea, niveluri mai ridicate de energie, mai puţine dureri de cap şi mai puţine pofte de dulciuri.

Consultaţi capitolul 165 pentru cercetări suplimentare despre vitamina E şi mastalgie.

Acizi graşi esenţiali

S-a demonstrat că femeile cu sindrom premenstrual prezintă anomalii ale acizilor graşi esenţiali şi ale prostaglandinelor, anomalia principală fiind o scădere a acidului gamma-linolenic (GLA).67 GLA este derivat din acidul linoleic. Această conversie necesită niveluri adecvate de vitamina B6, magneziu şi zinc, deoarece aceşti nutrienţi funcţionează în delta-6-

desaturaza, enzima cheie responsabilă pentru această conversie. Având în vedere că o deficienţă a unuia sau mai multor dintre aceşti nutrienţi este obişnuită în sindromul premenstrual, scăderea nivelului GLA ar putea fi aproape de aşteptat.

Uleiurile de primulă, coacăze negre şi de borage conţin GLA, nivelurile tipice fiind de 9%, 12% şi, respectiv, 22%. Deşi aceste surse de acizi graşi esenţiali sunt destul de populare, cercetările privind suplimentele GLA în tratamentul PMS nu arată niciun beneficiu faţă de placebo. În cele patru studii controlate încrucişate dublu-orb cu ulei de primulă, această problemă poate fi complicată de un răspuns foarte mare în grupul placebo.68,69 Unul dintre aceste studii a folosit 3 g/zi, iar celelalte au folosit 4 g/zi. O meta-analiză a studiilor clinice cu ulei de primulă a concluzionat că acesta are o valoare mică în gestionarea sindromului premenstrual.68

Suplimente multiple de vitamine şi minerale

Un supliment multivitamine/multimineral de înaltă calitate, care oferă toate vitaminele şi mineralele cunoscute, poate servi drept bază pe care să construiţi. Femeile cu sindrom premenstrual au două motive temeinice pentru a lua o vitamină multiplă de mare potenţă:

Deficienţa nutriţională este relativ frecventă în rândul femeilor cu sindrom premenstrual.

S-a demonstrat că formulările multivitamine/multiminerale de mare potenţă au beneficii semnificative în sindromul premenstrual.

Frecvenţa suplimentării nutriţionale şi aportul calculat de nutrienţi selectaţi s-a dovedit a fi mult mai scăzută la pacienţii cu sindrom premenstrual decât la femeile normale. S-a demonstrat că femeile cu sindrom premenstrual consumă vitamine în hrana lor la niveluri apropiate de doza zilnică recomandată, dar, în comparaţie cu femeile care nu aveau sindrom premenstrual, nivelurile lor de aport au fost de doar 2,2% la fel de mult pentru tiamină, 2,2% pentru riboflavină, 16,7% pentru niacină, 8,7% pentru acid pantotenic şi 2.16doxină.

Mai multe studii dublu-orb au arătat că pacienţii cu sindrom premenstrual cărora li s-a administrat un supliment multivitaminic/multimineral care conţine doze mari de magneziu şi piridoxină înregistrează reduceri (de obicei, o reducere de cel puţin 70%) atât a simptomelor premenopauzei, cât şi postmenstruale.57,58.

L-tritofan

După cum sa discutat mai devreme în acest capitol, scăderea serotoninei poate fi cauza PMS sau cel puţin poate exacerba PMS. Triptofanul este un precursor al serotoninei. Studiile care utilizează L-triptofan în doze zilnice de 6 g/zi timp de 17 zile de la ovulaţie până în ziua a 3-a de menstruaţie au condus la reduceri semnificative ale schimbărilor de dispoziţie, insomnie, pofte de carbohidraţi, tensiune, iritabilitate şi disforie. opţiune pentru creşterea nivelului serotoninei în sindromul premenstrual. Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolul 98.

Medicamente botanice

Multe plante au fost folosite în medicina botanică tradiţională pentru simptomele premenstruale ciclice. Acestea au avut tendinţa de a include ceea ce se numesc tonice pentru reproducere, adaptogeni, ierburi de detoxifiere a ficatului şi ierburi de „echilibrare hormonală". Din păcate, aceste abordări botanice nu au făcut obiectul evaluării clinice. În schimb, cercetările moderne s-au concentrat asupra următoarelor substanţe botanice pentru ameliorarea simptomelor PMS: boabe caste, sunătoare şi Ginkgo biloba.

Vitex agnus castus (arbore cast)

Arborele cast (V agnus castus) este originar din Marea Mediterană, unde boabele lui au fost folosite de multă vreme pentru sănătatea femeilor. Extractul de fructe de pădure este probabil cea mai importantă plantă în tratamentul sindromului premenstrual, nu numai datorită tradiţiei sale lungi şi utilizărilor istorice cunoscute, ci şi ca rezultat al cercetării ştiinţifice moderne. În două studii efectuate în cabinetele ginecologice din Germania, medicii au evaluat extractul de fructe de pădure ca fiind bun sau foarte bun în tratamentul PMS. Mai mult de 1500 de femei au participat la studii.72,73 O treime dintre femei au experimentat rezolvarea completă a simptomelor, iar alte 57% au raportat o îmbunătăţire semnificativă.

Efectele benefice ale arborelui cast în sindromul premenstrual şi aceste alte afecţiuni par să fie legate de modificări ale hormonului de eliberare a gonadotropinei şi hormonului de eliberare a hormonului foliculostimulant. Cu alte cuvinte, se pare că extractul de fructe de pădure are efecte profunde asupra hipotalamusului şi funcţiei hipofizare. Ca rezultat, este capabil să normalizeze secreţia altor hormoni - de exemplu, reducând secreţia de prolactină şi reducând raportul estrogen: progesteron.

Într-un studiu mai recent, un studiu clinic randomizat a comparat un extract standardizat de arbore cast (comprimat de 20 mg standardizat pentru casticină) cu placebo la femeile cu sindrom premenstrual.74 O sută şaptezeci de femei cu sindrom premenstrual au fost desemnate să ia fie arborele cast, fie un placebo o dată pe zi timp de trei cicluri menstruale consecutive. Femeile au fost rugate să evalueze modificările simptomelor PMS, cum ar fi iritabilitatea, schimbările de dispoziţie, furia, durerile de cap, sensibilitatea sânilor şi balonarea. La sfârşitul studiului, femeile care au luat arborele cast au raportat o reducere generală de 52% a simptomelor PMS, comparativ cu doar 24% pentru cele care au primit placebo. Femeile care au luat extract de arbore cast au raportat reduceri semnificativ mai mari ale iritabilităţii, schimbărilor de dispoziţie, furiei, durerilor de cap şi sensibilităţii sânilor decât femeile care au luat placebo. Balonarea a fost singurul simptom care nu s-a schimbat semnificativ cu arborele cast. Un alt studiu are Q

a analizat eficacitatea extractului de arbore cast faţă de fluoxetină r

în scăderea simptomelor PMS şi a constatat că cele două tratamente au rezultate comparabile, principala diferenţă fiind că fluoxetina a fost mai eficientă în tratarea simptomelor psihologice, iar boabele caste au fost mai eficiente în cazul simptomelor fizice.75

În cercetări mai recente, femeile chineze care sufereau de sindrom premenstrual moderat până la sever au fost studiate într-un studiu clinic prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric.76 Extractul de arbore cast conţinea 4,0 mg de extract etanolic uscat (70%). Scorul total mediu al Jurnalului de Sindrom Premenstrual (PMSD) a scăzut de la 29,23 la momentul iniţial la 6,41 la sfârşitul celui de-al treilea ciclu pentru grupul cu arbore cast şi de la 28,14 la momentul iniţial la 12,64 la sfârşitul celui de-al treilea ciclu pentru grupul placebo. Diferenţa scorului PMSD de la momentul iniţial la al treilea ciclu a fost semnificativ mai mică în grupul de tratament decât în grupul placebo. Scala de autoevaluare a sindromului de tensiune premenstruală a scăzut de la 26,17 la momentul iniţial la 9,92 pentru grupul de tratament şi de la 27,10 la 14,59 pentru grupul placebo - rezultate pozitive similare cu scorurile PMSD.

PMS este, de asemenea, foarte frecvent la femeile aflate în perimenopauză. A fost întreprins un studiu pentru a evalua eficacitatea unei combinaţii de sunătoare şi boabe caste în tratamentul simptomelor de tip PMS la femeile în perimenopauză. Doza zilnică de produse pe bază de plante administrată a fost de 3 tablete care conţineau 5400 mg sunătoare standardizate pentru a conţine 990 mcg hipericine, 9 mg hiperforină şi 18 mg glicozide flavonoide. Doza zilnică de arbore cast a fost o tabletă dintr-un extract echivalent cu 1000 mg de fructe uscate. Participanţii au înregistrat severitatea simptomelor lor PMS utilizând chestionarul Abraham's Menstrual Symptom. Rezultatele pentru grupul de tratament activ au fost statistic superioare placebo pentru simptomele totale asemănătoare PMS, precum şi subgrupurile de depresie PMS şi pofte alimentare PMS.

Ginkgo biloba

Mai mulţi compuşi şi mecanisme ale Ginkgo pot fi implicate în beneficiile fizice şi psihologice pentru sindromul premenstrual (vezi capitolul 93). În primul studiu clinic randomizat controlat cu placebo care evaluează extractul de G. biloba (GBE) în sindromul premenstrual, 165 de femei de vârstă reproductivă care au avut retenţie de lichide, sensibilitate a sânilor şi congestie vasculară au fost desemnate să primească fie un GBE de 25% glicozide Ginkgo flavone la 80 mg de două ori pe zi, fie de la 51 la 6 cicluri la zi. Jurnalele de simptome ţinute de pacienţi şi evaluarea simptomelor de către medic a demonstrat că extractul de G. biloba a fost eficient împotriva simptomelor congestive ale sindromului premenstrual premenstrual, în special durerea şi sensibilitatea sânilor.78

Într-un studiu ulterior, GBE a fost evaluat folosind Beck's Depression Inventory, un chestionar zilnic de evaluare a simptomelor care conţinea 19 simptome PMS conform DSM-IV şi articolele referitoare la criteriile de includere au inclus participanţii care au experimentat simptomele timp de cel puţin două cicluri consecutive înainte de studiu şi au experimentat cel puţin 5 din cele 19 simptome pentru cea mai mare parte a timpului înainte de apariţia bărbaţilor în ultima săptămână. Optzeci şi cinci de femei au finalizat studiul. Participanţii au primit 40 mg de trei ori pe zi dintr-un GBE standardizat sau un placebo din ziua 16 a ciclului lor până în ziua 5 a ciclului următor. Severitatea generală a simptomelor în grupul GBE a fost de 34,80% înainte de tratament, care a scăzut la 11,11% după tratament. În grupul placebo, severitatea iniţială a fost de 34,38%, care a scăzut la 25,64% după

intervenţie. Severitatea simptomelor psihologice şi fizice a scăzut, de asemenea, semnificativ în ambele grupuri, dar a existat din nou o diferenţă semnificativă între cele două grupuri, în favoarea GBE.79

Hypericum perforatum

Datorită influenţei sunătoarei asupra serotoninei (vezi capitolul 99), nu ar trebui să fie surprinzător că această plantă ar fi o substanţă botanică importantă în tratamentul sindromului premenstrual, iar cercetările au afirmat acest lucru. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 36 de femei cu cicluri menstruale regulate şi sindrom premenstrual uşoară, a fost desemnat aleatoriu pentru a primi comprimate de sunătoare (900 mg/zi şi standardizate la 0,18% hipericină şi 3,38% hiperforină) sau placebo pentru două cicluri menstruale, femeile nu au fost încrucişate după cicluri menstruale. grup opus pentru două cicluri suplimentare. Simptomele au fost evaluate folosind Raportul zilnic de simptome, Inventarul de anxietate de stat, Inventarul de depresie Beck, Chestionarul de agresivitate şi Scala de impulsivitate Barratt. Numeroşi hormoni şi markeri fiziologici au fost măsuraţi, de asemenea, în fazele foliculare şi luteale: hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH), estradiol, progesteron, prolactină, testosteron, citokine, interleukine (IL-1B, IL-6 şi IL-8), interferon şi factor de necroză tumorală.

Sunătoarea a fost statistic mai benefică decât placebo în ameliorarea poftelor de mâncare, umflături, coordonare deficitară, insomnie, confuzie, dureri de cap, plâns şi oboseală. Nu au existat efecte semnificative ale sunătoarei în comparaţie cu placebo în niciuna dintre măsurătorile biochimice ale sângelui. Sunătoarea nu a fost statistic mai benefică în anxietate, iritabilitate, depresie, tensiune nervoasă, schimbări de dispoziţie, senzaţie de scăpare de sub control şi simptome legate de durere în timpul a două cicluri de tratament. Cu toate acestea, aceste simptome legate de durere par să se îmbunătăţească mai mult decât cu placebo, spre sfârşitul fiecărei perioade de tratament.

Într-un studiu observaţional prospectiv, deschis, necontrolat, 19 femei care au fost diagnosticate cu PMS au completat un chestionar zilnic de evaluare a simptomelor pentru un ciclu menstrual şi au fost supuse unui interviu de screening cu medicii. Participanţii au luat apoi tablete de sunătoare (300 mg sunătoare standardizate la 900 mcg de hipericină) pentru două cicluri menstruale complete.81 Simptomele au fost evaluate zilnic prin intermediul scalei de anxietate şi depresie a spitalului şi a scalei de ajustare socială modificată, care au fost administrate la momentul iniţial şi după fiecare dintre cele două cicluri. Gradul de îmbunătăţire a scorurilor PMS generale între începutul şi sfârşitul studiului a fost de 51%, mai mult de două treimi dintre femei având o scădere cu cel puţin 50% a severităţii simptomelor. Subscala starea de spirit a arătat cea mai mare îmbunătăţire (57%); simptomele cu cele mai mari reduceri ale scorurilor au fost plânsul (92%), depresia (85%), confuzia (75%), senzaţia de scăpare (72%), tensiunea nervoasă (71%), anxietatea (69%) şi insomnia (69%).

Şofran (Crocus sativus L.)

Șofranul s-a dovedit anterior că are un efect antidepresiv la femeile cu depresie ușoară până la moderată printr-un mecanism serotoninergic, așa că nu este surprinzător că ar fi benefic în sindromul premenstrual. A fost efectuat un studiu dublu-orb controlat cu placebo pentru a studia dacă șofranul ar putea fi utilizat pentru ameliorarea simptomelor PMS. Cincizeci de femei de vârstă reproductivă cu cicluri menstruale regulate și simptome de sindrom premenstrual cel puțin în ultimele 6 luni au fost repartizate aleatoriu pentru a primi 15 mg de șofran de două ori pe zi sau placebo de două ori pe zi, timp de patru cicluri menstruale complete. Potrivit Daily Symptom Report, 19 din cele 25 de femei din grupul cu șofran au răspuns cu o reducere de cel puțin 50% a severității simptomelor față de doar 2 din 25 din grupul placebo (P <0,0001). O diferență semnificativă între grupurile cu șofran și placebo a apărut între al treilea și al patrulea ciclu și a fost semnificativă statistic până la sfârșitul studiului (P <0,0001). Conform Scalei de Evaluare a Depresiei Hamilton, 15 din 25 de femei din grupul cu șofran au răspuns la tratament față de doar 1 din 25 din grupul placebo. (P <0,0001). Din nou, s-a observat o diferență semnificativă între al treilea și al patrulea ciclu, cu o diferență semnificativă statistic la sfârșitul studiului (P <0,0001).

Terapie cu progesteron bioidentic

Progesteronul bioidentic, numit și progesteron natural, este o pulbere cristalină albă obținută cel mai adesea prin extragerea diosgeninei din yam sălbatic mexican și apoi convertirea acesteia într-un laborator de producție într-o moleculă de progesteron care este biochimic identică cu progesteronul propriului organism. Nu este yam sălbatic și nici nu ar trebui considerat un produs pe bază de plante. Ceea ce face ca progesteronul natural să fie „natural” nu este atât faptul că este fabricat din material vegetal, ci mai degrabă că este identic cu hormonul progesteron produs în ovarele unei femei. Medicii convenționali au folosit istoric o versiune sintetică, numită progestin, care se găsește în pilulele contraceptive ca tratament hormonal pentru sindromul premenstrual. Aceasta a fost în mare parte înlocuită prin utilizarea unor antidepresive selectate pentru efectul lor asupra nivelului de serotonină. Deși progesteronul bioidentic a fost studiat în studii clinice controlate pentru tratamentul sindromului premenstrual, eforturile de a demonstra în mod constant superioritatea terapiei cu progesteron față de placebo au eșuat (posibil pentru că există un răspuns placebo semnificativ în sindromul premenstrual).83-88. menstruația până la apariția sângerării vaginale.87,88 Cremele transdermice cu progesteron natural vândute în general în magazinele de alimente naturale/nutriție au fost un auto-tratament popular pentru sindromul premenstrual. Aceste produse variază foarte mult de la o cremă de igname sălbatic pe bază de plante doar la o cremă de igname sălbatic cu progesteron bioidentic adăugat, până la 20 mg per linguriță. Efectele secundare sunt puține și tind să fie în general ușoare, dar pot apărea la 4% până la 5% dintre persoanele care utilizează creme transdermice care includ 20 mg de progesteron USP pe un sfert de linguriță. Într-unul dintre studiile dublu-orb ulterioare care a arătat un efect pozitiv pentru terapia cu progesteron (400 mg de două ori pe zi prin administrare vaginală sau rectală), evenimentele adverse au fost raportate de 51% dintre pacienții din grupul cu progesteron, comparativ cu 43% din grupul placebo.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Abordarea femeii cu simptome premenstruale presupune mai întâi o evaluare a simptomelor şi stabilirea unui diagnostic. În efortul de a clarifica abordarea tratamentului, clinicianul ar trebui să ia în considerare următorii şapte paşi cheie:

Evaluaţi simptomele PMS punând pacientul să completeze un chestionar.

Excludeţi afecţiunile psihiatrice sau alte afecţiuni medicale.

Rugaţi pacientul să adopte următoarele recomandări alimentare pentru sindromul premenstrual:

• Se recomandă o dietă vegetariană, săracă în grăsimi, săracă în zahăr, săracă, bogată în fibre; dacă există mastalgie, trebuie evitată cofeina.

Pacientul poate beneficia, de asemenea, de liniile directoare pentru suplimentarea nutriţională prezentate mai jos.

Selectaţi suportul pe bază de plante potrivit.

Stabiliţi un program de reducere a stresului şi recomandaţi exerciţii fizice regulate.

Dacă, după cel puţin trei perioade complete, pacientul nu se confruntă cu o îmbunătăţire semnificativă sau o rezoluţie completă a simptomelor, ar trebui căutaţi factori cauzali suplimentari, aşa cum este detaliat mai sus, sau trebuie făcută modificarea programului de tratament.

Suplimente nutritive

Formula multivitamine/multiminerale de mare potenta

Vitamina B6: 50 până la 100 mg/zi (doza totală de zile de vitamina B6 într-un singur ingredient sau în vitaminele multiple nu trebuie să depăşească 150 mg)

Magneziu (de preferinţă citrat, malat, aspartat sau glicinat): 250 mg de două ori pe zi

Zinc: 15 până la 20 mg/zi

Vitamina E: 200 până la 400 UI/zi

Medicamente botanice

Vitex agnus castus:

Extract standardizat (0,5% agnuzidă): 175 până la 225 mg pe zi sau

20 mg standardizat la casticină

Extract lichid: 2 ml/zi

Ginkgo biloba:

80 până la 160 mg extract standardizat (24% ginkgoflavonglicozide) de două ori pe zi

Hypericum perforatum:

900 până la 1800 mg extract standardizat (0,3% conținut de hipericină) pe zi

REFERINȚE

Severino S, Moline M. Sindromul premenstrual: identificare şi management. Droguri. 1995;49:71-82.

Steiner M. Tulburare disforică premenstruală: o actualizare. Gen Hosp Psihiatrie. 1996;18:244-250.

Richardson JT. Sindromul premenstrual: o scurtă istorie. Soc Sci Med. 1995;41:761-767.

Roca C, Schmidt P, Bloch M, et al. Implicaţiile studiilor endocrine ale sindromului premenstrual. Psihiatru Ann. 1996;26:576-580.

Mortola JF. Sindromul premenstrual. Tendinţe Endocrinol Metab. 1996;7:184-189.

Rubinow DR, Schmidt PJ. Tratamentul sindromului premenstrual - înainte în trecut. N Engl J Med. 1995;332:1574-1575.

Rapkin A. Rolul serotoninei în sindromul premenstrual. Clin Obstet Gynecol. 1992;35:629-636.

Rojansky N, Halbreich U, Zander K, et al. Legarea receptorilor de imipramină şi absorbția serotoninei în trombocitele femeilor cu modificări premenstruale. Gynecol Obstet Invest. 1991;31:146-152.

Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E,

et al. Este tulburarea disforică premenstruală o entitate clinică distinctă? J Womens Health Gend Based Med. 1999;8: 663-679.

Biskind MS, Biskind GR. Diminuarea capacităţii ficatului de a inactiva estrona în deficienţa complexului de vitamine B. Ştiinţă. 1941;94:462.

Biskind MS. Deficienţa nutriţională în etiologia menoragiei, metroragiilor, mastita chistică şi a tensiunii premenstruale: tratament cu complex de vitamine B. J Clin Endocrinol Metab. 1943;3:227-234.

Facchinetti F, Nappi G, Petraglia F, et al. Dezechilibrul estradiol/progesteron şi sindromul premenstrual. Lancet. 1983;2:1302.

Wurtman J. Pofta de carbohidraţi: relaţia dintre aportul de carbohidraţi şi tulburările de dispoziţie. Droguri. 1990;39(suppl3):49-52.

Rossignol AM, Bonnlander H. Prevalenţa şi severitatea sindromului premenstrual: efectele alimentelor şi băuturilor care sunt dulci sau bogate în conţinut de zahăr. J Reprod Med. 1991;36:131-136.

Yudkin J, Eisa O. Concentraţia dietetică de zaharoză şi estradiol la bărbaţi tineri. Ann Nutr Metabol. 1988;32:53-55.

Boyd N, McGuire V, Shannon P, şi colab. Efectul unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi bogat în carbohidraţi asupra simptomelor mastopatiei ciclice. Lancet. 1988;2(8603):128-132.

Puder JJ, Blum CA, Mueller B, et al. Simptomele ciclului menstrual sunt asociate cu inflamaţie de grad scăzut. Eur J Clin Invest. 2006;36:58-64.

Gorbach SL, Goldin BR. Dieta şi excreţia şi ciclul enterohepatic al estrogenilor. Prev Med. 1987;16:525-531.

Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL,

et al. Modele de estrogen şi niveluri plasmatice la femeile vegetariene şi omnivore. New Engl J Med. 1982;307:1542-1547.

Longcope C, Gorbach S, Goldin B, et al. Efectul unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi asupra metabolismului estrogenului. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64:1246-1250.

Woods MN, Gorbach SL, Longcope C şi colab. Dietă săracă în grăsimi, bogată în fibre şi sulfat de estronă seric la femeile aflate în premenopauză. Am J Clin Nutr. 1989;49:1179-1183.

Jones DY. Influenţa grăsimilor alimentare asupra simptomelor menstruale auto-raportate. Physiol Behav. 1987;40:483-487.

Gold E, Bair Y, Block G, et al. Factorii de dietă şi stil de viaţă asociaţi cu simptomele premenstruale într-un eşantion de comunitate divers rasial: Studiul sănătăţii femeilor în întreaga naţie (SWAN).

J Womens Health (Larchmt). 2007 iunie;16(5):641-656.

Brayshaw ND, Brayshaw DD. Hipofuncţia tiroidiană în sindromul premenstrual.

N Engl J Med. 1986;315:1486-1487.

Roy-Byrne PP, Rubinow DR, Hoban MC, et al. Răspunsurile TSH şi prolactină la TRH la pacienţii cu sindrom premenstrual. Am J Psihiatrie. 1987;144:480-484.

Girdler SS, Pedersen CA, Light KC. Funcţia axei tiroidei în timpul ciclului menstrual la femeile cu sindrom premenstrual. Psihoneuroendocrinologie. 1995;20:395-403.

Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP şi colab. Funcţia tiroidiană la femeile cu sindrom premenstrual. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:671-674.

Rapkin A. Rolul serotoninei în sindromul premenstrual. Curr Obster Gynecol. 1992;35:629-636.

Kuczmierczyk AR, Johnson CC, Labrum AH. Stiluri de coping la femeile cu sindrom premenstrual. Acta Psychiatr Scand. 1994;89:301-305.

Eriksson E, Alling C, Andersch B, et al.

Nivelurile de metaboliţi monoamine din lichidul cefalorahidian: un studiu preliminar al relaţiei lor cu faza ciclului menstrual, steroizi sexuali şi hormoni hipofizari la femeile sănătoase şi la femeile cu sindrom premenstrual. Neuropsihofarmacologie. 1994;11:201-213.

Halbreich U, Petty F, Yonkers K, et al. Niveluri plasmatice scăzute ale acidului gamma-aminobutiric în timpul fazei luteale târzii la femeile cu tulburare disforică premenstruală. Am J Psihiatrie. 1996;153: 718-720.

Van Zak DB. Tratamente de biofeedback pentru sindroamele afective premenstruale şi premenstruale. Int J Psychosom. 1994;41:53-60.

Kirkby RJ. Modificări ale simptomelor premenstruale şi gândirii iraţionale în urma antrenamentelor cognitiv-comportamentale de coping. J Consult Clin Psychol. 1994;62: 1026-1032.

Aganoff JA, Boyle GJ. Exerciţii aerobe, stări de dispoziţie şi simptome ale ciclului menstrual. J Psychosom Res. 1994;38:183-192.

Choi PY, Salmon P. Simptomele se modifică de-a lungul ciclului menstrual la femeile sportive de competiţie, cele care fac sport şi la femeile sedentare. Br J Clin Psychol. 1995;34: 447-460.

Steege JF, Blumenthal JA. Efectele exerciţiilor aerobe asupra simptomelor premenstruale la femeile de vârstă mijlocie: un studiu preliminar. J Psychosom Res. 1993;37:127-133.

Gannon L. Rolul potenţial al exerciţiului în atenuarea tulburărilor menstruale şi a simptomelor menoausale: o sinteză teoretică a cercetărilor recente. Femeile şi sănătatea. 1988;14:105-127.

Kliejnen J, Ter Riet G, Knipschild P. Vitamina B6 în tratamentul sindromului premenstrual: o revizuire. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97:847-852.

Barr W. Suplimente de piridoxină în sindromul premenstrual. Practicant. 1984;228:425-427.

Doll H, Brown S, Thurston A şi colab. Piridoxina (vitamina B6) şi sindromul premenstrual: un studiu randomizat încrucişat. JR Coll Gen Pract. 1989;39: 364-368.

Berman MK, Taylor ML, Freeman E. Vitamina B6 în sindromul premenstrual. J Am Dieta Asoc. 1990;90:859-861.

Zempleni J. Farmacocinetica suplimentelor de vitamina B6 la om. J Am Coll Nutr. 1995;14:579-586.

Cohen M, Bendich A. Siguranţa piridoxinei: o revizuire a studiilor umane şi animale. Toxicol Lett. 1986;34:129-139.

Parry GJ, Bredesen DE. Neuropatie senzorială cu piridoxină în doză mică. Neurologie. 1985;35:1466-1468.

Waterston JA, Gilligan BS. Neuropatie cu piridoxină. Med J Aust. 1987;146: 640-642.

Majumdar P, Boylan M. Alterarea nivelurilor de magneziu din ţesut la şobolani prin suplimentarea dietei cu vitamina B6. Int J Vitamina Nutr Res. 1989;59:300-303.

Posaci C, Erten O, Uren A, et al. Nivelurile plasmatice de cupru, zinc şi magneziu la pacienţii cu sindrom de tensiune premenstruală. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:452-455.

Piesse JW. Factori nutriţionali în sindromul premenstrual. Int Clin Nutr Rev. 1984;4:54-81.

Facchinetti F, Borella P, Sances G, et al. Magneziul oral ameliorează cu succes schimbările de dispoziţie premenstruale. Obstet Gynecol. 1991;78:177-181.

Rosenstein DL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Magneziul măsoară pe parcursul ciclului menstrual în sindromul premenstrual. Biol Psihiatru. 1994;35: 557-561.

London RS, Bradley R, Chiamori NY. Efectul unui supliment nutriţional asupra simptomatologiei premenstruale la femeile cu sindrom premenstrual: un studiu longitudinal dublu-orb. J Am Coll Nutr. 1991;10:494-499.

Stewart A. Efectele clinice şi biochimice ale suplimentării nutriţionale asupra sindromului premenstrual. J Reprod Med. 1987;32:435-441.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, et al. Biodisponibilitatea magneziului din citrat de magneziu şi oxid de magneziu. J Am Coll Nutr. 1990;9:48-55.

Bohmer T, Roseth A, Holm H, şi colab. Biodisponibilitatea suplimentelor orale de magneziu la studenţii evaluate din eliminarea magneziului în urina de 24 de ore. Magnes Trace Elem. 1990;9:272-278.

Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D şi colab. Carbonatul de calciu şi sindromul premenstrual: efecte asupra simptomelor premenstruale şi menstruale. Grupul de studiu al sindromului premenstrual. Am J Obstet Gynecol. 1998 Aug;179(2): 444-452.

Penland JG, Johnson PE. Calciul alimentar şi efectele manganului asupra simptomelor ciclului menstrual. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:1417-1423.

Thys-Jacobs S, Ceccarelli S, Bierman A. Suplimentarea de calciu în sindromul premenstrual: un studiu randomizat încrucişat.

J Gen Intern Med. 1989;4:183-189.

Chuong CJ, Dawson EB. Nivelurile de zinc şi cupru în sindromul premenstrual. Fertil Steril. 1994;62:313-320.

Judd AM, Macleod RM, Login IS. Zincul inhibă acut, selectiv şi reversibil secreţia hipofizară de prolactină. Brain Res. 1984;294:190-192.

London RS, Sundaram G, Manimekalai S, et al. Efectul alfa-tocoferolului asupra simptomatologiei premenstruale: un studiu dublu-orb. II. Corelaţii endocrine. J Am Coll Nutr. 1984;3:351-356.

Horrobin DF, Manku M, Brush M şi colab. Anomalii ale nivelurilor plasmatice de acizi graşi esenţiali la femeile cu sindrom premenstrual şi cu boală mamară non-malignă. J Nutr Med. 1991;2:259-264.

Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Este uleiul de primulă de seară de valoare în tratamentul sindromului premenstrual? Control Clin Trials. 1996;17:60-68.

Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Ulei de primulă şi tratamentul sindromului premenstrual. Med J Austral. 1990;153:189-192.

Steinberg S, Annable L, Young SN şi colab. Un studiu controlat cu placebo al efectelor L-triptofanului la pacienţii cu disforie premenstruală. Adv Exp Med Biol. 1999;467:85-88.

Steinberg S, Annable L, Young SN şi colab. Triptofan în tratamentul tulburării disforice în faza luteală tardivă: un studiu pilot.

J Psihiatrie Neurosci. 1994 martie; 19(2):114-119.

Dittmar FW. Sindromul premenstrual. Tratament cu un fitofarmaceutic. Therapiewoche Gynakol. 1992;5:60-68.

Peteres-Welte C, Albrecht M. Anomalii menstruale şi PMS. Vitex agnus- castus. Therapiewoche Gynakol. 1994;7:49-52.

Schellenberg R. Tratamentul sindromului premenstrual cu extract de fruct de agnus castus: studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo. BMJ. 2001;322:134-137.

Atmaca M, Kumru S, Tezcan C. Fluoxetina versus extract de Vitex agnus castus în tratamentul sindromului disforic premenstrual. Hum Psihofarmacol. 2003;3:191-195.

He Z, Chen R, Zhou Y şi colab. Tratamentul sindromului premenstrual cu Vitex agnus castus: un studiu prospectiv, randomizat, multicentric controlat cu placebo în China. Maturitas. 2009;63:99-103.

Van Die M, Bone K, Burger H, şi colab. Efectele unei combinaţii de Hypericum perforatum şi Vitex agnus-castus asupra simptomelor asemănătoare PMS la femeile în perimenopauză târzie: constatări dintr-o analiză a subpopulaţiei.

J Medicina alternativa si complementara. 2009;15(9):1045-1048.

Tamborini A, Taurelle R. Valoarea extractului standardizat de Ginkgo biloba în managementul simptomelor congestive ale sindromului premenstrual. Rev Fr Gynecol Obstet. 1993;88:447-457.

Ozgoli G, Selselei E, Mojab F, et al. Un studiu randomizat, controlat cu placebo de Ginkgo biloba L. în tratamentul sindromului premenstrual. J Complement Altern Med. 2009 august;15(8):845-851.

Canning S, Waterman M, Orsi N, et al. Eficacitatea Hypericum perforatum (sunătoare) pentru tratamentul sindromului premenstrual. Medicamente pentru SNC. 2010;24(3):207-225.

Stevinson C, Ernst E. Un studiu pilot al Hypericum perforatum pentru tratamentul sindromului premenstrual. BJOG. 2000;107:870-876.

Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, et al. Crocus sativus L. (şofran) în tratamentul sindromului premenstrual: un studiu dublu-orb, randomizat şi controlat cu placebo. BJOG. 2008;115:515-519.

Freeman E, Rickels K, Sondheimer SJ şi colab. Ineficacitatea tratamentului cu supozitoare cu progesteron pentru sindromul premenstrual. JAMA. 1990;264:349-353.

Maddocks S, Hahn P, Moller F, et al. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo a supozitoarelor vaginale cu progesteron în tratamentul sindromului premenstrual. Am J Obstet Gynecol. 1986;154:573-581.

Andersch B, Hahn LJ. Tratamentul cu progesteron al tensiunii premenstruale: un studiu dublu-orb. Psihosom Res. 1985;29:489-493.

Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G, et al. Progesteronul şi sindromul premenstrual: un studiu dublu orb încrucişat. Br Med J. 1985;290:1617-1621.

Baker ER, Best RG, Manfredi RL, et al. Eficacitatea supozitoarelor vaginale cu progesteron în ameliorarea simptomelor nervoase la pacienții cu sindrom premenstrual.

J Assist Reprod Genet. 1995;12: 205-209.

Magill PJ. Investigarea eficacității pesarelor de progesteron în ameliorarea simptomelor sindromului premenstrual. Grupul de studiu al progesteronului. Br J Gen Pract. 1995;45:589-593.

CAPITOLUL 203

Condiţii proctologice

Thomas A. Kruzel, BA, MT, ND

ANATOMIE P ANORECTALĂ

Regiunea ano-rectală este împărţită în anus, care se extinde oriunde de la 3 până la 4 cm deasupra marginii anale, până la îmbinarea sa cu rectul, şi rectul, care are 12 până la 18 cm lungime. Marginea anală este punctul de demarcaţie de la pielea perianală la pielea anală. Canalul anal poate fi împărţit în continuare în liniile dentare şi anorectale. Linia dentată este punctul de demarcaţie dintre ectodermul epiteliului scuamos extern şi mucoasa entodermală rectală. Canalul anal nu conţine glande sebacee sau sudoripare şi este inervat de nervi somatici până la şi puţin dincolo de linia dentată, ceea ce îl face sensibil la durere în diferite grade. Deasupra liniei dentare mucoasa rectală este relativ insensibilă la durere, dar înregistrează distensia şi inflamaţia ca durere viscerală difuză. Linia ano-rectală este punctul deasupra căruia rectul se extinde în exterior în bolul pelvin.

Zona dintre liniile dentate şi ano-rectale conţine coloanele rectale, valvele anale, glandele anale şi criptele anale. Glandele anale furnizează în mod normal mucus pentru lubrifiere cu trecerea scaunului şi golit în criptele anale. Această zonă devine sursa unei fistule anale sau a unui abces perirectal dacă cripta este afectată şi nu îşi poate descărca mucusul. Fisurile anale se află sub linia dentată. La jumătatea distanţei dintre liniile dentare şi anorectale se află linia albă a lui Hilton, sau linia pectinată. Aceasta este locaţia şanţului intersfincterian, regiunea care se află între sfincterul intern şi cel extern. Sfincterul intern este sub controlul sistemului nervos autonom, iar sfincterul extern este sub control somatic sau voluntar.

Regiunea ano-rectală este foarte vascularizată şi îşi primeşte alimentarea cu sânge atât de la artera mezenterică inferioară, cât şi de la artera iliacă internă. Fluxul arterial este apoi deviat de la aceste surse prin arterele rectale superioare, mijlocii şi inferioare. Există o anastomoză considerabilă între aceste ramuri. Revenirea venoasă este facilitată de venele hemoroidale superioare şi medii, care se varsă în venele mezenterice inferioare şi ulterior în vena portă, şi de vena iliacă internă, care se varsă ulterior în vena cavă, ocolind ficatul.

Muşchiul ridicător al anului formează podeaua pelvisului şi ajută la formarea sling-ului puborectalis. Tracţiunea sling-ului puborectal face ca intestinul să îşi schimbe direcţia pe măsură ce pătrunde în podeaua pelvină, facilitând trecerea scaunului. Împreună cu sfincterele rectale interne şi externe, aceşti muşchi formează mecanismul sfincterian care controlează continenţa. Canalul anal îşi primeşte inervaţia prin intermediul nervilor pudendali care provin din S2, S3 şi S4.1,2

O mare varietate de simptome de prezentare sunt legate de tulburările anorectului. Printre acestea se numără durerea, sensibilitatea, spasmul rectal, sângerarea, mâncărimea, proeminenţele, erupţiile, scurgerile, constipaţia, diareea, modificările modelului scaunului, durerea sacrală de spate, dureri fulminante la nivelul membrelor, crampe şi menstruaţii dureroase, tulburări urinare, anemie, bostită fără prostată şi copii străini. simptomele aparent fără legătură ar putea, de fapt, să-şi aibă originea în tractul ano-rectal.

BOLI P ANALE

Fistula anala si abcesul anal

Fistula anală şi abcesul anal rezultă dintr-o infecţie a unei cripte anale, al cărei capăt distal se află lângă linia dentată. Glandele anale, care se află în interiorul intersfincteric

canal şi se golesc în criptele anale, se infectează din cauza fecalelor afectate. Infecţia rezultată îşi face drum în spaţiul intersfincterian, dar în general nu pătrunde dincolo de sfincterul extern. Majoritatea glandelor anale sunt situate posterior; prin urmare, majoritatea abceselor drenează de pe o linie posterioară tuberozităţilor ischiatice, în timp ce abcesele anterioare drenează radial din punctele lor de origine. Prezenţa unei fistule rectale sau a unui abces poate indica o boală intestinală internă, cum ar fi diverticulita, traumatisme ale zonei sau incompetenţă a sistemului imunitar, ca şi în cazul virusului imunodeficienţei umane (HIV).

În condiţii normale, mucoasa rectală foarte vascularizată este capabilă să ofere o protecţie adecvată împotriva răspândirii infecţiei. Punctele slabe sunt însă glandele anale, deoarece acestea pot fi afectate de materii fecale, declanşând un proces infecţios în cripta anală şi spaţiul intersfincterian. Ţesutul perianal din jur este umflat, roşu şi dureros la palpare. Dacă infecţia rămâne în spaţiul intersfincterian, pacientul are dureri rectale aparent fără constatări specifice. Evocarea durerii cu presiune la examinare poate oferi un indiciu cu privire la sursa leziunii. Pacientul poate prezenta şi o febră de origine necunoscută.

Fosele ischiorectale adiacente sunt regiuni pline cu ţesut gras care permit distensia rectului. Prin urmare, un abces are multe direcţii diferite în care să fie urmărit, creând zone pentru buzunare de puroi. Într-un abces perianal adevărat, incizia şi drenajul nu sunt de obicei recomandate, deoarece cea mai mare parte a leziunii ar rămâne neatinsă din cauza invaziei probabile a ţesuturilor subiacente şi a tendinţei unui astfel de acces de a forma caverne de puroi. Spre deosebire de alte abcese formate de corp, abcesele perianale nu trebuie lăsate să vină la cap şi să se rupă de la sine; o astfel de apariţie poate duce la necroză inflamatorie excesivă a sfincterului anal.

În general, un consult chirurgical este justificat pentru un abces rectal. Chirurgia permite deschiderea tractului şi vindecarea prin a doua intenţie. Cu toate acestea, tratamentul localizat poate fi întreprins pentru a ajuta abcesul să se scurgă dacă acesta s-a rupt de la sine sau pacientul se prezintă acut şi nu este posibilă trimiterea imediată. Un astfel de tratament oferă o oarecare uşurare şi ajută la scăderea morbidităţii asociate cu această afecţiune. Irigarea cu agenţi antibacterieni din plante precum Hydrastis, Usnea şi Calendula succus în soluţie salină 0,9% ajută la drenaj.

Un alt scenariu, des întâlnit, este cel al foliculitei cu formarea de abces. Aceste abcese pot fi incizate şi drenate, deoarece nu implică canalul anal sau fosa ischiorectală. Medicamentele homeopatice precum calcarea sulphuricum, silicea, hepar sulphuris şi Myristica sunt unele dintre cele mai des indicate medicamente. Cataplasmele făcute din ceapă, usturoi sau cartofi exercită o acţiune de tragere, aducând leziunea la cap mai repede. Alternarea băii de şezut

caldă şi rece este de asemenea utilă. Odată ce abcesul s-a deschis sau a fost incizat şi drenat, irigarea cu soluţia menţionată anterior grăbeşte vindecarea.

Criptita anala

Criptele anale sunt nişte buzunare create între şanţurile formate de coloanele rectale în punctele lor distale care se termină la linia dentată. Glandele anale se varsă în cripte şi, după cum sa menţionat anterior, se crede că sunt sursa fistulei anale. Că criptita anală este o entitate separată este deschisă unor dezbateri şi este rar observată. Pacientul se plânge de durere care se agravează cu mişcarea intestinului. Examenul arată sensibilitate localizată şi roşeaţă la linia dentată şi poate exista un anumit spasm rectal. Ar trebui exclusă fisura rectală. Cazurile cronice sugerează o infecţie bacteriană, de obicei gonoree.

Tratamentul se face prin supozitoare pe bază de plante, băi de şezut, creşterea aportului de fibre alimentare şi, dacă este necesar, anestezie localizată. Cripta poate fi curăţată cu un cârlig de criptă dacă este necesar şi irigată cu o soluţie de Calendula succus şi Hydrastis în soluţie salină normală.

Fisura anale

O fisură anală este o separare sub formă de fante a mucoasei anale care se află sub linia dintată. Majoritatea fisurilor se găsesc în regiunea mediană posterioară (70% până la 80%), dar leziunile anterioare ale liniei mediane (10% până la 20%) sunt mai frecvent observate la femei. Unii cercetători raportează că fisurile sunt mai frecvente la bărbaţi decât la femei4, dar alte studii nu confirmă acest lucru.5 La unii pacienţi, sfincterul anal este mai oval decât rotund, ajungând la un punct Y sau îngust la linia mediană posterioară, ceea ce face o predispoziţie mai mare pentru fisura anală. Fisura anale la copii nu este chiar atât de neobişnuită, fiind adesea asociată cu diaree cronică sau scaun dur.6 Fisura poate fi, de asemenea, o complicaţie a unei leziuni asociate cu o deformare anale congenitală. Leziunile localizate pe axa verticală anteroposterior sugerează o boală intestinală internă, cum ar fi boala Crohn, carcinomul scuamos sau adenocarcinomul de rect, fisura sifilitică sau ulceraţia datorată tuberculozei.

Fisurile anale sunt foarte dureroase din cauza inervaţiei lor somatice, care rezultă din spasmul sfincterului anal ca răspuns la întinderea în timpul trecerii scaunului. Prezenţa unei fisuri anale declanşează un cerc vicios al durerii, provocând spasm sfincterian, care contribuie la o strângere a sfincterului şi la creşterea durerii cu trecerea scaunului. Pacienţii au de obicei dureri severe în timpul şi pentru o perioadă de timp după defecare, iar sângerarea nu este neobişnuită. Pe măsură ce leziunea se măreşte, se poate ulcera şi se poate infecta. Tratamentul medical convenţional constă în dilatarea rectală, sfincterotomie internă, electrodessicare sau excizie chirurgicală.5

Fisura anală poate fi cauzată de trecerea scaunelor mari şi dure, traumatisme la naştere, diaree cronică, traumatisme, alergie alimentară sau efort prelungit pentru evacuarea scaunului. Sugarii şi copiii mici care consumă cantităţi mari de lapte de vacă au mai multe şanse de a avea fisuri anale şi constipaţie cronică, mai ales dacă au fost alăptaţi pentru o

perioadă mai scurtă.7 Mulţi dintre pacienţii la care se dezvoltă fisurile anale prezintă personalităţi intense, compulsive, care pot contribui la formarea unor astfel de fisuri precum şi capacitatea de vindecare. O operaţie anală sau rectală anterioară, sifilisul sau boala Crohn, de asemenea, predispune pacientul la dezvoltarea fisurilor.

Examinarea poate fi dificilă din cauza durerii şi spasmului, iar examinarea anoscopică este adesea exclusă, cu excepţia cazului în care Q

se foloseste anestezie. O injecţie localizată de 1% sau 2% lidocainã R

în sfincterul rectal în poziţiile ora 3 şi 9 poate ajuta la relaxare suficient pentru a avea loc o examinare. Se pot vedea adesea fisurile anale fără a folosi un anoscop pur şi simplu trăgând înapoi pe pielea anale şi examinând ţesutul. Prezenţa unei grămezi santinelă sau a papilei mărite sugerează fisura anală cronică şi este rezultatul inflamaţiei şi al încercării organismului de a proteja zona inflamată. Spasmul anal poate fi marcat, ceea ce face dificilă efectuarea unui examen, iar stenoza şi fibroza anală pot fi prezente dacă afecţiunea a fost cronică.

Clinicienii ar trebui să ia în considerare prezenţa bolii Crohn, mai ales dacă pacientul este mai tânăr, există antecedente de diaree periodică sau cronică, iar fisura se află în axul vertical anteroposterior. Carcinomul cu celule scuamoase, ulcerele sifilitice şi rareori tuberculoza trebuie luate în considerare ca parte a diagnosticului diferenţial. Spasmul muşchiului ridicător al anului poate face, de asemenea, să se gândească la fisura anală, dar nicio leziune nu este prezentă în acest caz.

Tratamentul fisurii anale se poate dovedi a fi unul dintre cele mai dificile cursuri de terapie atât pentru pacient, cât şi pentru clinician.

Deşi intervenţia chirurgicală îndepărtează leziunea şi atenuează durerea, leziunea revine invariabil deoarece cauza de bază nu a fost abordată. În plus, intervenţia chirurgicală predispune adesea la incontinenţă fecală mai târziu în viaţă. Prin urmare, managementul medical atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung este necesar pentru rezolvarea completă. Pacienţii trebuie atenţionaţi că vindecarea unei fisuri rectale are perioadele sale de exacerbare şi remisie şi că continuarea protocolului de tratament este importantă, în ciuda eşecurilor periodice care sunt adesea întâlnite. Educarea pacientului asupra acestui punct la iniţierea terapiei este esenţială pentru succesul acesteia.

Tratament

Tratamentul iniţial ar trebui să fie pentru ameliorarea durerii şi a spasmului, deoarece adesea au adus pacientul la cabinet. Medicamentele homeopate oferă o ameliorare rapidă dacă se găseşte simillimum şi ajută procesul de vindecare. Remedii precum Chamomilla, grafitul, acidul azotic, Ratanhia, Sepia, silicea şi Thuja sunt unele dintre cele mai des indicate medicamente, dar pot fi necesare şi altele.8,9 Dozarea frecventă este în general regula. Proteaza 315 mg, de două capsule de trei ori pe zi între mese şi din nou înainte de culcare, va ajuta şi la ameliorarea durerii. Un preparat din trinitrit de glicerol 0,2% poate fi utilizat

local pentru ameliorarea spasmului rectal10, la fel ca crema de lidocaină 5% pentru durerea localizată. S-a demonstrat într-un număr de studii că trinitritul de glicerol este eficient în ameliorarea spasmului rectal, precum şi în creşterea fluxului sanguin către sfincterul anal.11-13 Reducerea fluxului sanguin către sfincterul anal a fost postulată ca unul dintre mecanismele de precipitare pentru dezvoltarea unei fisuri anale.

O cremă topică constând din vitaminele A şi E, pantenol, gălbenele şi consolul va îmbunătăţi considerabil procesul de vindecare, oferind nutrienţi esenţiali pentru vindecare prin a doua intenţie. Unele dintre preparatele comerciale conţin şi acid boric, care acţionează ca un stiptic. Initial, crema trebuie aplicata local dupa fiecare evacuare si la culcare. Pe măsură ce are loc vindecarea, aplicarea de două ori pe zi este de obicei suficientă până când leziunea se rezolvă.

Iontoforeza folosind un electrod de zinc şi aplicarea unui curent pozitiv ajută la facilitarea vindecării prin întărirea fisurii subiacente, scăderea sângerării şi ameliorarea durerii.14 Pacientul se află întins pe tamponul de dispersie negativ şi curentul este aplicat timp de 10 minute la 10 mA.

Pacientul trebuie instruit să nu se încordeze în timpul trecerii scaunului şi să folosească bile de bumbac care au fost umezite cu apă, mai degrabă decât hârtie igienică sau şervețele chimice sau alcoolice. Unii pacienţi sunt curăţători excesivi; ar trebui să fie instruiţi că nu este necesar să ştergeţi adânc în canalul anal, deoarece acest lucru agravează starea.

Băile de şezut ajută, de asemenea, la procesul de vindecare, oferind un flux sanguin crescut în zonă. Dacă efectuarea unei băi de şezut nu este posibilă, pulverizarea alternativă cu apă caldă şi rece pe zona perineală va obţine acelaşi rezultat.15

Creşterea fibrelor alimentare este necesară dacă afecţiunea se datorează constipaţiei cronice, în timp ce diareea cronică poate fi gestionată printr-o varietate de abordări terapeutice odată ce cauza este găsită. Modificările dietetice sunt obligatorii, mai ales dacă fisura anală este asociată cu sindromul de colon iritabil sau boala Crohn. Se crede că ratele mai mari de hemoroizi şi boala Crohn observate la persoanele din grupa de sânge O se datorează intoleranţei alimentare.16

După cum sa menţionat anterior, cursul clinic variază de la pacient la pacient şi pare să depindă parţial de dacă pacientul urmează planul de tratament în mod religios. Urmărirea frecventă este

P HEMORROIZI

Afecţiunea de la hemoroizi a fost observată în scrierile diferitelor culturi de-a lungul istoriei – babilonian, hindus, grecesc, egiptean şi ebraic. În Statele Unite, precum şi în alte ţări industrializate, boala hemoroidală este extrem de frecventă. Deşi majoritatea indivizilor pot începe să aibă hemoroizi la vârsta de 20 de ani, simptomele hemoroizilor de obicei nu devin evidente până în a patra decadă de viaţă.17,18 Estimările au indicat că 50% dintre persoanele în vârstă de peste 50 de ani au o boală hemoroidiană simptomatică la un

moment sau altul şi până la o treime din populaţia totală a SUA19 are un grad mai mare de hemoroizi.

Cauzele bolii hemoroidale sunt similare cu cele ale venelor varicoase. Ca şi în cazul venelor varicoase, predispoziţia la dezvoltarea hemoroizilor depinde de structura genetică. Presiunea venoasă excesivă, sarcina, perioadele lungi de stat sau aşezat, efortul la scaun şi ridicarea greutăţilor sunt consideraţi factori majori. Majoritatea pacienţilor au mai mult de un factor predispozant.20

Deoarece sistemul venos portal nu conţine valve, factorii care cresc congestia venoasă în regiunea perianală pot precipita formarea hemoroizilor. Acestea includ creşterea presiunii intraabdominale (de exemplu, defecare, sarcină, tuse, strănut, vărsături, efort fizic şi hipertensiune portală din cauza cirozei), creşterea efortului în timpul defecării şi starea în picioare sau aşezat pentru perioade prelungite.

Simptomele prezente sunt mâncărime, arsuri, iritaţii cu trecerea scaunului, umflarea anusului şi a regiunii perianale, sânge pe hârtie igienică sau în vas şi infiltraţii de mucus. Majoritatea pacientilor atribuie toate simptomele rectale hemoroizilor; cu toate acestea, hemoroizii interni sunt doar rareori dureroşi sau provoacă mâncărimi. De obicei, semnul distinctiv al unei erupţii hemoroidale este sângerarea sau proeminenţa observată după trecerea scaunului. Durerea de la hemoroizii interni apare atunci când devin sugrumaţi din cauza prolapsului şi cu tromboză. Orice altă durere asociată cu hemoroizii se datorează de obicei unei leziuni coexistente, cum ar fi o fisură. Mâncărimea este rareori asociată cu hemoroizii interni, cu excepţia cazului în care există exces de descărcare de mucus.

Clasificare

Hemoroizii sunt de obicei clasificaţi în funcţie de localizare şi grad de severitate. Hemoroizii externi apar sub linia ano-rectală. Acestea pot fi pline fie de cheaguri de sânge (hemoroizi trombotici), fie de ţesut conjunctiv (hemoroizi cutanaţi). Un hemoroid trombotic este produs atunci când un vas hemoroidal s-a rupt şi a format un tromb, în timp ce un hemoroid cutanat este format din ţesut conjunctiv fibros acoperit de piele anală. Hemoroizii cutanaţi pot fi localizaţi în orice punct al circumferinţei anusului. De obicei, acestea sunt cauzate de rezolvarea unui hemoroiz trombotic; adică trombul devine organizat şi înlocuit cu ţesut conjunctiv.

Hemoroizii interni apar deasupra liniei anorectale. Ocazional, un hemoroid intern se măreşte în aşa măsură încât prolapsează şi coboară sub sfincterul anal. Hemoroizii interni sunt clasificaţi în funcţie de gradul de prolaps.

Gradul I: Fără prolaps

Gradul II: Prolaps la defecare, dar reducere spontană Gradul III: Prolaps la defecare şi reducere manuală Gradul IV: Prolaps şi nu este posibilă reducerea

Hemoroizii interni-externi, sau mixţi, sunt o combinaţie de hemoroizi externi şi interni contiguţi care apar ca umflături largi. Următoarele tipuri de hemoroizi mixţi pot apărea:

Fără prolaps: poate fi prezentă sângerare, dar nu există durere.

Prolaps: caracterizat prin durere şi posibil sângerare.

Strangulat: hemoroidul a prolapsat într-un asemenea grad şi atât de mult timp încât alimentarea cu sânge a acestuia este blocată de acţiunea de constrângere a sfincterului anal; hemoroizii strangulari sunt foarte dureroşi şi devin de obicei trombozaţi.

Tratament

Spre deosebire de Statele Unite şi Regatul Unit, hemoroizii sunt rar întâlniţi în părţile lumii unde se consumă diete bogate în fibre care conţin alimente nerafinate.19 O dietă cu conţinut scăzut de fibre şi bogată în alimente rafinate contribuie în mare măsură la dezvoltarea hemoroizilor. Persoanele care consumă o dietă săracă în fibre tind să se încordeze mai mult în timpul mişcărilor intestinale, deoarece scaunele lor mai mici şi mai dure sunt mai greu de eliminat. Această încordare creşte presiunea în abdomen, obstrucţionând întoarcerea venoasă. Presiunea mai mare va creşte congestia pelvină şi poate slăbi semnificativ venele, provocând formarea hemoroizilor.

O dietă bogată în fibre este poate cea mai importantă componentă în prevenirea hemoroizilor. O dietă bogată în legume, fructe, leguminoase şi cereale favorizează peristaltismul, deoarece multe componente din fibre atrag apa şi formează o masă gelatinoasă care menţine fecalele moi, voluminoase şi uşor de trecut. O dietă bogată în fibre duce la o efort semnificativ mai mic în timpul defecării.

Compuşii naturali de volum pot fi utilizaţi pentru a reduce efortul fecal. Aceste substanţe fibroase, în special seminţele de psyllium şi guma de guar, posedă o acţiune laxativă uşoară datorită capacităţii lor de a atrage apa şi de a forma o masă gelatinoasă. Ele sunt, în general, mai puţin iritante decât tărâţele de grâu şi alte produse din fibre de celuloză. Mai multe studii clinice dublu-orb au demonstrat că suplimentarea dietei cu fibre care formează vrac poate reduce semnificativ simptomele hemoroizilor (sângerare, durere, prurit şi prolaps) şi poate îmbunătăţi obiceiurile intestinale.

Un studiu randomizat controlat cu placebo a evaluat eficacitatea suplimentelor de fibre la 50 de pacienţi cu hemoroizi interni care sângerează. Pacienţii din grupul de studiu au fost trataţi cu un preparat disponibil comercial de Plantago ovata, iar cei din grupul de control au fost trataţi cu un placebo. Endoscopia a fost efectuată la fiecare pacient înainte şi după tratament pentru a stabili gradul de prolaps hemoroidal, precum şi numărul de perne hemoroidale congestionate şi hemoroizi cu sângerare de contact. În primele 15 zile de tratament, numărul mediu de episoade de sângerare a fost de 4,8 ± 3,8 pentru grupul de studiu faţă de 6,4 ± 3 pentru grupul de control (NS). În următoarele 15 zile, aceasta a scăzut la 3,1 ± 2,7 în grupul de studiu faţă de 5,5 ± 3,2 ($P < 0,05$) în grupul de control, iar în ultimele 10 zile de tratament s-a constatat o reducere suplimentară la 1,1 ± 1,4 în grupul de studiu

comparativ cu 5,5 ± 2,9 în grupul de control (1,9). Numărul de perne hemoroidale congestionate a scăzut de la 2,6 ± 1 la 1,6 ± 2,2 după tratamentul cu fibre (P <0,01), dar nu au fost găsite diferențe în grupul de control. În grupul de fibre, hemoroizii au sângerat la contact la 5 din 22 de pacienți înainte de tratament și la niciunul după tratament; nu au fost găsite diferențe în grupul de control. Nu sa observat nicio modificare a gradului de prolaps după tratament.24 Deși efectul a durat câteva săptămâni pentru a se dezvolta, rezultatele finale au fost foarte impresionante.

Un alt factor alimentar important, dar recunoscut recent este micul dejun. Un studiu caz-control compatibil cu vârsta, sexul și sarcina efectuat într-o clinică ambulatorie a constatat o creștere remarcabilă de 7,5 ori a șanselor de a suferi de hemoroizi sau fisuri anale la subiecții potriviți care nu au mâncat micul dejun!25

Preparatele cu flavonoide s-au dovedit a fi benefice în prevenirea și tratamentul hemoroizilor prin efectul lor de întărire asupra țesuturilor venoase. Deși studiile timpurii au folosit în principal rutina, cercetările ulterioare au folosit hidroxietilrutozide (HER).

Mai multe dintre studii au fost efectuate pe femei însărcinate, unde HER s-a dovedit a fi de mare beneficiu pentru a ajuta la ameliorarea semnelor și simptomelor hemoroidale. Într-un studiu, 90% dintre femeile cărora li sa administrat HERs (1000 mg pe zi timp de 4 săptămâni) au prezentat o îmbunătățire a simptomelor, în comparație cu doar 12% în grupul placebo.26 Au fost raportate rezultate similare la hemoroizi care nu sunt asociați cu sarcina.27,28 Un alt studiu a furnizat o combinație de flavonoide micronizate (diosmină 90% heperidină și heperidină 90% o săptămână înainte de livrare). si la 4 saptamani dupa nastere la 50 de gravide cu hemoroizi acut. Terapia lor a fost foarte reușită, 66% dintre pacienți raportând ameliorarea simptomelor până în a patra zi de tratament și mai puține recăderi suferind în perioada antenatală.29 Tratamentul a fost bine acceptat și nu a afectat sarcina, dezvoltarea fătului, greutatea la naștere, creșterea sugarului sau hrănirea.

În majoritatea circumstanțelor, tratamentele topice pentru hemoroizii acute sau cronici care implică utilizarea de supozitoare, unguente și tampoane anorectale oferă doar o ușurare temporară. Multe produse fără prescripție medicală pentru hemoroizi conțin în principal ingrediente naturale, cum ar fi hamamelis (Hamamelis), unt de cacao, balsam peruvian, oxid de zinc, alantoină și preparate homeopate. Mulți pacienți folosesc cremă cu hidrocortizon pentru a ajuta la mâncărimea pe care o asociază cu hemoroizii; utilizarea prelungită a acestui agent poate deseori agrava pruritul ani, instituind un ciclu de utilizare continuă.

Medicamente botanice

Medicamentele botanice au avut o istorie lungă de utilizare pentru hemoroizi. Ele pot fi utilizate local, ca supozitoare sau administrate oral pentru a susține țesutul redundant și pentru a facilita vindecarea. Utilizarea supozitoarelor rectale după terapia galvanică, cu infraroșu sau cu laser ajută la facilitarea vindecării și la scăderea sângerării. Unele dintre

cele mai frecvent utilizate medicamente botanice R sunt discutate mai târziu în acest capitol.

Hidroterapie

Baia de şezut caldă este un tratament neinvaziv eficient pentru hemoroizii necomplicaţi.15,18 Deşi o baie de şezut caldă este un tratament util pentru o criză acută de hemoroidă, băile de şezut alternate calde şi reci este mai potrivită pentru a facilita vindecarea afecţiunilor cronice.

Tratament chirurgical

Există o varietate de metode chirurgicale şi nechirurgicale de tratare a hemoroizilor, a căror alegere depinde adesea de stadiul hemoroizului şi de expertiza medicului. Hemoroizii în stadiul I sau II pot fi adesea trataţi medical, mai ales dacă sunt acute. Supozitoarele rectale pe bază de plante împreună cu medicamentul homeopat indicat ajută adesea la rezolvarea rapidă a erupţiei. În cazurile necomplicate de hemoroizi în stadiul I sau II, cu excepţia cazului în care pacientul prezintă simptome, tratamentul nu este de obicei.

recomandat cu excepţia creşterii fibrelor alimentare şi a abordării alegerilor dietetice ale pacientului.

Injectarea de agenţi sclerozanţi este utilă în hemoroizii în stadiul I şi II, dar un astfel de tratament este contraindicat la pacienţii cu fisură anală, boală inflamatorie intestinală, boala Crohn, leucemie sau hipertensiune portală. Terapia sclerozantă nu este de obicei eficientă împotriva hemoroizilor din stadiile III şi IV.

Ligarea cu bandă de cauciuc a hemoroizilor este o procedură utilizată pe scară largă în cabinet, care îndepărtează ţesutul redundant şi provoacă cicatrici, care este înlocuită apoi cu ţesut nou. În urma unui astfel de tratament, pacienţii au adesea o senzaţie de plinătate sau presiune în rect, iar durerea apare dacă banda este plasată prea aproape de linia pectinată. Pot apărea sângerări postbanding şi au existat raportări de complicaţii care au dus la septicemie şi deces.20 Ligarea elastică este utilizată în principal pentru hemoroizi în stadiul I, stadiul II şi, ocazional, în stadiul III; succesul său depinde în mare măsură de capacitatea medicului de a plasa benzile.

Criochirurgia implică aplicarea de azot lichid sau protoxid de azot asupra hemoroizilor, care provoacă distrugerea plexului venos, cicatrici şi eventual înlocuirea ţesutului. Folosită în principal pentru hemoroizii din stadiul II şi III, procedura este utilă şi dacă este prezent condilomul. Este contraindicat pentru hemoroizi în stadiul IV, ulcere cronice şi hemoroizi trombozaţi acut. Durerea, umflarea şi sângerarea pot apărea după criochirurgie.

Hemoroidectomia, sau îndepărtarea chirurgicală a ţesutului redundant, este de departe cea mai invazivă dintre procedurile hemoroidale. Adesea necesită un cadru chirurgical ambulatoriu şi determină pacientul să piardă timp din activităţile vieţii zilnice, astfel încât vindecarea să poată avea loc. Majoritatea pacienţilor caută tratamente alternative pentru a

evita intervenţia chirurgicală şi complicaţiile acesteia, cum ar fi durerea şi instabilitatea sfincterului rectal.

Tehnica monopolară de curent continuu pentru gestionarea hemoroizilor devine un tratament semnificativ de elecţie în Statele Unite.30 Conform unui raport al lui Machicado şi colab.31, acest tratament ambulatoriu nedureros al tuturor gradelor de hemoroizi este eficient şi sigur. Această metodologie merită luată în considerare ca tratament de elecţie pentru boala hemoroidală.

Prima lucrare publicată despre curentul monopolar continuu (numită şi galvanism invers) a fost publicată de Keesey32 din Chicago. Dr. Keesey a dat prima utilizare a acestei abordări în 1897, deşi problemele tehnice (producerea unei surse de curent galvanic neîntrerupt) nu au fost rezolvate până în aproximativ 1925. Tehnica a intrat apoi în uz în practica generală. Abluţia monopolară a ţesutului hemoroidal şi-a pierdut favoarea în medicina convenţională nu pentru că era ineficientă, ci pentru că tehnicile mai noi şi progresele chirurgicale au făcut-o mai puţin atractivă. Dacă şcolile de medicină naturistă nu ar fi predat tratamentul Keesey în ultimii 60 de ani, este foarte posibil ca această tehnică de neînlocuit să fi fost pierdută în favoarea artelor vindecătoare.

Un studiu ulterior a arătat că electroterapia cu curent continuu ameliorează, de asemenea, fisurile anale cronice asociate adesea cu hemoroizii interni. Toţi cei 10 pacienţi din studiul raportat au experimentat ameliorarea durerii anale cronice în două tratamente, iar fisurile anale s-au vindecat în 9 în 4 săptămâni. Un pacient a prezentat un abces perianal şi o fistulă, necesitând intervenţie chirurgicală. Nu au existat recidive în 20 de luni (medie) de urmărire.31

Tehnica monopolară a curentului continuu este pur o procedură de birou. Nu este nevoie de anestezie, cu excepţia unui anestezic local pentru ocazional pacient hipersensibil sau nervos (în astfel de cazuri, o soluţie de procaină 2% este injectată direct în hemoroizi). Până în prezent, nu au fost raportate cazuri de stricturi sau abcese metastatice, fapt care vorbeşte bine pentru siguranţa procedurii.

Acţiunea chimicofiziologică, care determină absorbţia şi distrugerea unei vene, este responsabilă de permanenţa curei. Mecanismul de acţiune al curentului monopolar continuu este bine înţeles. Când este introdus în interiorul hemoroizului, polul negativ al curentului galvanic ia contact cu apa din sânge şi ţesuturi şi generează hidrogen gazos şi ioni de hidroxid. Hidroxidul distruge structura organizată a hemoroizului şi circulaţia capilară a acestuia. Aceasta produce mai întâi o hidroliză şi apoi o întărire a hemoroizului. Dispariţia finală a hemoroizilor se produce în unul din două moduri. Se absoarbe fie ca orice contuzie corporală, fie dacă hemoroidul este mare se rupe, determinând o descărcare a elementelor trombozate în rect, urmată de o contracţie a ţesuturilor hemoroidale reziduale.

Ceea ce face tehnica Keesey atractivă este că pacientul poate fi liber ambulant după finalizarea procedurii şi poate reveni la activităţile sale normale. Hemoroizii dispar la 7 până la 10 zile după tratament. Fiecare hemoroizi separat este tratat în acelaşi mod, iar

hemoroizii mai mari pot fi trataţi de mai multe ori. În general, este o politică bună să tratezi doar un hemoroizi sau cel mult doi la un moment dat din cauza vindecării care trebuie să apară şi a riscului mai mare de sângerare cu tratamentul mai multor.

Coagularea cu infraroşu (IRC) este eficientă cu hemoroizii din stadiul I şi II, dar poate fi combinată cu tratamentul Keesey pentru leziunile din stadiul III şi IV. În timp ce tehnica Keesey foloseşte curent, coagulatorul cu infraroşu utilizează o explozie de căldură intensă generată intern şi împuşcat printr-un vârf de safir anodizat albastru la suprafaţa hemoroizului. IRC „coagulează" ţesutul redundant la o adâncime care este o funcţie de durata exploziei luminii, de obicei 1 până la 1,5 secunde. Ca şi în cazul tehnicii Keesey, între tratamente ar trebui să aibă loc o perioadă de vindecare de 7 până la 10 zile. Mulţi medici naturisti care folosesc tratamentul Keesey încorporează, de asemenea, IRC, deoarece acest lucru reduce de obicei numărul de tratamente necesare per hemoroid. În comparaţie cu legarea cu bandă de cauciuc, terapia cu laser şi crioterapia, IRC s-a dovedit că produce rezultate mai bune şi o morbiditate mai mică.33-35

Prevenirea

Ca şi în cazul tuturor bolilor, tratamentul primar al hemoroizilor este prevenirea. Acest lucru implică reducerea factorilor care pot fi responsabili pentru creşterea congestiei pelvine, cum ar fi încordarea în timpul defecării, şedinţa sau statul în picioare pentru perioade prelungite şi boala hepatică subiacentă. O dietă bogată în fibre este crucială pentru menţinerea unei activităţi intestinale adecvate, iar nutrienţii şi substanţele botanice care sporesc integritatea structurilor venoase pot fi, de asemenea, benefice.

Băile calde de şezut şi preparatele topice sunt utile pentru a ameliora disconfortul, dar au doar rezultate trecătoare. Este indicată o dietă bogată în carbohidraţi complecşi care sunt bogate în fibre alimentare. Dieta ar trebui să conţină cantităţi generoase de alimente bogate în proantocianidine şi antocianidine, cum ar fi murele, cireşele şi afinele, pentru a întări structurile venelor. Suplimentele precum complexul de vitamine A şi B, antioxidanţii precum vitaminele C şi E şi zincul vor ajuta la menţinerea integrităţii vasculare şi vor facilita vindecarea.

Atunci când este indicată, metoda monopolară de curent continuu, special concepută pentru tratamentul hemoroizilor, va da rezultate permanente. Această tehnică este utilă în special în boala hemoroidală avansată şi, atunci când este cuplată cu modificările necesare în dietă şi stil de viaţă, scade considerabil probabilitatea de recidivă.

P HEMORROIZI EXTERNI

Hemoroizii externi apar atunci când există dilatarea plexului rectal extern sau tromboză după un episod de constipaţie, diaree, ridicare grele sau efect Valsalva de la strănut, tuse sau naştere. Pacientul observă un nodul perianal adesea dureros şi poate fi asociată o anumită sângerare. Hemoroizii externi prezintă de obicei un disconfort uşor până la puţin şi se rezolvă în mare parte de la sine dacă homeostazia este restabilită. Etichetele externe ale pielii anale găsite la examinare sunt rămăşiţele hemoroizilor externi anteriori.

Dacă, totuşi, hemoroizii devin trombozaţi, se instituie un ciclu de edem acut şi durere care poate duce la intervenţie chirurgicală. Pe măsură ce leziunea devine din ce în ce mai întinsă, pot apărea diferite grade de durere şi umflături, care sunt adesea exacerbate prin trecerea scaunului sau din şezutul prelungit. Pacientul poate raporta sângerări după scaun, care se datorează unei perturbări a hemoroizului.36

Un hemoroid intern prolapsat ar trebui să fie, de asemenea, considerat ca parte a diagnosticului diferenţial pentru hemoroizul extern, la fel ca şi abcesul perianal, fisura rectală cu grămadă santinelă, papile anale hipertrofiate, eticheta cutanată iritată, condilomul latum şi condilomul acuminat.

Tratament

Cu excepţia cazului în care hemoroidul a trombozat şi pacientul are dureri excesive, un hemoroid extern poate fi de obicei tratat medical. Tratamentul iniţial ar trebui să fie de a reduce presiunea şi de a dizolva orice tromboză s-a format. Pe măsură ce are loc vindecarea, trebuie întreprins un management pe termen lung sub formă de educaţie a pacientului, modificări ale dietei şi îmbunătăţirea integrităţii vasculare pentru a ajuta la prevenirea episoadelor ulterioare.

Tratamentul iniţial cu enzima protează 315 mg, două capsule între mese de trei ori pe zi şi două la culcare, va ajuta la reducerea trombozei şi la diminuarea durerii. Băile de şezut alternate calde şi reci acţionează pentru a calma durerea şi pentru a creşte fluxul de sânge. O serie de medicamente homeopatice, cum ar fi Aesculus, aloe, Hamamelis, acid muriatic, Ratanhia şi Sepia8'3'7 sunt eficiente în ameliorarea durerii şi în accelerarea cursului de vindecare. Ar trebui consultat un repertoriu clinic sau materia medicală, deoarece există numeroase remedii care vor oferi alinare.

Managementul pe termen lung ar trebui să implice identificarea şi îndepărtarea cauzei precipitante şi educarea pacientului cu privire la cauză şi la modul de prevenire a episoadelor ulterioare. Sunt justificate modificări ale dietei pentru a elimina alimentele ofensatoare, în timp ce creşte fibrele alimentare sub formă de fructe şi legume sau un supliment de fibre fără prescripţie medicală. Medicamentele pe bază de plante precum Aesculus, Collinsonia, Hamamelis şi Althea sau Ulmus38 vor ajuta la restabilirea suficienţei venoase şi la calmarea ţesuturilor inflamate.

În unele cazuri, poate fi necesară reglarea funcţiei intestinale prin utilizarea laxativelor pe bază de plante, în timp ce funcţia intestinală şi colonul normală este restabilită. O varietate de medicamente pe bază de plante şi compuşi de fibre disponibile comercial sunt eficiente.

La pacienţii care se confruntă cu un episod acut de hemoroid extern trombozat, este necesară excizia sau incizia chirurgicală promptă. Deoarece pielea externă este inervată de nervi somatici, este necesară administrarea de anestezie înainte de evacuarea cheagului. Excizia lasă o rană care nu trebuie suturată, dar ar trebui lăsată să se vindece prin intenţie secundară, deşi aceasta provoacă dureri postoperatorii mai mari. Incizia şi debridarea cheagului permit mai puţină durere, dar rana se poate închide prea devreme, ducând la

reformarea trombului. Ar trebui consultat un text despre chirurgia minoră pentru bolile rectului şi colonului cu privire la tehnica chirurgicală adecvată.

Începerea pacientului cu anodine pe bază de plante, cum ar fi Piscidia, belladona dacă durerea se datorează spasmului rectal şi Hyoscyamus niger poate facilita managementul postoperator. Vindecarea şi ameliorarea durerii pot fi asigurate cu utilizarea topică a Arnicăi, Hypericum şi în special Calendula succus.

Alternarea băilor de şezut calde şi reci cu Yi oz de povidonă-iod adăugată îmbunătăţeşte vindecarea şi ajută la reducerea şanselor de infecţie. Ca şi în cazul tratamentului medical, protează 2400 de unităţi de coagulare a laptelui (MCU) pot fi adăugate pentru ameliorarea durerii. Agenţii homeopati, cum ar fi Arnica, Calendula şi Staphysagria, ar trebui să fie de asemenea luaţi în considerare pentru ameliorarea durerii.

p TULBURĂRI DERMATOLOGICE PERIANALE

Condiloame acuminate

Un pacient care prezintă condiloame acuminate se poate plânge de o senzaţie de lipire sau de corp străin perianal. Dacă leziunea este suficient de mare, defecarea poate fi interferată, iar igiena poate deveni o problemă. Leziunea este de obicei moale, umedă, roz-roşiatică şi pedunculată. Diferenţierea de condilomata lata a sifilisului secundar este necesară deoarece tratamentele diferă şi potenţialul de transmitere este mai mare cu această din urmă tulburare. Este garantat un test rapid al reaginei plasmatice (RPR) cu anticorpi treponemici fluorescenţi reflexivi (FTA). Dacă este disponibilă examinarea microscopică în câmp întunecat, ar trebui efectuată şi aceasta. Diagnosticul condiloamelor acuminate se face prin biopsie.

O soluţie de 25% podophyllum care se aplică local pentru

până la 8 ore, după care este spălat de către pacient, sa dovedit a fi eficient. Mai multe aplicaţii pot fi necesare pentru eradicarea leziunii.39 Criochirurgia este, de asemenea, disponibilă, la fel ca şi IRC după injectarea subcutanată a 1% sau 2% lidocaină.40Deşi filosofia naturistă şi homeopatică condamnă „suprimarea" leziunilor ca contribuind la aprofundarea procesului bolii, cuplarea corectă a procesului de îmbolnăvire a medicinii domiciliare, concomitent cu o bună administrare a medicamentelor la domiciliu, împreună cu medicina homeopată. programul cauzează rareori acest lucru.

Adesea este indicată administrarea de Thuja homeopat, dar o serie de alte remedii homeopatice acoperă verucile genitale. Luarea unui caz constituţional nu numai că ajută la eradicarea leziunii, dar acţionează şi pentru a scădea susceptibilitatea pacientului la dezvoltarea Q de leziuni ulterioare, ceea ce se poate întâmpla adesea. r

Condilom Lata

Condilomul lata, sau verucul anogenital, este cauzat de papilomavirusul uman (HPV) tipurile 6, 11, 16, 18, 31, 33 şi 35 şi se transmite prin contact sexual. Leziunile apar ca

excrescenţe moi, umede, de la roz până la gri, plate până la pedunculate, întâlnite frecvent în ciorchini. Mai des situate în regiunile calde şi umede ale regiunii anogenitale, ele se găsesc mai frecvent grupate în jurul anusului la bărbaţii homosexuali şi la femeile care practică actul sexual anal.41

Leziunile trebuie diferenţiate de leziunea plată observată cu condilomul lat al sifilisului secundar. Un diagnostic de carcinom spinocelular trebuie luat în considerare dacă leziunea nu răspunde la terapie sau poate fi efectuată o biopsie.42

Sunt disponibile diverse terapii naturiste, printre care se numără tratamentul cu 25% podophyllum, unguent Thuja, prescripţie homeopatică, crioterapia, IRC şi deshidratarea electrochirurgicală.43

Limfogranulomul venereal

Agentul infecţios din limfogranulomul venereu (LGV) este unul dintre serotipurile Chlamydia trachomatis, iar leziunea poate apărea mai întâi ca o papule care se ulcerează şi se vindecă rapid. Dacă leziunea primară este în mucoasa rectală, pacientul se prezintă cu semnele şi simptomele proctitei. Aceasta este apoi urmată de dezvoltarea adenitei inghinale sau a buboilor care sunt extrem de dureroase. Etapele ulterioare se pot manifesta ca fistulizare, ulceratie, fibroza si stenoza rectala sau anale si pot duce la limfedem la nivelul picioarelor si organelor genitale. Serotipurile Chlamydia non-LGV pot fi, de asemenea, implicate în proctită, dar în general nu au simptome de prezentare la fel de severe.

Numărul de celule albe din sânge poate ajunge la 20.000/mm3 dacă există implicare limfatică, iar pacientul poate prezenta anemie. Cultura serotipului de chlamydia dintr-o leziune infectată este diagnostică, dar sunt disponibile teste de fixare a complementului şi anticorpi imunofluorescenţi.44

Dacă LGV este tratat prompt, prognosticul este bun; dar odată ce boala a început să afecteze modificările celulare, prognosticul devine mai rău deoarece gradul de patologie poate fi considerabil. În cea mai mare parte, tratamentul alopat constă în antibiotice precum doxiciclina, eritromicina şi sulfisoxazolul, toate acestea fiind dovedite a fi eficiente împotriva LGV.44 Pot fi utilizate diverse medicamente homeopate, precum şi pe bază de plante. Consultaţi tratamentele sub „Proctită”.

Herpes

Probabil cea mai frecvent întâlnită leziune perianală, herpesul simplex se manifestă de obicei ca o durere arzătoare, arzătoare, care poate fi confundată cu cea a unei fisuri rectale. Examenul evidenţiază vezicule pe o bază eritematoasă care se erodează în curând şi formează ulceraţii. La pacientii cu HIV sau alte afectiuni imunocompromisante, leziunile pot forma ulceratii profunde si au un curs prelungit. Diagnosticul se face prin frotiu Tzanck sau cultura virală.

Iniţial, protocoalele de tratament ar trebui să abordeze erupţia actuală, deoarece strategiile de prevenire pe termen mai lung necesită de obicei timp să funcţioneze. Preparatele topice constând din lemn dulce glicirizat (DGL) şi extracte de Melissa officinalis pot ajuta la atenuarea simptomelor locale de arsură şi durere, precum şi la facilitarea procesului de vindecare. Sulfatul de zinc 2% a fost, de asemenea, utilizat local cu oarecare succes. Diverse medicamente homeopate nu numai că abordează durerea şi erupţiile, dar ajută şi la scăderea susceptibilităţii pacientului la apariţia altor focare. Reducerea stresului este importantă, de asemenea, deoarece erupţiile de herpes apar adesea în perioadele de stres excesiv sau alte boli.

Strategiile pe termen lung includ scăderea alimentelor care conţin arginină din dietă, cum ar fi nucile, leguminoasele (în special alunele) şi ciocolata. Suplimentarea cu lizină la 500 până la 1000 mg/zi este utilă în eliminarea focarelor. Antioxidanţii precum vitaminele C şi E, precum şi vitaminele complexului B, zincul şi cuprul s-au dovedit a fi benefice.

Sinusul pilonidal

Sinusul pilonidal este un tract congenital rar care merge de la coccis sau sacrum la perineu cu drenaj constant. Atât factorii congenitali, cât şi cei dobândiţi joacă un rol în dezvoltarea unui sinus pilonidal. Afecţiunea este cel mai frecvent întâlnită la adulţii albi tineri, rar la persoanele de culoare şi aproape niciodată la asiatici. Gropitele postanale congenitale predispun la formarea unui tract pilonidal, precum şi la obezitate, o despicatură intergluteală profundă şi exces de păr pe corp.

Pacienţii caută tratament din cauza naturii adesea cronice a scurgerii. Dacă sinusul se infectează, poate fi necesară incizia şi drenajul, dar se poate face irigare cu formula pe bază de plante menţionată pentru abces. Scăderea în greutate şi îndepărtarea părului în exces din regiune ajută, de asemenea, la reducerea riscului de infecţie şi a simptomelor. Medicamentele homeopatice selectate în funcţie de prezentare, cum ar fi silicea, calcarea sulphuricum şi hepar sulphuris, s-au dovedit utile. În plus, Thuja homeopat ca tratament intercurent a rezolvat o serie de cazuri obstinate.

Proctalgia Fugax

Proctalgia fugax, sau sindromul spasmului levator, este mai frecventă la bărbaţi decât la femei şi se manifestă ca o durere adesea arzătoare în apropierea coccisului sau rectului, care durează o perioadă scurtă, dar intensă, rezolvându-se de obicei de la sine. Episodul trezeşte adesea persoana din somn, dar poate apărea în orice moment.

Cauzată de un spasm al muşchiului ridicător al anului sau al muşchiului pubococcigian, proctalgia fugax produce o durere profundă, adesea puternică sau arzătoare, care se simte ca şi cum ar fi localizată în rect şi/sau prostată la bărbaţi. Examinarea evidenţiază un muşchi ridicător al anului tensionat şi strâns, care este sensibil la presiune şi este adesea trasat deasupra sfincterului anal.

Mecanismele despre care se crede că declanşează un episod sunt postura proastă, anxietatea cronică şi fixarea mentală pe zona rectală, precum şi alinierea greşită a coccisului sau a altor oase care compun bolul pelvin.

Diagnosticul diferenţial include boala discului lombar, coccigodinia, prostatita, tumora presacrală, dezvoltarea abcesului ischiorectal, tumora măduvei spinării şi leziunea rectală.

Tratamentul ia adesea forma liniştirii pacientului cu privire la etiologia afecţiunii. Relaxantele musculare şi pachetele fierbinţi pot fi benefice. Ajustările coloanei vertebrale şi ale oaselor pelvine pot fi, de asemenea, utile, la fel ca masajul abdomenului inferior, coloanei vertebrale lombosacrale şi perineului. Cazurile cronice răspund adesea la lucrul ţesuturilor profunde, cum ar fi Rolfing.

Proctită

Proctita se manifestă de obicei ca durere rectală, tenesmus, secreţie rectală şi sânge în scaun. Celulele albe din sânge pot fi prezente în număr mare, fiind evidente la prepararea umedă, coloraţia Gram sau coloraţia Wright. Deoarece există o varietate de cauze pentru inflamaţie, este necesară o examinare anoscopică pentru a examina rectul pentru inflamaţie, secreţie mucopurulentă, friabilitate mucoasei, sângerare şi ulceraţie. Ulceraţia şi sângerarea severă sunt asociate cu infecţia cu serotipul LGV Chlamydia.

Printre agenţii cauzali se numără Chlamydia (de obicei a imunotipurilor genitale, dar şi a imunotipurilor LGV), drojdia, bacterii precum Neisseria gonorrhoeae, paraziţii, traumatismele, lectinele, excesul de fibre în dietă, iradierea externă, sifilisul, Trichomonas şi boala Crohn. Un studiu a demonstrat un risc mai mare de dezvoltare a proctitei ulcerative la fumători şi la persoanele care au suferit o apendicectomie.45

Determinarea agentului etiologic dictează cursul tratamentului şi rezultatele aşteptate. Dacă cauza este iradierea cu fascicul extern pentru cancerul de colon sau implanturile de seminţe de radiu pentru cancerul de prostată, terapia trebuie să înceapă înainte de tratamentul cancerului şi să continue în timpul acestuia şi timp de câteva săptămâni după încetarea tratamentului. Într-un studiu care examinează efectele terapiei cu radiaţii şi antioxidanţi,46 s-a demonstrat că „un număr substanţial de pacienţi cu proctită prin radiaţii par să beneficieze de terapia antioxidantă". În ciuda avertismentelor oncologilor din radiaţii că terapia cu antioxidanţi ar trebui întreruptă, o analiză a lui Lamson şi Brignall47,48 a demonstrat că nu există efecte negative atunci când radiaţiile au fost combinate cu terapia antioxidantă. Ca parte a regimului terapeutic pentru proctita cu radiaţii, administrarea concomitentă de radium bromatum homeopat 200c înainte şi după tratament ajută la scăderea arsurilor pielii. Alte medicamente homeopatice pot fi, de asemenea, indicate, cum ar fi X-Ray, Sol şi cadmium metallicum.

În plus, utilizarea supozitoarelor rectale demulcente ajută la calmarea mucoasei rectale inflamate şi la reducerea durerii.

Dacă proctita este secundară unei afecţiuni inflamatorii intestinale, tratamentul bolii de bază are ca rezultat vindecarea şi a rectului. Acest lucru poate fi realizat prin abordarea dietei pacientului, furnizarea de fibre adecvate şi administrarea de demulcente din plante şi mentă acoperită enteric pentru a calma tractul intestinal inflamat. Într-un studiu s-a demonstrat că acizii graşi cu lanţ scurt administraţi pe cale rectală ameliorează simptomele proctocolitei şi o deficienţă a acestor acizi ar trebui luată în considerare ca parte a prezentării clinice.49,50.

În cazurile în care un agent infecţios, cum ar fi bacterii, Chlamydia, drojdie, ciuperci, trichomonas sau un parazit este identificat ca agent etiologic, s-a constatat empiric că o varietate de tratamente naturiste sunt eficiente. Printre acestea se numără injectarea de ozon, utilizarea supozitoarelor pe bază de plante, medicamentele homeopatice şi o clismă de retenţie constând din Hydrastis, Usnea, Echinacea, şoldul pentru Trichomonas şi Althea într-o bază de 0,9% NaCl. Această combinaţie poate fi aplicată local în timpul examinării iniţiale pentru a începe tratamentul. Antioxidanţii precum vitaminele C şi E, aşa cum am menţionat anterior, facilitează vindecarea.

Ca regulă generală, tratamentul proctitei ar trebui să continue timp de 10 până la 14 zile înainte de reexaminare şi evaluare. În cazurile de boală ulceroasă, tratamentul poate fi necesar să fie continuat mai mult pentru a permite vindecarea completă.

Prurit Ani

Pruritul ani se caracterizeaza prin mancarimi cronice ale pielii perianale cu excoriatie de la scarpinat si o eventuala ingrosare a zonelor afectate cronic. Pacienţii adesea se scarpină noaptea în timpul somnului sau sunt treziţi din somn de mâncărime. Pacienţii se pot plânge de mâncărime intermitentă până la constantă, arsuri şi dureri care îi trezesc adesea noaptea. Utilizarea unguentelor topice poate oferi o oarecare uşurare, dar simptomele revin atunci când dispar. Examinarea poate arăta diferite grade de eritem, umflare, excoriaţie, îngroşare şi fisurare din cauza zgârieturilor.

Etapa este pregătită pentru dezvoltarea pruritului ani atunci când barierele normale de protecţie ale pielii s-au rupt. La acest proces contribuie diverşi agenţi, cum ar fi ştergerea excesivă cu hârtie igienică dure; utilizarea de „serviete" care sunt impregnate cu alcool de uscare, coloranţi şi agenţi antibacterieni sau fungici; reacţii la lenjeria sintetică sau detergenţii folosiţi pentru spălarea acestora; şi purtarea de lenjerie de corp prea strâmtă, care scade circulaţia aerului. Pacienţii cu diaree cronică sau scaune moale prezintă un risc crescut din cauza naturii adesea acide a scaunelor.51,52 În unele cazuri, îndepărtarea creşterii normale a părului în scopuri cosmetice contribuie şi ea deoarece perturbă flora bacteriană normală din această regiune a corpului.

Oxiurii şi Candida sunt cei mai frecventi doi agenţi de infecţie în pruritul ani. În special, antecedentele de mâncărime perianale în mare parte noaptea ar trebui să avertizeze medicul cu privire la posibilitatea infestării cu Enterobius vermicularis (oxiuri). Acesta este un agent etiologic comun la copii şi poate fi răspândit la alţi membri ai familiei cu o uşurinţă

considerabilă. Un preparat umed va demonstra Candida, iar un preparat cu bandă adezivă transparentă pentru oxiuri ajută la stabilirea diagnosticului.

Pacienţii cu episoade de diaree periodică sau cronică prezintă, de asemenea, un risc crescut de prurit ani. Poate apărea din cauza naturii acide a scaunului, dar cel mai adesea se datorează curăţării agresive a zonei ulterioare. Agenţii de curăţare compulsivi trebuie instruiţi cu privire la utilizarea şerveţelelor de bumbac, curăţarea pentru baie sau duş sau utilizarea prosoapelor umede.

Utilizarea frecventă a săpunurilor, detergenţilor, coloranţilor de înălbire sau parfumurilor poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea pruritului ani. Un debut recent se poate datora unei modificări a unui produs, iar medicul ar trebui să întrebe despre aceasta. Anumite alimente care agravează frecvent starea sunt alunele, cafeaua, cola, berea şi alimentele picante.5,20 Alimentele foarte acide şi alimentele care sunt responsabile pentru o reacţie alergică la pacient trebuie suspectate şi eliminate timp de câteva săptămâni.

Psoriazisul, dermatita de contact, leziunile precanceroase sau canceroase, boala Bowen (epiteliom interepitelial), keratoacantomul, melanomul, carcinomul spinocelular şi carcinomul bazocelular pot provoca, de asemenea, prurit ani.

Testele de laborator care trebuie luate în considerare sunt testarea culturii şi a sensibilităţii dacă se suspectează o infecţie bacteriană, un hidroxid de potasiu şi/sau un preparat umed pentru a căuta drojdie sau ciuperci, examinarea cu lampă Wood pentru Tinea cruris şi o biopsie cu pumn pentru leziuni suspecte.53

P OPŢIUNI DE TRATAMENT

Opţiunile de tratament în tulburările ano-rectale includ eliminarea alimentelor picante sau ofensatoare sau a alergiilor alimentare şi îmbunătăţirea digestiei pacientului. Dacă se identifică un agent infecţios, trebuie iniţiat un curs de terapie locală pentru îndepărtarea drojdiei, ciupercilor sau bacteriilor. Spălarea iniţială cu peroxid de hidrogen 3%, urmată de aplicarea unei formule topice pe bază de plante care conţine Usnea, Hydrastis, Spilanthes, oregano şi ulei de arbore de ceai, care este apoi lăsat să se usuce, ajută la eliminarea agenţilor infecţioşi. Pentru a restabili bariera defensivă a pielii, acest pas ar trebui să fie urmat de un balsam vindecător care conţine gălbenele, zgârietură şi vitaminele E şi A. Uşurarea trebuie obţinută în 7 până la 10 zile dacă cauza de bază a fost eliminată.

Pentru oxiuri, numeroase tratamente naturiste s-au dovedit a fi eficiente. În plus, toate hainele şi lenjeria de pat trebuie spălate în apă caldă până la fierbinte pentru a elimina ouăle care au fost depuse în afara rectului noaptea.

Diferite medicamente homeopate sunt, de asemenea, eficiente şi pot ajuta la prevenirea episoadelor viitoare în cazuri cronice. Pacientul să folosească Q

servetele umede din bumbac dupa scaun si eliminand excesul de umiditate in r

zona perineală ajută la ruperea cercului. Aplicarea locală a oxidului de zinc s-a dovedit, de asemenea, eficientă în tratamentul pruritului ani.

Botanice

Medicamentele botanice au fost folosite în tratamentul bolilor anorectale de-a lungul istoriei de multe culturi diferite. Multe dintre plantele folosite de diferitele tradiţii populare sunt din acelaşi gen, variind numai în funcţie de specie, în timp ce altele sunt unice în locaţiile lor. Examinări mai recente ale diferitelor medicamente botanice au scos în evidenţă proprietăţile şi acţiunile lor chimice, dar tradiţiile eclectice şi botanice au acordat, de asemenea, o importanţă specificităţii simptomelor medicamentului. Făcând acest lucru, îi sporeşte efectul de vindecare.

Aesculus hippocastanum este clasificat ca tonic, astringent, febrifug, narcotic şi antiseptic. Bogat în acid tanic şi aesculină, acest medicament din plante este bun pentru ameliorarea durerii viscerelor interne şi este indicat pentru hemoroizi şi iritaţii rectale atunci când există congestie marcată şi o senzaţie de închidere spasmodică a rectului, ca şi cum ar fi prezent un corp străin. În plus, este eficient pentru mâncărime, o senzaţie de căldură, dureri şi dureri rectale. De asemenea, s-a constatat că este utilă pentru nevralgia rectală şi proctită.38

Achillea millefolium (soricelul) poseda proprietati usor astringente, precum si un alterativ si diuretic. Acţionează ca un tonic asupra membranelor mucoase pentru a opri fluxul hemoragiei uşoare; astfel este folosit pentru hemoroizi care sângerează, mai ales dacă sunt însoţiţi de secreţii mucoide.38

Althea officinalis (malva de mlaştină) are un conţinut ridicat de mucilagiu, care ajută la restabilirea sarcinii electrice a mucoasei rectale inflamate. Este adesea pus în supozitoare rectale datorită capacităţii sale de a reduce umflarea, iritaţia şi inflamaţia.38

Cinnamomum (scorţişoară) se găseşte în mod obişnuit în supozitoare rectale pe bază de plante datorită capacităţii sale de a stopa hemoragia.38

Collinsonia canadensis (rădăcină de piatră) este un alterativ, tonic, stimulant şi diuretic. Este folosit în primul rând pentru efectele sale asupra sistemului venos deoarece tonifică ţesutul vascular. Este indicat in special pentru hemoroizi datorati constipatiei cronice si insuficientei venoase. Pacienţii atât de afectaţi au un sentiment de constricţie, greutate şi căldură în rect şi trec scaune foarte uscate. De asemenea, este util pentru proctită, fistule anale şi ulcer rectal.38

Hamamelis virginiana (hamamelis) este în primul rând un tonic şi astringent. Afectează sistemul venos prin restabilirea integrităţii vasculare; prin urmare, este un medicament excelent pentru vene varicoase, hemoragii şi hemoroizi. Indicaţiile pentru utilizarea sa sunt ţesuturile venoase care sunt palide şi în diferite stări de flaciditate, dar pot avea şi o roşeaţă profundă din cauza îngroşării vasculare şi a stagnării fluxului sanguin. Ţesuturile hemoroidale sunt de obicei foarte dureroase şi pot avea tendinţă de ulceraţie.38

Hydrastis canadensis (goldenseal) conţine hidrastină, berberină, canadină şi răşini acre. Îşi exercită acţiunea asupra membranelor mucoase şi afectează vindecarea ulceraţiilor controlând în acelaşi timp hemoragiile uşoare; are si proprietati antibacteriene. În plus, are un efect astringent asupra hemoroizilor. Goldenseal este indicat pentru hemoroizi datoraţi constipaţiei cu o senzaţie de scufundare în stomac şi o durere de cap surdă şi pentru fisurile anale care sunt dureroase cu arsuri severe înainte, în timpul şi după scaun.9,54.

Ruscus aculeatus (mătura de măcelar) acţionează asupra sistemului venos, unde reduce umflarea şi are o acţiune vasoconstrictivă, reducând astfel sângerarea.55

Medicamente homeopate

Diverse medicamente homeopatice au fost folosite istoric în tratamentul bolilor anorectale. Adesea câteva simptome cheie

P REZUMAT TRATAMENTUL PENTRU HEMORROIZI

Ca şi în cazul tuturor bolilor, tratamentul primar pentru hemoroizi este prevenirea. Acest obiectiv presupune reducerea factorilor care pot fi responsabili pentru creşterea congestiei pelvine; încordare în timpul defecării, stând în picioare sau în picioare pentru perioade prelungite de timp sau boli hepatice de bază. O dietă bogată în fibre este crucială pentru menţinerea unei activităţi intestinale adecvate. Suplimentele de fibre, flavonoidele şi diverse medicamente botanice, cum ar fi mătura de măcelar, sunt măsuri suplimentare adecvate.

Băile calde de şezut şi preparatele topice sunt utile pentru a ameliora disconfortul, dar au doar efecte temporare.

Dieta

Se recomandă o dietă bogată în carbohidraţi complecşi, bogată în fibre alimentare. Dieta ar trebui să conţină cantităţi generoase de alimente bogate în flavonoide, cum ar fi mure, citrice, cireşe şi afine pentru a întări structurile venelor.

Suplimente nutritive

Coji de seminţe de psyllium: 5 g la culcare

Vitamina C: 500-1000 mg de trei ori pe zi

Flavonoide (alegeţi una dintre următoarele):

Bioflavonoide citrice, rutina şi/sau hesperidină: 3000-6000 mg/zi

Diosmină micronizată: 500 până la 1000 mg/zi

Extract din samburi de struguri: (95% oligomeri procianidolici) 150-300 mg/zi

Extract de scoarţă de pin: 150 până la 300 mg/zi

Medicina Botanica

Extras de mătură de măcelar (Ruscus aculeatus) rusco-

conţinut de genină): 100 mg de trei ori pe zi

Medicina Fizica

Hidroterapie: băi calde de şezut pentru ameliorarea hemoroizilor necomplicaţi

REFERINȚE

Moore K. Anatomie orientată clinic. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980: 349-359, 397-403.

Clemente C. Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body. a 2-a ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1981.

Hirschman L. Sinopsis of Ano-rectal Diseases. a 2-a ed. St Louis: Mosby; 1942.

Janicke DM, Pundt MR. Tulburări anorectale. Emerg Med Clin North Am. 1996;14:757-788.

Goldstein S. Fisuri anale şi fistule. Postgrad Med. 1987;82:86-92.

Kempe H, Silver H, O'Brien D. Diagnostic şi tratament pediatric curent. a 8-a ed. Los Altos, CA: Lange Medical; 1984.

Andiran F, Dayi S, Mete E. Consumul de lapte de vacă în constipaţie şi fisura anală la sugari şi copii mici. J Pediatr Sănătatea Copilului. 2003;39:329-331.

Kruzel T. Ghidul de urgenţă homeopat: un manual de referinţă rapidă pentru îngrijirea homeopatică eficientă. Berkeley, CA: North Atlantic Books; 1992.

Vermeulen F. Concordant Materia Medica. Haarlem. Olanda: Emryss bv Publishers; 1997.

Scholefield JH, Lund JN. O abordare nechirurgicală a fisurii anale cronice. Hosp Pract. 1997;32:181-188.

Kua KB, Kocher HM, Kelkar A, et al. Efectul trinitratului de gliceril topic asupra fluxului sanguin anodermic la pacienţii cu fisuri anale cronice. ANZJ Surg. 2001;71:548-550.

Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H, et al. Unguent trinitrat de gliceril pentru tratamentul fisurii anale cronice: rezultate ale unui studiu controlat cu placebo şi urmărire pe termen lung. Dis Colon Rectum. 1999;42: 1000-1006.

Nelson R. O revizuire sistematică a terapiei medicale pentru fisura anală. Dis Colon Rectum. 2004;47:422-431.

Mc Dowell B, Kruzel T. Fizioterapie— Note suplimentare. Portland, OR: NCNM Press, compilat; 1997-1998.

Boyle W, Saine A. Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică. East Palestine, OH: Buckeye Naturopathic Press; 1988.

D'Adamo P. Eat Right 4 Tipul tău. Enciclopedia completă a grupului de sânge: Ghidul de referinţă AZ pentru conexiunea grupului de sânge la simptome, boli, afecţiuni, vitamine, suplimente, ierburi şi alimente. New York: Riverhead Books; 2002.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Baza patologică a bolii. Philadelphia: Saunders; 1984:836-841, 859-862.

Berkow R, ed. Manualul Merck de diagnostic şi terapie. a 14-a ed. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme Research Laboratories; 1982:560-566.

Trowell H, Burkitt D, Heaton K. Fibre dietetice, alimente epuizate în fibre şi boli. Londra, Orlando: Academic Press; 1985.

Leff E. Hemoroizi. Postgrad Med. 1987;82:95-101.

Moesgaard F, Nielsen ML, Hansen JB,

et al. Dieta bogată în fibre reduce sângerarea şi durerea la pacienţii cu hemoroizi. Dis Colon Rectum. 1982;25:454-456.

Webster DJ, Gough DC, Craven JL. Utilizarea de evacuare în vrac la pacienţii cu hemoroizi. Br J Surg. 1978;65:291-292.

Burbrick MP, Benjamin RB. Hemoroizi şi fisuri: probleme comune, soluţii actuale. Medicină postuniversitară. 1985;77:165-169, 172-174.

Perez-Miranda M, Gomez-Cedenilla A, Leon-Colombo T, et al. Efectul suplimentelor de fibre asupra hemoroizilor cu sângerări interne. Hepatogastroenterologie. 1996;43:1504-1507.

Ahmed SK, Thomson HJ. Efectul micului dejun asupra plângerilor anale minore: un studiu caz-control potrivit. JR Coll Surg Edinb. 1997;42:331-333.

Annoni F, Boccasanta P, Chiurazzi D, et al. Tratamentul simptomelor acute ale bolii hemoroizilor cu doze mari de O-(beta-hidroxietil)-rutozide orale. Minerva Med. 1986;77:1663-1668.

Wijayanegara H, Mose JC, Achmad L,

et al. Un studiu clinic al hidroxietilrutosidelor în tratamentul hemoroizilor de sarcină. J Int Med Res. 1992; 20:54-60.

Wadworth AN, Faulds D. Hidroxietilrutozide: o revizuire a farmacologiei sale şi eficacitatea terapeutică în insuficienţa venoasă şi tulburările asociate. Droguri. 1992;44:1013-1032.

Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Terapia cu flavonoide micronizate în hemoroizii interni ai sarcinii. Int J Gynaecol Obstet. 1997;57:145-151.

Norman DA, Newton R, Nicholas GV. Electroterapie cu curent continuu a hemoroizilor interni: o abordare ambulatorie eficientă, sigură şi nedureroasă. Am J Gastroenterol. 1989;84:482-487.

Machicado GA, Cheng S, Jensen DM. Rezolvarea fisurilor anale cronice după tratamentul hemoroizilor interni adiacenţi cu sondă de curent continuu. Gastroin- test Endosc. 1997;45:157-162.

Keesey NOI. Obliterarea hemoroizilor cu galvanism negativ. Arch Phys Ther X-ray, Rad. 1934: septembrie.

Eitan A, Bishara B, Duek DS, et al. Comparaţie între coagularea în infraroşu şi ligatura cu bandă de cauciuc pentru tratamentul hemoroizilor. Anus. 1989:88-91:XII/90.

Antonelli A. Coagularea în infraroşu a hemoroizilor. Endosc Rev. 1989;Ian-Feb:75-76.

O'Connor JJ. Coagularea în infraroşu a hemoroizilor. Practică Gastroenterol. 1986;10:8.

Jongen J, Bach S, Stubinger SH şi colab. Excizia hemoroizului extern trombozat sub anestezie locală: o evaluare retrospectivă a 340 de pacienţi. Dis Colon Rectum. 2003;46:1226-1231.

Guernsey W. Terapia homeopatică a hemoroizilor. a 2-a ed. Philadelphia: Boericke & Tafel; 1892.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. a 18-a ed. Cincinnati: Ohio Valley Co; 1983.

Beutner KR, von Krogh G. Starea actuală a podophyllumului pentru tratamentul verucilor genitale. Semin Dermatol. 1990;9:148-151.

Bekassy Z, Westrom L. Coagularea în infraroşu în tratamentul condilomului acuminat în tractul genital feminin. Sex Transm Dis. 1987;14:209-212.

Beers MH, Berkow R. Manualul Merck de Diagnostic şi Terapie. a 17-a ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories; 1999.

Lookingbill D, Marks Jr JG. Principii de dermatologie. Philadelphia: Saunders; 1986.

Traub M. Diagnostic dermatologic şi terapie naturală. a 2-a ed. Portland, OR: NCNM Press; 1985.

Tanagho E, Urologie generală a lui McAninch J. Smith. a 14-a ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1995.

Ghirardi M, Nascimbeni R, Mariani PP, et al. Cursul şi istoria naturală a proctitei ulcerative idiopatice la adulţi. Ann Ital Chir. 2002;73:155-158.

Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, et al. Tratamentul de succes şi susţinut al proctitei cronice de radiaţii cu vitamine antioxidante E şi C. Am J Gastroenterol. 2001;96:1080-1084.

Lamson DW, Brignall MS. Antioxidanţii în terapia cancerului: acţiunile şi interacţiunile lor cu terapiile oncologice. Altern Med Rev. 1999;4:304-329.

Lamson D, Brignall M. Antioxidanţii şi terapia cancerului II: ghid rapid de referinţă. Altern Med Rev. 2000;5:152-163.

Kiely EM, Ajayi NA, Wheeler RA, et al. Procto-colită de deviere: răspuns la tratamentul cu acizi graşi cu lanţ scurt. J Pediatr Surg. 2001;36:1514-1517.

Şef KA, Jurenka JS. Boala inflamatorie intestinală partea I: colita ulceroasă - fiziopatologie şi opţiuni de tratament convenţionale şi alternative. Altern Med Rev. 2003;8:247-283.

Alexander-Williams J. Pruritus ani: ce să faci, ce să nu faci pentru a controla această mâncărime internă. Postgrad Med. 1985;77:

56-59, 62, 65.

Aucoin EJ. Prurit ani. Postgrad Med. 1987;82:76-80.

Jacobs DS, ed. Manual de testare de laborator cu index al cuvintelor cheie. a 2-a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.

Boericke W. Materia Medica cu Repertoriu. a 9-a ed. Philadelphia: Boericke & Runyon; 1927.

Tilgner S. Medicina din plante: din inima Pământului. Creswell, OR: Wise Acres; 1999.

Psoriazis

Michael T. Murray, ND şi Michael Traub, ND, DHANP, FABNO

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Plăci roşii circumscrise, îngroşate, care se află deasupra solzii alb-argintii.

Caracteristic implică scalpul; suprafeţele extensoare ale încheieturilor, coatelor,

genunchi, fese şi glezne; şi locurile de traume repetate.

Istoric familial pozitiv în 30% din cazuri.

Implicarea unghiei are ca rezultat pitting caracteristic. Alte modificări ale unghiilor includ onicoliza, decolorarea, îngroşarea şi distrofia.

Posibilă artrită.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Psoriazisul este o afecţiune comună a pielii. Rata sa de apariţie în Statele Unite este între 2% şi 4% din populaţie. Psoriazisul afectează puţini oameni de culoare din zonele tropicale, dar este mai frecvent în rândul celor din zonele temperate, deşi încă mai scăzut decât la albi. Apare frecvent în rândul japonezilor, dar este rar la indienii americani. Psoriazisul apare în mod egal la bărbaţi şi femei, iar debutul mediu este la vârsta de 33 de ani1, deşi 2% dintre pacienţi prezintă debut la vârsta de 2 ani.

Psoriazisul este un exemplu clasic de tulburare hiperproliferativă a pielii. Rata proliferării keratinocitelor, evaluată prin colorarea antigenului nuclear al celulelor proliferative, este cea mai mare în veruce (72,1%) şi psoriazis (45%), urmate de carcinomul scuamos (28%), keratoza actinică (23%) şi carcinomul bazocelular (21,4%). Inhibitorul de apoptoză survivin este un membru descris recent al familiei „inhibitori de apoptoză" exprimat în majoritatea cancerelor umane şi, de asemenea, cunoscut ca un regulator al mitozei. Survivin a fost detectat la 88% dintre pacienţii cu psoriazis. Este probabil ca şi alţi factori să fie implicaţi în dezvoltarea unei epiderme hiperplazice.2

Patogenia psoriazisului este incomplet înţeleasă; este o boală complexă, multifactorială, cu predispoziţie genetică. Etiopatogenitatea psoriazisului poate fi examinată din mai multe puncte de vedere diferite. Este o tulburare poligenică. Stresul oxidativ a fost legat de inflamaţia în psoriazis.3 Este o disfuncţie imunitară. Angiogeneza joacă un rol critic. Neuropeptidele sunt implicate.4 Cercetarea fiecăruia dintre aceşti factori relevă niveluri tot mai mari de studii sofisticate. În acest moment, nu pare posibil să le combine pe toate sub o singură teorie unificatoare.

Cu toate acestea, recentele progrese genetice şi imunologice au sporit considerabil înţelegerea psoriazisului ca o tulburare inflamatorie cronică, mediată imun. Defectul imunitar primar în psoriazis pare a fi o creştere a semnalizării celulare prin chemokine şi citokine care acţionează asupra expresiei genice reglate în sus şi provoacă hiperproliferarea keratinocitelor. Cunoştinţele actuale despre psoriazis au catalizat dezvoltarea unor tratamente biologice ţintite.

HLA-Cw6, care se află în regiunea majoră de histocompatibilitate de pe cromozomul 6, este considerat în prezent principalul determinant genetic al psoriazisului. Sunt de interes variantele din sau în apropierea genelor care codifică subunităţi de citokine (IL12B, IL23A) sau receptori de citokine (IL23R). Produsul genic al IL12B, p40, este ţinta unei terapii recent

aprobate cu anticorpi monoclonali pentru psoriazis (ustekinumab). Asocierea cu psoriazisul a fost găsită şi în genele care codifică factorul de necroză tumorală alfa (TNF-a) şi alte citokine. Multe dintre aceste variaţii genetice sunt, de asemenea, asociate cu tulburări imunitare considerate comorbidităţi psoriazice, inclusiv boala Crohn şi diabetul.5

Deşi în trecut psoriazisul era considerat o tulburare a keratinocitelor, acum este general acceptat că este în primul rând o tulburare mediată imun. Celulele ale

pielea constă din keratinocite care sintetizează citokine, celule prezentatoare de antigen, limfocite T epidermotrofe şi circulante, celule endoteliale capilare dermice, mastocite, macrofage tisulare, granulocite, fibroblaste şi celule non-Langerhan. Toate aceste celule comunică prin intermediul secreţiei de citokine şi răspund în consecinţă prin stimulare de către bacterii, substanţe chimice, lumină ultravioletă şi alţi factori iritanti. Citokina primară eliberată ca răspuns la prezentarea antigenului este TNF-a. De obicei, acesta este un proces controlat, cu excepţia cazului în care insulta la nivelul pielii este prelungită, caz în care o producţie dezechilibrată de citokine la o gazdă susceptibilă duce la o stare patologică, cum ar fi psoriazisul. Studiile au arătat că keratinocitele activate în leziunile psoriazice nu numai că suferă un turnover accelerat, ci sunt şi o sursă majoră de citokine proangiogenice, cum ar fi factorul de creştere a endoteliului vascular (VEGF), factorul de angiogeneză care stimulează celulele endoteliale, TNF-a şi factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF, alţi factori de creştere ai hipoxiei, alţi factori anigiogenici). angiopoietinele, interleukina-8 (IL-8) şi IL-17 — sunt suprareglate în psoriazis.7 Pacienţii cu psoriazis care au primit tratament anti-VEGF pentru cancer au prezentat remiterea completă a simptomelor lor cutanate.8

Iniţial, celulele dendritice imature din epidermă stimulează celulele T din ganglionii limfatici ca răspuns la stimularea antigenului. Infiltratul limfocitar din psoriazis cuprinde predominant celule T CD4 si CD8. Moleculele de adeziune care promovează aderenţa leucocitelor sunt foarte exprimate în leziunile psoriazice.9 După ce celulele T primesc stimularea şi activarea primară, are loc o sinteză rezultată de ARNm pentru IL-2, rezultând o creştere ulterioară a receptorilor IL-2. Creşterea IL-2 din celulele T activate şi IL-12 din celulele Langerhans reglează în cele din urmă genele care codifică pentru transcrierea citokinelor, cum ar fi IFN-gamma, TNF-a şi IL-2, care sunt responsabile pentru diferenţierea, maturarea şi proliferarea celulelor T în celule efectoare de memorie. În cele din urmă, celulele T migrează spre piele, unde se acumulează în jurul vaselor de sânge dermice, producând citokine proangiogenice şi alţi factori angiogeni, aşa cum este descris mai sus. Acestea sunt primele dintr-o serie de modificări imunologice care au ca rezultat formarea de leziuni psoriazice acute.10 Răspunsul imun descris mai sus este un răspuns oarecum normal la stimularea antigenului. Rămâne neclar de ce activarea celulelor T care are loc, urmată de migrarea ulterioară a leucocitelor în epidermă şi derm, creează o proliferare celulară accelerată. Un factor care contribuie la acest lucru este fibronectina (FN), o moleculă de adeziune celulară care ancorează celulele la substraturile de colagen sau proteoglican şi este implicată în multe procese celulare, inclusiv repararea ţesuturilor, embriogeneza, coagularea sângelui şi migrarea/aderenţa celulelor. Transformarea

factorului de creştere beta (TGF-Ş) stimulează domeniul suplimentar A-FN (EDA-FN), o formă de FN cu un domeniu suplimentar. EDA-FN stimulează, la rândul său, hiperproliferarea keratinocitelor şi, prin stimularea receptorului Toll-like (TLR) 4, produce citokine proinflamatorii, cum ar fi TNF-a, IL-1, IL-6 şi IL-12. Aceste bucle FN contribuie la menţinerea şi progresia leziunilor psoriazice. Deşi asocierea dintre psoriazis şi bolile cardiovasculare rămâne oarecum neclară, o legătură plauzibilă poate fi promovarea aterosclerozei şi a bolii trombotice ale inimii de către EDA-FN.11

Pe scurt, acum este recunoscut că psoriazisul este cauzat de reactivitatea anormală a celulelor T specifice din piele. Modificările barierei epidermice, apărarea înnăscută şi procesarea semnalelor inflamatorii pot contribui toate la declanşarea unui mecanism imunitar înnăscut nespecific, care, în combinaţie cu semnalizarea IL-23, poate duce la dereglarea răspunsurilor imune determinate de celulele T.

Se ştie că psoriazisul se dezvoltă la primitorii de transplant de măduvă osoasă de la donatori cu psoriazis, se curăţă la primitorii de la donatori fără psoriazis şi că medicamentele imunosupresoare sunt eficiente în reducerea psoriazisului. profiluri?

Este interesant faptul că cercetătorii au recunoscut „antigenele neidentificate" ca fiind în mod aparent sursa cascadei psoriazice. S-a raportat o relaţie clară a psoriazisului cu afecţiuni precum boala celiacă14 şi boala Crohn15. În plus, mucoasa intestinală a pacienţilor cu psoriazis fără simptome intestinale a prezentat leziuni microscopice şi o permeabilitate intestinală mai mare, chiar şi atunci când mucoasa a apărut macroscopic normală. conducând la o funcţie intestinală deficitară, cel mai probabil încurajează o permeabilitate intestinală mai mare şi o inflamaţie, ceea ce le permite în cele din urmă acestor compuşi antigenici şi endotoxici să părăsească limitele intestinale, să călătorească prin fluxul sanguin şi să iniţieze cascade imunitare activate în ţesuturile susceptibile.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Deşi psoriazisul are o componentă genetică semnificativă, o scădere a sursei de activatori imunitari antigenici transmisi prin sânge poate fi realizată în mod substanţial prin intervenţia medicinei naturiste. O serie de factori controlabili par să cauzeze sau să contribuie la bazele etiologice şi patogeneza psoriazisului, după cum urmează:

Digestia incompletă a proteinelor

Toxemia intestinală

Funcţie hepatică afectată

Deficienţe biliare

Consumul de alcool

Consumul excesiv de grăsimi animale

Deficienţe nutriţionale

Stres

Funcţia gastrointestinală

Digestie incompletă a proteinelor

Digestia incompletă a proteinelor sau absorbţia intestinală deficitară a produselor de descompunere a proteinelor poate duce la creşterea aminoacizilor şi a polipeptidelor în intestin. Acestea sunt metabolizate de bacteriile intestinale în mai mulţi compuşi toxici. Metaboliţii toxici ai aminoacizilor arginină şi ornitină sunt cunoscuţi ca poliamine (de exemplu, putrescină, spermidină şi cadaverină) şi s-au dovedit a fi mai mari la persoanele cu psoriazis. Poliaminele inhibă formarea de adenozin monofosfat ciclic şi, prin urmare, contribuie la rata excesivă de proliferare celulară (Figura 204-1).18-20 Nivelurile scăzute ale poliaminelor la nivelul pielii şi urinare sunt asociate cu ameliorarea clinică a psoriazisului.18

O serie de compuşi naturali pot inhiba formarea poliaminelor şi pot fi benefice în tratamentul psoriazisului. De exemplu, vitamina A şi alcaloizii Hydrastis canadensis (goldenseal) precum berberina inhibă decarboxilaza bacteriană, enzima care transformă aminoacizii în poliamine.21,22 Totuşi, cel mai bun mod de a preveni formarea excesivă a poliaminelor este evaluarea funcţiei digestive cu ajutorul Heidelberg şi analiza gastrică şi analiză digestivă cuprinzătoare. (de exemplu, suplimentarea cu acid clorhidric) pentru a asigura digestia şi absorbţia completă a proteinelor (aceste metode de evaluare pot fi găsite în capitolele 18 şi 27).

FIGURA 204-1 Aminoacizi, poliamine şi inhibarea adenilat-ciclazei.

Toxemia intestinală

O serie de toxine derivate din intestin sunt implicate în dezvoltarea psoriazisului, inclusiv endotoxine (componente ale peretelui celular al bacteriilor gramnegative), produse streptococice, Candida albicans, compuşi de drojdie şi complexe imune de imunoglobuline (Ig) E şi IgA. compuşii conduc la creşteri ale nivelurilor de guanozin monofosfat ciclic (GMP) în celulele pielii, crescând astfel rata de proliferare în mod dramatic. Creşterea excesivă a C. albicans în intestine (candidoză cronică) poate juca un rol la unii pacienţi cu psoriazis.

O dietă săracă în fibre alimentare este asociată cu niveluri crescute de toxine derivate din intestin.23 Fibrele alimentare sunt esenţiale pentru menţinerea unui colon sănătos. Multe

componente din fibre leagă toxinele intestinale şi promovează excreţia acestora în fecale. Prin urmare, este esenţial ca dieta unei persoane cu psoriazis să fie bogată în fasole, fructe şi legume. Pot fi utilizaţi şi compuşi naturali care leagă endotoxinele şi promovează excreţia acestora. De exemplu, un extract apos din planta Smilax sarsaparilla a fost găsit într-un studiu din 1942 a fi eficient în psoriazis, în special în varietatea mai cronică, care formează plăci mari.27 În acest studiu controlat pe 92 de pacienţi, S. sarsaparilla a îmbunătăţit considerabil psoriazisul la 62% dintre pacienţi şi a dus la eliminarea completă a unui alt subiect. Acest beneficiu se datorează aparent legării componentelor S. sarsaparilla de şi promovând excreţia endotoxinelor bacteriene.

Deoarece severitatea clinică, precum şi răspunsul terapeutic s-au dovedit a corela bine cu nivelul de endotoxine circulante, controlul toxinelor derivate din intestin este important în tratamentul psoriazisului. Trebuie depus un efort pentru a promova legarea şi eliminarea corespunzătoare a acestor compuşi prin sprijinirea excreţiei lor în fecale, precum şi manipularea corespunzătoare a endotoxinelor absorbite de către ficat.

Funcţia ficatului

Corectarea funcţiei hepatice anormale poate fi benefică în tratamentul psoriazisului.28 Legătura dintre ficat şi psoriazis se referă la una dintre sarcinile de bază ale ficatului — filtrarea şi detoxifierea sângelui care revine prin circulaţia portală din intestine. Din punct de vedere structural, arhitectura hepatică poate fi deja alterată la pacienţii cu psoriazis.29 După cum sa menţionat anterior, psoriazisul a fost legat de prezenţa mai multor subproduse microbiene în sânge. Dacă funcţia hepatică este compromisă de nivelurile excesive ale acestor toxine din intestin sau dacă există o scădere a capacităţii de detoxifiere a ficatului, nivelul toxinelor sistemice creşte şi psoriazisul se agravează.

Se ştie că consumul de alcool agravează semnificativ psoriazisul.30 Alcoolul are acest efect deoarece creşte absorbţia toxinelor din intestin (prin deteriorarea mucoasei intestinale) şi afectează funcţia ficatului. Consumul de alcool trebuie limitat la persoanele cu psoriazis.

Silimarina, componenta flavonoidă a Silybum marianum, a fost raportată a fi valoroasă în tratamentul psoriazisului.28 Probabil că acesta este un rezultat al capacităţii sale de a îmbunătăţi funcţia hepatică, de a inhiba inflamaţia şi de a reduce proliferarea celulară excesivă.31,32.

Deficienţe biliare

La pacientul psoriazic, endotoxinele sunt capabile să se transloce din intestin în fluxul sanguin.26 Acizii biliari prezenţi în mod normal în intestine acţionează pentru a detoxifica endotoxinele bacteriene. În absenţa unor cantităţi suficiente de acizi biliari, endotoxinele care se translocă în fluxul sanguin pot produce stări patologice care variază ca severitate în funcţie de cantitatea lor, inclusiv eliberarea de citokine inflamatorii despre care se ştie că joacă un rol în psoriazis.

A fost efectuat un studiu maghiar fascinant pe 800 de pacienţi cu psoriazis, în care 551 au fost trataţi cu suplimente orale de acid biliar (acid dehidrocolic) timp de 1 până la 6 săptămâni sau, respectiv, 3 până la 8 săptămâni pentru cazurile acute sau cronice. Terapiile convenţionale au fost administrate la 249 de pacienţi ca grup de comparaţie. Ambele grupuri au fost sfătuite să mănânce o dietă bogată în legume şi fructe şi au fost instruiţi să evite condimentele iute, alcoolul, ceapa crudă, usturoiul şi băuturile răcoritoare carbogazoase. Din cei 551 de pacienţi care au primit acid biliar, 434 (78,8%) au devenit asimptomatici, în timp ce doar 62 (24,9%) dintre cei 249 de pacienţi care au primit terapii convenţionale au demonstrat o recuperare clinică în această perioadă de tratament. În plus, efectul curativ al suplimentării cu acid biliar a fost mai pronunţat în forma acută de psoriazis; 95,1% dintre pacienţii din acest grup au devenit asimptomatici. În evaluările de urmărire 2 ani mai târziu, 319 din cei 551 de pacienţi cu psoriazis acut şi cronic care au fost trataţi cu acid biliar (57,9%) au fost asimptomatici, comparativ cu doar 15 din cei 249 de pacienţi (6%) care au primit tratamentul convenţional. pastile acoperite cu zahăr o dată pe zi sau pulbere de acid dehidrocolic (acidum dehydrocholicum pulvis) la două până la trei doze de 0,25 g/zi.

Deoarece există un risc teoretic de apariţie a tumorilor maligne la pacienţii cu funcţie intestinală lenta, cărora li se administrează terapie de lungă durată cu acizi biliari, cercetătorii din acest studiu au recomandat subiecţilor lor să nu continue să ingereze acizi biliari în mod regulat, ci să le suplimenteze numai după o masă grasă, odată ce perioada iniţială de tratament a fost încheiată. Două evaluări separate ale efectelor acidului biliar asupra proliferării mucoasei colonului raportează rezultate contradictorii.33,34 Alte două studii au găsit de fapt un efect protector împotriva cancerului al acidului ursodeoxicolic. Unul a fost un studiu observaţional pe 114 pacienţi cu ciroză biliară primară la care s-a descoperit o reducere a riscului de adenom de colon. Prevalenţa adenoamelor colorectale a fost de 13% în grupul tratat faţă de 24% în grupul netratat. În plus, indicele de proliferare a celulelor epiteliale de colon a fost semnificativ mai scăzut la pacienţii trataţi decât la pacienţii netrataţi.35 Un al doilea studiu clinic randomizat controlat pe 52 de subiecţi a constatat scăderi semnificative ale riscului de a dezvolta displazie colorectală sau cancer la pacienţii cu colită ulceroasă şi colangită sclerozantă primară.36 precum şi profilul lor de siguranţă. Cu toate acestea, având în vedere informaţiile precedente, pare rezonabil să se ia în considerare utilizarea acizilor biliari pentru tratamentul pe termen scurt al psoriazisului şi să se monitorizeze colonul înainte şi după tratament la pacienţii cu risc crescut de cancer de colon.

Nutriţie

Acizi graşi Omega-3

Manipularea uleiurilor alimentare este extrem de importantă în gestionarea psoriazisului deoarece nivelurile serice ale acizilor graşi liberi sunt de obicei anormale la pacienţii afectaţi.37 Un beneficiu deosebit îl reprezintă acizii graşi omega-3. Majoritatea cercetărilor clinice au folosit uleiuri de peşte bogate în acid eicosapentaenoic (EPA) şi acid docosahexaenoic (DHA). Mai multe studii clinice dublu-orb au demonstrat că suplimentarea

dietei cu 10 până la 12 g/zi de uleiuri de pește (furnizează 1,8 g EPA și 1,2 g DHA) are ca rezultat o îmbunătățire semnificativă.38-40 Această cantitate de EPA și DHA ar fi echivalentă cu cantitatea de EPA din aproximativ 150 g de somon, macrou, hering, macrou.

Îmbunătățirea psoriazisului de la EPA se datorează parțial competiției EPA pentru situsurile de legare a acidului arahidonic, producând leucotrienă B5 (LTB5), care este doar cu o zecime mai puternic decât mediatorul inflamator LTB4. Nivelurile de LTB4 s-au dovedit a fi crescute în plăcile psoriazice și demonstrează proprietățile chemotactice necesare pentru infiltrarea leucocitelor și proliferarea keratinocitelor.41 În pielea persoanelor cu psoriazis, producția de leucotriene inflamatorii din acidul arahidonic este de multe ori mai mare decât în mod normal42. activitate.

În epiderma psoriazică, conținutul celular de acid arahidonic liber și acid 12-hidroxieicosatetraenoic (12-HETE; un produs al metabolismului lipoxigenazei acidului arahidonic) este de 250 și, respectiv, de 810 ori mai mare decât în țesutul epidermic neafectat.42

Efectele imunomodulatoare ale acizilor grași omega-3 includ suprimarea proliferării limfocitelor, a celulelor CD4, prezentarea antigenului, prezentarea moleculei de adeziune, răspunsurile Th1 și Th2 și producția de citokine proinflamatorii (cum ar fi IL-1, TNF-a și PDGF), care previne vascularizarea liberă a acidului aradonic. și poate explica observarea clinică obișnuită a plăcilor la locurile traumei repetate. Aceste observații sunt semnificative, deoarece creșterea 12-HETE stimulează calea 5-lipoxigenazei, favorizând formarea leucotrienelor. Această cale este inhibată de EPA și glutation peroxidază, ceea ce sugerează că o deficiență de seleniu poate fi un factor contributiv (vezi mai târziu „Dietă, post și controlul alergiilor alimentare").

După cum era de așteptat, inhibitorii de ciclooxigenază (de exemplu, aspirina și majoritatea agenților antiinflamatori nesteroidieni) pot exacerba psoriazisul, în timp ce inhibitorii de lipoxigenază (de exemplu, benoxaprofen) pot aduce îmbunătățiri. Cu toate acestea, este improbabil ca inhibarea selectivă a unei componente sau a unei enzime (de exemplu, un inhibitor de 5-lipoxigenază) să facă mai mult decât să creeze un dezechilibru în această rețea strâns integrată de mediatori, ceea ce poate să nu fie neapărat benefic45.

Deoarece acidul arahidonic se găsește numai în țesuturile animale, pacienții cu psoriazis trebuie să-și limiteze aportul de produse de origine animală, în special grăsimi animale și produse lactate.

Dieta, postul și controlul alergiilor alimentare

O evaluare a 316 pacienți cu psoriazis și 366 subiecți de control, ambele grupuri fiind în intervalul de vârstă 16 până la 65 de ani, a constatat că psoriazisul a fost asociat pozitiv cu indicele de masă corporală și invers legat de aportul de morcovi, roșii, fructe proaspete și indicele aportului de beta-caroten46. boala a descoperit că astfel de diete i-au ajutat pe pacienții cu psoriazis.47 Îmbunătățirea s-a datorat probabil scăderii nivelurilor de toxine și poliamine derivate din intestin. Pacienții au beneficiat, de asemenea, de diete fără gluten și

de eliminare.48,49 Mai multe ierburi folosite ca condimente - inclusiv turmeric, ardei roşu, cuişoare, ghimbir, chimen, anason, fenicul, busuioc, rozmarin, usturoi şi rodie - pot bloca activarea factorului nuclear kappa B al citokinelor inflamatorii.50

Nutrienţi individuali

Nivelurile scăzute de vitamina A şi zinc sunt frecvente la pacienţii cu psoriazis.51'53 Având în vedere rolurile critice ale acestor nutrienţi în sănătatea pielii, suplimentarea ar putea fi justificată chiar şi fără această asociere.

Suplimentarea cu crom poate fi indicată pentru a creşte sensibilitatea receptorilor de insulină, deoarece pacienţii cu psoriazis au de obicei niveluri serice crescute atât de insulină, cât şi de glucoză şi prezintă un risc crescut de diabet zaharat de tip 2 şi sindrom metabolic.54

Dovezi substanţiale indică faptul că psoriazisul este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare.55 Rămâne dificil de concluzionat dacă factorii de risc sunt cauzaţi de psoriazis sau au o patogeneză comună. Inflamaţia, caracterizată prin prezenţa citokinelor proinflamatorii şi activarea endotelială, este o temă comună care stă la baza acestor afecţiuni. Dislipidemia, calcificarea coronariană, creşterea proteinei C-reactive foarte sensibile, scăderea acidului folic şi hiperhomocisteinemia se găsesc semnificativ mai des la pacienţii cu psoriazis.56

Procesele inflamatorii care stau la baza psoriazisului sugerează posibilitatea apariţiei deficienţelor de acizi graşi omega-3, acid folic şi vitamina B12, care se găsesc şi în bolile cardiovasculare.57 Nivelurile ridicate de homocisteină şi scăderea acidului folic se corelează cu zona psoriazisului şi indicele de severitate (PASI). Rata de turnover rapidă a keratinocitelor în psoriazis poate duce la utilizarea de folat şi o deficienţă ulterioară.58 Autorii unui studiu concluzionează că „Suplimentele alimentare cu acid folic, B6 şi B12 pare rezonabil la pacienţii cu psoriazis, în special la cei cu homocisteină crescută, acid folic scăzut şi factori de risc cardiovascular suplimentari cu acid folic sau hidromtrat cu factori de risc cardiovascular suplimentari.”59 doza recomandată este de 1 până la 5 mg/zi.

Nivelurile de glutation peroxidază (GP) sunt scăzute la pacienţii cu psoriazis, posibil din cauza unor factori precum abuzul de alcool, malnutriţia şi pierderea excesivă a pielii din cauza bolii hiperproliferative. Nivelurile scăzute ale GP se normalizează cu terapia orală cu seleniu şi vitamina E.60 O investigaţie a constatat că pacienţii cu psoriazis pe termen lung (3 ani sau mai mult) au demonstrat un nivel scăzut de seleniu plasmatic.61 Un alt studiu care a comparat 113 pacienţi cu psoriazis moderat până la sever şi 104 martori sănătoşi a constatat că pacienţii cu psoriazis de sex masculin între 20 şi 42 de ani au avut o boală mai mare decât femeile cu o durată mai mare de 42 de ani. concentraţii scăzute de seleniu. Cele mai scăzute valori ale seleniului din sângele integral au fost găsite în subgrupul de pacienţi de sex masculin cu boală răspândită de lungă durată, care au necesitat şi tratament cu metotrexat şi retinoizi.62

S-a stabilit că pacienţii cu psoriazis diseminat au scăderea semnificativă a nivelului seric al formei biologic active a vitaminei D, 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) în comparaţie cu martorii de vârstă şi sex şi, de asemenea, în comparaţie cu pacienţii cu psoriazis moderat63.

Keratinocitele din epidermă transformă 7-dehidrocolesterolul în vitamina D3 în prezenţa ultravioletei B. Lumina soarelui, fototerapia UVB, calcitriolul oral şi vitamina D locală şi analogii săi sunt o terapie eficientă pentru psoriazis datorită acţiunilor antiproliferative şi diferenţiatoare ale vitaminei D asupra keratinocitelor. cu o creştere a IL-10 şi o scădere a IL-8, care pot fi responsabile pentru îmbunătăţirile observate în psoriazis.65

De asemenea, s-a demonstrat că analogii vitaminei D, cum ar fi calcipotriolul, mediază expresia peptidelor antimicrobiene proinflamatorii, cum ar fi Ş-defensin, şi că scad IL-17A, IL-17F şi IL-8 în pielea psoriazică lezională.

Legarea calcitriolului de receptorii de vitamina D (VDR) din piele modulează expresia unui număr mare de gene, inclusiv regulatorii ciclului celular, factorii de creştere şi receptorii acestora. Polimorfismele genei VDR sunt asociate cu psoriazis şi pot predispune la dezvoltarea psoriazisului şi a rezistenţei la terapia cu calciporiol, contribuind, de asemenea, la disfuncţia hepatică la pacienţii cu psoriazis.68

Având în vedere importanţa vitaminei D în psoriazis, cancer, boli inflamatorii şi alte afecţiuni, unii cercetători au sugerat că recomandările pentru protecţia solară şi prevenirea cancerului de piele ar putea trebui reevaluate pentru a permite un statut suficient de vitamina D. Cu toate acestea, studiile efectuate în Honolulu, Miami şi sudul Arizonei au arătat că expunerea abundentă la soare nu a asigurat neapărat adecvarea vitaminei D, ceea ce indică necesitatea suplimentării cu vitamina D pentru a atinge niveluri optime în sânge, protejând în acelaşi timp pielea de leziunile solare şi cancerul de piele.69

S-a demonstrat că vitamina D orală poate fi administrată în siguranţă în doze zilnice de până la 5000 UI/zi, unii experţi recomandând până la 10.000 UI/zi pentru a corecta o deficienţă.70

Acid fumaric

În ultimele trei decenii, terapia cu acid fumaric a devenit din ce în ce mai populară în Europa de Vest pentru psoriazis. Terapia constă în administrarea orală de acid dimetilfumaric (240 mg/zi) sau acid monoetilfumaric (720 mg/zi) şi aplicarea locală a 1% până la 3% acid monoetilfumaric. Studiile clinice au arătat că este util la mulţi pacienţi cu psoriazis71, dar pot apărea efecte secundare precum înroşirea pielii, greaţă, diaree, stare generală de rău, dureri gastrice şi tulburări uşoare ale ficatului şi rinichilor.72 Vă recomandăm să utilizaţi terapia cu acid fumaric numai după ce alte terapii naturale s-au dovedit ineficiente.

Aspecte psihologice

Lucrările de cercetare privind rolul stresului în exacerbările psoriazice sunt mixte. O investigaţie a arătat că o mare parte (39%) dintre pacienţii cu psoriazis raportează apariţia unui anumit eveniment stresant cu o lună înainte de episodul iniţial. Astfel de pacienţi au un prognostic mai bun.73 Totuşi, alte descoperiri arată o relaţie limitată între stres şi vulnerabilitatea la psoriazis, prin care corelaţia părea să apară mai ales la pacienţii cu factori de stres repeţi care apar de patru ori sau mai mult într-un an.74 Gestionarea stresului poate beneficia persoanelor cu psoriazis. cei care au primit doar fototerapie. Starea psoriazisului a fost evaluată în trei moduri: inspecţie directă de către asistentele clinice neorbite, inspecţie directă de către medici orbiti la starea pacientului de studiu (bandă sau fără bandă) şi evaluarea orb de către medic a fotografiilor leziunilor psoriazice. Patru indicatori secvenţiali ai stării pielii au fost monitorizaţi în timpul studiului: un prim punct de răspuns, un punct de cotitură, un punct de jumătate şi un punct de curăţare. Subiecţii din grupurile de bandă au atins punctul de jumătate (P = 0,013) şi punctul de curăţare (P = 0,033) semnificativ mai rapid decât cei în starea fără bandă atât pentru tratamentele UVB cât şi PUVA. În cele din urmă, psihoterapia poate fi un adjuvant esenţial pentru persoanele cu probleme psihologice persistente nerezolvate, cum ar fi anxietatea, depresia şi stresul psihosocial al acestei boli cronice de piele. Au fost raportate câteva cazuri care documentează tratamentul cu succes al psoriazisului numai cu hipnoză şi biofeedback.76

Terapeutică fizică

Lumina soarelui şi lumina ultravioletă

Lumina soarelui (care conţine lumină ultravioletă) este extrem de benefică pentru persoanele cu psoriazis.77,78 S-a demonstrat că helioterapia în aer liber de 4 săptămâni promovează eliminarea semnificativă a simptomelor psoriazice la 84% din 373 de subiecţi.79 Studiile care utilizează paturi de bronzare comerciale fără prescripţie medicală au arătat că majoritatea pacienţilor le consideră utile80; de asemenea, facilitează în mod obiectiv îmbunătăţirea atât a severităţii psoriazisului, cât şi a calităţii vieţii legate de sănătate.81 În plus, un studiu retrospectiv deschis a studiat utilizarea combinată a retinoidului acitretin (un derivat al vitaminei A) împreună cu un regim de bronzare de 4 până la 5 zile pe săptămână; 83% din 23 de subiecţi au experimentat o recuperare completă sau aproape completă.82

Expunerea specifică la ultraviolete poate fi, de asemenea, benefică datorită inducerii sintezei vitaminei D în piele. Tratamentul medical standard cu ultraviolete al psoriazisului implică de obicei utilizarea medicamentului psoralen şi ultraviolete A (terapie PUVA; 320 până la 340 nm). Expunerea la ultraviolete B (UVB; 280 până la 320 nm) duce, de asemenea, la inhibarea proliferării celulare; în anumite studii, s-a dovedit a fi la fel de eficient ca terapia PUVA, cu mai puţine efecte secundare.87 La Marea Moartă, unde 80% până la 85% din afecţiunile psoriazice elimină în 4 săptămâni, lungimile de undă UVB sunt cunoscute a fi lumina dominantă.83,84 Într-o investigaţie a 28 de pacienţi, UVB a avut un avantaj clar comparativ cu terapia UVB comparativ cu un alt raport PUVA. la 100 de pacienţi au demonstrat clearance-ul psoriazisului într-o proporţie semnificativ mai mare de pacienţi

trataţi cu PUVA (84%) decât cu UVB (63%) şi cu mult mai puţine tratamente.85 Alte studii au constatat că ambele sunt eficiente, cu efecte secundare similare. terapie cu ultraviolete. După cum sa menţionat mai sus, lumina ultravioletă dezactivează agenţii topici de vitamina D. Prin urmare, dacă aceştia sunt utilizaţi împreună, agentul topic trebuie aplicat numai după tratamentul cu ultraviolete. În plus, orice terapie cu lumină trebuie monitorizată cu atenţie, în special la pacienţii cu risc de cancer de piele.

Alte terapii fizice

Inducerea creşterii localizate a temperaturii (42°C până la 45°C) în zona afectată prin ultrasunete şi plăcuţe de încălzire s-a dovedit a fi un tratament eficient al psoriazisului.88,89 Cercetătorii italieni au efectuat mici teste clinice folosind o apă cu sulfat hipotonică (apă Leonodină) într-o manieră balneoterapeutică. Aceste tratamente au produs profiluri imunohistologice favorabile ale ţesuturilor afectate, cu scăderi semnificative ale numărului de limfocite T, celule Langerhans şi markeri ai expresiei inflamatorii a keratinocitelor.90

Tratamente topice

O serie de formule brevetate naturale, precum şi preparate fără prescripţie medicală pot fi utilizate pentru a oferi o ameliorare simptomatică în psoriazisul uşor până la moderat.

Aloe vera

Un studiu foarte interesant, dublu-orb, controlat cu placebo, a constatat că aplicarea topică a unui extract de A. vera într-o cremă hidrofilă a fost foarte eficientă în psoriazisul vulgar. Şaizeci de pacienţi cu psoriazis în plăci cronice uşor până la moderat şi scoruri PASI între 4,8 şi 16,7 (medie 9,3) a căror durată medie a bolii a fost în medie de 8,5 ani (interval de la 1 la 21 de ani) au aplicat fie aloe sau un gel placebo de trei ori pe zi. Tratamentul a fost bine tolerat de toţi pacienţii, fără simptome adverse legate de medicament şi fără abandonuri. Până la sfârşitul studiului (4 până la 12 luni de tratament), crema cu extract de A. vera a vindecat 25 din 30 de pacienţi (83,3%), comparativ cu rata de vindecare placebo de numai 2 din 30 (6,6%), ducând la curăţarea semnificativă a plăcilor psoriazice (328 din 396 [82,8%] şi scăderea PAS3% a [72,8%] în placebo) scor la o medie de 2.2.91a

Curcumină

Gelul de curcumină a dat o rezoluţie de 90% a plăcilor la 50% dintre pacienţi în decurs de 2 până la 6 săptămâni; restul subiecţilor studiului au prezentat o îmbunătăţire cu 50% până la 85%.91 S-a constatat că curcumina este de două ori mai eficientă decât crema de calcipotrienă (care, în general, durează 3 luni pentru a-şi exercita efectul total). Curcumina acţionează ca un inhibitor selectiv al fosforilază kinazei, reducând astfel inflamaţia prin inhibarea NFkB.

Mahonia aquifolium

Mai multe studii deschise şi controlate cu placebo au susţinut eficacitatea cremei topice Mahonia aquifolium în tratamentul psoriazisului. Pe baza evaluărilor medicului şi pacienţilor, 71% până la 81% dintre pacienţi s-au îmbunătăţit în aceste studii.92 Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 200 de pacienţi, a demonstrat, de asemenea, o îmbunătăţire semnificativă statistic atunci când acest agent a fost aplicat de două ori pe zi timp de 12 săptămâni.93

Vitamina D locală

Corticosteroizii topici sunt cel mai frecvent tratament pentru psoriazis; cu toate acestea, utilizarea lor pe termen lung este asociată cu un risc potenţial de reacţii adverse. Modulatorii topici ai vitaminei D au fost dezvoltaţi ca o opţiune pentru utilizare în locul sau în plus faţă de corticosteroizii topici. Local, vitamina D inhibă proliferarea keratinocitelor, normalizează diferenţierea şi modulează activitatea celulelor imune cu efect minim asupra calciului seric.94 Calcipotrienul este vitamina D locală cea mai utilizată. Deşi dovezile sugerează că pe termen lung este aproximativ la fel de eficient ca corticosteroizii cu potenţă scăzută până la medie (răspunsul nu se obţine la fel de repede precum este asociat cu corticosteroizii, în special cu corticosteroizii, în special atunci când este utilizat cu corticosteroizi sensibili pe pielea iritativă). Unguentul de calcitriol a fost recent aprobat şi conţine forma activă naturală a vitaminei D3 şi este asociat cu o rată scăzută de efecte adverse cutanate şi sistemice.

Prin inhibarea citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-12, IL-23 şi TNF-a, s-a demonstrat că nicotinamida topică sporeşte eficacitatea terapiei cu calcipotriene atunci când este utilizată în combinaţie.95

emoliente

Descuamarea psoriazisului beneficiază de utilizarea emolienţilor. Lipidele intercelulare precum ceramidele joacă un rol important în reglarea homeostaziei barierei cutanate de apă şi a capacităţii pielii de reţinere a apei şi s-a demonstrat că ceramidele sunt scăzute în epiderma psoriazică. Emolienţii mai noi care conţin ceramidă (de exemplu, CeraVe, Mimyx, Aveeno Eczema Care) au demonstrat beneficii în psoriazis şi pot îmbunătăţi funcţia de barieră a pielii şi pot reduce pierderea de apă.96

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În ciuda complexităţii acestei boli, abordarea terapeutică este destul de simplă: scăderea toxemiei intestinale, reechilibrarea nivelului de acizi graşi şi a proceselor inflamatorii sistemic şi la nivelul pielii şi utilizarea regimului terapeutic enumerat pentru a echilibra în continuare proliferarea anormală a celulelor.

Dieta

Limitaţi zahărul, carnea, grăsimile animale şi alcoolul.

Creşteţi aportul de fibre alimentare şi de peşte de apă rece şi, dacă este indicat, aduceţi greutatea la niveluri normale.

Eliminaţi sursele de gluten dacă pacientul este sensibil la gluten.

Identificaţi şi abordaţi orice alergie alimentară.

Suplimente

Formula multivitamine/multiminerale de mare potenta.

Uleiuri de peşte: 3000 mg EPA+DHA

Vitamina D: 5000 până la 10.000 UI/zi pe baza nivelului seric de 25(OH)D.

Luaţi în considerare vitamina E 400 UI/zi, crom 400 mcg/zi, seleniu 200 mcg/zi, zinc 30 mg/zi.

Luaţi în considerare enzimele digestive şi/sau acizii biliari la mese.

Fibre solubile în apă (psyllium, pectină, gumă guar etc.): 5 g la culcare.

Medicamente botanice P

Luaţi în considerare următoarele dacă este indicat de digestie afectată sau Q hepatic

functie: R

H. canadensis (goldenseal):

Doza ar trebui să se bazeze pe conţinutul de berberină, deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, extractele standardizate sunt preferate de trei ori pe zi.

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g de trei ori pe zi.

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă) de trei ori pe zi.

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi.

5. sarsaparila:

Rădăcină uscată sau prin decoct: 1 până la 4 g de trei ori pe zi

Extract lichid (1:1): 8 până la 16 ml (2-4 linguriţe) de trei ori pe zi

Extract solid (4:1): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

5. marianum (ciulin de lapte):

Silimarină: 70 până la 210 mg de trei ori pe zi

Consideraţii psihologice

Evaluaţi nivelurile de stres şi utilizaţi tehnici de reducere a stresului, după caz.

Medicină fizică

Băi de soare - luarea de măsuri de precauţie pentru a nu fi ars de soare.

UVB: 295 până la 305 nm, 2 mW/cm2, 3 minute, de trei ori pe săptămână

Tratament topic

Aloe vera, curcumină, Mahonia aquifolium sau vitamina D. Aplicaţi pe zonele afectate ale pielii de două până la trei ori pe zi.

Emolient care conţine ceramidă de două până la trei ori pe zi.

REFERINȚE

Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriazisul în comunitate: prevalenţă, severitate şi credinţa şi atitudinea pacienţilor faţă de boală. Br J Dermatol. 1996;135:533-537.

Bowen AR, Hanks AN, Murphy KJ şi colab. Proliferarea, apoptoza şi expresia Survivinului în neoplasmele şi hiperplaziile keratinocitelor. Am J Dermatopathol. 2004 iunie;26(3):177-181.

Coaccioli S, Panaccione A, Biondi R, et al. Evaluarea stresului oxidativ în artrita reumatoidă şi psoriazică şi psoriazis. Clin Ter. 2009 Nov- Dec;160(6):467-472.

Nigam R, El-Nour H, Amatva B, et al. Expresia receptorilor GABA şi GABA(A) pe celulele imune în psoriazis: un rol fiziopatologic. Arch Dermatol Res. 2010 Sept;302(7):507-515.

Duffin KC, Woodcock J, Kruegger GG. Variaţii genetice asociate cu psoriazisul şi artrita psoriazică găsite prin asociere la nivelul genomului. Dermatol Ther. 2010 Mar;23(2):1011-1113.

Micali G, Lacarrubba F, Musumeci ML, et al. Modele vasculare cutanate în psoriazis. Int J Dermatol. 2010 Mar;49(3):249-256.

Heidenreich R, Rocken M, Choreschi K. Angiogenesis drives psoriazis pathogenesis. Int J Exp Pathol. 2009 iunie;90(3):323-248.

Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, et al. Factorul de creştere endotelial vascular (VEGF) în patogeneza psoriazisului: o țintă posibilă pentru terapii noi?

J Dermatol Sci. 2010 iunie;58(3):171-176.

Robert C, Kupper TS. Boli inflamatorii ale pielii, celule T şi supraveghere imunitară. N Engl J Med. 1999;341:1817-1878.

Traub M, Marshall K. Psoriazis: fiziopatologie, abordări convenționale şi alternative ale tratamentului. Alt Med Rev. 2007;4(12):319-330.

McFadden JP, Baker BS, Powles AV, et al. Psoriazis şi bucle de fibronectină din domeniul A suplimentar. Br J Dermatol. 2010 iulie;163(1): 5-11.

Wahie S, Alexandroff A, Reynolds NJ, et al. Psoriazisul care apare după terapia mieloablativă şi transplantul de celule stem autologe. Br J Dermatol. 2006;154:194-195.

Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM şi colab. Eliminarea psoriazisului sever după transplantul de măduvă osoasă alogenă. BMJ. 1990;300:908.

Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, et al. Prevalenţa ridicată a bolii celiace în psoriazis. Am J Gastroenterol. 2003;98: 2574-2575.

Najarian DJ, Gottlieb AB. Legături dintre psoriazis şi boala Crohn. J Am Acad Dermatol. 2003;48: 805-821.

Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, et al. Modificări inflamatorii microscopice la nivelul colonului la pacienţii cu psoriazis activ şi artrită psoriazică fără simptome intestinale. J Reumatol. 2000;27: 1241-1246.

Humbert P, Bidet A, Treffel P, et al. Permeabilitatea intestinală la pacienţii cu psoriazis. J Dermatol Sci. 1991; 2: 324-326.

Proctor M, Wilkenson D, Orenberg E, et al. Scăderea nivelului cutanat şi urinar de poliamine cu îmbunătăţire clinică a psoriazisului tratat. Arch Dermatol. 1979;115: 945-949.

Voorhees JJ. Poliamine şi psoriazis. Arch Dermatol. 1979;115:943-944.

McDonald CJ. Poliaminele în psoriazis. J Invest Dermatol. 1983;81:385-387.

Haddox M, Scott KF, Russel D. Inhibarea retinolului inducţiei ornitin decarboxilazei şi progresia G1 în celulele ovarelor de hamster chinezesc. Cancer Res. 1979;39: 4930-4938.

Kuwano S, Yamauchi K. Efectul berberinei asupra activităţii tirozin decarboxilazei a Streptococcus faecalis. Chem Pharm Bull. 1960;8:491-496.

Rosenberg E, Belew P. Factorii microbieni în psoriazis. Arch Dermatol. 1982;118: 1434-1444.

Rao M, Field M. Enterotoxine şi transport ionic. Biochem Soc Trans. 1984;12:177-180.

Juhlin L, Vahlquist C. Influenţa tratamentului şi generarea de microcheaguri de fibrină în psoriazis. Br J Dermatol. 1983;108: 33-37.

Gyurcsovics K, Bertok L. Fiziopatologia psoriazisului: coping endotoxins with biliar acid therapy. Fiziopatologia. 2003;10: 57-61.

Thurmon FM. Tratamentul psoriazisului cu compus de sarsaparila. N Engl J Med. 1942;337:128-133.

Weber G, Galle K. Ficatul, o ţintă terapeutică în dermatoze. Med Welt. 1983;34:108-111.

Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Kadziela- Wypyska G. Modificări ale sistemului digestiv la pacienţii care suferă de psoriazis. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]. 1998;53:187-194.

Monk BE, Neill SM. Consumul de alcool şi psoriazisul. Dermatologica. 1986;173: 57-60.

Hikino H, Kiso Y, Wagner H, et al. Acţiuni antihepatotoxice ale flavonolignanilor din fructele Silybum marianum. Planta Medica. 1984;50:248-250.

Adzet T. Compuşi polifenolici cu activitate biologică şi farmacologică. Ierburi Condimente Plante medicinale. 1986;1: 167-184.

Ochsenkuhn T, Marsteller I, Hay U, et al. Acidul ursodeoxicolic modifică proliferarea mucoasei colorectale? Un studiu randomizat, controlat cu placebo. Digestie. 2003;68:209-216.

Ochsenkuhn T, Bayerdorffer E, Meining A, et al. Proliferarea mucoasei colonului este legată de nivelurile serice ale acidului deoxicolic. Cancer. 1999;85:1664-1669.

Serfaty L, De Leusse A, Rosmorduc O, et al. Terapia cu acid ursodeoxicolic şi riscul de adenom colorectal la pacienţii cu ciroză biliară primară: un studiu observaţional. hepatologie. 2003;38:203-209.

Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK şi colab. Acidul ursodeoxicolic ca agent chimiopreventiv la pacienţii cu colită ulceroasă şi colangită sclerozantă primară. Gastroenterologie. 2003;124:889-893.

Zlatkov NB, Ticholov JJ, Dourmishev AL. Acizi graşi liberi în serul sanguin al psoriaticilor. Acta Derm Venereol. 1984;64: 22-25.

Bittiner SB, Tucker WF, Cartwright I, et al. Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo al uleiului de peşte în psoriazis. Lancet. 1988;1:378-380.

Grimmunger F, Mayser P, Papavassilis C, et al. O infuzie de lipide dublu-orb, randomizată, controlată cu placebo, pe bază de acizi graşi n-3, în psoriazisul guttat acut, extins. Îmbunătăţirea rapidă a manifestărilor clinice şi modificările profilului leucotrienelor neutrofile. Clin Invest. 1993;71: 634-643.

Maurice PD, Allen BR, Barkley AS, et al. Efectele suplimentelor alimentare cu ulei de peşte la pacienţii cu psoriazis. Br J Dermatol. 1987;1117:599-606.

Mayser P, Grimm H, Grimminger F. n-3 acizi graşi în psoriazis. Br J Nutr. 2002;87: S77-S82.

Voorhees JJ. Leucotriene şi alte produse lipoxigenaze în patogeneza şi terapia psoriazisului şi a altor dermatoze. Arch Dermatol. 1983;119: 541-547.

Calder PC. n-3 Acizi graşi polinesaturaţi, inflamaţii şi boli inflamatorii. Am J Clin Nutr. 2006;83: S1505-S1519.

Kragballe K, Herlin MD. Benoxaphren ameliorează psoriazisul: un studiu dublu-orb. Arch Dermatol. 1983;119:548-552.

Greaves MW, Camp RD. Prostaglandine, leucotriene, fosfolipaza, factor de activare a trombocitelor şi citokine: o abordare integrată a inflamaţiei pielii. Arch Dermatol Res. 1988;280(suppl):S33-S41.

Naldi L, Parazzini F, Peli L, et al. Factorii dietetici şi riscul de psoriazis: rezultatele unui studiu italian cu caz controlat. Br J Dermatol. 1996;134:101-106.

Lithell H, Bruce A, Gustafsson IB şi colab. Un studiu de tratament cu dietă vegetariană şi de post pentru afecţiunile inflamatorii cronice. Acta Derm Venerool. 1983;63:397-403.

Bazex A. Dieta fara gluten si psoriazis. Ann Derm Symp. 1976;103:648.

Douglas JM. Psoriazisul si dieta. Calif Med. 1980;133:450.

Aggarwal BB, Shishodia S. Suprimarea căii de activare a factorului nuclear-kappaB prin fitochimicale derivate din condimente: raţionamentul condimentării. Ann NY Acad Sci. 2004;1030:434-441.

Majewski S, Janik P, Langer A, et al. Scăderea nivelului de vitamina A în serul pacienţilor cu psoriazis. Arch Dermatol Res. 1989;280:499-501.

Hinks LJ, Young S, Clayton B. Starea oligoelementelor în eczemă şi psoriazis. Clin Exp Dermatol. 1987;12:93-97.

Donadini A, Dazzaglia A, Desirello G. Nivelurile plasmatice de Zn, Cu şi Ni la martorii sănătoşi şi la pacienţii psoriazici: posibile corelaţii cu vitamine. Acta Vitamin Enzymol. 1980;1:9-16.

Fratino P, Pelfini C, Jucci A, et al. Glucoza şi insulina în psoriazis: rolul obezităţii şi istoricul genetic. Panminerva Medica. 1979;21:167-172.

Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Boli cardiovasculare şi factori de risc la pacienţii cu psoriazis şi artrită psoriazică. J Reumatol. 2010 iulie;37(7): 1386-1394.

Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dislipidemia şi stresul oxidativ în psoriazisul uşor şi sever ca risc pentru boli cardiovasculare. Clin Chim Acta. 2001;303:33-39.

Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriazisul: un posibil factor de risc pentru dezvoltarea calcifierii arterei coronare. Br J Dermatol. 2007;156:271-276.

Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, et al. Homocisteina plasmatică şi relaţia sa cu markerii aterotrombotici la pacienţii cu psoriazis. Clin Chim Acta. 2003;332: 23-30.

Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, et al. Nivelurile plasmatice de homocisteină şi folat la pacienţii cu psoriazis în plăci cronice. Br J Dermatol. 2006;155:1165-1169.

Juhlin L, Edqvist LE, Ekman LG, et al.

Nivelurile de glutation-peroxidază din sânge în bolile de piele: efectul tratamentului cu seleniu şi vitamina E. Acta Derm Venereol. 1982;62:211-214.

Serwin AB, Wasowicz W, Gromadzinska J, şi colab. Statutul seleniului în psoriazis şi relaţiile sale cu durata şi severitatea bolii. Nutriţie. 2003;19:301-304.

Michaelsson G, Berne B, Calmark B şi colab. Seleniul din sângele integral şi din plasmă este scăzut la pacienţii cu psoriazis moderat şi sever. Acta Derm Venereol. 1989;69:29-34.

Staberg B, Oxholm A, Klemp P, et al. Metabolismul anormal al vitaminei D la pacienţii cu psoriazis. Acta Derm Venereol. 1987;67:65-68.

Reichrath J. Vitamina D şi pielea: un vechi prieten, revăzut. Exp Dermatol. 2007;16:618-625.

Mendonpa CO, Burden AD. Concepte actuale în psoriazis şi tratamentul acestuia. Pharmacol Ther. 2003;99:133-147.

Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, et al. Analogii vitaminei D controlează în mod diferenţial expresia peptidei antimicrobiene/„alarmină" în psoriazis. PLoS One. 22 iulie 2009;4(7):e6340.

Gorman S, judecător MA, Hart PH. Proprietăţile de modificare a sistemului imunitar ale vitaminei D topice: concentrează-te pe celulele dendritice şi celulele T.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2010 iulie;121(1-2):247-249.

Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A şi colab. Polimorfismul receptorului de vitamina D(3) la pacienţii cu psoriazis. Arch Dermatol Res. 2002;294:159-162.

Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, et al. Insuficienţă de vitamina D în sudul Arizonei. Am J Clin Nutr. martie 2008(87):608-613.

Grant WB, Holick MF. Beneficiile şi cerinţele vitaminei D pentru o sănătate optimă: o revizuire. Altern Med Rev. 2005;10:94-111.

Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Efectul antipsoriazic al derivaţilor de acid fumaric: rezultatele unui studiu multicentric dublu-orb la 100 de pacienţi. J Am Acad Dermatol. 1994;30:977-981.

Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, et al. Terapia sistemică cu derivaţi ai acidului fumaric: noi posibilităţi în tratamentul psoriazisului. J Am Acad Dermatol. 1989;20:601-608.

Sevilla RH. Psoriazis şi stres. Br J Dermatol. 1977;97:297-302.

Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, et al. Doar sprijin limitat pentru un rol al factorilor psihosomatici în psoriazis: rezultate dintr-un studiu caz-control. J Psychosom Res. 2003;55:189-196.

Kabat-Zinn J, Wheeler E, Light T şi colab. Influenţa unei intervenţii de reducere a stresului bazată pe meditaţia mindfulness asupra ratelor de curăţare a pielii la pacienţii cu psoriazis moderat până la sever, supuşi fototerapiei (UVB) şi fotochimioterapia (PUVA). Medicina psihosomatica. 1998;60(5):625-632.

Winchell SA, Watts RA. Terapii de relaxare în tratamentul psoriazisului şi posibile mecanisme fiziopatologice.

J Am Acad Dermatol. 1988;18:101-104.

Kazandjieva J, Grozdev I, Darlenski R, et al. Climatoterapia psoriazisului. Clin Dermatol. 2008;269(5):477-485.

Ben-Amitai D, David M. Climatoterapie la Marea Moartă pentru psoriazisul vulgar cu debut pediatric. Pediatr Dermatol. 2009;26(1): 103-104.

Snellman E, Lauharanta J, Reunanen A, et al. Efectul helioterapiei asupra simptomelor pielii şi articulaţiilor în psoriazis: un studiu de urmărire de 6 luni. Br J Dermatol. 1993;128:172-177.

Fleischer Jr AB, Feldman SR, Rapp SR,

et al. Terapii alternative utilizate în mod obişnuit într-o populaţie de pacienţi cu psoriazis. Cutis. 1996;58:216-220.

Fleischer Jr AB, Clark AR, Rapp SR,

et al. Tratamentul de bronzat comercial este un tratament eficient pentru psoriazis: rezultă dintr-un studiu clinic necontrolat. J Invest Dermatol. 1997;109: 170-174.

Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Eficacitatea acitretinei şi a terapiei comerciale pe pat de bronzat pentru psoriazis. Arch Dermatol. 2003;139:436-442.

Kudish AI, Abels D, Harari M. Proprietăţile radiaţiilor ultraviolete aplicate fotoclimaterapiei la Marea Moartă. Int J Dermatol. 2003;42:359-365.

Kushelevsky AP, Harari M, Kudish AI,

et al. Siguranţa fototerapiei solare la Marea Moartă. J Am Acad Dermatol. 1998;38:447-452.

Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, et al. O comparaţie randomizată a fototerapiei cu bandă îngustă TL-01 şi fotochimioterapia PUVA pentru psoriazis. J Am Acad Dermatol. 1999;41:728-732.

Markham T, Rogers S, Collins P, Narrowband UV-B. (TL-01) fototerapie vs orală

methoxypsoralen psoralen-UV-A pentru tratamentul psoriazisului cronic în plăci. Arch Dermatol. 2003;139:325-328.

Das S, Lloyd JJ, Walshaw D, et al. Răspunsul psoriazisului la tratamentul şezlongului: comparaţie dintre lămpile convenţionale cu ultraviolete A cu lămpile noi cu emiţătoare ultraviolete B mai mari. Br J Dermatol. 2002;147:966-972.

Urabe H, Nishitani K, Kohda H. Hipertermia în tratamentul psoriazisului. Arch Dermatol. 1981;117:770-774.

Orenberg EK, Deneau DG, Farber EM. Răspunsul plăcilor psoriazice cronice la încălzirea localizată indusă de ultrasunete. Arch Dermatol. 1980;116:893-897.

Tsoureli-Nikita E, Menchini G, Ghersetich I, et al. Tratament alternativ al psoriazisului cu balneoterapie folosind apă balneară Leopoldine.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16: 260-262.

Heng MC, Song MK, Harker J, et al. Suprimarea indusă de medicamente a activităţii fosforilaz kinazei se corelează cu rezoluţia psoriazisului, aşa cum este evaluată prin parametrii clinici, histologici şi imunohistochimici. Br J Dermatol. 2000 noiembrie;143(5):937-949.

91a.Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, et al. Managementul psoriazisului cu extract de aloe vera într-o cremă hidrofilă: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Trop Med Int Health. 1996 Aug;1(4):505-509.

Gulliver WP, Donsky HJ. Un raport asupra a trei studii clinice recente folosind cremă locală Mahonia aquifolium 10% şi o revizuire a experienţei clinice la nivel mondial cu Mahonia aquifolium pentru tratamentul psoriazisului în plăci. Am J Ther. 2005 Sept-Oct;12(5):398-406.

Levine D, Even-Chen Z, Lipets I. Pritulo OA Pilot, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, studiu comparativ bilateral al unei combinaţii de calcipotrienă şi nicotinamidă pentru tratamentul psoriazisului. J Am Acad Dermatol. 2010 noiembrie;63(5):775-781. Lew BL, Cho Y, Kim J, et al. Ceramide şi molecule de semnalizare celulară în epiderma psoriazică: niveluri reduse de ceramide, PKC-alfa şi JNK. J Korean Med Sci. 2006 februarie;21(1):95-99.

CAPITOLUL 205

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut insidios al durerilor articulare cronice, severe şi inflamaţiei.

Poliarticular şi simetric bilateral.

Începe în articulaţiile mici şi progresează pentru a afecta alte articulaţii din organism.

O boală sistemică: oboseală, febră scăzută, slăbiciune, scădere în greutate, rigiditate articulară şi dureri articulare vagi pot preceda apariţia simptomelor clasice cu săptămâni sau luni.

Manifestările extraarticulare includ vasculită, granuloame subcutanate şi sistemice, pleurezie, pericardită, fibroză pulmonară, limfadenopatie, splenomegalie şi anemie.

Serul este de obicei pozitiv pentru factorul reumatoid (RF) şi/sau anticorpii anti-peptide citrulinate ciclice (anti-CCP), deşi niciun test de laborator nu este diagnostic.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Cea mai comună formă de poliartrită inflamatorie, artrita reumatoidă (RA) este o afecţiune cronică cu o evoluţie larg variabilă care afectează întregul organism. Oboseala, febra de grad scăzut, slăbiciunea, rigiditatea articulaţiilor şi durerile articulare vagi pot preceda apariţia inflamaţiei articulaţiilor cu săptămâni sau luni, făcând uneori dificil diagnosticul precoce1. Între 0,3% şi 1% din majoritatea populaţiilor sunt afectate, iar femeile depăşesc bărbaţii cu aproape 3:1. Deşi RA poate începe la orice vârstă, vârsta obişnuită de debut este de 40 până la 50 de ani.2

Debutul RA este de obicei gradual, dar uneori destul de brusc. Articulaţiile cu cel mai mare raport dintre sinoviale şi cartilajul articular sunt în general cele mai afectate: genunchii, gleznele, picioarele, încheieturile şi mâinile. Orice articulaţie poate fi afectată în cele din urmă: totuşi, articulaţiile interfalangiene distale sunt în general scutite.1 Deşi implicarea articulaţiei este limitată la una sau câteva articulaţii la aproximativ o treime din persoane, prezentarea iniţială este în general poliarticulară şi bilateral simetrică - ambele mâini, ambele încheieturi sau ambele glezne.3

Articulaţiile afectate prezintă în mod caracteristic inflamaţie şi rigiditate prelungită matinală. Pe măsură ce boala progresează, se dezvoltă eroziunea osoasă, subluxaţiile, luxaţiile şi contracturile şi conduc la deformări articulare, în special la nivelul mâinilor şi picioarelor. Afectarea coloanei cervicale este frecventă, iar instabilitatea articulaţiei atlantoaxiale este o manifestare periculoasă din cauza riscului de comprimare a măduvei spinării.2 Din cauza distrugerii articulaţiilor şi a medicamentelor imunosupresoare frecvent prescrise, pacienţii cu poliartrită reumatoidă sunt, de asemenea, predispuși la artrită septică; cu o rată a mortalităţii de până la 11,5%4, aceasta nu trebuie confundată cu o apariţie a PR.

Patogeneza

Deşi mecanismul care produce distrugerea caracteristică a articulaţiei inflamatorii nu a fost elucidat complet, RA este considerată o afecţiune autoimună deoarece prezintă producţie de autoanticorpi la majoritatea pacienţilor. Deşi declanşatorii exacti ai acestei reacţii autoimune nu sunt cunoscuți, RA este departe de a fi idiopatică. Aceasta pare a fi o boală multifactorială în care factorii genetici, de mediu şi imunologici contribuie la procesul bolii.

Susceptibilitate genetică

Sexul feminin şi antecedentele familiale pozitive sunt considerate factori de risc pentru dezvoltarea RA, iar studiile pe gemeni demonstrează alţi factori de risc genetic.1 Există o proporţie de 15%

rata de concordanţă la gemenii monozigoţi — de patru ori mai mare decât la gemenii dizigoţi.2 Studiile genetice au izolat un „epitop comun” în subtipurile HLA-DR1 şi -DR4 care este exprimat la 80% dintre albii cu RA.1

Pe lângă susceptibilitate, genetica joacă şi un rol în procesul bolii. HLA-DRB1 şi alţi factori pot fi asociaţi cu o boală mai agresivă prin afectarea căilor antioxidante, a căilor de detoxifiere şi a altor procese care probabil contribuie la patogeneza RA. Pacienţii cu RA au, de asemenea, modificări ale florei fecale despre care se crede că contribuie la patogeneza bolii (vezi discuţia de mai jos), iar studiile au arătat că flora gemenilor monozigoţi este mai asemănătoare decât cea a gemenilor dizigoţi, independent de alţi factori contributivi.5

Factori de mediu

Penetranţa scăzută în studiile genetice indică faptul că factorii de mediu contribuie. Toxinele din fumul de ţigară interacţionează cu alelele epitopului comun HLA-DRB1, sporind procesul inflamator şi crescând riscul de RA seropozitivă.6 Riscul fumătorilor de a dezvolta RA este de aproape opt ori pentru purtătorii epitopului comun şi de aproape şaisprezece ori pentru indivizii homozigoţi.7 scăderea riscului de boală seropozitivă.8

Statusul socio-economic scăzut este asociat cu o morbiditate şi mortalitate crescută în PR.9 Alţi factori, cum ar fi dieta necorespunzătoare, consumul de mai mult de trei căni de cafea pe zi, expunerea la silicaţi şi factorii psihologici pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea bolii şi pot afecta nivelurile de durere şi dizabilitate fizică experimentate de pacienţii cu RA,10 în timp ce contraceptivele orale, aportul de ceai şi alţi factori de mediu, cum ar fi vitamina D, au fost consideraţi ca protectivi scăzuti. temperatura, presiunea atmosferică ridicată şi umiditatea ridicată au fost corelate cu creşterea durerii PR.11

Stresul oxidativ

Mai multe studii au arătat că riscul de RA este cel mai mare la persoanele cu cele mai scăzute niveluri de antioxidanţi nutritivi. Un studiu a examinat persoanele care au dezvoltat RA şi lupus eritematos sistemic (LES) la 2 până la 15 ani după ce au donat sânge în 1974.12 Pentru fiecare caz, au fost selectaţi patru martori din donatorii băncii de ser potrivite pentru rasă, sex şi vârstă. Probele de ser stocate din cazuri şi controale au fost testate pentru a-tocoferol, beta-caroten şi retinol. Pacienţii cu ambele boli au avut concentraţii serice mai mici de a-tocoferol, beta-caroten şi retinol în 1974 decât martorii lor potriviţi. Nivelurile scăzute de antioxidanţi pot fi exacerbate de factori genetici; epitopul comun duce la creşterea producţiei de protoxid de azot şi la inhibarea căilor celulare antioxidante.13 Creşterea rezultată a stresului oxidativ ar putea produce leziuni ale ADN-ului prin radicali liberi şi mutaţii care pot contribui la patogeneza RA.14 Odată ce boala este stabilită, concentraţiile sinoviale de radicali liberi sunt crescute şi concentraţiile de antioxidanţi sunt diminuate,15 şi accelerarea inflamaţiei articulare.

Producţia de autoanticorpi

Serul majorităţii persoanelor cu RA conţine factor reumatoid (RF) şi autoanticorpi peptidici citrulinaţi ciclici (anti-CCP); se crede că prezenţa lor contribuie la patogenia RA. Titrurile serice se corelează adesea bine cu severitatea simptomelor şi prognosticul artritei, dar nu în toate cazurile, iar anticorpii nu sunt direct responsabili pentru distrugerea articulaţiilor. Autoanticorpii au fost detectaţi cu până la 10 ani înainte de debutul bolii clinice, iar markerii inflamatori - cum ar fi receptorul solubil al factorului de necroză tumorală II - au fost crescuţi cu până la 12 ani înainte de diagnostic16 şi au fost corelaţi pozitiv cu incidenţa RA. Acest lucru sugerează un model de „lovitură multiplă”17 în care patogeneza progresează în stadii distincte, explicând probabil de ce autoanticorpii sunt prezenţi cu ani de zile înainte de apariţia manifestărilor clinice.

Influenţe microbiene: infecţie şi reactivitate încrucişată

Microorganismele joaca roluri importante in starile de sanatate si boala, cele mai evidente fiind infectiile sincere care faciliteaza patogeneza RA. Debutul RA este precedat de un eveniment specific incitant, cum ar fi o infecţie, în 8% până la 15% din cazuri,18 şi antimicrobiene precum metronidazol,19 clotrimazol,20 aciclovir,21 roxitromicină,22 tetraciclină,23 sulfasalazina24, iar simptomele au fost asociate şi ameliorarea completă a minociclinei25, în unele cazuri, în unele cazuri, au fost asociate cu remiterea completă. Mulţi

agenţi patogeni - cum ar fi virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul, parvovirusul, virusul rubeolei, Mycoplasma,'1 organisme amibe,18 E. coli,26 gripa AH2N2,27 Porphyromonas şi Proteus - au fost asociaţi cu RA. Deşi niciun agent microbian nu a fost izolat în mod constant la pacienţii cu boală, este posibil ca o multitudine de organisme să poată contribui direct sau indirect la procesul bolii prin infecţie, persistenţa antigenului, complexe imune circulante sau reactivitate încrucişată imună. Acest lucru nu este fără precedent: artrita reactivă apare secundar unei infecţii enterice, urogenitale sau respiratorii de către oricare dintre peste o duzină de microorganisme diferite la un individ susceptibil genetic şi persistă mult dincolo de - sau apare chiar şi în absenţa - oricărei infecţii evidente clinic. Afecţiunea devine cronică în 15% până la 60% din cazuri.1

Unele organisme, cum ar fi parvovirusul B19, produc de obicei o artrită asemănătoare RA şi autoanticorpi, inclusiv RF şi ANA, care pot fi pozitive în infecţia timpurie. Deşi majoritatea pacienţilor elimină infecţia, formele cronice sunt cunoscute în până la 20% din cazuri, în care ADN-ul viral este recuperabil dintr-o varietate de ţesuturi ani după infecţie, crescând posibilitatea ca dezvoltarea RA să fie determinată de infecţia cronică şi/sau persistenţa antigenelor parvovirusului B19. 90% dintre pacienţii cu PR activă într-un studiu; aceste niveluri de anticorpi au fost corelate pozitiv cu markerii activităţii bolii: rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C-reactivă (CRP) şi factorul reumatoid (RF).29 Aceşti anticorpi sunt omologi cu colagenul de tip XI găsit în cartilajul hialin, iar complexele lor imune au fost recuperate în sinoviale pacienţilor cu RA. bine. De exemplu, anticorpii împotriva Campylobacter, Salmonella şi Shigella reacţionează încrucişat cu colagenul, în timp ce anticorpii împotriva Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris şi Yersinia enterocolitica reacţionează încrucişat cu alte ţesuturi articulare.31,32.

Disbioza şi creşterea bacteriană a intestinului subţire

Poate mai importantă decât organismele patogene specifice este influenţa mai subtilă a microflorei comensale asupra mediului intestinal intern. Există mai multă microfloră în tractul digestiv decât celule umane în organism şi se ştie că compoziţia a sutelor de specii de microorganisme este afectată de genetică, tratament medical, dietă şi stres.33 Flora are o influenţă profundă asupra funcţiei imunitare, stării nutriţionale şi răspunsului la stres şi poate contribui la multe boli.34 inoculat în tractul gastro-intestinal al şoarecilor fără germeni. Monitorizarea gazdei

Răspunsul transcripţional la această singură specie, cercetătorii au observat o amploare neaşteptată a influenţei asupra funcţiei intestinale, inclusiv îmbunătăţirea absorbţiei şi procesării nutrienţilor de către gazdă, fortificarea barierei mucoase, afluxul de celule B producătoare de IgA şi prevenirea răspunsului inflamator sau a leziunii mucoasei mediate de complement. De asemenea, au fost afectate metabolismul xenobiotic, producţia de neurotransmiţători, sistemul nervos enteric, motilitatea intestinală, angiogeneza şi maturarea intestinală postnatală.35 Se crede că multe dintre aceste funcţii intestinale sunt implicate în patogeneza RA.

Flora fecală este modificată semnificativ în PR, incluzând semnificativ mai puține bifidobacterii și bacterii din grupul Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella36; randomizate, studiile clinice au demonstrat ameliorarea cu modificări ale florei microbiene.37,38 De asemenea, mulți pacienți cu PR au supra-creștere bacteriană intestinală subțire (SIBO), 51% într-un studiu39, iar gradul SIBO a fost asociat cu severitatea simptomelor și activitatea bolii. Vasquez40 introduce conceptul de disbioză multifocală, prin care alterarea florei normale nu este limitată la intestin și poate produce în mod cumulativ o dereglare imună tipică oricărei afecțiuni autoimune. Mai sus a fost discutat impactul unei singure specii; sarcina cumulativă a întregii microflore, dintre care majoritatea sunt organisme necultivate și noi,41 este dificil de prezis. Acest concept de sarcină totală de patogeni pare, totuși, să se coreleze cu creșterea CRP și riscul cardiovascular42 și poate contribui, de asemenea, la patogeneza RA. Dovezi care susțin acest concept pot fi găsite la pacienții cu RA și boală parodontală concomitentă. Un studiu a găsit ADN bacterian parodontal identic în 100% din probele de lichid sinovial și 83,5% din probele de ser ale pacienților cu PR43, iar un alt studiu a găsit o corelație între severitatea parodontitei și severitatea simptomelor RA.44 Anticorpii la Porphyromonas gingivalis sunt asociați cu o creștere crescută a anticorpilor anti-CCP implicați în toleranța anti-CCP la antigeni anti-CCP. si promovarea raspunsului autoimun in RA.45

Reacții adverse la alimente

Aproximativ 10% din populație are alergii alimentare46; pentru pacienții care au fost testați pozitiv pentru alergii la testul cutanat, consumul acelor alimente alergene este asociat cu creșteri ale markerilor inflamatori, cum ar fi factorul de necroză tumorală a (TNF-a), interleukina 1 j (IL-1j), CRP și ESR.47 Rezultatele studiilor privind alergiile alimentare în PR au fost contradictorii. Două explicații posibile pentru corelațiile negative includ faptul că provocările alergenilor au fost prea mici ca cantitate, frecvență sau ambele și că nivelurile de anticorpi seric nu sunt reprezentative pentru răspunsul imun al mucoasei din intestin. Un alt factor de confuzie este că reacțiile adverse la alimente, cum ar fi intoleranța alimentară, sensibilitatea și lectinele alimentare48 nu sunt mediate de anticorpi și, prin urmare, nu sunt evidente la testarea anticorpilor; totuși, aceste reacții pot contribui.

Un grup a analizat studiile care au luat în considerare expunerea cantitativă la alimente alergene și a constatat că studiile care utilizează doze mai mari de antigene alimentare tind să ofere o corelație pozitivă între RA și alergiile alimentare la 20% până la 40% dintre pacienți.49 Acești autori au examinat secrețiile jejunale și serice de anticorpi ale pacienților cu RA și le-au comparat cu cele ale martorilor. Deși anticorpii alimentari seric nu au fost corelați cu RA, IgA jejunale, IgG și în special IgM au fost semnificativ crescute față de aproape toate antigenele alimentare la pacienții cu RA în comparație cu martorii, iar anticorpii au fost substanțial reactivi încrucișați. Anchetatorii au concluzionat că pacienții cu RA pot avea reacții multiple de hipersensibilitate modeste și că efectul aditiv ar putea duce la distrugerea țesutului mediată de anticorpi pe scară largă.

Xenobiotice și producție de autoanticorpi

Xenobioticele par să se intersecteze cu genetica, organisme patogene şi alţi factori dietetici şi de mediu pentru a stimula producţia de autoanticorpi şi autoimunitatea. Anumite xenobiotice pot fi deosebit de toxice atât pentru pacienţii cu PR, cât şi pentru persoanele cu risc de RA din cauza metabolismului afectat în căile de acetilare. Un singur factor de risc genetic, polimorfismul N-acetiltransferazei 2, afectează atât acetilarea xenobioticelor, cât şi susceptibilitatea individuală la RA.50 De asemenea, prezice severitatea bolii: genotipul acetilator lent este asociat cu un risc de 4,39 ori mai mare de RA erozivă decât tipurile rapide.51

Alte toxine par, de asemenea, să inducă răspunsuri autoimune similare la pacienţii susceptibili genetic. Toxinele bacteriene, cum ar fi streptokinaza şi proteinele de şoc termic, se pot lega de enzimele mucoasei şi pot stimula producţia de autoanticorpi împotriva peptidelor şi antigenelor tisulare. Streptokinaza, gliadina, cazeina (o proteină din lapte) şi etilmercurul (adjuvantul vaccinului din timerosal) se leagă de diferiţi receptori limfocitari şi antigene tisulare, producând neoantigene care pot induce producerea de autoanticorpi reactivi încrucişaţi.53

Permeabilitatea intestinală anormală

Persoanele cu RA au o permeabilitate intestinală mai mare la antigenele dietetice şi bacteriene, precum şi modificări ale florei bacteriene.54-56 Inflamaţia cronică a intestinului poate provoca permeabilitate intestinală crescută şi este asociată cu inflamaţia articulaţiilor.57 Reacţiile alimentare adverse şi endotoxinele bacteriene58 pot contribui foarte mult la inflamaţia cronică a intestinului; mai mult decât atât, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) care sunt prescrise în mod obişnuit pentru RA pot, de asemenea, exacerba acest lucru.59 Cu toate acestea, inflamaţia şi permeabilitatea intestinală crescută apar şi în AR independent de utilizarea AINS.60 Acest „intestin permeabil" facilitează translocarea antigenelor dietetice şi derivate din intestin9,57 şi în flora bacteriană, limfatică şi intestinului bacterian, mezenteric şi limfatic. rinichi.61 Împreună cu disbioza şi creşterea excesivă bacteriană, permeabilitatea intestinală crescută la endotoxine bacteriene şi antigene alimentare poate produce activarea imună şi complexele imune circulante, dintre care multe au fost recuperate în lichidul sinovial şi ar putea contribui la inflamarea şi degenerarea articulaţiilor.

Niveluri scăzute de androgeni

Androgenii şi progesteronul sunt inhibitori naturali ai sistemului imunitar şi par a fi implicaţi în apoptoza celulelor imunitare activate.62 Niveluri cronice scăzute de testosteron şi dehidroepiandrosteron (DHEA), un inhibitor cunoscut al citokinelor datorită inhibării factorului nuclear kappa B, au fost găsite în faza incipientă şi au demonstrat un efect pozitiv de înlocuire a testosteronului. la pacienţii de sex masculin cu RA, scăderea titrurilor de RF, numărul de articulaţii afectate şi utilizarea AINS.66 Deşi DHEA la 200 mg/zi sa dovedit a fi eficientă pentru LES într-un studiu randomizat, controlat67, un alt studiu mic deschis, care a implicat 11 pacienţi vârstnici cu RA care luau medicamente antireumatice, la suplimentarea DHEA68 cu aceleaşi doze de testosteron, a găsit puţine beneficii de la

DHEA68 şi DHEA. ar putea fi necesar să fie modulat împreună cu estrogenii pentru a fi eficient în mod optim în PR. Inflamaţia cronică şi creşterea TNF-a promovează conversia testosteronului în estrogen prin stimularea activităţii aromatazei,69 şi un raport androgen:estrogen redus a fost identificat atât la pacienţii cu PR, cât şi la bărbaţi.70

Niveluri anormale de estrogen

Spre deosebire de androgeni, estrogenii pot fi implicaţi în susţinerea activităţii inflamatorii a celulelor T activate62 şi a imunităţii umorale.71 S-a constatat că nivelurile de estradiol sunt mai mari la pacienţii cu RA decât la control şi sunt puternic şi pozitiv asociate cu indici de inflamaţie. Femeile au un raport androgeni:estrogeni mai mic şi, la 2 şi 5 ani, au avut o boală mai severă, precum şi cu 16% până la 22% mai puţine remisii decât bărbaţii. Acest efect nu a putut fi explicat prin alte diferenţe între grupuri, inclusiv durata bolii, vârsta şi tratamentele utilizate.71

P DIAGNOSTIC

Cele mai frecvent utilizate criterii în diagnosticul RA au fost cele emise de Colegiul American de Reumatologie (ACR) în 1987; totuşi, sensibilitatea şi specificitatea acestor criterii sunt scăzute, în special în boala precoce.72 Deoarece diagnosticul mai devreme permite un tratament mai devreme şi mai agresiv, care poate duce la rezultate mai bune,73 ACR s-a angajat într-o iniţiativă comună cu Liga Europeană Împotriva Reumatismului pentru a crea noi linii directoare care să clasifice RA definită pe baza prezenţei sinovitei, fără un scor alternativ de cel puţin o explicaţie articulară6. grilă cu patru niveluri (vezi Tabelul 205-1).74

Constatări de laborator

Factorul reumatoid

RF este alcătuit dintr-un grup de anticorpi, de obicei IgM, care leagă fragmentul Fc al IgG. Deşi este prezent la 70% până la 80% dintre pacienţii cu PR, o varietate de afecţiuni pot cauza creşteri ale RF, iar 4% dintre indivizii aparent sănătoşi sunt de asemenea pozitivi.2 În ciuda sensibilităţii şi specificităţii relativ scăzute a testului RF, acesta este

TABELUL 205-1 Criterii de clasificare pentru reumatoizi

Artrită

Implicarea comună: Selectaţi cel cu cea mai mare valoare a punctelor

Date de la Aletaha D, Neigi T, Silman A, et al. 2010 Criterii de clasificare a artritei reumatoide: un colegiu american de pheumatologie/liga europeană împotriva reumatismului iniţiativa colaborativă 62, nr. 9 (sept 2010): 2569-81.

Anticorpi anti-peptidici citrulinizaţi

Anticorpii anti-CCP au apărut ca un indicator mult mai specific al RA decât RF, precum şi un predictor mai bun al evoluției clinice. În timp ce sensibilitatea testării anticorpilor anti-CCP este similară cu cea a RF (70%-80%), specificitatea sa este mai mare de 95%.2 Aceşti autoanticorpi, la fel ca şi RF, au fost identificaţi cu până la 10 ani înainte de diagnostic76, iar prezența lor anunță o boală mai agresivă şi un prognostic mai prost. anti-CCP, RF, ambele sau niciunul.

Rata de sedimentare a eritrocitelor şi proteina C-reactivă

ESR şi CRP sunt reactanţi în fază acută care devin crescute în timpul inflamației active. Deşi nu sunt specifice PR, acestea sunt utile în confirmarea diagnosticului şi monitorizarea activității bolii şi a răspunsului la tratament. Deoarece pacienţii cu PR prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare77, CRP în special este un marker util al riscului cardiovascular, de asemenea.

Alte anomalii de laborator

Anemia, de obicei normocitară şi normocromă sau hipocromă, este destul de frecventă în PR şi în bolile inflamatorii cronice în general. Deşi nivelul de fier seric şi capacitatea totală de legare a fierului sunt de obicei scăzute, fierul suplimentar nu are valoare şi poate promova de fapt daune suplimentare din cauza radicalilor liberi. Deoarece feritina serică este un reactant în fază acută, rezervele de fier pot apărea fals crescute în PR atunci când VSH şi/sau CRP sunt crescute.78 Anticorpii antinucleari pot fi prezenţi, dar la niveluri mai mici decât în LES.2 Aspirația articulară nu este necesară pentru a diagnostica RA, dar poate fi necesară pentru a exclude artropatiile cristaline sau artritele septice.

Alte teste de diagnosticare

Este important să reţineţi că unele alte afecțiuni pot imita RA şi ar trebui excluse înainte de a se pune un diagnostic. Acestea includ deficiența de vitamina D, hemocromatoza, hipotiroidismul şi infecții precum boala Lyme şi hepatita B şi C. Alte teste de luat în considerare includ următoarele:

Profiluri hormonale: DHEA-S, testosteron şi estradiol

Alergii alimentare: vezi capitolul 15

Testul lactuloză-manitol: vezi capitolul 20

Testul respirator cu hidrogen-metan: vezi capitolul 10

Testarea scaunului pentru funcția digestivă şi flora intestinală: vezi capitolul 27

Testarea urinei: vezi capitolul 28

Evaluarea toxicității: vezi capitolul 53

P TERAPIA MEDICALĂ STANDARD

Terapia medicală standard este limitată de dependența excesivă de terapiile farmacologice și se concentrează pe suprimarea procesului bolii și a simptomelor sale, mai ales controlând inflamația și radicalii liberi care mediază leziunile articulare79, în timp ce nu reușește să abordeze cauzele complexe de bază ale acestei boli. Efectele și efectele secundare ale acestor medicamente exacerba mulți factori care contribuie la procesul bolii și prezintă riscuri semnificative de morbiditate și mortalitate. Terapiile farmacologice se împart în general în trei categorii: AINS, medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD) și terapii biologice. Abordările nonfarmacologice includ reducerea stresului articular, terapia fizică și ocupațională și chirurgia.2

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și inhibitori de ciclooxigenază

De obicei, implementate înainte de diagnosticarea oficială1, AINS sunt medicamente antiinflamatorii și analgezice de primă linie care suprimă simptomele, în același timp accelerează factorii care promovează procesul bolii. AINS pot inhiba formarea condrocitelor și cartilajului80 și promovează condroliza și distrugerea articulațiilor.81 În plus, ele promovează mai mulți factori despre care se crede că contribuie la patogenia RA prin creșterea hiperpermeabilității tractului gastro-intestinal82, disbioza,83 radicalii liberi în lichidul sinovial,84,84. reacții adverse gastrointestinale grave – inclusiv ulcere, hemoragie și perforație – care au dus, conform unui studiu, la 107.000 de spitalizări și 16.500 de decese într-un an numai în rândul pacienților cu artrită.86

Pentru a atenua această toxicitate GI masivă, AINS sunt uneori administrate concomitent cu medicamente de blocare a acidului. Aceste medicamente ajută la atenuarea leziunilor GI superioare, dar nu protejează de hipoclorhidria iatrogenă care rezultă, care este un factor cauzator în SIBO,87 încă un alt factor care contribuie la patogenia RA. O altă modalitate de a proteja tractul gastro-intestinal este utilizarea inhibitorilor selectivi ai ciclooxigenazei-2. Deși au un profil de siguranță GI mult îmbunătățit în comparație cu AINS neselective, ele pot să nu protejeze complet tractul gastrointestinal inferior de leziuni88 și sunt asociate cu evenimente cardiovasculare adverse.89 Deoarece pacienții cu PR prezintă deja un risc crescut de boli cardiovasculare, aceste medicamente pot să nu fie adecvate pentru utilizare generală la această populație. riscul de insuficienta renala.91

Corticosteroizi

Medicamentele cu corticosteroizi sunt în general rezervate pacienților care nu răspund la terapia cu AINS. Prin blocarea răspunsului inflamator, inclusiv producerea și secreția de mediatori inflamatori, cum ar fi histamina, prostaglandinele și leucotrienele, acestea suprimă nu numai inflamația, ci și răspunsul imun normal. Acestea pot fi de mare beneficiu în gestionarea simptomelor acute, dar devin problematice în cazul utilizării pe termen lung. Corticosteroizii sunt asociați cu infecții grave mai frecvente (cele care necesită spitalizare)92 și cu o mortalitate crescută. Chiar și dozele mici (până la 7,5 mg prednison sau echivalent) prezintă un risc crescut de infecție și deces atunci când sunt utilizate pe termen lung. Un studiu a constatat că riscul de mortalitate a crescut cu 14% după 1 an și

49% după mai mult de 10 ani de utilizare, în comparaţie cu starea pacienţilor cu PR care nu fuseseră trataţi cu doze mici de corticosteroizi.93

Efectele secundare frecvente ale corticosteroizilor pe termen lung la doze mai mari pun în discuţie utilizarea lor, deoarece exacerbează manifestările RA în sine. Efectele secundare includ condrotoxicitatea,94 osteoporoza,95 permeabilitate intestinală crescută,96 şi boli cardiovasculare97, precum şi un risc crescut de infarct miocardic. În plus, riscul de ulcer peptic şi sângerare gastrointestinală la pacienţii care utilizează deja AINS este exacerbat de corticosteroizi.3 Insomnia este, de asemenea, un efect secundar, iar pacienţii cu PR sunt mai susceptibili la insomnie decât populaţia generală.98 De fapt, un studiu a concluzionat că oboseala experimentată de pacienţii cu RA poate fi mai mult cauzată de fragmentarea somnului decât de un simptom constituţional al depresiei în sine. prednison şi este, de asemenea, comună în rândul pacienţilor care se confruntă cu dureri cronice cauzate de boli precum RA. Pacienţii cu PR care suferă de depresie au rezultate mai proaste100 decât cei care nu sunt depresivi, contraindicând astfel şi mai mult utilizarea corticosteroizilor.

Medicamente antireumatice modificatoare de boli sintetice

Odată rezervate pentru cazurile severe, medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sunt acum utilizate ca terapii de primă linie conform ghidurilor de tratament convenţionale. Metotrexatul este cel mai frecvent utilizat medicament, cu cel mai bun echilibru între eficacitate şi toxicitate.101 Folosit iniţial ca agent chimioterapeutic, acest agent exercită un efect imunosupresor prin scăderea producţiei de globule albe. Efectele secundare mai severe ale metotrexatului includ ulceraţia gastrointestinală, suprimarea severă a măduvei osoase, infecţii frecvente, risc crescut de cancer şi leziuni ale plămânilor, ficatului şi rinichilor. Alte medicamente din această clasă - inclusiv hidroxiclorochina (Plaquenil), azatioprină, ciclofosfamidă şi leflunomidă - au reacţii adverse similare şi uneori mai severe. Este posibil ca mulţi pacienţi să nu continue terapia pe termen lung cu orice DMARD dincolo de primii câţiva ani din cauza efectelor adverse sau a lipsei de eficacitate. Cu toate acestea, există dovezi că începerea unui DMARD în primele 3 luni de la diagnosticare este asociată cu un risc scăzut de eroziune articulară. Prin urmare, pacienţii care prezintă un diagnostic de RA vor fi cel mai adesea pe DMARD, individual sau din ce în ce mai mult în combinaţie, şi poate medicamente suplimentare pentru a-şi gestiona efectele secundare.

Medicamente antireumatice modificatoare de boli biologice

Agenţii biologici mai noi includ antagonişti de TNF-a, cum ar fi infliximab, etanercept şi adalimumab. Alţi membri ai acestei clase includ tocilizumab, un inhibitor de interleukine şi abatacept, un medicament care acţionează asupra limfocitelor T. Conform unui articol de revizuire recent,102 aceste medicamente nu sunt mai eficiente decât metotrexatul atunci când sunt utilizate ca monoterapie. Cu toate acestea, în aproximativ 10 studii comparative analizate, combinaţia de antagonişti ai TNF-a cu metotrexat a fost mai eficientă decât metotrexatul în monoterapie, în special în PR iniţial severă. Anchetatorii nu au găsit nicio dovadă fermă că alte combinaţii de medicamente ar fi mai eficiente decât acestea. Din

păcate, remisiunea fără medicamente este încă foarte rar atinsă şi majoritatea pacienţilor prezintă o activitate mai mare a bolii la întreruperea terapiei.103

Mulţi pacienţi vor experimenta o îmbunătăţire semnificativă în câteva săptămâni. Cu toate acestea, blocarea TNF-a fără a aborda condiţiile care au creat dezechilibrul duce la consecinţe pe termen lung, cum ar fi sepsisul şi pneumonia şi un risc crescut de reactivare a tuberculozei.104 Un mediator inflamator puternic, TNF-a este, de asemenea, o parte critică a apărării gazdei împotriva anumitor Q.

agenţi patogeni. Pentru toţi pacienţii care utilizează inhibitori de TNF-a, vigilenţă pentru r

sunt necesare hipersensibilităţi, anemii, infecţii şi malignitate. Un alt studiu a mai arătat o activitate aterosclerotică accelerată.105 Studiile de urmărire pe termen lung nu depăşesc 2 ani; cu toate acestea, riscul de efecte adverse severe este probabil mai mare în cazul combinaţiilor de medicamente.105

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

RA este o afecţiune multifactorială care necesită o abordare terapeutică cuprinzătoare care să abordeze toţi factorii cunoscuţi a fi implicaţi în procesul bolii inflamatorii. Cel mai important în această abordare este utilizarea dietei.

Dieta

Studiile asupra populaţiei au demonstrat că RA este mai puţin frecventă în societăţile care favorizează o dietă mai „primitivă" şi se găseşte la rate mai mari în societăţile care consumă aşa-numita dietă occidentală.106 O dietă

de alimente organice integrale, bogate în legume şi fibre şi sărace în zahăr, carne, carbohidraţi rafinaţi, grăsimi saturate şi aditivi pare să ofere o oarecare protecţie împotriva dezvoltării RA şi promiţătoare în tratamentul acesteia.107-110.

Reacţii adverse la alimente

S-a demonstrat că eliminarea alimentelor reactive oferă beneficii semnificative unor persoane cu RA.111-114 Cele mai frecvente factori declanşatori într-un studiu au inclus porumb (56%), grâu (54%); bacon/ porc (39%); portocale (39%); lapte şi ovăz (37%); secară (34%); ouă, carne de vită şi cafea (32%); malţ (27%); brânză şi grapefruit (24%); roşii (22%); arahide şi trestie de zahăr (20%); unt, miel, soia şi lămâie (17%). Nouăsprezece la sută dintre participanţii care au continuat să evite alimentele reactive au rămas bine fără medicamente pentru perioade de urmărire de până la 5 ani.115 Eliminarea şi provocarea dietei este o metodă de identificare a alimentelor care declanşează, care poate fi diferită pentru fiecare pacient. Unele studii care nu reuşesc să arate niciun beneficiu din intervenţia alimentară oferă întregului grup experimental aceeaşi dietă „hipoalergenică", nu una personalizată pentru sensibilitatea sau sensibilităţile specifice fiecărui participant. Un astfel de grup de anchetatori a concluzionat că „datele noastre nu sunt în contradicţie cu

posibilitatea ca manipulările dietetice individualizate să fie benefice pentru pacienţii selectaţi cu boală reumatică."116

Postul terapeutic

Pacienţii cu RA au beneficiat istoric de post. Posturile de scurtă durată de 3 până la 5 zile sunt recomandate în timpul crizelor acute pentru a induce o reducere substanţială a durerii articulare, umflarea, rigiditatea matinală şi alte simptome ale RA.117 Este o metodă evidentă pentru eliminarea alimentelor reactive, dar are efecte care se extind dincolo de evitarea alergenilor. Postul creşte DHEA-S seric şi scade IL-6 seric, CRP, VSH şi activitatea bolii118; are, de asemenea, un efect favorabil asupra permeabilităţii intestinale.119 Sucul, bulionul şi posturile cu apă de durată mai lungă, de până la 10 zile, s-au dovedit a fi de asemenea eficiente. Postul strict cu apă trebuie făcut numai sub supraveghere medicală directă. (Pentru o discuţie completă, vezi capitolul 37.)

Dieta vegetariană

Un studiu controlat de 13 luni a început cu un post de 7 până la 10 zile înainte de a trece la o dietă vegetariană.120 Postul a constat din ceaiuri de plante, usturoi, bulion de legume, un decoct de cartofi şi pătrunjel şi sucuri de morcov, sfeclă şi ţelină. Dieta a fost urmată de o reintroducere sistematică a unui singur aliment la fiecare 2 zile cu eliminarea alimentelor care agravau simptomele RA. Grupul de tratament a arătat îmbunătăţiri semnificative în comparaţie cu martorii, iar aceste îmbunătăţiri au fost menţinute la o urmărire de 1 an la acei pacienţi care încă menţin dieta. Acest studiu a susţinut rezultatele pozitive observate în studiile anterioare privind postul pe termen scurt urmat de o dietă vegetariană121'123, iar punerea în comun a acestor date într-o revizuire sistematică a arătat efecte benefice semnificative statistic şi clinic pe termen lung.124 Dincolo de eliminarea alergiilor, dietele vegetariene sunt, de asemenea, asociate cu un aport mai mare de fibre şi scăderea florei intestinale37 mirabilis,125 mai puţin SIBO şi o îmbunătăţire a simptomatologiei RA.40 Alte modificări au inclus aportul crescut de potasiu, care poate duce la îmbunătăţirea biosintezei şi eliberarea de cortizol126, precum şi la un profil favorabil de acizi graşi şi la creşterea aportului de antioxidanţi.

Dieta mediteraneană

Pacienţii cu RA stabilită într-un studiu au obţinut o reducere a activităţii inflamatorii, o creştere a funcţiei fizice şi o îmbunătăţire a vitalităţii în 12 săptămâni cu o dietă mediteraneană.127 Bogata în alimente proaspete sezoniere derivate din plante, dieta mediteraneană este similară cu dieta vegetariană, cu adaos de peşte şi carne de pasăre, carne roşie scăzută până la moderată, lactate şi ulei de măsline ca sursă principală de ulei de măsline şi vin roşu. tipurile de grăsimi alimentare pot fie atenua, fie agrava RA129 prin influenţarea metabolismului eicosanoid. Atât dieta vegetariană, cât şi cea mediteraneană sunt în mod inerent sărace în grăsimi saturate şi acid arahidonic, precursorul prostaglandinelor şi leucotrienelor inflamatorii din seria 2 şi bogate în acid gamma-linolenic (GLA) şi acid a-linolenic (ALA), precursorii prostaglandinelor antiinflamatorii din

seria 1 şi seria 3. Consumul de peşti de apă rece, cum ar fi macroul, heringul, sardinele şi somonul, care sunt bogate în acid eicosapentaenoic (EPA) şi acid docosahexaenoic (DHA), promovează şi mai mult eicosanoidele antiinflamatorii. Un studiu de caz-control bazat pe populaţie al femeilor care trăiesc în zona Seattle a comparat consumul de peşte în 324 de cazuri de PR cu 1245 de cazuri de control.130 Consumul de peşte la grătar sau la cuptor a fost asociat cu un risc scăzut de RA dependent de doză. Acest lucru poate explica unele dintre efectele antiinflamatorii ale dietei mediteraneene, care include peşte, dar relativ puţină carne. Prin excluderea cărnurilor, acidul arahidonic proinflamator nu este doar eliminat din dietă, ci şi un potenţial alergen alimentar: mai multe studii au constatat că pacienţii cu PR sunt de obicei alergici la carne, în special la carne de vită şi porc.115,131,132. a redus rigiditatea matinală şi a îmbunătăţit evaluarea pacientului a bolii globale.133 În plus, aceste efecte par să fie sinergice cu uleiurile de peşte.

Antioxidanţi dietetici

Producţia continuă de radicali liberi în articulaţiile artritice promovează degenerarea articulaţiilor, epuizează sistemele antioxidante şi poate cauza nivelurile scăzute de antioxidanti observate frecvent la pacienţii cu PR.134 Importanţa consumului unei diete bogate în fructe şi legume proaspete în tratamentul alimentar al RA nu poate fi exagerată. Acestea sunt cele mai bune surse de antioxidanţi, cum ar fi vitamina C, beta-carotenul, vitamina E, seleniul şi bioflavonoidele, toate care promovează articulaţiile sănătoase prin neutralizarea inflamaţiei şi susţinând structurile de colagen. Antioxidanţii lucrează împreună în mod sinergic, cum ar fi nevoia de vitamina C pentru a regenera vitamina E, iar acest lucru poate explica de ce recenziile sistematice nu au descoperit ca suplimentele unice antioxidante sunt eficiente, dar au documentat beneficii pentru dietele bogate în antioxidanţi.135 Conţinutul de antioxidanţi al dietelor vegetariene şi mediteraneene contribuie aproape sigur la eficacitatea acestora în tratarea RA. (Pentru mai multe informaţii, vezi capitolul 108.)

Suplimente nutritive

Acid gamma-linolenic

Uleiurile de primulă, coacăze negre şi borage conţin GLA, un acid gras omega-6 care acţionează ca un precursor al prostaglandinelor antiinflamatoare din seria 1. Deşi un studiu a arătat că suplimentarea pe termen lung cu GLA a produs o creştere paradoxală a nivelurilor de acid arahidonic din ţesut, în timp ce a scăzut nivelurile tisulare de EPA,136 GLA pare să ofere totuşi suport antiinflamator în PR. Într-un studiu dublu-orb, 37 de pacienţi cu RA au primit fie GLA (1,4 g/zi) fie placebo timp de 24 de săptămâni. Suplimentarea GLA a redus numărul articulaţiilor sensibile cu 36%, scorul articulaţiilor sensibile cu 45%, numărul articulaţiilor umflate cu 28% şi scorul articulaţiilor umflate cu 41%.137 În schimb, niciun pacient din grupul placebo nu a prezentat îmbunătăţiri semnificative cu privire la nicio măsură. Subiecţii din studiu au continuat, totuşi, să ia medicamente antiinflamatoare, care ar fi putut masca o modificare a nivelurilor de acid arahidonic şi EPA sau au acţionat sinergic cu GLA. În orice caz, două recenzii

recente138,139 au găsit îmbunătăţiri semnificative statistic ale durerii şi ale funcţiei globale pentru GLA din datele reunite din trei studii controlate randomizate. Deşi anchetatorii au subliniat necesitatea mai multor studii, concluziile lor în favoarea GLA au fost chiar mai puternice decât cele pentru uleiul de peşte.

Acizi graşi Omega-3

Cele mai bogate surse de uleiuri omega-3 sunt peştele de apă rece şi uleiul de seminţe de in. ALA din uleiul de in trebuie convertit enzimatic în EPA şi DHA pentru a exercita un efect antiinflamator. Deşi mai multe studii au arătat că uleiul din seminţe de in nu este la fel de eficient ca uleiul de peşte, aceste studii nu au reuşit să abordeze zincul (un cofactor pentru delta-6-desaturaza) şi acizii graşi omega-6. de acid linoleic şi abordând deficienţa de zinc subiacentă, creşte nivelurile tisulare de EPA într-o măsură comparabilă cu efectele suplimentării cu ulei de peşte.142 Mai multe studii pe oameni şi pe animale au demonstrat că suplimentarea cu ulei de in poate inhiba reacţia autoimună, precum şi uleiul de peşte.143

Suplimentarea cu uleiuri de peşte ocoleşte metabolismul acidului a-linolenic prin furnizarea directă de EPA şi DHA preformate. Multe studii publicate au documentat eficacitatea uleiului de peşte.144-149 Deoarece inhibă competitiv COX-2, care este supraexprimat în sinoviul RA, s-a demonstrat în studii randomizate suplimentarea că scade utilizarea pe termen lung a AINS.150 O revizuire recentă, care a inclus trei meta-analize ale uleiului de peşte, a concluzionat că există puţine dovezi convingătoare ale beneficiului RA, rigiditate sau mai scurtă dimineaţa. articulaţii umflate, mai puţină durere articulară, mai puţină oboseală şi markeri serici redusi ai inflamaţiei, cum ar fi CRP, IL-1f, TNF-a şi LTB4.151 Suplimentele pot fi consumate timp de cel puţin 12 săptămâni la o doză zilnică minimă de 3 g de EPA şi DHA combinate înainte ca efectele să devină evidente, riscul ca uleiul de peşte să devină mai evident, 152. Este important să alegeţi un produs care a fost testat riguros pentru contaminanţi, cum ar fi metale grele, bifenili policloruraţi, dioxine şi peroxizi lipidici, sau vă puteţi baza pe peşte de apă rece şi ulei de seminţe de in pentru uleiurile omega-3, mai degrabă decât capsulele de ulei de peşte, pentru a ajuta la evitarea acestor toxine.153-153-15.

Suplimente multivitamine/Multiminerale

Probele de sânge şi/sau ţesut de la pacienţii cu PR indică faptul că aceşti pacienţi au deficit de mulţi nutrienţi, inclusiv magneziu, acid folic, vitamina B12,156, vitamina B6,157 zinc,158 şi seleniu.159,160 Mulţi factori pot contribui la acest lucru, inclusiv scăderea aportului de nutrienţi din dietă în rândul pacienţilor cu RA,161 scăderea absorbţiei intestinale, creşterea absorbţiei antioxidante din cauza creşterii nivelului de utilizare a substanţelor antioxidante, stres şi excreţie crescută de nutrienţi din cauza stresului şi a medicamentelor. Studiile sunt puţine la număr şi au produs rezultate contradictorii, iar revizuirile sistematice nu au reuşit să demonstreze beneficiul suplimentării nutrienţilor individuali, dar este aproape sigur cazul că o afecţiune multifactorială, cum ar fi RA necesită o abordare cu mai multe faţete a tratamentului, mai degrabă decât o monoterapie cu nutrienţi. Pare rezonabil, sigur şi, cel puţin ipotetic, eficient să abordeze deficienţele mai multor nutrienţi simultan. Următoarele

sunt nutrienţi specifici de luat în considerare care s-au dovedit a fi deficitare şi/sau benefice în unele studii clinice cu RA.

Seleniu şi vitamina E

Un cofactor mineral important pentru glutation peroxidază şi tioredoxin reductază, seleniul este deosebit de important pentru reducerea producţiei de prostaglandine inflamatorii şi leucotriene şi controlul leziunilor tisulare datorate radicalilor liberi. Studiile clinice nu au demonstrat îmbunătăţiri de la suplimentarea cu seleniu în PR; cu toate acestea, un studiu clinic a indicat că seleniul combinat cu vitamina E a avut un efect pozitiv.162 Într-un alt studiu randomizat controlat, pacienţii deja diagnosticaţi cu PR care au primit 600 mg vitamina E de două ori pe zi au prezentat o reducere semnificativă a durerii, dar nicio modificare a indicilor clinici şi biochimici ai inflamaţiei163.

Zinc

Un cofactor pentru delta-6-desaturaza, enzima care limitează viteza în metabolismul acizilor graşi omega-3, deficienţa de zinc este asociată cu conversia slabă a ALA din uleiul de in în EPA şi DHA. Deficienţa este frecventă la pacienţii cu RA, ceea ce îi poate predispune la o inflamaţie crescută din cauza metabolismului eicosanoid afectat. Nivelurile de zinc din plasmă sunt invers corelate cu ESR, CRP, IL-1 f şi TNF-a.165 Zincul are, de asemenea, efecte antioxidante şi este un cofactor al enzimei superoxid dismutază (cupru-zinc SOD). Pacienţii care utilizează corticosteroizi pot prezenta un risc crescut de deficienţă de zinc, deoarece s-a demonstrat că aceste medicamente scad zincul plasmatic şi cresc zincul urinar.166 Mai multe studii au demonstrat un uşor efect terapeutic al suplimentării cu zinc la pacienţii cu PR167-169.

Mangan şi Superoxid Dismutază

Manganul funcţionează într-o formă diferită a enzimei antioxidante superoxid dismutază (mangan SOD). SOD care conţine mangan este deficitar la pacienţii cu RA.170 Forma injectabilă a acestei enzime s-a dovedit a fi eficientă în tratamentul RA171; cu toate acestea, nu a fost demonstrat că suplimentarea orală afectează nivelurile de SOD în ţesuturi.172 Ceea ce a fost stabilit este că suplimentarea orală cu mangan creşte activitatea SOD.173 Deşi nu au fost efectuate studii clinice pentru a determina eficacitatea manganului în tratamentul RA, acesta pare să fie indicat pe baza Q.

nivelurile scăzute observate la pacienţii cu RA, precum şi biochimie

funcţii cal.

Vitamina C

Un antioxidant important, concentraţiile de vitamina C în globulele albe şi plasmă sunt semnificativ scăzute la pacienţii cu RA.174 Suplimentarea cu vitamina C creşte activitatea SOD, reduce nivelul histaminei şi oferă acţiune antiinflamatoare.175,176 Un studiu de intervenţie cu o dietă mediteraneană a arătat o corelaţie negativă între nivelurile plasmatice

de vitamina C şi activitatea bolii PR177; acest lucru a fost coroborat de un alt studiu care a constatat o corelaţie inversă între nivelurile de vitamina C şi CRP.178

Acid pantotenic

S-a raportat că nivelurile de acid pantotenic din sângele întreg sunt mai scăzute la pacienţii cu PR decât la martorii normali şi sunt invers corelate cu activitatea bolii.179 Corectarea acestor niveluri scăzute aduce o anumită atenuare a simptomelor RA. Într-un studiu dublu-orb, s-a observat o îmbunătăţire subiectivă a simptomelor RA la pacienţii care au primit 2 g/zi de pantotenat de calciu.

Piridoxina (vitamina B6)

Există o relaţie clară între nivelurile serice scăzute de piridoxal 5'-fosfat şi indicatorii inflamatori ai RA. Un studiu transversal a constatat că nivelurile de vitamina B6 din plasmă au fost mai scăzute la pacienţii cu niveluri ridicate de VSH şi CRP, care au avut, de asemenea, mai multe dizabilităţi, dureri, oboseală şi articulaţii umflate.181 Această circumstanţă nu a fost atribuită deficienţei de aport, ci mai degrabă proceselor inflamatorii cronice în curs. Într-un studiu separat, 182 niveluri mai ridicate de homocisteină au fost, de asemenea, observate şi corelate cu un nivel scăzut de vitamina B6 la pacienţii cu PR, în concordanţă cu riscul crescut de boli cardiovasculare observat la aceşti pacienţi.

Cupru

Purtarea brăţărilor de cupru a fost un remediu popular de lungă durată care pare să aibă un anumit sprijin ştiinţific, aşa cum este descris într-un studiu dublu-orb efectuat în Australia. Se presupune că cuprul este absorbit prin piele şi este chelat cu un alt compus care poate exercita acţiune antiinflamatoare.183 Salicilatul de cupru este o formă de aspirină care dă rezultate mai bune în reducerea durerii şi inflamaţiei decât preparatele standard cu aspirina la pacienţii cu RA.184,185 Cuprul este, de asemenea, utilizat în SOD cupru-zinc. Deficienţa poate duce la o susceptibilitate semnificativă la deteriorarea radicalilor liberi ca urmare a scăderii nivelului de SOD. Cu toate acestea, un aport excesiv de cupru poate fi dăunător datorită capacităţii sale de a se combina cu peroxizii şi de a deteriora ţesuturile articulare.186

Vitamina D

Vitamina D este un hormon steroid care prezintă proprietăţi imunoreglatoare şi antiinflamatorii. Dovezile epidemiologice indică o asociere semnificativă între deficitul de vitamina D şi o incidenţă crescută a mai multor boli autoimune, inclusiv RA.187 Un studiu a identificat niveluri mai scăzute de vitamina D şi o incidenţă mai mare a RA în ţările din nordul Europei în comparaţie cu ţările din sudul Europei. În ambele părţi ale Europei, totuşi, nivelurile scăzute de 25(OH)D3 au fost corelate semnificativ cu o simptomatologie mai gravă a RA.188 În plus, un aport ridicat de vitamina D este asociat cu un risc scăzut de RA.189

Vitamina D joacă, de asemenea, un rol important în metabolismul normal al calciului. Un studiu care a implicat 147 de femei, cu vârsta medie de 50,9 ani, a constatat că 13% aveau niveluri de vitamina D sub pragul pentru osteomalacie cu deficit de vitamina D.190 În timpul iernii, 73% aveau concentraţii serice sub intervalul normal. Autorii sugerează că există o perturbare a metabolismului vitaminei D în PR care ar putea juca un rol în osteoporoza asociată cu RA.

Enzime pancreatice şi acid clorhidric

Digestia afectată din secreţia inadecvată a enzimelor pancreatice şi/sau acid clorhidric, care este frecventă la pacienţii cu RA, poate contribui major la procesul bolii.191,192 Pe lângă asimilarea proastă a nutrienţilor ingeraţi, moleculele alimentare incomplet digerate pot fi absorbite inadecvat, stimulând un răspuns imun. Într-un studiu, 80% dintre pacienţii cu RA netrataţi au avut debitul maxim de acid gastric redus.193 Acidul gastric joacă, de asemenea, un rol în imunitatea pasivă, iar pacienţii hipoclorhidric sau aclorhidric pot fi predispuşi la SIBO. Jumătate dintre pacienţii cu PR dintr-un studiu care aveau secreţie inadecvată de acid clorhidric au avut şi SIBO, iar restabilirea pH-ului gastric poate ajuta la rezolvarea creşterii excesive.39

Dincolo de rolul lor fiziologic în digestie, enzimele pancreatice pot oferi beneficii suplimentare atunci când sunt luate între mese. În mod specific, s-a demonstrat că proteazele din pancreatină reduc nivelurile circulante ale complexelor imune în PR şi alte boli autoimune.194,195 Deoarece îmbunătăţirile clinice corespund de obicei cu scăderi ale nivelurilor complexelor imune, suplimentarea cu enzime proteolitice este adesea justificată. (Pentru mai multe informaţii, vezi capitolul 111.)

Probioticele

Suplimentarea cu probiotice este imunomodulatoare. Organismele comensale interacţionează cu receptorii Toll-like din mucoasa intestinală pentru a promova toleranţa imună şi formarea de celule T reglatoare, blocând în acelaşi timp NF-kappaB, inflamaţia şi alergiile. Aceste efecte la pacienţii cu RA pot fi specifice tulpinii.196 Un studiu uman la scară mică asupra Lactobacillus rhamnosus GG nu a arătat un beneficiu clinic,197 totuşi, un studiu recent asupra Bacillus coagulans GBI-30, 6080, a produs o îmbunătăţire semnificativă statistic a scalei durerii în comparaţie cu placebo. Tratamentul a dus, de asemenea, la o îmbunătăţire mai mare a evaluării globale a pacientului, a dizabilităţii autoevaluate, a CRP, a capacităţii de a merge 2 mile şi a participării la activităţile zilnice.198 Probioticele, prebioticele şi/sau compuşii antimicrobieni pot fi indicate în cazurile de disbioză şi SIBO pe lângă modificarea dietei. (Pentru mai multe informaţii, consultaţi capitolele 115 şi 116.)

Medicamente botanice

Multe substanţe botanice au acţiune antiinflamatoare semnificativă şi sunt utile în tratamentul RA. Sugestiile făcute aici reprezintă unele dintre cele mai populare şi mai bine cercetate dintre aceste medicamente botanice.

Curcuma longa

Curcumina, pigmentul galben al Curcuma longa (turmericul), exercită efecte antiinflamatorii şi antioxidante excelente199'204 şi s-a dovedit a fi la fel de eficace ca cortizonul sau fenilbutazona în modelele de inflamaţie acută. Ţintele moleculare includ factori de transcripţie (de exemplu, NF-kappaB, PPAR-gamma), enzime (de exemplu, COX-2, 5-LOX) şi citokine (de exemplu, TNF-a, IL-1, IL-6). căi.

Un studiu clinic dublu-orb a comparat curcumina (1200 mg/zi) cu fenilbutazona (300 mg/zi) la pacienţii cu PR.206 Îmbunătăţirile în ceea ce priveşte durata rigidităţii matinale, timpul de mers şi umflarea articulaţiilor au fost comparabile în ambele grupuri. În plus, deşi fenilbutazona este asociată cu efecte adverse semnificative, nu s-a dovedit că curcumina produce efecte secundare. Este de remarcat faptul că curcumina nu are nicio acţiune analgezică directă.

O preocupare cu privire la curcumină a fost absorbţia. Acum există o serie de metode şi produse care îmbunătăţesc absorbţia. Una dintre primele metode a fost utilizarea piperinei, un compus găsit în piperul negru.207 O metodă mai recentă este complexarea curcuminei cu fosfolipide de soia pentru a produce produsul Meriva.208 Studiile de absorbţie la animale indică faptul că nivelurile plasmatice maxime de curcumină după administrarea Meriva au fost de cinci ori mai mari decât cele după administrarea curcuminei obişnuite. Studiile cu o altă formă avansată de curcumină, Theracurmin, arată o absorbţie şi mai mare (de exemplu, de 27 de ori mai mare decât curcumina obişnuită).209

Bromelainã

Bromelaina este un amestec de enzime găsite în ananas. Din 1957, mai mult de 200 de lucrări ştiinţifice au apărut în literatura de cercetare care documentează o mare varietate de efecte benefice,210 inclusiv reducerea inflamaţiei în RA.211 Multe dintre efectele sale se datorează activării compuşilor care descompun matricea de fibrină indusă de inflamaţie care duce la drenaj inadecvat al ţesuturilor şi edem. Bromelaina blochează, de asemenea, producţia de kinine, compuşi produşi în timpul inflamaţiei care cresc umflarea şi provoacă durere. S-a demonstrat că un produs enzimatic proteolitic care conţine bromelainã, papainã (o enzimă din papaya), tripsinã şi chimotripsinã (enzime pancreatice) scade nivelurile excesive de factor de creştere transformator beta din sângele uman212, iar polimorfismele acestui factor de creştere transformator au fost legate de progresia distrugerii articulaţiilor în arta articulară213.

Zingiber officinalis

Ghimbirul (Z. officinalis) conţine antioxidanţi şi exercită efecte antiinflamatorii prin inhibarea sintezei prostaglandinelor, tromboxanilor şi leucotrienelor. Un studiu clinic preliminar a fost efectuat pe şapte pacienţi cu PR la care medicamentele convenţionale au oferit doar o uşurare temporară sau parţială.214 Toţi pacienţii au fost trataţi cu ghimbir. Un pacient a luat 50 g/zi de ghimbir uşor fiert, iar ceilalţi şase au luat fie 5 g/zi de ghimbir proaspăt, fie 0,1 până la 1 g/zi de ghimbir pudră. În ciuda diferenţei de doză, toţi pacienţii

au raportat o îmbunătăţire substanţială, inclusiv ameliorarea durerii, o mobilitate mai bună a articulaţiilor şi o scădere a umflăturilor şi a rigidităţii matinale.

În continuarea acestui studiu, au fost evaluaţi 28 de pacienţi cu PR (18 cu osteoartrită şi 10 cu disconfort muscular) care luaseră 500 până la 4000 mg de ghimbir pudră pe perioade cuprinse între 3 luni şi 2,5 ani. cu disconfort muscular a experimentat ameliorarea durerii sau a umflăturilor şi că efectele au fost dependente de doză.

Ghimbirul proaspăt conţine niveluri mai ridicate de gingeroli, precum şi o protează care poate acţiona asupra inflamaţiei la fel ca bromelaina şi, prin urmare, poate fi mai eficient în tratamentul RA decât preparatele uscate.216 Cele mai multe studii au folosit 1 g de rădăcină de ghimbir pudră uscată, care este o doză relativ mică în comparaţie cu media zilnică de 8 până la 10 g consumată în India. O doză zilnică de 2 până la 4 g de ghimbir praf uscat este sigură şi poate fi eficientă în PR. Acest lucru este aproximativ echivalent cu 20 g de rădăcină de ghimbir proaspăt sau o felie de 0,5 inci. Aceste cantităţi de ghimbir pot fi uşor încorporate în dietă în sucuri proaspete de fructe şi legume.

Tripterygium wilfordii Hook F

În medicina chineză, Tripterygium wilfordii Hook F sau zeul tunetului, are o istorie lungă de utilizare în RA şi alte boli autoimune. Deşi studiile s-au concentrat aproape exclusiv pe rădăcină, atât foliul cât şi radixul plantei par să aibă efecte antiinflamatorii, analgezice şi imunosupresoare care pot fi eficiente în tratarea RA.217 Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo care a implicat pacienţi cu RA de lungă durată la care terapia convenţională a eşuat, 80% din cei cărora li s-a administrat acetat de etil în doză mare/zi (380) Extractul de rădăcină a avut un răspuns pozitiv, definit ca o îmbunătăţire de cel puţin 20% conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie. Patruzeci la sută din grupul cu doză mică (180 mg/zi) au răspuns, de asemenea, pozitiv, în comparaţie cu niciunul din grupul placebo.218 Un alt studiu randomizat, controlat recent, a demonstrat că 180 mg/zi de extract de Tripterygium a fost mai eficient decât sulfasalazina 1 g de două ori pe zi.219 Alte două articole de revizuire au documentat eficacitatea acestei plante în tratamentul RA.2222.

Efectele secundare raportate pentru această plantă includ tulburări gastro-intestinale, diaree, dureri de cap, căderea părului, anomalii menstruale şi hipertensiune arterială. Studiile controlate randomizate au demonstrat eficacitatea şi scăderea reacţiilor adverse din tabelul cu eliberare susţinută,222 aplicaţii topice223 şi administrarea concomitentă cu rădăcină de Glycyrrhiza glabra (dulce dulce).224 Administrarea concomitentă de Tripterygium cu metotrexat poate îmbunătăţi eficacitatea şi reduce efectele secundare în comparaţie cu metotrexat.225 a.

Valeriana officinalis

Între 54% şi 70% dintre pacienţii cu RA raportează întreruperi de somn. V officinalis, sau valeriana, a fost folosită de mult timp ca ajutor pentru somn şi s-a demonstrat că scade timpul dintre culcare şi primul ciclu de somn profund în comparaţie cu placebo la pacienţii cu RA.226 Valeriana este un sedativ şi anxiolitic care sensibilizează receptorii GABA şi poate

afecta, de asemenea, acţiunile serotoninei şi adenozinei. Chiar dacă nu erau conştienţi de asta, un studiu a constatat că toţi pacienţii cu RA prezentau tulburări marcate de somn; Prin urmare, s-a ajuns la concluzia că oboseala întâlnită în mod obişnuit în RA ar putea fi un semn al tulburărilor de somn nediagnosticate mai degrabă decât un produs al procesului bolii în sine.99 Această oboseală este percepută frecvent de pacienţii cu RA ca copleşitoare, incontrolabilă şi ignorată de medicii lor.227 Abordarea unei tulburări de somn subiacente poate oferi o uşurare profundă la multe niveluri.

Un alt studiu a constatat că simptomele matinale ale RA au fost corelate cu o tulburare de somn nerestauratoare.228 Somnul inadecvat poate duce la inflamaţie, măsurată prin creşterea CRP,229 şi atât CRP, cât şi problemele de somn sunt invers legate de pragurile durerii la pacienţii cu RA.230 Prin urmare, utilizarea valerianei pentru îmbunătăţirea calităţii somnului poate îmbunătăţi, de asemenea, oboseala, calitatea vieţii şi măsurile psihologice ale durerii.

Medicina Fizica

Exerciţii

Exerciţiile fizice pot îmbunătăţi forţa şi performanţa, menţinând în acelaşi timp gama de mişcare la pacienţii cu RA. Mai mult, scade riscul cardiovascular, activitatea bolii RA şi inflamaţia sistemică, aşa cum este evidenţiată de VSH redus.231 Pacienţii cu Q bine.

r progresivă, pasivă

exerciţii de mişcare şi izometrice, introducând treptat exerciţii active de mişcare şi izotonice, după caz. Un studiu multicentric randomizat controlat a studiat efectele exerciţiilor de mare intensitate la peste 300 de pacienţi cu RA. Participanţii au primit fie terapie fizică standard, fie un program de exerciţii de mare intensitate timp de 2 ani. În timp ce afectarea radiografică a articulaţiilor mari nu a fost crescută, cu excepţia, posibil, la acei pacienţi care au avut leziuni iniţiale considerabile, exerciţiile de mare intensitate au îmbunătăţit funcţionalitatea şi starea de spirit şi au oferit un sentiment de bine.232

Hidroterapie

Căldura este de obicei folosită pentru a ajuta la ameliorarea rigidităţii şi a durerii, pentru a relaxa muşchii şi pentru a creşte gama de mişcare. Căldura umedă (de exemplu, pachete umede, băi fierbinţi) este mai eficientă decât căldura uscată (de exemplu, pernă de încălzire); Băile de parafină sunt folosite dacă se dezvoltă iritaţia pielii din cauza imersiei regulate în apă. Compresele reci sunt valoroase în timpul crizelor inflamatorii acute sau după aplicaţii fierbinţi.

Hidroterapia constituţională este o tehnică naturistă clasică care utilizează aplicaţii alternative la cald şi la rece pe trunchi şi spate în combinaţie cu stimularea electrică. Ca şi în cazul hidroterapia cu contrast în alte părţi ale corpului, aceasta creează o vasodilataţie şi o vasoconstricţie alternativă - un fel de pompă vasculară - menită să îmbunătăţească

circulaţia sângelui prin viscere, să promoveze detoxifierea şi să tonifieze sistemul nervos. Mai degrabă decât tratarea articulaţiilor simptomatice, această terapie se concentrează pe factorii cauzali care stau la baza bolii: vindecarea funcţiei intestinale afectate şi eliminarea deşeurilor metabolice şi a toxinelor xenobiotice.

Aspecte psihologice

Pacienţii optimişti cu RA raportează o funcţionare psihosocială şi fizică mai bună decât pacienţii pesimişti, care adoptă strategii de coping pasive, cum ar fi să stea în pat multe ore pe zi.233 Pacienţii care cred că au capacitatea de a controla şi de a reduce durerea folosind metode de coping spirituale/religioase tind să aibă mai puţine dureri articulare şi dispoziţii negative şi sunt mult mai probabil să aibă niveluri mai ridicate de sprijin social general. Sprijinul pozitiv din partea unui soţ234 sau a altui membru al familiei este invers legat de depresie şi poate îmbunătăţi semnificativ calitatea vieţii. Pacienţii cărora le lipseşte sprijinul sau se confruntă cu alte provocări – inclusiv istoricul de abuz, tulburări de somatizare şi tulburări obsesiv-compulsive – se bazează adesea pe furnizorii lor de asistenţă medicală pentru aceste nevoi. Pacienţii reumatici vor să fie văzuţi ca indivizi şi nu ca simple diagnostice, să fie crezuţi în ceea ce priveşte durerea şi suferinţa şi să li se recunoască experienţa subiectivă.235 O relaţie de susţinere şi validare medic-pacient este vitală în boli precum RA. Consilierea este adesea adecvată pentru a explora teme comune experimentate de pacienţii cu RA, cum ar fi gestionarea durerii severe, probleme de stima de sine, sentimente negative, reflecţii asupra trecutului, concentrarea asupra recuperării după boală, sprijin şi altele.236

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

RA este adesea o boală agresivă care necesită tratament agresiv. În RA uşoară până la moderată, măsurile de mai jos sunt extrem de eficiente. În primul rând este utilizarea dietei pentru a reduce cauzele şi a ameliora simptomele RA. Ameliorarea simptomelor poate fi obţinută şi prin utilizarea tehnicilor de medicină fizică, a substanţelor botanice şi a nutrienţilor. În cazuri severe, pot fi necesare AINS şi alte medicamente, cel puţin în faza acută. Cu toate acestea, medicul ar trebui să încurajeze pacienţii să nu abandoneze măsurile naturale, deoarece acestea vor spori efectiv eficacitatea medicamentelor, permiţând doze mai mici atunci când medicamentele sunt necesare, oferind în acelaşi timp o bază pentru vindecare, abordând factorii cauzali de bază şi folosind modalităţi care sunt atât sigure, cât şi benefice în utilizarea pe termen lung.

Dieta

Primul pas este o dietă terapeutică rapidă sau de eliminare, urmată de reintroducerea atentă a alimentelor individuale pentru a le detecta pe cele care declanşează simptome. Deşi orice aliment poate provoca o reacţie, cele mai frecvente sunt grâul, porumbul, produsele lactate, carnea de vită, alimentele de familie (roşii, cartofi, vinete, ardei), porc, citrice, ovăz, secară, ouă, cafea, alune, trestie de zahăr, miel şi soia.

După ce toți alergenii au fost izolați și eliminați, este indicată o dietă vegetariană sau în stil mediteranean bogat în alimente integrale organice, legume, pește de apă rece (macrou, hering, sardine și somon), ulei de măsline și fructe de pădure și săracă în zahăr, carne, carbohidrați rafinați și grăsimi animale.

Suplimente

Formula cu multiple vitamine și minerale de mare potență, așa cum este descris în Capitolul 6, Măsuri suplimentare

Uleiuri de pește: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Vitamina C: 500 până la 1000 mg/zi

Seleniu: 200 până la 400 mcg/zi

Vitamina E (amestec de tocoferoli): 200 până la 400 UI/zi

Vitamina D3: 2000 până la 4000 UI/zi

Alegeți una dintre următoarele:

Extract din semințe de struguri (>95% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (>95% oligomeri procianidolici): 100 până la 300 mg/zi

Sau, un alt extract bogat în flavonoide cu un conținut similar de flavonoide, „formula super verde" sau alt antioxidant pe bază de plante care poate oferi o capacitate de absorbție a radicalilor de oxigen (ORAC) de 3000 până la 6000 de unități sau mai mare pe zi

Probiotic (Lactobacillus și Bifidobacter sp.): minim 5 până la 10 miliarde de unități care formează colonii zilnic

Pancreatină (10x USP): 350 până la 750 mg între mese de trei ori pe zi; sau Bromelainã: 250 până la 750 mg (1800 până la 2000 MCU) între mese de trei ori pe zi

Medicamente botanice

Următoarele substanțe botanice pot fi utilizate singure sau în combinație cu altele. Inflamația severă și distrugerea articulațiilor necesită o terapie mai agresivă.

Curcumină: alegeți una dintre următoarele:

Curcumină: 400 mg de trei ori pe zi între mese

Meriva: 1000 până la 2000 mg/zi

Theracurmin: 600-1200mg/zi

Ghimbir: 8 până la 10 g de ghimbir uscat sau extracte de ghimbir standardizate pentru a conține 20% gingerol și shogaol la o doză de 100 până la 200 mg de trei ori pe zi

Tripterygium wilfordii Hook F: 360 până la 570 mg/zi extract de acetat de etil

Valeriana officinalis: 1,5 până la 3 g/zi de plantă uscată

Medicina Fizica

Căldură (pachete umede, băi fierbinți etc.): 20 până la 30 de minute, de una până la trei ori pe zi

Impachete reci pentru erupții acute sau după căldură

Exerciții active sau pasive de mișcare: 3 până la 10 repetări o dată sau de două ori pe zi

Exercițiu izometric progresiv (și izotonic pe măsură ce articulațiile se îmbunătățesc): 3 până la 10 repetări de mai multe ori pe zi, cu perioade generoase de odihnă

Consiliere/Terapie Psihologică

Ar trebui stabilită o relație de susținere și validare medic-pacient. Prioritățile includ managementul stresului și evaluarea pentru depresie și a rețelei de sprijin a pacientului. Ar trebui să se încerce să lucreze cu soții și membrii familiei, dacă este posibil.

P ALTE CONSIDERAȚII

Rezultatele pozitive ale altor teste pot indica DHEA, testosteron, vitamina D și terapii pentru permeabilitatea intestinală, SIBO, disbioză și toxicitatea mediului.

Lipski PE. Artrita reumatoidă. În: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Principiile Harrison ale medicinei interne. a 17-a ed. New York: McGraw-Hill; 2008:2083-2092.

Andreoli TE, Carpenter CCJ, eds. Cecil elementele esențiale ale medicinei. a 8-a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010:823-828.

Rindfleisch JA, Muller D. Diagnostic și management al artritei reumatoide. Sunt un medic de familie. 2005;72:1037-1047.

Weston VC, Jones AC, Bradbury N și colab. Caracteristicile clinice și rezultatul artritei septice într-un singur district sanitar din Regatul Unit 1982-1991. Ann Rheum Dis. 1999;58:214-219.

van de Merwe JP, Stegeman JH, Hazenberg MP. Flora fecală rezidentă este determinată de caracteristicile genetice ale gazdei: implicaţii pentru boala Crohn? Antonie Leeuwenhoek. 1993;49:119-124.

Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, et al. Aspecte moleculare ale artritei reumatoide: rolul factorilor de mediu. FEBS J. 2008 Sept;275(18): 4456-4462.

Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al. O interacţiune genă-mediu între fumat şi genele epitopului comun HLA-DR oferă un risc ridicat de artrită reumatoidă seropozitivă. Artrita Rheum. 2004;50:3085-3092.

Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B şi colab. Cuantificarea influenţei fumatului asupra poliartritei reumatoide: rezultate dintr-un studiu caz-control bazat pe populaţie, folosind cazuri incidente. Ann Rheum Dis. 2003;62(9):835-841.

McEntegart A, Morrison E, Capell HA, et al. Efectul deprivării sociale asupra severităţii şi rezultatului bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1997;56(7):401-413.

Symmons DP. Factorii de mediu şi rezultatul poliartritei reumatoide. Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2003;17: 717-727.

Strusberg I, Mendelberg RC, Serra HA, et al. Influenţa condiţiilor meteorologice asupra durerii reumatice. J Reumatol. 2002;29:335-338.

Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC şi colab. Concentraţiile serice ale unui tocoferol, beta caroten şi retinol precedând diagnosticul de artrită reumatoidă şi lupus eritematos sistemic. Ann Rheum Dis. 1997;56(5): 323-325.

Ling S, Li Z, Borschukova O, et al. Epitopul comun al artritei reumatoide creşte susceptibilitatea la stresul oxidativ prin antagonizarea unei căi antioxidante mediate de adenozină. Artrita Res Ther. 2007;9(1):1-5:R5.

Tak PP. Artrita reumatoidă şi p53: cum stresul oxidativ ar putea modifica cursul bolilor inflamatorii. Immunol Astăzi. 2000;21:78-82.

Fairburn K, Grootveld M, Ward RJ, et al. a-tocoferol, lipide şi lipoproteine în lichidul sinovial articular genunchi şi ser de la pacienţii cu boală inflamatorie a articulaţiilor. Clin Sci (Londra). 1992;83(6): 657-664.

Karlson EW, Chibnik LB, Tworoger SS, et al. Biomarkeri ai inflamaţiei şi dezvoltării artritei reumatoide la femei din două cohorte prospective. Artrita Rheum. 2009 Mar;60(3): 641-652.

van Gaalen F, Ion-Facsinay A, Huizinga TW, et al. Diavolul în detalii: rolul emergent al autoimunităţii anticitruline în artrita reumatoidă. J Immunol. 2005;175:5575-5580.

Harris ED. Caracteristicile clinice ale artritei reumatoide. În: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Manualul lui Kelley de reumatologie. a 7-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005: 1043-1078.

Wyburn-Mason R. Cauzaţia naeglerial a bolii reumatoide şi a multor cancere umane: un nou concept în medicină. Ipoteze Med. 1979;5: 1237-1249.

Wojtulewski JA, Gow PJ, Walter J, et al. Clotriamzolul în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1980;39(5):469-472.

Agarwal V, Singh R, Chauhan S. Remiterea artritei reumatoide după infecţia acută diseminată cu varicelă-zoster. Clin Rheumatol. 2007 mai;26(5): 779-780.

Ogrendik M. Eficacitatea roxitromicinei la pacienţii adulţi cu poliartrită reumatoidă care nu au primit medicamente antireumatice modificatoare ale bolii: un studiu de 3 luni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1754-1764.

Stone M, Fortin PR, Pacheco-Tena C, et al. Tratamentul cu tetracicline ar trebui utilizat mai pe scară largă pentru artrita reumatoidă? Metaanaliza demonstrează beneficii clinice cu reducerea activităţii bolii. J Reumatol. 2003 Oct;30(10):2112-2122.

Schipper LG, Fransen J, Barrera P,

et al. Terapia cu metotrexat în artrita reumatoidă după eşecul sulfasalazinei: a schimba sau a adăuga?

Reumatologie (Oxford). 2009 Oct;48(10):1247-1253.

Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, et al. Minociclina în artrita reumatoidă: un studiu de 48 de săptămâni, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med. 1995;122(2):81-89.

Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW şi colab. Niveluri crescute de anticorpi IgM şi IgA la Proteus mirabilis şi anticorpi IgM la Escherichia coli sunt asociate cu poliartrita reumatoidă precoce pozitivă pentru factor reumatoid (RF). Artrita (Oxford). 2005 noiembrie;44(11): 1433-1441.

Micul RE. Viruşii şi artrita copilăriei. Ann Med. 1997 Apr;29(2):149-152.

Becker J, Winthrop KL. Actualizare privind manifestările reumatismale ale bolilor infecţioase. Curr Opin Rheumatol. 2010 ianuarie;22(1):72-77.

Rashid T, Jayakumar KS, Binder A, et al. Pacienţii cu poliartrită reumatoidă au anticorpi crescuti la microbii proteus reactivi încrucişaţi şi nereactivi încrucişaţi. Clin Exp Rheumatol. 2007 Mar-Apr;25(2): 259-267.

Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Artrita reumatoidă: propunere de utilizare a terapiei antimicrobiene în cazurile precoce. Scand J Rheumatol. 2003;32(1):2-11.

Ebringer A, Khalapfour S, Wilson C. Artrita reumatoidă şi Proteus: o posibilă asociere etiologică. Rheumatol Int. 1989;9:223-228.

Ebringer A, Cox N, Abuljadayel AI, et al. Anticorpi Klebsiella în spondilita anchilozantă şi anticorpi Proteus în artrita reumatoidă. Fr. J Rheum. 1988;27(suppl 2):72-85.

Toivanen P, Vaahtovuo J, Eerola E. Influenţa complexului major de histocompatibilitate asupra compoziţiei bacteriene a florei fecale. Infectează Imun. 2001 aprilie;69(4):2372-2377.

Sekirov I, Russell SL, Caetano L, et al. Microbiota intestinală în sănătate şi boală. Physiol Rev. 2010;90:859-904.

Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Analiza oleculară a relaţiilor gazdă-microbiene comensale în intestin. Ştiinţă. 2001 februarie;291(5505):881-884.

Vaahtovuo J, Munukka E, Korkeamaki M, et al. Microbiota fecală în artrita reumatoidă timpurie. J Reumatol. 2008 august;35(8):1500-1505.

Peltonen R, Kjeldsen-Kvagh J, Haugen M, et al. Modificări ale florei fecale în artrita reumatoidă în timpul postului şi dieta vegetariană de un an. Br J Rheumatol. 1994 ianuarie;33(7):638-643.

Peltonen R, Nenonen M, Helve T, et al. Flora microbiană fecală şi activitatea bolii în artrita reumatoidă în timpul unei diete vegane. Br J Rheumatol. 1997 ianuarie;36(1):64-68.

Henrikksson AE, Blomquist L, Nord CE, et al. Creşterea bacteriană intestinală subţire la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1993 iulie;52(7):503-510.

Vasquez A. Dureri musculo-scheletale: strategii clinice extinse. Gig Harbor, WA: Institutul de Medicină Funcţională; 2008:23-25.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN şi colab. Diversitatea florei microbiene intestinale umane. Ştiinţă. 2005 iunie 10;308(5728):1635-1638.

Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Efectele poverii totale de patogeni asupra riscului de boală coronariană şi a nivelurilor de proteină C reactivă. Sunt J Cardiol. 2000;85(2):140-146.

Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, et al. Detectarea ADN-ului bacterian parodontal în ser şi lichid sinovial la pacienţii cu poliartrită reumatoidă refractară. J Clin Periodontol. 2009 Dec;36(12):1004-1010.

Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, et al. Relaţia dintre artrita reumatoidă şi parodontită. J Parodontol. iunie 2001;72(6):779-787.

Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, et al. Anticorpii împotriva porphyromonas gingivalis sunt asociaţi cu anticorpi proteici anticitrulinaţi la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi rudele acestora. J Reumatol. 2010 iunie;37(6): 1105-1112.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosticarea şi gestionarea alergiilor alimentare comune: o revizuire sistematică. JAMA. 2010 mai 12;303(18): 1848-1856.

Karatay S, Erdem T, Yildirim K, et al. Efectul provocărilor dietei individualizate constând din alimente alergene asupra nivelurilor de TNF-a şi IL-p la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Reumatologie. 2004;43(11):1429-1433.

Cordian L, Toohey L, Smith MJ şi colab. Modularea funcţiei imune de către lectinele dietetice în artrita reumatoidă. Br J Nutr. 2000;83:207-217.

Havatum M, Kanerud L, Hallgren R, et al. Axa intestinului-articulaţie: anticorpi alimentari reactivi încrucişaţi în artrita reumatoidă. Intestin. 2006;55:1240-1247.

Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. Frecvenţa genotipului crescută a N-acetiltransferazei 2 acetilării lente la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Clin Pharmacol Ther. 2002 septembrie;72(3): 319-325.

Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. Influenţa N-acetiltransferazei

2 polimorfism asupra activităţii artritei reumatoide. Clin Exp Rheumatol. 2004 ian-feb;22(1):99-102.

Vojdani A, Bazargan M, Vojdani E, et al. Proteina de şoc termic şi peptida gliadină promovează dezvoltarea anticorpilor peptidază la copiii cu autism şi la pacienţii cu boli autoimune. Clin Diagn Lab Immunol. 2004 mai;11(3): 515-524.

Vojdani A, Pangborn JB, Vojdani E, et al. Infecţiile, substanţele chimice toxice şi peptidele dietetice care se leagă de receptorii limfocitari şi enzimele tisulare sunt instigatorii majori ai autoimunităţii în autism. Int J Immunopathol Pharmacol. 2003 septembrie-dec;16(3):189-199.

Smith MD, Gibson RA, Brooks PM. Permeabilitate anormală a intestinului în spondilita anchilozantă şi artrita reumatoidă. J Rheum. 1985;12:299-305.

Zaphiropoulos GC. Artrita reumatoidă şi intestinul. Fr. J Rheum. 1986;25: 138-140.

Segal AW, Isenberg DA, Hajirousou V, et al. Dovezi preliminare pentru implicarea intestinului în patogeneza artritei reumatoide. Fr. J Rheum. 1986 mai;25(2):162-166.

Cordian L, Toohey L, Smith MJ şi colab. Modularea funcţiei imune de către lectinele dietetice în artrita reumatoidă. Br J Nutr. 2000;83:207-217.

Deitch EA, Special RD, Berg RD. Translocarea bacteriană indusă de endotoxine şi permeabilitatea mucoasei: rolul xantin oxidazei, activarea complementului şi produşii macrofagilor. Crit Care Med. 1991 iunie;19(6):785-791.

Bjarnason I, Williams P, So A, et al. Permeabilitatea intestinală şi inflamaţia în artrita reumatoidă: efectele medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Lancet. 24 noiembrie 1984;2(8413):1171-1174.

Bjarnason I, Peters TJ. Influenţa medicamentelor antireumatice asupra permeabilităţii intestinale şi asupra ţesutului limfoid asociat intestinului. Balliere's Clin Rheumatol. 1996;10:165-176.

Berg RD. Translocarea bacteriană din tractul gastrointestinal. Adv Exp Med Biol. 1999;473:11-30.

Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Efectul contraceptivelor orale şi al terapiei de substituţie cu estrogeni asupra riscului de artrită reumatoidă: un studiu bazat pe populaţie. J Reumatol. 2004;31: 207-213.

Tengstrand B, Carlstrom K, Fellander-Tsai L, et al. Niveluri anormale de dehidroepiandrosteron, estronă şi estradiol seric la bărbaţii cu poliartrită reumatoidă: corelaţie ridicată între estradiolul seric şi gradul actual de inflamaţie. J Reumatol. 2003 noiembrie;30(11):2338-2343.

Straub RH, Scholmerich J, Zietz B. Terapia de substituţie cu DHEA plus corticosteroizi la pacienţii cu boli inflamatorii cronice: înlocuitori de hormoni suprarenali şi sexuali. Z Reumatol. 2000;59(suppl 2):II/108-II/118.

Kanik KS, Chrousos GP, Schumacher HR şi colab. Secreţia de adrenocorticotropină, glucocorticoizi şi androgeni la pacienţii cu sinovită/artrită reumatoidă de debut nou: relaţii cu indicii de inflamaţie. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Apr;85(4):1461-1466.

Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Terapia de substituţie cu androgeni la pacienţii de sex masculin cu artrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1991 ianuarie;34(1):1-5.

van Vollenhoven R, Engleman EG, McGuire JL. Dehidroepiandrosteron în lupusul eritematos sistemic: rezultatele unui studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Artrita Rheum. 1995;38:1826-1831.

Giltay EJ, van Schaardenburg D, Gooren LJ, et al. Efectele administrării dehidroepiandrosteronului asupra activităţii bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Br J Rheumatol. 1998 iunie;37(6): 705-706.

Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF şi hormoni sexuali. Ann NY Acad Sci. 2006 iunie;1069:391-400.

Cutolo M. Terapia adjuvantă cu hormoni sexuali în artrita reumatoidă. Rheum Dis Clin North Am. 2000 noiembrie;26(4):881-995.

Forslind K, Hafstrom I, Ahlmen M, Svensson B. Sexul: un predictor major al remisiunii în artrita reumatoidă precoce? Ann Rheum Dis. 2007 ianuarie;66(1): 46-52.

Banal F, Dougados M, Combescure C, et al. Sensibilitatea şi specificitatea criteriilor Colegiului American de Reumatologie 1987 pentru diagnosticul poliartritei reumatoide în funcţie de durata bolii: o revizuire sistematică a literaturii şi meta-analiză. Ann Rheum Dis. 2009;68:1184-1191.

Zoler ML. Noi criterii pentru artrita reumatoidă publicate de panelul ACR/EULAR. Elsevier Global Medical News; 2009; Oct 26.
http://www.medconnect.com.au/tabid/84/ct1/c333948/New-Rheumatoid- Arthritis-Criteria-Released-by-ACR-EULAR-Panel/Default.aspx.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Criteriile de clasificare a artritei reumatoide: o iniţiativă de colaborare a Colegiului American de Reumatologie/Liga Europeană împotriva reumatismului. Ann Rheum Dis. 2010 septembrie;69(9):1580-1588.

Miriovsky BJ, Michaud K, Thiele GM,

et al. Concentraţiile de anticorpi anti-CCP şi de factor reumatoid prezic o activitate mai mare a bolii la bărbaţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 2010 iulie;69(7):1292-1297.

Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, şi colab. Autoanticorpi specifici preced simptomele artritei reumatoide: un studiu al măsurătorilor în serie la donatorii de sânge. Artrita Rheum. 2004 februarie;50(2):380-386.

Myasoedova E, Gabriel SE. Boala cardiovasculară în artrita reumatoidă: un pas înainte. Curr Opin Rheumatol. 2010 mai;22(3):342-347.

Nishiya K, Matsueda H, Shirakami T,

et al. Nivelurile de feritine serice şi urinare la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Acta Med Okayama. 1985 Aug;39(4): 321-328.

Darlington LG, Stone TW. Antioxidanţii şi acizii graşi în ameliorarea RA şi tulburările asociate. Br J Nutr. 2001;85:251-269.

Brandt KD. Efectele medicamentelor antiinflamatoare nesteroidale asupra metabolismului condrocitelor in vitro şi in vivo. Am J Med. 20 noiembrie 1987;83(5A):

29-34.

Vidal Y, Plana RR, Bizzarri D, et al. Farmacologia cartilajului articular: I.

Studii in vitro privind glucoazamina şi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Pharmacol Res Commun. 1978 iunie;10(6):557-569.

Jenkins RT, Rooney PJ, Jones DB şi colab. Creşterea permeabilităţii intestinale la pacienţii cu poliartrită reumatoidă: un efect secundar al terapiei cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene orale? Br J Rheumatol. 1987 Apr;26(2):103-107.

Dearlove M, Barr K, Neuman V şi colab. Efectul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene ale florei fecale şi al nivelurilor de anticorpi bacterieni în artrita reumatoidă. Br J Rheumatol.

1992;31:443-447.

Wade CR, Jackson PG, Highton J, et al. Peroxidarea lipidelor şi malondialdehida în lichidul sinovial şi plasma la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Clin Chim Acta. 1987;164:245-250.

Ann JY, Kim SJ, Han SP şi colab. Efectul glutaminei asupra translocaţiei bacteriene induse de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. coreean J Gastroenterol. 2004 noiembrie;44(5):252-258.

Singh G. Consideraţii recente în gastropatia cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Am J Med. 27 iulie 1998;105(1B):S31-S38.

Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Incidenta crescuta a cresterii bacteriene intestinale subtire in timpul terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 iunie;8(6):504-508.

Laine L, Smith R, Min K şi colab. Revizuire sistematică: efectele adverse gastrointestinale inferioare ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:751-767.

Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risc de evenimente cardiovasculare asociate cu inhibitori selectivi ai COX-2. JAMA. 22-29 august 2001;286(8):954-959.

înotai A, Meszăros A. Evaluarea economică a strategiilor de medicamente antiinflamatorii nesteroidiene în artrita reumatoidă. Int J Technol Assess Health Care. 2009 Apr;25(2):190-195.

Segasothy M, Chin GL, Sia KK, et al. Nefrotoxicitatea cronică a medicamentelor antiinflamatoare utilizate în tratamentul artritei. Br J Rheumatol. 1995 Feb;34(2):162-165.

Winthrop KL. Infecţii grave cu terapie antireumatică: biologicele sunt mai rele? Ann Rheum Dis. 2006 Nov;65(suppl 3):III54-III57.

Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J,

et al. Mortalitatea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă trataţi cu glucocorticoizi orali în doză mică: un studiu de cohortă pe populaţie. J Rheum. 2006 Sep;33(9): 1740-1746.

Seshadri V, Coyle CH, Chu CR. Lidocaina potenţează condrotoxicitatea metilprednisolonului. Artroscopia. 2009 Apr;25(4):337-347.

Vosse D, de Vlam K. Osteoporoza în artrita reumatoidă şi spondilita anchilozantă. Clin Exp Rheumatol. 2009 Iul-Aug;27(4 suppl 55):S62-S67.

Mielants H, Goemaere S, De Vos M,

et al. Permeabilitatea mucoasei intestinale în bolile reumatismale inflamatorii. I. Rolul antiinflamatoarelor. J Reumatol. 1991 Mar;18(3):389-393.

Chung CP, Avalos I, Raggi P, et al. Ateroscleroza şi inflamaţia: informaţii despre artrita reumatoidă. Clin Rheumatol. 2007 Aug;26(8):1228-1233.

Belt NK, Kronholm E, Kauppl MJ. Probleme de somn în fibromialgie şi artrita reumatoidă în comparaţie cu populaţia generală. Clin Exp Rheumatol. 2009 ian-feb;27(10):35-41.

Mahowald MW, Mahowald ML, Bundlie SR, et al. Fragmentarea somnului în artrita reumatoidă. Artrita Rheum. 1989 Aug;32(8):974-983.

Margaretten M, Yelin E, Imboden J, şi colab. Predictorii depresiei într-o cohortă multietnică de pacienţi cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 2009 Nov 15;61(11):1586-1591.

Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Medicamente antireumatice sintetice care modifică boala: o revizuire sistematică a literaturii care informează recomandările EULAR pentru managementul artritei reumatoide. Ann Rheum Dis. 2010 iunie;69(6):1004-1009.

Anonim. Poliartrita reumatoidă: alegerea tratamentului antireumatic. Metotrexat mai întâi. Prescrire Int. 2010 februarie;19(105): 30-34.

Lee SJ, Kavanaugh A. Tratamentul farmacologic al artritei reumatoide stabilite. Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2003;17:811-829.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Tuberculoza asociată cu agenţi de blocare împotriva factorului de necroză tumorală-a. California 2002-2003. Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53: 683-686.

Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, et al. Conversia către un profil lipidic aterogen la pacienţii cu poliartrită reumatoidă în timpul terapiei pe termen lung cu infliximab. Scand J Rheumatol. 2006;35:107-111.

Trowell H, Burkitt D. Bolile occidentale: apariţia şi prevenirea lor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1981.

Darlington LG, Ramsey NW. Revizuire clinică: revizuire a terapiei dietetice pentru artrita reumatoidă. Br J Rheumatol. 1993;32:507-514.

Buchanan HM, Preston SJ, Brooks PM, et al. Este importantă dieta în artrita reumatoidă? Br J Rheumatol. 1991 Apr;30(2):125-134.

McCrae F, Veerapen K, Dieppe P. Dieta şi artrita. Practicant. 1986;230:359-361.

Kjeldsen-Kragh J. Artrita reumatoidă tratată cu diete vegetariene. Am J Clin Nutr. 1999;70(suppl):S594-S600.

Darlington LG, Ramsey NW, Mansfield JR. Studiu orb, controlat cu placebo, al terapiei de manipulare alimentară în artrita reumatoidă. Lancet. 1986;i:236-238.

Hicklin JA, McEwen LM, Morgan JE. Efectul dietei în artrita reumatoidă. Alergie clinică. 1980;10: 463-467.

Panush RS. Reacţii întârziate la alimente: alergie alimentară şi boli reumatice. Ann Alergie. 1986;56:500-503.

Van de Laar MA, Ander Korst JK. Intoleranţa alimentară în artrita reumatoidă. I. Un studiu dublu-orb, controlat al efectelor clinice ale eliminării alergenilor din lapte şi coloranţilor azoici. Analele Rheum Dis. 1992;51:298-302.

Darlington LG. Terapie dietetică pentru artrită. Rheum Dis Clin North Am. 1991;17:273-285.

Panush R, Carter RL şi colab. Dietoterapia pentru artrita reumatoida. Arth Rheum. 1983 Apr;26(4):462-471.

Palmblad J, Hafstrom I, Ringertz B. Efectele antireumatice ale postului. Rheum Dis Clin North Am. 1991 mai;17(2): 351-362.

Fraser DA, Thoen J, Djdseland O, et al. Nivelurile serice de interleukină-6 şi sulfat de dehidroepiandrosteron ca răspuns fie la repaus alimentar, fie la o dietă cetogenă la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Clin Exp Rheumatol. 2000 mai-iunie;18(3):357-362.

Sundqvist T, Lundstrom F, Magnusson KE, et al. Influenţa postului asupra permeabilităţii intestinale şi a activităţii bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Scand J Rehumatol. 1982;11(1):33-38.

Kjeldsen-Kragh J, Hougen M, Borchgrevink CF şi colab. Test controlat de post şi dieta vegetariană de un an în artrita reumatoidă. Lancet. 1991 Oct 12;338(8772):899-902.

Skoldstam L, Larsson L, Lindstrom FD. Efectele postului şi dietei lactovegetariane asupra artritei reumatoide. Scand J Rheumatol. 1979;8:249-255.

Kroker GF, Stroud RM, Marshall R, et al. Postul şi artrita reumatoidă: un studiu multicentric. Ecologie clinică. 1984;2:137-144.

Hafstrom I, Ringertz B, Gyllenhammar H, et al. Efectele postului asupra activităţii bolii, funcţiei neutrofilelor, compoziţiei acizilor graşi şi biosintezei leucotrienelor la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Artrita Rheum. 1988 mai;31(5):585-592.

Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Postul urmat de dietă vegetariană la pacienţii cu poliartrită reumatoidă: o revizuire sistematică. Scand J Rheumatol. 2001;30(1):1-10.

Kjeldsen-Kvagh J, Rashid T, Dybwald A, et al. Scăderea nivelului de anticorpi anti-Proteus mirabilis, dar nu şi anti-Escherichia coli la pacienţii cu poliartrită reumatoidă trataţi cu post şi o dietă vegetariană de un an. Ann Rheum Dis. 1995 Mar;54(3):221-224.

Rastmanesh R. Mecanism hormonal ipotetic prin care dietele bogate în potasiu beneficiază pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ipoteze Med. 2009;73(4): 564-568.

Bykerk VP, Keystone EC. Care sunt scopurile şi principiile managementului în tratamentul precoce al artritei reumatoide? Cea mai bună practică Res Clin Rheumatol. 2005 Feb;19(1):147-161.

Pattison DJ, Winyard PG. Antioxidanţii dietetici în artrita inflamatorie: au vreun rol în etiologie sau terapie? Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 noiembrie;4(11):590-596.

Miggiano GA, Gagliardi L. Dietă, nutriţie şi artrită reumatoidă. Clin Ter. 2005 Ma-Iun;156(3):115-123.

Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, et al. Dieta şi artrita reumatoidă la femei: un posibil efect protector al consumului de peşte. Epidemiologie. 1996 mai;7(3):256-263.

Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Factori de risc dietetici pentru dezvoltarea poliartritei inflamatorii: dovezi pentru rolul unui nivel ridicat al consumului de carne roşie. Artrita Rheum. 2004 Dec;50(12):3804-3812.

Grant WB. Rolul cărnii în exprimarea poliartritei reumatoide. Br J Nutr. 2000;84:589-595.

Waterman E, Lockwood B. Componente active şi aplicaţii clinice ale uleiului de măsline. Alt Med Rev. 2007;12(4): 331-342.

Pattison DJ, Winyard PG. Antioxidanţii dietetici în artrita inflamatorie: au vreun rol în etiologie sau terapie? Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 noiembrie;4(11):590-596.

Cody V, Middleton E, Harborne JB. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină: relaţii biochimice, farmacologice şi structură-activitate. New York: Alan R Liss; 1986; Cody V, Middleton E, Harborne JB, Beretz A. Flavonoide vegetale în biologie şi medicină II - relaţii de activitate biochimică, farmacologică şi structurală. New York: Alan R Liss, 1988.

Jantti J, Nikkari T, Solakivi T, et al. Ulei de luminiţă în artrita reumatoidă: modificări ale lipidelor şi acizilor graşi din ser. Ann Rheum Dis. 1989;48(2):124-127.

Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Tratamentul artritei reumatoide cu acid gammalinoleic. Ann Intern Med. 1993;119:867-873.

Soeken KL, Miller SA, Ernst E. Medicamente din plante pentru tratamentul artritei reumatoide: o revizuire sistematică. Reumatologie (Oxford). 2003;42:652-659.

Little C, Parsons T. Terapie pe bază de plante pentru tratarea artritei reumatoide. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(l):CD002948.

Nettleton JA. Acizi graşi Omega-3. Comparaţia surselor de plante şi fructe de mare în nutriţia umană. J Am Dieta Asoc. 1991;91:331-337.

Cunnane SC, Chen ZY, Yang J, şi colab. Acidul a-linolenic la om: rol funcţional direct sau precursor alimentar? Nutriţie. 1991 noiembrie-dec;7(6):437-439.

Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, et al. Substituţia alimentară cu ulei vegetal bogat în acid a-linolenic creşte concentraţiile de acid eicosapentaenoic în ţesuturi. Am J Clin Nutr. 1994;59:1304-1309.

Kelley DS. acidul a-linolenic şi răspunsul imun. Nutriţie. 1992;8: 215-217.

Magaro M, Altmonte L, Zoli A, et al. Influenţa dietei cu compoziţie diferită de lipide asupra compoziţiei neutrofilelor asupra chemiluminiscenţei neutrofilelor şi a activităţii bolii la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1988;47:793-796.

van der Tempel H, Tulleken JE, Limburg PC, et al. Efectele suplimentelor cu ulei de peşte în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1990 februarie;49:76-80.

Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W, et al. Suplimentarea cu ulei de peşte şi ulei de măsline la pacienţii cu poliartrită reumatoidă: efecte clinice şi imunologice. Artrita Rheum. 1990 iunie;33(6):810-820.

Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Efectele suplimentelor cu ulei de peşte asupra necesităţii de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene la pacienţii cu poliartrită reumatoidă uşoară:

un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Br J Rheumatol. 1993;32:982-989.

Nielsen GL, Faarvang KL, Thomsen BS şi colab. Efectele suplimentelor alimentare cu acizi graşi polinesaturaţi ro-3 la pacienţii cu poliartrită reumatoidă: un studiu randomizat, dublu-orb. Eur J Clin Invest. 1992 Oct;22(10):687-691.

Volker D, Fitzgerald P, Major G şi colab. Eficacitatea concentratului de ulei de peşte în tratamentul artritei reumatoide. J Reumatol. 2000 Oct;27(10):2343-2346.

Ariza-Ariza R, Mestanza-Peralta M, Cardiel MH. Acizi graşi Omega-3 în artrita reumatoidă: o prezentare generală. Semin Artrita Rheum. 1998;27:366-370.

Galli C, Calder PC. Efectele aportului de grăsimi şi acizi graşi asupra răspunsurilor inflamatorii şi imune: o revizuire critică. Ann Nutr Metab. 2009;55:123-139.

Kremer JM. suplimente de acizi graşi ro-3 în artrita reumatoidă. Am J Clin Nutr. 2000;71(supliment 1):S349-S351.

Shukla VKS, Perkins EG. Prezenţa materialelor polimerice oxidative în uleiurile de peşte încapsulate. Lipidele. 1991;26:23-26.

Fritshe KL, Johnston PV. Autooxidarea rapidă a uleiului de peşte în diete fără adaos de antioxidanţi. J Nutr. 1988;118:425-426.

Harats D, Dabach Y, Hollander G, et al. Ingestia uleiului de peşte la fumători şi nefumători creşte peroxidarea lipoproteinelor plasmatice. Ateroscleroza. 1991 Oct;90(2-3):127-139.

Pettersson T, Friman C, Abrahamsson L, et al. Homocisteină serică şi acid metilmalonic la pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi cobalaminopenie.

J Reumatol. 1998 mai;25(5):859-863.

Schumacher HR, Bernhart FW, Gyorgy P.

Nivelurile de vitamina B6 în artrita reumatoidă: efectul tratamentului. Am J Clin Nutr.

1975 noiembrie;28(11):1200-1203.

Grennan DM, Knudson JM, Dunckley J, şi colab. Cupru şi zinc seric în artrita reumatoidă şi osteoartrita. NZ Med J. 1980 Jan 23;91(652):47-50.

Tarp U, Overvad K, Hansen JC, et al. Nivel scăzut de seleniu în artrita reumatoidă severă. Scand J Rheumatol. 1985;14(2):97-101.

Tarp U, Overvad K, Thorling EB, et al. Tratamentul cu seleniu în artrita reumatoidă. Scand J Rheumatol. 1985;14(4):364-368.

Kremer JM, Bigaouette J. Aportul de nutrienţi al pacienţilor cu poliartrită reumatoidă este deficitar în piridoxină, zinc, cupru şi magneziu. J Reumatol. 1996 iunie;23(6):990-994.

Munthe E, Aaseth J, Jellum E. Oligoelemente şi artrita reumatoidă (RA): aspecte patogenetice şi terapeutice. Acta Pharmacol Toxicol. 1986;59(suppl 7):365-373.

Edmonds SE, Winyard PG, Guo R, et al. Activitate analgezică presupusă a dozelor orale repetate de vitamina E în tratamentul artritei reumatoide: rezultatele unui studiu dublu orb controlat cu placebo. Ann Rheum Dis. 1997;56:649-655.

Canter PH, Wider B, Ernst E. Vitaminele antioxidante A, C, E şi seleniu în tratamentul artritei: o revizuire sistematică a studiilor clinice. Reumatologie (Oxford). 2007 Aug;46(8):1223-1233.

Zoli A, Altomonte L, Caricchio R, et al. Zincul seric şi cuprul în artrita reumatoidă activă: corelaţie cu interleukina 1 beta şi factorul de necroză tumorală a. Clin Rheumatol. 1998;17(5):378-382.

Peretz A, Neve J, Famaey JP. Efectele terapiei cu corticosteroizi cronice şi acute asupra statusului zincului şi cuprului la pacienţii cu artrită reumatoidă. J Trace Elem Electroliţi Sănătate Dis. 1989 iunie;3(2): 103-108.

Pandley SP, Bhattacharya SK, Sundar S. Zinc în artrita reumatoidă. Indian J Med Res. 1985;81:618-620.

Simkin PA. Tratamentul artritei reumatoide cu sulfat de zinc oral. Agenti Actiuni Suppl. 1981;8:587-595.

Mattingly PC, Mowat AG. Sulfat de zinc în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1982;41:456-457.

Pasquier C, Mach PS, Raichvarg D, et al. Deficitul de superoxidedismutază care conţine mangan în leucocitele polimorfonucleare ale adulţilor cu poliartrită reumatoidă. Inflamaţie. 1984 Mar;8(1):27-32.

Menander-Huber KB. Orgoteina în tratamentul artritei reumatoide. Eur J Rheumatol Inflamm. 1981;4:201-211.

Zidenberg-Cherr S, Keen CL, Lonnerdal B, et al. Superoxid dismutaza alimentară nu afectează nivelurile tisulare. Am J Clin Nutr. 1983 ian;37(1):5-7.

de Rosa GD, Keen CL, Leach RM, et al. Reglarea activităţii superoxid dismutază de către manganul alimentar. J Nutr. 1980 Apr;110(4):795-804.

Mullen A, Wilson CW. Metabolismul acidului ascorbic în artrita reumatoidă. Proc Nutr Sci. 1976;35:A8-A9.

Subramanian N. Potenţialul de degradare a histaminei al acidului ascorbic. Acţiunile agenţilor. 1978;8:484-487.

Levine M. Noi concepte în biologia şi biochimia acidului ascorbic.

N Engl J Med. 1986;314:892-902.

Hagfors L, Leanderson P, Skoldstam L, et al. Aportul de antioxidanţi, antioxidanţii din plasmă şi stresul oxidativ într-un studiu randomizat, controlat, paralel, de intervenţie alimentară mediteraneană pe pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Nutr J. 2003 Jul 30;2:5.

Jacobsson L, Lindgarde F, Manthorpe R, et al. Corelarea compoziţiei de acizi graşi a lipidelor din ţesutul adipos şi a fosfatidilcolinei serice şi a concentraţiilor serice de micronutrienţi cu durata bolii în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1990 noiembrie;49(11): 901-905.

Barton-Wright EC, Elliott WA. Metabolismul acidului pantotenic al artritei reumatoide. Lancet. 1963;ii:862-863.

Anonim. Grupul de Cercetare pentru Medici Generalişti. Pantotenat de calciu în condiţii artritice. Practicant. 1980;224:208-211.

Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, şi colab. Starea anormală a vitaminei B6 este asociată cu severitatea simptomelor la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Am J Med. 2003 Mar;114(4):283-287.

Woolf K, Manore MM. Homocisteină plasmatică crescută şi statut scăzut de vitamina B-6 la femeile în vârstă care nu suplimentează cu artrită reumatoidă. J An Diet Asoc. 2008 Mar;108(3):443-453.

Walker WR, Keats DM. O investigaţie a valorii terapeutice a „brăţării de cupru”—asimilarea dermică a cuprului în afecţiuni artritice/reumatoide. Acţiunile agenţilor. 1976;6:454-458.

Sorenson JRJ, Hangarter W. Tratamentul bolilor reumatoide şi degenerative cu complexe de cupru: o revizuire cu accent pe salicilatul de cupru. Inflamaţie. 1977;2:217-238.

Lewis AJ. Rolul cuprului în tulburările inflamatorii. Acţiunile agenţilor. 1984:513-519.

Chung MH, Kessner L, Chan PC. Degradarea cartilajului articular de către cupru şi peroxid de hidrogen. Acţiunile agenţilor. 1984;15:328-335.

Adorini L, Penna G. Controlul bolilor autoimune prin sistemul endocrin al vitaminei D. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 august;4(8):404-412.

Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Nivelurile serice ale vitaminei d circaanuale şi activitatea bolii în artrita reumatoidă: Europa de Nord versus Europa de Sud. Clin Exp Rheumatol. 2006 noiembrie-dec;24(6): 702-704.

Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Consumul de cafea, ceai şi cofeină şi riscul de artrită reumatoidă: rezultate din Iowa Women's Health Study. Artrita Rheum. 2002;46:83-91.

Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Metaboliţi serici scăzuti ai vitaminei D la femeile cu poliartrită reumatoidă. Scand J Rheumatol. 1993;22(4):172-177.

de Witte TJ, Geerdink PJ, Lamers CB, et al. Hipoclorhidrie şi hipergastrinemie în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis. 1979 Feb;38(1):14-17.

Henriksson K, Uvnas-Moberg K, Nord CE, et al. Gastrina, secreţia acidă gastrică şi microflora gastrică la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Ann Dis. reumatică. 1986 iunie;45(6):475-483.

Kanerud L, Hafstrom I, Berg A. Efectele tratamentului antireumatic asupra funcţiei secretoare gastrice şi a fluxului salivar la pacienţii cu poliartrită reumatoidă. Clin Exp Rheumatol. 1991;9:595-601.

Horger I. Terapia enzimatică în multiple boli reumatismale. Therapiewoche. 1983;33:3948-3957.

Ransberger K. Tratamentul enzimatic al bolilor complexe imune. Artrita Rheum. 1986;8:16-19.

Kekkonen RA, Lummela N, Karjalainen H, et al. Intervenţia cu probiotice are efecte antiinflamatoare specifice tulpinii la adulţii sănătoşi. World J Gastroenterol. 2008 Apr 7;14(13):2029-2036.

Hatakka K, Martin J, Korpela M, et al. Efectele terapiei cu probiotice asupra activităţii şi activării poliartritei reumatoide uşoare: — un studiu pilot. Scand J Rheumatol. 2003;32(4):211-215.

Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: o terapie adjuvantă viabilă pentru ameliorarea simptomelor artritei reumatoide conform unui studiu randomizat, controlat. Complement BMC Altern Med. 12 ianuarie 2010;10:1.

Ammon HPT, Wahl MA. Farmacologia Curcuma longa. Planta Medica. 1991;57:1-7.

Sharma OP. Proprietăţile antioxidante ale curcuminei şi ale compuşilor înrudiţi. Biochem Pharmacol. 1976;25: 1811-1825.

Toda S, Miyase T, Arich H, et al. Antioxidanţi naturali: compuşi antioxidanti izolaţi din rizomul Curcuma longa L. Chem Pharm Bull. 1985;33: 1725-1728.

Srimal R, Dhawan B. Farmacologia diferuloil metan (curcumină), un agent antiinflamator nesteroidian.

J Pharm Pharmacol. 1973;25:447-452.

Srivastava R. Inhibarea răspunsului neutrofilelor de către curcumină. Acţiunile agenţilor. 1989;28:298-303.

Flynn DL, Rafferty MF, Boctor AM. Inhibarea formării acidului 5-hidroxi-eicosatetraenoic (5-HETE) în neutrofilele umane intacte de către diarilheptanoizii naturali: activităţi inhibitorii ale curcuminoidelor şi yakuchinonelor. Prostaglandine Leukot Med. 1986;22:357-360.

Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumină: revenirea la rădăcini. Ann NY Acad Sci. 2005 nov;1056: 206-217.

Deodhar SD, Sethi R, Srimal RC. Studii preliminare asupra activităţii antireumatice a curcuminei (diferuloil metan). Indian J Med Res. 1980;71:632-634.

Shoba G, Joy D, Joseph T şi colab. Influenţa piperinei asupra farmacocineticii curcuminei la animale şi la voluntari umani. Planta Med. 1998 mai;64(4):353-356.

Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, et al. Comparaţie între disponibilitatea sistemică a curcuminei cu cea a curcuminei formulată cu fosfatidilcolină. Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Jul;60(2):171-177:Epub 2006 Oct 19.

Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K,

et al. Preparare inovatoare de curcumină pentru o biodisponibilitate orală îmbunătăţită. Biol Pharm Bull. 2011;34(5):660-665.

Taussig S, Batkin S. Bromelainã: complexul enzimatic al ananasului (Ananas comosus) şi aplicaţia sa clinică: o actualizare. J Etnofarmacol. 1988;22: 191-203.

Cohen A, Goldman J. Terapia cu bromelainã în artrita reumatoidă. Penn Med J.

1964;67:27-30.

Desser L, Holomanova D, Zavadova E, et al. Terapia orală cu enzime proteolitice scade nivelurile excesive de TGF-beta din sângele uman. Cancer Che- mama Pharmacol. 2001 iulie;47(suppl): S10-S15.

Kim SY, Han SW, Kim GW şi colab. Polimorfismul TGF-beta1 determină progresia leziunilor articulare în artrita reumatoidă. Scand J Rheumatol. 2004;33(6):389-394.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) şi tulburări reumatice. Ipoteza Med. 1989;29: 25-28.

Srivastava KC, Mustafa T. Ginger (Zingiber officinale) în reumatism şi tulburări musculo-scheletice. Ipoteze Med. 1992;39:342-348.

Leung A. Enciclopedia ingredientelor naturale comune utilizate în alimente, medicamente şi produse cosmetice. New York: John Wiley; 1980.

Du X, Zhang H, Fu X. Studiu clinic asupra tabletei de ester complex tripterygium wilfordii în tratarea artritei reumatoide. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1998 Feb;18(2):88-91.

Tao X, Younger J, Fan FZ şi colab. Beneficiul unui extract de trypterygium wilfordii hook f la pacienţii cu poliartrită reumatoidă: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Artrita Rheum. 2002;46(7):1735-1743.

Goldbach-Mansky R, Wilson M, Fleischmann R, et al. Comparaţie între Tripterygium wilfordii Hook F versus sulfasalazină în tratamentul artritei reumatoide: un studiu randomizat. Ann Intern Med. 18 august 2009;151(4):229-240,W49-W51.

Cameron M, Gagnier JJ, Little CV, et al. Dovezi ale eficacităţii medicamentelor pe bază de plante în tratamentul artritei. Partea 2: Artrita reumatoidă. Phytother Res. 2009 Dec;23(12): 1647-1662.

Lipsky PE, Tao XL. Un potenţial nou tratament pentru artrita reumatoidă: viţa zeului tunetului. Semin Artrita Rheum. 1997 Apr;26(5):713-723: Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1996 Jan;16(1):10-13.

Li RL, Liu PL, Wu Xc. Studiu clinic şi experimental asupra tabletei cu eliberare susţinută de tripterygium wilfordii în tratarea artritei reumatoide. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1996 ianuarie;16(1):10-13.

Cibere J, Deng Z, Lin Y, et al. Un studiu ramdomizat dublu-orb, controlat cu placebo, al tripterygium wilfordii topic în artrita reumatoidă: reanaliza folosind analiza de regresie logistică. J Reumatol. 2003 Mar;30(3):465-467.

Li YS, Tong PJ, Ma HZ. Efectul de atenuare a toxicităţii şi potenţare a eficacităţii lemnului dulce asupra tratamentului poliartritei reumatoide cu Tripterygium wilfordii. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2006 Dec;26(12):1117-1119.

Wu YJ, Lao ZY, Zhang ZL. Observaţie clinică asupra poliglicozidei tripterygium wilfordii în doze mici cu metotrexat în tratarea artritei reumatoide. Zhongguo Xi Yi Jie He Za Zhi.

2001;21(12):895-896.

Taibi DM, Bourguignon C, Taylor AG. Utilizarea valeriană pentru tulburările de somn legate de artrita reumatoidă. Holist Nurs Pract 2004. Mai-iunie 2004;18(3):120-126.

Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, et al. Percepţiile pacienţilor despre oboseală în artrita reumatoidă: copleşitoare, incontrolabile, ignorate. Artrita Rheum. 2005 Oct 15;53(5):697-702.

Moldofsky H, Lue FA, Smythe HA. a EEG somn şi simptome de dimineaţă în artrita reumatoidă. J Reumatol. 1983 iunie;10(3):373-379.

Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Efectul pierderii somnului asupra proteinei C reactive, un marker al inflamaţiei şi al riscului cardiovascular. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):678-683.

Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. Relaţia dintre activitatea bolii, somn, suferinţa psihiatrică şi sensibilitatea la durere în artrita reumatoidă: un studiu transversal. Artrita Res Ther. 2009;11(5):R160.

Lundberg IE, Nader GA. Efectele moleculare ale exerciţiilor fizice la pacienţii cu boală reumatismală inflamatorie. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 nov;4(11): 597-604.

de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Este un program de exerciţii de mare intensitate pe termen lung eficient şi sigur la pacienţii cu poliartrită reumatoidă? Rezultatele unui studiu randomizat controlat. Artrita Rheum. 2003 Sep;48(9): 2415-2424.

Keefe FJ, Affleck G, Lefebvre J, et al. Traiul cu artrita reumatoida: rolul spiritualitatii zilnice si al copingului religios si spiritual zilnic. J Pain. 2001 Apr;2(2):101-110.

Kraaimaat FW, Van Dam-Baggen RM, Bijlsma JW. Asocierea sprijinului social şi reacţia soţului cu suferinţa psihologică la pacienţii de sex masculin şi feminin cu poliartrită reumatoidă.

J Reumatol. 1995;22:644-648.

Haugli L, Strand E, Finset A. Cum experimentează pacienţii cu boală reumatică relaţia cu medicii lor? Un studiu calitativ al experienţelor de stres şi sprijin în relaţia medic-pacient. Pacient Educ Couns. 2004;52:169-174.

Hwang EJ, Kim YH, Jun SS. Experienţa trăită a femeilor coreene care suferă de artrită reumatoidă: o abordare fenomenologică. Int J Nurs Stud. 2004;41:239-246.

CAPITOLUL 206

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Erupţie acneiformă cronică pe faţa adulţilor de vârstă mijlocie şi în vârstă asociată cu înroşirea feţei şi telangiectazie.

Componenta acneiformă este caracterizată prin papule, pustule şi seboree; componenta vasculară prin eritem şi telangiectazie; iar componenta glandulară prin hiperplazia ţesutului moale al nasului (rinofimă).

Implicarea primară are loc pe zonele de culoare ale obrajilor şi nasului.

Mai frecvent la femei (3:1), dar mai sever la bărbaţi.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Rozaceea este o afecţiune inflamatorie a pielii obişnuită, cronică, progresivă, în care nasul şi obrajii sunt anormal de roşii şi pot fi acoperite cu coşuri similare celor observate în acnee (vezi capitolul 141). Rozaceea a fost numită iniţial „acnee rozacee" deoarece papulele şi pustulele sale inflamatorii le imită atât de aproape pe cele ale acneei vulgare. Spre deosebire de acneea vulgară, a cărei etiologie se bazează pe interacţiunea dintre cheratinizarea anormală, producţia crescută de sebum şi inflamaţia indusă de bacterii, inflamaţia rozaceei este de natură vasculară. Rozaceea apare în general la pacienţii cu vârste cuprinse între 25 şi 70 de ani şi este mult mai frecventă la persoanele cu ten deschis. Femeile sunt de trei ori mai predispuse decât bărbaţii să aibă rozacee, deşi boala este în general mai severă la bărbaţi. Se ştie că cel puţin 13 milioane de americani sunt afectaţi.1'2

Rozaceea este împărţită în trei etape, dar deoarece progresia nu are loc neapărat, rozaceea este adesea împărţită în patru subtipuri specifice (telangiectatic eritematos, papulopustular, fimatos şi ocular)1'3'4:

Stadiul I: În această etapă, sau rozacee telangiectatică eritematoasă, eritemul declanşat de băuturi fierbinţi, alimente picante şi alcool poate persista ore întregi; telangiectaziile sunt vizibile pe treimea centrală a feţei; iar arsurile, înţepăturile şi mâncărimile după aplicarea

produselor cosmetice, a parfumurilor și a cremelor de protecție solară devin o plângere majoră.

Etapa II: În această etapă, sau rozaceea papulopustuloasă, semnele distinctive sunt papule și pustule inflamatorii. Înroșirea feței, telangiectaziile și seboreea cresc, iar mărirea minimă a porilor feței devine evidentă.

Stadiul III: Un număr mic de pacienți progresează în acest stadiu, sau rozacee fimatoasă, care prezintă noduli inflamatori profundi, vase telangiectatice mari, pori faciali marcat dilatați, hiperplazie a glandelor sebacee și hiperplazie tisulară, în special a nasului (rinofim).

Rozaceea oculară descrie spectrul constatărilor oculare asociate cu afectarea pielii. Rozaceea oculară poate face ca ochii să aibă un aspect apos sau injectat de sânge, senzația de corp străin, arsură sau usturime, uscăciune, mâncărime, sensibilitate la lumină și o mulțime de alte semne și simptome. Orzonele sunt un semn comun al bolii oculare asociate cu rozacee, iar unele persoane pot avea acuitate vizuală scăzută din cauza complicațiilor corneene.

Este important de subliniat că ceea ce diferențiază înroşirea pe care o experimentează pacienţii cu rozacee este natura şi intensitatea prelungită. Mulţi oameni fără rozacee se confruntă cu înroşirea evanescentă ca răspuns la jenă, exerciţii fizice sau medii fierbinţi. Cu toate acestea, deşi episoadele evanescente de înroşire durează de la câteva secunde la câteva minute, înroşirea pe care o descrie pacientul tipic cu rozacee durează mai mult de 10 minute şi este mai mult roşie decât roz, cu o senzaţie de arsură sau usturime însoţitoare.

Stimulii care provoacă o astfel de înroşire la pacienţii cu rozacee pot fi stres emoţional resimţit acut, băuturi calde, alcool, alimente picante, exerciţii fizice, vreme rece sau caldă, băi sau duşuri fierbinţi. Cu toate acestea, de multe ori episoadele sunt fără stimuli cunoscuţi.

Etiologie

Cauza rozaceei este puţin înţeleasă, deşi au fost oferite numeroase teorii. Printre factorii care au fost suspectaţi de a cauza acnee rozacee sunt incluşi următorii:

Acarianul Demodex folliculorum

Alcoolism

Înroşirea la menopauză

Nevroza vasomotorie

Diateza seboreică

Infecţie locală

Alergii alimentare

Deficienţe de vitamina B

Tulburări gastrointestinale

Majoritatea cazurilor de rozacee sunt asociate cu seboree moderată până la severă, deşi producţia de sebum nu este crescută la multe. Labilitatea vasomotorie este predominantă, iar durerile de cap migrenoase sunt de trei ori mai frecvente la persoanele cu rozacee decât la martorii cu potrivire în funcţie de vârstă şi sex.

Există, de asemenea, dovezi emergente pentru rolul Helicobacter pylori în rozacee (discutat şi mai jos). Se ştie că infecţia cu H.pylori creşte mai multe substanţe vasoactive, cum ar fi histaminele, prostaglandinele şi leucotrienele şi diverse citokine. Cu toate acestea, aceşti mediatori vasculari se găsesc numai cu tulpini de H.pylori care produc şi o citotoxină specifică, gena A asociată citotoxinei (CagA). Prezenţa H. pylori capabilă să producă această citotoxină poate fi mai importantă în etiologia rozaceei decât alte tulpini. Când prezenţa CagA a fost evaluată la 60 de pacienţi cu rozacee şi comparată cu subiecţii de control de vârstă şi sex cu dispepsie nonulceroasă, cercetătorii au descoperit că, atunci când au fost infectaţi cu H. pylori, 67% dintre pacienţii cu rozacee faţă de doar 32% dintre controale au avut rezultate pozitive pentru CagA. În plus, aceşti pacienţi aveau niveluri sistemice crescute ale factorului de necroză tumorală-a şi interleukinei 8. După eradicarea infecţiei cu H. pylori la pacienţii cu rozacee, simptomele au dispărut aproape la toţi (51 din 53) iar nivelurile factorului de necroză tumorală-a şi interleukinei 8 s-au normalizat7,8.

În ceea ce priveşte etiologia rozaceei, concluzia este că, deoarece mulţi dintre factorii declanşatori implicaţi ai rozaceei sunt experimentaţi de persoane sănătoase care nu dezvoltă niciodată simptomele sau semnele rozaceei, se crede că persoanele predispuse la acnee rozacee trebuie să aibă o sensibilitate inerentă la aceşti factori declanşatori.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Una dintre primele recomandări adresate pacientului cu rozacee este evitarea acelor stimuli care tind să exacerbeze boala - expunerea la căldură şi frig extreme, lumina excesivă a soarelui şi ingestia de lichide fierbinţi, alcool şi alimente picante. Tratamentul medical convenţional al rozaceei este de obicei tetraciclină orală, în special pentru leziunile papulare sau pustuloase, deşi acest tratament, de obicei, controlează, mai degrabă decât eradicează boala. Terapia topică pentru rozacee cu antibiotice sau retinoizi sintetici are în general mai puţin succes decât tratamentul cu antibiotice sistemic. De asemenea, deşi corticosteroizii topici pot ameliora iniţial semnele şi simptomele, terapia cu corticosteroizi pe termen lung nu este recomandabilă, deoarece poate duce de fapt la rozacee. Tratamentul modificărilor cronice ale pielii şi al rinofimului sever poate necesita tratamente cu laser şi, respectiv, intervenţie chirurgicală.

hipoclorhidrie

Analiza gastrică a pacienţilor cu rozacee a condus la postularea că aceasta este rezultatul hipoclorhidriei.1 Factorii psihologici, cum ar fi îngrijorarea, depresia şi stresul, reduc adesea aciditatea gastrică.2 Suplimentarea cu acid clorhidric are ca rezultat o îmbunătăţire marcată la acei pacienţi cu rozacee care au aclorhidrie sau hipoclorhidrie. (deşi secreţia de

bicarbonat şi chimotripsină au fost normale) şi să beneficieze de suplimentarea pancreatică.8

Helicobacter pylori

Având în vedere incidenţa mare a hipoclorhidriei, poate nu este surprinzător faptul că o incidenţă mare a infecţiei cu H. pylori la nivelul stomacului a fost găsită şi la pacienţii cu rozacee.9 Într-un studiu pilot, H. pylori a fost găsit la 46 din 94 de pacienţi cu rozacee, 38 din 88 de pacienţi cu alte boli inflamatorii şi 5 pacienţi fără boală inflamatorie. Cercetătorii au crezut că reacţia de înroşire în rozacee este cauzată de gastrină sau peptide intestinale vasoactive. Ei au citat, de asemenea, un studiu irlandez care a constatat că 19 din 20 de pacienţi cu acnee rozacee au fost testaţi pozitiv pentru H. pylori.

Un alt studiu care a evaluat secţiuni histologice ale mucoasei stomacului a constatat că 84% din 31 de pacienţi au fost H. pylori - pozitivi.10 Interesant, 20% dintre pacienţii care au fost testaţi histologic pozitivi au fost şi serologic negativi pentru organism. Consistenţa dintre succesul clinic în tratamentul rozaceei cu metronidazol şi reducerea izolatelor de H. pylori şi rezultatele serologice după tratament oferă dovezi suplimentare care sugerează o relaţie etiologică între rozacee şi infecţia cu H. pylori. Cu toate acestea, este, de asemenea, posibil ca H. pylori să fie pur şi simplu asociat cu rozacee şi să nu fie un factor cauzal în sine, deoarece pacienţii cu rozacee pot avea rate de infecţie cu H. pylori similare cu cele de la subiecţii sănătoşi.11 Interesant, pacienţii cu rozacee se plâng semnificativ mai frecvent de „indigestie" şi folosesc mai multe antiacide decât populaţia generală.11

Un număr mare de studii au confirmat acum o asociere puternică între H. pylori şi rozacee, un studiu din 2003 arătând o corelaţie între severitatea rozaceei şi nivelul infecţiei.12

Alergie alimentară

Incidenţa semnificativă statistic a indigestiei şi a migrenelor care însoţesc rozaceea indică intoleranţa alimentară, la fel ca şi înroşirea reflexă cauzată de substanţele vasodilatatoare. Unele dintre studiile ulterioare par să susţină conceptul de rozacee ca tulburare de hipersensibilitate. Deşi aceste studii s-au concentrat asupra factorilor locali, este posibil ca având în vedere asocierea cunoscută a rozaceei cu factorii dietetici care exacerba înroşirea pielii, hipersensibilitatea alimentară să joace un rol semnificativ.

Vitaminele B

Administrarea de doze mari de vitamine B s-a dovedit a fi destul de eficientă13, riboflavina părând a fi factorul cheie. De exemplu, cercetătorii din vitaminele B au reuşit să infecteze pielea şobolanilor cu deficit de riboflavină cu acarianul Demodex folliculorum, dar nu şi pielea şobolanilor normali.14 Acest acarian a fost odată considerat un factor cauzator al rozaceei şi poate fi încă un factor la unii pacienţi, în special la cei cu leziuni mai granulomatoase. Dovezile sugerează că o reacţie de hipersensibilitate întârziată în foliculi este declanşată de antigenele D. folliculorum, stimulând progresia afecţiunii către stadiul papulopustular.15

Deşi vitaminele B sunt importante pentru pacienţii cu acnee rozacee, trebuie avută grijă deoarece aceşti pacienţi acopera rozaceea poate fi agravată de doze mari din aceşti nutrienţi obişnuiţi. Există un raport de caz al unei femei de 53 de ani care s-a prezentat la o clinică de dermatologie cu antecedente de 9 luni de erupţie facială asemănătoare acneei rozacee. Tratamentul oral cu hidroxiclorochină, ibuprofen, terfenadină, prednison, eritromicină şi tetraciclină a fost încercat pe parcursul celor 9 luni fără succes. Desoximetazona locală, hidrocortizonul şi eliminarea cosmetică nu au adus nici un beneficiu. Un test de plasture a arătat o reacţie pozitivă la nichel. Erupţia a început în momentul unui stres personal, pe când pacientul trecea printr-o despărţire conjugală. Pentru a-i ajuta cu stresul, pacienta a început să ia 100 mg/zi de piridoxină şi 100 mg/zi de vitamina B]2. Întreruperea vitaminelor a dus la o îmbunătăţire dramatică; cu reprovocare, starea a reapărut. Anchetatorii au remarcat că inflamaţia şi exacerbările acneei legate de vitaminele B2, B6 şi B12 au fost raportate în literatura europeană.16

Zinc

Suplimentarea cu zinc s-a dovedit a fi de ajutor în acneea vulgară şi poate fi, de asemenea, eficientă în acneea rozacee. Pentru a testa această ipoteză, 25 de pacienţi cu rozacee au fost evaluaţi şi au primit un scor clinic, apoi alocaţi aleatoriu pentru a primi fie zinc (23 mg din sulfat de zinc) fie capsule identice placebo de trei ori pe zi. După 3 luni, pacienţii au trecut peste. Un total de 19 pacienţi au finalizat studiul. În grupul început cu zinc, scorurile înainte de terapie au variat de la 5 la 11. Media a început să scadă direct după prima lună de terapie cu sulfat de zinc la un nivel semnificativ mai scăzut. După trecerea la tratamentul placebo, media a început să crească treptat în luna a cincea, dar a rămas semnificativ mai scăzută decât nivelurile de dinaintea terapiei. În grupul început cu placebo, scorul înainte de terapie a variat de la 5 la 9. Media a rămas ridicată în primele 3 luni de terapie în timp ce pacienţii au primit placebo. După trecerea la sulfat de zinc, media a început să scadă după a patra lună la niveluri semnificativ scăzute. Nu au fost raportate reacţii adverse importante în afară de tulburări gastrice uşoare la 3 (12%) pacienţi trataţi cu sulfat de zinc. Autorii au concluzionat că zincul este o opţiune bună în tratamentul rozaceei, deoarece s-a dovedit a fi sigur şi eficient şi nu a avut efecte secundare semnificative.17

Acid azelaic local

Aplicarea locală a acidului azelaic (AzA) pare a fi extrem de eficientă în rozaceea papulopustuloasă. Iniţial, AzA a fost eliberat într-o formulă de cremă de 20% şi s-a dovedit că în acest vehicul este eficient în tratamentul rozaceei uşoare până la moderate. O formulare de gel de 15% de AzA a îmbunătăţit considerabil eliberarea de AzA şi s-a dovedit a fi superioară în studii directe faţă de crema AzA 20%. Este la fel de eficient ca şi crema sau gelul de metronidazol.18-20 Într-o meta-analiză a cinci studii dublu-orb care au implicat acid azelaic topic (cremă sau gel) pentru tratamentul rozaceei în comparaţie cu placebo sau alte tratamente topice, patru din cinci studii au demonstrat scăderi semnificative ale numărului mediu de leziuni inflamatorii şi eritem în comparaţie după tratament cu AzazA şi eritem. să fie egală cu metronidazolul în rozaceea papulopustuloasă. Cu toate acestea, nu a avut loc o scădere semnificativă a severităţii telangiectaziei în niciun grup de tratament.19

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deşi cauzele rozaceei nu au fost încă determinate, sunt disponibile suficiente informaţii pentru a trata în mod adecvat majoritatea pacienţilor afectaţi. Eradicarea infecţiei cu H. pylori (când este prezentă) şi controlul hipoclorhidriei şi intoleranţei alimentare formează baza terapiei. Această abordare este susţinută de suplimentarea cu vitamine din complexul B şi evitarea alimentelor vasodilatatoare.

Recomandări generale

Consultaţi capitolul 141 pentru recomandări generale pentru acnee.

Dieta

Pacientul trebuie să evite cafeaua, alcoolul, băuturile fierbinţi, alimentele picante şi orice alte alimente sau băuturi care provoacă înroşirea. De asemenea, trebuie eliminate din alimentaţie toate zaharurile rafinate şi/sau concentrate, alimentele care conţin acizi graşi trans precum laptele, produsele lactate, margarina, shorteningul şi alte uleiuri vegetale hidrogenate sintetic, precum şi prăjelile şi alimentele bogate în sare iodata.

P

Complex de vitamine B: 100 mg/zi (evitaţi niacina) Q

Pancreatină (8-10x USP): 350 până la 500 mg înainte de mese R

Acid clorhidric: urmaţi ghidul furnizat în Anexa 7

Zinc: 60 până la 75 mg/zi timp de cel mult 3 luni, urmat de

15 până la 20 mg/zi după aceea

Zinc local: aplicarea de gel de acid azelaic 15%.

REFERINȚE

Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al.

Clasificarea standard a rozaceei: Raportul Comitetului de experţi al Societăţii Naţionale de Rozacee pentru Clasificarea şi Stadializarea Rozaceei. J Am Acad Dermatol. 2002;46:584-587.

Blount BW, Pelletier AL. Rozaceea: o afecţiune comună, dar de obicei trecută cu vederea. Sunt un medic de familie. 2002;66:435-440.

Buechner SA. Rozaceea: o actualizare. Dermatologie. 2005;210(2):100-108.

Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rozaceea: I. Etiologie, patogeneză şi clasificarea subtipurilor. J Am Acad Dermatol. 2004;51(3):327-341.

Szlachcic A, Sliwowski Z, Karczewska E, et al. Helicobacter pylori şi eradicarea lui în rozacee. J Physiol Pharmacol. 1999;50:777-786.

Ryle J, Barber H. Analiza gastrică în acnee
rozacee. Lancet. 1920;2:1195-1196.

Poole W. Efectul complexului de vitamine B şi al factorului S asupra acneei rozacee. S Med J. 1957;50:207-210.

Barba A, Rosa B, Angelini G, et al. Funcţia exocrină pancreatică în rozacee. Dermatologica. 1982;165:601-606.

Baker B. Helicobacter pylori loveşte din nou: de data aceasta este rozaceea. Ştiri de medicină de familie. 1994; Septembrie 1:6.

Rebora A, Drago F, Parodi A. Helicobacter pylori poate fi important pentru dermatologi? Dermatologie. 1995;191:6-8.

Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, et al. Un studiu al prevalenţei infecţiei cu Helicobacter pylori şi a altor markeri ai bolii tractului gastrointestinal superior la pacienţii cu rozacee. Am J Gastroenterol. 1998;93:220-222.

Diaz C, O'Callaghan CJ, Khan A, et al. Rozaceea: un marker cutanat al infecţiei cu Helicobacter pylori? Rezultatele unui studiu pilot. Acta Derm Venereol. 2003;83:282-286.

Tulipan L. Acnee rozacee: o deficienţă a complexului de vitamine B. NY State J Med. 1929;29:1063-1064.

Johnson L, Eckardt R. Keratita rozacee şi afecţiuni cu vascularizare a corneei tratate cu riboflavină. Arch Ophth. 1940;23:899.

Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, et al. Creşterea densităţii Demodex folliculorum şi dovezi de reacţie de hipersensibilitate întârziată la subiecţii cu rozacee papulopustuloasă. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15:441-444.

Sherertz E. Erupţie acneiformă datorată vitaminelor „megadose” B6 şi B12. Cutis. 1991;48:119-120.

Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Sulfat de zinc oral în tratamentul rozaceei: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Int J Dermatol.

2006;45(7):857-861.

Elewski B, Thiboutot D. O prezentare clinică a acidului azelaic. Cutis. 2006;77(suppl 2): 12-16.

Liu RH, Smith MK, Basta SA, et al. Acidul azelaic în tratamentul rozaceei papulopustuloase: o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate. Arch Dermatol. 2006;142(8):1047-1052.

Czernielewski J, Liu Y. Comparaţie de gel de acid azelaic 15% şi gel de metronidazol 0,75% pentru tratamentul local al rozaceei papulopustulare. Arch Dermatol. 2004;140(10):1282-1283.

Dermatita seboreica

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Descuamare sau descuamare grasă pe pielea eritematoasă modelată pe zonele bogate în sebum ale scalpului, feţei şi trunchiului. Zonele feţei includ fruntea, sprâncenele, genele, pliurile nazolabiale şi barba. Afectarea trunchiului include regiunea presternală, ombilic, axile, pliuri inframamare şi inghinale şi perineu.

Aspectul scalpului variază de la mătreaţă uşoară, pete, până la cruste larg răspândite, groase, aderente; poate implica linia părului anterioară şi posterioară şi pielea periauriculară. La sugari apare sub forma de „cap de leagăn”.

De obicei nonpruriginos, deşi fazele active se pot manifesta cu arsură şi mâncărime.

Sezonier; mai rău iarna.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Dermatita seboreică este o afecţiune papulosquamoasă comună, similară ca aspect cu psoriazisul. Din punct de vedere clinic, poate fi asociată cu uleiuri excesive (seboree) şi mătreaţă. Solamul poate fi gălbui şi fie uscat, fie gras. Papulele eritematoase, foliculare, solzoase se pot uni pentru a forma plăci mari sau pete circinate. Implicarea flexurală este adesea complicată de infecţia cu candidoză. Afecţiunea apare fie în copilărie (de obicei între 2 şi 12 săptămâni), fie la vârsta mijlocie sau la vârstnici şi are un prognostic de recidivă pe tot parcursul vieţii.

Organismele de drojdie Malassezia nu sunt probabil cauza, ci un cofactor legat de celulele T helper deprimate (dermatita seboreică este foarte frecventă în SIDA); creşterea celulelor natural killer, care cresc citokinele inflamatorii; nivel crescut de sebum; activarea căii alternative a complementului; şi susceptibilitatea genetică la o disfuncţie a barierei cutanate.1

Speciile Malassezia au activitate lipază, care eliberează acid arahidonic inflamator. Dermatita seboreică este agravată de modificări ale umidității, zgârieturi, stres emoțional, dietă, diferite medicamente și exces de androgeni.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Nutriție

Alergie alimentară

Dermatita seboreică începe de obicei ca leagăn și, deși nu este în primul rând o boală alergică, a fost asociată cu alergia alimentară (67% dintre pacienți prezintă o anumită formă de alergie până la vârsta de 10 ani).2

Biotina

Factorul de bază la sugari poate fi o deficienţă de biotină.3 Un sindrom similar clinic cu dermatita seboreică a fost produs prin hrănirea șobolanilor cu o dietă bogată în albuș de ou crud (bogată în avidină, o glicoproteină care leagă biotina, făcându-l indisponibil pentru absorbție). Deoarece o mare parte din aportul uman de biotină este asigurată de bacteriile intestinale, s-a postulat că absența florei intestinale normale poate fi responsabilă pentru deficienţa de biotină la sugari.2 O serie de articole au demonstrat tratamentul cu succes al dermatitei seboreice cu biotină atât la mama care alăptează, cât și la sugar.3,4.

La adulți, tratamentul cu biotină în monoterapie nu are de obicei nicio valoare.

Piridoxina

Atât administrarea dezopiridoxinei, care induce deficienţa de piridoxină la om, cât și introducerea șobolanilor într-o dietă cu deficit de piridoxină provoacă leziuni dermatologice care nu se pot distinge de dermatita seboreică. Cu toate acestea, în forma sicca a tulburării (implicarea scalpului [mătreața], sprâncenele, pliurile nazolabiale și zona bărbosă cu diferite grade de solzi grasi aderente pe o bază eritematoasă), toate cazurile s-au eliminat complet în 10 zile de la aplicarea locală a unui unguent solubil în apă care conține 50 mg/g de piridoxină. Alte tipuri de dermatită seboreică, în special flexurală și infectată, nu au răspuns la acest mod de terapie.

Într-un studiu efectuat pe pacienți cu niveluri crescute de acid xanturenic urinar, aplicațiile orale, parenterale și locale de piridoxină au revenit toate nivelurile de excreție la normal, ceea ce implică absorbția transcutanată a piridoxinei. piridoxina neavând efect.7

Pacientul trebuie verificat pentru expunerea la antimetaboliți ai piridoxinei. Exemple sunt coloranții cu hidrazină (US Food Drug and Cosmetic Act [FD&C] galben nr. 5) și medicamentele (izoniazidă și hidralazina), dopamina, penicilamina, contraceptivele orale și aportul excesiv de proteine.8

Medicamente botanice

Aloe vera

Gelul de aloe vera poate fi destul de util atunci când este aplicat local. Într-un studiu dublu-orb la persoanele cu dermatită seboreică, aplicarea unei creme de emulsie de aloe brută 30% de două ori pe zi timp de 4 până la 6 săptămâni a produs îmbunătățiri ale descuamării și mâncărimii la 62% dintre subiecți, comparativ cu îmbunătățiri la doar 25% din grupul placebo.9

Melaleuca alternifolia

Uleiul de M. alternifolia (arbore de ceai) a demonstrat activitate împotriva speciilor Mal-assezia, care poate fi benefică în tratamentul dermatitei seboreice. Mierea și acidul cinamic au activitate similară.10 Un studiu pe 126 de pacienți care au folosit șampon cu ulei de arbore de ceai 5% a arătat o îmbunătățire cu 41% a severității față de 11% în grupul placebo.11 Uleiul de arbore de ceai poate fi adăugat la șamponul preferat al pacientului ca o modalitate de creștere a complianței.

Terapia homeopatică

Un studiu din 2002 a evaluat eficacitatea unui remediu homeopat combinat în controlul dermatitei seboreice și al mătreții cronice. Terapia homeopată a Kali brom 1x, Natrum brom 2x, Niccolum sulf 3x și Natrum mur 6x (bromură de potasiu, bromură de sodiu, nichel sulfat și clorură de sodiu) a fost studiată într-un studiu încrucișat cu placebo la 41 de pacienți cu dermatită seboreică și/sau mătreață cronică. La sfârșitul a 10 săptămâni, toți pacienții au trecut la medicamentul activ sub o etichetă diferită pentru încă 10 săptămâni într-un format de studiu deschis. Douăzeci și nouă de pacienți au finalizat porțiunea de 10 săptămâni în orb a studiului. După 10 săptămâni de tratament, starea de boală a pacienților cărora li s-a administrat medicație activă a prezentat o îmbunătățire semnificativă în comparație cu cea a pacienților cărora li s-a administrat placebo ($P < 0,04$). La zece săptămâni de la încrucișare, pacienții cu placebo au înregistrat și o îmbunătățire ($P < 0,01$).12

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deși abordarea optimă pentru tratarea tuturor pacienților cu dermatită seboreică nu este clară în acest moment, o terapie eficientă este disponibilă pentru majoritatea pacienților. La sugari, atenuarea deficitului de biotină și controlul alergiilor alimentare sunt cheia. Pentru adulți, utilizarea Aloe vera și M. alternifoliaoil este terapia principală.

Dieta

Medicul trebuie să detecteze și să trateze alergenii alimentari. La sugarii care alăptează, trebuie luate în considerare alergiile alimentare ale mamei.

Suplimente

Biotină: 1 mg pe zi pentru sugari13

Remediu homeopat combinat o dată pe zi

Tratamente topice

Unguent cu piridoxină: 50 mg/g (în bază solubilă în apă)

Gel de aloe vera: Aplicați de două ori pe zi pe zonele afectate.

Ulei de melaleuca: soluție 5% (poate fi adăugat la șamponul dorit de pacient)

REFERINȚE

Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M.

Dermatita seboreică şi foliculita Pityrosporum: caracterizarea celulelor inflamatorii şi a mediatorilor din piele prin imunohistochimie. Br J Dermatol. 2001;144:549-556.

Eppig JJ. Seboreea capitis la sugari: o experienţă clinică în terapia alergiilor. Ann Alergie. 1971;29:323-324.

Nisenson A. Dermatita seboreică a sugarilor şi boala Leiner: un deficit de biotină. J Pediatr. 1957;51:537-548.

Nisenson A, Barness LA. Tratamentul dermatitei seboreice cu biotină şi complex de vitamine B. J Pediatr. 1972;81:630-631.

Schreiner A, Slinger W, Hawkins V, şi colab. Dermatita seboreică: un defect metabolic local care implică piridoxina. J Lab Clin Med. 1952;40:121-130.

Callaghan T. Efectul acidului folic asupra dermatitei seboreice. Cutis. 1967;3:584-588.

Andrews GC, Post CF, Domonkos AN. Dermatita seboreica: tratament suplimentar cu vitamina B12. NY State J Med. 1950;50:1921-1925.

Schreiner A, Rockwell E, Vilter R. Un defect local în metabolismul piridoxinei în pielea persoanelor cu dermatită seboreică de tip „sicca". J Invest Dermatol. 1952;19:95-96.

Effersoe H. Efectul aplicării topice a unguentului cu piridoxină asupra ratei secreţiei sebacee la pacienţii cu dermatită seboreică. Acta Derm Venereol. 1954;3:272-278.

Gupta AK, Nicol K, Batra R. Rolul agenţilor antifungici în tratamentul dermatitei seboreice. Am J Clin Dermatol. 2004;5(6):417-422.

Satchell AC, Sauragen A, Bell C şi colab. Tratamentul matretii cu sampon 5% ulei de arbore de ceai. J Am Acad Dermatol. 2002 Dec;47(6):852-855.

Smith SA, Baker AE, Williams JH. Tratamentul eficient al dermatitei seboreice folosind o doză mică de medicamente homeopatice orale constând din bromură de potasiu, bromură de sodiu, sulfat de nichel şi clorură de sodiu într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Altern Med Rev. 2002;7:59-67.

Messaritakis J, Kattamis C, Karabula C, et al. Dermatită seboreică generalizată: date clinice şi terapeutice la 25 de pacienţi. Arch Dis Copil. 1975 noiembrie;50(11):871-874.

CAPITOLUL 208

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Înceţoşarea sau opacitatea cristalinului ochiului

Absenţa sau alterarea reflexului roşu (cataractele mici se evidenţiază ca defecte întunecate)

Pierderea treptată a vederii

P CONSIDERAŢII GENERALE

Cataracta este principala cauză a tulburărilor de vedere şi a orbirii în Statele Unite. Aproximativ 4 milioane de oameni au un anumit grad de cataractă care afectează vederea şi cel puţin 40.000 de oameni din Statele Unite sunt orbi din cauza cataractei. Cataracta este o sursă a unei poverii financiare extraordinare pentru societatea noastră; Operaţia de cataractă este cea mai frecventă procedură chirurgicală majoră efectuată în Statele Unite în fiecare an (600.000 pe an) pentru persoanele care primesc beneficii Medicare.

Cataracta poate fi clasificată după localizarea şi aspectul opacităţilor cristalinului, după cauză sau factor contributiv semnificativ şi după vârsta de debut. Mulţi factori pot cauza sau contribui la progresia opacităţii cristalinului, inclusiv boli oculare, leziuni, intervenţii chirurgicale, boli sistemice (de exemplu, diabet zaharat, galactozemie), toxine, lumină ultravioletă şi aproape ultravioletă, expunerea la radiaţii şi boli ereditare.

Cataractele legate de îmbătrânire (sau senile) sunt discutate în acest capitol; Cataractele induse de diabet şi galactoză (cataracta cu zahăr) sunt discutate în capitolul 161.

Lentila cristalină este, în mod evident, o componentă vitală a sistemului optic, datorită capacităţii sale de a focaliza lumina (prin modificări de formă), menţinând în acelaşi timp transparenţa optică. Din păcate, această transparenţă scade odată cu vârsta. Majoritatea populaţiei geriatrice prezintă un anumit grad de formare a cataractei. La ochiul normal îmbătrânit există o creştere progresivă a dimensiunii, greutăţii şi densităţii cristalinului de-a lungul vieţii.

Formarea cataractei se caracterizează histopatologic prin următoarele caracteristici:

Metaplazia fibroasă a epiteliului

Lichefierea fibrelor, ducând la formarea globulelor morgagniene (picături de lichid sub capsulă şi între fibrele cristalinului)

Scleroza (contopirea fibrelor)

Migrarea posterioară şi umflarea epiteliului

Conform unei clasificări topoanatomice, aceste modificări de bază au ca rezultat următoarele cinci tipuri de cataractă:

Cataractă subcapsulară anterioară: metaplazie fibroasă a epiteliului cristalinului (de obicei urmează irită şi aderenţa irisului la cristalin - sinechiile posterioare)

Cataractă corticală anterioară: are loc lichefierea fibrelor cristalinului şi se formează globule morgagniene în cortex anterior

Cataracta nucleară: o exagerare a amestecului normal al fibrelor din nucleu legat de îmbătrânire

Cataracta corticală posterioară: lichefierea şi degenerarea globulară a cortexului posterior al cristalinului

Cataracta subcapsulară posterioară: celulele epiteliale migrează posterior sub capsulă şi formează celule mari nucleate neregulate

Aproximativ 75% din cataractele senile sunt corticale; restul sunt nucleare. Din punct de vedere clinic, cataracta corticale ia trei forme:

Roată cu spiţe, începând de la periferie şi parcurgând anterior şi posterior până la nucleu

Opacităţi punctate perinucleare

Opacităţi granulare sub capsula posterioară (cataractă subcapsulară)

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Etiologia formării cataractei este în cele din urmă legată de incapacitatea de a menţine concentraţiile homeostatice normale de Na+, K+ şi Ca2+ în cadrul cristalinului. Aceste anomalii sunt aparent rezultatul scăderii activităţii Na+,K+-ATPazei,1-6 un defect, de obicei datorat deteriorării radicalilor liberi la unele dintre proteinele sulfhidril din cristalin, inclusiv Na+,K+-ATPaza, care conţine o componentă sulfhidril.

În formarea cataractei, mecanismele normale de protecţie nu pot preveni deteriorarea radicalilor liberi. Cristalinul, la fel ca multe alte ţesuturi ale corpului, depinde de nivelurile şi activităţile adecvate ale superoxid dismutază (SOD), catalază şi glutation (GSH), precum şi niveluri adecvate de antioxidanţi accesorii, cum ar fi luteina, vitaminele E şi C şi seleniul pentru a ajuta la prevenirea daunelor cauzate de radicalii liberi. Persoanele cu un aport alimentar mai mare de vitamina C şi E, seleniu şi caroteni (în special luteină) au un risc mult mai mic de a dezvolta cataractă.7 Mai multe studii au arătat că diverse suplimente nutritive - formule multiple de vitamine, vitaminele C şi E, vitaminele B (în special vitamina B12 şi acidul folic) şi vitamina A - oferă, de asemenea, o protecţie semnificativă împotriva cataracului nuclear şi cortical. Grupul de cercetare al bolilor oculare legate de vârstă şi alţii indică faptul că o combinaţie a acestor nutrienţi va produce probabil rezultate mai bune decât orice nutrient singur sau chiar combinaţii limitate de trei sau mai puţini nutrienţi în prevenirea atât a degenerescentei maculare legate de vârstă, cât şi a cataractei (a se vedea capitolul 187 pentru mai multe informaţii).

Antioxidanţi

luteină

Luteina, carotenul galben-portocaliu care oferă o protecţie semnificativă împotriva degenerescenţei maculare, exercită şi protecţie împotriva formării cataractei.12 Ca şi macula, cristalinul uman concentrează luteina. În 1992, un studiu de cohortă prospectiv a arătat că consumul de spanac (cu conţinut ridicat de luteină) a fost invers legat de riscul de cataractă suficient de sever pentru a necesita extracţie13. diagnosticaţi clinic cu cataractă legată de vârstă au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi suplimente alimentare cu luteină (15 mg), a-tocoferol (100 mg) sau placebo de trei ori pe săptămână timp de până la 2 ani.

Vitamina C

Sa demonstrat că un aport alimentar ridicat de vitamina C, fie din surse alimentare, fie din suplimente, protejează împotriva formării cataractei.8-11,18 Pe lângă prevenirea cataractei, nutrienţii antioxidanţi precum vitamina C pot oferi unele beneficii terapeutice. Mai multe studii clinice au demonstrat că suplimentarea cu vitamina C poate opri progresia cataractei şi, în unele cazuri, poate îmbunătăţi semnificativ vederea. De exemplu, într-un studiu efectuat în 1939, un total de 450 de pacienţi cu cataractă au fost porniţi într-un program nutriţional care includea 1 g/zi de vitamina C, rezultând o reducere semnificativă a dezvoltării cataractei1. perioada.

Se pare că doza zilnică de vitamina C necesară pentru a creşte conţinutul de vitamina C al cristalinului este de 1000 mg.2 Cristalinul ochiului şi ţesutul activ al organismului necesită concentraţii mai mari de vitamina C. Nivelul de vitamina C din sânge este de aproximativ 0,5 mg/dL, în timp ce cel din glandele suprarenale şi hipofizare este de 100 de ori mai mare. La nivelul ficatului, splinei şi cristalinului ochiului, nivelul de vitamina C este crescut cu cel puţin un factor de 20. Pentru ca aceste concentraţii să fie menţinute, organismul trebuie să

genereze cantităţi enorme de energie pentru a scoate vitamina C din sânge împotriva acestui gradient extraordinar. Menţinerea concentraţiilor crescute de vitamina C în sânge ajută organismul să concentreze vitamina C în ţesutul activ prin reducerea gradientului. De aceea, probabil, este necesară o doză atât de mare pentru a creşte conţinutul de vitamina C al cristalinului.

Într-un alt studiu, 450 de pacienţi cu cataractă incipientă au început să urmeze un program nutriţional care include 1 g/zi de vitamina C, ceea ce a dus la o reducere semnificativă a dezvoltării cataractei.3

Într-un studiu mare dublu-orb, 11.545 de medici bărbaţi din SUA, aparent sănătoşi, de 50 de ani sau peste, fără un diagnostic de cataractă la momentul iniţial, au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi 400 UI de vitamina E sau placebo în zile alternative şi 500 mg de vitamina C sau placebo pe zi. Este posibil ca acest studiu să nu arate beneficii deoarece a fost sub pragul de 1 g/zi de vitamina C.

Glutation

O tripeptidă compusă din glicină, acid glutamic şi cisteină, GSH se găseşte în concentraţii foarte mari în cristalin. GSH joacă un rol vital în menţinerea unui cristalin sănătos şi a fost postulat ca un factor cheie de protecţie împotriva toxinelor de origine atât intralenticulară, cât şi extralenticulară. Funcţionează ca un antioxidant, menţine legături sulfhidril reduse în proteinele cristalinului, acţionează ca o coenzimă a diferitelor sisteme enzimatice, participă la transportul de aminoacizi cu gama-glutamil transpeptidază şi este implicat în transportul cationilor.4 Nivelurile de GSH sunt scăzute în aproape toate formele de cataractă.

Interacţiunile acidului ascorbic şi glutationului. Antioxidanţii acid ascorbic (AA) şi GSH lucrează în strânsă legătură şi sunt cei mai importanţi dintre toţi factorii de protecţie a gazdei împotriva inducerii cataractei. Reacţiile dintre ei sunt următoarele:

AA + superoxid dehidroascorbat + H202

Lumina poate provoca, de asemenea, oxidarea AA, ducând la formarea de peroxid de hidrogen după cum urmează:

AA + dehidroascorbat uşor + H202

Se pune apoi în mişcare un ciclu interesant. Dehidroascorbatul şi peroxidul de hidrogen produse sunt reduse de peroxidaza glutation care conţine seleniu, după cum urmează:

2GSH + dehidroascorbat GSSG + AA

2GSH + H202 GSSG + 2H20

Glutationul oxidat (GSSG) serveşte ca inductor al şuntului hexoză monofosfat, care furnizează NADPH (nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat, formă redusă)

necesare pentru reducerea GSSG prin glutation reductază dependentă de riboflavină, după cum urmează:

GSSG + 2NADPH 2GSH + 2NADP

NADP este redus de hexozo monofosfat dehidrogenază după cum urmează:

NADP + glucoză-6-(P) NADPH + ribuloză 5-(P) + C02

Această combinaţie de captare enzimatică şi neenzimatică a radicalilor liberi este un mecanism cheie pentru protecţia lentilei împotriva daunelor fotochimice şi a altor forme de oxidare.

Seleniu şi vitamina E

Seleniul şi vitamina E, ambii antioxidanţi, sunt cunoscute că funcţionează sinergic. Menţinerea nivelurilor adecvate de seleniu pare a fi deosebit de importantă deoarece glutation peroxidaza lentilelor umane este dependentă de seleniu. Nivelurile scăzute de seleniu promovează puternic formarea cataractei. Studiile anterioare au arătat că conţinutul de seleniu din cristalinul uman cataracoasă este de numai 15% din normal.5

Un studiu ulterior a fost efectuat pentru a examina mai bine rolul seleniului în formarea cataractei.6 Nivelurile de seleniu din ser, cristalin şi umoarea apoasă au fost determinate la 48 de pacienţi cu cataractă şi comparate cu nivelurile de la martorii potriviţi. Nivelurile de seleniu în ser şi umoarea apoasă s-au dovedit a fi semnificativ mai scăzute la pacienţii cu cataractă (ser, 0,28 mg/ml; umoare apoasă, 0,19 mg/ml) decât la controalele normale (ser, 0,32 mg/ml; umoare apoasă, 0,31 mg/ml). Cu toate acestea, nivelul de seleniu din cristalin în sine nu a diferit semnificativ între pacienţii cu cataractă şi martori.

Cea mai importantă constatare a studiului a fost scăderea nivelului de seleniu din umoarea apoasă la pacienţii cu cataractă. Excesul de peroxid de hidrogen, de până la 25 de ori normal, se găseşte în umoarea apoasă la pacienţii cu cataractă. Un exces de peroxid de hidrogen este asociat cu o peroxidare mai mare a lipidelor şi o permeabilitate alterată a lentilelor ca urmare a deteriorării pompei de sodiu-potasiu. Aceste modificări lasă în cele din urmă lentila neprotejată împotriva radicalilor liberi şi a daunelor solare. Ca urmare, se formează o cataractă. Deoarece glutation peroxidaza dependentă de seleniu este responsabilă pentru descompunerea peroxidului de hidrogen, este evident că nivelurile scăzute de seleniu sunt un factor major în dezvoltarea cataractei.

După cum s-a descris anterior, suplimentarea cu vitamina E singură nu încetineşte progresia formării cataractei.17 Un studiu dublu-orb în care vitamina E a fost administrată într-o doză de 500 UI pe zi, de asemenea, a constatat că suplimentarea nu a încetinit formarea cataractei.20 Într-un studiu de 7 ani, suplimentarea cu vitamina E (400 UI) combinată cu vitamina C (500 mg) sau vitamina C (500 mg) nu a avut nici un efect asupra dezvoltării. progresia cataractei.21

Superoxid Dismutaza

Activitatea SOD este mai scăzută în cristalinul uman decât în alte ţesuturi, datorită nivelurilor mai ridicate de ascorbat şi glutation din cristalin, iar în progresia cataractei se întâlneşte o scădere progresivă a SOD. Suplimentarea orală este probabil de mică valoare, deoarece nu afectează activitatea SOD a ţesuturilor.22 O valoare mai mare este suplimentarea cu cofactori minerali în urme ai SOD, ale căror niveluri sunt mult reduse în cristalinul cataractei (cupru cu > 90%; mangan cu 50%; şi zinc cu > 90%).23

Catalaza

Catalaza este concentrată în porţiunea epitelială a cristalinului (suprafaţa anterioară), cu niveluri foarte scăzute găsite în restul cristalinului. Funcţia sa principală este de a reduce (la apă şi oxigen) peroxidul de hidrogen format din oxidarea ascorbatului.

Tetrahidrobiopterina

Se crede că compuşii de pteridină joacă un rol protector împotriva formării cataractei prin prevenirea oxidării şi a deteriorarii de către lumina ultravioletă. Această acţiune previne formarea proteinelor cu greutate moleculară mare în cristalin. Tetrahidrobiopterina funcţionează ca o coenzimă esenţială în hidroxilarea monoaminelor, cum ar fi fenilalaninhidroxilaza, tirozinhidroxilaza şi triptofan hidroxilaza. Studiile asupra cataractei senile umane au demonstrat niveluri scăzute de enzime de sinteză a pteridinei şi tetrahidrobiopterina.24 Suplimentarea acidului folic poate ajuta la compensarea acestei deficienţe.

Alţi factori nutriţionali

Riboflavină

GSH lenticular necesită flavin adenin dinucleotide (FAD) ca coenzimă pentru GSH.25,26 Se crede că deficienţa riboflavinei, precursorul FAD, creşte formarea cataractei prin scăderea activităţii GSH. Deşi deficienţa de riboflavină este destul de comună în populaţia geriatrică (33%), studiile originale care demonstrează o asociere între deficienţa de riboflavină şi formarea cataractei au fost urmate de studii care demonstrează că nu există o astfel de asociere. Starea de riboflavină a pacientului poate fi determinată prin măsurarea activităţii GSH în celulele roşii din sânge înainte şi după stimularea cu FAD.26 Deşi corectarea deficienţei este justificată, nu trebuie prescrise mai mult de 10 mg/zi de riboflavină la pacienţii cu cataractă, deoarece este o substanţă fotosensibilizantă - radicalii superoxidi sunt generaţi de interacţiunea luminii şi ai riboflavinei/AD/F ambiant. Riboflavina şi lumina (la niveluri fiziologice) au fost utilizate experimental pentru a induce cataracta. Dovezile par să sugereze că excesul de riboflavină face mai mult rău decât bine la pacienţii cu cataractă.

Aminoacizi

Metionina este o componentă a enzimei antioxidante lenticulare metionin sulfoxid reductază şi un precursor al cisteinei, o componentă a GSH. Cisteina, împreună cu ceilalţi precursori de aminoacizi ai GSH, s-a dovedit a fi de ajutor în tratamentul cataractei.27

Zinc, vitamina A şi beta-caroten

Antioxidanţii zinc, vitamina A şi beta-caroten sunt cunoscuţi a fi esenţiali pentru integritatea epitelială normală. Cantităţi adecvate din aceşti nutrienţi sunt de o importanţă vitală pentru sănătatea porţiunii epiteliale a cristalinului. În special, beta-carotenul poate acţiona ca un filtru, protejând împotriva deteriorării induse de lumină a porţiunii fibroase a lentilei. Beta-carotenul este cel mai semnificativ dintre captatorii de radicali liberi de oxigen singlet şi este utilizat în tratarea tulburărilor fotosensibile.28 Cu toate acestea, în studiile pe termen lung, s-a descoperit că suplimentarea cu beta-caroten (50 mg în zile alternative) în sine nu are niciun impact asupra prevenirii cataractei nici la femei, nici la bărbaţi.29,30.

Melatonina

Melatonina este un captator şi antioxidant foarte eficient de radicali liberi, care poate neutraliza radicalii hidroxil şi peroxil, precum şi îmbunătăţirea eficienţei antioxidante endogene şi exogene. La modelele animale, melatonina a fost un inhibitor eficient al deteriorării ADN-ului, al peroxidării lipidelor şi al formării cataractei. Melatonina este prezentă la niveluri semnificative în nucleul celular, citosolul apos şi membranele celulare bogate în lipide.31

Produse lactate

Cataracta se dezvoltă adesea la sugarii cu un deficit homozigot fie de galactokinază, fie de galactoză-1-fosfat uridil transferază şi la animalele de laborator hrănite cu o dietă bogată în galactoză. Anomaliile metabolismului galactozei pot fi identificate prin măsurători ale activităţii acestor enzime în celulele roşii din sânge. S-a sugerat că astfel de anomalii sunt un mecanism important în aproximativ 30% din cataracte.26 Cu toate acestea, acest mecanism de formare a cataractei pare a fi semnificativ numai în formarea cataractei diabetice şi probabil că nu este relevant pentru formarea cataractei senile (pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 161).

Metale grele

S-a demonstrat că un număr de metale grele au concentraţii mai mari atât în cristalinul îmbătrânit, cât şi în cristalinul cataractos. Deşi nivelurile sunt mai ridicate la acestea din urmă, semnificaţia acestei constatări este necunoscută.23

Concentraţia de cadmiu este de două până la trei ori mai mare în lentilele cu cataractă decât în lentilele martor potrivite pentru vârstă. Deoarece cadmiul înlocuieşte zincul de la legarea în proteinele enzimatice prin legarea de grupările sulfhidril, acesta poate contribui la dezactivarea stingerii radicalilor liberi şi a altor mecanisme de protecţie/reparare.

Alte elemente ridicate de semnificaţie necunoscută sunt bromul, cobaltul, iridiul şi nichelul

Medicamente botanice

O serie de alegeri excelente din lumea botanică sunt disponibile pentru a ajuta la mecanismele antioxidante. Ele sunt discutate aici.

Extracte bogate în flavonoide

Printre cele mai bune pot fi extractele bogate în flavonoide din Vaccinium myrtillus (afin), Vitis vinifera (sâmbure de struguri) şi Pinus maritima (coarţă de pin). Apariţia cataractei la şobolani poate fi întârziată prin schimbarea dietei lor de la o mâncare comercială de laborator la o „dietă bine definită".32 Cercetările preliminare sugerează că componentele flavonoide din dietele bine definite pot fi responsabile pentru efectele protectoare.33

Dintre extractele bogate în flavonoide, antocianozidele de afine pot oferi cea mai mare protecţie. Într-un studiu uman, extractul de afine plus vitamina E au oprit progresia formării cataractei la 97% din 50 de pacienţi cu cataractă corticală senilă.34

Hachimijiogan

S-a demonstrat că o formulă veche din plante chineze, Hachimijiogan, creşte nivelul de antioxidant al cristalinului ochiului.35 Această activitate poate explica utilizarea sa în tratamentul cataractei de sute de ani. Conform cercetărilor clinice, efectul său terapeutic este destul de impresionant în stadiile incipiente ale formării cataractei. Într-un studiu, 60% dintre subiecţii cărora li sa administrat Hachimijiogan au observat o îmbunătăţire semnificativă, 20% din grup nu au prezentat progresie şi

Rehmania glutinoza: 6000 mg

Poria cocos sclerotium: 3000 mg

Dioscorea opusa: 3000 mg

Cormus officinalis: 3000 mg

Epimedium grandiflorum: 3000 mg

Alismaplantago: 3000 mg

Astragalus membranaceus: 2000 mg

Cinnamonum cassia: 1000 mg

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În cazurile de deficienţă vizuală marcată, îndepărtarea cataractei şi implantarea cristalinului pot fi singura alternativă. Ca şi în cazul majorităţii bolilor, prevenirea sau tratamentul într-un stadiu incipient este cel mai eficient. Daunele radicalilor liberi pare a fi factorul principal în inducerea cataractei senile, astfel încât evitarea agenţilor oxidanţi şi promovarea captării radicalilor liberi sunt esenţiale pentru un tratament de succes. Pacientul trebuie să evite lumina ultravioletă directă, lumina puternică şi substanţele fotosensibilizante; purtaţi

lentile de protecţie când sunteţi în aer liber; şi creşte foarte mult aportul de nutrienţi antioxidanti. Progresia procesului patologic poate fi oprită şi leziunile precoce pot fi inversate. Cu toate acestea, inversarea semnificativă a cataractei bine dezvoltate nu pare să fie posibilă în acest moment. Deoarece populaţia geriatrică este în mod special susceptibilă la deficienţe de nutrienţi, trebuie depus toate eforturile pentru a se asigura că pacientul ingerează şi asimilează macronutrienţi şi micronutrienţi adecvati.

Dieta

Pacienţii ar trebui să evite alimentele râncede şi alte surse de radicali liberi şi să crească consumul de leguminoase (cu conţinut ridicat de aminoacizi care conţin sulf), legume galbene (caroteni) şi alimente bogate în vitaminele E şi C.

Suplimente

Formula multivitamine/multiminerale de mare potenta

Luteină: 5 până la 15 mg/zi

Vitamina C: 1 g de una până la trei ori pe zi

Vitamina E: 600 până la 800 UI/zi

Seleniu: 400 mcg/zi

L-cisteină sau V-acetilcisteină: 400 mg/zi

L-Glutamina: 200 mg/zi

L-glicina: 200 mg/zi

Medicamente botanice

Extract de afin (25% conţinut de antocianidine): 80 mg de trei ori pe zi

Formula Hachimijiogan: 1000 mg de trei ori pe zi

REFERINȚE

Bouton S. Vitamina C şi ochiul îmbătrânit. Arch Intern Med. 1939;63:930-945.

Ringvold A, Johnsen H, Blika S. Cataractă senilă şi încărcare cu acid ascorbic. Acta Ophthalmol (Copenh). 1985;63:277-280.

Atkinson DT. Malnutriţia ca factor etiologic în cataracta senilă. Ochi Ureche Nas Gât Lun. 1952;31:79-83.

Rathbun W, Hanson S. Calea metabolică a glutationului ca sistem de captare în lentilă. Rez. oftalmică 1979;11: 172-176.

Swanson AA, Truesdale AW. Analiză elementară în ţesutul cristalinului uman normal şi cataractat. Biochem Biophys Res Comm. 1971;45:1488-1496.

Karakucuk S, Ertugrul Mirza G, Faruk Ekinciler O. Concentraţiile de seleniu în ser, cristalin şi umoare apoasă la pacienţii cu cataractă senilă. Arch Ophthalmol Scand. 1995;73:329-332.

Taylor A. Cataracta: relaţii dintre nutriţie şi oxidare. J Am Coll Nutr. 1993;12:138-146.

Taylor A, Jacques PF, Chylack Jr LT, et al. Aportul pe termen lung de vitamine şi carotenoizi şi şansele de opacităţi corticale şi subcapsulare posterioare legate de vârstă timpurie. Am J Clin Nutr. 2002;75: 540-549.

Jacques PF, Chylack Jr LT, Hankinson SE, et al. Aportul de nutrienţi pe termen lung şi opacităţile lentilelor nucleare legate de vârstă timpurie. Arch Oftalmol. 2001;119:1009-1019.

Kuzniarz M, Mitchell P, Cumming RG şi colab. Utilizarea suplimentelor de vitamine şi cataracta: studiul Blue Mountains Eye. Am J Oftalmol. 2001;132:19-26.

Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, et al. Utilizarea suplimentelor de vitamine şi cataracta incidentă într-un studiu bazat pe populaţie. Arch Oftalmol. 2000;118:1556-1563.

Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Relevanţa nutriţională şi clinică a luteinei în sănătatea umană. Br J Nutr. 2003;90: 487-502.

Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, et al. Aportul de nutrienţi şi extracţia cataractei la femei: un studiu prospectiv. BMJ. 1992;305:335-339.

Brown L, Rimm EB, Seddon JM şi colab. Un studiu prospectiv al aportului de carotenoizi şi al riscului de extracţie a cataractei la bărbaţii din SUA.

Am J Clin Nutr. 1999;70:517-524.

Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM, et al. Un studiu prospectiv al aportului de carotenoizi şi vitamina A şi al riscului de extracţie a cataractei la femeile din SUA. Am J Clin Nutr. 1999;70:509-516.

Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BE, et al. Aportul de antioxidanţi şi riscul de cataracte nucleare incidente legate de vârstă în Studiul Beaver Dam Eye. Am J Epidemiol. 1999;149:801-809.

Olmedilla B, Granado F, Blanco I, et al. Suplimentarea cu luteină, dar nu cu alfa-tocoferol, îmbunătăţeşte funcţia vizuală la pacienţii cu cataractă legată de vârstă: un studiu pilot de 2 ani, dublu-orb, controlat cu placebo. Nutriţie. 2003;19:21-24.

Valero MP, Fletcher AE, De Stavola BL,

et al. Vitamina C este asociată cu un risc redus de cataractă la o populaţie mediteraneană. J Nutr. 2002;132: 1299-1306.

Christen WG, Glynn RJ, Sesso HD şi colab. Cataracta legata de varsta intr-un studiu randomizat de vitamine E si C la barbati. Arch Oftalmol. 2010 noiembrie;128(11): 1397-1405.

McNeil JJ, Robman L, Tikellis G şi colab. Suplimentarea cu vitamina E şi cataractă: studiu controlat randomizat. Oftalmologie. 2004;111:75-84.

Un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, de suplimentare în doze mari cu vitamine C şi E şi beta caroten pentru cataracta şi pierderea vederii legate de vârstă: raportul AREDS nr. 9. Grupul de cercetare pentru studiul bolilor oculare legate de vârstă Arch Ophthalmol. 2001;119:1439-1452.

Whanger P, Weswig P. Efectele seleniului, cromului şi antioxidanţilor asupra creşterii, cataractei oculare, colesterolului plasmatic şi glucozei din sânge la şobolani cu deficit de seleniu, suplimentat cu vitamina E. Nutr Rep Int. 1975;12:345-358.

Swanson AA, Truesdale AW. Analiză elementară în ţesutul cristalinului uman normal şi cataractat. Biochem Biophys Res Comm. 1971;45:1488-1496.

Rao GN, Cotlier E. Activităţile enzimatice ale ciclohidrolazei GTP, sepiapterin reductazei, dihidropteridin reductazei şi dihidrofolat reductazei; şi conţinutul de tetrahidrobiopterină în ţesuturile oculare de mamifere şi în cataracta senilă umană. Comp Biochem Physiol B. 1985;80B:61-66.

Skalka H, Prchal J. Cataractă şi deficit de riboflavină. Am J Clin Nutr. 1981;34: 861-863.

Prchal JT, Conrad ME, Skalka HW. Asocierea cataractei presenile cu heterozigositate pentru stări galactosemice şi deficit de riboflavină. Lancet. 1978;1:12-13.

Rathbun WB. Influenţa asupra cercetării glutationului lenticular. Rez. oftalmică 1995;27(suppl 1):13-17.

Burton GW, Ingold KU. Beta-caroten: un tip neobişnuit de antioxidant lipidic. Ştiinţă. 1984;224:569-573.

Christen W, Glynn R, Sperduto R, et al. Cataracta legata de varsta intr-un studiu randomizat de beta-caroten la femei. Epidemiol oftalmic. 2004 Dec;11(5):401-412.

Christen WG, Manson JE, Glynn RJ, et al. Un studiu randomizat al beta-carotenului şi cataractei legate de vârstă la medici din SUA. Arch Oftalmol. 2003 Mar;121(3): 372-378.

Reiter RJ. Procesele de detoxifiere radicală a oxigenului în timpul îmbătrânirii: importanţa funcţională a melatoninei. Îmbătrânire (Milano). 1995;7:340-351.

Hess HH, Knapka JJ, Newsome DA şi colab. Prevenirea alimentară a cataractei la şobolanul RCS cu ochi roz. Lab Anim Sci. 1985;35:47-53.

Pauller EL, Maga JA, Tengerdy C. Un produs natural puternic farmacologic în retina bovină. Exp Eye Res. 1986;42: 85-88.

Bravetti G. Tratamentul medical preventiv al cataractei senile cu vitamina E şi antocianozide: evaluare clinică. Ann Ottalmol Clin Ocul. 1989;115:109.

Yoshida H, Kusukawa R, Watanabe N,

et al. Efectele Ba-wei-wan (Hachimijiogan) asupra nivelurilor plasmatice ale lipoproteinelor de înaltă densitate-colesterol şi lipoperoxidului la persoanele în vârstă. Am J Clin Med. 1985; 13:71-76.

S

T

U

V

Faringita streptococică

Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Debut brusc de durere în gât, febră, stare de rău, greaţă şi cefalee

Gâtul roşu şi edematos, cu sau fără exudat

Ganglioni limfatici cervicali sensibili

Detectarea rapidă pozitivă a antigenului streptococic

Streptococi de grup A pe cultură de gât

P CONSIDERAŢII GENERALE

Semnele şi simptomele faringitei streptococice („faringite streptococice") seamănă cu cele ale faringitei virale. Dintre copiii cu dureri în gât, 15% până la 36% au faringită cauzată de streptococi beta-hemolitici de grup A (GABHS). Procente puţin mai mici apar la adulţi, deoarece culturile de gât produc GABHS la mai puţin de 20% dintre pacienţii adulţi care se prezintă clinic cu durere în gât. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că 10% până la 25% din populaţia generală, asimptomatică sunt purtătoare de streptococi de grup A; prin urmare, numărul real de cazuri de faringită datorate GABHS este probabil mai mic decât cel raportat.

Ecranele rapide „streptococice" care detectează prezenţa antigenelor streptococice de grup A reprezintă un progres clinic major. Deoarece diagnosticul definitiv cu o cultură pozitivă durează de obicei 2 zile, terapia cu antibiotice în această perioadă pentru presupusa faringite streptococi din grupul A duce la expunerea inutilă la antibiotice şi la o probabilitate mai mare de dezvoltare a organismelor rezistente la antibiotice. Testele rapide pentru streptococ, cum ar fi testul Strep A OIA, au arătat acum o sensibilitate şi specificitate excelente şi vor înlocui în curând cultura gâtului ca standard de aur pentru diagnostic.1 În plus, speranţa este că utilizarea acestor depistari rapide streptococi va elimina utilizarea inutilă a antibioticelor. Acestea fiind spuse, aceste teste rămân subutilizate, deoarece o analiză a constatat că au fost efectuate doar în 53% din cazurile de faringită acută la care a fost prescris un antibiotic.2 Mulţi medici continuă să se bazeze pe antibiotice ca măsură de precauţie împotriva sechelelor faringitei streptococice chiar şi în absenţa unui diagnostic pozitiv, rezultând prescrierea de antibiotice inutilă. Chiar şi în cazuri pozitive, antibioticele pot să nu fie necesare, deoarece faringitia streptococică este de obicei o boală autolimitată şi majoritatea cercetărilor au arătat că recuperarea clinică este similară în cazurile în care se prescriu antibiotice şi în cele în care acestea nu sunt.3-5.

Preocuparea principală cu privire la neutilizarea antibioticelor este dezvoltarea „sindroamelor poststreptococice nonsupurative” (febră reumatică, glomerulonefrită poststreptococică etc.). Cu toate acestea, administrarea de antibiotice nu reduce semnificativ incidenţa acestor sechele. În ţările dezvoltate, cele mai multe cazuri de reumatismă şi glomerulonefrită din cauza faringitelor beta-hemolitice de grup A apar din cauza faptului că persoanele afectate nu se adresează medicului. Pioderma streptococică este o cauză majoră la aborigenii din Australia de Nord şi, probabil, în alte comunităţi cu incidenţă mare. În schimb, în mediile în care febra reumatică a devenit rară, tulpinile de streptococ de grup A care provoacă faringită au o virulenţă relativ scăzută în ceea ce priveşte cauzarea de febră reumatică.6

În prezent, se pare că utilizarea antibioticelor ar trebui să fie rezervată pacienţilor care suferă de infecţie severă sau ale căror dureri în gât nu răspund la terapie.

(adică, niciun răspuns după 1 săptămână de terapie de susţinere imunitară) şi cei cu antecedente de febră reumatică sau glomerulonefrită. Penicilina, amoxicilina, eritromicina şi cefalosporinele de prima generaţie sunt antibioticele recomandate pentru tratamentul durerilor de gât cauzate de GABHS. Amoxicilina tinde să fie cea mai frecventă prescripţie la copii, în primul rând din motive de complianţă, în timp ce macrolide precum eritromicina şi cefalosporinele au fost recomandate drept cele mai bune antibiotice de primă linie, deoarece penicilina nu reuşeşte să eradică streptococii la peste 20% dintre pacienţi. specia Bacteroides), care protejează streptococii prin dezactivarea penicilinei. În aceste cazuri, pot fi necesare antibiotice mai puternice, cum ar fi o cefalosporină.8 Cu toate acestea, din cauza costului scăzut şi a absenţei rezistenţei, penicilina este încă considerată o primă alegere acceptabilă.9

Antibioticele sunt adesea lăudate pentru rolul lor în eliminarea eficientă a febrei reumatice ca fiind o preocupare serioasă. Cu toate acestea, scăderea dramatică a incidenţei febrei reumatice a început înainte de apariţia antibioticelor eficiente.10 În ceea ce priveşte eradicarea majorităţii bolilor infecţioase, îmbunătăţirile condiţiilor socioeconomice, igienice şi nutriţionale au fost mai importante decât utilizarea liberală a penicilinei. Ratele actuale de atac după o infecţie cu streptococ sunt de 0,4% până la 2,8% pentru febra reumatică şi 0,2% până la 20% pentru glomerulonefrită. Evident, o gamă atât de largă de sechele raportate face dificilă evaluarea precisă a riscului.

p CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Considerentul terapeutic principal este starea sistemului imunitar al pacientului. Dacă sistemul imunitar al pacientului funcţionează bine, boala va fi de scurtă durată. Îmbunătăţirea funcţiei imune generale, aşa cum este descris în capitolul 56, poate scurta cursul. În cazurile de funcţionare imunitară deficitară, trebuie depus toate eforturile pentru a întări sistemul imunitar, urmând recomandările date în capitolul respectiv.

Vitamina C

În anii 1930 a existat un interes considerabil pentru relaţia dintre malnutriţie şi dezvoltarea sechelelor faringitei streptococice. Atât studiile experimentale pe animale, cât şi studiile epidemiologice au demonstrat o corelaţie între deficitul de vitamina C şi dezvoltarea sechelelor. Febra reumatică este practic inexistentă la tropice, unde aportul de vitamina C este mai mare. În altă parte, până la 18% dintre copiii din grupurile cu risc ridicat au niveluri serice subnormale de vitamina C.

Atunci când cobaii infectaţi cu streptococ, cu deficit de vitamina C, predispuşi la febră reumatică sunt suplimentaţi cu vitamina C, dezvoltarea febrei reumatice este total prevenită.11,12 Studiile clinice necontrolate au demonstrat rezultate foarte pozitive atunci când copiilor li s-a administrat supliment de suc de portocale. Din păcate, această linie promiţătoare de cercetare pare să fi fost abandonată, probabil din cauza apariţiei antibioticelor presupuse eficiente.

Hydrastis canadensis şi Echinacea

Orientările pentru întărirea sistemului imunitar, aşa cum sunt prezentate în capitolul 56, sunt indicate în mod deosebit pentru faringita streptococică. În plus, speciile botanice H. canadensis şi Echinacea sunt bine respectate ca suport pentru sistemul imunitar în timpul infecţiilor cu GABHS. Alcaloidul berberin al Hydrastis exercită activitate antibiotică împotriva streptococilor şi, poate mai important, s-a demonstrat că inhibă ataşarea streptococilor de grup A de celulele epiteliale faringiene. Echinacea exercită şi acţiune împotriva infecţiei cu streptococ. Pentru a promova răspândirea coloniilor, streptococii secretă cantităţi mari de hialuronidază. Această enzimă este inhibată de Echinacea, precum şi de multe bioflavonoide. Echinacea inactivează, de asemenea, streptococii de grup A şi reduce răspunsul proinflamator la infecţia cu streptococ13, precum şi promovarea fagocitozei mai mari, a activităţii celulelor ucigaşe naturale şi a nivelurilor de properdină. Vezi capitolele 86 şi 97 pentru discuţii suplimentare.

Pelargonium sidoides (geranium sud-african)

S-a demonstrat că extractele din rizomi şi tuberculi de P. sidoides exercită o serie de efecte care sunt benefice în infecţiile tractului respirator superior, în special bronşita acută, o indicaţie pentru care este un medicament aprobat în Germania (vezi capitolul 153). P. sidoides a demonstrat efecte de îmbunătăţire a sistemului imunitar, precum şi efecte antibacteriene şi capacitatea de a preveni aderarea bacteriilor la celulele epiteliale.14 Într-un studiu dublu-orb, un extract de P. sidoides (EPs 7630) s-a dovedit a fi superior placebo pentru tratamentul amigdalfaringitei non-GABHS la un total de copii cu vârsta cuprinsă între 10 şi 1453 ani. ani, cu amigdalofaringită non-GABHS au primit fie EPs 7630, fie placebo (20 de picături de trei ori pe zi) timp de 6 zile. Scăderea Scorului de severitate amigdalfaringitei de la momentul iniţial (ziua 0) până la ziua 4 a fost de 7,1 puncte cu EPs 7630 şi de 2,5 puncte în grupul placebo. Tratamentul cu EPs 7630 a redus severitatea simptomelor şi a scurtat durata bolii cu cel puţin 2 zile, în concordanţă cu rezultatele observate în bronşita acută. Deşi acest studiu a fost în non-GABHS, ridică posibilitatea ca P sidoides să aibă beneficii în GABHS.

Bacterioterapia

Colonizarea gâtului cu streptococi non-beta-hemolitici de grup A se poate dovedi a fi un tratament eficient pentru faringita streptococică beta-hemolitică recurentă de grup A. Într-un studiu dublu-orb, 130 de pacienţi cu recurenţă a faringoamigdalitei streptococice beta-hemolitice de grup A au primit tratament cu antibiotice timp de 10 zile, urmate de 10 zile de tratament prin pulverizare fie cu placebo, fie cu streptococ alfa- streptococic non-beta-hemolitic de grup A16. şi grupurile de pacienţi trataţi cu placebo au fost de 2% şi, respectiv, 23% la pacienţii cărora li sa administrat spray timp de cel puţin 5 zile. Nu au fost raportate efecte secundare.

Într-un alt studiu dublu-orb, un total de 342 de pacienţi cu faringită GABHS verificată prin testul rapid streptococi şi cultura au primit tratament cu antibiotice timp de 10 zile, urmate de 10 zile de tratament cu spray alfa-streptococic sau placebo. Starea faringiană, cultura gâtului şi evenimentele adverse au fost investigate până la 75 de zile după tratament. Frecvenţele recurenţelor clinice verificate bacteriologic la ultima vizită valabilă după 45 până la 75 de zile au fost de 19% şi, respectiv, 30% - o diferenţă semnificativă statistic. Recolonizarea cu alfa-streptococi părea să împiedice recidivele tardive ale faringoamigdalitei GABHS.17

Lactoferină

Concentraţiile scăzute de lactoferină bovină au împiedicat semnificativ invazia in vitro a celulelor epiteliale cultivate de către streptococii de grup A izolaţi de la pacienţii cu faringită. Capacitatea lactoferrinei de a reduce invazia streptococică a fost confirmată într-un studiu efectuat pe 12 copii cu faringită şi deja programaţi pentru amigdalectomie. Un număr mai mic de streptococi intracelulari de grup A a fost găsit în probele de amigdale de la copii trataţi timp de 15 zile înainte de amigdalectomie atât cu eritromicină orală (500 mg de trei ori pe zi) cât şi cu gargară cu lactoferină (100 mg de trei ori pe zi) decât la cele de la copiii trataţi numai cu eritromicină (500 mg de trei ori pe zi).18

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Pentru informaţii suplimentare, consultaţi Capitolul 56. Dacă sunt utilizate antibiotice, urmaţi recomandările pentru suplimentarea cu Lactobacillus acidophilus din Capitolul 116.

Suplimente

Vitamina C: 500 mg la fiecare 2 ore

Bioflavonoide: 1000 mg/zi

Zinc: 30 mg/zi

Medicamente botanice

Specii de echinacea:

Rădăcină uscată (sau sub formă de ceai): 0,5 până la 1 g/zi

Plantă liofilizată: 325 până la 650 mg/zi

Suc din porţiunea aeriană de E. purpurea stabilizat în etanol 22%: 2 până la 3 ml/zi

Tinctură (1:5): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)/zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță)/zi

Extract solid (pulbere uscată) (6,5:1 sau 3,5% echinacozidă): 150 până la 300 mg/zi

Hydrastis canadensis

Doza de H. canadensis trebuie să se bazeze pe conţinutul de berberină. Deoarece există o gamă largă de calitate în preparatele de sigiliu de aur, se recomandă extractele standardizate.

Rădăcină uscată sau sub formă de infuzie (ceai): 2 până la 4 g de trei ori pe zi

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe) de trei ori pe zi

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriță) de trei ori pe zi

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi): 250 până la 500 mg de trei ori pe zi

Pelargonium sidoides

Recomandări de dozare pentru EPs 7630 sau preparat echivalent:

Adulţi: 1,5 ml de trei ori pe zi sau un comprimat de 20 mg de trei ori pe zi timp de până la 14 zile

Copii: între 7 şi 12 ani, 20 picături (1 ml) de trei ori pe zi; vârsta de 6 ani sau mai puţin, 10 picături (0,5 ml) de trei ori pe zi

Tratament local

Pacientul trebuie să facă gargară cu lactoferină (100 mg) dizolvată în apă de trei ori pe zi. O recomandare alternativă este o gargară cu apă sărată constând din 1 lingură de sare la 240 ml de apă caldă.

REFERINȚE

Casey JR, Pichichero ME. Meta-analiză a tratamentului cu cefalosporină versus penicilină a amigdalfaringitei streptococice de grup A la copii. Pediatrie. 2004;113:866-882. van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, et al. Diferite tratamente cu antibiotice pentru faringita streptococică de grup A. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct;6(10): CD004406.

Quinn RW. Revizuire cuprinzătoare a tendinţelor de morbiditate şi mortalitate pentru febra reumatică, boala streptococică şi scarlatina: declinul febrei reumatice. Rev Infect Dis. 1989;11:928-953. Rinehart JF. Studii referitoare la deficienţa de vitamina C cu febra reumatică şi artrita reumatoidă: consideraţii experimentale, clinice şi generale. I. Febră reumatică. Ann Intern Med. 1935;9:586-599.

Rinehart JF. Studii referitoare la deficienţa de vitamina C cu febra reumatică şi artrita reumatoidă: consideraţii experimentale, clinice şi generale. II. Artrita reumatoidă (atrofică). Ann Intern Med. 1935;9:671-689.

Sharma SM, Anderson M, Schoop SR, et al. Proprietăţi bactericide şi antiinflamatorii ale unui extract standardizat de echinacea (Echinaforce): acţiuni duble împotriva bacteriilor respiratorii. Fitomedicina.

2010 iulie;17(8-9):563-568.

Brendler T, van Wyk BE. O perspectivă istorică, ştiinţifică şi comercială asupra utilizării medicinale a Pelargonium sidoides (Geraniaceae). J Etnofarmacol. 28 oct 2008;119(3):420-433.

Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G şi colab. Eficacitatea extractului de Pelargonium sidoides la copiii cu amigdal-faringită streptococ beta-hemolitică non-grup A acută: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Altern Ther Health Med. 2003 Sept-Oct;9(5):68-79.

Roos K, Holm SE, Grahn-Hakansson E, et al. Recolonizarea cu alfa-streptococi selectaţi pentru profilaxia faringoamigdalitei streptococice recurente: un studiu multicentric randomizat controlat cu placebo. Scand J Infect Dis. 1996;28:459-462.

Falck G, Grahn-Hakansson E, Holm SE, et al. Toleranţa şi eficacitatea alfa-streptococilor de interferenţă în recurenţa faringoamigdalitei streptococice: un studiu controlat cu placebo. Acta Otolaryngol. 1999;119(8):944-948.

Ajello M, Greco R, Giansanti F, et al. Activitatea antiinvazivă a lactoferinei bovine faţă de streptococii de grup A. Biochem Cell Biol. 2002;80:119-124.

CAPITOLUL 210

p REZUMAT DIAGNOSTIC

Secreţii abundente de culoare albă până la verde din vagin.

Descărcarea are de obicei un pH mai mare de 4,5, un miros slab de amină şi un număr mare de globule albe şi trichomonade pe suportul umed.

Prurit vulvovaginal, arsură şi/sau iritaţie.

Vulva şi introitus prezintă de obicei eritem.

Colul uterin poate avea sau nu un eritem pestriţ – „col de căpşuni" (mai puţin de 5%).

Pot fi prezente disurie şi/sau dispareunie.

Excludeţi trichomonaza la bărbaţii care prezintă semne de prostatită, uretrita sau epididimita.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Infecţia cu Trichomonas vaginalis este o cauză comună a iritaţiei vaginale la femei şi este cea mai frecventă boală nevirale cu transmitere sexuală din lume. Se estimează că afectează 5 milioane de femei în Statele Unite numai în fiecare an. Una din cinci femei din Statele Unite va avea tricomoniază la un moment dat în viaţa ei. Pe lângă aceste statistici alarmante, există şi alte motive pentru a lua în serios infecţiile trichomonale, după cum urmează1,2:

Gonoreea şi trihomoniaza sunt infecţii comune coexistente, până la 40% dintre femeile cu trichomoniază având gonoree şi invers.

Trichomonaza este o cauză frecventă (90%) a eroziunii cervicale şi, prin urmare, poate fi un factor de transformare malignă.

Trichomonaza poate complica interpretarea frotiurilor Papanicolaou, crescând numărul de rezultate fals pozitive.

Trichomonaza creşte rata de sterilitate în rândul bărbaţilor şi femelelor, la acestea din urmă ca urmare a salpingitei şi la prima din cauza produselor toxice care scad motilitatea spermatozoizilor.

Rata febrei postpartum şi a scurgerii este mai mare la femeile la care infecţia cu T vaginalis apare la naştere.

Nou-născuţii infectaţi prin canalul de naştere pot manifesta o boală gravă (rar).

Prostatita şi epididimita sunt frecvente la bărbaţii infectaţi.

Trichomonaza creşte transmiterea şi infecţiozitatea virusului imunodeficienţei umane (HIV), astfel încât bărbaţii seropozitivi cu HIV cu tricomoniază concomitentă pot avea o concentraţie de şase ori mai mare de ARN HIV în plasma lor seminal.

Infecţia poate confunda şi/sau complica alte probleme ale tractului urinar sau genital.

P DIAGNOSTIC

T. vaginalis este un flagelat de 15 până la 18 micrometri lungime. Are forma unui nap, cu trei până la patru flageli anteriori şi un flagel posterior montat într-o membrană ondulată. Se transmite prin actul sexual. Deşi în trecut se credea că femeile sunt rezervorul principal pentru Trichomonas, iar bărbaţii doar vectorul, literatura medicală sugerează acum că bărbaţii sunt şi rezervoare.3,4

Diagnosticul se face pe baza semnelor şi simptomelor clinice (a se vedea rezumatul diagnosticului), montare cu soluţie salină umedă şi cultură. Culturi trichomonale (folosind Feinberg

Trichomonas medium) au fost susţinute recent pentru îmbunătăţirea sensibilităţii diagnosticului. Deşi montura umedă este una dintre metodele cele mai frecvent utilizate şi cele mai rapide pentru a realiza un diagnostic, studii multiple au demonstrat că, în comparaţie cu cultura, sensibilitatea unei monturi umede variază de la doar 45% la 60%.1,2 La bărbaţi, nu a fost stabilit un loc de cultură sigur, iar culturile din probe de urină şi seminale au oferit constant un randament scăzut. Dintre pacienţii cu vaginită tricomonală, organismul poate fi cultivat din vagin şi glandele parauretrale în 98%, din uretră în 82% şi din endocervix în 13%. La doar 56% până la 65% dintre pacienţi este observat T vaginalis pe un frotiu Papanicolaou, făcând astfel frotiul o formă de diagnostic nesigură.1,2 Cu toate acestea, date recente sugerează că valoarea predictivă pozitivă a acestui test este acceptabilă pentru un diagnostic de trichomonază atunci când se găseşte incidental pe frotiul Papanicolaou. O meta-analiză a constatat o sensibilitate de 57% şi o specificitate de 97%.

Testele rapide la punctul de îngrijire pentru vaginita tricomonală sunt acum disponibile; Acestea includ testul rapid OSOM Trichomonas (Genzyme Diagnostics, Cambridge, Mass), o tehnologie imunocromatografică cu tije cu flux capilar şi Affirm VP III (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), un test cu sondă de acid nucleic care evaluează vaginita tricomonală, Gardnerella vaginalis şi testele secrete de Candida Bobican1. au o sensibilitate mai mare de 83% şi o specificitate mai mare de 97%. Rezultatele testului rapid OSOM Trichomonas sunt disponibile în aproximativ 10 minute, iar rezultatele testului Affirm VP III sunt disponibile în 45 de minute. Aceste teste tind să ajute foarte mult medicii în diagnosticarea exactă şi în timp util al trichomoniazei.

Vaginita tricomonală

Transmiterea sexuală este calea clară a infecţiei cu Trichomonas. Prevalenţa este cea mai mare în rândul femeilor cu mai mulţi parteneri sexuali şi la cele cu alte infecţii cu transmitere sexuală. Ratele de transmitere de la bărbaţi la femei par a fi ridicate, deoarece o rată de prevalenţă de 80% până la 100% se găseşte la partenerii de sex feminin ai bărbaţilor infectaţi.4 La femeie, T vaginalis infestează de obicei vaginul şi uretra. Cu toate acestea, infecţia poate implica endocervixul, glandele Bartholin, glandele Skene sau vezica urinară. Vaginul pare a fi un rezervor bun pentru organism. Sub stimularea estrogenului,

pereţii vaginali sunt bine glicogenaţi - esenţial pentru ca T vaginalis să prospere. Femeile prepubere şi postmenopauze au rareori infecţii trichomonale simptomatice.

Pe lângă estrogen, un pH crescut creşte susceptibilitatea la Trichomonas. Vaginul adult normal menţine un pH de 3,5 până la 4,5 datorită metabolizării glucozei libere în acid lactic de către Lactobacillus acidophilus vaginal. O scădere a numărului de lactobacili creşte pH-ul. Organismele Trichomonas cresc optim la un pH vaginal de 5,5 până la 5,8. Alte afecţiuni care cresc pH-ul vaginal sunt următoarele:

Progesteronul, care creşte în a doua jumătate a ciclului menstrual şi în timpul sarcinii

Secreţii intravaginale în exces (de exemplu, mucus cervical)

Creşterea excesivă a anumitor bacterii, cum ar fi Streptococcus şi Proteus

Trichomonas la Mascul

Deşi incidenţa este mai mică la bărbaţi, se estimează că 5% până la 15% din cazurile de uretrite nongonococice sunt cauzate de infecţii trichomonale.1,2 Rata estimată de transmitere este de 70% pentru bărbaţii care au avut contact sexual cu femei infectate în ultimele 48 de ore. au fost raportate. După cum era de aşteptat, trichomonaza este un factor de infertilitate masculină.4 Trichomonadele au fost identificate în materialul seminal, secreţii uretrale, urină şi lichidul prostatic şi au fost găsite în secreţiile prostatice şi în materialul seminal la până la 23% dintre bărbaţii cu prostatită cronică nongonococică.6

Deşi se credea că bărbaţii sunt singurii vectori pentru Trichomonas, se ştie acum că parazitul persistă în tractul reproducător masculin. Reinfectarea femeilor tratate care sunt active sexual este bine documentată.4 Prin urmare, este necesar tratamentul ambilor parteneri sexuali. În plus, atât în rândul femeilor, cât şi al bărbaţilor, asocierea T vaginalis cu dobândirea şi transmiterea HIV îmbunătăţită a fost bine documentată.2

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul convenţional

Terapia convenţională a trichomonazei implică metronidazol7 şi tinidazol, un nitroimidazol de a doua generaţie utilizat pentru a trata infecţia rezistentă la metronidazol. Studiile controlate randomizate care compară tinidazolul (doză orală unică de 2 g) şi fie metronidazolul (doză orală unică de 2 g), fie metronidazolul cu cursă scurtă au demonstrat rate de vindecare parazitologică de 86% până la 100% pentru toate tratamentele, deşi tinidazolul este puţin mai eficient, dar şi mai scump. Într-o meta-analiză Cochrane a studiilor randomizate care compară terapia de scurtă durată cu tinidazol şi terapia de scurtă durată cu metronidazol pentru tricomoniază, metronidazolul a avut rate semnificativ mai mari de eşec parazitologic, eşec clinic şi efecte adverse.8 Din nou, pentru a reduce ratele de recurenţă, partenerii sexuali ar trebui trataţi în acelaşi timp.

Efectele secundare frecvente ale metronidazolului şi tinidazolului sunt greaţa, vărsăturile, gustul metalic şi tulburările gastro-intestinale. În cazul utilizării pe termen lung a dozelor mari, au fost raportate cazuri rare de neuropatie periferică.

Dacă se alege tratamentul cu metronidazol sau inidazol, suplimentarea cu probiotice ar trebui să-l însoţească. În tratamentul vaginozei bacteriene, administrarea inserţiei vaginale cu L. acidophilus a condus la rate de vindecare superioare celor cu metronidazol.9,10 Acest lucru sugerează un anumit beneficiu în trichomonaza vaginală, având în vedere perturbarea frecventă a florei vaginale adecvate la aceste femei.

Dieta

Factorii dietetici afectează capacitatea organismului de a se apăra împotriva invadatorilor şi substanţelor străine atât direct, cât şi indirect. Ca în cazul oricărei infecţii, nu patogenitatea organismului, ci mai degrabă „fertilitatea solului" este cea care permite organismului să crească şi să înflorească. O dietă bine echilibrată, bogată în fibre naturale (legume, fructe) şi săracă în grăsimi, zahăr şi carbohidraţi rafinaţi, ajută la funcţionarea sistemului imunitar (vezi capitolul 56 pentru mai multe discuţii) şi poate descuraja orice creştere concomitentă a Candida.

Stil de viaţă

Depresia şi anxietatea au fost asociate cu exacerbarea infecţiilor trichomonale. Prin urmare, eforturile de reducere a stresului sunt cu siguranţă indicate. Reducerea poate fi obţinută printr-o varietate de mijloace, inclusiv exerciţii fizice şi meditaţie.

Practica sexului sigur sau abstinenta (in timpul infectiei) scade si incidenta infectiei si reinfectarii.

Suplimente nutritive

În plus faţă de suplimentele de bază pentru sprijinul imunitar descrise în capitolul 56, suplimentarea cu zinc pare a fi o consideraţie importantă în tratamentul infecţiilor trichomonale atât la bărbaţi, cât şi la femei. Spectrul antimicrobian al zincului este larg şi cuprinde mulţi agenţi patogeni genito-urinari potenţiali, inclusiv T vaginalis, precum şi Candida albicans şi Chlamydia trachomatis şi mulţi viruşi.11 Trichomonadele sunt uşor ucise de zinc la o concentraţie de 0,042% (6,4 mmol/L), o concentraţie care poate apărea în lichidul prostatic la bărbaţi. Concentraţia de zinc a lichidului prostatic variază de la 0,015% la 0,10% (2,3 până la 15,3 mmol/L).11 Această constatare sugerează că infecţiile trichomonale persistente la bărbaţi se pot datora unei deficienţe de zinc cu nivel scăzut. Sulfatul de zinc (220 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni) a fost recomandat ca posibil tratament pentru infecţiile trichomonale care sunt refractare la metronidazol.12

Pentru femeile cu tricomoniază rezistentă la medicamente, duşurile cu zinc în combinaţie cu metronidazolul pot oferi o uşurare binevenită. Într-un mic studiu, femeile cu trichomoniază recalcitrantă (cultură pozitivă de la 4 luni la 4 ani în ciuda tratamentului convenţional),

toate au devenit negative la cultură prin utilizarea unei combinaţii de 1% sulfat de zinc (timp de 3 zile după fiecare menstruaţie) şi 1,6 până la 2,2 g/zi de metronidazol (supozitoare plus administrare orală).13

Trichomonacide topice

Povidonă-Iod

Iodul a fost recunoscut de mult timp ca un trichomonacid foarte puternic. Povidona-iodul (PVP) are un efect terapeutic larg în uciderea unui număr mare de microorganisme diferite care cauzează vaginită, inclusiv T vaginalis.14,15 PVP (iodul, care este absorbit în polivinil pirolidină) are mai multe avantaje faţă de iod prin faptul că are un potenţial de sensibilizare redus, nu înţeapă, este solubil în apă, se spală de îmbrăcăminte.

O rată de succes de 98,1% a fost raportată la pacienţii cu vaginită tricomonală, monilială, nespecifică şi mixtă intratabilă pentru un regim de tratament de 2 săptămâni folosind preparate PVP (Betadine).

Propolis

S-a demonstrat că un extract etanolic de propolis (150 mg/mL) are un efect 100% letal in vitro asupra protozoarelor T. vaginalis şi Toxoplasma gondii după 24 de ore de contact.19 S-a dovedit, de asemenea, că acest extract diminuează inflamaţia asociată cu vaginita tricomonală.

Uleiuri esenţiale

Acţiunea antimicrobiană diversă a uleiurilor esenţiale a fost bine demonstrată. Multe au proprietăţi antitricomonale puternice. Într-un studiu pe 40 de uleiuri esenţiale testate pentru capacitatea lor de a ucide Trichomonas, Mentha piperita (mentă) şi Lavandula angustifolia (levănţică) au avut cele mai rapide efecte de distrugere (20 şi, respectiv, 15 minute).20

Melaleuca alternifolia

Uleiul de M. alternifolia (arbore de ceai) este un puternic agent cidal (vezi capitolul 102). Folosită în mod obişnuit ca agent germicid în Marea Britanie şi Australia, o soluţie de 40% de ulei de arbore de ceai s-a dovedit a fi un tratament extrem de eficient.21 Soluţia de 40% a uleiului nu produce iritaţii, arsuri sau alte efecte secundare. De asemenea, s-au dovedit a fi eficiente duşurile vaginale zilnice cu o soluţie de 0,4% de ulei de Melaleuca în 1 L de apă.22

Produse botanice care conţin berberină

S-a demonstrat in vitro că alcaloidul vegetal sulfat de berberină inhibă creşterea mai multor protozoare, inclusiv Entamoeba histolytica, Giardia lamblia şi T vaginalis.23,24 Nu au fost

raportate studii clinice cu acest agent în Trichomonas vaginalis (vezi capitolul 97 pentru discuții suplimentare). *

REFERINȚE

Wendel KA, Workowski KA. Trichomonaza: provocări pentru managementul adecvat. Clin Infect Dis. 2007 Apr 1;44

(supliment 3): S123-S129.

Soper D. Trichomoniaza: sub control sau subcontrolat? Am J Obstet Gynecol. 2004;190:281-290.

Langley JG, Goldsmid JM, Davies N. Trichomoniaza venerianã: rolul bărbaților. Genitourin Med. 1987;63:264-267.

Saperstein AK, Firnhaber GC. Întrebări clinice: ar trebui să testați sau să tratați partenerii pacienților cu gonoree, chlamydia sau trichomoniază? J Fam Pract. 2010 ianuarie;59(1):46-468.

Wiese W, Patel SR, Patel SC, et al.

O meta-analiză a frotiului Papanicolaou și a monturii umede pentru diagnosticul de trichomonază vaginală. Am J Med. 2000;108:301-308.

Gardner Jr WA, Culberson DE, Bennet BD. Trichomonas vaginalis în glanda prostatică. Arch Pathol Lab Med. 1986;110:430-432.

Workowski KA, Levine WC. Ghid de tratament al bolilor cu transmitere sexuală 2002. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. 2002;51(RR06):1-78.

Forna F, Gulmezoglu AM. Intervenții pentru tratarea trihomoniazei la femei. Baza de date Cochrane Syst Rev.

2003;2:218.

Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI și colab. Studiu clinic care compară probioticele Lactobacillus GR-1 și RC-14 cu gel vaginal de metronidazol pentru a trata vaginoza bacteriană simptomatică. Microbii Infectează. 2006 Oct;8(12-13):2772-2776.

Marcone V, Calzolari E, Bertini M. Eficacitatea administrării vaginale a Lactobacillus rhamnosus în urma terapiei convenționale cu metronidazol: cum să scadă rata recurențelor vaginozei bacteriene. Microbiol nou. 2008 iulie;31(3):429-433.

Krieger JN, Rein MF. Sensibilitatea la zinc a Trichomonas vaginalis: studii in vitro şi implicaţii clinice. Boala J Inf. 1982;146:341-345.

Willmott F, Say J, Downey D şi colab. Zincul şi trichomonaza recalcitrantă. Lancet. 1983;1:1053.

Houang ET, Ahmet Z, Lawrence AG. Tratament de succes a patru pacienţi cu tricomoniază vaginală recalcitrantă cu combinaţie de duş cu sulfat de zinc şi terapie cu metronidazol. Sex Transm Dis. 1997;24:116-119.

Gershenfeld L. Povidonă-iodă (PVP-I) ca tricomonacid. Am J Pharm Sci sprijină sănătatea publică. 1962;134: 324-331.

Gershenfeld L. Povidonă-iod ca antiseptic topic. Am J Surg. 1957;94:938-939.

A scuturat DM. Studiu clinic al regimului de povidonă iod pentru vaginita rezistentă. Curr Ther Res Clin Exp. 1963;5:256-263.

Mayhew SR. Vaginită: un studiu al eficacităţii povidonei-iod în cazuri neselectate. J Int Med Res. 1981;9:157-159.

Henderson JN, Tait IB. Utilizarea pesarelor povidonă-iodă („Betadină") în tratamentul vaginitei candidoze şi trichomonale. Curr Med Res Opinie. 1975;3:157-162.

Starzyk J, Scheller S, Szaflarski J, et al. Proprietăţile biologice şi aplicarea clinică a Propolisului. II. Studii asupra activităţii antiprotozoare a extractului etanolic de propolis. Arzneimittelforschung. 1977;27:1198-1199.

Jankov N, Baltova E, Topalov V, et al. Acţiunea unor uleiuri esenţiale asupra Trichomonas vaginalis. Folia Med (Plodiv). 1968;10:308.

Humphrey EM. Noul germicid australian. Med J Aus. 1930;1:417.

Pena EF. Ulei de Melaleuca alternifolia: se foloseşte pentru tricomonale vaginale şi alte infecţii vaginale. Obstet Gynecol. 1962;19: 793-795.

Kaneda Y, Torii M, Tanaka T, et al. Efectele in vitro ale sulfatului de berberină asupra creşterii şi structurii Entamoeba histolytica, Giardia lamblia şi Trichomonas vaginalis. Ann Trop Med Parasitol. 1991;85:417-425.

Kaneda Y, Tanaka T, Saw T. Efectele berberinei, un alcaloid din plante, asupra creşterii protozoarelor anaerobe în cultura axenică. Tokai J Exp Clin Med. 1990;15:417-423.

Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. Eşecul metronidazolului de a preveni naşterea prematură în rândul femeilor însărcinate cu infecţie asimptomatică cu Trichomonas vaginalis. N Engl J Med. 2001;345: 487-493.

Kigozi GG, Brahmbhatt H, Wabwire- Mangen F, et al. Tratamentul Trichomonas în timpul sarcinii şi rezultatele adverse ale sarcinii: o subanaliza a unui studiu randomizat în Rakai, Uganda. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1398-1400.

Urticarie

Michael Traub, ND, DHANP, FABNO şi Michael T. Murray, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Urticarie (urticarie): roci eritematoase bine circumscrise, cu margini serpiginoase înălţate şi centrii albiţi care se pot uni pentru a deveni roci gigantice; limitată la porţiunea superficială a dermei.

Angioedem: Erupţii similare cu cele ale urticariei, dar cu zone edematoase mai mari, bine delimitate, care implică structuri subcutanate precum şi dermul.

Cronic versus acut: episoadele recurente de urticarie şi/sau angioedem cu o durată mai mică de 6 săptămâni sunt considerate acute, în timp ce atacurile care persistă după această perioadă sunt denumite cronice. Când nu se găseşte o cauză de bază, urticaria cronică este denumită urticarie cronică idiopatică.

Forme speciale: Formele speciale au trăsături caracteristice—dermografie, urticarie colinergică, urticarie solară, urticarie rece.

P INTRODUCERE

Urticaria este numită după planta de urzică Urtica dioica, despre care se ştie că conţine acid histaminic. Urticaria este un edem pruriginos localizat al pielii, caracterizat prin papule sau plăci albe sau roz. Leziunile sunt în concordanţă cu leziunile roci induse de histamină. Leziunile pot dezvolta eritem variabil şi se unesc pentru a forma plăci. Aproximativ 50% dintre pacienţii cu urticarie prezintă angioedem - un edem mai profund, mai puţin bine definit al ţesuturilor subcutanate şi moi.

Urticaria şi angioedemul sunt afecţiuni relativ frecvente: se estimează că apar la 15% până la 25% din populaţia generală1. Deşi persoanele din orice grupă de vârstă pot prezenta urticarie şi/sau angioedem acută sau cronică, adulţii tineri (postadolescenţă până în a treia decadă de viaţă) sunt cel mai adesea afectaţi.2,3.

Fiziopatologia de bază a urticariei implică eliberarea de mediatori inflamatori din mastocite sau leucocite bazofile, ambele având receptori de mare afinitate pentru imunoglobulina E (Ig E).4 Deşi această inflamaţie apare în mod clasic ca urmare a IgE—complecşii antigen care interacţionează cu aceste celule, alţi mecanisme critice, inclusiv mulţi pacienţi cu urtica non-IgE sunt, probabil, critici, inclusiv mulţi pacienţi cu urtica. prostaglandine, leucotriene, citokine şi chemokine. Un număr tot mai mare de dovezi arată că cel puţin 40% dintre

pacienţii cu urticarie cronică idiopatică au autoanticorpi funcţionali relevanţi clinic la receptorul IgE de mare afinitate pe bazofile şi mastocite. Termenul de urticarie autoimună este utilizat pentru acest subgrup de pacienţi care prezintă urticarie obişnuită continuă.5

P FIZIOLOGIE

Semnele şi simptomele urticariei acute şi cronice prezintă modele consistente în ciuda numeroşilor factori etiologici şi iniţiatori diferiţi (vezi mai târziu) care au fost găsiţi, totuşi patogeneza nu poate fi atribuită în întregime unui singur mecanism. Cu toate acestea, în prezent, se pare că mastocitele şi mediatorii dependenţi de mastocite joacă rolul cel mai proeminent în patogeneza urticariei.6

Mastocitele sunt distribuite pe scară largă în întregul corp şi se găsesc în principal în apropierea vaselor de sânge mici, în special în piele. Mastocitul care conţine granule este o celulă secretorie capabilă să elibereze atât molecule preformate, cât şi molecule nou sintetizate, denumite mediatori. Aceşti mediatori (enumerati în Caseta 211-1) joacă roluri cheie în

BOX 211-1 Mediatori derivaţi din mastocite

Preformat, eliberat rapid:

histamina

Factori chemotactici eozinofili ai anafilaxiei (ECF-A)

Oligopeptide chemotactice eozinofile

Factorul chimiotactic neutrofil

Anionii superoxid

Exoglicozidaze (p-hexozaminidaza, p-6-galactozidaza, p-glucuronidază)

Serotonina*

Arilsulfataza A

Secundar sau nou generat:

Substanţe cu reacţie lentă (SRS-A): leucotriene (LT) C, LTD, LTE

Prostaglandine

Acizi monohidroxieicosatetraenoici (HETE)

Acizi hidroperoxieicosatetraenoici (HPETE)

Tromboxani

Factorul de activare a trombocitelor (PAF)*

Factorul de anafilaxie generator de prostaglandine (PGF-A)

Preformat, asociat cu granule:

heparină

Proteaze (chimotripsină/tripsină)

peroxidaza*

Superoxid dismutaza*

Arilsulfataza B

Factori inflamatori ai anafilaxiei (IFA)*

*Găsit în mastocite ale altor specii decât umane.

Date de la Keahey TM. Patogenia urticariei. Dermatol Clin 1985;3:13-28.

patogeneza reacţiilor inflamatorii imunologice şi nonimunologice. Cele trei surse distincte ale mediatorilor sunt următoarele:

Mediatori preformaţi, care sunt conţinute în granule şi sunt eliberate imediat

Mediatori formaţi secundar, care sunt generaţi imediat sau în câteva minute de interacţiunea dintre mediatorii primari şi celulele şi ţesuturile din apropiere

Matrice granulară - mediatori derivaţi, care sunt preformaţi, dar se disociază lent de granulă după descărcare şi rămân în ţesuturi ore întregi

Cel mai frecvent mecanism imunologic este mediat de IgE.

Modificările vasculare precoce par să fie rezultatul mediatorilor vasoactivi dependenţi de mastocite, în special histamina şi unii produşi finali generaţi secundar ai metabolismului acidului arahidonic. Reacţiile de explozie au loc în câteva minute de la iniţiere şi durează între 30 şi 60 de minute.

Histamina şi alţi mediatori pot fi eliberaţi şi prin alte mecanisme non-alergice. Se ştie că neuropeptidele cauzează degranularea mastocitelor şi pot fi implicate în dermografie şi exacerbarea emoţională a urticariei. Reacţiile mai prelungite şi mai întârziate reflectă infiltrarea leucocitară ca răspuns la eliberarea de factori chemotactici derivaţi din granule mastocite. Aceste reacţii de fază târzie se dezvoltă în timp şi sunt caracterizate prin eritem, edem şi indurație care încep în decurs de 2 ore şi durează între 12 şi 24 de ore. Infiltrarea

leucocitelor poate contribui la răspunsul ţesutului urticarian prin inducerea unui al doilea val de activare a mastocitelor sau prin eliberarea de enzime lizozomale toxice şi mediatori caracteristici tipului de celulă infiltrată.

Helicobacter pylori a fost implicat ca agent cauzal în urticaria cronică. Cu toate acestea, două recenzii ale studiilor care arată beneficiul eradicării H. pylori la pacienţii cu urticarie cronică au ajuns la concluzii contradictorii, unul spunând că beneficiul este slab şi altul că este semnificativ statistic.7,8 Includerea testării pentru H. pylori pare rezonabilă; dacă este pozitivă, o decizie de a continua cu acest management ar trebui luată în considerare cu atenţie în contextul daunelor/poverilor şi beneficiilor relative, precum şi al valorilor şi preferinţelor pacienţilor.

TABELUL 211-1 Aspecte clinice ale urticariei fizice

Date de la Czarnetzki BM. Urticarie. New York: Springer-Verlag, 1986.

Alte urticarii

În timpul sau după terapia medicamentoasă

Infecţia cu Candida albicans

Angioedem

Hipereozinofilie

Urticarie colinergică

Urticaria colinergică sau reflexul termic este a doua cea mai frecventă urticarie fizică. Aceste leziuni, care depind de stimularea glandei sudoripare prin intermediul fibrelor aferente colinergice, constau în roci punctiforme înconjurate de eritem reflex. Rociile apar la sau între foliculi şi se dezvoltă preferabil pe trunchiul superior şi pe braţe.

Cele trei tipuri de bază de stimuli care pot produce urticarie colinergică sunt supraîncălzirea pasivă, exerciţiul fizic şi stresul emoţional. Activităţile tipice care provoacă, pe lângă exerciţiile fizice, pot include o baie caldă sau o saună, consumul de condimente iute şi consumul de băuturi alcoolice. Leziunile apar de obicei în 2 până la 10 minute după provocare şi durează 30 până la 50 de minute.

De asemenea, pot apărea o varietate de simptome sistemice, sugerând o eliberare mai generalizată a mastocitelor a mediatorilor decât în piele. Cefaleea, edemul periorbitar,

lacrimarea și arsura ochilor sunt simptome comune. Simptomele mai puțin frecvente sunt greața, vărsăturile, crampele abdominale, diareea, amețelile, hipotensiunea și crizele de astm.2

Urticarie rece

Urticaria rece este o reacție urticariană și/sau angioedematoasă a pielii atunci când vine în contact cu obiecte reci, apă sau aer. Leziunile sunt de obicei limitate la zona de expunere și se dezvoltă în câteva secunde până la minute după îndepărtarea obiectului rece și încălzirea pielii. Cu cât temperatura obiectului sau elementului este mai mică, cu atât reacția este mai rapidă. Copiii cu urticarie rece prezinta un risc mai mare de anafilaxie, mai ales declansata de inot.9

Expunerea locală pe scară largă și urticaria generalizată pot fi însoțite de următoarele simptome:

Flushing

Dureri de cap

Frisoane

Ameţeală

tahicardie

Durere abdominală

Greață

vărsături

Dureri musculare

Dificultăți de respirație

respirație șuierătoare

Inconștiență

S-a observat că urticaria rece însoțește o varietate de afecțiuni clinice, inclusiv următoarele1:

Infecții virale

Infestări parazitare

Sifilis

Mai multe mușcături de insecte

Injecţii cu penicilină

Modificări alimentare

Stres

Asocierea urticariei la rece cu mononucleoza infecţioasă este bine stabilită. Alte afecţiuni asociate cu urticaria rece sunt crioglobulinemia şi mielomul, în care urticaria rece poate preceda diagnosticul cu câţiva ani.2

Urticarie autoimună

Deşi rămân multe necunoscute cu privire la mecanismele fiziopatologice specifice care stau la baza majorităţii cazurilor de urticarie cronică, o minoritate par să aibă o bază autoimună. Cercetările au descoperit că un procent semnificativ de pacienţi clasificaţi anterior ca având urticarie idiopatică au autoanticorpi la IgE sau FctRIo. subunitatea receptorului mastocitar IgE de mare afinitate.10 Studiile au identificat aceşti autoanticorpi la 24% până la 76% dintre pacienţii cu urticarie cronică. Din punct de vedere clinic, aceşti pacienţi tind să aibă o evoluţie a bolii ceva mai severă şi prelungită. Femeile de vârstă mijlocie sunt reprezentate în mod disproporţionat în populaţia de pacienţi cu urticarie, iar ratele mai mari de autoimunitate în acest grup, în special pentru bolile tiroidiene, pot explica această preponderenţă. Autoanticorpii tiroidieni se găsesc mai frecvent la pacienţii cu aceşti autoanticorpi receptori IgE (vezi discuţia ulterioară despre tiroida).

Bolile autoimune sunt bine cunoscute ca fiind asociate cu permeabilităţile intestinale.11-14 Deoarece s-a postulat că tulburările subclinice ale funcţiei enterocitelor intestinului subţire induc o sensibilitate mai mare la histamină în tractul digestiv,15 are sens din punct de vedere naturopat să trateze permeabilităţile evidente şi subclinice ale sistemului digestiv pentru a scădea răspunsul autoimun sistemic la afecţiunile endoinflamatorii autoimune.

Droguri

Medicamentele reprezintă principala cauză a reacţiilor urticariene la adulţi. La copii, reacţiile se datorează de obicei alimentelor, aditivilor alimentari sau infecţiilor.2

Majoritatea medicamentelor sunt compuse din molecule mici incapabile de a induce singure activitate antigenică/alergenică. De obicei, acţionează ca haptene care se leagă de macromolecule endogene, determinând în cele din urmă producerea de anticorpi specifici haptenei. Alternativ, medicamentele pot interacţiona direct cu mastocitele pentru a induce degranularea. S-a demonstrat că multe medicamente produc urticarie. Caseta 211-2 oferă o listă condensată.16 Cele mai frecvente două medicamente care induc urticaria, penicilina şi aspirina, sunt discutate pe scurt aici.

Penicilină

Antibioticele, inclusiv penicilina şi compuşii înrudiţi, sunt cea mai frecventă cauză a urticariei induse de medicamente. Se crede că alergenitatea penicilinei în populaţia generală

este de cel puţin 10%. Aproape 25% dintre aceşti indivizi prezintă urticarie, angioedem sau anafilaxie la ingerarea penicilinei.2,17.

O caracteristică importantă a penicilinei este că nu poate fi distrusă prin fierbere sau prin distilare cu abur. Aceasta este o problemă deoarece penicilina şi contaminanţii aferenti pot exista nedetectaţi în alimente. Nu se ştie în ce măsură penicilina din aprovizionarea cu alimente contribuie la reacţiile urticariene. Cu toate acestea, urticaria şi simptomele anafilactice au fost urmărite la penicilină din lapte, băuturi răcoritoare19 şi mese congelate.20 Într-un studiu pe 245 de pacienţi cu urticarie cronică, 24% au avut rezultate pozitive la testele cutanate şi 12% au avut rezultate pozitive la testul radioalergosorbent pentru penicilină. îmbunătăţirea cu o dietă fără lactate, în timp ce doar 2 din 40 de pacienţi cu rezultate negative ale testelor cutanate au experimentat îmbunătăţiri cu aceeaşi dietă. Acest studiu pare să ofere dovezi indirecte ale importanţei penicilinei în aprovizionarea cu alimente în urticarie.

În încercarea de a oferi dovezi directe, carnea de porc contaminată cu penicilină a fost dată voluntarilor alergici la penicilină. Nu semnificativ

Date de la Andrews GC. Andrews' bolile pielii, ed 7. Philadelphia: WB Saunders, 1982:131.

Au fost observate reacţii altele decât pruritul tranzitoriu la doi voluntari.22 Penicilina din lapte pare a fi mai alergenă decât penicilina din carne.18 Probabil că motivul este că penicilina poate fi degradată în compuşi mai alergeni în prezenţa carbohidraţilor şi a metalelor, sugerând că penicilina din laptele artificial poate fi mai contaminată cu alergeni decât18.

Aspirină şi antiinflamatoare nesteroidiene

Urticaria este un indicator mai frecvent al sensibilităţii la aspirină decât astmul (vezi capitolul 147). Incidenţa sensibilităţii la aspirină la pacienţii cu urticarie cronică este de cel puţin 20 de ori mai mare decât la martorii normali.23-27 Studiile (rezumate în Tabelul 211-2)28"57 au demonstrat că 2% până la 67% dintre pacienţii cu urticarie cronică sunt sensibili la aspirină.

Inhibarea aspirinei a ciclooxigenazei aparent duce metabolismul eicosanoid către sinteza leucotrienelor, crescând astfel contracţia muşchilor netezi şi permeabilitatea vasculară. În plus, s-a dovedit că aspirina şi alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cresc dramatic permeabilitatea intestinală şi pot modifica manipularea normală a antigenelor.53,58 AINS sunt de asemenea cunoscute că sunt asociate cu autoreactivitate prelungită şi mai pronunţată în urticarie. sensibilitate. În timpul administrării aspirinei, pacienţii au devenit, de asemenea, neresponsivi la alimentele la care au reacţionat de obicei, cum ar fi ananas, lapte, ou, brânză, peşte, ciocolată, carne de porc, căpşuni şi prune.59 Alţii au observat acest efect la pacienţii cu astm bronşic, dar au constatat şi că efectul dispare în 9 zile de la tratament, sugerând o posibilă pierdere a efectului60.

Cauze legate de alimente

Alergie alimentară

Urticaria mediată de IgE poate apărea la ingestia unui antigen reaginic specific. Deşi orice aliment poate fi agentul, cei mai frecventi infractori sunt laptele, peştele, carnea, ouăle, fasolea şi nucile.2,17,61-67 Alţi alergeni sunt citricele, kiwi-urile, alunele şi merele.61

TABELUL 211-2 Teste de provocare cu aditivi alimentari în urticaria cronică

Intestin normal

Rezultat

Fara urticarie

Persoanele cu atopie sunt cele mai susceptibile de a prezenta urticarie ca urmare a mecanismelor legate de IgE, deşi rapoartele confirmă prezenţa reacţiilor pseudoalergice, prin care eliberarea directă a histaminei mastocitelor este implicată în această reactivitate. Ingredientele aromatice volatile din roşii, vin şi ierburi culinare (busuioc, schinduf, chimen, mărar, ghimbir, coriandru, chimen, turmeric, pătrunjel, piper, rozmarin şi cimbru) au fost considerate factori iniţiatori în unele dintre aceste evenimente non-IgE.68,69.

Alergiile alimentare pot contribui în mare măsură la creşterea permeabilităţii intestinului în urticarie. O cerinţă de bază pentru dezvoltarea unei alergii alimentare este absorbţia alergenului prin bariera intestinală. Se ştie că mai mulţi factori cresc semnificativ permeabilitatea intestinală, inclusiv alcoolul, AINS, aminele vasoactive ingerate în alimente sau produse prin acţiunea bacteriilor asupra aminoacizilor esenţiali şi, posibil, mulţi aditivi alimentari (vezi capitolul 20 pentru o discuţie completă). Permeabilităţile intestinale sunt, de asemenea, asociate cu afecţiunile autoimune.11-14 Deoarece se ştie acum că urticaria cronică este cel puţin parţial legată de un proces autoimun (vezi discuţia anterioară despre urticaria autoimună), este posibil ca, în funcţie de susceptibilitatea genetică a individului, aceste permeabilităţi intestinale să joace un rol cheie în instigarea prelungirii sale imune şi a activităţii sale cronice.

În plus, câţiva investigatori au raportat modificări ale acidităţii gastrice, motilităţii intestinale şi ale funcţiei intestinului subţire şi tractului biliar la până la 85% dintre pacienţii cu urticarie cronică. funcţia imunitară a peretelui intestinal, predispunând o persoană la sensibilizare alergică.

Într-un studiu pe 77 de pacienţi cu urticarie cronică, 24 (31%) au fost diagnosticaţi ca aclorhidric şi 41 (53%) s-au dovedit a fi hipoclorhidric.72 Tratamentul cu acid clorhidric şi un complex de vitamina B a dat rezultate clinice impresionante, evidenţiind importanţa corectării oricărui factor subiacent în tratamentul urticariei cronice capitolului24 (seezică).

Deşi se crede că reacţiile mediate de IgE predomină în urticaria imunologică, s-a sugerat că reacţiile mediate de IgG sunt probabil responsabile pentru majoritatea reacţiilor adverse la alimente, aşa cum se observă în practica generală (vezi capitolul 54). Complexele antigen-anticorp IgG sunt capabile să promoveze activarea complementului şi generarea ulterioară de anafilatoxine care promovează degranularea mastocitelor. Acesta ar putea fi un factor semnificativ în unele cazuri de urticarie.

Figura 211-1 rezumă aspectele de bază ale unui model ipotetic de apărare imună în intestinul normal şi intestinul urticarian.

Coloranti alimentari

Aditivii alimentari sunt un factor major în multe cazuri de urticarie cronică la copii. S-a demonstrat că coloranţi (coloranţi azoici), arome (salicilaţi, aspartam), conservanţi (benzoaţi, nitriţi, acid sorbic), antioxidanţi (hidroxitoluen, sulfit, galat) şi emulgatori/stabilizatori (polisorbaţi, gume vegetale) produc reacţii urticariene la persoanele sensibile.*

Referinţele 2, 17, 28-57, 66, 69, 81,115-118.

Importanţa controlului aditivilor alimentari a fost bine demonstrată într-un studiu pe 64 de pacienţi cu urticarie frecventă. După 2 săptămâni cu o dietă fără aditivi, 73% dintre pacienţi au avut o reducere semnificativă a simptomelor. Dieta a interzis cu stricteţe conservanţii, coloranţii şi antioxidanţii. Nu erau permise fructe sau zaharuri rafinate, cu excepţia mierii. Au fost permise orezul, cartofii şi cerealele neprelucrate, precum şi laptele proaspăt.75

Tartrazina. În 1959, colorantul azoic tartrazina (Food, Drug and Cosmetic Act [FD&C] Yellow nr. 5) a fost primul colorant alimentar raportat că induce urticarie.76 Tartrazina este unul dintre cei mai folosiţi coloranţi. Se adaugă la aproape fiecare aliment ambalat, precum şi la multe medicamente, inclusiv unele antihistaminice, antibiotice, steroizi şi sedative.77 Reacţiile la acest aditiv alimentar sunt atât de frecvente încât utilizarea sa a fost interzisă în Suedia.78

În Statele Unite, consumul mediu zilnic pe cap de locuitor de coloranţi certificati este de 15 mg, din care 85% este tartrazină. În rândul copiilor, consumul este de obicei mult mai mare. Sensibilitatea la tartrazină a fost calculată ca având loc la 0,1% din populaţie.79

Sensibilitatea la tartrazină este extrem de comună (20% până la 50%) la persoanele sensibile la aspirină.17,77 Ca şi aspirina, tartrazina este un inhibitor de ciclooxigenază şi un inductor cunoscut al astmului, urticariei şi altor afecţiuni alergice, în special la copii. Inhibarea ciclooxigenazei de către tartrazină sau aspirină aparent conduce metabolismul eicosanoid către sinteza leucotrienelor, crescând astfel contracţia muşchilor netezi şi permeabilitatea vasculară.

În plus, tartrazina, precum şi benzoatul şi aspirina, măresc producţia de factor inhibitor al leucocitelor limfokine.79 Aceasta are ca rezultat o creştere a mastocitelor perivasculare şi a

celulelor mononucleare. Examenul histologic al pacienţilor cu urticarie arată că peste 95% au o creştere a mastocitelor perivasculare şi a celulelor mononucleare.80

Tabelul 211-2 rezumă constatările din studiile care utilizează teste de provocare pentru a determina sensibilitatea la tartrazină şi alţi aditivi alimentari la pacienţii cu urticarie. Ratele au variat de la 5% la 46%. Dietele care elimină tartrazina, precum şi alţi coloranţi azoici şi aditivi alimentari la persoanele sensibile s-au dovedit în multe cazuri a fi de mare beneficiu. Aceste studii sunt rezumate în Tabelul 211-3. Tabelul 211-4 prezintă o baterie de test recomandată.81

TABELUL 211-4 Baterie de testare pentru pacienţii cu urticarie recurentă

Date de la referinţele 43 şi 117.

Arome alimentare

Salicilati. O gamă largă de esteri ai acidului salicilic sunt utilizaţi pentru aromatizarea alimentelor, cum ar fi amestecurile de prăjituri, budinci, îngheţată, gumă de mestecat şi băuturi răcoritoare. Se crede că mecanismul de acţiune al acestor agenţi este similar cu cel al aspirinei.17

De asemenea, salicilaţii se găsesc în mod natural în multe alimente. Se estimează că aportul zilnic de salicilaţi din alimente este în intervalul de la 10 la 200 mg/zi.82 Deoarece acesta este foarte aproape de nivelul de salicilaţi utilizat în testele clinice (de obicei 300 mg), salicilatul alimentar poate fi un factor semnificativ la persoanele sensibile la aspirină.

Majoritatea fructelor, în special fructele de pădure şi fructele uscate, conţin salicilaţi. Stafidele şi prunele uscate au cele mai mari cantităţi. Salicilaţii se găsesc şi în cantităţi apreciabile în bomboanele din lemn dulce şi mentă. Niveluri moderate de salicilat se găsesc în nuci şi seminţe. Legumele, leguminoasele, cerealele, carnea, carnea de pasăre, peştele, ouăle şi produsele lactate conţin de obicei niveluri nesemnificative de salicilaţi. Nivelurile de salicilat sunt deosebit de ridicate în unele ierburi şi condimente, inclusiv pulbere de curry (turmeric), boia de ardei, cimbru, mărar şi oregano. Deşi aportul acestor ierburi şi condimente este relativ mic, ele pot contribui la salicilatul total alimentar.82

Alţi agenţi de aromatizare. Alţi agenţi de aromatizare, cum ar fi scorţişoara, vanilia, mentolul şi alţi compuşi volatili, pot produce urticarie la unii indivizi.17 De exemplu, îndulcitorul artificial aspartamul s-a dovedit că induce urticarie.87

Conservanţi pentru alimente

Benzoaţi. Acidul benzoic şi benzoaţii sunt conservanţii alimentari cei mai des utilizaţi. Deşi se crede că incidenţa reacţiilor adverse la aceşti compuşi este mai mică de 1% pentru populaţia generală, frecvenţa provocărilor pozitive la pacienţii cu urticarie cronică variază de la 4% la 44%, aşa cum este ilustrat în Tabelul 211-2.

Peştele şi creveţii conţin frecvent cantităţi extrem de mari de benzoaţi. Acesta poate fi unul dintre motivele pentru care reacţiile adverse la aceste alimente sunt atât de frecvente la pacienţii cu urticarie.

Hidroxitoluen butilat şi hidroxianisol butilat. Hidroxitoluenul butilat (BHT) şi hidroxianisolul butilat sunt antioxidanţii primari utilizaţi în alimentele preparate şi ambalate. De obicei, 15% dintre pacienţii cu urticarie cronică testează pozitiv la provocarea orală cu BHT.30,43,52,56 Utilizarea gumei de mestecat care conţinea BHT a fost suficientă pentru a induce urticarie la un pacient.84

Sulfiţi. S-a demonstrat că sulfiţii, precum tartrazina, induc astm, urticarie şi angioedem la persoanele sensibile.85,86 Sursa poate fi variată, deoarece aceşti compuşi sunt omniprezent în alimente şi medicamente. De obicei, sunt adăugate alimentelor procesate pentru a preveni alterarea microbiană şi pentru a le împiedica să se rumenească sau să îşi schimbe culoarea. Cea mai veche utilizare cunoscută a sulfiţilor a fost în tratarea vinurilor cu dioxid de sulf de către romani. Sulfiţii sunt pulverizaţi pe alimente proaspete, cum ar fi creveţii, fructele şi legumele. De asemenea, sunt folosiţi ca antioxidanţi şi conservanţi în multe produse farmaceutice. Sulfiţii au cauzat o gamă atât de largă de probleme de sănătate, cum ar fi astmul şi urticaria, încât utilizarea lor pe fructe şi legume proaspete (cu excepţia cartofilor) a fost interzisă în Statele Unite în 1986.78

Persoana medie consumă în medie 2 până la 3 mg/zi de sulfiţi. Consumatorii de vin şi bere consumă de obicei până la 10 mg/zi, iar persoanele care frecventează restaurantele pentru mese pot ingera până la 150 mg/zi.85

În mod normal, enzima sulfit oxidaza metabolizează sulfiţii în sulfaţi mai siguri, care sunt excretaţi prin urină. Persoanele cu un sistem de sulfoxidare care funcţionează prost au, totuşi, un raport crescut de sulfit la sulfat în urină. Sulfit oxidaza depinde de molibdenul mineral. Deşi majoritatea manualelor de nutriţie

Emulgatori şi stabilizatori alimentari

O varietate de compuşi sunt utilizaţi pentru a emulsiona şi stabiliza multe alimente comerciale pentru a se asigura că solidele, uleiurile şi lichidele nu se separă. Majoritatea alimentelor care conţin aceşti compuşi sunt eterogene, deoarece de obicei conţin antioxidanţi, conservanţi şi coloranţi. S-a raportat că polisorbatul din îngheţată induce urticarie, iar gumele vegetale precum salcâmul, guma arabică, tragacanth, gutui şi caragenan pot, de asemenea, induce urticarie la indivizii susceptibili.17

Infecţii

Infecţiile sunt o cauză majoră a urticariei la copii.2 Aparent, la adulţi, toleranţa imunologică apare la multe microorganisme din cauza expunerii repetate masive la antigen. Rolul bacteriilor, virusurilor şi drojdiei (C. albicans) în urticarie este analizat pe scurt aici. S-a constatat, de asemenea, că infecţiile cronice cu Trichomonas cauzează urticarie.

Bacteriile

După cum sa menţionat anterior, H. pylori a fost implicat în urticaria cronică. Infecţiile bacteriene contribuie la urticarie în alte două situaţii majore - amigdalita acută streptococică la copii şi infecţiile dentare cronice la adulţi. În primul cadru predomină urticaria acută, în timp ce în al doilea predomină urticaria cronică.2

Viruşi

Hepatita B este cea mai frecventă cauză de urticarie indusă viral. Un studiu a constatat că 15,3% dintre pacienţii cu urticarie cronică prezentau anticorpi de suprafaţă anti-hepatita B.88 Urticaria a fost, de asemenea, strâns legată de mononucleoza infecţioasă şi se poate dezvolta cu câteva săptămâni înainte de manifestările clinice. Incidenţa urticariei în timpul mononucleozei infecţioase este de 5%.2

Candida albicans

Asocierea dintre C. albicans şi urticaria cronică a fost sugerată în mai multe studii clinice. Numărul de pacienţi cu urticarie cronică care reacţionează pozitiv la un test cutanat imediat cu antigene Candida este de 19% până la 81%, comparativ cu 10% până la 15% din subiecţii normali.32,89'95 Se pare că sensibilitatea la C. albicans este un factor important la cel puţin 25% dintre pacienţii cu urticarie cronică reacţionând şi la pacienţii cu reacţie cutanată cronică pozitivă970%. teste de provocare orală folosind alimente preparate cu drojdii.

Tratamentul cu nistatina a demonstrat că eliminarea organismului poate obţine o vindecare la un număr de indivizi cu rezultate pozitive ale testelor cutanate, deşi un răspuns placebo nu poate fi exclus. Cu toate acestea, mai mulţi pacienţi au răspuns la o dietă „fără drojdie" decât la simpla eliminare a organismului în studiile clinice. Dieta fără drojdie folosită exclude pâinea, chifle, cârnaţi, vin, bere, cidru, struguri, sultane, marmită, Bovril, oţet, roşii, ketchup, murături şi alimente preparate care conţin drojdii alimentare. De exemplu, într-un studiu pe 49 de pacienţi cu sensibilitate dovedită la Candida, 9 au arătat răspunsuri la un curs de 3 săptămâni cu nistatina, în timp ce 18 au devenit lipsiţi de simptome numai după adoptarea dietei fără drojdie.92 Această constatare ar părea să susţină importanţa dietei împreună cu eliminarea drojdiei.

Sprijin suplimentar pentru importanţa dietei poate fi găsit într-un studiu pe 36 de pacienţi cu un răspuns pozitiv la testul cutanat la Candida. Doar 3 pacienţi au devenit asimptomatici numai cu nistatină, comparativ cu 23 cu dietaterapie după terapia cu nistatina.93

Desensibilizarea pacienţilor la C. albicans cu utilizarea unui extract de perete celular Candida a demonstrat, de asemenea, rezultate încurajatoare la unii pacienţi, deşi tratamentul acestor indivizi a inclus şi creşterea fermentaţiei şi acidităţii gastrointestinale, precum şi eliminarea drojdiei.94,95.

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Aspecte psihologice

Într-un studiu retrospectiv care a implicat 236 de cazuri de urticarie cronică, factorii psihologici, cum ar fi stresul, au fost raportaţi a fi cea mai frecventă cauză primară.96 Stresul pare să joace un rol important prin reducerea nivelurilor IgA secretoare intestinale.

Într-un studiu pe 15 pacienţi cu urticarie cronică, terapia de relaxare şi hipnoza s-au dovedit a oferi beneficii semnificative.97 Pacienţilor li s-a dat o casetă audio şi li sa cerut să folosească tehnicile de relaxare descrise pe bandă acasă. La o examinare de urmărire la 5 până la 14 luni după şedinţa iniţială, 6 pacienţi au fost eliberaţi de urticarie, iar alţi 7 au raportat îmbunătăţiri.

Terapia cu lumină ultravioletă

Lumina ultravioletă s-a dovedit a fi de un anumit beneficiu pentru pacienţii cu urticarie cronică. Pacienţii cu urticarie rece, colinergică şi dermografică prezintă cel mai mare răspuns terapeutic.

tiroida

Asocierea bolii tiroidiene şi autoimunităţii cu urticaria a fost stabilită de zeci de ani.100'105 Prevalenţa anticorpilor antitiroidieni în populaţia normală a fost estimată la 3% până la 6% şi se găsesc frecvent în asociere cu alte afecţiuni autoimune, cum ar fi anemia pernicioasă şi vitiligo. terapia hormonală (aşa cum este descrisă în studiile următoare), prin intervenţie chirurgicală sau prin medicamente antitiroidiene.

Un studiu a evaluat un grup de 624 de pacienţi cu presupusă urticarie cronică idiopatică şi angioedem. Dintre aceştia, s-a constatat că 90 de pacienţi aveau autoimunitate tiroidiană.104 Patruzeci şi şase dintre aceşti pacienţi au fost trataţi cu terapie cu L-tiroxină, dintre care 8 au avut remisiune în decurs de 4 săptămâni de la terapie. Patru pacienţi cu titruri mari de anticorpi tiroidieni au avut exacerbări repetate când terapia a fost întreruptă şi au avut remisiuni repetate când terapia cu L-tiroxină a fost reluată. Deşi în majoritatea cazurilor tratamentul cu L-tiroxină nu a îmbunătăţit urticaria sau angioedemul pacientului, câteva au demonstrat un răspuns dramatic.

Un alt studiu a raportat că terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni a îmbunătăţit dramatic urticaria cronică la pacienţii care aveau funcţie tiroidiană normală, dar aveau dovezi de autoimunitate tiroidiană. Din 7 pacienţi cu urticarie cronică, 5 au fost trataţi cu hormoni tiroidieni; dozele au fost crescute în 2. Urticaria lor s-a rezolvat în 2 până la 4 săptămâni, moment în care terapia tiroidiană a fost întreruptă. La 5 pacienţi, simptomele au revenit în 4 săptămâni, apoi s-au rezolvat în 4 săptămâni de la reluarea terapiei hormonale. Anticorpii antitiroidieni nu s-au corelat cu răspunsul clinic.104

Au existat cazuri în care rezoluţia urticariei cronice asociate cu tireotoxicoză a fost observată şi la pacienţii trataţi cu medicamente antitiroidiene şi la cei trataţi cu iod radioactiv.103 Hipotiroidismul subclinic este o entitate din ce în ce mai recunoscută şi poate sta la baza asocierii tiroide-urticarie în unele cazuri.

Deşi utilitatea terapiei cu hormoni tiroidieni la pacienţii care sunt eutiroidieni şi au urticarie cronică nu a fost demonstrată într-un studiu controlat, căutarea autoimunităţii tiroidiene este cu siguranţă justificată în cazurile refractare la alte forme de terapie.

Medicina tradiţională chineză/terapie prin acupunctură

Acupunctura a fost folosită de multă vreme în medicina tradiţională chineză (MTC) pentru a trata eficient urticaria106,107 şi afecţiunile alergice de tip I.108 Cunoscută sub denumirea de „roci de vânt", urticaria este denumită şi de către practicienii chinezi „erupţia ascunsă", datorită naturii sale efemere.

Trei etiologii standard TCM sunt luate în considerare pentru urticarie. Boala urticariană din cauza căldurii vântului se manifestă de obicei ca erupţii cutanate roşii cu prurit. Etiologia umezelii vântului se corelează cu erupţii cutanate mai deschise şi o senzaţie grea în corp. Alternativ, erupţiile roşii care apar cu dureri epigastrice sau abdominale concomitente şi diaree sau constipaţie sunt considerate o derivaţie a căldurii stomacale şi intestinale subţiri. Urticaria acută poate fi tratată uşor şi eficient cu acupunctură, în care LI 11 (Quchi), Sp10 (Xuehai), Sp6 (Sanyinjiao) şi S36 (Zusanli) sunt punctele de acupunctură cel mai frecvent prescrise.108 Acupunctura auriculară poate însoţi, de asemenea, punctele de acupunctură corporală pentru un efect sporit. Spălaturile externe pe bază de plante cu Fructus arctii (brusture) sunt şi ele utilizate în MTC.

Sunt necesare studii controlate pentru a elucida pe deplin beneficiile TCM pentru bolile alergice şi urticarie, dar având în vedere siguranţa şi istoricul de utilizare eficientă, merită cu siguranţă încercat.

Suplimente

Vitamina B12

Vitamina B]2 a fost raportată în mod anecdotic ca fiind valoroasă în tratamentul urticariei acute şi cronice.109,110 Deşi nivelurile serice de vitamina B12 sunt normale la majoritatea pacienţilor, vitamina B12 suplimentară pare a fi valoroasă. Cu toate acestea, deoarece a fost utilizată vitamina B12 injectabilă, efectul placebo (vezi capitolul 7) nu poate fi exclus.

Quercetină

Având în vedere importanţa degranulării mastocitelor în patogeneza urticariei, activitatea semnificativă in vitro a quercetinei ca stabilizator al mastocitelor (şi inhibitor al multor căi de inflamaţie; vezi capitolul 95) sugerează că poate fi foarte utilă în tratarea urticariei. Această posibilitate este întărită de observaţia că cromoglicatul de sodiu (la 200 până la 400 mg de patru ori pe zi), un compus asemănător quercetinei, conferă o protecţie excelentă împotriva dezvoltării urticariei şi angioedemului ca răspuns la alergenii alimentari ingeraţi.111

Ulei de peşte

Trei pacienţi cu urticarie indusă de salicilaţi au experimentat ameliorarea simptomelor după suplimentarea dietei cu acizi graşi omega-3. Toţi cei trei pacienţi au prezentat urticarie severă, astm care necesită terapie sistemică cu steroizi şi reacţii anafilactice. După suplimentarea dietei cu 10 g zilnic de ulei de peşte care furnizează 3000 mg EPA+DHA timp de 6 până la 8 săptămâni, toţi trei au experimentat

rezolvarea completă sau aproape completă a simptomelor, permiţând întreruperea terapiei sistemice cu corticosteroizi. Simptomele au recidivat după reducerea dozei.112

P DIAGNOSTIC

Evaluare fizică şi istorie

O anamneză amănunţită şi o evaluare fizică sunt imperative pentru diagnosticarea corectă a urticariei şi ar trebui să includă un istoric atent care să enumere toate medicamentele, suplimentele şi substanţele botanice. Evaluarea ar trebui să detalieze, de asemenea, călătoria, infecţia recentă, expunerea profesională, momentul şi debutul leziunilor, morfologia, simptomele asociate, istoricul medical familial şi alergiile preexistente. Ar trebui documentate sensibilităţile de contact, cum ar fi alergia la latex113 şi expunerea la stimuli fizici. Istoria tatuajelor ar trebui explorată pentru posibile corelaţii. Ar trebui strâns un jurnal de dietă şi stil de viaţă care să prezinte data şi ora, alimentele consumate, activităţile majore, obiceiurile intestinale şi urinare şi stresul, pentru a caracteriza pe deplin potenţialele relaţii temporale ale urticariei cu alimente şi activităţi specifice ingerate. O examinare fizică cuprinzătoare poate descoperi, de asemenea, indicii de diagnostic importante care pot ajuta la diagnosticarea comorbidităţilor.

Teste de laborator

Rolul adecvat al testelor de laborator şi al studiilor în urticaria cronică rămâne controversat.10 O revizuire a 29 de studii mari de testare de laborator în urticaria cronică, care au implicat 6462 de pacienţi, nu a demonstrat nicio relaţie între numărul de diagnostice identificate şi numărul de teste efectuate.114. şi se crede că are legătură cauzală cu urticaria doar la 1,6% dintre pacienţi; aceste boli au inclus vasculită, boala tiroidiană, lupus eritematos sistemic, alte boli reumatice, angioedem ereditar şi afecţiuni hematologice sau oncologice.

Utilizarea testelor cutanate screening pentru alergiile alimentare este, de asemenea, controversată.10,59 Este cunoscut faptul că mulţi pacienţi cu urticarie indusă de alimente s-au autodiagnosticat fără ajutorul unui specialist. Testarea pielii pentru alimente la pacientul cu urticarie cronică este plină de rezultate fals pozitive şi fals negative. În absenţa unui istoric specific care să sugereze o anumită alergie alimentară (istoricul expunerii şi evoluţia în timp a simptomelor ulterioare, în concordanţă cu alergia alimentară tipică), astfel de testare cutanată poate fi contraproductivă, în special la pacienţii cu dermatografie şi mastocite „întrerupte”.10

Dacă simptomele nu se remit după ce au fost efectuate anamneza şi examinarea fizică adecvate şi au fost încercate terapiile enumerate aici, poate fi util să se efectueze o hemoleucogramă completă cu măsurare diferenţială, analiză de urină, măsurare a vitezei de sedimentare a eritrocitelor, teste ale funcţiei hepatice, măsurători ale titrului de anticorpi antinucleari şi panou tiroidian cu măsurători de autoanticorpi antitiroidieni. Aceste teste pot ajuta la depistarea majorităţii cazurilor mai puţin frecvente cu o cauză subiacentă detectabilă, dar nebănuită (cum ar fi afecţiuni infecţioase, parazitare, reumatice, tiroidiene şi hematologice).

Deşi nu este recomandată pentru majoritatea cazurilor de urticarie cronică, unele literaturi medicale sugerează că o probă de biopsie cutanată poate oferi informaţii utile pentru a exclude vasculita urticariană atunci când această afecţiune este suspectată clinic.10 Laboratoarele de cercetare se pot concentra şi pe urticaria autoimună şi pot detecta prezenţa autoanticorpilor anti-FcsRIa, dar aceste teste nu sunt nici standardizate, nici în mod obişnuit sau pe scară largă. Unii specialişti în urticarie evaluează astfel de autoanticorpi clinic şi indirect prin testarea cutanată a serului autolog, prin care serul pacientului este centrifugat şi utilizat pentru testarea prin înţepătură cutanată sub această formă de test funcţional semicuantitativ pentru autoimunitatea la receptorii IgE sau IgE legaţi de mastocite cutanate. Acest test este aproximativ 75% sensibil şi 74% specific pentru prezenţa autoanticorpilor.10

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În ceea ce priveşte managementul convenţional al urticariei cronice, pacienţii prezintă adesea răspunsuri incomplete la antihistaminice şi sunt adesea incomod şi frustraţi de prurit cronic. Unele cazuri răspund la corticosteroizi sistemici, dar efectele secundare potenţial grave asociate cu aceste medicamente împiedică utilizarea lor cronică în siguranţă.10 Varietatea largă de medicamente utilizate individual sau în combinaţie pentru această afecţiune este o dovadă a incapacităţii medicinei convenţionale de a aborda şi trata complet simptomele, precum şi cauzele care stau la baza urticariei; vezi Caseta 211-3 pentru o listă completă a medicamentelor convenţionale utilizate pentru tratarea urticariei.

Abordarea terapeutică naturală de bază presupune identificarea şi controlul tuturor factorilor care promovează răspunsul urticarian al pacientului. Obţinerea unui istoric atent şi amănunţit este esenţială pentru acest proces. Urticaria acută este de obicei o boală autolimitată, mai ales odată ce agentul provocator a fost îndepărtat sau redus. Urticaria cronică răspunde, de asemenea, la îndepărtarea agentului sau agenţilor care provoacă, dacă aceştia pot fi identificaţi. În anafilaxia severă, trebuie urmate proceduri adecvate de îngrijire de urgenţă.

Dieta

Deşi rar utilizată în terapia medicală convenţională, chiar şi literatura medicală standard începe să recunoască înţelepciunea dietei de eliminare.10 O dietă de eliminare sau o dietă oligoantigenică este de cea mai mare importanţă în tratamentul urticariei cronice (vezi

capitolele 19 şi 54). Dieta ar trebui să elimine nu numai alergenii suspectaţi, ci şi toţi aditivii alimentari.

Cele mai stricte diete de eliminare permit doar apă, miel, orez, pere şi legume. Acele alimente asociate cel mai frecvent cu inducerea urticariei (adică lapte, ouă, pui, fructe, nuci şi aditivi) ar trebui cu siguranţă evitate.66 Alimentele care conţin amine vasoactive trebuie eliminate chiar dacă nu se observă o alergie directă la acestea. Alimentele principale de eliminat sunt carnea curată, băuturile alcoolice, brânza, ciocolata, citricele şi crustaceele.

Importanţa eliminării aditivilor alimentari nu poate fi exagerată. Dacă aditivii alimentari cresc de fapt numărul de mastocite perivasculare din piele, ei pot face acelaşi lucru şi în intestinul subţire, crescând astfel foarte mult riscul de a dezvolta un „intestin permeabil".

De asemenea, este valoros controlul prostaglandinelor dependente de acidul arahidonic prin utilizarea unei diete sărace în grăsimi animale.

Suplimente

Vitamina C: 1 g de trei ori/zi

Vitamina B12: 1000 mcg intramuscular pe săptămână

Quercetină: 200 până la 400 mg cu 20 de minute înainte de masă

Ulei de peşte: 3000 mg EPA+DHA pe zi

Psihologic

Pacientul trebuie să efectueze zilnic tehnici de relaxare. Ascultarea programelor de relaxare audio poate fi o modalitate adecvată de a induce starea dorită. Programe adecvate de management „minte-corp".

care duce la rezultate clinice bune pentru urticaria cronică depinde de capacitatea clinicianului de a discerne „poveştile" unice ale pacientului.

Medicina Fizica

Se recomandă plaja zilnică timp de 15 până la 20 de minute sau folosirea solarului cu ultraviolete, în special în urticaria fizică cronică. Băile călduţe cu fulgi de ovăz pot ajuta, de asemenea, la calmarea simptomelor urticariene, dar ar trebui să se exercite prudenţă cu modalităţile fizice atunci când factorii declanşatori fizici, cum ar fi căldura, frigul şi apa sunt semnificative pentru un anumit pacient.

Medicina Traditionala Chineza/Acupunctura

Acupunctura poate funcţiona destul de bine împreună cu terapiile naturiste pentru a trata cauzele şi simptomele urticariei.

REFERINȚE

Muller BA. Urticarie şi angioedem: o abordare practică. Sunt un medic de familie. 2004;69:1123-1128.

Czarnetzki BM. Urticarie. New York: Springer-Verlag; 1986.

Mathews KP. O viziune actuală asupra urticariei. Med Clin North Am. 1974;58:185-205.

Dreskin S. Urticarie. Immunol Allergy Clin North Am. 2004:24:XI.

Grattan CE. Urticarie autoimună. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:163-181.

Keahey TM. Patogenia urticariei. Dermatol Clin. 1985;3:13-28.

Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Eficacitatea eradicării Helicobacter pylori în urticaria cronică: analiză bazată pe dovezi folosind sistemul de evaluare, dezvoltare şi evaluare a gradării recomandărilor. Curr Opin Alergie Clin Immunol. 2010 august;10(4):362-369.

Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria şi infecţiile. Alergie Astm Clin Immunol. 2009 Dec 1;5(1):10.

Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC şi colab. Caracteristici clinice şi anafilaxie la copiii cu urticarie rece. Pediatrie. 2004;113:e313-e317.

Dibbern Jr DA, Dreskin S. Urticaria şi angioedem: o prezentare generală. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:141.

Katz JP, Lichtenstein GR. Manifestări reumatologice ale bolilor gastro-intestinale. Gastroenterol Clin North Am. 1998;27:533-562.

Parke AL. Tulburări gastro-intestinale şi boli reumatismale. Curr Opin Rheumatol. 1991;3:160-165.

Zanjanian MH. Intestinul în boli alergice. Ann Alergie. 1976;37:208-218.

Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D şi colab. Pacienţii cu scleroză multiplă au sânge periferic CD45RO? celule B şi permeabilitate intestinală crescută. Dig Dis Sci. 1996;41:2493-2498.

Guida B, De Martino CD, De Martino SD, et al. Nivelurile plasmatice de histamină şi dieta de eliminare în urticaria cronică idiopatică. Eur J Clin Nutr. 2000;54:155-158.

Andrews GC. Andrews' bolile de piele, ed 7. Philadelphia: WB Saunders; 1982131.

Winkelmann RK. Sensibilitate alimentară şi urticarie sau vasculită. În: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. Alergie şi intoleranţă alimentară. Philadelphia: WB Saunders; 1987:602-617.

Ormerod AD, Reid TM, Main RA. Penicilina în lapte: importanţa sa în urticarie. Clin Alergy. 1987;17:229-234.

Wicher K, Reisman RE. Reacţie anafilactică la penicilină într-o băutură răcoritoare. J Allergy Clin Immunol. 1980;66:155-157.

Schwartz HJ, Sher TH. Anafilaxia la penicilină într-o cină congelată. Ann Alergie. 1984;52:342-343.

Boonk WJ, Van Ketel WG. Rolul penicilinei în patogeneza urticariei cronice. Br J Dermatol. 1982;106:183-190.

Lindemayr H, Knobler R, Kraft D şi colab. Provocarea voluntarilor alergici la penicilină cu carne contaminată cu penicilină. Alergie. 1981;36:471-478.

Settipane RA, Constatine HP, Settipane GA. Intoleranţă la aspirină şi urticarie recurentă la adulţi şi copii normali. Alergie. 1980;35:149-154.

Warin RP. Efectul aspirinei în urticaria cronică. Br J Dermatol. 1960;72:350-351.

Moore-Robinson M, Warin RP. Efectele salicilaţilor în urticarie. Br Med J. 1967;4:262-264.

Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG şi colab. Urticarie şi angio-edem: o revizuire a 554 de pacienţi. Br J Dermatol. 1969;81:588-597.

James J, Warin RP. Urticaria cronică: efectul aspirinei. Br J Dermatol. 1970;82:204-205.

Samter M, Beers Jr RF. Referitor la natura intoleranţei la aspirină. J Alergie. 1967;40:281-291.

Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria indusă de conservanţi şi aditivi coloranţi la alimente şi medicamente. Br J Derm. 1973;88:525-534.

Thune P, Granholt A. Teste de provocare cu antiflogistică şi aditivi alimentari în urticaria recurentă. Dermatologica. 1975;151:360-372.

Doeglas HM. Reacţii la aspirină şi aditivi alimentari la pacienţii cu urticarie cronică, inclusiv urticaria fizică. Br J Dermatol. 1975;93:135-144.

Warin RP, Smith RJ. Baterie de test de provocare în urticaria cronică. Br J Dermatol. 1976;94:401-410.

Settipane GA, Chafee FH, Postman IM, et al. Semnificaţia sensibilităţii la tartrazină în urticaria cronică cu etiologie necunoscută.

J Allergy Clin Immunol. 1976;57:541-549.

Kaaber K. Agenţi de colorare şi conservanţi şi urticarie cronică. Valoarea unei diete provocatoare de încercare şi eliminare. Ugeskr Laeger. 1978;140:1473-1476.

Fujita M, Yakimoto T, Aoki T, et al. Teste de provocare cu aspirină şi benzoat de sodiu în urticarie. Japonia J Derm. 1978;88:709-713.

Neuman I, Elian R, Nahum H, et al. Pericolul „coloranţilor galbeni" (tartrazină) la subiecţii alergici. Clin Alergy. 1978;8:65-68.

August PJ. Tratamentul de succes al urticariei datorită aditivului alimentar cu cromoglicat de sodiu şi a unei diete de excludere. În: Pepys J, Edward AM, eds. Mastocitul: rolul său în sănătate şi boală. Tunbridge Wells, Marea Britanie: Pitman Medical; 1979.

Meynadier J, Guilhou J, Meynadier J, et al. Urticarie cronică. Evaluarea etiologică şi terapeutică a 150 de cazuri. Ann Dermatol Venereol. 1979;106:153-158.

Lindemayr H, Schmidt J. Intoleranţa la acidul acetilsalicilic şi aditivii alimentari la pacienţii care suferă de urticarie cronică. Wien Klin Wochenschr. 1979;91:817-822.

Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Reacţii de hipersensibilitate la coloranţii alimentari cu referire specială la extractul de anatto colorant natural (culoarea untului). Arch Toxicol Suppl. 1978;1:141-143.

Wutrich B, Hacki-Herrmann D. Zur atiologie der urticaria. Eine retropektive studie anhand von 316 konsekutiven fallen. Z Hautkr. 1980;55:102-111.

Gibson A, Clancy R. Managementul urticariei cronice idiopatice prin identificarea şi excluderea factorilor dietetici. Clin Alergy. 1980;10:699-704.

Juhlin L. Urticarie recurentă. Investigaţie clinică a 330 de pacienţi. Br J Dermatol. 1981;104:369-381.

Wutrich B, Fabro L. Acetylsalicylsaure unc lebensmittel-additiva-intleranz bei urticaria, asthma bronchiale and chronischer rhinopathie. Schweiz Med Wochenschr. 1981;111:1445-1450.

Kirchhof B, Haustein UF, Rytter M. Acid acetilsalicilic: fenomen de intoleranţă la aditiv în urticaria cronică recurentă. Dermatol Monatsschr. 1982;168:513-519.

Egyedi K, Torok L. Nachweis einer intoleranz von lebensmittel-additvstoffen durch proben mit salizylaten bei chronischer urticaria. Alergologie. 1982;5:234-235.

Merk Goerz G. Analgetika-intoleranz. Z Hautkr. 1983;58:535-554.

Hannuksela M. Alergia alimentară şi bolile de piele. Ann Alergie. 1983;51:269-271.

Ortolani C, Pastorello E, Luraghi MT, et al. Diagnosticul de intoleranţă la aditivii alimentari. Ann Alergie. 1984;53:587-591.

Simon RA. Reacţii adverse la aditivii de medicamente. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:623-630.

Genton C, Frei PC, Pecoud A. Valoarea testelor de provocare orală la aspirina şi aditivii alimentari în investigaţia de rutină a astmului şi a urticariei cronice. J Allergy Clin Immunol. 1985;76:40-45.

Pigatto PD, Riva F, Cattaneo A, et al. Urticarie cronică: studiu clinico-terapeutic pe 300 de cazuri. G Ital Dermatol Venereol. 1985;120:113-117.

Kemp AS, Schembri G. O dietă de eliminare pentru urticaria cronică a copilăriei. Med J Aust. 1985;143:234-235.

Ziegler B, Haustein UF. Reacţii de intoleranţă la antiflogistice şi analgezice nesteroidiene în urticaria cronică recurentă. Dermatol Monatsschr. 1986;172:313-317.

Supramaniam G, Warner JO. Intoleranţa la aditivii alimentari artificiali la pacienţii cu angioedem şi urticarie. Lancet. 1986;2:907-909.

Perry CA, Dwyer J, Gelfand JA, et al. Efectele salicilaţilor asupra sănătăţii în alimente şi medicamente. Nutr Rev. 1996;54:225-240.

Grattan CE. Sensibilitate la aspirină şi urticarie. Clin Exp Dermatol. 2003;28:123-127.

Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, et al. Efectul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene şi al prostaglandinelor asupra permeabilităţii intestinului subţire uman. Intestin. 1986;27:1292-1297.

Asad SI, Youlten LJ, Lessof MH. Desensibilizare specifică în urticaria sensibilă la aspirină; nivelurile plasmatice de prostaglandine şi manifestările clinice. Clin Alergy. 1983;13:459-466.

Kowalski ML, Grzelewski-Ryzmowski I, Roznieki J, et al. Toleranţa la aspirina indusă la astmaticii sensibili la aspirină. Alergie. 1984;39:171-178.

Mattila L, Kilpelainen M, Terho EO, et al. Hipersensibilitatea alimentară în rândul studenţilor finlandezi: asociere cu bolile atopice. Clin Exp Alergie. 2003;33:600-606.

Atkins FM. Baza reacţiilor de hipersensibilitate imediată la alimente. Nutrition Rev. 1983;41:229-234.

Wraith DG, Merrett J, Roth A, şi colab. Recunoaşterea pacienţilor alergici la alimente şi a alergenilor acestora prin tehnica RAST şi investigaţia clinică. Clin Alergy. 1975;9:25-36.

Golbert TM, Patterson R, Pruzansky JJ. Reacţii alergice sistemice la antigenele ingerate. J Alergie. 1969;44:96-107.

Galant SP, Bullock J, Frick OL. O abordare imunologică a diagnosticului sensibilităţii alimentare. Clin Alergy. 1973;3:363-372.

Pachor ML, Andri L, Nicolis F, et al. Dieta de eliminare şi testul de provocare în diagnosticul intoleranţei alimentare. italian J Med. 1986;2:1-6.

Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, et al. Urticarie acvagenică familială asociată cu intoleranţă familială la lactoză. J Am Acad Dermatol. 2002;47:611-613.

Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, et al. Componentele aromatice ale alimentelor ca noi factori declanşatori ai reacţiilor pseudoalergice în urticaria cronică. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:343-348.

Henz BM, Zuberbier T. Majoritatea urticariei cronice este dependentă de alimente şi nu idiopatică. Exp Dermatol. 1998;7:139-142.

Rawls WB, Ancona VC. Urticarie cronică asociată cu hipoclorhidrie sau aclorhidrie. Rev Gastroenterol. 1951;18:267-271.

Baird PC. Etiologia şi tratamentul urticariei: diagnosticul, prevenirea şi tratamentul dermatitei otrăvitoare. N Engl J Med. 1941;224:649-658.

Allison JR. Relaţia dintre deficitul de acid clorhidric şi complexul de vitamine B în anumite boli ale pielii. South Med J. 1945;38:235-241.

Gloor M, Heinkel K, Schulz U. Semnificaţia patogenetică a tulburărilor funcţionale gastrice în urticaria alergică, cronică. Dermatol Monatsschr. 1972;158: 96-102.

Husz S, Berko G, Szabo R, et al. Imunoelectroforeza în practica dermatologică. III. Disproteinemii (urticarie cronică, alergie la medicamente). Dermatol Monatsschr. 1974;160:93-100.

Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Dieta fără pseudoalergeni în tratamentul urticariei cronice: un studiu prospectiv. Acta Derm Venereol (Stockh). 1995;75:484-487.

Lockey SD. Reacţii alergice la FD şi C Galben nr. 5, tartrazină, un colorant de anilină folosit ca agent de colorare şi de identificare în diverşi steroizi. Ann Alergie. 1959;17:719-721.

Collins-Williams C. Spectrul clinic al reacţiilor adverse la tartrazină. J Astm. 1985;22:139-143.

Mai puţin de MH. Reacţii la aditivii alimentari. Clin Exp Alergie. 1995;25(Suppl 1):27-28.

Warrington RJ, Sauder PJ, McPhillips S. Răspunsuri imune mediate de celule la aditivii alimentari artificiali în urticaria cronică. Clin Alergy. 1986;16:527-533.

Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Studii histologice ale urticariei cronice idiopatice. J Allergy Clin Immunol. 1983;71:177-183.

Juhlin L. Aditivi şi urticarie cronică. Ann Alergie. 1987;59:119-123.

Swain AR, Dutton SP, Truswell AS. Salicilaţii din alimente. J Am Dieta Asoc. 1985;85:950-960.

Kulczycki A. Urticarie indusă de aspartam. Ann Intern Med. 1986;104:207-208.

Moneret-Vautrin DA, Faure G, Bene MC. Vasculita toxidermică indusă de conservantul de gumă de mestecat. Alergie. 1986;41:546-548.

Yang WH, Cumpărare EC. Reacţii adverse la sulfiţi. CMAJ. 1985;133:865-880.

Vally H, Misso NL, Madan V. Efectele clinice ale aditivilor sulfiţi. Clin Exp Alergie. 2009 noiembrie;39(11):1643-1651.

Birkmayer JGD, Beyer W. Relevanţa biologică şi clinică a oligoelementelor. Laboratorul Artzl. 1990;36:284-287.

Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testarea virusului hepatitei B la pacienţii cu urticarie cronică şi angioedem. J Allergy Clin Immunol. 1983;72:193-198.

Schade C, Kaben U, Westphal HJ. Apariţia drojdiilor şi rezultate terapeutice în urticarie cronică. Dermatol Monatsschr. 1975;161:187-195.

Holti G. Managementul pruritului şi urticariei. Br Med J. 1967:155-158:I.

Serrano H. Hipersensibilitate la „candida albicans" şi alte ciuperci la pacienţii cu urticarie cronică. Allergol Immunopatol. 1975;3:289-298.

James J, Warin RP. O evaluare a rolului Candida albicans şi a drojdiei alimentare în urticaria cronică. Br J Dermatol. 1971;84:227-237.

Rives H, Pellerat J, Thivolet J. Urticarie cronică şi edem Quincke. 100 de cazuri: alergologie şi rezultate terapeutice. Dermatologica. 1972;144:193-204.

Vivarelli I, Mancosu A. Date privind 2 tendinţe terapeutice în tratamentul urticariei: desensibilizarea la Candida. Utilizarea vitaminei K. Minerva Dermatol. 1967;42:441-442.

Westphal HJ, Schade C, Kaben U. Desensibilizarea specifică la pacienţii cu urticarie cronică datorată levurilor şi colonizării intestinale a levurilor. Dermatol Monatsschr. 1976;162:912-915.

Green G, Koelsche G, Kierland R. Etiologia şi patogeneza urticariei cronice. Ann Alergie. 1965;23:30-36.

Shertzer CL, Lookingbill DP. Efectele terapiei de relaxare şi hipnotizabilitatea în urticaria cronică. Arch Dermatol. 1987;123:913-916.

Hannuksela M, Kokkonen EL. Terapia cu lumină ultravioletă în urticaria cronică. Acta Derm Venereol. 1985;65:449-450.

Olafsson JH, Larko O, Roupe G şi colab. Tratamentul urticariei cronice cu PUVA sau UVA plus placebo: un studiu dublu-orb. Arch Derm Res. 1986;278:228-231.

Chapman EW, Maloof F. Manifestări clinice bizare ale hipertiroidismului. N Engl J Med. 1956;254:1-5.

Caravati Jr CM, Richardson DR, Wood BT, et al. Manifestări cutanate ale hipertiroidismului. South Med J. 1969;62:1127-1130.

Isaacs NJ, Ertel NH. Urticarie şi prurit: manifestări mai puţin frecvente ale hipertiroidismului. J Allergy Clin Immunol. 1971;48:73-81.

Rumbyrt JS, Schocket AL. Urticarie cronică şi boli tiroidiene. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:215.

Leznoff A, Sussman GL. Sindromul de urticarie cronică idiopatică şi angioedem cu autoimunitate tiroidiană: un studiu pe 90 de pacienţi. J Allergy Clin Immunol. 1989;84:66-71.

Cusack C, Gorman DJ. Rolul tiroxinei în urticaria cronică şi angioedemul. JR Soc Med. 2004;97:257.

CAPITOLUL 212

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Majoritatea sunt asimptomatice.

Simptomele includ senzaţie vagă de disconfort, presiune, congestie, balonare, greutate; poate include durere cu activitate sexuală vaginală, frecvenţă urinară, dureri de spate, mărire abdominală şi sângerare anormală.

Sângerarea anormală apare la 30% dintre femeile cu fibrom.

Fibromul poate suferi modificări degenerative cu necroză, ducând la degenerarea chistică.

Pot apărea calcificare.

Examinare prin palpare pelvină şi/sau ultrasonografie pelviană.

Principalul criteriu de diagnostic este diferenţierea unui posibil fibrom de o tumoră malignă ovariană, abces în trompele uterine/regiunea ovariană, diverticul din colon, rinichi pelvin, endometrioză, adenomioză, anomalii congenitale şi sarcom uterin.

P CONSIDERAŢII GENERALE

Fibroamele uterine nu sunt de fapt fibroase, ci constau din muşchi, probabil atât celule musculare netede, cât şi ţesut conjunctiv. Se crede că creşterea fibroamelor este stimulată de estrogen. Tendinţa fibroamelor de a apărea în timpul anilor de reproducere, de a creşte în timpul sarcinii şi de a regresa postmenopauză implică estrogenul ca un factor în cauza şi creşterea lor. Fibroamele demonstrează adesea o creştere a creşterii în anii de perimenopauză, probabil din cauza ciclurilor anovulatorii cu un exces relativ de estrogen care apare de obicei neregulat în acest timp.

Fibroamele uterine apar la 20% până la 25% dintre femei până la vârsta de 40 de ani şi la peste 50% dintre femei în general, femeile afro-americane întâmpinând o incidenţă mai mare. Fibromul este cea mai frecventă indicaţie pentru intervenţii chirurgicale majore la femei şi cea mai frecventă tumoare solidă la femei.

Cauza fibromului uterin rămâne prost înţeleasă. Creşterea concentraţiei locale de estradiol în fibromul însuşi poate juca un rol în cauza şi creşterea acestuia. Concentraţiile receptorilor de estrogeni în ţesutul fibrom sunt mai mari decât în miometrul înconjurător, dar mai mici decât în endometru.

Cincizeci la sută până la 80% dintre fibroame nu provoacă simptome. Sângerarea anormală, inclusiv menoragia şi metroragia, apare la 30% dintre femeile cu fibrom. Alte simptome sunt presiunea pelvină, balonare, congestie, frecvenţă urinară, dureri de spate şi dureri în timpul activităţii sexuale vaginale. Uneori, complicaţiile urinare pot fi un motiv de îngrijorare, deoarece se pot datora compresiei ureterului, care poate provoca apoi hidronefroză. Se crede că fibroamele sunt cauza a 2% până la 10% din cazurile de infertilitate. Fibroamele mari pot interfera, de asemenea, cu o sarcină normală, interferând cu creşterea fetală sau provocând ruperea prematură a membranelor, reţinerea placentei, hemoragie postpartum, travaliu anormal sau o minciună fetală anormală. Incidenţa avortului spontan din cauza fibromului este estimată a fi de două până la trei ori mai mare decât cea la femeile fără fibrom.

Fibromul poate suferi modificări degenerative. Un tip de schimbare degenerativă apare atunci când creşterea continuă a fibromului depăşeşte aportul de sânge. Un tip mai frecvent de modificare degenerativă implică o pierdere a detaliilor celulare ca urmare a scăderii vascularizaţiei tumorii. Necroza duce la degenerescenta chistica. Calcificarea poate apărea în timp şi este de obicei observată la femeile aflate în postmenopauză.

P DIAGNOSTIC

Pe baza numărului mitotic, atipiei nucleare şi a altor caracteristici morfologice, tumorile uterine ale muşchilor netezi pot fi clasificate ca leiomioame, tumori ale muşchilor netezi cu potenţial malign incert şi leiomiosarcoame.

Un diagnostic prezumtiv de fibrom poate fi adesea pus pur şi simplu cu o anamneză amănunţită şi un examen pelvin adecvat. Un uter ferm mărit sau un uter cu margini neregulate este principala constatare la palpare. Diagnosticul trebuie să distingă un posibil fibrom de o tumoare malignă ovariană, abces de trompe sau regiune ovariană, diverticul, rinichi pelvin, endometrioză, anomalii congenitale, aderenţe pelvine şi o tumoare retroperitoneală (rar). Nu toate aceste distincţii pot fi făcute cu un istoric medical, un examen fizic şi o ecografie pelviană. Fibroamele pedunculate submucoase pot fi vizualizate prin laparoscopie, la fel ca fibroamele intramurale şi subseroase.

Fibroamele uterine sunt clasificate în funcţie de localizarea lor, după cum urmează:

Submucoasa (chiar sub endometru)

Intramural (în interiorul peretelui muşchiului uterin)

Subserosal (din peretele exterior al uterului)

Interligamentare (în colul uterin între cele două straturi ale ligamentului larg)

Pedunculat (pe tulpină, fie submucoasă, fie subseroasă)

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Terapiile naturale pentru fibromul uterin implică în mare măsură gestionarea oricăror simptome supărătoare. Femeile care caută o alternativă la intervenţia chirurgicală pentru fibromul uterin nu vor găsi o alternativă de încredere pentru a-şi micşora tumorile. Următoarele terapii pot ajuta la împiedicarea unui fibrom să crească şi, de obicei, pot rezolva cu succes sau ameliora majoritatea simptomelor legate de tumoare. Aşteptările de a reduce dimensiunea fibroamelor trebuie să fie scăzute, deşi există rapoarte de cazuri individuale cu astfel de rezultate. Reducerea dimensiunii fibromului din cauza tratamentului este dificil de evaluat, în special la femeile în perimenopauză în vârstă de 40 de ani, care la un moment dat vor avea o producţie de estrogen endogen mai scăzută, rezultând o diminuare a fibromului.

Dieta

Nu se cunoaşte nicio abordare alimentară care să prevină sau să micşoreze fibromul uterin. Cu toate acestea, există argumente foarte puternice pentru mai multe intervenţii alimentare. De exemplu, o dietă bogată în grăsimi saturate este asociată cu niveluri mai mari de estrogen în sânge şi, prin urmare, ar putea avea potenţialul de a exacerba fibromul. De asemenea, dietele sărace în fibre sunt asociate cu niveluri crescute de estrogen şi excreţie slabă a estrogenului. Este puţin probabil ca schimbarea dietei în sine să reducă dimensiunea fibromului, dar obiceiurile alimentare bune sunt încă importante pentru sănătatea generală; în plus, pot reduce unele dintre simptomele gastrointestinale care pot fi asociate cu fibroame mari sau fibroame pedunculate şi un uter mărit. Observaţia clinică a demonstrat că terapiile naturale funcţionează cel mai bine în contextul unui stil de viaţă sănătos, inclusiv al modificărilor dietei. Îmbunătăţirea dietei poate ajuta la scăderea sângerărilor abundente sau a durerii şi disconfortului cauzate de fibrom. Pe lângă aceste beneficii potenţiale, îmbunătăţirile dietetice sporesc bunăstarea generală.

Tradiţia medicinei naturiste ţine ferm de influenţa sănătăţii ficatului asupra sănătăţii şi vitalităţii unui individ. Ficatul metabolizează estrogenul, care poate fi eliminat din organism transformându-l în estronă şi în final în estriol, o formă mai slabă de estrogen, care are o capacitate foarte mică de a stimula uterul. Eşecul ficatului de a metaboliza în mod eficient estradiolul poate fi un mecanism prin care uterul devine supraestrogenizat şi răspunde cu creşterea fibroamelor.

Grăsimile saturate, zahărul, cofeina, alcoolul şi „mâncărurile nedorite” sunt probabil problematice în două moduri principale. În primul rând, ele interferează cu capacitatea organismului de a metaboliza estradiolul în estronă în estriol. În al doilea rând, unele dintre ele au deficit de vitamine B sau interferează cu metabolismul vitaminei B. Dacă vitaminele B lipsesc în dietă, ficatul va lipsi unele dintre materiile prime de care are nevoie pentru a-şi desfăşura procesele metabolice şi pentru a regla nivelul de estrogen.

Cerealele integrale - cum ar fi orezul brun, ovăzul, hrişca, meiul şi secara - sunt surse excelente de vitamine B. Cerealele integrale ajută, de asemenea, organismul să elimine estrogenii prin intestin. Rolul fibrelor integrale în scăderea nivelului de estrogen a fost raportat pentru prima dată în 1982.1 Acest studiu a constatat că femeile vegetariene care consumă o dietă bogată în fibre şi sărace în grăsimi au niveluri mai scăzute de estrogen din sânge decât femeile omnivore cu diete sărace în fibre. Încă o dată, logica unei diete bogate în fibre ar avea implicaţii în prevenirea şi, probabil, reducerea fibroamelor uterine din cauza efectului stimulator al estrogenului asupra creşterii fibroamelor.

O dietă bogată în fibre poate ajuta, de asemenea, la ameliorarea balonării şi a congestiei asociate uneori cu fibroamele. Fibrele, prin înmulţirea scaunului şi prin reglarea mişcărilor intestinale, pot ameliora unele dintre aceste simptome. Unele femei au greu să tolereze fibrele crescute în alimentaţia lor, deoarece funcţia lor digestivă este altfel compromisă.

Deoarece există o asociere între a avea fibrom uterin şi o creştere de patru ori a riscului de cancer endometrial,1 trei considerente dietetice ies în evidenţă peste celelalte: creşterea fibrelor alimentare, reducerea grăsimilor alimentare şi creşterea aportului de produse din soia şi alte leguminoase. Un studiu caz-control într-o populaţie multietnică (japoneză, albă, nativă hawaiană, filipineză şi chineză) a examinat rolul soiei, fibrelor şi alimentelor şi nutrienţilor înrudiţi în relaţie cu riscul de cancer de endometriu. Cercetătorii au descoperit asocieri pozitive între un nivel mai ridicat de aport de grăsimi şi cancerul endometrial, între un nivel mai ridicat de aport de fibre şi o reducere a riscului de cancer endometrial şi între un consum ridicat de produse din soia şi alte leguminoase şi un risc scăzut de cancer endometrial. S-au găsit reduceri similare ale riscului pentru un consum mai mare de alte surse de fitoestrogeni, cum ar fi cerealele integrale, legumele, fructele şi algele marine. Cercetătorii au concluzionat că dietele pe bază de plante sărace în calorii din grăsimi, bogate în fibre şi bogate în leguminoase (în special soia), alimente din cereale integrale, legume şi fructe reduc riscul de cancer endometrial. Aceste asocieri alimentare pot explica cel puţin parţial ratele mai scăzute de cancer uterin în ţările asiatice, în comparaţie cu Statele Unite.

Unii au sugerat că, deoarece alimentele din soia sunt bogate în fitoestrogeni (în special izoflavone), care au un efect estrogenic slab, femeile cu fibrom uterin sau cancer endometrial ar trebui să evite fitoestrogenii. Această problemă merită câteva lămuriri. Fitoestrogenii din soia nu par să aibă un efect estrogenic asupra uterului uman decât în doze mai mari de 150 mg izoflavone zilnic la femeile aflate în postmenopauză. Ele par a fi selective în ceea ce priveşte ţesuturile asupra cărora au efect estrogenic şi ţesuturile sau organele asupra cărora au efect antiestrogenic. Alimentele din soia pot fi analoge cu o clasă mai nouă de medicamente numite modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen: acţionează într-un fel într-o parte a corpului şi în alt mod într-o altă parte a corpului. Se pare că în uter, izoflavonele din soia au un efect antiestrogenic.

Suplimente nutritive

Multe dintre simptomele legate de fibromul uterin pot fi tratate eficient cu terapii naturale. Această secţiune prezintă suplimente nutritive care pot controla sau diminua creşterea

fibroamelor. Din păcate, aceste recomandări se bazează mai mult pe tradiţie, teorie, logică şi experienţe clinice decât pe dovezi ştiinţifice.

Factori lipotropi

Suplimentele precum inozitol şi colina exercită un efect lipotrop, adică promovează eliminarea grăsimilor din ficat. Suplimentele lipotrope sunt de obicei o combinaţie de vitamine şi plante şi, uneori, un extract de ficat animal conceput pentru a susţine funcţia ficatului de eliminare a grăsimilor, detoxifiere a deşeurilor organismului, detoxifiere a substanţelor nocive externe (pesticide, combustibili fosili etc.) şi metabolizare şi excreţie de estrogeni. Aceste produse lipotrope variază în formulările lor, în funcţie de producător, dar toate sunt similare şi sunt destinate aceloraşi utilizări. Mulţi conţin acum fitonutrienţi anticancer care se găsesc în legumele din familia verzei, cum ar fi indol-3-carbinol (I3C), diindoilmetan (DIM) şi sulforafan. Cercetările au arătat că aceşti compuşi ajută la descompunerea formelor de estrogeni care cauzează cancer în forme netoxice, făcându-le deosebit de importante la femeile cu fibrom uterin.2a,2b

Enzimele pancreatice

Suplimentarea cu enzime pancreatice se face de obicei pentru a trata insuficienţa pancreatică cu simptome de balonare abdominală, gaze, indigestie, alimente nedigerate în scaun şi malabsorbţie. Logica utilizării lor în tratamentul fibromului uterin este că enzimele pancreatice ajută la digerarea ţesutului muscular fibros/neted şi astfel dizolvă fibroamele. Atunci când este utilizat în acest scop, suplimentul cu enzime pancreatice trebuie luat între mese şi nu în timpul meselor.

Medicamente botanice

Ierburi tradiţionale

Multe plante au fost folosite în medicamentele tradiţionale pe bază de plante în încercarea de a trata femeile cu fibrom uterin. Plantele şi formulările pe bază de plante descrise aici sunt folosite în încercarea de a reduce fibromul uterin sau de a încetini creşterea acestora. S-a raportat anecdotic că au un succes modest în reducerea dimensiunii şi numărului de fibrom uterin. Nu există nicio cercetare ştiinţifică care să documenteze rezultatele, dar protocolul este prezentat aici ca o opţiune.

Alternativa lui Scudder. Alternativul Scudder trebuie utilizat la 30 până la 40 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi. Componentele sale sunt după cum urmează:

Tuberculi Corydalis (Dicentra canadensis)

Scoarţă de arin negru (Alnus serrulata)

Rădăcina de mere (Podophyllum peltatum)

Planta cu flori de smochin (Scrophularia nodosa)

Rădăcină de doc galben (Rumex crispus)

Echinaceea compusă/Rădăcină roşie.

Echinacea (Echinacea spp.)

Rădăcină roşie (Ceanothus americanus)

Rădăcină de Baptisia (Baptisia tinctoria)

Frunza de tuia (Thuja occidentalis)

Rădăcină de Stillingia (Stillingia sylvatica)

Rădăcină steag albastru (Iris versicolor)

Scoarţă de frasin înţepător (Xanthoxylum clava-herculus)

Scoarţă de frasin de munte (Fraxinus americanus)

Rădăcină roşie (Ceanothus americanus)

Rădăcina vieţii (Senecio aureus)

Rădăcina de mere (Podophyllum peltatum)

Rădăcina de Helonias (Chamaelirium luteum)

Rădăcină Goldenseal (Hydrastis canadensis)

Lobelia (Lobelia inflata)

Rădăcină de ghimbir (Zingiber officinalis)

Gelsemium/Phytolacca compus. Gelsemium/Phytolacca compus este cunoscut şi ca formula Turska. Are următorii constituenţi:

Rădăcina de gelsemium (Gelsemium sempervirens)

Poke root (Phytolacca americana)

Aconit (Aconitum napellus)

Rădăcină de Bryonia (Bryonia dioica)

Alte extracte din plante de luat în considerare.

Arbore cast (Vitex agnus castus)

Urzici (Urtica dioica)

Rădăcină de brusture (Arctium lappa)

Rădăcină de păpădie (Taraxacum officinalis)

Struguri din Oregon (Berberis aquifolium)

Crila (Crinum latifolium)

Crila a făcut parte din istoria şi folcorul vietnamez de generaţii. Numeroase beneficii ale Crinum au fost raportate de-a lungul anilor, dar niciunul nu a fost studiat clinic până de curând. Dintre cele 12 soiuri de Crila, o varietate specifică în special, C. latifolium „Tram", numită după cercetătorul principal, a fost studiată la femeile cu fibrom uterin. Un studiu de 3 luni pe 195 de femei cu tumori fibrom uterine a fost efectuat în trei spitale din Vietnam în 2007. Crila a scăzut dimensiunea sau a oprit creşterea tumorilor fibromului la 79,5% dintre femei. În 20,5%, creşterea tumorii a continuat într-un ritm foarte lent. În timp ce un flux menstrual abundent a fost raportat de 36% dintre femei înainte de a lua Crila, acesta a scăzut la doar 1% după tratament. Efectele secundare raportate au fost uşoare, inclusiv greaţă, dureri de cap, uscăciune vaginală şi bufeuri, dar acestea au scăzut în timp.3

Aplicaţii topice.

Poke ulei de rădăcină: Frecaţi pe burtă peste uter seara înainte de culcare timp de 1 lună, apoi de două până la trei ori pe săptămână.

Pachete cu ulei de ricin: Aplicaţi pe bazin de trei până la cinci ori pe săptămână.

Fitoestrogeni din plante

Trei tipuri de fitoestrogeni se găsesc în plantele medicinale: lactone ale acidului resorcilic, steroizi şi steroli şi fenolici. Fitoestrogenii sunt prezenţi în aproape fiecare plantă în niveluri cel puţin modeste, unele plante având niveluri deosebit de ridicate. Lactonele acidului rezorcilic nu sunt adevăraţi fitoestrogeni, deoarece provin din contaminarea cu mucegaiul plantelor, mai degrabă decât să fie sintetizate de plantă.

Steroizii sunt estrogenii steroizi clasici, estradiolul şi estrona, care se găsesc în cantităţi foarte mici în câteva plante, cum ar fi seminţele de măr, palmierii curmale şi seminţele de rodie, în intervalul de la 1 până la 10 părţi per miliard.4-6 Diosgenina este un derivat de steroizi găsit în cel puţin 20 de plante, inclusiv specii de igname sălbatic.

Beta-sitosterolul este cel mai comun fitosterol şi, prin urmare, este distribuit pe scară largă în întregul regn vegetal. Se găseşte în uleiurile de plante, cum ar fi uleiul de germeni de grâu, uleiul din seminţe de bumbac şi uleiul de soia şi este fitosterolul dominant găsit în usturoi şi ceapă. Sursele din plante includ rădăcina de lemn dulce, saw palmetto şi trifoiul roşu. Stigmasterolul este strâns legat de beta-sitosterol. Uleiul de soia este o sursă importantă de stigmasterol; este o sursă mai bună pentru sinteza de laborator a progesteronului decât

beta-sitosterolul. Unele surse de plante sunt brusture, fenicul, lemn dulce, lucernă, anason şi salvie. Fitoestrogenii fenolici sunt membri ai celei mai mari familii de substanţe vegetale, flavonoidele, care are peste 4000 de membri individuali. Termenul de flavonoid derivă din latinescul flavus, care înseamnă „galben", deoarece flavonoidele sunt responsabile pentru pigmenţii galben, roşu, alb şi albastru din plante.

Substanţele fenolice includ următoarele substanţe:

Izoflavonele, care sunt prezente în concentraţii mai mari în leguminoase, în special în soia, decât în orice alte plante.

Coumestans, dintre care coumestrol este singurul membru estrogenic cunoscut. Coumestrolul este de aproximativ şase ori mai estrogenic decât izoflavonele.7 Trifoiul roşu este o plantă medicinală cu comestani considerabili.

Lignani, se găsesc în concentraţii mari în cereale şi cereale şi cel mai mare în seminţele de in.

Au existat anumite îngrijorări şi controverse cu privire la modul în care fitoestrogenii afectează uterul, precum şi dacă, pentru că au efect estrogenic, ar trebui evitate la femeile cu fibrom uterin sau cancer endometrial. Cercetările au arătat că fitoestrogenii reduc de fapt incidenţa cancerului uterin.

Majoritatea cercetărilor privind efectele fitoestrogenilor asupra uterului se găsesc în legătură cu industria agriculturii şi sănătatea animalelor de păşunat. În anii 1940, s-a raportat că păşunatul oilor pe trifoi roşu în Australia era responsabil pentru infertilitatea acestora.8 Un studiu finlandez al leguminoaselor de păşune a identificat trifoiul roşu ca având cele mai mari concentraţii de fitoestrogeni9 şi a arătat că aportul abundent de trifoi roşu a dus la probleme de fertilitate la bovine.10

Într-un studiu privind efectele fitoestrogenilor la oi, sa observat că atât cumestanii, cât şi izoflavonele produc modificări similare cu stimularea cu hormoni steroizi, cum ar fi estradiolul, în toate organele ţintă.11 Printre aceste modificări a fost şi o creştere a greutăţii uterine. Alţi cercetători au examinat legarea fitoestrogenilor de uter şi vagin. Coumestrol a îmbunătăţit temporar absorbţia estradiolului de către uter şi vagin la doar 1 oră după injectarea la şoareci.12 Cercetătorii acestui studiu au remarcat, de asemenea, că coumestrolul a inhibat de fapt absorbţia estradiolului de către uter într-o manieră prelungită; au postulat că a existat de fapt un efect inhibitor la nivelul receptorilor de estradiol. Alţi cercetători au observat că cumestanii şi izoflavonele concurează cu estradiolul pentru situsurile receptorilor uterin, dar au mai puţină afinitate pentru ele decât estradiolul.13

S-a descoperit că Coumestrol creşte greutatea uterului la o doză de 100 mcg atunci când este administrat şobolanilor la un anumit moment în dezvoltarea glandelor.14 Efectul estrogenic al fitoestrogenilor pare să fie dependent de doză. Când sunt administraţi în doze suficient de mari, fitoestrogenii au efecte estrogenice asupra tuturor ţesuturilor care sunt

ţinta estradiolului. Trebuie să se răspundă la două întrebări: Ce este o doză excesiv de mare şi sunt observaţiile la animale translabile la om? O modalitate de a răspunde la prima întrebare este de a observa că ţările cu un aport mare de fitoestrogeni (Japonia, Thailanda, China) nu au rate crescute de fibrom uterin.

Ca şi în cazul cancerului de sân, datele privind femeile din diferite culturi susţin concluzia că fitoestrogenii din soia nu sunt un stimul estrogen pentru endometru. Soia este probabil un antagonist al estrogenului în uter, cel puţin în doze mai mici de 150 mg/zi, şi este asociată cu rate scăzute de cancer endometrial în ţările în care aportul de fitoestrogeni din soia este mare.15

Un studiu recent a ridicat o anumită îngrijorare cu privire la dozele mari de fitoestrogeni din soia şi efectele endometriale.16 Un total de 298 de femei au finalizat un studiu de 5 ani, fie cu 150 mg/zi de izoflavone din soia, fie comprimat placebo. Dintre femeile care au folosit 150 mg de izoflavone de soia, 70% au avut un endometru clasificat ca fiind atrofic, comparativ cu 81% dintre cele care au primit placebo. Apariţia hiperplaziei endometriale a fost mai mare în grupul cu soia comparativ cu grupul placebo (3,37% vs 0%). Nu au existat cancere endometriale în niciunul dintre grupuri. Efectul estrogenic nu a fost detectabil la 30 de luni, ci doar la sfârşitul studiului de 5 ani.

Tripterygium wilfordii Hook F

Un studiu necontrolat, dar bine conceput, a analizat eficacitatea terapiei pe bază de plante tradiţionale chinezeşti, T wilfordii Hook F, asupra fibromului uterin.17 Cercetătorii au folosit mai multe măsuri obiective pentru răspunsul clinic, inclusiv măsurarea ultrasonografică a mărimii fibromului şi determinarea estradiolului din sânge, progesteronului, testosteronului, hormonului foliculo-stimulator, hormonului de stimulare a foliculului, nivelului de hormon proimunolactinic şi radioasatinei. Măsurătorile au fost efectuate la momentul iniţial şi la 3 şi 6 luni. Tratamentul a fost eficient şi dependent de timp; 28% dintre fibroame au răspuns în 3 până la 4 luni şi 52% în 5 până la 6 luni. Un total de 25 din cei 65 de pacienţi au fost amenoreici în timpul tratamentului. În comparaţie cu valorile pretratament, tratamentul cu T wilfordii a indus o creştere a nivelurilor medii de LH şi FSH şi o scădere a nivelurilor medii de estradiol şi progesteron. Cercetătorii au speculat că acest rezultat s-a datorat probabil unui efect inhibitor reversibil asupra ovarelor.

Progesteron bioidentic

Mai multe studii mai vechi au sugerat că progesteronul poate inhiba creşterea fibromului uterin. Lipschutz18 a demonstrat că progesteronul administrat la cobai a prevenit formarea de tumori care altfel ar fi induse de estrogen. În 1946, Goodman19 a raportat şase cazuri de fibroame uterine diagnosticate clinic, care au regresat după utilizarea terapiei cu progesteron. În legătură cu fibromul uterin, expresia şi reacţia receptorilor de estrogen şi progesteron la aceşti hormoni este o problemă complexă.20

Lee21 a postulat că, deoarece fibroamele uterine sunt un rezultat al stimulării estrogenului şi a ceea ce el numeşte „dominanţa estrogenului", problema este o deficienţă relativă de progesteron, iar corectia este utilizarea progesteronului natural. El a afirmat că dominanţa estrogenului este o problemă mult mai mare decât este recunoscută de medicina convenţională:

Deoarece multe femei în vârstă de treizeci de ani încep să aibă cicluri neovulatoare, produc mult mai puţin progesteron decât se aştepta, dar totuşi produc estrogen normal (sau mai mult). Reţin apa şi sare, sânii li se umflă şi devin fibrochistici, se îngraşă (în special în jurul şoldurilor şi trunchiului), devin deprimaţi şi îşi pierd apetitul sexual; în plus, oasele lor suferă pierderi de minerale şi dezvoltă fibroame. Toate sunt semne ale dominanţei estrogenului în raport cu o deficienţă de progesteron. Atunci când este înlocuit suficient progesteron natural, tumorile fibrom nu mai cresc în dimensiune (în general scad în dimensiune) şi pot fi împiedicate să crească până la menopauză, după care se vor atrofia. Acesta este efectul inversării dominanţei estrogenului.

Forma preferată de progesteron natural pentru tratarea fibroamelor (cu excepţia cazului în care pacientul are sângerări abundente) este o cremă topică cu aproximativ 400 mg de progesteron pe uncia de cremă. Crema trebuie aplicată un sfert de linguriţă, o dată până la două ori pe zi timp de 1 săptămână după menstruaţie şi apoi un sfert până la jumătate de linguriţă de două ori pe zi în următoarele 2 săptămâni (a doua jumătate a ciclului menstrual). Crema cu progesteron nu se utilizează timp de 1 săptămână în timpul fluxului menstrual. Crema se aplică pe partea interioară a braţelor, a pieptului, a coapselor şi/sau a palmelor.

O altă teorie şi contraopinie despre relaţia dintre progesteron şi fibromul uterin ridică câteva întrebări cu privire la utilizarea hormonului la femeile cu fibrom. Rein et al22 de la Brigham and Women's Hospital au publicat un raport în 1995 care afirmă nu numai

că nu există nicio dovadă că estrogenul stimulează direct creşterea miomului, dar şi că progesteronul şi progesteronul favorizează creşterea fibroamelor.22 Raportul citează dovezile biochimice, histologice şi clinice care susţin un rol important pentru progesteron şi progesteron în creşterea mioamelor uterine. Această ipoteză cuprinzătoare se bazează pe analiza multor studii tehnice diferite, care, conform recenzenţilor, sugerează că dezvoltarea şi creşterea mioamelor implică un lanţ de evenimente în mai multe etape.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Dieta

Pacientul ar trebui să consume o dietă săracă în grăsimi şi bogată în fibre, cereale integrale, seminţe de in şi alimente din soia, evitând în acelaşi timp grăsimile saturate, zahărul, cofeina şi alcoolul.

Suplimente nutritive

Factori lipotropi: 1000 mg de colină și 1000 mg de metionină și/sau cisteină pe zi. Alternativ, S-adenosilmetionina (SAMe) poate fi utilizată la o doză de 200 până la 400 mg pe zi.

Alegeți una sau o combinație dintre următoarele:

Indol-3-carbinol: 300 până la 600 mg pe zi

Diindoilmetan (DIM): 100 până la 200 mg pe zi luate cu alimente

Enzime proteolitice, cum ar fi preparatele cu enzime mixte sau pancreatina (8-10x USP): 350 până la 750 mg între mese de trei ori/zi; sau Bromelainã: 250 până la 750 mg (1800 până la 2000 MCU) între mese de trei ori/zi

Medicamente din plante

Compus de echinaceea/rădăcină roșie: 30 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

REFERINȚE

Compus Fraxinus/Ceonothus: 30 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

Alternativa lui Scudder: 30 până la 40 de picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

Formula Turska: 5 picături într-o cantitate mică de apă caldă de trei ori pe zi

Tratament topic

Cremă bioidentică cu progesteron: un sfert de linguriță de două ori pe zi din ziua 15 până în ziua 26

Ulei topic de rădăcină peste uter în fiecare noapte timp de 1 lună, apoi o dată până la trei ori pe săptămână

Terapii de medicina convențională

În cazul în care fibroamele provoacă sângerări abundente, se poate utiliza un tratament medical cu progestogeni sau contraceptive orale pentru a gestiona sângerarea. Unele fibroame și uter sunt suficient de mari încât tratamentul prechirurgical cu acetat de leuprolidă (Lupron) poate facilita o opțiune chirurgicală mai puțin radicală. Ecografia focalizată de mare intensitate este o nouă tehnică monmedială utilizată pentru tratarea fibroamelor. În plus, modulatorii selectivi ai receptorilor de progesteron sunt investigați ca tratament pentru durerea și sângerarea fibroamelor și pentru reducerea dimensiunii fibroamelor.

Chirurgie

Unele femei vor trebui să ia în considerare opţiunile lor chirurgicale, care se bazează pe dimensiunea, numărul şi locaţia fibroamelor, după cum urmează:

Miomectomie

Chirurgie laparoscopică pentru fibroame subseroase şi pedunculate

Embolizare uterină

Rezecţia histeroscopică a fibroamelor submucoase

Histerectomie supracervicală (unele fibroame se pot preta la o histerectomie laparoscopică supracervicală)

Histerectomie vaginală asistată de laparoscopie

Goldin B, Allercreutz H, Gorbach SL, et al. Modele de excreţie a estrogenului şi niveluri plasmatice la femeile vegetariene şi omnivore. N Engl J Med. 1982;307:1542-1547.

Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH şi colab. Asocierea consumului de soia şi fibre cu riscul de cancer endometrial. Am J Epidemiol. 1997;146: 294-306.

2a. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Metabolismul şi excreţia estrogenului alterat la om după consumul de indol-3-carbinol. Nutr Cancer.

1991;16(1):59-66.

2b. Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, et al. 3,3'-diindolilmetanul modulează metabolismul estrogenului la pacienţii cu boală proliferativă tiroidiană: un studiu pilot. tiroida. 2011 Mar;21(3):299-304.

Tramvaiul Nguyen Thi Ngoc. Pentru a evalua efectul şi posibilitatea acceptării CRILA în tratamentul tumorii fibromului uterin. Vietnam National Institute of Gerontology Hospital, 2007. http://www.crilahealth.com/wp-content/uploads/2011/03/Uterus-Fibroid-Tumor-research-10-09.pdf.

Dean D, Exley D, Goodwin T. Oestrogeni steroizi în plante: re-estimarea estronei în seminţele de rodie. Fitochimie. 1971;10:2215-2216.

Verdeal R, Ryan D. Estrogeni care apar în mod natural în alimentele vegetale: o revizuire. J Protecţia alimentelor. 1979;42:577-583.

Price K, Fenwick G. Estrogeni care apar în mod natural în alimente: o revizuire. Food Addit Contam. 1985;2:73-106.

Miksicek R. Flavonoide estrogenice: cerinţe structurale pentru activitatea biologică. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208: 44-50.

Bennetts H, Underwood E, Shier F. O problemă de reproducere a oilor în divizia de sud-vest a Australiei de Vest. J Dept Agric West Aust. 1946;23:1-12.

Saloniemi H, Wahala K, Nykanen-Kurki P, et al. Conţinutul de fitoestrogeni şi efectul furajelor de leguminoase. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208:13-17.

Kallela K, Heinonen K, Saloniemi H. Estrogeni vegetali: cauza scăderii fertilităţii la vaci. Un raport de caz. Nord Vet Med. 1984;36:124-128.

Adams N. Mucusul cervical şi eficienţa reproductivă la oi după expunerea la păşuni estrogenice. Aust J Agric Res. 1977;28:481-489.

Folman Y, Pope G. Efectul acetatului de noretisteron, al dimetilstilbestrolului, al genisteinei şi al cumestrolului asupra absorbţiei estradiolului de către uter, vagin şi muşchi scheletici la şoareci imaturi. J Endocrinol. 1969;44:213-218.

Shutt D, Cox R. Legarea de steroizi şi fito-estrogen la receptorii uterini de oaie in vitro.

J Endocrinol. 1972;52:299-310.

Medlock K, Branham W, Sheehan D. Efectele cumestrolului şi equolului asupra tractului reproducător în curs de dezvoltare al şobolanului. Proc Soc Exp Biol Med. 1995;208:67-71.

Parkin D, Muir C, Whelan S, et al. eds. Incidenţa cancerului pe cinci continente. Lyon: Agenţia Internaţională de Cercetare a Cancerului Publicaţii Ştiinţifice Nr. 120; 1992:301-431, 486-509.

Unfer V, Casini M, Costabile L, et al. Efectele endometriale ale tratamentului pe termen lung cu fitoestrogeni: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Fertil Steril. 2004;82(1):145-148.

Gao Y, Chen D. Studiu clinic asupra efectului Tripterygium wilfordii Hook. f. pe leiomiom uterin. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2000;35:430-432.

Lipschutz A. Fibroamele experimentale şi acţiunea antifibromatogenă a hormonilor steroizi. JAMA. 1942;120:171-175.

Goodman A. Terapia cu progesteron în fibromiomul uterin. J Clin Endocrinol Metab. 1946;6:402-408.

Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, et al. Expresia receptorilor de estrogen şi progesteron la pacienţii cu tumori ale muşchilor netezi uterine. Fertil Steril. 2004;81:1062-1066.

Lee J. Ce poate să nu-ţi spună medicul despre menopauză. New York: Warner Books; 1996.

Rein M, Barbieri R, Friedman A. Progesteron: un rol critic în patogeneza mioamelor uterine. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:14-18.

Vaginită

Tori Hudson, ND

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Creşterea volumului secreţiilor vaginale.

Culoarea, consistenţa sau mirosul anormal al secreţiilor vaginale.

Mâncărime vulvovaginală, arsură sau iritaţie.

Introitusul poate prezenta eritem negru, iar mucoasa vaginală poate prezenta congestie sau peteşii.

Pot fi prezente disurie sau dispareunie.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Vaginita, unul dintre cele mai frecvente motive pentru care femeile să solicite asistenţă medicală, este cea mai frecventă problemă ginecologică întâlnită de medicii care acordă îngrijire primară femeilor. Afectează toate grupele de vârstă şi are o varietate de etiologii. O vaginită iniţială poate fi diagnosticată cu uşurinţă dacă medicul foloseşte instrumente obiective şi uşor de tratat, dar vaginita recurentă poate fi printre cele mai supărătoare şi provocatoare condiţii atât pentru practicieni, cât şi pentru pacienţi. Diagnosticarea greşită precoce duce la vizite repetate la cabinet, precum şi la un tratament inadecvat sau întârziat. Coinfectiile nedetectate sau un diagnostic incorect pot avea si consecinte, uneori grave, mai ales la gravide.

Pe lângă faptul că provoacă disconfort fizic şi jenă, vaginita este importantă din punct de vedere medical din mai multe motive. Poate coexista cu cervicita si poate fi legata de o infectie cu transmitere sexuala; unele dintre aceste organisme pot fi capabile să urce şi să provoace boală inflamatorie pelvină (BIP). PID poate duce la rândul său la cicatrici tubare, infertilitate sau sarcină ectopică. Infecţiile vaginale cronice asimptomatice au fost implicate în infecţiile recurente ale tractului urinar prin acţiunea lor ca rezervoare ale agentului infecţios.1,2 Unele tipuri de infecţii vaginale, cum ar fi vaginita bacteriană (VB) în timpul sarcinii, sunt asociate cu naşterea prematură, ruptura prematură a membranelor, amnionita, endometria, coriometria şi postpartum; dacă sunt prezente la naştere, acestea pot fi asociate cu o incidenţă crescută a infecţiei neonatale, cu consecinţe potenţial grave sau fatale.

Ecosistemul vaginal este un mediu care constă dintr-o relaţie importantă între microflora endogenă normală, produşii metabolici ai microflorei şi gazdei, estrogen şi nivelul pH-ului.

Microflora normală a unui vagin sănătos este alcătuită din numeroase microorganisme, inclusiv Candida, specii de Lactobacillus, bacterii aerobe gram-negative şi organisme facultative (speciile Mycoplasma şi Gardnerella vaginalis), precum şi bacteriile anaerobe obligatorii (în primul rând Prevotella, speciile Peptostreptococcus, speciile Eubactecus şi Mobilium). Speciile de Lactobacillus domină vaginul sănătos al unei femei de vârstă reproductivă şi, deşi este dificil de spus cu certitudine care specii sunt cele mai comune, metodele de biologie moleculară şi cel puţin un studiu au descoperit că Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rheuteri şi Lactobacillus acidophilus sunt cele mai des prezente. crispatus, L. gasseri, L. jensenii şi L. rhamnosus.4

Microflora normală a vaginului, dominată de lactobacili, este capabilă să inhibe aderenţa şi creşterea agenţilor patogeni; epuizează nutrienţii disponibili agenţilor patogeni şi modulează răspunsul imun al gazdei şi mediul vaginal.5,6 Lactobacilii acţionează prin cel puţin trei mecanisme: (1) ajută la producerea acidului lactic şi alţi acizi ca un produs secundar al metabolismului glicogenului în celulele bolţii vaginale şi asigură un mediu acid vaginal normal de 3,5 până la 4,5. Mulţi microbi patologici

nu poate supravieţui sau înflori în acest pH. (2) Multe specii de lactobacili produc peroxid de hidrogen, care, de asemenea, inhibă creşterea microbiană. (3) Lactobacilii sunt competitivi cu microorganismele patogene pentru aderarea la celulele epiteliale vaginale.

P TIPURI DE VAGINITE

Vaginita este de obicei clasificată ca fiind cauzată de drojdie, vaginoză bacteriană (BV), Trichomonas vaginalis sau vaginită atrofică. Cu toate acestea, aceste clasificări tradiţionale au lăsat lacune în diagnosticul şi tratamentul adecvat al mai multor scenarii atipice de vaginită. Experţii în acest domeniu au propus trei categorii suplimentare, care includ vaginita descuamativă (DIV), vaginita Mobiluncus şi lactobaciloza. Chiar şi cu adăugarea acestor trei categorii, încă par să existe două modele de flora alterată la femeile simptomatice care nu se încadrează în niciuna dintre celelalte categorii desemnate. Stuart Fowler de la Clinica Mayo din Scottsdale, Arizona, a propus două categorii suplimentare de flora alterată: pe prima pe care o descrie ca vaginită neinflamatoare (VN) şi a doua ca vaginită inflamatorie (IV). Odată cu recunoaşterea acestor două modele de floră alterată, prezentările clinice care nu se potrivesc criteriilor obişnuite pentru diagnosticul BV, Trichomonas, Candida, vaginită atrofică, DIV sau lactobaciloză pot fi acum recunoscute şi tratate. Detalii cu privire la aceste tipuri suplimentare de vaginită pot fi găsite în lucrarea publicată de Fowler.7

Vaginită atrofică

Vaginita atrofică este în primul rând o problemă a femeilor aflate în perimenopauză şi în postmenopauză, deşi poate apărea şi la fetele prepuberale din cauza ţesutului vaginal şi vulvar slab estrogenizat şi la femeile postpartum din cauza scăderilor bruşte ale nivelurilor lor hormonale. Vaginul suferă mai multe modificări odată cu scăderea stimulării estrogenice, inclusiv o scădere a speciilor de Lactobacillus în vagin, o schimbare la un pH

mai alcalin, subţierea peretelui vaginal, mai puţină lubrifiere, ţesut mai uşor iritat şi inflamat şi o susceptibilitate mai mare la infecţii. Simptomele cel mai frecvent raportate sunt mâncărime sau arsuri şi o scurgere apoasă subţire, care poate fi ocazional cu tentă de sânge. (Reţineţi că orice sângerare vaginală la o femeie în postmenopauză necesită o evaluare completă pentru a exclude hiperplazia endometrială şi carcinomul endometrial.) pH-ul este de obicei egal sau mai mare de 5,5, dar nu există nicio infecţie. Alte plângeri comune includ dispa- reunirea și/sau uscăciunea vaginală cu activitate sexuală vaginală.

Vaginita infectioasa

Mai mult de 90% din vaginita la femeile în vârstă de reproducere este cauzată de VB, candidoză sau tricomoniază. BV este cea mai comună dintre cele trei. Cauzele mai puţin frecvente ale vaginitei infecţioase includ virusul herpes simplex, gonoreea şi Chlamydia. Infecţiile vulvei - inclusiv foliculită, hidradenită, scabie, condilom, herpes, sifilis, papilomavirus uman şi Candida - pot provoca mâncărimi şi/sau secreţii locale. Condiţiile rare ale vulvei care provoacă mâncărime și/sau secreţii includ chancroid, limfogranulomul venereum inghinal şi moluscum contagiosum.

Vaginita infecţioasă (de exemplu, trihomoniaza) poate fi transmisă sexual sau poate apărea dintr-o perturbare a ecologiei delicate a vaginului sănătos (de exemplu, Candida şi BV). „Infecţiile" vaginale implică frecvent organisme comune găsite în colul uterin şi vagin la multe femei sănătoase asimptomatice.8

Factorul unificator în patogeneza infecţiilor vaginale nu este atât de mult o chestiune de organismele prezente în tractul genital al pacientului, cât mai degrabă de ceea ce se întâmplă cu pacienta pentru a o face susceptibilă la infecţie.

Factorii care influenţează mediul vaginal sunt pH-ul, conţinutul de glicogen, nivelul de glucoză, prezenţa altor organisme (în special lactobacili), estrogenul, expunerea la spermicid, expunerea la spermicid nanoxinol-9, dusurile, sângele menstrual şi prezenţa anticorpilor şi a altor compuşi în secreţiile vaginale. Mulţi dintre aceşti factori sunt, la rândul lor, afectaţi de mediul intern al femeii şi de sănătatea generală.

Disfuncţia imună poate predispune o femeie la infecţii crescute, inclusiv infecţii vaginale. Imunitatea deprimată poate apărea ca urmare a deficienţelor nutriţionale, a medicamentelor (de exemplu, steroizi), a sarcinii sau a unei boli grave, cum ar fi HIV. Alte afecţiuni medicale pot predispune o femeie la agenţi infecţioşi, cum ar fi diabetul zaharat, hipotiroidismul, leucemia, boala Addison, sindromul Cushing şi sarcina.

Factorii predispozanţi pentru infecţiile cu transmitere sexuală includ un număr mai mare de parteneri sexuali, sex neprotejat, pilule contraceptive, steroizi, antibiotice, îmbrăcăminte strânsă, materiale ocluzive, duşuri, bazine cu clor, hârtie igienică parfumată şi niveluri scăzute de lactobacili în vagin. Tabelul 213-1 rezumă diferenţierea diagnostică a celor mai frecvente cauze de vaginită infecţioasă.

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis este un protozoar flagelat puţin mai mare decât un leucocit. Poate fi găsit în tractul urogenital inferior atât la bărbaţi, cât şi la femei. Oamenii par a fi singura sa gazdă, iar transmiterea sexuală pare să fie modul său principal de diseminare. Trichomonas nu invadează ţesuturile şi rareori provoacă complicaţii grave. Cel mai frecvent simptom este leucoreea asociată cu mâncărime şi arsuri. Secreţia este frecvent mirositoare, galben-verzuie şi spumoasă. „Cervixul de căpşuni" cu hemoragii punctate se găseşte doar la un mic procent dintre pacienţii cu infecţie cu Trichomonas. Trichomonadele cresc optim la un pH de 5,5 până la 5,8,9. Astfel, condiţiile care cresc pH-ul, cum ar fi creşterea progesteronului, vor favoriza creşterea excesivă a Trichomonas. În schimb, un pH vaginal de 4,5 la o femeie cu vaginită sugerează un alt agent decât Trichomonas. O cantitate salină umedă de lichid vaginal proaspăt demonstrează prezenţa unor organisme mobile mici pentru a confirma diagnosticul la 80% până la 90% dintre purtătorii simptomatici.10,11.

Candida albicans

Atât frecvenţa relativă, cât şi incidenţa totală a vaginitei candidozice au crescut dramatic, de 2,5 ori, în ultimii 20 de ani. Această creştere este paralelă cu o incidenţă în scădere a gonoreei şi tricomoniazei.12 Mai mulţi factori au contribuit la această incidenţă crescută, principalul dintre aceştia fiind utilizarea mai mare a antibioticelor. Modificările pe care antibioticele le fac atât în ecologia intestinală, cât şi în cea vaginală favorizează creşterea Candida. În anii 1970, Miles şi colab.11 au găsit o corelaţie de 100% între culturile genitale şi cele gastrointestinale de Candida, ceea ce a condus la sugestia că colonizarea intestinală semnificativă cu Candida poate fi factorul predispozant cel mai semnificativ în candidoza vulvovaginală. Cu toate acestea, această sugestie nu a fost confirmată de cercetări adecvate.

Steroizii, contraceptivele orale şi creşterea continuă a incidenţei diabetului zaharat contribuie toate la această problemă. Candida este de 10 până la 20 de ori mai frecventă în timpul sarcinii, datorită pH-ului vaginal crescut, glicogenului epitelial vaginal crescut, glicemiei crescute şi glicozuriei intermitente. Infecţiile cu drojdie sunt de trei ori mai răspândite la femeile care poartă chiloţi decât cele care poartă lenjerie de bumbac, deoarece chiloţii împiedică uscarea zonei.13

O femeie care are patru sau mai multe episoade de candidoză vulvovaginală în decurs de 1 an este clasificată ca având boală recurentă. Multe cazuri de infecţii recurente cu drojdie pot fi cauzate de tulpini nonalbicans de Candida. Aceste tulpini rezistente au devenit mai problematice în ultimii ani, deoarece femeile au folosit din ce în ce mai mulţi agenţi antifungici (vezi Caseta 213-1). Există trei teorii principale pentru a explica de ce femeile au vaginită recurentă de drojdie: (1) teoria rezervorului intestinal, care presupune că reinocularea unui pacient se datorează populării Candida în tractul gastrointestinal şi migrând în vagin; (2) teoria transmiterii sexuale, care indică posibilitatea ca partenerul sexual să fie sursa recidivei; şi (3) teoria recăderii vaginale, care susţine că unele femei păstrează un număr mic de drojdii, chiar şi după tratament, care mai târziu provoacă o reapariţie a simptomelor. Un corp considerabil de cercetări susţine această ultimă

teorie.14,15 Aceste studii includ cercetări imunologice care sugerează că femeile cu infecţii recurente au un răspuns imunitar anormal la infecţie, ceea ce le face susceptibile la episoade ulterioare.16

Simptomul principal al vaginitei candidoze este mâncărimea vulvară, care poate fi severă. Arsura vulvei poate fi, de asemenea, experimentată şi poate fi exacerbată prin urinare sau activitatea sexuală vaginală. De asemenea, este obişnuit să existe o creştere sau modificare a consistenţei secreţiilor vaginale. Într-un caz clasic, aceasta este asociată cu prezenţa unei secreţii groase, caş sau „brânză de vaci" care aderă de pereţii vaginali. Prezenţa unei astfel de scurgeri este o dovadă puternică a unei infecţii cu drojdie, dar absenţa acesteia nu exclude Candida. Mai puţin de 20% dintre pacienţii simptomatici cu infecţie cu candidoză prezintă de fapt plasturi clasici de afte. Alte indicii ale unei etiologie candidozice sunt prezenţa eritemului vulvei şi excoriaţiile datorate zgârieturilor. pH-ul vaginal nu este de obicei modificat. Nici caracterul scurgerii, nici simptomatologia nu sunt suficiente singure pentru a stabili un diagnostic de Candida. O montare umedă în soluţie salină sau 10% KOH trebuie efectuată întotdeauna şi prezenţa miceliului confirmată. Formele în devenire de drojdie pot fi găsite atât în vaginul normal, cât şi în cel simptomatic, dar stadiul micelial se găseşte numai la femeile simptomatice.

CASETA 213-1 Factori care predispun la vaginita candida

Alergiile

Antibiotice

Diabet zaharat

pH vaginal crescut

Candidoza gastrointestinală

Contraceptive orale

Chiloţi

Sarcina

Steroizi

Vaginoza bacteriana

Termenul de vaginoză bacteriană a fost folosit acum cel mai des pentru a descrie o schimbare a florei de la o predominanţă a lactobacililor la o predominanţă a bacteriilor anaerobe şi facultative, ceea ce are ca rezultat o degradare a mucinelor care formează o barieră naturală de gel pe epiteliul vaginal. Această distrugere a stratului de mucină determină o secreţie vaginală caracteristică BV. În plus, distrugerea acestor mucine expune epiteliul cervical şi permite altor organisme să afecteze colul uterin, ducând la apariţia celulelor indicii. Modificările de pe suprafaţa epitelială provoacă, de asemenea, schimbări

imunologice. Femeile cu BV au o suprareglare a interleukinei-1-beta şi o scădere a moleculelor protectoare, cum ar fi inhibitorul de protează leucocitară secretorie.

Au fost identificaţi trei factori principali pentru a explica modul în care trecerea de la un mediu predominant lactobacili la unul în care domină anaerobii şi bacteriile facultative şi, prin urmare, de ce unele femei experimentează BV - activitate sexuală, dusuri şi absenţa lactobacililor producători de peroxid în vagin. Un nou partener sexual şi activitatea sexuală frecventă sunt asociate cu o incidenţă crescută a BV. În general, transmiterea sexuală a BV nu este bine înţeleasă. Este posibil să nu fie cu adevărat transmisă sexual, ci mai degrabă poate apărea prin diferite mecanisme, altele decât transmiterea sexuală a agenţilor patogeni. Dusurile de rutină sunt asociate cu pierderea vaginului

lactobacili şi apariţia BV. Femeile care fac duş regulat au VB de două ori mai des decât femeile care nu au.17 Este posibil ca femeile cu o absenţă a lactobacililor producători de peroxid în vagin să nu aibă locuinţa normală a lactobacililor la menarhe, sau poate că lactobacilii au fost prezenţi, dar au fost eliminaţi prin utilizarea de antibiotice cu spectru larg.

Alţi factori au fost asociaţi cu dezvoltarea BV. Fumatul de ţigară este asociat cu BV, dar poate fi legat de scăderea răspunsului imun. Fondul rasial a fost, de asemenea, asociat cu BV. Femeile hispanice au cu 50% mai multe şanse de a avea BV, iar femeile afro-americane au şanse de două ori mai mari.18 Deşi motivele acestor diferenţe nu sunt clare, ştim că femeile afro-americane practică duşurile de dus de două ori mai des decât femeile albe şi că femeile afro-americane au mai puţine şanse să aibă lactobacili în vagin.

Examinarea pentru BV implică un istoric medical, observarea secreţiei şi determinarea pH-ului vaginal. La femeia cu BV simptomatică, vaginul are un miros de peşte. Descărcarea caracteristică este subţire, întunecată sau gri plictisitoare. Mâncărimea nu este frecventă în cazul BV, dar poate fi prezentă dacă există o scurgere abundentă. Ar trebui efectuat un test de miros şi un test de montare umedă pentru a detecta celulele indicii şi a observa flora vaginală. O abundenţă de diferite bacterii şi absenţa sau scăderea lactobacililor este în concordanţă cu un diagnostic de BV. Numărul de bacterii creşte de la 100 de ori la 1000 de ori. Pentru ca un diagnostic de BV să fie pus, trebuie îndeplinite trei dintre următoarele patru criterii:

Secreţii subţiri, de culoare gri închis sau plictisitor, omogene, urat mirositoare, care aderă de pereţii vaginali

pH vaginal mai mare de 4,5

Rezultat pozitiv al testului KOH (miros/amină).

Prezenţa celulelor indicii la examinarea microscopică a monturii umede

pH-ul este ridicat la 5 până la 5,5 în majoritatea cazurilor şi pare să existe o corelaţie între pH-ul ridicat şi prezenţa mirosului.19

Când o pacientă are patru sau mai multe episoade de VB într-un an, problema ei de bază este cel mai probabil incapacitatea de a restabili un ecosistem vaginal normal cu lactobacilii dominanti. Nu există o definiție a BV recurentă, dar majoritatea clinicienilor ar fi probabil de acord că mai mult de patru episoade într-un an ar defini tulburarea. Aproximativ 30% dintre femei experimentează o recidivă a BV simptomatică în decurs de 1 până la 3 luni, iar aproximativ 70% au o recidivă în decurs de 9 luni.20 Nu este întotdeauna clar dacă recurența reprezintă o recidivă sau o reinfecție. O altă posibilitate este ca o femeie să fie asimptomatică uneori, dar, din cauza ecosistemului vaginal anormal, are o afecțiune cronică subiacentă, astfel încât uneori este simptomatică și alteori nu. Femeile care sunt asimptomatice, dar nu au lactobacili, au de patru ori mai multe sanse de a prezenta BV. Din păcate, nu avem un tratament dovedit pentru femeile asimptomatice.

Există potențiale consecințe semnificative ale florei vaginale alterate în plus față de susceptibilitatea la BV. Femeile cu VB și fără suficienți lactobacili sunt mai susceptibile la virusul imunodeficienței umane (HIV) și gonoree.21,22 PID este, de asemenea, asociată cu BV. Există, de asemenea, acum dovezi bune că organismele la femeile însărcinate cu BV pot urca în tractul genital și pot provoca naștere prematură, iar astfel de femei sunt mai susceptibile de a avea endometrită postpartum. Femeile cu BV prezintă, de asemenea, un risc crescut de infecție după o intervenție chirurgicală ginecologică.

p CONSIDERAȚII TERAPEUTICE

Considerații dietetice

Mediul intern al vaginului este o reflectare a stării întregului corp. Se eliberează continuu secreții vaginale care afectează și sunt afectate de flora microbiană. Aceste secreții conțin apă, nutrienți, electroliți și proteine, cum ar fi imunoglobulina secretorie (Ig) A. Cantitatea și caracterul acestor componente sunt modificate de factori hormonali și dietetici. O dietă generală sănătoasă este recomandată în toate cazurile pentru a asigura disponibilitatea tuturor nutrienților în cantitate suficientă pentru a optimiza capacitatea organismului de a răspunde la condițiile în schimbare. O dietă bine echilibrată, săracă în grăsimi, zaharuri și alimente rafinate este deosebit de importantă în vaginite datorate organismelor infecțioase, în special Candida. Pacienții cu imunitate deprimată sunt susceptibili la rate mai mari de infecție, în special cele datorate Candida, Trichomonas și herpes (a se vedea capitolul 56 pentru o discuție suplimentară despre efectele dietei asupra funcției imune).

Nutrienții deosebit de importanți pentru buna funcționare imunitară sunt zincul; vitaminele A, C și E; mangan; și complexul de vitamine B.

O dietă bogată în alimente care conțin lizină și săracă în alimente care conțin arginină reduce numărul și severitatea focarelor herpetice. Cu toate acestea, multe dintre alimentele bogate în lizină sunt produse de origine animală, care sunt, de asemenea, bogate în grăsimi. O dietă cu conținut scăzut de arginină combinată cu suplimente de lizină asigură niveluri adecvate de lizină fără un aport excesiv de grăsimi.

Niciun alt aliment nu poate fi considerat la fel de medicinal ca iaurtul Lactobacillus. Un studiu din 1992 a investigat efectele ingerării zilnice de iaurt care conţine L. acidophilus asupra a 33 de femei cu cinci sau mai multe episoade pe an de vaginită candidoză. Treisprezece femei au finalizat studiul. Femeile au fost randomizate în două grupuri, primul grup primind 8 oz de iaurt L. acidophilus zilnic timp de 6 luni şi apoi fără iaurt timp de 6 luni. Celălalt grup a consumat dieta fără iaurt în primele 6 luni şi apoi dieta care include iaurt pentru a doua 6 luni. A existat o reducere de trei ori a infecţiilor şi a colonizării candidoze în timpul dietei cu iaurt în comparaţie cu dieta fără iaurt.23

Există, de asemenea, studii care nu susţin un rol al iaurtului în prevenirea vaginitei candidozice recurente.24

Suplimente nutritive

Pentru menţinerea generală a sănătăţii şi a competenţei imunitare, un supliment multivitaminic/multimineral de înaltă calitate oferă o compensare cu costuri reduse pentru majoritatea deficienţelor alimentare. În plus, nutrienţii discutaţi aici pot fi utili în unul sau mai multe tipuri de vaginită.

Vitamina A şi Beta-Caroten

Atât vitamina, cât şi beta-carotenul sunt necesare pentru creşterea şi integritatea normală a ţesuturilor epiteliale, cum ar fi mucoasa vaginală. Vitamina A este esenţială pentru răspunsul imun adecvat şi rezistenţa la infecţii. IgA secretorie, un factor major de rezistenţă la infecţii, este mai scăzută la subiecţii cu deficit de vitamina A.25 Betacarotenul este o sursă de precursori netoxici ai vitaminei A. În plus, s-a dovedit că creşte numărul de celule T şi că le modifică în mod favorabil raporturile.26 Vitamina A excesivă poate fi toxică şi teratogenă. Acest lucru este deosebit de îngrijorător la femeile de vârstă reproductivă. Aportul total de vitamina A trebuie limitat la 5000 UI/zi. Dacă se utilizează doze mai mari de vitamina A, pacienţii trebuie atenţionaţi să fie deosebit de atenţi la contracepţie. Ar trebui să se folosească mai degrabă carotenoide amestecate decât beta-caroten sintetic.

Vitaminele B

Organismul are nevoie de una sau mai multe dintre vitaminele B pentru aproape fiecare activitate metabolică. Vitaminele B sunt necesare pentru metabolismul carbohidraţilor, catabolismul şi sinteza proteinelor, replicarea celulară,

şi funcţia imunitară. S-a demonstrat că vitaminele B2 şi Bg au efecte asemănătoare estrogenului şi că acţionează sinergic cu estradiolul. Vitamina Bi şi acidul pantotenic îmbunătăţesc acţiunea estradiolului, deşi ele însele nu au activitate estrogenică.27 Această descoperire sugerează că vitaminele B pot fi utile în condiţii de deficit de estrogen, cum ar fi vaginita atrofică, mai ales dacă sunt combinate cu fitoestrogeni.

Vitamina C şi bioflavonoide

Vitamina C şi bioflavonoidele sunt esenţiale în orice proces legat de funcţia imunitară. Deficitul de vitamina C reduce activitatea fagocitară a leucocitelor. Atât vitamina C, cât şi bioflavonoidele îmbunătăţesc integritatea ţesutului conjunctiv, reducând astfel răspândirea infecţiei. Ambii nutrienţi sunt, de asemenea, utili în diminuarea frecvenţei şi severităţii focarelor herpetice.27-32

Vitamina C vaginală a fost utilizată pentru a trata BV. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a folosit un comprimat de 250 mg de vitamina C introdus vaginal o dată pe zi timp de 6 zile.33 Din cei 100 de participanţi, 50 au primit tratamentul activ şi 50 placebo. La sfârşitul studiului, semnificativ mai mulţi pacienţi aveau încă BV în grupul placebo (35,7%), comparativ cu grupul cu tablete de vitamina C (14%). Nu au existat celule indicii la 79% dintre pacienţii care au primit vitamina C, faţă de 53% în grupul placebo. Bacteriile au dispărut în 77% din grupul cu vitamina C faţă de 54% în grupul placebo, iar lactobacilii au reapărut în 79,1% din grupul cu vitamina C faţă de 53,3% în grupul placebo.

Vitamina E

Lipsa vitaminei E deprimă răspunsul imun şi rezistenţa gazdei. Această situaţie poate fi corectată prin doze mari de vitamina E suplimentară. Mai multe experimente au arătat rezistenţă crescută la infecţia cu chlamydia atunci când subiecţii au fost suplimentaţi cu vitamina E. Vitamina E reglează, de asemenea, retinolul la oameni, iar o inadecvare a vitaminei E împiedică utilizarea vitaminei A în ciuda aportului adecvat de retinol.

Aportul excesiv de vitamina E (>1200 UI/zi), cu toate acestea, poate fi imunosupresiv şi poate creşte tranzitoriu tensiunea arterială. Se spune că această vitamină îmbunătăţeşte stocarea glicogenului şi tonusul muşchiului inimii. Astfel, trebuie avută o precauţie suplimentară la pacienţii cu diabet zaharat, hipoglicemie, hipertensiune arterială sau boli de inimă. Pentru astfel de pacienţi cu risc ridicat, suplimentarea ar trebui să înceapă cu o doză zilnică de 100 UI; cu monitorizarea valorilor glicemiei sau tensiunii arteriale, doza trebuie crescută lent în timp (de exemplu, cu 50 UI/zi).

Zinc

Toate polimerazele ADN şi ARN şi enzimele de reparare şi replicare necesită zinc. Zincul îmbunătăţeşte sinteza prostaglandinei (PG) E1, normalizează activitatea limfocitelor şi îmbunătăţeşte creşterea epitelială. Nivelurile scăzute de zinc sunt asociate cu imunitate deprimată şi atrofie timică, ambele fiind corectabile atunci când zincul este completat. Zincul este, de asemenea, esenţial pentru utilizarea corectă a vitaminei A. Mulţi adulţi altfel bine hrăniţi primesc mai puţin de 50% din doza alimentară recomandată de zinc din dieta lor şi au unul sau mai multe semne măsurabile de deficienţă de zinc.35'37.

S-a demonstrat că tratamentul cu zinc local şi oral reduce durata şi severitatea focarelor de herpes. Acest lucru se poate datora fie efectului zincului asupra producţiei de prostaglandine, fie activităţii antivirale directe a ionului de zinc. Nivelurile ridicate de zinc sunt, de asemenea, toxice pentru Chlamydia şi Trichomonas şi au fost utilizate cu succes în vaginite care nu au răspuns la terapia cu antibiotice.38'42

Medicamente botanice

Glycyrrhiza glabra

Lemnul dulce (G. glabra) are activitate antivirală împotriva virusurilor ARN şi ADN şi a fost folosit cu succes în tratamentul herpesului. Numărul şi severitatea recidivelor pot fi reduse prin aplicarea repetată a gelului de lemn dulce pe leziunile active.43 Acidul 18-beta gliciretinic s-a dovedit in vitro a fi eficient împotriva Candida.44 (Pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 96.)

Clorofilă

Clorofila are actiune bacteriostatica si actiune calmanta. Clorofila solubilă în apă poate fi adăugată la soluţiile de dus pentru ameliorarea simptomatică a vaginitei.45'47

Allium sativum

Usturoiul (A. sativum) — care este antibacterian, antiviral şi antifungic — s-a dovedit a fi eficient chiar şi împotriva unor organisme rezistente la antibiotice.48'52 Componenta majoră care inhibă creşterea din extractul de usturoi este alicina; prin urmare, sunt de preferat produsele cu usturoi cu cea mai mare cantitate de alicină. Caţei de usturoi pot fi curăţaţi cu atenţie pentru a nu-i tăia şi apoi perforaţi cu aţă şi folosiţi ca tampoane. O capsulă de usturoi poate fi, de asemenea, introdusă în vagin.

Hydrastis canadensis şi Berberis vulgaris

Goldenseal (H. canadensis) şi strugurii Oregon (B. vulgaris) conţin berberină, care are un efect semnificativ împotriva multor bacterii. Berberina îmbunătăţeşte funcţia imună atunci când este administrată intern sub formă de ceai şi oferă o ameliorare locală simptomatică atunci când este utilizată în soluţii de dus, deoarece este liniştitoare pentru membranele mucoase inflamate.53'56 (Pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 97).

Melaleuca alternifolia

Un extract alcoolic din uleiul arborelui de ceai (M. alternifolia), diluat la 1% în apă, exercită o puternică acţiune antibacteriană şi antifungică. Într-un studiu s-a demonstrat că este eficient în tratarea trichomonazei, candidozei şi cervicitei. Tratamentul consta in dusuri zilnice combinate cu tampoane saturate folosite saptamanal. Nu au fost raportate reacţii adverse, iar pacienţii au comentat favorabil efectul său calmant57 (pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 102). Diverse preparate din ulei de arbore de ceai au demonstrat activitate antimicrobiană împotriva Staphylococcus aureus şi C. albicans.58

Amestec botanic

Femeile cu scurgeri vaginale anormale care s-au prezentat la o clinică ginecologică din India au fost desemnate aleatoriu să primească fie o cremă care conţine ulei de seminţe de Azadirachta indica (neem), extract de saponină Sapidus mukerossi (reetha) şi chinină sau

placebo. Au aplicat crema intravaginal la culcare timp de 14 zile. Rezultatele au fost destul de impresionante. Evaluarea simptomatică şi microbiană a arătat că 10 din 12 femei cu vaginită C. trachomatis s-au recuperat în decurs de 1 săptămână, iar 10 din 17 cu BV s-au recuperat în 2 săptămâni. Nu s-a găsit niciun beneficiu la femeile cu infecţii candida sau trichomonale şi nici una dintre femeile care au utilizat placebo nu s-a recuperat de la vreuna dintre infecţii.59

Alţi agenţi

Specia Lactobacillus

Lactobacilii sunt organismele dominante în vaginul unei femei sănătoase aflate în premenopauză în vârstă de reproducere. Proprietăţile acestor tulpini - inclusiv adezivitatea lor, capacitatea de a produce acizi şi peroxid de hidrogen şi producţia de bacteriocide şi

biosurfactanţi—conferă protecţie gazdei. Selectarea speciilor şi tulpinilor de Lactobacillus în scopuri terapeutice cu aceste proprietăţi ar trebui să fie un principiu călăuzitor pentru utilizarea lor în tratament. Au fost publicate date substanţiale despre o serie de tulpini, proprietăţile lor şi capacitatea lor de a lupta împotriva agenţilor patogeni. Multe specii şi tulpini specifice au demonstrat activitate antipatogenă; acestea includ L. rhamnosus GG, L. acidophilus NCFM, L. casei Shirota, L. reuteri MM-53, L. casei CRL-431, L. rhamnosus GR-1, L. fermentum RC-14 (acum numită L. rheuteri), L. plantarum 299V, şi alte străini L. salivacirius, precum L. johnsonii LC1, L. plantarum 299V şi L. crispatus CTV05 au, de asemenea, un potenţial excelent datorită capacităţii lor de a coloniza vaginul şi de a produce peroxid de hidrogen, deşi sunt necesare mai multe date.

Mai multe studii au susţinut utilizarea Lactobacillus în prevenirea şi tratamentul vaginitei. Un studiu privind tratarea BV a constatat că atât administrarea vaginală, cât şi administrarea orală plus vaginală de lactobacili au fost eficiente în reducerea pH-ului vaginal, tratarea infecţiei curente şi prevenirea recurenţei în următoarele 3 luni. vaginită şi a constatat că cele două tratamente sunt la fel de eficiente în prevenirea candidozei.62 După orice tratament convenţional cu antibiotice, lactobacilii vaginali pot fi restabiliţi prin administrarea concomitentă de Lactobacillus şi estriol vaginal în doză mică.63 Un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a BV a fost efectuat cu femei cărora li sa administrat 100 de zile vagină pentru 100 de zile. şi apoi randomizat pentru a primi capsule vaginale timp de 10 zile conţinând fie un placebo, fie o combinaţie de L. gasseri şi L. rhamnosus (10 miliarde de unităţi formatoare de colonii/capsulă); acest lucru a fost apoi repetat timp de 3 cicluri. Probioticele nu au îmbunătăţit eficacitatea tratamentului cu BV în timpul primei luni de tratament. Cu toate acestea, femeile iniţial „vindecate” au fost urmate timp de 6 cicluri menstruale sau până la recidivă în acest interval de timp. La sfârşitul a 6 luni, 64,9% din grupul tratat cu probiotice erau încă fără VB, comparativ cu 46,2% din grupul placebo.85

Un alt studiu a înrolat 125 de femei aflate în premenopauză diagnosticate cu VB prin prezenţa iritaţiei vaginale, a secreţiei şi a mirosului „de peşte”, precum şi a criteriilor

Nugent şi a detectării enzimei sialidaze. Subiecţii au fost trataţi cu metronidazol oral (500 mg) de două ori pe zi din zilele 1 până la 7 şi randomizaţi pentru a primi oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 (1 x 10[9]) şi Lactobacillus reuteri RC-14 (1 x10[9]) sau placebo de două ori pe zi, după cum a fost determinat de rezultatul normal din zilele 1. Scor Nugent, test de sialidază negativ şi fără simptome sau semne de BV în ziua 30. Un total de 106 subiecţi s-au întors pentru o urmărire de 30 de zile, dintre care 88% s-au vindecat în grupul cu antibiotic/probiotic, comparativ cu 40% în grupul cu antibiotic/placebo (P <0,001). Dintre subiecţii rămaşi, 30% subiecţii din grupul placebo şi niciunul din grupul cu probiotice au avut BV, în timp ce 30% din grupul placebo şi 12% din grupul cu probiotice au intrat în categoria intermediară pe baza scorului Nugent, rezultatului sialidazei şi constatărilor clinice. Număr mare de Lactobacillus sp. (>10[5] CFU/mL) au fost recuperate din vagin la 96% subiecţi trataţi cu probiotice, comparativ cu 53% martori în ziua 30. În rezumat, acest studiu a arătat utilizarea eficientă a lactobacililor şi a antibioticului în eradicarea BV la femeile din Africa de culoare.86

Există mai multe studii care arată aceste specii specifice în tratamentul BV. Într-un alt studiu clinic, 64 de femei în premenopauză cu BV diagnosticată au primit o doză unică de tinidazol (2 g) şi fie o capsulă de L. rhamnosus GR-1 (1 x 10[9]) şi L. reuteri RC-14 (1 x 10[9]), fie placebo oral, de două ori pe zi, de la un grup de zile la 28 de zile probiotic. rata de vindecare (scor Nugent şi test Amsel) a BV comparativ cu placebo (87,5% vs 50%; P = 0,001). Conform scorului Gram-Stain Nugent, mai multe femei din grupul probiotic au fost evaluate cu microbiotă vaginală „normală" comparativ cu placebo (75% vs 34,4%; p = 0,011).87

O altă modalitate de a utiliza aceste specii probiotice este după tratamentul convenţional. Într-un studiu clinic, 95 de femei (39 cu BV, 45 cu VVC şi 11 au avut ambele infecţii) au fost randomizate pentru a primi o capsulă vaginală care conţine L. gasseri LN40, L. fermentum LN99, L. casei rhamnosus LN113, P. acidilactici LN23, timp de 10 zile sau 10 zile (10)[18]-[18]. tratament conventional. Tulpinile probiotice au fost prezente în culturile vaginale la 2 până la 3 zile după administrare (53% colonizate după o menstruaţie). Nouăzeci şi trei la sută dintre femeile din grupul cu probiotice s-au vindecat după 2 până la 3 zile, comparativ cu 83% din grupul placebo (78% faţă de 71% după prima menstruaţie).

Un studiu clinic pentru candidoza vulvovaginală a folosit supozitoare Lactobacillus GG care au fost administrate de două ori pe zi timp de 7 zile femeilor cu mai mult de 5 infecţii pe an.64 Patru dintre cele cinci femei cu culturi de drojdie pozitive au avut culturi negative după ce au primit acest tratament. Toate femeile au raportat îmbunătăţirea simptomelor lor vaginale de eritem şi scurgeri.

Un alt studiu a examinat capacitatea Lactobacillus intravaginal de a reduce riscul de VVC la 164 de femei HIV pozitive.65 Aceste femei au fost randomizate în trei grupuri, un grup primind L. acidophilus intravaginal o dată pe săptămână. Al doilea grup a primit săptămânal clotrimazol vaginal, iar al treilea grup a primit un placebo. Pe parcursul studiului de 21 de luni, riscul relativ de a dezvolta VVC a fost de 0,5 pentru grupul cu lactobacili şi 0,4 pentru grupul antifungic prescris, comparativ cu placebo. În plus, femeile care au folosit lactobacili

au trecut o perioadă mai lungă de timp până s-au infectat, comparativ cu femeile care au primit un placebo.

Alte studii au demonstrat că atunci când lactobacilii sunt administraţi pe cale orală, aceştia colonizează vaginul şi/sau reduc infecţiile vaginale cu candidoză. Trei studii, toate folosind L. rhamnosus GR-1 şi L. fermentum RC-14, au fost pozitive şi au arătat o reducere semnificativă a drojdiei66 sau o reducere a recurenţelor vaginitei cu drojdie67 sau restabilirea florei vaginale normale la femeile cu antecedente de VVC68.

O revizuire a tratamentelor cu Lactobacillus pentru VVC în 20 0369 a constatat că Lactobacillus administrat pe cale vaginală sau ingerată oral este capabil să colonizeze ecosistemul vaginal şi că suplimentarea trebuie să continue în general 2 până la 6 luni pentru a susţine colonizarea continuă. De asemenea, autorul a concluzionat că studiile controlate sunt încurajatoare, dar puţine şi că aceste studii au avut un număr mic de participanţi, controale inadecvate sau lipsă de orbire, rate ridicate de uzură şi nu au fost consecvente în forma de Lactobacillus utilizat. În plus, au produs rezultate contradictorii.

Există câteva studii care nu susţin rolul probioticelor în prevenirea VVC sau BV recurente.24,70

Singur sau în combinaţie cu alte terapii vaginale sau orale, speciile şi tulpinile de Lactobacillus combinate selectate pot oferi cheia pentru stabilirea microflorei vaginale normale, prevenirea infecţiilor recurente şi tratarea infecţiilor acute candidozice şi bacteriene ale vaginului.

Iod

Iodul utilizat local este eficient împotriva unei game largi de organisme, inclusiv Trichomonas, Candida, Chlamydia şi vaginita nespecifică. Povidonă-iod (Betadine) are toate avantajele iodului fără dezavantajele înţepăturii şi colorării. Un studiu publicat în 1969 a constatat că povidona-iodul este eficient în tratarea a 100% din cazurile de vaginită candidoză, 80% din cazuri datorită

Trichomonas şi 93% din infecţii combinate. Deşi duşul nu a fost la fel de recomandat, acest studiu a găsit o soluţie de dus diluată la 1 parte iod în 100 părţi apă (de exemplu, 1,5 până la 3 linguriţe povidon-iod la 1 litru de apă) utilizată de două ori pe zi timp de 14 zile pentru a fi eficientă împotriva majorităţii organismelor.69,71'78

Acid boric

Supozitoarele cu acid boric există de foarte mult timp şi sunt atât antibacteriene, cât şi antifungice, deşi mecanismul său exact de acţiune nu este clar. O ipoteză este acidificarea vaginală a acidului boric, care duce apoi la pătrunderea peretelui celular fungic şi la distrugerea membranei celulare fungice. Cu toate acestea, deoarece concentraţia minimă inhibitoare a acidului boric funcţionează cel mai bine la un pH similar cu un vagin normal neinfectat, ipoteza acidităţii crescute poate să nu explice efectele sale terapeutice.

S-a demonstrat că capsulele vaginale de acid boric tratează candidoza cu rate de succes egale sau mai bune decât cele ale nistatinei. În cel mai impresionant studiu, 100 de femei cu vaginită cronică rezistentă la drojdie pentru care terapia convenţională extinsă şi prelungită a eşuat au fost tratate cu supozitoare vaginale care conţineau 600 mg de acid boric de două ori pe zi timp de 2 sau 4 săptămâni. Acest regim a fost eficient în vindecarea a 98% dintre femeile cu eşec de răspuns la agenţii antifungici cei mai des utilizaţi78, oferind astfel o terapie ieftină şi uşor accesibilă pentru infecţiile vaginale cu drojdie.79,80.

O revizuire recentă a acidului boric pentru vaginita recurentă cu candida aruncă o lumină asupra eficacităţii acestuia.89 Paisprezece studii, inclusiv două studii clinice randomizate, nouă serii de cazuri şi patru rapoarte de caz au fost incluse în această revizuire a dovezilor clinice care utilizează acid boric intravaginal pentru candidoza vulvovaginală. Acidul boric a fost comparat cu nistatina, gterconazolul, flucitozina, itraconazolul, clotrimazolul, ketoconazolul, fluconazolul, buconazolul şi miconazolul. Ratele de vindecare micologică şi clinică au fost următoarele:

Acid boric: variat de la 40% la 100%

Nistatina: 50%

Terconazol: 70%

Flucitozina: 90%

Itraconazol: 90,9%

Clotrimazol: 36%

Ketoconazol: 50%

Fluconazol: 28,6% până la 92,3%

Buconazol: 100%

Miconazol: 100%

Ratele de recurenţă au variat de la 0% la 45,5% la cei care utilizează acid boric. Niciunul dintre studii nu a găsit rate de recurenţă semnificative statistic. Senzaţia de arsură vaginală a fost raportată în mai puţin de 10% din cazuri, iar scurgerile apoase în timpul tratamentului şi eritemul vaginal au fost raportate în şapte studii.

Kudzu (Pueraria mirifica)

P mirifica a fost examinată pentru efectul său asupra simptomelor vaginale, indicelui de sănătate vaginală, pH-ului vaginal şi citologiei vaginale la femeile aflate în postmenopauză.81 În acest studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, participanţilor li sa administrat fie 20, 30 sau 50 mg de P mirifica în capsulă sau placebo zilnic timp de 24 de săptămâni. Simptomele medii de uscăciune vaginală în grupul de tratament au scăzut după 12 săptămâni,

iar indicele de maturizare a crescut după 24 de săptămâni. Acest efect este dovada unui efect estrogenic asupra ţesutului vaginal datorită acestei plante şi indică utilizarea sa clinică pentru uscăciunea vaginală şi dispareunia datorată atrofiei vaginale.

Hamei

Un studiu a fost realizat folosind un gel combinat care conţine fitoestrogeni din extract de hamei, acid hialuronic, lipozomi şi vitamina E.82 Acest studiu deschis necontrolat a fost efectuat pe 150 de femei în postmenopauză care prezentau uscăciune vaginală şi simptome asociate. Un supozitor vaginal pe zi a fost introdus în primele 14 zile şi apoi un supozitor la două zile timp de 14 zile. Obiectivul principal a fost evaluarea uscăciunii vaginale atât de către pacient, cât şi de către investigator. Obiectivele secundare au fost evaluarea altor simptome, inclusiv mâncărimi vaginale, arsuri, dispareunie, inflamaţie, umflături sau iritaţii sau abraziuni vulvovaginale. Printre cele 130 de femei care au finalizat studiul, scala medie de uscăciune vaginală a scăzut de la 7,92 la 0 până la sfârşitul tratamentului. Mâncărimea a dispărut progresiv pe toată perioada tratamentului şi doar 4 femei mai aveau mâncărime la sfârşitul tratamentului. Arsura a fost severă la 92 de femei la momentul iniţial, moderată la 26 şi uşoară la 11. Până la sfârşitul tratamentului, doar 4 femei s-au plâns de arsuri uşoare. Dispareunia, de asemenea, sa îmbunătăţit progresiv; până la sfârşit, doar 5 femei din cele 130 care au raportat dispareunie uşoară până la moderată sau severă au avut dispareunie uşoară. De asemenea, inflamaţia şi iritaţia mucoasei vulvare şi vaginale s-au îmbunătăţit semnificativ de la începutul până la sfârşitul perioadei de tratament.

Estrogeni

Terapia cu estrogeni este cel mai eficient tratament pentru vulvovaginita atrofică moderată până la severă. Terapiile sistemice cu estrogeni şi terapiile estrogen-progestative sunt eficiente pentru tratarea acestor simptome. Cu toate acestea, atunci când atrofia urogenitală este principala sau singura indicaţie pentru estrogen, se recomandă terapia cu estrogeni vaginal local şi nu terapia hormonală sistemică.

DHEA vaginala

Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a evaluat efectul ovulelor intravaginale zilnice de DHEA, timp de 12 săptămâni, la femeile aflate în postmenopauză. Principalele criterii de evaluare au fost parametrii disfuncţiei sexuale ai libidoului, excitaţiei, orgasmului şi dispareuniei la femeile aflate în postmenopauză cu atrofie vaginală.83 Un total de 218 femei în postmenopauză au fost randomizate pentru a primi un ovul zilnic fie fără DHEA, 3,25 mg DHEA, fie 6,5 mg DHEA, 13 mg DHEA, DHEA. Ovulele conţineau prasteron, într-un agent lipofil fabricat de Recipharm of Suedia. La 12 săptămâni, comparativ cu placebo, ovulul de 13 mg a îmbunătăţit simptomele cu 68% în domeniul abreviat funcţie sexuală/excitaţie/senzaţie, în domeniul excitare/lubrificare cu 39%, orgasmul cu 75% şi uscăciunea în timpul actului sexual cu 57%. De asemenea, DHEA s-a descurcat mai bine decât

placebo în domeniul dorinţei de inventar al calităţii vieţii specifice menopauzei cu 49% până la 23%.

Într-un studiu similar realizat de aceiaşi autori, nivelurile serice de DHEA vaginală nu au prezentat modificări minime sau nu au prezentat modificări în timpul perioadei de studiu, care a durat până la 12 săptămâni. Toate valorile au rămas în intervalul normal al femeilor aflate în postmenopauză.84 Acest lucru este de bun augur pentru problemele de siguranţă.

P ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Unele femei ezită să le menţioneze medicilor simptomele de vaginită din jenă, asociindu-le cu o igienă personală deficitară sau cu promiscuitate. Din cauza frecvenţei relative de apariţie a vaginitei şi a potenţialului de consecinţe grave dacă aceasta nu este tratată, toate pacientele ar trebui să fie chestionate direct cu privire la prezenţa pruritului, a secreţiei vaginale, a disuriei sau a altor simptome de vaginită. Următorul protocol subliniază abordarea de bază a diagnosticului:

Obţineţi un istoric ginecologic şi sexual complet, inclusiv detalii despre activitatea sexuală şi practicile pacientului şi partenerului sau partenerilor ei. Determinaţi metoda de contracepţie, obiceiurile de igienă personală şi orice automedicaţie. Excludeţi prezenţa simptomelor asociate care sugerează BIP sau infecţie sistemică. Întrebaţi despre apariţiile anterioare şi despre diagnosticul, tratamentul şi rezolvarea acestora.

Identificarea agentului cauzal este esenţială pentru succesul tratamentului şi evaluării. Pentru a facilita diagnosticul, pacienta trebuie instruită să evite dusurile, actul sexual şi medicamentele vaginale cu 1 până la 2 zile înainte de vizita la cabinet.

Determinaţi prin examinare cu speculum dacă secreţia provine din vagin sau din colul uterin. Observaţi starea mucoasei vaginale şi caracterul oricărei secreţii. Specimenele trebuie colectate şi apoi plasate pe lame pentru examinare cu soluţie salină şi KOH. Utilizaţi hârtie cu pH, benzi de testare a aminelor şi microscopia monturi umede.

Evaluaţi pH-ul.

Utilizaţi microscopia atunci când este necesar pentru diagnostic (de exemplu, prepararea umedă KOH).

Trebuie prelevate probe de cultură adecvate dacă diagnosticul rămâne în discuţie sau dacă se doreşte screening-ul pentru gonococ sau Chlamydia (foarte recomandat). Trebuie efectuată o examinare abdominală/bimanuală. O cultură genitală poate fi utilizată pentru a diagnostica streptococul beta, drojdia, BV (nu bine), Staphylococcus aureus şi Escherichia coli. Se poate comanda o cultură de drojdie şi se poate face o cerere de identificare a diferitelor tulpini de Candida. Pentru pacientele gravide trebuie comandată o sondă de ADN streptococi de grup B sau o cultură de streptococ de grup B.

Testul Affirm VP III este utilizat pentru a diagnostica speciile de Candida, BV şi trichomonaza.

Thin Prep poate testa de fapt mulţi agenţi patogeni diferiţi, inclusiv detectarea şi identificarea papilomavirusului uman şi a genotipului său, HPV 16/18, Chlamydia, gonococ, Trichomonas, drojdie, Actinomyces, herpesvirusuri I şi II, streptococul de grup B, BV, sifilis, ureaplasmă şi micoplasmă.

P ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Deoarece aproximativ 90% din toate cazurile de vaginită se datorează infecţiilor cu Candida, Trichomonas sau Gardnerella, următoarele recomandări sunt îndreptate în primul rând către tratamentul acestor organisme. Datorită naturii infecţioase a acestor organisme, sprijinul imunitar (prin dietă adecvată, suplimente nutriţionale şi medicamente botanice) este un aspect important al terapiei. Pentru recomandări suplimentare privind tratarea vaginitei atrofice, vezi capitolul 188; pentru herpes simplex, vezi capitolul 172.

Dieta

Pentru toate cauzele de vaginită, se recomandă o dietă bogată în nutrienţi. Toate alimentele rafinate şi carbohidraţii simpli ar trebui eliminate, iar grăsimile trans şi grăsimile saturate trebuie menţinute la minimum. Dacă sunt suspectate alergii alimentare, acestea trebuie determinate şi eliminate.

Suplimente

Vitamina A: 5000 UI/zi sau beta-caroten 50.000 UI/zi

Vitamina C: 500 până la 1000 mg la fiecare 4 ore

Complex B: un complex B echilibrat, cu o medie de 20 până la 50 mg din fiecare dintre componentele majore

Zinc: 10 până la 15 mg/zi

Vitamina E: 200 UI/zi

Specii Lactobacillus oral şi vaginal; doza depinde de durata şi tipul infecţiei

Medicamente botanice

Hydrastis canadensis (goldenseal)

Dozele de trei ori pe zi sunt următoarele:

Rădăcină uscată sau infuzie (ceai): 2 până la 4 g

Tinctură (1:5): 6 până la 12 ml (1,5 până la 3 linguriţe)

Extract fluid (1:1): 2 până la 4 ml (0,5 până la 1 linguriţă)

Extract solid (pulbere uscată) (4:1 sau 8% până la 12% conţinut de alcaloizi): 250 până la 500 mg

Allium sativum (usturoi): doză echivalentă cu 4000 mcg alicină.

Recomandări generale

În tratarea vaginitei infecţioase, trebuie avute în vedere următoarele concepte de medicină naturală:

Îndepărtaţi/limitaţi obstacolele de vindecare

Îmbunătăţeşte imunitatea vaginală

Susţine imunitatea sistemică

Restabiliţi pH-ul vaginal

Restauraţi micromediul vaginal

Restabiliţi ecologia intestinală

Reduce inflamaţia/iritarea

Oferă ameliorarea simptomelor

Corectaţi condiţiile medicale coexistente

În toate cazurile de vaginită cronică, capsulele Lactobacillus sau iaurtul Lactobacillus trebuie utilizate zilnic, cel puţin oral, dacă nu vaginal, pentru a reinocula vaginul cu aceste organisme dorite. Utilizarea orală ar trebui să continue timp de 2 până la 6 luni pentru a asigura colonizarea.

Eşecurile tratamentului se pot datora diagnosticului incorect, reinfectării, netratării factorilor predispozanţi sau rezistenţei pacientului la tratamentul utilizat.

Infecţiile cu Trichomonas la femei necesită tratament concomitent al partenerului de sex masculin.

În cazurile de BV recurentă sau cronică sau vaginită de drojdie, clinicianul ar trebui să ia în considerare tratarea atât a partenerilor de sex masculin, cât şi de sex feminin, infecţie în care este o posibilă explicaţie pentru boala recurentă.

Recomandări specifice/Eşantion de tratamente

Vaginită acută candidoză

8 oz de iaurt Acidophilus în fiecare zi

Lactobacillus sp. 2 până la 10 miliarde de unităţi formatoare de colonii de două ori pe zi timp de 14 zile

Acid boric: 600 mg plasat în capsule de două ori pe zi timp de 3 până la 7 zile

Vaginita cronică cu candida

8 oz de iaurt Acidophilus în fiecare zi

L. specii (de exemplu, rhamnosus, rheuteri) 1-5 miliarde; de două ori pe zi timp de 1 până la 6 luni

Acid boric: 600 mg supozitoare vaginale de două ori pe zi timp de 2 săptămâni (4 săptămâni dacă pacienta nu este lipsită de simptome şi examinarea cu montare umedă arată totuşi organisme la 2 săptămâni)

Pentru a preveni iritarea vulvarului de la acidul boric distribuit din capsula dizolvată, pe organele genitale externe se poate aplica ulei de vitamina E sau vaselina.

Vaginoza bacteriana

Tableta vaginala de vitamina C timp de 6 zile si apoi supozitoare cu acid boric o data pe zi timp de 1 saptamana

Mai multe specii/tulpini de Lactobacillus 2 miliarde sau mai mult pe zi timp de 2 săptămâni

Sprijin imunitar sistemic

Trichomonas

Povidonă-iodă: aplicată de două ori pe zi

Sulfat de zinc: aplicat pe zi

Ulei de M. alternifolia: aplicat pe zi

Crema intravaginala cu estriol, 1 mg/g. Se introduce 1 g pe zi timp de 2 săptămâni, apoi 1 g de două ori pe săptămână ca întreţinere. Alte optiuni de estrogen vaginal: crema vaginala de estradiol 0,1%, crema Premarin, Estring, Vagifem.

Luaţi în considerare ovulele DHEA vaginale 13 mg/zi timp de 12 săptămâni, apoi de două ori pe săptămână.

REFERINŢE

Fidel P, Sobel J. Imunopatogeneza candidozei vulvovaginale recurente. Clin Microbiol Rev. 1996;9:335-348.

Hawes S, Hillier S, Benedetti J, et al. Lactobacili producatori de peroxid de hidrogen si dobandirea infectiilor vaginale. J Infect Dis. 1996;174:1058-1063. Goldenberg R, Klebanoff M, Nugent R, et al. Colonizarea bacteriană a vaginului în timpul sarcinii în patru grupuri etnice. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1618-1624. Fleury FJ. Există o vaginită „nespecifică”? Med Times. 1978;106:37-43. Blackwell A, Fox A, Phillips I, et al. Vaginoză anaerobă (vaginită nespecifică): constatări clinice, microbiologice şi terapeutice. Lancet. 1983;2:1379-1382. Martin J, Richardson B, Nyange P, et al. Lactobacili vaginali, flora microbiană şi riscul de apariţie a virusului imunodeficienţei umane de tip 1 şi de apariţie a bolilor cu transmitere sexuală. J Infect Dis. 1999;180:1863-1868. Taha T, Hoover D, Dallabeta G, et al. Vaginoză bacteriană şi tulburări ale florei vaginale: asociere cu o dobândire crescută a HIV. SIDA. 1998;12: 1699-1706.

Hilton E, Isenberg H, Alperstein P, et al. Ingestia de iaurt care contine Lactobacillus acidophilus ca profilaxie pentru vaginita candidoza. Ann Intern Med. 1992;116:353-357. Shaley E, Battino S, Weiner E, et al. Ingestia de iaurt care conţine Lactobacillus acidophilus în comparaţie cu iaurtul pasteurizat ca profilaxie pentru vaginita candidoză recurentă şi vaginoza bacteriană. Arch Fam Med. 1996;5:593-596. Sirisnha S, Daziy M, Moongkarndi P, et al. Răspunsul imun local afectat la şobolanii cu deficit de vitamina A. Clin Exp Immunol. 1980;40:127-135.

Alexander MM, Newmark H, Miller R. Betacarotenul oral poate creşte numărul de OKT4? celule din sângele uman. Scrisori Immunol. 1985;9:221-224.

Sharaf A, Gomaa N. Interrelaţia dintre vitaminele din grupul complexului B şi estradiol. J Endo. 1974;62:241-244. Beisel WR, Edelman R, Nauss K, et al. Efectele unui singur nutrient asupra funcţiilor imunologice. JAMA. 1981;245:53-58. Stankova L, Gerhardt N, Nagel L, et al. Funcţia ascorbatului şi fagocitelor. Infectează Imun. 1975;12:252-256.

Havsteen B. Flavonoide, o clasă de produse naturale cu potenţă farmacologică ridicată. Biochem Pharm. 1983;32:1141-1148.

Holden M, Resnick R. Acţiunea in vitro a vitaminei C cristaline sintetice (acid ascorbic) asupra virusului herpes. J Immunol. 1936; 31:455-462.

Terezhalmy G, Bottomley W, Pelley G. Utilizarea complexului bioflavonoid-acid ascorbic solubil în apă în tratamentul herpesului labial recurent. Chirurgie orală. 1978;45:60-62.

Petersen E, Magnani P. Eficacitatea şi siguranţa comprimatelor vaginale de vitamina C în tratamentul vaginitei nespecifice. European J Obstetrică şi Ginecologie şi Biologie Reproductivă. 2004;117(1):70-75.

Stephens L, McChesney A, Nockels C. Recuperare îmbunătăţită a mieii trataţi cu vitamina E care au fost infectaţi experimental cu Chlamydia intertraheală. Br Vet J. 1979;135:291-293.

Pories W, Henzel J, Rob C şi colab. Accelerarea vindecării rănilor la om cu sulfat de zinc administrat pe cale orală. Lancet. 1967;1:121-124.

Sandstead H, Lanier Jr V, Shepard G,

et al. Zinc şi vindecarea rănilor. Am J Clin Nutr. 1970;23:514-519.

Liszewski R. Efectul zincului asupra vindecării rănilor: o revizuire colectivă. J Am Osteopat Asoc. 1981;81:104-106.

Greenberg S, Harris D, Giles P, et al. Inhibarea creşterii Chlamydia trachomatis de către zinc. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1985;27:953-957.

Krieger J, Rein M. Sensibilitatea la zinc a Trichomonas vaginalis: studii in vitro şi implicaţii clinice. J Infect Dis. 1982; 146:341-345.

Willmott F, Say J, Downey D şi colab. Zincul şi trichomonaza recalcitrantă [scrisoare]. Lancet. 1983;1:1053.

Tennican P, Carl G, Frey J şi colab. Zincul local în tratamentul şoarecilor infectaţi intravaginal cu virusul Herpes genital. Proc Soc Exp Biol Med. 1980;164:593-597.

Gordon Y, Asher Y, Becker Y. Inhibarea ireversibilă a replicării virusului herpes simplex în celulele BSC de către ionii de zinc. Agenţi antimicrobieni Chemother. 1975;8:377-380.

Mitchell W. Aplicaţii naturopatice ale remediilor botanice. Seattle, WA: Publicaţii JBC; 1983.

Pellati D, Fiore C, Armanini D, et al.

Efectele in vitro ale acidului gliciretinic asupra creşterii izolatelor clinice de Candida albicans. Phytother Res. 2009 Apr;23(4): 572-574.

Mowbray S. Activitatea antibacteriană a clorofilei. Br Med J. 1957;1:268-270.

Goldberg S. Utilizarea clorofilei solubile în apă în sepsis oral. Am J Surg. 1943;62:117-122.

Smith L, Livingston A. Clorofila: un studiu experimental al derivaţilor săi solubili în apă în vindecarea rănilor. Am J Surg. 1943;62:358-369.

Sharma V, Sethi MS, Kumar V, et al. Proprietatea antibacteriană a Allium sativum Linn. studii in vivo şi in vitro. Ind J Exp Bio. 1977;15:466-468.

Moore G, Atkins R. Efectele fungicide şi fungistatice ale unui extract de usturoi apos asupra ciupercilor asemănătoare drojdiei importante din punct de vedere medical. Micologia. 1977;69:341-348.

Cavallito C, Bailey J. Allicin, principiul antibacterian al Allium sativum. I. Izolare, proprietăţi fizice şi acţiune antibacteriană. J Am Chem Soc. 1944;66: 1950-1951.

Barone F, Tansey M. Izolarea, purificarea, identificarea, sinteza şi cinetica activităţii componentei anticandidale a Allium sativum şi o ipoteză pentru modul său de acţiune. Micologia. 1977;69: 793-825.

Prat M. Algunas consideraciones sobre la accion antibiotica del Allium sativum y sus preparados [trans]. Biol Abstr. 1950; 24:264.

Hahn F, Ciak J. Berberine. Antibiotice. 1976;3:577-588.

Sabir M, Bhide N. Studiul unor acţiuni farmacologice ale berberinei. Ind J Phys Pharm. 1971;15:111-132.

Sabir M, Mahajan V, Mohaptra L, et al. Studiu experimental al acţiunii antitrachom a berberinei. Ind J Med Res. 1976; 64:1160-1167.

Dutta N, Panse M. Utilitatea berberinei (un alcaloid din Berberis aristata) în tratamentul holerei (experimental). Ind J Med Res. 1962; 50:732-735.

Pena EF. Ulei de Melaleuca alternifolia. Utilizarea sa pentru vaginita tricomonală şi alte infecţii vaginale. Ob Gyn. 1962;19:793-795.

Williams L, Home V. Un studiu comparativ al unor uleiuri esenţiale pentru utilizare potenţială în aplicaţii topice pentru tratamentul drojdiei Candida albicans. Aust J Med Herbal. 1995;7:57-62.

Mittal A, Kapur S, Garg S, et al. Studiu clinic cu cremă polierbală Praneem la pacienţii cu scurgeri vaginale anormale din cauza infecţiilor microbiene. Aust NZJ Obstet Gyn. 1995;35:190-191.

Reid G. Baza ştiinţifică pentru tulpinile probiotice de Lactobacillus. Appl Environ Microbiol. 1999;65:3763-3766.

Delia A, Morgante G, Rago G, et al. Eficacitatea administrării orale a Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19 în asociere cu supozitoare vaginale de Lactobacillus acidofilus în tratamentul vaginozei şi în prevenirea vaginitei recurente. Minerva Ginecol. 2006 iunie;58(3):227-231.

Williams AB, Yu C, Tashima K, et al. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001 iulie-aug;12(4):51-57.

Ozkinay E, Terek MC, Yayci M, et al. Eficacitatea lactobacililor vii în combinaţie cu o doză mică de estriol (Gynoflor) pentru restabilirea florei vaginale după tratamentul infecţiilor vaginale. BJOG. 2005 februarie;112(2):234-240.

Hilton E, Rindos P, Isenberg H. Lactobacillus GG supozitoare vaginale și vaginită. J Clin Microbiol. 1995;33:1433.

Williams A, Yu C, Tashima K și colab. Evaluarea a două tratamente de autoîngrijire pentru prevenirea candidozei vaginale la femeile cu HIV. J Conf. Asistente Ingrijire SIDA. 2001;12:51-57.

Reid G, Charbonneau D, ERb J, et al. Utilizarea orală a Lactobacillus rhamnosus GR01 și L. fermentum RC-14 modifică semnificativ flora vaginală: studiu randomizat, controlat cu placebo la 64 de femei sănătoase. FEMS Immun Med Microbiol. 2003;35:131-134.

Reid G, Bruce A, Fraser N, et al. Probioticele orale pot rezolva infecțiile urogenitale. FEMS Immun Med Microbiol. 2001;30: 49-52.

Reid G, Beueman D, Heinemann C, et al. Doza de probiotic Lactobacillus necesară pentru restabilirea și menținerea unei flore vaginale normale. FEMS Immu Med Microbiol. 2001; 32:37-41.

Gershenfeld L. Povidonă iod ca microbicid vaginal. Am J Pharm. 1962; 134:278-291.

Pirotta M, Gunn J, Chondros P, et al. Efectul lactobacilului în prevenirea candidozei vulvovaginale post-antibiotice: un studiu controlat randomizat. BMJ. 2004; 329:548-552.

Shook D. Un studiu clinic al unui regim de povidon-iod pentru vaginita rezistentă. Curr Ther Res. 1963;5:256-263.

Maneksha S. Comparația pesarelor vaginale cu povidon-iod (Betadine) și pesarelor de acid lactic în tratamentul vaginitei. J Int Med Res. 1974;2:236-239.

Reeve P. Inactivarea Chlamydia trachomatis de către povidonă iodată.

J Chimioterapie antimicrobiană. 1976;2:77-80.

Ratzen J. Vaginita monilială și trichomonală: tratament topic cu tratamente cu povidonă iodată. Cal Med. 1969; 110:24-27.

Mayhew S. Vaginită. Un studiu al eficacității povidonei iod în cazuri neselectate. J Int Med Res. 1981;9:157-159.

Gershenfeld L. Povidonă iod ca trichomoniacid. Am J Pharm. 1962; 134:324-331.

Singha H. Utilizarea unui kit de curățare vaginală în vaginita nespecifică. Practicant. 1979;223:403-404.

Jovanovic R, Congema E, Nguyen H. Agenți antifungici vs acid boric pentru tratarea vulvovaginitei micotice cronice. J Reprod Med. 1991;36:593-597.

Swate T, Weed J. Tratamentul cu acid boric al candidozei vulvovaginale. Ob Gyn. 1974; 43:894-895.

Keller Van Slyke K. Tratamentul candidozei vulvovaginale cu pulbere de acid boric. Am J Obstet Gynecol. 1981;141: 145-148.

Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, et al. Efectul Pueraria mirifica asupra sănătăţii vaginale. Menopauza: Jurnalul Societăţii Nord-Americane de Menopauză. 2007;14(5):919-924.

Costantino D, Guaraldi C. Eficacitatea şi siguranţa supozitoarelor vaginale pentru tratamentul atrofiei vaginale la femeile în postmenopauză: un studiu clinic deschis, necontrolat. Revista europeană pentru ştiinţe medicale şi farmacologice. 2008;12:411-416.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Efectul dehidroepiandrosteronului intravaginal (Prasteron) asupra libidoului şi disfuncţiei sexuale la femeile aflate în postmenopauză. Menopauza. 2009;16:923-931.

Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Nivelurile serice de steroizi în timpul administrării intravaginale de dehidroepiandrosteron timp de 12 săptămâni. Menopauza. 2009; 16(5):897-906.

Larrsson P, Stray-Pedersen B, Ryttig K,

et al. Lactobacilii umani ca suplimente de clindamicină la pacienţii cu vaginoză bacteriană reduc rata de recurenţă: un studiu de 6 luni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. BMC Sănătatea Femeii. 2008;8:3.

Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, et al. Creşterea terapiei antimicrobiene cu metronidazol a vaginozei bacteriene cu probiotice orale Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi Lactobacillus reuteri RC-14: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Microbii Infectează. 2006; 8:1450-1454.

Martinez R, Franceschini S, Patta M, et al. Vindecarea îmbunătăţită a vaginozei bacteriene cu o singură doză de tinidazol (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1 şi Lactobacillus reuteri RC-14: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Can J Microbiol. 2009;55:133-138.

Ehrstrom S, Daroczy K, Rylander E, et al. Colonizarea bacteriilor lactice şi rezultatul clinic după suplimentarea cu probiotice în vaginoza bacteriană şi candidoza vulvovaginală tratate în mod convenţional. Microbii Infectează. 2010 septembrie;12(10): 691-699.

Iavazzo C, Gkegkes I, Zarkada I, et al. Acid boric pentru candidoza vulvovaginală recurentă: dovezi clinice.

J Sănătatea Femeii. 2011;20(8): 1245-1255.

CAPITOLUL 214

P REZUMAT DIAGNOSTIC

Vene superficiale dilatate, tortuoase la extremităţile inferioare.

Poate fi asimptomatică sau asociată cu oboseală, disconfort, senzaţie de greutate sau durere.

Se pot dezvolta edeme, pigmentare şi ulceraţii ale pielii piciorului distal.

Femeile sunt afectate de patru ori mai des decât bărbaţii.

p DISCUŢIE GENERALĂ

Venele sunt structuri destul de fragile. Defectele peretelui unei vene duc la dilatarea venei şi deteriorarea valvelor. Când supapele sunt deteriorate, presiunea statică mai mare are ca rezultat venele bombate cunoscute sub numele de varice.

Varicele afectează aproape 50% dintre adulţii de vârstă mijlocie. Venele subcutanate ale picioarelor sunt venele cel mai frecvent afectate, din cauza presiunii gravitaţionale pe care statul în picioare o exercită asupra lor. Când o persoană stă în picioare pentru perioade lungi de timp, acumularea de presiune în venă poate creşte de până la 10 ori. Prin urmare, persoanele cu ocupaţii care necesită perioade lungi de stat în picioare prezintă cel mai mare risc de apariţie a venelor varicoase.

Femeile sunt afectate de aproximativ patru ori mai des decât bărbaţii; persoanele obeze au un risc mult mai mare; iar riscul creşte odată cu vârsta din cauza pierderii tonusului ţesuturilor, pierderii masei musculare şi slăbirii pereţilor venelor. Sarcina, care creşte presiunea venoasă la nivelul picioarelor, poate duce şi la dezvoltarea venelor varicoase.

În general, venele varicoase prezintă un risc redus dacă vena implicată este aproape de suprafaţă. Aceste tipuri de varice sunt, totuşi, neatrăgătoare din punct de vedere cosmetic.

Deşi simptomele semnificative nu sunt comune, picioarele se pot simţi grele, strânse şi obosite. Dacă venele varicoase sunt asociate cu insuficienţă venoasă cronică semnificativă, se pot forma ulcere ale picioarelor care sunt adesea dificil de rezolvat.

O formă mai gravă de varice implică obstrucţia şi defecte valvulare ale venelor profunde ale piciorului. Acest tip de varice poate duce la probleme precum tromboflebita, embolie pulmonară, infarct miocardic şi accident vascular cerebral. Flebografia şi ultrasonografia Doppler sunt cele mai precise metode de diagnosticare a afectării venoase profunde.

p ETIOLOGIE

Următoarele teorii au fost avansate pentru a explica cauza venelor varicoase:

Slăbiciune genetică sau funcţională a venelor sau valvelor venoase.

Presiune venoasă excesivă din cauza efortului crescut în timpul defecării, adesea cauzată de o dietă săracă în fibre.

Perioade lungi de stat în picioare şi/sau ridicare grele.

Leziuni ale venelor sau valvelor venoase secundare tromboflebitei.

Cauza majoră a venelor varicoase este slăbiciunea pereţilor vasculari din cauza fie anomaliilor proteoglicanilor substanţei de ciment interendotelial, fie exprimării/activităţii/eliberării excesive a metaloproteinazelor matriceale (MMP), cum ar fi Ş-AThcetilglucozaminidaza, Ş-glucuronidaza şi integritatea matricială extracelulară care afectează integritatea matricială extracelulară. peretele venei, ceea ce duce la creşterea permeabilităţii capilare şi la pierderea integrităţii structurale venoase. MMP-urile afectează, de asemenea, componentele endoteliului şi ale muşchilor netezi ale peretelui venei, provocând astfel modificări în proprietăţile constricţiei/relaxării venoase.

Leziunea celulelor endoteliale declanşează, de asemenea, infiltrarea, activarea şi inflamaţia leucocitelor, ceea ce duce la deteriorarea suplimentară a peretelui venei şi, prin urmare, la insuficienţă venoasă cronică şi progresivă şi la formarea venelor varicoase.1,2

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul venelor varicoase variază de la măsuri conservatoare până la intervenţii chirurgicale. Terapia conservatoare implică următoarele:

Ridicarea periodică a picioarelor.

Purtarea ciorapilor de compresie gradata cu gradienti variabili de presiune, mai ales daca stai in picioare pentru perioade lungi de timp este inevitabil.

Se crede că exerciţiile fizice, în special mersul pe jos, mersul pe bicicletă sau joggingul, sunt de ajutor, deoarece contracţia muşchilor picioarelor împinge sângele acumulat înapoi în circulaţie.

Atingerea sau menţinerea greutăţii corporale ideale.

Menţinerea unui aport adecvat de fibre alimentare pentru a evita creşterea presiunii venoase ca urmare a efortului în timpul defecaţiei.

Folosind agenţi nutriţionali şi botanici pentru a ajuta la îmbunătăţirea integrităţii structurale a venelor.

Pentru venele afectate sever, poate fi necesar un tratament mai agresiv. Tratamentul chirurgical tradiţional a fost striparea venelor pentru a îndepărta venele afectate. Tratamentele mai noi, mai puţin invazive, care sigilează vena principală cu scurgere în punctul cel mai înalt al disfuncţiei valvulare de pe coapsă, includ scleroterapia cu spumă ghidată cu ultrasunete, ablaţia cu radiofrecvenţă şi tratamentul cu laser endovenos. Deoarece cea mai mare parte a sângelui din picioare este returnat de venele profunde, venele superficiale, care revin doar aproximativ 10% din sângele total al picioarelor, pot fi de obicei îndepărtate sau ablate fără vătămare gravă. Scleroterapia cu flebectomie segmentară (decaparea venei) este, de asemenea, populară. În scleroterapie cu flebectomie segmentară, un agent sclerozant este injectat în cea mai înaltă porţiune a venei afectate. Doar segmentele cele mai grav bolnave ale venei sunt îndepărtate cu flebectomie segmentară.

Factori dietetici

Fibră

O dietă săracă în fibre, bogată în alimente rafinate, contribuie la dezvoltarea venelor varicoase.3,4 Persoanele care consumă o dietă săracă în fibre au tendinţa de a se încorda mai mult în timpul mişcărilor intestinale, deoarece scaunele lor mai mici şi mai dure sunt mai greu de eliminat. Această încordare creşte presiunea în abdomen, obstrucţionând fluxul de sânge în sus pe picioare. În timp, această presiune crescută poate slăbi semnificativ pereţii venelor, ducând la formarea de vene varicoase sau hemoroizi, sau poate slăbi peretele intestinului gros şi poate produce diverticuli.5

O dietă bogată în legume, fructe, leguminoase şi cereale favorizează peristaltismul, iar multe componente din fibre atrag apa şi formează o masă gelatinoasă, care menţine fecalele moi, voluminoase şi uşor de trecut. Efectul net al unei diete bogate în fibre este semnificativ mai puţin solicitat în timpul defecării.

Pot fi utilizaţi şi compuşi naturali de încărcare. Aceste substanţe, în special seminţele de psyllium, pectina şi guma guar, posedă o acţiune laxativă uşoară datorită capacităţii lor de a atrage apa şi de a forma o masă gelatinoasă. Acest proces, aşa cum am menţionat anterior, menţine fecalele moi şi promovează peristaltismul, reducând semnificativ efortul în timpul defecaţiei. Aceste tipuri de fibre sunt, în general, mai puţin iritante decât tărâţele de grâu şi alte produse din fibre de celuloză.

Boabele bogate în flavonoide

Fructele de pădure, cum ar fi fructele de păducel, cireşele, afinele şi murele par a fi benefice în prevenirea şi tratarea venelor varicoase. Aceste fructe de pădure sunt surse foarte bogate de proantocianidine şi antocianidine, 6-8 flavonoide sunt remarcate pentru capacitatea lor de a îmbunătăţi integritatea substanţei fundamentale şi a sistemului vascular. Extractele din câteva dintre aceste fructe de pădure sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru diferite afecţiuni circulatorii.6"8

O altă sursă bogată de flavonoide este hrişca, care este bogată în rutină. Într-un studiu dublu-orb controlat cu placebo, 77 de pacienţi cu insuficienţă venoasă cronică au primit ceai placebo sau ceai de Fagopyrum esculentum (hrişcă) timp de 12 săptămâni. Ceaiul a fost standardizat pentru a conţine 5% flavonoide totale, producând o doză zilnică de 270 mg de rutină. O reducere semnificativă statistic a volumului total al picioarelor a fost observată în grupul tratat, împreună cu îmbunătăţiri statistic nesemnificative ale permeabilităţii capilare şi ale simptomelor. Nu au fost observate efecte adverse.9

Eficacitatea acestor extracte este legată de capacitatea lor de a realiza următoarele6-8:

Reduce fragilitatea capilară

Creşteţi integritatea peretelui venos

Inhibaţi descompunerea compuşilor care compun substanţa fundamentală

Îmbunătăţeşte tonusul muscular al venei

Consumul acestor fructe de pădure sau al extractelor lor sau al altor extracte bogate în flavonoide, cum ar fi sămânţa de struguri sau coaja de pin (vezi capitolul 117) este indicat persoanelor cu vene varicoase, precum şi celor care doresc să le prevină.

Medicamente botanice

Castanul de cal (Aesculus hippocastanum) a fost odată originar din vestul Asiei, dar a fost răspândit pe scară largă în întreaga lume datorită frumuseţii sale. Pe lângă sporirea aspectului străzilor şi parcurilor oraşului, acest copac consistent are efecte medicinale semnificative. În special, seminţele de castan de cal au fost apreciate de secole pentru capacitatea lor de a ameliora hemoroizii şi venele varicoase.10 Această utilizare istorică, aparent de succes, a condus în cele din urmă la dezvoltarea de preparate topice şi orale cu beneficii clinice confirmate pentru aceleaşi afecţiuni.11,12.

Componenta principală a extractului de seminţe de castan de cal (HCSE) este escina, o saponină triterpenica, deşi alte molecule precum proantocianidina A2 şi esculina exercită şi ele efecte semnificative.11 Aceşti compuşi de castan de cal au demonstrat o serie de efecte farmacologice benefice în tratamentul insuficienţei venoase cronice. În primul rând, s-a dovedit că toate cele trei componente active exercită efecte vasoprotectoare şi venotonice semnificative, cum ar fi efecte antioxidante, combinate cu capacitatea de a inhiba enzimele care distrug structurile venoase, cum ar fi colagenaza, hialuronidază, Ş-glucuronidază şi elastaza, schimbând astfel echilibrul dintre degradarea şi sinteza sintezei proteoglicanelor

şi a altor structuri critice a netelor venoase. În plus, HCSE previne acumularea de leucocite în membrele afectate de vene varicoase şi activarea ulterioară a acestora, un mecanism fiziopatologic important în vene varicoase. Se pare că efectul final al tratamentului HCSE este prevenirea scurgerilor vasculare împreună cu creşterea tonusului venei în sine.13

Beneficiile terapeutice ale HCSE au fost confirmate în mai mult de 16 studii clinice dublu-orb care demonstrează un efect pozitiv în tratamentul varicelor şi tromboflebitei.11 De fapt, extractele de HCSE standardizate pentru escină par a fi la fel de eficiente ca ciorapii compresivi, dar fără pacoste. De exemplu, într-un studiu bine conceput, eficacitatea HCSE faţă de ciorapi compresivi a fost examinată la 240 de pacienţi cu vene varicoase.14 Pacienţii au primit fie HCSE (50 mg/zi de escină), ciorapi compresivi, fie un placebo timp de 12 săptămâni. Eficacitatea a fost evaluată

de un fletismografi — un aparat care măsoară volumul de lichid din picior. După studiul de 12 săptămâni, volumul piciorului inferior al piciorului mai grav afectat a scăzut în medie cu 56,5 ml cu terapia de compresie şi 53,6 ml cu HCSE, în timp ce a crescut cu 9,8 ml cu placebo.

În tratamentul varicelor, escina poate fi administrată pe cale orală, precum şi local. Formula topică este, de asemenea, benefică în tratamentul vânătăilor, datorită capacităţii escinei de a reduce fragilitatea capilară şi umflarea.

Centella asiatica

Atunci când este administrat oral, un extract de C. asiatica care conţine 70% acizi triterpenici (acid asiatic, acid madecasic şi asiatozid) a demonstrat rezultate clinice impresionante în tratamentul celulitei, insuficienţei venoase a membrelor inferioare şi a venelor varicoase (a se vedea capitolul 75 pentru mai multe informaţii).15-19.

Mai multe studii experimentale au descoperit că Centella exercită un efect de normalizare asupra metabolismului ţesutului conjunctiv. Mai exact, posedă capacitatea de a spori integritatea ţesutului conjunctiv prin stimularea sintezei glicozaminoglicanilor fără a promova sinteza excesivă de colagen sau creşterea celulelor.16 Glicozaminoglicanii sunt componentele majore ale matricei intercelulare amorfe (substanţa fundamentală), în care sunt încorporate fibrele de colagen. Rezultatul net al efectului Centellei asupra ţesutului conjunctiv este dezvoltarea ţesutului normal.

Efectul Centellei asupra insuficienţei venoase şi a venelor varicoase pare să fie legat de capacitatea sa de a îmbunătăţi structura ţesutului conjunctiv, de a reduce scleroza şi de a îmbunătăţi fluxul sanguin prin membrele afectate.15’19 (Pentru informaţii suplimentare, vezi capitolul 75.)

Ruscus aculeatus (Mătura de măcelar)

Mătura de măcelar de arbusti (Ruscus aculeatus) este un membru al familiei crinilor care creşte în regiunea mediteraneană. Rizomul din mătura de măcelar are o istorie lungă de

utilizare în tratarea afecţiunilor venoase precum hemoroizii şi venele varicoase. Acest efect istoric a fost confirmat in studii experimentale si dublu-orb la pacientii cu varice.20'22 Ingredientele active din matura de macelar sunt ruscogeninele. Aceşti compuşi au demonstrat o gamă largă de acţiuni farmacologice, inclusiv efecte antiinflamatorii şi vasoconstrictoare. În Europa, extractele de mătură de măcelar sunt utilizate pe scară largă, atât intern, cât şi extern, în tratamentul varicelor şi hemoroizilor. Studiile clinice dublu-orb au arătat că aceste preparate oferă beneficii atât în ceea ce priveşte ameliorarea simptomatică, cât şi îmbunătăţirea fluxului sanguin venos.20'22

Flavonoide şi extracte bogate în flavonoide

După cum am menţionat mai sus, flavonoidele şi extractele bogate în flavonoide sunt utile în prevenirea şi tratamentul varicelor. Cel mai util flavonoid unic pentru vene varicoase poate fi diomina micronizată. Micronizarea implică un proces de măcinare de înaltă tehnologie cu un jet de aer la viteze supersonice, reducând dimensiunea particulelor standard de la mai mult de 20 la mai puţin de 2 micrometri. Ca rezultat, există o absorbţie mai bună şi mai rapidă şi, prin urmare, o biodisponibilitate crescută, ceea ce conferă o eficacitate clinică mai mare. Pe lângă faptul că arată îmbunătăţiri considerabile ale semnelor şi simptomelor, diosmina micronizată purificată scade nivelul unor markeri plasmatici de activare endotelială, inclusiv aderenţa endotelială solubilă

Bromelaină şi alţi compuşi fibrinolitici

Persoanele cu vene varicoase au o capacitate scăzută de a descompune fibrina.25 Acest fapt este extrem de important deoarece fibrina se depune în ţesutul din apropierea venelor varicoase. Pielea devine apoi dură şi „buloasă” din cauza prezenţei fibrinei şi a grăsimii (lipodermatoscleroză). În plus, scăderea activităţii fibrinolitice creşte riscul de formare a trombului, care poate duce la tromboflebită, infarct miocardic, embolie pulmonară sau accident vascular cerebral.

Prin urmare, sunt indicate plantele care cresc activitatea fibrinolitică a sângelui. Capsicum (cayenne),26 usturoiul,27 ceapa28 şi ghimbirul29 toate promovează descompunerea fibrinei. Consumul liberal al acestor condimente în alimente este recomandat persoanelor cu vene varicoase şi alte tulburări ale sistemului cardiovascular.

Enzima proteolitică din ananas, bromelaina, pare a fi, de asemenea, indicată în tratamentul varicelor. Pereţii venelor sunt o sursă importantă de activator al plasminogenului, care favorizează descompunerea fibrinei. Venele care au devenit varicoase au niveluri scăzute de activator de plasminogen. Bromelaina acţionează într-un mod similar cu activatorul de plasminogen pentru a provoca descompunerea fibrinei.30 Bromelaina poate ajuta la prevenirea dezvoltării pielii dure şi nodulare care se găsesc în jurul venelor varicoase.

p ABORDAREA TERAPEUTICĂ

Terapia conservatoare, așa cum este descrisă mai sus, trebuie utilizată cât mai devreme posibil la pacienții cu vene varicoase. Poate opri progresia și poate preveni nevoia suplimentară de terapie mai agresivă.

Dieta

Este indicată o dietă bogată în fibre alimentare. Dieta ar trebui să conțină cantități generoase de alimente bogate în proantocianidine și antocianidine, cum ar fi murele, cireșele și afinele. Usturoiul, ceapa, ghimbirul și cayenne ar trebui, de asemenea, consumate generos.

Medicamente botanice

Alegeți una sau mai multe dintre următoarele:

A. hippocastanum: scoarță de rădăcină, 500 mg de trei ori pe zi

Escină: 50 mg de două sau trei ori pe zi; alternativ, preparatele de escină pot fi aplicate local într-o concentrație de 1%.

Extract de C. asiatica (conținut 70% acid triterpenic): 30 mg de trei ori pe zi

Extract de R. aculeatus (conținut de 9% până la 11% ruscogenină): 100 mg de trei ori pe zi

Extract din semințe de struguri (Vitis vinifera) (95% oligomeri procianidolici): 150 până la 300 mg/zi

Extract de scoarță de pin (Pinus pinaster): 150 până la 300 mg/zi

Diosmină micronizată: 500 până la 1000 mg/zi

Hidroxietirutozide: 1000 până la 3000 mg/zi

Următoarele pot fi utile ca adjuvant:

Bromelaină (minim 1500 MCU): 500 până la 750 mg de trei ori pe zi între mese

Lim CS, Davies AH. Patogenia venelor varicoase primare. Br J Surg. 2009 noiembrie;96(11):1231-1242.

Raffetto JD, Khalil RA. Mecanisme de formare a venelor varicoase: disfuncția valvei și dilatarea peretelui. Flebologie. 2008;23(2): 85-98.

Trowell H, Burkitt D, Heaton K. Fibre alimentare, alimente epuizate în fibre și boli. Londra: Academic Press; 1985.

Vahouny G, Kritchevsky D. Fibre alimentare în sănătate și boală. New York: Plenum Press; 1982.

Latto C, Wilkinson RW, Gilmore OJ. Boala diverticulară şi vene varicoase. Lancet. 1973;1:1089-1090.

Gabor M. Efectele farmacologice ale flavonoidelor asupra vaselor de sânge. Angiologica. 1972;9:355-374.

Kuhnau J. Flavonoidele. O clasă de componente alimentare semi-esenţiale: rolul lor în alimentaţia umană. Dieta World Rev Nutr. 1976;24:117-191.

Pourrat H. Medicamente antocianidine în bolile vasculare. Plant Med Phytother. 1977;11:143-151.

Ihme N, Kieswetter H, Jung F şi colab. Protecţia edemului picioarelor de la ceaiul de plante cu hrişcă la pacienţii cu insuficienţă venoasă cronică: un studiu clinic unic, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Eur J Clin Pharmacol. 1996;50:443-447.

Felter HW, Lloyd JU. Dispensatorul american al regelui. 18 ed. Portland, OR: Eclectic Medical Publications; 1983, 1898 (retipărire):990-992.

Pittler MH, Ernst E. Extract din seminţe de castan de cal pentru insuficienţa venoasă cronică: o revizuire sistematică bazată pe criterii. Arch Dermatol. 1998;134:1356-1360.

Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR, et al. Tratamentul trombozei venoase superficiale: evaluarea clinică a gelului Essaven: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 8 săptămâni. Angiologie. 2001;52(supliment 3):S69-S72.

Annoni F, Mauri A, Marincola F, et al. Activitatea venotonică a escinei pe vena safenă umană. Arzneimittelforschung. 1979;29:672-675.

Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, et al. Comparaţie între ciorapi de compresie pentru picioare şi terapia orală cu extract de seminţe de castan de cal la pacienţii cu insuficienţă venoasă cronică. Lancet. 1996;347: 292-294.

Allegra C, Pollari G, Criscuolo A, et al. Extract de Centella asiatica în afecţiunile venoase ale membrelor inferioare: studii clinico-instrumentale comparative cu un placebo. Clin Ter. 1981;99:507-513.

Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D şi colab. Profilul chimic, farmacologic şi clinic al plantei medicale din Asia de Est Centella asiatica. Fitomedicina. 2000;7:427-448.

Allegra C. Studiu capilaroscopic comparativ al anumitor bioflavonoide şi fracţii triterpenice totale de Centella asiatica în insuficienţa venoasă. Clin Ter.

1984;110:555-559.

Pointel JP, Boccalon H, Cloarec M, et al. Extract titrat de Centella asiatica (TECA) in tratamentul insuficientei venoase a membrelor inferioare. Angiologie. 1987;38:46-50.

Marastoni F, Baldo A, Redaelli G, et al. Extract de Centella asiatica în patologia venoasă a membrelor inferioare şi evaluarea acestuia în comparaţie cu tribenozidul. Minerva Cardioangiol. 1982;30:201-207.

Boccalon H, Causse C, Yubero L. Eficacitatea comparativă a unei singure doze zilnice de două capsule de Cyclo 3 Fort dimineaţa faţă de o doză repetată de o capsulă dimineaţa şi la prânz: un studiu de o lună. Int Angiol. 1998;17: 155-160.

Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. Utilizarea extractului de Ruscus aculeatus în boala venoasă la membrele inferioare. Drugs Exp Clin Res. 1988;14:277-283.

Beltramino R, Penenory A, Buceta AM. Un studiu multicentric, deschis, randomizat, care compară eficacitatea şi siguranţa Cyclo 3 Fort® faţă de hidroxietil rutozide în insuficienţa limfatică venoasă cronică. Angiologie. 2000;51: 535-544.

Nicolaides AN. De la simptome la edem la picioare: eficacitatea Daflon 500 mg. Angiologie. 2003;54(supliment 1):S33-S44.

Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Fracţia de flavonoid purificată micronizat: o revizuire a utilizării sale în insuficienţa venoasă cronică, ulcere venoase şi hemoroizi. Droguri. 2003;63:71-100.

Kreysel HW, Nissen HP, Enghofer E. Un posibil rol al enzimelor lizozomale în patogenia varicozei şi reducerea activităţii lor serice de către Venostasin. Vasa. 1983;12:377-382.

Visudhiphan S, Poolsuppasit S, Piboonnukarintr O, et al. Relaţia dintre activitatea fibrinolitică ridicată şi ingestia zilnică de ardei capia la thailandezi. Am J Clin Nutr. 1982;35:1452-1458.

Bordia A, Sharma KD, Parmar YK, et al. Efectul protector al uleiului de usturoi asupra modificărilor produse de 3 săptămâni de dietă cu grăsimi asupra colesterolului seric, trigliceridelor serice, activităţii fibrinolitice şi adezivităţii trombocitelor la om. Indian Heart J. 1982;34: 86-88.

Baghurst KI, Raj MJ, Truswell AS. Ceapa si agregarea trombocitelor. Lancet. 1977;1:101.

Srivas KC. Efectele extractelor apoase de ceapă, usturoi şi ghimbir asupra agregării trombocitelor şi metabolismului acidului arahidonic în sistemul vascular sanguin. Studiu in vitro. Prostaglandine Leukot Med. 1984;13:227-235.

Ako H, Cheung AH, Matsuura PK. Izolarea unui activator al enzimei de fibrinoliză din bromelainăcomercială. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1981;254: 157-167.

Scopul acestui chestionar este de a estima probabilitatea de a avea o creştere excesivă a drojdiei intestinale.

14. Chiar te deranjează fumul de tutun?

Scorul total pentru această secţiune

p CHESTIONAR

Istorie

Scor de puncte

Aţi luat antibiotice pentru acnee timp de 1 lună sau mai mult?

Aţi luat, în orice moment al vieţii dumneavoastră, alte antibiotice „cu spectru larg" pentru infecţii respiratorii, urinare sau alte infecţii timp de 2 luni sau mai mult, sau în cure scurte de patru sau mai multe ori într-o perioadă de 1 an?

Aţi luat vreodată un antibiotic cu spectru larg (chiar şi un singur curs)?

Ai fost, în vreun moment în viaţa ta, deranjat de prostatita persistentă, vaginită sau alte probleme care afectează organele tale de reproducere?

ai fost insarcinata?

O dată

De două sau de mai multe ori

Ai luat pilule contraceptive?

De la 6 luni la 2 ani

De mai bine de 2 ani

Aţi luat prednison sau alte medicamente de tip cortizon?

Timp de 2 săptămâni sau mai puţin

Pentru mai mult de 2 săptămâni

Expunerea la parfumuri, insecticide, mirosuri din magazinul de ţesături şi alte substanţe chimice provoacă:

Simptome uşoare Simptome moderate până la severe

Simptomele dumneavoastră sunt mai agravate în zilele umede, pline de boală sau în locurile mucegăite?

Aţi avut picior de atlet, pecingine, „mâncărime" sau alte infecţii cronice ale pielii sau unghiilor?

Uşoară până la moderată

Severă sau persistentă

Îţi pofteşti zahăr?

25

20

25

8

15

6

15

5

20

20

10

20

10

*Modificat de la Crook WG. The yeast connection, ed 2. Jackson, TN: Professional Books, 1984.

Simptome majore

Pentru fiecare dintre simptomele dumneavoastră, introduceţi numărul corespunzător în coloana „Scor de puncte”:

•Dacă un simptom este ocazional sau uşor, obţineţi 3 puncte.

• Dacă un simptom este frecvent sau moderat sever, sau ambele, notaţi 6 puncte.

•Dacă un simptom este sever sau invalidant, sau ambele, notaţi 9 puncte.

Oboseală sau letargie

Senzaţie de „secătuire”

Memoria slabă

Senzaţie de „spaţiu” sau „ireal”

Depresie

Amorţeală, arsuri sau furnicături

Dureri musculare

Slăbiciune musculară sau paralizie

Durere şi/sau umflare la nivelul articulaţiilor

Durere abdominală

Constipaţie

Diaree

Balonare

Mâncărime vaginală persistentă

Arsuri vaginale persistente

Prostatita

Impotenţă

Pierderea dorinţei sexuale

Endometrioza

Crampe sau alte nereguli menstruale sau ambele

Tensiune premenstruală

Pete în faţa ochilor

Vedere neregulată

Scorul total pentru această secţiune

Scor de puncte

Alte Simptome

Pentru fiecare dintre simptomele dumneavoastră, introduceţi cifra corespunzătoare în coloana „Scor de puncte”:

•Dacă un simptom este ocazional sau uşor, notaţi 1 punct.

Dacă un simptom este frecvent sau moderat sever, sau ambele, notați 2 puncte.

Dacă un simptom este sever sau invalidant, sau ambele, notați 3 puncte.

Scor de puncte

Somnolenţă

Iritabilitate

Incoordonare

Incapacitatea de a se concentra

Schimbări frecvente de dispoziţie

Durere de cap

Ameţeli/pierderea echilibrului

Presiune deasupra urechilor, senzaţie de cap

umflare şi furnicături

Mâncărime

Alte erupţii cutanate

arsuri la stomac ___

Indigestie ___

Eructaţii şi gaze intestinale ___

Mucus în scaune ___

hemoroizi ___

gura uscata ___

Erupţie cutanată sau vezicule în gură ___

Scor de puncte

Respiraţia urat mirositoare

Umflarea articulaţiilor sau artrită ___

Congestie nazală sau scurgere ___

Picurare postnazală ___

Mâncărime nazală

Durere în gât sau uscată ___

Tuse

Durere sau senzaţie de senzaţie în piept ___

respiraţie şuierătoare sau dificultăţi de respiraţie ___

Urgenţă sau frecvenţă urinară ___

Arsuri la urinare ___

Vedere defectuoasă ___

Arsuri sau lacrimi ale ochilor

Infecţii recurente sau lichid în urechi

Durere de ureche sau surditate ___

Scorul total pentru această secțiune

PENTRU TOTAL PENTRU TOATE CELE TREI SECȚIUNI

TABELUL A1-1 Interpretare

Înainte de a începe tratamentul, pregătiți următoarele articole:

Zinc/clorură (ZnCl2)/Soluție de Sanguinaria (90 g ZnCl2/60 ml apă sterilizată; făcută la o farmacie de amestec). Luați V linguriță soluție de ZnCl2 și puneți-o într-o cană goală. Adăugați % linguriță tinctură de Sanguinaria în aceeași ceașcă. Acesta va fi acum amestecul folosit pentru un tratament.

O cană de apă distilată.

% cană calendula succus.

O cană care conține două capsule sau tablete de bromelainăpudră

Introduceți speculum și vizualizați colul uterin.

Uscați colul uterin cu un tampon mare de bumbac sau o bile de bumbac la capătul unei pense inelare.

Înmuiați un tampon mare de bumbac în apă distilată și apoi stoarceți apa cu degetele. Puneți tamponul umed în bromelainăși încercați să acoperiți gros fața colului uterin cu pudra. Acest lucru va trebui repetat de două până la patru ori pentru a acoperi corect. Același pas trebuie făcut și în canalul endocervical cu un mic aplicator cu vârf de bumbac; adică, umeziți-l, puneți-l în bromelainăși aplicați pe endocol de una până la trei ori. Utilizați de fiecare dată un nou aplicator cu vârf de bumbac.

Lăsați bromelaina pe colul uterin și în canalul endocervical timp de 15 minute. O lampă ginecologică trebuie plasată cu fața către vagin, astfel încât să fie furnizată căldură blândă în timpul acestei porțiuni a tratamentului.

Acum îndepărtați bromelaina punând un tampon mare de bumbac în calendula succus și apoi aplicând-o pe colul uterin, spălând astfel bromelaina. Acest lucru trebuie făcut și cu un mic aplicator cu vârf de bumbac pe canalul endocervical. Fii liberal; repeta de doua pana la patru ori. Luați un tampon mare uscat și absorbiți spălaturile care s-au acumulat în vagin.

Acum înmuiați un tampon mare în amestecul de ZnCl2/Sanguinaria preparat mai devreme. Aplicați acest lucru pe colul uterin o dată. Repetați această procedură cu un aplicator mic cu vârf de bumbac şi introduceţi în canalul endocervical. Lasă să acţioneze un minut. Dacă acest lucru provoacă durere, spălați colul uterin cu o cantitate mică de apă distilată. Evitați contactul amestecului de ZnCl2/Sanguinaria cu peretele vaginal.

Spălați amestecul de ZnCl2/Sanguinaria cu tampoane de calendula succus. Spălați și canalul endocervical cu un aplicator cu vârf de bumbac. Absorbiți lichidul care s-a acumulat în vagin cu un tampon de bumbac uscat.

Introduceți două supozitoare „Vag Pack" (vezi Anexa 12, „Pachet de epuizare vaginală"). Folosind forceps sau alte instrumente adecvate, încercați să lăsați supozitoarele pe lungime de-a lungul colului uterin. Instruiți pacientul să lase supozitoarele la locul lor timp de 24 de ore (folosind un șervețel sanitar mic din cauza scurgerilor).

După ultimul tratament escarotic:

Săptămâna 1: supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți

Săptămâna 2: Supozitor vaginal pe bază de plante în fiecare seară (supozitor pe bază de plante: smirnă, echinaceea, ulm alunecos, rădăcină de focă aurie, rădăcină de marshmallow, mușcata și șarvea) timp de 6 nopți sau supozitor alternativ (vitamina A, tuia, izolat de lomatium, ceai verde)

Săptămâna 3: supozitor de vitamina A în fiecare seară timp de 6 nopți

Săptămâna 4: Supozitor vaginal sau alternativ pe bază de plante în fiecare noapte timp de 6 nopți

Notă: Tratamentul escarotic se face cel mai bine de două ori pe săptămână, cu două zile întregi între tratamente.

ANEXA 3

Indicele de activitate al bolii Crohn

Numele pacientului:

Data:

Graficul #:

X1 Numărul de scaune lichide sau foarte moi

X2 Dureri abdominale

(0 = niciuna, 1 = ușoară, 2 = moderată, 3 = severă)

X3 Bunăstarea generală

(0 = bine, 1 = puţin sub par, 2 = slab,

3 = foarte sărac, 4 = groaznic)

X4 Numărul de şase categorii enumerate pentru pacient

acum are:

Artrita/artralgie

Irită/uveită

Eritem nodos/pioderma gangrenoasă/ stomatită aftoasă

Fisura anala, fistula sau abcesul

Altă fistulă

Febră mai mare de 100 ° F în timpul săptămânii trecute

X5 Luând Lomotil/opiacee pentru diaree

(0 = nu, 1 = da)

X6 Masa abdominala

(0 = niciunul, 2 = discutabil, 5 = cert)

X7 Hematocrit (HCT):

(standard: bărbaţi = 47, femei = 42)

X8 Greutate corporală (BW):

Greutate standard (SW): ___

Indicele de activitate a bolii Crohn (suma de la X1 la X8)

Ziua 1 2 3 4 5 6 7

Sumă

Factor

Subtotal

Standard

HCT

(adăugaţi sau scădeţi conform

a semna)

(SW - BW)/SW

(adăugați sau scădeți conform

a semna)

20

30

10

100

CDAI

p DE CE RAPID?

Postul este una dintre cele mai rapide modalităţi de a creşte eliminarea deşeurilor şi de a îmbunătăţi procesele reparatorii ale organismului. Postul a fost practicat de-a lungul istoriei şi este folosit universal în regnul animal.

Ancheta ştiinţifică a postului a început la începutul anilor 1900. Cercetările au descoperit că este util în tratamentul următoarelor:

Diabet

Epilepsie

Obezitatea

Boli psihologice

Artrită

Boli de inima

Boala de piele

Intoxicatii toxice

Pierderea de minerale sau vitamine nu este de obicei o preocupare în timpul unui post scurt; oamenii au mecanisme biochimice eficiente de adaptare la perioade lungi fără hrană.

Postul scurt (3 până la 5 zile) este o şansă bună pentru ca organismul să dobândească odihnă optimă, atât mentală, cât şi fizică. Aceasta este o oportunitate de a construi sănătatea, de a rupe vechile obiceiuri şi de a creşte conştientizarea despre sine. Deşi posturile mai lungi sunt necesare în cazul bolilor cronice, postul scurt poate fi efectuat acasă, mai degrabă decât într-o unitate de spitalizare.

Momentul ideal pentru a începe un post este atunci când foamea dispare sau la primul semn de boală. Deşi un post scurt poate fi implementat în orice moment, este mai bine să începeţi într-un weekend sau într-o perioadă în care puteţi fi inactiv. Cu cât mai multă odihnă, cu atât rezultatele sunt mai bune: energia poate fi direcţionată spre vindecare în locul altor funcţii ale corpului.

Înainte de a începe un post, consultaţi-vă medicul. Dacă luaţi orice medicamente (inclusiv plante şi suplimente nutritive) sau aveţi vreo boală cronică, pot fi necesare modificări uşoare. O examinare fizică este importantă înaintea unui post pentru a vă asigura că nu există contraindicaţii şi pentru a permite medicului dumneavoastră să vă monitorizeze progresul mai eficient.

O perspectivă mentală pozitivă este importantă. Beneficiile postului includ:

Scăderea greutăţii

Piele mai limpede

Creşterea eliminării toxinelor

Repararea ţesuturilor

Scăderea durerii şi a inflamaţiei

Concentrare crescută

Relaxare şi timp liber

Economii la costurile alimentelor

Poate cel mai mare beneficiu este satisfacţia că ai un rol major în îmbunătăţirea sănătăţii tale.

p INSTRUCŢII DE POST

Începeţi-vă postul

Pregăteşte-te pentru postul cu o zi înainte de a înceta să mănânci făcând din ultima ta masă una dintre numai fructe şi legume proaspete (unele autorităţi recomandă o zi întreagă de alimente crude pentru a începe un post). În plus, terminaţi toate sarcinile de ultimă oră, astfel încât să puteţi stabili un mediu cât mai liber de stres şi responsabilitate.

În timpul Postului

Doar apa - apa distilată sau de izvor este cea mai bună - ar trebui să fie luată pe cale orală în timpul postului. (Unele autorităţi recomandă suc de fructe sau legume, dar aceasta este de fapt o dietă de eliminare mai degrabă decât un post.) Cantitatea de apă ar trebui să fie dictată de sete, dar bea măcar câteva pahare în fiecare zi.

Nu luaţi cafea, ceai, suc, băuturi răcoritoare, ţigări sau orice altceva pe gură, cu excepţia apei. Dacă este posibil, evitaţi mirosul şi vederea alimentelor. Dacă trebuie să pregătiţi mâncare pentru alţi membri ai familiei, satisfaceţi-vă simţurile cu aromă - fără eşantionare!

Încearcă să-ţi ţii mintea departe de mâncare citind o carte (în special o carte despre post), ascultând muzică, scriind o scrisoare, urmărind un film, făcând o plimbare pe îndelete într-un parc, conducând către o destinaţie plăcută etc.

Exerciţiile fizice nu sunt de obicei încurajate în timpul postului. Doriţi să economisiţi combustibil şi să permiteţi vindecarea maximă. Plimbările scurte şi întinderile uşoare sunt utile, dar antrenamentele grele taxează sistemul şi inhibă repararea şi eliminarea.

Curăţarea pielii cu apă călduţă este încurajată, dar temperaturile extreme pot fi obositoare. Încercaţi să evitaţi deodorantele, săpunurile, spray-urile, detergenţii, şampoanele sintetice şi expunerea la alte substanţe chimice. Acestea doar împiedică eliminarea şi adaugă la povara de detoxifiere şi eliminare a organismului.

Lumina soarelui este esenţială pentru celulele sănătoase, dar expunerea excesivă va tensiona sistemele de protecţie ale organismului. Încercaţi să obţineţi cel puţin 10 până la 20 de minute de expunere directă la soare pe zi. Multe instituţii de post au solarii în care oaspeţii fac plajă.

Odihna este unul dintre cele mai importante aspecte ale postului. Încercaţi să faceţi un pui de somn sau două în timpul zilei. Probabil vei avea nevoie de mai puţin somn noaptea, deoarece activitatea ta zilnică a scăzut.

Clismele nu sunt de obicei necesare, dar acest lucru va depinde de sănătatea dumneavoastră individuală. Dacă eşti îngrijorat de constipaţie, o perioadă mai lungă de fructe şi legume proaspete va ajuta la eliminare.

Temperatura corpului scade de obicei în timpul unui post, la fel ca şi tensiunea arterială şi pulsul şi frecvenţa respiratorie - toate măsurile de încetinire a ratei metabolice a corpului.

Prin urmare, este important să rămâi cald. Dacă este necesar, puteţi folosi o sticlă cu apă fierbinte noaptea.

Întreruperea postului

Întreruperea postului este un moment bun pentru a vă gândi cu atenţie ce mâncaţi şi de ce. În timpul întreruperii postului, aşa cum este subliniat în tabelul A4-1, şi în zilele care urmează, vă poate fi util pentru dumneavoastră şi medicul dumneavoastră să înregistraţi cu atenţie ceea ce mâncaţi şi cum vă simţiţi după ce mâncaţi. Multe dintre problemele de sănătate de astăzi se datorează alergiilor alimentare şi supraalimentării. Fă-ţi acest timp pentru a alege ce obiceiuri alimentare vrei cu adevărat să le stabileşti. Pe măsură ce vă întrerupeţi postul, mâncaţi încet, mestecaţi bine, limitaţi cantităţile, mâncaţi alimente la temperatura camerei şi bucuraţi-vă!

TABELUL A4-1 Întreruperea postului

Daca ai probleme

Majoritatea disconfortului în timpul postului sunt de obicei scurte, deoarece organismul lucrează rapid pentru a restabili homeostazia. Este posibil să aveţi dureri de cap, ameţeli, greaţă, limbă acoperită, miros neplăcut, palpitaţii uşoare şi secreţii mucoase. Dacă simptomele dumneavoastră sunt intolerabile şi persistă, anunţaţi-vă medicul sau întrerupeţi postul cu o portocală şi reluaţi postul când simptomele dispar.

p REZUMAT

Este important, deşi postul este o modalitate eficientă de a vă îmbunătăţi sănătatea, este doar o parte a unui program total de consolidare a sănătăţii, nu un panaceu. Aerul proaspăt, odihna, exerciţiile fizice, lumina soarelui, hrana şi apa pure, sănătatea emoţională şi alimentele sănătoase consumate în cantităţi adecvate sunt la fel de importante pentru construirea şi menţinerea sănătăţii.

ANEXA 5

Conţinutul de gluten şi gliadină din anumite alimente

Date de la Baker PG. Fapte despre gluten. Lancet 1975;ii:1307; Friis SU. Test imunosorbent legat de enzime pentru cuantificarea proteinelor din cereale toxice în boala celiacă. Clin Chim Acta 1988;178:261-270; şi Chartrand LJ, Russo PA, Duhaime AG, şi colab. Intoleranţa la amidon de grâu la pacienţii cu boală celiacă. J Am Diet Assoc 1997;97:612-618.

NA, nu există date disponibile; +, grad de reactivitate; —, fără reactivitate.

*În primul rând gliadină.

^În primul rând gluten.

TABELUL A6-1 Alimente cu glicemie scăzută până la ridicată pe grupe de alimente

A continuat

1843

P SCOP

Scopul acestui autotest este de a estima cantitatea de acid clorhidric suplimentar (HCl) de care aveţi nevoie pentru a restabili acidul gastric adecvat. Acidul gastric adecvat este esenţial pentru iniţierea digestiei şi protejarea tractului intestinal de agenţii patogeni microbieni.

p DIRECȚII

Începeţi prin a lua o capsulă de HCI (500 până la 600 mg) la următoarea masă mare. La fiecare masă după aceea de aceeaşi dimensiune, mai luaţi o capsulă (o capsulă la următoarea masă, două la masa după aceea, apoi trei la următoarea masă şi aşa mai departe).

Continuaţi să creşteţi doza până când ajungeţi la şapte capsule sau simţiţi o căldură în stomac, oricare dintre acestea survine mai întâi. O senzaţie de căldură în stomac înseamnă că aţi luat prea multe capsule pentru o masă de aceeaşi dimensiune. Luaţi o capsulă mai puţin data viitoare. Cu toate acestea, este o idee bună să încercaţi din nou doza mai mare la o altă masă pentru a vă asigura că HCl a fost cel care a cauzat căldura şi nu altceva.

După ce aţi determinat cea mai mare doză pe care o puteţi lua la mesele mari fără a simţi nicio căldură, menţineţi acea doză la toate mesele de mărime similară. Luaţi mai puţine capsule cu mese mai mici.

Când luaţi mai multe capsule, cel mai bine este să le luaţi pe tot parcursul mesei, decât pe toate odată.

Pe măsură ce stomacul tău începe să-şi recapete capacitatea de a produce cantitatea de HCl necesară pentru a digera corect alimentele, vei observa din nou senzaţia de căldură. Acesta este momentul să începeţi să scădeţi nivelul dozei.

La fiecare 3 zile, scădeţi doza cu o capsulă pe masă. Dacă căldura continuă, scade mai rapid. Dacă simptomele de maldigestie revin, adăugaţi capsule înapoi până când digestia se îmbunătăţeşte din nou.

Piramida alimentară optimă pentru sănătate, prezentată în Figura A8-1, încorporează cele mai bune din două dintre cele mai sănătoase diete studiate vreodată - dieta tradiţională mediteraneană şi dieta tradiţională asiatică. În plus, Piramida alimentară pentru sănătate optimă defineşte mai clar care sunt componentele sănătoase din cadrul categoriilor şi subliniază importanţa uleiurilor vegetale şi a consumului regulat de peşte ca parte a unei diete sănătoase (Tabelul A8-1).

P ALIMENTE DE EVITAT ÎN TOTALĂ

Produse rafinate din faina alba: paste, prajituri, briose, covrigei etc.

Cereale rafinate încărcate cu zahăr, bomboane, produse de panificaţie etc.

Alimente procesate pline de calorii goale (zahăr şi grăsimi) sau

sare (de exemplu, supe, floricele de porumb în stil de teatru, chipsuri etc.)

Margarină, unt şi shortening

Carne afumată sau curată: slănină, hot-dogs, luncheon means afumate, cârnaţi, şuncă, spam etc.

Carne gătită la temperaturi extrem de ridicate sau gătită până la bine făcută

Băuturi răcoritoare puternic îndulcite sau îndulcite artificial, Kool-Aid, băuturi cu aromă de suc etc.

Alimente prăjite, inclusiv cartofi prăjiți, chipsuri de cartofi, chipsuri de porumb și gogoși

p LEGUME: CINCI PÂNĂ ȘAPTE PORȚII ZIL

În latină, cuvântul legume înseamnă „a însufleți sau a însufleți". Legumele ne dau viață și ar trebui să fie punctul central al oricărei diete care promovează sănătatea. Legumele oferă cea mai largă gamă de nutrienți din orice clasă de alimente. Sunt surse bogate de vitamine, minerale, carbohidrați și proteine. Legumele oferă, de asemenea, cantități mari de fitochimice anticancerigene.

Este foarte important să nu gătiți prea mult legumele. Gătitul excesiv nu are ca rezultat doar pierderea de nutrienți importanți, dar modifică și aroma legumelor. Aburirea ușoară, coacerea și prăjirea rapidă sunt cele mai bune modalități de a găti legumele. Nu fierbeți legumele decât dacă faceți supă, deoarece mulți dintre nutrienți se vor scurge în apă. Dacă legumele proaspete nu sunt disponibile, legumele congelate sunt preferate față de omologii lor conservați. Singura excepție o constituie produsele din roșii (ex., supă, pastă, sos etc.), mai ales când conțin și ulei; Produsele din conserve din tomate oferă de fapt mai mult licopen absorbabil decât roșiile crude.

Am împărțit consumul de legume în trei categorii: legume cu frunze verzi și crucifere, legume cu glicemie scăzută și legume cu amidon. Această abordare încurajează consumul unei varietăți de aceste alimente dătătoare de viață, ajută la obținerea unui „sortament curcubeu" în dietă și permite concentrarea asupra alegerilor cu glicemie scăzută.

O porție de legume este egală cu oricare dintre următoarele:

1 cană legume cu frunze crude (cum ar fi salată verde sau spanac)

1/2 cană legume crude fără frunze

1/2 cană legume fierte sau suc de legume proaspete

Caseta A8-1 oferă sfaturi simple pentru a crește aportul zilnic de fructe și legume.

Legume cu frunze verzi și crucifere: două până la patru porții zilnic

Germeni de lucernă

Verdeață de sfeclă

Bok choy

Broccoli

varză de Bruxelles

Varză

Conopidă

Chard

varză chinezească

Verdele de gură

Păpădie

Andivă

Escarole

Kale

Salată verde (cu cât este mai închisă la culoare, cu atât mai bine)

Verdeturi de mustar

Pătrunjel

Spanac

Napi

Nasturel

Legume cu glicemie scăzută: două până la trei porţii pe zi

Anghinare (un mediu)

Sparanghel

Germeni de fasole

Ardei gras

Înlocuiţi cu calciu

- Supliment

Evitaţi complet alimentele bogate în amidon sau cu zahăr

// Lactate \ / (scăzut în grăsimi) \

1-2 porţii

Exercita

Zilnic

Stretching cu putere aerobă

Apa Pură

8-12 pahare

FIGURA A8-1 Piramida alimentară optimă pentru sănătate.

TABELUL A8-1 Recomandări zilnice pentru grupurile alimentare pentru o dietă de 2000 de calorii

Morcovi

Ţelină

Castravete

Fenicul

Ciuperci

Bame

Ceapa

Mazăre (proaspătă sau congelată)

Ridichi

Rubarbă

Fasole, verde sau galbenă

Dovlecel de vară

Roşii, pastă de roşii, sos de roşii, suc de roşii, cocktail cu suc de legume

Zucchini

Legume cu amidon: una până la două porţii pe zi

Sfecla

Păstârnac

Cartof

Dovleac

Rubarbă

Rutabaga

Dovleac de iarnă, ghindă sau butternut

Yam sau cartof dulce

PNUCI, SEMINȚE ȘI ULEIURI BUNE:

PATRU PORȚII ZILNIC

Nucile și semințele furnizează uleiurile benefice, în special acizii grași mononesaturați și cu lanț mediu. S-a demonstrat că consumul regulat de nuci îmbunătățește reglarea zahărului din sânge și reduce riscul de diabet, boli de inimă, obezitate și cancer. Concentrați-vă pe nuci și semințe crude. Evită cu siguranță nucile și semințele prăjite în ulei sau acoperite cu zahăr. Nucile și semințele fac adaosuri excelente la salate și verdețurile sote. Încercați să mâncați o varietate de nuci și semințe, cum ar fi migdale, nuci braziliene, nuci, nuci pecan, semințe de in, semințe de floarea soarelui și semințe de dovleac.

Utilizați ulei de măsline, macadamia, semințe de in sau canola atât în sosurile de salată, cât și pentru a înlocui untul, margarina și scurtarea folosită pentru CUTIA A8-1 Sfaturi ușoare pentru a crește aportul zilnic de fructe și legume

Cumpărați multe tipuri de fructe și legume atunci când faceți cumpărături, așa că sunt disponibile o mulțime de opțiuni.

Aprovizionați cu legume congelate pentru a găti ușor, astfel încât un fel de mâncare cu legume să poată fi servit cu ușurință la fiecare cină.

Foloseste mai intai fructele si legumele care se strica repede (piersicile, sparanghelul). Păstrați soiuri mai rezistente (mere, dovleac ghindă) sau produse congelate pentru mai târziu în cursul săptămânii.

Păstrați fructele și legumele acolo unde sunt ușor și frecvent văzute. Cu cât sunt văzute mai des, cu atât sunt mai multe șanse să fie mâncate.

Păstrați un bol cu legume tăiate pe raftul de sus al frigiderului.

Pregătiți o salată mare cu mai multe feluri de verdeață, roșii cherry, morcovi tăiați, ardei roșu, broccoli, ceapă verde și muguri. Pune la frigider într-un vas mare de sticlă cu capac ermetic, astfel încât o salată mixtă delicioasă va fi gata de bucurat timp de câteva zile.

Păstrați un vas cu fructe pe blatul din bucătărie, pe masă sau pe birou la serviciu.

Răsfăţaţi-vă cu un sundae cu fructe: acoperiţi un castron plin cu fructele preferate tăiate cu iaurt de vanilie, nucă de cocos mărunţită şi o mână de nuci.

Împachetaţi o bucată de fructe sau câteva legume tăiate în servietă sau rucsac; purtaţi prosoape umede pentru o curăţare uşoară.

Adăugaţi fructe şi legume la prânz, luându-le în supă sau salată sau tăindu-le pentru a le mânca crude.

Utilizaţi pere sau mere tăiate subţiri în omlete.

La cină, serviţi legume la abur sau la microunde.

Măriţi porţiile când serviţi legumele. O modalitate uşoară de a face acest lucru este prin adăugarea de verdeaţă proaspătă, cum ar fi smog elveţian, gul sau verdeaţă de sfeclă la felurile de mâncare prăjite.

Serviţi fructe proaspete la desert. Adăugaţi atractivitate vizuală şi gustativă, servind cu nuci, brânză sau iaurt. De exemplu, serviţi struguri sau măr feliat cu brânză, sau un parfait de fructe făcut cu iaurt cu conţinut scăzut de grăsimi sau acoperit cu fructe de pădure.

Adăugaţi soiuri suplimentare de legume în supe, sosuri şi caserole (de exemplu, adăugaţi morcovi rasi şi dovleceii la sosul de spaghete).

Profită de barurile cu salate, care oferă legume şi fructe crude gata de consumat şi salate preparate din fructe şi legume.

Utilizaţi sosuri pe bază de legume, cum ar fi sosul marinara, şi sucuri, cum ar fi sucul de legume cu conţinut scăzut de sodiu (V-8) sau sucul de roşii.

Congelaţi o mulţime de afine şi struguri, pentru a le folosi ca înlocuitori de vară pentru înghețată, popsicles şi alte alimente cu zahăr.

gătit. Nu gatiti niciodata cu ulei de in; este prea bogat în grăsimi polinesaturate, care sunt uşor deteriorate de căldură. Uleiurile de nucă de cocos şi nuci de macadamia sunt cele mai bune uleiuri de gătit datorită capacităţii lor de a rămâne stabile în timpul temperaturilor ridicate, dar uleiul de măsline este o alegere bună pentru legumele sote, iar uleiul de canola este de obicei cel mai bun pentru produse de copt, deoarece are cea mai blândă aromă. Uleiul de cocos este, de asemenea, foarte stabil la gătit şi este bine de utilizat în cantităţi mici; conţine grăsimi saturate, dar este metabolizat diferit de grăsimile saturate de origine animală şi poate fi utilizat în siguranţă cu moderaţie. Evitaţi să utilizaţi uleiuri de şofran, floarea soarelui, soia şi porumb, deoarece acestea conţin prea mult acizi graşi omega-6 (după cum s-a discutat în capitolul 44).

Vă recomandăm cel puţin o porţie de nuci sau seminţe (o porţie este egală cu 1/4 de cană) şi 3 linguri de uleiuri sănătoase zilnic. În plus, vă recomandăm să luaţi un supliment de ulei de peşte de înaltă calitate.

P CEREALE INTEGRE: TREI LA CINCI

PORŢII ZILNIC

Este foarte important să alegeţi produse din cereale integrale (de exemplu, pâine integrală, produse din făină integrală, orez brun) în locul lor.

TABELUL A8-2 Porţii unice de cereale integrale

CASETA A8-2 Consumul de peşte Atenţie

Pâine: grâu integral, secară sau alte cereale integrale 1 felie

Cereale: cereale integrale 1/2 cană

Porumb:

Porumb sâmbure întreg fiert 1/2 cană

Porumb pe stiule 1 mic

Făină şi produse din făină:

Făină de grâu integral (nefiertă) 2-1/2 linguri

Paste din cereale integrale (fierte) 1/2 cană

Cereale integrale (fierte): orez, ovaz, grau, orz, quinoa, 1/2 cana spelta etc.

omologii procesaţi (pâine albă, produse din făină albă, orez alb etc.). Cerealele integrale oferă substanţial mai mulţi nutrienţi şi proprietăţi de promovare a sănătăţii. Cerealele integrale sunt o sursă majoră de carbohidraţi complecşi, fibre alimentare, magneziu şi alte minerale şi vitamine B. Conţinutul şi calitatea proteinelor din cerealele integrale sunt, de asemenea, mai mari decât în cerealele rafinate. S-a dovedit că dietele bogate în cereale integrale sunt utile atât în prevenirea, cât şi în tratamentul diabetului, bolilor de inimă şi cancerului.

Tabelul A8-2 defineşte porţii din diferite cereale integrale.

P FASOLE (LEGUME): DOUĂ PÂNĂ LA TREI PORŢII ZIL

Fasolea este un element de bază în majoritatea dietelor din lume şi se află pe locul doi după cereale în ceea ce priveşte furnizarea de calorii şi proteine populaţiei lumii. În comparaţie cu cerealele, acestea furnizează aproximativ acelaşi număr de calorii totale, dar de obicei furnizează de două până la patru ori mai multe proteine şi sunt o sursă mai bogată de fibre solubile care scade colesterolul şi stabilizează nivelul de glucoză din sânge. Deşi nu recomandăm folosirea conservelor de legume sau fructe, conservele de fasole îşi păstrează conţinutul de fibre şi flavonoidele anticancerigene. În plus, având în vedere timpul lung de pregătire pentru gătirea fasolei, fasolea conservată este extrem de rapidă şi convenabilă.

O porţie pentru fasole este de 1/2 cană.

p FRUCTE: TREI PÂNĂ PATRU PORŢII ZILNIC

Fructele sunt o sursă bogată de mulţi nutrienţi benefici, iar consumul regulat de fructe s-a dovedit că oferă o protecţie semnificativă împotriva bolilor cronice degenerative, inclusiv cancer, boli de inimă, cataractă, diabet şi accident vascular cerebral. Fructele fac gustări şi deserturi uşoare în nutrienţi, între mese (de exemplu, nimic nu poate fi mai simplu decât fructele de pădure proaspete bogate în fitonutrienţi). Este uşor să prinzi obiceiul de a mânca doar câteva soiuri de fructe. Încurajăm să consumaţi un „sortament curcubeu" de fructe pe parcursul unei săptămâni.

O regulă generală este că o porţie de fructe este egală cu una dintre următoarele:

Un fruct mediu

1/2 cană de fructe mici sau tăiate

4 oz de suc 100%.

1/4 cană fructe uscate

Consultaţi Caseta A8-1 pentru sfaturi simple pentru a creşte aportul zilnic de fructe şi legume.

P PROTEINE DE ÎNALTĂ CALITATE: DOUĂ PÂNĂ LA TREI PORŢII ZIL

În detrimentul dietelor bogate în grăsimi saturate şi colesterol este stresat de zeci de ani. De asemenea, importanţa consumului de peşte omega-3 oferă o protecţie semnificativă împotriva bolilor de inimă şi a multor forme de cancer, în special a cancerelor majore, cum ar fi cele de plămân, colon, sân şi prostată. Deşi încurajăm să consumăm mai mult peşte, sunt necesare câteva îndrumări. Aproape toţi peştii conţin urme de metil mercur. În cele mai multe cazuri, acest lucru este puţin îngrijorător, deoarece nivelul este atât de scăzut. Peştii cel mai probabil să aibă cel mai scăzut nivel de metil mercur sunt somonul (niveluri de obicei nedetectabile), codul, macroul, tonul de apă rece, somnul crescut în fermă şi heringul. Cu toate acestea, anumite fructe de mare, în special peştele-spadă, rechinii şi alţi peşti răpitori mari, pot conţine niveluri ridicate de metil mercur. Peştii absorb metil mercur din apă şi plante acvatice. Peştii răpitori mai mari absorb, de asemenea, mercurul din prada lor. Metilmercurul se leagă strâns de proteinele din ţesutul de peşte, inclusiv de muşchi; gătitul nu reduce semnificativ conţinutul de mercur.

Vă sugerăm să limitaţi aportul la cel mult aproximativ 2 lb (1 kg) pe săptămână. Aceasta se traduce în maximum şase porţii de 7 oz pe săptămână. Limitaţi consumul de peşte-spadă, rechin şi ton de apă caldă la cel mult o dată pe săptămână (sau o dată pe lună pentru femeile aflate la vârsta fertilă care ar putea rămâne însărcinate).

acizii graşi în lupta împotriva dezvoltării bolilor cronice este acum bine cunoscut. Consumul de peşte, în special, a demonstrat o protecţie extraordinară împotriva bolilor de inimă şi a cancerului. Alegeţi specii mai mici de peşte gras, cum ar fi somonul sălbatic, macroul, heringul şi sardinele. Dimensiunea lor mai mică şi durata de viaţă mai scurtă se traduc printr-o acumulare mai mică de mercur (caseta A8-2).

Prin urmare, vă recomandăm să mâncaţi peşte de cel puţin trei, dar nu mai mult de şase ori pe săptămână. Păstraţi aportul de carne roşie (vită, viţel sau miel) la cel mult două porţii pe lună şi alegeţi cele mai slabe bucăţi posibile; păstraţi dimensiunea porţiei limitată la aproximativ dimensiunea unui pachet de cărţi şi nu fierbeţi sau găti carnea până când este bine făcută, deoarece această practică creşte formarea de compuşi care cauzează cancer. De asemenea, luaţi în considerare unele dintre alternativele la carnea de vită, cum ar fi căprioară, bivol, elan, iepure şi struţ; aceste alternative emergente de carne de vită sunt mai scăzute în grăsimi saturate şi oferă niveluri mai mari de acizi graşi omega-3.

Puiul şi curcanul pot oferi, de asemenea, proteine excelente cu foarte puţine grăsimi, mai ales dacă se mănâncă doar carnea albă (pieptul) fără piele. Ouăle sunt, de asemenea, o sursă foarte bună de proteine de înaltă calitate, iar dacă sunt produse de găini crescătoare hrănite cu făină din seminţe de in, acestea vor fi bogate în acizi graşi omega-3 benefici.

O porţie este egală cu dimensiunea unui pachet de cărţi; care se traduce la aproximativ 4 oz.

P LACTATE: UNA SAU DOUĂ PORŢII ZILNIC (OPŢIONAL)

Am descoperit că mulţi oameni sunt alergici la lapte sau le lipsesc enzimele necesare pentru a digera produsele lactate. Chiar şi pentru persoanele care tolerează produsele lactate, consumul de lapte ar trebui limitat la cel mult una sau două porţii pe zi. Utilizaţi produse lactate fără grăsimi sau cu conţinut redus de grăsimi, mai degrabă decât soiuri de lapte integral. De asemenea, produsele lactate fermentate, cum ar fi iaurtul, chefirul şi laptele fortificat cu acidophilus sunt preferate în locul laptelui. Unele dintre alternativele de lapte de soia la laptele de vacă sunt delicioase, mai ales atunci când sunt aromate cu vanilie sau ciocolată. Dacă nu se consumă produse lactate, recomandăm un supliment de calciu.

O porţie de produse lactate este egală cu 1 cană de lapte, iaurt sau brânză de vaci sau 1 oz de brânză.

Instrucţiuni pentru pacient pentru măsurarea temperaturii corporale bazale

p SCOP

Temperatura corpului tău reflectă rata metabolică, care este în mare măsură determinată de hormonii secretaţi de glanda tiroidă şi de capacitatea celulelor tale de a converti aceşti hormoni în forma lor mai activă. Nivelul activităţii tiroidei poate fi determinat pur şi simplu prin măsurarea temperaturii bazale a corpului. Tot ce aveţi nevoie este un termometru de înaltă calitate.

P PROCEDURA

Pune termometrul lângă pat înainte de a te culca noaptea. Dacă utilizaţi un termometru cu mercur, agitaţi-l la sub 95°F.

La trezire, puneţi termometrul în axilă timp de 10 minute. Este important să faci cât mai puţină mişcare. Cel mai bine este să te minţi şi să te odihneşti cu ochii închişi. Nu vă ridicaţi până când măsurarea de 10 minute nu este finalizată.

După 10 minute, citiţi şi înregistraţi temperatura şi data (un formular convenabil este tipărit ca Tabelul A9-1).

Înregistraţi temperatura pentru cel puţin trei dimineţi (de preferinţă la aceeaşi oră a zilei) şi transmiteţi informaţiile medicului dumneavoastră. Femeile aflate la menstruaţie trebuie să efectueze testul în a doua, a treia şi a patra zi de menstruaţie. Bărbaţii şi femeile aflate în postmenopauză pot efectua testul în orice moment.

P INTERPRETAREA

Temperatura bazală a corpului ar trebui să fie între 97,6 °F şi 98,2 °F. Temperaturile corporale bazale scăzute sunt destul de frecvente şi pot reflecta hipotiroidismul. Semnele şi simptomele comune ale hipotiroidismului sunt următoarele:

Depresie

Dificultate în a pierde în greutate

Piele uscată

Dureri de cap

Letargie sau oboseală

Probleme menstruale

Infecţii recurente

Sensibilitate la frig

Temperaturile corporale bazale ridicate (mai mari de 98,6 °F) sunt mai puţin frecvente, dar pot fi dovezi ale hipertiroidismului. Semnele şi simptomele comune ale hipertiroidismului sunt următoarele:

Globii oculari bombaţi

Puls rapid

Hiperactivitate

Incapacitatea de a creşte în greutate

Insomnie

Iritabilitate

Probleme menstruale

Nervozitate

TABELUL A9-1 Formular pentru înregistrarea temperaturii şi a datei la măsurarea temperaturii bazale a corpului

NUME

2

2

3

3

TABELUL A10-1 Diagrama principală și planul dietei de rotație

Toate informațiile din The Rotation Game, Copyright 2003. Toate drepturile rezervate, SJ Rockwell, PhD. —, Un aliment care este în esență singurul aliment al unei familii şi care nu va reacţiona încrucişat cu alte alimente.

ANEXA 11

Ghid pentru chestionarul de certificare a furnizorilor

P CERTIFICAREA FURNIZORULUI: GHID DE CONFORMITATE ŞI CHESTIONAR

Acest ghid a fost pregătit pentru a ajuta practicienii în revizuirea furnizorilor. Pentru a utiliza eficient chestionarele de certificare a furnizorilor şi de asigurare a calităţii, sunt necesare câteva informaţii de bază. Chestionarul pune o serie de întrebări referitoare la practicile de calitate şi conformitatea cu bunele practici de fabricaţie (GMP) ale furnizorului. Aceste întrebări ar trebui revizuite folosind o abordare gradată pentru a determina nivelul practicilor de calitate pe care le are furnizorul.

În această versiune a chestionarului (în total 22 de întrebări), următoarele întrebări şi răspunsurile aferente acestora sunt considerate puncte critice, majore sau minore pentru un sistem de calitate adecvat.

Întrebări critice: 8, 12, 14A, 15, 18, 19, 20 şi 22

Răspunsurile lipsă la întrebările critice arată potenţiale probleme de alterare şi/sau contaminare cu materialele şi/sau produsele furnizate. Aceste întrebări se referă la informaţii despre personalul de control al calităţii al furnizorului, specificaţii şi testarea aferentă materiilor prime şi/sau produselor finite, posibilă contaminare a materialelor şi/sau produselor din cauza practicilor de igienizare inadecvate, incapacitatea de a fundamenta informaţiile de pe etichetă şi nerespectarea reglementărilor actuale de etichetare a alimentelor pentru potenţiali alergeni. Dacă răspunsurile furnizorului indică posibile probleme de contaminare şi/sau falsificare cu materiale şi/sau produse, utilizarea furnizorului ar trebui respinsă.

Întrebări majore: 6, 7, 11, 14B, 16, 17 şi 21

Lipsa răspunsurilor la întrebările majore arată lacune serioase în programul de calitate al furnizorului. Aceste lacune includ lipsa următoarelor: personal desemnat de control al calităţii, proceduri de calitate necesare, program adecvat de formare a angajaţilor, program adecvat de audit intern GMP, revizuire adecvată a furnizorilor de materii prime, monitorizare adecvată a laboratoarelor contractuale, testarea necesară a materiilor prime, re-testarea adecvată a materiilor prime eliberate, utilizarea adecvată a datelor de expirare, eşantioanele reţinute adecvate şi monitorizarea şi/sau verificarea corespunzătoare a producţiei subcontractate. Dacă răspunsurile furnizorului indică posibile lacune în programul de calitate, numărul de lacune trebuie revizuit pentru a determina cât de mult din sistemul calităţii lipseşte sau este compromis. Dacă la majoritatea acestor întrebări nu se răspunde în mod corespunzător, se recomandă ca acestea să fie tratate în acelaşi mod ca şi problemele critice.

Întrebări minore: 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10 şi 13

Informaţiile cerute de întrebările minore ar trebui să fie uşor disponibile, deoarece se referă la numele şi adresa furnizorului, numele şi adresa producătorului şi personalul de contact. Întrebările minore rămase se referă la elemente care nu sunt obligatorii pentru producătorii de alimente, cum ar fi: auditul GMP al furnizorului de către o terţă parte, programul scris de formare a angajaţilor, frecvenţa auditurilor interne GMP şi modul în care sunt gestionate rapoartele, auditarea furnizorilor de materii prime şi baza pentru retestarea materiilor prime eliberate.

Orice probleme legate de testarea materiilor prime şi/sau a produselor finite trebuie analizate cu atenţie. Dacă se pare că furnizorul nu efectuează testarea şi/sau examinarea adecvată pentru a oferi dovada identităţii, purităţii, rezistenţei sau compoziţiei unui material, materialul trebuie considerat suspect şi nu este eligibil pentru utilizare. Dacă se bazează pe surse externe pentru datele analitice, este necesar să se întrebe cum validează sursa acelei informaţii.

În mod obişnuit, este nevoie doar de o singură întrebare critică pentru a împiedica utilizarea unui furnizor, deoarece întrebările se referă la contaminarea materialelor şi/sau a produselor şi/sau a adulterării. În fiecare situaţie, după finalizarea revizuirii iniţiale, furnizorul ar trebui să fie informat cu privire la rezultatele evaluării. Furnizorilor ar trebui să li se ofere posibilitatea de a corecta deficienţele şi de a furniza dovezi ale corectărilor.

Nume de practică

Adresa

P PREFAŢĂ

Furnizorii noştri sunt esenţa succesului nostru. Nu putem reuşi fără materiale şi servicii de calitate. Prin urmare, ne-am angajat într-un program conceput pentru a dezvolta parteneriate de lucru cu furnizorii noştri valoroşi. Considerăm că dezvoltarea unei relaţii deschise, de încredere şi de cooperare cu furnizorii noştri este o condiţie prealabilă pentru un proces de certificare semnificativ.

Certificarea furnizorului este o componentă importantă a unui sistem de management total al calităţii care asigură că produsul unui furnizor este produs, ambalat şi expediat în conformitate cu un proces controlat care are ca rezultat o conformitate consecventă cu cerinţele noastre. Susţine conceptul de calitate la sursă, făcând-o corect de prima dată, reducând sau eliminând astfel substanţial nevoia de inspecţii finale de calitate de către furnizor sau client. Obiectivul principal al procesului de certificare este de a asigura o calitate înaltă constantă, aşa cum este demonstrată de conformitatea previzibilă cu cerinţele noastre. Premisa de bază este că dorim să identificăm furnizorii care au un control adecvat al procesului şi care oferă dovezi legitime că produsele lor sunt în mod constant adecvate pentru utilizare, autentice, respectă afirmaţiile de pe etichetă şi nu sunt contaminate sau au libertate maximă de contaminare.

Scopul nostru ca practică medicală este să oferim produse care îndeplinesc sau depășesc toate cerințele de reglementare aplicabile, sunt eficiente din punct de vedere clinic și sigure pentru pacienții, clienții și prietenii noștri. Suntem foarte puternici cu privire la importanța și necesitatea certificării și am inclus-o ca piatră de temelie a filozofiei noastre de afaceri. Căutăm să identificăm și să facem afaceri cu furnizori de produse naturale care obțin și mențin conformitatea deplină cu ghidurile de bună practică de fabricație propuse de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru fabricarea suplimentelor nutritive publicate în prezent în Registrul Federal.

P OBIECTIVE

Căutăm furnizori care:

Sunteți interesați să faceți din certificare o parte standard a activității de afaceri și vă invităm să ni se alăture în căutarea excelenței. Furnizorii noștri au implementat sau sunt dispuși să pună în aplicare un sistem de calitate documentat.

Sunt angajați să colaboreze cu noi și să dezvolte programe interne pentru a asigura calitate constantă, comunicare bună, livrare la timp și cel mai bun cost global.

Aveți sau sunteți dispuși să implementeze un program cuprinzător de testare de asigurare a calității care asigură materia primă și

Vă rugăm să răspundeți la întrebări și să returnați auditul completat la: adresa din partea de sus a formularului. În efortul de a vă proteja IP-ul și confidențialitatea, puteți furniza prima și ultima foaie numai pentru procedurile standard de operare, formularele cu mai multe pagini, rapoartele de audit etc., ca dovadă a documentației adecvate.

Vă rugăm să răspundeți la fiecare întrebare cu Da, Nu, N/A sau furnizați date suplimentare.

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuiește răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Profil microbiologic (bacterii, drojdie și mucegaiuri) b

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Potenţa (dacă există afirmaţia privind potenţa) c

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Metale grele (plumb, mercur, cadmiu, arsenic) d

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Reziduu de solvent chimic e

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

aflatoxine f

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Reziduuri de erbicide și pesticide g

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Dacă compania dumneavoastră nu testează unul sau mai multe dintre aceste articole pe fiecare lot de material, vă rugăm să furnizați o justificare detaliată a modului în care demonstrați că omiterea analizei nu lipsește un parametru de calitate.

15B. Când se efectuează teste interne sau independente ale materiilor prime „NEBOTANICE", acestea sunt verificate pentru: (Oferiți două exemple de date de testare pentru fiecare articol, ag)

Identitate (Pentru autentificarea materialului) a

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteți testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Profil microbiologic (bacterii, drojdie și mucegaiuri) b

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

A continuat

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Potenţa (dacă există afirmaţia privind potenţa) c

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Metale grele (plumb, mercur, cadmiu, arsenic) d

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (Încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Reziduu de solvent chimic e

Dacă da, sunt testate UNELE sau TOATE materialele? (încercuieşte răspunsul)

Dacă da, cât de des? (Alege unul)

Fiecare lot primit

Omiteţi testarea lotului (Dacă da, cât de des?)

Alte

Dacă compania dvs. nu testează unul sau mai multe dintre aceste articole pe fiecare lot de material, vă rugăm să furnizaţi o justificare detaliată a modului în care demonstraţi că omiterea analizei nu trece cu vederea sau lipseşte un parametru de calitate.

Acceptaţi un certificat de analiză în locul testării independente a materiilor prime?

Dacă aţi răspuns da la întrebarea anterioară, vă rugăm să furnizaţi o justificare scrisă şi detaliată a modului în care vă asiguraţi calitatea materiilor prime în momentul primirii.

Detectarea metalelor:

Sunt detectate metale toate materialele în proces?

Dacă da, prin ce metodă?

Produsele finite sunt detectate metalice?

Dacă da, prin ce metodă?

Cum se evaluează eficacitatea măsurilor de detectare a metalelor?

(Vă rugăm să atașați justificarea)

Produse finite

Bifaţi o coloană sau cerc câte o literă pentru fiecare. Da N N/ A

Produsele dvs. finite sunt testate pentru potenţa etichetei înainte de a fi puse în vânzare?

Dacă da, vă rugăm să furnizaţi date complete de testare pentru trei produse diferite

Dacă nu, vă rugăm să furnizaţi o justificare pentru modul în care dovediţi că îndepliniţi afirmaţia etichetei.

Puneţi pe produsele dumneavoastră date de expirare sau o dată de expirare?

Efectuaţi teste de potenţă ale menţiunilor de pe etichetă (testare de stabilitate) pentru a verifica dacă produsul îndeplineşte revendicarea etichetei pe toată perioada de expirare?

Dacă da, vă rugăm să furnizaţi teste de potenţă de stabilitate pe trei loturi diferite de produse finite care au fost testate

pentru a verifica cererea privind data expirării.

Dacă nu, vă rugăm să furnizaţi o justificare detaliată a modului în care dovediţi că aţi îndeplinit revendicarea etichetei

perioada datată.

Multumesc

ANEXA 12

Pachetul de epuizare vaginală—Metoda tradiţională

P INTRODUCERE

Pachetul de epuizare vaginală („pachetul vag”) a fost dezvoltat iniţial de medicii eclectici ai secolului al XIX-lea şi ulterior modificat la forma sa actuală de John Bastyr, ND. În ultimii 50 de ani, a fost folosit în mod regulat de majoritatea medicilor naturisti în tratamentul diferitelor tulburări vaginale.

Deşi nu au fost publicate studii controlate privind eficacitatea clinică a pachetului vag, acesta are un istoric lung şi aparent de succes. Aplicaţia sa principală a fost în tratamentul eroziunilor cervicale, displaziei cervicale, bolii inflamatorii pelvine şi congestiei pelvine. Modul de acţiune este aparent prin activităţile sale locale antibacteriene, anhidre, alterative şi sclerotice. Se crede că acestea inhibă creşterea microbiană locală, stimulează organismul să elimine celulele cervicale anormale şi promovează drenajul limfatic. Cu toate acestea, nu au fost făcute cercetări pentru a determina mecanismul real.

Procedură

Furnituri

Recipient cu gura deschisă de 1 lb cu capac etanş

Sulfat de magneziu anhidru (MgSO4; păstraţi bine închis)

Glicerină

Tinctură de Hydrastis canadensis: 0,5 oz

Ulei de thuja occidentalis (nu thuja în ulei): 0,5 oz

Ulei de Melaleuca alternifolia: 0,25 oz

Ulei de portocală amară: 0,25 oz

Vita Minerals 120 (soluţie de sulfat de fier): 1 oz

Bumbac: 0,5 in grosime, 2 in latime si 3 in lungime

Snur de bumbac (grad chirurgical): 4 in lungime (aţa dentară funcţionează, de asemenea, bine)

Amestecarea soluţiei

Următorii paşi trebuie urmaţi cu atenţie. Abaterea are ca rezultat fie un lichid curgător, incomod, fie un precipitat dur, inutilizabil. Fiecare pas necesită agitare puternică înainte de a trece la următorul!

Umpleţi recipientul pe jumătate cu MgSO4 anhidru.

Adăugaţi glicerina până când este supă. Se amestecă până când soluţia începe să se răcească.

Adăugaţi uleiuri.

Adăugaţi H. canadensis.

Adăugaţi Vita Minerals 120.

Amestecaţi ocazional în următoarele 2 până la 3 ore până când soluţia se răceşte. Ar trebui să aibă o consistenţă groasă, asemănătoare gudronului.

A se pastra intr-un recipient bine inchis intr-un loc racoros si uscat. Soluţia va necesita agitare dacă nu este utilizată în mod regulat.

Tamponul

Bumbacul este pliat pe lungime şi legat la un capăt pentru a face un tampon cu grosimea de 1 inch şi 3 in lungime, cu aproximativ 3 inci de sfoară atârnând de capătul legat.

Aplicaţie

Cel mai bun moment pentru aplicare este în perioadele de drenaj uterin normal - chiar înainte sau după menstruaţie şi în timpul ovulaţiei. Procedura este următoarea:

Îndoiţi 1 lingură de formulă în capătul dezlegat al tamponului de bumbac (unii consideră că este mai uşor să pună soluţia în tamponul de bumbac înainte de a-l plia şi lega).

Expuneţi colul uterin cu un speculum vaginal şi deschideţi-l suficient de larg pentru a introduce tamponul.

Glisaţi pachetul de vag, la capătul formulei mai întâi, prin speculum până când se potriveşte strâns pe colul uterin. (O pensetă uterină poate fi folosită pentru a ţine pachetul şi pentru a ajuta la introducerea acestuia.)

Scoateţi cu grijă speculumul în timp ce lăsaţi ambalajul pe loc. Evitaţi să atingeţi părţile laterale ale vaginului, deoarece pachetul proaspăt poate provoca iritaţii. Pensele uterine

sunt folosite pentru a ține pachetul în contact cu colul uterin pe măsură ce speculul este îndepărtat. Asigurați-vă că șirul este lăsat expus în introitus.

Lăsați pachetul timp de 24 de ore, moment în care pacientul îl poate scoate pur și simplu trăgând de sfoară.

Faceți duș pacientului după încă 24 de ore. Se recomandă o soluție blândă de oțet.

Procedura poate fi efectuată săptămânal până la obținerea rezultatelor dorite.

P APLICAȚII CLINICE

De obicei, pacientul observă o creștere a drenajului, atât în timp ce pachetul vag este la locul său, cât și în următoarele 24 până la 48 de ore. Dacă simte arsuri sau disconfort, pachetul poate fi îndepărtat devreme, urmat de dușuri. Sugerați-i să poarte un tampon sanitar pentru a absorbi secrețiile tipice.

Displazia cervicală

Când pachetul vag este utilizat în tratamentul celulelor anormale de col uterin, inspecția colului uterin în câteva zile de la aplicare dezvăluie un aspect roșu, erodat, în cazul în care celulele s-au desprins. Aceasta se vindecă de obicei în 7 până la 10 zile.

Numărul de aplicații necesare variază în funcție de pacient și de afecțiune. Acest lucru este descris în capitolul despre displazia cervicală (vezi capitolul 156).

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Index

O

AAAOM (Asociația Americană de Acupunctură și Medicină Orientală), 242, 246

AANMC (Asociaţia Americană

de Naturopat Medical

colegii), 21

AANP. Vezi Asociaţia Americană de Naturopati

Medici (AANP)

Antigeni ABH, 355-356, 356f

Sistem secretor ABH, 355-357, 358t. Vezi de asemenea

Sistemul de grupare a sângelui Lewis (Le).

Grupe sanguine ABO/polimorfism. Vezi şi antigene antigene (vezi antigene)

Dieta grupelor de sânge (BTD), 367 cancer şi, 361-363 aplicaţii clinice, 367 combinaţii de anticorpi şi antigene, 356t lectine dietetice şi, 363-367 gastrină şi pepsinogen, 359 genetica, 358-359 ereditabile, 479 agenţi de influenţă asupra susceptibilităţii infecţioase ale sistemului, 4795 364t-365t

Implicarea fosfatazei alcaline intestinale (IAP) în, 356

în Materia Medica, 367

mecanisme de influenţă asupra bolilor infecţioase, 363t

modalităţi/agenţi care exercită efecte preferenţiale asupra, 368t

sfârşitul nereducător al determinanţilor antigenului de grupă sanguină ABH şi Lewis, 356f

O grupa sanguină corelată imun, 357 procese patologice şi, 360-363 cancer, 361-363 boli cardiovasculare, 360-361 infecţii, 363 boli psihice, 360 boli parodontale şi afecţiuni maligne bucale, 363

ca dispozitiv predictiv, 366-367 glicozide primare şi secundare asociate cu, 367t

motivele existenţei, 141

ca molecule de autodeclarare şi adeziune, 357 polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP), 166-167

susceptibilitate la agenţi infecţioşi şi, 365t abortive, 1060 avorturi, 357, 389

avorturi spontane, 1493-1496, 1497t, 1501 abcese, anal, 1750-1751 absintin, 592f

Consorţiul Academic pentru Integrare

Medicina, 6

ACAOM (Comisia de acreditare pentru

Acupunctură şi Medicină Orientală), 6, 242 Comisia de Acreditare pentru Acupunctură şi

Medicina orientală (ACAOM), 6, 242

Achillea millefolium (soricel), 1612, 1758 aclorhidrie, 158-159 echilibru acido-bazic, 797 acidoză, 1668 acidurie, 224, 227

acnee vulgaris/acnee conglobata. Vezi şi rozacee

diagnostic, 1157

dietă şi suplimente pentru, 1160 aspecte endocrinologice, 1157-1158 cu hipotiroidism, 1479 prezentare generală, 1157-1158 suport psihologic pentru, 1159-1160 consideraţii/abordări terapeutice, 1158 tratament topic pentru, 1160

Lumină UV pentru, 1160

Aconitum napellus, 316 model de acţiune-reacţie al eficacităţii, 318 teste active de mişcare, 341 presopunctură, 1219 acupunctură, 6. Vezi şi Comisia de acreditare a medicinii chineze pentru acupunctură şi medicină orientală (ACAOM), 6

Academia Americană de Acupunctură Medicală, 6 pentru tratamentul astmului, 1219 pentru sindromul de tunel carpian

(CTS), 1279

acreditări pentru, 243, 245 definiţia, 243 electroacupunctură, 135 bazată pe dovezi, 246 prima utilizare de către acupuncturii britanici, 244 fundamentale/concepte ale, 244-245 cele cinci elemente (faze), 5, 245 puncte şi meridiane, 245 Qiang Fu, 244

pentru virusurile hepatitei, 1414-1415

istoria, 244

pentru HIV/SIDA, 1433, 1438 mecanisme de management al durerii cu, 350-351

pentru migrene, 1623

Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (NCCAOM), 6

prezentare generală, 242-243

pentru managementul durerii, 350-351 pentru boala Parkinson (PD), 1691 organizaţii profesionale, 242 probleme de siguranţă, 245-246 domeniul de aplicare în Statele Unite, 245 statistici pentru chineză şi MTC, 243, 243t stimularea forţei vitale prin, 28 acupunctură (continuare), antrenament pentru acupunctură (continuare) 1811, 1813 Forţele Yin şi Yang,

5, 244-245 „Infecţii transmise prin acupunctură” (BMJ), 246 sindrom coronarian acut, 752-753 porfirie intermitentă acută (AIP), 807-808 d.Hr. Vezi semnalul de adaptare la boala Alzheimer (AD), 286 mecanisme de adaptare, 24b agenţi adaptogeni, 921-922 Boala Addison, 711 activitatea sistemului ubiquitin-proteosome (UPS) dependent de adenozin trifosfat, 290 ciclul adenilat ciclază, 1762f ADHD. Vezi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD)

joncţiuni aderente, 169 molecule de adeziune, 357 aderenţe, 400 adipat, 224-227 adipokine, 1641-1642 ţesut adipos, 297, 1434-1435. Vezi, de asemenea, obezitate maro, 1642-1643 procente de arsură în exerciţii fizice, 282 fecale, 214 performanţă sportivă şi, 532 magazine de utilizare în timpul postului, 297 terapii adjuvante. Vezi terapii combinate extracte suprarenale, 307-308, 308t glandele suprarenale, 711, 1165, 1212, 1381 hipoadrenalism, 1297-1298 testarea hormonilor suprarenali, 535 Aerobic (Cooper), 288

Aesculus hippocastanum (castan de cal), 1757, 1833-1834

tulburări afective, 1162. Vezi şi tulburare bipolară; depresie; probleme psihologice; consiliere pentru tulburări afective sezoniere (TAS), 1164-1174 descriere, 1163 diagnostic după tip, 1162 efectele exerciţiului asupra stării de spirit, 290

Agaricus bisporus (ciupercă domestică), 368t Agaricus blazei, 846-847

Agaricus subrufescens, 846-847 proces de îmbătrânire/învechire

acid alfa-lipoic, 898 agenţi anti-îmbătrânire, 705, 901-902, 924 pacienţi vârstnici, 159, 1112-1113 infertilitate feminină şi, 1500-1502, 1500f degenerescenţă maculară (vezi degenerescenţa maculară senilă)

predispoziţie la calculi biliari şi, 1390 cataractă senilă (vezi sub cataractă) depresie senilă şi defecte de memorie, 642-643 reducerea mirosului urinar, 1074

Numerele paginilor urmate de f indică cifre; t tabele, b cutii.

extract de usturoi învechit (AGE), 572-573

Agenţia pentru Substanţe Toxice şi Registrul Bolilor (ATSDR), 192

agravare (criză de vindecare), 65 comportament agresiv, 1467 agitaţie, 869

Ahamkar (ego), 249 SIDA. Vezi HIV/SIDA

AIP (porfirie acută intermitentă), 807-808 Aer (atingere), 250 poluare a aerului, 1729 acatizie, 1555

A'chemi'iia vulgaris (mantaua doamnelor), 1507, 1509, 1612

consumul de alcool

în funcţie de genotip, depresia 145t şi, 1166 gută şi, 1403 hipoglicemie şi, 1470-1471 impactul metabolismului homocisteinei

pe, 499 infertilitate masculină şi, 1524 boala parodontală şi, 1710-1711 ca factor de risc pentru osteoporoză, 1663 rozacee şi, 1786 managementul stresului şi, 548 stări de alcoolism/dependenţă de alcool asociate cu, 171 detoxifiere/tratament

Aloe vera (Cape Aloe), 580 consiliere, 1186 dietă/nutriţie, 1183-1186 exerciţii fizice, 1186 glutamină, 801 suplimente nutritive, 1186 specii de Opuntia (fim-chip), 916 Pueraria lobata (kudzu), 1186 stadiul maritimil 1186 de, 1186-1187 diagnostic, 1182t efecte ale, 1182b, 1183t, 1185-1186,

1719b

metabolismul etanolului, 1183

ficat gras, 1183 hipoglicemie, 1183 flora intestinală, 1185-1186 efectele rugăciunii asupra, 442-443 efectele sistemului imunitar, 518 impactul metabolismului homocisteinei

pe, 499 evaluarea permeabilităţii intestinale, 171 intoxicaţie şi sevraj, 1183 leziuni hepatice cu, 171 aspecte psihosociale ale, 1185 aldoză reductază, 774 alge (Spirulina platensis), 541, 1437b alge, 605t alcalii, efect biologic de 1,571 alcalii, 1571 549-550 cancer şi, 551-552 chimia, 548-552 utilizări clinice ale, 551 istoricul utilizării, 547-548 efecte imunologice ale, 550 indicaţii şi dozare, 552 toxicologie ale, 552-553 alergeni. Vezi anticorpi (imunoglobuline); alergii la antigene. Vezi şi antihistaminice stomatită aftoasă şi, 1206-1207 dermatită atopică (eczemă), 1247 etiologie, 172 alimente (vezi alergii/sensibilităţi/intoleranţă alimentară)

urticarie (vezi urticarie (urticarie)) aportul de apă şi, 1145 alergologie, 322 permeabilitate intestinală mediată de alergii, 173 injecţii alergice, 135 alicină, 569, 571 aliină, 573

Allium cepa (ceapă), 566-567 acţiune antiastmatică, 566-567 activitate antimicrobiană, 566 efecte antitumorale, 567 pentru astm bronşic, 1218 efecte cardiovasculare, 566 compoziţie chimică, 565 aplicaţii clinice şi dozare, 567 descriere, 567 descriere, 565 pentru diabetul zaharat, interacţiuni medicamentoase cu părul 567 567 istoric şi utilizare populară, 565-566 pentru hipertensiune arterială, 1454 acţiune hipoglicemică/diabet zaharat, 566 toxicologie, 567

Allium sativum (usturoi), 570-571 efecte antihelmintice, 570 activitate antibacteriană, 570 efecte anticancerigene, 571-572 activitate antifungică, 570 efecte antiinflamatorii, 571 activitate antimicrobiană, 570 efecte antivirale, 570 pentru astm bronşic, Candida1218, 1432-1433 pentru candidoză, 467 efecte cardiovasculare, 571 compoziţie chimică, 569, 573f pentru activitate de scădere a colesterolului, 572 preparate comerciale, 571-572

denumiri comune, 569 descriere, 569 pentru managementul diabetului, 1339 dozaj, 573 interacţiuni medicamentoase, 574 pentru activitate fibrinolitică, 573 istoric şi utilizare populară, 569-570 pentru HIV/SIDA, 1437b pentru hipertensiune arterială, 573, 1454 acţiune hipoglicemiantă, imuno-acţiune de amplificare, 570-571 pentru diaree infecţioasă, 1487 microbi inhibaţi de, 570b efecte diverse, 571 pentru stres oxidativ, 902 pentru boala ulcerului peptic, 1706 pentru inhibarea agregării trombocitelor, 573 pentru pneumonie şi bronşită, 12754-

pentru infecţii cu protozoare, 525 toxicologie, 573

pentru infectii ale tractului urinar (ITU), 1314 pentru infectii vaginale, 572 pentru efecte vasculare, 573 medicina alopata, 316

comparativ cu medicina naturista, 28 alopatie verde, 19, 28 viata maltratata de, 43-44 ca secta, 37

spiritualitate şi, 451-452 model alostatic, 24b migdal. Vezi Pygeum africanum (migdale amare) Aloe vera (Aloe Cape)

pentru astm, 583, 1219

pentru arsuri, degerături, leziuni tisulare, 580-581 pentru arsuri/degerături/leziuni tisulare, 580-581 pentru prevenirea cancerului, 583-584 compoziţie chimică, 577-578, 578b compuşi activi, 578 aloină şi aloe-emodină, antraquinone şi aloe-emodin, 578 578 zaharide, 578 superoxid dismutază, 578 pentru contracepţie/spermicid, 583 descriere, 577 pentru diabet, 583 dozaj, 584 interacţiuni medicamentoase cu, 584 pentru ulcer gastric şi colită ulceroasă, 582 antecedente şi utilizare populară, 578 pentru HIV/SIDA5, 578 efect imunologic, 5785 579-580 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1544, 1548

inhibarea secreţiei de acid gastric, 579 pentru pietre la rinichi, 1571 efecte laxative, 579 pentru lichenul plan, 1579 farmacologia, 579

pentru psoriazis, 581-582, 1765-1766 pentru arsuri cu radiaţii, 581-582 pentru dermatită seboreică, 1790 terminologie legată de, 577 toxicologie, 584 vindecarea rănilor, 580

alopecie, 1061, 1407t. Vezi şi căderea părului la femei; lichen plan

alfa-hidroxibutirat, 229 alfa-ceto-beta-metilvalerat, 228 alfa-cetoglutarat, 227 alfa-cetoizocaproat, 228 alfa-cetoizovalerat, 228 acizi alfa linolenic, 125t-126t acid alfa-lipoic,

pentru managementul diabetului, 1340

pentru infertilitate feminină, 1503 pentru HIV/SIDA, 1433b pentru infertilitate masculină, 1528 pentru scleroza multiplă (SM), 1633, 1635 alfa-tocoferol, 606 cale alternativă a complementului, 1539 Althea officinalis (rădăcină de marshmallow), 1539 compus de aluminiu 1754844 1571 Secreţii Alvine, 429 boala Alzheimer (AD), 75 aluminiu şi, 1192 antioxidanţi pentru, 1192-1193, 1193t medicamente botanice pentru, 1196 carnitină

pentru, 642-643 citicolină (CDP-colină) pentru, DHepiandronă de (DHepiandrona) 1195-1196

boala Alzheimer (continuare)

descriere, 1189-1190

diagnostic, 1190-1191 caracteristici ale, 676f modele de amprentă, 1191 teste de laborator, 1191t rezumat, 1189

dietă şi suplimente pentru, 1196

estrogen pentru, 1192

etiologie, 1189-1190, 1191t

Gingko biloba (arbore de gingko) pentru, 783-785, 1196 huperzine A pentru, 1196

L-acetilcarnitină (LAC) pentru, 1195

factori de stil de viaţă în, 1196

recomandări de stil de viaţă pentru, 1191-1196 melatonină pentru, 1195-1196 neuropatologie, 1189

fosfatidilcolina pentru, 1194 fosfatidilserina pentru, 1194-1195 consideraţii/abordări terapeutice, 1191-1192

vitamine pentru, 1193-1194

zinc pentru, 1194

AMA. Vezi Asociaţia Medicală Americană (AMA) Ama (produse toxice), 252 amenoree, 1137-1138

Academia Americană de Acupunctură Medicală, 6 Asociaţia Americană de Acupunctură şi Orientală

Medicină (AAAOM), 242, 246

Asociaţia Americană de Medicină Naturopată

Colegii (AANMC), 21

Asociaţia Americană a Medicilor Naturopati (AANP), 20-21, 54

Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi (ACOG), 1727t

Colegiul American de Medicină Sportivă, 280-281 merişor american. Vezi Vaccinium macrocarpon

(merişor american)

Merişor american (Vaccinium macrocarpon), 1072, 1074

Asociaţia Americană de Dietetică, 472

ginseng american. Vezi Panax quinquefolium

(rădăcină de ginseng american)

Jurnalul American de Medicină Industrială, 299 Asociaţia Medicală Americană (AMA), 39-40,

50-55, 71

profesie medicală americană. Vezi profesia medicală în Statele Unite

Asociaţia Americană de Naturopat (ANA), 41, 50

Şcoala Americană de Chiropractică, 40

Şcoala Americană de Naturopatie, 40 de amine, 1618

aminoacizi, 157, 214, 298, 1762f. Vezi şi compuşi proteici

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1184 arginina (vezi arginina/L-arginina) lanţ ramificat, 537-538

pentru cataractă, 1793

cisteină, 488-490, 1175 (vezi şi metabolismul homocisteinei)

glutamina (vezi glutamina)

L-teanina, 1256 erori de metabolism de, 645 taurină (vezi taurină)

triptofan (vezi triptofan/L-triptofan) testarea aminoacizilor, 535-536

Ammi visnaga (khella), 1202-1203, 1569-1571 amoniac, 229

clorură de amoniu, 1571

Amni visnaga (khella), 1570

ANA (American Naturopathic Association), 41, 50 bacterii anaerobe, 238, 283 exerciţii anaerobe, 282 abcese anale, 1750-1751 analgezie. Vezi sub analiza durerii/tratamentului durerii, medicina funcţională

model, 16f metode analitice, medicină botanică, 263 analiză biologică, 263 cromatografie, 263 evaluare microscopică, 263 analiză organoleptică, 263 analiză fizico-chimică, 263 niveluri de androgeni, 1771 androgeni, 358-359, 1406 Andrografe, 358-359, 1406 andropauză, 1112-1113 anemie. Vezi deficit de fier (anemie) Specia Angelica, 588-589

A. archangelica, 588

A. archangelica și A. atropurpura, 587

A. atropurpura, 588 pentru analgezie, 589 antialergic, imunomodulare, activitate tumorală directă, 589

efecte antimicrobiene, 589

A. sinensis (dong guai), 1507, 1510, 15991600, 1604

A. sinensis și A. acutiloba, 587-588 efecte cardiovasculare, 588 aplicații clinice, 589 descriere, 587 dozare, 589 interacțiuni medicamentoase, 590 efecte fitoestrogen, 588 relaxarea mușchilor netezi, 588-589 toxicologie, 589-5941-64, 589 angina 642. Vezi, de asemenea, acupunctură pentru boli cardiovasculare, 1203 medicamente botanice pentru, 1202-1204 carnitină pentru, 642 descriere, 1200 diagnostic, 1200 dietă/nutriție pentru, 1201-1204 hipoglicemie și, 1468 intravenos etilendiamină tetraacetic terapia, chelație cu acid 1203

factori de stil de viață în, 1203-1204 recomandări de stil de viață pentru, 1203-1204 exerciții de relaxare și respirație pentru, 1203 considerații/abordări terapeutice, 1200-1203

angioedem. Vezi urticarie (urticarie) entorse gleznei, 388 spondilită anchilozantă, 389 Anale de medicină de familie, 15 Anale de medicină internă, 243 veruci anogenitale, 1755 anovulație, 1610t

antecedente, în modelul de medicină funcțională, 11-12 antocianozide, 1080, 1081f. Vezi și Vaccinium myrtillus (afin)

antrachinonă, 1569 peptide anti-ACE, aplicații clinice, hipertensiune arterială, 1453 izoaglutinine anti-A, 357 antiangiogeneză, utilizarea alchilglicerolilor pentru, 552 agenți antiapoptotici, 106

exercițiu de respirație antiexcitație, agenți antibacterieni 514b

Allium sativum (usturoi), 570 activitate antibacteriană a plantelor, 570, 579, 845 Arctostaphylos uva ursi (ruș sau merișor de munte), 1315

plante care conțin berberină, 814 bromelainã, 1261

Centella asiatica (gotu kola), 1315 Echinacea angustifolia (coniflorã violet cu frunze înguste), 721-722, 1261

Glycyrrhiza glabra (dulce dulce), 805-806 Hydrastis canadensis (goldenseal), 1261, 1315 Hypericum perforatum (sunătoare), 836 ciuperci medicinale, 845

Melaleuca alternafolia (arbore de ceai), 854t Pelargonium sidoides (muscata din Africa de Sud), 1261

Serratia peptidaza, 1261

Serratia peptidaza, 1261

pentru sinuzită, 1261

Vaccinium macrocarpon (merişor american), 1072, 1074-1075

uropatogene rezistente la antibiotice, prevenirea, 1073

antibiotice. Vezi, de asemenea, agenţi antibacterieni cu spectru larg, 892 candidoză cu utilizare pe termen lung a, 462 creşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO), 111

infecţii ale tractului urinar legate de, 1073 metabolismul vitaminei K şi, 1118

anticorpi

antitiroidian, 271

anticorpi (imunoglobuline). Vezi şi sistemul imunitar; urticarie (urticarie) antigliadină, 1406, 1408

Candida albicans, 463

în lichidul cefalorahidian, 164 combinaţii de antigene şi, grupe sanguine ABO/tipizare, 356t

autoanticorpi comuni, 164t legate de alergii alimentare, 131-132 funcţii ale testelor IgM, D, G, E, A, 163t IgA, 163

IgE, 132, 135, 1710 dermatită atopică (eczemă) cu, 1247

Antigene mediate de IgE, 171

IgG, 132-133, 484

IgG4, subclasele, 162-163

IgG şi IgA, 131 nefropatie cu imunoglobulină A, 759 markeri pentru testare, 1281-1282 anticorpi monoclonali, 165b imunoglobulină A secretorie (sIgA), 169-170 peroxidază tiroidiană (TPO), 1479

produse botanice anticanceroase

Allium cepa (ceapă), 567

Specia Angelica, 589 curcumină, 902

Specii Epilobium, 736 flavonoide, 899

ciuperci medicinale, 845 fitochimice, 379t

Silybum marianum (ciulin de lapte), 1027

Taraxacum officinale (păpădie), 1057 tratament anticoagulant, 1115, 1117-1118 medicamente anticonvulsivante, 1118, 1358-1359

anticorpi anti-peptidă citrulinată ciclică (anti-CCP), 1772

agenţi antidepresivi

Ginkgo biloba (arbore de gingko), 786 5-hidroxitriptofan (5-HTP) comparativ cu fluvoxamina, 824t

efect placebo în, 75

faţă de s-adenosilmetionină (SAMe), 1173t inhibitori ai recaptării serotoninei, 256—257 efecte secundare ale, 824t

agenţi antidiareici, Croton lechleri (sânge de dragon), 699

agenţi antiemetici, Zingiber officinale (ghimbir), 1150-1151

agenţi antifungici, 318, 466-467, 579, 845 ciuperci medicinale, 845

antigene. Vezi şi anticorpi (imunoglobuline) ABH, 355-357, 356f

Grupa sanguină ABO, 355-356, 361 (Vezi şi sistemul secretor ABH) Grupe sanguine ABO/ polimorfism

A şi B, 363

antigenul grupului sanguin (BGA), 361t

Candida albicans, 463

combinaţii de anticorpi şi antigene, 356t expresia embrionară a antigenelor ABH, 356

Testarea antigenului fecal H. Pylori (HpSA), 215 mediată de IgE, 171 elaborarea involuntară a, 361-362 luminal, 108, 171 sfârşitul nereducător al determinanţilor antigenului ABH şi grupului sanguin Lewis, 356f

O antigen, 355-356

dieta oligoantigenică (vezi dieta de eliminare (oligoantigenică))

antigen asociat pancarcinomului, 361-363 organisme poliantigentice, 464-465 valori de selecţie, 363

Antigenul Thomsen-Friedenreich (TFA), 361-363

anticorpi antigliadină, 1406, 1408 antihistaminice, 1813b

Specia Angelica, 589

Efedra, 732 flavonoide, 775

pentru tratamentul glaucomului, 1397

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce), 805 ciuperci medicinale, 845 agenţi antiinflamatori. Vezi şi inflamaţie/tulburări inflamatorii

Aloe vera (aloe din Cap), 580

bromelainã, 624

pentru sindromul de tunel carpian (CTS), 1279 curcumină, 902 usturoi, 902

Glycyrrhiza glabra (dulce dulce), 805 conifor violet cu frunze înguste, 721

AINS, 172, 1279, 1773, 1806 extract de scoarţă de pin, 901

quercetină, 773 resveratrol, 901

Silybum marianum (ciulin de lapte), 1027

Vaccinium myrtillus (afin), 1083 activitate antimicrobiană. Vezi agenţi antimicrobieni specifici pentru medicamente, botanici sau remedii, Croton lechleri (sânge de dragon), 699

antimicrobiene

plante care conţin berberină, 814 agenţi antineoplazici, 1091-1092 antioxidanţi, 894-905, 1774. Vezi, de asemenea, activitatea radicalilor liberi a vinului, 900 pentru terapia adjuvantă a cancerului, 904-905 pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1184-garlicium sativum, 1184 (Allilicium sativum) acid alfa-lipoic (vezi acid alfa-lipoic) pentru boala Alzheimer (AD), 1192-1193, 1193t

pentru astm, 1216 beta-caroten (vezi beta-caroten) afine. (Vezi Vaccinium myrtillus (afin)) Camellia sinensis (ceai verde), 628t studii de prevenire a cancerului, 605-608 caroteni (Vezi caroteni/carotenoizi) caroteni/carotenoizi, 604, 605t carotenoizi ca, 8997 coezycoseenzy

Q10 (ubichinonă)) consideraţii pentru utilizare, 904-905 Curcuma longa (turmeric), 703, 705 deficienţe de, 904 interacţiuni medicamentoase, 905 enzime ca, 894-895 pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1361 liposolubil, infertilitate12 pentru femei, infertilitate12 (Vezi flavonoide/bioflavonoide) instrucţiuni viitoare de utilizare, 905 usturoi/ceapă.

(Vedeți Allium cepa (ceapă); Allium sativum (usturoi)) ginkgo (vezi Ginkgo biloba (arborele gingko)) glutation (vezi glutation) obiective ale, 903-904 suc de struguri, 900 pentru virusurile hepatitei, 1414 pentru susținerea imunitară, pentru ameliorarea bolilor inflamatorii, intestinului

(IBD), 1543 izoflavone, 1669-1670, 1819 evaluare de laborator a activității, 894 limite la, 904-905 pentru infertilitatea masculină, 1525-1529 ciuperci medicinale, 845 melatonină (vezi melatonina) metaboliți ca, 8998989898 micronutrienți ca, 895-898 pentru scleroza multiplă (SM), 1633 nenutritive, 899-902 metabolism normal, generarea de specii reactive de oxigen (ROS), 891-892 ciclooxigenază și lipoxigenază, 891 oxidaze, 891 stres oxidativ, 89, regulare oxigen, 89, regulare din oxigen, 89,2892 895 activitate de captare, 996b diabet de tip 2 și, 1327 Vaccinium macrocarpon (merișor american) pentru, 1075

vitamina A, 605t

Zingiber officinale (ghimbir), 1148 Panax ginseng (ginseng coreean), 924 pentru boala Parkinson (PD), 1689 acizi fenolici, 1819 fitochimic, 379t, 480, 893, 901-902 polifenoli, antioxidanți (continuare)

oligomeri procianidolici (procianidine), 996-997, 996b

quercetină, 773

pentru artrita reumatoidă (RA), 1774

niveluri de admisie superioare sigure, 903t

superoxid dismutază (vezi superoxid dismutază (SOD))

tiolii ca (vezi tiolii)

transferină, 894

vitamina A (vezi vitamina A (retinol)) vitamina C (vezi vitamina C (acid ascorbic)) vitamina E (vezi vitamina E (tocoferoli)) Withania somnifera (ashwagandna), 272 de agenți antiparazitari, pentru diareea infecțioasă, 1487 agenți antiproliferativi, Croton lechleri), (dragon)

agenți antireumatici, AINS, 172 activitate antitumorală a plantelor botanice, specia Angelica,

589 de agenți antivirali

Allium sativum (usturoi), 570

Aloe vera (Aloe Cape), 579

Croton lechleri (sânge de dragon), 699

Specia Echinacea, 721

Glycyrrhiza glabra (dulce dulce), 805 homeopat, 315

Hypericum perforatum (sânătoarea), 835-838

ciuperci medicinale, 845

Melissa officinalis (melisă de lămâie), 869

Specii Opuntia (fim-chip), 916 băi de turbă ca, 389 quercetină, 774

Silybum marianum (ciulin de lapte), 1027-1028 extracte de timus, 311 anxietate. Vezi și tulburări afective

Centella asiatica (gotu kola) for, 652

efectele rugăciunii asupra, 443 exercițiu pentru, 290 5-hidroxitriptofan (5-HTP) pentru, 824 Melissa officinalis (melisă de lămâie) pentru, 869 Valeriana officinalis (valeriană) pentru, 1088 Withania somnifera (ashwagandna) pentru, 272 glicosaminoglican, glicoza1, 272 aortic 893 alfa-tujonă, 592f stomatită aftoasă, 206

alergii și factori de mediu cu, 1206-1207

medicamente botanice pentru, 1208 lemn dulce deglicririzat pentru, 1207-1208 descriere, 1206 diagnostic, 1206

dietă și suplimente pentru, 1208 sensibilitate la gluten și, 1206-1207 deficiență de nutrienți și, 1207 quercetină/flavonoide pentru, 1207 stres și, 1206-1207 considerații/abordări terapeutice, 1208 apnee, somn obstructiv (apoproteina 1,2-E55) 145t apoptoza, 102-105, 378. Vezi și chimiopreventori în SIDA, 105-106

populație de celule apoptotice, 104f în boli autoimune, 105 echilibru/dezechilibru al, 106f echilibru/dezechilibru al apoptozei și mitozei, 106 apoptoză (Continuare) expunerea la benzen și, 104—105 aplicații pentru cancer, 105 reglarea ciclului celular și, 891,105 controlul malignității prin controlul malignității 103f efectele vitaminei K asupra, 1109 în inimă și creier, 106 inductori ai, 902 caracteristici măsurabile, 102—103 în boala Parkinson (PD), 1686 patologii asociate cu, 106 stadii ale, 103, 103f substanței negre, 1686, declanșatoare de apetit virale în timpul infecțiilor virale168615 control și saţietate, 671—672, 826t, 1358-1359, 1642 kineziologie aplicată, 135 D-arabinitol versus arabinoză, 230 arabinoză, 230 acid arahidonic, 127 cascadă acid arahidonic, 1538f raport acid arahidonic/acid arahidonic, 1538f, raportul acid arhicosapentaen9 262

Arhivele Medicinei Spirituale, 449 rădăcină arctică (Rhodiola rosea), 540-541, 1300 Arctium lappa, 274

Arctostaphylos uva ursi (ursuș sau merișor de munte), 262, 1069. Vezi și Vaccinium macrocarpon (merișor american) efecte antiinflamatorii, 1069 efecte antimicrobiene, 1068 pentru cistita bacteriană, 1315 compoziție chimică, 1068 descriere, doze 9 interacțiuni, istorie

19160, 1068 şi uz popular, 1068 inhibarea sintezei melaninei, 1069 toxicologie, 1069 pentru infecţii ale tractului urinar (ITU), 1069

Arctostaphylos uva ursi (ruş sau merişor de munte), 1314

arginină, 536-537 arginină/L-arginina pentru angină, 1202 pentru insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), 1306 conţinut în alimente, 1421t

pentru cistita/cistita interstitiala/sindromul vezicii urinare dureroase, 1312

pentru infertilitate feminină, 1503 pentru virusul herpes simplex, 1420 pentru HIV/SIDA, 1433b pentru hipertensiune arterială, 1453 interacţiunea borului cu, 614 pentru infertilitatea masculină, 1529-1530 pentru cistita interstiţială nebacteriană/sindromul vezicii dureroase, 16-35755 pentru nutriţie sportivă

Arizona College of Naturopathic Medicine, 56 Arndt-Schulz Law, 318 Arnold cytokine, 286 expunere la arsenic, 193, 477t, 1729

Arsenicum album, 320 Artemisia absinthium (pelin), 592-593 efecte antiparazitare, 592 compoziţie chimică, 591, 592f descriere, 591

Artemisia absinthium (Continuare)

efecte digestive, 592 dozaj, 593 interacţiuni medicamentoase, 593 efecte hepatice, 592 istoric şi utilizare populară, 591-592 efecte neurologice, 592-593 toxicologie, 593

Artemisia annua (dulce Annie, pelin dulce sau qinghaosu), 525, 595-597 efecte antimalarice, 595-596 efecte antineoplazice, 596 efecte antiparazitare, 596 compoziţie chimică, 595, 596f descrierea, 595, 596f descrierea, 595-597 istoricul interacţiunilor medicamentoase, 595, 595, dozajul istoric 595 pentru malarie, 596-597 pentru schistosomiază, 597 toxicologie, 597

Artemisia douglasiana, 1706 artemisinin, 596f calcificare arterială, 1114-1115 reflexul trunchiului arterial, 329-330 artere, 496b artrita

intoleranta alimentara si, 299 guta (vezi guta) osteoartrita (vezi osteoartrita (OA)) terapie cu turba pentru, 388 reumatoida (vezi artrita reumatoida (RA))

Reacţii Arthus, 132

anghinare (Cynara scolymus), tehnica de articulare 1393, pentru manipularea tesuturilor moi, 402t

Artocarpus integrifolia (seminţe de jac), 368t acid ascetic, 540

acid ascorbic. Vezi vitamina C (acid ascorbic) puncte ashi, 245 ashwagandha. Vezi Withania somnifera (ashwa- gandna sau cireş de iarnă)

Asparagus racemosa (shatavari), 1507-1508, 1510 aspermie, 1516t aspirină, 1539

alergie/sensibilitate la, 1806 şi boli inflamatorii intestinale (IBD), 1539 doze ultra-scăzute, 318

metabolismul vitaminei K şi, 1118 evaluare. Vezi diagnosticare/evaluare astm, 24b, 357, 433

acupunctură/presopunctură pentru, 1219-1220 în atacuri acute, 1220 antioxidanţi pentru, 1216

metabolismul acidului arahidonic, 1212f alimente benefice pentru, 1214-1215 medicamente botanice pentru, 1218-1220 Candida albicans în tractul gastro-intestinal pentru, 1213 caroteni pentru, 1217 categorii de, 1210-1211 cauze şi anomalii fiziologice şi fiziologice 12 estropiandroone progesteron, 1213 aditivi alimentari, 1213 aport crescut de sare, 1213 melatonină, 1214

clasificarea severităţii, 1211t Coleusforskohlii (forskolin) pentru, 686-687 consiliere pentru, 1220 astm (Continuare) descriere, 1210-1213 diagnostic, 1210-1211 dieta şi suplimente pentru, 1214-12214 efect asupra alăptării, 12214 controlul mediului pentru, 1220

Efedra pentru, 732 etiologie, 1211

inflamaţie şi dezechilibre Th1/Th2, 1211

flavonoide pentru, 1216-1217

Ginkgo biloba (arbore de gingko), 786-787 hipoclorhidrie pentru, 1213 permeabilitate intestinală crescută, 1213 magneziu pentru, 1217 mediatori, 1211-1212

activitatea glandelor suprarenale, 1212

sistem nervos autonom (ANS), 1212 vaccin antigripal, 1213

produse lipoxigenază, 1212 vaccin antipertussis, 1212-1213 acizi graşi omega-3 pentru, 1215 îndepărtarea alergenilor alimentari şi aditivii pentru, 1220 seleniu pentru, 1217 aportul de apă şi, 1145

Astragalus membranaceus, pentru sprijinul imunitar, 521 Astralagus membranaceous, 1530-1531 plante astringente, 1612 ateroscleroza, 1331, 1582

Capsicumfrutescens (piper cayenne) pentru, 634 hipoglicemie şi, 1468 oligomeri procianidolici (procianidine) pentru, 997-998

sportivilor. Vezi nutriţia sportivă

Corpul atletic în echilibru (bucătar), 281

Dieta Atkins, 1644-1645

Atma (soliditatea sufletului), 252

dermatită atopică (eczemă), 357, 808-809, 1246-1247

medicamente botanice pentru, 1248-1249 Coleusforskohlii (forskolin) pentru, 686-687 descriere, 1246-1247 diagnostic, 1246 dieta si suplimente pentru, 1248-1249 controlul mediului pentru, 1249 etiologie

Creşterea excesivă a Candida albicans, 1248 factori endocrini, 1249 factori de mediu, 1247 filagrină şi disfuncţia barierei epidermice în, 1246-1247

alergii alimentare, permeabilitate intestinală, exces de candida, 1247-1248

dereglarea sistemului imunitar, limfopoietină stromală timică, inflamaţie alergică, 1247

Glycyrrhizaglabra (dulce dulce), 808-809 predictori ai severităţii, 1247 abordare psihologică pentru, 1249-1250 încetarea zgârierei pentru, 1249 tratament topic pentru, 1249-1250

Atropa belladonna (madonă de noapte mortală), 315 ATSDR (Agenţia pentru Substanţe Toxice şi Registrul Bolilor), 192

tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), 126-127

medicamente botanice pentru, 1256

terapii cognitiv-comportamentale pentru, 1255 descriere, 1252-1253 tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (Continuare) diagnostic, 1252

etiologie, 1253

toxine de mediu, 1253—1254

aditivi alimentari, zahăr, ipoteza Feingold, 1254-1255

afectarea sistemului imunitar, 1255 neurofeedback pentru, 1256 paşi în abordare, 1256-1257 consideraţii/abordări terapeutice, 1253 strategii de concentrare a atenţiei, 349 atitudine, pozitiv. Vezi atitudine mentală pozitivă Chestionar de stil de atribuire, 88 Australia, studii despre spiritualitate, 450 autism, 229, 937 autoanticorpi, 164t, 1771 autohipnoză, 349 boli autoimune

apoptoza în, 105 monitorizarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, 120 uleiuri de peşte pentru, 753

hipertiroidism (vezi hipertiroidism/boala Graves)

enzime pancreatice pentru, 936 secundare expunerilor toxice, 268 urticarie autoimună, 1806 auto-intoxicaţie, 46-47 sistem nervos autonom (ANS), 75 Medicina ayurvedică, 4t, 248

diviziuni ale corpului, 252 ramuri ale, 249, 249t sănătate şi boală, concepte şi definiţii ale, 252

istoria, 248, 249f

dezvoltare, 248 patologie umorală în, 5 cercetări moderne, 253 moduri de terapie, 252-253 dieta, 252

individualizarea, 252 farmacie în, 252-253, 253b originile, 4-5 tratament farmacologic, 272 filozofia, 249-250

cinci elemente de bază şi univers (filozofia Panchbhuta), 249-250, 250t

cinci elemente şi simţurile, 250 fiziologia, 250-252

funcţiile lui Tridosha, 250

proprietăţile lui Dosha, 250, 250b constituţii psihosomatice (prakriti), 248-251, 251b, 251t principiul contrariilor în, 5 şcoală de medici (Atreya Sampradaya), 248-249 şcoala de chirurgi (Dhanvantari Sampradaya), 294-248

Sushruta Samhita, 218, 248 moduri de terapie in

farmacie în, 252-253

Medicina Unani comparativ cu, 421t-422t

Medicina occidentală în comparaţie cu, 253-254 acid azelaic, 1159 azoospermie, 1516t

B

dureri de spate

localizarea sursei, 342 management nonfarmacologic al, 352 Back to Eden (Kloss), 52-53

Bacopa monniera (BM), 1196

bacterii

anaerobă, 238, 283 floră/microfloră, 356-357

intestinal, 1105

infecţii bacteriene. Vezi şi agenţi antibacterieni plante care conţin berberină pentru vezica urinară 814 (vezi cistita/cistita interstițială/sindromul vezicii dureroase)

bronșită (vezi bronșită)

gastrointestinal, 172b diaree infecţioasă (vezi diaree infecţioasă) de diaree infecţioasă, 1482-1483

intestinale, 215, 230, 238, 356-357, 484, 525 infertilitate masculină şi, 1524 enzime pancreatice pentru, 937 parodontal, 1710 faringită (Vezi faringita streptococică)

pneumonie (seuzită sinuzită) pneumonie (seuzită) sinuzită bacteriană faringita streptococică (faringite streptococice), 1797 infecţii ale tractului urinar (ITU). Vezi infecţii ale tractului urinar (ITU)

urticarie (urticarie), 1810-1811

vaginoza, 1824-1825, 1829-1830 proliferare bacteriană. Vedeţi agenţii patogeni bacterieni de supraîncărcare bacteriană a intestinului subţire (SIBO).

Bacterium bifidum, 466

Bacteroides fragilis, 217, 230

Bifidobacterii, 471

Campylobacter jejuni, 382

Clostridium difficile, 1482

Specia Clostridium, 171

C. difficile, 215, 217, 1482, 1488 specii de Enterobacter, 171 Helicobacter pylori, 215-216, 358, 363, 484, 570, 1398, 1619, 1704, 1786

Laribactor hong-kongensis, 1483

Specia Salmonella, 1482

Shigella, 1482

Yersinia enterocolitica, 1483

sinuzita bacteriana

antibiotice pentru, 1260

medicamente botanice pentru, 1261

diagnostic, 1260

dietă şi suplimente pentru, 1261 etiologie/factori predispozanţi, 1260-1261 tratament local pentru, 1262

mucolitice pentru, 1261 kinetoterapie pentru, 1262

Serratia peptidază sau bromelaină pentru, 1261 Bacteriophage Institute (Tbilisi, Georgia), 951-952 bacteriofagi, 947-949, 947f Bacterium bifidum, 466 bacteriurie, Vaccinium macrocarpon (merişor american), 1072, 1074

Bacteroides fragilis, 217, 230 Bad-kan, 5

Baer, Hans, 53-57

echilibru. Vezi homeostazie/echilibru/echilibru; dezechilibre

balneologie, 385-386. Vezi şi hidroterapie despre, 385 ritmuri circadiene, 386 combinate cu alte terapii, 386 afecţiuni indicate pentru, 392 istoric de, 385-386 efecte fiziologice ale, 386

Balya, 272

Bandeiraeasimplicifolia (Griffonia), 365, 368t Baptisia tinctoralis (indigo sălbatic), 368t, 1544 arpaş. Vezi temperatura bazală a corpului Berberis vulgaris (arpaş), 1026

Patru grupuri alimentare de bază, 376-377

Naturopatia de bază, un manual (Spitler), 54

Bastyr, Ioan, 56-57, 78

Centrul Bastyr pentru Sănătate Naturală, 335

Formula Bastyr, 1544-1545, 1544b, 1548

Universitatea Bastyr, 21

scăldat, terapeutic. Vezi balneologie; hidroterapie; terapeutice de turbă

Sanatoriul Battle Creek, 47

grupa sanguină B. Vezi grupele sanguine ABO/ polimorfism

celule B, 161

Plaja, Wooster, 36

ursul. A se vedea Arctostaphylos uva ursi (ruş sau merişor de munte); Vaccinium macrocarpon (merişor american)

BEBR (Biroul de Economie şi Afaceri

Cercetare), 53-54

Ai grijă pentru ce te rogi. . . You Just Might It Get it (Dossey), 451

modul de pat, 50

produse apicole

complicaţii chimice, 599

descriere, 599

doze, 600

interacţiuni medicamentoase, 600 istorie şi utilizare populară, 599 miere, 599 farmacologie şi aplicaţii clinice, 599-600, 600b

polen

aplicaţii clinice, 599-600, descriere 600b, 599

dozaj, 600

propolis

aplicaţii clinice, 467, 599-600, 600b, 1801

descriere, 599 dozaj, 600 istorie şi utilizare populară, 599 lăptişor de matcă

aplicaţii clinice, 599-600, descriere 600b, 599

dozaj, 600

toxicologie, 600

probleme de comportament. Vezi şi terapii cognitiv-comportamentale

agresiv şi criminal, 1467 efecte comportamentale ale deficienţelor, 1167t terapie comportamentală, 1643-1644 comportamente conştiente/inconştiente, 96 comportament teleologic al organismelor, 316 comportament violent, 151

acid behenic, 128

Bell, John, 441

Teorema lui Bell, 441

test de centură (Support Adams), 343 simptome benigne, 65 benzen, 104-105, 104f, 116f benzoaţi, 1810 plante care conţin berberină, 466-467,

814-816

efecte anticanceroase, 815

acţiuni antidiabetice, 815-816

plante care conţin berberină (Continuare) activitate antiinfecţioasă, 815 activitate antimicrobiană, 814 activitate antipiretică, 815 pentru infecţii bacteriene, 814

Berberis aquifolium (vezi Berberis aquifolium (struguri din Oregon))

Berberis vulgaris. Vezi Berberis vulgaris (arpaş) pentru cancer, 817

pentru candidoză, 466—467 compoziţie chimică, 814f pentru colecistită şi ciroză hepatică, 816-817

aplicaţii clinice, 816-817

pentru insuficienta cardiaca congestiva (CHF), 817

Coptis chinensis (vezi Coptis chinensis (fi de aur))

dozaj, 817-818 interacţiuni medicamentoase, 818

Hydrastis canadensis (vezi Hydrastis canadensis

(sigiliu de aur))

activitate imunostimulatoare, 815

pentru diaree infecţioasă, 816, 1486, 1488

pentru infecţii cu protozoare, 525 sensibilitate la sulfat de berberină, 815t toxicologie, 818 pentru trahom, 816

pentru tratamentul trichomonazei, 1801

pentru diabetul de tip 2, 817 sulfat de berberină, 815t

Berberis aquifolium (struguri din Oregon), 466. A se vedea, de asemenea, compoziția chimică a plantelor care conţin berberină, descrierea 814, farmacologia 813 (vezi sub plantele care conţin berberină)

pentru infecţii cu protozoare, 525

pentru infecţii vaginale, 1826

Berberis vulgaris (arpaş), 466. Vezi şi compoziția chimică a plantelor care conţin berberină, descrierea 814, 813 pentru infecţii vaginale, 1826

Abordare combinată de antioxidanti Berkson, 1416 aport de fructe de pădure, 1404, 1758, 1833 receptori beta-adrenergici, 256-257 beta-alanină, 537

beta-caroten. Vezi şi caroteni/carotenoizi;

vitamina A (retinol)

Grupul de studiu de prevenire a cancerului, 606 pentru cataractă, 1793 pentru displazia cervicală, 1290 compoziţie chimică, 603f distribuţie în ţesuturile umane, 604t pentru endometrioză, 1351 utilizare excesivă, 904 pentru boala fibrochistică a sânilor (FBD), 1372 pentru 144382b, 1 HIV/AIDS leucoplazie, 1574-1575, 1575t pentru lichenul plan, 1578-1579 pentru infertilitate masculină, 1527, 1530 pentru otita medie, 1682 pentru boala inflamatorie pelvină (BIP), 1699

pentru boala parodontală, 1713 niveluri superioare sigure de aport, 903t pentru infecţii vaginale, 1825 beta-hidroxi beta-metilbutirat (HMB), 537 betaină, 492-493, 1360-1361 beta-sitosteron, 1002f, raportul 1002f al sistemului osta592 1285 Rădăcină Beth (Trillium erectum), 1612 BF (flux de sânge). Vedeți principiile mișcării sângelui (hidroterapia)

Expresia BGA (antigen al grupului sanguin), 361t. Vezi şi grupele sanguine ABO/polimorfism

B. hominis, 525

BHT (hidroxitoluen butilat), 1118 bicarbonat, 297

Bifidobacterii, 471

test bilateral de ridicare a picioarelor, 343 afine. Vezi Vaccinium myrtillus (afine) biliari/acizi biliari, 109f, 218, 426t, 1389f, 1389t, 1392, 1762-1763. Vezi, de asemenea, calculi biliari acizi biliari liberi, 109-110

principii biliare, 5 săruri biliare, 109-110 sistem biliar. Vezi ciclul bilirubină-biliverdin hepatic/sistem biliar, 899 Bilz, FE, 45-46 biodisponibilitate. Vezi un anumit medicament, preparat sau remediu

efectele biochimice ale turbei, 387 hormoni biochimici, 12b bioconcentrare (biomagnificare), 475 biofeedback, 351-352, 1562, 1622 bioflavonoide. Vezi flavonoizi/bioflavonoizi hormoni bioidentici, 1600-1604 dehidroepiandrosteron (DHEA), 1602 endometrioza, 1353 estrogeni, 1600-1601 menopauza, 1601 menoragie, 1612-1613 sindromul premenstrual746-1613 cremă cu progesteron, 1820 testosteron, 1601-1602 analiză biologică, 263 biologice de viață, 47 apă biologică (Kaph), 250-251 apă biologică (apă, Kaph), 250 Biology of Human Starvation, The (Chei), 298 biomarkeri

pentru digestie/absorbție, 213-214 pentru analiza fecală (Vezi analiza fecală) pentru floră/microfloră, 214-218 pentru toxicitatea metalelor, 193-194 pentru activitatea metabolică a microflorei, 217 porfirine ca, 237 porfirine urinare, 234 vitamina K, 11218

Sisteme biomedicale şi alternative de vindecare în America (Baer), 57

biomedicină (medicament standard), 22, 25 terapie prin biorezonanţă, 135 bioritmuri, 386

biotină, 207t, 228, 1167t, 1337, 1789 biotransformare, 9f, 10, 478 tulburare bipolară. Vezi şi tulburări afective; depresie

tulburări de ritm circadian, 1176 descriere, 1163, 1175 dietă şi suplimente pentru, 1175-1176 faza maniacală, 1162 contraceptive. Vezi subcitrat de bismut contracepţie, 1705, 1707 expunere la bisfenol A (BPA), 1729 bifosfonaţi, 1111-1112 migdale amare. Vezi Pygeum africanum (migdale amare)

pepene amar (Momordica charantia), 1339, 1437b, 1733

cohosh negru. Vezi Cimicifuga racemosa (cohosh negru)

suc de curent negru, 1571

piper negru (Piper rotundum), 252

sămânță neagră (sămânță de grație/sămânță binecuvântată), 430-431 ceai negru, 629-630

nuc negru (Juglans nigra), 525 vezical, neurogen, 1073 infecții vezicale. Vezi cistita/cistita interstitiala/sindromul vezicii urinare dureroase

tulburări de sângerare, 776, 1115, 1611t. Vezi și menoragie

buclă oarbă. Vedeți creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire (SIBO)

orbire. Vezi ochi/văz sânge, în medicina Unani, 426t barieră hemato-encefalică, 76, 552 coagularea sângelui, 359 glucoză din sânge. Vezi diabet zaharat (DM); glucoză;

hipoglicemie

expresia antigenului de grup sanguin (BGA), 361t. Vezi și grupele sanguine ABO/polimorfism

curgere de sânge, 431-432

principii de circulație a sângelui (hidroterapia), 328-330

Reflexul trunchiului arterial, 329-330 băi reci și de contrast, 334 circulație colaterală, 329-330 efect derivat, 328-329 creșterea/scăderea ratei fluxului de suflare (BF), 328 efect revulsiv, 328-329 efect reflex spinal, 328-329

tensiunea arterială, 1039. Vezi și hipertensiune arterială

tulburări de tensiune arterială, 121 rădăcină sanguină (Sanguinaria canadensis), 258, 1289,

1713

analize de sânge. Vezi teste de laborator; test sau tulburare specifică

Textura sângelui (xue), 5

Dieta pentru grupa de sânge (BTD), 367

tipuri de sânge. Vezi ABO grupuri de sânge/polimorfism azot ureic din sânge (BUN), 301 analize de sânge. Vezi testarea de laborator a fluxului de suflare (BF), 328

coacăze. Vezi Vaccinium myrtillus (afine) cohosh albastru (Caulophyllum thalictroides), 258, 321, 1612

alge albastre-verzi (Spirulina platensis), 541, 1437b BM (Bacopa monniera), 1196

IMC (indicele de masă corporală), 1638, 1639t, 1724t

BMJ (British Medical Journal), 446

„Infecţii transmise prin acupunctură”, 246 calmarea corpului, 547 diviziuni corporale, 252

indicele de masă corporală (IMC), 1638, 1639t, 1724t sistemele corporale. Vedeţi temperatura corpului organelor/sistemelor corpului. Vezi şi agenţi antipiretici de termogeneză, 815 în timpul postului, 1840 febră, 330-331, 334 hipertermie, 387-388 scădere, 330 măsurarea bazală, 1026 temperatură de veghe pentru predicţia ovulației, 1493b terapii corporale, 214, 27499 400 Bohm, David, 441

os, 289, 631, 759-760, 1109-1113. Vezi şi osteoartrita (OA); osteoporoza

sănătatea oaselor/oaselor, 289, 759-760, 1109-1113. Vezi şi osteoartrita (OA); osteoporoza metoda de fisurare a oaselor, 28 densitatea osoasa, 289 metabolismul osos, 774 senzatia finala os-pe-os, 344

Bonesetters of England, Complete Bonesetter, The, 338-339

senzaţie finală osoasă, 341

bor

funcţii biologice, 613 aplicaţii clinice, 615-616 deficienţă şi simptome, 613-614 descriere şi utilizări, 611 surse alimentare, 612t dozaj, 616 interacţiuni medicamentoase, 617 efecte ale, 617

interacţiuni hormonale, 615 pentru reglarea inflamatorie, 615-616 metabolismul, 612-613 interacţiuni cu nutrienţi, 614 pentru osteoartrita (OA), 615-616, 1656, 1658 pentru osteoporoză, 615, 1671, pentru cancerul pulmonar, 615, 1671, 616 pentru cancerul cervical. artrita (RA), 615-616 surse de, 611-612 toxicologie, 616-617

BOSI (creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire). Vedeţi creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire (SIBO)

Boswelliaserrata (salai guggul gum), 1219, 1544,

1656,1658

medicina botanica

clasificarea ingredientelor active, 95 avantaje ale medicamentelor pe bază de plante, 257 metode analitice, 263 analize biologice, 263 cromatografie, 263 evaluare microscopică, 263 analize organoleptice, 263 analize fizico-chimice, 263 activitate antibacteriană a plantelor, 570, 579, 845 din plante ayvedice, farmaceutice 252-253

descrierea berberinei (Vezi plante care conţin berberină), 280

medicamente din plante şi utilizări tradiţionale, 256t specii pe cale de dispariţie, 657-658

extracte

concentraţia, 263 determinarea calităţii, 262 uscarea, 263 excipienţi, 263 tipuri de, 261-262 creşterea industriei farmaceutice în, 265 medicamente pe bază de plante

avantajele, 257 chineză (vezi medicamente preparate (pe bază de plante) chinezeşti (CPM))

probleme viitoare, 259, 265

pentru sindromul colonului iritabil (IBS), 1561t ca agenţi medicinali, 255 conţinut de oxalat de, 1567b-1568b medicina botanică (Continuare)

rol în medicina botanică, 255-257

vânzări în Statele Unite, 256t

toxic, 264

istoria şi utilizările populare ale plantelor, 257 (Vezi şi plantă specifică după denumirea ştiinţifică sau comună) ciuma neagră şi sifilisul, 258 Medicina galenică, 258-259 utilizarea iniţială a plantelor, 257-258

Materia Medica, 258 mişcări thomsoniene şi eclectice,

259

produse botanice imunomodulatoare, 589 ciuperci (vezi ciuperci medicinale) brevete pentru plante, 259

industria farmaceutică în, 259 acţiuni farmacologice ale plantelor, 257

pregătirea plantelor colectare/recoltare, 262-263 uscare, 262

extracţie, 263 contorsionare, 262 măcinare, 262-263

prescripţie în funcţie de genotip, control de calitate 145t, 264

fitoechivalenţă, 264 extracte standardizate versus tincturi, 264 paşi în înregistrarea formulelor, 264b ştiinţă şi renaştere în, 257

in medicina Unani, 434t

plante sălbatice, 262 botanică (medici Thomsonian profesionişti), 36 tratament de suflare a sticlelor, 1275 extracte de splină bovină, 309 encefalopatie spongiformă bovină (vacă nebune)

boala), 307

funcţia intestinală. Vezi şi fibre alimentare; sindromul colonului iritabil (IBS) fibre alimentare şi, 471 boala inflamatorie a intestinului (vezi boala inflamatorie a intestinului (IBD))

activitatea fosfatazei alcaline intestinale (IAP), 356

mediu bacterian intestinal, 525

funcţia/disfuncţia barierei intestinale, 171, 174t-175t, 175

marginea periei intestinale, afectarea, 213 mucoasa intestinală, rol în apărarea imună a, 470

evaluarea permeabilităţii intestinale (vezi evaluarea permeabilităţii intestinale)

stază/motilitate intestinală, 111

Boyd, William, 316, 365

Expunere la BPA (bisfenol A), 1729

Brahma, 249

creier

fiziologie digestivă, 212

funcţia creierului/creierului. Vezi şi bariera hemato-encefalică

apoptoză în, 106

bor şi, 613

imaginea creierului în scleroza multiplă (SM),

1629f

leziuni cerebrale, 801

activitatea regiunii creierului, 75

dieta şi creşterea, 375

efectele exerciţiului asupra, 289-290

cerinţele energetice normale, 298 coduri de modele de exerciţii, 281

generarea efectului placebo, 75 creier/funcţia creierului (Continuare) efecte hipoglicemie asupra, 1467 cu scleroză multiplă (SM), 1629f convulsii (Vezi epilepsie/tulburări convulsive) vitamina K pentru protecţia, 1116-1117 aminoacizi cu lanţ ramificat, 53837 cancer mamar, 53837-

carotenoizi pentru, 897 enzime pancreatice pentru, 936 postmenopauză, 1590-1591 aportul de soia şi, 1038, 1819

boala de san. Vezi cancer mamar; boala fibrochistică a sânilor

alaptare/alaptare, 302, 573, 760, 839, 1061, 1214

fluxul de respiraţie, conştientizarea focală a, 349 niveluri de hidrogen în respiraţie (BHL), 367, 1772 respiraţie. Vezi exerciţii de respiraţie pentru plămâni/sistem respirator, 547-548, 1203, 1299 testarea respiraţiei. A se vedea, de asemenea, sub creşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO) pentru hidrogen, 108 Testarea toleranţei la lactoză (LTT), 187-188 Testul respirator la lactuloză, 110, 171 pentru metan, 108 Supracreşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO), 110-111 rezultate fals-pozitive-negative11, rezultate false-111111 hidrogen versus metan, 110 interpretare, 110 când trebuie luat în considerare, 109b

uree, 215

Scurt test de screening al dependenţei de alcool din Michigan, 1182t

British Herbal Pharmacopeia, 264-265 British Journal of Medicine, 320 British Medical Journal (BMJ), 446

„Infecţii transmise prin acupunctură”, 246 antibiotice cu spectru larg, 892 bromelaină

pentru îmbătrânire, 621-622

pentru sinuzita bacteriană, 1261

pentru cancer, 622

pentru tulburări circulatorii, 622 aplicaţii clinice, 621-624 descriere, 620 pentru tulburări digestive, 622 dozare, 624 interacţiuni medicamentoase, 624 pentru dismenoree, 622 absorbţie sau resorbţie enterală, 621 factori care efectuează activitatea, 621, 621, 621, grade de suplimente imune. 622-623 pentru infecţii, 623 pentru boli şi afecţiuni inflamatorii, 623-624

pentru boala inflamatorie pelvină (BIP), 1699, 1701

pentru pneumonie şi bronşită, 1274 pentru tulburări respiratorii, 624 pentru artrită reumatoidă (AR), 1777 efecte secundare şi contraindicaţii, 624 pentru debridarea/arsura pielii

răni, 624

pentru terapia enzimatică sistemică, 621

pentru vene varicoase, 1834

bronşită

suflare sticle si conducte de sare pentru, 1275 diagnostic, 1271

dietă şi suplimente pentru, 1274—1275 expectorante pentru, 1273, 1275 mucolitice pentru, 1274-1275 consideraţii/abordări terapeutice, 1273-1275

vitamine pentru, 1274 Brooklyn Light and Water-Cure Institute, 40 ţesut de grăsime maro, 1642-1643 hidroliza la marginea pensulei, 356 BTD (Dieta pentru tipul de sânge), 367 hrişcă, 1391

Budden, RA, 54-55 Budism, 4-5, 349 Buell, Paul, 244

Buletinul Bolilor Reumatice, 299 BUN. Vezi azotul ureic din sânge (BUN) Biroul de cercetare economică şi de afaceri

(BEBR), 53-54

Burkitt, Denis, 375-376, 469 senzaţie de arsură, 207t arsuri, 580-581, 624, 650, 838 pietre de bushite, 1571

mătură de măcelar (Ruscus aculeatus), 1758, 1834 unt (Petasides hybridus), 1621, 1623 hidroxitoluen butilat (BHT), 1118, 1810

C

varză, 1289, 1545, 1705 CAC (ciclul acidului citric), 227 caşexie, 756-757

Cactus grandiflorus, 1462 expunere la cadmiu, 193-194, 477t ester fenetilic al acidului cafeic, 600 aport de cafeină, 538-539

cofeinism, 1166 depresie şi, 1166 tratament cu calculi biliari şi, 1391 glaucom şi, 1397 virusul hepatitei C şi, 1412 hipertensiune arterială şi, 1453-1454 în sarcină, 1727 pentru nutriţie sportivă, 538-539 managementul stresului şi calcificarea sistemului cardiovascular,111348

calcifilaxie, vasculară, 1113-1114 calcitriol. Vezi vitamina D2/calcitriol calciu, 201, 207t

cauzele deficienţei, 184-185 conţinut în alimente din soia, 1670t tulburări legate de dezechilibru, 1664 excreţie de, 1565t pentru infertilitate feminină, 1506 analize minerale de păr pentru, 151 hipertensiune arterială şi, 1452 pentru hipertiroidism/boala Graves, boala inflamatorie intestinală (IB42462), inflamatorie interacţiunea borului cu, 614 formarea pietrelor la rinichi şi, 1569 pentru pietre la rinichi, 1571 pentru osteoporoză, 1670, 1673 pentru sindromul premenstrual (PMS), 1744 homeostaza calciului, 893 formarea oxalat de calciu, 10761 fosfat de calciu, 10761, fosfat de calciu pietre, 1571 calculi, renali. Vezi pietre la rinichi calicivirusuri, 382

California Acupuncture Board, 243 calorii (căldură), 167, 167t cheltuială calorică în exerciţiu, 282 calorii restricţie, 1391, 1689 calprotectin, 214-215, 215t, 218b CAM. Vezi medicina complementară şi alternativă (CAM)

Camellia sinensis (ceai verde), 540, 627, 629-630, 900, 1218

pentru efecte anticancerigene, 629, 899-900 pentru sănătatea oaselor, 631

pentru boli cardiovasculare şi hepatice, 628t, 630-631

catechine, 628f, 899-900, 1673 pentru displazia cervicală, 1289 aplicaţii clinice, 629-631 descriere, 627 dozaj, 631 interacţiuni medicamentoase, 631 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1548 pentru bolile cavităţii bucale, osteoporoza, osteoporoza, 16316721 pentru boala Parkinson (PD), 1690, 1692 pentru boala parodontală, 1713 farmacologie, 628 efecte fotoprotectoare, 631 pentru nutriţie sportivă, 540 toxicologie, 631 pentru programe de slăbire, 631

Campylobacter jejuni, 382, 1482 Ca-Na2-EDTA, 196t

Purici canadian (Erigeron canadensis), 1612 studii canadiene, 56b, 271 cancer. Vezi şi agenţi cancerigeni

Grupe sanguine ABO şi cancere de sân/ginecologie, 362 cancer colorectal, 363 receptor al factorului de creştere epidermic (EGF-R), 362

elaborarea inadvertentă a antigenelor grupelor sanguine, 361-362

afecţiuni maligne orale, 363 cancer pancreatic, 362 cancer de piele, 363 antigen Thomsen-Friedenreich (TFA), 361-363 alchilgliceroli pentru, 551-552 agenţi anticancerigen

berberină, 815 antioxidanţi pentru, 904-905 apoptoză şi mitoză echilibru/dezechilibru în, 105, 106f. (A se vedea, de asemenea, apoptoza) expresia antigenului de grup sanguin (BGA) în, 361t apărarea organismului împotriva, 115 medicamente botanice pentru (vezi anticancer

botanice) sân (Vezi cancerul de sân) caşexie legată de, 799 de col uterin, 616 chimioterapie (Vezi chimioterapie) cancer colorectal, 362t control, prin apoptoză, 103-105 efectele rugăciunii asupra, 441-442 exerciţiu pentru, 289-2963, Kaposi's, 103-105 leucemie, 1061 plămân, 897

cancer (continuare)

metastaze, 688 alchilglicerol metoxi-substituit pentru, 552 din cavitatea bucală, 207, 207t, 363, 1574 ovarian, 362

antigen asociat pancarcinomului, 361-363 studii de prevenire, 605-607 prostată (vezi sub prostată) quercetină pentru, 774

radioterapie pentru, 635, 798-799 factori de risc, 629-630 silimarină pentru, 901 carcinom cu celule scuamoase, 362 extracte de timus pentru, 311 vitamine pentru, 895-896, 1115-1116 stabilizarea greutății cu, 756-3757757, Cancer Causes albicans (candidoză), 157, 217, 228, 230, 477, 484

Allium sativum (usturoi) pentru, 570 dermatită atopică (eczemă) și, 1247-1248 diagnostic de candidoză, 967 profil pacient, 1297b chestionar pentru, 463, 966-970, 967t cronică, 462-467 cauze cronice, sindrom de oboseală și oboseală (FSC46) 1297 ciclu de, 465f diagnostic de, 463 factori predispozanți, 463b abordare terapeutică, 467 declanșatori, 465b profil tipic pacientului, 463b

etiologie, 1297b

în tractul gastrointestinal, dermatită atopică (eczeme), 1248

Tratamentul HIV/SIDA și, 1432-1433 urticarie (urticarie) și, 1810-1811 vaginal, 608 sindrom de drojdie, 463 canabis (marijuana)

infertilitate feminină și, 1502 infertilitate masculină și, 1524 pentru scleroza multiplă, 1633 în sarcină, 1728

Canon de Medicină, 244

Cape aloe. Vezi Aloe vera (Cape Aloe) fragilitate capilară, 776, 998 acid capric, 128 acid caprilic, 466

Capsella bursa pastoris (poșetă de cioban), 1612 Capsicum frutescens (cayenne și ardei iute/capsaicină) pentru tratamentul astmului, 1218 compoziție chimică, 633, 634f denumiri comune, 633 descriere, 633 dozaj, 635 635 interacțiuni medicamentoase, antecedente și preparate orale 63, 63 utilizări populare 636 farmacologie, 633-634 preparate topice, 634-635 artrită, 635 dureri de cap în cluster, 635 neuropatie diabetică, 635 dureri bucale, 635 nevralgie postherpetică, 634 dureri postmastectomie, 634-635

Capsicum frutescens (Continuare)

prurit ani, 635 psoriazis, 635 nevralgie de trigemen, 634

toxicologie, 636

pentru vene varicoase, 1834 senzație capsulară, 341 senzație capsulară, 342 carbohidrați

conversie în grăsime, 742f

și detoxifiere, 480

gută și, 1403 hipoglicemie și, 1468—1469 metabolismul, 1568 nedigerabil, 213 reducerea aportului, 1391 managementul stresului și, 548 diabet de tip 2 și, 1326 testul carboxifluorescein succinimidil ester (CFSE),

162b

cancerigeni

benzen (vezi benzen)

chimic, 115, 115t

metabolismul, 893 p-hidroxifenilacetat, 230 carcinoame, orale, 207, 207t agenţi cardiotonici, 1148—1149 boli cardiovasculare

Grupe sanguine ABO şi, 360—361 sindrom coronarian acut, 752—753 acid alfa-lipoic pentru, 898 angină (vezi angina pectorală)

calcificare în sistemul cardiovascular, 1113-1115

Camellia sinensis (ceai verde) pentru, 628t, 630-631 insuficienta cardiaca, 687

carotenoide pentru, 897

Centella asiatica (gotu kola) pentru, 652 insuficienţă vasculară cerebrală, 784t efectele rugăciunii asupra, 441-443

insuficienţă cardiacă (vezi insuficienţă cardiacă congestivă (CHF)) infarct miocardic (IM), 641, 752-753, 1144

ischemie miocardică, 79

enzime pancreatice pentru, 936-937 procese patologice ale grupelor sanguine ABO şi, 360-361

insuficienţă arterială periferică, 785-786 boala arterială periferică (PAD), 360 prevenirea, 607

quercetină pentru, 900

boala Raynaud, 787

tromboză, 360, 1115 insuficienţă venoasă, 652, 776, 998

tromboembolism venos (TEV), 360, 1588 accident vascular cerebral vertebrobazilar (VBS), 342

vitamine pentru, 895-896 exerciţii cardiovasculare, 283-284 sistemul cardiovascular. Vezi şi inima

atitudine şi, 89

Coleus forskohlii, 687

flavonoide, 900

Ginkgo biloba, 784t

hipotiroidism, 1474

Efectele antrenamentului pe intervale asupra, 288-289 resveratrol, 901

efectele vasoreglatoare ale Ginkgo biloba (arbore de gingko), 782t

vitamina K pentru, 1113-1115

CARET (Caroten and Retinol Efficacy Trial), 606 Carnegie Foundation, 39 carnitina, 493-494 carnitina/L-carnitina

pentru SIDA, 644-645

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1184 pentru angină, 1201 pentru angină şi recuperare din infarct miocardic, 641-642

pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), 645

biosinteza, 638, 639f pentru boli cardiovasculare, 641 pentru boala celiacă, 642 pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1299-1300

pentru boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 644

aplicatii clinice, 640-645 pentru afectiuni de care beneficiaza, 640b pentru insuficienta cardiaca congestiva (CHF), 641-642, 1305

stări de deficienţă, 639-640, descriere 640b, 638 pentru diabet, 643-644 dozare, 645 pentru sindromul Down, 643 interacţiuni medicamentoase, 645 pentru erori de metabolism aminoacizilor, 645 pentru infertilitate feminină, 1503 pentru HIV/SIDA, pentru boală 114382b, hipertiroidism, 114382b 1461-1462

pentru boli de rinichi şi hemodializă, 643

pentru boli hepatice, 644

pentru numărul scăzut de spermatozoizi/scăderea motilităţii spermatozoizilor,

644

pentru infertilitate masculină, 1528, 1530 pentru tulburări de memorie, 642-643 metabolismul, 638-639 pentru distrofii musculare, 644 ca nutrient, 640 pentru îmbunătăţirea performanţei şi ameliorarea oboselii, 642

pentru boli vasculare periferice, 642 funcţii fiziologice ale, 639 pentru protecţie împotriva toxicităţii medicamentoase, 645 rolul, 639f sinteza, 494f toxicologie, 645

Caroten and Retinol Efficacy Trial (CARET), 606 caroteni/carotenoizi

activitate antioxidantă, 605t, 897 beta-caroten (vezi beta-caroten) pentru studiile de prevenire a cancerului, 605-607 prevenirea bolilor cardiovasculare, 607 carotenoizi ca antioxidanţi, 897 carotenoizi ca modificatori ai răspunsului celular, 897 aplicaţii clinice, 605-608 surse de distribuţie a ţesuturilor umane, 605-608 surse alimentare comerciale 562 de, 604t doze, 608 interacţiuni medicamentoase, 608 pentru îmbunătăţirea imunităţii, 607-608 sprijin imun prin, 518-519 licopen, 1575 metabolism de, 603-604 carotenoide non-provitamina A, 603t

caroteni/carotenoizi (Continuare)

prezentare generală, 602

pentru tulburări de fotosensibilitate, 608 roluri fiziologice ale, 604-605, 605t carotenoide cu provitamina A, 603t toxicologie, 608, 1130 pentru candidoza vaginală, 608 vitamina A (vezi vitamina A) sindromul tunelului carpian (CTS), 1972, 1978, 1978, 1978, 1978 anatomia tunelului carpian, 1277 diagnostic, 1277-1278 diagnostic diferenţial, 1278 istoric, 1278 examen fizic, 1278 teste pentru, 1278

dietă şi suplimente pentru, 1279-1280 ergonomie pentru, 1279 etiologie, 1277 hidroterapie pentru, 1279 terapie cu laser de nivel scăzut (LLLT) pentru, 1279 manipulare manuală pentru, 1279 medicamente pentru, 1279 pentru uşoară/moderată, 1279-1278 factori de risc şi frecvenţă atele pentru, 1278-1279 chirurgie pentru, 1279 consideraţii/abordări terapeutice, 1278-1279

ultrasunete terapeutice pentru, 1278 yoga şi stretching pentru, 1278 Carroll, Otis G., 328 Carroll testing, 135 Carson, Rachel, Silent Spring, 19 Dualism cartezian, 3 Cassedy, JH, 55 extract de ricin (Ricinus communis), 381 packs, catala 181, ulei de castor 181 cataractă, 896

legate de diabet, 1341

senil, 1791

antioxidanţi pentru, 1792-1793 medicamente botanice pentru, 1794 descriere, clasificare, etiologie, 1791-1792

diagnostic, 1791 formarea, 1792, 1794 suplimente nutritive, 1793-1794

Vaccinium myrtillus pentru, 1082

vitamina C pentru, 896 catechine. Vezi Camellia sinensis

(ceai verde) catecolamină, 75, 1172f cateterism, 1073 Caulophyllum thalictroides (cohosh albastru), 258, 321, 1612

cauze. Vezi etiologia sub o anumită afecţiune sau tulburare

cauterizare, 431-432 dietă pentru om cavernist, 396t piper cayenne. Vezi Capsicum frutescens (cayenne şi ardei iute/capsaicină)

CBC. Vezi testarea de laborator CCK (colecistochinină), 1642 CCK-4 (tetrapeptidă colecistochinină), 290 CD. Vezi boala Crohn (CD)

CDC. Vezi CDP-colina de la Centers for Disease Control (CDC). Vezi citicolină (CDP-colină)

CDSA (analiza cuprinzătoare a scaunului şi a sistemului digestiv),

463 Ceanothus americanus (rădăcină roşie), 1818 boala celiacă, 1281—1282 afecţiuni asociate, 1282 chimia proteinelor cerealelor, 1281 descriere, 1281—1282 diagnostic, 1281, 1283 dieta şi suplimente pentru, 1283 etiologie, căderea părului, la femei, 1283 1408 evaluarea permeabilităţii intestinale, 171 enzime pancreatice pentru, 1283 răspunsul pacientului la tratament, 1283 resurse pentru pacienţi, 1283 supra-creştere bacteriană a intestinului subţire (SIBO) cu, 108

efectele sistemice ale, 1282 taxonomia boabelor, 1282f consideraţii/abordări terapeutice, 1283

ceas ciclului celular, 114 cicluri celulare, 114-115, 115f-116f, 115t moarte celulară. Vezi diferenţierea celulelor de apoptoză, 1109 markeri de celule, 359

tulburări ale membranei celulare, 782f, 782t celobioză, 173

proliferare celulară, 115, 924 modificatori ai răspunsului celular acid alfa-lipoic, 898 carotenoizi ca, 897 implicat în inflamaţie, 167t vitamina C, 896 vitamina E, 897 separare celulară, 103f analiza de semnalizare celulară despre, 114 ciclu celular, 114-115 aplicaţii clinice, 1115 proteine de semnalizare celulară, 1109 testarea variabilităţii dimensiunii celulei, 135-136 imunitatea celulară, intervenţii celulare 162t, 13 semnalizare celulară, 286 celulita, 651

Centella asiatica (gotu kola), 1834

pentru anxietate, 652

pentru arsuri, 650 pentru celulită şi stria gravidarum, 651 compoziţie chimică, 649, 650f pentru ciroza hepatică, 651 aplicaţii clinice, 650-652 denumiri comune, 649 descriere, 649 dozaj, 652 interacţiuni medicamentoase, 652, 656, istoric şi utilizare folk. 651 pentru lepră, 651

pentru funcţia mentală şi calitatea vieţii, 651-652

pentru cistita nebacteriană, 1315 pentru boala parodontală, 1713 farmacologie, 650, 650b pentru sclerodermie, 652 rezumatul condiţiilor pentru, 651t toxicologie, 652

Centella asiatica (Continuare)

pentru tulburări venoase şi microcirculatorii, 652 pentru vindecarea rănilor, 652

Centers for Disease Control (CDC) evaluarea substanţelor chimice de mediu de către, 266-267

Fişă informativă privind interacţiunea genă-mediu, 143 recomandări de imunizare în timpul sarcinii, 1725b

prevenirea bolilor de origine alimentară, 382

expunerea la toxine, 272

sistem nervos central (SNC), 80, 126-127 ischemie cerebrală, citicolină (CDP-colină) pentru, 669-670

insuficienţă vasculară cerebrală, Ginkgo biloba (arbore de gingko), 783

CERN (Organizaţia Europeană pentru Nuclear

Cercetare), 441

ceruloplasmina, ca antioxidant, 894 cancer de col uterin, 616

compresie cervicală, 343

evaluarea distracţiei cervicale, 343

displazie cervicală

medicamente botanice pentru, 1290

Camellia sinensis (ceai verde) pentru, 1289

descriere, 1285

diagnostic, 1285

dieta si suplimente pentru, 1287-1290 tratament escarotic pentru, 1289

virusul papiloma uman (HPV) (vezi virusul papiloma uman (HPV))

pentru leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut pentru, 1291

protocol naturist, 1290

suplimente nutritive, 1290

factori de risc, 1286t

fum de tutun, 1286-1287

considerații/abordări terapeutice, 1287-1291

pachet de epuizare vaginală (pachet vag), 1057, 1289 zinc pentru, 1289

tratament escarotic cervical, 1838

evaluarea poziției cervicale, 1493b

tensiunea rădăcinii cervicale, 343

evaluarea rotației cervicale, 343

CFS. Vezi sindromul de oboseală cronică (SFC)

Testul CFSE (carboxifluorescein succinimidil ester), 162b

Chamaelirium luteum (helonia), 1612

Chamaelirium luteum (helonia, rădăcină falsă de unicorn), aplicații clinice, infertilitate feminină, 1508

musetel, 1555

canale (puncte și meridiane), 245

Punctele reflexe ale lui Chapmann, 400-401

arbore cast. Vezi Vitex agnus castus (arbore cast sau boabe)

CHD (boală coronariană), 1588-1590 cheiloză, 206, 207t

terapia de chelare, 482, 1203

Chelidonium, 274

analiză chimică, 263

apoptoză chimică, 103-105

competitori chimici, 478

compoziția chimică a plantelor. Vedeți o anumită plantă după denumirea științifică sau comună

efectele chimice ale hidroterapiei, 328

Sensibilitate chimică (Rea), 274

standarde chimice în homeopatie, 95 structuri chimice. Vezi un anumit medicament, preparat sau remediu

toxine chimice, 475. Vezi şi porfirine urinare chemopreventers, 378, 900-901 chimioterapie. Vezi şi cancer

agenţi chimioterapeutici ca toxine, 172 evaluarea permeabilităţii intestinale, 172 evaluarea permeabilităţii intestinale şi, 172 dureri bucale de la, 635

paclitaxel (vezi Taxus brevifolia (Tisa Pacificului)) efecte secundare ale, 635, 798-799, 1059 Taxus brevifolia (Tisa Pacificului) pentru, 1059 cireşe, 1404

cireaşă. Vezi Withania somnifera (ashwagandna sau cireş de iarnă)

CHF. Vezi naşterea cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF). Vezi copii de travaliu/naştere. Vezi şi procesul de îmbătrânire; sugari

formarea cataractei în 1794

dureri de cap cronice, 827-828

infecţii ale urechii în (Vezi otită medie) procedura de dietă de eliminare pentru, 397 post pentru, 302 giardioză în, 525 dureri de cap în, 827-828 aportul ideal de apă, 1141 diaree infecţioasă în, 1485-1486 cu boală inflamatorie intestinală (IBD)

scăderea febrei în, 330

expunerea la pesticide, 379 suport vitamina K, 1112-1113

Ardei iute. Vezi Capsicum frutescens (cayenne şi ardei iute/capsaicină)

ginseng chinezesc. Vezi Panax ginseng

(ginseng coreean)

Medicina chineza, 3, 4t

acupunctura (Vezi acupunctura) texte clasice, 244

comparativ cu medicina Unani, 421t-422t pentru virusurile hepatitei, 1414-1415 preparate pe bază de plante în, 264-265, 1361-1362 (Vezi şi medicamente botanice în condiţii sau tulburări specifice)

cronologie istorică, 244

patologia umorală în, 5

originile, 4

principiul contrariilor în, 5

Medicina Tradiţională Chineză (MTC), 4, 243t

pentru urticarie (urticarie), 1811, 1813

Conceptul Yin şi Yang, 5

Medicina Chineză pe Muntele de Aur (Buell), 244

Medicamente preparate (pe bază de plante) chinezeşti (CPM), 657-658. Vezi, de asemenea, adulterante de medicina botanica, specii pe cale de disparitie si standarde, 657-658

ghid de dispensar, 658

doze, 657b formulări şi preparate, 656-657 piaţa globală pentru, 656 prezentare generală, 655-656

Chionanthus, 274

terapia chiropractică, 6, 275. Vezi şi manipularea sindromului de tunel carpian, 1279 istoricul, 52

Colegiul Chiropractic din Los Angeles, 54 Principiile lui Palmer, 44 tradiţionale, 49-50

Chlamydia trachomatis, 1696t chlorella, 273 clorură, 201 pesticide clorurate, 269, 271—272 clorofilă, 1611, 1826 colecalciferol. Vezi colecistita vitamina D£/calcitriol, 816—817 colecistokinina (CCK), 1642 tetrapeptida colecistokinină (CCK-4), 290 colelitiază, 855 coleretice, 1392 temperamentul coleric, 426t colestaza, colesterolul, 11742b, 11742b 359

agenţi de scădere, 571—572 pentru gestionarea diabetului, 1340—1341 Silybum marianum (ciulin de lapte), 1028 Zingiber officinale (ghimbir), 1148 factori de risc pentru calculi biliari, 1388—1390 colină, 1360-1361, 1360-1361, 1360-1361, 137322 (flexiatre, 1372) urticarie, 1805 sulfaţi de condroitină, 494, 1654 sulfaţi de condroitină, sulfat de glucozamină, 494 Christian Science, 40 cromatografie, 263 crom

analiza mineralelor de păr pentru, testul de eliberare a crom-51 151, suplimentarea cu crom 162b

acnee vulgară/acnee conglobată, 1158 depresie, 1169, 1175 managementul diabetului, 1335 glaucom, 1397-1398 hipoglicemie şi, 1470 obezitate, 1648

Boli cronice (Hahnemann), 317 populaţie de celule apoptotice din sindromul de oboseală cronică (CFS), 104f medicamente botanice pentru, 1300 respiraţie, postură, lucru corporal pentru, 1299-1300 consiliere pentru, 1300 definiţie, 1293-1294b descriere, 12 definiţie şi criterii 1293-1294 diagnostic, 1293

analiza semnalizării celulelor, 115 frecvenţa simptomelor, 1294t anomalii imunologice pentru, 1294b simptome sistemice cu şi fără giardioză, 525t

dieta si suplimente pentru, 1298-1300 diagnostic diferential, 1295, 1295b necesar de energie pentru, 483, 1298, 1300 etiologie, 1294-1295, 1295b

anomalii ale sistemului imunitar, 1294-1295

agenţi infecţioşi, 1294-1295 factori fizici şi psihologici, 1295 exerciţiu pentru, 1299 limfocite din sângele periferic în, 115 creşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO) cu, 108

consideraţii/abordări terapeutice, 1295-1300

Medicina Unani, 433 de probleme de sănătate subiacente, 1296-1298 boli cronice

punctul de vedere al medicinei convenţionale, 67

boală cronică (continuare)

ca eşec al încercării de vindecare, 65

în modelul naturist, 26 răspunsul adaptiv şi, 24b rolul mediului în, 24b inflamaţia subclinică şi 26b boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC),

24b, 289

encefalopatie cronică toxică (CTE), 269

Crizantema parthenium. Vezi Tanacetum parthenium (feverfow)

Biserica Scientologiei, 274 chim. Vezi cicatrizante pentru intestinul subţire, 699 fumatul de ţigări. Vezi fumatul (tutun) Cimicifuga racemosa (cohosh negru)

compoziţie chimică, 660

cimigenol, 661f formononetin, 661f

aplicaţii clinice, 661-663

denumiri comune, 660 descriere, 660 dozaj, 663

interacţiuni medicamentoase, 663

pentru infertilitate feminină, 1507, 1509

istorie şi uz popular, 660

pentru menopauză, 661-663, 661t-662t, 1597, 1604

farmacologie, 660-661

toxicologie, 663

Cina, 322

Cinchona officinalis (coarţă peruană), 314-315

Cinnamomum verum, 1612, 1758

ritmuri circadiene, 115 circulaţie, 329, 332, 652

ciroză, 201, 651, 816-817, 1028 ciroză hepatică, Centella asiatica (gotu kola), 651 cis-aconitate, 227

citicolină (CDP-colină)

pentru boala Alzheimer şi demenţă, 668 pentru controlul apetitului şi saţietate, 671-672 biodisponibilitate/farmacocinetică, 665-667 structura chimică a, 666f

colină versus, 665

aplicaţii clinice, 667-670 interacţiuni medicamentoase, 672

pentru sănătatea ochilor şi funcţia vizuală, 670-671 pentru boli infecţioase, 671-672 pentru învăţare şi memorie, 667-668 mecanism de acţiune, 667

pentru sănătatea mintală, 672

căi metabolice pentru, prezentare generală 666f, 665

pentru boala Parkinson, 668-669

siguranţa şi dozajul, 672

pentru accident vascular cerebral şi ischemie cerebrală, 669-670

pentru abuz de substanţe, 671

pentru leziuni traumatice ale capului, 670

citral, 869f

citrat, 227, 1569, 1571 ciclul acidului citric (CAC), 227 flavonoide citrice

absorbţia, 774-775 compoziţie chimică, 773 forme comerciale, 777 farmacologie, 774 claudicaţie, intermitentă, 1468 aplicaţii clinice. Vezi sub anumit medicament, preparat sau remediu

dezechilibre clinice, în modelul medicinei funcţionale, 10-11

studii clinice, 94-98

terapie combinată, 96 controale şi orbire, 97 individualizarea tratamentului, 95-96 efecte de vindecare nespecifice, 96-97 rezultate şi măsuri, 97 standardizare, 94-95 modele de practică integrală, 97-98 sindromul clădirii închise (bolnav), 266 specii de Clostridium, 171

C. difficile, 215, 217, 1482, 1488 tulburări de coagulare, 1115 trifoi (Trifolium praetense), 1598 metabolismul cobalaminei, 492f cobalt, 201 surditate cohleară, 785 cacao, 900, 1727569 ulei de cod de cod Codex. Vezi alchilglicerine coenzima A, 494 coenzima Q10, 494 coenzima Qw (ubichinona), 227-228, 494, 495f, 677, 1300, 1692

absorbţia şi farmacocinetica

din, 676

pentru SIDA, 681

pentru angină, 1201-1202 ca antioxidant, 897-898 pentru ca antioxidant, 677 pentru cancer, 679

pentru protecţia chirurgiei cardiace, 679

pentru cardiomiopatie, 678

pentru boli cardiovasculare, 678

pentru sindromul de oboseală cronică

(CFS), 1299

aplicaţii clinice, 677-681 forme comerciale şi dozaj, 676-677 pentru insuficienţa cardiacă congestivă (CHF), 678-679, 1305-1306

stări deficitare, 675-676

pentru diabet zaharat (DM), 680 interacţiuni medicamentoase, 681-682 pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1363 pentru infertilitate feminină, 1504 pentru ataxia Friedrich (FRDA), 680-681 pentru HIV/SIDA, 1433b pentru hipertensiune arterială, 679 pentru hipertensiune arterială şi, pentru funcţia imună, 679 pentru imunitatea masculină 680, 1528-1530 pentru migrene, 1619, 1623 pentru distrofie musculară, 681 prezentare generală, 675-677 pentru boala Parkinson, 680 pentru boala Parkinson (PD), 1689-1690 pentru îmbunătăţirea performanţei, 679-678

pentru boala parodontală, 1712 niveluri plasmatice în funcţie de doză, 677t efecte secundare, 681

pentru antiîmbătrânire locală, 681 pentru expunerea la toxine, 681 coenzime, nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH), 1690, 1692 terapie cu cofactori, 1554-1555 aportul de cafea, reducerea aportului, pentru tratamentul calculilor biliari, 1391

terapii cognitiv-comportamentale, 1298 pentru ADHD, 1255

pentru probleme de comportament, 1164, 1298 pentru managementul durerii, 349

terapie cognitiv-comportamentală, 91, 349, 1164, 1255, 1298

funcţia cognitivă, 88, 268-269, 290, 922-923, 1040, 1143,1332, 1591-1592

mediatori cognitivi ai bolii, 12b strategii cognitive

managementul durerii, 349

Cohen, Wilbur, 54-55 cohosh. Vezi Caulophyllum thalictroides (cohosh albastru); Cimicifuga racemosa (cohosh negru)

Colchicum autumnale (crocus de toamnă/şofran de luncă), 1402

comprese reci, 1463

urticarie rece, 1805-1806

Coleusforskohlii (forskolin), 539

pentru tratamentul astmului, 1219 pentru metastaze canceroase, 688 pentru afecţiuni cardiovasculare, 687 compoziţie chimică, 685 aplicaţii clinice, 686-687 descriere, 685 dozare, 688

interacţiuni medicamentoase, 688

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1362 antecedente şi uz popular, 685 pentru hipotiroidism, 687

pentru îmbunătăţirea sistemului imunitar, 688 pentru afecţiuni inflamatorii, 686-687 pentru malabsorbţie şi tulburări digestive, 687 farmacologie, 685-686

pentru nutriţie sportivă, 539 toxicologie, 688

colita. Vezi colita ulceroasă (CU)

Colaborare pentru sănătate şi mediu, 475 matrice de colagen a membranei parodontale, 1711 suport pentru matrice de colagen, 774 circulaţie colaterală, 329-330

Collins, F. W, 47, 51-52

Collinsonia canadensis (rădăcină de piatră), 1758 irigarea colonului, 274 cancer colorectal, 363, 1588

vedere color, 209. Vezi şi testul de adaptare rapidă la întuneric (RDAT)

colposcopie, 1290 terapii combinate

evenimente adverse în, 96 terapie antioxidantă/botanică, 1414 balneologie cu alte terapii, 386 abordare combinată Berkson antioxidantă, 1416

pentru cataractă, 1792-1793

pentru tuse, 433 combinaţii de enzime, 934b, 937t pentru tratamentul infertilităţii feminine, 1492 pachet complet de baie şi turbă, 392 formula Hachimijiogan, 1794 combinaţii de plante (Sinupret), 1681-1683 preparate din plante în, pentru boli de epilepsie, 1683

pentru HIV/SIDA, 1430 hidroterapie şi alte terapii, 386 5-hidroxitriptofan (5-HTP) cu L-tirozină, 824

remedii, 97-98

Samyoga (combinaţii de medicamente), 252-253 terapii combinate (continuare)

Sho-saiko-to, 1415

Formula lui Turska, 1352-1353

pentru fibromul uterin (vezi sub fibroame uterine) vitamina K1 sau 2 cu anticoagulant, 1115 vitamina K2 şi bifosfonaţi, 1111-1112 vitaminele K şi D, 1111

comfrey (Symphytum officinale), 1415, 1545 Commiphora mukul (mukul myrrh), 691-692 efecte anticancerigene, 692

efecte antiinflamatorii, 691-692 compoziţie chimică, 690 descriere, 690 dozaj, 692 interacţiuni medicamentoase, 692 guggul guggul (sau guggulu), 690-691, 691f istorie şi utilizare populară, 690-691 tulburări lipidice, 691-691 pacienţi cu comunicare comună, toxicologie, cold 696, 692

stil explicativ, 88-89

în modelul matricei de medicină funcţională, 15-16 linii directoare pentru îmbunătăţire, 551b dezechilibre în, 10 ascultare, 78 subliminale, 70

sănătatea comunităţii. Vedeţi preocupările de sănătate publică şi comunitară

medicina complementară şi alternativă (CAM), 2 despre, 2

în medicina actuală, 6 creştere a, 6-7 rezistenţă la cercetare în cadrul, 93 stadii de evoluţie a, 6 instrumente pentru integrarea, 6-7, cascada complementului 7b, 161 proteine complement, 164 Complete Bonesetter, The, 338-339 analiză cuprinzătoare a scaunului şi digestiv (CDSA),

463 comprese (hidroterapie), 332-335

alternarea caldă şi rece, 333 comprese şi pachete reci, 333 comprese calde şi fomentări, 333 încălzire, 333

evaluarea compresiei, 343 tomografie computerizată (CT scan), 12 răspunsuri condiţionate, 79-81 condilomata acuminată, 1755 condilomata lata (negi anogenitali), 1755 coniflor. Vezi Echinacea angustifolia (conifloră violet cu frunze înguste)

insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), 641 medicamente botanice pentru, 1306 cauze şi efecte ale, 1303 diagnostic, 1303-1304 dieta şi suplimente pentru, 1304-1306 factori precipitanţi sau exacerbatori, 1304b etape ale, 1304t consideraţii terapeutice-1304, 1304

conizare, 1290 conjunctivită, 1396t ţesut conjunctiv, 650b conştiinţă, 77b, 82, 440 Consorţiul Colegiilor Medicale Naturopatice, 20-21

constipaţie

Igiena interioară: constipaţia şi urmărirea sănătăţii în societatea modernă (Whorton), 48

Tilden on, 47 hidroterapie constituţională, 27-28 concept de constituţie, 95-96 alimente contaminate, 382 medicină contemporană, 15 contracepţie

Aloe vera (Cape Aloe), 583 dispozitive intrauterine, 1700 contraceptive orale, 151, 1287, 1700 boabe de tisa, 1060

medicina convenţională, 66

evaluare în, 12

boli cronice în, 67 relaţie de vindecare în, 15 utilizare placebo în, 69 convulsii convulsive, 1355, 1356b. Vezi şi epilepsie/

tulburări convulsive Cook, Gray, 281 Cooper, Kenneth, 288 cupru, 201

ca antioxidant, 894

pentru displazia cervicală, 1289 analiză minerală a părului pentru, 151 pentru HIV/SIDA, 1432b interacţiunea borului cu, 614 pentru osteoartrita (OA), 1656, 1658 pentru boala parodontală, 1712 pentru artrita reumatoidă (RA), nivel de cupru sigur, 19776 suplimentare, pentru osteoporoză, 1671 raport cupru:zinc, 1289 raporturi cupru/zinc, 201 Coptis chinensis (fil de aur), 466

compoziţie chimică, 814 descriere, 813

farmacologie (vezi sub plante care conţin berberină)

pentru infecţii cu protozoare, 525 dezechilibre clinice de bază, 9f, 11f cornee, 1396t boala coronariană (CAD), 146 boala coronariană (CHD), 441, 1144,

1588-1590 terapie cu corticosteroizi

utilizarea pe termen lung a, 24b

pentru artrita reumatoidă, 1773 suport de vitamina K pentru, 1112-1113 cortizol, impactul asupra sistemelor corpului, 76 intelectul cosmic (Mahad), 249 tuse, 433 Coulter, Harris, 63

coumestans, 1819

consiliere, 62b, 275. Vezi, de asemenea, probleme psihologice pentru tulburări afective, 1164-1174 pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1300 pentru depresie, 1164-1165 terapie interpersonală (IPT), 1164-1165 metode de contrastimul, virus cow05 350

CPM-uri. Vezi medicamente preparate (pe plante) chinezeşti

(CPM-uri)

merişor. Vezi Vaccinium macrocarpon (merişor american)

cranesbill (Geranium maculatum), 1544, 1612 manipulare craniană, 1683 test de forfecare craniană, 344 terapie corporală craniosacrală, 275

Speciile Crataegus, 1202, 1204, 1454

oxyacantha (hawthorne), 1306, 1713 proteina C-reactiva (CRP), 164, 1772 creatina, 495f, 1690 creatina, creatina fosfat, creatinina, 495f creatina monohidrat, 539 creatina fosfat, 495f creatinina 4-495

Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD), 307 comportament criminal, 1467

Protocolul de depurare Crinnion

terapii corporale, 275 irigaţii colonice, 274 homeopatie constituţională, 274 hidroterapie constituţională, 274 consiliere, 275

exerciţiu, 274 camere termice, 274

Crinum latifolium, 1818 Crocus sativus (şofran), 1746. Vezi şi Colchicum

autumnale (crocus de toamnă/şofran de luncă) Boala Crohn (CD), 170-171. Vezi de asemenea

boala inflamatorie intestinala (IBD); colita ulcerativa

indice de activitate, 995

factori cauzali, 26b, 1536-1537

Indicele de activitate al bolii Crohn (CDAI), descriere 1547t, 1535

diagnostic, 1535 caracteristici ale, 1536

istoria naturală a, 1537-1538

probiotice pentru, 1546t

propolis pentru, 600 Crook, William, 462

Croton lechleri (sânge de dragon), 698-699 efect antidiareic, 699 efect antimicrobian, 699 efect antiproliferativ şi/sau citotoxic, 699

efecte antiulcerogenice, 699 efecte antivirale, 699

compoziţie chimică, 698 efecte cicatrizante, 699 descriere, 698

diaree, 699

pentru diaree, 699

dozaj, 700

interacţiuni medicamentoase, 700

pentru virusul herpes simplex (HSV), 699-700 istorie şi utilizare populară, 698 toxicologie, 700

Crusaders for Fitness (Whorton), 37-38 epilepsie criptogenă, 1355 cristalin. Vezi cataracta; ochi/vedere CTE (encefalopatie cronică toxică), 269 CTS. Vezi sindromul de tunel carpian (CTS) Cullen, William, 314-315

Culliford, Larry, 446 Culpepper, Nicholas, 259 de culte, medicale, 52 de probleme culturale

mediatori culturali ai bolii, 12b

cultura ingrijirii sanatatii, 96-97 post, 296-297 durerea la nastere, 348 cultura fizica scoala de sanatate si vindecare, 47

răspunsuri curative, 317

Curcuma longa (turmeric/curcumină), 105, 272, 702-705, 1196

efecte antiîmbătrânire şi neuroprotectoare, 705 efecte anticancerigene, 703 efecte antiinflamatorii, 703-704 efecte antimicrobiene, 705 pentru activitate antioxidantă, 705 efecte antioxidante, 703 pentru prevenirea cancerului şi tratamentul adjuvant, 705

efecte cardiovasculare, 704 compoziţie chimică, 702 curcumină, 703f

aplicaţii clinice, 705-706

denumiri comune, 702 descriere, 702 dozare, 706 interacţiuni medicamentoase, 706 pentru tratamentul calculilor biliari, 1393 efecte gastrointestinale, 704-705 efecte hepatice, 704 pentru niveluri ridicate de fibrinogen plasmatic, 704t istoric şi utilizare populară, 702 pentru HIV/SIDA, 702 pentru inflamaţie7370b701-473701 boala inflamatorie intestinală (IBD), 1543-1544

pentru psoriazis, 1765

pentru artrita reumatoidă (RA), 1776 toxicologie, 706

cure/tratament curativ anecdotic/neverificat, 56 vindecare versus vindecare, 77 în medicina naturistă, 64b obstacole în calea vindecării, 77, 322 program de cure naturistă, 44-48

CV. Vezi boli cardiovasculare

cianocobalamina. Vezi vitamina B12

(cianocobalamina)

adenozin monofosfat ciclic (cAMP) fosfodiesteraza, 1027-1028

mastalgie ciclică, 1136-1137 ciclooxigenază, 891

ciclooxigenază-1 (COX-1), 172 ciclooxigenază-2 (COX-2), 172 inhibitori, 1773

Cynara scolymus (anghinare), 1393

Cyriax, James, 339-340 cisteamină, 494f cisteină, 1794 fibroză chistică, 1116-1117 cistina, 1565t-1566t, 1571 cistita/cistita interstiţială/sindromul vezicii dureroase. Vezi şi infecţii ale tractului urinar (ITU) acidifiere versus alcalinizare pentru, 1313 acupunctură pentru, 1313 biofeedback pentru, 1312

medicamente botanice pentru, 1312-1315 pentru cistita interstiţială cronică, 1311-1312 descriere şi incidenţă, 1308 diagnostic/diagnostic diferenţial, 1308-1311 dietă şi suplimente pentru, 1313-1315 creşterea debitului de urină pentru, 1313150, reducerea nitraţilor131311, nebacteriană, Centella asiatica (gotu kola), 1315 consideraţii/abordări terapeutice, 1311-1315

urinare după actul sexual, 1315 citidin difosfocolină. Vezi citicolina

(CDP-colină)

enzimele citocromului P450, 478-480 citokine. Vezi şi interleukine (IL)

Citokină Arnold, 286

afectarea funcţiei de barieră prin, 170 inflamaţie implicată, 167t colorare intracelulară cu citokine, 162b modularea inflamatorii, 1108-1109 modele cu evenimente imunologice, 166t proinflamatorii, 175, 893 citometrie, 1646165165, 1646b toxice agenţi, 699 teste citotoxice pentru alergii alimentare, 135-136

D

produse lactate

cataractă şi, 1794

indice glicemic pentru, 1469t lactoză, 184 (Vezi şi lactoză; testul de malabsorbţie a lactozei)

propionat în, 128-129

in tratamentul candidozei, 464 surse de vitamina K, 1106t damiana (Turnera diffusa), 1530-1531 papadie. Vezi Taraxacum officinale (păpădie) păpădie (Taraxacum officinale), 1057, 1352 mătreaţă, 1789 Danish Cancer Registry, 441 test de adaptare la întuneric. Vezi testul de adaptare rapidă la întuneric

(RDAT)

Universitatea Dartmouth, 445

Das grosse Kneipp—Buch (Kneipp), dieta DASH 40-41 („Dietary Approaches to Stop

Hipertensiune"), 1450-1454, 1451t Datura stramonium (jimson weed), 315 metoda Daunderer, 482 Dawkins, Richard, 94-95 DDE (diclorodifenildicloretilenă),

267-268, 271

DDT (diclorodifeniltricloretan), 267, 269, 271

mănuşă de noapte mortală (Atropa belladonna), 315 surditate. A se vedea urechi/auz rate de deces/mortalitate

dependenţa de alcool, 1182b

cancer în grupuri religioase, 441

de copii, 451

în timpul postului, 302-303

cauzele principale în Statele Unite, 24b consumul de carne şi, 375 din obezitate, 1638 studii de rezultate, 97 sarcini şi naşteri premature, 1723 decocturi (Kwatha), 252-253 defecaţie, opiniile Kellogg despre, 47 deficienţe, nutriţionale. Vezi sub nutrient specific,

supliment, sau tulburare lemn dulce glicirrizinat (DGL). Vezi Glycyrrhiza

deshidratare glabra (dulce dulce). Vezi sub aportul de apă dehidroepiandrosteron (DHEA)

pentru hipofuncţie suprarenală/boala Addison, 711 pentru îmbătrânire, 711

pentru boala Alzheimer, 711 biochimie, 709-710 metabolismul, 710f

pentru cancer, 713

pentru boli cardiovasculare, 713 dehidroepiandrosteron (Continuare) aplicaţii clinice, 711—714 dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS),

709-713

pentru depresie, 711 descriere, 709 dozare, 714 interacţiuni medicamentoase, 714

pentru disfuncţia erectilă, 712-713

pentru HIV/SIDA, 1432b, 1438

pentru tratamentul hipotiroidismului, 1479 efect modulator imun al, 710f pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 714 pentru menopauză, 711-712

pentru osteoporoză, 712

pentru utilizări potenţiale, 714

pentru artrita reumatoidă (RA), 713 pentru lupus eritematos sistemic (LES), 713-714

toxicologie, 714

pentru infecţii vaginale, 1830 delincvenţă, 444 iluzii, 5 demenţe, 668. Vezi şi boala Alzheimer (AD) Demodex folliculorum, 1786-1787 stomatologie. Vezi şi cavitatea bucală; parodontale

boala

evaluarea dinţilor, 206 amalgame dentare lichen plan şi, 1578 toxicitatea metalelor din, 196f, 476

studii de management al durerii, 352

Departamentul de Sănătate, SUA şi Marea Britanie, 1727t depresie. Vezi şi tulburări afective; tulburare bipolară; tulburări afective sezoniere (TAS) medicamente botanice pentru, 1173-1175 sindrom de oboseală cronică (SFC) cu, 1296 studii clinice, 1173t descriere, 1163-1164

model de neputinţă învăţată, 1163-1164 legat de diabet, 1332

diagnostic, 1162

dieta si suplimente pentru, 1167-1170, 1174-1175

distimia, 1162-1163 efectele rugăciunii asupra, 443 efectele asupra funcţiei imune a, 89 etiologie, 1164b, 1165-1166 exerciţiu pentru, 290

Ginkgo biloba (arbore de gingko), 786

Scala de depresie Hamilton, 823t, 1164-1165 la pacienţii cu HIV/SIDA, 1435 factori hormonali, 1165

funcţia hipotalamo-hipofizară, 1165 stres şi funcţie renală, 1165 funcţie tiroidiană, 1165

5-hidroxitriptofan (5-HTP) pentru, 821-824, 822t

factori de stil de viaţă, 1166-1167

Recomandări privind stilul de viaţă pentru, 1174 Metabolismul monaminei şi terapia cu precursori pentru, 1170-1173

în boala Parkinson, 829t

fenilalanină şi tirozină pentru, 1172t sindromul premenstrual (PMS) şi, 1743, 1743b

senil, 642-643

Medicina Unani pentru, 433

Valeriana officinalis (valeriană) pentru, 1088

dermatita herpetiformă (DH), 1318-1319. Vezi şi piele

descriere, 1318 diagnostic, 1318 dietă şi suplimente pentru, 1319 control alergie alimentară pentru, 1319 eliminare gluten pentru, 1318-1319 cu hipotiroidism, 1474 deficienţe nutriţionale şi, 1319 urticarie dermografică, 1804-1805 forţă desmoctivă 1694destructivă determinanţi ai sănătăţii. Vezi sub detoxifierea sănătăţii, 61

alcool (vezi sub alcoolism/dependenţă de alcool)

detoxifiere intestinală, aportul de carbohidraţi 579 şi, 480 stil de viaţă de detoxifiere, 482-483 efectele postului pentru, 299 funcţia enzimatică şi, 480 exerciţii pentru, 483 indicatori de funcţie, 229-230 usturoi pentru, 902 reabilitare gastrointestinală, 44842 mercuri de metale grele protocoale, 194 post controlat nutriţional pentru, 483 nutriţie pentru, 483 sisteme de faza 1 şi 2, 480 odihnă pentru, 483 rolul ficatului în, 28, 477 studii asupra agenţilor pentru, 267 pentru tratamentul candidozei, 465-466, 466b pentru metabolizarea xenobiomezelor, 466b, 466, 466b, 466b.

gheara diavolului (Harpagophytum procumbens), 1656-1658

DeWolff, Herman J., 50 test de suprimare a dexametazonei (DST), 1165 D-glucarat, 229

DH. Vezi dermatita herpetiformă (DH) Dhatus (ţesuturi), 248-249, 252 DHEA. Vezi dehidroepiandrosteron (DHEA) DHLA (acid dihidrolipoic), 1633 diabet insipid (DI) porfirii şi 1721 diabet zaharat (DM)

acid alfa-lipoic pentru, 898 plante care conţin berberină pentru, 817 monitorizarea clinică a, 1327-1330 automonitorizarea glicemiei, 1328, 1328b

Determinarea peptidei C, 1329t monitorizarea medicului, 1329-1330 glucoză urinară, 1327-1328 testarea cetonelor urinare, 1328 complicaţii ale, 1330-1333, 1331b, 1342 ateroscleroza, cataracta şi depresia cognitivă 13341 dificultăţi, 1332

cetoacidoză diabetică (DKA), 1331 retinopatie diabetică, 897, 1331 colesterol crescut, 1340-1341 niveluri crescute de homocisteină, 1333 disfuncţie a celulelor endoteliale, 1333 glicozilarea proteinelor, 1332 diabet zaharat (continuare)

stare hiperglicemică hiperosmolară (HHS), 1331

hipertensiune arterială, 1333

hipoglicemie, 1330 disfuncţii ale sistemului imunitar, 1332 leziuni oxidative crescute, 1332-1333 acumularea intracelulară de sorbitol, 1332 nefropatie, 1331, 1341-1342 neuropatie, 1331, 1341, deficit de nutrienţi, 1331, 1341 deficit de nutrienți, controlul deficitului de nutrienți23 vindecarea rănilor şi ulcerele picioarelor, 1332, 1342

prevenirea, 1343 recomandări pentru tratament, 1340-1342 descriere, 1320-1321 retinopatie diabetică, 785, 998-999 diagnostic, 1320-1322

criterii de testare a toleranţei la glucoză, 1322t teste de laborator, 1322 dieta şi suplimente pentru, 1333-1340, 1338t, 1342

diferenţe de tip 1 şi 2, 1321t

exerciţiu pentru, 1334

îmbunătăţirea funcţiei insulinei pentru, 1338 evaluarea permeabilităţii intestinale, 171 complicaţii majore ale, 1321b plan de management pentru, 572, 1330t inhibitori naturali de glucozidază pentru, 1337-1338 pentru nefropatii, 635

prediabet şi sindrom metabolic, 1321 prevenirea stresului nutriţional şi oxidativ, 1339

sprijin psihologic, 1334 reducerea creșterilor glicemiei după masă, 1337

resveratrol, 901

silimarină, 901

managementul stresului, 1334

consideraţii/abordări terapeutice, 1342-1343

modificări de tip 1 ale permeabilităţii intestinale, 171 automonitorizarea glicemiei, 1328-1329

terapie dietetică, 1333 enterovirus şi, 1323 legătură cu nitraţi, 1323-1324 suplimente nutritive, 1342-1343 deficienţă de acizi graşi omega-3, 1323 factori de risc, 1322-1324 tratament/posibila inversare, 1324-1324 deficienţă de vitamina D de tip 2 şi 4b 2132,

auto-monitorizarea glicemiei, determinarea peptidei C 1329, dieta 1329, exerciţii fizice, factori de stil de viaţă, 1325-1327, 1333-1334

genetica a, 1325

oligomeri procianidolici (procianidine) pentru, 997-998

factori de risc, 1324-1327, 1325b

Tratamente Unani pentru, 433, 434t vitamine pentru, 896 inhibarea diacilglicerolului, 551 Manual de diagnostic şi statistic al mentalului

Tulburări, ed. a IV-a. (DSM-IV-TR),

95, 1252 diagnostice/evaluare. Vezi şi boală sau tulburare specifică

apoptoză (vezi apoptoză)

creşterea excesivă bacteriană a intestinului subţire (vezi creşterea excesivă a bacteriilor a intestinului subţire (SIBO))

Scurt test de screening al dependenţei de alcool din Michigan, 1182t

candidoză, 463

semnalizare celulară (vezi analiza de semnalizare celulară) convenţională, 12

Principiul de bază în medicina orientală, rata de sedimentare a eritrocitelor 5 (vezi rata de sedimentare a eritrocitelor)

Testul Fantus (vezi testul Fantus)

Istoria FICA, 448

metode de testare a alergiilor alimentare, 133—136 model de medicină funcţională pentru, 12—16, 13f, 16f deficienţe nutriţionale funcţionale (vezi profilul acizilor organici urinari)

analiza gastrică (vezi analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg)

analiza părului (HA) (vezi analiza mineralelor părului) detectarea metalelor grele/expunerea la substanţe chimice toxice (vezi porfirine urinare)

euristic, 13f

istoric de expunere la toxine, 272

teste/teste ale sistemului imunitar, 162b-163b, 162t permeabilitate intestinală (vezi evaluarea permeabilităţii intestinale)

testare de laborator (vezi testarea de laborator) malabsorbţie de lactoză (vezi testarea de malabsorbţie a lactozei)

testul de ascorbat lingual, 179 test de încărcare (vitamina C), 179 activitatea metabolică a microflorei intestinale, 217 toxicitatea metalelor (vezi toxicitatea metalelor/metale grele) starea minerală (vezi evaluarea stării minerale) modalităţi de, 62b

anomalii ale cavităţii bucale, 206—207 test rapid de adaptare la întuneric, 206—207

Istoria SPIRITULUI, 447

analiza scaunului (vezi analiza fecală) pacienţi cu afectare toxicologică, 481—482, 481b

testul indicanului de urină (testul Obermeyer), 238 diaree

dizenterie, 570

cu HIV/SIDA, 1433

rotavirus infecţios (vezi diaree infecţioasă), 172

cu proliferare bacteriană a intestinului subţire (SIBO), 109

diazepam, 662t diclorodifenildicloretilenă (DDE),

267-268, 271 diclorodifeniltricloretan (DDT), 267, 269,

271

Dientamoebafragilis, 215

dieta (Pathya), 252

„Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea”

(dieta DASH), 1450-1454, 1451t grăsimi alimentare, 380-381

digestia, 1642

înlocuitori de grăsimi, 483

gută şi, 1403 malabsorbţie a, 109-110

ulei de măsline, 128

relaţie cu riscul de cancer de colon de, 218 grăsimi alimentare (continuare)

Dieta cu conţinut scăzut de grăsimi saturate, 1631-1632 diabet zaharat de tip 2 şi, 1326 surse de vitamina K, 1106t fibre alimentare, 1390

aspecte antropologice, 469 stabilizarea zahărului din sânge cu, 1470f compuşi de încărcare, 1833 clasificarea, 469-470 aplicaţii clinice, 472 pentru managementul diabetului, 1337 dozare şi administrare, 472 interacţiuni medicamentoase, 472 boala fibrochistică a sânilor

și, 1374 efecte asupra sănătății 137494 hipoglicemie și, 1469-1470 înainte de testarea malabsorbției lactozei, 187 mecanisme de acțiune ale, 470-472 fermentabilitate, 470 laxare, 471 efecte neuroendocrine, 472 prebiotice, 471-472 vâscozitate, 470-472 capacitatea de reținere a apei și a bolii, 470-4717 peptica7 solubile/insolubile, 469-470 surse de, 469-470 pentru tratamentul candidozei, 466 diabet zaharat de tip 2 și, 1326 vene varicoase și, 1833 pentru pierderea în greutate, 1648 lectine dietetice, 365-366

și grupele sanguine ABO, 363-367 acțiuni ale, 365-366, 366b specifice grupei sanguine, 365 efecte ale, 366t perspective istorice, 363-365 mecanisme de influență asupra bolilor infecțioase, 363t

rolul grupelor sanguine ABO, 366-367 trombomodulină, 359 proteine alimentare, 157. Vezi și aminoacizi; compuși proteici

alergii la, 135 (vezi și alergii alimentare/sensibilități/intoleranță)

deficit de, 273 digestia, 1642 gluten (Vezi boala celiacă) gută și, 1403 digestia incompletă a, 1761 limitare, 1280

aport scăzut pentru tratamentul bolii Parkinson, 1689 osteoporoză și, 1668

ca factor de risc în osteoporoză, 1663 în timpul dietei de rotație, 397-398 soia (vezi proteina din soia) proteina din zer, 541-542, 1412, 1415 termogeneza indusă de dietă, 1642-1643 dieta/scădere în greutate. Vezi și obezitate

controlul poftei de mâncare și sațietate, citicolină pentru, 671-672

Coleusforskohlii (forskolin), 687

preocupări pentru sportivi, 532-533 (vezi și nutriția sportivă)

pentru gută, 1403

5-hidroxitriptofan (5-HTP), 824-826, 825t post pe termen lung pentru, 299-300

Taraxacum officinale (păpădie), 1057 dietă/nutriție, 30. Vezi și digestie/tract digestiv; analiza fecale; alergii/sensibilități/intoleranțe alimentare; tractul gastrointestinal (GI); nutrigenetică; nutrigenomica; medicina nutrițională; suplimente nutritive si supliment specific pe nume; creșterea bacteriană a intestinului subțire (SIBO); sub tulburări specifice în funcție de genotip, 145t alergii la alimente (vezi alergii/sensibilități/intoleranță alimentare)

antioxidanți (vezi antioxidanți) evitarea expunerii toxice prin, 275b Dieta pentru grupa de sânge, 367 caroteni/surse de carotenoide, 603t hidroterapie constituțională, 27-28 consiliere pentru, 127 dezbateri asupra dietei optime, 383 diagnostice/evaluare (vezi analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg)

„Dietary Approaches to Stop Hypertension" (dieta DASH), 1450-1454, 1451t dieta cu rotație diversificată, 397-398 electroliți (vezi electroliți) dieta elementară, 1541 dieta de eliminare,

395-397, 1541 post acizi graşi (vezi acizi graşi) (Vezi fibre alimentare) găsirea adecvată, 27 de flavonoide (Vezi flavonoide/bioflavonoide) alimente ca sursă de toxine, 267 consum de usturoi, 573t conţinut de gluten şi gliadină al alimentelor, 1008t indice glicemic/sarcină şi conţinutul de carbohidraţi al alimentelor, indicele

ca determinant al sănătăţii, virusurile hepatitei 25b şi, 1411-1412 nivelurile de homocisteină şi aportul alimentar, 488 (Vezi şi metabolismul homocisteinei) inadecvat, 1255 inadecvat, 27 indigestie (vezi maldigestia) Opiniile lui Kellogg despre, 47 excreţia de chinurenină şi excreţia dietetică (2228) malnutriţie (Vezi subnutriţie) Dieta mediteraneană, 381, 1774 expunerea la metale prin (Vezi sub toxicitatea metalelor/metalelor grele)

starea mineralelor (vezi evaluarea stării mineralelor; suplimentarea mineralelor şi mineralul specific după nume)

alimente care conţin mucegai, 464 New Dietetics (Kellogg), 47 deficienţe nutriţionale, prevalenţa, 1540-1541, 1541t (Vezi şi sub nutrient specific, supliment sau tulburare) epuizare nutriţională, 172 consumul de ceapă, 573t optimă piramida alimentară sănătoasă (see piramida alimentară)

manifestări orale ale stării nutriţionale, 206-207

personalizate, 144 alimente pe bază de plante, 903 în sarcină, 1725-1727 recomandări probiotice, 217f Dieta cu orez, 121 dieta/nutriţie (Continuare)

rol în bolile cronice ale, 24b

Diagrama principală şi planul dietei de rotaţie, restricţie de sare 1033t, nutriţie sportivă 121—122, 122b. (Vezi nutriţia sportivă) studii despre, 95

Dieta cu conţinut scăzut de grăsimi saturate, 1631—1632 expunere la toxină prin alimente, 273 diabet de tip 2 şi 1325—1327 vegetariene (vezi dieta vegetariană) dieta vegetariană, 47 vitamine (vezi suplimentarea cu vitamine (în general) şi vitamina specifică după nume) proprietăţile volumetrice ale alimentelor, 471 definiţia apei în apă (de lucru)

„Definiţia de lucru a nutriţiei naturopatice”, 21

diagnostic diferenţial. Vezi sub tulburare specifică digestie/tract digestiv, 27. Vezi şi dietă/nutriţie;

tractul gastrointestinal (GI); Analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg; evaluarea permeabilităţii intestinale disfuncţie de absorbţie, 213 biomarkeri pentru digestie/absorbţie, 213—214 Coleus forskohlii pentru, 687 mecanisme de apărare pentru imunitatea intestinală, 169-170

disfuncţie digestivă, 213 fiziologie digestivă, 212f creier, 212 esofag, 212 intestin gros, 213 ficat şi sistemul biliar, 212 gură, 212 pancreas, 212 intestin subţire, 212-213 stomac, 212

enzime fungice pentru, 877 reabilitarea tractului gastro-intestinal, 484 secreţia de acid clorhidric, 464 integritatea/perturbarea, 169-172 digestia lactozei, 185f (Vezi şi testarea malabsorbţiei lactozei) malabsorbţie (vezi malabsorbţie) mal digestie (a se vedea malabsorbţia) echilibrul maldigestiei (Secrea 161) maldigestie fiziologia, 212f

analize digestive, pentru diagnosticul candidozei, 463 digitalice, 259

raport de cifre, 358-359 acid dihomogammalinolenic, 127, 129 raport acid dihomogammalinolenic/acid eicosapentaenoic, 741f

dihidroartemisinină, 596f acid dihidrolipoic (DHLA), 1633 diindolimetan, 1289 suc diluat rapid, 396 dimercapto-propan-1 sulfonat (DMPS), 194, 196t, 482, 482b

acid dimercaptosuccinic (DMSA sau succimer), 194, 196t, 482-483

dimetilglicină, 1360-1361 Dincharya (momentul zilei), 252 diosmină, micronizat, 1758, 1834 dioxine, 1726 celule diploide, 114 directorul medicilor fără medicamente, 46 dizabilitate, implicarea, 8 dizaharide (boală/discopatie, discopatie) general)

rolul stilului de viaţă în medicamentele antireumatice modificatoare ale bolii 24b

(DMARDs), 1773 boli. Vezi boală/boală (în general); specific

sindrom de boală, boală sau tulburare, 95-96 distilate (Arka), 252-253 agenţi ditiol, 194 agenţi diuretici, 916, 1057 dietă cu rotaţie diversificată

concept de, 397-398 alergii de mediu, 397 prepararea alimentelor, 397 diagrame principale, 397

modificări pentru vegani, 397 răbdare cu, 398 aportul de proteine, 397-398

simptome de sevraj şi reacţii alergene, 397

Divided Legacy, The (Coulter), 63 DM. Vezi diabet zaharat (DM) D-Mannose, 1313-1314

DMARDs (medicamente antireumatice modificatoare de boală), 1773

DMPS (dimercapto-propan-1 sulfonat), 194, 196t, 482, 482b

DMSA (acid mezo-2,3-dimercaptosuccinic), 194 DMSA (succimer). Vezi acid dimercaptosuccinic (DMSA sau succimer)

ADN

tehnici de amplificare, 481 evoluţie, 140 microarrays, 167f

deteriorarea ADN-ului spermatozoid, 1517t-1519t etichetare/identificare, 102

acid docosahexaenoic, fructe de mare care conţin,

127t acid docosahexanoic. Vezi medic suplimente cu ulei de pește ca profesor (docere), 62b relație medic-pacient. Vezi doctrina relației terapeutice a semnăturilor, 258 doctrina celor șapte naturi, 424-428

acțiuni sau funcții, 425

elemente, calități, proprietăți, stări, 425 forțe, energii, facultăți, pulsiuni, puteri, 425

umori, 425 organe, 425 pneumata sau spirite, 425-428 temperamente, 425

Dolichos biflorens, 365 dolor (durere), 167, 167t

L-dopa, 1689

O. The (Gevitz), 40 doze, 264-265. A se vedea, de asemenea, sub medicament specific,

remediu sau botanic'; medicament sau preparat specific

Dosha, 250, 250b, 252 Dossey, Larry, 451 dușuri, 1700 disfuncții în aval, 10 sindrom Down, 643 radiestezie, 257 sânge de dragon. Vezi Croton lechleri (sânge de dragon) abuz de droguri. Vezi și alcoolism/dependență de alcool canabis. Vezi canabis (marijuana) citicolină (CDP-colină) pentru, 671 efectele rugăciunii asupra, 442-443 analiza minerală a părului pentru, 150-152 infertilitate masculină și, 1524 analiza urinei (UA) pentru, 152

factori de droguri în medicina ayurvedică, 252-253, 253b interacțiuni medicamentoase. Vezi medicamente specifice, botanice,

sau remedierea medicamentelor. Vezi medicamente tulburări de ochi uscat, 1100 DST (test de suprimare cu dexametazonă), 1165 Duffy, John, 55 Duke University, studiu hipertensiune și credință religioasă, 441 ulcer duodenal. Vezi acarienii de praf boala ulcerului peptic, 1249 disbioză, 216, 238, 1255, 1539, 1770-1771 dizenterie, 570 dispepsie, 869, 1144 distimie, 1162-1163. Vezi și depresie

E

Acreditare EAMP, 245 urechi/auzire

surditate/ototoxicitate cohleară, 785 infecții, 953 otită (vezi otita medie) tinitus, 433, 785 pământ (miros), 250 medicina orientală

Ayurvedic (vezi medicina ayurvedică) în comparație cu occidentala, 3-5, 3t-4t concepte fundamentale ale, 3 istorie, 2 prezentare generală și comparație, 3-5 diagnostic și tratament, 5 origini, 4-5 instrumente pentru evaluarea echilibrului, 5 relația pacient-medic în, 3 filozofii, 3

„Eating Right Pyramid", 377 Eat Right 4 Your Type, 367 EBV (virusul Epstein-Barr), 105 Echinacea angustifolia (narrow leaf purple coneflower), 95, 720-722 proprietăți antibacteriene, 721-722 activitate antineoplazică, proprietăți antivirale pentru artă 72722

723-724 pentru sinuzită bacteriană, 1261 pentru cancer, 724 pentru candidoză, 723, 723t compoziție chimică, 718-720 alchilamide, 719 derivați ai acidului cafeic, 719-720, 720f compuși izolați din, 720 echinacizide, uleiuri esențiale 719720 flavonoide, 720 poliacetilene, 720 polizaharide, 719

aplicații clinice, 722-724 preparate comerciale, 724 preparate disponibile, 724 parte din plante de utilizat, 724 alegerea solventului, 724 specii, 724

Echinacea angustifolia (Continuare)

descriere, 718 dozaj, 724, 725b interacțiuni medicamentoase, 725 istoric și utilizare populară, 720 pentru sprijinul imunitar, 521 proprietăți imunostimulatoare, 721 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1544 pentru otita medie, 1681, 1683 pentru ptoscofaza, streptococ, streptococ 1797—1798 taxonomie, 719t regenerarea țesuturilor și proprietăți antiinflamatorii, 721

toxicologie, 724-725

pentru fibromul uterin, 1818, 1820

pentru vindecarea rănilor, 723

Colegiul Medical Eclectic din New York,

36, 41

mișcare eclectică, 259

Școala eclectică de teorie medicală (plajă), 36 școala eclectică de medicină, 20, 36-37, 39

coli (Escherichia coli), 1482 eczeme. Vezi dermatită atopică (eczemă) Eddy, Mary Baker, 40 edem, 121, 786 edemat final, 344, 400 EDS (screening electrodermic), 135 EDS (soluții extrem de diluate), 322 educație/formare

acupunctură, 242, 243b autorizație de a acorda diploma de doctorat, 38 de școli clasate A, 39 de cerințe de grade

acupunctură, 245 doctor în medicină (MD), 35 doctor în naturopatie (ND), 49-50 osteopatie, 339

istoria americanilor, 35, 39, 48 homeopat, 37 diplome postuniversitare, ND și DC, 54 școli de naturopatie, 51-52, 54 Spiritualitate în pregătirea în îngrijirea paliativă, 450

standarde pentru, 56

eevaniya, 272

EFA-uri. Vezi studiile privind mărimea efectului/rata de răspuns/siguranța acizilor grași esențiali (EFA), 96 effleurage, 402t

EGF-R (receptorul factorului de creştere epidermic),

362

EGF (factori de creştere exogeni), 365-366 ego (Ahamkar), 249

EGRAC (coeficient de activare a glutation reductază eritrocitară), 180-181

E. histolytica, 525 Ehret, Arnold, 49 metabolismul eicosanoid, 773-774 acid eicosapentaenoic (EPA), 127t, 1403-1404. Vezi şi suplimente cu ulei de peşte

bătrâni. Vezi sub procesul de îmbătrânire/proces de îmbătrânire electroacupunctură, 135, 1438 screening electrodermic (EDS), 135 electroencefalografie, 75 electroliţi

consumul alimentar de, 381

în timpul postului, 301 hipertensiune arterială şi, 146 diaree infecţioasă şi echilibru de, 1484 dieta elementară, 1541

Eleutherococcus senticosus (ginsengul siberian), 728-729 activitate adaptogenă, 728-729 inhibarea carcinogenezei, 729 compoziţie chimică, 727, 728f pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1300 aplicaţii clinice, 729 compuşi găsiţi în, dozaj 7 7 2 7 interacţiuni, 730 istorie şi utilizare populară, 727-728 acţiune de normalizare a, 729t radioprotecţie, 729 controlul stresului, 729 toxicologie, 730

tensiune arterială crescută. Vezi dieta de eliminare (oligoantigenă) a hipertensiunii arteriale, 395-397, 1541 indicaţii pentru, procedura 396b, 396-397 variaţii ale, 395-396

plan caveman (caverno), 396, 396t suc diluat rapid, 396, 396t plan cu fructe şi/sau legume, 396, 396t apă rapid, 396, 396t

ELISA (test imunosorbent legat de enzime), 162b, 163, 164f

ELISPOT (test imunosorbent legat de enzime), evaluarea sistemului imunitar, 162b

EM. Vezi eritem multiform (EM) emaho, 2 maturare embrionară, 613 expresie embrionară a antigenelor ABH, 356 emeză, 1150-1151

Institutul EM, 36 emolienţi, 1765-1766 mediatori emoţionali ai bolii. Vezi tulburări afective; probleme psihologice răspunsuri emoţionale la placebo, 72b, 74 stări emoţionale

în medicina ayurvedică, 250 schimbări negative, 82 efecte ale exerciţiului asupra, 290 efecte ale Zang fu on, 245 îmbunătăţirea pozitivă, 77b atitudine mentală (vezi atitudinea mentală pozitivă)

negativ, 89 legat de organofosfaţi, 476 manipularea ţesuturilor moi şi, 400 vulnerabilitate, 317

EMS (sindrom eozinofilie-mialgie), 1170 Emunctorologie, 21 encefalopatii, 230, 303

Enciclopedia de asistenţă medicală alternativă (Olsen), 56 de senzaţii finale

anormal, 341-342 model determinant, 344 articulaţie, 342 normal, 341 în manipularea ţesuturilor moi, 400 sistem endocrin

evaluarea, 1520t tulburări ale, 1157-1158 glandele, 306 (Vezi şi glandă specifică, de exemplu tiroida)

terapia glandulară (vezi terapia glandulară) manipularea ţesuturilor moi şi, 400 toxicitate endocrină, 270-272 diabet la adulţi, 272 hipotiroidism, 271-272 infertilitate şi, 270-271 pesticide clorurate şi bifenili policloruraţi, 271

erbicide şi pesticide organofosfate, 270

solvenţi, 271 semne/simptome ale, 270 compuși endogeni, 217, 1587-1593 indoli endogeni, 238 Endolimax nana, 215 hemoragii endometriale. Vezi menoragia cancer endometrial, 1588 endometrioza, 357

medicamente botanice pentru, 1352-1353 descriere şi factori de risc, 1349-1350 diagnostic, 1349-1350

dietă şi suplimente pentru, 1350-1353 teorii etiologice, 1349-1350 progesteron cremă pentru, 1353 consideraţii/abordări terapeutice, 1350-1353 endorfine, 76, 76t endoscopie, 110-115 endothelial markers, endothelial33, cellulator markers, 1539 endotoxine, 170 end-range dure (ERP), 342 clisme, 1840 surse şi nevoi de energie, 9f, 10, 281, 297t, 1725 Englishman's Doctor, The (Harrington), 569 English Physician, The (Culpepper, specia Entertamova, 2159 Entertaiba, 2159). 172 specii de Enterobacter, 171 enterocite, 169, 172 Enter the Physician (Murphy), 55 entropie, 63 probleme de mediu

alergii, 397 stomatită aftoasă şi, 1206-1207 sindrom de oboseală cronică (SFC) şi, 1296 în boli cronice, 24b, 27b

Colaborare pentru sănătate şi mediu, 475

în modelul de medicină funcţională, expresia genelor 9-10 şi mediu, 140-141 ca determinanţi ai sănătăţii, 25b-26b în dezechilibru, 9f

interacţiunea cu factorii stilului de viaţă ai, 9-10 reglarea metalelor toxice, 480-481 susceptibilitatea la toxici, 479-480 toxine de mediu, 1165-1166, 1327, 1719b.

Vezi şi toxicitatea metalelor/metalelor grele; metode de diagnostic toxicologie/toxicitate, 272 eliminarea expunerii la, 275 epilepsie şi, 1357 ca factori de depresie, 1165-1166 efecte asupra sănătăţii, 267-272 alergii şi astm bronşic, 268 autoimunitate, 268 encefalopatie cronică toxică, encefalopatie cronică toxică (CTE), 2626296

toxicitate endocrină, 270-272 imunotoxicitate, 267-268 neurotoxicitate, 268-270 toxine de mediu (Continuare) metale grele, 269—270 legate de pesticide, 269 prezentări ale, 268b

încărcătură toxică, 266—267 tratament, 272-275, 275b evitarea expunerii ulterioare, 272-273 Protocolul Crinnion Depuration, 274-275 depurare (curățare), 274 suport alimentar, 273 suplimente nutriționale, 274 diabet de tip 2 și, 1327

Grupul de lucru pentru mediu (EWG), 267 test imunosorbent legat de enzime (ELISA), 162b, 163, 164f

enzime. Vezi, de asemenea, coenzima A; coenzima Qw

(ubichinona)

ca antioxidanți, 894-895

catalază, 894 sistem glutation, 895 familia peroxidazei, 894 peroxiredoxină, 894 răspuns la stresul oxidativ al, 895 proteine de depozitare și transport, 894-895 superoxid dismutază, 894 citocrom, 478-480 pentru detoxifiere, funcționalități de detoxifiere 148888 sisteme, 181 efectele porfirinelor, 236t fungice (vezi enzimele fungice) pancreatice (vezi enzimele pancreatice) prostatice, 736 proteolitice, 620 (vezi și bromelainăă) sindromul eozinofilie-mialgie (EMS), 1170 eozinofilie, proteina X18b (EP, XEPA), 1170 (acid eicosapentaenoic), 127t, 1403-1404. Vezi și suplimente cu ulei de pește

Specia Ephedra, 732

pentru astm bronșic și febra fânului, 732 compoziție chimică, 731, 732f aplicații clinice, 732-733 pentru răceală comună, 732 descriere, 731 dozaj, 733 interacțiuni medicamentoase, 733 efedrina, 732 istoric și utilizare populară, 731-732 731-732 pseudoefedrina, pierderea în greutate, 7323733 733 epicatechină, pentru diabet de tip 1, 1324 disfuncție a barierei epidermice, dermatită atopică (eczemă) cu, 1246-1247 receptor al factorului de creștere epidermic

(EGF-R), 362 epigenetică, 9-10 epilepsie/tulburări convulsive

acupunctura pentru, 1362 medicamente botanice pentru, 1361-1363 clasificarea, 1355-1356, 1356b descriere, 1355-1356 diagnostic, 1355-1356 dieta si suplimente pentru, 1357-1359, 1357-1359, 1365, 1363, etiologie 1356b, 1356t

dietetice, 1357-1358 toxine de mediu, 1357 genetice, 1355 metabolice, 1357
epilepsie/tulburări convulsive (continuare)

exercițiu pentru, 1363

post pentru, 299

incidență/prevalență, 1355

leptina pentru, 1358-1359

stil de viață pentru, 1363

APT mitocondrial pentru, 1359 patofiziologia, 1356-1357 consideraţii/abordări terapeutice, 1363 stimularea nervului trigemen pentru, 1363 metabolismul vitaminei K şi, 1118 yoga şi meditaţie pentru, 1362

Specia Epilobium (ierba de foc), 736

antidiareic, 736

antiinflamator, 736

antimicrobian, 736

efect antitumoral, 736

compoziţie chimică, 735, 736f

aplicaţii clinice, 736

descriere, 735

interacţiuni medicamentoase, 736

efect asupra prostatei şi enzimelor prostatice,

736

istorie şi uz popular, 735

toxicologie, 736 epinefrină, 495 EPO (ulei de primulă), 1370, 1372, 1731 EPOC (consum de oxigen în exces după exerciţiu),

283

Virusul Epstein-Barr (EBV), 105 EPX (proteina X eozinofilă), 214, 218b Equiesetum arvense, 1315 echilibru. Vezi homeostazie/echilibru/echilibru;

dezechilibre

Equisetum arvense (coada-calului), 1612

Epocile medicinei, 452 efecte ergogenice ale flavonoidelor, 775-776 ergonomie, 1279

Erigeron canadensis (purici canadian), 1612 ERP (durere de sfârşit), 342 acid erucic, 128

eritem multiform (EM)

diagnostic, 1367

dietă şi suplimente pentru, 1368 iodură de potasiu pentru, 1367-1368 consideraţii/abordări terapeutice, 1367-1368

zinc pentru, 1368

rozacee telangiectatică eritematoasă, 1785 agregare eritrocitară, 117-118 coeficient de activare a glutation reductază eritrocitară (EGRAC), 180-181

viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), 117-118, 118b, 120, 340, 1772

pacienţi asimptomatici, 118-119 interpretarea, 118-120

în cancer, 119

a scăzut, 120

în artrita inflamatorie, 120 în infecţia suspectată, 120 în arterita temporală şi polimialgia reumatică, 119

monitorizarea activităţii bolii, 120

în artrita reumatoidă, 120

pacienţi simptomatici, 119

în arterita temporală şi polimialgia reumatică, 120

Metoda Westergren, 118, 118b

Metoda Wintrobe, 118, 118b eritroplazie, 207, 207t porfirii eritropoietice, 1717b melc escargot, 368t tratamentul escarotic al colului uterin, 1838 Escherichia coli, 216-217, 672 Escherichiacoli, 372. 1482 escin, 1834 esofag

fiziologie digestivă, 212 esoterica, 65-66 ESR. Vezi rata de sedimentare a eritrocitelor (ESR) esenţa (Satva), 249, 251 Textura Essence (jing), 5 acizi graşi esenţiali (EFA), 12, 124. Vezi şi acizi graşi

acizi alfa linolenic, 125t-126t pentru dermatita atopică (eczeme), 1248 tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie

(ADHD) şi, 1254-1255

pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1299

pentru depresie, 1175

pentru endometrioză, 1352

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1361

pentru infertilitate feminină, 1507 acid gama-linolenic, 1774-1775 pentru HIV/SIDA, 1433b, 1438 interacţiunea borului cu, 614 acid linoleic (LA), 741f, 743t raport acid linoleic/acid dihomogammalinolenic, 129

acizi linoleici, 126t

acid a-linolenic (ALA), 743t acid y-linolenic, 743t pentru infertilitate masculină, 1530 pentru migrene, 1619 pentru scleroza multiplă (SM), 1632 acid palmitoleic, 127-128 în sarcină, 1730-1731, uleiuri esențiale 116, estradiol18 estrogen. Vezi și soia

niveluri anormale, 1772

ca agent antiapoptotic, 1691 astm și, 1213-1214 expunere, în infertilitatea masculină, 1522-1523 afectarea vitaminei B6 prin, 1742 metabolismul, 1741-1742 nebioidentic, 1602

Răspunsul la estrogen nucleotid, 478 izoflavone de soia în comparație cu, 1037f activitate estrogenică, 1522b terapie cu estrogen, 662t, 1587-1593, 1830 molecule de etanol, 322. Vezi, de asemenea, consumul de alcool Eter (auz), eter. Vezi problemele etice ale alchilglicerinelor, 82-83, 98, 147 grupuri etnice, 1389 acid etilendiamin tetraacetic, 1203 terapia de chelare a acidului etilendiamin tetraacetic, 1203

etilmalonat, 224-227 etiologie. Vezi sub tulburare sau condiție specifică Eupatorium purpureum (rădăcină de pietriș), 1570 Vâsc european. Vezi albumul Viscum (vâsc european)

Organizația Europeană pentru Cercetare Nucleară (CERN), 441

evaluare. Vezi diagnostic/evaluare ulei de primulă (EPO), 1370, 1372, 1731 evoluție, 63—64, 140

EWG (Grupul de lucru pentru mediu), 267 exces de consum de oxigen după exercițiu (EPOC), 283

excreție

de constituenți urinari insolubili, 1565t lipide, 548-552

de izoflavone de soia, 1033-1034 de metale toxice, 195, 481 vitamina A, 1097

excreții (Malas), 248-249, 252 exercițiu, 27-28, 274. Vezi și nutriție sportivă în funcție de genotip, 145t aerob, 280-284, 287, 1334 zona aerobă versus antrenament interval, 284 antioxidanți cu, 903 abordări cu efect, inflamație și atmosferă287, 8 mood, inflamație și abordări287 289-290 respirație, 547-548, 1203, 1299 arsuri și post-arsuri, 283 pentru tratamentul cancerului, 289-290 pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1299 pentru depresie, 1166-1167, 1174 pentru tratamente de detoxifiere pentru diabet zaharat 4834, pentru dezintoxicare de, 288-290, 1663 efecte asupra stării de spirit a, 290 în timpul postului, 1840

Ecran de mișcare funcțională (FMS), 281-282 glaucom și, 1397-1398

necesarul de glucoză în timpul, 298 ca determinant de sănătate, 25b monitorizarea ritmului cardiac în timpul, 284-285 virusuri hepatite și, 1411 în context istoric, 280-281 hormonal

versus caloric, 283-284 pentru hipertensiune arterială, 1449 hipoglicemie şi, 1471 pentru tratamentul hipotiroidismului,14174798 1556 antrenament pe intervale, 284-285, 288-289 pentru sindromul colonului iritabil (IBS), 1562 pentru prevenirea degenerescenţei maculare, 1583 memorie şi, 290 pentru menopauză, 1595, 1595b calitatea mişcării, 281 mesageri muşchi-corp şi inflamaţie2862

termogeneza asociată fără exerciţii (NEAT), 287

pentru osteoartrita (OA), 1653, 1659

pentru osteoporoză, prezentare generală 1667-1668, 280 antrenament de rezistenţă, 284 Evaluarea mişcării funcţionale selective (SFMA), 281-282

antrenament de forţă, 1334 testosteron şi hormon uman de creştere (HGH), 286-287

diabet de tip 2 şi, 1325-1327 pentru pierderea în greutate, 282-285 factori de creştere exogeni (EGF), 365-366 expectorante, 1275 Explore, 441 extracte. Vezi, de asemenea, splina specifică a plantelor bovine, 309 concentraţia de, 263 rapoarte de concentraţie, 262 determinarea calităţii, 262

extrase (continuare)

uscarea, 263 excipienţi, 263 conţinut de acizi graşi, 124 extracte fluide, 261, 263 extracte glandulare (vezi terapia glandulară), extracte solide, 261-263 concentraţii, 261-262 ceaiuri, 261

timus (vezi extracte de timus)

tincturi, 261, 263 tipuri de, 261-262 soluţii extrem de diluate (EDS), 322 analize celulare ex vivo, 103 ochi/vedere

ambliopie, 670 cataractă (vezi cataractă) citicolină (CDP-colină) pentru sănătate şi funcţie, 670-671

vedere la culoare, schimbare Purkinje, 209 (vezi şi testul rapid de adaptare la întuneric (RDAT)) retinopatie diabetică, 785, 998-999, 1331, 1341

tulburări de ochi uscat, 1100 glaucom (vezi glaucom) neuropatie optică ischemică, 671 degenerescenţă maculară (vezi degenerescenţă maculară; degenerescenţă maculară senilă) îmbunătăţirea vederii pe timp de noapte, 1082 rozacee oculară, 1785 oligomeri procianidolici pentru, 998 degenerarea maculară senilă 998-8999 degenerare, 785 Vaccinium myrtillus (afin) pentru, 1082 vitamina A şi, 1098 xeroftalmii, 1096-1097, 1097t

F

factor VIII, 358

credinţă şi vindecare, 440. Vezi şi religie/activitate religioasă; spirit în vindecare

practica de familie, 62b

cabinet de specialitate de familie, 67 test Fantus, 121-122, 122b Farrell, John E., 52 Fas, 103f, 106 densificări fasciale, 400-401 post

îngrijire adjuvantă, 301-302 clisme, 301 hidroterapie, 302 terapie intravenoasă, 302 suplimente nutritive, 301 produse farmaceutice, 302 întreruperea postului, 1840, 1842t adaptări cardiace în timpul, 298 complicaţii ale, 302 contraindicaţii ale efectelor rapide, 302 juice, contraindicaţii în timpul judiciului realimentare, 301 în timpul postului, 1840 producţie de glucoză în timpul, 298f pentru detoxifiere cu metale grele, 480, 483, 484b istorie culturală şi religioasă, 296-297 valori de laborator, 301-302 înainte de testarea malabsorbţiei lactozei, 1872 rezerve de combustibil mobilizabile, prezentare generală 692 din, 297-298

post (continuare)

rezolvarea problemelor, 1841 pentru psoriazis, 1763 motive pentru post, 1840 cercetări privind

apendicita, 298 boli cardiovasculare, 299 intoxicaţii chimice, 299 diabet, 299 epilepsie, 299 tulburări imunitare şi inflamatorii, 299 obezitate, 299-300 pancreatită, 300

pentru artrita reumatoidă (AR), 1774 efecte secundare, 302-303 începerea postului, 1840 probleme de foame, 296 terapeutice, 296-297, 300-301, 303 utilizarea rezervelor de energie, 297t apă rapid, 396t

Post şi subnutriţie, 298 instituţii de post, 296-297 grăsimi

corp. (Vezi ţesutul adipos) dietetic. (Vezi grăsimi alimentare)

oboseala, 642, 921-922. Vezi şi sindromul de oboseală cronică (SFC)

malabsorbţie a grăsimilor, 109 vitamine liposolubile, 181, 212 acizi graşi. Vezi şi acizi graşi omega-3 (acid linolenic); acizi graşi omega-6 (acid linoleic) pentru detoxifierea/tratamentul alcoolului, 1185 conversia carbohidraţilor în grăsimi/inhibarea oxidării, 742f

utilizări clinice ale acizilor linolenic, 743t concentraţii în peşte, 746t controlul aprovizionării şi distribuţiei, 742t conversie, 297 surse alimentare, 742t 18-carbon, 126t

esenţial. (Vezi acizi graşi esenţiali (EFA)) uleiuri de peşte. (Vezi suplimente cu ulei de peşte) boli umane şi, 742-744 cancer, 744 tulburări de dezvoltare, 743 boli de inimă, 743-744 tulburări neurologice, 744 semne/simptome ale, 743t

manipularea prin dieta, 129 roluri metabolice ale, 739f metabolismul, 125t-126t mononesaturat, 741f cu numere impar, 128-129 oxidare, 224-227 polinesaturat, 741t pentru sindromul premenstrual (PMS), raporturi 1/profiluri

raportul acid arahidonic/acid eicosapentaenoic, 129

constatări anormale frecvente, concentraţie 125t-126t faţă de procent, raportul acid dihomogammalinolenic/acid eicosapentaenoic 124-125, 129

interpretarea rezultatelor anormale, 125-129 raportul acid linoleic/acid dihomogammalinolenic, 129

indice omega-3, 129 profile plasmatice versus eritrocite, 124 indice stearic/oleic de celule roșii, 129 acizi graşi (Continuare)

rezumatul rapoartelor şi indicilor, raportul 125t-126t trienă/tetraenă (Mead/acid arahidonic), 129

relaţii cu formarea eicosanoidelor, 742f rolul carnitinei în transportul, 639f acizi graşi cu lanţ scurt (SCFA), 214, 1545, 1548

structura şi metabolismul, 738—742 termeni şi abrevieri legate de, 739t-740t acizi graşi trans, 129 acizi graşi nesaturaţi, convenţii de denumire pentru, 741f

în uleiuri vegetale şi de peşte, 762t fasole (Viciafaba), 368t FBD. Vezi analiza fecală a bolii fibrochistice a sânilor (FBD).

biomarkeri pentru, 218b pentru candidoză, 463 excreţie de dioxină, 273

H. Testarea antigenului fecal Pylori (HpSA), 215 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1539 pentru probleme intestinale, 484 testarea malabsorbției lactozei, 187 expunerea la mercur, 196 evaluarea toxicității metalelor, 196, 196f compoziția microbiană a intestinului, 216 artă fecală (216) grăsimi, 214 flora fecală, 1539 materie fecală, 46-47, 214 fecunditate, 1492 Ipoteza Feingold, 1254-1255 infertilitate feminină

tehnologii de reproducere asistată şi naturopatie pentru, 1492

medicamente botanice pentru, 1507-1510 caroteni pentru, 604-605 descrierea si ratele, 1491-1492 diagnostic, 1491

evaluarea fertilităţii, 1494t screening avort spontan, 1497t detectarea ovulaţiei, 1493b evaluarea reproducerii, 1492-1493 investigaţii stadiul 1, 1494t-1495t investigaţii stadiu 2, 1496t etiologia, 1492t factori care afectează-1493

vârstă, 1500-1501, 1500f consumul de alcool, 1502 defecte congenitale, 1501 aportul de cofeină, 1502 factori de mediu, 1501-1502 consideraţii imunologice, 1501 consumul de marijuana, 1502 avort spontan, 1502 complicaţii de sarcină 1501, 1496, 1501 amenoree secundară, 1137-1138 tulburări de somn, 1502 fumat, 1502

dieta de fertilitate si suplimente pentru, 1502-1509, 1509t

măsuri generale pentru, 1509-1510 tratament naturist preconcepţie pentru, 1500 optimizarea concepţiei naturale, 1492 cerinţe pentru concepţie, 1491-1492 rezumatul

suplimentelor pentru, 1509t suport pentru fertilitatea feminină, 1496-1502 semințe de schinduf, pentru managementul diabetului, 139292

fertilitate. Vezi infertilitate feminină; infertilitate; infertilitate masculină

acid ferulic, 1002f

acid ferulic (gamma-orizanol),

1595-1596, 1604

moarte fetală, legată de toxine, 270 de sărbători. Vezi fibră de Tanacetum parthenium (feverfew). Vezi fibrinoliza fibrelor alimentare, 1148 compuşi fibrinolitici, 1834 boala fibrochistică a sânilor (FBD)

medicamente botanice pentru, 1372

funcţia colonului şi, 1371-1372

descriere, 1369-1370

diagnostic, 1369

recomandări de dietă pentru, 1370, 1372 diagnostic diferenţial, 1370 suplimente din plante, 1371 funcţie hepatică şi, 1371 suplimente nutritive, 1370-1372 consideraţii/abordări terapeutice, 1370-1372

fibroame. Vezi fibrom uterin

sindromul fibromialgiei, 1378-1381

cercetare curentă, 1375

diagnostic, 1374-1375 simptome comune, 1375b criterii pentru, 1295b diagnostic diferenţial, 1374-1375 teste de laborator, 1377-1378

dieta pentru, 1377, 1382

diagnostic diferenţial, 1295

exerciţiu, 1377, 1382

5-hidroxitriptofan (5-HTP), ipoteza hipometabolismului 828t, 1375-1376 terapii integrate, 1381

terapii metabolice, 1381-1382 teorii de reglare a metabolismului, 1376-1377 suplimente nutritive, 1377, 1382 evaluarea stării pacientului, 1378-1383

Chestionarul de impact asupra fibromialgiei (FIQ), 1381

Sondaj de simptome FibrQuest, 1381 presiune medie/pragul durerii, 1381 forma corporală de distribuţie a durerii, 1379-1381, 1379f-1380f

siguranţa pacientului în timpul, 1382 examenul fizic, 1381 Scala de autoevaluare a lui Zung, 1381 tratament fizic, 1377, 1383 model de reabilitare, 1378 creşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO) cu, 108

puncte de licitaţie, 1375f

terapie cu hormoni tiroidieni, 1376-1378, 1382 fibroză, 400-401 senzaţie finală fibroasă, 400

Istoria FICA, 448

FIGLU (formiminoglutamic), 228

disfuncţie a filagrinei, dermatită atopică (eczemă) cu, 1246-1247

găsiţi cauza (tolle causam), 62b

găsiţi cauza (tollem causum), 77, 77b, 79

Foc (viziune), 250

iarba de foc. Vezi specia Epilobium (ierba de foc)

mai întâi nu face rău (primum non nocere), 62b

mai întâi nu face rău (primum non nocere), 77b Fishbein, Morris, 48 aportul de peşte, 267, 1726, 1726b. Vezi şi suplimente cu ulei de peşte

suplimente cu ulei de peşte, 1148f. Vezi şi acizi graşi omega-3; acizi graşi omega-6 pentru astm, 755 pentru fibrilaţia atrială, 751-752 pentru boli autoimune şi inflamatorii, 753

pentru pacienţii bypass, 751-752

pentru cancer, 755-757

pentru boli cardiovasculare, 749 concentraţii de acizi graşi în peşte, 746t, 762t pentru depresie, 758-759 descriere, 746-748 pentru diabet, 757-758

pentru managementul diabetului, 1337 cerinţe alimentare, 746-748 doze, 762 interacţiuni medicamentoase, 762 eficacitate şi beneficii, 762-763 pentru lipide serice crescute, 749-760 constante de acizi graşi, 762t pentru tratamentul calculilor biliari, 1392 pentru hipertensiune, 11344 pentru glaucom 750 pentru funcţia imunitară, 753 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1548 pentru măsurarea oxidării lipidelor, 761-762 pentru malarie, 759 pentru infertilitate masculină, 1530 pentru menopauză, 1596 pentru migrenă, 757 pentru scleroza multiplă, scleroză multiplă şi osoasă (MS) infarctul miocardic şi sindromul coronarian acut, 752-753

pentru boli neurodegenerative, 758

pentru osteoporoză, 1673 prezentare generală, 745-746 pentru boala Parkinson (PD), 1692 farmacologie, 748 pentru sarcină şi alăptare, 760 pentru psoriazis, 754-755 pentru boala Raynaud, 759 pentru boală renală/imunoglobulină A-

pentru artrita reumatoidă (RA), 753-754 ulei de ficat de rechin alchilgliceroli. (A se vedea alchilgliceroli) pentru accident vascular cerebral, 750-751 rezultate ale studiilor suplimentare, 747-748 toxicologie, 760-761 pentru urticarie (urticarie), 1811-1812

fistule, anale, 1750-1751 fitness. Vezi exerciţiul teoria a cinci elemente (faze), 5, 245, 249-250, 250t

Flammulina velutipes (ciuperca enokitake), 847 Flavacoxid (limbrel), 1656 flavonoide/bioflavonoide, 899

pentru afecţiuni alergice şi inflamatorii, 775 antocianozide, 1080

pentru stomatită aftoasă şi, 1207 biodisponibilitate/biotransformare a, 899 pentru prevenirea cancerului, 899-900 pentru protecţie cardiovasculară, 776, 900 pentru cataractă, 1794 compoziţie chimică, 772-773 citrice (vezi flavonoide citrice) aplicaţii clinice/continue flavonoide, flavonoide 775—777 forme comerciale de, 777 descriere, 772 pentru managementul diabetului, 776—777, 1339—1340, 1340t surse alimentare de, 899—900 doze, 777 interacţiuni medicamentoase, 777 pentru glaucom, 1396-1340 pentru utilizarea istorică a hemorroidelor, 1396-1788, 772 hidroxietilrutozide (vezi hidroxietilrutozide) pentru degenerescenta maculara, 1583 pentru menoragie, 1611 nenutritive, 899 pentru osteoartrita (OA), 1656, 1658 pentru otita medie, 1682 pentru ulcer peptic, boala de performanta, 117075 efecte mitocondriale, 775-776

pentru boala parodontală, 1712-1713 farmacocinetica, 774-775 farmacologia, 773-775 oligomeri procianidolici (procianidine)

(Vezi oligomeri procianidolici

(procianidine)) quercetin (Vezi quercetin) surse de, 772, 787, 900-901, 1032-1036,

1833

pentru talasemii, 777

toxicologie, 777

pentru fibromul uterin, 1818-1819

pentru infecţii vaginale, 1826

pentru vene varicoase, 1834

antioxidanţi in vivo, 899

agenţi de aromatizare, 1810

seminţe de in, 1726, 1819

seminţe de in (Linum usitatissimum), 1594-1595

Flexner, Abraham, 39 de ani

Raportul Flexner, 39-40, 259

flora/microflora

bacteriene, 356-357 biomarkeri pentru, 216-218 fecale, 1539

microflora intestinală, 215-217, 230, 1568 dinamica florei gazdă, 216 influenţa stresului asupra, 216-217 intestinală, 111, 466, 1185-1186, 1539 microfloră intestinală normală, 170 fluide orofaringiene, recomandate pentru probioticele orofaringiene, 111 1403, 1571. Vezi şi priza de apă

vaccinuri împotriva gripei, 1724

fMRI (imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională), utilizare în modelul matricei de medicină funcţională, 12

crize focale, 1356b

acid folic. Vezi vitamina B9 (acid folic)

utilizări populare ale produselor botanice. Vezi botanica

medicament; plantă specifică prin denumire ştiinţifică sau comună

hormon foliculostimulant (FSH), 357 fomentări, cu comprese fierbinţi, 333 aditivi alimentari, 378-379, 381-382, 1254-1255, 1280, 1807t, 1808-1810

alergii alimentare evaluarea permeabilităţii intestinale, 171 alergii/sensibilităţi/intoleranţă alimentare, 484

reacţii adverse la alimente, 1774

injecţii alergice, 135

dermatită atopică (eczemă) şi, 1247-1248 tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD) şi, 1255

terapie cu biorezonanţă pentru, 135 candidoză şi, 464 sindrom de oboseală cronică (SFC) şi, 1297 reacţii comune la, 131 depresie şi, 1170

dieta de eliminare, 395-397, 1541 epilepsie și, 1358-1359 gluten (vezi boala celiacă) hipotiroidism și, 1476 management of, 1390-1391 abordare multifactorială a managementului, 171 nomenclatură/definiții pentru, 131 mediată neimună

otita medie și, 1682

privire de ansamblu, 131-132

alune, 1727

ulcer peptic și, 1704 psoriazis și, 1763 cu artrită reumatoidă, 1772 artrită reumatoidă și, 1771 rozacee și, 1786

dermatită seboreică și, 1789-1790 reacții de sensibilitate, 131-132, 136b semne/simptome, 136b

managementul stresului și, 548 metode de testare, 133-136 test de plasture atopie (APT), 134 alegere, 136 eliminare/provocare, 133 metode energetice, 135 test imunosorbent legat de enzime (ELISA), 134-135

tehnologie de cip microarray, 135 testare radioalergosorbent (RAST), 133-134

testarea cutanată (SPT), 133-134 extracte de timus pentru tratare, 311 urticarie (urticarie) și, 1806-1808

Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA), 24b jurnale de alimente și simptome, 396-397 evitarea alimentelor, 299 bolus alimentar, 212 provocări alimentare, 299 contaminanți alimentari, pesticide organoclorurate, 475-476

contaminarea alimentelor, 382

privarea de alimente, versus postul, 298 Food for Fitness—Daily Food Guide, 376 aportul alimentar. Vezi dieta/nutritia; conservanți pentru alimente de post, 1810 benzoați, 1809t, 1810

p-hidroxibenzoat (HPLA), 230

hidroxitoluen butilat (BHT) și hidroxianisol, 1810

emulgatori și stabilizatori, 1810

sulfiți, 1810

piramida alimentară, 377. Vezi și dieta/nutriție fasole (leguminoase), 1023 recomandări zilnice pentru grupuri alimentare, 1023t lactate, 1024 pește, 1851b

alimente de evitat, 1021 fructe, 1023, 1851 piramida alimentara (Continuare) nuci, seminte, uleiuri, 1022-1023 proteine, 1024 portii de legume, 1021-1022, 1850b cereale integrale, 1023, 1023, 1850b, 1850b, 1023, 1023, 1852, 1023, 1023, 1852. osteoartrita (OA), 1655,

1658 forskolin. Vezi Coleusforskohlii (forskolin) Foundations of Naturopathic Medicine Project, 21 de fracturi, patologice, 340-341 de radicali liberi. Vezi, de asemenea, antioxidanţi despre, 891 teoria radicalilor liberi a îmbătrânirii, 892-893 scavengers, 996, 996b, 1026, 1075 diabet de tip 2 şi, 1327 frecare, 335

From Humors to Medical Science (Duffy), 55 tratament pentru degeraturi, Aloe vera (Cape aloe), 580-581 fructoza, formarea pietrelor la rinichi si, 1566-1567 dieta cu fructe si/sau legume, 396t aport de fructe, 378

fructe de padure, indice glicemic 1833 pentru, 1469t pentru guta, 1404 virusul hepatitei C si, 1412 pentru pietre la rinichi, 1571 continutul de oxalat al fructelor, 1567b-1568b in sarcina, 1725 vitamina A, 1096t

FSH (hormon de stimulare a foliculilor), 357

Specie Fucus, 1462t

veziculos (varec de vezică), 368t fumarat, 227

Model de matrice de medicină funcţională, 12-14, 14f Formular de model de matrice de medicină funcţională, 15 model de medicină funcţională, 8-9

despre, 8-12 antecedente, declanşatoare, mediatori, evaluare 11-12, 12-16, 13f dezechilibre clinice, 10-11 continuu de sănătate şi îngrijire a sănătăţii, 9f parteneriat de vindecare/relaţie terapeutică, 14-16

utilizarea istorică a cuvântului „funcţional”, 8 integrarea îngrijirii, 16 stilul de viaţă şi factorii de mediu în, 9-10 privire de ansamblu asupra, 16f procese fiziologice, 10 principii ale, 9 restabilirea echilibrului în, 11 arbore medicinal funcţional, 9f mişcare funcţională, 282 Functional Movement Screen (FMS), 282 Functional Movement Screen (FMS), 281 sisteme fundamentale de organizare a enzimelor28

stabil la acid, 877 descriere, 876 pentru deficienţe de enzime digestive, 876 pentru alergii alimentare, 879 pentru intoleranţă la lactoză, 878 pentru îmbunătăţirea absorbţiei nutrienţilor, 878 pentru insuficienţă pancreatică/tulburări digestive, 877 farmacologia ciupercilor la protează la protează, 878 boli vasculare, 878

infecţii fungice, 814 pneumonie (Vezi pneumonie) drojdie (Vezi infecţii cu drojdie) ciuperci, medicinale. Vezi ciuperci medicinale

G

GABA (acid gamma-aminobutiric), 548—549, 1359

Testul lui Gaenslen (torsiune pelvină), 344 Medicina galenică, 258—259

Galen din Pergamon, 258, 316

calculi biliari

asimptomatic (tăcut), 1390

componente biliare, 1389t medicamente botanice, 1393 dizolvare chimică, 1392-1393

coleretici, 1392

colesterol şi pietre amestecate, 1388-1389 solubilitatea colesterolului în bilă, descriere 1389f, 1388

diagnostic, 1388 dieta, 1390 dieta pentru, 1393 formarea, 127 factori de stil de viaţă în, 1392-1393 micelul mixt, 1389f

suplimente nutritive, 1391-1393 postmenopauză, 1590 predispoziţie la, 1389 factori de risc, 1389-1390

consideraţii/abordări terapeutice, 1390-1393

aportul de apă, 1393 acid gama-aminobutiric (GABA), 548-549, 1359

acid gama-linolenic, 127, 1774-1775 gamma-orizanol (acid ferulic), 1595-1596, 1604 gan, 245

Specii Ganoderma (ciuperci Reishi)

applanatum, 846

G. tsugae, 846

testul de decalaj, 343

garbling, 262

Garcinia cambogia (tamarind), 1647-1648 usturoi. Vezi Allium sativum (usturoi)

Garrod, Archibald, 143

secretia acidului gastric, 108-109, 158-159, 359, 1668

dumping gastric, 274

lichide gastrice, 212

ulcere gastrice. Vezi boala ulcerului peptic gastrină, 157, 359 gastrită, atrofică, 213 tractul gastrointestinal (GI). Vezi şi digestie/ tract digestiv; sindromul colonului iritabil (IBS) prin absorbţia, 548-552 evaluarea sănătăţii (mnemonic DIG), 212f, 213-214

infecţii bacteriene ale, 172b

bacterii benefice, 216-217 acizi graşi cu lanţ scurt, 217 beta-glucuronidază, 217-218 acizi biliari, 218

biomarkeri pentru echilibrul microflorei/funcţia metabolică, 214-218

Creşterea excesivă a Candida albicans, dermatită atopică (eczemă), 1247-1248

diagnostic/evaluare (vezi analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg; evaluarea permeabilităţii intestinale)

efectele Aloe vera asupra, 579

analiză fecală (Vezi analiza fecală) function of, 1761-1763

intoleranţă la gluten (vezi boala celiacă)

gastrointestinal (continuare)

echilibrul microflorei intestinale, 215-216

infecţii şi evaluarea permeabilităţii intestinale, 172b

boala inflamatorie intestinală (vezi boala inflamatorie intestinală (IBD))

bacteriile intestinale şi producţia de vitamina K2, 1105

aciditate gastrică scăzută, 159b

suprafaţa mucoasei a, 211-212 creşterea excesivă a, 217, 462 (Vezi şi Candida albicans (candidoză))

prezentare generală, 211-212

infecţii parazitare ale, 1255 permeabilitate, 1255, 1296 predispoziţie la calculi biliari, 1390 recomandări de probiotice pentru, 217f testul indican de urină (testul Obermeyer), 238 infecţii cu drojdie ale colonului, 217 teoria controlului porţii, 348 GBE. Vezi Ginkgo biloba (arbore de gingko) Gelsemium sempervirens, 321 predispoziţie de gen. Vezi problemele bărbaţilor; problemele femeilor

Fişă informativă privind interacţiunea genă-mediu, 143 expresia genelor, 13-14, 140-141 Sindromul de adaptare generală, 400 micromatrice genetice, 166-167 predispoziţii genetice

la dezechilibre, 9f

boala inflamatorie intestinală (IBD), 1536 scleroza multiplă (SM), 1629-1630 osteoporoza, 1663

artrita reumatoidă (RA), genetică 1769-1770. Vezi, de asemenea, grupele sanguine ABO/polimor-

fisism; nutrigenetica

grupa sanguină, 358-359

enzime detoxifiante şi polimorfism genetic, 479

epigenetica, 9-10

biologie evoluţionistă, 140 control genetic al imunităţii, 166-167 gene menajere, 167 legate de imunitate, gene legate de 162t, 358-359 metalotioneine şi polimorfism genetic, 479

genele secretoare, FUT1 şi FUT2, 359

de diabet de tip 2, 1325 teste genetice, 1501, 1521t leziuni genitale. Vezi lichen plan infecţii ale tractului genito-urinar, 1524 genomica, 11, 146-147 genotipuri, 145t, 146. Vezi şi nutrigenetică geranium. Vezi Pelargonium sidoides (Africa de Sud

geranium)

Geranium maculatum (cranesbill), 1544, 1612 Încercări de acupunctură germană, 351 Germania, 44-46, 256, 328 teoria germenilor, 37 grelină, 1642

Giardia lamblia (giardioza), 215, 525, 525t Gilbert, Mark, 446 ghimbir. Vezi gingivita Zingiber officianalis (ghimbir), 206, 207t

Ginkgo biloba (arbore de gingko), 95, 781-783 absorbţia şi distribuţia extractului, 783 pentru alergii, 786-787 pentru alergii/astm, 786-787

Ginkgo biloba (Continuare)

pentru boala Alzheimer (AD), 783-785

pentru tratamentul astmului, 1219

pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), 1256

pentru performanta cardiovasculara, 784t

pentru insuficienţă vasculară cerebrală, 783, 784t compoziţie chimică, 780

bilobalide, 781f

flavonoide, 781f

aplicaţii clinice, 783-787, 901-902 pentru surditate/ototoxicitate cohleară, 785 denumiri comune, 780 contraindicaţii, epilepsie/tulburări convulsive, 1363

pentru depresie, 786, 1174-1175 descriere, 780 dozaj, 787

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1362 cereri viitoare pentru, 787 efecte generale, 781 pentru glaucom, 1398

pentru boala de înaltă altitudine, 787 istoric şi utilizare populară, 780-781 impact asupra ischemiei, 782f pentru degenerescenţa maculară, 1583-1584 pentru scleroza multiplă, 1633 pentru scleroza multiplă (SM), 1635 pentru boala Parkinson (PD), 1690

pentru insuficienţa arterială periferică, 785-786 efecte plachetare, 781-783

pentru sarcină, 1733

pentru sindromul premenstrual (PMS), 1746-1747 pentru sindromul premenstrual şi edem ciclic idiopatic, 786

pentru boala Raynaud, 787

pentru degenerescenta maculara senila si retinopatia diabetica, 785

pentru disfuncţie sexuală, 786

pentru tinitus, 785

toxicologie, 787

utilizare în nutrigenomică, 141-142 efecte vasculare, 781, 782t

ginseng. Vezi Eleutherococcus senticosus (ginseng siberian); Panax ginseng (ginseng coreean); Panax quinquefolium (rădăcină de ginseng american) complex de renunţare/renunţare, 78

GL (încărcare glicemică), 380

glandele. Vezi sistemul endocrin; terapie glandulare; hormoni; glandă specifică, de exemplu terapia glandei tiroide

extracte suprarenale, 307-308, 308t

pentru glicozaminoglicanii aortici, 308, 308t

pentru encefalopatia spongiformă bovină (ESB), 307

pentru terapia cancerului, 310

aplicaţii clinice, 307-311 absorbţie de proteine intacte pentru, 307 extracte de ficat (bovine), 308-309, 308t fabricarea preparatelor glandulare, 306-307

metoda azeotropică, 306-307 derivarea produselor, 306 metoda de liofilizare, 307 metoda de predigestie, 307 metoda de precipitare a sării, 307 prezentare generală, 306

extracte pancreatice, 308t, 309

terapia glandulară (continuare)

pentru Polyerga, 310

extracte de splină, 308t, 309-310 extracte de timus, 308t, 310-311 extracte de tiroidă, 308t, 311 glaucom, 671

unghi închis acut, 1398 medicamente botanice pentru, 1398 Coleus forskohlii, 687 corticosteroizi pentru, 1396 descriere şi cauze, 1395-1396 diagnostic, 1395

glaucom acut, 1395

glaucom cronic, 1395

diagnostic diferenţial al ochiului inflamat, 1396t glaucom normotensiv, 1395 semne/simptome, 1396

dietă şi suplimente pentru, 1396-1398 presiune intraoculară (PIO), 1395-1397 tratamentul Helicobacter pylori pentru, 1398 Vaccinium myrtillus pentru, 1082 gliadină, conţinut în alimente, 1008t glosita, 206-207, glucoză 206-207, glovelike anestică 3240 peptida-1 (GLP-1), 471, 1642 glucorat (acid glucaric), 229 sulfat de glucozamină (GS), 494

versus N-acetilglucozamină (NAG), 790-791 pentru sportivi şi prevenire, 793-794 aplicaţii clinice, 791-793 descriere şi surse ale, 790 dozaj, 794 interacţiuni medicamentoase, 794 forme de, 790

faţă de glucozamină acid clorhidric, 791 pentru osteoartrita (OA), 1654,

1658

efecte secundare şi toxicitate, 794 glucoză, 110. Vezi şi diabet zaharat (DM);

hipoglicemie

automonitorizarea glicemiei, 1328, 1328b în timpul postului, 297

criterii de testare a toleranţei la glucoză, 1322t,

1328-1329, 1337

prediabet (toleranţă afectată la glucoză), 1321

producţie în timpul postului, 298f

cerinţe în timpul efortului, 298 control slab al glucozei, 1332 factor de toleranţă, 1470 test de toleranţă, 1322t glucoză urinară, 1327-1328 test de toleranţă la glucoză-insulină, 1466t test de toleranţă la glucoză, 1465t inhibitori de glucozidază, pentru managementul diabetului zaharat, inhibitori ai acidului glucarazamic, 1466t 1359-1360, 1569 glutamina, 173, 1794

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1185

pentru alcoolism, 801

pentru leziuni cerebrale, 801

pentru arsuri, 800 pentru caşexie, 799

pentru boli cardiace, 800-801 structura chimică, 797f pentru chimioterapie şi efecte secundare ale radiaţiilor, 798-799

aplicaţii clinice, descriere 797-801, glutamina 796-797 (Continuare)

dozaj, 801

interacţiuni medicamentoase, 801 pentru exerciţii fizice şi ridicare de greutăţi, 800 surse alimentare de, 796 forme de, 796 pentru HIV, 799 pentru diaree infecţioasă, 798, 1485, 1488 pentru permeabilitatea intestinală, 797 pentru sugari cu greutate mică la naştere (LBW), boala peptică, 17070 pentru sugari peptic, 17070 ulcere, 800 efecte fiziologice, 796-797 pentru complicaţii postoperatorii ale tractului gastrointestinal, 798 toxicologie, 801 glutation, 477, 895

ca antioxidant, 898 pentru cataractă, 1792-1793 deficienţă de, 1686-1687 pentru HIV/SIDA, 1432b pentru boala Parkinson (PD), 1689, 1692 completarea cu glutation, 797 gluten, conţinutul de gluten în alimente, 1008t. Vezi tratamentul cu gliburide pentru boala celiacă, 1338t glicani, 357 indice glicemic (GI), 470, 472, 1469, 1469t. Vezi, de asemenea, sarcina glicemică hipoglicemie (GL), 380, 1469 răspuns glicemic la alimente, 470 volatilitate glicemică, 548 glicină, 1794 glicobiologia sistemului ABO. Vezi grupele sanguine ABO/polimorfism glicogen, calea glicolitică 287, 297-298, 227 glicozide, primar şi secundar, glicozilare 367t, 366-367, 366b, 1322, 1338t glicoziltransferaz5, 35-glicoziltransfera5, 367t 362

Glycyrrhiza glabra (lemn dulce), 804-806 activitate antibacteriană, 805-806 efecte anticancerigene, 805 activitate antihepatotoxică, 806 activitate antiinflamatoare şi antialergică, 805 activitate antinefritică, 806 pentru tratamentul astmului, 1218 compoziţie chimică, acid glicic58804

pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1300 aplicaţii clinice, 806 denumiri comune, 804 lemn dulce glicirrizinat (DGL), 806-807, 809

dozaj, 809 interacţiuni medicamentoase, 809-810 activitate estrogenică, 805 pentru virusurile hepatitei, 1413 pentru virusul herpes simplex, 1421 antecedente şi utilizare populară, 804 pentru HIV/SIDA, 1437b efecte imunostimulatoare şi antivirale, 805 pentru lichen planus, ulei licoid (fl57FO), 808, 808t îmbunătăţirea memoriei, 806 preparate orale care conţin glicirizină, 807-808 porfirie acută intermitentă, 807-808 boala Addison, 808

Glycyrrhiza glabra (Continuare)

hepatită, 807

HIV/SIDA, 807 inflamaţie, 808 obezitate şi sindrom X, 808 ca agent de îndulcire, 808 pentru boala ulcerului peptic, 1705-1707 pentru pneumonie şi bronşită, 1275 pentru sarcină, 1733 activitate pseudoaldosteronică, 805 pentru aplicaţii topice,88980, toxicologie infecţii vaginale, 1826 glifosfat (Roundup), 270 stabilirea obiectivelor, 91 zeul distrugerii (Shiva), 249 zeul protecției (Vishnu), 249 guşă/goitrogeni, 202, 1461, 1477-1478. Vezi şi hipertiroidism/boala Graves sigiliu de aur. Vezi Hydrastis canadensis

(sigiliu de aur) fir de aur. Vezi Coptis chinensis (fi de aur) Multa sanatate, 47 Goti (pastile), 252-253 gotu kola. Vezi Centella asiatica (gotu kola) guta, 1401b

medicamente botanice pentru, 1404 descriere, 1400-1402 diagnostic, 1400, 1402 dietă şi suplimente pentru, 1403-1404 etiologie, 1400-1403, 1401b post şi, 299, 302 prevalența, 1402 de sinteza secundară, 1402 1400 considerații/abordări terapeutice, 1402-1404

solubilitate ion urat, 1402t excreţie de acid uric, 1402f Graham, Sylvester, 36-37, 47 boabe

tărâțe de orz/ovăz, 1545t

chimia proteinelor cerealelor, 1281 indice glicemic pentru, 1469t conţinut de oxalat de, 1567b-1568b relaţie taxonomică a, 1282f intoleranță la gluten de grâu (vezi boala celiacă) întreg, 1023, 1850, 1851b

struguri. Vezi Berberis aquifolium (struguri din Oregon) suc de struguri, 900 coajă de seminţe de struguri. Vezi oligomeri procianidolici (procianidine); Vitis vinifera (sâmbure de struguri) recunoștință, 91 rădăcină de pietriș (Eupatorium purpureum), 1570 Boala Graves. Vezi hipertiroidism/boala Graves

periwinkle mai mare (Vinca major), 1612 alopatie verde, 19, 28 lucrători în seră, expunerea la toxină, 269 ulei de ficat de rechin din Groenlanda. Vezi alchilglicerolii Green Pharmacy (Griggs), 36, 257 ceai verde Vezi Camellia sinensis (ceai verde) Griffith, Lester E., 56

Griffonia (Bandeiraea simplicifolia), 368t Griggs, Barbara, 257 măcinare, 262-263 creştere şi dezvoltare, rolul vitaminei A, 1098

GS. Vezi sulfat de glucozamină (GS) guaifenesin, pentru pneumonie şi

bronşită, 1275

Sindromul Războiului din Golf, 475 guggul (sau guggulu), 690—691, 691f Gunas, 249, 251

regulatori ai poftei de mâncare derivate din intestin, 1642 modificări hormonale derivate din intestin, 1641—1642 flora intestinală, 1568

integritatea mucoasei intestinale, 169—172

permeabilitatea intestinului, 1247—1248. Vezi şi digestie/ tract digestiv; tractul gastrointestinal (GI) anormal, 1771

Gymnema sylvestre, 1338—1339 cancere ginecologice, 362

H

HA (analiza părului). Vezi obiceiuri de analiză minerală a părului, 44

Formula Hachimijiogan, 1794

Hafiz, 452-453

Hahn, Johann, 328 Hahnemann, Samuel, 36, 314-317

Boli cronice, 317

doctrine ale, 37

efect homeopat, 315

Legea asemănărilor, 37, 314, 318

obstacole pentru vindecare, 322

Organon of Medicine, 27, 315-318 căderea părului la femei

alopecie, 1406

diagnostic androgen feminin-model, 1407 diagnostic diferenţial, 1406, 1407t test de tragere de păr, 1406

etiologie, 1406-1408, 1474 anticorpi antigliadină, 1408 hipotiroidism, 1406, 1408, 1474 medicamente/medicamente, 1407, 1407t investigarea, 1408

deficienţe nutriţionale şi, 1406-1408 fiziologia ciclului părului, 1406 analiza minerală a părului

calciu şi magneziu, 151

crom, 151

condiţii care arată anormale, 150 cupru, 151 abuz de droguri, 152

pentru abuz de droguri, 150-151

factori care afectează, 152

metale grele, 272

rapoarte şi corelaţii ideale, 152

mangan, 151 prezentare generală, 150-151 probleme ale, 151-153 seleniu, 151

sodiu şi potasiu, 151-152 standardizarea, 152

zinc, 152

toxine halogenate, 267, 379

Hamamelis virginiana (hamamelis), 1758 tulpini de hamstring, 388 dureri de mână. Vezi sindromul tunelului carpian reflexologia mâinii, 350 haptene, 268

Harpagophytumprocumbens (gheara diavolului),

1656-1658

Harrington, John, 569 Harvard Health Letter, „Teoria unificatoare a

Boală", 24b

Facultatea de Medicină de la Harvard, Studiul terapeutic

Efectele rugăciunii (STEP), 442

Şcoala de Sănătate Publică de la Harvard, studiu asupra hipertensiunii, 441

Universitatea Harvard, 39, 445 Tiroidita Hashimoto, 211-212, 1475 hatha yoga, efectul asupra stării mentale a, 82 Hauser, Gaylord, 50 Efectul Hawthorne, 78 febra fânului, 732

HCA (hidroxicitrat), 1647-1648 HCSE (extract din seminţe de castan de cal), 1833-1834 dureri de cap, 388, 826-828. Vezi şi migrene

leziuni la cap, 670 păduchi (Pediculosis capitis), 853 poziţie cap, 343 vindecare

versus vindecare, 77 ierarhie a, 26b natural, 6, 35-40 efecte nespecifice, 96 proces, 22-25, 23f, 64b, 65 integralitatea, 15 răni, 838, 1332, 1342 criză de vindecare (agravare), putere de vindecare a naturii 6.5 Vezi vis medicatrix naturae

(puterea de vindecare a naturii) relaţie/parteneriat de vindecare

caracteristicile convenţionale, 15 model de medicină funcţională, 14-16 în modelul de medicină funcţională, 8, 16f în răspunsul placebo, 77-78 paşi pentru stabilire, 15 studiu privind rolul de vindecare, 15 sănătate

concepte şi definiţii ale, 252 cultura îngrijirii, 96-97

determinanţi ai, 25, 25b, 27, 29-30 stilul de viaţă şi, 66 ca stare naturală, 26

în modelul naturist, 26-27, 26b Definiţia lui Vithoulkas, 317

Sănătate şi servicii umane (HHS), 1727t determinanţi ai sănătăţii

stil de viaţă, 25b sănătate mişcare fad, 49 Health Food Store, 40-41 auz. Vezi urechi/auz auz (Eter), 250 boli de inimă. Vezi, de asemenea, intrările cardiace şi cardio-

sindrom coronarian acut, 752-753

angina pectorală (vezi angina pectorală) apoptoză în, 106 insuficienţă cardiacă congestivă (CHF) (vezi insuficienţă cardiacă congestivă (CHF))

boala coronariană (CHD), 441, 1144, 1588-1590

efectele hidroterapiei calde şi reci asupra, 329t

Efecte de antrenament pe intervale asupra, 288-289 infarctul miocardic (IM), 641, 752-753, 1144

procente după grupa sanguină ABO, 360-361 siguranţa exerciţiului pentru, 284-285 aportul de apă şi, 1144

Căldură (calor), 167, 167t urticarie reflexă termică (colinergică), 1805 metale grele. Vezi toxicitatea metalelor/metalelor grele

Hedera helix (iedera), 1218, 1273-1275

Analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg, 158-159

gastrograma aclorhidric, 159f

echipament, 158

gastrograma hipoclorhidric, 158f interpretare, 158 aciditate gastrică scăzută, 159b metode, 158

gastrograma normală, 158f

prezentare generală, 157

fiziologia digestiei în stomac, 157-158 Helicobacter pylori, 215-216, 358, 363, 484, 570, 1398, 1704, 1786

Helixpomatia aglutinin (melc roman sau escargot), 362, 368t

celule ajutătoare. Vezi Suport hematologic al celulelor T, 613 hematoame, 389 Efecte hematopoietice ale plantelor, Aloe vera (Aloe Cape), 580

formarea hemului, 1717, 1718f

defecte ale căii hemului, 236-237, 236t

sinteza hem, 234-235 hemoragii, 1116-1117 hemocromatoză, 1028 hemodializă, 643 hemoglobină, glicozilate, 1322 tulburări hemoragice, 1611t hemoroizi, 7726, 1757

clasificarea, 1752-1753 dieta/suplimentele pentru, 1758 externe, 1755 prevenirea, 1754 rezumatul tratamentului pentru, 1758 consideratii/abordari terapeutice, 1753-1754

henbane (Hyoscyamus niger), 1570 sistem hepatic. Vezi virusuri hepatice hepatice/sistem biliar

acupunctură şi plante medicinale chinezeşti pentru, 1414-1415

Abordarea combinată de antioxidanti Berkson pentru, 1416

medicamente botanice pentru, 1413-1416 terapii convenţionale pentru, 1410-1411 diagnostic, 1409-1410 dieta şi suplimente pentru, 1415 virusul hepatitei A (HAV), 1409 virusul hepatitei B (HBV), 1409 virusul hepatitei C (HCV7,1409 stilul de viaţă) recomandări pentru, 1411-1412, 1415

prevenire, 1410, 1410b

Herald of Health and Naturopath, 46-47, 49 herbalists, 262

medicamente pe bază de plante. Vezi sub medicina botanica; plantă specifică prin denumire ştiinţifică sau comună erbicide, 270, 378-379

Hericium erinaceus (ciuperca cu coama leului), 847 Hering, Constantine, 315, 317, 319 herpes virusuri

eritem multiform asociat, 1368

virus herpes simplex (HSV), 1756 descriere, 1419-1420 diagnostic, 1419-1420 cu HIV/SIDA, 1434 aspecte imunologice, 1420 rata de recurenţă, 1419-1420 tratament, 1420-1422 virusuri herpes (Continuare)

virusul herpes zoster (HZV), 634, 1434

terapie cu turbă pentru, 389

HER (hidroxietilrutozide), 773-774, 776-777, 1834

hesperidin, 1595, 1604 evaluare euristică, 13f euristică, 12

HEW (Departamentul SUA pentru Sănătate, Educaţie şi Bunăstare), 54-55

hexaclorciclohexan (HCH), 271 acid hexacosanoic, 128 Hg. Vezi mercur (Hg)

HGH (hormon de creştere uman), 283, 286-287

5-HIA (5-hidroxiindolacetat), 228 Hibiscus sabdariffa, 1454 ierarhia vindecării, 26b

Hierarchy of Needs, Maslow's, 89f, 90t hipertensiune arterială. Vezi hipertensiune arterială lipoproteine de înaltă densitate (HDL), Allium sativum (usturoi) pentru, 572

unitate mai mare (în homeostazie), 74 antrenament pe intervale de mare intensitate (HIIT), 282, 284-285, 289

HIIT (antrenament pe intervale de mare intensitate), 282, 284-285, 289

Hinduism, 248

Hipocrate, 61-62, 70-71, 338 Jurământul lui Hipocrate, 77

Hirsch, Fred, 49 hirsutism, 1479 histamines, 321-322, 773, 1804b. Vezi şi alergii;

antihistaminice

HIV/SIDA, 106, 1432b apoptoza în, 105-106 biologia HIV, 1424 medicamente botanice pentru, 1436, 1437b Creşterea excesivă a Candida albicans cu, 464, 1432-1433

boli cardiovasculare cu, 1433

Definiţia cazului de supraveghere CDC, 1425b combinaţii şi medicamente de clasă dublă pentru, 1430 hidroterapie constituţională pentru, 335 descriere, 1423-1424 diagnostic, 1423

Ghidurile CDC pentru testare, 1426 evaluare şi monitorizare de laborator, 1426-1427

istoric medical, 1426, 1427b recomandări de testare, 1426b diaree cu, 1433 dietă şi suplimente pentru, 1433b, 1438 efectele rugăciunii asupra, 442 efectele spiritualităţii asupra, 444 îmbunătăţirea îngrijirii pentru, 1428-1430 inhibitori de intrare, evaluarea 1428-1430 pentru 1430 inhibitori de intrare SIDA, 536 fundaţie pentru sănătate şi bunăstare, 1431 herpes virusuri cu, 1434 homeopatie pentru, 1436-1438 Hypericum perforatum (sunătoare) pentru, 837-838

răspunsul sistemului imunitar la, 1424-1425 inhibitori de integrază pentru, 1430 integrarea îngrijirii pentru, 1428 Sarcom Kaposi cu, 1434 stil de viaţă pentru, 1438

lipodistrofie cu, 1434-1435

HIV/SIDA (continuare)

anemie macrocitară cu, 1435 management medical pentru, 1427-1428 management naturist pentru, 1428-1436 neuropatii cu, 1435 inhibitori nonnucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază pentru, 1429

inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază pentru, 1429

protocol de nutrienţi pentru, 1431-1432 deficienţe nutriţionale şi, 1431-1432, 1432b educaţia pacientului pentru, 1437-1438 progresia spre SIDA, 1425-1426 inhibitori de protează pentru, 1429-1430 probleme psihologice ale, 1437-1438 dermatite sebor, 1425-1426 efecte/simptome de imunosupresie pentru, 1432-1436

transmiterea HIV, 1424 vitamina A pentru, 1099 sindrom de epuizare, 1435-1436, 1435b stupi. Vezi urticarie (urticarie) HMB (beta-hidroxi beta-metilbutirat), 537 HMG (hidroximetilglutarat), 227-228 Holbrook, Martin Luther, 38 holism, 21, 63 medicină holistică, apariţia, 55 organe goale, 245 Colegiul Homeopat, 245 Colegiul de medicină homeopatică, Illinois model homeopatic efecte secundare în, 316 homeopatie, 37

pentru boli ano-rectale, 1758 provocări, 322 constituţionale, 274 diagnostic corect în, 322 efecte ale placebo în, 72 soluţii extrem de diluate (EDS), 322 urmărire şi evaluare a cazului, 317 istoric de, 37, 314-315 pentru HIV/SIDA, 14638313131 interviu homeopat homeopat, farmacie, 318 Legea asemănărilor, 37, 314, 318

Materia Medica, 314-316, 319-320 mecanismul de acţiune, 318 prezentare generală, 314 filozofia, 27, 306, 315-317, 320-322 potenţa, 318-319 prescripţie de remedii, 317, 322-3 de cercetare, 322-3

studii pe animale/de teren şi de laborator, 321 cercetări de bază, 321-322 studii clinice umane, 320-321 studii de eficacitate umană, 321 studii moderne de demonstrare, 320-322 standardizare în, 95 stimulare a forţei vitale prin, 28 Farmacopee homeopatică din SUA, 314 homeostazie/echilibru. Vezi, de asemenea, dezechilibre apoptotice, 106 dezechilibre clinice de bază, definiţia 9f, 24b din Dosha, 250 de factori de stil de viaţă, 9f impulsuri mai mici şi mai mari ale corpului, 74 întreţinerea, 63

homeostazie/echilibru/echilibru (Continuare) în răspunsul placebo, 74-75

în Prakriti, 249 problema entropiei, 63 restaurarea, 5, 8-9, 11 instrumente de evaluare, 5 niveluri de homocisteină, 146, 1333 metabolismul homocisteinei, 489f-490f

absorbţia şi activarea acidului folic, 491f alcoolism şi ingestia de etanol, 499 autism şi, 500 diabet zaharat şi, 498-499 consideraţii de diagnostic, 500 hiperhomocisteinemia indusă de medicamente şi, 500 efecte ale genului şi geneticii asupra, 488-489 boli de inimă şi gută şi boli de inimă, 488-489 496-497 impactul asupra nutrienţilor cheie ale, 493-496 carnitină, 493-494, 494f sulfaţi de condroitină, sulfat de glucozamină, 494 metabolismul cobalaminei, 492f coenzima A, 494 coenzima Q10, 494 creatină, creatinina fosfat 494, 5 creatină fosfat

creatinină, 494-495 epinefrină şi melatonină, 495 homocisteină tiolactonă, 496b pantoteină, pantotină, acid pantotenic, cisteamină, 494f fosfatidilcolină, 495-496 fosfatidilcolină, metabolismul fosfatidilcolinei, 492-Metabolismul fosfatidilcolinei, 492SAM4 (492) taurină, 493f, 496

insuficienţă renală şi, 493, 499 stil de viaţă şi, 489

tulburări neurologice şi mentale şi, 498 relaţii nutriţionale şi, 489-493 osteoporoză şi, 500 prezentare generală, 488

boli vasculare periferice şi, 497 efectele medicamentelor farmaceutice asupra, 493 faza 2 detoxifiere şi, 496 sarcinii şi, 497-498 psoriazis şi, 499 artrita reumatoidă (RA) şi, 499 accident vascular cerebral şi, 497

abordări terapeutice pentru, 500-501 homocisteină tiolactonă, 496b homovanilat (vanililmandelate), 228 speranţă, 83 hamei (Humulus lupulus), 1555, 1597, 1828 hârb (specia Marrubium), 3688meshormon, hormon de disrupţie, 1828 profile hormonale, 1772 hormoni. Vezi şi terapia glandulară

modificări ale, 283, 301 dehidroepiandrosteron (vezi dehidroepiandrosteron (DHEA))

gastrină, 157 modificări derivate din intestin, 1641-1642 influenţă asupra masei osoase, 1663-1664 interacţiuni cu borul de, 615 leptina, 1358-1359 în răspunsul placebo, 76 terapie hormonală, 1592-1593, 16221 hippocastanum), 1757, 1833-1834 extract din seminţe de castan de cal (HCSE), 1833—1834 factori gazdă în medicina ayurvedică, 253b bufeuri, 1594-1599, 1595b, 1601-1602 HPLA (p-hidroxibenzoat), (p-hidroxibenzoat), (p-hidroxibenzoat) 229 HPV. Vezi virusul papiloma uman (HPV) HSV. Vezi sub herpes virusuri HTN. Vezi hipertensiune Hubbard Purification Rundown, 274 huckleberry. Vezi Vaccinium myrtillus (find) Hufelands Journal, 315 transglutaminaza antitisulara umana (Ig A anti-tTG), 1281-1282

Human Bicrobiome Project, 216 hormon uman de creştere (HGH), 283, 286-287 papilomavirus uman (HPV), 105, 389, 1285-1287. Vezi şi umori displazie cervicală/patologie umorală, 5, 162t, 250, 425, 426t

Humulus lupulus (hamei), 1555, 1597, 1828 Huperzia serarata, 1196 acid hialuronic, 1579, 1654-1655 inhibarea hialuronidazei, 773

Hydrastis canadensis (goldenseal), 258, 466, 1274. Vezi şi plante care conţin berberină pentru cistita bacteriană, 1315 pentru sinuzita bacteriană, 1261 compoziţie chimică, 814 descriere, 813 istorie şi uz popular, 814 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), boala inflamatorie intestinală (IBD) boala inflamatorie pelvină (BIP), 1700-1701

farmacologie (vezi sub plante care conţin berberină)

pentru pneumonie şi bronşită, 1275-1276

pentru afecţiuni proctologice, 1758

pentru infecţii cu protozoare, 525

pentru psoriazis, 1765

pentru faringita streptococică, 1797-1798 pentru tratamentul infecţiilor vaginale, 1826 pentru infecţii ale tractului urinar (ITU), 1314 pentru infecţii vaginale, 1826, 1829 hidratare. Vezi hidrazine de aport de apă, 1280 hidrocarburi, 379 acid clorhidric, 212, 1018, 1776, 1786 hidrogen, 108, 187-188 clorură de hidrogen (HCI), 157, 159 peroxid de hidrogen, 893hidropatică Enciclopedie, 38, 328 hidropatie, 38 hidroterapie, 20, 47, 333. Vezi şi balneologie pentru sindromul de tunel carpian, 1279 pentru sindromul de tunel carpian (CTS), 1279 precauţii şi contraindicaţii, 332 băi reci şi de contrast, 334 fricţie, fricţie3333333, fricţiune33333 irigare colonică, 336 combinaţii de, 386 comprese, 332-335

constituționale, 27-28, 274, 335 efect derivat al, 328-329 efecte asupra caldului și frigului asupra sistemelor corpului, 329t ghiduri pentru, 331-332 pentru hemoroizi, istorie continua, hidroterapie (1758) de, 327-328 aplicații fierbinți, 331 băi fierbinți, 333-334 băi cu turbă medicinală (Vezi terapie pe turbă) contribuitori moderni la, 328 băi/pachete cu nămol, 386-387 băi cu temperatură neutră, 334 băi cu fulgi de ovăz, 1813 efecte fizice de ansamblu ale apei efecte reflexe, 328, 330t (Vezi și principiile mișcării sângelui) saune, 336

băi de șezut, 334-335, 1699, 1701 tehnici, 332-336 utilizări terapeutice ale apei, 327-328 băi termale (hammDmat), 431 în medicina Unani (hammDm), 431 pachete de foi umede, 335-36 hidroxi-benzoi radicali 335-36 (HPLA), 230 beta-hidroxi beta-metilbutirat (HMB), 537 hidroxicitrat (HCA), 1647-1648 hidroxietilrutozide (HERs), 773-774, 776-777, 1834

5-hidroxiindolacetat (5-HIA), 228 beta-hidroxiizovalerat, 228 radicali hidroxil, 892 hidroximetilglutarat (HMG), 227-228 p-hidroxifenlpropionat, 230 p-hidroxifenilacetat (HPLA), 229-230-238-TP, (HPLA) 1559. Vezi și triptofan/L-triptofan pentru tulburarea de anxietate și panică, 824 pentru tulburarea bipolară, 1175 aplicații clinice, 821-824 pentru depresie, 821-824, 822t-824t, 1171, 1175

descriere, 820 dozaj, 829 interacțiuni medicamentoase, 830 eficacitatea, comparativ cu placebo, 828t pentru fibromialgie, 828 în ciclul folat, 1168f impactul

pe pofta de mancare si satietate, 826t

privind depresia în boala Parkinson, 829t pentru aportul alimentar, 825t pentru pierderea în greutate, 825t pentru insomnie, 1556

L-tirozină în adjuvant cu, 824 metabolism de, 820 metisergidă versus, 827t pentru migrene, 1619, 1623 pentru obezitate, 1648 pentru boala Parkinson, 828 farmacologie, 820-821 pentru tulburări convulsive și nivele serotonine și serotonine, 828t toxicologie, 829-830 triptofan versus, 821 pentru pierderea în greutate, 824-826

Hygeian Home, 38 factori de igienă ca factori determinanți ai sănătății, 25b mișcare igienă, 38

scoala de gandire igienica, 36-37 Hyoscyamus niger (henbane), 1570 hiperclorhidrie, 158 hipercina, 256-257

Hypericum perforatum (sunătoare), 256, 834-836, 1604 pentru SIDA și infecții virale, 837-838 activitate antibacteriană, 836 activitate antidepresivă, 834-835 activitate antivirală, 835-836 compoziție chimică, 8436, aplicații clinice, 8836 pentru depresie, 836-837, 1173-1174 descriere, 833 dozaj, 838 interacțiuni medicamentoase, 839 istoric și utilizare populară, 834 pentru HIV/SIDA, 1437b pentru insomnie, 837 pentru menopauză, 1598-1599 pentru studii pre-farmaceutice, 8367 pentru funcția mentală, 88367 sindrom (PMS), 1746-1747

pentru tulburări afective sezoniere (TAS), 837, 1177 toxicologie, 838-839 pentru vindecarea rănilor, 838

hipersensibilitate. Vezi alergii; anticorpi (imunoglobuline). alergii/sensibilităţi/intoleranţe alimentare

hipertensiune arterială, 121

Allium sativum (usturoi) pentru, 571-572 Medicina ayurvedică pentru, 252 balneoterapie pentru, 388 clasificări ale tensiunii arteriale, 1448b pentru hipertensiune limită, blană albă şi uşoară, 1455 medicamente botanice pentru, 1454-1455 Coleusforskohlii, descriere pentru 1447-1449 diagnostic, 1447 factori de dietă şi stil de viaţă pentru, 1449-1450 efectele rugăciunii asupra, 441 electroliţi şi, 146 etiologie, 1448-1449 etiologia şi clasificarea, 1448b factori ai stilului de viaţă şi, 1449-1448b factori ai stilului de viaţă şi, 1449-1449 pentru terapia hipertensiunii arteriale moderate, pentru hipertensiune arterială 388 farmacoterapie pentru, 1449 oligomeri procianidolici (procianidine) pentru, 997-998

reducerea de, 572

pentru hipertensiune arterială severă, 1455 studii privind, 441 consideraţii/abordări terapeutice, 1449-1455 vitamina C pentru, 895 hipertensiune cu blană albă, 1448 tratament hipertermie, 333-334, 390b, 1438. Vezi şi terapie turbă/hipertiroidism Graves. Vezi şi medicina alopată tiroidiană pentru, 1462 medicamente botanice pentru, 1462-1463, 1462t comorbidităţi, 1460 descriere, 1458-1459 diagnostic, 1458-1460 dietă şi suplimente pentru, 1461-1463, 1461-1463, 1463 diferenţial diagnostic, guşă 202, 1460 hidroterapie pentru, 1463

hipertiroidism/boala Graves (Continuare) suplimentare cu iod pentru, 1461 tratament naturist pentru, 1462 factori de risc, 1458-1459

gen, 1458

genetică, 1458-1459 infecţii, 1459 suplimentarea cu iod, 1459 stângaci, 1459 medicamente prescrise, 1459 fumat, 1459 stres, 1458 consideraţii/abordări terapeutice, 1460-1461

tireotoxicoză, 1811 hiperuricemie, 1401b sindrom de hiperventilaţie, 505-508 consideraţii biomecanice (structurale),

511-513

controlul chimic al respiraţiei, 513 muşchii respiraţiei, 512 reglarea neuronală a respiraţiei, 512 continuu structură-funcţie, 511 controlul voluntar al respiraţiei, 513 exerciţii de respiraţie pentru, 513-514, 514b echilibru dioxid de carbon/oxigen, 506 definiţie/descriere, consideraţii de diagnostic, 5158, 5150

cronică şi intermitentă, 510 test de provocare a hiperventilaţiei, 511 teste de laborator şi de birou, 510-511 tulburări metabolice, 509 chestionar Nijmegan, 511, 511f progresia, 510 semne/simptome, 509t simptome, 508-507 modulare a respiraţiei, actul final al respiraţiei 508-507 509f incidenţă în funcţie de sex, 505 influenţe negative asupra sănătăţii, 508f tip de

respiraţie normală, 505-506 funcţie respiratorie normală, 506 protocoale osteopatice/naturopatice pentru, 513 fiziopatologie

inervaţia autonomă a plămânului şi a nervului somatic (motor), 512f

tampon bicarbonat, 507

conexiune bioxid de carbon-ion hidrogen, 507

factorul ionic de hidrogen, 507 livrarea de oxigen şi constricţia muşchilor netezi, 507 patofiziologia, 506 efectele psihologice ale, 507-508 homeostazia respiratorie, 506 consideraţii şi abordare terapeutică, 513-514

tratament şi reabilitare pentru, 513 hipnoză, 349 hipnoză, efect placebo şi, 81-82 hipoadrenalism, 1297-1298 hipoclorhidrie, 108-109, 158-159, 464, 1786 hipoglicemie

stabilizarea zahărului din sânge pentru, 1470f sindromul de oboseală cronică (CFS) şi, 1297 consideraţii pentru, 1466-1468 descriere, 1464-1465 diagnostic, 1464-1466 hipoglicemie (Continuare)

monitorizarea fluctuaţiei glicemiei, 1466f test de toleranţă la glucoză-insulină, 1465, 1466t test de toleranţă la glucoză, 1465t chestionar hipoglicemie, 1466, 1467t indice hipoglicemic, 1466

Monitorizarea glucozei 24 de ore, 1465-1466 dietă şi suplimente pentru, 1468-1471 epilepsie şi, 1357 exerciţii fizice pentru, 1471 indice glicemic al alimentelor obişnuite, 1469t impactul asupra sănătăţii, 1467-1468 factori de stil de viaţă oral pentru, 147170 medicamente pentru, 147170 hipoproteinemie, în supracreșterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO), 110 hipotensiune arterială, 121 agenţi hipotensivi, 1039, 1148-1149 hipotalamus, 74 hipotiroidism, 268, 271-272

acnee vulgaris/acnee conglobata cu, 1479 sindromul de oboseala cronica (SFC) si, 1297 descriere, 1473-1475 diagnostic, 1473, 1475-1476, 1476t

modificări ale pielii, părului, unghiilor, 1474 evaluare clinică, 1475 simptome endocrine, 1474 organigramă pentru, 1477f teste de laborator, 1475-1476, 1476t-1477t simptome metabolice, 1474 simptome psihologice, 1474 diet1478 şi suplimente alimentare managementul alergiilor pentru, 1476 etiologie, 1474-1475 exerciţii/kinetoterapie/stil de viaţă pentru, 1478-1479

ca factor de depresie, 1165 sindromul fibromialgiei şi, 1378 managementul alergiilor alimentare pentru, 1479 sistemul de clasificare, 1165 căderea părului din cauza, 1406, 1408, 1474 boala Hashimoto (hipotiroidism autoimun), 211-212, 14978-1

factori de stil de viaţă şi, 1479

consideraţii nutriţionale, 1477-1478 consideraţii fiziologice/hormonale, 1477 subclinice, 1475, 1479 consideraţii/abordări terapeutice, 311, 1476-1478

înlocuirea hormonilor tiroidieni pentru, 1478-1479 Hyssops officinalis, 1437b histerectomie, 1290

eu

IAP (activitatea fosfatazei alcaline intestinale), 356 IBD. Vezi boala inflamatorie intestinală (IBD) IBS. Vezi sindromul colonului iritabil (IBS) ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară-1), 23b IC/PBS. Vezi cistita/cistita interstitiala/sindromul vezicii urinare dureroase edem ciclic idiopatic, 786 epilepsie idiopatica, 1355

Ig A anti-tTG (transglutaminaza antitisulara umana), 1281-1282

enterocistoplastie ileală, 1072, 1074 boală/boală (în general)

concepte şi definiţii ale, 252 factori perturbatori ca vinovaţi în, 26 boală/boală (Continuare)

în modelul homeopatic, 315-316 boala ca proces, 22-25, 29-30 dezechilibru ca cauză a, 5 sensul, 64-65 în modelul naturist, 23 origine în medicina ayurvedică a, 252 eliminarea cauzelor, 77 rezistenţă la inversarea, 282

IL-uri. Vezi dezechilibrele interleukinelor (IL), 5, 9-10. Vezi, de asemenea, homeostazie/echilibru/echilibrul echilibrului/dezechilibrul apoptozei şi mitozei, 106, 106f

calciu, 1664 de bază clinică, 9f de apărare, 9f de mediu, 9f în modelul de medicină funcţională, 10-11 predispoziţii genetice la, 9f de flora intestinală, 1568 inflamaţie şi dezechilibre Th1/Th2, 1211

în tulburările inflamatorii, 11f factori de stil de viaţă în, 9f obezitate şi, 11f

în integritate structurală, terapie cu imersiune 24b (hidroterapie), 333-334 boli mediate de complexul imun, 936 corelaţii imune ale grupului O de sânge, 357 modulare imună, 108 răspuns imun, 23b sprijin imun

glutation pentru, 797 sprijin/întărire imunitar

Allium sativum (usturoi) pentru, 570-571 Aloe vera pentru, 579-580 pentru berberină, 815 botanică, 521

tratamentul candidozei

cauze ale funcţiei imune deprimate cu, 464-465

îmbunătăţirea pentru, 464-465 restabilirea funcţiei corespunzătoare, 465 declanşează imunitatea afectată, 465b caroteni/carotenoizi, 604 caroteni/carotenoizi pentru, 518-519, 604, 607-608

coenzima Q10 (ubichinonă), 897 considerente dietetice, 517-520 aportul de alcool, 518 nivelurile de lipide din sânge, 518 deficit de nutrienţi, 517-518 obezitate, 518 aportul de proteine, 518 aportul de zahăr, 518, 518f, 51518 vitamine, 518f

Glycyrrhizaglabra (dulce dulce), 805 pentru HIV/SIDA, 1431-1432 stil de viaţă pentru sprijinul, 517, 517b prezentare generală, 516 terapie cu turbă pentru, 389 Polyerga pentru, 310 propolis, 600 manipularea ţesuturilor moi şi, 400, stimularea cu Echinacea în timpul speciilor

Taraxacum officinale (păpădie), 1057 sprijin/întărire imunitar (Continuare) abordări terapeutice, 521—522 îmbunătăţirea funcţiei timusului pentru, 520—521 Viscum album (vâsc european), 1091-1092

sistemul imunitar, măsurarea anticorpilor 165-166 (imunoglobulină),

evaluarea 161-164 a, 161 markeri de celule, măsurarea celulelor 166t, subpopulaţii de limfocite,

164-166

disfuncţie imună mediată de celule, 267-268 (vezi şi toxine de mediu)

imunitatea mediată celular, vitamina E pentru, 896 simptome clinice, 167

comportament de boală, complement 167 şi C-reactiv de înaltă sensibilitate

măsurarea proteinelor, 164 citokine, 166 disfuncţii ale, 902-903, 1332 dereglare a dermatită atopică (eczemă) şi, 1247

efectele atitudinii, personalităţii, emoţiilor asupra,

88-89

alergii alimentare şi, 136 funcţia, 76t, 1297, 1297b a tractului gastrointestinal, 169 control genetic al imunităţii, 166-167 afectate, 1255

stări emoţionale negative

şi, 89 mecanism de suprimare a, 74, 272, 845, 1432-1436

metode de testare, 161, 162b-163b, ţesut imunitar 162t, imunizare 211-212. Vezi imunoglobuline de vaccinare/imunizare. Vezi anticorpi

(imunoglobuline) imunologie

de alergii alimentare, 132-133 (vezi, de asemenea, alimente

alergii/sensibilităţi/intoleranţă) tractul gastrointestinal (GI), 214-215 Institutul de Imunologie şi Experimental

Medicină, 951-952 psihoneuroimunologie, 88, 516-517 imunostimulante, 309 imunodepresie, 74, 272, 845, 1432-1436 imunotoxine, 266 afectarea toleranţei la glucoză (prediabet), impotenţă3-1301010

Erori înnăscute ale metabolismului (Garrod), 143 determinanţi înnăscuţi ai sănătăţii, 25b

Practicanţi independenţi sub Medicare, 54-55 Indiana University, 441

ginseng indian. Vezi Withania somnifera (ashwa- gandna sau cireş de iarnă)

şofran indian. Vezi Curcuma longa (turmeric/curcumină)

tutun indian. Vezi Lobelia inflata (tutun indian)

indigo. Vezi Baptisia tinctoralis (indigo sălbatic) indol-3-carbinon (I3C), 1289 inerţie (Tamas), 249, 251 remediu infailibil, 432-433 sugari. Vezi şi copii

carnitină/L-carnitină pentru, 640 formarea cataractei în, 1794 aportul ideal de apă, 1141

infectii

Grupe sanguine ABO şi, 363 rezistente la antibiotice, 29 agenţi antiinfecţioşi, 815 terapie cu bacteriofagi pentru (vezi terapia cu fagi) sindromul de oboseală cronică (SFC) şi cronică, 1297

de origine alimentară, 382

intestinale, 172 infertilitate masculină şi, 1524 influenţe microbiene, 1770 oculare, 1396t

virusul sinciţial respirator (VSR), tratament, 1099

debutul poliartritei reumatoide şi, 1770 riscuri după îndepărtarea splinei pentru, 309 stimulare în timpul, specia Echinacea, 725b agenţi infecţioşi, 215, 364t-365t, 1481-1483. Vezi şi agenţi patogeni bacterieni; agenţi patogeni virali diaree infecţioasă. Vezi şi diaree

acupunctură pentru, 1487-1488 medicamente botanice pentru, 1486-1488 medicamente convenţionale pentru, 1483 descriere, 1481 diagnostic, 1481, 1483 dietă şi suplimente pentru, 1484-1486, 1488 etiologie, factori de bază şi predispoziţie3-148148

tratament homeopat pentru, 1487-1488 echilibru hidratare/electrolitic, 1484 agenţi şi simptome infecţioase,

1481-1483

probiotice pentru, 1485-1486

consideraţii/abordări terapeutice, 1483-1488

a factorilor de bază, 1488 boli infecţioase, mecanisme de influenţă ABO

pe, 363t procese infectioase, 214-215 infertilitate

secretor ABH şi, 357

Incompatibilitate cu grupa sanguină ABO și, 357 caroteni/carotenoizi și, 604-605 și toxicitate endocrină, 271 femei (vezi infertilitate feminină) bărbați (vezi infertilitate masculină) expunere la mercur și, 477 terapie cu turbă pentru, 389 expunere la toxine și, 271 tulburări inflamatorii/inflamatorii

pentru acute, 334 antiinflamatoare. (Vezi agenți antiinflamatori)

astm și, 1211

diagnostic, 167

abordări de exerciții, 287-288

pentru cronice, 287

prescripție holistică de fitness, 287 prescrierea metodei de antrenament bazat pe odihnă (RBT), 287-288 teoria autodeterminarii, 288 antrenamente conștiente de timp, 288

uleiuri de pește pentru, 753 flavonoide pentru, 775 gastro-intestinale, 215t gută (vezi guta) semne distinctive ale, 167t factori de dezechilibru în, 11f indicatori de, 12 inflamație/tulburări inflamatorii (Continuare) semnale lactat în timpul efortului,

286

modularea inflamației, 1108-1109 mesageri mușchi-corp și, 285-286 ocular, 1396t durere cu, 341

căile, în boala atopică, 471 bolii inflamatorii pelvine (Vezi boala inflamatorie pelvină (PID)) quercetină pentru, 900 reglarea, 615-616 rolul alimentelor în, 136 subclinice, ca factor în boala cronică, 26b vitamina K și, 1116-1117 officinale (Zingiber) pentru 1117 boala inflamatorie intestinală (IBD), 170

Formula Bastyr pentru, 1544-1545, 1544b, 1548 medicamente botanice pentru, 1543-1545, 1548 corelația calprotectinei cu, 215 caragenan pentru, 1539 factori cauzali, 1536-1537 expunerea la antibiotice, 15339 controlabilitatea intestinală a aspirinei, 15339. 1537-1541 dietetice, 1536-1537 metabolism eicosanoid, 1538-1539 endotoxemie și cale alternativă a complementului, 1539 predispoziție genetică, 1536 mecanisme imunitare, 1536 infecțioase, 1536 microflora intestinală, 15395 psihosomatică

Definițiile bolii Crohn (vezi boala Crohn), 1535-1536 descriere, manifestări extraintestinale, 1540

dietă și suplimente pentru, 1541, 1547-1548 evaluarea permeabilității intestinale, 170-171 malnutriție în, 1540-1541, 1540b, 1541t monitorizare și evaluare, 215 copii, 1547b scoruri clinice, 1548t pacienți pediatrici, 21 calprotectin 21 fecale

Terapia AINS pentru, 172 propolis pentru, 600 rate de remisiune și recădere, 1546t considerații/abordări terapeutice, 215t, 1547-1548

colita ulceroasă (Vezi colita ulceroasă (UC)) eicosanoide inflamatorii, 893 procese inflamatorii, 214-215 gripă, etiologie, tehnica de inhibiţie 1272t, pentru manipularea ţesuturilor moi, 402t

leziuni

creier, 801

arsuri, 580-581, 624, 800, 838 cap, 670 evaluarea permeabilităţii intestinale şi, 172 mecanisme de vătămare toxică, 478-479 biotransformare, 478 perturbare hormonală, 478 ţinte de toxicitate, 478 toxicitate metalică-catalizată, 478 oxidare-cataliză, leziuni, 551, 581-582, 1729 leziuni prin deformare repetitivă (RSI), 1277-1278 leziuni (continuare)

măduva spinării, 1073 leziuni iniţiate de xenobiotice,

478

Igiena interioară: constipaţie şi urmărirea

Health in Modern Soaety (Whorton), 48 inozitol hexafosfat (acid fitic), 1570—1571 insomnie. Vezi şi somn

medicina botanica pentru, 1555—1556 descriere si tipuri, 1552—1553 diagnostic, 1552

dietă şi suplimente pentru, 1556 eliminarea stimulentelor pentru, 1556

etiologie, 1553t

nivelurile nocturne de glucoză, 1554 sindromul picioarelor neliniştite şi mioclonia nocturnă, 1555

Terapia cu precursori şi cofactori ai serotoninei, 1554-1555

exerciţiu pentru, 1554

5-hidroxitriptofan (5-HTP) pentru, 826, 1555

importanţa somnului, 1553 managementul stilului de viaţă pentru, 1556 melatonina pentru, 1555

Melissa officinalis (balsam de lămâie) pentru, 869 modele normale de somn, 1553 relaxare progresivă pentru, 1554 Precursori de serotonină nutriţie/dietă cofactor terapie pentru, 1554

consideraţii/abordări terapeutice, 334, 1553-1556

Sinele instinctiv, 303

insulină. Vezi şi hipoglicemie test de toleranţă la glucoză-insulină, 1466t îmbunătăţirea funcţiei şi sensibilitatea, 1338 pentru boala inflamatorie intestinală, 1545t sensibilitate la, 1646

pentru tratamentul acneei vulgare/acneei conglobate, 1158

vitamina K şi, 1116-1117 integrarea tratamentului, 66

pentru sindromul fibromialgie, 1377, 1381 iniţiatori placebo în, 70

tendinţe în, 67

Proiect de integrare, 21

medicina integrativa

provocări/bariere pentru, 6 model de medicină funcţională, 16

în practica modernă, 5-6 prezentare generală a, 2

interacţiuni, medicament. Vedeţi un anumit medicament, botanică sau remediu

molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1),

23b

interferon, descoperirea a 315 interleukine (IL), 285-286. Vezi şi citokine

IL-6,285-287,290

IL-8, 286

IL-15, 285-286, 290

claudicaţie intermitentă, hipoglicemie şi,

1468

Clasificarea internaţională a bolilor-ediţia a 9-a,

215

interpretarea rezultatelor anormale, 125-129 antrenament pe intervale, 282, 284-285

ghiduri şi algoritmi de intervenţie, 97-98 activitatea fosfatazei alcaline intestinale (IAP),

356 mediu bacterian intestinal, 525 funcţia/disfuncţia barierei intestinale, 171, 174t-175t, 175

afectarea marginii periei intestinale, 213

tulburări intestinale, 172, 471. Vezi şi tractul gastrointestinal (GI); sindromul colonului iritabil (IBS) mucoasei intestinale, rol în apărarea imună a, 170 evaluarea permeabilităţii intestinale, 170 alcoolism şi, 171 anatomia barierelor mucoase, 170f aspirina şi boala inflamatorie a intestinului, 1539 cauze ale modificărilor, 172b afecţiunile asociate cu boala

celiacă şi, 17171, b, 17171 celule epiteliale, 173f factori care afectează permeabilitatea, 171 chimioterapia, 172 infecţii intestinale, 172 medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), 172

epuizare nutriţională, 172 traume, 172 alergii alimentare şi, 171 infecţii gastro-intestinale asociate cu, 172b integritatea mucoasei intestinale, 169-172 boli inflamatorii intestinale (IBD) şi, 170-171

boli inflamatorii ale articulaţiilor şi, 171 de măsurare, 172-173

repararea şi protecţia intestinală, 796-797 staza/motilitatea intestinală, 111 calcificarea intimală, 1113 colorarea intracelulară cu citokine, 162b analiza nutrienţilor intracelulari, 535 presiunea intraoculară. Vezi dispozitive intrauterine pentru glaucom, 1700 Terapia de chelare a acidului etilendiamină tetraacetic intravenos, 1203

factor intrinsec, 159 intuiţie, influenţă asupra rezultatelor tratamentului, 96 intervenţii invazive, 65

iod, 1371-1372, 1477-1478, 1506 suplimentare cu iod, 202, 1461 sare iodata, 1459

IOP (presiune intraoculară). Vezi glaucom IP6 (inozitol hexafosfat), 1570-1571 Iris versicolor, aplicaţii clinice, hipertiroidism/boala Graves, 1462t

irita, 1396t

fier, 207t, 519-520 analiză minerală de păr pentru, 152 analiză de celule roşii din sânge, 202 deficit de fier (anemie), 109, 1255, 1435, 1610-1611, 1772

Suplimentare cu fier, 202, 207t pentru infertilitate feminină, 1506-1507 analiza minerală a părului pentru, 152 pentru virusurile hepatitei, 1415 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542 toxicologie, 1688, 1692

sindromul colonului iritabil (IBS), 211-212, 299 medicamente botanice pentru, 1560-1562, 1561t afecţiuni care mimează, 1558b consiliere pentru, 1562 descriere, 1557 diagnostic, 1557 dieta şi suplimente pentru, 15958,-15560,-1556, 1562 sindromul colonului iritabil (continuare)

efecte ale, 1560t

etiologie

FODMAP dietetice, 1559

alergii alimentare, 1558

aportul de zahăr, 1558

exerciţiu pentru, 1562

formule pe bază de plante pentru, 1561 abordare integrată pentru, 1562 Melissa officinalis (balsam de lămâie) pentru, 869 fiziopatologie, 1561f factori psihologici ai, 1561-1562 Isaacs, Alick, 315 ischemie, 669-670, 782f manipularea ţesuturilor moi, compresie ischemică 402,

Medicină islamică, purtători de făclii, 420-422 izocitrat, 227

izoflavone, 1669-1670, 1819

teste izometrice, rezistate, 341

preparate izopatice, 321

izotipuri, 161

acidemia izovalerica, 224

mâncărime (psora), 37

iedera (Hedera helix), 1218, 1273-1275

J

seminte de jac. Vezi Artocarpus integrifolia (seminţe de jac)

JAMA (Jurnalul Asociaţiei Medicale Americane}, 48-49

Câinele jamaican (Piscidia piscipula), 1570 Jenner, Edward, 317

Jennings, Isaac, 296

buruiană jimson (Datura stramonium), 315

Colegiul de Medicină Naturopată John Bastyr,

56-57

Universitatea Johns Hopkins, 39

articulaţiilor. Vezi şi artrita reumatoidă (RA)

guta (vezi guta)

evaluarea permeabilităţii intestinale şi, 171 manipulare a. (Vezi manipulare) osteoartrita de, 1652t

teste de mişcare pasivă, 341-342 senzaţie finală patologică, 342 vitamina K pentru sănătate, 1116-1117

Josephson. Brian, 441

Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, 299

Journal of Naturopathic Medicine, „Procesul de vindecare, o teorie unificatoare a medicinei naturopatice", 20

Revista de psihologie și teologie, 445

Journal of Strength and Conditioning Research, 283

Jurnalul Asociației Medicale Americane (JAMA), 48-49

Juglans nigra (nuc negru), 525

posturi cu sucuri, 396

prun jujube (Zizyphi fructus), 1218

Doar, Adolph, 41, 45-46

K

Kaph (apă biologică), 250-251

Kapha, 5, 250

Kaph tip constituțional, 248-249, 251b, 251t

Kaph Dosha, 250

Tipul constituțional Kaph-Vat, 251b

Sarcomul Kaposi (KS), 1060, 1434

kava kava. Vezi Piper methysticum (kava kava) kavalactones, 961t, 962 Kellogg, John Harvey, 47 cheloizi, Centella asiatica (gotu kola),

651 kelp, 368t cetoacizi, 228 corpi cetonici, 297 khella (Ammi visnaga), 1202—1203, 1569-1571

Khrid, 5 Khya (a ști), 249 rinichi/sistem renal

nefropatii, 1331, 1341-1342 boli renale, 643

formarea oxalat de calciu, 1076 calculi/nefrolitiază (vezi pietre la rinichi) carnitină pentru, 643 cronică, 24b nefropatie diabetică, 1331, 1341-1342 uleiuri de pește pentru, 759 gută (vezi gută) imunoglobulină-A nephropath ușoară, nivel759 164 insuficiență renală cu repaus alimentar, 302 funcţie renală, 297-298, 477, 916 afectată, 493, 499 stres și, 1165

toxicitate renală, 193-194 pietre la rinichi

descriere, 1564 diagnostic, 1564 etiologie, post, 302 compoziţie pietre, 1565-1566, 1566t formarea pietrei, 1564-1570

legate de dietă, 1566-1570 dezechilibru florei intestinale, 1568 expunere la metale grele, 1570 legate de stilul de viaţă, 1570 legate de nutrienţi, 1568-1569 vitamina C, 1570 tratament/prevenire

pentru obstrucţie acută, 1571 medicamente botanice, 1569-1571 pentru calculi de bushit şi struvit, 1571 pentru calculi de calciu, 1571 pentru calculi de cistină, 1571 pentru calculi de magneziu-amoniu-fosfat, 1571 pentru calculi chirurgicali1571 pentru îndepărtarea greutăţii u acidul 1571, controlul greutăţii1571 chirurgicale1 şi metabolismul carbohidraţilor, 1568

vitamina K şi, 1116-1117 activitatea celulelor ucigaşe, 517b kinesiologie, aplicată, 135 Klebsiella, 230, 467 Kloss, Jethro, 52-53 tehnica de frământare, 402t Kneipp, Fr. Sebastian, 34, 40, 44-45, 328 Kneipp and Nature Cure Sanatorium, 40 Kneipp Institute, 40 Kneipp Societies, 41 Kneipps Water-cure, 38 Kneipp Water Cure Monthly, 34, 40 de ştiut (Khya), 243, 5 Krub, 243, 5 Krub KS. Vezi sarcomul lui Kaposi (KS) kudzu (Pueraria mirifica), 1599, 1604

Kuhne, Louis, 45 de ani

„Neo-naturopatia (noua ştiinţă a vindecării)”, 46

Indicele de menopauză Kupperman, 662t kinurenat, 228 kinurenin, 228

L

teste de laborator. Vezi, de asemenea, diagnostic în condiţii sau tulburări specifice”, diagnostic/evaluare evaluare a stresului oxidativ, 893-894 pentru sportivi, 535

metabolismul osos, 1665

hemoleucograma completă (CBC), 301 determinarea statusului vitaminic, 179-181, 180t analiză fecală (vezi analiza fecală) pentru sindromul fibromialgie, 1377-1378 pentru pacienţii HIV pozitivi, 1426-1427 pentru hipertiroidism/boala Graves, 1460 pentru boala hiperventilativă pentru sindromul inflamator51151 (IBD), 1547b malabsorbţie a lactozei, 188 pentru infertilitatea masculină, 1521t evaluarea stării minerale, 200 porfirii, 1719 constatări de artrită reumatoidă, 1772 semne de infecţie şi inflamaţie, 340 expunere la toxine, 2712482482, pentru urticarie, 27124824 travaliul/naşterea. Vezi si sarcina

managementul durerii, 348-352 acupunctura, 350-351 strategii psihologice, 348-349 stimularea nervoasă electrică transcutanată, 350, 350t

Metoda citirii, 349

privirea femeii asupra durerii în timpul, 348

deficit de lactază, 188. Vezi şi testarea malabsorbţiei lactozei

lactază nepersistenţă, 185 mutaţii lactază nepersistenţă, 185-186 lactază-florizin hidrolază (LPH), 184-185 lactat, 227, 297-298

D-lactat, 230 lactaţie. Vezi alăptare/alăptare Encefalopatie D-Lactică, 230 lactobacillus, 1485-1486 Lactobacillus, 216-217, 1488 Lactobacillus acidophilus, 230, 466 lactoferină pentru, 1797-1798 testarea lactologiei

deficit de lactază dobândit (secundar), 185 deficit de lactoză de tip adult (primar), 185 deficit de lactază congenital, 185-186 diagnostic de intoleranţă la lactoză, 186-188 analize de sânge, 188 teste de respiraţie, 187-188 produse de testare empirice (eliminare 186 produse de lapte)

testarea genomică, 188 istoricul nutriţional, 186 faţă de alte intoleranţe la zahăr, 188 testarea scaunului, 187 prelevarea de ţesut, 188

digestia, intoleranţa la 185f, 184, 184t, 186, 186b malabsorbţie a, 184 medicamente fără prescripţie medicală şi care conţin, 187b testarea malabsorbţiei lactozei (Continuare) prezentare generală, 184-185 surse fiziopatologice,

lactuloză, 110, 170-172 test lactuloză-manitol, 1772 manta doamnelor (Alchemillia vulgaris), 1507, 1509, 1612

Lahman, Henry, 45 de ani

Metoda de naştere Lamaze, 349

Lancet, 69, 76, 299, 339 Celulele Langerhans, 387 intestinul gros fiziologia digestivă, 213 intestinul gros, rolul lui, 213 Laribactor hong-kongensis, 1483 terapia cu laser, 1116-1117 evaluarea îndoirii laterale a laudanumului (35293), 35293. Lauterwasser, Charles, 40 de ani

Legea vindecarii, 317

legea efectelor paradoxale (Legea Arndt-Schulz), 318 Legea asemănărilor, 37, 314, 318 legile vieţii naturale, 66 efectul de laxare al fibrei, 471

Gena LCT, 185

Le. Vezi expunerea la plumb în sistemul de grupare a sângelui Lewis (Le), 193, 269-270, 476, 477t, 482, 1403, 1729 efecte neurotoxice, 269-270

intestin permeabil, 172 capacitatea de învăţare, 667-668 lecitină (fosfatidilcolină), 1391 lectine. Vezi lectine dietetice

Prelegeri în Hidroterapie Naturopatică (Boyle şi Saine), 335

Prelegeri despre ştiinţa vieţii umane (Graham), 37 Lee, Elmer, 47

LEEP (Procedura de excizie electrochirurgicală în buclă), 1290

probleme juridice practica acupuncturii, 245 „A Report to the Utah Legislative Council”, 53 Kelly v. Carroll, 52

Kuts-Cheraux v. Wilson, 52 de legi care reglementează medicina naturistă, 56b plata pentru servicii, 54-55

Tennessee State Medical Association, 52-53 boala legionarilor, 1272t simptome ale picioarelor, 343 leguminoase, 1469t melisa. Vezi opacitatea lentilei Melissa officinalis (melisă). Vezi cataractă

Lentinula edodes (ciuperca shiitake), 847, 1437b

Leonorus cardiaca (motherwort), 1352 lepră, 651 leptina, 1358-1359 leucemie, 1061 leucoplachie, 207, 207t antioxidanți pentru, 1575 curcumină pentru, 1575 descriere, 1574 diagnostic, 1574 pentru diagnostic, 1574 suplimente pentru dicopen, 15757 1575 vitamina A și beta-caroten pentru, 1574-1575 leucotriene, 1148, 1813b

Lewis, Kathianne, 452

Sistemul de grupare a sângelui Lewis (Le), sistemul secretor 358, 358t și ABH, expresia 358, 358t CA19-9 și DU-PAN-9 în, 362t ca indicatori pentru modificări celulare, 363 sfârșit nereducător al determinanților antigenului ABH și ale grupului sanguin Lewis, licență 356f

acupuncturi, 242—243 cooperare cu asociațiile regionale pentru, 56 istorie, 36-37, 39 pentru medici naturisti, 20 scandaluri privind, 52-53

autorizarea de stat pentru ocupațiile din domeniul sănătății, 54-55 Licențierea de stat pentru ocupațiile din domeniul sănătății, 54 Examenul de licență medicală din SUA, 56 lichen planus

diagnostic, 1577 etiologie, 1577-1578 incidență, debut, curs, 1578 tratament intravenos pentru, 1579 tratament oral pentru, 1579 terapie fotodinamică pentru, 1578 suplimente și medicamente botanice pentru, 1578-1579

tratament topic pentru, 1579 variante ale, 1577

lemn dulce. Vezi Glycyrrhiza glabra (dulce dulce) rădăcină de viață (Senecio aureus), 1612 sacralitatea vieții în medicina ayurvedică, 251 durată de viață, 443-445, 613 factori de stil de viață

pentru sprijinul imunitar, 517, 517b recomandări pentru boala Alzheimer, 1196 pentru riscul de osteoporoză, 1663 trichomoniază și, 1800-1801

Lifestyle Heart Trial, 442 ligamente, 342 complex asemănător ligandului (LLC), 362 terapie cu lumină, 1176 lignani, 1819 acid lignoceric, 128 limbrel (Flavacoxid), 1656

Lindenmann, Jean, 315

Lindlahr, Henry, 46, 49, 51-52, 54 conexiune cu Lust, 46

elemente ale determinanţilor sănătăţii, 27 „Cum m-am familiarizat cu vindecarea naturii”, 46

progresie terapeutică, 19 tratarea apei, 328

Colegiul Lindlahr, 54

Testul Lindner de flexie a trunchiului, 343 testul ascorbatului lingual, 179

acid linoleic. Vezi acizi graşi omega-6 (acid linoleic) acid linolenic. Vezi acizi graşi omega-3 (acid linolenic)

Linum usitatissimum (semințe de in), 1594-1595 agenţi de scădere a lipidelor, 572, 1039 lipide, 110, 212, 478, 1338t lipide/tulburări lipide, 212, 478, 1338t

Commiphora mukul (arbore de mir mukul), 691 excreţie lipidelor, 548-552 agenţi de scădere a lipidelor, 572, 1039 vitamine liposolubile, 1128-1131, 1129t malabsorbție a, 110

vitamine liposolubile, 1128-1131, 1129t lipodistrofie, 1434-1435

acid lipoic. Vezi lipoliza acidului alfa-lipoic (hidroliza), 297 formule lipotropice, 465-466, 1352, 1392, 1818, 1820

lipoxigenază, 891

Lithospermum officinale, 1462-1463, 1462t litotripsie, 1571 ficatul şi sistemul biliar

fiziologie digestivă, 212

ficat/sistem biliar. Vezi şi virusurile hepatitei legate de alcool, 171 biopsii, 181

Camellia sinensis (ceai verde) pentru, 630-631 colecistită, 816-817

cu candidoză cronică, 464-465

ciroză, 201, 651, 816-817, 1028 ficat gras, 1183 glutation, 1026

nivelurile de colesterol hepatic, 1148

detoxifiere hepatică, 28, 1296-1297

funcţia hepatică

anormal, 1762

în teoria chineză, 245 sindromul de oboseală cronică (CFS) şi, 1296 rolul de detoxifiere al ficatului, 477 sisteme de oxidază cu funcţie mixtă (MFO), 273

protecţie împotriva substanţelor chimice şi a medicamentelor pentru, 1027

reciclare, 273

hepatită (vezi hepatită)

suplimente hepatoprotective, 613, 901, 1027 suplimente hepatotoxice, 1415

porfirii de, 1717b

răspuns la post prin, 297-298, 301

extracte de ficat, 309, 1413, 1415

LLLT (terapie cu laser de nivel scăzut), 1279

Lobelia inflata (tutun indian), 36, 258, 842-843 pentru tratamentul astmului, 1218

efecte ale sistemului nervos central, 843 compoziţie chimică, 842, 843f descriere, 842

doze, 843

interacţiuni medicamentoase, 843 efecte gastrointestinale, 843 antecedente şi utilizare populară, 842 pentru pietre la rinichi, 1570 pentru pneumonie şi bronşită, 1275 efecte respiratorii, 842-843 toxicitate, 843

Universitatea Loma Linda, Şcoala de Sănătate Publică,

441

acizi graşi cu lanţ lung, 126-127, 639f

Procedura de excizie electrochirurgicală a buclei (LEEP), 1290

Uleiul Lorenzo, 128

Colegiul de Chiropractică din Los Angeles, 54 de ani

Lotus tetragonolobus, 365

stări de excitare scăzută, 81

lipoproteine cu densitate joasă (LDL), 128, 573 impuls inferioară (în homeostazie), 74 evaluarea membrelor inferioare, 343

dieta săracă în fibre, 376b

terapie cu laser de nivel scăzut (LLLT), 1279 dieta cu conţinut scăzut de purine, cenuşă alcalină, 1403

LPH (lactaza-florizin hidrolază), 184-185

L. reuteri, 218

L-tirozină, 5-hidroxitriptofan (5-HTP) în adjuvant cu, 824

evaluarea coloanei lombare, 343-344

antigene luminale, 108, 171 plămâni/sistem respirator. Vezi şi astm; sindromul de hiperventilaţie astm (vezi astm) inervaţia autonomă a plămânilor şi a nervului somatic (motor), 512f

bromelaină pentru, 624

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 24b, 289

efectele tulburărilor de, 508f efectele hidroterapiei calde şi reci asupra, sindromului de hiperventilaţie 329t (vezi sindromul de hiperventilaţie)

Lobelia inflata (tutun indian) pentru, 842-843 cancer pulmonar, 897 suport pulmonar, 616

terapia cu fagi pentru infecţii cu, 953 virusul sinciţial respirator (RSV), 1099

Lust, Benedict, 18-19, 34, 40-41, 48, 50-52, 296-297 moartea, 51 definiţia Naturopaths, 44 editoriale de, 34-35 introducere în Naturopathic Profession de, 41-42 obiect al vindecării naturale, scop al vieţii, principiu 4, program de viaţă a sistemului de vindecare a naturii, 42-43

program de cură naturistă, 44-48 achiziţionarea termenului „naturopatie” de către, 34 cura cu apă, 328

luteină, 1583, 1792, 1794

licopen, 603f, 603t, 607, 1527, 1530, 1575 Lycopodium, 322

Specii Lycopus, 1462-1463, 1462t limfedem, 936

limfocite, 75, 135-136, 162b, 1027 subpopulaţii de limfocite

celule B, 165

monocite şi neutrofile, 165-166 celule natural killer, 166

celule T, 164-165

limfogranulom venereum, 1756 lizină, 1420, 1421t ciclu de viaţă litic, 948-949

M

Maca peruvianum (maca), 1597-1598, 1604 MacFadden, Bernarr, 47, 49

macula, 1581

degenerescenta maculara, 897, 1581-1582. Vezi şi ochii/viziunea

medicamente botanice pentru, 1583-1584 carotenoide pentru, 897

diagnostic, 1581

dieta si suplimente pentru, 1582-1584 uscat legat de varsta (ARMD), 1581 exercitii pentru, 1583-1584

obiectivele tratamentului, 1582-1583 oligomeri procianidolici pentru, 998-999 factori de risc, 1582

umed legat de vârstă (ARMD), 1581-1582

boala vacii nebune, 307

magneziu, 202

pentru crize acute de astm, 1220

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1185

pentru angină, 1202

ca antioxidant, 898

pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1298-1300 magneziu (Continuare)

pentru insuficienţa cardiacă congestivă (CHF), 1304 deficit de, 1255

pentru managementul diabetului, 1336

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1360, 1363

pentru infertilitatea feminină, 1507

pentru glaucom, 1397-1398 analiza minerală a părului pentru, 151 pentru HIV/SIDA, 1432b pentru hipertensiune arterială şi, 1451-1452 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1541-1542, 1547

pentru insomnie, 1556

interacţiunea borului cu, 614 formarea pietrelor la rinichi şi, 1566t, 1568-1569

pentru pietre la rinichi, 1571

pentru migrene, 1619-1620, 1623

pentru osteoporoză, 1670, 1673

pentru sindromul premenstrual (PMS), 1744, 1747 niveluri superioare sigure de aport, 903t calculi de magneziu-amoniu-fosfat, 1571 Mahad (intelect cosmic), 249 Mahesh (forță distructivă), 249

Mahonia aquifolium, 1765 malabsorbție. Vezi și digestia/tractul digestiv

Coleus forskohlii pentru, 687

de grăsimi, 109

de grăsimi/lipide, 110

lactoză (vezi testul de malabsorbție a lactozei)

de proteine, 110

semne și cauze, 213 răspunsuri dezadaptative, 24b Malas (excreții), 248-249, 252 Malassezia, 1789 specii Malassezia, 1789 maldigestie. Vezi și hipoclorhidrie digestie/tract digestiv, 529-530 indigestie (arsuri la stomac), 528-529 aciditate gastrică scăzută, 529b suplimente cu enzime pancreatice pentru, 530 insuficiență pancreatică, 530 infertilitate masculină

alchilgliceroli pentru, 552-553 medicamente botanice pentru, 1529-1531 caroteni pentru, 604-605 coenzima Q10 (ubichinona) pentru, 680 descriere, 1515-1516 diagnostic, 1515

evaluare andrologică, 1516 evaluare endocrinologică, 1520t anchetă de fertilitate, 1519t evaluări generale, 1521t examen fizic, 1520t evaluare reproductivă, 1516 analiza spermei, 1516 spermatozoizi, 1525f

dietă și suplimente pentru, 1524-1530 expunerea la toxine de mediu, 1523 expunerea la estrogeni și xenoestrogeni, 1522-1523

etiologie, 1524

expunerea la metale grele, 1523 impotență și, 1003-1004 îmbunătățirea factorilor de control/daunători ai spermatozoizilor, 1521-1524

număr scăzut de spermatozoizi/scăderea motilității spermatozoizilor, 644

oligomeri procianidolici (procianidine) pentru, 998 maldigestie (Continuare)

Pygeum africanum (migdala amară) pentru, 1003-1004

expunerea la radiații, 1523 temperatura scrotală, 1522 analiza materialului seminal, 1517t-1519t terminologia materialului seminal, 1516t spermatogeneza, 1516 considerații

terapeutice, 1530-1531 afecţiuni tratabile/netratabile, 1520 afecţiuni maligne. Vezi malnutriţie canceroasă, 24b, 1501, 1540-1541, 1540b boala inflamatorie intestinală (IBD) şi, 1541t Manas (liniştea minţii), 252 mandukaparni. Vezi Centella asiatica (gotu kola) mangan, 202, 1363

ca antioxidant, 894 contraindicaţii, 1692 pentru managementul diabetului, 1336-1337 pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1360 analize minerale de păr pentru, 151 pentru osteoporoză, 1671 pentru artrită reumatoidă (RA), 1775 toxicologie, depresie matonică, 1688. Vezi manipularea tulburării bipolare

alegerea direcţiei de mişcare, 341-342 perspectiva istorică pentru, 338-339 indicaţii/contraindicaţii pentru, 340-342 infecţie/inflamaţie/boală, 340 mişcare versus repaus, 341 tulburare sau deficit neurologic, 340 siguranţa mişcării pacientului, 340-341 semne de fractură, semne de fractură, 304134134 efectuarea, 344-345 pregătire pentru, 344 evaluare pre-tratament, 342-344 coloana cervicală, 342-343 evaluare funcţională, 342 coloana lombară şi articulaţia sacro-iliaca, 343-344 reevaluare după, 345 şcoli de gândire în, 339-343 alopatici din Anglia, 343-3434330 bonese din Anglia 339 chiropractic, 339 naturopat, 339 osteopat, 339 kinetoterapie, 340

teste selective de tensiune a ţesuturilor, 341-342 ţesut moale (vezi manipularea ţesuturilor moi) chei terapeutice pentru performanţă, 338 direcţie/viteză/amplitudine de împingere, 345 concepte de tratament, 344-345 arta manipulării, 344 concepte de barieră, 344-345 mişcarea articulaţiilor, mişcarea articulaţiilor, 344-345 170-172 recitarea mantrei, 514b manipulare manuală, 1279 marijuana. Vezi canabis (marijuana) Specie Marrubium (hârbiş), rădăcină de marshmallow 368t (Althea officinalis), 1544, 1758 Marxism, 4

Ierarhia nevoilor lui Maslow, 89, 89f, 90t masaj, 6, 275, 351-352, 401, 402t, 1691-1692 mediatori mastocitari, 1804b mastocite, 1710 mastic (Pistacia lentişti), 1717076

Fişă cu date de securitate a materialelor (MSDS), 272 Materia Medica, 258, 317, 351-352, 430-431

Grupe sanguine ABO, 367

istoria şi utilizările populare ale plantelor, 258 homeopatie, 314-316, 319-320 standardizarea, 99

Matricaria chamomilla, 1555 metaloproteinaze ale matricei, 388 McKenzie, Robin, 340, 342

MCS (sensibilităţi chimice multiple), 1295 Acid Mead, 127

hidromel/acid arahidonic (raport trien/tetraen), 129 rujeolă, 1099

aportul de carne, 375, 1096t, 1106t diagnostic şi tratament mecanic (MDT), 340,

342

mecanism (reductionism), 61-65 mecanisme de acţiune. Vezi un anumit medicament, preparat,

sau remediu

teoria mecanostatului, 289

Mecuna pruriens (fasole de catifea), 1530 calcificare medială (scleroza lui Mockenberg), 1113 mediatori ai bolii

astm (vezi sub astm)

biochimic, 12

cognitiv, 12b

în modelul de medicină funcţională, 11-12 derivate de la gazdă, 11

profesie medicală în Statele Unite

ramuri ale medicinei, 54

profesii medicale complementare şi alternative, 6

istoric de, 35-40, 46-55 medicamente

efectele adverse ale, 1719b

efect dinamic al, 37 acoperit enteric, 467

căderea părului la femei din cauza, 1406-1407 metabolismul afectat, 1382

efecte paradoxe ale (Legea Arndt-Schulz), 318 predispoziţie la calculi biliari şi, 1390 prescripţie în funcţie de genotip, 145t ciuperci medicinale, 845-846

Specii Agaricus, 368t, 846-847 activitate antiaterogenă, 845 activitate antibacteriană şi antifungică, 845 activitate antiinflamatoare, 845 activitate antioxidantă, 845

activitate antitumorală, 845

activitate antivirală, 845

compoziţie chimică, 844-846 polizaharide, 844-845 triterpenoide, 845 vitamina D2, 845

Cordyceps sinensis, 846

Coriolus versicolor (coada de curcan, kawaratake, yun-zhi), 846

descriere, 844

dozaj, 847

interacţiuni medicamentoase, 847

Flammulina velutipes (enokitake), 847

Specia Ganoderma (Reishi), 846

Grifolafrondosa (maitake), 846

găina de lemn, 846

activitate hepatoprotectoare, 845-846

Hericium erinaceus (coama leului), 847 himematsutake, 846-847

hiratake, 847 ciuperci medicinale (Continuare) activitate hipoglicemiantă, 845 pentru sprijinul imunitar, 521—522 activitate imunosupresoare şi antialergică,

845

Inonotus obliquus (chaga), 846 kabanoanatake, 846 kawariharatke, 846-847 Lentinula edodes (shiitake), 847, 1437b lingzhi, 846 activitatea sistemului neurologic, 846 prezentare generală, 844 ping gD, 847

Pleurotus osteratus (stridii), 847 cercetări asupra, 847 toxicologie, 847 coada de curcan, 846 yamabushitake, 847 yun-zhi, 846 băi de turbă medicinală, 389

combinaţie de baie completă şi pachet de turbă, 392 hipertermic, 389-391, 390b cu imersie parţială, 392, 392b peloide, 391b

Medicină în America (Cassedy), 55 de medicamente, naturale. Vedeţi medicamente şi terapii naturiste

medici, 49-50 meditaţie, 82, 452, 1362 Dieta mediteraneană, 381, 1774 trigliceride cu lanţ mediu, 1648 Melaleuca alternafolia (arbore de ceai) pentru acnee, 854

pentru acnee vulgaris/acnee conglobata, 1159 bacterii inhibate de, 854t pentru candidoză, 467 compoziţie chimică, 852, 853f aplicaţii clinice, 853-855 pentru mătreaţă, 853-854 descriere, 852 dozaj, 855 interacţiuni medicamentoase, 855 pentru probleme cu ciuperci, na 8555 infecţii, 855 ciuperci inhibate de, 854t istoric şi utilizare populară, 852-853 pentru infecţii orale, 853

pentru Pediculosis capitis (păduchii capului), 853 farmacologie, 853 pentru dermatita seboreică, 1790 pentru infecţii ale pielii, 853 ulei de arbore de ceai, 1159 toxicologie, 855 pentru tratamentul trichomonazei, 1801 pentru infecţii vaginale, 855

Melaleuca alternifolia, pentru tratamentul infecţiilor vaginale, 1826

Melaleuca leucadendron (soluţie orală de arbore de ceai), 1437b

temperament melancolic, 426t melancolie. Vezi melasma depresie, 809 melatonină, 495

bioritmuri şi, 386 pentru cataractă, 1793 pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1361, 1363 pentru insomnie, 1555-1556 pentru migrene, 1621 pentru boala Parkinson (PD), 1690 melatonină (Continuare)

pentru boala ulcerului peptic, 1705

pentru tulburări afective sezoniere (TAS), 1176 Melissa officinalis (melisă de lămâie), 868-869, 1420-1421

efecte antivirale, 869

pentru anxietate/agitaţie/insomnie, 869 compoziţie chimică, 868 citral, 869f

aplicaţii clinice, 869

denumiri comune, 868 descriere, 868 dozare, 869-870 interacţiuni medicamentoase, 870 pentru dispepsie şi sindrom de colon iritabil, 869

pentru virusul herpes simplex (HSV), 869 istoric şi utilizare populară, 868 pentru hipertiroidism/boala Graves, 14621463, 1462t

efecte diverse, 869 pentru protecţie împotriva radiaţiilor, 869 efecte sedative, 868 efecte tiroidiene, 869 toxicologie, 870 stabilizare membranară, 773 funcţie de memorie

Boala Alzheimer (vezi boala Alzheimer (AD))

carnitină/L-carnitină pentru,

642-643

citicolină (CDP-colină) pentru, 667-668 exerciţiu şi, 290

Glycyrrhiza glabra (dulce dulce) pentru, 806 depresie senilă şi defecte de memorie, 642-643 menadionă. Vezi vitamina K3 (menadionă) menachinone. Vezi vitamina K2 (menachinone) Mennell, James, 339 Mennell, John, 339 Menninger, Karl, 316

menopauza

beneficiile estrogenului, 1587-1594 medicamente botanice pentru, 1596-1600, 1604 cancer de sân şi, 1590-1591 descriere, 1586-1587

diagnostic, 662t, 1586-1587, 1593-1594 dieta si suplimente pentru, 1604 hormonoterapie pentru, 1600

bufeuri, 1594-1599, 1595b, 1601-1602 stil de viaţă pentru, 1604

nutriţie pentru, 1594-1595 evaluarea perimenopauzei, 1602-1604 suplimente pentru, 1595-1596 consideraţii/abordări terapeutice, 1594-1604

vitamina K pentru, 1112-1113 menoragie

tulburări hemoragice dobândite, 1611t hormoni bioidentici pentru, 1612-1613 medicamente botanice pentru, 1612-1613 descriere, 1609-1610 diagnostic, 1609

dietă şi suplimente pentru, 1613 acizi graşi esenţiali (EFA) pentru, 1611 estimarea pierderii de sânge menstrual, 1610 etiologie, 1609-1610

patologice, 1610t anomalii ale metabolismului prostaglandinelor, 1610 anomalii tiroidiene, 1610 menoragie (Continuare) preparate din plante pentru, 1612 suplimentare cu fier pentru, 1610-1611 probleme nutriţionale, 1610-1611 consideraţii psihologice pentru, consideraţii terapeutice, 1610 1612-1613

tonice uterine pentru, 1612 vitamine pentru, 1611 probleme barbati

disfuncţie erectilă, 712-713 aportul ideal de apă, 1141 impotenţă, 1003-1004 (vezi şi infertilitatea masculină)

Incidenţa Trichomonas, 1800

menstruaţie. Vezi şi menopauză amenoree, 1137-1138 insuficienţă de corp galben, 1136, 1136t dismenoree, 1083 endometrioză (vezi endometrioza) sângerare excesivă (vezi menoragia) idiopatic edem ciclic în timpul cursului PMS, sindrom premenstrual (PMS)) constituţii mentale, 250-251 sănătate mintală. A se vedea problemele psihologice îmbunătăţirea performanţei mentale, 651-652, 783-785

stări mentale, 270. Vezi şi stări emoţionale; atitudine mentală pozitivă

Mentha piperita (mentă), 853 efecte antispastice, 853 efecte carminative, 853-855 compoziţie chimică, 852, 853f pentru colelitiază, 855 efecte coleretice, 853 aplicaţii clinice, 853-854 pentru răceală comună, 855 descriere dozaj, 855 interacţiuni medicamentoase, 855 855 pentru tratamentul calculilor biliari, 1393 pentru dureri de cap, 855 istoric şi uz popular, 852-853 pentru sindromul de colon iritabil (IBS), 854, 1560t pentru dispepsie nonulceroasă, 854-855 ulei de mentă, 467 toxicologie, 855

mercuriali, metil-mercur, 270 mercur (Hg), 196, 268, 270, 476-477, 477t concentraţii de acizi graşi în peşte, 746t obturaţii de amalgam dentare, 476-477 în amalgame dentare, 476-477 expunerea la excreţie a excreţiei la 4,141,493 196, 476-477 la peşte, 1726 ca medicament, 258 efecte neurotoxice, 270 meridiane (acupunctură), 245 MES (tulpină minimă eficientă)

exerciţiu, 289 acid mezo-2,3-dimercaptosuccinic

(DMSA), 194

ARN mesager (ARNm), 386 tulburări metabolice, 490f, 1401b

Erori înnăscute ale metabolismului (Garrod), 143 intervenţii metabolice, 13 sindrom metabolic, 634, 997-998, 1321, 1468 terapii metabolice, 1381-1382

metabolism

aerobic, 282

bacterii ale tractului gastrointestinal şi, 216

os, 774

de caroteni/carotenoizi, 603—604

de catecolamine, 1172f

de substanţe chimice, 273

de flavonoide citrice, 774—775

efectele exerciţiului asupra, 283

eicosanoid, 773-774

post, 483

de acizi graşi (vezi acizi graşi)

homocisteină (vezi homocisteină

metabolism)

rolul leptinului în, 1358-1359

metal, 193

reglarea xenobioticelor, fitochimice şi cancerigene, 893

de izoflavone de soia, 1033-1034

de vitamine K1-3, 1102-1103 medicamente care afectează metabolismul, 1382 metaboliţi

legarea covalentă a, 478

testarea drogurilor, 152

a neurotransmiţătorilor, 12

ca antioxidanţi secundari, 898-899

L-carnitină, 898-899

melatonină, 899

acid uric (urat), 899

de triptofan (vezi 5-hidroxitriptofan (5-HTP))

toxicitatea metalelor/metalelor grele, 269-270, 478-479,

1794. Vezi şi toxicologie/toxicitate

analize de sânge, 192-193

metale întâlnite frecvent, 191-193 substanţe toxice obişnuite, 482

detectarea efectelor (vezi porfirine urinare) ale, 476-477, 477t, 1719b reglementarea mediului, 480-481 epilepsie şi, 1357

analiza metalelor fecale, 196, 196f

analiza elementară a părului, 192-194, 196t utilizare homeopatică pentru, 321 latenţa exprimării simptomelor, 192 plumb (vezi plumb)

mercur (vezi mercur (Hg))

leziuni oxidative catalizate de metal,

478-479

perturbare mitocondrială, 479

neurotoxine, 269-270

plumb, 269-270

mercur, 270

privire de ansamblu, 191-192

evaluarea retenţiei, 194-195

DMPS, 194-195

EDTA/Ca-EDTA, 194 agenţi nefarmaceutici, 195 agenţi farmaceutici pentru, 194 determinarea susceptibilităţii, 191 analize de urină, 193-194, 196t metalotioneine (MTs), 479, 895 Metchnikoff, Elie, 47 test metan, 481, 881 1772 Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA),

952 metionină/L-metionină, 489-490, 490f, 614,

1433b, 1571. Vezi şi s-adenosilmetionină (SAMe) alchilglicerol metoxi-substituit, 552

1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină

(MPTP), 1687-1688 metilcobalamină, 491-492 metilmalonat, 228 metil-mercur, 270 metiltetrahidrofolat, 490-491 metilxantine, 1370 metisergidă, 827t MI. Vezi miasme de infarct miocardic (IM), 317 microfloră. Vezi micronutrienţi flora/microfloră

ca antioxidanţi, 895-898 carotenoizi, 897 vitamina C, 895-896 vitamina E, 896-897

coenzima Q10 (ubichinonă), 897 deficienţe ale, 1543 interacţiuni medicamentoase, 905 polimorfism şi, 146 niveluri superioare sigure de aport, 903t evaluare microscopică, 263 expunere la microunde, dermatită atopică (eczemă) şi, 1249

infecţii ale urechii medii. Vezi otita medie

dureri de cap migrenoase, 211-212, 1614

acupunctura pentru, 1622 biofeedback şi relaxare pentru, 1622-1623 medicamente botanice pentru, 1620-1621, 1623 descriere, 1614-1616 diagnostic, 1614

dieta si suplimente pentru, 1619-1620, 1623 etiologie

amine dietetice, 1618

alergii/intoleranţă alimentară, 1617-1618 Helicobacter pylori, 1619 indusă de histamină, 1618b cefalee cauzată de utilizarea excesivă a medicamentelor (MOH), 1617

terapie hormonală pentru, 1621-1623

5-hidroxitriptofan (5-HTP) pentru, 826-827 hipoglicemie şi, 1468

medicina manuala pentru, 1622-1623 menopauza, 1604 fiziopatologie, 1614-1616 tulburari neuronale, 1615 trombocite si serotonina, 1615 ipoteza unificata a, 1615-1616 activitate motorie, 1614-1616 consideratii vasorapeutice, 1615 1616-1622

factori declanşatori, 1616b, 1617t, 1618 Testul Milgram de ridicare bilaterală a picioarelor, 343 milieu interieur, 23 b aport de lapte, în tratamentul candidozei, 464 ciulin de lapte. Vezi Silybum marianum

(milk thistle) medicine mind-body, 95, 1728 analiză minerală, păr. Vezi analiza minerală a părului evaluarea stării minerale

starea minerală a sângelui, 200

proceduri de colectare şi analiză,

203-204

implicaţii ale bolii, 201

minerale esenţiale, 201-203

analiza părului, 200

prezentare generală, 200

analiza celulelor roşii din sânge, 200

analize de urină, 200 suplimentare de minerale (în general). Vedeţi şi mineralele după nume ca intrare principală; Suplimente de vitamine (în general) Farmaceutice ayurvedice din, 252-253 competiţie cu metalele toxice ale, 480-481 esenţiale, 201-203 pentru tratamentul hipotiroidismului, 1478 sprijin imunitar prin, 519-520 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 154437, 1544, 1543, 1515 metabolism 613 pentru sindromul premenstrual (PMS), 1745 pentru artrită reumatoidă (RA), 1775 pentru nutriţie sportivă, 534-535 exerciţiu cu tulpina minimă efectivă (MES), 289 avort spontan, 1493-1496, 1497t, 1501, 1497t, 1501. Vezi Viscum album (vâsc european) Mitchell, William, 56

Mitchella repens (viţă de vie), 1612 APT mitocondrial, 1359 deteriorare mitocondrială, 892 efecte mitocondriale ale flavonoidelor, 775-776 intervenţii subcelulare mitocondriale, 13-14 mitoză, 106f, scara 365 PSM, MMPI9

Scleroza lui Mockenberg (calcificare medială), 1113 Modak (pastile), 252-253

modalitati de medicina naturista, 62b, 65-66 medicina moderna

comparativ cu medicina Unani, 421t-422t dezvoltarea, 3

integrarea tradiţiilor, 5-6 teorii ale, 2

alimente care conţin mucegai, în tratamentul candidozei, 464

biologie moleculară, 948-949 identitate moleculară, 478 molibden, 202 Momordica charantia (pepene amar), 1339, 1437b, 1733

Monardes, Nicholas, 258 metabolism monoamine, 1170-1173 anticorpi monoclonali, 165b monocite, 165-166, 1710 monozaharide, 1559 acizi graşi mononesaturaţi, 741f rezultate profil anormale, 125t-125, 125-125 acizi graşi 128 acid nervonic, 128 acid oleic, 128 acizi vaccenic, palmitoleic şi miristoleic, 127-128

tulburări de dispoziţie. Vezi tulburări afective morbiditate, 97, 1638, 1639b simptome morbide, 65 câmp morfogenetic, 70 mortalitate. Vezi ratele de deces/mortalitate Morus indica (plantă de dud), 1338, 1338t mușca (Leonorus cardiaca), 1352 funcţia motorie, 1143 gura, 206, 635. Vezi şi mișcarea cavităţii bucale (Rajas), 249, 251

MPD (disfuncţie a durerii miofasciale), 81

MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină), 1687-1688

RMN (imagini prin rezonanţă magnetică), utilizare în modelul matricei de medicină funcţională, 12 ARNm (ARN mesager), 386

MRSA (Staphylococcus aureus rezistent la meticilină),

952

DOMNIŞOARĂ. Vezi scleroza multiplă (SM)

MSDS (Fişă cu date de securitate), 272 MT (metalotionine), 479, 895 mucolitice, pentru pneumonie şi bronşită, 1274-1275

bariere mucoase, 170f mucoase, tulburări ale. Vezi lichen planus Mucunapuriens (fasole de catifea), 1531, 1690-1692 băi/pachete cu nămol. Vezi turba terapeutică plantă de dud (Morus indica), 1338, 1338t sensibilităţi chimice multiple (MCS), 1295 scleroză multiplă (SM)

medicamente botanice pentru, 1633-1635 imaginea creierului, 1629f tratament conventional pentru, 1631 descriere, 1628-1630 diagnostic, 1628, 1629t, 1630-1631 dieta si suplimente pentru, 1631-1635, 1635-1635 exercitii fizice, 161635-1 intervenţii minte-corp pentru, 1634 medicamente naturiste pentru, 1631 enzime pancreatice pentru, 936 patogeneza, 1629 model placa, 1629f factori de risc, 1629-1630 dieta, 1630 mediu, 1630 virusuri, 1630

managementul stresului pentru, 1634-1635 multivitamine. Vezi intrările de vitamine Murphy, LR, 55

Musasapientumparadisiaca (patlatina), 1706 muschi

senzaţie finală anormală, 342

modificări cu hipotiroidism la, 1474 efectele hidroterapiei calde şi reci asupra, 329t

uleiuri de peşte pentru sănătatea, 759-760 mioclonie nocturnă, 1555 tulpini musculare, hamstring, 388 distrofii musculare, 644 senzaţie musculară, 341-342 ciuperci. Vezi micologia ciupercilor medicinale, 217 Mycoplasma hominis, 1696t infarct miocardic (MI), 641, 752-753, 1144 ischemie miocardică, 79 mioclonie, nocturnă, 1555 disfuncţie a durerii miofasciale (MPD), puncte de declanşare myofascial (MPD), myofascial 78 points 285 miopatie, terapie cu turbă pentru, 388 MyPlate, 377 acid miristoleic, 127-128 smirnă. (Vezi Commiphora mukul (arborele de mir mukul)

Cura mea cu apă (Kneipp), 328

N

N-acetilcisteină (NAC), 1794

ca antioxidant, 898

pentru tulburarea bipolară, 1175-1176

pentru HIV/SIDA, 1433b

pentru pneumonie şi bronşită, 1274-1275 NAET (Nambu-dripad's allergy elimination techniques), 135-136 modificări ale unghiilor cu hipotiroidism, 1474. Vezi şi lichen plan

Tehnicile de eliminare a alergiilor Nambu-dripad (NAET), 135-136

Asociaţia Naţională a Medicilor Naturopati, 54-55

Programul Naţional de Educaţie şi Prevenire a Astmului (NEAPP), 1211t

Consiliul Naţional al Examinatorilor Naturopati al ANA, 50

Comisia Naţională de Certificare pentru Acupunctură şi Medicină Orientală (NCCAOM), 6, 242, 246

Colegiul Naţional de Chiropractică, 52

Colegiul Naţional de Medicină Naturopatică, 55 National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS), 1537

Asociaţia Naţională de Sănătate, 297

National Institutes of Health (NIH), 6, 243, 443-445

Natrum muriaticum, 320 de vindecare naturală, 6, 35-40 de celule naturale ucigaşe (NK), 75, 166, 570-572 de legile vii naturale, 66 de antioxidanţi naturali. Vezi antioxidanţi medicamente naturale (nutraceutice) şi terapii, 28, 62b categorii de, 66-67

natura, 25b-26b, 28

Natura, 321

Nature Cure (Lindlahr), 328

Nature Cures (Whorton), 49-52

Curele naturii: istoria medicinei alternative în America, 48

Calea Naturii, 49

natura versus hrănire, 140-143

Naturopat, 49 Naturopat şi Herald of Health, The, 34, 41, 49-50

Institutul Naturopat şi Sanatoriul din California, 47

„Legislaţia şi educaţia naturopatică” (Farrell), 52

medicina naturistă, 6, 18 preocupări acute şi cronice în, 26 model alostatic, 24b în comparaţie cu alopatul, 28 conflicte în, 28 luarea deciziilor, 22-23 definiţia, 20-21, 29-30 directorul medicilor fără droguri, 46 Foundations of Naturopathic Medicine, 46

procesul de vindecare în, 23f istoria, 18-19

Asociaţia Medicală Americană, 50-55 convergenţa influenţelor germane şi americane, 46-48

conversia la naturopatie, 63 declin în SUA, 50-51 începutul secolului XX, 48-50 apariţia, 34-35 fondarea, 40-41

Influenţa germanică asupra, 44-46 „Istoria medicinii Naturopathic", 57 boala şi vindecarea ca proces în, 22-25 Proiect de integrare, 21 strategii de sănătate pe termen lung în, 24b Invenţia lui Lust, 18 (Vezi şi Lust, Benedict) medicină patologică (Continuare manual de medicină naturistă, reviste, 6 6 20 sens) mecanism, 62

filozofie medicală, 61-66 filozofie medicală în, 65-66 modalităţi de (Vezi modalităţi de medicină naturistă)

întinerirea modernă a abordării holistice, 55-57

teoria modernă/procesul dezvoltării, 20-21 filosofia naturală în, 62b, 66-67

„Nevoia unui nou model medical" (Engel), 19 utilizare farmaceutică, 67 tratament farmacologic, 29 filozofie, 61 practică, 67-68, 243 previziuni de deces, 56-57 program de cură patologică, 44-48, 44-48 probleme de sănătate publică şi comunitară, 26 provincii care reglementează sănătatea publică şi comunitară, 26 provincii care reglementează sub teorii/modele teoretice)

teorie în, 29-30

ordine terapeutică (Vezi ordinea terapeutică) progresie terapeutică (Lindlahr), 19 protocoale de tratament pentru expunerea la toxinele din mediu, 274

Formula lui Turska, 1352-1353 starea secolului XXI, 57 vis medicatrix naturae, 66 vitalism, 61-64

Naturopathic Society of America, 41 de naturopati

Descrierea lui Lust, 44

urmărirea penală a, 50

utilizarea hidroterapiei de către, 327

număr mondial de practicieni, 49-50 greaţă, Zingiber officinale (ghimbir), 1150-1151 NCCAOM (Comisia Naţională de Certificare

pentru Acupunctură şi Medicină Orientală), 6, 242, 246

NCCDS (National Cooperative Crohn's Disease Study), 1537

NEAPP (Educaţia Naţională pentru astm şi

Programul de prevenire), 1211t NEAT (termogeneză fără exerciţii asociate),

287

necrospermie, 1516t „Nevoia unui nou model medical” (Engel), 19 nevoi, Hierarhia lui Maslow, 89f Neisseria gonorrhea, 1696t, 1700 ţesut neoplazic, expresia antigenului de grup sanguin (BGA) în, 361t

nefro—. Vezi nefrolitiază rinichi/sistem renal. Vezi pietre la rinichi acid nervonic, 128

sistemul nervos

sistemul nervos autonom (SNA), 75 sistemul nervos central (SNC), 80, 126-127 efectele toxinelor din mediu asupra, 268 efectele hidroterapiei asupra, 329t manipularea structurilor neuronale, 402 sistemul nervos parasimpatic, 75 sistemul nervos periferic (PNS), 80 sistemul nervos periferic (SNP), 80 urzica, sistemul nervos simpatic. Vezi Urtica dioca (urzica) tulburari neurodegenerative, 895-896, 902 vezica neurogena, 1073

tulburări neurologice acid alfa-lipoic pentru, 898 extract de sâmburi de struguri pentru, 901 impactul metabolismului homocisteinei asupra, 498 scleroza multiplă (vezi scleroza multiplă (MS)) efectele neuroprotective ale Curcuma longa, 705 manipularea neuromusculară, 401 neuropatii, 332, neuropeptide, 332, peptide, 13431 neurofiziologie, 75. Vezi şi sindromul de tunel carpian

neurotoxine, 266, 269—270, 269b, 1357 neurotransmiţători, 12, 252 nutraceutice. Vezi medicina botanica; medicamente naturale (nutraceutice) şi terapii neutropenie, 1061 neutrofile, 165—166 New Dietetics (Kellogg), 47

New England Journal of Medicine, dovezi inadvertente, 315

Noul Ghid pentru Sănătate, 36

New York Hygio-Therapeutic College, 38 New York Medical Society, 36 New York School of Massage, 40 niacină. Vezi vitamina B3 (niacină) niacinamidă (nicotinamidă), 1159, 1324, 1336 nichel, 202-203 nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH), 1159, 1299-1300, 1690, 1692 acid nicotinic. Vezi vitamina B3 durere nocturnă, 340 moartea celulelor negre, 1686-1687

NIH (Institutele Naţionale de Sănătate), 6, 243, 443-445

oxid nitric, 892-893 celule NK (natural killer), 75, 166, 570-572 NMDA (N-metil-D-aspartat) receptori, 229 N-metil-D-aspartat (NMDA) receptori, 229 efect nocebo, 71b, 71b, 7472 1555 terapie hormonală nebioidentică, 1602 convulsii nonconvulsive, 1355, 1356b termogeneza asociată fără exerciţiu (NEAT), 287 activitate nonlocală a conştiinţei, 440 univers nonlocal, 441 tratament nemedical, pentru acnee vulgară/acnee conglobată, 1159

oxidanţi neradicali, 891-894 medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), 172,1279, 1773, 1806

alga nori, 273 virusul Norwalk, 382 sângerări nazale, 433 AINS, 172, 1279, 1773, 1806 factorul nuclear eritroid factor 2, 892-893

factor nuclear-KB, 892 hrănire versus natură. Vedeţi natura versus hrănirea interacţiunilor nutrienţi-medicament, 905 nutrigenetică

pentru boli cardiovasculare, 144-146

aplicaţii clinice, 144-146 utilitatea clinică a, 143-144 pentru electroliţi şi hipertensiune arterială, 146 pentru homocisteină şi micronutrienţi, 146 prezentare generală, 141-142 nutriţie personalizată cu, 144 nutrigenomică, 141-144, 368 nutriţie. Vezi dieta/nutritie medicina nutritionala. Vezi, de asemenea, dieta/nutriţie fitochimicale anticancer, 379t boli asociate cu o dietă săracă în fibre, 376b aspecte evolutive, 374-376 dieta rudelor sălbatice, 374-375, 375t diete vânători-culegători, 375 dieta pe bază de plante, 375-375-375 cercetării Burkitt şi Trowell. aportul, 380-381 aditivi alimentari, 381-382 boli de origine alimentară, 382 fructe şi legume, 378-379 carne/aliment pentru animale, 380 educaţie nutriţională, 376-377 Piramida alimentară pentru sănătate optimă, 377-382, 387f

pesticide şi aditivi alimentari, 378-379 Rainbow Sortiment of Fruits and Vegetables, 378, 378b

sare şi potasiu, 381

suplimentare (vezi tulburare specifică, nutrient sau supliment)

sprijin pentru controlul zahărului din sânge, 379-380 US Department of Agriculture Food Pyramid, 377f

Tendinţele consumului de alimente din SUA, 376, 376t aportul de apă, 382

răspuns nutriţional la metale toxice, 480-481 suplimente nutritive. Vezi dieta/nutritia; suplimentare cu minerale (în general); botanice specifice prin denumire ştiinţifică sau comună; tulburare specifică; vitamine sau minerale specifice Nutriţie şi degenerare fizică (Preţ), 375 Nux vomica, 316, 322

O

OA. Vezi antigenul O de osteoartrita (OA), 355-356 test Obermeyer. Vezi testul indican de urină (testul Obermeyer)

obezitate, 280. Vezi, de asemenea, dieta/scădere în greutate acid alfa-lipoic, 898 determinarea compoziţiei grăsimii corporale, 1639-1640, 1639b, 1640t impedanţă bioelectrică, 1640 densitatea corporală, 1640 grosimea pliului pielii, 1639 medicina vizuală3, observarea şi observarea botanică16 1166 descriere, 1638 diagnostic, 1638 recomandări de dietă, 1648 etiologie, 1640-1643 teoria scăzut de serotonină, 1643 factori fiziologici, 1641-1643 factori psihologici, 1641 infertilitate feminină şi, preparate orale 1501 G glabra ce conţine glicirizină, 808 gută şi, 1403 hipertensiune arterială şi, 1449-1450

factori de dezechilibru în, 11f Interleukin-15 pentru, 286 modificări ale stilului de viaţă pentru, 1648 infertilitate masculină şi, 1524 ajutoare naturale pentru pierderea în greutate, 1645-1645-1646A hidroxi citrat (164646A), 5-hidroxitriptofan (5-HTP), 1647-1648,1648t

formule de înlocuire a mesei, 1645 trigliceride cu lanţ de medicamente, 1648 trigliceride cu lanţ mediu, 1647 suplimente, 1648 indice omega-3 şi, 129 predispoziţie la calculi biliari şi, 1389 prevalenţă, 1638-1639, suport psihologic, punct de stabilire a tratamentului 1643-1648

terapie comportamentală, 1643-1644 strategii alimentare, 1644-1645 aportul de apă, 1644

diabet de tip 2 şi, 1325 tipuri de, 1640

obligatoriu fagi litici, grupa sanguină 948-949 O. Vezi grupele sanguine ABO/ polimorfism

obstacole pentru vindecare, 77 apnee obstructivă în somn (OSA), 1255 expunere profesională la toxine, 269 tulburări oculare. Vedeţi ochii/viziunea acizi graşi cu numere impar, 125t-126t Olea europaea (frunze de măslin), 1437b, 1454 acid oleic, 128 olestra, 483

acid olic. Vezi dieta oligoantigenă cu vitamina B9 (acid folic). Vezi dieta de eliminare (oligoantigenică).

oligoastenoteratozoospermie, 1516t proantocinadine oligomerice (proantocianidine), 901, 996b

oligozoospermie, 1516t ulei de măsline, 1391-1392 frunze de măslin (Olea europaea), 1437b Olsen, KG, 56

acizi graşi omega-3 (acid linolenic), 126t, 741t. Vezi, de asemenea, suplimente de peşte rezultate anormale de profil, 125-127, 125t-126t pentru tulburare bipolară, 1175-1176 pentru depresie, 1169-1170 pentru gestionarea diabetului, 1337 surse alimentare, 126t, 1726 pentru hipertensiune arterială, 14526t, acid linolenic (ALA)

Acid Y-linolenic, 743t pentru scleroza multiplă (SM), 1632-1633 pentru psoriazis, 1763

pentru artrita reumatoidă (RA), 1775 indice omega-3, 129 acizi graşi omega-6 (acid linoleic), 741f, 741t

rezultate anormale de profil, 125t-126t, 127 acid arahidonic, 127 acid dihomogammalinolenic, 127 acid gama-linolenic, 127 acid linoleic, 127 acid mead, 127

utilizări clinice ale, 743t alimente care conţin, 126t raport acid linoleic/acid dihomogammalinolenic, 129

pentru scleroza multiplă (SM), 1632-1633 ceapă. Vezi Allium cepa (ceapă) OP (organofosfat) expunere, 268b, 269—270 tulburări oftalmice. Vedeţi ochi/vedere opiu, tinctură de (laudanum), 258—259 contrarii, principiul, 5

Specia Opuntia (pere), 916

pentru intoxicaţie cu alcool, 916 efect antiinflamator, 916 efect antiviral, 916 compoziţie chimică, 915 efect cicatrizant, 916 aplicaţii clinice, 916—917 descriere, 915 pentru diabet (non-insulino-dependent), 916-917

efecte diuretice şi renale, 916

dozaj, 917

interacţiuni medicamentoase, 917 istoric şi utilizare populară, 915 pentru hiperlipidemie, 917 efecte hipocolesterolemice, 916 pentru hiperplazia de prostată, 917 toxicologie, 917 pentru pierderea în greutate, 917

cavitatea bucală. Vezi şi stomatologie; lichen plan; boala parodontala

anomalii ale membranelor bucale, legate de nutriţie, 206-207

stomatită aftoasă (vezi stomatită aftoasă) senzaţie de arsură în, 207t

cancere de, 207, 207t, 363,

1574

Candida albicans (candidoză), tratamentul HIV/SIDA şi, 1432-1433

fiziologie digestivă, 212

eroziuni de, 207t

gingii, 206 gură sănătoasă, 206 leucoplazie (vezi leucoplakia) gură, 1112

semne de deficienţă orală, 207t

afte, 1432-1433 limba, 206 ulcere, 206 contraceptive orale, 151, 1287,

1700

sănătatea orală, 1112

toleranţă orală, 211-212 ulei de oregano, 467, 1432-1433

Struguri din Oregon. Vezi Berberis aquifolium (struguri din Oregon)

orexin A, 1642

acizi organici. A se vedea acizi organici urinari care determină testarea acidului organic, 535

solvenţi organici, 476 analize organoleptice, 263

Organon of Medicine (Hahnemann), 27, 315-318 expunere la organofosfaţi (OP), 268b, 269-270 organe/sisteme corporale

profil de plângere pentru sindromul de oboseală cronică, 1297b

efectul cortizolului asupra, 76 afectarea, 28 distribuţia carotenilor/carotenoizilor în ţesuturi, 604t

efectele postului asupra, 298

efecte asupra hidroterapiei calde şi reci asupra, 329t efecte xenobiotice asupra, 267-268 Zang Fu, 245 stimularea specifică a organelor, 28

intervenţii ale sistemului de organe, în modelul matriceal de medicină funcţională, 13

Medicina orientala. Vezi acupunctura; medicina chineza; Medicina orientala

Ornish, Dean, 442 deficit de ornitin transcarbamilază, 229 flora orofaringiană, 111 orotat (acid orotic), 229 medicină ortodoxă, 37, 48-55 medicină ortomoleculară, 382-383 Orthosiphon grandiflorus, 15701 sau 1570

OSA (apnee obstructivă în somn), 1255 Osler, William, 39, 244 osteoartrita (OA)

acupunctura pentru, 1657-1659 bor pentru, 615-616

medicamente botanice pentru, 1656-1657 descriere, 1651-1652 diagnostic, 1651-1652

dietă şi suplimente pentru, 1653-1658 etiologie, 1652b boli articulare, 1652t terapii magnetice pentru, 1658 diagnostic greşit, 1653b durere în, 1652b managementul durerii pentru, 1653b abordare farmacologică, 1652 terapie fizică, terapie pro-idolica 1652b oligomeri (procianidine) pentru, 998 enzime proteolitice pentru, 1657 tehnici de relaxare pentru, 1658 S-adenosylhomocysteine (SAMe) pentru, 1013-1014 consideraţii/abordări terapeutice, 1652-1653

Osteopathic College (Michigan State), 339 osteopathy, 49, 51. Vezi şi manipularea osteoporozei

evitarea alcoolului si fumatului pentru, 1673 bifosfonati pentru, 1666-1667 medicamente botanice pentru, 1672-1673 calcitonina pentru, 1667 descriere, 1662 diagnostic, 1662, 1664-1665

Testarea densităţii minerale osoase (DMO), 1665, 1665t

teste de laborator, 1665 abordări de management bazate pe, 1665 comparaţii de teste, 1665t

dietă şi suplimente pentru, 1673 efectele exerciţiului asupra, 1663 exerciţii pentru, 1667-1668, 1672 terapie de substituţie hormonală pentru, 1666 suplimente nutriţionale pentru, 1670-1672 hormon paratiroidian, 1667 fiziopatologie, 1663 factori de risc alimentar, 16164

1668-1669 stil de viaţă, 1663, 1667 postmenopauză, 1587-1588 deficit de vitamina D, 1663 cauze secundare, 1664 modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM), 1667

băuturi răcoritoare şi, 1668-1669

consideraţii/abordări terapeutice, 1672-1673

vitamina K pentru, 1109-1113

Alţi vindecători, alte vindecări (Kruger), 45-47, 50,

55-56

otita externa, 953

otita medie

medicamente botanice pentru, 1683 cauze/factori de risc, 1679-1680 hrănire cu biberon, 1680 alergii alimentare, 1680, 1680t reflux gastro-intestinal, 1680-1681 descriere, 1678 diagnostic, 1678 dieta şi suplimente pentru echinacea 168168216816

combinatii de plante (Sinupret) pentru, 1681-1683 homeopatie pentru, 1682 umidificatoare pentru, 1682

picături naturiste pentru urechi pentru, 1681, 1683 manipulare osteopatică pentru, 1682 tratament fizic pentru, 1683 tratament medical standard pentru, 1678-1679 extract de glandă timus pentru, 1681 vitamina A pentru, 1682 xilitol pentru, 1681 ototoxicitate şi futuritori ai noştrii, 1681 cancer ovarian, 362 funcţia ovariană, 1500-1501 medicamente fără prescripţie medicală, 187b, 255 teste de ovulaţie, 1493b oxalaţi, 1565t-1566t, 1567b-1568b calculi de oxalat, 1568b calculi renali, 156867 Vezi, de asemenea, 11571867.

stresul oxidativ, 478-479

antioxidanţi pentru, 898, 902-903 utilizarea antioxidantă ca contributor la, 904 şi cascade de semnalizare celulară, 892-893 cascade de semnalizare celulară şi, 892-893 cronică, 24b exerciţiu şi, 903

infertilitate feminină şi, 1503 usturoi pentru, 902

Extract de Gingko biloba pentru, 901-902 extract de sâmburi de struguri pentru, 901 evaluare de laborator a, 893-894 în boala Parkinson (PD), 1686-1687 quercetină pentru, 900 factori de transcripţie, 892-893 oxihumat, 387 OXmodulină 387, - 1687 OXM (piroglutamat), livrare de oxigen 229-230, constricţie musculară netedă, 507 radicali liberi de oxigen, 106 oxintomodulină (OXM), 1642

P

P5P (piridoxal 5-fosfat), 493 Pacific College of Naturopathic Medicine, 56 Pacific tisa/paclitaxel. Vezi Taxus brevifolia (Pacific

tisa) PAD (boala arterelor periferice), 360 Paeonia lactiflora (bujor alb), 1508, 1510 durere (dolor), 167, 167t sindromul vezicii dureroase. Vezi cistita/cistita interstitiala/sindromul vezicii urinare dureroase durere/gestionarea durerii. Vezi, de asemenea, acceptarea răspunsului placebo/placebo ca factor în managementul durerii, 79 acupunctură (vezi acupunctura) agenți analgezici pentru managementul durerii/durerii (Continuare)

efectele adverse ale, 1719b

Specia Angelica, 589

Croton lechleri (sânge de dragon), 698—699 Specii Epilobium (ierbe de foc), 736 Mentha piperita (mentă), 853, 855 Specii Opuntia (pere), 916 Piper methysticuli (kava kava), 962 placebo, 72

analgezice topice, 1657, 1659

Zingiber officianalis (ghimbir), 1149 dureri de cap analgezice, 1617 concentrarea atenției, 349 dureri de spate (vezi dureri de spate) băi pentru (vezi hidroterapie) capsaicin pentru (vezi Capsicum frutescens (cayenne și ardei iute/capsaicină)) centralizarea testului durerii, strategii cognitive493, strategii cognitive42 350 stomatologie, 352 dureri la nivel final (ERP), 342 experiență, 347—348 Chestionar de impact asupra fibromialgiei (FIQ), 1381

Sondajul simptomelor FibrQuest, 1381 teoria controlului porții, 348 hidroterapie, 330 hipnoză sau autohipnoză, 349 cu tulburări inflamatorii, 341 în travaliu/naștere (vezi travaliul/nașterea) masaj/biofeedback/nutrițional/botanic, 351-352

pragul mediu de presiune/durere, 1381 durere bucală, 635 disfuncție a durerii miofasciale (MPD), 81 durere nocturnă, 340 nociceptivă, 347 nonfarmacologică, 347 osteoartrita (OA), 1652b-1653b forma corporală de distribuție a durerii, 18379-1653b

durere în timpul mișcării (PDM), 342 puncte de durere, 245 Programul de durere pediatrică, 352 test de periferizare a durerii, 342 nevralgie postherpetică, 634 durere postmastectomie, 634-635 strategii psihologice, 348-349 antrenament de relaxare, 349 stimulare electrică transcutanată

(TENS), 350, 350t

Scala de autoevaluare a lui Zung, 1381

Pakriti, 250-251, 253

paliație, 64b

Palmer, BJ, 46, 339

Palmer, Daniel David, 40, 339

Palmer School of Chiropractic, 52 palmetto. Vezi Serenoa repens (saw palmetto) acid palmitic, 128 acid palmitoleic, 127-128 tehnici de palpare, 401

Panax ginseng (ginseng coreean), 258 activitate adaptogenă și antistres, 921-922 pentru proprietăți anticancerigene, 924-925 pentru activitate antiboseală, 921-922 pentru efecte cardiovasculare, 925 pentru proliferarea celulară, efecte antioxidante, anti-îmbătrânire, 924

Panax ginseng (Continuare)

compoziție chimică, 919-920, 920f pentru performanţă cognitivă, 922-923 descriere, 919

pentru managementul diabetului, 923, 1339 dozare, 925-926 interacţiuni medicamentoase, 926 pentru efecte ergogenice, 923 pentru efecte hepatice, 925 istoric şi utilizare populară, 920 pentru efecte imunomodulatoare, 924 indicaţii pentru, 920b pentru infertilitate masculină, menopauză, menopauză, 924 1599 farmacologie şi aplicaţii clinice, 920-925

pentru radioprotecţie, 925 pentru efecte asupra reproducerii, 923-924 toxicologie, 925

Panax quinquefolium (rădăcină de ginseng american), 1339

antigen asociat pancarcinomului, 361-363 pancreas

cancer de, 362, 936

fiziologie digestivă, 212 boli ale, 212

enzime pancreatice, 108-109, 212-213, 214t, 1283

absorbţia proteinelor dietetice, 931-932 absorbţia enzimelor, 932, 932t amilază, 934b

pentru infecţii bacteriene, 937 beneficii/utilizări viitoare ale, 939 pentru cancer, 935-936 chimotripsină, 934b aplicaţii clinice, 933-937 descriere, 930

pentru tulburări digestive, 934 dozare, 937, 938t interacţiuni medicamentoase, 939 combinaţii de enzime, 934b pentru combinaţii de enzime, 937t factori care afectează activitatea enzimatică, 932-933 cofactori, 932-933 inhibitori, 933, intervalul de concentraţie al substratului de mediu 939, 939, supliment de temperatură de mediu, 9393 932 istoric de utilizare clinică, 930-931 pentru afecţiuni inflamatorii, 934-935 lipaza, 934b măsurarea activităţii enzimatice, 933 elastaza pancreatică 1 (PE1), 213-214, 214t, 218b

pentru pancreatină, 934b

pentru tratamentul artritei reumatoide (RA), 1776 standardizarea, 931 suplimente utilizate în mod obişnuit, 931 toxicologie, 937-939

enzime orale, 937-939

în tratamentul candidozei cronice, 464 tripsină, 934b

secreţie de tripsină, 157-158 pentru fibromul uterin, 1818 insuficienţă pancreatică, 877 pancreatina, pentru rozacee, 1786 tulburări de panică, 290, 824 pantetină, 494f, 1201 pantoteină, acid pantotenic, 49 pantoteină, 49

acid pantotenic, 494f, 1300 efect al deficitului de, 1167t pentru osteoartrita (OA), 1655 pentru artrita reumatoidă (RA), 1775-1776 determinarea stării, 180, 180t

papilomavirus, 105

paprika. Vezi Capsicum frutescens (cayenne şi ardei iute/capsaicină)

Papanicolau, 1285. Vezi şi displazia cervicală rozacee papulopustuloasă, 1785 spaţii paracelulare, 169

Sistemele medicale paracelsiene, 318

Paracelsus, 258-259, 316

efectele paradoxe ale medicamentelor, Legea Arndt-Schulz, 318

infecţii parazitare, 218b medicamente antiparazitare, 1487 gastrointestinale, 172b, 215 de diaree infecţioasă, 1483 intestinale, 484, 1255 acarieni, 1786

sensibilitate la sulfat de berberină de, 815t vitamina A pentru, 1099

sistem nervos parasimpatic, 75 nutriţie parenterală, 172 boala Parkinson (PD), 75

acupunctura si tui na pentru, 1691-1692 medicamente botanice pentru, 1690-1692 medicina conventionala (dieta/nutritie) pentru, 1688-1690

depresie în, 829t diagnostic, 676f, 1685, 1688, 1691-1692 recomandări dietetice pentru, 1691 epidemiologie, 1686

modularea estrogenului pentru, 1691 homeopatie pentru, 1691 factori de stil de viaţă în, 1692 recomandări pentru stilul de viaţă, 1692 fiziopatologie, 1686-1687 expuneri la mediu, 1687-1688 stresul oxidativ şi deficienţa de glutation, 1686-1687

moartea celulelor substanţei negre, 1686 risc/beneficiu al fumatului şi, 1691 consideraţii/abordări terapeutice, 1688-1691

convulsii parţiale (focale, locale), 1356b parteneriate, vindecare. Vezi relaţia de vindecare/parteneriat

Passiflora incarnata, aplicaţii clinice, insomnie, 1555

teste de mişcare pasivă, 341-342 raza de mişcare, 338

Pasteur, Louis, 570 de agenţi patogeni, 62 de patologie

în suprimarea modelului naturist, 24b, 26b, 29 suprimarea simptomelor, 26, 26b utilizarea unor substanţe farmacologice sau sintetice specifice, 29

utilizarea unor substanţe specifice, modalităţi, intervenţii, 28-29

Pathya (dietă), 252 relaţie pacient-medic, în est versus

Medicina occidentala, 3

pacienţi, autoresponsabilitatea, 48

Testul lui Patrick, 343 Pattreiouex, Allen, 46 Pauling, Linus, 382—383 Condiţionare pavloviană, 79—81 PBL (limfocite din sângele periferic), 115 PCO. Vezi oligomeri procianidolici (procianidine) PCP (pentaclorofenol), 271 testare PCR, 215-216 PD. A se vedea boala Parkinson (PD) arahide, alergii la, 1727 terapie turbă, 386-388

pentru entorsele gleznei, 388

pentru spondilită anchilozantă, 389 pentru artrită, 388 afecţiuni indicate pentru, 392 pentru probleme dermatologice, 388 pentru discopatie, 388 efecte ale, 386 pentru tulpini ale ischio-coarbei, 388 pentru dureri de cap, 388 pentru hematoame, 389 pentru herpes virusuri, papiloma virusuri, 38389 (HPV), 389 pentru hipertensiune arterială, 388 hipertermie cu, 387-388 pentru stimularea imună, 389 indicaţii/contraindicaţii, 390b-392b pentru infertilitate, 389 băi de turbă medicinală, 389-392, 392b peloide de turbă medicinală pentru efectul miopatiei, 3891391391 387 pentru sclerodermie, 388-389 pentru scolioză, 388 răspunsul pielii la, 387 Programul de durere pediatrică, 352 pediatrie. Vezi copii Pediculosis capitis (păduchii capului), 853 Pelargonium sidoides (muscata sud-africană) sinuzită bacteriană, 1261

pneumonie şi bronşită, 1273, 1275 faringită streptococică, 1797-1798 terapie peloidă, 391b

despre, 385 indicaţii/contraindicaţii, 391b boli inflamatorii pelvine (BIP) antibiotice pentru, 1698-1699 medicamente botanice pentru, 1701 cauze, microorganisme, 1696t Recomandări CDC pentru, 1699b complicaţii ale, 1696-1697, descriere şi diagnosticare, 1696-1697, incidenţă 1696 1695, 1697-1698, 1698t diatermie pentru, 1699, 1701 dietă şi suplimente pentru, 1699-1701 diagnostic diferenţial, 1698b etiologie, 1695-1696 organisme anaerobe, 1696 organisme 1696 chlamydia, facultative aerobice 1696 Neisseria gonorrhea, 1696 acces patogen, 1697 prevenire, 1700-1701 factori de risc, 1697 băi de şezut pentru, 1699, 1701 testul de torsiune pelvină (Gaenslen), 344 alergie la penicilină, pennywort. Vezi Centella asiatica (gotu kola)

pentaclorofenol (PCP), 271

piper, cayenne. Vezi Capsicum frutescens (cayenne şi ardei iute/capsaicină) ulei de mentă. Vezi Mentha piperita (mentă)

pepsina A, 157, 159 pepsinogen, 359 boala ulcerului peptic, 215, 358, 1072-1074 medicamente botanice pentru, 1705-1707 descriere, 1703-1704 diagnostic, 1703 dieta si suplimente pentru, 170705-1707 etiologie

aspirina/antiinflamatoare nesteroidiene, 1704

boli cronice, 1072 alergii alimentare, 1704 Helicobacter pylori, 1704 factori de stil de viaţă, 1072-1074 ulcere gastrice

H. pylori, 215

consideraţii/abordări terapeutice, Aloe vera (Aloe Cape), 582

consideraţii psihologice pentru, 1706 consideraţii/abordări terapeutice, 1706-1707

Vaccinium macrocarpon pentru, 1075 aport de apă şi, 1144

peptide anti-ACE, 1453 grelină, 1642 orexină A, 1642 peptidă YY (PYY), 1642 situsuri receptor, 75

Peptostreptococcus, 217 expunere la perclorat, 1729 îmbunătăţirea performanţei, 642 bor, 613 carnitină pentru, 642 flavonoide pentru, 775-776 nutriţie de performanţă, 532 sincronizare de recuperare şi nutrienţi, 533-534 tulburări dermatologice perianale, afecţiuni dermatologice perianale 1755 condilomata lata (negi anogenitali), 1755 limfogranulomul venereu, 1756 tractul sinusal pilonidal, 1756 proctalgia fugax, 1756 proctita, 1757-1758 prurit ani, 1757-1758 boala perimenopauza1, boala perimenopauza16

Grupa sanguină AB şi, 363 medicamente botanice pentru, 1713 descriere, 1709-1711 diagnostic, 1709 dieta şi suplimente pentru, 1711-1713 igiena pentru, 1713 procese patologice ale grupelor sanguine ABO şi, 363

fiziopatologie, 1709-1711 restaurări amalgam, 1710 factori bacterieni, 1710 sistem complement, 1710 sulcus gingival, 1710 factori locali, 1710 limfocite, 1710 macrofage şi monocite, 1710 mastocite şi boli parodontale continua (imunoglobulină) leucocite polimorfonucleare, 1710 tutun şi alcool, 1710-1711 prevalenţă şi epidemiologie, 1709 consideraţii/abordări terapeutice, 1711-1713

boala arterială periferică (PAD), 360 limfocite din sângele periferic (PBL), 115, 116f sistemul nervos periferic (PNS), 80 boala vasculară periferică (PVD), 642 peristaltism, 108-109

familia peroxidazei ca antioxidanţi, 894

glutation peroxidaze, 894 peroxinitrit, 892-893 poluanţi organici persistenti (POP), 1327 personalitate

aer, vânt, principii ale flegmei, 5 stil explicativ, 88 funcţie imunitară şi, 88 medicină personalizată. Vezi genomica; nutrigenetică;

nutrigenomica

Scoarţă peruană (Cinchona officinalis), 314-315 stil explicativ pesimist, 89 pesticide, 271-272

bifenili cloruraţi şi policloruraţi, 271 pe culturile alimentare, 378-379 neurotoxicitate, 269

pesticide clorurate, 269 organofosfaţi, 269 prezentarea, 268b solvenţi, 269

organoclorură, 475 organofosfaţi, 476 rotenonă, 1687

Petasides hybridus (butterbur), 1621, 1623 PGX (PolyGlycoPlex), 470-471, 1470 pH

acidoză indusă de dietă, 1668

scaun normal, 187 stomac, 158 de urină, 1565t, 1571 terapie cu fagi, 950f

avantaje/potenţialul, 954 cercetare clinică, 951-952 descriere, 945 strategie de dozare, 954 interacţiuni medicamentoase, 954 pentru infecţii ale urechii, 953 pentru infecţii gastrointestinale, 953 context istoric, 945-947 comercializare, 946-947 descoperiri şi probleme timpurii cu cercetarea, 946, 947

ciclu de creştere intracelular, interacţiunile fagilor 949f în organism, 949-950 proprietăţi ale bacteriofagelor, 947-949, 947f pentru infecţii ale tractului respirator, 953 pentru infecţii cu Staphylococcus aureus (MRSA/nonMRSA), 952

toxicologie, 953-954 tipuri de, 948f pentru infecţii ale tractului urogenital, 952-953 semnul Phalen, 1277-1278 industria farmaceutică

interacţiuni medicamentoase (Vezi un anumit medicament, botanică sau remediu)

istoria SUA, 40

brevete pentru plante, 255-256 producţie de produse din plante, 262 farmacocinetică. Vezi un anumit medicament, preparat sau remediu

acţiunile farmacologice ale plantelor. Vedeţi un anumit medicament, botanică sau remediu; plantă specifică prin denumire ştiinţifică sau comună

faringită. Vezi faringita streptococică capsula pH. Vezi analiza gastrică a capsulei de pH Heidelberg

acizi fenolici, 1819 fenilacetat, 230 fenilalanină, 1171, 1172t fenilpropionat, 230 filozofia medicinei naturiste, 19—20 flebectomie, 1833 flegmă, 426t principiu flegmatic, temperament5 fosfatidilcolină, 492f, 495—496, 1175—1176 fosfatidilcolină (lecitină), 1391 silibină legată de fosfatidilcolină, 1029 metabolismul fosfatidilcolinei, 492f fosfatidilserina (PS), 958

structura chimică, 958f descriere, 957 dozare, 958 roluri fiziologice, 957 toxicitate şi interacţiuni medicamentoase, 958 fosfor, 203, 614 fotoprotecţie, 605 tulburări de fotosensibilitate, 608 Jurnal frenologic, 38 ftalat, 272

Phyllanthus amarus, 1414, 1437b Phyllanthus niruri, 1570 filochinonă (sau fitomenadionă). Vezi vitamina K1

rozacee fimatoasă, 1785 fizicopatie, 47 analize fizico-chimice, 263 cultură fizică şcoala de sănătate şi vindecare, 47 medicină fizică, 62b

pentru HIV/SIDA, 1436-1437 kinetoterapie, pentru tratamentul hipotiroidismului, 1479

medici botanici (medici thomsonieni profesionişti), 36

fără droguri, 47 îmbunătăţirea capacităţii de a include spiritualitatea în îngrijirea sănătăţii, 445-446

misiune de, 30 directorul naţional de droguri, 46 naturiste, 27 învăţături de, 38 de formare (Vezi educaţie/formare) Studiul de sănătate a medicului, 129, 606 procese fiziologice, model de medicină funcţională, 10

principii fiziologice ale hidroterapiei, 328 fiziologie, ayurvedic, 250-252 funcţii ale Tridosha, 250 proprietăţi ale lui Dosha, 250, 250b constituţii psihosomatice (prakriti), 248-251, 251b, 251t

acid fitic (inozitol hexafosfat), 1570-1571 antioxidanţi fitochimici, 480, 901-902 anticancer, 379t avertismente pentru utilizare, 905 curcumină, 902 antioxidanţi fitochimici (Continuare) usturoi, 902

Extract de Gingko biloba, metabolismul 901-902 al, 893 resveratrol, 901 silimarină, 901 fitoechivalenţă, 264 surse de fitoestrogeni, 1596t, 1818-1819 Phytolacca americana (rădăcină de poke), 1545 fitoterapie, fitoterapie1,253 Cercetare fitoterapie, 272 suc de murături/acid ascetic, 540 picolinat, 229 PID. Vezi boală inflamatorie pelvină (PID) extract de splină de porc, 310 extracte de tiroidă de porc, 311 pastile (Modak), 252-253 pastile (Vati, Goti, Modak), 252-253 tract sinusal pilonidal, 1756 indieni Pima, 1325 scoarţă de pin. Vezi Pinus maritima (sau pinaster) (coarţă de pin)

Pinus maritima (sau pinaster) (coarţă de pin), 901, 1834 pentru cataractă, 1794

pentru endometrioză, 1351 pentru glaucom, 1398 pentru hemoroizi, 1758 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1548 pentru scleroza multiplă (SM), 1635 Piper methysticum (kava kava), 962, 1604

efecte anti-ischemie, 962 efecte anxiolitice, 962 compoziţie chimică, 960, 961f kavalactone, 961t

aplicaţii clinice, 962-963 pentru depresie, 1174-1175 descriere, 960 dozaj, 963 interacţiuni medicamentoase, 964 efecte ale băuturii, 961-962 pentru virusurile hepatitei, 1415 istoric şi uz popular, 960-962 kavalactone, 962 extracte brute

pentru menopauză, 1599 efecte sedative, 962 efecte secundare şi toxicitate, 963-964 Piper methysticum (kava-kava)

pentru boala Parkinson (PD), 1691 Piper rotundum (piper negru), 252 Piscidiapiscipula (câinel jamaican), 1570 Pistacia lentiscus (mastic), 1706-1707 Pit de tip constituţional, 248-251, 251b, 251t 251t 250

Pitta, 5 Pit-Vat tip constituţional, 251b Pizzorno, Joseph E. , Jr., 56 răspuns placebo/placebo

aproximativ, 69-70

pentru stări modificate de conştiinţă, 81-82 arta medicinei în folosire, 83 în medicina ayurvedică, 272 aplicare clinică, 76-82 observaţii clinice, 71-72 răspunsuri condiţionate şi, 79-80 afecţiuni la care s-a demonstrat că răspunde, 73b placebo conştient, 82 descriere placebo, 70 răspuns (continuare placebo)

pentru sporirea stărilor emoţionale pozitive, 78-79

etica, 82-83 mecanisme de vindecare, 73-76 controlul conştient asupra homeostaziei, 74-75 neurofiziologia, 75 stresul fiziologic şi psihologic, 75-76 fiziologia stresului, 75 istoricul placebo, 70-71 5-hidroxitriptofanul, versus intenţie (5-6H28) interacţiuni, 73 limbaj pentru, 97 mituri despre, 72-73 optimizarea răspunsului la, 77b originea termenului, 71 modalităţi de ambalare şi livrare, 73 farmacodinamie ale, 73 funcţie şi modificări fiziologice, 72t placebo sag, 81 Studiu Polyergia, 310 pentru studii prima non-proving, 7730, 773

Pygeum africanum versus, 1003t motiv pentru studiu, 70 s-adenosilmetionină (SAMe) versus placebo, 1173t

pentru sprijinirea relaţiei terapeutice, 77-78 simptome şi efecte secundare ale, 72b pentru condiţionarea sau învăţarea terapeutică, 79-81

pentru tollem causum, 77

tipuri de placebo, 71b plagi, imunitate la, 570 planuri, astral şi mental, 251 plantago ovata, 1545t concentrat de protează vegetală. Vezi plante de bromelainã. Vezi plasma de medicina botanica versus profilele eritrocitelor, 124 plastifianti, 267, 272 trombocite

efectele Zingiber officinale (ghimbir) asupra, 1148 migrenă şi, 1615 pleiotropism, 358-359

Pleurotus osteratus (ciuperca stridii), 847 PMS. Vezi sindrom premenstrual (PMS) PMS (sindrom premenstrual), 786 pneumata (sau spirite), 425-428 pneumatologie, 432 pneumonie

suflare sticle si conducte de sare pentru, 1275 diagnostic, 1271-1273

dietă şi suplimente pentru, 1274-1275 etiologie, 1272t expectorante pentru, 1273, 1275 mucolitice pentru, 1274-1275 pneumonie micoplasmatică, 1272 pneumonie pneumococică, 1272-1273 recomandări pentru, 12727275 tratamente, abordări, 1272 1273-1275

pneumonie virală, 1272 vitamine pentru, 1274

Pneumus boldo, pentru tratamentul calculilor biliari, 1393 răşină Podophyllium, 1437b, 1733-1734 puncte (acupunctură), 245 poke rădăcină (Phytolacca americana), 1545 poke root oil, 1818, 1820

Anunţ de politică privind calitatea produselor naturale al National Institutes of Health (NIH) Centrul Naţional pentru Medicină Complementară şi Alternativă (NCCAM), 95 Academia Poloneză de Ştiinţe, 951—952 polen. Vezi sub poluanţii produselor apicole

poluarea aerului, 1729

organic, 478 poluanţi organici persistenţi (POP), 1327 diabet zaharat de tip 2 şi, 1327

poliamine, 1762f organisme poliantigentice, 464—465 bifenili policloruraţi, 271 bifenili policloruraţi (PCB), 267 Polyerga

dozaj, 310 mecanism de acţiune, 310 utilizări pentru, 310

PolyGlycoPlex (PGX), 470-471, 1470 polimorfisme. Vezi grupele sanguine ABO/ polimorfism

polioli, 1559 polipeptide, 307, 310 polifenoli, 902, 1673 acizi graşi polinesaturaţi, 125t-126t POMS (Profile of Mood States-Short Form

Scala depresiei), 290

POP (poluanţi organici persistenţi), 1327 extract de splină porcină, 310 extracte de tiroidă porcină, 311 porfirii, 1719b

porfirie acută intermitentă (AIP), 807-808 antioxidanţi pentru, 1720-1721

Vitamine din complexul B pentru, 1721 biochimia, 1717

formarea hemului, 1717, 1718f carotenoizi pentru, 1721 clasificare a, 1716 consideraţii pentru, 1719-1721 hidroterapie constituţională pentru, 1721 descriere, 1716-1717 detoxifiere a ficatului şi a colonului pentru, 1721 diabet insipid, diagnostic, (DI) 1721, 1721 1719 (vezi şi porfirine urinare)

dietă şi suplimente pentru, 1720-1721 agenţi etiologici, 1718-1719 medicamente cunoscute, 1720b toxine, 1719b

Suplimentarea cu fier pentru, 1721 manifestare a, 1717-1719 ozonoterapia pentru, 1721 hepatic primar şi eritropoetic, 1717b semne/simptome hepatice, 1716-1717 porfirine urinare, 236 defecte enzimatice, excluderea defectelor enzimatice,23223237 ale porfirinei,

1716-1717 234-235 porfirinopatie, 235 porfirine, testare pentru. Vezi porfirine urinare metode de eliberare poziţională, 402t atitudine mentală pozitivă

sănătatea cardiovasculară şi, 89 sindromul de oboseală cronică (CFS) şi, 1298 funcţia imunitară şi, 88 optimismul învăţat, 91

Ierarhia nevoilor lui Maslow, 89f, 90t autoactualizare şi, 89-90 medicina post-Avicennan, 422-423 testul de forfecare posterioară (împingerea coapsei), 343-344 Revista medicală postuniversitară, 299 postură, 342, 1291, 43, 291, 4, 4, 5 de potasiu 1450-1451, 1542 analiză minerală de păr pentru, 151-152 potenţa extractelor, 261-262 Potentilla tormentilla (rădăcină de tormentil), 1486-1487

remedii potentate, 318 povidonă-iodă, 1801 pulberi (Churna), 252-253 Prakriti (constituţie umană), 248-249 prakriti (constituţii psihosomatice), 248-251, 251b, 251t

pranayama, 82

rugăciune. Vezi şi religie/activitate religioasă; spirit în vindecare; spiritualitatea ca exerciţiu de reabilitare a respiraţiei, 514b efectele, 96, 440 asupra SIDA, 442 asupra abuzului de alcool şi droguri, 442-443 asupra cancerului, 441-442 asupra bolilor cardiovasculare, 441-443 asupra bolilor coronariene, 441 asupra delincvenţei, 444 asupra sinuciderii, hipertensiunii şi depresiei43 441 privind lungimea/calitatea vieţii, 443-445 Study of the Therapeutic Effects of Prayer (STEP), 442-443 asupra rezultatelor chirurgicale, 443 natura, 452 sondaje, 449 în sălbăticie, 443 fibre prebiotice, 470-471 pentru boli inflamatorii, inflamatorii intestinale 443

pentru creşterea bacteriană a intestinului subţire (SIBO), 111

terapie cu precursori, 1170-1173 prediabet (toleranţă afectată la glucoză), 1321 sarcină. Vezi şi infertilitate; travaliu/naştere aportul de alcool în, 1728 expunerea la arsenic în, 1729 utilizarea nuci de betel în, 1728 produse botanice utilizate în, 1733-1734 expunerea la canabis în, 1728 aportul de cacao în, 1727 rate de deces şi naşteri premature, 1723 suplimente alimentare, 17231714 1732 carnitină, 1733 colină, 1732, 1732t acizi graşi esenţiali, 1730-1731 fier, 1732 magneziu, 1731 multivitamine şi acid folic, 1730 probiotice, 1732 vitamina A, 1731-1731 necesar de energie, 1731-1731 dietă, 1725 exerciţii fizice în timpul, 1727-1728, 1727t alimente sănătoase, 1725-1727, 1734 subnutriţie şi supranutriţie, 1725 expunere la toxine din mediu, 1729 exerciţii fizice în timpul, 1734 post în timpul, 302 sarcină (continuare vaccinuri, 7 vaccinuri de peşte şi ulei de peşte, 7 vaccinuri în 1724 hidratare/aportul de lichide, 1724-1725 excreţia de chinurenină şi, 228 factori de stil de viaţă în, 1734 avorturi spontane, 1493-1496, 1497t, 1501 obezitate şi, 1723-1724 factori de risc pentru 17230, în timpul muncii sau preconceptive 336 somn în timpul, 1727, 1734 fumatul în timpul, 1728 stres şi modalităţi minte-corp pentru, 1728 sprijin în timpul, 1734 funcţia tiroidiană în, 1724 tratamentul vergeturilor, 651 utilizarea Commiphora mukul în, 692 creştere în greutate în, 1724t,

Preissnitz, Vincent, 40, 44-45 naşteri premature, 1723 sindrom premenstrual (PMS), 786, 1136-1137, 1137t. Vezi şi terapia cu progesteron bioidentic pentru menstruaţie, 1746-1747

medicamente botanice pentru, 1745-1747 descriere, 1740-1741 diagnostic, 1740-1741, 1741b dieta si suplimente pentru, 1742-1745, 1747 exces de estrogen si colestaza, 1741-1742, 1742b

exerciţii pentru, 1743 hipoglicemie şi, 1467-1468 L-triptofan pentru, 1745 stres, stil de coping, depresie şi, 1743, 1743b

functia tiroidei si, 1743 vitamina B6 pentru, 1742 prepararea remediilor. Vezi medicina botanica;

extracte; homeopatie; ceaiuri; tincturi; plantă sau remediu specific

medicina preventivă, 62b

Allium sativum (usturoi) utilizări, 573 aterosclerozǎ, 1582 calcificare în sistemul cardiovascular, 1113-1115

cancer, 605-607, 899-900 expunere la toxine, 482-483 teste genomice pentru, 146-147 virusuri hepatite, 1410, 1410b

Price, Weston A., 375 frasin negru (Xanthoxylum americanum), 1352 pere. A se vedea specia Opuntia (firechip) Priessnitz, Vincent, 328

insuficienţă exocrină pancreatică primară, 212 Primer for Exercise and Nutritional Sciences (Scott), 283

primum non nocere (mai întâi nu face rău), 77b principiul contrariilor, 4t, 5

Principii şi practica medicinei (Osler), 244 de principii de viaţă, 44

Principii de medicină manuală (Greenman), 339 proantocianidine (proantocinadine oligomerice), 901, 996b

probiotice, 484

pentru dermatita atopică (eczeme), 1248 pentru boala Crohn, 1546t pentru infertilitate feminină, 1507 pentru HIV/SIDA, 1438 probiotice (Continuare)

pentru diareea infectioasa, 1485—1486

pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1546t,

1548

în boala inflamatorie intestinală (IBD),

1548

pentru sindromul colonului iritabil (IBS), 1559-1560, 1559t, 1562

mecanisme de protecţie a, 173

pentru afte bucale, 1432-1433

pentru boala inflamatorie pelvină (BIP),

1699-1701

recomandări după boală, 217f

pentru tratamentul poliartritei reumatoide (RA), 1776 pentru creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire (SIBO), 111

pentru tratamentul candidozei, 466 proctalgie fugax, 1756 proctită, 1757-1758 afecţiuni proctologice

criptita anale, 1751 tulburari anale, 1752 fisuri anale, 1751-1752 fistula anale si abcese anale, 1750-1751 anatomie anorectala, 1750 medicamente botanice, pentru hemoroizi, 1753 hemoroizi hemoroizi, hemoroizi dermatologici, disorologici dermatologici. 1755-1758

medicamente botanice pentru, 1757-1758 condilomata acuminata, 1755 condilomata lata (negi anogenitali), 1755 virusul herpes simplex (HSV), 1756 limfogranulomul venereu, 1756 tractul sinusal pilonidal, 1756 proctalgia, fugax17575175 prurit ani, 1757-1758 oligomeri procianidolici (procianidine), 900-901 activitate anticancerigenă, 996-997 activitate antiinflamatoare, 996 activitate antioxidantă şi de captare a radicalilor liberi, 996, 996b

pentru terapia antioxidantă, 997

pentru astm, 997

pentru ateroscleroză, hipertensiune arterială, sindrom metabolic, diabet de tip 2, 997-998 pentru tulburarea de deficit de atenţie (ADD), 998 pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), 1256

protecţie cardiovasculară, 996 compoziţie chimică, 995, 996f aplicaţii clinice, 997-999 protecţie colagen, 996 descriere, 995 dozare, 999 interacţiuni medicamentoase, 999 pentru boli oculare/funcţie vizuală, 998-999 pentru hemoroizi, 1758 istorie şi menopauză, fertilitate99599, pentru uz masculin99599 1595 pentru scleroza multiplă (SM), 1635 pentru osteoartrita (OA), 998, 1656, 1658 pentru boala parodontală, 998 farmacologie, 995-997, 996b toxicologie, 999

pentru insuficienţa venoasă şi fragilitatea capilară,

998

medicina profesionala

la începutul Americii, 35-36

nevoie de standarde în, 50 de organizaţii profesionale, acupunctură, 242 Profilul stărilor de dispoziţie - Scala de depresie de formă scurtă

(POMS), 290

progesteron, 1353

astm şi, 1213-1214

bioidentic, 1353

pentru menoragie, 1613 terapie prohost, 272 citokine proinflamatorii, 893 profilaxie, preparate izopatice, 321 propolis. Vezi sub produse apicole prostaglandine, 1148

prostata

hipertrofia benigna de prostata (HBP)

Pygeum africanum versus Serenoa repens, 1004 terapia cu apă caldă, 331

aportul de bor pentru, 616

cancer de

carotenoide pentru, 897 licopen pentru, 607 aport de soia şi, 1038-1039

infectii ale tractului urinar si, 1074 prote. Vezi diagnostice/evaluare inhibitori de protează, proteine 106, dietetice. Vezi proteinele dietetice compuşi proteici. Vezi şi proteinele dietetice

malabsorbţie a, 110

anticorpi monoclonali specifici pentru, 163b depozitare şi transport, 894-895 proteinemii, 117 protein kinaze, 893 protein fosfataze, 893 proteine care economisesc, 797 proteoglicani, sulfataţi, 494 enzime proteolitice, 1635 infecţii cu protozoare, infecţii cu protozoare

plante care conţin berberină pentru, 814 intestinale, 524-525

consideraţii de diagnostic, 525 Entamoeba histolytica, 524-525 specia Giardia, 524 consideraţii terapeutice, 525, 525t sisteme de probă, 319 teste de provocare-neutralizare, 135-136 teste de provocare, retenţie de metal, 194 Prunella vulgaris, pruriti14 anis, 194 1757-1758 PS. Vezi fosfatidilserina (PS) Pseudomonas aeruginosa, 953 psora (mâncărime), 37 psoriazis

medicamente botanice pentru, 1765-1766

Coleusforskohlii (forskolin) pentru, 687 descriere şi patogeneză, 1760-1761 diagnostic, 1760

dieta, postul, controlul alergiilor alimentare pentru, 1763, 1765

dieta si suplimente pentru, 1763-1764 etiologie

funcţie hepatică anormală, 1762 deficienţe biliare, 1762-1763 toxemia intestinală, 1762 digestie incompletă a proteinelor, 1761 deficienţe de vitamine/nutrienţi, 1763-1764 acid fumaric pentru, 1764

Glycyrrhiza glabra (dulce dulce) pentru, 808-809 psoriazis (Continuare) aspecte psihologice ale, 1764 lumina soarelui si lumina ultravioleta pentru, 1764, 1766 tratament termic pentru, 1764-1765 tratament topic pentru, 1765

vindecare psihică, 96

probleme psihologice. Vezi şi tulburări afective; consiliere; stări emoţionale ABO grupe sanguine şi, 360 tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (vezi tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD))

în medicina ayurvedică, 250 Tratament ayurvedic pentru, 252 terapie cognitivă (vezi terapii cognitiv-comportamentale; terapie cognitiv-comportamentală) depresie (vezi depresie) dorinţa de a fi sănătos, 47

Manualul de diagnostic şi statistic al tulburărilor mintale, ed. a IV-a. (DSM-IV-TR), 95, 1252 efectele rugăciunii asupra, 443 mediatori emoţionali ai bolii, 12b, 78-79, 821b, 1072-1074

toxine emoţionale, 275 aciditate gastrică şi, 1786 ca factori determinanţi ai sănătăţii, 25b HIV/SIDA, 1435 impactul metabolismului homocisteinei asupra, 498 Hierarhia nevoilor lui Maslow, 91 expunerea la mercur şi, 477 exerciţii motivaţionale, 288 organofosfaţi, disorbanţi legaţi de organofosforici2, disorbanţi294476

procesele patologice ale grupelor sanguine ABO și, 360

de psoriazis, 1764 factori psihologici în obezitate, 1641 probleme religioase/spirituale, 95 efecte de stres, 76

sprijin pentru tratamentul acneei, 1159-1160 urticarie (urticarie) și, 1811

psihologie, clinică pozitivă, 91 sistem psihoneuroimun, 78 constituţii psihosomatice (prakriti), 248-251, 251b, 251t

fenomene psihosomatice, 82 psyllium, 472, 1758 expunere la ftalaţi, 1729

preocupări de sănătate publică și comunitară, 26b

Pueraria mirifica (kudzu), 1599, 1604

consumul de purine, 1571 sinteza purinei, 1401f schimbare Purkinje, 209

coniflor violet. Vezi Echinacea angustifolia (conifloră violet cu frunze înguste)

exerciţiu de respiraţie cu buze strânse, 514b purslane, pentru tratamentul lichenului plan, 1579 Purusha, 249

acizi graşi putrefactivi cu catenă scurtă, 214 picnogenol. Vezi Pinus maritima (sau pinaster) (coarţă de pin)

Pygeum africanum (migdale amare), 1001-1002 compoziţie chimică, 1001, 1002f aplicaţii clinice, 1002-1004 componente ale, 1002 descriere, 1001 dozare, 1004 interacţiuni medicamentoase, 1004 esteri ai acidului ferulic, 1002

Pygeum africanum (Continuare) istorie şi utilizare populară, 1001 pentru infertilitatea masculină, 1529, 1531

pentru infertilitate şi impotenţă masculină, 1003—1004 pentru tulburări de prostată, 1002—1003

Serenoa repens versus, 1004 studii privind utilizarea, 1003t toxicologie, 1004

piridoxal 5-fosfat (P5P), 493 piroglutamat (5-oxoprolină), 229—230 piroxidină. Vezi vitamina Bg (piroxidină) piruvat, 227

piurie, 1072

Q

Qi, 245

Qi gong, 3, 28

qinghaosu. Vezi Artemisia annua

textura Qi, 5

şarlatani/şarlamăni, 49—50

controlul calitatii

botanice, 264

fitoechivalenţă, 264 extracte standardizate versus tincturi, 264 paşi în înregistrarea formulelor, 264b produse din plante, 262

calitatea vieţii, 64, 443-445, 651-652

quercetină, 540, 773-774, 900-901 stomatită aftoasă şi, 1207 pentru cancer, 774

compoziţie chimică, 772-773, 773f forme comerciale ale, 777

dozaj, 777

pentru gută, 1403-1404

pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1544, 1548

pentru cistita interstițială nebacteriană/sindromul vezicii urinare dureroase, 1315

pentru nutriție sportivă, 540 toxicologie, 777

pentru infecții ale tractului urinar (ITU), 1312 pentru urticarie (urticarie), 1811

Quinn, Frederick Harvey Foster, 315

Quinn, Sheila, 56 chinolinat, 229

Coran, 433b

R

RA. Vezi poliartrita reumatoidă (RA) factori rasiali, diabet de tip 2 și, 1325 expunerea la radiații, 1523 leziuni la radiații, 551, 581-582, 1729 radioterapie, 635, 798-799. Vezi, de asemenea, radioimunoanalizarea cancerului (RIA), 162-163

Sortiment curcubeu de fructe și legume, 378

Rajas (mișcare), 249, 251

Tipul minții Rajas, 251

teste de gamă de mișcare (ROM), 341-342

RANKL (receptor activator nuclear factor-KB ligand) - semnalizare activată, 600

test rapid de adaptare la întuneric (RDAT), 209 condiții care cauzează anormale, 210 echipamente/rechizite pentru, 209 interpretarea, 210 prezentare generală, 209

procedura, 209-210

Rasayna, 272

frunză de zmeură (Rubus idaeus), 1612, 1733

Hidroterapia rațională (Kellogg), 47, 328

RBC (globule roșii), 365

RBF (fibră de tărâțe de orez), 273

RBT (antrenament bazat pe odihnă), 287-288

RDAT. Vezi testul de adaptare rapidă la întuneric (RDAT)

Rea, William, 274

efecte de reacţie la hidroterapie, 331

specii reactive de oxigen, 891-893,

899

specii reactive de oxigen (ROS), 891-892

Metoda citirii, 349

fiinţe realizate (Rishi Kapila), 249 receptor activator factor nuclear-ligand KB

semnalizare activată (RANKL), 600

recuperare, după alcool. Vezi alcoolism/dependenţă de alcool

globule roşii (RBC), 202, 365

indicele eritrocitelor stearic/oleic, 129

trifoi roşu (Trifolium praetense), 1598, 1604 roşeaţă (rubor), 167, 167t

reglare redox, 891, 895. Vezi şi radicalii liberi rădăcină roşie (Ceanothus americanus), 1818
reducţionism (mecanism), 61-65

Reed, Louis, 52 de ani

realimentare după post, 301 carbohidraţi rafinaţi, managementul stresului şi, 548

rafinament (Samskara), 252-253

reflexe, 343, 400-401

reflexoterapie, mână, 350 de reglementări ale medicinii naturiste de stat privind
acupunctura, 245 de state din SUA şi provincii canadiene, reglementări 56b

medicamente din plante, 255-256

suplimente pe bază de plante, 256

model de reabilitare, pentru sindromul fibromialgie, 1378

Reily, Rev. Prior, 40-41

întărire, pozitivă, 79-80 SM recidivant-remisivă. Vezi scleroza multiplă

(DOMNIŞOARĂ)

relatii, medic/pacient. Vezi relaţia terapeutică

relaxare, 349, 548, 1203, 1622

agenţi şi tehnici de relaxare, 548

pentru angină, 1203

pentru insomnie, 1554

pentru migrene, 1622-1623

pentru osteoartrita (OA), 1658

pentru managementul durerii, 349 răspuns de relaxare, 550b relaxare musculară netedă, 588-589,

1083

religie/activitate religioasă. Vezi şi spiritul în vindecare; spiritualitate ratele cancerului în rândul diferitelor credinţe, 441 rugăciune (vezi rugăciunea) efectele protectoare ale, 442

remedii, 97-98, 315, 318

sistemul renal. Vezi rinichi/sistem renal

leziuni de tulpină repetitivă (RSI), 1277-1278. Vezi şi sindromul de tunel carpian

„Raportul despre şcoli", 52

„Raportul către Consiliul Legislativ din Utah", 53 de cercetări/studii

Medicina ayurvedică, 253

Biroul de Cercetare Economică şi de Afaceri

(BEBR), 53-54

Studii canadiene, 56b, 271

cercetare/studii (Continuare)

prevenirea cancerului, 605-608

grup de studiu de prevenire a cancerului, 606 depresie, 1173t

agenţi de detoxifiere, 273

dimensiunea efectului/rata de răspuns/siguranţă, 96

Organizaţia Europeană pentru Cercetare Nucleară (CERN), 441

aspecte evolutive ale medicinei nutriţionale, 375-376

post

apendicita, 298 boli cardiovasculare, 299 intoxicaţii chimice, 299 diabet, 299 epilepsie, 299

tulburări imunitare şi inflamatorii, 299

obezitate, 299-300

pancreatită, 300

sindromul fibromialgiei, 1375

homeopatie, 320-322

studii pe animale/de teren şi de laborator, 321 cercetări de bază, 321-322 studii clinice umane, 320-321 studii de eficacitate umană, 321 studii moderne de demonstrare, 320-322 Hypericum perforatum (sunătoare), 836 hipertensiune arterială, 441 hipertensiune arterială şi credinţă religioasă Studiu Jurnal de cercetare, Strng441

283

ciuperci medicinale, 847 studiu de dovadă modern, 320-322 studii privind rezultatele mortalităţii, 97

National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS), 1537

nutriţie, 95

terapie cu fagi, 945-946, 951-952

Studiul de sănătate a medicului, 129, 606

Cercetări în fitoterapie, 272

placebo

Poliergia, 310

Studiu de poliergie, 310

dovedirea studiilor, 320 motiv pentru a studia, 70

Pygeum africanum (migdale amare), replicabilitatea cercetării 1003t, 94

rezistenţă la, 93

rolul de vindecare, 15

Serenoa repens (saw palmetto) eficacitate, 1021

Silybum marianum (ciulin de lapte), 1029 Societatea pentru Cercetare în Acupunctură (SAR), 246

proteina din soia, 1033b, 1041

spiritualitate

Studii australiene, 450 utilizare de către medici, 444-445

Studiul artelor vindecării cu un accent deosebit pe naturopatie, 53

Studiul efectelor terapeutice ale rugăciunii (STEP), 442-443

Studiu privind îmbătrânirea normativă a veteranilor, 89 de exerciţii de rezistenţă, 290 de factori de rezistenţă, 23b, 272 de teste izometrice rezistate, 341 de respiraţie. Vezi repaus plămâni/sistem respirator, 25b, 483

antrenament pe bază de odihnă (RBT), 287—288

sindromul picioarelor nelinistite, 1555 resveratrol, 1421

retinoizi, 1579

retinol. Vezi vitamina A (retinol)

retinopatie, diabetic, 785, 998-999, 1331, 1341 efect revulsiv al hidroterapiei, 328-329 Sindrom Reye, 229 reologie, 359

boli reumatismale. Vezi si artrita; artrita reumatoida (AR)

medicamente antireumatice modificatoare de boli biologice, 1773

Buletinul bolilor reumatice, 299 medicamente antireumatice sintetice modificatoare ale bolii, 1773

artrita reumatoidă (RA), 211-212, 1773

bor pentru, 615-616

medicamente botanice pentru, 1776-1778 criterii de clasificare pentru, 1772t corticosteroizi pentru, 1773 descriere, 1769-1772 diagnostic, 1769, 1772 dieta si suplimente pentru, 1773-1776, 1778 medicamente modificatoare de boala pentru antirheu, 1777

monitorizarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, 120 exerciţiu pentru, 1777

hidroterapie pentru, 1777-1778 medicamente antiinflamatoare nesteroidiene şi inhibitori de ciclooxigenază pentru, 1773 patogeneza, 1769-1772

niveluri anormale de estrogen, 1772 permeabilitate intestinală anormală, 1771 producţie de autoanticorpi, 1770 scăderea nivelului de androgeni, 1771 disbioză şi creşterea bacteriană intestinală subţire, 1770-1771 factori de mediu, 1770 influenţe microbiene, 1770 producţie de autoanticorpi şi autobiotice, stres oxidativ, xenobio7171717 .

medicina fizica pentru, 1778 aspecte psihologice ale, 1778 rezultate ale testelor, 1778 consideratii/abordari terapeutice, 1772-1773

factor reumatoid, 1772

Rheum rhaponticum (rubarbă siberiană), 1598 Specie Rheum, 1706

Factorul Rh, 363

rinovirusuri, 23b-24b

Jurnalul medical Rhode Island, 52

Rhodiola rosea, 540-541

Rhodiola rosea (rădăcină arctică), 540-541, 1300

Rhus toxicodendron, 321

tehnica de tractiune ritmica, 402t

RIA (radioimunotest), 162-163

Riadore, J. Evans, 339-340 riboflavină. Vezi vitamina B2 (riboflavină) orez, contaminat, 274 fibre de tărâţe de orez (RBF), 273

Dieta cu orez, 121

ricin, 363

Ricinus communis (extract de ricin), 363

Rickli, Arnold, 44-45

Riga Veda, 327-328

Riley, Joe Shelby, 47, 51-52

Rishi Kapila (fiinţe realizate), 249

factori de risc

după îndepărtarea splinei, 309

alergii, 172

boala Alzheimer, 1193t

cardiovasculare, 1039

sindromul de tunel carpian (CTS), 1277-1278 displazie cervicală, 1286-1287, 1286t cancer de colon, 218

cancer colorectal, 1588

boală coronariană şi accident vascular cerebral, 146 diabet zaharat (DM), 1322-1327, 1325b legate de dietă, 380

colesterol crescut, 359

cancer endometrial, 1588 endometrioza, 1349-1350 de suplimentare cu estrogen, 1588-1593 consum excesiv de sare, 122

exerciţiu în timpul sarcinii, 1727t calculi biliari, 1388-1390

papilomavirus uman (HPV), 1286-1287 hipertiroidism/boala Graves, 1458-1459 infecţii, 309

leucemie, 380

degenerescenta maculara, 1582 morbiditate datorata obezitatii, 1639b scleroza multipla (SM), 1629-1630 osteoporoza, 1663-1664, 1668-1669 otita medie, 1679-1680

boala Parkinson (PD), 1691 boală inflamatorie pelvină (BIP), 1697 expunerea la pesticide, 379 sarcină, 380, 1731b lumina soarelui/bădă de soare, 1392-1393 tromboză, 360

de vitamina E (tocoferoli), 904

Ritucharya (sezoane), 252

Rlung, 5

ARN, 140, 167f, 481

Formula Robert, 1544-1545, 1562

Fundaţia Rockefeller, 39, 259

Rockefeller Medicine Man (maro), 38-39

ROM. Vezi testele de gamă de mişcare (ROM) Melc roman, 362, 368t

ROS (specii reactive de oxigen), 891-892 rozacee

Vitamine B pentru, 1786-1787 descriere şi etape, 1785-1786 diagnostic, 1785 dieta şi suplimente pentru, 1787 etiologie, 1786-1787 alergii alimentare, 1786 Helicobacter pylori, 1786 hipoclorhidrie, 1786

acid azelaic topic (AzA) pentru, 1787

zinc pentru, 1787

Rosmarinus officinalis (rozmarin), 467, 1437b dieta de rotaţie. Vezi dieta cu rotaţie diversificată Rotation Diet Master Chart and Plan, 1033t rotavirus, 172 rotenone, 1687 royal jelly. Vezi sub produse apicole

Rubia tinctura, 1571

rubor (roşeaţă), 167, 167t

Rubus idaeus (frunză de zmeură), 1612, 1733

Rumex crispus, 1571

Ruscus aculeatus (mătură de măcelar),

1758, 1834

Rush Medical School, 48

S

Sabina officinalis (savin), 1612 sonde zaharide, 173 zaharide, digestia, 188 saccharomyces, 1485-1486 Saccharomyces boulardi, 1488 test de tracţiune sacrală, 344 articulaţie sacroiliac (SIJ), 343-344 SAD. Vezi tulburări afective; tulburare afectivă sezonieră (TAS)

S-adenosilomocisteină (SAH), 490, 490f

S-adenosilmetionină (SAMe), 493 s-adenosilmetionină (SAMe), 1175

formulare disponibile, 1012

compoziţie chimică, 1013f aplicaţii clinice, 1012-1015 pentru depresie, 1012-1013, 1172-1173, 1173t descriere, 1012

dozaj, 1015

interacţiuni şi contraindicaţii medicamentoase, 1015 pentru fibromialgie, 1014-1015 pentru hepatita C, 1413 pentru afecţiuni hepatice, 1015

pentru migrenă, 1015

pentru osteoartrita (OA), 1013-1014, 1655, 1658

farmacologie, 1012 relaţie în ciclul folaţilor, 1168f toxicologie, 1015

siguranţa medicamentelor/preparatelor. Vezi un anumit medicament sau preparat

şofran. Vezi Colchicum autumnale (crocus de toamnă/ şofran de luncă); Crocus sativus (şofran); Curcuma longa (turmeric/curcumină)

Saiko-keishi-to, 1363

salai guggul gum (Boswellia serrata), 1219, 1544, 1656, 1658

salicilaţi, 1118, 1810 glande salivare, 212 testarea salivei, 1493b

Specia Salmonella, 382, 467, 1482

sare. Vezi aportul de sodiu

tratarea conductei de sare, pentru pneumonie şi bronşită, 1275

Aceleaşi. Vezi s-adenosilmetionina (SAMe)

Samkhya filosofia creaţiei, 249

Samskara (rafinament), 252-253

Samyoga (combinaţii de medicamente), 252-253

Sanguinaria canadensis (rădăcină de sânge), 258, 1289, 1713

temperament sanguin, 426t

sanatorii, 40, 46-47, 296-297, 328

Santonin, 322

saponine, 1657

SAR (Society for Acupuncture Research), 246 sarcozină, pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1360-1361 specii de sarsaparilla. Vezi specia Smilax

Sat (adevăr), 249

acizi graşi saturaţi, 741f

rezultate anormale de profil, 125t-126t, 128 acizi behenic, lignoceric şi hexacosanoic, 128

acid capric, 128

acizi palmitic şi stearic, 128

surse alimentare de, 742t

Satva (esenţă), 249, 251

Tipul minţii Satva, 251

savin (Sabina officinalis), 1612

saw palmetto. Vezi Serenoa repens (saw palmetto)

Jurnalul Scandinav de Medicină, Ştiinţă şi

Sport, 282

scarlatina, 315

cicatrici, 651

SCC (carcinom cu celule scuamoase),

362

Scheel, John, 34 de ani

Testul Schilling, 1542-1543 scoala de medici (Atreya Sampradaya), 248-249 scoala de chirurgi (Dhanvantari Sampradaya), 248-249

Schroth, Johann, 44-46

Schweitzer, Albert, 570 de consideraţii ştiinţifice

exerciţiu (vezi exerciţiul)

în medicina naturistă, 23b

răspunsul adaptiv în bolile cronice, 24b rolul mediului în bolile cronice, 24b suprimarea răspunsurilor organismului, 24b preocupări legate de sănătatea publică şi comunitară, 26b toxemia, 27b

medicina stiintifica, 50, 65-66

esoterica, 65-66

fundaţia, 39

istoric de, 39-40 sclerodermie, 388-389, 652 scleroză, Mockenburg, 1113 scleroterapie, 1833 scolioză, 388

Scott, Christopher, 283 de ani

Alternativa lui Scudder, 1818

scorbut, 206

specie Scutellaria

S. baicalensis, 1733

S lateriflora, 1555

S. lateriflora (calota craniană), 1437b, 1462t, 1555 tulburare afectivă sezonieră (SAD). Vezi și depresie

medicamente botanice pentru, 1177

descriere, 1176

diagnostic, 1162

considerații/abordări terapeutice, 1176-1177

anotimpuri (Ritucharya), 252

dermatita seboreica. Vezi și rozacee

medicamente botanice pentru, 1790

descriere, 1789

diagnostic, 1789

dieta si suplimente pentru, 1789-1790 dieta/nutritie pentru, 1790

tratament homeopat pentru, 1790 tratament topic pentru, 1790

genele secretoare, FUT1 și FUT2, 359

imunoglobulina A secretorie (sIgA),

169-170

organele secretoare. Vezi sistemul endocrin; glandă specifică, de exemplu glanda tiroidă

secte

medicina alopată ca sectă, 37

Știința creștină, 40

antecedente medicale noi, 40 nonalopati, 37

sedative, 1555-1556, 1719b

viteza de sedimentare, eritrocite. Vezi rata de sedimentare a eritrocitelor (ESR)

tulburări convulsive. Vezi epilepsie/tulburări convulsive selectine, 359

Evaluarea selectivă a mişcării funcţionale

(SFMA), 281-282

seleniu, 203, 520, 1159

acnee vulgaris/acnee conglobata, 1159 pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1184 ca antioxidant, 894-895 pentru cataracta, 1793-1794 pentru displazie cervicala, 1289-1290 pentru depresie, 1169, 1175 pentru endometrie, 1175 pentru endometrie tulburări, 1361, 1363 pentru infertilitate feminină, 1504-1505 analiza minerală a părului pentru, 151 pentru virusurile hepatitei, 1413, 1415 pentru HIV/SIDA, 1432b pentru tratamentul hipotiroidismului, 1479 pentru infertilitate masculină, 1527, pentru boala parodontală, 1527, 12301 pentru boala parodontală17-1231 artrita reumatoidă (AR), 1775 niveluri de aport superior sigure, 903t selenoproteină P, ca antioxidant, 895 autoactualizare, 89, 90t molecule de autodeclarare, 357 teoria autodeterminarii, exerciţii şi, 288 stima de sine, 90t mecanism de auto-imbunătăţire

Holbrook on, 38-39 inflamaţie, 29 în modelul naturist, 67-68 obstacole pentru vindecare, 77 răspuns placebo şi, 70 (vezi şi răspunsul placebo/placebo) puterea forţei de viaţă în, 69 stimularea, 27-28

Selfish Gene, The (Dawkins), 94-95 auto-vorb, 91

Seligman, Martin, 91 Seligman's Attributional Style, 1045-1046,

1047t

Senecio aureus (rădăcina vieţii), 1612 degenerescenţă maculară senilă, 785 simţuri, în medicina ayurvedică, 250 sensibilitate. Vezi alergii; alergii/sensibilităţi/intoleranţe alimentare

Serenoa repens (saw palmetto), 1022-1023 pentru hipertrofia benignă a prostatei (HBP), 1022-1023

compoziţie chimică, 1021 pentru prostatita cronică, 1023 descriere, 1021 dozare, 1023 interacţiuni medicamentoase, 1024 studii de eficacitate, 1021 istorie şi utilizare populară, 1021 pentru chelie masculină, 1023 farmacologie, 1021-1021, toxicologie, 1021-1021, toxicologie 821b

niveluri sanguine, 822t

5-hidroxitriptofan (5-HTP) şi, 821, 828t (vezi şi 5-hidroxitriptofan (5-HTP))

Teoria cu serotonină scăzută, 1643 migrenă şi, 1615 precursor de serotonină, 1554-1555 Serratia peptidază, pentru sinuzita bacteriană, 1261 sertralină, 290 niveluri de anticorpi

seric, 161-162 puncte de referinţă în homeostază, hormoni sexuali steroizi 9b, 24171b hormoni sexuali 1621-1622

activitate sexuală

în timpul menstruaţiei, 1700

rol în bolile cronice ale, 24b

infecţii ale tractului urinar legate de, 1072-1073 Shakti, 249 ulei de ficat de rechin alchilglicerine. Vezi consumul de crustacee alchilglicerolilor, expunerea la metale toxice cu,

193

Shelton, Herbert M., 296-297 traista ciobanilor (Capsella bursa pastoris), 1612 Shew, Joel, 328

Masaj Shiatsu, 275 Shigella, 467, 1482 zona zoster (virusul herpes zoster), 634, 1434 Shiva, 249

Shiva (zeul distrugerii), 249 de acizi graşi cu lanţ scurt. Vezi acizi graşi Sho-saiko-to, 1415

Shrira (soliditatea corpului), 252 ginseng siberian. Vezi Eleutherococcus senticosus

(Ginsengul siberian) Rubarbă siberiană (Rheum rhaponticum), 1598 SIBO. Vedeţi creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire

(SIBO) sindromul clădirii bolnave (închis), 266 comportament de boală, 167 efecte secundare. Vezi toxicologie/toxicitate; medicament specific, remediu sau preparat sIgA (imunoglobulina A secretorie), 169-170 cascade de semnalizare, 893 semnături, doctrina, 258 semne/simptome. Vezi diagnosticul sub tulburare specifică; simptome

SIJ (articulaţie silicatică), 343-344 Silent Spring (Carson), 19 silicon, 1671

Silybum marianum (ciulin de lapte), 264, 274,

1026-1028

compoziţie chimică, 1026, 1027f pentru leziuni hepatice induse chimic, 1028 pentru ciroză, 1028

aplicaţii clinice, 1028-1029 descriere, 1026 dozaj, 1029 interacţiuni medicamentoase, 1030 pentru efecte galactogog, 1029 pentru calculi biliari, 1028 pentru tratamentul calculilor biliari, 1393 pentru virusurile hepatitei, 1413-1414 hepatoprotecţie, istoric şi utilizare populară, 1413-1414 pentru HIV/SIDA, 1433b, 1437b, 1438 pentru psoriazis, 1029, 1765 studii de utilizări, 1029 toxicologie, 1029-1030 pentru hepatită virală, 1028 atunci când se leagă de fosfatidilcolină, 1029, 1029, 1029, 1029, 1029, 1029, 1029, 1029, 1029, 1028, 1029 polimorfisme (SNPs), 166-167 sinuzite, bacteriene. Vezi sinuzită bacteriană băi de şezut, 1753, 1758 modificări ale scheletului cu hipotiroidism, 1474 piele

acnee (vezi acnee vulgaris/acnee conglobata)

Aloe vera (Cape aloe), 580-581 balneoterapie pentru, 388 cancer, 363 îngrijire în timpul postului, 1840

piele (continuare)

modificări cu hipotiroidism la, 1474

dermatită herpetiformă (DH) (vezi dermatită herpetiformă (DH))

eczemă (vezi dermatita atopică (eczema)) efectele hidroterapiei calde şi reci asupra, 329t emolienţi, 1765

eritem multiform (EM) (vezi eritem multiform (EM))

urticarie (vezi urticarie (urticarie))

lichen plan (vezi lichen plan)

terapie cu turbă, 388 psoriazis (vezi psoriazis) răspuns la terapia cu turbă prin, 387 rozacee Vezi rozacee

dermatita seboreica (vezi dermatita seboreica) medicament Unani pentru, 433, 434t

vitamina K şi elasticitatea, 1116—1117 tehnici de distragere a atenţiei pielii, pentru ţesuturi moi

manipulare, 401 calotă (Scutellaria lateriflora), 1437b, 1555 somn. Vezi şi insomnie

virusuri hepatite şi, 1411 insomnie (vezi insomnia) înainte de testarea malabsorbţiei lactozei, 187 niveluri scăzute de serotonine care afectează, 821b apnee obstructivă în somn (OSA), 1255 poziţie şi formarea pietrelor la rinichi, 1570 în timpul sarcinii, 1727, 1727, 17345, ulm alunecos (Ulmus fulva), 1545 intestin subtire

supra-creşterea bacteriană a reacţiilor adverse alimentare, 1771 artrita reumatoidă şi, 1770—1771 capacităţi digestive/absorbtive ale, 213 fiziologia digestivă, 212-213 echilibrul microflorei, 215-216 evaluarea permeabilităţii (vezi evaluarea permeabilităţii intestinale a bacteriilor mici, evaluarea permeabilităţii intestinale 108) supra-creşterea (SIBO) care abordează cauza subiacentă, 111 alternative la antibiotice, 111 antibiotice pentru, 111 test de respiraţie, 110-111 rezultate fals negative, 111 rezultate fals pozitive, 110-111 hidrogen versus metan, 110 interpretare, 110 când trebuie luat în considerare, 110

descrierea, 108

endoscopie, 110-111 etiologia, 109b, 109f frecvenţa, 108 normalizarea motilităţii intestinale pentru, 111 fiziopatologia, 108-109 restaurarea acidităţii gastrice pentru, 111 semne/simptome, 109-110, 109-110, 11 măsuri de susţinere pentru terapie, 109-109 consideraţii/abordări, 111 eradicarea bacteriilor pentru, 111 miros (pământ), 250

Specie Smilax (sarsaparilla), 258, 1018-1019,

1765

compoziţie chimică, 1018, 1019f descriere, 1018 dozare, 1019

interacţiuni medicamentoase, 1019

Smilax (continuare)

istorie şi uz popular, 1018-1019

farmacologie, 1019

toxicologie, 1019 fumat (tutun)

depresie şi, 1166

expunerea înainte de testarea malabsorbţiei lactozei, 187 papilomavirus uman şi, 1286-1287 infertilitate masculină şi, 1524

boala inflamatorie pelvină (BIP) şi, 1700 boala ulcerului peptic şi, 1704 boala parodontală şi, 1710-1711 în timpul sarcinii, 1728

risc/beneficiu pentru boala Parkinson (PD), 1691 ca factor de risc în osteoporoză, 1663 fumatul de marijuana. Vezi canabis (marijuana) constricţie musculară netedă, 507, 1081 sforăit, 1552-1553 SNPs (polimorfisme cu un singur nucleotide), 166-167 stres social, 1393 Society for Acupuncture Research (SAR), 246 socioeconomic health determinants of US Naturopathy 25

Dawn of the 21st Century" (Baer), 57 Model socratic, 3

GAZON. Vezi superoxid dismutază (SOD) SOD (superoxid dismutază), 1775, 1793 sodiu

analiza minerală a părului pentru, 151-152 bicarbonat de sodiu, 541, 1571 cromoglicat de sodiu, 173 aport de sodiu, 121-122, 122b, 203, 301, 381,

548, 1450-1451, 1566. Vezi de asemenea

Condiţii de risipă de sodiu test Fantus, model opţional 122b mai moale, 25 de aproximare a ţesuturilor moi, 341 de manipulare a ţesuturilor moi

metode de diagnostic, 401

modele de mişcare aberante, 401 metode de identificare, 401

goluri de, 399

Implicaţiile asupra sănătăţii, 400 prezentare generală, 399-400

patologii ale ţesuturilor moi, 400-402

potenţialul, tehnicile 401-402, terminologia 401, 402t, markeri de celule endoteliale solubile 399-400, toxicitatea solventului 359

articole de curăţenie, 272-273

toxicitate endocrină, 271 neurotoxine, 266, 269b, 1687 pesticide, 269

organic, 476

prezentare a, 268b sorbitol, acumulare intracelulară de, 1332 sunet fără sunet (Aum), 249 sănătos al corpului (Shrira), 252 sănătos a minţii (Manas), 252 sănătos suflet (Atma), 252 geranium sud-african. Vezi Pelargonium sidoides

(muscata din Africa de Sud)

proteină din soia, 1036-1037, 1669-1670

activitate antioxidantă a, 900

conţinutul de calciu al alimentelor din soia, 1670t

pentru cancer, 1037-1039

pentru boli cardiovasculare, 1039

compoziţie chimică, 1032-1036, 1033f, 1035t proteină din soia (Continuare) aplicaţii clinice, 1037-1041 pentru funcţia cognitivă, 1040 constituenţi/compuşi, 1035-1036 cumestani, 1036 funcţii ale, 1036-1036 lignani, phytate 1030363 1036 fitosteroli, 1036 inhibitori de protează, 1035 saponine, 1036 descriere, 1032 interacţiuni medicament-nutrient, 1041 boala fibrochistică a sânilor şi, 1370 efecte hormonale la adulţi, 1036-1037 efecte hormonale la sugari, isofla9, 1036 1033-1035, 1033t, 1035t, 1037f, 1595t, 1673 absorbţie, metabolism, excreţie de, 1033-1034

clasificarea, 1033 conţinut de, 1034-1035 mecanismul de acţiune al izoflavonelor, 1037 pentru menopauză, 1039-1040 pentru osteoporoză, 1040 osteoporoză şi, 1669-1670 clasificarea polifenolilor, 1034f1 cercetare privind beneficiile sănătăţii3,1 în sarcină726 1041 consideraţii de siguranţă, 1040-1041 sisteme medicale spagirice, 318 Special Delivery (Benson), 349 spermatozoizi/motilitate, 644. A se vedea, de asemenea, spermicide pentru infertilitate masculină, 583 leziuni ale măduvei spinării, 1073 măduvei spinării, 328 reflexe ale măduvei spinării, 328 reflexe ale măduvei spinării, 328 reflexe ale bolii spinale 340 efect reflex spinal, 328-329 Spindrift, 451 coloana vertebrală, manipulare a. Vezi spirit de manipulare, 26-27, 446-447 acronim SPIRIT, 447 spirit în vindecare

temei conceptual pentru, 440-443 boala ca dar în, 446-454 integrarea spiritualităţii în practica medicală, 445-446

Prezentare generală, 440 rugăciune (Vezi rugăciune) efecte secundare şi contraindicaţii pentru, 445-446 spirite (pneumata), 425-428 Spirit (shen) textura, 5 spiritualitate, 451. Vezi şi religie/activitate religioasă medicina alopată şi, 451-452 Archives of Spiritual Medicine, Australian spirit studies body, 449 Australian spirit studies body, 449 95 efecte ale, 96, 444

ca determinant al sănătăţii, 25b includerea în îngrijirea sănătăţii, 445-446 integrarea, 450 operaţionalizarea experienţei spirituale, 95 calitatea vieţii şi, 443-445 Spiritualitate în pregătirea în îngrijirea paliativă, 450 Inventarul de orientare spirituală, 442 studii privind utilizarea de către medici, 544444444444

Spirulina, 541

Spirulinaplatensis (alge albastre-verzi), 541, 1437b Spitler, H. Riley, 54

îndepărtarea splinei, 309

splenopentina, 309

atelă, 1278-1279

nutriţie sportivă, 534-542

evaluare/teste de laborator, 535-536 aminoacizi cu lanţ ramificat, 537-538

aportul de cofeină, 538-539

Coleusforskohlii (forskolin) pentru, 539

creatină monohidrat, 539

preocupări legate de dietă pentru sportivi, 532-533

aportul de grăsimi, 533

extract de ceai verde pentru, 540

preocupări de sănătate pentru sportivi, 536 aportul ideal de apă, 1141-1142 rapoarte de macronutrienţi, 533 suplimente nutritive pentru, 536-542 performanţă, recuperare şi sincronizare a nutrienţilor, 533-534

suc de murături/acid ascetic pentru, 540

aportul de proteine, 533, 541-542

quercetină pentru, 540

Rhodiola rosea pentru, 540-541

bicarbonat de sodiu pentru, 541

Spirulina pentru, 541

aportul de vitamine şi minerale, 534-535

aportul de apă, 534

entorse, 400 tehnică de springing, 402t springy end-feel, 344 manevra Spurling, 343 carcinom cu celule scuamoase (SCC), 362 leziuni scuamoase intraepiteliale de col uterin, 1291 squaw vine (Mitchella repens), 161, 40 Staden, Carola, 40

Staden, L., 40

buclă stagnantă. Vedeţi creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire (SIBO)

standardizare

Medicamente preparate din China (pe bază de plante), 657-658 de extracte, 262

extracte versus tincturi, 264

teste de alergie alimentară, 136

analiza mineralelor părului, 152

pentru medicina pe bază de plante, 259

de Materia Medica, 99

a remediilor naturiste, 94-95

de enzime pancreatice, 931

medicina standard (biomedicina), 22, 25 standarde, medical/profesional, 50, 56 Staphylococcus aureus, 166

foame. Vezi postul; malabsorbţie; malnutriţie

Licenţierea de stat pentru ocupaţiile din domeniul sănătăţii, 54 stare de bine, 79

medicamente cu statine, 227 acid stearic, 128

STEP (Studiul efectelor terapeutice ale rugăciunii), 442-443

hormoni steroizi. Vezi dehidroepiandrosteron (DHEA)

injecţii cu steroizi, 1279

stevia, 1727

Totuşi, AT, 46, 51

stimulente, 1556

urzica. Vezi Urtica dioca (urzica)

sunătoare. Vezi Hypericum perforatum (Sf.

sunătoare) stomac, 157-158, 329t. Vezi şi digestie/ tract digestiv; fiziologia digestivă a tractului gastrointestinal (GI), 212

stomatita. Vezi formaţiuni de piatră de stomatită aftoasă. Vezi calculi biliari; pietre la rinichi rădăcină de piatră (Collinsonia canadensis), 1758 analiză scaun. Vezi analiza fecală timpul de tranzit al scaunului, 471, 483 proteine de depozitare, tulpini 894-895, 400 bacterioterapie pentru faringită streptococică (faringite streptococice), 1797 medicamente botanice pentru, 1798 descriere şi consideraţii pentru, 1796-1797 diagnostic,

Hydrastis canadensis şi specii de Echinacea pentru, 1797

lactoferină pentru, 1797-1798 tratament local (gargară) pentru, 1798 Pelargonium sidoides pentru, 1797 suplimente pentru, 1798 consideraţii/abordări terapeutice, 1797-1798

vitamina C pentru, 1797

Streptococcus pneumoniae, stres 953, oxidativ. Vezi stresul oxidativ inocularea stresului, 349 managementul stresului/stresului

pentru acnee vulgaris/acnee conglobata, 1159-1160 pentru calmarea corpului, 547 medicamente botanice pentru, 549 exerciţii de respiraţie, 547-548 răspuns chimic la, 359 pentru sindromul de oboseală cronică (SFC), 1296 stiluri de coping, 1743, 1744b definiţie, 1747

pentru diabet zaharat, 1334 consideraţii de diagnostic, 547 modele de coping negative, 549b Scala de evaluare a reajustării sociale, 549t răspuns la stres, 549b respiraţie diafragmatică pentru, 550b ghiduri dietetice pentru, 548 boli legate de, 548b exerciţiu pentru, 548b ca răspuns la depresie, 548 ca răspuns16 depresie generală1 sindrom, 547 volatilitatea glicemică şi, 548 ca determinant al sănătăţii, 25b, 1449 vedere sănătoasă, 547 sprijin imunitar şi, 516-517 efecte ale sistemului imunitar, 89 îmbunătăţirea comunicării pentru, 551b influenţă asupra florei intestinale, 216-217 formarea intestinului iritabil şi sindromul intestinului iritabil1, 216-217 1570 factori ai stilului de viaţă, 548 neadaptare la, 75-76 planificarea mesei, 548 pentru menopauză, 1595 ischemie miocardică declanşată de, 79 suplimente nutriţionale pentru, 548 Panax ginseng (ginseng coreean) pentru, 921-922 boli peptice şi fiziologice 107472 psihologic, 75-76 efect placebo pentru, 75 în timpul sarcinii, 1728 sindrom premenstrual (PMS) şi, 1743 managementul stresului/stresului (Continuare) pentru psoriazis, 1765 răspuns de relaxare, 550b rozacee şi, 1786 social, 1393 1393 managementul timpului pentru, 297 exerciţii de întindere, 12975550b 1334 tehnică de întindere, 402t vergeturi (stria gravidarum), 651 stria gravidarum (vergeturi), 651 stringy end-sens, 400 lovituri

citicolină (CDP-colină) pentru, 669-670 menopauză şi, 1590 procente pe grupa sanguină ABO, 360 factori de risc pentru, 146 vertebrobazilare, 342

stronţiu, 1670-1671, 1673 integritate structurală, 9f, 28 pietre de struvită, 1571 studii. Vezi cercetări/studii

Studiul artelor vindecării cu un accent deosebit pe naturopatie, 53

Studiul efectelor terapeutice ale rugăciunii (STEP), 442-443

interventii subcelulare, 13-14 stare inflamatorie subclinica, 26b suberata, 224-227

abuzul de substanţe. Vezi alcoolism/dependenta de alcool; succimer pentru abuz de droguri (DMSA), 482-483 succinat, 227 zaharoză, 1711 aport de zahăr. Vezi, de asemenea, hipoglicemie tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD) şi, 1254-1255

evitarea, 1391 depresiei şi, 1166 indice glicemic pentru, 1469t osteoporoză şi, 1668 pentru tratamentul acneei vulgare/acneei conglobate, 1158

în tratamentul candidozei, 464 intoleranţă la zahăr, 188 terapii sugestive, 47 ideaţie suicidară, 443, 1435 medicamente sulfa, 1719b proteoglicani sulfataţi, 494 sulfaţi, urinare, 230 sulfiţi, 1810 sulf, 203

Sunder Vati, 272 lumina soarelui/bădă de soare în timpul postului, 1840 importanţa, în timpul postului, 300 în sarcină, 1728-1729 pentru tratamentul psoriazisului, 1764, 1766

riscuri de, 1392-1393 de protecţie solară, 1422 pentru urticarie (urticarie), 1813 superoxid dismutază (SOD), 892-893, 1775, 1793

suplimente. Vezi suplimentarea cu minerale; suplimentare cu vitamine, vitamine sau minerale specifice; botanice specifice prin denumire ştiinţifică sau comună; tulburare specifică

Suport Adams (test cu centură), 343 supozitoare, 1753 suprimare, 26b suprimare a simptomelor, 24b, 26b, 29, 64—65, 64b

chirurgie

cardiace, 679 pentru sindromul de tunel carpian (CTS), 1279 efectele rugăciunii asupra rezultatelor, 443 pentru hemoroizi, 1753-1754 inflamaţie postoperatorie, bromelainăpentru, 623 în medicina Unani, 431-432 pentru fibroame uterine, 1832 vene varicoase, 18320

Sondajul şcolilor de naturopatie, 53 Sushruta Samhita, 218, 248, 690 înghiţire, 212

Dieta cu conţinut scăzut de grăsimi saturate, 1631-1632, 1634 umflare (tumoare), 167, 167t urechea înotătorului, 953 sistemul nervos simpatic, 75

Symphytum officinale (comfrey), 1415, 1545 epilepsie simptomatică, 1355 simptome. Vezi, de asemenea, diagnosticul sub agravarea tulburării specifice, 65 benigne, 65 modele explicative pentru, 96 interpretarea, 64-65 sensul, 64 morbid, 65

suprimarea, 24b, 26, 26b, 29, 64-65, 64b sindrom X, 808 sinovita, 1772t substanţe chimice sintetice, 259 sifilis, 1018-1019 lupus eritematos sistemic (LES), 1120, 1122,

T

test de vorbire (exerciţiu), 285 tamarind (Garcinia cambogia), 1647-1648 Tamas (inerţie), 249, 251 Tamas tip minte, 251-252 Tanacetum parthenium (feverfew), 1620-1621, 1623 compoziţie chimică5, descriere clinică2, 10512 descriere clinică dozaj, 1053 istoric şi utilizare populară, 1052 pentru migrenă, 1053 farmacologie, 1052

pentru artrita reumatoidă (RA), 1053 toxicologie, 1053

Taraxacum officinale (păpădie), 274, 1056-1057, 1352 efecte anticancerigene şi de îmbunătăţire a sistemului imunitar, 1057

compoziţie chimică, 1055-1056, 1056f descriere, 1055 pentru diabet, 1056 efecte digestive, 1056

efecte diuretice şi de pierdere în greutate, 1057 interacţiuni medicamentoase, 1057 pentru tratamentul calculilor biliari, 1393 istorie şi utilizare populară, 1056 ca tonic hepatic, 1056-1057 toxicologie, 1057 gust (apă), 250 taurină, 493f, 4696, 463, 463, 463, 493 344 taxine, 1059 Taxus brevifolia (Tisa Pacificului), 1060-1061 alopecie şi, 1061 compoziţie chimică, 1059 paclitaxel, 1059, 1060f

descriere, 1059

interacţiuni medicamentoase, 1061b

istoric şi utilizare populară, 1060 probleme medicale care afectează utilizarea, 1061b efecte secundare ale, 1061

toxicologie, 1060-1061

Taylor, Andrew, 40, 49 celule T, 164-165, 1789

Subseturi de ajutor CD4T, 165 răspunsuri la alergii alimentare ale, 133 markeri de activare a, 166t măsuri ale, 161 reglementare, 165, 165t subpopulaţii, 164-165 fără virus, 106

ceaiuri. Vezi şi botanică specifică sau tulburare

activitate antioxidantă a, 900 de compuşi biodisponibili în, 261 negru versus verde, 629-630 flavonoide pentru prevenirea cancerului, 899-900 verde (vezi Camellia sinensis (ceai verde)) Hibiscus sabdariffa, 1454

Melissa officinalis (melisă), 869-870

tipuri de extracte, 261

producţie mondială de, 628t arbore de ceai. Vezi dinţii Melaleuca alternafolia (arbore de ceai). Vezi stomatologie; boala parodontală comportamentul teleologic al organismelor, 316 temperamente (în medicina Unani), 426t temperatură

corp (vezi temperatura corpului) mediu (vezi terapie termică) termogeneză (vezi termogeneza) pentru terapii cu apă (vezi hidroterapie) puncte sensibile (ţesuturi moi), 400-401 senzaţie finală a tendonului, 342

Tennessee State Medical Association, 52-53 TENS (stimul nervos electric transcutanat

tion), 348, 350, 350t teratozoospermie, 1516t Terminalis arjuna, pentru insuficienta cardiaca congestiva

(CHF), 1306 terpene, pentru tratamentul calculilor biliari, 1392 testosteron, 286-287, teste 1432b. Vezi diagnosticare/evaluare tetrahidrobiopterina, 1793 celule tetraploide, 114 Textbook (Barry), 330t Textbook of Functional Medicine (Jones), 28 Textbook of Natural Medicine (Bastyr), 57 Textbook of Pathology (Boyd), 316 texturi/forţe texturale, 5

TFA (antigen Thomsen-Friedenreich), 361-363 L-teanină, 1256

Thea sinensis (ceai verde). Vezi Camellia sinensis

(ceai verde)

Celule T helper, 105, 1211 teobromină, 1727 teorii/modele teoretice

Teorema lui Bell, 441

Teoria chineză, 245

Şcoala Eclectică de Teorie Medicală (Plaja), 36 de teorii etiologice, 1349-1350 de teorii/modele teoretice (Continuare)

teoria a cinci elemente (faze), 5, 245 teoria radicalilor liberi a îmbătrânirii, 892-893 teoria controlului porţii, 348 teoria germenilor, 37 teoria serotoninei scăzute, 1643 teoria mecanostatului, 289 teorii de reglare a metabolismului, 1376-1377 medicina modernă,

medicina naturista, 19-20, 22, 29-30 in boala acuta, 23

în boli cronice, 24-25

miez de, 20

teoria modernă/procesul dezvoltării, 20-21

teoria autodeterminarii, 288

„Procesul de vindecare, o teorie unificatoare a medicinei naturopatice”, 20

Medicina Unani, 424-429

doctrina celor şapte naturale, 424-428 patru temperamente, 426t vis invizibil (quwwa), 424

vis medicatrix naturae, 424

„Teoria unificatoare a bolii" (Harvard Health Letter), 24b

abordări/consideraţii terapeutice. Vedeţi la o anumită boală, tulburare sau afecţiune

baie terapeutică. Vezi balneologie; terapeutice de turbă

post terapeutic. Vezi ordinea terapeutică a postului, 19, 25-29, 26b relaţia terapeutică, 70, 77-78, 77b variabilele răspunsului terapeutic, 80 terapie

extracte suprarenale, 308t extracte de ficat (bovine), 308t extracte pancreatice, 308t extracte de splină, 308t extracte de timus, 308t extracte de tiroidă, 308t, 311

Există un joc minunat (Hafiz), 453

camere termice, 274

terapie termică, 328, 333-334, 388. Vezi şi terapie turbă

termogeneza

Capsicumfrutescens (ardei cayenne) pentru, 634

induse de dietă, 1642-1643 febrifuge, 815

termogeneza asociată fără exerciţii (NEAT), 287

Zingiber officianalis/officinale (ghimbir), 1149 tiamină. A se vedea vitamina B1 (tiamină) tioli

ca antioxidanţi, 898 magneziu, 898

N-acetilcisteină şi glutation, 898 zinc, 898

tioredoxină, 895

sete. Vedeţi sub priza de apă

ciulin. Vezi Silybum marianum (ciulin de lapte) Thomas, Lewis, 50

Antigenul Thomsen-Friedenreich (TFA), 361-363 Thomson, Samuel, 36, 259

Doctori Thomsonian (botanică), 36 Thomsonianism, 36, 259 trombomodulină, 359 tromboză, 360, 1115 sturz, oral, 1432-1433 viţă de vie zeul tunetului (Tripterygium wilfordii Hook F), 18177,

ulei de cimbru, 467 limfopoietină stromală timică, dermatită atopică (eczemă) şi, 1247

extracte de timus, 310-311, 1682 pentru alergii, 311 pentru tulburări autoimune, 311 pentru tratamentul cancerului, 311 pentru infecţii virale cronice, 311 dozaj, 311 pentru virusurile hepatitei, 1413, 1415 tiroglobulină, 202

anticorpi antitiroidieni, 271 boala fibrochistică a sânilor şi, 1371 guşă, 202

goitrogeni, 1461, 1477-1478 Tiroidita Hashimoto, 211-212, 1475 hipertiroidism (vezi hipertiroidism/boala Graves)

hipotiroidism (vezi hipotiroidism) hormon de stimulare a tiroidei (TSH), 271 urticarie (urticarie) şi, 1811

testul anticorpilor tiroidieni, 1377-1378 teste funcţionale tiroidiene, 1377 terapie cu hormoni tiroidieni, 1378 tireotoxicoză. Vezi hipertiroidism/boala Graves

Medicina tibetană, patologia umorală 4t în, 5 origini ale, 4 principii ale, 4-5

Tidd, Jacob, 36 de intersecţii strânse, 169

Tilden, John H., 46-47 time management, 550b time of day (Dincharya), 252 tincture of opium (laudanum), 258-259 tinctures, 252-253, 264. Vezi, de asemenea, specific plant Tinel's sign, 1277-1278 tissue damage, 433.

Aloe vera (Cape aloe), 580-581 Specii de echinaceea (coniflower violet cu frunze înguste), 721

rolul apoptozei în, 104

distribuţia tisulară vitamina K, 1104f vitamina K1, 1103

mobilizarea ţesuturilor, 1279 ţesuturi (Dhatus), 248-249, 252

TNF (factor de necroză tumorală), 167t TNS (stimularea nervului trigemen), 1363 tutun. Vezi Lobelia inflata (tutun indian);

tocoferoli de fumat (tutun). Vezi vitamina E (tocoferoli) tollem causum (găsiţi cauza), 77, 77b, 79 expunerea la toluen, 269, 1118 limba, aspectul sănătos, 206 tonice, 1018, 1056-1057 rădăcină de tormentil (Potentilla tormentilla), 14886-1488

Total Wellness (Pizzorno), 28 atingere (Aer), 250 atingere, putere de vindecare a, 78 extract de touchi, 1338 Tower, Donald B., 339-340 toxemia, 27, 27b, 46 toxicologie/toxicitate, 475 acţiuni ale, în intestin, 170 Ama-25325252 pentru evaluarea Ayurvedic pentru medicina artrita reumatoidă, 1772 evaluarea pacienţilor cu afectare toxicologică, 481-482

boli autoimune secundare, 268 benzen (vezi benzen) individualitate biochimică şi răspuns toxic, 479-481

exerciţiu şi, 480

factori care afectează răspunsul la detoxifiere, 480

impactul postului, 480 efecte monofuncţionale şi multifuncţionale, 480

factori nutriţionali şi de mediu, 479-480

faza 2 sisteme de detoxifiere, 480 reglarea metalelor toxice, 480-481 caroteni/carotenoizi, 608, 1130 test de expunere chimică (vezi porfirine urinare) agenţi chimioterapeutici, 172 compuşi în unt, 267 detoxifiere (vezi toxicitate endocrinică) (vezi detoxificarea mediului) (Vezi toxinele de mediu) exacerbarea porfiriei prin, 1719b istoric de expunere, 481b la peşti, 1726, 1726b metale grele. (Vezi toxicitatea metalelor/metalelor grele) mecanisme de vătămare toxică, 478-479 biotransformare, 478 perturbare hormonală, 478 ţinte de toxicitate, 478

metal (vezi toxicitatea metalelor/metale grele; porfirine urinare)

contaminanţi metalici, 477t neurotoxine, 266, 269-270, 269b, 1357 solvenţi organici, 476 toxici organici, 482 organohalogeni, 475-476 organofosfaţi, 476 expunere la organofosfaţi (OP), 268b, 269

poluanţi organici persistenţi (POP), 1327 de plante sau medicamente (vezi un anumit medicament, botanică sau remediu)

în timpul sarcinii, 1729 protecţie împotriva toxicităţii medicamentului, 645 vitamine, 1129t, 1132 (Vezi şi vitamina specifică) oligoelemente, 201 oligoelemente, sprijin imun prin, 520 tehnici de tracţiune, 343 medicina tradiţională chineză. Vezi acupunctura;

medicina chineza

TRAIL (ligand de inducere a apoptozei asociat factorului de necroză tumorală), 105

antrenament. Vezi educaţie/formare Trall, Russell, 37-39

transe, 82 Transcendentalism, 452 stimulare nervoasă electrică transcutanată (TENS), 348, 350, 350t acizi graşi trans, 125t-126t, 129 transferină, 894 transfuzii, semnificaţia netransfuzională a polimorfismelor asociate cu ABO. Vezi transmetilarea grupelor sanguine ABO/polimorfism, mecanisme de transport 1168f, 402, 1097, 1103, 1104f, 1105-1107

proteine de transport, 894-895 traumatisme. Vezi metodele de tratament a leziunilor (în general)

categorizarea, 97 alegerea terapiilor, 12 principiul de bază în, 5 individualizarea, 95-96 intenţionalitatea, 96 prima non nocerum, 77

trataţi principiul întregii persoane, 62b celule treg, 165, 165t

Tribulus terrestris, 1508, 1510, 1529, 1531 tricarbalilat, 230

Trichomonas vaginalis (tricomonaza), 1823, 1829-1830

tratamente conventionale pentru, 1800 diagnostic, 1799-1800

dietă şi suplimente pentru, 1800-1801 modificări ale stilului de viaţă pentru, 1800-1801 la bărbaţi, 1800

prezentare generală, 1799 consideraţii/abordări terapeutice, 1800-1801

tricomonacide topice pentru, 1801 la femei, 1800

Tridosha, 250-251 Filozofia Tridosh, 248-249 raport trien/tetraen (Mead/acid arahidonic), 129 Trifolium praetense (trifoi roşu), 1598, 1604 stimularea nervului trigemen (TNS), 1363 puncte declanşatoare, 3501405-1.

declanşatoare

pentru apoptoză, 115

în modelul de medicină funcţională, 11-12 comune, 11

declanşatoare şi provocarea bolii, 11 trigliceride, 297

Trillium erectum (rădăcină Beth), 1612

Tripterygium wilfordii Hook F (viţă de vie zeul tunetului), 1777, 1819

compuşi triterpenici, 650f Trowell, Hugh, 375-376 test de flexie a trunchiului, 343

Truss, Orion, 462 adevăr (Sat), 249 secreţie de tripsină, 157-158 triptofan/L-triptofan, 1745 pentru tratamentul astmului, 1215 pentru tulburarea bipolară, 1175 depresie şi, 1170-1171 5-hidroxitriptofan (5-hidroxitriptofan) 1.

(Vezi şi 5-hidroxitriptofan (5-HTP)) pentru insomnie, 238, 1561

pentru sindromul colonului iritabil (IBS), 1560 metabolism de, 820, 1165f

pentru tulburarea afectivă sezonieră (TAS), 1176-1177

testul indicanului de urină, 238

tuftsin, 309

masaj tui na, pentru boala Parkinson (PD), 1691-1692

tumoră (umflare), 167, 167t factor de necroză tumorală (TNF), 167t factor de necroză tumorală care induce apoptoză

ligand (TRAIL), 105 tumori. Vezi cancer; fibroame uterine turmeric. Vezi Curcuma longa (turmeric/curcumină) Turnera diffusa (damiana), 1530—1531 Formula lui Turska, 1352-1353, 1818, 1820 2-Methylhipurate, 229

Frunze de Tylophora astmatica, pentru tratamentul astmului, 1218-1219

diabet zaharat de tip 1 şi 2 (DZ). Vezi sub diabet zaharat (DM)

tirozină, 1171, 1172t, 1477-1478

U

UA. Vezi analiza urinei (UA)

UA (analiza urinei), pentru infertilitate masculină, 1521t ubichinonă. Vezi activitatea sistemului ubiquitin-proteosome (UPS) coenzima Q10 (ubichinonă), 290 UCLA (University of California Los Angeles), 441 colita ulceroasă (UC)

Aloe vera (Cape Aloe) pentru, 582 clisme butirat pentru, 1545 factori cauzali, 26b, 1536-1537 defecte de mucină, 1539 prebiotice pentru, 1545t ulcere

Croton lechleri (sânge de dragon) pentru, 699 picior legat de diabet, 1342 ulcere ale piciorului legate de diabet, 1332 oral, 206, 207t peptic (duodenal şi gastric) (vezi boala ulcerului peptic)

Ulmus fulva (ulm alunecos), 1545 ultrasunete, terapeutic, 1278 tratament cu ultraviolete, 1764, 1766, 1813 medicina unani

comparaţii/contraste cu, 419-420, 421t-422t descriere, 419-420 tratament pe bază de plante pentru diabet, 433

istoria, 420-423 influenţe antice, 420 medicina islamică, 420-422 medicina post-Avicennan, 422-423 fundamente metafizice şi filozofice, 423-424 cosmologie şi microcosmos uman, 423-424

epistemologie şi ontologie, 423 teleologie şi corespondenţe spirituale, 424

cadru de practică, 429

tehnici de investigare şi evaluare, 428-429 puls, 428-429 uroscopia, 429

principii teoretice, 424-429 doctrina celor şapte naturi, 424-428 patru temperamente, 426t vis invizibil (quwwa), 424 vis medicatrix naturae, 424 modalităţi terapeutice, 429-433 astm bronşic, 433 tuse, regimuri alimentare bazate pe 433/433 letargie (oboseală cronică), 433 melancolie, 433 sângerare nazală, 433 fitoterapie pentru, 431t pneumatologie, wellness, remediu infailibil pentru, 432

boli de piele, 433 rezumatul, 433-435

Medicina Unani (Continuare)

chirurgie, cauterizare, sângerări pentru, 431-432

tinitus pentru, 433

Univers nedivizat, The (Bohm), 441

„Teoria unificatoare a bolii” (Harvard Health Letter), 24b

Regatul Unit, revizuirea statutului non-O privind riscul de tromboză, 360

Infirmeria Statelor Unite, 36 de ani

Universal Naturopathic Directory and Buyer's Guide, 41, 46-47, 50

Universal Osteopathic College of New York, 40 Universitatea din Alberta, 441

Universitatea din California Los Angeles (UCLA), 441 Universitatea din California San Francisco, Centrul pentru

Profesii medicale, 56

Universitatea din Queensland, 450

Universitatea din Texas, Filiala Medicală, 441 Universitatea din Utah, 441

Sondajul şcolilor de naturopatie, 53

Universitatea din Washington, 379 acizi graşi nesaturaţi, 741f membre superioare, semne de tensiune, 343

Activitate UPS (sistem ubiquitin-proteosome dependent de adenozin trifosfat), 290 procese în amonte, 10

urati, 1402t

testul de respiraţie cu uree, 215

Ureaplasma urealyticum, 1696t acid uric, 1401f-1402f, 1403, 1565t-1566t, 1569,

1571

analiza urinei (UA)

metode de colectare şi cultivare, 1310 pentru cistită, 1309-1310 test de provocare cu dimercapto-propan-1 sulfonat, 482b

testarea abuzului de droguri, 152

Testul Fantus (vezi testul Fantus)

în timpul postului, 301

pentru infertilitate masculină, 1521t

pentru toxicitatea metalelor, 195 biomarkeri ai toxicităţii renale, 193-194 neprovocaţi, 193

pentru artrita reumatoidă (RA), 1772 profiluri de acizi organici urinari, 225t

niveluri anormale, 225t-226t

Markeri de insuficienţă a complexului B, 228 metabolismul carbohidraţilor, 227 beta-hidroxibutirat, 227 lactat şi piruvat, 227

intermediari de calea energiei centrale, 227-228

citrat, izocitrat, alfa-cetoglutarat, cis-aconitat, succinat, fumarat, 227 hidroximetilglutarat, 227-228 indicatori ai funcţiei de detoxifiere,

229-230

oxidarea acizilor graşi, 224-227 adipat, suberat, etilmalonat, 224-227

produse cu microfloră intestinală, 230 metabolismul neurotransmiţătorilor, 228-229 prezentare generală, 224

indicatori de deficit de vitamine, 228 oxalati urinari, 1567-1568 porfirine urinare, 234, 236-237

biosinteza hemului, definiţii 235f legate de, 234-235 interpretarea rezultatelor anormale ale testelor, porfirine urinare 236t (Continuare)

prezentare generală, 234 porfirii defecte enzimatice ale, 236t excluderea, 237

porfirinopatii, 236-237 infecţii ale tractului urinar (ITU)

Antigen ABH şi, 357 descoperiri bacteriologice, suc de merişor 1309t pentru, cistita 1072-1074 (vezi cistita/cistita interstiţială/sindromul vezicii dureroase)

diagnostic, 1308 incidenţă pe vârstă şi sex, 1309t prevenire, suc de afine, 1074 simptome tipice la femei, 1309t urină

acidificarea, 1571 alcalinizarea, 1571 modificări cu pietre la rinichi, 1565t niveluri de acizi organici în (Vezi profilul acizilor organici urinari)

reducerea mirosului de, 1074

testul indicanului de urină (testul Obermeyer), 238 condiţii asociate cu creşteri ale, 239b interpretare, 239 prezentare generală, 238

Roata de urină, 429 urolitiază, 1076 agenţi infecţioşi uropati, 365t uropatogeni, aderenţa, 1073 acid ursolic, 1002f

Urtica dioca (urzica), 1063

pentru rinită alergică, 1065

pentru artrită, 1065

pentru hipertrofia benignă de prostată (HBP), 1064, 1065t

compoziție chimică, 1059, 1060f 1064f pentru insuficiență renală cronică, 1066 aplicații clinice, 1064 descriere, 1063 dozare, 1066, 1066t interacțiuni medicamentoase, 1066 istorie și utilizare populară, 1063 farmacologie, 106103, 640 parte toxică, 64 toxicitate din plante

urticarie (urticarie), 357. Vezi și anticorpi (imunoglobuline)

Medicina chineză/acupunctură pentru, 1811, 1813 descriere, 1803

aspecte clinice, model de apărare imună 1805t, diagnostic 1808f, 1803, 1812

teste de laborator, 1812 examen fizic și anamneză, 1812 teste de provocare, 1807t test baterie pentru, 1809t dieta și suplimente pentru, 1809t, 1811-1812 medicamente pentru, 1813b etiologie, 1804-1811

bacterii, 1810-1811 medicamente, 1806, 1806b legate de alimente, 1806-1808 infecții, 1810 mediatori derivați de mastocite, 1804b fizice, 1804-1806 boli tiroidiene, 1811 viruși, 1811 aspect psihologic (continuat) din, 1811—1813 lumina ultravioletă pentru, 1811, 1813

Departamentul Agriculturii al SUA (USDA) „Eating Right Pyramid", 377 aditivi alimentari, 381 import de rumegătoare vii, 307 educație nutrițională, 376—377

Departamentul de Sănătate, Educație și Bunăstare al SUA (HEW), 54-55

Departamentul Muncii din SUA, Dicționarul Titlurilor Ocupaționale, 20

Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). Consultați Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA)

US Homeopathic Pharmacopeia, 314

Examenul de licență medicală din SUA (MD), 56

Profesia medicală din SUA. Vezi profesia medicală în Statele Unite

Secretarul SUA pentru Educație, 56 de fibrom uterin

progesteron bioidentic pentru, 1819-1820 medicamente botanice pentru, 1818-1820 terapii combinate pentru, 1820 echinacea/rădăcină roșie, 1818 fraxinus/ceonuthus, 1818 gelsemium/phytolacca, 1818 Scudder's formula, 1818 alternativa, Turska18208, 1818 1820 conventional/medical pentru, 1820 descriere, 1816 diagnostic, 1816-1817 dieta si suplimente pentru, 1817-1818, 1820 chirurgie pentru, 1820 tratament topic pentru, 1820 uter. Vezi, de asemenea, intrările cervicale

endometrioza (Vezi endometrioza) fibrom (Vezi fibroame uterine) defecte structurale intrauterale, 1610t dispozitive intrauterine, 1700 hemoragii uterine (Vezi menstruatia) uva ursi. A se vedea Arctosthaphylos uva ursi (ruș sau merișor de munte)

Tratament cu lumină UV, pentru acnee vulgară/acnee conglobată, 1160

V

acid vaccenic, 127-128 vaccinări/ingrediente adjuvante de imunizare în, 1724b Recomandări CDC pentru sarcină, 1725b istoric de lupte împotriva, 38-39 în timpul sarcinii, 1724, 1725b

Vaccinium macrocarpon (merișor american), 1073. Vezi și Arctostaphylos uva ursi; Efecte adverse Arctostaphylos uva ursi (ruș sau merișor de munte), 1076 pentru efect antioxidant, 1075 pentru bacteriurie și piurie, 1072 pentru urolitiaza cu oxalat de calciu, 1076 pentru cancer, 1075 compoziție chimică, 1071 aplicații clinice, 1076, descriere dozaj - 107172 interacțiuni medicamentoase, 1076 istoric și utilizare populară, 1071-1072 pentru bacteriile orale, 1075 pentru boala ulcerului peptic, 1075

Vaccinium macrocarpon (Continuare)

pentru probleme periostomale, 1075-1076 farmacologie, 1072

pentru infecții ale tractului urinar (ITU), 1072-1073, 1312-1313

UTI (pentru infecții ale tractului urinar), 1072-1073 pentru boli vasculare, 1075 Vaccinium myrtillus (afin)

efect antiagregare asupra trombocitelor, 1081 pentru efecte antiulceroase, 1083 permeabilitate capilară, 1081 pentru cataractă, 1082, 1794 compoziție chimică, 1080, 1081f aplicații clinice, 1082-1083 stabilizarea colagenului, 1082-1083 descriere pentru diabet zaharat, 108183 1083 interacțiuni medicamentoase, 1083 pentru dismenoree, 1083 efecte asupra celulelor canceroase, 1082 pentru glaucom, 1398 istoric și uz popular, 1080-1081 pentru boli inflamatorii ale articulațiilor, 1083 pentru degenerescența maculară, 1583-1583 pentru aplicare microscopică, hematurie, pentru aplicare microscopică, 15843 1082 pentru boala parodontală, 1713 farmacologie, 1081-1083 pentru relaxarea mușchilor netezi, 1083 toxicologie, 1083

pachete de epuizare vaginală (pachete vag), 1055, 1057, 1289, 1695-1697, 1701

infecții vaginale (vaginită)

Antigen ABH și, 357 vaginită atrofică, 1823, 1830 vaginoză bacteriană, 1824-1825, 1829-1830 acid boric pentru, 1828 medicamente botanice pentru, 1826, 1829 Candida, albicans, 18294, clasificare 3-1, 18292 1823-1825 DHEA pentru, 1830 diagnostic, 1822, 1828-1829 dietă și suplimente pentru, 1825-1826 terapie cu estrogen pentru, 1828 hamei pentru, 1828 vaginită infecțioasă, 1823-1825 iodină pentru 1823-1825

Specii de Lactobacillus pentru, 1826-1827, 1829 prezentare generală, 1822-1823

Pueraria mirifica (kudzu) pentru, 1828 recomandări pentru, 1829 considerații/abordări terapeutice, 1825-1830

Trichomonas vaginalis, 1823, 1829-1830 DHEA vaginal pentru, 1828 drojdie, 466, 600

Valeriana officinalis (valeriană)

pentru anxietate şi/sau depresie, 1088 compoziţie chimică, 1086, 1087f aplicaţii clinice, 1087-1088 descriere, 1086 dozaj, 1088 interacţiuni medicamentoase, 1088 istoric şi uz popular, 1086 pentru insomnie, 1087-1087, 1087-1088 pentru menopauză 1600 farmacologie, 1086-1087

Valeriana officinalis (Continuare)

pentru artrita reumatoidă (RA), 1777 toxicologie, 1088

efect Valsalva, 343 vanadiu, 1176 vanilylmandelat (homovanilat), 228 vanilmandelat (VMA), 228 varice

medicamente botanice pentru, 1833-1834 tratament conservator pentru, 1833 descriere, 1832 diagnostic, 1832 dieta si suplimente pentru, 1834 etiologie, 1832-1833 dietetice, 1833

calcifilaxia vasculară, 1113-1114 sistem vascular. Vezi intrările cardiovasculare Tip constituţional cuva, 248-251, 251b, 251t Dosha cuva, 250

Vati (pastile), 252-253

Tip constituţional Vat-Pit, 251b Tip constituţional Vat-Pit-Kaph, 251b Vayu, 5

VBS (accident vascular cerebral vertebrobazilar), 342 dieta vegană, 397, 1668 Testare Vega, 135 aport de legume, 378

indice glicemic pentru, 1469t pentru pietre la rinichi, 1571 osteoporoză şi, 1669 conţinutul de oxalat al legumelor, 1567b-1568b în sarcină, 1725

surse de vitamine, 1096t, 1105t-1106t dieta vegetariană, 47, 380

pentru tratamentul calculilor biliari, 1390

si osteoporoza, 1668 in sarcina, 1725-1726 pentru artrita reumatoida (RA), 1774 vene, varice. Vezi varice bob de catifea (Mecuna pruriens), 1530 insuficienţă venoasă, 652, 776, 998 tromboembolism venos (TEV), 360, 1588

AVC vertebrobazilar (VBS), 342

Studiu privind îmbătrânirea normativă a veteranilor, tehnica de vibraţie 89, pentru manipularea ţesuturilor moi, 402t

Vicia faba (fasole), 368t folclor vietnamez, 1818

Vinca major (pervinca mare), 1612 infectii virale. A se vedea, de asemenea, agenţi antivirali apoptoza în timpul, 105 răceală comună, 23 gastrointestinală, 172b hepatită (vezi hepatită;

virusuri hepatite) herpes (vezi virusuri herpetice) herpetic (vezi virusuri herpetice) HIV (vezi HIV/SIDA) papilomavirus uman (vezi papilomavirus uman (HPV), răspuns imun la infertilitate24b) enzime pancreatice pentru, 937 papilomavirus (vezi papilomavirus uman (HPV))

pneumonie (vezi pneumonie) virus respirator sincițial (RSV), 1099 tratament (vezi agenți antivirale) urticarie secundară, 1810-1811

agenţi patogeni virali

calicivirusuri, 382 virus cowpox, 105 enterovirus, 1323 de diaree infecţioasă citomegalovirus (CMV), 1482 virus Epstein-Barr (EBV), 1482 parvovirus (virus Norwalk), 1482 rotavirus, 1482

Virusul Norwalk, 382 rinovirusuri, 23b—24b rotavirus, 172

virucide. Vezi agenţi antivirali terapie cu fagi virali. A se vedea terapia cu fagi, terapia corporală viscerală, 275

Viscum album (vâsc european)

efecte antineoplazice şi imunostimulatoare, 1091-1092

pentru cancer, 1092 efecte cardiovasculare, 1091 compoziţie chimică, 1090 aplicaţii clinice, 1092 descriere, 1090 dozare, 1092 interacţiuni medicamentoase, 1093 istorie şi utilizare populară, 1090-1091 pentru hipertensiune arterială, 1454-1455 pentru sprijin imunitar, 1092-1091 toxicologie, 1093

Vishnu (zeul protecției), 249 viziune. Vedeți ochi/viziunea vizuală (Foc), 250 vis medicatrix naturae (puterea vindecătoare a naturii), 26b, 55, 62b, 66-68, 316 ca picior al medicinei patologice, 61 în efect placebo, 73-74 în medicina naturistă, 424 forța vitală a vieții, 283, 64, vitalism, 283, 64

boală cronică în, 67

semnificația simptomelor în, 64-65 versus mecanism, 61-64

vitamina A (retinol). Vezi şi beta-caroten

pentru tratarea acneei vulgare/acnee conglobata, 1158 detoxifiere/tratament cu alcool, 1183-1184 pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1183-1184

potenţial antioxidant de, 605t

pentru cataractă, 1793

pentru displazia cervicală, 1287-1289 aplicaţii clinice, 1098-1100 pentru boala Crohn (CD), 1542 deficienţă de, 1096-1097 determinarea, 1097 efecte asupra sistemului imunitar, 1096 efecte sistemice, 1096, surse alimentare, 1096-1909 1095-1096, distribuţie 1096t în ţesutul

uman, dozare 1097t, 1100 interacţiuni medicamentoase, 1100-1101 pentru ochi uscaţi, 1100

pentru infertilitatea feminină, 1503-1509

pentru boala fibrochistică a sânilor (FBD), 1371 surse de hrană pentru, 603t forme de, 1096f

pentru virusurile hepatitei, 1415 pentru HIV/SIDA, 1432b vitamina A (Continuare)

sprijin imun prin, 518-519

pentru infecţii, 1099

pentru diaree infecţioasă, 1484, 1488 interacţiunea vitaminei K cu, 1117 pentru leucoplazie, 1574-1575 pentru lichen plan, 1578-1579 recomandări pentru etapele de viaţă, 1096t pentru infertilitate masculină, 1527 metabolismul, 1097 conversie a absorptenei, absorbţia 1097 1097 transformarea în mucoasa intestinală, 1097 transportul, depozitarea şi excreţia, 1097 nomenclatura, 1095 carotenoide non-provitamina A, 603t pentru osteoartrita (OA), 1656, 1658 pentru otita medie, 1682 prezentare generală, 109695 pentru boala peptică, 10969 pentru boala parodontală, 1711-1712 roluri fiziologice ale, 1098 întreţinerea şi dezvoltarea ţesutului epitelial, 1098 creştere şi dezvoltare, 1098 funcţia imunitară, 1098 funcţia reproductivă, 1098 viziunea, 1098

pentru pneumonie şi bronşită, 1274 carotenoizi de provitamina A, 603t aport alimentar recomandat, 1095, 1096t pentru virusul sinciţial respirator (RSV), 1099 studiu de eficacitate a retinolului, 606 niveluri de aport superioare sigure, 903t pentru determinarea stării pielii, 903t, 1109 180t, 181 teste pentru deficienţă (vezi testul rapid de adaptare la întuneric (RDAT))

toxicologie, 1100, 1128-1130, 1129t pentru infecţii vaginale, 1825 vitamina B1 (tiamină)

efectele comportamentale ale deficienţei, 1167t pentru insuficienţa cardiacă congestivă (CHF), 1304-1305 pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1360 pentru infertilitate feminină, 1505 pentru HIV/SIDA, 1432b determinarea statusului, 180t, 181

vitamina B2 (riboflavină), 180-181, 207t, 1280

pentru cataractă, 1793

pentru infertilitate feminină, 1505

pentru migrene, 1619, 1623 determinarea stării, 180-181, 180t vitamina B3 (niacină), 207t

pentru managementul diabetului, 1336 efect al deficienţei de, 1167t pentru gută, 1404 pentru virusurile hepatitei, 1415 pentru insomnie, 1556 determinarea stării, 180, 180t toxicologie, 1129t, 1131-1132 vitamina B6 (21579 ac), vitamina B6 (21579 ac),

vulgaris/acnee conglobata, 1159 pentru tratamentul astmului, 1215 pentru tulburarea bipolara, 1176 pentru sindromul de tunel carpian (CTS), 1280

pentru displazia cervicală, 1288-1289

pentru depresie, 1168-1169

pentru managementul diabetului, 1336

vitamina B6 (continuare)

efectul deficienței de, 1167t pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1359, 1363

pentru infertilitate feminină, 1505 pentru hipertensiune arterială, 1452-1453 susținere imunitară prin, 519 pentru insomnie, 1556 formarea de pietre la rinichi și, 1568-1569 pentru pietre la rinichi, 1571 pentru migrene, 1623 pentru osteoartrita, 11656A,1165 osteoporoza, 1671, 1673 pentru boala Parkinson (PD), 1692 pentru sindromul premenstrual (PMS), 17431744, 1747

pentru artrita reumatoidă (RA), 1776

pentru dermatita seboreica, 1790 determinarea statusului, 179-180, 180t toxicologie, 1132

vitamina B9 (acid folic), 207t

absorbția și activarea, 491f pentru displazia cervicală, 1288, 1290 evaluarea deficienței, 228, 1167t pentru depresie, 1167-1168, 1175 pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1359-1363,

pentru infertilitate feminină, 1505-1506 relații cu ciclul folat, 1168f pentru gută, 1403-1404 pentru HIV/SIDA, 228

pentru hipertensiune arterială, 1452-1453 sprijin imun prin, 519 pentru diaree infecțioasă, 1485, 1488 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542

aportul în sarcină, 1725, 1730 pentru pietre la rinichi, 1571 pentru infertilitate masculină, 1528 metiltetrahidrofolat, 490-491 pentru osteoporoză, 1671 pentru boala parodontală, 1712-1713 folat seric, 110

vitamina B12 (cianocobalamină), 207t sinteza anormală a acizilor grași și, 129 pentru displazia cervicală, 1290 deficiență de, 109-110, 1167t pentru depresie, 1167-1168, 1175 pentru infertilitate feminină, susținerea imunității HIV/15061 pentru HIV/15061 519 pentru diaree infecțioasă, 1484-1485, 1488 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542-1543

pentru infertilitate masculină, 1528, 1530 pentru osteoporoză, 1671, 1673 pentru boala Parkinson (PD), 1692 determinarea stării, 180t, 181 pentru urticarie (urticarie), 1811 complex de vitamina B, 1528. Vezi și carnitină/L-carnitina

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1184-1185

pentru sindromul de tunel carpian (CTS), 1279

pentru endometrioză, 1352

pentru infertilitate feminină, 1505

pentru rozacee, 1786

determinarea statutului, 179, 180t

vitamina C (acid ascorbic), 207t

pentru tratamentul acneei vulgare/acneei conglobate, 1159

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1184 ca antioxidant, 895-896 activitate antioxidantă, 895-896 pentru tulburarea bipolară, 1176

pentru cancer, 895

pentru cataractă, 1792, 1794

pentru displazia cervicală, 1288, 1290

pentru sindromul de oboseală cronică (CFS), deficit de 1300, 1167t, 1391

pentru depresie, 1174

pentru managementul diabetului, 1335

pentru endometrioză, 1351 pentru infertilitate feminină, 1504 pentru glaucom, 1396, 1398 pentru gută, 1404 pentru hemoroizi, 1758 pentru virusurile hepatitei, 1412, 1415 pentru virusul herpes simplex, 1420 pentru HIV/SIDA, suport imun pentru hipertensiune arterială2143314, 519

pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1543 pentru leucoplazie, 1575

pentru infertilitatea masculină, 1526-1527, 1530

pentru menopauză, 1595, 1604

pentru menoragie, 1611

pentru scleroza multipla (SM), 1635 pentru osteoartrita (OA), 1655, 1658 pentru osteoporoza, 1671 pentru otita medie, 1682

pentru boala inflamatorie pelvină (BIP), 1699 pentru boala parodontală, 1711, 1713 pentru pneumonie şi bronşită, 1274 pentru artrită reumatoidă (RA), 1775 niveluri superioare

sigure de aport, 903t scorbut, 206 determinarea stării, 1013, toxicologie, 1775 1132t pentru infecţii vaginale, 1826 vitamina D2/calcitriol

pentru depresie, 1169, 1174

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1361

pentru infertilitatea feminină, 1506

pentru virusurile hepatitei, 1412, 1415 pentru HIV/SIDA, 1432b, 1438 sprijin imunitar prin, 519 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542interacţiunea borului cu, 614 interacţiunea vitaminei K cu, 1111, 1117 pentru scleroză multiplă (SM), scleroză multiplă (SM) (OA), 1655 pentru osteoporoză, 1670

pentru boala Parkinson (PD), 1689, 1692 pentru boala parodontală, 1711, 1713 pentru psoriazis, 1765

pentru artrita reumatoidă (AR), 1776 pentru riscuri de deficienţă în sarcină, 1731b determinarea stării, 180t, 181 toxicologie, 1129t, 1130 vitamina D3 (colecalciferol)

pentru scleroza multiplă (SM), 1635

pentru osteoporoză, 1673 vitamina E (tocoferoli), 207t

pentru tratamentul acneei vulgare/acneei conglobate, 1159

activitate antioxidantă, 896-897

vitamina E (tocoferoli) (Continuare)

ca antioxidanţi, 896-897 gama-tocoferol, 896-897 tocotrienoli, 896-897

pentru dermatita atopică (eczeme), 1248

pentru tulburarea bipolară, 1176

pentru cancer, 896

pentru cataractă, 1793-1794

ca modificator al răspunsului celular, 897

pentru displazia cervicală, 1290

pentru sindromul de oboseală cronică (CFS), 1300 deficienţă de, 1391

pentru depresie, 1174

pentru managementul diabetului zaharat, 1335-1336

pentru endometrioză, 1351

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1361, 1363

pentru infertilitatea feminină, 1504

pentru boala fibrochistică a sânilor (FBD), 1370-1372 pentru virusurile hepatitei C şi E, 1412 pentru tratamentul cu virusul herpes simplex, 1421 pentru HIV/SIDA, 1432b sprijin imunitar de către, 519

pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542-1543, 1548

interacţiunea vitaminei K cu, 1117

pentru leucoplazie, 1575

pentru infertilitate masculină, 1527, 1530 pentru menopauză, 1596, 1604 riscuri de mortalitate ale, 904 pentru osteoartrita (OA), 1656 pentru boala ulcerului peptic, 1705, 1707 pentru boala parodontală, 1712-1713 pentru pneumonie pre-bronşită şi bronşită 171274 sindrom (PMS), 17441745, 1747

pentru artrita reumatoidă (RA), 1775

niveluri superioare sigure de aport, determinarea stării 903t, 180t, 181 toxicologie, 1130 pentru activarea receptorului xenobiotic, 1117f vitamina K

absorbţia de, 1102-1103, 1104f, 1105-1107 aport mediu (populaţia olandeză), 1107t pentru sănătatea cardiovasculară, 1113-1115 intervenţii complementare cu, 1113 deficienţă de, 1116-1117 descrierea, 1116-1117 consideraţii de dozare, 111121121 consideraţii dozare, forme 1107-1109, surse, absorbţie, transport, distribuţie, 1104f

pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542 modularea inflamatorie prin, 1108-1109 interacţiuni cu alte vitamine, 1111, 1117-1118

interacţiuni cu produsele farmaceutice, 1117-1118 formarea pietrelor la rinichi şi, 1569 pentru pietre la rinichi, 1571 pentru menoragie, 1611

optimizarea terapiilor cu, 1123

pentru sănătatea orală, 1112

pentru osteoartrita (OA), 1656, 1658

pentru osteoporoză, 1671-1673 reacţii de reciclare şi carboxilare, 1108f rolul în sănătatea osoasă a, 1109-1113 biomarkeri de stare, 1118-1120 determinarea stării, 180t, 181, 1118-1120 toxicologie, 11131

activarea receptorului xenobiotic, vitamina K 1117f (filochinonă sau fitomenadionă),

pentru tratamentul cancerului, 1115-1116 compoziţie chimică, 1103f comparativ cu bifosfonaţi, 1111-1112 conversie în K2 a, 1105 doze

pentru activarea osteocalcinei, 1110 efecte secundare ale, 1111, 1122-1123 suprafiziologice, 1111

efectele derivate din dietă, 1110-1111 surse alimentare, 1105t

forme, surse, absorbţie, metabolism, 1103 ghiduri de terapie cu doze mari, 1120-1121 mecanism de acţiune al, 1107-1109 vitamina K2 (menachinone)

pentru tratamentul cancerului, 1115-1116 compoziţie chimică, 1103f conversie a K1 în, 1105 doze

pentru activarea osteocalcinei, 1110 în intervalul fiziologic, 1109 efecte secundare ale, 1122-1123 în intervalul suprafiziologic, 1109-1110 surse alimentare, forme 1106t, surse, absorbţie, metabolism, 1102 ghiduri de acţiune pentru terapia cu doze mari, 1,1221 1107-1109 potenţial pentru sprijinirea sănătăţii osoase, 1112 pentru prevenire, 1121-1122 roluri în sănătatea oaselor şi osteoporoza, 1109-1113

izvoare de, 1104-1105

forme şi doze de supliment, 1107 vitamina K3 (menadionă)

pentru tratamentul cancerului, 1115-1116

compoziţie chimică, forme 1103f, surse, absorbţie, metabolism, 1102 apariţie şi proprietăţi ale, 1107 vitamine/supliment de vitamine (în general). Vezi şi suplimentarea cu minerale (în general); vitamine specifice

efectele comportamentale ale deficienţelor, 1167t în timpul postului, 303

vitamine liposolubile, 181, 212

pentru HIV/SIDA, 1438

pentru tratamentul hipotiroidismului, 1478 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1542-1543, 1543t, 1547-1548 vitamine liposolubile, 1129t pentru infertilitate masculină, 1530 pentru scleroza multiplă (SM), 1635 deficienţă orală, manifestări ale deficienţei 17307,

pentru sindromul premenstrual (PMS), 1745 pentru prevenirea hemoroizilor, 1754 pentru artrita reumatoidă (RA), 1775 pentru nutriţie sportivă, 534-535 determinarea stării, 179-181, 180t toxicologie (vezi sub vitamine specifice, vitamine, solubile în apă) 1-129 1131-1132 Vitex agnus castus (arbore cast sau boabe), 1136-1138 compoziţie chimică, 1135, 1136f

pentru insuficienţa corpului galben, 1136, 1136t descriere, 1135 dozaj, 1138

interacţiuni medicamentoase, 1138 eficacitate, 1137t pentru endometrioză, 1352

Vitex agnus castus (Continuare)

pentru infertilitatea feminină, 1508-1510

pentru boala fibrochistică a sânilor (FBD), 1371-1372 istorie şi uz popular, 1135

pentru hiperprolactinemie, 1137

pentru infertilitate şi amenoree, 1137-1138

pentru menoragie, 1612-1613 farmacologie, 1135, 1136f pentru sindromul premenstrual (PMS), 1745-1747 pentru sindrom premenstrual şi mastalgie ciclică, 1136-1137, 1137t

efecte secundare, 1135

toxicologie, 1138

Vitex vinifera (coaja de sâmburi de struguri), 995. Vezi şi oligomeri procianidolici (procianidine) Vithoulkas, George, definiţia sănătăţii, 317 Vitis vinifera (sâmburi de struguri) pentru cataractă, 1794 pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1548 pentru degenerescenţa maculară, 1548 pentru boala parodontală15, 1847 pentru boala parodontală. vene varicoase, 1834

vivisecţie, 38-39

VMA (vanilmandelat), 228 uleiuri volatile, 467, 569, 1560 vărsături, 1150-1151 factor von Willebrand (vWF), 358, 360

TEV (tromboembolism venos),

360, 1588

W

exerciţiu de mers pe jos, 280, 287

Wardwell, Walter, 53-57 warfarină, 1115 veruci, anogenitale, 1755 Washington, George, 259

Asociaţia de conferinţe din Washington, 38 sindromul de pierdere, 1435-1436

Apa (gust), 250

apă, Kaph (apă biologică), 250

Jurnalul Water-Cure, 38

aportul de apă, 122

absorbţia, 213 afecţiuni îmbunătăţite de, 1144-1145 astm şi alergii, 1145 boli de inimă, 1144 migrenă, 1145 ulcer peptic şi dispepsie, 1144 cauze ale deshidratării, 1141 jet lag şi efecte multiple ale sistemului 1143 1143-1144

semne/simptome, 1141 subclinic (hipohidratare), 1144

în timpul postului, 300-301, 1840 (Vezi şi post) pentru tratamentul calculilor biliari, 1393 hidratare

pentru sportivi şi muncitori, 1141-1142 funcţia cognitiv-motrică şi, 1143 efect asupra fluxului sanguin al, 1143 pentru vârstnici, 1143 pentru diaree infecţioasă, 1484 nevoi speciale, 1142 iarna, 1143

ideal, 1141

metabolismul, 1142-1143

hidratarea şi comportamentul celulelor, 1143 transportul oxigenului, 1142 aportul de apă (continuare)

Structura şi funcţia proteinelor, 1142 faţă de alte băuturi, 1142 roluri pentru corpul, 1140-1141 surse de apă, 1141 temperatura apei, 1142 sete, 382, 1141-1142 portaluri de pierdere a apei, 1141 apă faţă de alte băuturi, 1141 apă faţă de alte băuturi, 16 memorie pentru reducerea greutăţii, 24214214 post numai cu apă, 298-299 vitamine solubile în apă, 179, 1129t, 1131-1132 alimentare cu apă, SUA, 382 terapie cu apă. Vezi hidroterapie WBC. Vezi celulele albe/macrofagele „Weaving Medicine Back Together" (Gilbert), 446 controlul greutăţii, 1501, 1568 pierderea în greutate. Vezi exerciţiu de antrenament cu dietă/scădere în greutate, 287 Welch, William, 39 wellness (medicina Unani), 432 Weltmer, Sidney, 47 Wendel, Hugo R., 40 Wernicke encephalopathy, 302-303 WEST (Women's Estrogen Stroke Trial), 15911 Westergrenb, 15911

Boli de Vest (Burkitt şi Trowell), 375 Western Health Reform Institute, 47 Western Journal of Medicine, 444 Western Medicine

Tradiţii orientale în comparaţie cu, 3-5 concepte fundamentale ale, 3 integrarea spiritualităţii în, 450 Medicina unani în comparaţie cu, 421t-422t proteina din zer, 541-542, 1412, 1415 globule albe/macrofage, 124, 165-166, ţesut alb, 1701, 1701 1642-1643

OMS (Organizaţia Mondială a Sănătăţii), 193, 243, 476

intervenţii pe întreg corpul, 12-13 Whorton, James, 37-38, 48-52

pe Bastyr, 57 de ani

privind mişcarea igienă, 38

la tranziția la naturopatia profesionalizată,

57

indigo sălbatic. Vezi Baptisia tinctoralis (indigo sălbatic) Williams, Roger, 382-383

Boala Wilson, 201 principiul vântului, 5 metoda Wintrobe, 118, 118b hamamelis (Hamamelis virginiana), 1758 Withania somnifera (ashwagandna sau cireș de iarnă), 272, 1530-1531

Centrul Woerishofen, 40-41 Women's Estrogen Stroke Trial (WEST), 1590 probleme ale femeilor

cancer de col uterin, 616

displazie cervicală (vezi displazie cervicală) boli cronice în, 317 endometrioză (vezi endometrioză) boala fibrochistică a sânilor (vezi boala fibrochistică a sânului)

fibrom (vezi fibroame uterine) căderea părului în (vezi căderea părului la femei) histerectomie, 1290 aport ideal de apă, 1141 edem ciclic idiopatic, 786

infertilitate (vezi infertilitate feminină)

menopauză (vezi menopauză) cancer ovarian, 362

boala inflamatorie pelviana (vezi boala inflamatorie pelvina (BIP))

PMS (sindrom premenstrual) (vezi sindromul premenstrual (PMS))

factori de risc pentru osteoporoză, 1663 (vezi și osteoporoza)

simptome ale infecțiilor tractului urinar (ITU) în, 1309t

vaginită (Vezi infecții vaginale (vaginită)) WonderfulHealing Power of Fresh Water (Hahn), 328

„Definiția de lucru a nutriției naturopatice”, 21

Organizația Mondială a Sănătății (OMS), 193, 243, 476

vederi despre lume, 3, 3t

pelin. Vezi Artemisia absinthium (pelin);

Artemisia annua

vindecarea rănilor

Aloe vera (aloe din Cap), 580

Centella asiatica (gotu kola), 652 săraci legat de diabet, 1332 la pacienţii diabetici, 1332, 1342
Hypericum perforatum (sunătoare), 838

X

Xanthoxylum americanum (cenuşă înţepătoare), 1352 xanthurenat, 228

leziuni iniţiate de xenobiotice, 478

enzime de metabolizare xenobiotice (XME), 1688 xenobiotice, 267-268, 275, 478, 893, 1117f, 1771 expunere la xenoestrogen, 1522-1523 expunere la xilen, 229 xilitol, 1683

Y

Universitatea Yale, 443-445

soricel (Achillea millefolium), 1612, 1758

drojdie

beta-glucani, 521

alimente care conţin, 464

probleme de sănătate legate de, 967t

pentru sprijinul imunitar, 522 intestinal, 484

Yeast Connection, The (Crook), 462

infecţii cu drojdie, 466

de colon, 217

al tractului gastrointestinal, 217

Malassezia, 1789

vaginal, 466

sindromul de drojdie, 463

coloranţi galbeni, 1280

Yersinia enterocolitica, 1483

Forţele Yin şi Yang, 5, 244-245

yoga, 28, 82, 1278-1279, 1362

Cea mai tânără ştiinţă, The (Thomas),

50

yucca, 1657-1658

Yungborn, 41 de ani

Z

Zang Fu, 245 zeaxantina, 603t

Sindromul Zellweger, 124, 128

zinc, 203, 207t, 520, 898

pentru acnee vulgaris/acnee conglobata, zinc 1158-1159 (Continuare)

pentru detoxifiere/tratament cu alcool, 1183 ca antioxidant, 894

pentru tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie (ADHD), 1255

pentru cataractă, 1793

pentru displazia cervicală, 1289-1290

pentru boala Crohn (CD), 1541

pentru depresie, 1169, 1175

pentru managementul diabetului, 1336

pentru epilepsie/tulburări convulsive, 1360, 1363 pentru infertilitate feminină, 1505

Analiza minerală a părului pentru, 152

pentru hepatita C, 1412

pentru virusul herpes simplex, 1420

pentru HIV/SIDA, 1432b

pentru diaree infecţioasă, 1485, 1488

pentru boala inflamatorie intestinală (IBD), 1547 pentru degenerescenta maculară, 1583

pentru infertilitatea masculină, 1527-1528, 1530

pentru osteoartrita (OA), 1656, 1658

pentru osteoporoză, 1671

zinc (continuare)

pentru otita medie, 1682

pentru boala ulcerului peptic, 1705, 1707

pentru boala parodontala, 1712-1713

pentru sindromul premenstrual (PMS), 1744, 1747

pentru artrita reumatoidă (RA), 1775

pentru rozacee, 1787

niveluri superioare sigure de aport, 903t raporturi zinc/cupru, 201

Zingiber officianalis (ghimbir), 252, 1149-1151, 1623

activitate antibiotică, 1149 efecte anticancerigene, 1149 efecte antioxidante, 1148 efecte antiulceroase, 1149 proprietăți cardiotonice și hipotensive, 1148-1149

compoziție chimică, 1147, 1148f efecte de scădere a colesterolului și hepatice, 1148 descriere, 1147 dozare, 1151 interacțiuni medicamentoase, 1152

Zingiber officianalis (Continuare) efectele asupra musculaturii netede gastrointestinale, 1149 istorie și utilizare populară, 1147-1148 pentru tulburări inflamatorii, 1151 pentru menoragie, 1612 pentru migrene, 1621 pentru rău de mișcare, 1149-1148 pentru utilizare, 1150111501 pentru vomă și vărsături osteoartrita (OA), 1656 pentru boala ulcerului peptic, 1706 farmacologia, 1148-1149 trombocite și fibrinoliză, efecte asupra, 1148 metabolismul prostaglandinelor și leucotrienelor, efecte asupra, 1148

pentru artrita reumatoidă (RA), 1777 proprietăți termogenice, 1149 toxicologie, 1151-1152

Zizyphifructus (prune jujube), 1218 Zoloft, 290 zona terapie, 47

zonula occludins (ZOI), 169

Scala de autoevaluare a lui Zung, 1381

atent la observarea efectelor secundare, care pot fi periculoase. Medicul poate încuraja pacientul să sune în orice moment dacă apar efecte secundare.24

Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. Viteza de sedimentare a eritrocitelor și boala coronariană: Studiul de urmărire epidemiologică NHANES I. J Clin Epidemiol. 1995;48:353-361.

P APLICAȚIE CLINICĂ

Testul Fantus a fost descris pentru prima dată de JB Fantus în 1936.4 A fost folosit inițial pentru diagnosticarea epuizării de sare și apă și pentru diagnosticul diferențial al

edemului.5 Cu toate acestea, acest test s-a dovedit a fi deosebit de util pentru monitorizarea aportului de sodiu la persoanele cu tulburări de tensiune arterială, inclusiv hipotensiune şi hipertensiune arterială.

Din 1904, când Ambard şi Beaujard6 au implicat pentru prima dată sarea ca un factor major în patogeneza hipertensiunii, opiniile şi datele contradictorii au confundat această problemă. În 1944, Kempner7 a publicat un articol clasic care descrie tratamentul eficient al hipertensiunii esenţiale folosind o „Dietă cu orez" cu restricţii de sare. Multe studii au demonstrat ulterior eficacitatea dietelor cu restricţii de sare în tratarea hipertensiunii.8-12 Există acum dovezi substanţiale că sodiul singur nu creşte tensiunea arterială aşa cum se credea anterior, ci mai degrabă că clorura joacă, de asemenea, un rol important în creşterea tensiunii arteriale atunci când este consumată ca clorură de sodiu, sau sarea de masă comună nu a avut acelaşi efect ca şi bicarbonatul de sodiu.13,14. clorura de sodiu.

Testul Fantus este un test indirect pentru sodiu şi măsoară de fapt concentraţia ionilor de clorură. Având în vedere că aportul de clorură de sodiu, mai degrabă decât ionul de sodiu singur, este un factor semnificativ în creşterea volumului sanguin şi creşterea tensiunii arteriale, testul Fantus poate fi mai util din punct de vedere clinic decât testele directe pentru sodiu urinar atunci când se gestionează hipertensiunea sau retenţia de lichide.13,14.

Utilitatea clinică a limitării sării este evidentă; cu toate acestea, atunci când se gestionează hipertensiunea arterială cu restricţie de sare, apar două dificultăţi.15 În primul rând, restricţia eficientă a sării este dificil de menţinut din cauza prevalenţei alimentelor foarte sărate, în special în alimentele preparate şi preparate.

În al doilea rând, sarea trebuie limitată la niveluri destul de scăzute pentru a fi eficientă în tratamentul hipertensiunii arteriale. Clorura de sodiu, măsurată în termeni de sodiu, trebuie limitată la aproximativ 3 g/zi, în comparaţie cu 12 până la 27 g de sodiu pe zi consumate în mod obişnuit în dieta occidentală tipică.

Deoarece testul Fantus este un test simplu şi ieftin în cabinet, acesta poate fi utilizat eficient pentru a monitoriza consumul de sare acolo unde prelevarea frecventă de probe este utilă în gestionarea dietelor cu restricţii de sare. Restricţia de sare poate fi terapeutică în mai multe tulburări, inclusiv hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă congestivă, sindrom premenstrual, edem şi tulburări renale cronice.

Testul Fantus este, de asemenea, util în monitorizarea aportului de sare în condiţii clinice în care aportul limitat de clorură de sodiu poate fi un factor agravant, cum ar fi boala Addison, hipotensiunea posturală, sindromul de oboseală cronică şi depleţia de sodiu (vezi Caseta 13-1). O altă utilizare a testului Fantus este în identificare

P INTRODUCERE

Procentul de persoane cu alergii sau sensibilităţi alimentare este necunoscut deoarece multe persoane nu îşi atribuie simptomele alimentelor pe care le consumă. În 2004, s-a estimat că 6% dintre copii şi 4% dintre adulţi din America au avut alergii alimentare

mediate de imunoglobulina E (IgE)* 1 2 3 şi că 20% din populaţie şi-a modificat dieta din cauza reacţiilor adverse la alimente. trebuie să mănânce, inclusiv:

1. Reacţii psihologice la alimente (prin exorfine sau aversiuni alimentare)

2. Reacţii toxice la alimente (intoxicaţii alimentare sau alimente contaminate)

3. Reacţii mediate imun la un aliment (hipersensibilitate de tip I, II, III sau IV)

4. Reacţie de intoleranţă alimentară (deficienţă enzimatică sau hipersensibilitate la o componentă sau aditiv alimentar)

Acest capitol se concentrează pe reacţiile mediate imun la alimente, denumite şi alergii alimentare.

Nomenclatura specifică utilizată pentru alergiile alimentare a fost definită în declaraţiile de poziţie scrise de comitetul de revizuire a nomenclaturii Academiei Europene de Alergie şi Imunologie Clinică (EAACI). Reacţiile alergice sunt definite ca o „reacţie de hipersensibilitate iniţiată de mecanisme imunologice."4 Aceasta include reacţii alimentare mediate de orice anticorp (IgE, IgG, IgA sau IgM), precum şi reacţii mediate celular (aşa cum se vede în dermatita de contact). de importanţă clinică, ci doar indică expunerea anterioară la alimente Dacă IgE este implicată în reacţie, termenul de alergie alimentară mediată de IgE este adecvat. mediată prin anticorpi IgG sau IgA ar fi definită strict ca „sensibilitate alimentară". Semnificaţia clinică a anticorpilor IgG şi IgA este încă dezbătută în comunităţile ştiinţifice şi medicale.6 Majoritatea practicienilor de medicină naturistă numesc reacţiile mediate de IgG şi IgA „alergii alimentare" deoarece reacţia este asociată cu un răspuns cu anticorpi. Alergiile alimentare vor fi definite aici ca orice răspuns la alimente care sunt mediate imun, inclusiv răspunsuri cu anticorpi (IgE, IgG, IgA şi IgM), precum şi reacţii alimentare mediate celular.

Discuţia despre definiţii se extinde şi la simptomele alergiilor alimentare. Comunitatea ştiinţifică defineşte de obicei simptomele alergiei alimentare ca fiind mediate de anticorpi IgE (reacţii de hipersensibilitate de tip I sau II). Tulburările asociate cu IgE includ hipersensibilitate gastrointestinală de tip imediat, sindrom de alergie orală, urticarie acută şi angioedem, rinită alergică, bronhospasm acut şi anafilaxie. Simptomele includ înroşirea pielii; urticarie; prurit al pielii, gurii sau gâtului; buzele sau pleoapele umflate; senzaţie de strângere a gâtului; respiraţie şuierătoare; dificultăţi de respiraţie; tuse; vărsături; sau diaree.7,8 Cele mai multe dintre aceste simptome apar imediat după consumul alimentelor ofensatoare. Reacţiile alimentare mixte IgE şi mediate celular citate în literatură includ dermatita atopică, 9-12 astmul bronşic, 13,14 esofagită eozinofilă 15'17 şi gastroenterita eozinofilă. boala,22 şi sindromul de enterocolită indusă de proteinele alimentare.23,24 Mulţi practicieni de medicină naturistă recunosc o gamă mai largă de tulburări şi simptome legate de alimente care pot

Există dovezi limitate care susţin utilizarea măsurătorilor de calciu şi magneziu din păr în diagnosticul clinic în acest moment.

Conţinutul de crom al părului este scăzut la diabeticii dependenţi de insulină20, deşi există multă suprapunere cu persoanele normale. Nivelurile de crom scad odată cu vârsta22, dar semnificaţia acestei schimbări rămâne necunoscută. Nivelul de crom al părului şi al ţesuturilor variază foarte mult în timpul sarcinii, fiind foarte ridicat în primele luni de sarcină normală şi ulterior scăzând. sarcină, dar scade la sfârşitul sarcinii.61 Creşterea aportului alimentar de crom a fost legată de creşterea valorilor cromului din păr,64 dar cromul suplimentar nu pare să modifice nivelul de păr.60,65.

p ÎNCĂRCARE TOXICĂ A MEDIULUI

Secolul al XX-lea, cu promisiunea sa de „a trăi mai bine prin chimie", ne-a adus o serie de boli legate de substanţele toxice chimice (denumite aici „boli de mediu"). Ne confruntăm cu noile diagnostice medicale de sindrom de clădire bolnavă (închisă)1,2 şi sensibilitate chimică multiplă,3-5 dintre care ambele sunt cunoscute a fi legate de supraexpunerea la contaminanţii din mediu. Ratele de astm, alergie, autism, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie şi tumori cerebrale din copilărie, obezitate şi diabet sunt toate în creştere vertiginoasă. Toate acestea au fost legate de povara crescândă a mediului care este suportată de toate persoanele. Acţiunea fiziologică primară a claselor majore de pesticide perturbă funcţia neurologică.6 Acţiunea fiziologică primară a solvenţilor este şi neurotoxicitatea7. Pe lângă faptul că sunt neurotoxici, aceşti compuşi sunt profund imunotoxici şi sunt adesea toxici şi pentru sistemul endocrin. Multe dintre efectele adverse ale acestor toxine de mediu par să fie secundare capacităţii lor de deteriorare mitocondrială.

Povara Toxica

În efortul de a identifica care este întreaga sarcină a substanţelor chimice de mediu în populaţia SUA, Centers for Disease Control (CDC) a efectuat o evaluare continuă a nivelurilor de substanţe chimice de mediu în populaţia SUA. Acest studiu în curs de desfăşurare utilizează mostre de laborator de la persoane implicate în Ancheta naţională de examinare a sănătăţii şi nutriţiei din anii 1999 până în 2000, 2001 până în 2002 şi 2003 până în 2004 (fiecare reprezentând aproximativ 2400 de persoane). În primul raport naţional privind expunerea umană la substanţele chimice din mediu,

Au fost măsuraţi 27 de compuşi diferiţi.16 Ei au testat prezenţa a 13 metale grele diferite, cotinină, şase metaboliţi diferiţi ai pesticidelor organofosforice (OP) şi şapte ftalaţi şi metaboliţii acestora. Nouă dintre metalele grele (inclusiv plumbul şi mercurul), trei dintre metaboliţii organofosforici şi trei dintre metaboliţii ftalaţi au apărut destul de omniprezent. Al doilea raport a fost publicat doi ani mai târziu şi şi-a extins aria de măsurare cu încă 89 de compuşi pentru un total de 116 substanţe chimice pentru anii 1999 şi 2000.17 Al doilea raport a inclus măsurători ale dioxinelor, furanilor, hidrocarburilor aromatice policiclice (HAP), erbicidelor, pesticidelor carbamate şi pesticidelor organofosforate (inclusiv pesticide organofosforate şi estrogeni) pesticide organoclorurate. Din cele 14 HAP măsurate (toate de la ardere), cinci au fost găsite omniprezent. În al treilea raport (2005), insecticidele piretroide au fost adăugate pe listă.18

În cel de-al patrulea raport, au fost măsuraţi 75 de compuşi noi, aducând marele total de xenobiotice măsurate la 212,19. Acest raport a inclus pentru prima dată nivelurile sanguine şi urinare de opt forme diferite de arsenic împreună cu mai mulţi solvenţi aromatici (un total de 30 de compuşi diferiţi). Acesta a fost, de asemenea, primul dintre rapoartele care au dat valori pentru mercur la adulţi, mai degrabă decât la tineri şi a arătat că majoritatea mercurului din sânge este mai degrabă organic decât elementar. S-au găsit în majoritatea acrilamide, trihalometani (din dezinfecţia apei), bisfenol A, ftalaţi, triclosan, difenil eteri polibromuraţi (ignifugă), benzofenonă din protecţie solară, perfluorocarburi din acoperiri antiaderente şi o mulţime de alte xenobiotice.

angajatorul. Expunerile non-profesionale sunt mai greu de documentat, dar în cabinetul de familie sunt adesea găsite a fi principalele

P EXERCIȚIU ÎN CONTEXT ISTORIC

Modelele de mişcare ale omului au necesitat întotdeauna mai mulţi parametri de fitness. Înţelegerea acestor modele istorice de mişcare oferă un context ghid în care să vedeţi exerciţiul. Deşi cercetarea în exerciţiu este esenţială de înţeles, fără un context de ghidare poate fi dificil să se ofere o prescripţie adecvată de exerciţii. Privind mişcarea prin prisma evoluţiei umane, credem noi, oferă cadrul de referinţă necesar pentru a înţelege cum să folosiţi mişcarea ca medicament.

Exerciţiile cu durată mai lungă de intensitate mai mică au constituit cea mai mare parte a activităţii umane timpurii.3-5 Mersul pe jos a fost principalul mijloc de mişcare timp de milioane de ani. Oamenii timpurii mergeau cea mai mare parte a zilei şi făceau asta în fiecare zi. Supravieţuirea lor depindea de asta. Cercetările sugerează că Homo sapiens timpuriu căutând hrană în câmpiile Africii acoperea o gamă de peste 10 mile zilnic transportând arme, vânat şi unelte.3'6 Analiza vânătorilor-culegători moderni confirmă acest grad de activitate pe jos.

În plus faţă de această activitate de intensitate mai mică, supravieţuirea a depins şi de o activitate de intensitate mai mare şi durată mai scurtă. Sprintul departe de pericol sau după vânatul sălbatic, precum şi ridicarea şi transportul erau esenţiale. Atât femeile, cât şi bărbaţii s-au angajat în aceste perioade de exerciţii mai anaerobe. Deşi în majoritatea culturilor femeile nu participau la vânătoare, ridicau şi transportau lemne, ajutau la construirea de adăposturi şi transportau bebeluşi. Copilul mediu a fost transportat aproape 1.000 de mile în primii 2 ani de viaţă în culturi mai tradiţionale.4 * Activităţile mai intense de vânătoare, transport şi hrană au fost efectuate în ceea ce se numeşte „ritmul paleolitic”, unde activităţile mai intense au fost distanţate pe 2 până la 4 zile neconsecutive pe săptămână.4,6

Exerciţiile de intensitate moderată, la fel ca exerciţiile aerobice de astăzi, au fost, de asemenea, o parte din viaţă. Cu toate acestea, acest exerciţiu nu a luat forma unei alergări sau a unei alergări de agrement.

(Tabelele 37-1 şi 37-2). Cu toate acestea, pe măsură ce acest prag se apropie,

organismul nu mai poate mobiliza eficient sau eficient depozitele de grăsime pentru combustibil, iar un catabolism semnificativ al proteinelor devine din nou necesar pentru producerea de energie.17 *

În timpul hrănirii, conversia acizilor graşi în acetil coenzima-A (CoA) este reglată de disponibilitatea L-glicerol 3-fosfat.

apoi derivaţi în sinteza corpurilor cetonici.22

P APLICARE

Postul terapeutic se desfăşoară cel mai bine sub supraveghere într-o unitate de spitalizare. Astfel de facilităţi vor avea grijă să încheie o recuperare rapidă şi să supravegheze post-rapid, să monitorizeze valorile de laborator în lumina fiziologiei postului, să revizuiască imagistica după caz şi să demonstreze prudenţă atunci când se utilizează terapii adjuvante în timpul postului. Mai multe facilităţi există acum în Statele Unite, Canada, Anglia şi Australia, iar aceste centre respectă standardele de îngrijire şi principiile de etică stabilite de IAHP.15

Este important să recunoaştem că postul terapeutic poate fi văzut ca având trei etape sau faze. Postul în stadiul I (numit şi post timpuriu sau turbulent) durează până la 7 zile, deoarece organismul se adaptează la fiziologia postului cu simptomele comune ale deşeurilor celulare excesive sau ale eliminării încetinite - stare de rău, dureri de cap şi dureri musculare - care sunt în general tranzitorii, dar pot fi deconcertante. Doar cei mai capabili detoxifianţi genetic sau cei mai puţin toxici indivizi trec confortabil prin această etapă. După ce a trecut prin această perioadă, mai mult „mintea" decât „corpul" este cea care obsedează continuu să mănânce. Etapa II, sau postul echilibrat, este cea mai semnificativă etapă de post, deoarece remodelarea ţesuturilor favorizează vindecarea. Poate dura de la săptămâni la luni. Pacienţii experimentează adesea una sau mai multe „crize de vindecare" (unde afecţiunile/simptomele cronice devin acute) şi/sau trec prin reacţii de detoxifiere mai puţin semnificative. Postul în stadiul III este adesea numit post de epuizare (sau pur şi simplu „foame"), deoarece organismul nu mai poate mobiliza efectiv sau eficient depozitele de grăsime. Deşi multe texte vechi se referă la „post până la finalizare" (adică, epuizarea rezervelor de nutrienţi), această practică este acum neobişnuită şi de obicei nu este necesară,79 deoarece postul în serie după o realimentare adecvată pare a fi o alternativă mai sigură.

Când postim, recreăm apariţia naturală a strămoşilor noştri, când o „primăvară târzie" însemna rezerve de hrană epuizate, urmată de post neintenţionat în timp ce aşteptăm ca zăpada să se topească şi noii lăstari să se ridice pentru a se întreţine. Astăzi, postul terapeutic voluntar şi asistat oferă oportunitatea de a mobiliza sau dezlipi straturile adaptărilor noastre structurale şi funcţionale din interiorul şi între celule care nu mai sunt necesare sau benefice. Prin urmare, la fel ca o ceapă care poate avea o vânătaie superficială, în timpul unui post, corpul „cură ceapa" prin deconstruirea contrafortului („boala") înapoi la un nucleu vital sănătos sau fundaţie pe care se poate construi sănătatea. Astfel, o dietă care

promovează sănătatea este esenţială pentru creşterea şi menţinerea vindecării şi, în plus, chiar şi cu posturi anuale mai scurte, permite mai puţine simptomatologie şi capacitatea de a-şi păstra vitalitatea pe tot parcursul anului.59

P ISTORIE

Şcoala homeopată de medicină a fost fondată de un medic german, Samuel Hahnemann. El şi-a câştigat deja o reputaţie în chimie şi medicină, după ce a formulat o formă solubilă de mercur şi a dezvoltat o metodă mai sigură pentru utilizarea acestuia şi a scris o serie de lucrări despre farmacologie, igienă şi sănătate publică, toxicologie industrială şi psihiatrie. Tratatul său despre otrăvirea cu arsen (1786) este considerat încă de autoritate. Un scriitor prolific, Hahnemann a colectat, compilat, revizuit şi editat cunoştinţele farmacologice existente. Lucrarea a fost bine primită de profesia medicală a vremii. Hahnemann a fost unul dintre cei mai instruiţi oameni ai generaţiei sale în medicină, chimie şi farmacologie, ceea ce a făcut ca criticile sale ulterioare la adresa medicinei să fie cu atât mai semnificative.* 1

Deziluzionat de teoriile şi practica medicinei din secolul al XVIII-lea, Hahnemann s-a retras din practică în 1782 şi şi-a petrecut următorii 14 ani câştigând o existenţă slabă făcând cercetări chimice; scris; şi traducerea lucrărilor în engleză, franceză, italiană şi latină. El a scris despre timpul său de practică:

Mi-a fost dureros să bâjbâi în întuneric, ghidat doar de cărţi în tratamentul bolnavilor. A prescrie după cutare sau cutare concepţie (fantezică) asupra naturii bolilor, substanţe care nu datorau decât simplei opinii locul lor în materia medicală;

Am avut scrupule conştiincioase în a trata stările morbide necunoscute ale semenilor mei suferinzi cu aceste medicamente necunoscute care, fiind substanţe puternice, pot, dacă nu sunt tocmai potrivite (şi cum ar fi putut medicul să ştie dacă sunt potrivite sau nu, văzând că acţiunile lor speciale deosebite nu erau încă elucidate) să schimbe cu uşurinţă viaţa în moarte sau să producă noi afecţiuni şi boli cronice mai greu de îndepărtat decât bolile originare.

În lupta sa de a determina o bază de încredere pentru terapie, el a fost tulburat de incapacitatea sa de a oferi îngrijiri medicale pentru bolile acute chiar şi ale propriei sale familii în creştere. În 1790, în timpul traducerii Materia Medica a lui William Cullen (un medic scoţian), el a adăugat o notă de subsol care nu era de acord cu concluziile lui Cullen conform cărora baza eficienţei scoarţei de chinonă au fost calităţile sale amare şi astringente. Cinchona officinalis (coarta peruana), din care este derivat chinina, era cunoscuta ca fiind eficienta clinic in malarie si febra intermitenta (pe atunci numita ague). El a susţinut că acolo

*Nota editorului: Dorim să mulţumim contribuţiile fundamentale la acest capitol, aşa cum au fost scrise iniţial de Robert Barry, ND, în prima şi a doua ediţie, şi actualizate de Doug Lewis, ND, pentru a treia ediţie a Textbook of Natural Medicine.

p TEHNICI DE HIDROTERAPIE

Diversele moduri în care apa poate fi aplicată pe corpul uman în mod terapeutic sunt limitate doar de imaginaţia medicului. JH Kellogg, în tratatul său aparent exhaustiv despre hidroterapie2, a dedicat 541 de pagini descrierii tehnicilor de hidroterapie.

Comprese

Compresele sunt de patru tipuri de bază: calde, reci, încălzitoare şi alternante calde şi reci. Fiecare este aplicat folosind o cârpă sau alt material de compresie, care este stoarsă la cantitatea dorită de umiditate şi apoi aplicată pe orice suprafaţă a corpului. O singură compresă constă numai din straturi de material umed, în timp ce o compresă dublă este aceea în care pânza umedă este acoperită complet de material uscat, de obicei lână, care acţionează pentru a preveni răcirea prin evaporare sau radiaţie.

şi a „simţit" ceea ce nu era în regulă. Hutton a descris informaţiile obţinute de la un dezator de oase ca „a scoate nişte prada din

tabăra filistenilor."15

Chiropractica

DD Palmer, „fondatorul" al chiropracticii „a redescoperit" principiul „pierderii tonusului nervos" într-o revelaţie a unui prieten decedat, dr. Atkinson, şi a restabilit această metodă de vindecare. DD Palmer şi fiul său, BJ Palmer, „dezvoltatorul" chiropracticii au adăugat una dintre cele mai colorate pagini istoriei tratamentului manipulativ.

*Referinţe 7, 10, 11, 13, 16, 18-26.

*Acest capitol se bazează pe o versiune anterioară a lui Leon Chaitow, ND, DO.

*Pentru o evaluare incredibilă a diferitelor tipuri de personalitate umorală în ceea ce priveşte trăsăturile de personalitate, vă rugăm să vizitaţi următorul site web pentru informaţii suplimentare: http://www.intraspec.ca.

^Uneori febra fiziologică coincide cu astfel de tulburări, dar conform Profetului Muhammad (pacea fie asupra lui) acest tip de febră „constituie o curăţire spirituală profundă care face ca „păcatele să cadă ca frunzele vărsate dintr-un copac". Aceste febre ard impurităţile la nivelul sufletului."31 / „În vremurile antice şi premoderne, oamenii au văzut valoarea practică a filozofiei ca un ghid pentru a trăi... Dar apoi, la începutul anilor 1980, filosoful german Gerd Achenbach a decis să reînvie practica veche şi onorata de timp şi şi-a oferit serviciile ca un filozofic pentru a-şi rezolva problemele filozofice 1982, Achenbach a fondat Societatea pentru Praxis Filozofică pentru a stabili consilierea filozofică ca o profesie Praxis este un cuvânt grecesc care înseamnă aplicarea practică a unei ramuri de învăţare - în acest caz, filozofia - pentru a rezolva problemele vieţii în astrologia şi consilierea greacă clasică, Praxis se referă, de asemenea, la o carieră sau o carieră specială consiliere filozofică Pentru mai multe informaţii despre această tehnică de consiliere, vezi Osborn.29

*Acesta a făcut parte dintr-o declarație făcută de dr. Paul Bergner într-o corespondență prin e-mail adresată unui solicitant cu privire la problema medicamentului Unani.35

p CHIRURGIE

Chirurgia este primul tratament în aproximativ 75% dintre cazurile de cancer. În unele cazuri, intervenția chirurgicală se face diagnostic sub forma unei biopsii, dar cel mai adesea se face cu intenție curativă. În stadiile ulterioare ale bolii, intervenția chirurgicală poate fi destinată doar să reducă volumul a

tumoră sau pentru a îndepărta o obstrucție sau o leziune dureroasă. Dintre toate

tratamentele convenționale disponibile, chirurgia are cel mai mare poten

pentru vindecare adevărată. Dacă este posibil să se elimine tot țesutul canceros și celulele stem asociate cu margini adecvate fără tumori înainte ca tumora să fi avut timp să metastazeze, atunci un pacient poate fi considerat cu adevărat „vindecat". Cea mai mare dificultate este de a determina dacă toate celulele maligne au fost complet îndepărtate. O tumoare de 1 cm are mai mult de 1 miliard de celule. Grupurile de celule sau micrometastazele sunt atât de mici încât sunt imposibil de detectat prin metodele actuale. Prin urmare, este imposibil să spunem cu certitudine că „am primit totul" și tot ceea ce se poate spune cu certitudine este că „am îndepărtat toate semnele vizibile ale țesutului bolnav". Un test mai nou pentru celulele tumorale circulante s-a dovedit a avea o anumită valoare predictivă pentru riscul de recidivă.8

Beneficiile îndepărtării chirurgicale a tumorii vin cu riscul de complicații. Cele mai frecvente probleme potențiale întâlnite în perioada chirurgicală și postoperatorie includ sângerări, reacții de anestezie, infecții, cheaguri de sânge, diseminarea celulelor canceroase în timpul procedurii, suprimarea imunității mediate celular,9 * * * * și deteriorarea nervilor sau țesuturilor din apropiere în timpul intervenției chirurgicale. Aderențele postchirurgicale pot provoca diverse complicații, cum ar fi sechele tardive și pot duce la necesitatea unor intervenții chirurgicale suplimentare pentru eliberarea aderențelor în cazul în care acestea provoacă obstrucție intestinală. Alte complicații potențiale variază în funcție de localizarea tumorii, țesuturile implicate și calificarea chirurgului.

P STRESS: O VIZIUNE SĂNĂTOSĂ

Părintele cercetării moderne a stresului a fost Hans Selye. După ce a petrecut mulți ani studiind acest subiect, Selye a dezvoltat informații valoroase despre rolul stresului în boală. Potrivit lui Selye, stresul în sine nu ar trebui privit într-un context negativ. Nu factorul de stres determină răspunsul; în schimb, reacția internă a individului este cea care declanșează răspunsul. Această reacție internă este foarte individualizată. Ceea ce o persoană poate experimenta ca stres, următoarea persoană poate vedea cu totul diferit. Selye și-a rezumat probabil punctul de vedere cel mai bine în următorul pasaj din cartea sa Stresul vieții2:

Nimeni nu poate trăi fără să experimenteze un anumit grad de stres tot timpul. S-ar putea să credeţi că numai bolile grave sau vătămările fizice sau mentale intense pot provoca stres. Acest lucru este fals. Traversarea unei intersecţii aglomerate, expunerea la curent sau chiar bucuria pură sunt suficiente pentru a activa într-o oarecare măsură mecanismele de stres ale corpului. Stresul nu este neapărat rău pentru tine; este si condimentul vietii, pentru orice emotie, orice activitate provoaca stres. Dar, desigur, sistemul dumneavoastră trebuie să fie pregătit să o accepte. Acelaşi stres care îmbolnăveşte o persoană poate fi o experienţă revigorantă pentru altul.

*Versiunea originală a acestui capitol într-o ediţie anterioară a fost retipărită cu permisiunea de la Alternative Medicine Review 1997;2:48-56.

P METABOLISMUL

Proprietăţi chimice

Borul elementar a fost izolat pentru prima dată în 1808. Este primul membru (numărul atomic 5) al familiei de elemente metaloide sau semiconductoare, inclusiv siliciu şi germaniu, şi este singurul nemetal al elementelor din grupul IIIA. La fel ca şi carbonul, borul are tendinţa de a forma legături duble şi macromolecule.16 Borul, ca acid boric, acţionează ca un acid Lewis, acceptând ioni de hidroxil (OH-) şi lăsând un exces de protoni.17 Deoarece borul se formează cu compuşi organici care conţin grupări hidroxil, el interacţionează cu zaharuri şi polizaharide, adefladoxină, fosfati, fosfati, vininozină, ribozină acid dehidroascorbic şi nucleotid piridinic.18 Având în vedere afinitatea borului pentru grupările hidroxil, este posibil ca acesta să interacţioneze cu glicoproteinele şi glicolipidele găsite în membranele celulare. Studiile pe animale au susţinut rolul borului în menţinerea structurii şi funcţiei membranei celulare, privarea de bor provocând modificări patologice atât la peştele zebra, cât şi la broaşte.19 Magneziul alimentar şi acizii graşi esenţiali, ambii implicaţi în funcţia membranei celulare, influenţează, de asemenea, răspunsul la privarea de bor, oferind un sprijin suplimentar pentru un rol pentru bor. De exemplu, într-un studiu pe animale, sa constatat că privarea de bor modifică comportamentul animalului în moduri care au fost modificabile prin variarea compoziţiei acizilor graşi din dietă şi invers, posibil prin modificarea fluidităţii membranelor celulare.20

SEMNE ŞI SIMPTOME DE DEFICIENTĂ P

Informaţiile despre deficitul de bor sunt limitate, în special la oameni. Se crede că aportul insuficient de bor devine evident doar atunci când organismul este stresat într-o manieră care sporeşte nevoia de acesta. Atunci când dietele animalelor şi oamenilor sunt manipulate pentru a provoca deficienţe funcţionale în nutrienţi precum calciu, magneziu, vitamina D, acizi graşi esenţiali şi metionină, apar un număr mare de răspunsuri la borul alimentar. se îmbunătăţeşte brusc la aproximativ 8 zile după introducerea suplimentării cu bor.9 Dovezile indică faptul că hemodializa are ca rezultat o scădere excesivă a borului seric în comparaţie cu martorii.38 Deşi ureea din sânge nu este deloc

p TOXICOLOGIE

Deşi borul este potenţial toxic pentru toate organismele şi, deoarece acidul boric şi boraxul a fost folosit ca pesticid şi conservant alimentar, animalele superioare de obicei nu acumulează bor din cauza capacităţii lor de a-l excreta rapid.17 18 * * Cazurile autentificate de otrăvire la om au fost puţine şi au fost în principal rezultatul ingerării accidentale de produse de uz casnic care conţin insecticide borati sau cantităţi mari de borati de uz casnic. acid în tratamentul arsurilor.76

Utilizarea necorespunzătoare a antisepticelor care conţin acid boric este încă una dintre cele mai frecvente cauze ale accidentelor toxice la nou-născuţi şi sugari. Deoarece acidul boric este uşor absorbit prin pielea deteriorată, nu trebuie aplicat local pe rănile extinse.21

La animale, s-a demonstrat că expunerea pe termen lung la bor cu nivel scăzut determină creşterea redusă, tulburări cutanate şi suprimarea funcţiei sistemului reproducător masculin.77 Studiile au indicat că rozătoarele masculi au dezvoltat atrofie testiculară cu expunerea alimentară la acid boric peste 4500 ppm şi au scăzut motilitatea spermatozoizilor la toate nivelurile de expunere peste 1000 ppm78.

Oamenii cărora li s-au administrat 100 mg de bor intravenos sau 270 mg de acid boric pe cale orală nu au raportat disconfort şi nu au prezentat semne evidente de toxicitate.79,80 Nu s-a demonstrat că apa de băut cu concentraţii mari de bor în Turcia cauzează efecte nefaste la oamenii expuşi de-a lungul mai multor generaţii. iritaţia ochilor.82 Un rezultat fatal a fost raportat după ingestia a 1 g de acid boric de către un copil; cu toate acestea, adulţii au supravieţuit unui aport acut de aproape 300 g.83 Consiliul pentru alimentaţie şi nutriţie al Institutului de Medicină a stabilit un nivel de aport superior tolerabil pentru bor de 20 mg/zi pentru adulţii peste

18 ani şi doar 6 mg pentru copiii cu vârsta între 1 şi 3 ani.84 Un autor a sugerat că concentraţia plasmatică sau serică

Traţii mai mari de 300 ng/mL indică un aport peste ceea ce este necesar pentru a preveni deficienţa, în timp ce niveluri mai mari de 1 mcg/mL indică toxicitate.

Borul poate avea, de asemenea, potenţialul de toxicitate în timpul sarcinii. Un studiu efectuat pe o populaţie de nou-născuţi expuşi la niveluri normale de bor din mediu în timpul sarcinii a constatat o relaţie negativă între activitatea dezhidratazei acidului 8-aminolevulinic din sângele întreg şi nivelul de bor placentar. Acest lucru este cu siguranţă îngrijorător, având în vedere efectele neurotoxice cauzate de inhibarea de către plumb a aceleiaşi enzime.85

Semnele şi simptomele obişnuite ale toxicităţii acute a borului (în mare parte bazate pe date pe animale) includ greaţă, precum şi vărsături şi diaree de culoare albastru-verde.8,83 Alte simptome observate la expunerea acută sunt durerea abdominală, o erupţie eritematoasă care implică atât pielea, cât şi membranele mucoase, stimularea sau

*Acest capitol este dedicat memoriei Dr. Max Wolf, părintele terapiei cu enzime sistemice, precum şi Dr. Karl Ransberger, care a validat şi comercializat terapia cu enzime sistemice,

făcând-o un tratament foarte acceptat la nivel mondial pentru o mare varietate de boli şi leziuni sistemice.

Autorul doreşte să-şi exprime aprecierea profundă în scrierea acestor două capitole Enzimatice, pentru cooperarea următorilor cercetători din Statele Unite, Germania, Republica Cehă şi alte ţări din Europa de Est: Dr. Barry Ritz, Dr. Winfried Miller, Dr. Claudia Loyall, Dr. Zinovij Masinovsky, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Michaela Lysikova, Dr. Michaela Murrayen, Dr. Joseph Pizzoraren, Dr. Hood.

*La 6 februarie 2004, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a emis o interdicţie privind vânzarea suplimentelor alimentare care conţin efedra. Această interdicţie a fost finalizată pe 12 aprilie 2004. FDA a luat această decizie pe baza studiilor clinice şi a evenimentelor adverse. Suplimentele alimentare care conţin alcaloizi de efedrină, ca şi alte simpatomimetice, cresc tensiunea arterială şi măresc ritmul cardiac. FDA credea că produsele pe bază de efedrină expun utilizatorii la mai multe riscuri, inclusiv consecinţele unei creşteri susţinute a tensiunii arteriale (de exemplu, boli sau răni grave, inclusiv accident vascular cerebral şi atac de cord care pot duce la deces). A existat, de asemenea, un risc de creştere a morbidităţii şi mortalităţii din cauza agravării insuficienţei cardiace şi a efectelor proaritmice la indivizii susceptibili.

şi s-a dovedit a avea un succes remarcabil în reducerea simptomelor de jet lag.10 Într-una

studiu precoce dublu-orb, controlat cu placebo, 20 de voluntari sănătoşi (8 femei,

12 bărbaţi; 28 până la 68 de ani) care se angajează în zboruri aeriene pe distanţe lungi în cinci fusuri orare au fost invitaţi să participe pentru a explora efectele melatoninei asupra simptomelor lor de jet lag. Subiecţii au fost repartizaţi aleatoriu la 5 mg de melatonină sau placebo timp de trei zile înainte de zborul lor de plecare (Londra către Noua Zeelandă) şi în timpul zborului între orele 10:00 şi 12:00, ora locală, precum şi timp de trei zile după sosirea lor între 10:00 şi 12:00. Conform rezultatelor testării la scară analogă vizuală (VAS), cei care au utilizat melatonină au avut mai puţine simptome generale de jet lag în ziua 10 (scor mediu 2,15) faţă de placebo (3,40; P <0,01). Mai mult, grupul cu melatonină a experimentat un model de adaptare mai bun în ceea ce priveşte modelul de somn, oboseala în timpul zilei şi nivelurile normale de energie decât grupul placebo (P <0,05).11 Deşi acest ultim studiu a sugerat un model optim de timp pentru utilizarea melatoninei într-un zbor spre est, un alt autor a remarcat că ora de culcare ar putea să nu fie un moment ideal pentru a folosi melatonina într-un zbor cu şase zone de timp mai puţin spre vest. El a sugerat să se folosească o doză mai mică de melatonină (0,5 mg) în zborul spre vest, mai târziu, seara, deoarece „melatonina are cele mai puţine efecte de schimbare a fazei atunci când se suprapune cu secreţia endogenă.”12

p APLICAȚII CLINICE

P DOZARE

Doza de alimente şi suplimente probiotice se bazează exclusiv

în funcţie de numărul de organisme vii prezente în produs. Au fost obţinute rezultate de succes în studiile clinice folosind între

107 şi 1011 bacterii viabile pe zi.129.178.180 Interesant, se pare că într-un mediu de lapte trebuie administrate de 100 de ori mai puţine bacterii viabile decât într-un supliment liofilizat pentru a obţine un număr similar de bacterii vii în intestinul inferior.

Suplimente

Suplimentele sunt consumate cel mai bine în timpul meselor pentru a profita de alcalinitatea crescută a mediului gastric (care echivalează cu o supravieţuire mai mare a bacteriilor).181 O doză de 108 bacterii pe şedere este adesea menţionată în literatura de specialitate probiotice ca fiind cantitatea minimă de bacterii necesară pentru a produce efecte terapeutice. 108 bacterii viabile per doză.129,178,182 Cu toate acestea, majoritatea cercetărilor de succes probiotice au utilizat mai mult sau egal cu 10910 bacterii per doză.

Concentraţia minimă de bacterii probiotice necesară pentru a obţine efecte terapeutice pare să fie oarecum dependentă de tulpină, în sensul că pentru unele tulpini (de exemplu, L. reuteri MM53) 107 bacterii este o cantitate suficientă pentru a produce efecte benefice,178 în timp ce pentru alte tulpini, este nevoie de 109 bacterii viabile (de exemplu, L. rhamnosus GG, situaţia nefericită este dată de bacterii lyofilizate). greu de dat recomandări ferme de dozare, deoarece doza minimă efectivă pare să difere în funcţie de tulpină. Astfel, este cea mai bună practică să vă asiguraţi că suplimentele conţin bacterii în concentraţii mai mari sau egale cu 109 bacterii per doză, cu excepţia cazului în care cercetările au demonstrat că tulpina specifică conţinută în supliment este eficientă în cantităţi mai mici.

Prin urmare, doza de bacterii viabile administrată în forme suplimentare ar trebui să fie în general de 109 până la 1011 bacterii per doză. Dacă o formulare conţine mai multe tulpini, fiecare tulpină trebuie să fie prezentă în

Normalizarea permeabilităţii capilare

Antocianozidele au o activitate puternică de „vitamina P".6 Inclusă în efectele lor este capacitatea de a creşte nivelul intracelular de vitamina C şi de a reduce permeabilitatea capilară şi fragilitatea.6-8.

FORME P, SURSE, ABSORŢIE ŞI METABOLISM

Formele: Kn K2 şi K3

Formele cunoscute în prezent de vitamina K pot fi grupate în trei categorii: vitamina K| (un tip), vitamina K2 (14 tipuri) şi vitamina K3 (un tip) (Figura 1361). Vitaminele K1 şi K2 sunt solubile în grăsimi, în timp ce vitamina K3 este solubilă în apă.1 Din punct de vedere tehnic, numai vitamina K1 este recunoscută ca o adevărată vitamină, esenţială pentru bunăstarea omului şi a animalelor. Vitaminele K2 şi K3 pot fi derivate ca metaboliţi ai vitaminei K1 în diferite ţesuturi sau în tractul gastrointestinal la animale sau la oameni. Totuşi, pot exista multe situaţii clinice care pot beneficia de suplimentarea cu vitamina K2 (din dietă şi/sau

suplimente) sau de administrarea intravenoasă a vitaminei K3. Vitamina K3 orală este utilizată numai în hrana animalelor; pentru oameni, în prezent este permis numai în scopuri de cercetare.2

Structurile vitaminelor K1, K2 şi K3 sunt similare în ceea ce priveşte molecula lor de bază, numită menadionă (sau 2-metil-1,4-naftochinonă). Vitamina K3 este compusă pur şi simplu din molecula de bază menadionă (vezi Figura 136-1, C), în timp ce vitaminele K1 şi K2 conţin molecula de bază menadionă plus lanţuri laterale specifice care le disting după cum urmează3:

În plus faţă de miezul menadionei, vitamina K1 conţine un lanţ lateral de o unitate izopentenil nesaturată şi trei unităţi izopentil saturate (vezi Figura 136-1, A).

În plus faţă de miezul menadionei, fiecare membru al familiei vitaminei K2 conţine un lanţ lateral de lungime specifică, de la 1 la 14 repetări ale unităţilor izopentenil nesaturate (vezi Figura 136-1, B). Lungimea lanţului lateral determină numele fiecărui tip de vitamina K2, după cum urmează: MK-1 (cu 1 unitate), MK-2 (cu

2 unităţi), şi aşa mai departe, prin MK-14 (cu 14 unităţi). În această revizuire, înaintea numelor lor este adăugată o denumire K2, după cum urmează: K2 (MK-1), K2 (MK-2 până la MK-14) pentru a evita confuzia cu vitaminele K1 şi K3.

Vitamina K1 este hidrofobă, dar nu foarte lipofile, în timp ce toate formele de vitamina K2 devin din ce în ce mai lipofile pe măsură ce lungimea lanţurilor lor laterale creşte, ceea ce este relevant pentru ratele lor diferite de absorbţie şi metabolism.

În medie, se estimează că 80% până la 90% din aportul alimentar de vitamina K este de obicei derivat din vitamina K1, restul provenind din vitamina K2.4

P CONSIDERAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul eficient al acneei este o provocare clinică semnificativă. Suc

acest lucru poate fi obţinut numai prin aplicarea riguroasă şi cuprinzătoare

ţinerea intervenţiilor dietetice, nutriţionale şi botanice.

Dieta

Deşi există unele controverse cu privire la alimentaţie în etiologie

de acnee, există dovezi clare ale unei asocieri. În societăţile occidentale, acneea vulgară este o boală de piele aproape universală care afectează 79% din

95% din populaţia adolescentă. Printre bărbaţi şi femei mai în vârstă

peste 25 de ani, 40% până la 54% au un anumit grad de acnee facială şi

Ţara Galilor de Sud, o soluţie de ulei de arbore de ceai de 5% a demonstrat un ben similar

efecte eficiente ca 5% peroxid de benzoil în acnee, dar cu substanţe

*Pentru referinţe privind recomandările botanice, vezi capitolele 86 şi 97.

p CONSIDERAŢII GENERALE

Hiperplazia benignă de prostată (HBP) este al patrulea cel mai frecvent diagnostic la bărbaţii în vârstă.1 Mai mult de 50% dintre bărbaţii peste 50 de ani sunt afectaţi şi 90% dintre bărbaţi vor avea o prostată mărită până la vârsta de 80 de ani. Poate să apară progresia spre retenţie urinară, cu un risc însoţitor de infecţii recurente ale tractului urinar, calculi vezicii urinare şi ocazional insuficienţă renală. Opţiunile de gestionare pentru BPH includ exerciţii fizice, dieta săracă în grăsimi, medicamente suplimentare, terapii minim invazive şi chirurgie la prostată.

Cele mai frecvente simptome ale HBP sunt simptomele tractului urinar inferior (LUTS), cum ar fi urinarea frecventă, urgenţa de a urina, nicturia, fluxul urinar slab, golirea incompletă a vezicii urinare, încordarea la vid şi un flux intermitent. Un pacient poate avea mai multe simptome, dar poate fi deranjat în primul rând de unul singur. Cancerul de prostată, cancerul vezicii urinare, vezica hiperactivă, infecţiile tractului urinar, prostatita, strictura uretrală şi pietrele vezicii pot provoca, de asemenea, LUTS şi trebuie excluse înainte de a se pune diagnosticul de HBP.2

Obezitatea abdominală şi factorii genetici par să fie principalii factori de risc pentru dezvoltarea HBP, care pare să apară în familii. Dacă una sau mai multe rude de gradul întâi sunt afectate, o persoană prezintă un risc mai mare de a dezvolta această tulburare.1 Mărimea taliei, indicele de masă corporală şi creşterea greutăţii corporale par să crească volumul glandei prostatei.3

Hormoni şi hiperplazie benignă de prostată

Rolul androgenilor în dezvoltarea măririi prostatei este evident, datorită faptului că BPH nu se dezvoltă la bărbaţii care au fost castraţi înainte de pubertate şi, prin urmare, au niveluri foarte reduse de androgeni circulanţi. În plus, la bărbaţii cu HBP, s-a demonstrat că castrarea medicală sau chirurgicală duce la o reducere a volumului prostatei.4

Pentru ca testosteronul să aibă vreun efect asupra prostatei, acesta trebuie convertit în dihidrotestosteron (DHT) de către enzima 5-alfa reductază.5 DHT are un efect de două ori mai mare asupra prostatei decât testosteronul.6

Deşi nivelurile de testosteron scad odată cu vârsta, concentraţiile de DHT rămân similare cu cele ale bărbaţilor tineri în prostată, chiar dacă nivelurile serice sunt scăzute.4 DHT circulant, în virtutea concentraţiei sale plasmatice scăzute şi a legării strânse de proteinele plasmatice, are o importanţă diminuată ca androgen circulant care afectează creşterea prostatei.7

Majoritatea cercetărilor asupra BPH şi a tratamentului său farmaceutic s-au concentrat pe modularea DHT prin inhibarea enzimei 5-alfa reductazei. Alte cercetări interesante şi

acumulate au ilustrat efectele estrogenului sau, mai important, raportul estrogen:testosteron la bărbaţii în vârstă şi efectele asupra HBP.

La modelele animale, estrogenul a arătat modificări moleculare în prostata câinelui în vârstă.8 Dovezile sunt mai puţin clare la oameni. Estrogenii la bărbaţi sunt

Un instrument util de evaluare subiectivă pentru pacienţii cu HBP este Scorul Internaţional de Simptome de Prostată (IPSS). IPSS este o modificare

Pacienţii cu suspiciune de HBP ar trebui să fie supuşi analizei de urină cu tijă sau analizei de urină microscopice pentru a detecta infecţie şi hematurie, proteinurie, piurie, glicozurie şi cetonurie. Dacă o tija de urină este pozitivă, poate fi necesară o urocultură pentru a determina dacă LUTS al pacientului este independentă de HBP.

Antigenul specific de prostată

Deoarece simptomele HBP şi cancerul de prostată pot fi similare, măsurarea antigenului specific de prostată (PSA) este adesea folosită pentru a diferenţia BPH de cancerul de prostată. Studii recente arată că există niveluri ridicate de rezultate fals pozitive şi fals negative la testele PSA; prin urmare, beneficiile şi riscurile unui astfel de test trebuie discutate cu pacientul. Testarea PSA este unul dintre instrumentele utilizate pentru a evalua cancerul de prostată şi severitatea acestuia, împreună cu imagistica, densitatea PSA, stadializarea şi scorul Gleason. Acesta rămâne totuşi un test controversat, din cauza lipsei de specificitate, care poate duce la supradiagnostic şi

1. Federman DD. Ovar. În: Dale DC, Federman DD, eds. Medicina ştiinţifică americană. New York: Scientific American; 19973:111:9-3:111:10.

2. Downing I, Hutchon DJ, Poyser NL. Absorbţia acidului [1 2 3 4 5 6 7H]-arahidonic de către endometrul uman: diferenţe între ţesutul normal şi menoragic. Prostaglandine. 1983;26:55-69.

3. Stott PC. Rezultatul menoragiei: un studiu retrospectiv de caz şi control. JR Coll Gen Pract. 1983;33:715-720.

4. Stoffer SS. Tulburări menstruale şi insuficienţă tiroidiană uşoară: cazuri interesante care sugerează o asociere. Postgrad Med. 1982;72:75-82.

5. Chimbira TH, Anderson AB, Turnbull A. Relaţia dintre pierderea de sânge măsurată şi evaluarea subiectivă a pierderii de către pacienţi, durata sângerării, numărul de prosoape sanitare utilizate, greutatea uterului şi suprafaţa endometrială. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87:603-609.

6. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, et al. Pierderea de sânge menstrual: un studiu populaţional. Variaţie la diferite vârste şi încercări de a defini normalitatea. Acta Obstet Gynecol Scand. 1966;45:320-351.

7. Arvidsson B, Ekenved G, Rybo G, et al. Profilaxia cu fier în menoragie. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60: 157-160.